

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

DISSERTATION

Single-Center Erfahrung mit der Endoskopischen Submukosa Dissektion
bei prämaligen und malignen gastrointestinalen Neoplasien

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Höbel

aus Moers

Datum der Promotion: 04. September 2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Abstrakt	1
1.1 Abstract.....	2
2 Einleitung	3
2.1 Frühe gastrointestinale Neoplasien und ihre Therapie	3
2.2 Histopathologische und morphologische Klassifikation von oberflächlichen Neoplasien	4
2.3 Indikation für eine kurative endoskopische Resektion von frühen gastrointestinalen Neoplasien	6
2.4 Prinzip der ESD	9
2.4.1 Technik und Prozedur der ESD.....	9
2.4.2 Resektionsmesser für die ESD	13
2.4.3 Endoskope für die ESD und Zubehör	15
2.4.4 Ergebnisse der ESD.....	16
2.4.5 Komplikationen der ESD	17
3 Fragestellung	19
4 Material und Methodik	20
5 Ergebnisse.....	22
5.1 Lokalisation der therapierten Läsionen	22
5.2 Technische Erfolgsrate der ESDs	23
5.3 Sedierung/Narkose.....	23
5.4 Eingriffsdauer	24
5.5 Größe der Läsionen	24
5.6 Komplikationen der ESD.....	25
5.7 Histologie der mittels ESD therapierten Läsionen	26
5.8 En-bloc Resektionsrate	28
5.9 R0 Resektionsrate	28
5.10 R0 en-bloc Resektionsrate	28

Inhaltsverzeichnis

5.11 Kurative und nicht kurative Resektionen	29
5.12 Ergebnisse der chirurgischen Operationen bei nicht kurativen ESD Resektionen.....	29
5.13 Follow-up Untersuchungen	30
5.14 Lernkurve der durchgeführten ESDs	32
6 Diskussion	34
7 Literaturverzeichnis	39
8 Eidesstattliche Versicherung	43
9 Lebenslauf	45
10 Publikationen	46
11 Danksagung	47

Abkürzungsverzeichnis

EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosa Dissektion
HGIN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasien
LGIN	Leichtgradige intraepitheliale Neoplasien

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematische Darstellung der histologischen Indikationen	8
Abb. 2	ESD Prozedur (Magenfrühkarzinom pT1m cN0 cM0 L0 V0 R0 G1)	11
Abb. 3	Resektionsmesser für die ESD	14
Abb. 4	Anzahl der ESD in den einzelnen Jahren	22
Abb. 5	Komplikationen	26
Abb. 6	Flow Chart ESD Patienten	31

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Wien-Klassifikation gastrointestinaler Tumore und Therapieoptionen.....	5
Tab. 2	Paris Klassifikation der frühen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes	6
Tab. 3	Charakteristika ESD-Messer.....	14
Tab. 4	Endoskope für die ESD.....	15
Tab. 5	Histologische Befunde der mittels ESD behandelten Patienten	27
Tab. 6	Darstellung der „Lernkurve“ durch Unterteilung der durchgeführten ESDs.....	33
Tab. 7	p-Wert, t-Test.....	33

1 Abstrakt

Einleitung: Die endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) früher gastrointestinaler Neoplasien findet weltweit zunehmende Akzeptanz. In Deutschland ist die ESD auf größere Zentren begrenzt und die Datenlage spärlich. Ziel der vorliegenden Studie ist die Darstellung der Ergebnisse von 71 ESDs eines deutschen Endoskopiezentrums.

Material und Methodik: Zwischen Juni 2007 und November 2013 wurden 71 ESDs bei 69 Patienten (51 Männer, 18 Frauen, mittleres Alter: 68,3 Jahre) im Ösophagus (n=30), Magen (n=31), Duodenum (n=1), Kolon (n=1) und Rektum (n=8) durchgeführt. Es wurde die technische Erfolgsrate, die Rate der en-bloc, der R0 und der R0 en-bloc Resektionen, die Komplikationsrate, die Rate kurativer endoskopischer ESDs sowie die lokale Rezidivrate im Follow-up ermittelt. Die Daten wurden zur Beurteilung eines Lernerfolgs innerhalb dreier Zeitintervalle (Juni 2007 bis Nov. 2010, Dez. 2010 bis Mai 2012 bzw. Juni 2012 bis Nov. 2013) ausgewertet.

Ergebnisse: Die technische Erfolgsrate der ESD lag bei 94,4%. Die en-bloc, R0, R0 en-bloc und die kurative Resektionsrate lag bei 92,5%, 85,1%, 80,6% bzw. 70,1%. Die Komplikationsrate lag bei 19,7%. Im Verlauf konnte die Rate der en-bloc und der R0 en-bloc Resektionen von 81% auf 95,5% bzw. 100% bzw. von 61,9% auf 90,9% bzw. 87,5% gesteigert werden. Die overall Lokalrezidivrate im Follow-up (median 1,28 Jahren) betrug 9,1%. Nach einer kurativen R0 en-bloc Resektion von Malignomen traten keine Lokalrezidive auf.

Diskussion: Die vorliegenden Daten unterstreichen trotz der kleinen Fallzahl die Wertigkeit der ESD, insbesondere bei R0 en-bloc-Resektionen in der Therapie prämaligner und früher maligner gastrointestinaler Neoplasien. Aufgrund der notwendigen Lernkurve sollte die Durchführung einer ESD in Deutschland größeren endoskopischen Zentren vorbehalten bleiben.

1.1 Abstract

Introduction: Worldwide endoscopic submucosal dissection (ESD) of early GI cancers or premalignant neoplasia is becoming increasingly important. In Germany ESD is restricted to larger endoscopic institutions and only a few literature reports are available. The aim of the present study is to describe the results of 71 ESDs conducted in a German endoscopic centre.

Material and Methods: Between June 2007 and November 2013 71 ESDs in 69 patients (51 men, 18 women, mean age 68,3 years) were performed in the oesophagus (n=30), stomach (n=31), duodenum (n=1), colon (n=1) and rectum (n=8). Data were collected for the en-bloc, R0 and R0 en-bloc resection rates as well as for complications, the curative resection and the local recurrence rates. In order to demonstrate a learning curve, results were evaluated for three periods (June 2007 to November 2010 vs. December 2010 to May 2012 vs. June 2012 to November 2013).

Results: ESD was technically possible in 94,4%, en-bloc, R0, R0 en-bloc and curative resection rates were 92,5%, 85,1%, 80,6% and 70,1%, respectively. The complication rate was 19,7%. In the second period en-bloc and R0 en-bloc resection rates increased from 81% to 95,5% vs. 100% and, respectively, from 61,9% to 90,9% vs. 87,5% . After a medium follow-up of 1,28 years, local tumour recurrence occurred in 9,1%. In cases of curative R0 en bloc resection of malignant tumours no tumour recurrence occurred.

Discussion: Despite the small number of patients, the present data underline the value of ESD, especially in cases of R0 en-bloc resections in the therapy for premalignant and early malignant GI tumours. Due to the required learning curve, ESD should be restricted to larger endoscopic centres in Germany.

2 Einleitung

Die endoskopische Resektion früher gastrointestinaler Neoplasien findet weltweit zunehmende Akzeptanz. Aufgrund der geringeren Invasivität, dem Erhalt des betroffenen Organs und der damit verbundenen geringeren Morbidität verschaffen sich die endoskopischen Verfahren einen Vorteil gegenüber konventionellen resezierenden chirurgischen Verfahren. In Japan hat sich die kurative endoskopische Therapie seit Jahren vollständig etabliert, während in Europa die Erfahrungen in diesem Bereich noch sehr begrenzt sind. Dies liegt unter anderem daran, dass in den westlichen Ländern prämaligne Läsionen und Frühkarzinome seltener rechtzeitig diagnostiziert werden und somit eine endoskopische Resektion häufig nicht mehr indiziert ist (1-3).

In Deutschland sowie in der gesamten westlichen Welt ist die Endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) bislang auf größere Zentren begrenzt und die Datenlage spärlich (4-6).

Ziel der vorliegenden Studie ist die Darstellung der Ergebnisse von 71 ESDs unterschiedlicher Lokalisation in einem deutschen Endoskopiezentrum unter Berücksichtigung der technischen Erfolgsrate, der en-bloc Resektionsrate, der R0 en-bloc Resektionsrate, der Komplikationsrate sowie der Rezidivrate. Zusätzlich wird auch die „kurative Resektionsrate“ angegeben, die die Rate der kurativ resezierten Neoplasien beschreibt bei denen eine chirurgische Resektion aufgrund der histopathologischen Tumorformel vermieden werden konnte.

2.1 Frühe gastrointestinale Neoplasien und ihre Therapie

Die meisten gastrointestinalen Tumore werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und erfordern eine zumeist größere operative Behandlung, welche mit einem hohen Maß an Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Oberflächliche Neoplasien hingegen verursachen selten Lymphknoten- oder Fernmetastasen, so dass eine lokale endoskopische Resektion möglich ist (7).

In Deutschland stellt die Endoskopische Mukosaresektion (EMR) gegenwärtig noch das Standardverfahren für die endoskopische Resektion gastrointestinaler Neoplasien dar. Der Nachteil dieser Methode ist, dass eine en-bloc Resektion auf einen Durchmesser von maximal 2 cm begrenzt ist. Größere Läsionen müssen mittels piecemeal Technik Stück für Stück reseziert werden.

Entsprechend onkologischen Kriterien ist das Erreichen einer histologisch gesicherten R0 Resektion damit unmöglich und das Risiko für die Entstehung von Lokalrezidiven erhöht (4, 8).

Ein neues endoskopisches Resektionsverfahren ist die ESD. Diese wurde in Japan entwickelt und gewinnt weltweit zunehmend an Bedeutung. Die ESD ermöglicht im Gegensatz zur EMR eine en-bloc Resektion von Läsionen größer 2 cm und eine komplette histologische Aufarbeitung des resezierten Präparates inklusive der Beurteilung der Resektionsränder (9, 10).

2.2 Histopathologische und morphologische Klassifikation von oberflächlichen Neoplasien

Basierend auf morphologischen und histopathologischen Klassifikationen können benigne und maligne Neoplasien voneinander unterschieden werden. Dies ist für das weitere therapeutische Vorgehen von entscheidender Bedeutung. Im Gastrointestinaltrakt können benigne Läsionen kurativ, mittels lokaler Behandlungsmethoden, therapiert werden. Währenddessen können prämaligne und maligne Läsionen unter drei Voraussetzungen lokal therapiert werden. Die Neoplasie muss zum Therapiezeitpunkt ein niedriges Metastasierungspotenzial haben, es darf keine lymphonoduläre Metastasierung oder Fernmetastasierung vorliegen. Desweiteren muss eine R0-Resektion mittels endoskopischen Verfahren möglich sein (11).

Histopathologisch erfolgt die Diagnose der frühen Neoplasien anhand der „World Health Organization“ (WHO) oder der „Wien-Klassifikation“ für gastrointestinale Tumore. Die „Wien-Klassifikation“ ist kompatibel mit der Einteilung der WHO und wurde in einer Konsensuskonferenz von führenden Pathologen entworfen (12). Durch die Anpassung der Diagnosekriterien für intraepitheliale Neoplasien in der Speiseröhre, im Magen und im Darm, ermöglicht sie einen Konsens der Terminologie sowie die Standardisierung entsprechender Therapieempfehlungen (12, 13).

Tab. 1 Wien-Klassifikation gastrointestinaler Tumore und Therapieoptionen

	Kategorie	Konsequenz
1.	Keine Neoplasie	Keine Nachbeobachtung
2.	Unklare Neoplasie	Nachbeobachtung
3.	Low-grade Adenom / Dysplasie	Nachbeobachtung / Lokale Therapie
4.	High-grade Neoplasie	Lokale Therapie
4.1	High-grade Adenom / Dysplasie	
4.2	Nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)	
4.3	Verdacht auf invasives Karzinom	
4.4	Intramukosales Karzinom	
5.	Submukosales Karzinom	Lokale / Chirurgische Therapie

Modifiziert nach Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. Virchows Arch. 2003;442(2):99-106.

Die am häufigsten verwendete Einteilung für die endoskopische Beurteilung ist die „Paris-Klassifikation“ der frühen Tumore des Gastrointestinaltraktes. Diese ermöglicht eine Einschätzung der Invasion der Submukosa und ist entscheidend an der Wahl zwischen endoskopischer und chirurgischer Therapie beteiligt.

Die „Paris-Klassifikation“ basiert auf den Leitlinien der „Japanese Gastric Cancer Association“ (JGCA) für die Klassifikation von Magenkarzinomen, die sich nach der Borrmann-Einteilung auf den Typ 0 beziehen. Ähnliche Klassifizierungen wurden für den Ösophagus und das Kolon entwickelt. Der Typ 0 wird unterteilt in drei Hauptkategorien:

in den polypoiden Typ (0-I), nicht polypoiden und nicht ulzerierten Typ (0-II) und den ulzerierten Typ (0-III). Die drei Formen werden in weitere morphologische Subtypen unterteilt (7, 13).

Tab. 2 Paris Klassifikation der frühen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes

Polypoide Läsion Typ 0 – I

gestielt	0 – Ip
sessil	0 – Is

Flache Läsion Typ 0 – II

leicht erhöht	0 – IIa
völlig flach	0 – IIb
etwas vertieft	0 – IIc
erhöht und vertieft	0 – IIc + IIa
	0 – IIa + IIc

Exkavierte Läsion Typ 0 – III

ulzeriert	0 – III
exkaviert und vertieft	0 – IIc + III
	0 – III + IIc

Modifiziert nach Lambert R. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005;37(6):570-8.

