

Aus der Klinik für Gastroenterologie und
Interventionelle Endoskopie der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg

DISSERTATION

Outcome nach nicht kurativer endoskopischer Submukosadisektion
(ESD) von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt

Outcome after noncurative endoscopic submucosal dissection (ESD) of
early cancer in the gastrointestinal tract

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Noemi Anna Welsch

aus Rottweil

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abstrakt	V
Abstract	VI
1. Einleitung.....	1
1.1. Definition gastrointestinaler Frühkarzinome	2
1.2. Einteilung der neoplastischen Läsionen im Gastrointestinaltrakt	3
1.2.1. Die Paris-Klassifikation	3
1.2.2. Die Wien-Klassifikation	5
1.2.3. Einteilung der kolorektalen Läsionen in „Laterally spreading Tumors“	6
1.3. Indikation einer endoskopischen Therapie bei Frühkarzinomen	7
1.3.1. Ösophagus.....	7
1.3.2. Magen	8
1.3.3. Kolorektum	9
1.4. Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen	11
1.4.1. Die chirurgische Therapie.....	11
1.4.2. Die endoskopische Therapie	11
1.4.3. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR)	12
1.4.4. Die endoskopische Submukosadisektion (ESD).....	12
1.5. Komplikationen der ESD und ihre Therapie.....	15
1.6. Kriterien einer kurativen bzw. nicht kurativen ESD	16
1.7. Vorgehen nach einer nicht kurativen ESD	17
1.8. Outcome der ESD im Vergleich zur EMR.....	17
2. Fragestellung.....	19
3. Material und Methodik	20

4. Ergebnisse.....	23
4.1. Die ESD bei Läsionen mit maligner Histologie.....	23
4.2. Nicht kurative ESD bei Malignomen.....	24
4.3. Altersverteilung der Patienten nach nicht kurativer ESD	25
4.4. Geschlechterverteilung der Patienten nach nicht kurativer ESD	26
4.5. Organlokalisationen der nicht kurativen ESDs	27
4.6. Sedierung und Narkose bei Patienten mit nicht kurativer ESD	29
4.7. Eingriffsdauer der nicht kurativen ESDs	29
4.8. Die mediane resezierte Fläche der malignen nicht kurativen Läsionen.....	30
4.9. Komplikationen und ihre Therapien bei nicht kurativ resezierten Malignomen	31
4.10. Kriterien der nicht kurativen ESDs bei Malignomen.....	32
4.11. Histologien der nicht kurativ entfernten Malignome	34
4.12. Chirurgische Intervention nach nicht kurativer ESD bei Malignomen.....	36
4.13. Histologische Befunde nachoperierter Patienten	37
4.14. Vergleich zwischen der nachoperierten und der endoskopisch kontrollierten Patientengruppe.....	40
4.15. Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls nach nicht kurativer ESD	43
5. Diskussion	45
6. Zusammenfassung	50
7. Literaturverzeichnis	51
Eidesstattliche Versicherung	VII
Lebenslauf	VIII
Danksagung	IX

Abkürzungsverzeichnis

ESD	Endoskopische Submukosadisektion
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
WHO	Weltgesundheitsorganisation
JGCA	Japanische Gesellschaft für Magenkrebs
EUS	Endoskopischer Ultraschall
CT	Computertomographie
IQR	Interquartile range / Interquartilsabstand

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Anzahl aller durchgeführten ESDs pro Jahr von Juni 2007 bis August 2018.....	23
Abb. 2	Vergleich aller nicht kurativen ESDs pro Jahr vs. allen resezierten Malignomen.....	24
Abb. 3	Altersverteilung der Patienten mit nicht kurativer ESD bei Malignomen	25
Abb. 4	Geschlechterverhältnis der Patienten mit nicht kurativer ESD bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen	26
Abb. 5	Flow Chart Lokalisationen kurativer vs. nicht kurativer ESD bei Malignomen	27
Abb. 6	Sedierung und Narkose bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen	29
Abb. 7	Verteilungskurve der einzelnen resezierten Flächen	30
Abb. 8	Aufgetretene Komplikationen bei der nicht kurativen Resektion von Malignomen bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen	31
Abb. 9	Flow Chart nicht kurative Kriterien	33
Abb. 10	Histologische Befunde nachoperierter Patienten	37
Abb. 11	Flow Chart komplette Übersicht über die nicht kurativen ESDs.....	42

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Die Paris-Klassifikation der oberflächlichen gastrointestinalen Läsionen	4
Tab. 2	Die Wien-Klassifikation der gastrointestinalen Neoplasien	5
Tab. 3	Einteilung der kolorektalen Läsionen in „Laterally spreading Tumors“	6
Tab. 4	Anzahl aller resezierten Malignome pro Jahr im Verhältnis zu den nicht kurativ resezierten Malignomen	24
Tab. 5	Lokalisationen der nicht kurativen ESDs.....	27
Tab. 6	Vergleich der kurativen und nicht kurativen Resektionen von Malignomen	28
Tab. 7	Histologien und Lokalisationen der nicht kurativ resezierten Malignome	34
Tab. 8	Auflistung der durchgeführten Operationen nach nicht kurativer ESD.....	36
Tab. 9	Postoperativ tumorfrei vs. postoperativ Residuen	38
Tab. 10	Übersicht der Befunde nachoperierter Patienten nach nicht kurativer ESD	39
Tab. 11	Vergleich der nachoperierten Patientengruppe und der endoskopisch kontrollierten Patientengruppe.....	41
Tab. 12	Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorbefalls in Abhängigkeit der Anzahl der nicht kurativen Kriterien	44

Abstrakt

Einleitung: Die noch relativ junge aus Japan stammende Technik der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) nimmt eine immer wichtigere Bedeutung in der minimalinvasiven Therapie von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt ein. Die bisher hauptsächlich im asiatischen Raum publizierten Studien weisen hervorragende Ergebnisse auf, aber auch der Anteil der westlichen Studien wächst stetig. Leider kann eine erfolgreich durchgeführte ESD auch nicht kurativ sein. Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage in wie weit sich Patienten mit einer nicht kurativen ESD onkologisch nachbehandeln lassen sollten.

Material und Methodik: Die Studie wurde im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2018 am Asklepios Klinikum Hamburg Barmbek durchgeführt. In diese Studie wurden alle Patienten einbezogen, welche ein Frühkarzinom im GI-Trakt aufwiesen und mit einer ESD therapiert wurden. Als nicht kurativ wurden alle ESDs gewertet, die in der histopathologischen Aufarbeitung nicht kurative Kriterien aufwiesen. Zu diesen Kriterien zählten: eine Lymph- und Gefäßinfiltration (L1, V1), eine schlechte Differenzierung (G3/G4), eine inkomplette Resektion (R1-Situation) sowie Neoplasien, die die definierten Infiltrationstiefen überschritten. Für Adenokarzinome und Barrett-Karzinome des Ösophagus lagen diese bei $\geq 500 \mu\text{m}$, bei Adenokarzinome des Magens bzw. des Kolorektums lagen diese bei $> 500 \mu\text{m}$ bzw. $> 1000 \mu\text{m}$. Bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus galt bereits die submukosale Infiltration als nicht kuratives Kriterium.

Ergebnisse: Von den insgesamt 236 durchgeführten ESDs lag der Malignomanteil bei 63,1 % (n=149). Davon konnten 65,8 % der Frühkarzinomen kurativ reseziert werden. Die nicht kurative Resektionsrate lag damit bei 34,2 % (n=51/149). Insgesamt 58,8 % (n=30/51) der Patienten mit nicht kurativer ESD ließen sich onkologisch nachoperieren, 33,3 % (n=17/51) nahmen an einem engmaschigen endoskopischen Follow-up teil und 4 Patienten lehnten jede weitere Therapie ab. Postoperativ waren 53,3 % (n=16/30) der nachoperierten Patienten vollkommen tumorfrei. Nur in 46,7 % (n=14/30) der Patienten konnten Tumorresiduen nachgewiesen werden. Diese teilten sich wie folgt auf: Sieben Patienten hatten einen Residualtumor, fünf Patienten hatten Lymphknoten-Filiae und zwei Patienten hatten beides.

Diskussion: In der postoperativen Aufarbeitung der Resektate wurden in nur 46,7 % Tumorresiduen oder Lymphknoteninfiltrationen, nach einer nicht kurativen ESD mit anschließender onkologischer Nachresektion, festgestellt. 53,3 % der Patienten waren völlig tumorfrei. Um genau diese Patienten zukünftig vor einem unnötigen chirurgischen Eingriff zu bewahren, wären spezielle Kriterien wichtig, um das Risiko von Residuen und Lymphknotenmetastasen nach einer nicht kurativen ESD besser abschätzen zu können. Aufgrund der geringen Patientenzahl sind diese Ergebnisse allerdings noch nicht in den klinischen Alltag übertragbar, dafür wären deutlich größere und organbezogene Studien vonnöten.

Abstract

Introduction: Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a relatively new technique developed in Japan that is playing an increasingly important role in minor invasive procedures and therapies to remove early gastrointestinal cancer. While most published research studies come from Asia and have excellent results, studies from the western world continue to grow in numbers. Unfortunately, a successful ESD can still be noncurative. The aim of this study is to discover whether patients should undergo surgery after a noncurative ESD.

Materials and Methods: This study was undertaken at the Asklepios Clinic Hamburg Barmbek between June 2007 and August 2018. All patients in the study underwent an ESD because of the detection of early cancer in the gastrointestinal tract. Noncurative criteria of malignant tumors in the gastrointestinal tract are incomplete resected lesions (R1); tumors which infiltrated lymph nodes or the vascular system (V1, L1) or lesions with bad differentiation (G3/G4). Additionally, considerable were submucosal carcinomas that have infiltrated the submucosa more than the maximum infiltration depths; adenocarcinomas and barrett carcinomas in the esophagus of ≥ 500 μm ; adenocarcinomas in the stomach of > 500 μm ; and adenocarcinomas in the colorectum of > 1000 μm . In addition, squamous cell carcinomas of the esophagus were considered noncurative if they had infiltrated the submucosa already.

Results: Malignoma were found in 63,1 % (n=149) of 236 ESDs and of those 65,8 % had a curative resection. Thus, the noncurative resection rate was 34,2 % (n=51/149). Post noncurative ESD, 58,8 % (n=30/51) of the patients underwent a recommended surgery, 33,3 % (n=17/39) of the patients took part in an endoscopic follow-up treatment, and four patients rejected any follow-up therapy. Analysis of post-surgery resections showed no tumors were found in 53,3 % (n=16/30) of the patients. Among the remaining 14 cases (46,7 %) tumors were found seven patients had a residual, five had lymph node metastases, and two had both.

Discussion: The probability of detecting tumor residuals or lymph node metastasis after a noncurative ESD with required follow-up surgery was 46,7 %. In 53,3 % of patients no tumors were found post-surgery. The establishment of clear diagnostic criteria would mean patients could avoid undergoing additional, but needless, procedures. Such criteria would enable us to estimate the risk of developing residuals and lymph node metastasis after a noncurative ESD. Due to this study small sample size, the development of such criteria is unfortunately not yet transferable to clinical practice and further studies with larger sample sizes are recommended.

1. Einleitung

Die endoskopische Submukosadisektion (ESD) ist ein Verfahren, um Präkanzerosen und Frühkarzinome im Gastrointestinaltrakt kurativ zu reseziieren. Diese Technik wurde ursprünglich in Japan entwickelt, um Frühkarzinome im Magen zu entfernen (1-3).

Die Inzidenz der Magenkarzinome in der männlichen japanischen Bevölkerung ist deutlich höher im Vergleich zu Europäern (4, 5). Aus diesem Grund haben die Japaner Vorsorgestrategien und Screeningprogramme generiert, um Karzinome im Frühstadium zu detektieren. Diese Strategien führen dazu, dass die Zahl der in Japan neu diagnostizierten Magenkarzinome im frühen Stadium bei > 50 % liegt (6), während in Deutschland nur ca. 1/3 aller neu diagnostizierten Magenkarzinome in einem frühen Stadium detektiert werden. Einer der Gründe für die späte Entdeckung ist, dass Patienten mit einem Magenkarzinom erst spät und unspezifische Beschwerden haben und somit Frühkarzinome, nicht rechtzeitig detektiert und behandelt werden (5, 7).

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse der endoskopischen Submukosadisektion von Magenfrühkarzinomen (8, 9), wird diese Technik heutzutage auch für die Entfernung von Barrett-Neoplasien und Plattenepithelneoplasien des Ösophagus (10-12) sowie bei neoplastischen Läsionen im Kolon und Rektum angewendet (13-15).

Im Vergleich zur endoskopischen Mukosaresektion (EMR), liegt der große Vorteil der ESD in der en-bloc Entfernung von Neoplasien, die größer als 20 mm sind (1, 13, 16, 17). Die Resektion der Neoplasie an einem Stück gewährleistet eine exaktere histopathologische Analyse des Präparates durch einen Pathologen. Zusätzlich wird durch die Entfernung der Läsion an einem Stück das Rezidivrisiko verringert (9, 17).

Im asiatischen Raum finden sich die meisten Studien und eine größere Datenlage zu dem Thema Frühkarzinome und ihrer endoskopischen Entfernung mittels EMR bzw. ESD (8, 18, 19). In Europa ist die Studienanzahl diesbezüglich noch eher gering (20-22).

1.1. Definition gastrointestinaler Frühkarzinome

Frühkarzinome (T1) sind definiert als Läsionen, die bis in die Submukosa infiltrieren aber nicht über die Submukosa hinauswachsen (1, 23). Diese Frühkarzinome können in oberflächliche mukosal (T1a) und submukosal (T1b) infiltrierende Läsionen eingeteilt werden (24).

Um die genaue Tiefe der jeweiligen Infiltration zu definieren, wird die Mukosa und die Submukosa jeweils in drei Drittel geteilt. Wenn die Läsion nur das Epithel infiltriert (Carcinoma in situ), wird dieses als m1-Situation bezeichnet, wenn bereits die Lamina propria infiltriert ist, m2-Situation und wenn die Infiltration bis zur Muskularis mucosae reicht, wird dieses m3-Situation genannt. Wenn zusätzlich die Submukosa infiltriert ist, wird diese in ein oberes (sm1), ein mittleres (sm2) und ein tiefes Drittel (sm3) aufgeteilt (24-26).

Da Resektate, die mit Hilfe der ESD gewonnen wurden, histologisch nur die Mukosa und nie die gesamte Submukosa enthalten, ist eine sichere histologische Einteilung nur von der Mukosa möglich. Aus diesem Grund wird die Submukosainfiltrationstiefe zusätzlich in μm angegeben (26). Als maximale Infiltrationsgrenzen für eine sichere und kurative Entfernung der Läsion gilt eine Infiltration in die Submukosa im Magen von $\leq 500 \mu\text{m}$ und im Kolon von $\leq 1000 \mu\text{m}$ (27, 28). Für Adenokarzinome und Barrett-Karzinome des Ösophagus gilt eine maximale Infiltrationstiefe in die Submukosa für die kurative Entfernung von $< 500 \mu\text{m}$. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus dürfen die Submukosa noch nicht infiltrieren ($0 \mu\text{m}$), sondern maximal die Lamina propria mucosae (m2), um sicher kurativ endoskopisch entfernt werden zu können (29, 30).

Die Tiefeninvasion eines Karzinoms korreliert mit der Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit (31-35). Aus diesem Grund ist bei Frühkarzinomen, die nur oberflächlich infiltrieren d.h. nur in die Mukosa oder nur oberflächlich in die Submukosa, und deshalb eine sehr geringe Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit haben, eine endoskopische Resektion indiziert (1, 16, 36, 37).

1.2. Einteilung der neoplastischen Läsionen im Gastrointestinaltrakt

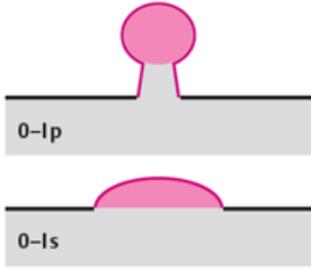
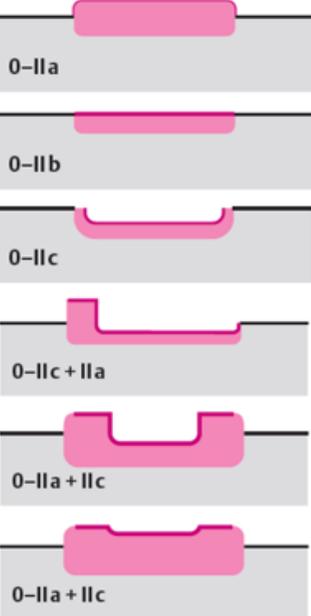
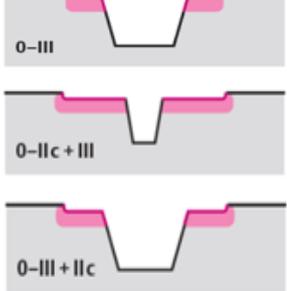
Für die Einteilung von neoplastischen Läsionen im Gastrointestinaltrakt ist die Morphologie, welche endoskopisch beurteilt werden kann, sowie die Histopathologie das entscheidende Kriterium. Die Paris-Klassifikation teilt oberflächliche Läsionen anhand der Makroskopie ein, die Wien-Klassifikation anhand der Histologie (26, 38-40).

1.2.1. Die Paris-Klassifikation

Die japanische Klassifikation von Magenfrühkarzinomen aufgrund ihrer oberflächlichen makroskopischen Wachstumsformen baut auf den Leitlinien der „Japanese Gastric Cancer Association“ (JGCA) auf. 2002 entwickelten japanische und westliche Endoskopiker und Pathologen, basierend auf diesen Grundlagen, die Paris-Klassifikation. Diese ermöglicht eine morphologische Einteilung der Neoplasien im gesamten Gastrointestinaltrakt (26, 38, 39).

Zur Abgrenzung zwischen den fortgeschrittenen Karzinomen nach Borrmann Typ 1-5 wurden die oberflächlichen Frühkarzinome als Typ-0 hinzugefügt (Tab. 1). Morphologisch werden drei Haupttypen vom Typ 0 unterschieden. Der Typ 0-I entspricht erhabenen polypoiden Läsionen mit Protrusion. Der Typ 0-II entspricht flachen, oberflächlichen Läsionen, die nicht polypoide sind, und der Typ 0-III bezeichnet ulzerierende Läsionen ohne polypoides Wachstum (26, 38):

Tab. 1 Die Paris-Klassifikation der oberflächlichen gastrointestinalen Läsionen

Makroskopie	Typ	Schematische Darstellung
Erhabene, polypoide Läsion mit Protrusion > 2,5 mm	0-I	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Gestieltte Läsion</i> - <i>Sessile Läsion</i> 	0-Ip 0-Is	
Flach, oberflächlich und nicht polypoide Läsion	0-II	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Flach-erhabene Läsionen</i> - <i>Läsion im Niveau</i> - <i>Eingesenkte Läsion</i> - <i>Erhabene Läsion mit zentraler Einsenkung</i> 	0-IIa 0-IIb 0-IIc 0-IIc + IIa 0-IIa + IIc 0-IIa + IIc	
Ulzerierend und nicht polypoide Läsion	0-III	
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Exkavierte Läsion</i> - <i>Ulzerierte Läsion</i> - <i>Ulzerierte und eingesenkte Läsion</i> 	0-III 0-IIc + III 0-III + IIc	

Modifiziert nach The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43 (26) und Lambert R. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570-8; Seite 574 (38).