2.3 Indikation für eine kurative endoskopische Resektion von frühen gastrointestinalen Neoplasien

In den letzten Jahren wurden von japanischen Autoren Klassifikationen für frühe gastrointestinaler Neoplasien entwickelt, auf deren Basis und unter Berücksichtigung lokaler Lymphknotenmetastasierungsraten und Lokalrezidivraten klare Indikationen zur Durchführung der ESD an verschiedenen Lokalisationen des Gastrointestinaltraktes gestellt werden können (14-16).

1. Ösophagus:

Laut den nationalen Leitlinien der „Japan Esophageal Society“ (JES) ist eine endoskopische Resektion von Ösophaguskarzinomen möglich, wenn die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen begrenzt und eine Resektion technisch möglich ist. Eine Studie, welche histologische Untersuchungen von chirurgischen Resektaten durchführte, belegt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung und das Vorhandensein von Fernmetastasen bei hochgradigen intraepithelialen Neoplasien (HGIN), nichtinvasiven Plattenepithelkarzinomen (Carcinoma in situ, Basalmembran intakt, m1) und bei intramukosalen invasiven Plattenepithelkarzinomen (begrenzt auf die Lamina propria mucosae, m2) ohne Infiltration der Gefäße, sehr gering ist. Ab einer Invasionstiefe von $\leq 200 \mu\text{m}$ in die Submukosa (Infiltration in das obere Drittel der Submukosa, sm1) liegt das Risiko einer Metastasierung bei

10% -15%. Nach den Leitlinien der JES besteht eine absolute Indikation zur endoskopischen Resektion bei HGIN, m1 und m2 Läsionen wenn die Läsion $\leq 2/3$ des Lumens beträgt. Diese Einschränkung des Resektionsumfangs soll postoperative Strikturen vermeiden. Läsionen die $\geq 2/3$ des Lumens betragen sowie sm1 Läsionen stellen relative Indikationen zur endoskopischen Resektion dar. Indikationen zur Resektion von Adenokarzinomen im Ösophagus werden in diesen Leitlinien nicht aufgeführt. Eine Studie von Hirasawa et al. konnte beweisen, dass eine kurative Resektion bei differenzierten Adenokarzinomen bei einer Invasionstiefe von $\leq 500 \mu\text{m}$ in der Submukosa erfolgreich ist (17).

2. Magen:

Die strengen Indikationen zur endoskopischen Resektion von Magenfrühkarzinomen gelten für: differenzierte intramukosale Adenokarzinome (m1-m2), mit einem Durchmesser von $\leq 2 \text{ cm}$, ohne endoskopischen Befund einer Ulzeration und Ausschluss von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen mittels Computertomographie.

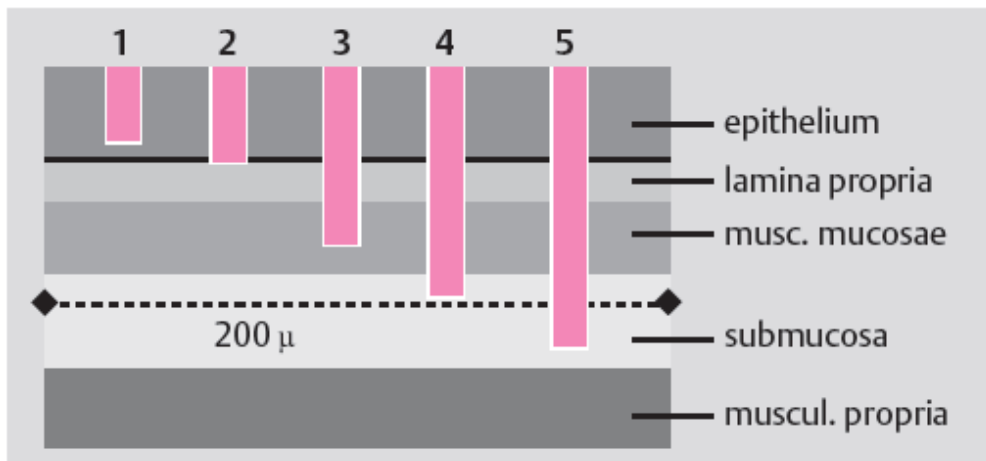
Die Studie von Gotada et al. führte dazu, dass die Indikation für die endoskopische Behandlung von Magenfrühkarzinomen erweitert wurde. Die Arbeit basiert auf einer Analyse von über 5000 Patienten, die sich einer Gastrektomie mit einer Lymphknoten Dissektion unterzogen haben. Gegenübergestellt wurde das nicht vorhandene oder geringe Risiko für Lymphknotenmetastasen dem Mortalitätsrisiko der durchgeführten Gastrektomie. Die daraus entwickelten erweiterten Kriterien gelten vornehmlich in Japan werden aber zunehmend auch in der westlichen Welt angewendet. Es existiert demnach keine Durchmesserbeschränkung für differenzierte und nicht ulzerierte Adenokarzinome ohne lymphatischen und vaskulären Befall. Eine Durchmesserbegrenzung von ≤ 3 besteht bei Läsionen mit einer Ulzeration sowie Invasion der Submukosa bis zu $\leq 500 \mu\text{m}$. Des Weiteren darf keine lymphatische oder vaskuläre Invasion vorliegen. Liegt ein undifferenziertes Karzinom ohne Ulzeration vor, dann ist die Grenze festgelegt auf $\leq 2 \text{ cm}$ (18, 19).

3. Rektum:

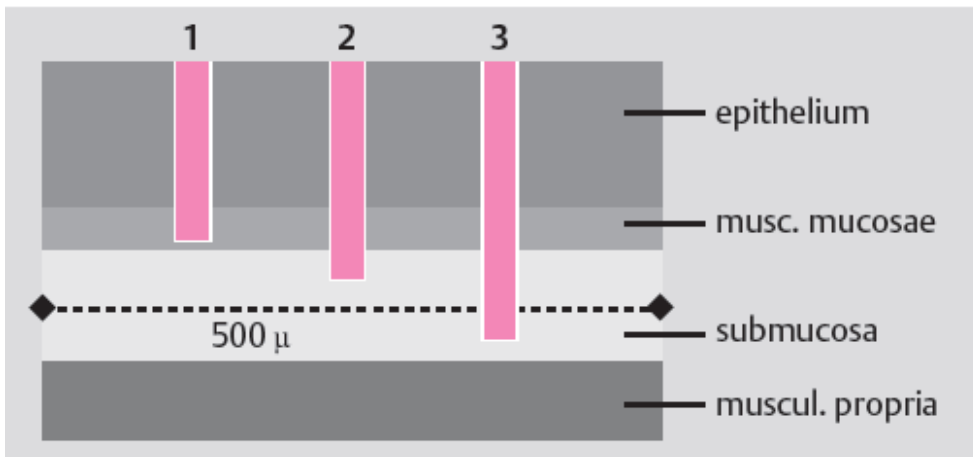
Die Indikation zur ESD wird bei einem Kolorektalkarzinom gestellt, wenn ein gut differenziertes Adenokarzinom vorliegt, die Submukosa mit einer Invasionstiefe von $\leq 1000 \mu\text{m}$ infiltriert ist oder ein so genannter „laterally spreading tumor“ vorliegt (11).

Nach der „Paris-Klassifikation“ besteht die Indikation zur Resektion im Ösophagus bei Typ 0-II a und 0-IIb, im Magen und kolorektal bei Typ 0-II a $< 2 \text{ cm}$ und 0-II b $< 1 \text{ cm}$. (Siehe Abb. 1)

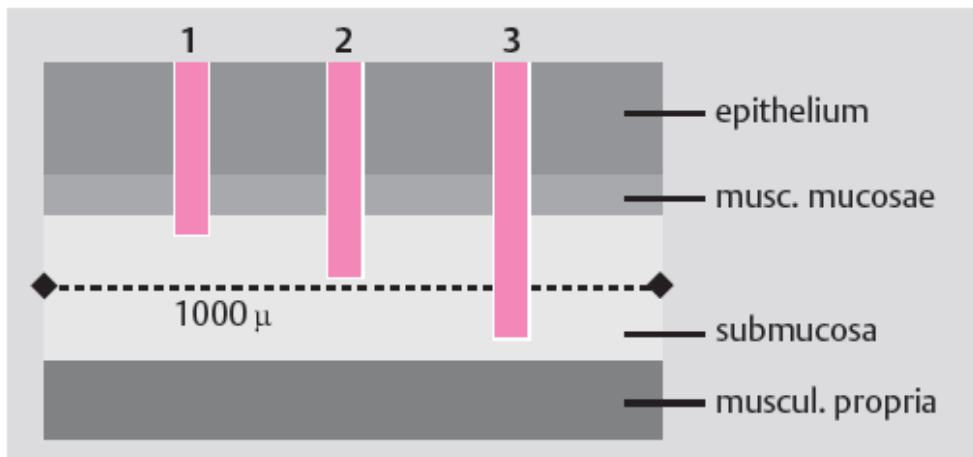
Abb. 1 Schematische Darstellung der histologischen Indikationen



Ösophagus: 1.intraepithelialen Neoplasien/2.Carcinoma in situ/3. intramukosale Karzinome/ 4-5. Invasion Submukosa ≤ 200 /500μm



Magen: 1. intraepitheliale Neoplasie/2.intramukusale Karzinome/ 3. Invasion Sumbukosa ≤ 500μm



Kolon: 1. intraepitheliale Neoplasie/2. intramukusale Karzinome/3.Invasion Sumbukosa ≤ 1000 μm
modifiziert nach Lambert R. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 2005;37:570-8; Seite 574

2.4 Prinzip der ESD

Die Anwendung von endoskopischen Verfahren setzt eine genaue endoskopische Beurteilung und Detektion der Läsion mit Entnahme von Biopsien und eine (virtuelle) Chromoendoskopie voraus. Des Weiteren erfolgt ein präinterventionelles T- und N-Staging mit Endosonographie und Abdomensonographie. Mittels der hochauflösenden Endosonographie wird die Eindringtiefe eines Mukosa- bzw. Submukosakarzinoms beurteilt (20).

2.4.1 Technik und Prozedur der ESD

Aufgrund der längeren Dauer des Eingriffes ist es besonders wichtig den Patienten für das gesamte Verfahren zu sedieren. In den meisten Fällen reicht eine Sedierung mit Propofol als Bolus-Gabe. Laut der S3 Leitlinien der Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie hat diese Form der Sedierung die gleiche Rate an Nebenwirkungen, bietet aber eine höhere Patientenzufriedenheit und verkürzt die Erholungszeit. Wichtig ist, dass die Sicherheit des Patienten gewährleistet wird, wenn die Propofolgabe mittels Nicht-Anästhesisten erfolgt. Dazu ist eine entsprechende Ausbildung obligat. In einigen Fällen ist eine Vollnarkose durch den Anästhesisten indiziert (21).

Die ESD erfolgt unabhängig von der Lokalisation in mehreren Schritten. (Siehe Abb. 2)

1. Markierung:

Vor der Abtragung werden die Resektionsgrenzen festgelegt. Üblicherweise wird die Läsion einschließlich eines Sicherheitsabstandes, von mindestens 5 mm, durch ein elektrochirurgisches Gerät, zum Beispiel mittels Argon-Plasma-Koagulator oder mit Koagulationsstrom, markiert. Zusätzlich wird der proximale oder das distale Teil der Läsion gekennzeichnet. Damit wird die Orientierung gesichert (22).

2. Submukosa Injektion und Unterspritzungslösungen:

Um das Perforationsrisiko zu reduzieren ist es notwendig die Mukosa und die Muscularis propria voneinander zu trennen. Die Elevation der Mukosa, das sogenannte „lifting-sign“ mit einer Höhe von 5-10 mm wird durch eine submuköse Injektion erreicht.

Mittlerweile gibt es verschiedene Unterspritzungslösungen. In der Regel wird in Deutschland Indigokarminblau 0,8% 1-1,5 ml auf 500 ml Injektionslösung beigemischt, um eine mittelblaue Kolorierung und damit eine optimale Abgrenzung zu erzielen. In Japan wurde in den letzten Jahren unterschiedliche visköse und osmotisch aktive Substanzen und Mischungen entwickelt, um die schnelle Diffusion der isotonen Kochsalzlösung zu umgehen. Verwendet werden Hyaluronsäure, Dextrose, Fruktose, Glycerol und Hydroxyäthylstärke (HAES 6%). Die zwei häufigsten angewendeten Gemische in Japan, sind das Gyceol® (Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) und das Suvenyl® (Chugai Pharma-ceutical Co., Tokyo, Japan). Gyceol® setzt sich zusammen aus 10% Glycerin, 5% Fructose und isotoner Kochsalzlösung. Suvenyl® ist eine 1%ige 1900-kD-Hyaluronsäure die im Verhältnis 1:3 bis 1:7 verdünnt wird (kommerziell vorgemischt: MucoUp®, Johnson & Johnson KK, Tokyo, Japan). Eine in Deutschland zugelassene Alternative ist Glycerosteril® (10% GL; Fresenius KABI, Bad Homburg) bestehend aus 10%ige Glycerol-Glucose-NaCl-Lösung (23, 24).

3. Inzision:

Nach der Markierung und Unterspritzung erfolgt die Inzision der Mukosa entlang der Markierung.

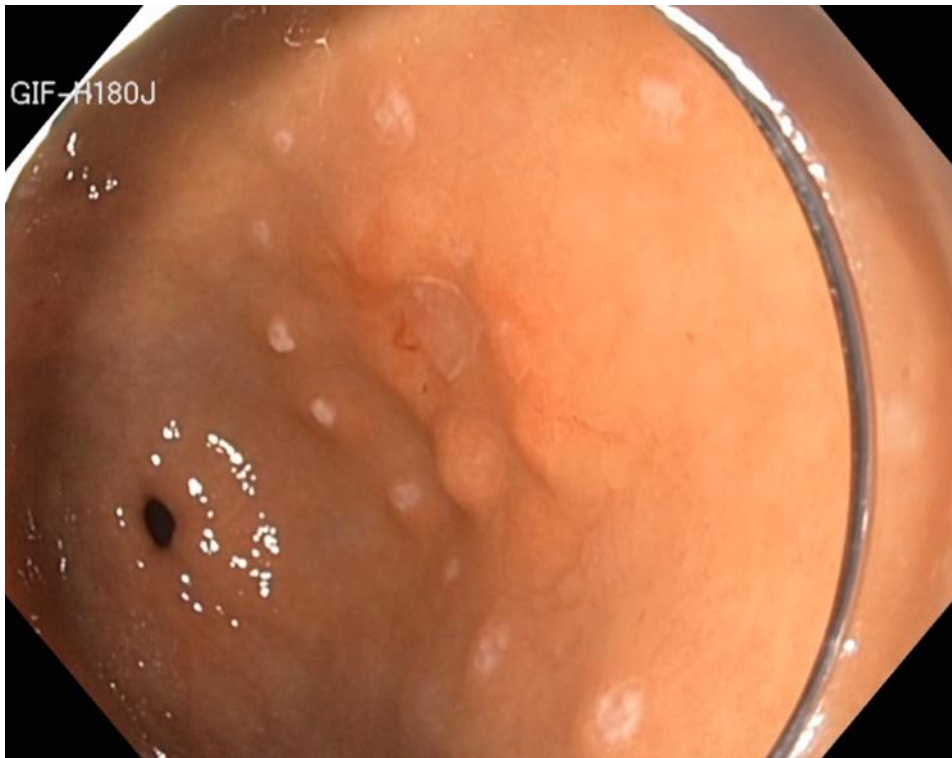
4. Submuköse Dissektion:

Die submuköse Dissektion erfolgt unter Einsatz verschiedener Messer. Hierbei wird die Neoplasie aus dem Tumorbett herausgelöst (18).

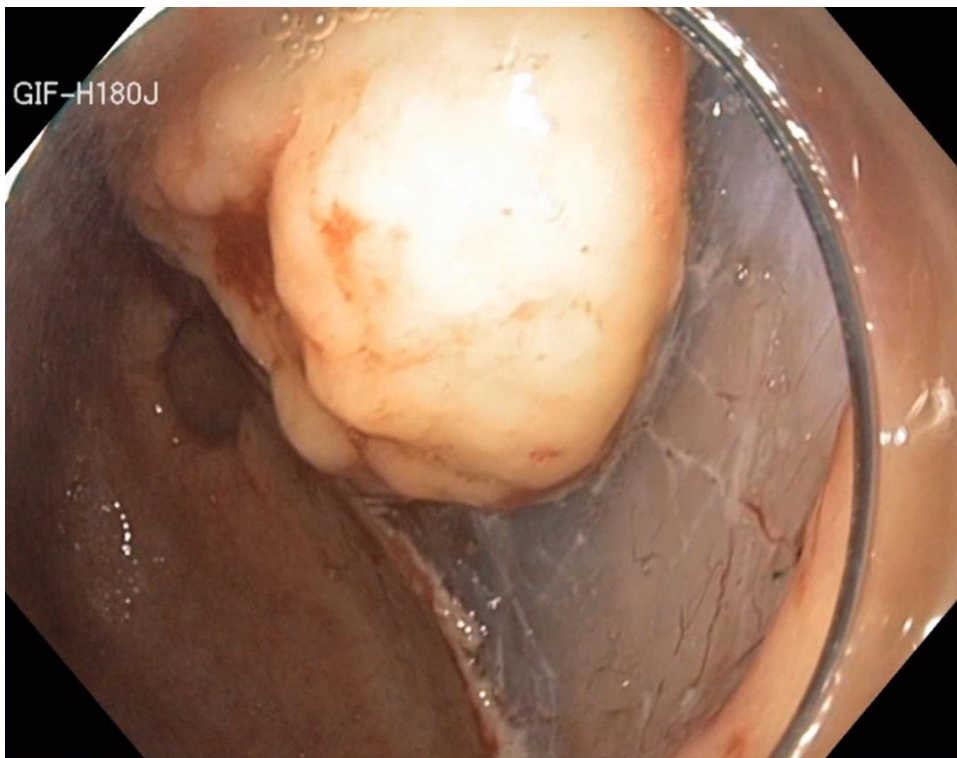
5. Bergung:

Im Anschluss wird das Präparat geborgen und der Wundgrund versorgt und kontrolliert. Das Resektat wird für die histopathologische Untersuchung auf Kork vorsichtig gedehnt und fixiert (22).

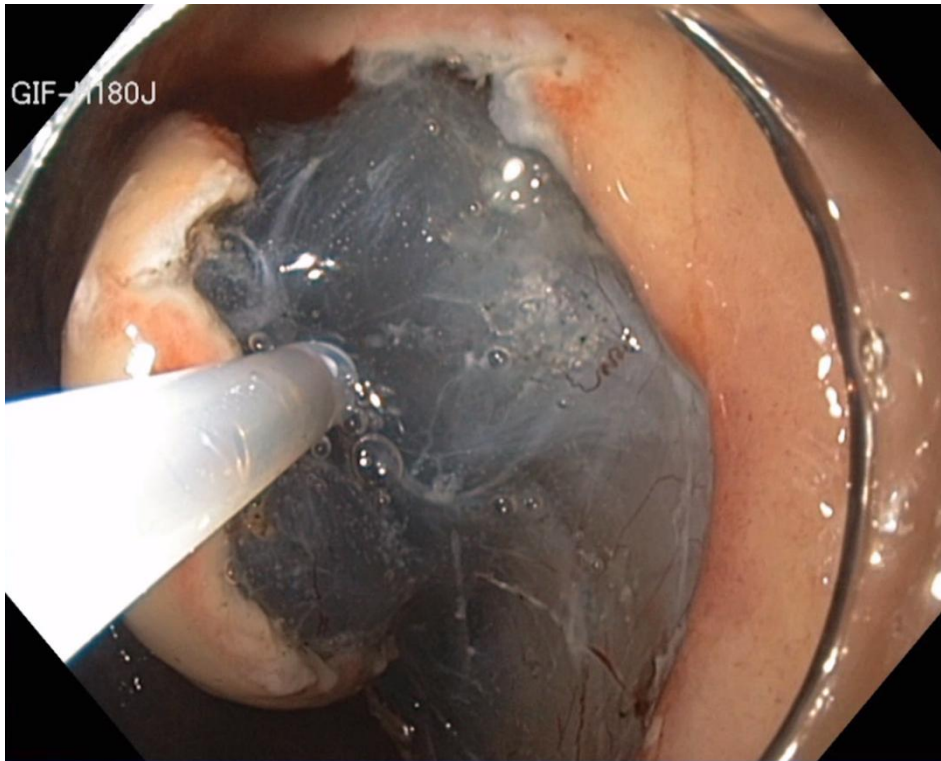
Abb. 2 ESD Prozedur (Magenfrühkarzinom pT1m cN0 cM0 L0 V0 R0 G1)



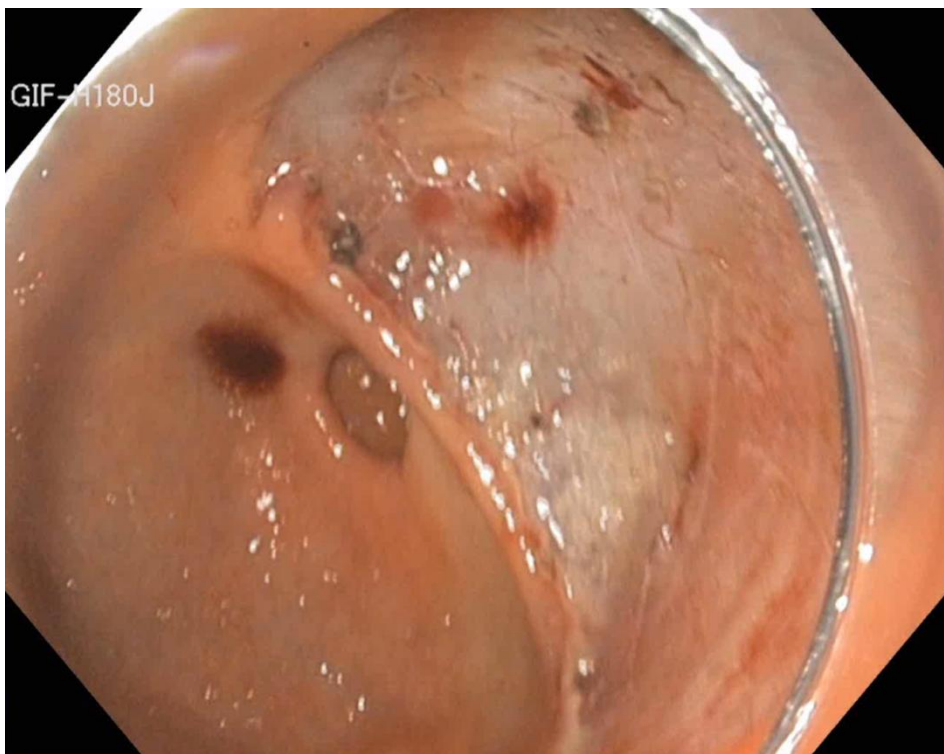
a) Magenfrühkarzinom (Typ IIa/IIc) im Magenantrum, Markierung des Befundes



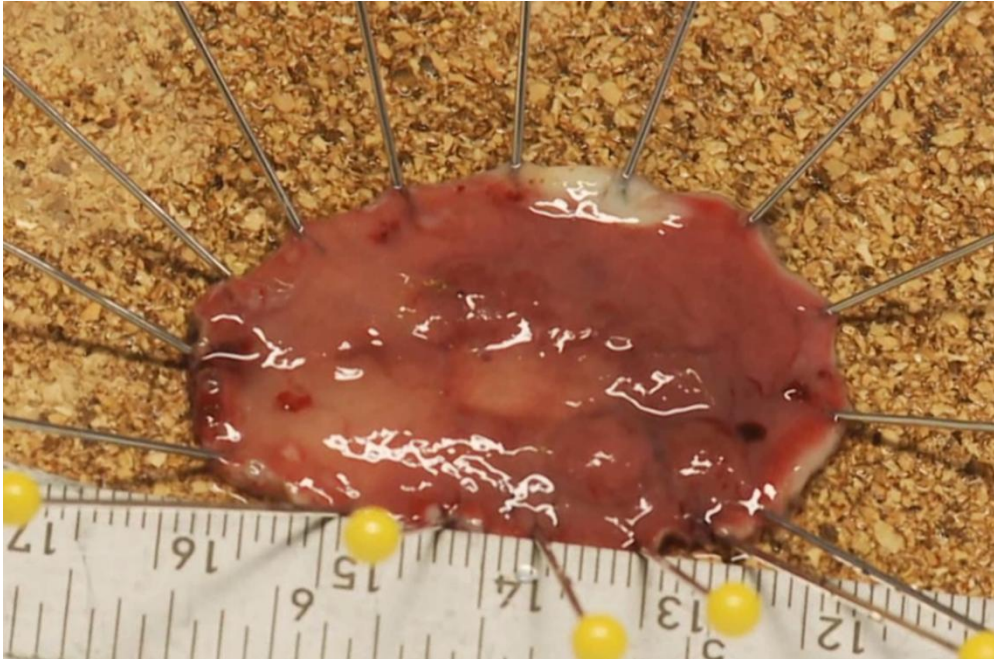
b) Umschneiden des Befundes



c) Submuköse Dissektion des Befundes



d) Abtragungsstelle nach kompletter ESD des Befundes



e) Auf Kork aufgespanntes Resektat (4,0 x 3,0 cm)

2.4.2 Resektionsmesser für die ESD

Die modernen elektrischen Messer, wie zum Beispiel das „Flex Knife“, das „Dual Knife“ und das „IT Knife“ ermöglichen neben der Geweberesektion auch eine Koagulation in Abhängigkeit des Gewebewiderstandes, welcher mittels eines Hochfrequenz-Generators berechnet wird (25).

Das „Dual Knife“ wurde von Yahagi et al. entwickelt und ermöglicht eine Punktmarkierung und eine Koagulation von Gefäßen während der Resektion. Das „Flush Knife“ von Toyonaga et al. hat eine Kugelkopfspitze und bietet zwei Besonderheiten. Zum einen ist das Messer so konstruiert, dass es nicht in die Tiefe absinken kann und zum anderen besteht die Möglichkeit durch den Teflonkatheter intermittierend Flüssigkeit für die Gewebelevation zu applizieren.

Eine Alternative für die Dissektion liegt in der sog. „Wasserstrahl-Dissektion“ durch das „Hybrid Knife“. Hierbei wird mittels eines Wasserstrahles mit bis zu 100 bar in die Mukosa „geschossen“ und ersetzt die Injektion mit der Nadel (23, 24).

Die nachfolgende Tabelle führt die Charakteristika der verschiedenen Resektionsmesser auf.