1.2.2. Die Wien-Klassifikation

Da eine große Diskrepanz zwischen der japanischen und der westlichen Sichtweise in Bezug auf die Terminologie von gastrointestinalen Läsionen bestand, einigte man sich in Wien (1998) auf eine einheitliche histopathologische Klassifikation, die sogenannte „Wien-Klassifikation“ (Tab. 2). Die „World Health Organisation“ (WHO) nahm die Wien-Klassifikation zum Großteil in ihre Einteilung der Tumoren des Gastrointestinaltraktes auf. Die Wien-Klassifikation hat den Vorteil, dass passend zu den jeweiligen histopathologischen Kategorien eine Therapieoption gegeben wird (40, 41).

Tab. 2 Die Wien-Klassifikation der gastrointestinalen Neoplasien

Kategorien	Therapieoption
Kategorie 1:	
- <i>Keine intraepitheliale Neoplasie oder Dysplasie</i>	<i>optionale Nachbeobachtung</i>
Kategorie 2:	
- <i>Unklare intraepitheliale Neoplasie oder Dysplasie</i>	<i>Nachbeobachtung empfohlen</i>
Kategorie 3:	
- <i>Nicht invasive, geringgradige intraepitheliale Neoplasie der Schleimhaut (Low-grade Adenom/Dysplasie)</i>	<i>Nachbeobachtung und eventuelle lokale Therapie empfohlen</i>
Kategorie 4:	
- <i>Nicht invasive intraepitheliale oder intramukosale Neoplasie</i> 4.1 <i>High grade Adenom/Dysplasie</i> 4.2 <i>Nicht invasives Karzinom (Carcinoma in situ)</i> 4.3 <i>Verdacht auf ein invasives Karzinom</i>	<i>Lokale Therapie empfohlen</i>
Kategorie 5:	
- <i>Invasive Neoplasie</i> 5.1 <i>Intramukosales Karzinom (Lamina propria Invasion)</i> 5.2 <i>Submukosales Karzinom oder tiefer</i>	<i>Lokale oder chirurgische Therapie empfohlen</i>

Modifiziert nach Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000;47:251-5 (40) und Stolte M. [The new "Vienna Classification" for epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract. Pros or cons?]. Pathologe. 2001;22(1):4-12 (41).

1.2.3. Einteilung der kolorektalen Läsionen in „Laterally spreading Tumors“

Speziell im Kolorektum gibt es eine zusätzliche Klassifikation, die sogenannten „Laterally spreading Tumors“ (LST) Einteilung (Tab. 3). Sie klassifiziert großflächige kolorektale Läsionen anhand ihrer Makroskopie in „granuläre-“ und „nicht-granuläre Typen“ (42-44). Der granuläre Typ (LST-G) enthält dabei flache Läsionen mit einer granulären Oberfläche, sowie Läsionen mit einem gemischten nodulären Anteil. Der nicht granuläre Typ (LST-NG) beinhaltet zum einen, flache Läsionen ohne granuläre Oberfläche, sowie Läsionen mit einer zusätzlichen zentralen Senkung. Dieser Subtyp wird als „pseudodepressed“ bezeichnet (42, 44).

Tab. 3 Einteilung der kolorektalen Läsionen in „Laterally spreading Tumors“

Granulärer LST-Type (LST-G)
- „ <i>Homogenous Type</i> “: Flache, homogene Läsionen
- „ <i>Nodular mixed Type</i> “: Läsionen mit zusätzlich nodulären Anteilen
Nichtgranulärer LST-Type (LST-NG)
- „ <i>Flach-erhöhter Type</i> “
- „ <i>Pseudodepressed Type</i> “: Pseudovertiefte Läsionen mit zentral eingesenktem Areal und erhöhtem Malignitätsrisiko

Modifiziert nach Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. Endoscopy. 1993;25(7):455-61 (44) und Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Dig Endosc. 2015;27(4):417-34 (43).

1.3. Indikation einer endoskopischen Therapie bei Frühkarzinomen

Frühkarzinome kommen im gesamten Gastrointestinaltrakt vor. Eine endoskopische Therapie ist grundsätzlich immer dann indiziert, wenn es technisch möglich ist, die Läsion am Stück (en-bloc) zu entfernen und wenn die Lymphknotenmetastasierungsrate bei mukosalen bzw. oberflächlichen submukosalen Karzinomen sehr gering ist (1, 16, 36).

1.3.1. Ösophagus

Im Ösophagus werden zwei Tumorentitäten unterschieden, die Barrett-Neoplasie und die Plattenepithelneoplasie (29, 30). In Deutschland sind über die Hälfte aller diagnostizierten Karzinome des Ösophagus Plattenepithelkarzinome, jedoch lässt sich ein wachsender Anteil der Adenokarzinome in den vergangenen Jahren verzeichnen (5).

Barrett-Neoplasie

Die endoskopische Therapie ist nach den deutschen Leitlinien bei mukosalen Adenokarzinomen mit folgenden Kriterien empfohlen: keine lymphovaskuläre Infiltration, keine Ulzerationen und gute (G1) bis mäßige (G2) Differenzierung. Die endoskopische Therapie kann entsprechend der deutschen Leitlinien zusätzlich als Alternative zur operativen Resektion bei submukosal infiltrierenden Adenokarzinomen angewendet werden, wenn die Tiefeninfiltration der Läsion die oberflächliche Submukosa ($sm1 < 500 \mu m$) nicht überschreitet, die Läsion kleiner als 20 mm ist und keine lymphovaskuläre Infiltration vorliegt und zusätzlich die Läsion gut (G1) bis mäßig (G2) differenziert ist. Zu einem späteren Zeitpunkt, nachdem die Läsion kurativ entfernt werden konnte, wird eine Ablation der ggf. verbliebenen, nicht resezierten Barrett-Schleimhaut empfohlen (29, 30, 45).

Plattenepithelneoplasie

Die absolute Indikation für eine endoskopische Resektion von Plattenepithelneoplasien nach den deutschen Leitlinien lautet wie folgt: Es muss sich bei der Läsion um ein oberflächliches mukosales Frühkarzinom handeln, welches entweder nur das Epithel infiltriert (Carcinoma in situ, m1) oder eine maximale Tiefeninfiltration bis in die Lamina propria mucosae (m2) aufweist. Es dürfen keine Lymph- oder Blutgefäße infiltriert sein (L0, V0), es darf keine Ulzera haben und muss zusätzlich gut (G1) bis mäßig (G2) differenziert sein (29, 30).

Mukosale Frühkarzinome, die nur das Epithel infiltrieren (m1) oder eine maximale Tiefeninfiltration bis in die Lamina propria mucosae des Ösophagus aufweisen (m2), sind aufgrund ihrer geringen Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit von ca. 0 % - 3,3 % gut für die endoskopische Resektion geeignet (26, 29, 37).

Läsionen, die bis in die Lamina muscularis mucosae des Ösophagus (m3) oder in die oberflächliche Submukosa infiltrieren (sm1), haben eine relative Indikation zur endoskopischen Therapie, da sich die Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit mit der Tiefe der Infiltration einer Läsion erhöht. So steigt die Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit bei Infiltration der tiefen Mukosa (m3) auf 12,2 %, bei Infiltration in die oberflächliche Submukosa (sm1) auf 26,5 % und bei noch tieferer Infiltration (sm2 - 3) schon auf 35,8 % - 45,9 % (26, 29, 37, 46).

1.3.2. Magen

Basierend auf den Leitlinien der „Japanischen Gesellschaft für Magenfrühkarzinome“ wird die Indikation der endoskopischen Resektion bei Magenfrühkarzinomen in „Guideline-Kriterien“ und in „Expanded-Kriterien“ unterteilt (1, 2). Die „Guideline-Kriterien“ beinhalten alle Läsionen, die einen Durchmesser von ≤ 20 mm haben und vom vorwölbenden Erscheinungsbild sind, einen Durchmesser < 10 mm haben und vom ebenen Erscheinungsbild sind, die ein Grading von G1 bzw. max. G2 und keine Ulzera aufweisen und die nicht submukös infiltrierend sind, sowie keinen übrigen invasiven Tumorrest nach einer endoskopischen Therapie aufweisen. Bei den „Guideline-Kriterien“ besteht eine absolute Indikation einer endoskopischen Resektion (27, 36, 45).

Auf der Grundlage einer Studie von Gotoda et al. mit 5265 Patienten, wurden zu den „Guideline-Kriterien“ die „Expanded-Kriterien“ hinzugefügt. Gotoda et al. teilt anhand von Gastrektomiepräparaten, die über die „Guideline-Kriterien“ hinausreichten, Untergruppen ein, die kein oder nur ein geringes Lymphknotenmetastasierungspotential aufweisen (34).

In die Gruppe der „Expanded-Kriterien“ fallen alle mukosalen Frühkarzinome, vom intestinalen Typ ohne Ulzerationen, die > 20 mm sind, und ulzerierte Frühkarzinome vom intestinalen Typ mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 30 mm. Zusätzlich fallen Frühkarzinome von intestinalen Typ, die schlecht differenziert sind und < 500 µm in die Submukosa infiltrieren und im Durchmesser maximal 30 mm groß sind und Frühkarzinome vom intestinalen Typ, die schlecht differenziert sind, keine Ulzeration aufweisen und ≤ 20 mm sind, in die Gruppe der „Expanded-Kriterien“ (2, 27, 36).

Die endoskopische Resektion von Läsionen, die den „Expanded-Kriterien“ entsprechen, nehmen aufgrund der erfolgreichen Ergebnisse hauptsächlich aus dem asiatischen Raum (47) auch in Europa immer mehr zu (48). So erreichte Probst et al. in einer Studie, welche an einem europäischen Klinikum durchgeführt wurde, eine en-bloc Resektionsrate in der „Expanded-Kriterien“ Gruppe von 88,2 % und in der „Guideline-Kriterien“ Gruppe von 100 % (48). Auch eine koreanische Studie von Shin et al. zeigte hervorragende Ergebnisse mit einer kurativen Resektionsrate von 91,1 % in der „Guideline-Kriterien“ Gruppe und 91,3% in der „Expanded-Kriterien“ Gruppe. Die en-bloc Resektionsrate lag bei 93,4 % in die „Guideline-Kriterien“ Gruppe und bei 92,3 % in der „Expanded-Kriterien“ Gruppe (47). Aus diesem Grund wurde in Japan die Entfernung von Läsionen, die der Gruppe der „Expanded-Kriterien“ entsprechen, bereits in der endoskopischen Standardtherapie etabliert (2, 27).

1.3.3. Kolorektum

Das ESD Verfahren im Kolon und im Rektum ist in Deutschland noch nicht als Standardtherapie bei der Entfernung von kolorektalen Frühkarzinomen anerkannt. In Deutschland ist die endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder die Schlingenpolypektomie bis heute der Goldstandard (28, 45, 49). In Japan ist die endoskopische Submukosadisektion schon in die Standardtherapie zur Entfernung von Frühkarzinomen im Kolorektum integriert (43). Die ESD im Kolon ist im Vergleich zum restlichen Gastrointestinaltrakt technisch komplexer aufgrund des Verlaufs und der Wanddicke des Kolons (28, 50). Zusätzlich besteht ein großer Unterschied zwischen der Metastasierungswahrscheinlichkeit mukosaler Karzinome im Kolorektum im Vergleich zum übrigen Intestinum. In der Lamina propriae mucosae des Kolorektum verlaufen keine Lymphgefäße, deshalb kommt eine Lymphknotenmetastasierung erst zustande, wenn die Submukosa infiltriert ist. Aus diesem Grund werden mukosale Neoplasien im Kolon zu den benignen Läsionen gezählt (28, 49).

Alle benignen Läsionen des Kolons können lokal therapiert werden. Bei den malignen Läsionen werden Low-Risk T1-Karzinome (G1/G2, L0, $\leq 1000 \mu\text{m}$) und High-Risk T1-Karzinome (G3/G4, L1, $> 1000 \mu\text{m}$) unterschieden (28, 45, 49).

Verschiedene Studien zeigten, dass die Low-Risk T1-Karzinome im Vergleich zu den High-Risk T1-Karzinomen ein viel geringeres Lymphknotenmetastasierungsrisiko besitzen (32, 35). So betrug die Lymphknotenmetastasierungsrate in japanischen Serien bei Läsionen mit sm1-Invasion 1 % - 3 %, bei sm2-Invasion 6 % - 8 % und bei sm3-Invasion schon 14 % - 23 % (26, 35). Aufgrund dessen können Low-Risk T1-Karzinome lokal endoskopisch therapiert werden. High-Risk T1-Karzinome dagegen sind nicht für die lokale Therapie geeignet und müssen chirurgisch behandelt werden (28). Die exakte Histologie der Läsion kann erst postoperativ durch die histopathologische Aufarbeitung eines Pathologen gestellt werden. Danach schreiben die deutschen Leitlinien vor, dass komplett resezierte Low-Risk T1-Karzinome nicht onkologisch nachoperiert werden müssen, High-Risk T1-Karzinome müssen jedoch in jedem Fall onkologisch nachbehandelt werden (28, 45, 49).

Anhand ihrer Makroskopie werden kolorektale Läsionen in die sog. „Laterally spreading Tumors“ (LST) eingeteilt (siehe auch 1.2.3. Einteilung der kolorektalen Läsionen in „Laterally spreading Tumors“ und Tab. 3). Diese Klassifikation teilt die großflächigen kolorektalen Läsionen in „granuläre-“ und „nicht-granuläre“ Typen ein. Der granuläre Typ (LST-G) teilt sich in den homogenen Subtyp und in den gemischt nodulären Subtyp auf. Der nicht-granuläre Typ (LST-NG) teilt sich in den Subtyp flach erhaben und „pseudodepressed“ auf (44). Besonders der LST-NG Subtyp „pseudodepressed“ geht mit einer erhöhten Rate an maligner Entartung einher, wie z. B. eine Studie von Uraoka et al. zeigt. In dieser Studie hatten LST-NG mit 14 % ein weitaus höheres Risiko invasiv die Submukosa zu infiltrieren als LST-G, bei denen die Rate nur bei 7 % lag (14).

In einer Studie von Kudo et al. hatten Läsionen, die $< 20 \text{ mm}$ waren und als Typ LST-NG „pseudodepressed“ eingestuft wurden, ein Risiko von 27,8 % invasiv in die Submukosa zu infiltrieren. Bei Läsionen mit dem Subtyp LST-G gemischt nodulär lag das Risiko bei 12,5 %. Bei Läsionen, die $> 20 \text{ mm}$ groß waren, stieg das Risiko beim Typ LST-G gemischt nodulär auf 16,7 % - 31,7 % und bei beim Typ LST-NG „pseudodepressed“ schon auf 41,4 % - 100 % (42).

1.4. Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen

1.4.1. Die chirurgische Therapie

Die chirurgische Behandlung war für viele Jahre der Goldstandard für die Therapie von Karzinomen in frühen Stadien. Die chirurgische Therapie bringt je nach Lokalisation des Tumors unterschiedliche eingriffsbedingte Risiken wie z. B. Anastomoseninsuffizienzen, Blutungen, Stenosen und vor allem Lebensqualitätsveränderungen mit sich. Zudem besteht neben einer relativ hohen Morbidität auch eine gewisse Mortalität durch den chirurgischen Eingriff (51-55).

Zhao et al. publizierte 2016 eine Metanalyse und verglich dabei die endoskopische Resektion mit der chirurgischen Resektion von neoplastischen Läsionen und Frühkarzinomen im Magen. Insgesamt wurden neun Studien analysiert, mit dem Ergebnis, dass die chirurgischen Resektionen eine höhere Rate an Komplikationen und zusätzlich einen längeren Krankenhausaufenthalt mit sich bringen (53).

1.4.2. Die endoskopische Therapie

Zu den endoskopischen Resektionsverfahren zählen verschiedene Techniken. Die Neoplasien können entweder mit Hilfe einer Zange oder einer Schlinge abgetragen werden. Auch die Vollwandresektion kann als Therapieform angewendet werden. Basierend auf der Resektion mit der Schlinge entwickelten sich neuere Verfahren wie z. B. die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und später die endoskopische Submukosadisektion (ESD) (45).

Die EMR und die ESD Technik wurden in Japan ursprünglich zur Entfernung von Frühkarzinomen im Magen entwickelt (1, 3). Heutzutage ist das Einsatzgebiet der endoskopischen Therapie auf den Ösophagus (12, 22), den Kolon und das Rektum (13, 15) erweitert. Aufgrund der geringen Lymphknotenmetastasierungswahrscheinlichkeit von mukosalen Frühkarzinomen bzw. Frühkarzinomen, die nur maximal in die oberflächliche Submukosa infiltrieren, können diese Läsionen lokal endoskopisch kurativ entfernt werden (26, 31, 34, 35).

Für die kurative endoskopische Tumorthherapie kommen nur diese beiden Verfahren in Frage und daher wird im Folgenden auch nur auf die EMR und die ESD näher eingegangen.

1.4.3. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) entwickelte sich auf der Basis der Resektion mit der Schlinge. Bei der EMR wird die neoplastische Läsion zuerst mit Flüssigkeit unterspritzt und dann mit Hilfe einer Schlinge abgetragen (2, 45). Im Vergleich zu dem chirurgischen Verfahren bei gastrointestinalen Karzinomen, bietet die endoskopische Mukosaresektion den Vorteil der geringeren Morbidität und Mortalität der Patienten sowie des Erhalts des betroffenen Organs bei einem geringeren Kostenaufwand (52, 53, 55). Neben der geringen Radikalität aller endoskopischen Verfahren ist ein Nachteil der EMR die Limitation der en-bloc Resektion der Läsion auf eine maximale Größe von 20 mm. Bei Läsionen, die > 20 mm groß sind, ist die en-bloc Resektion nicht mehr möglich und die Läsion wird mit der sogenannten „Piecemeal-Technik“ entfernt (1, 16, 45). Dieses Verfahren entfernt die Läsion Stück für Stück und bringt dadurch ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko mit sich (1, 13, 17, 56). Für den Pathologen ist dann eine sichere histopathologische Beurteilung des Resektats und der Resektatränder nicht mehr sicher möglich (1).

In einer Studie aus dem Jahr 2008 verglich Ishihara et al. die ESD in der Entfernung von Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus ≥ 20 mm mit der EMR. Dabei verzeichnete er eine ESD en-bloc Resektionsrate von 100 % bei der klappengestützten EMR von 87 % und bei der „Inject und Cut“ EMR von 71 % (10).

1.4.4. Die endoskopische Submukosadisektion (ESD)

Die relativ neu entwickelte Technik der ESD ist entgegen der EMR nicht mehr in der Größe der zu resezierenden Läsion limitiert und dadurch ermöglicht sie eine en-bloc Entfernung von Frühkarzinomen, die > 20 mm groß sind (1, 10, 17, 45). Durch die en-bloc Entfernung der gastrointestinalen Läsionen ist die lokale Rezidivrate im Vergleich zur EMR niedriger (1, 13, 17, 56). Der Pathologe kann das Resektat am Stück exakter histopathologisch aufarbeiten und beurteilen (1, 45). Die ESD ist zeitlich aufwendiger und besitzt im Vergleich zur EMR auch ein erhöhtes Komplikationsrisiko (10, 13, 17). Für die Beherrschung der ESD-Technik benötigt man im Magen sowie im Ösophagus und im Kolonrektum eine Lernkurve (57-59). Aus diesem Grund sollte die Anwendung der ESD-Technik Zentren mit größeren Fallzahlen und Ärzten mit entsprechender Erfahrung auf diesem Gebiet vorbehalten sein (57-60).