Tab. 3 Charakteristika ESD-Messer

Messer	Marking	Prä-Cut	Cut	Dissektion	Hämostase
Needle Knife	x	x	x	x	
Flex Knife	x	x	x	x	
Hook Knife	x	x	x	x	
TriangleTip Knife	x	x	x	x	
Flush Knife BT	x	x	x	x	
Dual Knife	x	x	x	x	
IT Knife 2	-	-	x	x	
Mucosectome 2	-	-		x	
Swan blade	x			x	x

x: geeignet, -: nicht geeignet, blank : nicht ideal, dennoch verwendbar

modifiziert nach Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, Ihara E, Kita H. Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: A technical review. World J Gastrointest Endosc 2012;4:123-36.; Seite 127

Abb. 3 Resektionsmesser für die ESD



A: Needle Knife; B: Flex Knife; C: Hook Knife; D: Triangle Tip Knife; E: Dual Knife; F: Flush Knife BT; G: IT Knife 2; H: Mucosectome 2, I: Swan blade

modifiziert nach Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, Ihara E, Kita H. Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: A technical review. World J Gastrointest Endosc 2012;4:123-36.; Seite 128

2.4.3 Endoskope für die ESD und Zubehör

Grundsätzlich ist es möglich verschiedene Endoskope zu verwenden. Die nachfolgende Tab. führt die Vor- und Nachteile der Endoskope für die ESD auf. Am besten scheint das Doppelkanal-Endoskop geeignet zu sein. Das kleine Lumen wird für die Dissektionsinstrumente verwendet, während das große Lumen zum Absaugen fungiert. Seit dem 2010 gibt es Endoskope mit einem zusätzlichen Spülkanal (z.B. Olympus GIF H 180J). Ein anderes Doppelkanal-Endoskop das „R-Scope“ (Olympus, Tokyo, Japan) wurde von Yonezawa et al. entwickelt. Das „R-Scope“ besitzt zwei Arbeitskanäle, die unabhängig voneinander separat und individuell bewegt werden können. Es gibt einen Hebel für eine Bewegung in vertikale und ein Rad für die horizontale Bewegung. Im unteren Drittel ist ein „Multibending“-System angebracht, damit auch schwierige Lokalisationen optimal therapiert werden können. Für die Verwendung des „R-Scope“ werden zwei Endoskopiker benötigt. Die Studie von Lee et al. zeigte, dass die Arbeit mit dem "R-Scope“ keine signifikanten Unterschiede zu den herkömmlichen Endoskopen darstellt (26).

Tab. 4 Endoskope für die ESD

Einkanal-Gastroskop	Zweikanal-Gastroskop
pro	pro
<ul style="list-style-type: none"> - Starke Abwinkelbarkeit - Präzise Instrumentenführung - Geringe Rigidität 	<ul style="list-style-type: none"> - Effektives Saugen und Spülen bei beeinträchtigter Sicht - Optimale Identifikation und Behandlung von Gefäßen - Konfiguration: <ul style="list-style-type: none"> • Koaxialer Aufsatz des Endowashers mit Y-Adapter • Spülung um das Instrument • Großer Kanal zum Absaugen
kontra	kontra
<ul style="list-style-type: none"> - Unzureichenden Absaugmöglichkeit bei Blutung - Unzureichenden Spülmöglichkeit - z.T. erschwerte Führung durch mangelnde Beweglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Spezialinstrument - Im Vgl. zum Standard-Gastroskop größerer Durchmesser

modifiziert nach Hochberger J, Dammer S, Menke D, Kruse E, Köhler P, Bürrig KF. Technische Aspekte bei der endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD). Endo-Praxis 2010;26:120-5.,Seite 122

Um das Verfahren der ESD zu perfektionieren wurde eine transparente Endoskopaufsatzkappe als Hilfsmittel entwickelt. Mittels Transparentkappe kann die sogenannte Triangulation der

Chirurgen simuliert werden. Sie ermöglicht eine sichere Resektion in der richtigen Schicht und dient als Zone der Sicherheit beim Rückziehen der Instrumente sowie als Sichtschutz.

Es gibt verschiedenen Kappenarten: die 4 mm kurze zylinderförmige Kappe (Olympus Optical, Hamburg), welche den Vorteil eines großen Sichtfeldes bietet. Zum zweiten die transparente Schrägkappe mit der ein atraumatisches Arbeiten erfolgreich ist (z.B. Distal Attachment Cap No. 3 oder 4 oblique, Olympus Optical, Hamburg).

Eine dritte Alternative ist eine trichterförmige Kappe (Fujinon, Saitama, Japan), die das Untertunneln des Präparates vereinfacht.

Eine von Yahagi et al. entwickelte Alternative zur Simulation einer chirurgischen Triangulation ist der „Endolifter“. An der Endoskopspitze wird ein Silikonhaltering mit einem henkelartigen Bügel angebracht. Dieser ist gleichzeitig mit einer Gewebefasszange verbunden, so dass das Gewebe während des Eingriffes nach oben gehalten werden kann (27).

2.4.4 Ergebnisse der ESD

Die ESD gilt als schwierige und komplizierte endoskopische Technik. Verschiedene Studien aus dem asiatischen Raum belegen dennoch sehr gute Resektionsraten und verzeichnen hohe Erfolgsraten im Langzeitverlauf. Der Vergleich unterschiedlicher Studien belegt, dass die en-bloc Resektionsrate unabhängig von der Größe mehr als 90% beträgt und das im Verlauf die Rate der Lokalrezidive gegen Null gehen (28).

Im Ösophagus beschreibt die Studie von Ono et al. exzellente Ergebnisse mit einer en-bloc Resektionsrate von 100% und einer R0 en-bloc Resektionsrate von 94% (29). Weitere hervorragende Ergebnisse belegt Fujishiro et al., hier wurden insgesamt 104 Läsionen im Ösophagus behandelt. Die en-bloc Resektionsrate bei endoskopischer R0 Situation betrug 100%. Die histologische Untersuchung berichtet über eine R0 en-bloc Resektion in 91 der 104 Läsionen, das macht eine Rate von 87,5% (30). Alle Studien weisen im Langzeitverlauf eine sehr geringe Rate von Lokalrezidiven auf (28).

Probst et al. veröffentlichten eine Studie über den Erfolg der ESD bei prämaligen und malignen Neoplasien im Magen. Die en-bloc Resektionsrate bei den Eingriffen basierend auf den Leitlinienkriterien lag bei 100% und bei den erweiterten Kriterien bei 88,2% mit einer R0

Resektionsrate von 90% bzw. 68,8%. Wiederum belegen japanische Arbeiten eine Rezidivrate von 0% bei Magenfrühkarzinomen (3, 6).

Rektal durchgeführte ESDs zeigen bisher einen geringeren Erfolg. Studien von Fujishiro et al., Tanaka et al. sowie von Niimi et al. belegen Resektionsraten zwischen 80-93% bei einer R0 en-bloc Resektionsrate von ca. 60-90%. Die Rate an Rezidiven lag hier zwischen 0-3% (31).

2.4.5 Komplikationen der ESD

Die Hauptkomplikationen der ESD sind Blutungen und Perforationen. Unterschieden werden unmittelbare und verzögerte Blutungen. Durch die fortschrittliche Entwicklung der Techniken können Blutungen unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens endoskopisch therapiert werden. Dadurch kann die Abbruchrate der ESD gesenkt werden. Bewährte Methoden sind das Clipping und die Elektrokoagulation. Präventiv sollte bei der ESD routinemäßig der Wundgrund kontrolliert und sichtbare Gefäße koaguliert werden.

Studien aus Japan zeigen, dass Blutungen während des Eingriffes besonders oft bei Resektionen im Magen auftreten. Laut verschiedener Arbeiten liegt die Blutungsrate zwischen 0- 7,6% (28).

Probst et al. ermittelte ein höheres Risiko von 8,3% (6). Als verzögerte Blutungen sind Hämatemesis oder Melaena definiert, die innerhalb von 30 Tagen nach der ESD auftreten. Zum überwiegenden Teil treten Blutungen innerhalb von 12 Stunden auf. Das Risiko steigt mit der Lokalisation der Läsion nach proximal, sowie der Größe > 4cm und in Abhängigkeit von der makroskopischen Art (18, 32). Im Ösophagus hingegen ist das Risiko einer Blutung mit 0-1% sehr gering während im Rektum das Blutungsrisiko bei 0-12% liegt (17, 28).

Eine der gefährlichsten Komplikationen ist die Perforation. Im Laufe der letzten Jahre wurde das Risiko für Perforationen im Ösophagus mit einer Rate von 0-10% beschrieben (28). Laut einer Multicenter Studie aus Korea liegt das Risiko im Magen bei 1,2% und nach der Studie von Gotoda et al. um die 4% (19, 33). Das höchste Perforationsrisiko wurde im Rektum dokumentiert mit einer Rate von 1,4-10,4% (34).

Kommt es während der ESD zu einer Blutung oder Perforation kann diese im Magen und im Rektum unmittelbar endoskopisch mit Endoclips verschlossen werden. Minami et al. behandelten 117 Perforationen (ESD n =91, EMR n =30) im Magen endoskopisch durch Clips.

Der Erfolg der endoskopischen Verschlussmethode lag bei 98,3% (n= 115/117) die anderen Patienten wurden chirurgisch versorgt (35). Die Erfolgsrate bei Kolonperforationen ist derzeit noch gering. In der Studie von Taku et al. konnten Erfolge in 56,6% nach Endoclips erzielt werden.

Die Erkenntnisse in Japan zeigen, dass die Erfolgsrate mit steigender Erfahrung des Untersuchers ansteigt und durch die Entwicklung sicherer Resektionsmesser das Risiko der Perforation minimiert wird. Perforationen die zeitlich verzögert auftreten sind meistens Fehler einer übermäßigen elektrischen Koagulation innerhalb der Submukosa oder der Muscularis propria (4).

Eine weitere ESD Komplikation ist die postinterventionelle Strikturen. Die vor allem nach zirkulären Resektionen des Ösophagus, am gastroösophagealen Übergang, sowie am Pylorus auftreten. Für den Ösophagus ergab eine Studie von Ono et al., dass die Rate von Strikturen bei einer zirkulären Resektionsfläche von weniger als $\frac{3}{4}$ des Lumens bei 20% liegt und bei einer Resektionsfläche von mehr als $\frac{3}{4}$ des Lumens bei 90% (29).

Alle Strikturen konnten mittels wiederholter Ballondilatation therapiert werden. Eine präventive Ballondilatation sollte, bei Resektionen im Ösophagus mit einem Umfang von mehr als 75% unabhängig von der Histologie, erfolgen. Wenn eine zirkuläre Resektionsfläche über 30 mm beträgt steigt das Risiko einer Stenose im Bereich der Kardie auf 17% und am Pylorus auf 7%. Nach Coda et al. sind die ausschlaggebenden Risikofaktoren eine Ausdehnung der Läsion von über 75% des Umfangs und eine longitudinale Ausbreitung von über 5 cm. Eine Alternative Therapieoption zur Dilatation stellt die Einlage eines Stents dar (32).

3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Endoskopischen Submukosa Dissektion von prämaligen und malignen Neoplasien im Gastrointestinaltrakt. Bisherige Therapieoptionen waren die EMR und die chirurgische Resektion. Nachteile der chirurgischen Resektion ist die hohe Morbidität und Mortalität, besonders bei multimorbiden Patienten. Die EMR ist in Deutschland ein etabliertes endoskopisches Verfahren, dennoch ist der Einsatz nach wie vor begrenzt und die Langzeitergebnisse als auch die en-bloc und R0 Resektionsrate sind nicht optimal. In Japan konnte die ESD die EMR aufgrund hervorragender Resultate ersetzen.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragen anhand der Daten von 71 ESDs an 69 Patienten der Asklepios Klinik Barmbek beantwortet und mit den Daten der Literatur verglichen:

- I. Wie hoch ist die technische Erfolgsrate
- II. Wie hoch ist die en-bloc Resektionsrate
- III. Wie hoch ist die R0 Resektionsrate
- IV. Wie hoch ist die R0 en-bloc Resektionsrate
- V. Wie hoch ist die kurative Resektionsrate
- VI. Wie hoch ist die Komplikationsrate
- VII. Wie hoch ist die Rezidivrate im Follow-up
- VIII. Gibt es einen „Trainingseffekt“

4 Material und Methodik

Im Erhebungszeitraum zwischen Juni 2007 und November 2013 wurden in der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg 71 ESDs bei 69 Patienten durchgeführt. Die Indikation zur ESD erfolgte entsprechend den japanischen Kriterien zur Durchführung einer ESD (Soetikno et al. 2005).

Bei malignen Prozessen erfolgte vor der ESD eine entsprechende Bildgebung (abdomineller Ultraschall, EUS, CT) um eine Filiarisierung auszuschließen.

Eine endoskopische Resektion wurde als kurativ bezeichnet sofern die Tumorsektion mukosaler gut differenzierter Karzinome (G1) oder mukosaler mäßig differenzierter Karzinome (G2) komplett war (R0 zur Seite und zur Tiefe) und sich histologisch keine Lymph- und/oder Angioinvasion nachweisen ließ. R0 resezierte submukosale Karzinome galten als kurativ reseziert sofern ihre submukosale Eindringtiefe < 200µm im Ösophagus bzw. < 500µm im Magen bzw. < 1000µm im Rektum betrug und keine Lymph- oder Angioinvasion vorlag. Eine chirurgische Nachresektion erfolgte bei R1 Situationen, bei tieferen submukosalen Infiltration und/oder Lymph- oder Angioinvasion sowie bei schlecht differenzierten Karzinomen (G3).

ESD-Technik:

Vor der Durchführung einer ESD wurden alle Patienten detailliert über das Verfahren sowie mögliche Alternativen insbesondere chir. Verfahren aufgeklärt. Die ESD erfolgte entweder unter Propofol-Sedierung (n=39) entsprechend den deutschen S3-Leitlinien oder in Intubationsnarkose (n=32).