Prinzip und Technik der endoskopischen Submukosadisektion

Die endoskopische Submukosadisektion erfolgt in allen Teilen des Gastrointestinaltraktes nach einer einheitlichen Reihenfolge.

1. Vorbereitung und Sedierung des Patienten

Für die Durchführung der ESD wird der Patient auf seine linke Seite gelagert und entweder durch eine Intubationsnarkose oder per Bolus-Gabe mit Propofol sediert. Dies erfolgt nach den S3 Leitlinien „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie 2014“. Zusätzlich ist es erforderlich, dass ein Arzt mit entsprechender Ausbildung und Kenntnis alleinig für die Ausführung der Sedierung und für die Überwachung des Patienten über die gesamte Dauer der Prozedur zuständig ist. Desweiteren empfehlen die Leitlinien eine CO2 Insufflation (45, 61).

2. Feststellung der seitlichen Ausbreitung

Um die laterale Ausbreitung der Läsion festzustellen kann die Chromoendoskopie angewendet werden, bei welcher Farbstoffe auf die Läsion gespritzt werden, um die Oberflächenmuster (Surface Pattern) und Gefäßstrukturen (Vascular Pattern) sichtbar zu machen (42, 45). Bei Neoplasien im Ösophagus mit Plattenepithel kann z. B. „Lugol-Lösung“ verwendet werden (11, 29, 45). Bei Barrett-Neoplasien und bei Läsionen im Magen „Indigokarmin“ (25, 45, 62) und bei Läsionen im Kolon z. B. „Indigokarmin“ oder „Cresylviolett“ (45, 63). Weitere additive Verfahren zur genaueren Abgrenzung sind die Vergrößerungsendoskopie und virtuelle Chromoendoskopieverfahren wie z. B. NBI (Narrow Band Imaging) (45, 63).

3. Markierung mit ausreichendem Sicherheitsabstand

Zuerst werden die Läsionsgrenzen zirkulär mit einem Sicherheitsabstand von 3 - 5 mm zur entfernenden Neoplasie in einem Abstand von 2 mm markiert. Zur Markierung kann eine Resektionsmesserspitze oder ein Argon-Plasma Koagulator (APC) verwendet werden (11, 64, 65).

4. Unterspritzung „Lifting“

Dann wird die Läsion großlumig submukosal unterspritzt, wodurch sich die oberflächliche Läsion anhebt und sich ein submuköses Kissen bildet. Optimal ist ein Kissen mit einer Abhebung von 5 - 10 mm (11, 65, 66). Bei Läsionen, die bis in die tiefe Submukosa infiltrieren, ist die Adhäsion so stark, dass sich kein submuköses Polster bildet (non-lifting sign), sodass diese Technik dann zur Abgrenzung von mukosalen und submukosalen Karzinomen hilfreich ist (49). Für die submuköse Unterspritzung kann 0,9 % isotoner Kochsalzlösung mit eventueller Beimengung von Adrenalin und Farbstoff verwendet werden. Da diese Stoffe aber rasch ins Gewebe diffundieren und sich das submuköse Polster schnell zurück formt, können auch andere visköseren Lösungen verwendet werden (45, 67).

5. Zirkumzision und Dissektion

Mit einem Diathesemesser (z. B. Dual-Knife) erfolgt dann die zirkuläre Umschneidung. Danach wird die en-bloc Abtragung auf dem Level der Submukosa durchgeführt und die Submukosa von der Muskularis propria abgetrennt. Sichtbare Blutungen können geklippt oder koaguliert werden (1, 11, 65).

6. Bergung und Aufbereitung des Dissektats

Um die bestmögliche histopathologische Aufarbeitung des en-bloc Präparates zu gewährleisten, wird dieses nach der Bergung mit isotoner Kochsalzlösung gereinigt, dann auf eine Korkplatte gelegt und mit Stecknadeln aufgespannt (11, 68).

Das Aufspannen muss mit größter Vorsicht geschehen, um eine Beschädigung des Dissektats zu verhindern. Hierzu wird zusätzlich eine Pinzette benutzt, mit der das Dissektat angehoben wird. Ist das Dissektat komplett aufgespannt, wird es in eine formalinhaltige Lösung gelegt und zum Pathologen verschickt (1, 11, 65).

7. Histologische Aufarbeitung durch einen Pathologen

Der Pathologe bewertet anhand der histopathologischen Kriterien, ob eine Läsion kurativ entfernt werden konnte, indem er das Resektat auf die Tiefeninfiltration, die Differenzierung, den Resektionsrand sowie das eventuelle Vorhandensein von Lymph- bzw. Gefäßinfiltrationen hin genau analysiert (68).

1.5. Komplikationen der ESD und ihre Therapie

Vergleicht man die chirurgische Resektion eines gastrointestinalen Tumors mit endoskopischen Resektionsverfahren, so treten bei den endoskopischen Verfahren weniger häufig Komplikationen auf (53, 54, 69). Werden die endoskopischen Resektionsverfahren direkt miteinander verglichen, so ist die ESD in der Handhabung und in der Technik ein schwierigeres Verfahren als die EMR und weist zusätzlich eine höhere Komplikationsrate auf (9, 13, 57-59).

Die Hauptkomplikationen, die während oder nach einer durchgeführten ESD auftreten können, sind dabei Schmerzen, Blutungen, Perforationen und Strikturen bzw. Stenosen (1, 70-72).

Auftretende Blutungen können während des endoskopischen Eingriffes oder nach dem endoskopischen Eingriff im Ösophagus, im Magen sowie im Kolorektum auftreten. Beginnen die Blutungen bereits während des endoskopischen Eingriffes, können diese entweder durch ein Koagulationsverfahren, durch die Anwendung von Clips oder durch eine Injektion von isotonischer Kochsalzlösung mit Zusatz von Adrenalin, gestillt werden. Die thermische Blutstillung kann mit Hilfe einer besonderen Koagulationszange durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit der intraprozeduralen Blutstillung stellt die endoskopische Versorgung mit Clips dar. Jedoch kann es daraufhin, je nach Lage des Clips, zur erschwerten weiteren Resektion kommen. Postprozedurale Blutungen können genau wie intraprozedurale Blutungen durch ein Koagulationsverfahren, mit Clips oder durch Injektionsverfahren gestillt werden (45, 73).

Um postprozedurale Blutungen im Ösophagus und Magen zu verhindern und die Heilung von Ulzerationen zu verbessern, ist die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren für mehrere Wochen nach dem Eingriff indiziert (73, 74). Die Inzidenz von postprozeduralen Blutungen beträgt im Ösophagus zwischen 0 % und 0,7 % (3, 75), im Magen zwischen 3,6 % und 15,6 % (3, 76) und im Kolorektum zwischen 0,7 % und 1,7 % (3, 77).

Eine weitere Komplikation stellt die Perforation dar. Perforationen können sowohl im Ösophagus als auch im Magen und Kolorektum auftreten. Zeigt sich in der Computertomographie freie Luft im Bauch ohne das Vorhandensein einer sichtbaren Punktionsstelle so werden diese Perforationen Mikroperforationen genannt. Ist eine Punktionsstelle sichtbar handelt es sich um Makroperforationen. Diese Defekte können intraprozedural mittels Endoclips therapiert werden. Bei ausgedehnten Perforationen ist eine chirurgische Intervention in Form einer Notfall-Laparotomie vonnöten, um den Wanddefekt wieder abzudecken (73, 78, 79).

Zusätzlich sollten die Patienten nach einer intraprozeduralen Perforation antibiotisch behandelt werden, um eine eventuelle Infektion zu verhindern (73). Die Perforationsrate beträgt im Ösophagus zwischen 0 % - 4 % (3, 18), im Magen zwischen 1,2 % - 4 % (19, 76) und im Kolorektum zwischen 1,4 % - 8,2 % (15, 77).

Strikturen stellen eine weitere schwere Komplikation dar. Diese treten häufig postinterventionell im Ösophagus aber auch im Magen hauptsächlich in der Kardia und im Pylorus auf (72, 80, 81). Die Inzidenz von postprozeduralen Strikturen nach Entfernung von Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus liegt zwischen 5 % - 16,9 % (81, 82) und im Magen zwischen 0,7 % - 1,9 % (80, 83).

Verschiedene Studien zeigten, dass im Ösophagus eine zirkuläre Resektion von > 75 % sowie eine längs Resektion von > 30 mm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine postinterventionelle Strikturen mit sich bringt (72, 81). Im gastroösophagealen Übergang sowie im Magenpylorus stellt eine zirkuläre Resektionsfläche von > 75 % sowie eine längs Resektion von > 50 mm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine postinterventionelle Strikturen dar (72, 80, 83). Zur Prävention postinterventioneller Strikturen kann nach einer durchgeführten ESD im Ösophagus sowie im gastroösophagealen Übergang eine Ballondilatation durchgeführt werden. Andere therapeutische Möglichkeiten sind z. B. das Einsetzen von Stents sowie die lokale Injektion von Steroiden (80, 83).

1.6. Kriterien einer kurativen bzw. nicht kurativen ESD

Die kurativen Kriterien einer ESD lauten wie folgt: die Neoplasie darf keine Lymph- oder Blutgefäße infiltrieren, muss eine gute bis mäßige Differenzierung aufweisen (G1/G2) und zum lateralen und basalen Resektionsrand R0 reseziert sein. Als maximale Infiltrationsgrenzen für eine sichere und kurative Entfernung der Läsion gilt eine Infiltration in die Submukosa im Magen von $\leq 500 \mu\text{m}$ (27) und im Kolorektum von $\leq 1000 \mu\text{m}$ (28). Für Adenokarzinome des Ösophagus gilt eine maximale Infiltrationstiefe in die Submukosa von $< 500 \mu\text{m}$. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus dürfen die Submukosa nicht infiltrieren ($0 \mu\text{m}$), sondern maximal die Lamina propria mucosae (m2), um sicher kurativ endoskopisch entfernt werden zu können (29, 30).

Nach einer kurativen ESD wird den Patienten empfohlen ein halbjährliches bzw. jährliches endoskopisches Follow-up wahrzunehmen. Patienten, bei denen histologisch ein Magenfrühkarzinom mit „Expanded-Kriterien“ vorliegt, wird zusätzlich zum Follow-up ein abdomineller Ultraschall oder eine Computertomographie empfohlen (36).

1.7. Vorgehen nach einer nicht kurativen ESD

Eine ESD ist nicht kurativ, wenn eines der folgenden Kriterien nach der endoskopischen Resektion eines Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt vorliegt: L1, V1, R1, G3/G4 Differenzierung oder die maximale Infiltrationstiefe in die Submukosa überschritten wurde: im Magen > 500 µm (27) und im Kolon > 1000 µm (28) bei Adenokarzinomen und Barrett-Karzinomen des Ösophagus ≥ 500 µm und bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus eine Infiltration über die Lamina propria mucosae (m2) in die Submukosa hinein (29, 30). Wenn eines dieser Kriterien vorliegt, ist die Entfernung der Läsion als nicht kurativ anzusehen und der Patient muss sich gemäß onkologischen Kriterien chirurgisch nachoperieren lassen (36). Je nach Lage der Läsion wird eine Ösophagusresektion, eine Teilresektion des Kolons bzw. Rektumresektion, eine Magenteilresektion bei distalen Magenfrühkarzinomen oder eine Gastrektomie durchgeführt (27-29, 36).

Es gibt zwei Ausnahmen, die interdisziplinär mit dem Patienten diskutiert werden können: Zum einen, wenn eine en-bloc Resektion erfolgte, bei der nur der laterale Resektionsrand nicht kurativ entfernt werden konnte und zum anderen, wenn ein differenziertes Karzinom in der Piecemeal Technik entfernt werden musste. Dem Patienten kann dann eine endoskopische Nachresektion, eine endoskopische Koagulation oder eine genaue Beobachtung der Läsion angeboten werden (36).

1.8. Outcome der ESD im Vergleich zur EMR

Eine Vielzahl an klinischen Studien wurde bereits zu dem Thema: „Entfernung von Frühkarzinom im Gastrointestinaltrakt mittels endoskopischer Submukosadisektion“ publiziert. Der Großteil der Daten stammt aus Japan, jedoch erhält der Anteil der europäischen Daten immer mehr Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse der endoskopischen Submukosadisektion zeigt gute kurative bzw. en-bloc Resektionsraten und hervorragende Langzeitergebnisse (8, 12, 13, 18, 20, 21, 48, 84).

In einer 2012 publizierten Studie von Okada et al. mit insgesamt 153 Patienten mit Magenfrühkarzinomen konnten 82,2 % der Läsionen kurativ mittels ESD entfernt werden. Die en-bloc Resektionsrate lag bei 99 %. Die tumorfreie 5-Jahres Überlebensrate lag bei einer medianen Nachkontrollzeit von 36 Monaten bei 96,7 % (8).

Oda et al. publizierte 2006 eine retrospektive multizentrische Studie mit insgesamt 714 Läsionen des Magens und verglich die Ergebnisse der ESD-Technik mit der EMR-Technik. 303 Frühkarzinome des Magens wurden mittels ESD entfernt und 411 mittels EMR. Die ESD erzielte im Vergleich zur EMR eine kurative Resektionsrate von 73,6 % vs. 61,1 %. Die en-bloc Resektionsrate der ESD war besser im Verhältnis zur EMR (92,7 % vs. 56 %). Im Langzeit-Outcome nach 3 Jahren war die Tumorfreiheit in der ESD-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur EMR-Gruppe (97,6 % vs. 92,5 %) (9).

Auch Saito et al. vergleicht in einer Studie das Outcome von Läsionen im Kolorektum, die mittels ESD (n=145) bzw. EMR (n=228) entfernt wurden. Auch hier hat die ESD-Gruppe eine bessere en-bloc Resektionsrate im Vergleich zur EMR-Gruppe (84 % vs. 33 %). Zusätzlich war die Durchschnittsgröße der entfernten Läsionen im Mittel in der ESD-Gruppe größer als die in der EMR-Gruppe (37 mm ± 14 mm vs. 28 mm ± 8 mm). Die Rezidivrate nach einer ESD-Therapie lag bei 2 %, nach einer EMR-Therapie bei 14 %. Die EMR hatte jedoch im Vergleich eine signifikant kürzere Eingriffsdauer (EMR: 29 ± 25 Minuten, ESD: 108 ± 71 Minuten (p < 0,0001)) (13).

Im Ösophagus sind die Ergebnisse der ESD ebenfalls besser wie die der EMR. In einer Studie von Ishihara et al. über die Entfernung von 171 Frühkarzinomen im Ösophagus, davon 168 Plattenepithelkarzinome und drei Adenokarzinome, konnte eine bessere kurative Resektionsrate von insgesamt 97 % mittels der ESD erreicht werden (2-channel EMR 46 %, EMRC 71 %). Auch die en-bloc Resektionsrate war in der ESD-Gruppe besser im Vergleich zu der EMCR und zum 2-channel EMR (100 % vs. 87 % vs. 71 %) (10).

Auch bei der Entfernung von Barrett Neoplasien zeigte die Entfernung mittel der ESD Technik gute Ergebnisse. In einer Studie von Höbel et al. konnte eine kurative Resektionsrate von 77,3 % erreicht werden und eine en-bloc Resektionsrate von 95,5 % (12).

2. Fragestellung

Wie bereits ausführlich erläutert nimmt die ESD heutzutage in der Therapie von frühmalignen Neoplasien und Frühkarzinomen des gesamten Gastrointestinaltrakt einen immer größeren Stellenwert ein, da die ESD z. B. gegenüber der EMR eine großflächigere en-bloc Entfernung von Läsionen ermöglicht und durch die Entfernung der Neoplasie an einem Stück das Rezidivrisiko gesenkt wird. Stellt man die ESD der chirurgischen Therapie gegenüber, so bietet die ESD den Vorteil eines minimalinvasiven Eingriffs sowie des Organerhalts. Leider kann auch eine erfolgreich durchgeführte ESD nicht kurativ sein, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien nach der Resektion vorliegt: eine Lymph- oder Gefäßinfiltration, ein R1-Status oder eine G3/G4 Differenzierung der Neoplasie oder wenn zusätzlich die maximalen Infiltrationsgrenzen in die Submukosa überschritten werden. Diese Grenzen sind für Adenokarzinome und Barrett-Karzinome des Ösophagus $\geq 500 \mu\text{m}$, bei Plattenepithelneoplasien des Ösophagus $> 0 \mu\text{m}$, bei Adenokarzinomen des Magens $> 500 \mu\text{m}$ und im Kolorektum $> 1000 \mu\text{m}$.

Mit genau diesen nicht kurativen ESDs beschäftigt sich diese Arbeit. Das Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob es bestimmte Kriterien gibt, die es zulassen, Aussagen darüber zu machen, welche Patientengruppen mit nicht kurativer ESD sich onkologisch nachoperieren lassen sollten und welche nicht. Fragen, die in dieser Arbeit beantwortet werden, lauten wie folgt:

- I. Wie viele ESDs wurden insgesamt am Asklepios Klinikum Barmbek durchgeführt, und wieviel davon waren histologisch nachweisbar Malignome?
- II. Wie hoch ist die nicht kurative Resektionsrate von Malignomen?
- III. Wie ist die Alters-, Lokalisations- und Geschlechterverteilung der Patienten mit nicht kurativer ESD bei Malignomen?
- IV. Welche Komplikationen traten bei den nicht kurativen Resektionen von Malignomen auf und wie wurden diese therapiert?
- V. Wie sind die histologischen Befunde der nachoperierten Patienten?
- VI. Wieviel nachoperierte Patienten sind nach nicht kurativer ESD trotzdem postoperativ tumorfrei und bei wie vielen Patienten wurden postoperativ Residuen nachgewiesen?
- VII. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorbefall nach einer nicht kurativen ESD?

3. Material und Methodik

In dieser anonymisierten und retrospektiven Studie wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2018 in der Asklepios Klinik Hamburg Barmbek eine ESD erhalten haben.

Vorbereitung

Die Patienten erhielten vor jeder ESD eine ausführliche Aufklärung über den endoskopischen Eingriff sowie eine genaue Erläuterung über alternative Behandlungsmöglichkeiten sowie mögliche Komplikationen und stimmten schriftlich dem Eingriff zu. Zusätzlich bekamen alle Patienten nach einem initial bioptischen Malignitätsnachweis vor der ESD einen abdominellen Ultraschall oder eine Computertomographie (CT). In speziellen Fällen wurde ein endoskopischer Ultraschall (EUS) durchgeführt, um Lymphknotenmetastasen auszuschließen. Alle Patienten hielten sechs Stunden vor dem Eingriff bis insgesamt 24 Stunden nach dem Eingriff Nahrungskarenz ein. Zu Beginn der Behandlung wurden die Patienten linksseitig gelagert. Die ESDs wurden entweder in Propofol-Sedierung oder in Intubationsnarkose durchgeführt. Alle Patienten wurden während des Eingriffes pulsoxymetrisch und mit Hilfe eines EKGs sowie mit einer Blutdruckaufzeichnung überwacht. Die einzelnen ESDs wurden von mehreren Endoskopikern der Asklepios Klinik Hamburg Barmbek durchgeführt, welche viel Erfahrung im Bereich der ESD im Gastrointestinaltrakts haben.