Alle ESDs wurden von 2 Untersuchern durchgeführt (S.F.: ESDs n=62, Ösophagus n= 25, Magen n=30, Rektum n=7, N.Y.: ESDs n=9, Ösophagus n= 5, Magen n=1, Duodenum n=1, Kolon n= 1, Rektum n=1,). Der Eingriff erfolgte unter Einsatz von Endoskopen mit HDTV und NBI Funktion (Olympus GIF H 180, ab 2010 GIF H 180J) mit zusätzlicher Abstandskappe auf dem Endoskop. Die Markierung der Resektionsgrenzen erfolgte mit dem elektrischen Messer. Die submukosale Unterspritzung erfolgte mit verdünnter Indigokarmin bzw. Toluidin-Blau-Lösung ggf. unter Zusatz von Glycerosteril. Die Inzision der Mukosa sowie die Dissektion der Submukosa erfolgte mittels „Flex Knife“ (KD-630L; Olympus) (2007-2009, n = 7), „Dual Knife“ (KD-650U; Olympus) (ab 2009, n = 61) und „Hybrid Knife“ (ERBE; Tübingen, Germany) (n = 3). Zusätzlich kam in einzelnen Fällen ein „Hook Knife“ (KD-620LR; Olympus) zum Einsatz. In 7 Fällen war zusätzlich zur ESD eine Schlingenresektion notwendig. Sichtbare

größere Gefäße sowie größere Blutungen wurden mit dem Coagrasper (FD-410 LR, Olympus) koaguliert.

Als Hochfrequenz-Geräte kamen zum Einsatz das Martin ME MB1 sowie das VIO300D von ERBE.

Nach der vollständigen Resektion wurde das Präparat auf eine Korkplatte aufgespannt und mit Nadeln fixiert. Die histopathologische Aufarbeitung erfolgte anschließend durch einen Pathologen (B.F.).

Nach dem Eingriff galt eine Nahrungskarenz bis zum Abend des Behandlungstages. Zudem erhielten Patienten nach einer Ösophagus oder Magen ESD einen Protonenpumpeninhibitor zunächst für 24 bis 48h i.v. und dann über mehrere Monate oral. Postinterventionell erfolgte am Folgetag eine Re-Endoskopie zur makroskopischen Beurteilung des Abtragungsgrundes und zum Ausschluss stattgehabter Blutungen.

Regelmäßige Kontroll-Endoskopien zur Verlaufsbeurteilung und zum Ausschluss von Lokalrezidiven erfolgten geplant nach 3, 6 und 12 Monaten. Follow-up Daten wurden zum Teil aus Unterlagen der krankenhauseigenen Datenbank (SAP) und zum anderen Teil aus Telefoninterviews und Daten nachbehandelnder Kollegen generiert.

Zur Beurteilung eines Lernerfolges und um die Steigerung der Effektivität zu ermitteln, wurde neben der Eingriffszeit, die Lokalisation, die Größe, die Resektionsraten sowie die Komplikationsrate in den 67 komplett durchgeführten ESD analysiert. Zusätzlich wurde die Resektionsgeschwindigkeit als Zeit pro resezierten cm² angegeben. Um eine Entwicklung darstellen zu können, wurden die Daten innerhalb dreier Zeitintervallen (Juni 2007 bis Nov. 2010, Dez. 2010 bis Mai 2012 bzw. Juni 2012 bis Nov. 2013) ausgewertet.

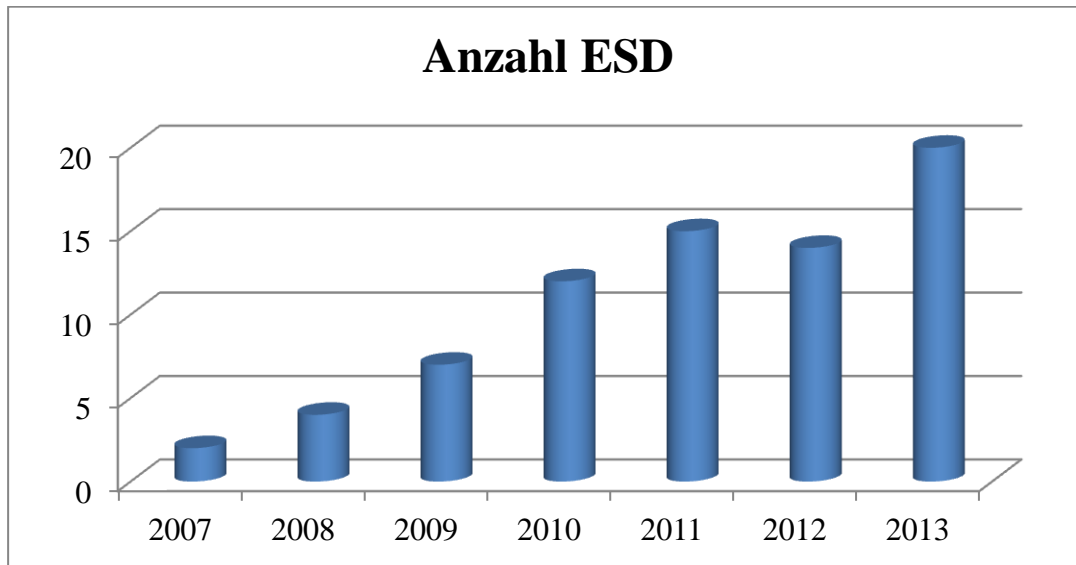
Statistik:

Die Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik gesammelt und analysiert (Median und Range). Die Daten zur Beurteilung des Lernerfolges wurden unter Verwendung des t-Test analysiert. Alle p-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 21 sowie mit EXCEL 2007.

5 Ergebnisse

Insgesamt wurden im Erhebungszeitraum zwischen Juni 2007 und Nov. 2013 71 ESDs bei 69 Patienten durchgeführt. Das Patientengut setzt sich zusammen aus 51 Männern und 18 Frauen mit einem Durchschnittsalter 68,3 Jahren ($\pm 13,0$; Range 23-90).

Abb. 4 Anzahl der ESD in den einzelnen Jahren



Dabei konnten 67 ESDs erfolgreich beendet werden (s. auch 4.2 Technische Erfolgsrate). Insgesamt 4 ESDs mussten während des Eingriffes abgebrochen werden (s. auch 4.6 Komplikationen der ESD).

5.1 Lokalisation der therapierten Läsionen

Bei den 71 durchgeführten ESDs waren die Lokalisationen der Läsionen wie folgt verteilt:

n= 30 Ösophagus	(42,3%)
n= 31 Magen	(43,7%)
n= 1 Duodenum	(1,4%)
n= 1 Kolon	(1,4%)
n= 8 Rektum	(11,3%)

Bei den 31 im Magen durchgeführten ESDs waren die Lokalisationen wie folgt:

n= 9 Magenantrum (29,0%)

n= 8 Magencorpus (25,8%)

n= 14 Antrum/Corpus Übergang bzw. Angulusfalte (45,2%)

5.2 Technische Erfolgsrate der ESDs

67 der 71 begonnenen ESDs konnten erfolgreich beendet werden. Die technische Erfolgsrate der ESD lag damit bei 94,4%. Bei 4 Patienten musste die ESD vorzeitig abgebrochen werden.

Im Bereich des Magens wurden aufgrund einer Perforation und einer intermittierenden Blutung zwei Eingriffe abgebrochen. Beide Patienten wurden chirurgisch versorgt. Bei einem Patienten lag ein Adenom, bei dem anderen Patienten ein gut differenziertes Adenokarzinom des Magens (pT1, N0, M0, V0, L0, G1, R0) vor.

Im Bereich des Kolon wurde aufgrund einer Perforation der Eingriff abgebrochen. Der Patient wurde chirurgisch versorgt. Histologisch lag im Randbereich der Perforation ein breitbasiges tubulovillöses Adenom (low grade IEN) vor.

Bei dem vierten Patienten lag ein negatives „lifting-sign“ im Rektum vor, so dass der Patient auf Grund des Verdachtes auf eine tiefere Infiltration primär der Chirurgie zugeführt wurde. Das postoperative histologische Ergebnis ergab jedoch ein mäßig differenziertes, auf die Mukosa begrenztes Adenokarzinom mit Nachweis einer lymphatischen Infiltration (pT1, N0, M0, V0, L1, G2, R0).

Von den 67 vollständig durchgeführten ESD Eingriffen konnten 89,6% (n=60/67) mittels alleiniger ESD beendet werden. 10,4% (n=7/67) der Läsionen wurden zusätzlich zur ESD in Kombination mit einer multifilen Schlinge reseziert.

5.3 Sedierung/Narkose

Bei 32 der 71 Patienten erfolgte die ESD in Intubationsnarkose. Dies waren 28 Fälle (87,5%) im Ösophagus, 2 Fälle im Magen (6,3%), 1 Fall im Rektum (3,1%) und 1 Fall im Duodenum (3,1%).

Damit wurden 28 der 30 Patienten (93,3%) mit Läsionen im Ösophagus in Intubationsnarkose behandelt. Von den 31 Patienten mit Läsionen im Magen wurden 2 in Intubationsnarkose behandelt (6,5%), während von den 8 Patienten mit Läsionen im Rektum ein Patient in Intubationsnarkose behandelt wurde (12,5%). Desweiteren wurde die Läsion im Duodenum in Intubationsnarkose durchgeführt.

Bei allen anderen Patienten erfolgte die ESD in intravenöser Propofol-Sedierung mit Überwachung entsprechend den S3 Leitlinien zur Propofol-Sedierung der DGVS. Die mittlere intravenös applizierte Propofol-Dosis betrug dabei 113,6 mg (\pm 734,7; Range: 150-3970).

Sowohl die Sedierung als auch die Intubationsnarkose wurde von allen Patienten ohne Komplikationen vertragen.

5.4 Eingriffsdauer

Die endoskopische Eingriffsdauer zur Durchführung der ESD lag im Durchschnitt bei 114,7 min (\pm 57,1; Range 40-360).

5.5 Größe der Läsionen

Die mittlere Größe aller resezierten Präparate betrug 14,92 cm² (\pm 14,5 Range: 1,3-72,0 cm² (mittlere Länge \bar{x} = 4,4 cm; Range: 1,3-12,0 cm / mittlere Breite \bar{y} = 2,9 cm; Range: 1,0-6,0 cm)).

Im Ösophagus betrug die durchschnittliche Größe 14,26 cm² (\pm 15,6; Range: 1,6-72,0 (mittlere Länge \bar{x} = 4,4 cm; Range: 1,3-12,0 cm / mittlere Breite \bar{y} = 2,7 cm; Range: 1,2-6,0 cm)), im Magen 13,23 cm² (\pm 8,9; Range: 1,30-36,0 (mittlere Länge \bar{x} = 4,0 cm; Range: 1,3-7,8 cm / mittlere Breite \bar{y} = 2,9 cm; Range: 1,0-6,0 cm)) und im Rektum 18,31 cm² (\pm 20,0; Range: 5,3-58,8 (mittlere Länge \bar{x} = 4,9 cm; Range: 3,0-10,5 cm / mittlere Breite \bar{y} = 3,0 cm; Range: 1,5-5,6 cm)). Die Größe des resezierten Präparates im Duodenum betrug 60,5 cm² (Länge \bar{x} = 11,0 cm; Breite \bar{y} = 5,5 cm).

5.6 Komplikationen der ESD

Bei den insgesamt 71 durchgeführten ESDs traten bei 14 Patienten (19,7%) Komplikationen auf. Bei 11 Patienten (15,5%) traten schwere Komplikationen auf.

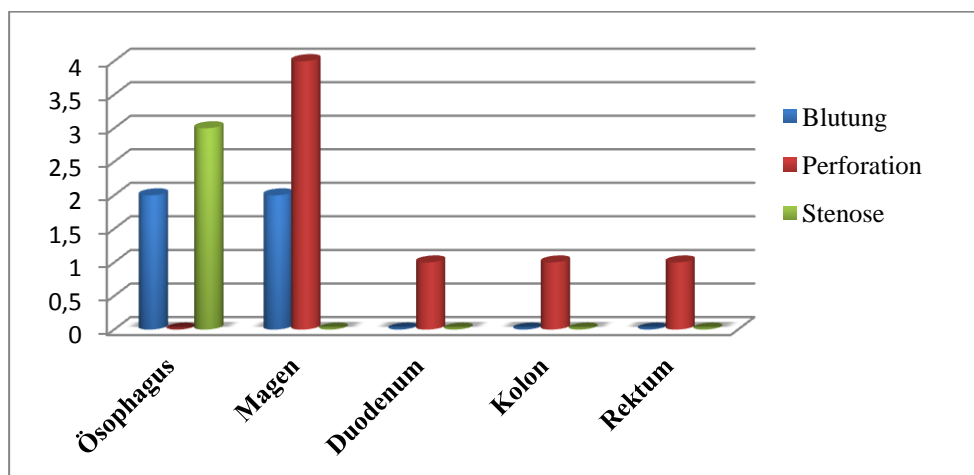
Bei 7 Patienten (9,9%) kam es zu einer freien Perforation. Bei 2 dieser Patienten wurde die ESD abgebrochen (s. 5.2). Bei 5 dieser Patienten wurde die Perforation endoskopisch geclippt und die Patienten nach Komplettierung der ESD unter Nahrungskarenz und Antibiotikaschutz erfolgreich konservativ behandelt.

Interventionspflichtige Blutungen im Rahmen der ESD traten bei 4 Patienten (5,6%) auf. Bei einem dieser Patienten wurde die ESD im Magen abgebrochen (s. 5.2). Bei den 3 anderen Patienten kam es innerhalb von 24 h nach der ESD zu einer interventionspflichtigen Nachblutung aus der Abtragungsstelle im Magen bzw. im Ösophagus. Im Bereich des Magens konnte die Blutung durch die Applikation von Clips suffizient gestillt werden. Während die Blutungen im Bereich des Ösophagus mittels Coag-Grasper gestillt werden konnten. Zwei der beiden Patienten wurde intensivmedizinisch überwacht und durch die Transfusion von 2 bzw. 13 Erythrozytenkonzentraten stabilisiert.

Als Langzeitkomplikation nach einer ESD im Ösophagus traten bei 3 von 30 Patienten (10,0%) narbige Stenosen im Ösophagus innerhalb von 2-3 Wochen nach dem Eingriff auf.

Bei allen 3 Patienten wurde zuvor eine zirkuläre ESD durchgeführt. Eine Striktur, bei einer resezierten Läsion von 8 cm² konnte mittels einmaliger Bougierung behoben werden. Nach einer zirkulären Resektionsfläche von 32,4 cm² bzw. 23,22 cm² kamen zwei Patienten in regelmäßigen Abständen zur endoskopischen Dilatation mittels CRE-Ballonkatheter bis zur subjektiven Besserung der Dysphagie. Insgesamt mussten bei diesen beiden Patienten 7 bzw. 21 Dilatationen durchgeführt werden.

Abb. 5 Komplikationen



5.7 Histologie der mittels ESD therapierten Läsionen

Die histologische Aufarbeitung der insg. 67 erfolgreich durchgeführten ESDs ergab folgende Entitäten:

Insgesamt wurden 52 maligne und 15 benigne Läsionen reseziert.

Im Ösophagus wurden bei den 30 durchgeführten ESDs 22 Barrettkarzinome (73,4%), 3 Plattenepithelkarzinome (10,0%), 1 Adenokarzinom (3,3%) sowie 4 hochgradige Dysplasien (HGIN) (13,3%) (Barrett n=2; Plattenepithel n=2) histologisch diagnostiziert.

Im Magen wurde bei den 29 erfolgreich durchgeführten ESDs bei 21 Patienten ein Adenokarzinom histologisch diagnostiziert (72,5%). Bei zwei dieser Karzinome lag ein Siegelringzellkarzinom vor. In 4 weiteren Fällen konnte ein Adenom mit LGIN (13,8%), in 3 Fällen ein Adenom mit HGIN (10,3%) und in einem Fall ein benigner Vanek-Tumor (3,4%) histologisch nachgewiesen werden.

Die postinterventionelle histologische Untersuchung ergab im Rektum 4 Adenokarzinome (57,1%) und 3 Adenome mit HGIN (42,9%) und im Duodenum ein Adenokarzinom.

Eine detaillierte Beschreibung der histologischen Befunde nach ESD findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tab. 5 Histologische Befunde der mittels ESD behandelten Patienten

Lokalisation/Histologie	Stadium	n= 67
Ösophagus		n=30
HGIN bei Barrett		2
HGIN des Plattenepithels		2
Barrettkarzinom		22
	pT1m, G1,L0, V0,R0	12
	pT1m, G2,L0, V0,R0	4
	pT1sm,G2,L0,V0,R0	1
	pT1m, G1,L0,V0, R1	2
	pT1m, G2,L0,V0, R1	1
	pT1sm,G2,L0,V0, R1	1
	pT1sm,G3,L0,V0, R1	1
Plattenepithelkarzinom		3
	pT1m, G1,L0,V0, R0	1
	pT1m, G2,L0,V0, R0	1
	pT1sm,G3,L1,V0, R0	1
Adenokarzinom	pT1m, G1,L0,V0, R0	1
Magen		n=29
Vanek-Tumor*		1
LGIN Adenom		4
HGIN Adenom		3
Adenokarzinom		21
	pT1m,G1,L0,V0, R0	9
	pT1m,G2,L0,V0, R0	1
	pT1m,G3,L0,V0, R0	2
	pT1m,G4,L0,V0, R0	1
	pT1sm,G2,L0,V0,R0	1
	pT1sm,G2,L1,V0,R0	2
	pT1sm,G3,L0,V0,R0	2
	pT1sm,G4,L0,V0,R0	1
	pT1sm,G2,L1,V0,R1	2
Duodenum		n=1
Adenokarzinom	pT1m,G1,L0,V0, R0	1
Rektum		n=7
HGIN Adenom		3
Adenokarzinom		4
	pT1sm,G1,L1,V1,R0	1
	pT1sm, G1,L0,V0,R1	1
	pT1sm,G2,L0,V0,R1	1
	pT1sm,G2,L1,V0,R1	1

T1m= T1a=intramukosale Karzinome/ T1sm= T1b=submukosale Karziome *Inflammatorischer fibroider Polyp

5.8 En-bloc Resektionsrate

62 der insgesamt 67 endoskopisch resezierten Befunde konnten in einem Stück (en-bloc) reseziert werden. Somit liegt die en-bloc Resektionsrate bei 92,5 % (n=62/67). Von diesen 62 en-bloc resezierten Befunden konnten 95,2% (n=59/62) durch eine alleinige ESD und 4,8 % (n=3/62) in Kombination mit einer Schlingenabtragung erzielt werden.

Die en-bloc Resektionsrate bei den Ösophagus ESDs liegt bei 93,3% (n=28/30). Bei den Magen ESDs liegt die en-bloc Resektionsrate bei 96,5% (n=28/29). Im Rektum liegt die en-bloc Resektionsrate der ESDs bei 71,4% (n=5/7). Im Duodenum konnte eine en-bloc Resektion erreicht werden 100% (n=1/1).

5.9 R0 Resektionsrate

Von den 67 endoskopisch resezierten Befunden konnte bei 57 Patienten eine lateral und basal tumorfreie Resektion (sog. R0-Resektion) histologisch bestätigt werden. Somit liegt die histologisch gesicherte R0 Resektionsrate bei 85,1% (n=57/67). Die R0 Resektionsrate der malignen Läsionen liegt bei 80,8% (n=42/52) und 100% bei den benignen Läsionen (n=15/15).

Die R0 Resektionsrate bei den Ösophagus ESDs liegt bei 83,3 % (n=25/30). Bei den Magen ESDs liegt die R0 Resektionsrate bei 93,1% (n=27/29) und bei den Rektum ESDs bei 57,1% (n=4/7). Die R0 Resektionsrate im Duodenum liegt bei 100% (n=1/1).

5.10 R0 en-bloc Resektionsrate

Die R0 en-bloc Resektionsrate (alle Resektate, die sowohl an einem Stück (en-bloc) als auch histologisch R0 klassifiziert wurden) bei den 67 vollständig durchgeführten ESDs liegt bei 80,6% (n=54/67). Die R0 en-bloc Resektionsrate der malignen Läsionen liegt bei 78,8% (n=41/52) und 86,7% bei den benignen Läsionen (n=13/15).

Bei den Ösophagus ESDs liegt die R0 en-bloc Resektionsrate bei 80,0% (n=24/30). Bei den Magen ESDs liegt die R0 en-bloc Resektionsrate bei 89,7% (n=26/29) und bei den Rektum ESDs bei 42,9% (n=3/7). Die R0 en-bloc Resektionsrate im Duodenum liegt bei 100% (n=1/1).

5.11 Kurative und nicht kurative Resektionen

Eine kurative Resektion lag vor, wenn die Resektion komplett war (R0 zur Seite und zur Tiefe) und sich aufgrund der Tumorformel keine Notwendigkeit zu einer chir. Nachresektion ergab (Fehlen einer Lymphgefäß- und/oder Angioinvasion (L0 bzw. V0), keine entdifferenzierten Tumoren (G3)). Eine nicht-kurative Situation lag hingegen vor, wenn entweder eine R1 Situation und/oder eine L1 bzw. V1- Situation und/oder eine tiefe submukosale Infiltration bzw. ein entdifferenzierter Tumor (G3) vorlag.

Insgesamt liegt die kurative Resektionsrate bei den 67 vollständig durchgeführten ESDs bei 70,1% (n=47/67). Betrachtet man nur die malignen Tumoren liegt die kurative Resektionsrate bei 61,5% (n=32/52).

Die kurative Resektionsrate bei den Ösophagus Malignomen liegt bei 69,2% (n=18/26). Bei den Magen Malignomen liegt die kurative Resektionsrate bei 61,9% (n=13/21) und bei den Rektum Malignomen bei 0% (n=0/4). Die kurative Resektionsrate liegt im Duodenum bei 100% (n=1/1).

5.12 Ergebnisse der chirurgischen Operationen bei nicht kurativen ESD Resektionen

Insgesamt wurden 13 Patienten (19,4%) nach einer nicht kurativen ESD chirurgisch nachoperiert. Es wurden folgende Operationen durchgeführt:

Ösophagusresektion: 6

Magenteilresektion: 1

Gastrektomie: 4

Distale Ösophagusresektion mit Gastrektomie: 1

Transnasale Nachresektion: 1

Die histologische Aufarbeitung der OP Präparate ergab in 46,2% der operierten Patienten (n=6/13) den Nachweis eines residuellen Tumors. In 23% (n=3/13) lag eine zusätzliche Infiltration von Lymphknoten vor. Im Gegensatz hierzu zeigt die histologische Aufarbeitung der OP Präparate in 53,8% (n=7/13) weder einen residuellen Tumor noch einen Befall von Lymphknoten. Von diesen 7 tumorfreien postoperativen Resektaten lagen bei 3 Patienten nach der histologischen Aufarbeitung der zugrundeliegenden ESD Resektate eine R1 Situation vor. Jedoch fand sich bei diesen 3 postoperativen Resektaten kein verbliebener Tumor. In allen drei Fällen lag histologisch nach ESD ein Karzinom mit Infiltration der Submukosa vor. Zwei der Fälle mit Lokalisation im Ösophagus, wobei in einem Fall zusätzlich eine lymphatische Invasion (L1) vorlag, sowie ein Adenokarzinom im Magen.

5.13 Follow-up Untersuchungen

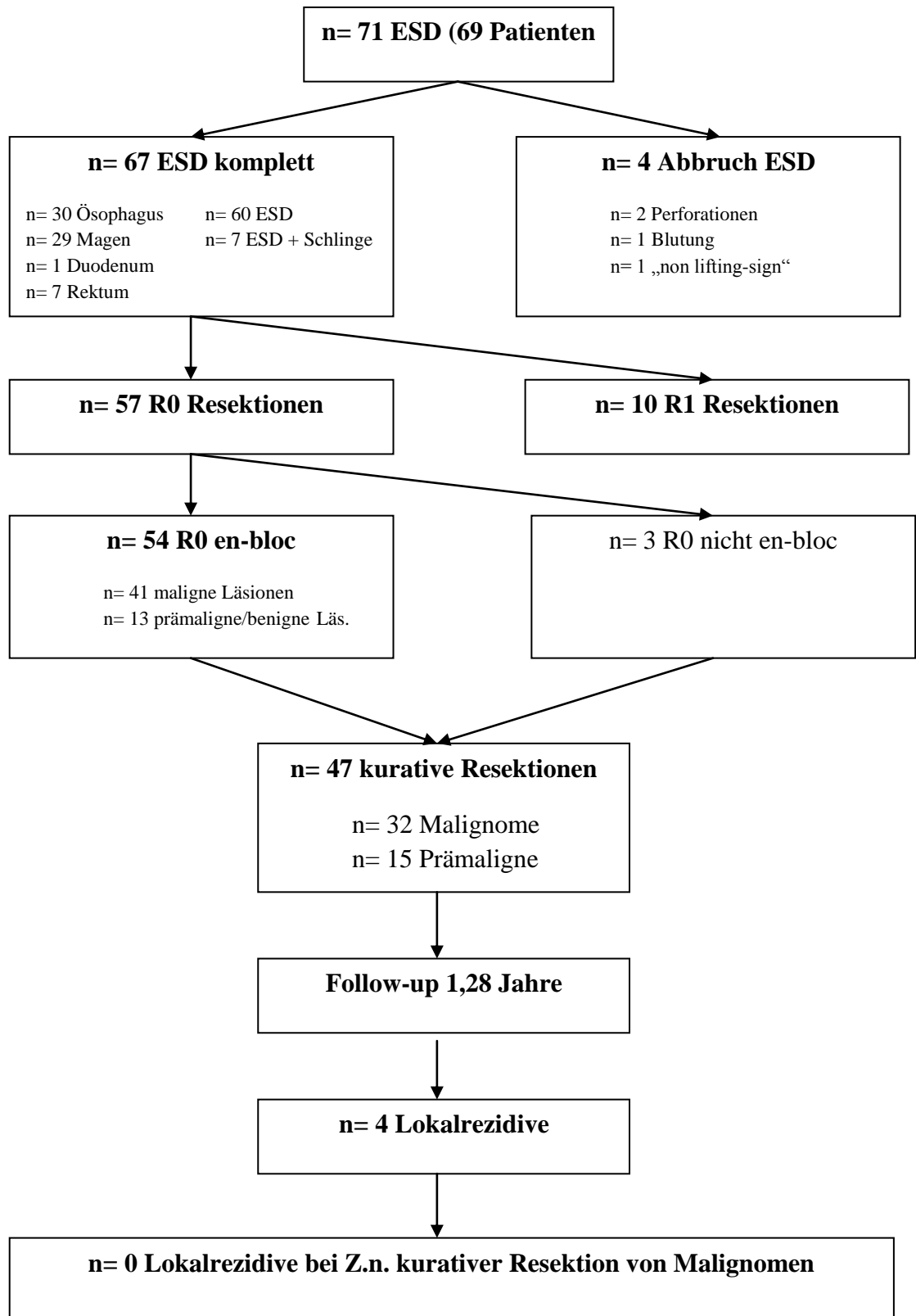
Insgesamt konnten 44 Patienten (40 kurativ resezierte Patienten und 4 nicht kurativ resezierte und nicht nachoperierte Patienten) im Mittel über 1,28 Jahre nachkontrolliert werden (Range 0,17-5,42 Jahre).

40 dieser 44 Patienten (90,9%) waren zum Zeitpunkt der Kontrollen rezidivfrei. Bei 4 Patienten (9,1%) trat ein Lokalrezidiv auf. Zwei Patienten mit einem Rezidiv wurden operiert. Bei zwei Patienten wurde das Rezidiv endoskopisch mittels Argon-Plasma Koagulation bzw. erneuter ESD therapiert.