Eingriff

Für die endoskopische Entfernung wurde von 2007 bis 2010 das Endoskop Olympus GIF H 180 verwendet. Seit 2010 bis heute werden die Endoskope Olympus GIF H 180 J und Olympus GIF H 190 sowie GIF HQ 190 verwendet. Alle Endoskope verfügten über HDTV und einer Narrow Band Imaging (NBI), um die neoplastischen Bereiche besser zu erfassen.

Die Chromoendoskopie kam für die Beurteilung der genauen Größe und Ausbreitung der Läsion zum Einsatz. Dafür wurden für verschiedene Läsionen unterschiedliche Lösungen verwendet. Bei Plattenepithelneoplasien im Ösophagus „Lugol-Lösung“, bei Barrett Neoplasien und Läsionen im Magen „Indigokarmin“ und bei Läsionen im Kolon entweder „Indigokarmin“ oder „Cresylviolett“. Zusätzlich wurde als additives Verfahren das NBI zur genaueren Abgrenzung verwendet.

Für die Markierung der Läsion wurden Koagulationsmarken mit der Spitze eines Elektrochirurgiemessers mit einem Sicherheitsabstand von 2 - 3 mm um die Läsion gesetzt. Für die submukosale Injektion wurde schwach konzentrierte Toluidin-Blau-Lösung bzw. Indigokarmin benutzt. Für die muköse Inzision und submuköse Dissektion wurde von 2007 bis 2009 das Flex-Knife KD-639L von Olympus verwendet, ab 2009 das Dual Knife KD-650U von Olympus und das Dual Knife KD-650 J. In einigen wenigen Resektionen kam auch das Hook-Knife KD-620LR von Olympus zum Einsatz. Kam es unter der Prozedur zu Blutungen wurden diese mit dem Koagulator Coagrasper FD-410LR von Olympus behandelt. Das Martin ME MB1 und das ERBE VIO300 D wurden als Hochfrequenzgeräte benutzt.

Die endoskopisch resezierte Neoplasie wurde vorsichtig geborgen, auf einem Korkstück tamborinartig aufgespannt, mit Stecknadeln befestigt und in einer formalinhaltiger Lösung konserviert. Alle Präparate wurden durch einen Pathologen histopathologisch ausgewertet und evaluiert (Dr. Bernd Feyerabend, Pathologe, MVZ Hanse Histologikum GmbH, Hamburg, Deutschland).

Nachbereitung

Patienten, die eine ESD im Ösophagus oder im Magen bekommen haben, erhielten bis zu 48 Stunden nach dem Eingriff Protonenpumpeninhibitoren intravenös, danach wurde über einen Zeitraum von mehreren Monaten ein oraler Protonenpumpeninhibitor verordnet. Einen Tag nach der ESD wurde bei allen Patienten eine erneute Endoskopie durchgeführt, um Komplikationen auszuschließen und um die Wundränder zu begutachten. Innerhalb von 24 - 72 Stunden nach dem Eingriff konnten die Patienten die Klinik verlassen. Allen Patienten wurde empfohlen weitere endoskopische Kontrollen jeweils nach drei, sechs und 12 Monaten wahrzunehmen.

Als kurative Resektion wurden alle ESDs maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes eingestuft, die keine histologische Lymph- oder Gefäßinfiltrationen aufwiesen sowie R0 (zur Seite und zur Tiefe) reseziert werden konnten und einen niedrigen (G1) bis mittleren (G2) Malignitätsgrad aufweisen konnten. Darüber hinaus wurden alle submukosalen Karzinome als kurativ entfernt betrachtet, wenn die maximale Infiltrationstiefe $< 500 \mu\text{m}$ bei Barrett-Karzinomen im Ösophagus, $0 \mu\text{m}$ bei Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus, $\leq 500 \mu\text{m}$ bei Adenokarzinomen des Magens und $\leq 1000 \mu\text{m}$ im Kolorektum lag.

Patienten, bei denen die ESD nicht kurativ war aufgrund der oben genannten Kriterien, wurde eine onkologische Nachoperation empfohlen und auch durchgeführt, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten und eventuell vorhandene Komorbiditäten zuließen. Alle Histologien nachoperierter Patienten wurden hinsichtlich eines Residualtumors bzw. einer Lymphknoteninfiltration evaluiert und analysiert.

Auswertung

Für die anonymisierte und retrospektive Datenauswertung bestätigte die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg, dass kein Ethik-Votum erforderlich sei.

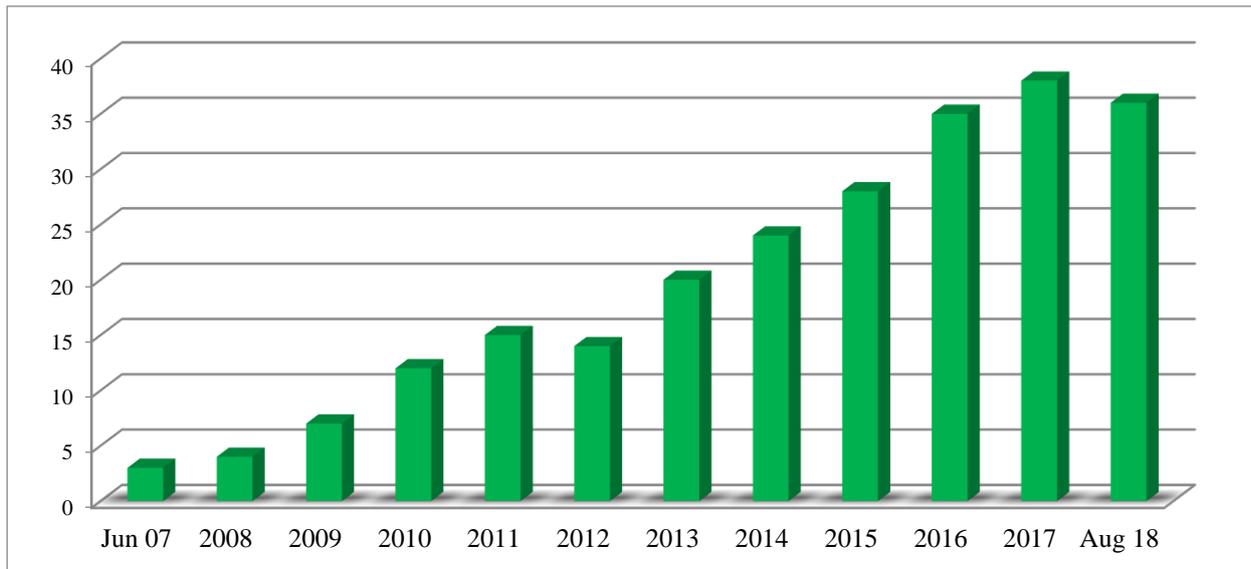
Zur Auswertung der anonymisierten Daten sowie zur Erstellung von Tabellen, Grafiken und statistischen Analysen wurden folgende Programme verwendet: SPSS Statistics 22, Microsoft Excel 2016 und Microsoft Word 2016. Zur Verarbeitung der Literatur wurde mit Endnote X7 gearbeitet.

Von verschiedenen Parametern wurde jeweils der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Zur Ermittlung des p-Werts wurde der Mann-Whitney-U-Test, der Pearson-Chi-Quadrat Test sowie der T-Test angewendet. Als statistisch signifikant zählten p-Werte ≤ 0.05 .

4. Ergebnisse

In einem Studienzeitraum von Juni 2007 bis August 2018 wurden am Asklepios Klinikum Hamburg Barmbek insgesamt 236 ESDs im gesamten Gastrointestinaltrakt durchgeführt (Abb.11). Die Zahl der durchgeführten ESDs pro Jahr hat im Studienzeitraum zwischen 2007 und 2011 stetig zugenommen und sich seither bis August 2018 mehr als verdoppelt (Abb. 1).

Abb. 1 Anzahl aller durchgeführten ESDs pro Jahr von Juni 2007 bis August 2018



4.1. Die ESD bei Läsionen mit maligner Histologie

Eine maligne Histologie konnte in insgesamt 63,1 % der Läsionen ($n=149/236$) postprozedural durch einen Pathologen bestätigt werden. Darunter fanden sich insgesamt 41,6 % ($n=62/149$) Adenokarzinome, 48,3 % ($n=72/149$) Barrett-Karzinome und 10,1 % ($n=15/149$) Plattenepithelkarzinome.

Kurativ konnten insgesamt 98 Läsionen mit maligner Histologie entfernt werden somit wurde eine kurative Resektionsrate von 65,8 % ($n=98/149$) erzielt. Die Läsionen verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Organlokalisationen: 66 Läsionen wurden im Ösophagus entfernt, 29 im Magen und jeweils eine im Duodenum, Kolon und Rektum.

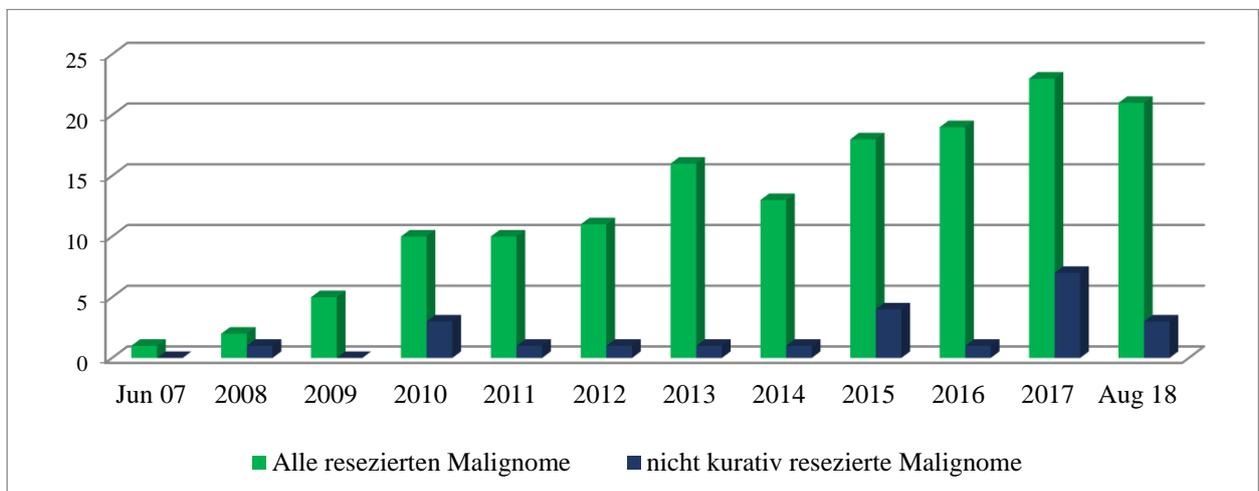
4.2. Nicht kurative ESD bei Malignomen

Im betrachteten Zeitraum von Juni 2007 bis August 2018 haben insgesamt 51 Patienten eine nicht kurative ESD erhalten, damit liegt die nicht kurative Resektionsrate bei 34,2 %. Die Aufteilung der 51 ESDs auf die einzelnen Jahre wird in Tabelle 4 sowie in Abbildung 2 dargestellt.

Tab. 4 Anzahl aller resezierten Malignome pro Jahr im Verhältnis zu den nicht kurativ resezierten Malignomen

Jahreszahl	Anzahl der ESDs bei allen Malignomen	Anzahl der nicht kurativen ESDs bei Malignomen
Juni 2007	1	0
2008	2	1 (50 %)
2009	5	2 (40 %)
2010	10	4 (40 %)
2011	10	6 (60 %)
2012	11	4 (36,4 %)
2013	16	3 (18,8 %)
2014	13	3 (23,1 %)
2015	18	7 (38,9 %)
2016	19	3 (15,8 %)
2017	23	12 (52,2 %)
August 2018	21	6 (28,6 %)

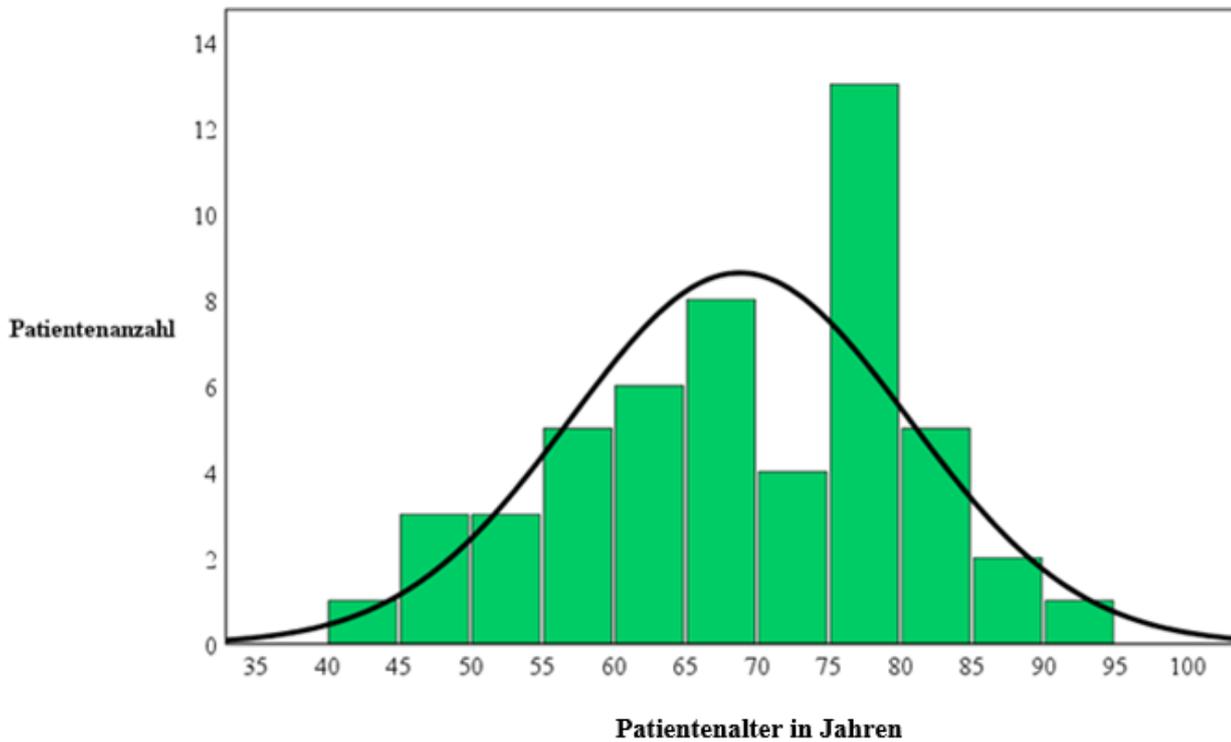
Abb. 2 Vergleich aller nicht kurativen ESDs pro Jahr vs. allen resezierten Malignomen



4.3. Altersverteilung der Patienten nach nicht kurativer ESD

Das mittlere Alter der behandelten Patienten mit einer nicht kurativen ESD lag bei 68,8 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 11,7$.

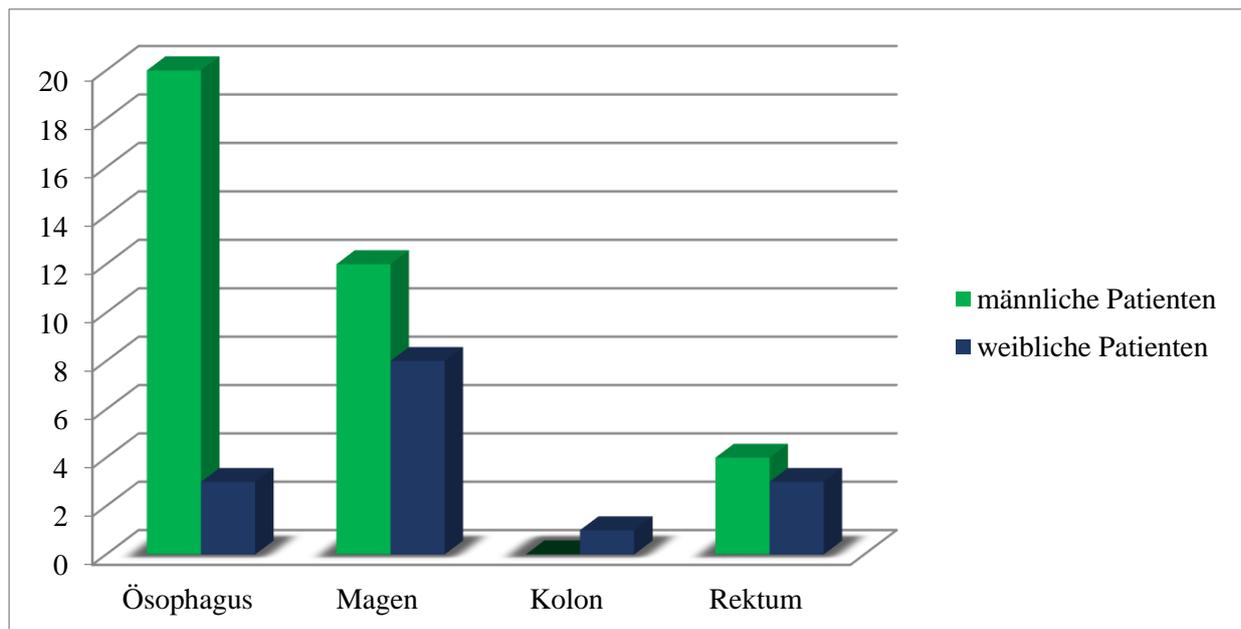
Abb. 3 Altersverteilung der Patienten mit nicht kurativer ESD bei Malignomen



4.4. Geschlechterverteilung der Patienten nach nicht kurativer ESD

In unserem Patientengut waren insgesamt 70,6 % (n=36/51) der Patienten männlich und 29,4 % (n=15/51) weiblich. Die Verteilung der verschiedenen Geschlechter auf die einzelnen Organlokalisationen wird in Abbildung 4 dargestellt. Der männliche Anteil des Patientenguts ist mehr als doppelt so hoch in Vergleich zum weiblichen Anteil.

Abb. 4 Geschlechterverhältnis der Patienten mit nicht kurativer ESD bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen



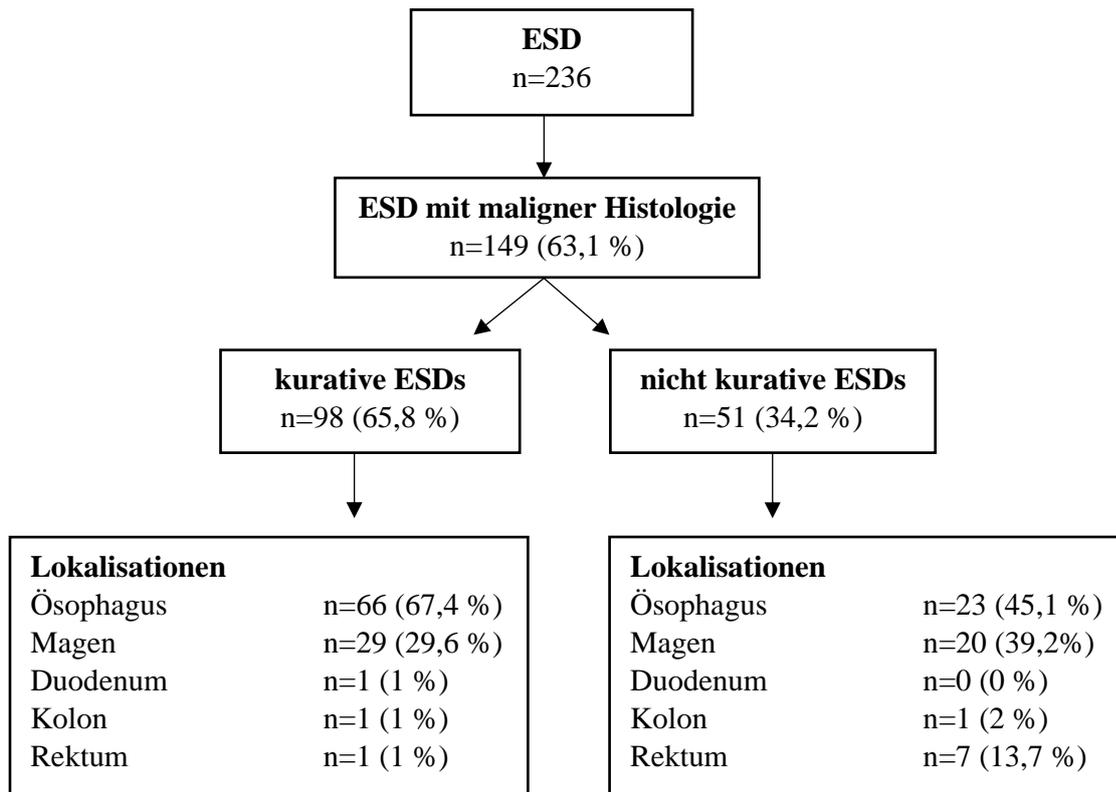
4.5. Organlokalisationen der nicht kurativen ESDs

Die Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen der resezierten Läsionen ist in Tabelle 5 aufgeführt (siehe auch Abb. 5):

Tab. 5 Lokalisationen der nicht kurativen ESDs

Lokalisationen	Anzahl der nicht kurativen ESDs bei Malignome	Prozentsatz
Ösophagus	n=23	45,1 %
Magen	n=20	39,2 %
Kolon	n=1	2 %
Rektum	n=7	13,7 %

Abb. 5 Flow Chart Lokalisationen kurativer vs. nicht kurativer ESD bei Malignomen



Vergleicht man die Gruppe der kurativ resezierten Malignome mit der Gruppe der nicht kurativ resezierten Malignome so zeigt sich, dass das Ergebnis, ob eine ESD kurativ oder nicht kurativ ist, signifikant davon abhängt wie groß die zu resezierende Fläche ist ($p = 0,044$) und wo sich die zu resezierende Läsion im Gastrointestinaltrakt befindet ($p = 0,04$). Vergleicht man das Alter, die mediane benötigte Zeit zur Resektion einer Läsion sowie das Geschlecht der beiden Gruppen, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. In Tabelle 6 wird der Vergleich der kurativen Resektion und der nicht kurativen Resektion von Malignomen nochmals dargestellt.

Tab. 6 Vergleich der kurativen und nicht kurativen Resektionen von Malignomen

	Gesamt	Kurativ resezierte Malignome		Nicht kurativ resezierte Malignome		p-Werte
ESDs	149	98	65,8%	51	34,2%	
Geschlecht						
Männer	111	75	67,6%	36	32,4%	0,43 ^c
Frauen	38	23	60,5%	15	39,5%	
Mittleres Alter (in Jahren) ± Standardabweichung	66,5 (11,8)	65,3 (11,6)		68,8 (11,7)		0,089 ^b
Mediane Fläche der Resektate (cm ²), (IQR)	11,1 (7,5 – 17,5)	10,2 (6,2 – 15,5)		13,6 (8,8 – 18,1)		0,044 ^a
Mediane benötigte Zeit (in Min.), (IQR)	90 (60 – 90)	85 (60 – 85)		90 (60 – 122,5)		0,43 ^a
Lokalisationen						
Ösophagus	89	66	74,2%	23	25,8%	0,04 ^c
Magen	49	29	59,2%	20	40,8%	
Darm (<i>Duodenum, Kolon, Rektum</i>)	11	3	27,3%	8	66,7%	

^a Mann-Whitney-U-Test

^b T-Test

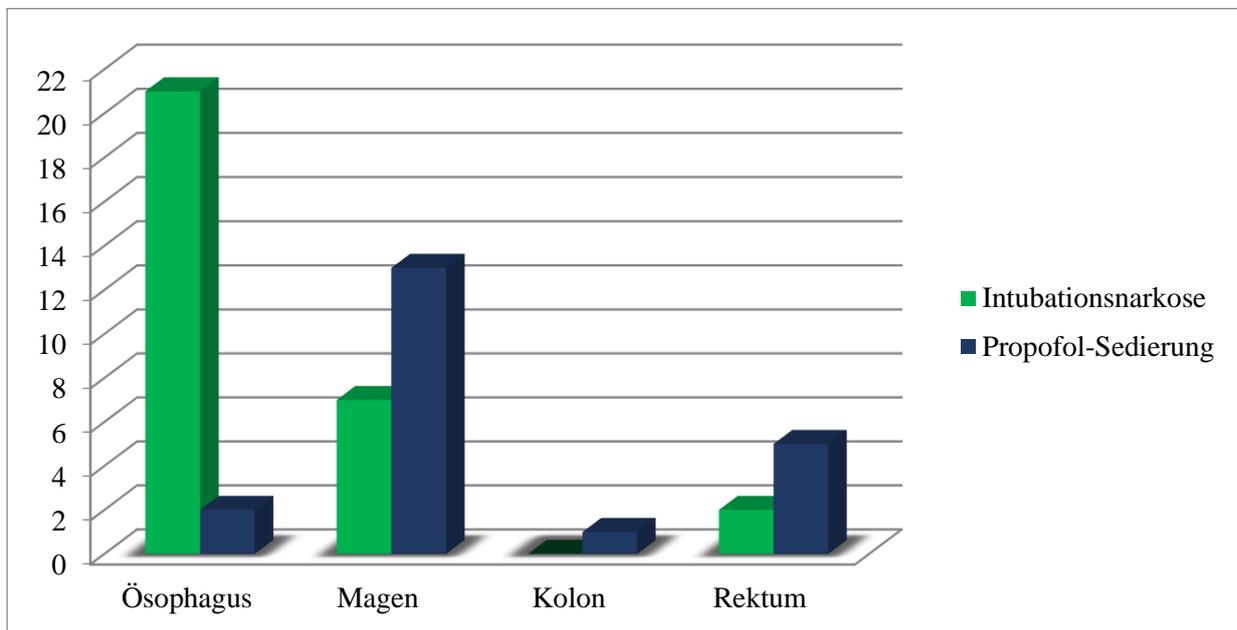
^c Pearson-Chi-Quadrat-Test

4.6. Sedierung und Narkose bei Patienten mit nicht kurativer ESD

Insgesamt 58,8 % (n=30) der 51 nicht kurativen ESDs wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Davon befand sich 70 % der Läsion (n=21/30) im Ösophagus, 23,3 % (n=7/30) im Magen und 6,7 % (n=2/30) im Rektum.

In den übrigen 41,2 % (n=21) der Fälle erfolgte eine intravenöse Propofol-Sedierung mit einer zusätzlichen Überwachung gemäß der S3-Leitlinie von 2014 „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“. Anteilig befanden sich zwei Läsionen (9,5 %) im Ösophagus, 13 Läsionen (61,9 %) im Magen, eine Läsion (4,8 %) im Kolon und fünf Läsionen (23,8 %) im Rektum.

Abb. 6 Sedierung und Narkose bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen



4.7. Eingriffsdauer der nicht kurativen ESDs

Die mediane benötigte Zeit hinsichtlich aller nicht kurativen ESDs mit maligner Histologie, bezogen auf alle Organlokalisationen, betrug 90 Minuten (IQR: 60 – 122,5). Die mediane benötigte Zeit in Betrachtung der einzelnen Organe verteilt sich wie folgt: Im Ösophagus (n=23) lag die mediane benötigte Zeit bei 90 Minuten (IQR: 52,5 – 137,5), im Magen (n=20) bei 90 Minuten (IQR: 63,8 – 105), und im Rektum (n=7) bei 120 Minuten (IQR: 108 – 150). Die Eingriffsdauer bei der einzigen Läsion im Kolon betrug 45 Minuten.

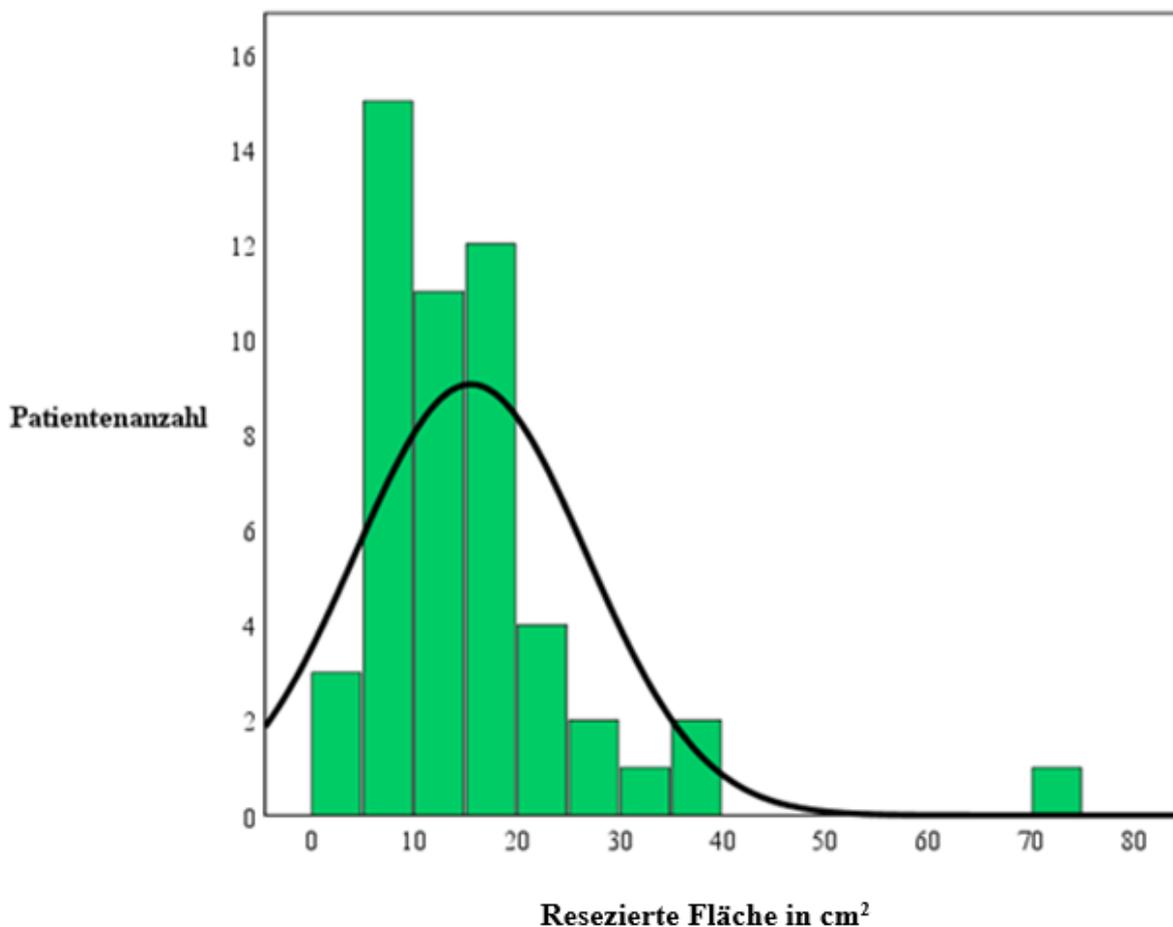
4.8. Die mediane resezierte Fläche der malignen nicht kurativen Läsionen

Die mediane resezierte Fläche der 51 nicht kurativen ESDs betrug $13,6 \text{ cm}^2$ (IQR: $8,8 - 18,1$ (mediane Länge $4,4 \text{ cm}$; IQR: $3,5 - 5$ / mediane Breite $3,2 \text{ cm}$; IQR: $2,5 - 3,7$)). Die Verteilung der resezierten Flächen wird in Abbildung 7 dargestellt.

Im Ösophagus betrug die mediane resezierte Fläche $13,5 \text{ cm}^2$ (IQR: $8,6 - 18,2$ (mediane Länge $4,4 \text{ cm}$; IQR: $3,5 - 5,3$ / mediane Breite $2,9 \text{ cm}$; IQR: $2,4 - 3,8$)), im Magen lag diese bei $16,1 \text{ cm}^2$ (IQR: $10,9 - 18,6$ (mediane Länge $4,5 \text{ cm}$; IQR: $4 - 5$ / mediane Breite $3,4 \text{ cm}$; IQR: $3 - 3,9$)), und im Rektum bei $8,8$ (IQR: $8,1 - 13$ (mediane Länge $3,5 \text{ cm}$; IQR: $3,3 - 4,3$ / mediane Breite $2,5 \text{ cm}$; IQR: $2,5 - 3$)). Die Größe der im Kolon entfernten Läsion betrug $2,6 \text{ cm}^2$, in der Länge $1,7 \text{ cm}$ und in die Breite $1,5 \text{ cm}$.

Eine besonders große Läsion wurde im Ösophagus mit einer Fläche von 72 cm^2 (Länge 12 cm / Breite 6 cm) reseziert. Diese Läsion stellt sich als Ausreißer in Abbildung 7 dar.

Abb. 7 Verteilungskurve der einzelnen resezierten Flächen



4.9. Komplikationen und ihre Therapien bei nicht kurativ resezierten

Malignomen

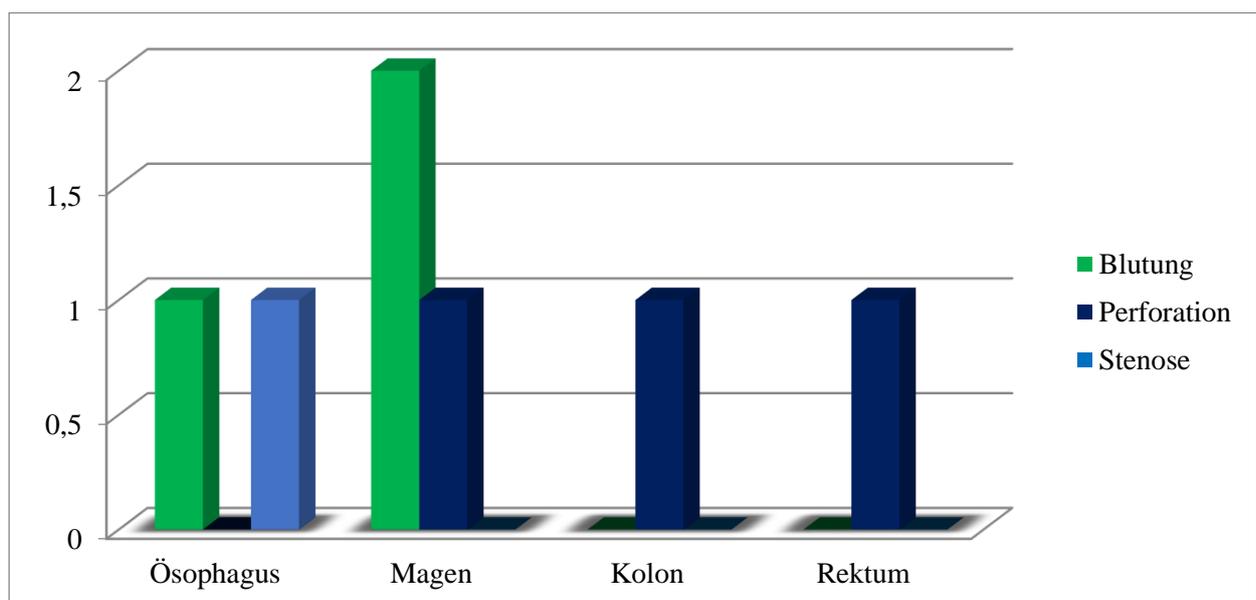
In 86,3 % (n=44/51) der Eingriffe verlief die Resektion ohne jegliche Komplikationen. In 13,7 % (n=7/51) der Fälle traten Komplikationen auf (Abb. 8). Rein mittels der ESD-Technik konnten insgesamt 94,1 % (n=48/51) der Läsionen entfernt werden. In drei Fällen (5,9 %) kam zusätzlich eine Resektion mit der Schlinge zum Einsatz. Die Resektion musste jedoch in keinem der Fälle vorzeitig abgebrochen werden.

Eine wichtige Komplikation stellt die intraprozedurale Perforation dar und trat bei drei Patienten (5,9 %) im Rahmen der Resektion auf. Dabei ereigneten sich jeweils eine Perforation im Magen, eine im Rektum und eine im Kolon. Zwei der intraprozedural aufgetretenen Perforationen konnten endoskopisch mit Hilfe von Clips erfolgreich therapiert werden. Bei dem dritten Patienten war eine konservative Therapie ausreichend, um die ESD erfolgreich zu beenden.

Bei einem Patienten (2 %) kam es zu einer Stenose. Diese trat im Ösophagus auf und wurde erfolgreich mithilfe einer Ballondilatation endoskopisch therapiert.

Bei drei weiteren Patienten (5,9 %) traten interventionspflichtige Blutungen auf, davon befand sich ein Fall im Ösophagus und zwei Fälle im Magen. Alle Blutungen konnten erfolgreich endoskopisch gestillt werden.

Abb. 8 Aufgetretene Komplikationen bei der nicht kurativen Resektion von Malignomen bezogen auf die verschiedenen Organlokalisationen



4.10. Kriterien der nicht kurativen ESDs bei Malignomen

Im Folgenden werden die verschiedenen Kriterien der einzelnen nicht kurativ resezierten Läsionen aufgelistet (Abb. 9), unter Berücksichtigung, dass einige Läsionen mehrere Kriterien gleichzeitig erfüllten.

Eine tiefe Submukosainfiltration wurde bei 70,6 % (n=36) der Resektate in der histopathologischen Aufarbeitung festgestellt. Davon wurden 14 Läsionen (38,9 %) im Ösophagus reseziert, 14 Läsionen (38,9 %) im Magen, eine Läsion (2,8 %) im Kolon und sieben Läsionen (19,4 %) im Rektum.

Eine histologische Lymphgefäßinfiltration wurde in 15 (29,4 %) Resektaten nachgewiesen. Fünf (33,3 %) der entfernten Neoplasien befanden sich im Ösophagus, sieben (46,7 %) im Magen und drei (20 %) im Rektum.

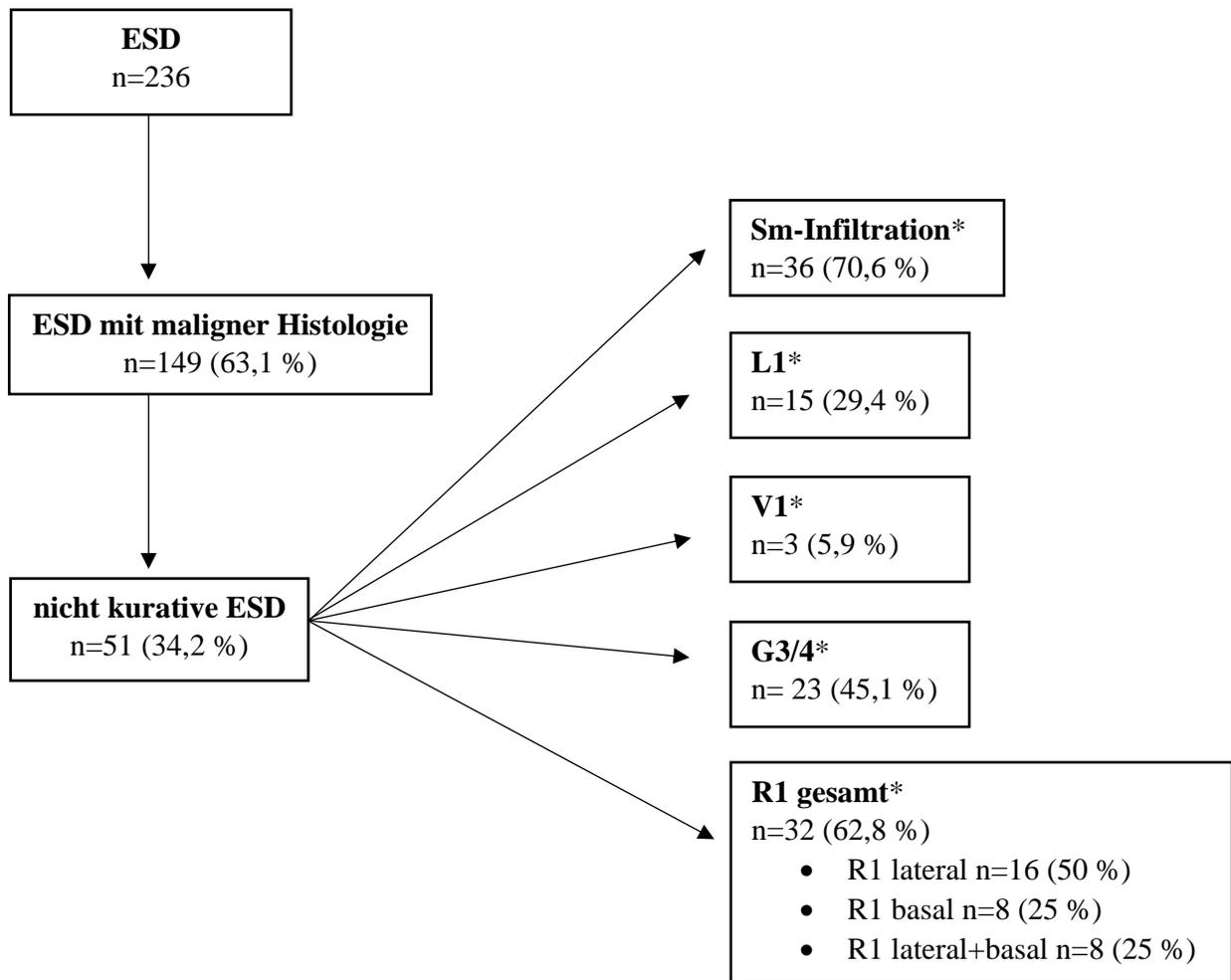
Eine gesicherte Gefäßinfiltration lag bei zwei Neoplasie im Ösophagus und einer im Rektum vor.

Eine schlechte Differenzierung (G3) der Neoplasie ließ sich insgesamt in 19 Resektaten histologisch nachweisen, davon wurden acht (42,1 %) Neoplasien im Ösophagus reseziert, neun (47,4 %) im Magen, eine (5,3 %) im Kolon und eine weitere (5,3 %) im Rektum. Bei einem weiteren Ösophagusresektat und drei weiteren Magenresektaten bestand ein entdifferenziertes Tumorstadium (G4).

Bei insgesamt 19 Läsionen konnte in der histopathologischen Aufarbeitung eine komplette Resektion der Neoplasie zur Seite und zur Tiefe festgestellt und somit eine R0-Situation erzielt werden. Die R0-Resektionsrate liegt demnach bei 37,3 % (n=19/51).

In den übrigen 32 Resektionen (62,7 %) konnte die Läsion nicht komplett zur Seite oder zur Tiefe entfernt werden und es entstand eine nicht kurative R1-Situation. Anteilig wurde die Läsion in 16 Fällen (31,4 %) nicht ausreichend zu Seite hin entfernt (R1-lateral). Davon waren acht Läsionen im Ösophagus, sechs im Magen und zwei im Rektum lokalisiert. In weiteren acht Fällen (15,7 %) wurde die Läsion nicht ausreichend zur Tiefe hin entfernt (R1-basal). Zwei Resektionen wurden im Ösophagus, drei im Magen und drei im Rektum durchgeführt. In weiteren acht Fällen (15,7 %) erfolgte die Resektion der Läsion nicht ausreichend zur Seite und zur Tiefe hin (R1-lateral + basal). Davon befanden sich jeweils drei Läsionen im Ösophagus, drei im Magen und jeweils eine im Kolon und im Rektum.

Abb. 9 Flow Chart nicht kurative Kriterien



*Mehrfachnennung möglich

4.11. Histologien der nicht kurativ entfernten Malignome

Die Histologien der nicht kurativ entfernten Malignome werden in Tabelle 7 anhand ihrer Lokalisation und Tumorentität eingeteilt.

Im Ösophagus erfolgte bei insgesamt 23 durchgeführten ESDs der Nachweis von sieben Plattenepithelkarzinomen und 16 Barrett-Karzinomen. Ein Plattenepithelkarzinom stellte sich histologisch als multifokales Karzinom dar. Im Magen fanden sich insgesamt 20 Adenokarzinome, im Kolon eines und im Rektum sieben.

Tab. 7 Histologien und Lokalisationen der nicht kurativ resezierten Malignome

Lokalisation/Histologie	Stadium	Anzahl	Kommentar
Ösophagus		n=23	
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	pT1m, R0, L0, V0, G1	1	<i>Multifokales Karzinom</i>
	pT1m, R0, L0, V0, G3	2	
	pT1sm, R1, L0, V0, G2	1	
	pT1sm, R0, L1, V0, G3	1	
	pT1sm, R0, L0, V0, G2	1	
	pT1sm, R0, L0, V0, G3	1	
<i>Barrett-Karzinom</i>	pT1m, R1, L0, V0, G1	4	
	pT1m, R1, L0, V0, G2	1	
	pT1m, R1, L0, V0, G3	1	
	pT1sm, R0, L0, V0, G1	2	
	pT1sm, R0, L0, V0, G2	1	
	pT1sm, R0, L1, V0, G2	1	
	pT1sm, R0, L1, V0, G3	1	
	pT1sm, R1, L0, V0, G2	2	
	pT1sm, R1, L0, V0, G3	1	
	pT1sm, R1, L1, V1, G3	1	
	pT1sm, R1, L1, V1, G4	1	

Magen		n=20	
<i>Adenokarzinom</i>	pT1m, R0, L0, V0, G3	2	
	pT1m, R0, L0, V0, G4	1	
	pT1m, R0, L1, V0, G2	1	
	pT1m, R1, L1, V0, G3	1	
	pT1m, R1, L0, V0, G3	1	
	pT1sm, R0, L0, V0, G2	2	
	pT1sm, R0, L0, V0, G4	1	
	pT1sm, R0, L1, V0, G3	1	
	pT1sm, R1, L1, V0, G2	3	
	pT1sm, R1, L0, V0, G1	1	
	pT1sm, R1, L0, V0, G2	1	
	pT1sm, R1, L0, V0, G3	3	
	pT1sm, R1, L0, V0, G4	1	
	pT1sm, R1, L1, V0, G3	1	
Kolon		n=1	
<i>Adenokarzinom</i>	pT1sm, R1, L0, V0, G3	1	
Rektum		n=7	
<i>Adenokarzinom</i>	pT1sm, R1, L0, V0, G1	1	
	pT1sm, R1, L0, V0, G2	3	
	pT1sm, R1, L0, V0, G3	1	
	pT1sm, R0, L1, V1, G1	1	
	pT1sm, R1, L1, V0, G2	1	

4.12. Chirurgische Intervention nach nicht kurativer ESD bei Malignomen

30 (58,8 %) der 51 Patienten wurden onkologisch nachoperiert, die im Rahmen einer ESD nicht kurativ behandelt werden konnten. Die übrigen 17 Patienten (33,3 %) wurden aufgrund ihres Alters, weiterer Komorbiditäten oder aus eigenem Willen nicht nachoperiert, sondern engmaschig endoskopisch kontrolliert. Insgesamt vier Patienten lehnten jede weitere Therapie ab. Eine Übersicht der chirurgischen Interventionen ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8 Auflistung der durchgeführten Operationen nach nicht kurativer ESD

Operationen	Patientenanzahl	Prozent
Ösophagusresektion	n=10	33,3 %
Distale Ösophagusresektion mit Magenteilresektion	n=2	6,7 %
$\frac{2}{3}$ Magenteilresektion	n=3	10 %
$\frac{4}{5}$ Magenteilresektion	n=2	6,7 %
Gastrektomie	n=9	30 %
Sigmaresektion	n=1	3,3 %
Rektumresektion	n=1	3,3 %
Transanale Nachresektion	n=1	3,3 %
Transanale endoskopische Mikrochirurgie	n=1	3,3 %

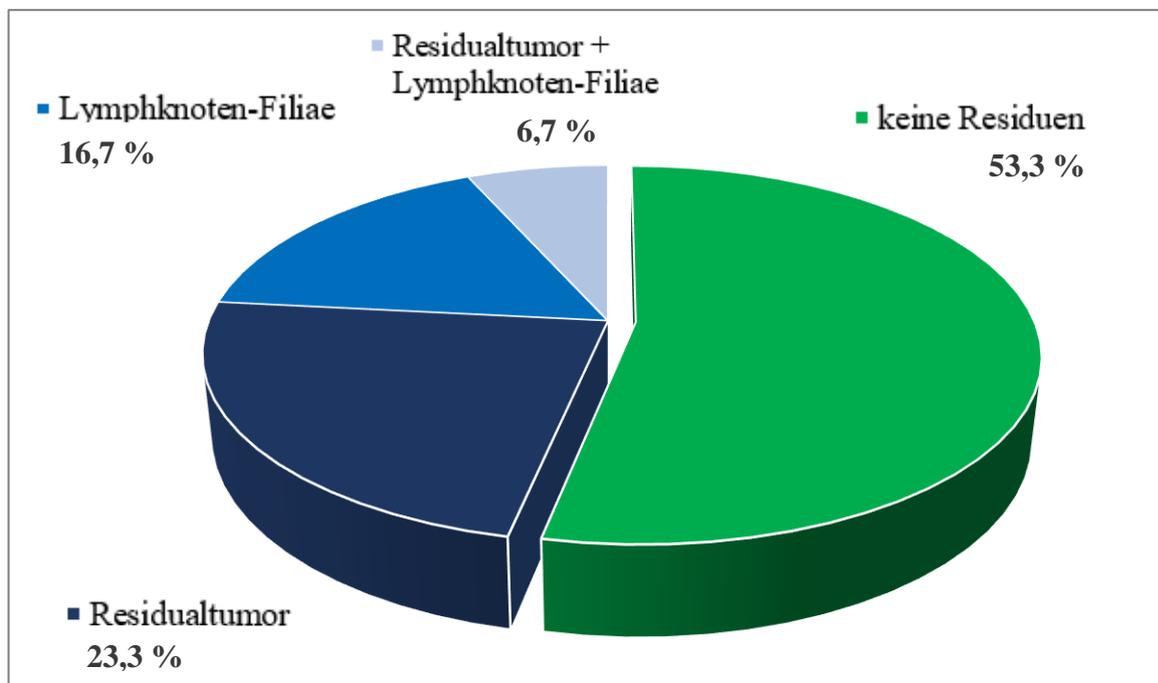
4.13. Histologische Befunde nachoperierter Patienten

Die histopathologische Auswertung der Resektate ergab, dass 16 Patienten (53,3 %), die sich onkologisch nachoperieren ließen, völlig tumorfrei waren. In nur 14 Fällen (46,7 %) konnten Residuen festgestellt werden (Abb. 10 und 11, Tab. 9 und 10).

Residualtumoren wurden in 23,3 % (n=7/30) der Resektate gefunden. Ihre ursprüngliche Lokalisation entsprach bei fünf Patienten dem Ösophagus und bei zwei Patienten dem Magen. Bei 16,7 % (n=5/30) der Resektate wurden Lymphknoten-Filiae diagnostiziert. Ihre Primärläsion lag bei einem Patienten im Ösophagus, bei zwei Patienten im Magen, bei einem Patienten im Kolon und bei einem weiteren Patienten im Rektum. In 6,7 % (n=2/30) der Fälle zeigte sich ein Residualtumor bei gleichzeitiger Lymphknoteninfiltration. Die Ursprungslokalisierung war in beiden Fällen der Magen.

Bei 11 der 30 nachoperierten Patienten konnte in der vorherigen ESD-Resektion eine Lymphgefäßinfiltration festgestellt werden. Von diesen 11 hatten nur 27,3 % (n=3/11) in der postoperativen Aufarbeitung Lymphknoten-Filiae.

Abb. 10 Histologische Befunde nachoperierter Patienten



Tab. 9 Postoperativ tumorfrei vs. postoperativ Residuen

	Gesamt	Postoperativ tumorfrei	%	Postoperativ Residuen	%
Gesamtzahl	30	16	53,3%	14	46,7%
Geschlecht					
Männer	23	13	56,5%	10	43,5%
Frauen	7	3	42,9%	4	57,1%
Mittleres Alter (Jahre) ± Standardabweichung	65,5 ± 12,2	66,2 ± 12		64,7 ± 12,4	
Tumorlokalisation					
Ösophagus	11	5	45,5%	6	54,5%
Magen	15	9	60%	6	40%
Rektum	3	2	66,7%	1	33,3%
Kolon	1	0	0%	1	100%
Mediane Fläche (cm ²), (IQR)	13,8 (8,2 – 18,1)	16,6 (10,1 – 18,6)		11,1 (6,8 – 14,2)	
Resektionsstatus					
R0	10	6	60%	4	40%
R1	20	10	50%	10	50%
<i>R1 lateral</i>	11	7		4	
<i>R1 basal</i>	4	2		2	
<i>R1 lateral + basal</i>	5	1		4	
Histologie					
L1	11	6	54,6%	5	45,5%
V1	2	0	0%	2	100%
G3	10	4	40%	6	60%
G4	3	1	33,3%	2	66,7%
Sm-Infiltration	21	10	47,6%	11	52,4%

Tab. 10 Übersicht der Befunde nachoperierter Patienten nach nicht kurativer ESD

	Gesamt	Residualtumor		Lymphknoten -Filiae		Residualtumor + LK-Filiae	
Gesamtzahl	14	7	50%	5	35,7%	2	14,3%
Geschlecht							
Männer	10	7	70%	3	30%	0	0%
Frauen	4	0	0%	2	50%	2	50%
Mittleres Alter (Jahre) ± Standardabweichung	64,7 ± 12,4	67,0 ± 12,2		56,6 ± 9,4		77 ± 0,4	
Tumorlokalisation							
Ösophagus	6	5	83,3%	1	16,7%	0	0%
Magen	6	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%
Rektum	1	0	0%	1	100%	0	0%
Kolon	1	0	0%	1	100%	0	0%
Mediane resezierte Fläche (cm ²), (IQR)	11,1 (6,8 – 14,2)	13,5 (10,4 – 21,1)		8,5 (5,8 – 9,5)		10,3 (8,4 – 12,3)	
Resektionsstatus							
R0	4	3	75%	1	25%	0	0%
R1	10	4	40%	4	40%	2	20%
<i>R1 lateral</i>	4	2		1		1	
<i>R1 basal</i>	2	1		1		0	
<i>R1 lateral + basal</i>	4	1		2		1	
Histologie							
L1	5	2	40%	2	40%	1	20%
V1	2	2	100%	0	0%	0	0%
G3	6	2	33,3%	3	50%	1	16,7%
G4	2	2	100%	0	0%	0	0%
Sm-Infiltration	11	5	45,5%	4	36,4%	2	18,2%

4.14. Vergleich zwischen der nachoperierten und der endoskopisch kontrollierten Patientengruppe

Insgesamt 51 Patienten wurden mit nicht kurativ ESD behandelt. Davon wurden 30 Patienten onkologisch nachoperiert, 17 engmaschig endoskopisch kontrolliert und vier Patienten lehnten eine Operation sowie eine endoskopische Kontrolle ab.

Die mediane Follow-up Zeit in der Patientengruppe, die sich endoskopisch nachkontrollieren ließen betrug 0,83 Jahre (IQR: 0,33 – 1,3). Rezidivfrei blieben davon insgesamt 94,1 % (n=16/17) der Patienten, die an dem angebotenen Follow-up teilnahmen. In einem Fall (5,9 %) trat ein Rezidiv auf, welches in Form einer Vollwandresektion therapiert wurde. Ein Patient der endoskopisch nachkontrollierten Gruppe verstarb während der Studienzeit altersbedingt.

Vergleicht man die Patientengruppe, die sich nach einer nicht kurativen ESD onkologisch nachoperieren ließ, mit der Patientengruppe die sich einem engmaschigen Follow-up unterzogen hat, so ist die Patientengruppe, die sich nachoperieren ließ signifikant jünger im Vergleich zu der Patientengruppe, die ein engmaschiges endoskopisches Follow-up bevorzugte ($65,5 \pm 12,2$ vs. $75,2 \pm 8,8$ ($p = 0,007$)) (Tab. 11).

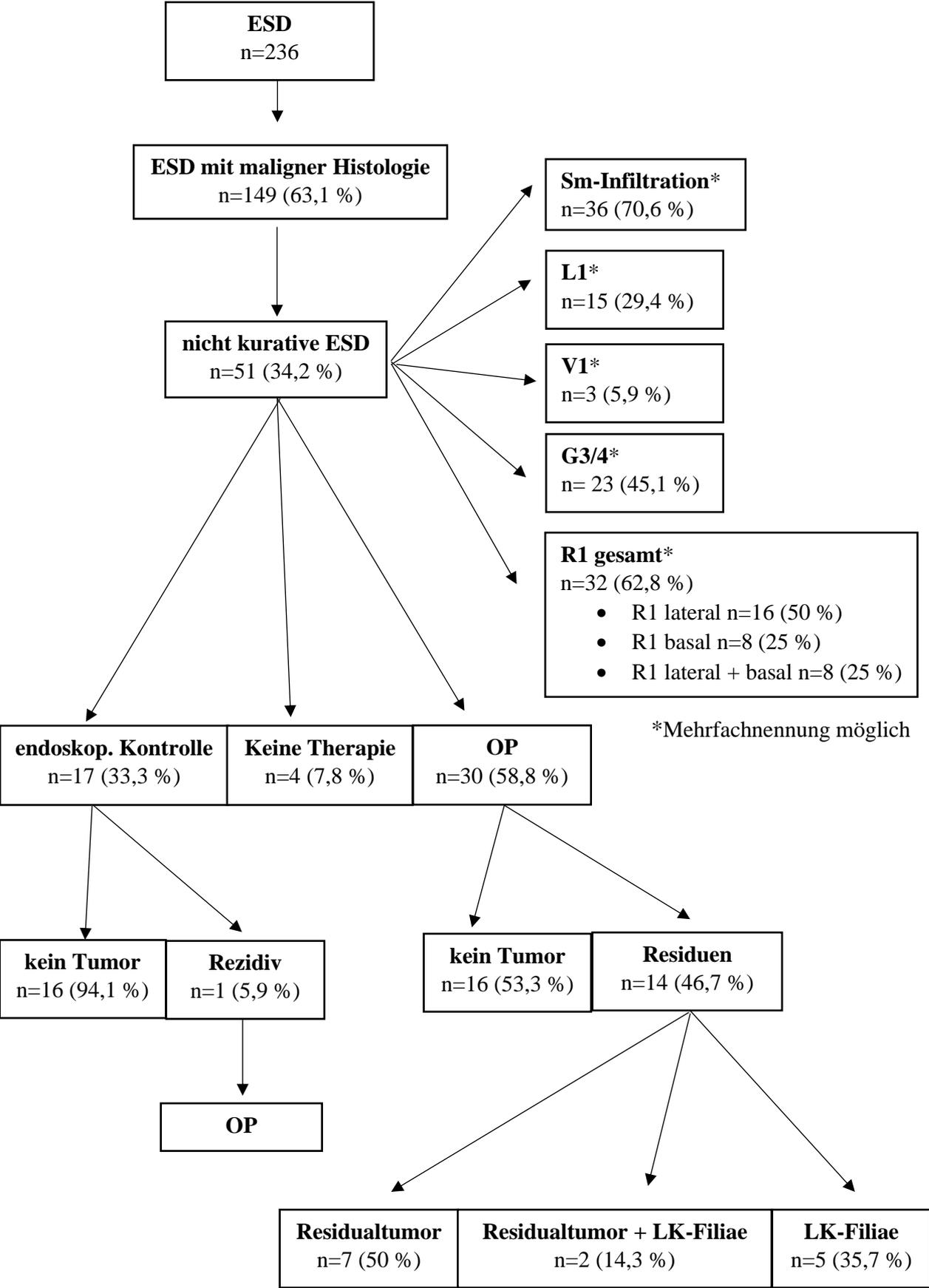
Tab. 11 Vergleich der nachoperierten Patientengruppe und der endoskopisch kontrollierten Patientengruppe

	Gesamt	Onkologische Nachresektion		Endoskopisches Follow-up		p-Werte
Gesamtzahl *	51	30	58,8%	17	33,3%	
Geschlecht						
Männer	36	23	63,9%	11	30,6%	
Frauen	15	7	46,7%	6	40%	
Mittleres Alter ± Standardabweichung	68,8 ± 11,7	65,5 ± 12,2		75,2 ± 8,7		0,007 ^b
Tumorlokalisation						
Ösophagus	23	11	47,8%	11	47,8%	
Magen	20	15	75%	4	20%	
Rektum	7	3	42,9%	2	28,6%	
Kolon	1	1	100%	0	0%	
Mediane Fläche (cm²), (IQR)	13,6 (8,8 – 18,1)	13,8 (8,2 – 18,1)		13,5 (8,8 – 20,3)		0,60 ^a
Resektionsstatus						
R0	19	10	52,6%	7	36,9%	
R1	32	20	62,5%	10	31,3%	
<i>R1 lateral</i>	16	11		4		
<i>R1 basal</i>	8	4		3		
<i>R1 lateral + basal</i>	8	5		3		
Histologie						
L1	15	11	73,3%	3	20%	
V1	3	2	66,7%	0	0	
G3	19	10	52,6%	8	42,1%	
G4	4	3	75,0%	1	25%	
Sm-Infiltration	36	21	58,3%	12	33,3%	
*Vier Patienten lehnten jede weitere Therapie ab und wurden deshalb von den weiteren Analysen ausgeschlossen						

^a Mann-Whitney-U-Test

^b T-Test

Abb. 11 Flow Chart komplette Übersicht über die nicht kurativen ESDs



4.15. Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls nach nicht kurativer ESD

Alle 30 Resektate der Patienten, die sich nachoperieren ließen, wurden postoperativ histologisch aufgearbeitet und genau evaluiert. Daraus wurde die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorbefall nach einer nicht kurativen ESD berechnet. Es zeigt sich, dass Patienten mit einer nicht kurativen ESD, aufgrund eines alleinigen nicht kurativen Kriteriums, eine Wahrscheinlichkeit von 25 % für das Auftreten eines postoperativen Tumorbefalls haben. Interessant dabei ist, dass Patienten, die eine nicht kurative ESD aufgrund einer ungenügenden Entfernung der lateralen Seitenränder hatten, in keinem Fall postoperativ einen Tumorbefall hatten. Die Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls bei zwei vorhanden nicht kurativen Kriterien steigt auf 42,9 %. Bei Patienten, deren Neoplasie drei oder mehr nicht kurative Kriterien erfüllen, liegt die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorbefalls schon bei > 50 % (Tab. 12).

Tab. 12 Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorbefalls in Abhängigkeit der Anzahl der nicht kurativen Kriterien

Histologische nicht kurative Kriterien	Gesamtzahl	Tumor- befall	Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorbefalls in %
Gesamt	30	14	46,7 %
Ein Kriterium	8	2	25 %
<i>R1 lateral</i>	2	0	
<i>R1 lateral + basal</i>	1	1	
<i>Sm-Infiltration</i>	3	1	
<i>L1</i>	1	0	
<i>G3/G4</i>	1	0	
Zwei Kriterien	7	3	42,9 %
<i>Sm + G3/4</i>	2	1	
<i>Sm + R1 lateral</i>	3	0	
<i>R1 lateral + G3</i>	2	2	
Drei oder mehr Kriterien	14	9	64,3 %
<i>Sm + R1 bas. + L1</i>	2	1	
<i>Sm + R1 lat. + L1</i>	1	0	
<i>Sm + R1 lat. + bas. + L1</i>	2	1	
<i>Sm + L1 + G3</i>	2	1	
<i>Sm + R1 bas. + G4</i>	1	1	
<i>Sm + R1 lat. + G3</i>	2	2	
<i>Sm + R1 lat. + bas. + G3</i>	1	1	
<i>R1 bas. + L1 + G3</i>	1	0	
<i>Sm + R1 bas. + L1 + V1 + G3</i>	1	1	
<i>Sm + R1 bas. + lat. + L1 + V1 + G4</i>	1	1	
Multifokales Karzinom	1	1	100

5. Diskussion

Detektion und Resektion von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt werden immer wichtiger und gezielter in der heutigen Zeit. Die ESD-Technik bietet sich aufgrund ihrer minimalen Invasivität sehr gut als Alternative zur Chirurgie an. Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Single-Center-Studie durchgeführt an der Asklepios Klinik Hamburg Barmbek und stellt die Ergebnisse von insgesamt 236 durchgeführten ESDs im gesamten Gastrointestinaltrakt vor. Diese Studie hebt sich aufgrund einer Zusammenschau von Resektionen im Ösophagus, Magen, Kolon und Rektum von anderen Studien ab.

In dieser Studie wurde eine kurative Resektionsrate bei Malignomen von 65,8 % erreicht. Im Vergleich dazu, erreichen europäische Studien ähnliche Ergebnisse mit kurativen Resektionsraten von 56 % bis 85 % (21, 84, 85). Im asiatischen Raum werden in großen Studien sogar kurative Resektionsraten von 71,6 % bis 89,7 % erreicht (8, 86-89).

Anhand dieser Resultate zeigt sich, dass die ESD-Technik heutzutage im europäischen Raum wie auch im asiatischen Raum hervorragende Ergebnisse erzielt. Aufgrund einer geringen Invasivität sowie geringen Morbidität und Mortalität kann sie als Alternativverfahren zur chirurgischen Resektion von Frühkarzinomen betrachtet werden (51, 52, 55).

Als nicht kurative ESD wurden in unserer Studie alle durchgeführten Resektionen mit folgenden histopathologischen Kriterien gewertet: L1, V1, R1, G3/G4 Differenzierung, oder wenn die jeweilige definierte maximale Infiltrationstiefe in die Submukosa überschritten wurde (27-29).

Die Rate der nicht kurativen ESDs bei Malignomen lag in unserer Studie bei 34,2 %. Diese Ergebnisse sind sehr ähnlich im Vergleich zu Ergebnissen aus westlichen Studien. So berichtet Catalano et al. über eine nicht kurative Resektionsrate bei Magenfrühkarzinomen von 22 % (84).

Im internationalen Vergleich erreichen große Studien mit Magenfrühkarzinomen aus Korea und Japan nicht kurative Resektionsraten von 10,3 %, 16,4 %, 17 % und 28,4 % (86-88, 90). Diese Studien arbeiten im Vergleich zu unserer Studie mit einer weitaus größeren Anzahl an Patienten und weisen Patientenkollektive zwischen 892 und 1884 Patienten auf. Die Größe dieser Patientenkollektive ist auf die erhöhte Inzidenz von Magenfrühkarzinome in der asiatischen Bevölkerung und dem dortigen Entwicklungsstand für flächendeckende Screeningprogramme der Gesamtbevölkerung zurückzuführen (4).

Der heutige Therapiegoldstandard bei Patienten, die eine nicht kurative ESD bei vorhandenem Magenfrühkarzinom erhalten haben, ist die chirurgische Nachresektion anhand von onkologischen Kriterien (27). Der Vorteil des zeitlich längeren Überlebens bei Patienten, die sich nachoperieren ließen, konnte schon durch mehrere langjährige Studien belegt werden (91-93).

Auch eine Studie von Suzuki et al. mit 1969 nicht kurativ resezierten Magenfrühkarzinomen, in der sich 1064 Patienten onkologisch nachoperieren ließen und 905 ein regelmäßiges endoskopisches Follow-up wahrnahmen, zeigt, dass das krankheitsbezogene sowie das Gesamtüberleben in der nachoperierten Patientengruppe signifikant höher war ($p = 0,013$; $p < 0,001$) und sich zusätzlich die krebsbezogene Mortalität in dieser Gruppe verringerte ($p = 0,012$) (94).

Vergleicht man das Gesamtüberleben nach einer kurativen ESD mit dem Gesamtüberleben eines Patienten mit einer nicht kurativen ESD bei anschließender chirurgisch-onkologischen Intervention, so zeigen z. B. Kim et al. und Jung et al. anhand ihrer Ergebnisse auf, dass es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Patientengruppen gibt (87, 95).

Aber nicht nur bei Magenfrühkarzinomen, sondern auch bei Ösophagusfrühkarzinomen sollte eine Ösophagusresektion nach einer nicht kurativen ESD durchgeführt werden. In einer Studie von Wang et al. werden die Indikationen für eine Ösophagusresektion genauestens evaluiert. Wang et al. kommt zu dem Ergebnis, dass eine Ösophagusresektion immer dann durchgeführt werden sollte, wenn eine ESD nicht kurativ war oder sich lokale Residuen an der Abtragungsstelle bilden. Zusätzlich sollte eine Ösophagusresektion in Betracht gezogen werden, wenn der Patient eine erfolglose Serie von Dilatationen bei vorhandener Strikturen hinter sich hat oder es zur Ruptur kam (96).

Auch im Kolon liefert die chirurgisch-onkologische Nachresektion nach nicht kurativer ESD gute Ergebnisse. So verzeichnet Chen et al. in einer Studie mit insgesamt 51 kolorektalen Frühkarzinomen, die nach nicht kurativer ESD onkologisch nachoperiert wurden, exzellente Ergebnisse. Keiner der 51 Patienten wies nach einer medianen Follow-up-Zeit von > 50 Monaten Metastasen oder wiederkehrende Tumoranteile auf (97).

Ein wichtiges Kriterium, das für eine onkologische Nachresektion spricht, ist die Infiltration bzw. die Metastasierung des Tumors in die Lymphknoten, da aufgrund dieser die Mortalitätsrate erhöht ist (98). In der Literatur werden noch weitere Risikofaktoren für die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung beschrieben, wie z. B. die Tumorgröße (99, 100), die histologische Differenzierung des Tumors (101), eine tiefe Submukosainfiltration (31, 32, 35) bzw. eine Gefäßinfiltration (31, 86, 100) oder eine unzureichende basale Resektion (R1-Situation) (31, 100).

Der wohl bedeutendste Risikofaktor für die Lymphknotenmetastasierung ist die eventuell vorhandene Lymphgefäßinfiltration eines Tumors. Verschiedene Studien haben die Signifikanz dieser Zusammenhänge bereits bestätigt (31, 35, 86, 101, 102). In unserer Studie lag die Lymphknotenmetastasierungsrate bei vorhandener Lymphgefäßinfiltration bei 27,3 %. Sunagawa et al. berichtet über eine Lymphknotenmetastasierungsrate bei vorhandener Lymphgefäßinfiltration von 18,1 % (86) und Gotoda et al. von 26,3 % (34).

Aber nicht bei allen Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten, wird postoperativ ein Tumorgewebe oder Absiedelungen in Lymphknoten nachgewiesen. So waren in unserer Studie insgesamt 53,3 % der Patienten, die sich nach einer nicht kurativen ESD onkologisch nachoperieren ließen, in der postoperativen histologischen Aufarbeitung vollkommen tumorfrei. Bei diesen Patienten wäre eine onkologische Nachresektion nicht nötig gewesen. Ähnliche Ergebnisse können in der Studie von Han et al. beobachtet werden, bei der 57,8 % der Patienten nach einer nicht kurativen ESD postoperativ völlig tumorfrei waren (90). In einer Studie von Choi et al. waren bis zu 64,3 % der Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten haben, postoperativ tumorfrei (103). Aus diesem Grund wären spezielle Kriterien wichtig, um genau diesen tumorfreien Patienten einen chirurgischen Eingriff zu ersparen und das betroffene Organ sowie die Lebensqualität zu erhalten.

Eines dieser speziellen Kriterien könnte die unzureichende laterale Resektion des Tumors bzw. des vorgegebenen Sicherheitsabstandes von 3 bis 5 mm sein, da ein positiver lateraler Resektionsrand ein Risikofaktor für ein lokales Residuum darstellt. Dies gilt jedoch nicht für die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung (31, 86, 104).

In unserer Studie hatten Patienten, welche ausschließlich eine nicht kurative ESD erhalten haben aufgrund einer unzureichenden Entfernung der lateralen Resektionsränder, weder Lymphknotenmetastasen noch lokale Residuen. In diesen Fällen könnte eine re-ESD bei Bedarf als Therapie der Wahl ausreichend sein und dadurch eine chirurgische Intervention verhindert werden.

Auch die Arbeitsgruppe um den Japaner Hatta et al. versucht spezifische Kriterien zu generieren um nicht alle Patienten nach einer nicht kurativen ESD bei Magenfrühkarzinomen einer chirurgisch-onkologischen Nachresektion zuzuführen. Sie erarbeiteten ein Punktesystem dem sogenannten „eCura System“. Mit diesem Punktesystem soll das Auftreten von Lymphknotenmetastasen besser abschätzbar und genauer auf bestimmte Kriterien zurück zu führen zu sein. Zu den einzelnen Kriterien zählen die Tumorgröße, die Histologie der Neoplasie, der Lymph- und Gefäßbefall, die Eindringtiefe und die ungenügende basale Resektion (R1-Situation) sowie das Vorhandensein von Ulcera. Jedes einzelne Kriterium gab in der Studie einen Punkt. Je nach Punktzahl wurden die Patienten einem Risikoprofil zugeordnet: Patienten mit einem geringen Risikoprofil durften maximal einen Punkt aufweisen, Patienten mit einem mittleren Risikoprofil hatten zwischen zwei und vier Punkten und Patienten mit einem großen Risikoprofil hatten mehr als vier Punkte. Die Ergebnisse der Studie ähneln den schon oben genannten Ergebnissen. Signifikant mit Lymphknotenmetastasen zusammenhängend waren die Größe der Neoplasien, vorhandene Lymph- und Angioinfiltrationen und die nicht ausreichende basale Resektion. So wiesen Patienten mit einem geringen Risikoprofil nur in 2,5 % Lymphknotenmetastasen auf. Je tiefer die Neoplasie infiltrierte und je mehr Punkte die einzelnen Patienten hatten desto größer war die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen und lokale Residuen. Gleichzeitig stieg auch mit dem Risikoprofil die krebsbezogene Mortalität. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass Patienten mit einem geringen Risikoprofil, also mit maximal einem Punkt, nicht unbedingt chirurgisch-onkologisch nachoperiert werden müssen, da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung sehr gering ist. Patienten mit einem mittleren bis großen Risikoprofil, also mit zwei oder mehr Punkten, sollten sich aber in jedem Fall einer chirurgisch-onkologischen Nachresektion unterziehen (100).

Das Alter der Patienten und die eventuell vorhandenen Komorbiditäten spielen eine weitere wichtige Rolle in der Frage, ob sich Patienten nach einer nicht kurativen ESD onkologisch nachoperieren lassen sollten. In unserer Studie ist die Zahl der Patienten, die sich nach einer nicht kurativen ESD onkologisch nachoperieren ließen, altersabhängig. So sind die Patienten, die sich für eine onkologische Nachresektion entscheiden, signifikant jünger im Verhältnis zu der Patientengruppe, die sich gegen eine onkologische Nachresektion entschieden hat ($65,5 \pm 12,2$ vs. $75,2 \pm 8,7$ ($p = 0,007$)). Diese Tendenz ist auch in großen asiatischen Studien zu beobachten (91, 92, 102, 105). Ein weiteres Problem stellt das intraoperative Risiko dar, welches vom Alter und den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten abhängt (105).

Deshalb wäre es in Zukunft auch in Deutschland sinnvoll flächendeckende Screeningprogramme zu generieren, um Patienten mit Prämaligmen früher zu detektieren und somit die Möglichkeit einer endoskopischen Therapie zu gewährleisten und eine eventuelle onkologische Nachresektion in jüngerem Alter durchzuführen. Eine Alternative zur chirurgischen Nachresektion nach einer nicht kurativen ESD könnte bei Patienten, die ein höheres Alter sowie weitere Komorbiditäten aufweisen und aufgrund dessen möglicherweise nur noch eine eingeschränkte Lebenserwartung haben, eine engmaschige endoskopische Kontrolle sein (88, 89, 103).

Diese Studie ist durch verschiedene Begrenzungen limitiert. Sie ist geschlechts-, alters- und lokalisationsübergreifend mit einer Eingriffszahl von insgesamt 236 ESDs. Die Ergebnisse unserer Studie basieren auf einer Single-Center-Studie. Der Vorteil dieses Studientyps ist, die Möglichkeit eines direkten Ergebnisvergleichs mit anderen größeren Zentren. Aufgrund der geringen Anzahl von insgesamt 236 Eingriffen mittels der ESD lassen sich die hier ermittelten Kriterien nicht generalisieren. Im internationalen Vergleich sind Studien aus dem asiatischen Raum mit Patientenkollektiven von > 800 Patienten, mit vorwiegend Magenfrühkarzinomen, deutlich größer. Daher sollten zukünftig multizentrische Studien mit deutlich vergrößertem Patientenkollektiv und lokalisationsübergreifenden ESDs auf diesem Gebiet durchgeführt bzw. weiterverfolgt werden, so dass eine vergleichbare Statistik erstellt werden kann und unsere Ergebnisse für den klinischen Gebrauch verwendbar werden.

Der Datenzeitrahmen für diese Studie lag bei ca. 11 Jahren. Dieser Studienzeitraum lässt wenige Aussagen über das krankheitsspezifische Langzeitüberleben von nachoperierten und engmaschig endoskopisch kontrollierten Patienten nach nicht kurativer ESD zu. Es empfiehlt sich ein deutlich längerer Studienzeitraum. Unsere Studie basiert auf einem retrospektiven Studienmodell. Der Datensatz zu den einzelnen ESDs wurde seit Juni 2007 bis August 2018 gesammelt, analysiert und evaluiert. Die Hypothese, dass die onkologische Nachresektion nicht bei allen nicht kurativen ESDs indiziert ist, wurde aufgestellt. Weitere größere explorative bzw. prospektive Studien sollten in Zukunft diese Hypothese bestärken, um somit eine bestmögliche Therapiekonzeption der einzelnen Patienten zu ermöglichen. In der Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie zeigte sich, dass bei > 50 % der mit einer nicht kurativen ESD behandelten und operativ nachresezierten Patienten, keine Tumormanifestation postoperativ histologisch nachweisbar war. Diese Studie ist die erste ihrer Art in Deutschland und unseres Wissens nach in Europa. Zukünftig müssen anhand von größeren Fallzahlen und multizentrischen Studien Kriterien erarbeitet werden, die die „unnötigen“ chirurgischen Nachresektionen vermeidbar machen. Zudem sollen zukünftige Studien ein größeres, auf ein definiertes Organsystem bezogenes Patientenkollektiv beinhalten.

6. Zusammenfassung

Die in Japan entwickelte Technik der ESD zur endoskopischen Entfernung von prämaligen und malignen Neoplasien im Gastrointestinaltrakt weist hervorragende Langzeitergebnisse auf (9, 13). Einer der Gründe dafür ist die Möglichkeit der en-bloc Entfernung einer Läsion, aufgrund derer die lokale Rezidivrate im Vergleich zur EMR gesenkt wird. Ein zusätzlicher Vorteil der en-bloc Entfernung ist eine exakte histopathologische Beurteilung der Tumorgöße, der Eindringtiefe sowie der Läsionsränder durch einen Pathologen (1, 9, 17, 45).

Diese Studie ist in ihrer Art die erste in Deutschland und unserer Kenntnis nach in Europa, die versucht hat, Kriterien zu definieren, um die Wahrscheinlichkeit eines Tumorbefalls bei Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten haben, zu ermitteln. Dafür wurde unser Patientenkollektiv, mit nicht kurativer ESD und darauffolgender operativer Nachresektion genau analysiert und die Ergebnisse evaluiert. Die Hypothese, dass nicht alle Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten haben, sich onkologisch nachoperieren lassen müssen, konnte in unserer Studie bestätigt werden, da > 50% der nachoperierten Patienten trotz nicht kurativer ESD tumorfrei waren. Besonders bei Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten haben, aufgrund einer alleinigen unzureichenden Resektion der lateralen Resektionsränder, kann eine re-ESD und die darauffolgende engmaschige endoskopische Kontrolle in Betracht gezogen werden. Auch bei Patienten, die ein höheres Alter sowie weitere Komorbiditäten aufweisen, und die aufgrund dessen möglicherweise nur noch eine eingeschränkte Lebenserwartung haben, könnte eine engmaschige endoskopische Kontrolle eine Alternative zur Chirurgie darstellen. Die nicht kurativen Kriterien und ihre Auswirkungen auf die weitere Therapie bei Patienten, die eine nicht kurative ESD erhalten haben, sind wichtig, um das Verständnis von Vor- und Nachsorge zu verbessern und somit die optimale Therapie jedes einzelnen Patienten zu gewährleisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2006;41(10):929-42.
2. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol.* 2005;23(20):4490-8.
3. Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H, Azuma T. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2013;27(3):1000-8.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
5. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hsgr) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hsgr). Berlin, 2015
6. Asaka M, Mabe K. Strategies for eliminating death from gastric cancer in Japan. *Proceedings of the Japan Academy, Series B.* 2014;90(7):251-8.
7. Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon AT. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2001;33(8):709-18.
8. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, Ishikawa H, Suganuma T, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Ishiyama A, Hirasawa T, Chino A, Inamori M, Yamamoto Y, Yamamoto N, Tsuchida T, Tamegai Y, Nakajima A, Hoshino E, Igarashi M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy.* 2012;44(2):122-7.

9. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, Doi T, Otani Y, Fujisaki J, Ajioka Y, Hamada T, Inoue H, Gotoda T, Yoshida S. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):262-70.
10. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, Masuda E, Higashino K, Kato M, Narahara H, Tatsuta M. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(6):1066-72.
11. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):688-94.
12. Höbel S, Dautel P, Baumbach R, Oldhafer KJ, Faiss S, Stang A, Feyerabend B, Yahagi N, Schrader C. Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett's adenocarcinoma. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1591-7.
13. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, Nakajima T, Ikehara H, Fu KI, Itoi T, Fujii T. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc*. 2010;24(2):343-52.
14. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut*. 2006;55(11):1592-7.
15. Tamegai Y, Saito Y, Masaki N, Hinohara C, Oshima T, Kogure E, Liu Y, Uemura N, Saito K. Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors. *Endoscopy*. 2007;39(5):418-22.

16. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):576-81.
17. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2009;41(9):751-7.
18. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):860-6.
19. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, Bhandari P, Emura F, Saito D, Ono H. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: Technical Feasibility, Operation Time and Complications from a Large Consecutive Series. *Digestive Endoscopy.* 2005;17(1):54-8.
20. Barret M, Lepilliez V, Coumaros D, Chaussade S, Leblanc S, Ponchon T, Fumex F, Chabrun E, Bauret P, Cellier C, Coron E, Bichard P, Bulois P, Charachon A, Rahmi G, Bellon S, Lerhun M, Arpurt JP, Koch S, Napoleon B, Vaillant E, Esch A, Farhat S, Robin F, Kaddour N, Prat F, Societe Francaise d'Endoscopie D. The expansion of endoscopic submucosal dissection in France: A prospective nationwide survey. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(1):45-53.
21. Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy.* 2015;47(2):103-12.
22. Probst A, Aust D, Markl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2015;47(2):113-21.

23. Murakami T. Early cancer of the stomach. *World J Surg.* 1979;3(6):685-92.
24. Munding J, Ziebarth W, Belyaev O, Uhl W, Tannapfel A. [Histological classification: evaluation of resection specimens of EMR/ESD-response evaluation after neoadjuvant therapy]. *Zentralbl Chir.* 2013;138 Suppl 2:e55-62.
25. Chai NL, Ling-Hu EQ, Morita Y, Obata D, Toyonaga T, Azuma T, Wu BY. Magnifying endoscopy in upper gastroenterology for assessing lesions before completing endoscopic removal. *World J Gastroenterol.* 2012;18(12):1295-307.
26. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergang, Langversion 2012, AWMF-Registernummer: (032-009OL), <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (abgerufen am: 10.01.2019).
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registernummer: (021/007OL), <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom> (abgerufen am: 10.01.2019).
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinien Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registrierungsnummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom> (abgerufen am: 10.01.2019).

30. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D, Committee EG. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v7.
31. Zhao B, Zhang J, Zhang J, Luo R, Wang Z, Xu H, Huang B. Risk Factors Associated with Lymph Node Metastasis for Early Gastric Cancer Patients Who Underwent Non-curative Endoscopic Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018.
32. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):788-97.
33. Sano T, Kobori O, Nagawa H, Muto T. The macroscopic diagnosis of lymph node metastasis from early gastric cancer. *Surg Today.* 1994;24(1):37-9.
34. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000;3(4):219-25.
35. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(2):200-6.
36. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2016.
37. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery.* 1998;123(4):432-9.
38. Endoscopic Classification Review G. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570-8.

39. Jung M. Die Paris-Klassifikation - eine systematische Einteilung gastrointestinaler Frühneoplasien nach dem makroskopischen Erscheinungsbild. *Endoskopie heute*. 2007;20(1):2-8.
40. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF. Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47:251-5.
41. Stolte M. [The new "Vienna Classification" for epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract. Pros or cons?]. *Pathologie*. 2001;22(1):4-12.
42. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4 Suppl):S3-47.
43. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara K, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2015;27(4):417-34.
44. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993;25(7):455-61.
45. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Huttel P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rosch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS. [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):E1-227.

46. Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(5):162-6.
47. Shin KY, Jeon SW, Cho KB, Park KS, Kim ES, Park CK, Chung YJ, Kwon JG, Jung JT, Kim EY, Kim KO, Jang BI, Lee SH, Park JB, Yang CH. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. *Gut Liver.* 2015;9(2):181-7.
48. Probst A, Pommer B, Golger D, Anthuber M, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasia - experience from a European center. *Endoscopy.* 2010;42(12):1037-44.
49. Dollhopf M, Schmitt W. Stellenwert endoskopischer Diagnostik und Resektionstechniken bei benignen und malignen kolorektalen Neoplasien. *Endoskopie heute.* 2011;24(03):177-86.
50. Yamamoto H, Yahagi N, Oyama T. Mucosectomy in the colon with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2005;37(8):764-8.
51. Park CH, Lee H, Kim DW, Chung H, Park JC, Shin SK, Hyung WJ, Lee SK, Lee YC, Noh SH. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(4):599-609.
52. Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic Resection Versus Surgical Resection for Early Gastric Cancer. *Medicine.* 2015;94(43):e1649.
53. Zhao S, Zhang X, Wang J, Ge J, Liu J. Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer and precancerous lesions: a meta-analysis. *Springerplus.* 2016;5(1):678.

54. Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, Yung MY, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2012;26(12):3584-91.
55. Wang S, Zhang Z, Liu M, Li S, Jiang C. Endoscopic Resection Compared with Gastrectomy to Treat Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144774.
56. Terasaki M, Tanaka S, Oka S, Nakadoi K, Takata S, Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):734-40.
57. Oda I, Odagaki T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer based on trainee experience. *Dig Endosc*. 2012;24 Suppl 1:129-32.
58. Höbel S, Baumbach R, Dautel P, Faiss S, Oldhafer KJ, Stang A, Feyerabend B, Yahagi N. [Single centre experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in premalignant and malignant gastrointestinal neoplasia]. *Z Gastroenterol*. 2014;52(2):193-9.
59. Hotta K, Oyama T, Shinohara T, Miyata Y, Takahashi A, Kitamura Y, Tomori A. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig Endosc*. 2010;22(4):302-6.
60. Kato M, Gromski M, Jung Y, Chuttani R, Matthes K. The learning curve for endoscopic submucosal dissection in an established experimental setting. *Surg Endosc*. 2013;27(1):154-61.

61. Riphaut A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I, German Society of G, Visceral S, German Crohn's disease / ulcerative colitis Association e V, German Society of A, Intensive Care Medicine e V, Gesellschaft P, Law in Health C. [S3-guidelines "sedation in gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF register no. 021/014)]. *Z Gastroenterol.* 2015;53(8):802-42.
62. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2003;52(1):24-7.
63. Iwatate M, Ikumoto T, Hattori S, Sano W, Sano Y, Fujimori T. NBI and NBI Combined with Magnifying Colonoscopy. *Diagn Ther Endosc.* 2012;2012:173269.
64. Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(31):3585-90.
65. Hochberger J, Kohler P, Kruse E, Huppertz J, Delvaux M, Gay G, Wedi E. [Endoscopic submucosal dissection]. *Internist.* 2013;54(3):287-301.
66. Hochberger J, Dammer S, Menke D, Kruse E, Köhler P, Bürrig KF. Technische Aspekte bei der endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD). *Endo-Praxis.* 2010;26(03):120-5.
67. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, Ido K, Kimura K, Kanai N. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(2):251-6.
68. Gotoda T, Jung HY. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer. *Dig Endosc.* 2013;25 Suppl 1:55-63.

69. Song WC, Qiao XL, Gao XZ. A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:309.
70. Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*. 2013;25 Suppl 1:71-8.
71. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Yoshino T, Yamaguchi Y, Fujita M, Hattori S, Ishikawa T, Saito D, Fujii T, Kaneko E, Yoshida S. Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: a multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1409-14.
72. Kim GH, Jee SR, Jang JY, Shin SK, Choi KD, Lee JH, Kim SG, Sung JK, Choi SC, Jeon SW, Jang BI, Huh KC, Chang DK, Jung SA, Keum B, Cho JW, Choi IJ, Jung HY, Korean ESDSG. Stricture occurring after endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric tumors. *Clin Endosc*. 2014;47(6):516-22.
73. Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. *Clin Endosc*. 2014;47(5):398-403.
74. Lee SY, Kim JJ, Lee JH, Kim YH, Rhee PL, Paik SW, Rhee JC. Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(2):213-7.
75. Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, Nakao K. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection for esophageal cancer. *Dig Endosc*. 2013;25 Suppl 1:29-38.
76. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, Hwangbo Y, Keum BR, Park JJ, Chun HJ, Kim HJ, Kim JJ, Ji SR, Seol SY. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1228-35.

77. Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, Fukuda E, Ishii H, Ikeda K, Ohnita K, Nakao K, Kohno S, Shikuwa S. Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy*. 2009;41(8):679-83.
78. Deinert K, Neuhaus H. Endoskopische Tumortherapie beim Magenfrühkarzinom - Möglichkeiten und Grenzen. *Endoskopie heute*. 2006;19(4):242-7.
79. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy*. 2006;38(10):1001-6.
80. Coda S, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Kikuchi T, Ono H. Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment. *Endoscopy*. 2009;41(5):421-6.
81. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy*. 2009;41(8):661-5.
82. Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, Strangio G, Romeo F, Nicita R, Rosati R, Malesci A. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):715-21.
83. Iizuka H, Kakizaki S, Sohara N, Onozato Y, Ishihara H, Okamura S, Itoh H, Mori M. Stricture after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and adenomas. *Dig Endosc*. 2010;22(4):282-8.

84. Catalano F, Trecca A, Rodella L, Lombardo F, Tomezzoli A, Battista S, Silano M, Gaj F, de Manzoni G. The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort. *Surg Endosc.* 2009;23(7):1581-6.
85. Thorlacius H, Uedo N, Toth E. Implementation of endoscopic submucosal dissection for early colorectal neoplasms in Sweden. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:758202.
86. Sunagawa H, Kinoshita T, Kaito A, Shibasaki H, Kaneko K, Ochiai A, Ohtsu A, Nishida T. Additional surgery for non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer: a retrospective analysis of 200 cases. *Surg Today.* 2017;47(2):202-9.
87. Kim EH, Park JC, Song IJ, Kim YJ, Joh DH, Hahn KY, Lee YK, Kim HY, Chung H, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Prediction model for non-curative resection of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2016.
88. Yamanouchi K, Ogata S, Sakata Y, Tsuruoka N, Shimoda R, Nakayama A, Akutagawa T, Shirai S, Takeshita E, Yamamoto K, Fujimoto K, Iwakiri R. Effect of additional surgery after noncurative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endosc Int Open.* 2016;4(1):E24-9.
89. Abe N, Gotoda T, Hirasawa T, Hoteya S, Ishido K, Ida Y, Imaeda H, Ishii E, Kokawa A, Kusano C, Maehata T, Ono S, Takeuchi H, Sugiyama M, Takahashi S. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer.* 2012;15(1):70-5.
90. Han JP, Hong SJ, Kim HK, Lee YN, Lee TH, Ko BM, Cho JY. Risk stratification and management of non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2016;30(1):184-9.
91. Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1064-9.

92. Kim ER, Lee H, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Kim KM, Kim S. Effect of rescue surgery after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg*. 2015;102(11):1394-401.
93. Eom BW, Kim YI, Kim KH, Yoon HM, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Kook MC, Kim YW, Nam BH, Ryu KW, Choi IJ. Survival benefit of additional surgery after noncurative endoscopic resection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):155-63 e3.
94. Suzuki S, Gotoda T, Hatta W, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, Hoteya S, Nakagawa M, Hirano M, Esaki M, Matsuda M, Ohnita K, Yamanouchi K, Yoshida M, Dohi O, Takada J, Tanaka K, Yamada S, Tsuji T, Ito H, Hayashi Y, Shimosegawa T. Survival Benefit of Additional Surgery After Non-curative Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3353-60.
95. Jung DH, Lee YC, Kim JH, Lee SK, Shin SK, Park JC, Chung H, Park JJ, Youn YH, Park H. Additive treatment improves survival in elderly patients after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1376-82.
96. Wang WP, Ni PZ, Yang JL, Wu JC, Yang YS, Chen LQ. Esophagectomy after endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3253-61.
97. Chen T, Zhang YQ, Chen WF, Hou YY, Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, Zhou PH. Efficacy and safety of additional surgery after non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):134.
98. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, Kim MY, Lee JH, Choi KS, Kim DH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH, Park YS. Natural course of noncurative endoscopic resection of differentiated early gastric cancer. *Endoscopy*. 2012;44(12):1114-20.

99. Son SY, Park JY, Ryu KW, Eom BW, Yoon HM, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. The risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer patients who underwent endoscopic resection: is the minimal lymph node dissection applicable? A retrospective study. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3247-53.
100. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, Hoteya S, Nakagawa M, Hirano M, Esaki M, Matsuda M, Ohnita K, Yamanouchi K, Yoshida M, Dohi O, Takada J, Tanaka K, Yamada S, Tsuji T, Ito H, Hayashi Y, Nakaya N, Nakamura T, Shimosegawa T. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):874-81.
101. Kim H, Kim JH, Park JC, Lee YC, Noh SH, Kim H. Lymphovascular invasion is an important predictor of lymph node metastasis in endoscopically resected early gastric cancers. *Oncol Rep.* 2011;25(6):1589-95.
102. Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Makuuchi R, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Sugino T, Kusafuka K, Shimoda T, Nakajima T, Terashima M, Ono H. Risk factors for lymph node metastasis and long-term outcomes of patients with early gastric cancer after non-curative endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1607-16.
103. Choi JY, Jeon SW, Cho KB, Park KS, Kim ES, Park CK, Chung YJ, Kwon JG, Jung JT, Kim EY, Kim KO, Jang BI, Lee SH, Park JB, Yang CH. Non-curative endoscopic resection does not always lead to grave outcomes in submucosal invasive early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2015;29(7):1842-9.
104. Oda I, Gotoda T, Sasako M, Sano T, Katai H, Fukagawa T, Shimoda T, Emura F, Saito D. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg.* 2008;95(12):1495-500.

105. Toya Y, Endo M, Nakamura S, Akasaka R, Kosaka T, Yanai S, Kawasaki K, Koeda K, Sugai T, Matsumoto T. Clinical outcomes of non-curative endoscopic submucosal dissection with negative resected margins for gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(6):1218-24.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Noemi Anna Welsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Outcome nach nicht kurativer endoskopischer Submukosadisektion (ESD) von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt / Outcome after noncurative endoscopic submucosal dissection (ESD) of early cancer in the gastrointestinal tract“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

*„Es ist nicht das Glück das uns dankbar macht,
sondern es ist die Dankbarkeit, die uns glücklich macht.“*

(David Steindl-Rast)

Abschließend möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertationsarbeit und auf dem langen Weg meines Studiums immer unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Hon. Prof. Dr. med. Siegbert Faiss für sein Vertrauen sowie für die hervorragende Betreuung, Unterstützung und unermüdliche Geduld die er für mich aufbrachte. Seine fachkundige Erfahrung im Bereich der endoskopischen Submukosadisektion waren jederzeit eine sehr wertvolle Hilfe.

Desweiteren möchte ich mich bei der gesamten Abteilung der Gastroenterologie und Interventionellen Endoskopie der Asklepios Klinik Hamburg Barmbek bedanken für ihre freundliche und herzliche Unterstützung.

Ein weiteres großes Dankeschön gebührt Isabel Wilsch, Stefanie Fischer und Verena Natschke, die mich immer unterstützt und motiviert haben.

Als letztes möchte ich mich bei meinen Eltern Andrea und Hans-Peter, meinen Geschwistern Johannes, Franziska und Gabriel bedanken, dass sie immer an mich geglaubt haben und mich während des Studiums und während der Fertigstellung dieser Dissertationsarbeit immer wieder ermutigt und motiviert haben.