Betrachtet man nur die nachkontrollierten 35 kurativ therapierten Fälle, bei denen eine R0 en bloc Resektion mittels ESD durchgeführt wurde, so zeigt sich in dieser Gruppe lediglich ein Lokalrezidiv im Follow-up (Rezidivrate 2,8%).

Betrachtet man nur die kurativ resezierten malignen Tumoren liegt die Rezidivrate nach alleiniger ESD bei 0%.

Abb. 6 Flow Chart ESD Patienten



5.14 Lernkurve der durchgeführten ESDs

Zur Beurteilung eines Lernerfolges und um die Steigerung der Effektivität zu ermitteln, wurde neben der Eingriffszeit, die Lokalisation, die Größe, die Resektionsrate sowie die Komplikationsrate in den 67 durchgeführten ESD analysiert. Um eine Entwicklung darstellen zu können, wurden drei Gruppen mit jeweils 23 bzw. 25 Fällen erstellt. Die erste Gruppe besteht aus Fällen im Zeitraum Juni 2007 bis November 2010, die zweite Vergleichsgruppe setzt sich zusammen aus Fällen aus dem Zeitraum Dezember 2010 bis Mai 2012 und die dritte Vergleichsgruppe aus Fällen im Zeitraum Juni 2012 bis November 2013.

In der ersten Gruppe wurden insgesamt 8 Ösophagus, 12 Magen und 3 rektale Läsionen reseziert. In der zweiten Gruppe 9 Läsionen im Ösophagus, 11 im Magen und 3 im Rektum. In der dritten Gruppe wurden insgesamt 13 Ösophagus, 8 Magen und 2 Läsionen im Rektum reseziert. Erstmals wurden auch Duodenum und im Kolon jeweils eine Läsion reseziert.

Die durchschnittliche Größe der resezierten Läsionen betrug $13,8 \text{ cm}^2$ (mittlere Länge $\bar{x} = 4,0 \text{ cm}$; Range: 1,3-12,5 cm / mittlere Breite $\bar{y} = 2,7 \text{ cm}$; Range: 1,0-7,5 cm), $14,5 \text{ cm}^2$ (mittlere Länge $\bar{x} = 4,4 \text{ cm}$; Range: 1,8-10,5 cm / mittlere Breite $\bar{y} = 3,0 \text{ cm}$; Range: 1,3-5,6 cm) bzw. $16,3 \text{ cm}^2$ (mittlere Länge $\bar{x} = 4,7 \text{ cm}$; Range: 2,4-12,0 cm / mittlere Breite $\bar{y} = 3,0 \text{ cm}$; Range: 2,0-5,5 cm). (Siehe Tab. 6)

In der ersten Zeitspanne betrug der Zeitbedarf für die Resektion von einem cm^2 im median 18,2 min während im zweiten Intervall der Zeitbedarf für die Resektion von einem cm^2 lediglich 13,9 min betrug. In der dritten Gruppe betrug der Zeitbedarf für die Resektion von einem cm^2 nur noch 8,2 min.

Sowohl im Vergleich von Gruppe 3 zu Gruppe 1 als auch zu Gruppe 2 zeigt sich eine signifikante Steigerung der Resektionsgeschwindigkeit pro cm^2 . (Siehe Tab. 7)

Im Verlauf der Studie konnte die Rate der en-bloc Resektionen von 81% auf 100% gesteigert werden. Die Rate der R0 en-bloc Resektionen stieg dabei von 61,1% auf 90,9% bzw. 87,5%. Im Vergleich von Gruppe 3 zu Gruppe 1 konnte eine signifikante Steigerung der en-bloc Resektionsrate erzielt werden. (Siehe Tab. 7)

Die Rate der kurativen Resektionen stieg dabei zunächst von 61,9% auf 63,6% und in der dritten Gruppe auf 83,3%.

Ergebnisse

Bzgl. der akuten Komplikationen ergaben sich in den ersten beiden Gruppen keine Unterschiede. In der dritten Vergleichsgruppe kam es insgesamt zu 5 akuten Komplikationen.

Tab. 6 Darstellung der „Lernkurve“ durch Unterteilung der durchgeführten ESDs

	2007(Jun)-2010 (Nov)	2010 (Dez)-2012 (Mai)	2012 (Jun) – 2013 (Nov)
ESD Prozedur	23	23	25
Abbruch	2	1	1
Lokalisation			
Ösophagus	8	9	13
Magen	12	11	8
Rektum	3	3	2
Duodenum	0	0	1
Kolon	0	0	1
Resektionsrate			
en-bloc Resektion	17/21 (81,0%)	21/22 (95,5%)	24/24 (100%)
R0 en-bloc Resektion	13/21 (61,9%)	20/22 (90,9%)	21/24 (87,5%)
Kurative Resektionen	13/21 (61,9%)	14/22 (63,6%)	20/24 (83,3%)
Resektatgröße			
mittlere Länge \bar{x} in cm	4,0 cm	4,4 cm	4,7 cm
mittlere Breite \bar{y} in cm	2,7 cm	3,0 cm	3,0 cm
Resektionsfläche in cm ²	13,8 cm ²	14,5 cm ²	16,3 cm ²
Zeit			
Mittlere Untersuchungszeit in min	119 min	124 min	106 min
Zeit min/cm ² , median	18,2 min/cm ²	13,9 min/cm ²	8,2 min/cm ²
Komplikationen			
Blutung	1	1	2
Perforation	1	1	3
Stenose	0	2	1

Tab. 7 p-Wert, t-Test

min/cm ²	Gr.1	Gr. 2	Gr. 3	en-bloc	Gr.1	Gr. 2	Gr. 3
Gr. 1	/	0,3312	0,0131	Gr. 1	/	0,1528	0,0423
Gr.2	0,3312	/	0,0363	Gr.2	0,1528	/	0,3287
Gr.3	0,0131	0,0363	/	Gr.3	0,0423	0,3287	/

6 Diskussion

Die ESD ist ein neuartiges, in Japan entwickeltes endoskopisches Verfahren zur Behandlung von prämaligen und frühen malignen Neoplasien im Gastrointestinaltrakt. Im Gegensatz zur EMR ist die ESD nicht auf einen Durchmesser von ≤ 2 cm limitiert. Die Möglichkeit zur endoskopischen en-bloc Resektion auch größerer Läsionen reduziert das Risiko von Lokalrezidiven. Überwiegend japanische Studien dokumentieren vor allem im Vergleich zur EMR exzellente Ergebnisse der ESD hinsichtlich der en-bloc Resektionsrate, der R0 Resektionsrate, der Komplikationsrate sowie der lokalen Rezidivrate (36-39).

In Deutschland sowie in der gesamten westlichen Welt ist die ESD bislang auf wenige hochspezialisierte Zentren begrenzt und die Datenlage spärlich (4-6). Dies liegt im oberen Gastrointestinaltrakt vor allem an einer geringeren Detektionsrate prämaliger und früher maligner gastraler Läsionen (40). Zudem ist die ESD Technik bei kleinen Fallzahlen schwierig, zeitaufwendig und schwer erlernbar (4, 41, 42).

In der vorliegenden monozentrischen Studie werden die Ergebnisse von 71 ESDs unterschiedlicher Lokalisation in einem deutschen Endoskopiezentrum dargestellt. Erstmals wird unserem Wissen nach auch eine „kurative Resektionsrate“ angegeben, die die Rate der kurativ resezierten Neoplasien beschreibt bei denen eine chirurgische Tumorsektion verzichtbar war.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine technische Erfolgsrate der ESD von 94,4% bei einer en-bloc Resektionsrate von 92,5%. Hierbei konnte eine histologisch gesicherte R0 Resektionsrate von 85,1% und R0 en-bloc Resektionsrate von 80,6% erzielt werden.

In Hinsicht der verschiedenen Lokalisationen, der resezierten Läsionen konnte eine R0 en-bloc Resektionsrate im Ösophagus von 80,0%, im Magen von 89,7% und im Rektum von 42,9% erreicht werden. Am Ende des Studienzeitraumes wurde eine ESD im Duodenum durchgeführt, welche erfolgreich R0 en-bloc reseziert werden konnte.

Diese Ergebnisse entsprechen annähernd den Ergebnissen anderer ausgewiesener westlicher Zentren. Probst et al. berichtet in einer Serie von 82 epithelialen und submukosalen Läsionen von einer technischen Erfolgsrate von 86,6% bei einer en-bloc Resektionsrate von 81,7%. Dabei liegt die R0 en-bloc Rate im Magen bei 72,5% und im Rektum bei 52,9%.

Im Vergleich zu einer europäischen multizentrischen Studie von Farhat et al. sind die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Erfolgsrate und en-bloc Resektionsraten besser. Bei insgesamt 188 durchgeführten ESDs konnte eine en-bloc Resektionsrate von 77,1% und eine R0 en-bloc Resektionsrate von 72,9% erzielt werden. Die R0 en-bloc Resektionsrate im Magen liegt bei 84,0%, im Ösophagus bei 77,8% und im Rektum bei 61,1% (43).

Auffällig ist dabei, dass die mittlere Größe der in der aktuellen Studie resezierten Läsionen unabhängig von der Lokalisation mit $14,92 \text{ cm}^2$ bei einer mittleren Länge 4,4 cm und mittleren Breite von 2,9 cm sehr groß ist.

Zur Beurteilung eines Lernerfolges und um die Steigerung der Effektivität zu ermitteln, wurden insgesamt drei Vergleichsgruppe mit jeweils 23 bzw. 25 ESD-Prozeduren erstellt.

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit denen großer japanischer Studien, so zeigt sich, dass unsere Ergebnisse in der ersten Zeitspanne insgesamt etwas schlechter ausfallen. Berücksichtigt man aber nur die Ergebnisse der darauffolgenden ESDs innerhalb der zweiten und dritten Zeitspanne mit einer en-bloc Resektionsrate von 95,5% bzw. 100% und einer R0 en-bloc Resektionsrate von 90,9% bzw. 87,5% bei einer gleichzeitig signifikant höheren Resektionsgeschwindigkeit ($8,2 \text{ min/cm}^2$ vs. $13,9 \text{ min/cm}^2$ vs. $18,2 \text{ min/cm}^2$) so entsprechen diese Daten denen großer japanischer Studien (17, 30, 44-46).

In der Studie von Hulagu et al. konnte bei 60 Patienten mit Läsionen im Gastrointestinaltrakt insgesamt eine en-bloc Resektionsrate von 91,6% eine R0 Resektionsrate von 96,6% erreicht werden. In Abhängigkeit der Lokalisation beträgt die en-bloc und R0 Resektionsrate im Ösophagus jeweils 100%, im Magen 91,7% bzw. 95,8% und im Kolon 89,7% bzw. 96,5 % (47).

Noch bessere Ergebnisse zeigt die Studie von Toyonga et al. Bei 1635 durchgeführten ESDs konnte insgesamt eine en-bloc Resektionsrate von 99,1% und einer R0 en-bloc Resektionsrate von 97,2% erzielt werden. Im Ösophagus liegt die R0 en-bloc Resektionsrate bei 95,7%, im Magen bei 97,1% und Kolorektal bei 98,3 % (46).

Das die ESD Technik schwierig, zeitaufwendig und schwer erlernbar ist belegen unter anderem die japanische Studien von Hotta et al. sowie die europäische Studie von Probst et al. (4, 42).

In der Studie von Hotta et al. wurden 120 ESDs durchgeführt und chronologisch in drei Gruppen unterteilt. Die en-bloc Resektionsrate konnte im Verlauf der Studie von 92,5% auf 90% bzw. auf 97,5% gesteigert werden. Während die R0 en-bloc Resektionsrate von zunächst 85% auf 77,5% abfiel und im dritten Zeitintervall auf 92,5% gesteigert werden konnte. Zudem zeigt sich eine signifikante Steigerung der Resektionsgeschwindigkeit pro reseziertem cm^2 innerhalb der drei Zeitintervalle von anfangs $18,9 \text{ min/cm}^2$ vs. $12,6 \text{ min/cm}^2$ vs. $12,9 \text{ min/cm}^2$.

Probst et al. vergleicht zwei Gruppen mit einer Anzahl von 35 bzw. 36 ESDs. Im Verlauf der Studie konnte die Rate der en-bloc Resektionen von 77,1% auf 86,1% und die Rate der R0 en-bloc Resektionen von 65,7% auf 72,2% bei gleichzeitig höherer Resektionsgeschwindigkeit ($25,6 \text{ min/cm}^2$ vs. $16,6 \text{ min/cm}^2$) gesteigert werden.

Die oben aufgeführten Studien und Vergleichsgruppen der aktuellen Studie unterstreichen die notwendige Lernkurve der ESD Technik. Obgleich in der vorliegenden Studie mehrere unterschiedliche Messer zur Durchführung der ESD genutzt wurden, sehen wir die Entwicklung der Lernkurve als unabhängig hiervon an, denn die Mehrzahl aller Untersuchungen ($n=61$) sind mit einem bestimmten Messer-Typ („Dual Knife“) durchgeführt wurden.

Innerhalb der 67 resezierten Läsionen des Gastrointestinaltraktes fanden sich 52 Malignome sowie in 14 Fällen Veränderungen mit HGIEN ($n=10$) bzw. LGIEN ($n=4$). In einem Fall wurde ein submuköser Vanek-Tumor reseziert.

Insgesamt liegt die kurative Resektionsrate bei den 67 vollständig durchgeführten ESDs bei 70,1%. Betrachtet man nur die malignen Tumoren liegt die kurative Resektionsrate bei 61,5%. Die kurative Resektionsrate bei den Ösophagus Malignomen liegt dabei bei 69,2%. Bei den Magen Malignomen liegt die kurative Resektionsrate bei 61,9% während bei den wenigen, sehr großflächigen Rektum ESDs keine kurativen Resektionen vorlagen. Ein Vergleich mit Literaturdaten fällt hier schwer, da die in der Literatur beschriebenen „kurativen Resektionsraten“ bis hin zu 82,5% (45) in der Regel nur die R-Klassifikation berücksichtigen, während die in der vorliegenden Arbeit angegebenen kurativen Resektionsraten analog der Low- und High Risk Klassifikation kolorektaler T1 Tumore auch die Tiefe der submukosalen Infiltration, die L- und V-Klassifikation berücksichtigt. Die kurative Resektionsrate hängt sowohl von der Lokalisation, der Größe, der submukosalen Ausbreitung der entfernten Läsionen,

aber auch vom gewählten Sicherheitsabstand nach lateral, der Präzision der histologischen Aufarbeitung und natürlich auch von den gewählten Kriterien hinsichtlich kurativer endoskopisch-onkologischer Resektionen ab.

Die endoskopischen Resektionsverfahren sind mit Früh- und Spät komplikationen verbunden und limitieren derzeit den Einsatz der ESD in Europa. Blutungen und Perforationen kommen im Vergleich zur EMR häufiger vor. Dabei konnten asiatische Studien eine höhere Blutungsgefahr für den Magen und ein erhöhtes Perforationsrisiko im Rektum nachweisen.

Die Komplikationsrate der ESD lag insgesamt bei 19,7%. Bei 7 Patienten (9,9%) kam es zu einer Perforation, von denen 2 operativ und 5 endoskopisch versorgt wurden. Bei 4 weiteren Patienten (5,6%) kam es zu interventionspflichtigen Blutungen. Auffallend in unserer Serie ist, die meisten Komplikationen bei gastralen ESDs auftraten.

Probst et al. beschreiben eine Perforationsrate im Magen von 0% und ein Blutungsrisiko von 8,3% (4). Oda et al. hingegen beschreiben ein Blutungsrisiko von 0% und ein Perforationsrisiko in 3,6% (44). Gotoda et al. zeigen in ihrer Studie, dass das Risiko einer Perforation mit 7% im oberen Magenanteil am höchsten ist. Zudem ist das Risiko abhängig von der Größe der Läsion und liegt bei einer Fläche von $> 3,1$ cm bei 8%. Blutungen treten laut dieser Studie mit einer Wahrscheinlichkeit von 7% im unteren Magenanteil auf und sind wiederum abhängig von der Resektionsgröße (19).

Im Vergleich zu Oda liegt das Blutungsrisiko in der aktuellen Serie mit 5,6% wesentlich höher, entspricht aber den Daten anderer Studien (4, 19). Das Perforationsrisiko der vorliegenden Serie ist im Vergleich zu japanischen und insbesondere zu den anderen europäischen ESD-Studien vertretbar. Farhat et al. beschreibt ein Perforationsrisiko von 18,1% und Probst et al. von 5,4% (4, 5, 43).

Als Langzeitkomplikation nach einer zirkulären ESD im Ösophagus traten bei 3 Patienten als typische Komplikation narbige Stenosen im Ösophagus auf, die alle mittels wiederholter Ballon-Dilatationen therapiert werden konnten. Bei lokal begrenzten oder maximal semizirkulären Resektionen im Ösophagus traten keine Stenosen auf. Dies entspricht den Erfahrungen von Ono et al., die eine Stenoserate von 2% bei einer Läsion mit weniger als der Hälfte des Ösophagusumfanges, 20% bei einer Fläche von $< 75\%$ und einer 90% Stenoserate bei Resektionen $> 75\%$ des Umfanges beschreibt (29).

Insgesamt 40 kurativ resezierte Patienten und weitere 4 nicht kurativ resezierte aber nicht nachoperierte Patienten wurden im Mittel nach der ESD über 1,28 Jahren nachkontrolliert. Die lokale Rezidivrate betrug in diesem Intervall 9,1%. Betrachtet man nur die kurativ R0 en bloc resezierten malignen Tumoren liegt die Rezidivrate nach alleiniger ESD bei 0%.

Betrachtet man alle Fälle, bei denen eine R0 en-bloc Resektion durchgeführt wurde, so zeigt sich in dieser Gruppe lediglich ein Lokalrezidiv im Follow-up. Hingegen traten bei den Patienten mit einer R0 Piece-meal Resektion in Kombination mit einer Schlingenabtragung 3 der 4 beschriebenen Rezidive auf.

Diese geringen Rezidivraten nach alleiniger R0 en-bloc ESD entsprechen trotz der kurzen Nachbeobachtungsphase denen der Literatur. Ono et al. führten Kontrollen in einer Follow-up Periode mit einer medianen Beobachtungszeit von 21 Monaten durch. In diesem Zeitraum kam es zu einem lokalen Rezidivrisiko im Ösophagus nach ESD von lediglich 1% (29). Bei Hulagu et al. kam es, bei einer mittlere Follow-up Periode von 12 Monaten, nach gastraler ESD zu einem Lokalrezidiv in 1,7% der Fälle (47). Oda et al. beschreibt in einer mittleren Follow-up Periode von 3,2 Jahren eine Rezidivrate von ebenfalls 0% nach kurativer ESD Resektion (44). Probst et al. beschreiben eine Lokalrezidivrate von 1,5% nach en-bloc Resektionen und eine Rezidivrate von 50% nach Piece-Meal ESD Resektionen (6).

Insgesamt unterstreichen die vorliegenden Daten trotz der kleinen Fallzahl und der kurzen Nachbeobachtungsphase die Wichtigkeit der kompletten endoskopischen Resektion prämaligener und früher maligner Läsionen nach onkologischen Kriterien (R0 zur Seite und zur Tiefe, en-bloc). Nur durch die Einhaltung dieser Kriterien kann die ESD auch in der westlichen Welt zum Standard in der Therapie prämaligener und früher maligner Läsionen des Gastrointestinaltraktes werden. Die dargestellten exzellenten Ergebnisse der neuartigen ESD-Technik bei malignen und prämaligen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes zeigen nunmehr erstmals auch für Deutschland bzw. Europa, dass die ESD-Technik auch hierzulande bereits zum Meilenstein einer innovativen, gering invasiven und sicheren Tumorthherapie geworden ist. Aufgrund kleiner Fallzahlen und einer notwendigen Lernkurve sollte die Durchführung einer ESD in Deutschland aber weiterhin hochspezialisierten endoskopischen Zentren vorbehalten bleiben.

7 Literaturverzeichnis

1. Rembacken B, Gotoda T, Fujii T, Axon A. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2001;33:709–18.
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. Rabenstein T, Ell C, Feussner H. Endoskopische Resektion und minimal-invasive Verfahren beim Magenkarzinom. *Der Onkologe*. 2008;14(4):350-61.
4. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):149-55.
5. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2):350-5.
6. 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.
7. Mannath J, Rangunath K. Endoscopic mucosal resection who and how? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2010;4(5):275-82.
8. Wang KK, Prasad G, Tian J. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(5):453-8.
9. 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.
10. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K. Successful en-bloc-resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small caliber-tip-transparent hood. *Endoscopy*. 2003;35:690–4.
11. Dollhopf M, Schmitt W. Stellenwert endoskopischer Diagnostik und Resektionstechniken bei benignen und malignen kolorektalen Neoplasien. *Endoskopie heute*. 2011;24(03):177-86.
12. Lambert R. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005;37(6):570-8.

13. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch.* 2003;442(2):99-106.
14. Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma-second English edition. *Gastric Cancer.* 1998;1:10-24.
15. 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;3:219-25.
16. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Ohnita K, Mizuta Y, Shiozawa J, Kohnoet S. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut.* 2009; 58:331-6.
17. Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(5):162-6.
18. Kang KJ, Kim KM, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gut Liver.* 2011;5(4):418-26.
19. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007;10:1-11.
20. T. Wehrmann PL, M. Nakamura, A. Riphaut, N. Stergiou. Endoskopische Mukosaresektion von (prä-) malignen Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt. *Gastroenterologe.* 2001;39:919-28.
21. Riphaut A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, et al. [S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]. *Z Gastroenterol.* 2008;46(11):1298-330.
22. Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(31):3585.
23. 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.
24. Hochberger J, Kruse E, Wedi E, Köhler P. Neue Instrumente für die endoskopische Submukosadissektion. *Der Gastroenterologe.* 2011;6(5):418-26.
25. Sakurazawa N, Kato S, Fujita I, Kanazawa Y, Onodera H, Uchida E. Supportive techniques and devices for endoscopic submucosal dissection of gastric cancer. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(6):231-5.
26. Lee SH, Gromski MA, Derevianko A, Jones DB, Pleskow DK, Sawhney M, Chuttani R, Matthes K. Efficacy of a prototype endoscope with two deflecting working channels for endoscopic submucosal dissection: a prospective, comparative, ex vivo study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):155-60.

27. Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, Ihara E, Kita H. Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: A technical review. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(4):123-36.
28. Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2008;14 (19):2962-7.
29. 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.
30. Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2009;6(3):143-8.
31. Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2009;1(1):32-8.
32. Messmann H, Probst A. Management of endoscopic submucosal dissection complications. *Endoscopy.* 2009;41(8):712-4.
33. 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.
34. Naohisa Yoshida NY, Yuji Naito, Toshikazu Yoshikawa. Safe procedure in endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors focused on preventing complications. *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(14):1688.
35. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):596-601.
36. 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.
37. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, Fukuzawa M, Kobayashi N, Nasu J, Michida T, Yoshida S, Ikehara H, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito D. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010;72(6):1217-25.
38. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, et al. 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.
39. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):763-70.
40. Forman D BV. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20: 633–49.
41. Choi IJ, Kim CG, Chang HJ, Kim SG, Kook MC, Bae JM. The learning curve for EMR with circumferential mucosal incision in treating intramucosal gastric neoplasm. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(6):860-5.
42. Hotta K, Oyama T, Shinohara T, Miyata Y, Takahashi A, Kitamura Y, Tomoriet A. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Digestive Endoscopy.* 2010;22:302–6.
43. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, Koch S, Houcke P, Cellier C, Heresbach D, Lepilliez V, Napoleon B, Bauret P, Coron E, Le Rhun M, Bichard P, Vaillant E, Calazel A, Bensoussan E, Bellon S, Mangialavori L, Robin F, Prat F. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy.* 2011;43(8):664-70.
44. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama 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.
45. 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.
46. 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.
47. Hulagu S, Senturk O, Aygun C, Kocaman O, Celebi A, Konduk T, Koc D, Sirin G, Korkmaz U, Duman AE, Bozkurt N, Dindar G, Attila T, Gurbuz Y, Tarcin O, Kalayci C. Endoscopic submucosal dissection for premalignant lesions and noninvasive early gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol.* 2011;17(13):1701-9.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Höbel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Single-Center Erfahrung mit der Endoskopischen Submukosa Dissektion bei prämaligen und malignen gastrointestinalen Neoplasien“ 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Stefanie Höbel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. **S. Höbel**, R. Baumbach, P. Dautel, K. J. Oldhafer, A. Stang, B. Feyerabend, N. Yahagi, S. Faiss, Single-Center-Erfahrung mit der Endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) bei prämaligenen und malignen gastrointestinalen Neoplasien, Z Gastroenterol 2014; 52:193–199

Beitrag: Selbständige Erhebung und statistische Auswertung sämtlicher der vorliegenden Puplicaton zugrundeliegenden Daten durch die Doktorandin. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die eigenständige schriftliche Ausarbeitung der Publikation.

2. **S. Höbel**, P. Dautel, R. Baumbach, K.-J. Oldhafer, A. Stang, B. Feyerabend, N. Yahagi, C. Schrader, S. Faiss, Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett´s adenocarcinoma, Surg Endosc 2015; 29:1591–1597

Beitrag: Selbständige Erhebung und statistische Auswertung sämtlicher der vorliegenden Puplicaton zugrundeliegenden Daten durch die Doktorandin. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die eigenständige schriftliche Ausarbeitung der Publikation.

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Publikationen

Publikation 1:

S. Höbel , R. Baumbach, P. Dautel, K. J. Oldhafer, A. Stang, B. Feyerabend, N. Yahagi, S. Faiss, Single-Center-Erfahrung mit der Endoskopischen Submukosa-Dissektion (ESD) bei prämaligen und malignen gastrointestinalen Neoplasien, Z Gastroenterol 2014; 52:193–199

Publikation 2:

S. Höbel, P. Dautel, R. Baumbach, K.-J. Oldhafer, A. Stang, B. Feyerabend, N. Yahagi, C. Schrader, S. Faiss, Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett´s adenocarcinoma, Surg Endosc 2015; 29:1591–1597

11 Danksagung

„Leider läßt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken.“

(Johann Wolfgang von Goethe)

Mit der Fertigstellung meiner Dissertation ist es an der Zeit, nochmals denjenigen zu danken, die mich begleitet und unterstützt haben.

Herrn PD Dr. Siegbert Faiss möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die außergewöhnlich gute Betreuung herzlich danken. Mit seiner unendlichen Geduld und Hilfsbereitschaft gewährte er mir in jeder Phase der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank geht an alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen für die ausgezeichnete gute Zusammenarbeit. Diese Arbeit wäre ohne ihre Hilfe nicht möglich gewesen, weshalb ich mich bei allen herzlich bedanken möchte.

Am Ende möchte ich mich bei den Personen bedanken, denen meine Dissertation gewidmet ist, meiner Familie. Mit grenzenloser und uneingeschränkter Unterstützung, haben meine Eltern, Geschwister und meine Oma mich während des Medizinstudiums und meiner Dissertationsarbeit begleitet. Sie waren immer für mich da und haben mir in allen Lebenssituationen zur Seite gestanden. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben