

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Prof. Dr. med. Thomas Rösch

**Vergleich von endoskopischen Resektionsverfahren des
neoplastischen Barrett-Ösophagus - Erfolgsrate,
periinterventionelle Komplikationen und Langzeitverlauf**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Marina Lüken
aus Cloppenburg

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.10.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Rösch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Oliver Mann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Einführung.....	6
1.2 Pathogenese	7
1.2.1 Anatomische Grundlagen	7
1.2.2 Metaplasie	7
1.2.3 Maligne Entartung.....	8
1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren	9
1.3.1 Barrett-Metaplasie	9
1.3.2 Barrett-Karzinom.....	10
1.4 Klinische Symptomatik	11
1.5 Diagnostik eines Barrett-Ösophagus.....	11
1.6 Diagnostik und Staging eines Barrett-Karzinoms	13
1.7 Therapie	15
1.7.1 Allgemeine Therapieempfehlungen gemäß Leitlinien der DGVS.....	15
1.7.2 Grenzen der endoskopischen Therapie	16
1.7.3 Resektionsverfahren.....	17
1.7.4 Ablationsverfahren.....	19
1.8 Erfolg und Outcome der endoskopischen Therapie	20
1.9 Fragestellung der Arbeit	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Klinischer Verlauf der Patienten	23
2.3 Erhobene Parameter	25
2.4 Auswertung	26
2.4.1 Resektionsrand.....	26
2.4.2 Komplikationen	27
2.4.3 Outcome	27
2.4.4 Histologische Risikofaktoren.....	28
2.4.5 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Histopathologie	32

3.2.1	Indikation	32
3.2.2	Histologie der resezierten Läsion.....	32
3.2.3	Barrett-Karzinome.....	34
3.3	Komplikationen.....	35
3.4	Kurzfristige Erfolgskontrolle - der Resektionsrand	37
3.4.1	EMR.....	38
3.4.2	ESD	41
3.5	Weitere Behandlungsoptionen	43
3.5.1	Ablationen.....	43
3.5.2	Ösophagektomie.....	43
3.5.3	Laparoskopische Lymphknotenentnahmen	45
3.6	Langfristige Erfolgskontrolle - das Outcome.....	46
3.6.1	Übersicht	46
3.6.2	Dysplasiefreiheit	47
3.6.3	Rezidive	48
3.6.4	Barrettfreiheit	50
3.7	Barrett-Länge	51
3.8	Vergleich der High-Risk- vs. Low-Risk-Karzinom-Patienten.....	53
3.9	Risikofaktoren	55
3.9.1	L1.....	56
3.9.2	G3.....	57
3.9.3	SM1	58
4.	Diskussion	61
4.1	Vergleich von EMR und ESD	62
4.1.1	Erfolg der Resektionen	62
4.1.2	Komplikationen	65
4.2	Ausweitung der endoskopischen Therapie.....	67
4.3	Entfernung des neoplastischen und metaplastischen Barretts.....	70
4.4	„Komplexe“ Barrett-Patienten.....	71
5.	Zusammenfassung	73
6.	Summary	74
7.	Abkürzungsverzeichnis	75
8.	Abbildungsverzeichnis	76
9.	Tabellenverzeichnis	78

10. Literaturverzeichnis.....	79
11. Anhang	87
12. Danksagung.....	91
13. Lebenslauf	92
14. Eidesstattliche Erklärung	93

1. Einleitung

1.1 Einführung

Der sogenannte „Barrett-Ösophagus“ ist eine Metaplasie der Schleimhaut im distalen Ösophagus. Dabei wird das physiologisch vorkommende mehrschichtige unverhornte Plattenepithel durch ein intestinal differenziertes Zylinderepithel ersetzt. Die Ursache dieser Veränderung ist eine gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD). Aus einer Barrett-Mukosa kann sich über verschiedene Vorstufen ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus entwickeln (Spechler, 2013).

Zurückzuführen ist der Name „Barrett“ auf den Erstbeschreiber und Chirurgen Norman Rupert Barrett. Dieser hatte 1950 erstmals das Vorkommen von Zylinderepithel im distalen Ösophagus beschrieben und wertete es als eine Verkürzung der Speiseröhre mit mediastinal gelegenem Magenabschnitt (Barrett, 1950). Diese Theorie stieß jedoch bei einigen Wissenschaftlern auf Widerstand (Allison und Johnstone, 1953). Sieben Jahre später widerlegte Barrett seine These und bestätigte, dass es sich bei dem beobachteten Zylinderepithel um veränderte Zellen der Speiseröhrenschleimhaut handelt (Barrett, 1957).

Diagnostiziert wird der Barrett-Ösophagus durch eine endoskopische Untersuchung mittels Biopsien. Bei Vorliegen von (hochgradigen) Dysplasien oder einem Karzinom ist eine Therapie indiziert. Dazu stehen endoskopische Therapieoptionen als schonende Alternative zur konventionellen Operation zur Verfügung. Etabliert hat sich hier das Verfahren der endoskopischen Mukosaresektion (EMR). Ein neueres Verfahren zur Entfernung der Läsionen im Ösophagus ist die endoskopische Submukosadisektion (ESD) (Labenz et al., 2015).

Ziel dieser Arbeit ist es, die *EMR* mit dem neueren Verfahren der *ESD* anhand einer retrospektiven Erhebung eines großen Kollektivs an Patienten mit Barrett-Ösophagus aus einem Zentrum im Hinblick auf Komplikationen, Outcome und Langzeitprognose zu vergleichen. Zudem sollen weitere Kriterien wie histologische Befunde, die vermeintlich mit einem schlechteren Outcome einer Resektion assoziiert sind, analysiert werden.

1.2 Pathogenese

1.2.1 Anatomische Grundlagen

Physiologisch ist der Ösophagus mit einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel ausgekleidet, der Magen hingegen mit einem hochprismatischen Zylinderepithel. Der Übergang zwischen beiden Epithelformen ist klar begrenzt und wird Z-Linie genannt. Diese stellt die Grenze zwischen Speiseröhre und Magen dar (Welsch et al., 2014).

Der histologische Wandaufbau des Ösophagus gleicht dem aller Verdauungsorgane (Abbildung 4, S.14). Von innen nach außen liegen die *Tunica mucosa* (Epithelschicht), *Tela submucosa* (Bindegewebsschicht) und *Tunica muscularis* (Muskelschicht). Die *Tunica mucosa* kann genauer unterteilt werden in die *Lamina epithelialis*, *Lamina propria* und *Lamina muscularis mucosae*. An dieser Unterteilung orientieren sich die Klassifikationen der verschiedenen Tumorstadien (siehe Abschnitt 1.6) (Welsch et al., 2014).

1.2.2 Metaplasie

Ein gängiges Modell zur Entstehung der Barrett-Metaplasie beruht auf einer Entzündungsreaktion des distalen Ösophagus infolge eines gastroösophagealen Refluxes: In einem gewissen Ausmaß ist das Zurückfließen der Magensäure in den distalen Ösophagus physiologisch. Eine längere oder kontinuierliche Exposition des Ösophagus mit der Magensäure hingegen ist pathologisch. Ursächlich für einen gesteigerten Reflux können ein verminderter Verschluss des unteren Ösophagusphinkters oder eine Hiatushernie sein. Weitere begünstigende Faktoren stellen eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks durch Übergewicht oder Schwangerschaft dar (Herbella und Patti, 2010; Boeckxstaens, 2007).

Durch den Reflux der Magensäure kommt es zu einer Schädigung der Epithelzellen des distalen Ösophagus. Diese sind nicht spezialisiert auf den Kontakt mit der sauren Magensäure. Neben der Magensäure kann auch zurückfließende Gallensäure zu Schleimhautschäden am gastroösophagealen Übergang führen. Es entsteht eine chronische Entzündungsreaktion. Bei einigen Menschen kommt es dann zu einem Ersatz der zerstörten Epithelzellen durch ein intestinal differenziertes

Zylinderepithel. Über Jahre entwickelt sich so ein Barrett-Ösophagus. Die Gründe, warum nur ein Teil der Reflux-Patienten eine Barrett-Metaplasie entwickeln, sind noch nicht bekannt (Spechler et al., 2010; Herbella und Patti, 2010; Khieu und Mukherjee, 2019).

1.2.3 Maligne Entartung

Die Barrett-Metaplasie stellt eine fakultative Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus dar. Über eine schrittweise Entstehung im Sinne einer Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz kommt es zur malignen Entartung (Abbildung 1) (Flejou, 2005).

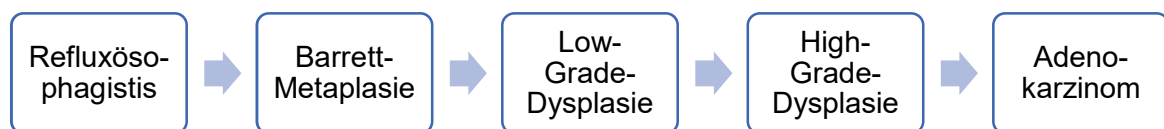


Abbildung 1: Entstehung eines Adenokarzinoms aus einem Barrett-Ösophagus (nach Labenz, 2015)

Barrettdysplasien werden histologisch diagnostiziert und sind durch auf das Epithel begrenzte Zellanomalien charakterisiert. Diese können beispielsweise atypische Drüsenstrukturen oder Kernatypien sein (Flejou, 2005). Gemäß der Wien-Klassifikation werden diese Dysplasien in **Low-grade** und **High-grade intraepitheliale Neoplasien (LGIN bzw. HGIN)** unterteilt, wobei zwischen beiden Formen der Grad der Irregularität zunimmt. Da es zum Teil schwer sein kann, dysplastisches von regenerativem Barrett-Gewebe zu unterscheiden, gibt es zusätzlich die Kategorie „indefinite for dysplasia“. In diesem Fall ist eine engmaschige Kontrolle der Veränderung notwendig (Goldblum, 2010; Schlemper et al., 2000). Überschreiten die dysplastischen Veränderungen die Basalmembran, wird die Diagnose eines invasiven **Barrett-Karzinoms** gestellt (Flejou, 2005).

Mit zunehmendem Dysplasiegrad steigt das Risiko zur Entwicklung höhergradiger Dysplasien oder eines Barrett-Karzinoms. Bei der LGIN ist das jährliche Risiko zur Entwicklung einer HGIN oder eines Karzinoms moderat. In einer Metaanalyse zeigte sich eine Inzidenz von 1,7% (HGIN) bzw. 0,54 % (Karzinom). Aufgrund der diagnostischen Unsicherheit der LGIN-Diagnose sind die Zahlen jedoch stark

schwankend (Singh et al., 2014). Die HGIN hat ein weitaus höheres Progressionsrisiko, die jährliche Inzidenz zur Entwicklung eines Barrett-Karzinoms beträgt hier 6 % (Rastogi et al., 2008). Aufgrund der begrenzten Aussagekraft kann einzig anhand der histologischen Biopsieergebnisse nicht immer zwischen einer hochgradigen Dysplasie oder einem beginnenden invasiven Karzinom unterschieden werden. Zudem gibt es Unterschiede in den Definitionen der Dysplasie zwischen verschiedenen Pathologen. Auch aufgrund dieser Faktoren stellen hochgradige Dysplasien eine Therapieindikation dar (Naini et al., 2016).

Man geht heute beim Barrett-Karzinom von der schrittweisen malignen Transformation ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz des kolorektalen Karzinoms aus (Abbildung 1). Für das Kolonkarzinom sind viele molekulargenetische Veränderungen, die zu einem malignen Progress führen, gut untersucht (z.B. Mutation/Verlust der Tumorsuppressorgene p53 und APC oder Mutation des Onkogens KRAS) (Leslie et al., 2002). Beim Barrett-Karzinom wird ähnliches vermutet, jedoch sind die molekulargenetischen Hintergründe noch weitgehend ungeklärt und Bestandteil der aktuellen Forschung. Es werden zum Beispiel der Verlust oder Mutation der Tumorsuppressorgene p53 oder SMAD4 und epigenetische Veränderungen im Gewebe eines Barrett-Karzinoms beobachtet. Diese Veränderungen sind jedoch noch nicht spezifisch genug, um als prognostische oder prädiktive Marker verwendet zu werden (Russo et al., 2013; Jankowski et al., 2010).

1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

1.3.1 Barrett-Metaplasie

Eine Angabe der exakten Prävalenz des Barrett-Ösophagus ist schwierig, da dieser aufgrund fehlender Symptomatik nicht immer diagnostiziert wird. In einer schwedischen Populationsstudie konnte eine Prävalenz von 1,6 % in der Gesamtbevölkerung gezeigt werden. Das Vorkommen eines Short-Segment-Barretts (<3cm Gesamtlänge, SSB) war dabei häufiger als das eines Long-Segment-Barretts (>3cm Gesamtlänge, LSB). Insgesamt konnte in verschiedenen Studien eine Prävalenz des Barrett-Ösophagus von 0,5%-2% für die westliche Welt ermittelt werden (Ronkainen et al., 2005; Runge et al., 2015).

Der wichtigste bekannte Risikofaktor für die Entwicklung einer Barrett-Metaplasie ist die gastroösophageale Refluxkrankheit. In einer Metaanalyse von 2010 wird ein 2,9-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Barrett-Ösophagus bei Menschen mit GERD berichtet (Taylor und Rubenstein, 2010). Besonders eine langjährige Refluxerkrankung (über 5 Jahre) und eine ausgeprägte Symptomatik führen zu einer deutlichen Risikoerhöhung für eine Barrett-Metaplasie (Shaheen et al., 2016).

Ein weiterer Risikofaktor ist das männliche Geschlecht, das Verhältnis zwischen Männern und Frauen wird mit 2:1 angegeben (Cook et al., 2005). Zudem erhöhen Übergewicht und vor allem die abdominelle Adipositas das Risiko für eine Barrett-Metaplasie (Singh et al., 2013). Weitere nachgewiesene Risikofaktoren sind eine kaukasische Abstammung, Rauchen und ein erhöhtes Alter (de Jonge et al., 2014). Außerdem konnte in einer europäischen Kohorte bei 7% der Patienten eine familiäre Form des Barretts nachgewiesen werden (Verbeek et al., 2014).

Ein protektiver Faktor des Barrett-Ösophagus ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (Fischbach et al., 2012). Menschen asiatischer oder afroamerikanischer Abstammung weisen zudem eine deutlich niedrigere Prävalenz auf (de Jonge et al., 2014).

1.3.2 Barrett-Karzinom

Weltweit ist in den letzten Jahrzehnten eine stark ansteigende Inzidenz für das Adenokarzinom des Ösophagus zu beobachten (Edgren et al., 2013). Das Risiko zur Entwicklung eines Adenokarzinoms aus einer Barrett-Metaplasie ist dennoch geringer als lange angenommen. Verschiedene Studien geben das jährliche Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms aus einem Barrett-Ösophagus mit 0,12-0,33 % an (Desai et al., 2012; Hvid-Jensen et al., 2011). Risikofaktoren für die Entwicklung eines Karzinoms aus einer Barrett-Metaplasie sind dabei vor allem das männliche Geschlecht, ein erhöhtes Alter und ein langstreckiger Barrett-Ösophagus (de Jonge et al., 2014). Auffallend niedrig ist der Anteil weiblicher Patienten mit einem ösophagealen Adenokarzinom (12%) (Rubenstein et al., 2011).

1.4 Klinische Symptomatik

Die Barrett-Metaplasie allein verursacht keine klinischen Symptome. Mögliche Beschwerden des Patienten sind auf die Refluxerkrankung zurückzuführen. Leitsymptome eines Refluxes sind Sodbrennen und Regurgitationen. Komplikationen können Ulzerationen oder Blutungen sein (Vakil et al., 2006). Insbesondere Patienten mit einem langstreckigen Barrett weisen diese Beschwerden auf, Menschen mit einem kurzen Barrett-Segment unter 3 cm sind seltener symptomatisch (Taylor und Rubenstein, 2010).

Jedoch leiden nicht alle Menschen mit einer Barrett-Metaplasie oder einem Barrett-Karzinom unter Symptomen einer Refluxerkrankung. In einer Studie lagen lediglich bei 60% der Karzinom-Patienten Symptome einer Refluxerkrankung vor (Rubenstein und Taylor, 2010). Umgekehrt entwickeln nicht alle Menschen mit einer Refluxerkrankung eine Barrett-Metaplasie. Dies stellt eine Schwierigkeit in der Diagnostik dar (Dunbar und Spechler, 2014).

1.5 Diagnostik eines Barrett-Ösophagus

Für die Diagnose eines Barrett-Ösophagus ist ein endoskopischer und histologischer Nachweis der beschriebenen Schleimhautveränderung erforderlich. Dafür kommt die Ösophago- Gastro- Duodenoskopie (ÖGD) in Form einer hochauflösenden Videoendoskopie und der Entnahme von 4-Quadranten-Stufenbiopsien zum Einsatz (Koop et al., 2014).



Abbildung 2: Endoskopische Darstellung eines Barrett-Segments mit einem Barrett-Frühkarzinom (modifiziert nach Höbel et al., 2015)

Makroskopisch stellt sich eine Barrett-Mukosa als proximale Verlagerung der Z-Linie nach oral dar. Anstelle der normalen Speiseröhrenschleimhaut, die blassglänzend erscheint, sieht man eine lachsfarbene Schleimhaut. Häufig bilden sich zungenförmige Ausläufer dieser Schleimhautveränderung (Abbildung 2) (Spechler und Souza, 2014).

Traditionell sind Veränderungen mit einer maximalen Ausdehnung von 3 cm als Short-Segment-Barrett (SSB) definiert, über 3 cm spricht man von einem Long-Segment-Barrett (LSB) (Spechler und Souza, 2014). Patienten mit einem LSB haben ein signifikant höheres Risiko zur Entwicklung einer High-Grade-Dysplasie oder eines Adenokarzinoms (Anaparthi et al., 2013).

Heute wird die makroskopische Darstellung des Barrett laut deutscher Leitlinie anhand der Prag-Klassifikation beschrieben. Dabei wird die maximale zirkuläre (C) und die maximale längliche Gesamtausdehnung (M) der Barrett-Mukosa in Bezug zum gastroösophagealen Übergang in Zentimetern angegeben (Sharma et al., 2006; Koop et al., 2014).

Beispiel: **C2M5** **2 cm** langer **zirkulärer** Barrett, **maximale** Ausdehnung der Barrettzungen über **5 cm**

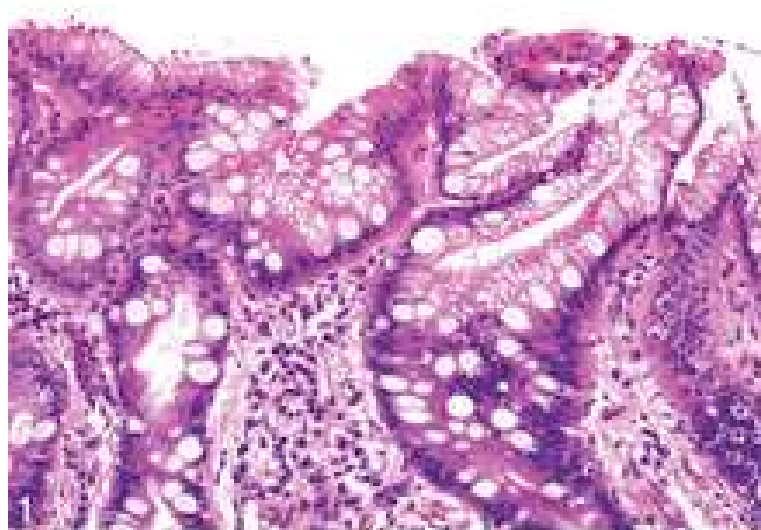


Abbildung 3: Histologisches Bild einer Barrett-Metaplasie mit Becherzellen (modifiziert nach Goldblum, 2010)

Neben dem makroskopischen Nachweis erfordert die Diagnose eines Barrett-Ösophagus auch die mikroskopische Bestätigung. Dazu werden Stufenbiopsien des distalen Ösophagus im Abstand von einem bis zwei Zentimetern - ggf. quadrantenweise getrennt - entnommen. Makroskopisch suspektere Areale werden zudem getrennt biopsiert. Histologisch kennzeichnend für einen Barrett-Ösophagus ist die Umwandlung des mehrschichtigen unverhornten Plattenepithels in ein spezialisiertes intestinales Zylinderepithel. Ein weiteres Kriterium ist das Vorkommen von Becherzellen (Abbildung 3) (Koop et al., 2014).

1.6 Diagnostik und Staging eines Barrett-Karzinoms

Die Diagnostik eines Karzinoms erfolgt ebenfalls anhand der endoskopischen Untersuchung. Barrett-Karzinome können sich makroskopisch als Knoten oder Ulzerationen darstellen (Abbildung 2). Hier können gezielte Biopsien erfolgen. Jedoch gibt es auch Karzinome, die makroskopisch nur gering suspekt erscheinen und schwer zu erkennen sind. In einigen Fällen werden sie nur durch Zufallsbiopsien diagnostiziert, ohne dass makroskopische Auffälligkeiten zu sehen waren. Das Detektieren dieser Veränderungen stellt eine Herausforderung an den Untersucher dar und zeigt die Notwendigkeit der 4-Quadranten-Biopsien (Espino et al., 2014). Aus dieser Problematik haben sich neuere, spezielle Untersuchungsmethoden in der Endoskopie wie die Chromoendoskopie oder die Endomikroskopie entwickelt, durch die Schleimhautveränderungen früher erkannt werden sollen. Etabliert hat sich zudem der Einsatz des NBI (=Narrow Band Imaging), bei dem die Mukosa durch ein speziell gefiltertes Licht kontrastreicher dargestellt wird (Gross et al., 2018).

Präinterventionell kann zudem als ergänzendes Verfahren eine endoskopische Ultraschalluntersuchung erfolgen, um die Invasionstiefe und den Lymphknotenstatus eines Karzinoms zu bestimmen und die Therapie zu planen. Der Stellenwert dieser Untersuchung wird derzeit jedoch kontrovers diskutiert (Espino et al., 2014).

Die endgültige Diagnostik und die Klassifikation einer Barrett-Läsion erfolgt am Resektat. Dabei ist vor allem die Invasionstiefe ein wichtiger prognostischer Marker (Takubo et al., 2014). Nach aktueller TNM-Klassifikation werden Tumore des

Ösophagus, die auf die Mukosa beschränkt sind, als T1a-Tumoren klassifiziert, bei einer Invasion der Submukosa spricht man von T1b-Tumoren. T1-Tumoren werden auch als Barrett-Frühkarzinome bezeichnet. T2-Tumoren infiltrieren die Muskelschicht (*Muscularis propria*), T3-Tumoren die *Adventitia*, bei T4-Tumoren sind bereits Nachbarorgane infiltriert (Abbildung 4). Nach der neuen TNM-Klassifikation werden auch Tumoren der Kardia, die maximal 5 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt liegen, als Ösophaguskarzinome klassifiziert (Wittekind und Meyer, 2010).

Das N-Stadium wird je nach Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten weiter unterteilt (N1=1-2; N2=3-6; N3≥7). Weiterhin werden der Differenzierungsgrad (G1-3) und das Vorhandensein von Lymphgefäß- oder Veneninvasion des Tumors (L- bzw. V-Status) beurteilt (Wittekind und Meyer, 2010).

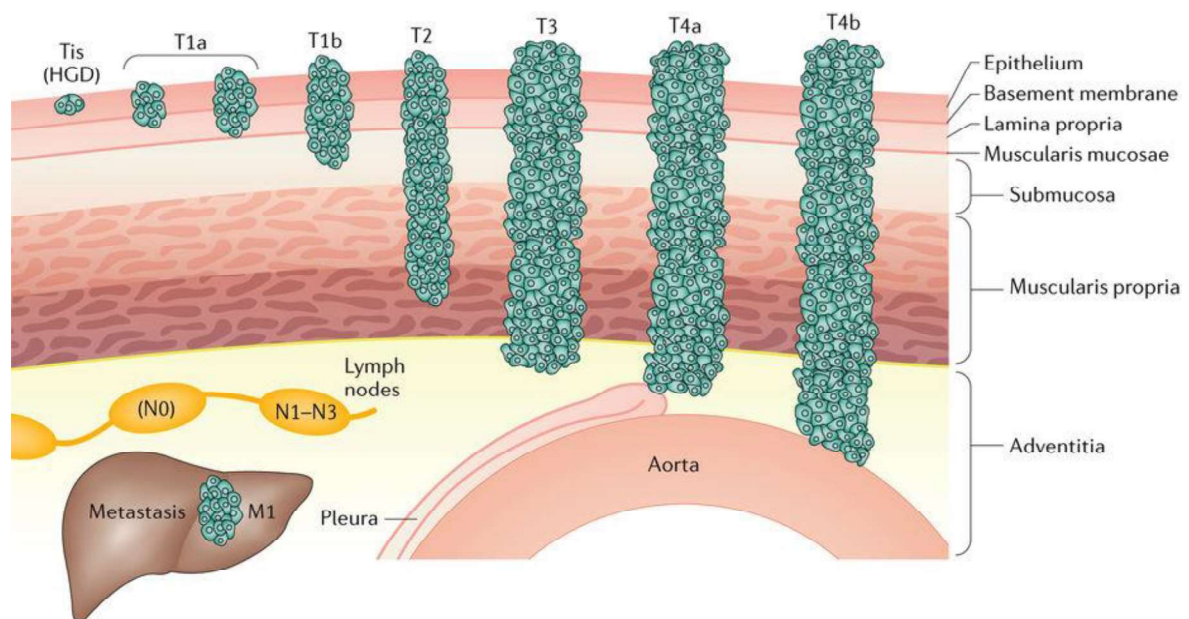


Abbildung 4: TNM-Klassifikation von Ösophagustumoren (Smyth et al., 2017)

Heute wird das Frühkarzinom des Ösophagus gemäß der japanischen Klassifikation genauer unterteilt in m1-m4-Tumore und sm1-sm3-Tumore (Japan Esophageal Society, 2017; Stolte et al., 2010). Diese Unterteilung ist in Tabelle 1 dargestellt und wird in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Tabelle 1: Japanische Klassifikation von Ösophagustumoren (nach Stolte et al., 2010)

T1a	m1	Begrenzt auf Barrett-Mukosa (Lamina epithelialis)
	m2	Infiltration der neugeformten Lamina muscularis mucosae *
	m3	Infiltration der ursprünglichen Lamina propria
	m4	Infiltration der ursprünglichen Lamina muscularis mucosae
T1b	sm1	Infiltration des oberen Drittels der Submukosa
	sm2	Infiltration des mittleren Drittels der Submukosa
	sm3	Infiltration des unteren Drittels der Submukosa

* Häufig liegt bei einer Barrett-Metaplasie eine Dopplung der Lamina muscularis mucosae vor (Takubo et al., 1991).

1.7 Therapie

1.7.1 Allgemeine Therapieempfehlungen gemäß Leitlinien der DGVS

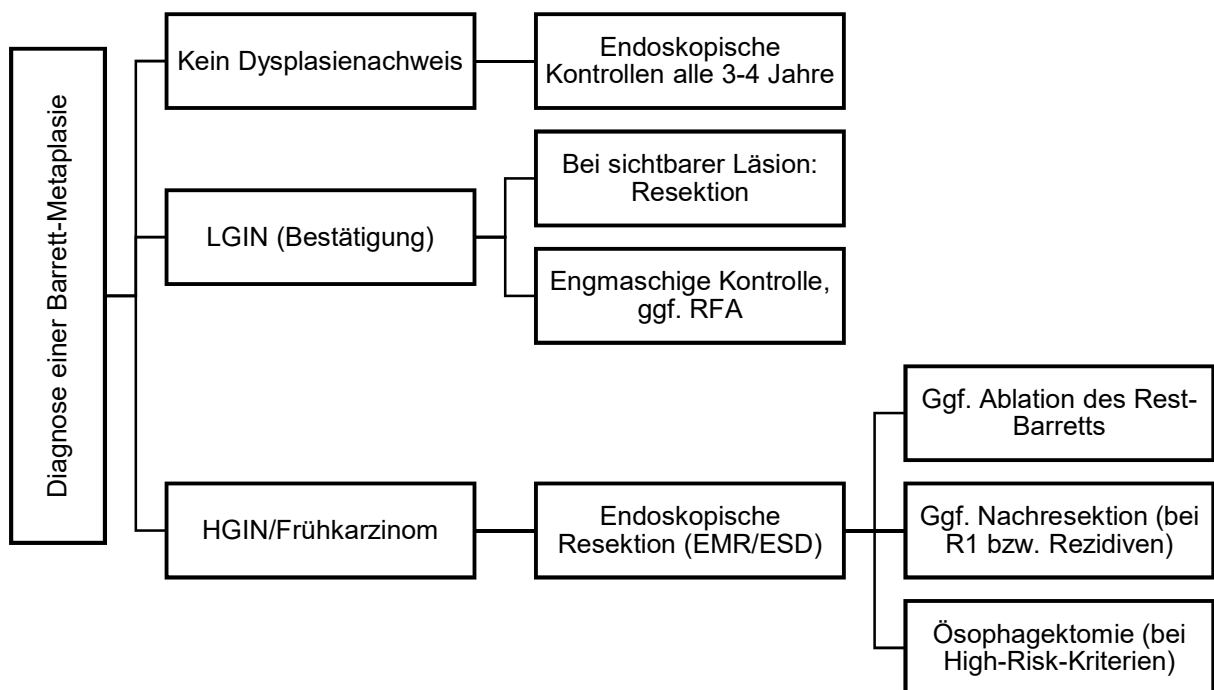


Abbildung 5: Therapieempfehlungen des Barrett-Ösophagus nach DGVS-Leitlinien (nach Koop et al., 2014)

Metaplasie

Bei einem nicht-dysplastischen Barrett-Ösophagus ist keine interventionelle Therapie notwendig. Da die Barrett-Metaplasie aber eine Vorgängerläsion des Barrett-Karzinoms darstellt, ist eine regelmäßige endoskopische Kontrolle und

Probenentnahme wichtig, um Dysplasien frühzeitig erkennen und therapieren zu können. Bei Personen mit einem nicht-dysplastischen Barrett-Ösophagus wird ein Kontrollintervall von 3-4 Jahren empfohlen (Koop et al., 2014).

LGIN

Die Low-grade-Dysplasie geht mit einer großen diagnostischen Unsicherheit einher und sollte zunächst durch einen Referenzpathologen bestätigt werden. Häufig wird die initiale Diagnose einer LGIN von Experten nicht bestätigt (Dunbar und Spechler, 2014). Bei Bestätigung der LGIN-Diagnose wird eine Resektion empfohlen, wenn makroskopisch suspekte Läsionen vorliegen. Andernfalls ist eine engmaschige Kontrolle (Intervall 6 Monate) vorgesehen. Zudem kann eine Ablation der Barrett-Mukosa durchgeführt werden (Koop et al., 2014).

HGIN und Barrett-Frühkarzinome

Die Diagnose einer hochgradigen Dysplasie oder eines Karzinoms stellt eine Therapieindikation dar. Bei einer HGIN oder einem T1a-Frühkarzinom hat sich die endoskopische Resektion etabliert. Als endoskopische Therapieverfahren stehen die EMR sowie die neuere ESD zur Verfügung. Neben einer kurativen Resektion der Läsion dienen sie auch zum Staging (Koop et al., 2014). Falls das Karzinom den lateralen Resektionsrand infiltriert, können weitere Resektionen im Anschluss erfolgen. Zudem ist auch eine erneute endoskopische Therapie bei Tumorrezidiven möglich, sofern der Tumor klein ist (T1a) (Porschen et al., 2015).

Verbleibende Restareale einer Barrettmetaplasie nach einer erfolgreichen Resektion erhöhen die Rezidivwahrscheinlichkeit. Zudem treten häufig metachrone Läsionen im Barrett-Ösophagus auf. Um die Rezidivrate zu senken, werden nicht-dysplastische Areale mit Hilfe einer Ablation entfernt. Dazu werden in Deutschland momentan die Radiofrequenzablation und die Argon-Plasma-Koagulation verwendet (Koop et al., 2014).

1.7.2 Grenzen der endoskopischen Therapie

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass auch bei T1b-Tumoren, die das obere Drittel der Mukosa infiltrieren (sm1-Tumore), eine endoskopische Therapie

kurativ sein kann. Dies stellt für Patienten eine weitaus schonendere Therapieoption zur konventionellen Operation dar (Porschen et al., 2015; Manner et al., 2013).

Eine endoskopische Therapie kann jedoch anders als die konventionelle Operation keine Lymphknotenmetastasen detektieren oder heilen. Da schon in der Mukosa des Ösophagus Lymphgefäße vorhanden sind, können auch intramuköse Barrett-Karzinome (T1a) Lymphknotenmetastasen verursachen (Rice, 1999). Allerdings werden Lymphknotenmetastasen nach einer großen systematischen Übersichtsarbeit von 2012 nur bei 1-2% aller T1a-Tumoren beobachtet. Dieses rechtfertigt eine kurative Therapie mittels endoskopischer Resektion ohne Kenntnis des Lymphknotenstatus. Mit zunehmender Invasionsstiefe nimmt die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen zu und liegt für SM1-Tumoren bei 9- 20%, für SM3-Tumoren bei 24-50% (Dunbar und Spechler, 2012).

Neben der Infiltrationstiefe steigt auch mit einer Lymphknoteninvasion (L1) oder einer schlechten Differenzierung (G3) des Tumors das Risiko für Lymphknotenmetastasen (Leers et al., 2011). In den deutschen Leitlinien sind „High-Risk“-Kriterien definiert, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Diese lauten: *Lymph- oder Venengefäßinvasion (L1/V1)*, *tiefe Submukosainfiltration (>500 µm)*, *basaler Absetzungsrand infiltriert (R1 basal)* und *schlecht differenzierte Karzinome (G3)*. In diesen Fällen ist eine operative Therapie zu diskutieren (Koop et al., 2014; Porschen et al., 2015).

Falls endoskopisch keine Heilung erzielt werden kann, weil der Tumor zu groß ist oder endoskopisch nicht abtragbare Rezidive auftreten, erfolgt eine operative Entfernung der Speiseröhre. Je nach Lage des Tumors stehen die transthorakal subtotale Ösophagektomie für Tumoren des distalen Ösophagus oder die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion für Tumore der Kardia zur Verfügung. Zusätzlich erfolgt jeweils eine Lymphadenektomie. Beide Operationen können auch minimalinvasiv durchgeführt werden (Porschen et al., 2015).

1.7.3 Resektionsverfahren

Zur endoskopischen Entfernung von High-grade-Dysplasien und Barrett-Frühkarzinomen kommen die beiden Techniken der EMR und ESD zum Einsatz.

Die **endoskopische Mukosaresektion** wird genutzt, um sichtbare Dysplasien und vermutete T1a-Frükarzinome abzutragen. Zunächst wird die Läsion aufgesucht und markiert. Nach Unterspritzung der Läsion mit einer Kochsalzlösung, um diese anzuheben, wird die Mukosa und Submukosa stückweise abgetragen. Dabei wird eine Schlinge um die Läsion gelegt und die Schleimhaut durch Schließen der Schlinge entfernt. Zusätzlich kann eine Kappe verwendet werden, in die die Läsion zuvor eingesaugt und dann abgetragen wird (Ortiz-Fernández-Sordo et al., 2011). Zwischen beiden Verfahren (Kappe vs. Schlinge) besteht nachgewiesen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Outcome und Komplikationen. Ein Problem der EMR ist die Abtragung größerer Läsionen über 2 cm, da das Verfahren hier keine En-Bloc-Abtragung gewährleisten kann und eine Piece-Meal-Resektion erfolgt. Diese stückweise Abtragung geht mit einer höheren Rezidivrate einher (Kothari und Kaul, 2015).

Die **endoskopische Submukosadisektion** ist ein neueres Verfahren zur Resektion von Dysplasien und Neoplasien. Besonders für größere Tumore (>2cm) und Tumore mit einer tieferen Infiltration stellt es eine gute Alternative dar, da auch in diesen Fall die Abtragung in einem Stück möglich ist (Höbel et al., 2015). Bei dieser Technik wird zunächst der zu entfernende Bereich mit Koagulationsmarkierungen kenntlich gemacht und dann unterspritzt. Daraufhin wird innerhalb der Submukosa unterhalb der Läsion ein Tunnel präpariert, sodass diese vom darunterliegenden Gewebe abgelöst wird („Dissektion“). Anschließend wird das Resektat abgetragen (Kothari und Kaul, 2015).

Im Gegensatz zur EMR erlaubt die ESD eine bessere histologische Aufarbeitung und eine exakte Aussage bezüglich der Resektionsränder (vor allem lateral). Jedoch ist das Verfahren aufwendiger und erfordert eine große Erfahrung des Endoskopikers. Daher wird es in Deutschland derzeit nur in spezialisierten Zentren angeboten (Höbel et al., 2015; Kothari und Kaul, 2015).

Bislang ist nicht bekannt, ob eines der Verfahren zur Entfernung von Barrett-Dysplasien oder Barrett-Frükarzinomen überlegen ist.

1.7.4 Ablationsverfahren

Zur Entfernung von nicht-dysplastischem Barrett-Gewebe oder von LGIN werden verschiedene Ablationstechniken verwendet. Das Prinzip einer Ablation besteht darin, das metaplastische Epithel im Ösophagus zu zerstören in der Annahme, dass sich im Laufe der Regeneration ein Neo-Plattenepithel ohne Metaplasien bildet. Im Anschluss an jede Ablationssitzung erfolgt nach einigen Monaten eine erneute endoskopische Untersuchung, um den Therapieerfolg zu kontrollieren und ggf. bei noch vorhandener Barrett-Mukosa eine erneute Ablation durchzuführen (Peter und Mönkemüller, 2015).

Bei der **Radiofrequenzablation** wird das metaplastische Gewebe durch hochfrequente Energie thermisch zerstört. Zuvor wird die Speiseröhre mit Acetylcystein vom Schleim gereinigt. Bei dieser Ablationstechnik kommt ein zirkuläres Ballonsystem oder ein partieller Applikator zum Einsatz, der auf der veränderten Schleimhaut positioniert wird. Nach einer Säuberung der Mukosa erfolgt eine zweite Ablationsbehandlung. Die RFA ist besonders für Patienten mit einem Long-Segment-Barrett geeignet (Peter und Mönkemüller, 2015).

Die Effizienz der RFA zur Entfernung einer Barrett-Mukosa konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden. Dabei lag die Erfolgsrate der Ablation bei 91 % für den dysplastischen Barrett und bei 78% für den metaplastischen Barrett. Die Rezidivrate für die Barrett-Metaplasie nach erfolgreicher Ablation betrug allerdings 13%. Die häufigste Komplikation der RFA stellt die postinterventionelle Stenose (5%) dar (Orman et al., 2013).

Ein anderes Ablationsverfahren ist die **Argon-Plasma-Koagulation**. Die thermische Destruktion des Epithels wird hierbei durch einen Argon-Gasstrahl erzielt. Mit dieser kontaktfreien Therapievariante können gezielt kleinere Barrettareale behandelt werden. Eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2006 zeigte eine komplette Remission nach durchschnittlich 6 Sitzungen bei 77 % der Barrett-Patienten (Manner et al., 2006).

1.8 Erfolg und Outcome der endoskopischen Therapie

Die **EMR** hat sich in den letzten Jahren als sicheres Verfahren zur Entfernung von HGIN und Frühkarzinomen im distalen Ösophagus herausgestellt, falls keine High-Risk-Kriterien vorliegen (ohne SM-Infiltration >500mm, R1, L1, V1, G3). Pech et al. konnten zeigen, dass unter diesen Bedingungen in 96,3 % eine Remission der Neoplasie durch eine EMR erzielt werden konnte. Die Rezidivrate lag bei 14,5 %, die meisten dieser Rezidive konnten allerdings erneut erfolgreich endoskopisch therapiert werden (82%). Der Beobachtungszeitraum lag bei 56,6 Monaten (Pech et al., 2014).

Auch für die Entfernung des verbleibenden metaplastischen Barrett-Areals mittels RFA nach erfolgreicher EMR sind gute Ergebnisse belegt. In einer Studie des UKE und der Charité Berlin konnte eine komplette Entfernung der Barrett-Mukosa mit diesem Therapieverfahren in 90% erzielt werden. 6,2 % entwickelten ein Rezidiv einer Neoplasie oder Dysplasie, die meistens endoskopisch behandelt werden konnten. Trotz einer erfolgreichen Ablation zeigte sich eine Rezidivrate von 39,5 % für den metaplastischen Barrett über einen Zeitraum von 64 Monaten. Es wird angenommen, dass Patienten mit einem Barrett-Ösophagus eine lebenslange Prädisposition für die Metaplasie haben. Dieses macht lebenslange Kontrollen notwendig. Das Risiko für eine Rückkehr der Barrett-Metaplasie ist bei Patienten mit einem Long-Segment Barrett erhöht (Odds Ratio 2,73) (Anders et al., 2014).

Im Vergleich zur konventionellen Operation konnte gezeigt werden, dass die Sicherheit der Therapie im Bezug auf das langfristige Überleben bei einer EMR nicht geringer ist. Jedoch sind die Komplikationsraten und die Mortalität bei der endoskopischen Therapie signifikant geringer. In einer Vergleichsstudie traten schwerwiegende Komplikationen bei 30% der operierten Patienten auf, die Mortalitätsrate lag in diesem Kollektiv bei 2,6%. In der EMR-Gruppe kam es hingegen zu keinem dieser beiden Ereignisse. Da die Rezidivrate nach endoskopischer Tumorthherapie höher ist, sollte hier jedoch ein engmaschiges Follow-Up der Patienten erfolgen (Pech et al., 2011).

Die häufigsten Komplikationen, die während und nach einer EMR auftreten, sind größere **Blutungen**, **Stenosen** und **Perforationen** (Brimhall und Wani, 2017). In der Literatur lassen sich je nach Definition recht uneinheitliche Angaben zu den

Komplikationen nach einer Mukosaresektion finden. Größere Blutungen werden in bis zu 10% der Fälle beobachtet, in <5% kommt es zu einer Perforation. Meistens können diese Komplikationen endoskopisch therapiert werden (Brimhall und Wani, 2017). Das Risiko einer Stenosenbildung hängt sehr von der Resektionsfläche und der Anzahl der Eingriffe ab und beträgt laut Literatur bis zu 37%. Die meisten Stenosen können erfolgreich mit Hilfe einer endoskopischen Bougierung therapiert werden (Ning et al., 2017)

Da die **ESD** ein relativ neues Verfahren ist, welches in der westlichen Welt noch nicht lange angewendet wird, ist die Datenlage noch unzureichend. Erste Studien zeigen, dass die ESD ein sicheres Verfahren mit hohen Raten an en-Bloc-Resektionen und R0-Resektionen ist (Neuhaus et al., 2012). Eine prospektive deutsche Studie mit einer kleinen Patientengruppe aus dem Jahr 2015 konnte eine komplette Resektion (R0) in 81% der Fälle zeigen, in 77% war die Resektion kurativ. Über einen Follow-Up-Zeitraum von 1,6 Jahren kam es in 5,9% der Fälle zu einem Rezidiv (Höbel et al., 2015). Eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2015 zeigte eine kurative Resektion in 85% der Fälle. Die Rezidivrate betrug 9% (Chevaux et al., 2015).

Die Komplikationen der ESD sind ähnlich zu denen der EMR. Die Perforationsrate lag in einer Studie bei 5,9%, die Blutungsrate bei 9% und die Stenosenrate bei 13,6%. Auch hier korreliert das Stenoserisiko stark mit der abgetragenen Fläche (Höbel et al., 2015).

In einer ersten prospektiven randomisiert kontrollierten Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen der EMR und der ESD gezeigt werden. Zwar war die R0-Resektionsrate bei der ESD signifikant höher, jedoch bestand kein Unterschied in der kompletten Remission der Neoplasien nach 3 Monaten. Zudem wurde eine höhere Komplikationsrate bei den ESD-Patienten beobachtet. Mit 40 Patienten war das untersuchte Kollektiv jedoch sehr klein. (Terheggen et al., 2017).

1.9 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den endoskopischen Therapiemöglichkeiten eines neoplastischen Barrett-Ösophagus. Dabei soll das etablierte Verfahren der EMR mit der neueren Technik der ESD verglichen werden. Dies geschieht anhand einer Kohorte von Patienten mit HGIN oder Barrett-Frühkarzinomen am UKE im Zeitraum zwischen 2009 und 2016. Wie beschrieben sind die Daten in der Literatur zum Thema ESD und speziell ein Vergleich mit der EMR noch unzureichend.

Ziel der Untersuchung soll ein Vergleich der Erfolgsraten der beiden Verfahren sein. Dabei sind sowohl der kurzfristige Outcome der Patienten als auch das langfristige dysplasiefreie Überleben der Patienten durch die endoskopische Resektion von Interesse. Weiterhin soll untersucht werden, ob die vermeintlich invasivere ESD mit einer höheren Rate an periinterventionellen Komplikationen einhergeht.

Neben der Dysplasiefreiheit als wichtiger Marker einer erfolgreichen Therapie soll zudem ermittelt werden, bei welchem Anteil der Patienten auch eine Eradikation des gesamten Barrett-Segments erreicht werden konnte.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit ist die Auswertung verschiedener Risikofaktoren. Dabei wird sich an den „High-Risk“-Kriterien der deutschen Leitlinie orientiert (Koop et al., 2014). Insbesondere die histologischen Merkmale L1, SM1 und G3, die in vielen vorherigen Studien mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, werden analysiert. Es soll untersucht werden, inwiefern sich diese Faktoren in der vorliegenden Kohorte -als Stichprobe für die Gesamtbevölkerung- auf das Outcome der Patienten auswirken und das Risiko für Rezidive oder einen Lymphknotenbefall erhöhen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung an der *Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf*. Mit Hilfe einer Volltextsuche im Endoskopie-spezifischen Programm „EndoBase“ wurden alle Endoskopiebefunde im Zeitraum von 2009 bis 2016 nach den Begriffen „Ösophagus“ und „EMR/ESD“ durchsucht. Es erfolgte eine Datendurchsicht aller ermittelten Patienten. Erfasst wurden alle Patienten, bei denen im Zeitraum von 2009 bis 2016 eine endoskopische Resektion (EMR oder ESD) eines neoplastischen Barrett-Ösophagus am UKE erfolgte. Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten erstreckte sich bis zum 31.12.2017.

Einschlusskriterium dieser Datenerhebung war der Nachweis einer hochgradigen Dysplasie oder eines Frühkarzinoms des distalen Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie. Weiterhin wurden auch Patienten, bei denen eine Resektion einer makroskopisch suspekten Barrett-Läsion ohne präinterventionellen Dysplasienachweis erfolgte, eingeschlossen. Ferner wurden auch Patienten, die eine Resektion an der Kardia erhielten, berücksichtigt, sofern dort eine Barrett-Mukosa bestand.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Resektionen einer High-Grade-Dysplasie oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus, bei denen keine Barrett-Mukosa nachgewiesen wurde. Nicht berücksichtigt wurden zudem Patienten, die eine Resektion im Ösophagus aufgrund einer anderen Indikation (z.B. Plattenepithelkarzinom, Leiomyome) erhielten.

2.2 Klinischer Verlauf der Patienten

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte retrospektiv anhand des klinischen Verlaufs der Patienten am UKE. Dieser ist in Abbildung 6 (S.30) dargestellt und entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen der DGVS. Im Folgenden wird der (ideale) Ablauf der Therapie des untersuchten Patientenkollektivs beschrieben:

Die Indikation zur EMR/ESD wurde in den meisten Fällen durch externe Zuweiser oder seltener durch das UKE gestellt. Die Patienten wurden im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen eines bekannten Barrett-Ösophagus oder aufgrund bestehender Symptome endoskopierte. Im Regelfall war die Indikation zur folgenden Intervention eine hochgradige Dysplasie oder ein Barrett-Frühkarzinom. Es erfolgte die endoskopische Resektion der Läsion. Dabei kamen die oben beschriebenen Techniken **EMR** und **ESD** zum Einsatz. Die Entscheidung für eines der beiden Verfahren wurde anhand klinischer und histologischer Parameter getroffen.

Alle Resektionen wurden von der *Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des UKE* durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung erfolgte am *Institut für Pathologie des UKE*. Bei unklaren bzw. zweifelhaften Befunden wurden Zweitmeinungen von deutschlandweiten Referenzpathologen eingeholt. Falls nach initialer Resektion noch Dysplasiereste vorhanden waren, erfolgte ggf. eine Nachresektion.

Um die Rezidivrate zu senken, wurde den Patienten nach einer erfolgreichen Resektion eine ablativ Therapie zur Entfernung des metaplastischen Restbarretts empfohlen. Dazu kamen am UKE die Verfahren RFA und APC zum Einsatz. Je nach Größe des Restbarretts erfolgten mehrere Sitzungen. Falls die komplette Barrett-Mukosa mit der initialen Resektion entfernt werden konnte, war keine Ablation notwendig.

Daraufhin folgten im Idealfall weitere Follow-Up-Untersuchungen am UKE, um Rezidive einer Metaplasie oder Dysplasie frühzeitig zu erkennen. Bei einem Rezidiv des neoplastischen Barrett-Ösophagus wurde eine erneute endoskopische Therapie (Zweitresektion) angestrebt.

Wenn die endoskopische Resektion der Neoplasie nicht ausreichend war (z.B. bei einer basalen R1-Situation) oder histologische Risikofaktoren vorlagen, wurde eine Operation empfohlen. In vielen Fällen fand diese am UKE statt. Als operative Verfahren kamen je nach Lokalisation des Barrett-Karzinoms die thorakoabdominelle Ösophagektomie mit Magenhochzug und die transhiatal erweiterte Gastrektomie zum Einsatz (Porschen et al., 2015).

Bei einigen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen (z.B. bei Infiltration der Submukosa oder Lymphgefäßinvasion) erfolgte zusätzlich zur

endoskopischen Resektion eine alleinige operative Entfernung der regionalen Lymphknoten (Lymphadenektomie).

Da es sich beim UKE um ein überregionales Zentrum handelt, erfolgte nicht bei allen Patienten die komplette postinterventionelle Therapie und Überwachung am UKE. Falls externe Befunde vorlagen, wurden diese bei der Auswertung der Daten berücksichtigt.

2.3 Erhobene Parameter

Das Patientenkollektiv wurde systematisch mittels einer Excel-Tabelle aufgearbeitet. Dabei wurden zunächst folgende Basisdaten erfasst:

- Alter, Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des Barretts (falls vorhanden)
- Barrett-Größe bei Therapiebeginn gemäß Prag-Klassifikation
- Beobachtungszeitraum (in Monaten)

Es erfolgte die Aufarbeitung der Patientendaten anhand des klinischen Verlaufs. Bei der Erfassung der Resektion waren vor allem folgende Parameter von Bedeutung:

- Art der Resektion (EMR/ESD)
- Indikation zur Resektion (Histologie der vorausgegangenen Biopsien)
- Größe der Resektionsfläche und Anzahl der Resektate
- Ergebnis der histologischen Aufarbeitung
- Ggf. Komplikationen der Resektion und deren Behandlung
- Ggf. weitere Resektionen bei Dysplasieresten

Bei Vorliegen eines Barrett-Karzinoms wurde dieses nach der TNM-Klassifikation erfasst. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der Neoplasie gemäß der japanischen Klassifikation in die Stadien m1-sm3 (siehe Tabelle 1 S.15; Stolte et al., 2010). Neben der Beurteilung der Resektionsränder (Rx) waren die Beurteilung einer Lymphgefäß- (Lx) oder Venengefäßinvasion (Vx) sowie der Differenzierungsgrad (Gx) der Neoplasie von Bedeutung.

Im Rahmen der Surveillance der Patienten wurden die einzelnen Untersuchungen (ÖGDs), die im Rahmen einer Ablationstherapie und des Follow-Up's erfolgten, erfasst. Dabei wurden die makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse der Untersuchung im Hinblick auf das Vorliegen von meta- oder dysplastischer Barrettmukosa ausgewertet und eventuelle Interventionen (z.B. RFA oder Bougierung) aufgenommen. Rezidive von Barrett-Metaplasien und -Dysplasien und deren Therapie (erneute Resektion, Ablation) wurden erfasst.

2.4 Auswertung

2.4.1 Resektionsrand

Für die kurzfristige Erfolgsbeurteilung der Resektionen ist die histologische Bewertung der Resektionsränder der Präparate von großer Bedeutung. Anhand dieser wird über die weitere Therapie entschieden. Diese erfolgte durch das *Institut für Pathologie des UKE*. Es wurde eine R0-Resektion im Sinne von tumorfreien Resektionsrändern angestrebt. Bei der Beurteilung der Resektionsränder musste zwischen dem basalen und dem lateralen Absetzungsrand unterschieden werden. Weiterhin galten methodenbedingt für die EMR und ESD unterschiedliche Bewertungskriterien:

Patienten, die eine ESD erhielten, galten als R0-resiziert, wenn sowohl der basale als auch der seitliche Resektionsrand tumor- und dysplasiefrei waren. Da bei der ESD die Neoplasie in der Regel in toto entfernt wird und so nur ein Präparat entsteht, konnten sowohl basaler als auch lateraler Rand gut und sicher durch den Pathologen beurteilt werden. Es erfolgte eine getrennte Auswertung von Patienten mit Karzinomresten an den Resektionsrändern („klassisch R1“) und Patienten mit Dysplasien an den Resektionsrändern („Rd“).

Eine Problematik ergibt sich bei der Bewertung des Resektionsrands der EMR-Resektate. Da diese in Piece-Meal-Technik durchgeführt wird, entstehen mehrere Resektatstückchen (meist zwischen 5-10). Hieran ist die nachträgliche Identifikation des tatsächlichen seitlichen Randes der Neoplasie für den Pathologen nicht oder nur schwer möglich. Somit ist eine Beurteilung der seitlichen Resektionsränder nur sehr eingeschränkt möglich. Es erfolgte in diesem Kollektiv eine Bewertung des

basalen Resektionsrands der Läsionen. Wenn hier keine Dysplasien oder Karzinomreste vorlagen, galt die Resektion als „R0“.

Falls eine Beurteilung des Resektionsrands aufgrund von Koagulationsartefakten nicht möglich war, wurde dieses als „Rx“ gewertet.

2.4.2 Komplikationen

Neben der erfolgreichen Resektion der Barrett-Läsion stellten Komplikationen ein weiteres, wichtiges Kriterium beim Vergleich von EMR und ESD dar. Die relevanten Komplikationen beider endoskopischen Resektionsarten sind die Stenose, Nachblutung und Perforation. Diese wurden für die Arbeit wie im Folgenden aufgeführt definiert:

- Stenose: Auftreten einer relevanten Verengung der Speiseröhre nach der EMR/ESD, die zu klinischen Beschwerden oder einer notwendigen Bougierungstherapie führte
- Perforation: Durchtrennung aller Wandschichten während der EMR/ESD, Behandlung mittels Clip/OTSC-System (Over-The-Slope-Clip)/ Operation und Antibiose
- Nachblutung: Auftreten von Symptomen einer Nachblutung (Hämatemesis, Teerstuhl, Hb-Abfall) nach EMR/ESD, die zu einer erneuten ÖGD (mit und ohne Intervention) führten
 - Schwere Nachblutung: Hämodynamische Instabilität mit Aufnahme auf die IMC der ITS oder der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

2.4.3 Outcome

Eine Auswertung des langfristigen Outcomes der Patienten erfolgte, falls ein Follow-Up mit mindestens einer Kontroll-ÖGD mit Biopsientnahme nach der Eingangsresektion vorhanden war. Andernfalls galten die Patienten als „Lost-to-Follow-up“.

Für die langfristige Erfolgsrate der durchgeführten Interventionen war vor allem der Endpunkt der Dysplasiefreiheit entscheidend. Dieser definiert den Therapieerfolg

und ist Kennzeichen einer kurativen endoskopischen Resektion. Patienten, bei denen in den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen (mindestens eine) makroskopisch und mikroskopisch keine erneuten Dysplasien nachgewiesen werden konnten, galten als dysplasiefrei. Auch bei Patienten mit einem Rezidiv, welches erneut erfolgreich endoskopisch therapiert werden konnten, galt der Endpunkt „Dysplasiefreiheit“ als erreicht.

Neben der Freiheit von Dysplasien, wurde auch die Erfolgsrate bei der Entfernung metaplastischen Barrettgewebes als sekundärer Endpunkt untersucht („Barrettfreiheit“). Dieser wurde erreicht, wenn sich in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Kontrolluntersuchungen keine mikroskopischen und makroskopischen Barrett-Reste zeigten. Ein weiterer Endpunkt der Analyse war die Operation. Diese ist als Versagen der endoskopischen Therapie definiert.

Während des Kontrollzeitraums stellte das Auftreten von Rezidiven einen weiteren wichtigen Outcomeparameter dar. Dieses ist im Rahmen dieser Arbeit definiert als Wiederauftreten von hochgradigen Barrett-Dysplasien oder einem Barrett-Karzinom nach vorheriger Dysplasiefreiheit oder einer erfolgreichen R0-Resektion. Nicht als Rezidiv gewertet wurden Dysplasien, die in der ersten Kontrolluntersuchung weniger als 6 Monate nach der initialen Resektion diagnostiziert wurden.

2.4.4 Histologische Risikofaktoren

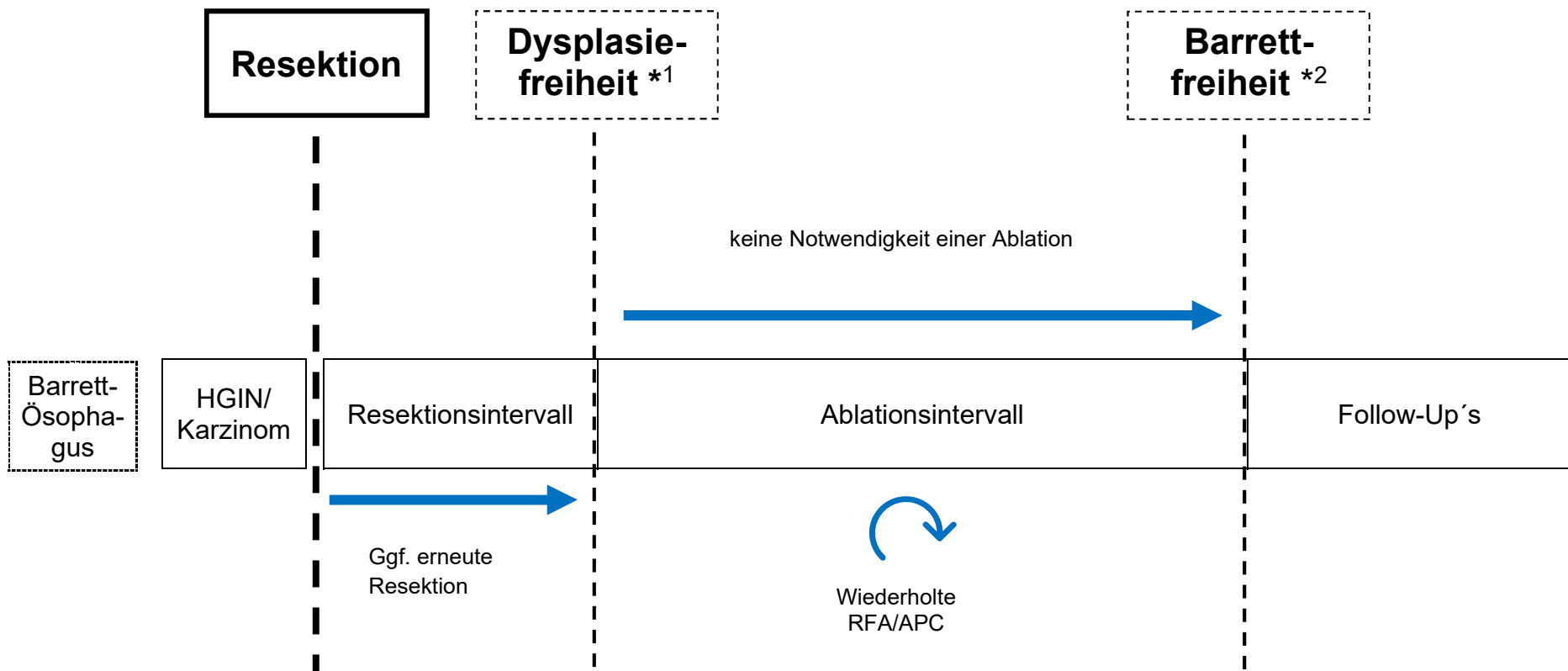
Neben dem Vergleich der EMR und ESD wurde auch der Einfluss verschiedener histologischer Risikofaktoren auf die Langzeitprognose untersucht. Dabei wurden die histologischen Subgruppen L1, G3 und SM1 berücksichtigt, da bei Vorliegen dieser Faktoren in Studien eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasen beschrieben sind (Dunbar und Spechler, 2012; Leers et al., 2011). Zudem sind auch in den deutschen Leitlinien Hochrisikofaktoren definiert, in denen eine Operation indiziert ist (Koop et al., 2014).

In Anlehnung an diese Empfehlung wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine High-Risk-Karzinom-Gruppe gebildet, die mit der Patientengruppe mit Low-Risk-Karzinomen verglichen wurde. Die Kriterien hierfür waren das Vorliegen von Lymphgefäß- oder Veneninvasion (L1/V1), die Infiltration der Submukosa bei

gleichzeitig schlechter Differenzierung (SM1 und G3) oder die tiefe Infiltration der Submukosa (> 500 µm).

2.4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Microsoft-Office-Programms „Excel“. Zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden zwischen verschiedenen Subgruppen wurde der „Person-Chi-Quadrat-Test“ und der „Exakte Test nach Fisher“ (bei Erwartungswerten < 5) verwendet. Weiterhin wurde für normalverteilte Variablen der Students-t-Test angewendet. Dabei wurden -wie üblich- Werte unter 5% ($p < 0,05$) als signifikant gewertet. Zusätzlich erfolgte eine statistische Beratung am *Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE*.



*1 kein Nachweis von Dysplasien in mindestens einer Kontrolluntersuchung nach erfolgter Resektion

*2 kein Nachweis einer Barrett-Mukosa in mindestens 2 aufeinander folgenden Kontrolluntersuchungen

Abbildung 6: (Idealer) Therapieverlauf von Barrett-Neoplasien am UKE

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2009 bis 2016 konnten 293 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen eine EMR oder ESD am UKE erfolgte. Insgesamt erhielten 228 Patienten (77,8%) eine EMR, 65 Patienten (22,2%) wurden mit dem neueren ESD-Verfahren behandelt. Der Anteil der Patienten mit ESD-Resektionen hat von 2009 (3%) bis 2016 stetig zugenommen. 2016 wurden am UKE fast die Hälfte der Barrett-Läsionen durch eine ESD entfernt (46,2%) (Abbildung 7). Dabei stieg die Gesamtzahl der Resektionen im Beobachtungszeitraum zwischen 2009 und 2016 insgesamt um ca. 13,1% an.

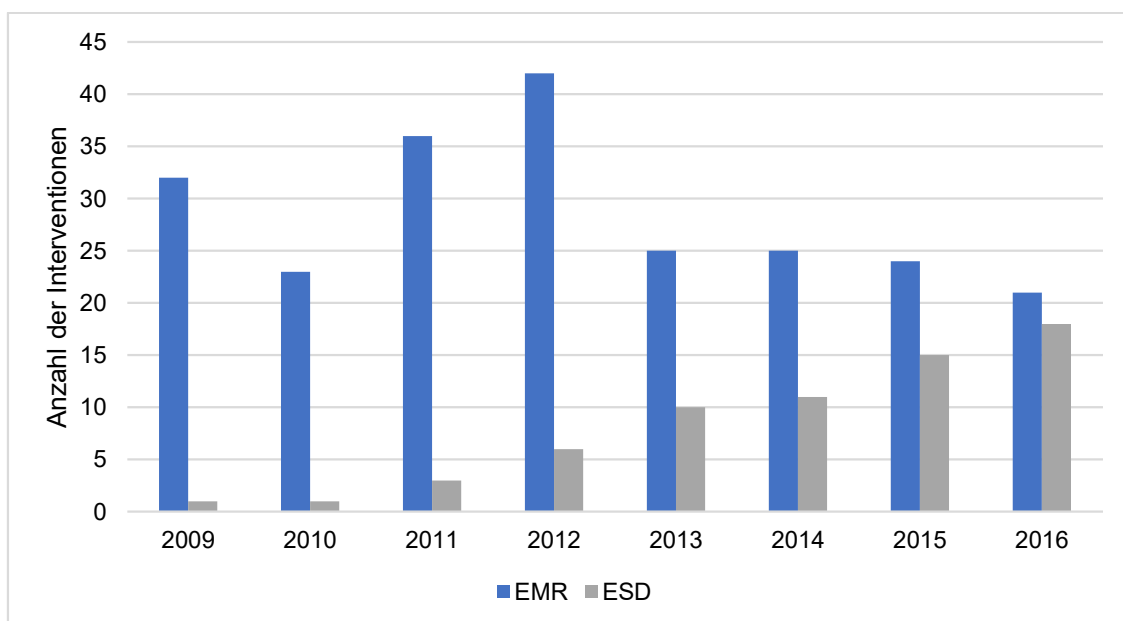


Abbildung 7: Anzahl der durchgeführten EMR- und ESD-Erstresektionen von 2009-2016 am UKE

In Tabelle 2 sind die Basischarakteristika des Gesamtkollektivs, der EMR- und ESD-Gruppe dargestellt. 254 Patienten (86,7%) waren männlich. Im Median waren die Patienten bei initialer Resektion 67 Jahre alt. Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten lag bei 27,1 Monaten. Die mittlere Größe des Barrett-Segments der Patienten betrug C=2,6 cm M=3,1cm (entsprechend der Prag-Klassifikation).

Die Patienten, die eine EMR erhielten, waren im Mittel etwas älter als die ESD-Patienten ($p=0,24$). Zudem wies die EMR-Gruppe einen signifikant längeren dokumentierten Beobachtungszeitraum auf ($p=0,0003$). Bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung zeigte sich zwischen beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 2: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs, der EMR- und ESD-Gruppe

	Gesamt	EMR	ESD	p
Anzahl n, (%)	293	228 (77,8%)	65 (22,2 %)	--
davon männlich n, (%)	254 (86,7%)	196 (86%)	58 (89,2%)	0,49
Alter bei Resektion Median (Range)	67 (31-89)	67 (31-86)	64 (41-89)	0,24
Mittlere Barrett-Größe cm	C2,6 M3,1	C2,5 M 3,2	C2,9 M2,8	--
Mittlerer Beobachtungszeitraum in Monaten Mittelwert (Range)	27,6 (0,5-102)	30 (0,5-102)	19 (0,5-79)	0,0002

3.2 Histopathologie

3.2.1 Indikation

Die Resektionsindikation ergab sich aus den makroskopischen Auffälligkeiten und dem histologischen Ergebnis der Biopsien auffälliger Areale während einer endoskopischen Untersuchung. Die präinterventionelle Histologie zeigte bei 199 Patienten (67,9%) ein Barrett-Karzinom. Dabei war bei 59 ESD-Patienten (90,8%) und 140 EMR-Patienten (61,4%) vor der Resektion ein Karzinom nachgewiesen worden ($p=0,00000767$). Bei 74 Patienten der Gesamtkohorte (25,3%) erfolgte die Resektion aufgrund einer zuvor bioptisch gesicherten HGIN. 20 Patienten (6,8%) erhielten eine Resektion eines makroskopisch suspekt erscheinenden Areals, in der vor der Resektion keine hochgradigen Dysplasien nachgewiesen wurden.

3.2.2 Histologie der resezierten Läsion

Die endgültige histologische Diagnose wurde am Resektionspräparat gestellt und ist in Abbildung 8 dargestellt. Insgesamt wurde bei 218 Patienten (74,4%) ein Karzinom diagnostiziert. Dabei betrug die Karzinom-Rate innerhalb der EMR-Gruppe 69,7% (159). Mit 90,8% (59) war die Karzinomrate innerhalb des ESD-Kollektivs signifikant höher ($p=0,0006$).

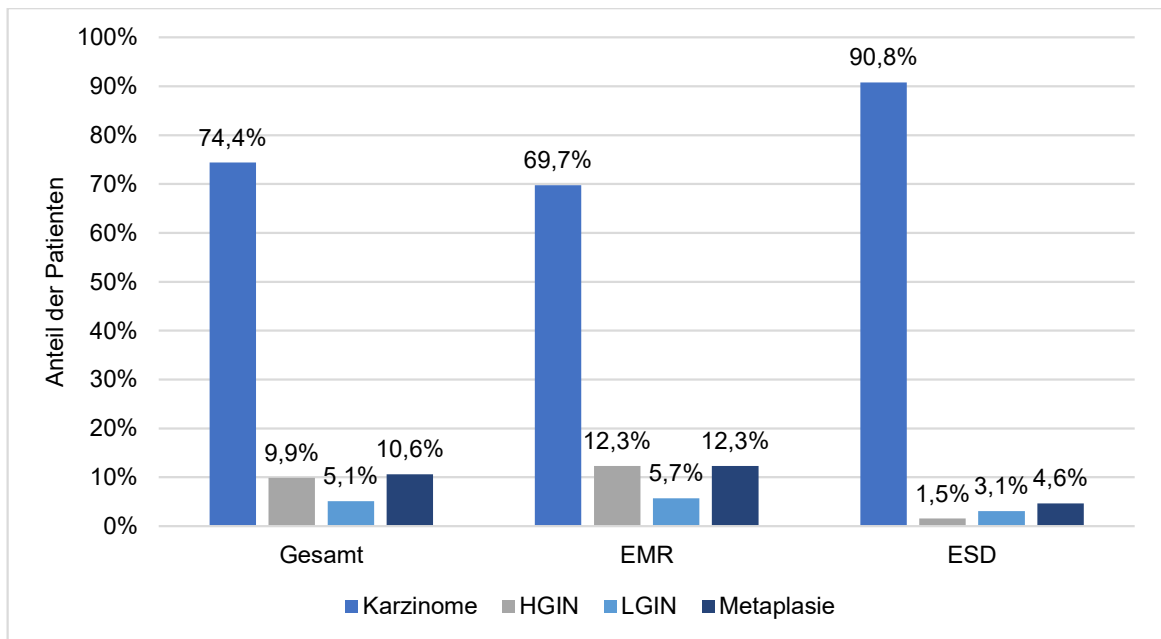


Abbildung 8: Ergebnis der histologischen Untersuchungen der Resektate (Angaben in % an Gesamtkohorte bzw. an EMR- oder ESD-Kollektiv)

29 Patienten (9,9%) wiesen hochgradige Dysplasien auf, 15 Patienten (5,1%) hatten eine LGIN. Bei 31 Patienten (10,6%) lag ein dysplasiefreies Resektat vor, in der sich lediglich metaplastisches Barrett-Gewebe zeigte. Patienten, die eine ESD erhielten, wiesen signifikant seltener hochgradige Dysplasien auf ($p=0,007$).

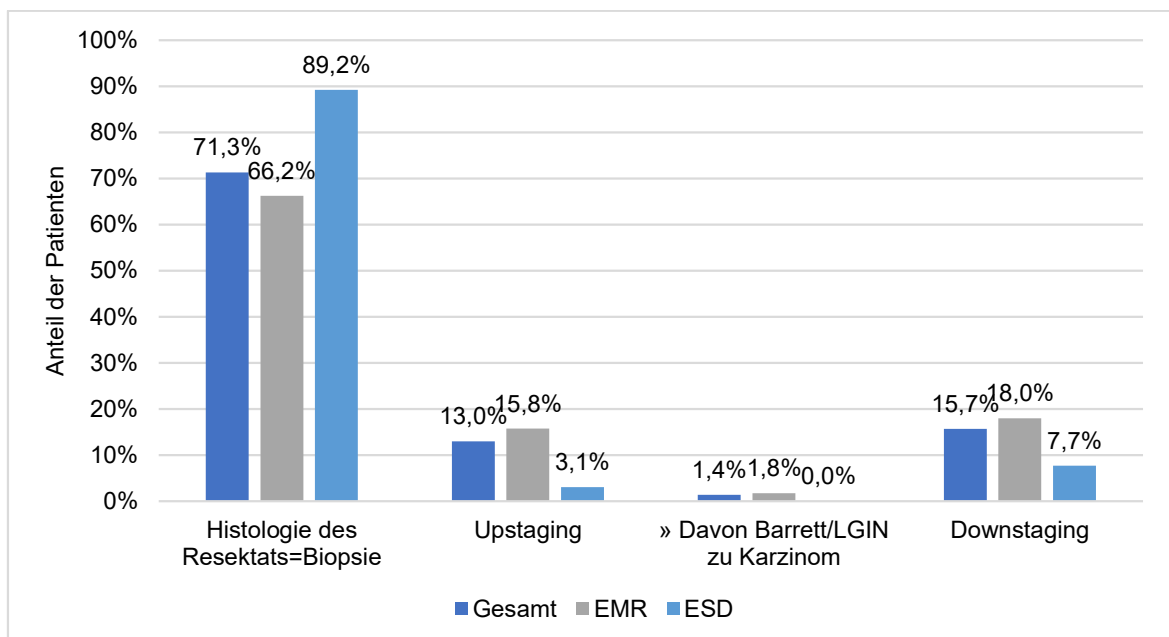


Abbildung 9: Histologie der Resektate nach EMR/ESD im Vergleich zur Histologie der initialen Biopsien

Verglichen mit den präinterventionellen Biopsien entsprach diese bei 209 Patienten (71,3%) der tatsächlichen Histologie. War die Histologie des Resektats „maligner“ als die initiale Biopsie, wurde dieses als „Upstaging“ gewertet. Dieses war in 13% der Resektionen der Fall und signifikant häufiger in der EMR-Gruppe zu beobachten (15,8% vs. 3,1%, **p=0,007**). Bei 4 Patienten wurde histologisch am Resektat einer präinterventional als geringgradig gewertete Dysplasie ein Karzinom diagnostiziert (1,4%) (Abbildung 9).

3.2.3 Barrett-Karzinome

Tabelle 3 zeigt die genaue histologische Klassifizierung der diagnostizierten Barrett-Frühkarzinome. 45 Karzinome (20,6%) waren T1b-Karzinome. Im ESD-Kollektiv war die Rate an T1b-Karzinomen signifikant höher (**p=0,003**).

Tabelle 3: Verteilung verschiedener histologischer Merkmale bei Patienten mit einem Barrett-Karzinom (nach EMR/ESD)

	Gesamt (n=218)	EMR (n=159)	ESD (n=59)	P
G1 n, (%)	137 (62,8%)	112 (70,4%)	25 (42,4%)	0,0001
G2 n, (%)	55 (25,2%)	32 (20,1%)	23 (39%)	0,004
G3 n, (%)	22 (10,1%)	11 (6,9%)	11 (18,6%)	0,01
Keine Angabe	4 (1,8%)	4 (2,5%)	0	0,22
T1a-Karzinome	173 (79,4%)	134 (84,3%)	39 (66,1%)	0,003
m1 n, (%)	9 (4,1%)	6 (3,8%)	3 (5,1%)	0,67
m2 n, (%)	20 (9,2%)	11 (6,9%)	9 (15,3%)	0,06
m3 n, (%)	133 (61%)	108 (67,9%)	25 (42,4%)	0,0006
m4 n, (%)	6 (2,8%)	4 (2,5%)	2 (3,4%)	0,73
Keine Angabe	5 (2,3%)	5 (3,1%)	0	0,17
T1b-Karzinome	45 (20,6%)	25 (15,7%)	20 (33,9%)	0,003
sm1 n, (%)	39 (17,9%)	23 (14,5%)	16 (27,1%)	0,03
>sm1 n, (%)	6 (2,8%)	2 (1,3%)	4 (6,8%)	0,03
L1 n, (%)	21 (9,6%)	9 (5,7%)	12 (20,3%)	0,001
V1 n, (%)	2 (0,9%)	1 (0,6%)	1 (1,7%)	0,46
N1 n, (%)	5 (2,3%)	2 (1,3%)	3 (5,1%)	0,09

Den Großteil der resezierten Karzinome stellten die m3-Karzinome (61%) mit guter Differenzierung dar (G1: 62,8%). Der Vergleich zwischen der EMR- und ESD-Subgruppe zeigte, dass die Tumore der ESD-Patienten durchschnittlich aggressiver

und fortgeschrittener waren. So traten in dieser Gruppe signifikant häufiger sm1- oder L1-Tumore auf. Auch die Rate an schlecht differenzierten Tumoren (G3) war im ESD-Kollektiv höher (Tabelle 3).

3.3 Komplikationen

Die Ereignisse Nachblutung¹, Stenose³ und Perforation⁴ wurden als Komplikation gewertet. Kleinere intraprozedurale Blutungen, die erfolgreich mittels Unterspritzung oder Clip behandelt wurden, wurden nicht ausgewertet. In keinem Fall kam es zu einer größeren intraprozeduralen Blutung, die zu einem Abbruch der Resektion führte.

Bei insgesamt 59 Patienten (20,1%) kam es im Zusammenhang mit der Resektion zu einer oder mehreren Komplikationen. Dabei lag die mittlere Gesamtkomplikationsrate der EMR mit 21,1% über der der ESD-Patienten (16,9%). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,46$).

Tabelle 4: Komplikationen des Gesamtkollektivs, der EMR- und ESD-Gruppe

	Gesamt	EMR	ESD	p
Komplikationen gesamt n, (%)	59 (20,1%)	48 (21,1%)	11 (16,9%)	0,46
Nachblutung¹ n, (%)	20 (6,8%)	16 (7%)	4 (6,2%)	1
davon schwere Nachblutung² n, (%)	9 (3,1%)	6 (2,6%)	3 (4,6%)	0,42
Stenose³ n, (%)	35 (11,9%)	30 (13,2%)	5 (7,7%)	0,23
Transmurale Perforation⁴ n, (%)	10 (3,4%)	7 (3,1%)	3 (4,6%)	0,46
davon Operation n, (%)	2 (0,7%)	2 (0,9%)	0	1

Zu Ösophagusstenosen nach einer endoskopischen Resektion kam es bei 35 Patienten (11,9%). Dieses stellte die häufigste Komplikation im untersuchten Kollektiv dar. Es zeigte sich eine höhere Stenoserate bei Patienten, die eine EMR erhielten (13,2% vs. 7,7%, $p=0,23$). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

¹ Hämatemesis, Teerstuhl, Hb-Abfall, die zu einer erneuten ÖGD (mit und ohne Intervention) führten

² Hämodynamische Instabilität mit IMC/ITS-Aufnahme oder der Notwendigkeit von Bluttransfusionen

³ Relevante Verengung der Speiseröhre mit klinischen Beschwerden und/oder Bougierungstherapie

⁴ Durchtrennung aller Wandschichten des Ösophagus

Bei der Betrachtung des Stenoserisikos spielt der Umfang der Resektion eine entscheidende Rolle. Dieser wurde in 5 Gruppen nach der prozentuellen Schleimhautentfernung am Gesamtumfang des Ösophagus unterteilt (<33%, 33-49%, 50%, 51-66%, >66%). Bei Patienten mit postinterventioneller Stenose zeigte sich eine größere resezierte Fläche (Abbildung 10). So ist in dieser Subgruppe in 42,8% eine Fläche >50% entfernt worden (Gesamtkollektiv: 22,5%, $p=0,31$). Weiterhin ist das Risiko für Stenosen mit der Anzahl der Resektionen erhöht. Bei Patienten, die mehr als eine Resektion erhielten, lag die Stenoserate bei 20,8% (vgl. Patienten mit einer Resektion: 10,2%).

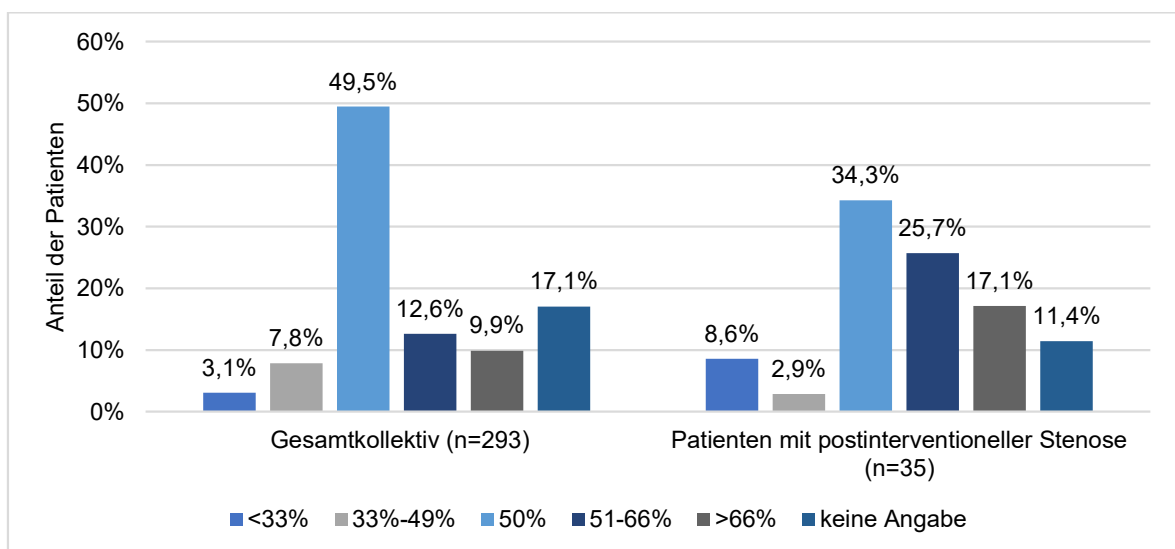


Abbildung 10: Resezierte Fläche bei allen Patienten und bei Patienten mit postinterventioneller Stenose (Angabe der Resektionsfläche in % an Gesamtumfang des Ösophagus)

Bei 20 Patienten traten Nachblutungen (6,8%) auf. Darunter fielen sowohl leichte als auch schwere Blutungen. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den EMR- und den ESD-Patienten ($p=1$). Bei 9 Patienten (3,1%) wurde die Nachblutung als schwer gewertet. In der ESD-Gruppe traten schwere Nachblutungen etwas häufiger -jedoch statistisch nicht signifikant - auf (4,6% vs. 2,6%, $p=0,42$).

Im Rahmen der endoskopischen Resektionen kam es zu 10 transmuralen Perforationen (3,4%). 7 (3,1%) dieser Perforationen ereigneten sich im Rahmen der EMR, 3 (4,6%) während einer ESD. Dabei unterschieden sich die Perforationsraten beider Verfahren nicht signifikant ($p=0,99$). Die meisten dieser Perforationen

konnten endoskopisch mit Clips oder einem OTSC-System versorgt werden. In 2 Fällen mussten die Patienten postinterventionell operiert werden, beide Patienten stammten aus dem EMR-Kollektiv. Die Operation erfolgte in einem Fall aufgrund einer Mediastinitis nach Perforation. Im anderen Fall wurde eine explorative Laparotomie aufgrund des klinischen Perforationsverdachts durchgeführt.

Betrachtet man nur die Gruppe der schweren Komplikationen (schwere Nachblutung und Perforation) im Sinne von potenziell lebensbedrohlichen Zuständen, traten diese in der ESD-Gruppe häufiger auf (9,2% vs. 5,7%, $p=0,38$). Dieser Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant (Abbildung 11).

Zu Todesfällen im Rahmen dieser Studie ist es weder bei der EMR noch bei der ESD gekommen (0%).

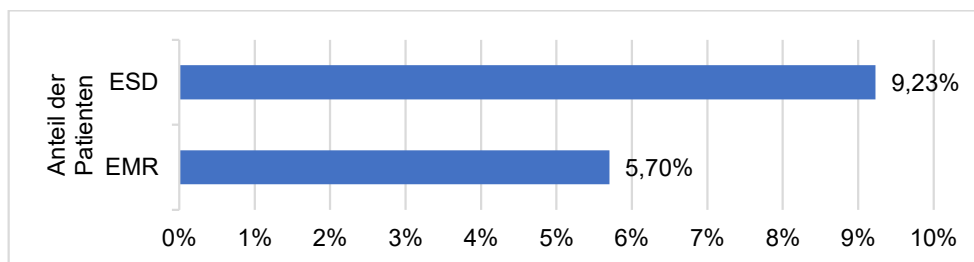


Abbildung 11: Vergleich von schweren Nebenwirkungen zwischen EMR und ESD ($p=0,38$)

3.4 Kurzfristige Erfolgskontrolle - der Resektionsrand

Zur kurzfristigen Erfolgskontrolle der endoskopischen Resektion ist vor allem die histologische Bewertung des Resektionsrands entscheidend. Dabei gibt es methodenbedingt Unterschiede in der Definition des Resektionsrands zwischen EMR und ESD: Eine Resektion bei EMR-Patienten galt als „R0“, wenn am basalen Resektionsrand keine dys- oder neoplastischen Zellen nachgewiesen wurden, da eine Beurteilung des seitlichen Resektionsrand aufgrund der Resektionstechnik nicht möglich ist. Bei ESD-Resektionen musste für eine R0-Resektion zusätzlich auch der seitliche Rand dys- und neoplasiefrei sein. Die zusätzliche Kategorie „Rd“ beschreibt Fälle, in denen histologisch Dysplasien (jedoch keine Neoplasien!) am Resektionsrand nachgewiesen wurden (siehe auch 2.4.4).

Bei 70,6 % der Patienten gelang eine komplette Entfernung der Barrett-Frühkarzinome. Die R0-Resektionsrate war im EMR-Kollektiv etwas höher.

Tabelle 5: Histologische Bewertung des Resektionsrands bei Patienten mit Barrett-Karzinom

	Gesamt (n=218)	EMR (n=159)	ESD (n=59)	p
R0-Resektion¹ n, (%)	154 (70,6%)	114 (71,7%)	40 (67,8%)	0,57
R1-Resektion n, (%)	33 (15,1%)	26 (16,4%)	7 (11,9%)	0,24
Rd-Resektion² n, (%)	20 (9,2%)	11 (6,9%)	9 (15,3%)	0,06
Rx-Resektion³ n, (%)	11 (5%)	8 (5%)	3 (5,1%)	0,99

Falls mit der ersten Resektion keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte (R1 basal) oder in der ersten Kontrolluntersuchung wiederum hochgradige Dysplasien oder ein Karzinom auffielen, erfolgten eine oder mehrere Nachresektionen⁴. Bei 28 EMR-Patienten (12,3%) und bei 4 ESD-Patienten (6,2%) war dieses der Fall (p=0,16).

3.4.1 EMR

In Abbildung 12 ist der klinische Verlauf der EMR-Patienten mit Karzinomnachweis in Abhängigkeit vom Resektionsrand dargestellt.

73 Patienten (64%) wiesen nach R0-Resektion in der darauffolgenden Surveillance keine erneuten Dysplasien auf (mittleres Follow-Up: 37,4 Monate), darunter auch 2 Patienten mit einem T1b-Tumor. Bei 7 Patienten (6,1%) erfolgte zur vollständigen Dysplasieentfernung eine Nachresektion. Dieses geschah im Regelfall durch eine erneute EMR. In einem Fall wurde bei einem bioptisch diagnostiziertem Karzinom zunächst zweimal eine EMR durchgeführt, in der nur eine Metaplasie bzw. LGIN nachgewiesen werden konnte. In der darauffolgenden ESD konnte dann ein T1a-Tumor (m4) erfolgreich entfernt werden.

¹ Keine mikroskopischen Dysplasie- und Karzinomreste am basalen (EMR) bzw. basalen und lateralen (ESD) Resektionsrand

² Dysplasienachweis (keine Karzinomzellen!) am Resektionsrand

³ Resektionsrand nicht sicher beurteilbar

⁴ Erneute EMR/ESD weniger als 6 Monaten nach initialer Resektion

Weiterhin traten in der Gruppe der initial R0-resezierten Patienten 14 Rezidive¹ (12,3%) auf, wobei bei 8 Patienten eine erneute endoskopische Therapie erfolgreich war (darunter ein T1b-Tumor). Nach erfolgter R0-EMR wurden 6 Patienten operiert (siehe Anhang Tabelle 19, S.87).

Bei insgesamt 26 EMR-Patienten (16,4%) gelang keine vollständige Tumorentfernung (R1-Resektionen, davon basal R1: n=21, lateral R1: n=5). Anschließend wurden 57,7% der Patienten operiert. In 7 von 15 Fällen ließ sich im Ösophagektomie-Präparat erneut ein Karzinom finden (siehe Anhang Tabelle 19, S.87). In einem Fall wurde in der histologischen Aufarbeitung des Ösophagektomie-Präparats eine Lymphknotenmetastase entdeckt (N1) bei ansonsten „nur“ hochgradigen Dysplasien und zuvor endoskopisch reseziertem SM1-Tumor.

9 Patienten, bei denen histologisch Dysplasien am seitlichen (n=8) bzw. basalen (n=1) Resektionsrand (=“Rd“) beschrieben worden sind, waren im weiteren Verlauf dysplasiefrei (mittleres Follow-Up: 30,9 Monate).

Bei 69 EMR-Patienten (30,3%) wurde eine Läsion mittels EMR entfernt, in der kein Karzinom vorlag. In 28 Fällen zeigte sich im histologischen Präparat lediglich eine Metaplasie. In einem Fall kam es zu einem HGIN-Rezidiv (dysplasiefrei nach erneuter EMR). Die übrigen Patienten waren im Verlauf dysplasiefrei (mittleres Follow-Up: 36,6 Monate). Bei 13 Patienten wurde eine LGIN entfernt, auch hier kam es in einem Fall zu einem HGIN-Rezidiv, welches erfolgreich endoskopisch reseziert werden konnte. 27 EMR-Patienten wiesen hochgradige Dysplasien auf. In einem Fall kam es zur Operation bei multifokalen hochgradigen Dysplasien. Zudem trat in einem Fall ein HGIN-Rezidiv nach 38 Monaten auf, das erfolgreich durch eine zweite EMR entfernt wurde. Bei 18 HGIN-Patienten lag ein dokumentiertes dysplasiefreies Follow-Up vor (mittleres Follow-Up: 31,2 Monate).

(Die angegebenen Mittelwerte beziehen sich jeweils auf die Patienten, bei denen ein Follow-Up vorlag. Dieses begann ab dem Zeitpunkt des Erreichens einer Dysplasiefreiheit.)

¹ Erneute Auftreten von HGIN/Karzinomen min. 6 Monate nach initialer Resektion

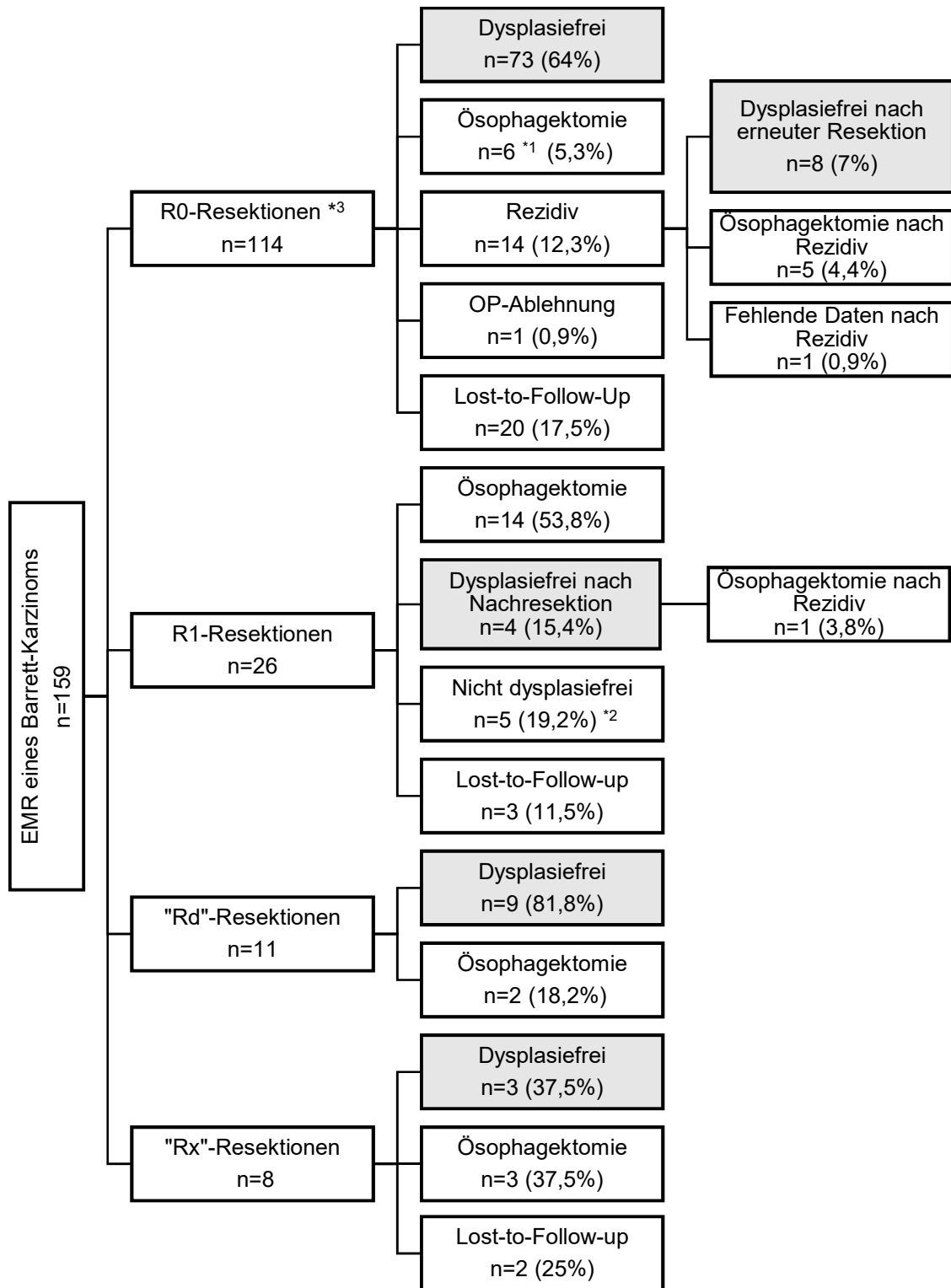


Abbildung 12: Klinischer Verlauf nach EMR eines Barrett-Karzinoms ausgehend vom Resektionsrand

*1: Indikation für Ösophagektomie nach R0-Resektion: Vorliegen von High-Risk-Faktoren n=3; Operationen bei multifokalen Tumoren n=3

*2: Gründe für Nichterreichen einer Dysplasiefreiheit: Patienten mit OP-Ablehnung/ Kontraindikation n=2; Fehlende Befunde nach erneutem Dysplasienachweis n=2; Keine erneute Therapie möglich bei Voroperation n=1

*3: In einem Fall nur durch Nachresektion in Form einer ESD möglich

3.4.2 ESD

Abbildung 13 zeigt den klinischen Verlauf nach ESD eines Barrett-Frühkarzinoms. In 40 Fällen gelang eine komplette R0-Resektion (67,8%), 12 dieser Patienten (30%) wiesen einen T1b-Tumor auf. Im weiteren Verlauf konnte bei 26 dieser R0-resezierten Patienten (65%) ein mittleres dysplasiefreies Follow-Up von 23,8 Monaten dokumentiert werden (davon 5 T1b-Patienten). Nachresektionen waren bei einem Patienten notwendig (2,5%, vgl. EMR: 6,1%). In einem Fall (2,5%) kam es nach 73 Monaten zu einem Rezidiv von hochgradigen Dysplasien, das erfolgreich mit einer erneuten ESD entfernt wurde. Bei 4 Patienten erfolgte nach mikroskopisch kompletter Tumorentfernung eine Operation aufgrund von Hochrisikofaktoren. Keines der OP-Präparate wies einen Tumor auf (siehe Anhang Tabelle 20, S.88).

In 7 Fällen (11,8%) ließen sich Tumorreste an den basalen (bei 5 Patienten) und/oder seitlichen (bei 3 Patienten) Rändern finden. Eine Ösophagektomie erfolgte bei 3 Patienten. Tabelle 20 (Anhang S.88) zeigt das Ergebnis der Histologie nach der Operation. Bei 2 Patienten mit lateraler R1-Situation wurde durch eine Nachresektion eine Tumorfreiheit erzielt.

Bei 9 Patienten wurden in der histologischen Begutachtung Dysplasien (keine Karzinomreste) an den seitlichen Resektionsrändern gesehen. Drei Patienten wiesen im Verlauf keine weiteren Dysplasien auf. Hier war in 2 Fällen eine lap. Lymphknotenentnahme erfolgt (beide N0), in einem weiteren Fall erfolgte eine Ablationstherapie der Dysplasien. Bei 4 Patienten wurde eine konventionelle Operation durchgeführt, in 3 Fällen ließen sich Karzinomreste oder Lymphknotenmetastasen finden (siehe Anhang Tabelle 20, S.88). Zudem kam es bei 2 Patienten (22,2%) zu einem Rezidiv im Beobachtungszeitraum.

6 Patienten, bei denen eine ESD erfolgte, wiesen kein Karzinom auf. Hier konnten die Dysplasien (HGIN n=1, LGIN n=2, Metaplasie n=3) erfolgreich entfernt werden. In einem Fall trat eine hochgradige Dysplasie erneut auf (nach 19 Monaten), die suffizient mittels EMR entfernt wurde. Die übrigen Patienten wiesen ein dysplasiefreies Follow-Up auf (mittleres Follow-Up: 12,25 Monate).

(Die angegebenen Mittelwerte beziehen sich jeweils auf die Patienten, bei denen ein Follow-Up vorlag. Dieses begann ab dem Zeitpunkt des Erreichens einer Dysplasiefreiheit.)

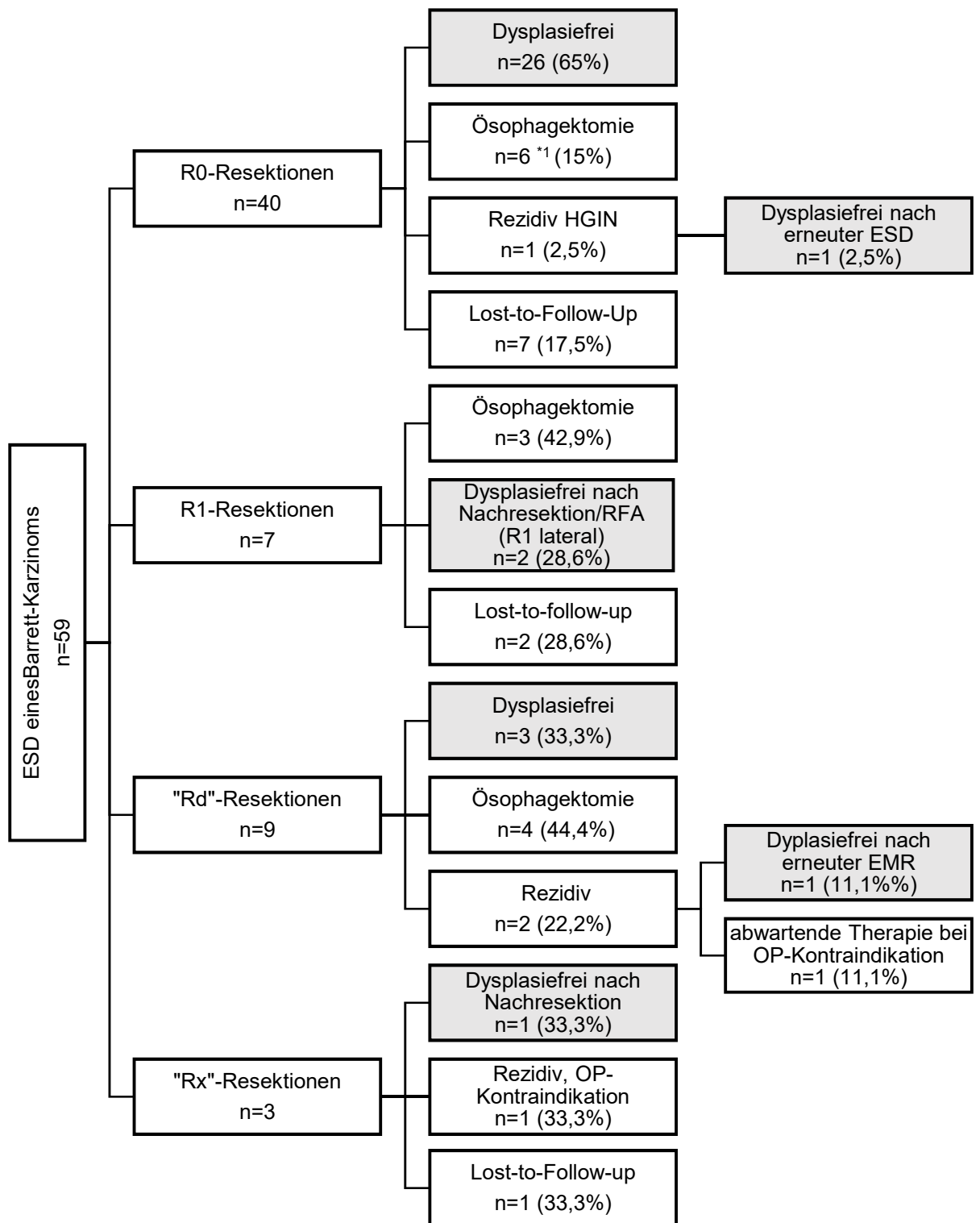


Abbildung 13: Klinischer Verlauf nach ESD eines Barrett-Karzinoms ausgehend vom Resektionsrands

*1 Gründe für eine Ösophagektomie: Vorliegen von High-Risk-Faktoren n=4; Operation infolge eines N1-Status nach lap. LAD (erfolgte bei L1-Histologie nach ESD) n=1; erneuter Dysplasienachweis an der Resektionsstelle in erster Kontrolle nach 3 Monaten n=1

3.5 Weitere Behandlungsoptionen

3.5.1 Ablationen

Bei 122 Patienten (41,6%) erfolgte nach dem initialen Resektionsverfahren eine Ablation (RFA und APC) zur Entfernung von weiteren Metaplasieresten oder geringgradigen Dysplasien. Das Ziel stellte das Erreichen einer Barrettfreiheit dar (siehe Abschnitt 3.6.4). Im Beobachtungszeitraum erhielten 77 Patienten (26,3%) mindestens eine APC-Behandlung, im Mittel erfolgten 2,31 Therapiesitzungen (Median 2, Range 1-8). 45 Patienten (15,4%) wurden mindestens einmal mittels RFA therapiert (Tabelle 6).

Bei 33 Patienten (11,3%) erfolgte eine Entfernung des metaplastischen Restbarretts durch eine neue Hybrid-APC-Methode (H-APC) (Rösch et al., 2018).

Tabelle 6: Verschiedene Ablationsbehandlungen nach endoskopischer Resektion

	Gesamt	EMR	ESD	P
Patienten mit Ablation n, (%)	122 (41,6%)	103 (45,2%)	19 (29,2%)	0,02
RFA n, (%)	45 (15,4%)	34 (14,9%)	11 (16,9%)	0,69
Mittlere Anzahl RFA-Sitzungen n, (Range)	1,3 (1-2)	1,3 (1-2)	1,4 (1-2)	--
APC n, (%)	77 (26,3%)	67 (29,4%)	10 (15,4%)	0,02
Mittlere Anzahl APC-Sitzungen n, (Range)	2,3 (1-8)	2,4 (1-8)	1,4 (1-4)	--
H-APC n, (%)	33 (11,3%)	29 (12,7%)	4 (6,2%)	0,14

3.5.2 Ösophagektomie

Tabelle 7: Patienten mit Ösophagektomie nach EMR/ESD

	Gesamt	EMR	ESD	P
Operationen insgesamt n, (%)	45 (15,4%)	32 (14%)	13 (20%)	0,24
Operation primär n, (%)	39 (13,3%)	26 (11,4%)	13 (20%)	0,07
Operation nach Rezidiv n, (%)	6 (2%)	6 (2,6%)	0	0,34

Insgesamt wurde bei 45 Patienten (15,4%) nach endoskopischer Resektion eine operative (Teil)-Entfernung des Ösophagus durchgeführt. 32 (71,1%) der operierten Patienten stammten aus dem EMR-Kollektiv, 13 (28,9%) aus der ESD-Gruppe (p=0,24). Bei 39 Patienten (86,7%) wurde nach erfolgloser endoskopischer

Resektion eine Ösophagektomie durchgeführt. Bei 6 Patienten (13,3%) erfolgte die Operation nach einem Rezidiv des Barrett-Karzinoms (Tabelle 7).

Der häufigste Grund für eine Operation war eine basale R1-Situation nach erfolgter endoskopischer Resektion (42,2%). Daneben war das Vorliegen von High-Risk-Kriterien (L1 oder V1, SM1 und G3, SM-Infiltration >500 µm) eine häufige Operationsindikation. Bei 7 Patienten (15,6%) erfolgte eine Resektion aufgrund multifokaler Karzinom- bzw. HGIN-Herde im distalen Ösophagus. In 3 Fällen wurde eine Operation eines Rezidivs ohne zuvor erneuten EMR/ESD-Versuch durchgeführt.

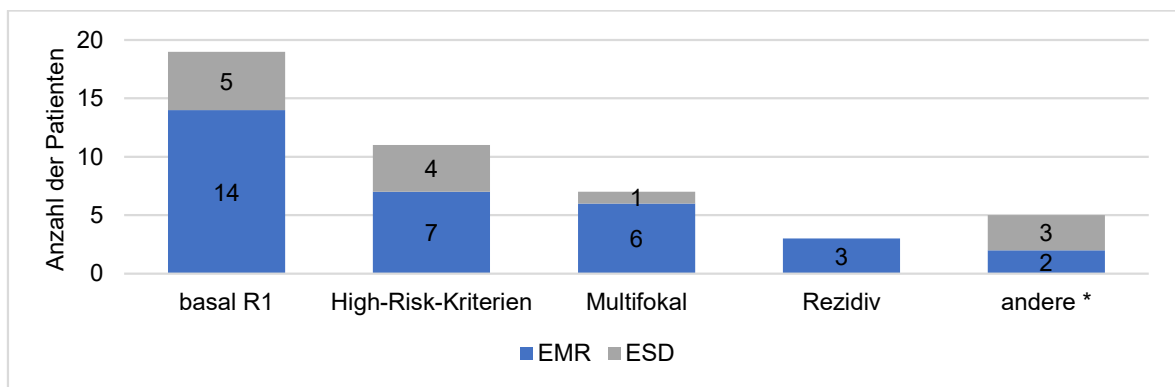


Abbildung 14: Gründe für eine Ösophagektomie nach EMR/ESD

*andere: Frührezidive (<6 Monate) n=2, G3 n=2, seitlich R1 n=1

In der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate zeigte sich bei 22 Patienten ein Karzinom (48,9%). Dabei wiesen 5 Patienten (11,1%) einen deutlich fortgeschritteneren Tumor auf (>T2 und/oder N1). In 3 Fällen wurde am Operationspräparat eine Lymphknotenmetastase nachgewiesen. Dieses war bei einem Patienten mit einem T2-Karzinom-Rezidiv und zwei Patienten mit R1-resizierten Submukosatumoren der Fall. Falls die Operation aufgrund einer basalen R1-Resektion erfolgt war, konnten in 63,2% (12 Fälle) Tumorreste im Präparat nachgewiesen werden (siehe auch Anhang Tabelle 19 und 20, S.87f.).

Im Rahmen der Operation kam es bei 2 Patienten zum Tod (4,4%) während des Krankenhausaufenthalts. Ursache hierfür war jeweils eine Sepsis infolge einer Operationskomplikation.

3.5.3 Laparoskopische Lymphknotenentnahmen

Eine endoskopische Resektion allein erlaubt keine Aussage bezüglich möglicher Lymphknotenmetastasen. Um hier eine höhere Sicherheit zu erlangen, kann zusätzlich zur endoskopischen Resektion eine laparoskopische Lymphknotenentnahme durchgeführt werden. Aktuell existiert noch keine prospektive Studie, die den Nutzen dieses Verfahrens insbesondere im Vergleich zur onkologischen Ösophagektomie untersucht. Die Lymphadenektomie ohne Ösophagusresektion wurde vor allem Patienten angeboten, die ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen aufwiesen (insb. (tiefe) Infiltration der Submukosa, L1, auffällige Lymphknoten in der Endosonografie oder CT) und dabei ein erhöhtes operatives Risiko hatten (v.a. ältere und/oder multimorbide Patienten).

Tabelle 8: Patienten mit laparoskopischen LAD nach EMR/ESD

Resektion	Histologie der EMR/ESD	R	Ergebnis der LAD	Verlauf
EMR	T1b sm1 L0 G1	R0	N0 (0/17)	Dysplasiefrei
EMR 2.EMR	T1a m3 L0 G1 T1b sm1 L0 G2	R0 Rx	N0 (0/11) (nach 2.EMR)	OP nach Rezidiv (10 Mon.): T2 N1 (2/6) L1 G2
EMR	T1b sm1 L0 G2	R0	N0 (0/15)	Dysplasiefrei
ESD	T1b sm1 L0 G2	R0	N0	Dysplasiefrei
ESD	T1b sm1 L0 G1	R0	N0 (0/21)	Dysplasiefrei
ESD	T1b sm1 L1 G1	R0	N0 (0/6)	Lost-to-Follow-Up
ESD	T1b sm1 L0 G1	R0	N0 (0/12) (ex.LAP)	OP nach Frührezidiv (3 Mon.): T1a G1
ESD	T1b sm1 L1 G2	R0	N0 (0/5)	Dysplasiefrei
ESD	T1a m3 L1 G3	Rd	N0 (0/16)	Dysplasiefrei
ESD	T1a m2 L1 G2	R0	N0 (0/26)	Dysplasiefrei
ESD	T1a m3 L1 G2	R0	N0 (0/19)	Dysplasiefrei
ESD	T1a m3 L1 G2	R0	N1 (1/36)	Daraufhin OP: T1a m3 G2
ESD	T1b sm1 L1 G2	Rd	N0 (0/28)	Dysplasiefrei

¹ 3 Mon. später bei metachronem Karzinom der Gegenseite

Bei 13 Patienten (4,4%) erfolgte eine alleinige laparoskopische Entnahme der regionalen Lymphknoten. Hier zeigte sich in einem Fall ein Befall eines Lymphknotens (1/36). In der daraufhin durchgeführten Ösophagektomie wies das Präparat einen Tumor auf, in der ESD 2 Monate zuvor wurde die Läsion R0-reseziert. Weitere 9 Patienten blieben im weiteren Beobachtungszeitraum nach der Entnahme von neoplasiefreien Lymphknoten dysplasiefrei (Tabelle 8).

In einem Fall zeigte sich nach 10 Monaten in der Kontrolluntersuchung ein Rezidiv eines metachronen Tumors. Zuvor war hier eine Lymphknotenentnahme ohne Malignitätsnachweis erfolgt (N0). In der anschließenden Operation zeigte sich ein T2-Tumor sowie 2 Lymphknotenmetastasen.

3.6 Langfristige Erfolgskontrolle - das Outcome

3.6.1 Übersicht

Insgesamt 55 Patienten (18,8%) konnten in Bezug auf das Langzeit-Outcome nicht ausgewertet werden, da keine weiteren Daten nach der initialen Resektion der Läsion am UKE vorlagen. Bei 39 Patienten (13,3%) erfolgte primär eine Operation nach einer gescheiterten endoskopischen Resektion. Diese sind separat in 3.5.2 aufgeführt. Somit wurde der langfristige Verlauf nach endoskopischer Resektion bei 199 Patienten ausgewertet. Abbildung 15 zeigt diesen Verlauf.

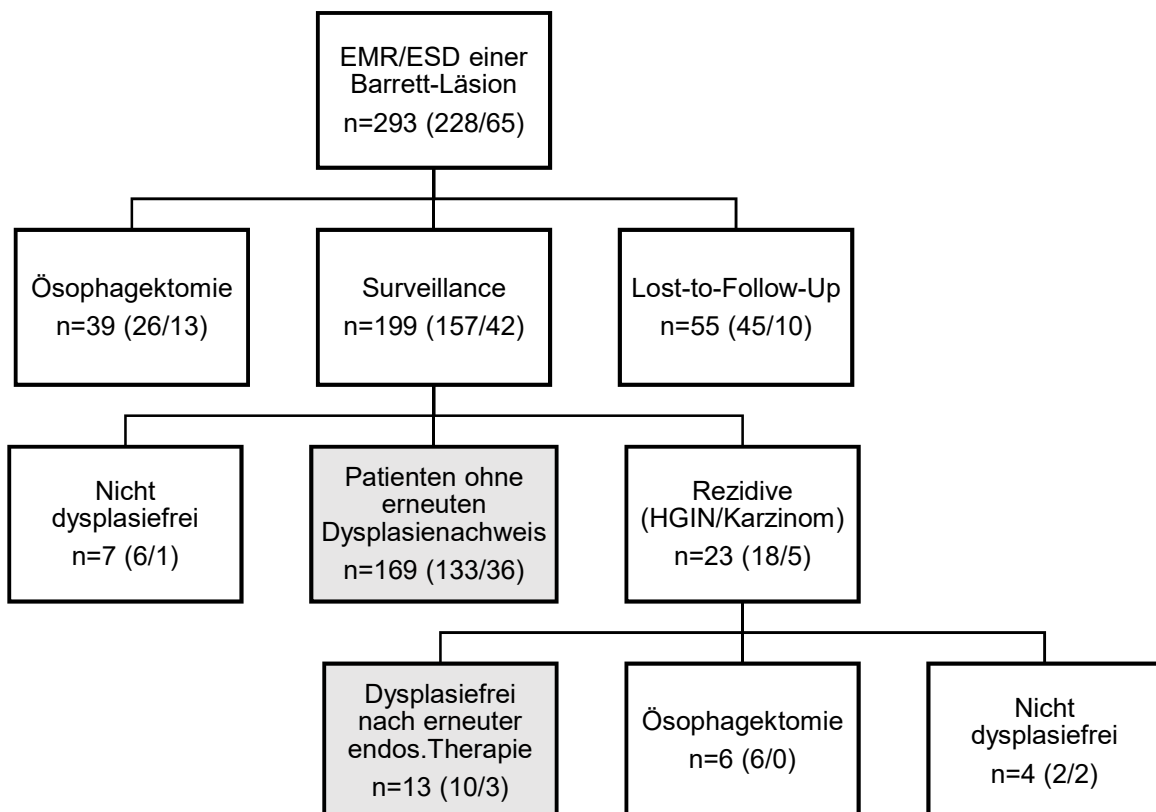


Abbildung 15: Klinischer Verlauf nach EMR und ESD (in Klammern jeweils Anzahl der EMR- und ESD-Patienten)

3.6.2 Dysplasiefreiheit

Der Endpunkt der Dysplasiefreiheit wurde im Beobachtungszeitraum bei 182 Patienten erreicht. Somit war die endoskopische Therapie bei 91,4% aller nachbeobachteten Patienten, die nicht primär operiert wurden, kurativ (Tabelle 9).

Tabelle 9: Erreichen des Endpunkts „Dysplasiefreiheit“

	Gesamt	EMR	ESD	P
Anzahl n*	199	157	42	--
Dysplasiefreiheit insgesamt n, (%)	182 (91,4%)	143 (91,1%)	39 (92,9%)	0,73
Dysplasiefrei ohne Rezidiv n, (%)	169 (84,9%)	133 (84,7%)	36 (85,7%)	0,87

*Alle Patienten mit Surveillance-Daten

84,9% der Patienten (169) wiesen ein dokumentiertes rezidivfreies Follow-Up auf. Es finden sich vergleichbare Raten nach EMR und ESD ($p=0,87$). Im Mittel lag die Beobachtungszeit nach Erreichen der Dysplasiefreiheit bei 31,9 Monaten (EMR: 35,1 Mon., ESD: 20,1 Monate, Range: 2-92 Monate).

In 13 Fällen (6,5%), in denen ein Rezidiv einer hochgradigen Dysplasie oder eines Karzinoms aufgetreten war, war eine erneute endoskopische Therapie erfolgreich. Vergleicht man das EMR und ESD-Kollektiv in Bezug auf das Erreichen der Freiheit eines neoplastischen Barrett-Ösophagus, findet man keine signifikanten Unterschiede. Die Raten an kurativen Resektionen der EMR mit 91,1% und ESD mit 92,9% sind nahezu identisch ($p=0,73$) (Tabelle 9).

Abbildung 16 stellt das rezidivfreie Überleben nach erfolgreicher EMR und ESD in Monaten dar. Dabei wurden alle Patienten, die initial als dysplasiefrei galten (Biopsien nach der erfolgten Resektion ohne jegliche Dysplasie) erfasst (100%) und nachbeobachtet. Ein Absinken der Kurve stellt ein Rezidiv bei dem Patienten in der noch beobachteten Kohorte dar. Als Rezidiv wurde das erneute Auftreten von HGIN oder Karzinomzellen gewertet, nachdem der Patient als dysplasiefrei galt. Nicht erfasst in dieser Grafik wurde das Erreichen einer kompletten Barreteradikation. Dieses wird in Abschnitt 3.6.4 genauer betrachtet. Insgesamt stellen sich für beide Verfahren gute Langzeitdaten für ein rezidivfreies Überleben dar. Dabei zeigen sich leicht höhere Raten für Patienten des ESD-Kollektivs (v.A. im Beobachtungszeitraum >1 Jahr).

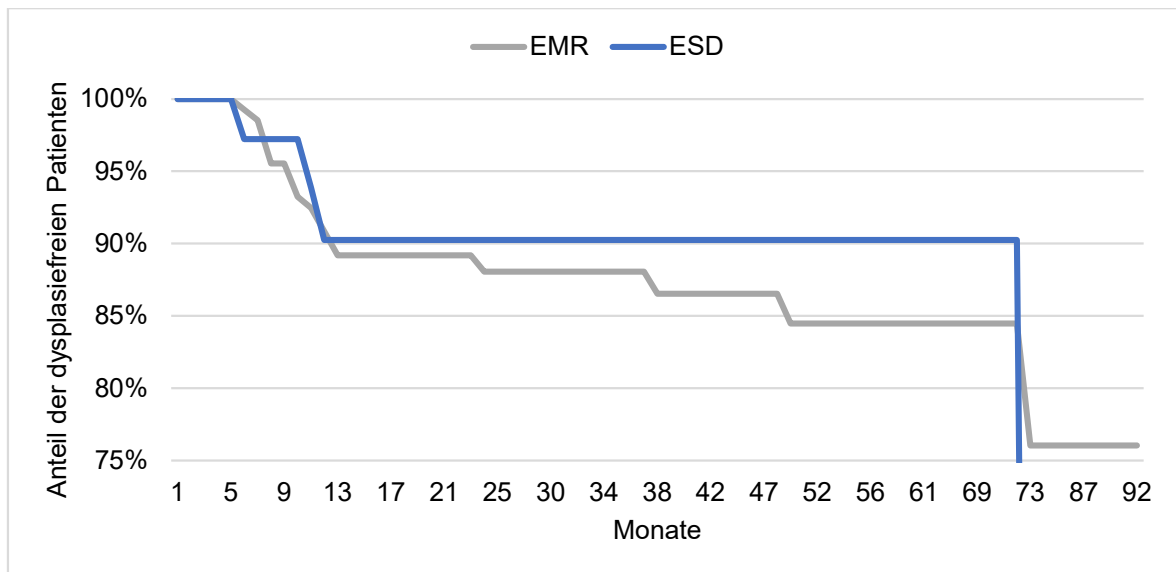


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben (in %) in Monaten nach Erreichen einer Dysplasiefreiheit (nicht Barrettfreiheit!) nach EMR oder ESD in Bezug zur beobachteten Kohorte

* 100%= Pat., die nach Resektion als dysplasiefrei galten und ein Follow-Up aufwiesen (N=192)

Bei 7 Patienten konnte keine Dysplasiefreiheit erreicht werden. In 4 Fällen war eine Ablehnung der Operation durch den Patienten oder aufgrund von Komorbiditäten der Grund.

Zwei Patienten im Gesamtkollektiv stellten eine Besonderheit dar: Hier hatte vor dem Beobachtungszeitraum bereits eine operative (Teil)-Entfernung des Ösophagus stattgefunden. Jedoch entwickelte sich im verbliebenden Ösophagus wiederum ein Barrett-Karzinom. In beiden Fällen wurde eine EMR des Rezidivkarzinoms versucht. In einem Fall war es nach vorangegangener Ösophagektomie (bei HGIN) zu einem Rezidiv eines Barrett-Karzinoms nach 8 Jahren im Restösophagus gekommen. Jedoch konnte in einer erneuten EMR die Läsion nicht restlos abgetragen werden. Im anderen Fall wurden nach subtotaler Ösophagusresektion wiederum Karzinomzellen nachgewiesen (nach 6 Monaten). Nach erneuter zweimaliger EMR galt der Patient als dysplasiefrei.

3.6.3 Rezidive

Als Rezidiv wurde im Rahmen dieser Arbeit jedes erneute Auftreten von hochgradigen Barrett-Dysplasien oder eines Barrett-Karzinoms mindestens 6 Monate nach der initialen Resektion gewertet.

Ein Rezidiv eines neoplastischen Barrett-Ösophagus wurde im Nachbeobachtungszeitraum bei 23 Patienten (11,6%) erfasst. Zwischen der EMR- und ESD-Gruppe zeigten sich nur geringe, nicht signifikante Unterschiede ($p=0,93$). 9 Patienten (4,5%) wiesen eine hochgradige Dysplasie auf, bei 14 (7%) Patienten kam es zum erneuten Auftreten eines Karzinoms (Tabelle 10).

Tabelle 10: Rezidive nach EMR bzw. ESD

	Gesamt	EMR	ESD	p
Anzahl n*	199	157	42	--
Rezidiv insgesamt n, (%)	23 (11,6%)	18 (11,5%)	5 (11,9%)	0,93
Karzinom-Rezidiv n, (%)	14 (7%)	11 (7%)	3 (7,1%)	1
HGIN-Rezidiv n, (%)	9 (4,5%)	7 (4,5%)	2 (4,8%)	1
Ösophagektomie nach Rezidiv n, (%)	6 (3%)	6 (3,8%)	0	0,35

*Alle Patienten mit Surveillance-Daten

Im Mittel traten die Rezidive nach 19,2 Monaten auf (Range: 6-73 Monate). Rezidive nach einer EMR traten früher auf als nach einer ESD (im Mittel: 17,8 vs. 24,2 Monate). Dieses zeigt sich auch in der Darstellung des rezidivfreien Überlebens in Abbildung 16 (S.48). Karzinom-Rezidive wurden im Mittel nach 14,4 Monaten, HGIN-Rezidive nach 26,7 Monaten diagnostiziert.

Bei 16 Patienten wurde bei einem Rezidiv eine erneute endoskopische Therapie durchgeführt, die in 68,8% (11 Fälle) erfolgreich war. Diese Patienten wiesen im Verlauf ein dysplasiefreies Follow-Up auf. Ein detaillierter Verlauf der Rezidive findet sich in Tabelle 21 (Anhang S.89).

Ein Karzinom-Rezidiv konnte bei 4 Patienten erneut erfolgreich mittels EMR (3) oder ESD (1) therapiert werden. In 6 Fällen erfolgte nach einem Rezidiv eines Barrett-Karzinoms bzw. multipler dysplastischer Läsionen eine Ösophagektomie. Alle Patienten stammten aus der EMR-Gruppe. Bei 3 Patienten war zuvor erfolglos eine erneute endoskopische Resektion versucht worden. In einem Fall kam es im Rahmen von Operationskomplikationen zum Tod des Patienten.

Bei der Analyse der Rezidive ist auch die Lokalisation der Rezidive von Bedeutung. Dabei kann zwischen Rezidiven an der ursprünglichen Abtragungsstelle und metachronen Tumoren an anderen Stellen des Barrett-Areals differenziert werden.

Diese Auswertung ist an retrospektiven Daten nur grob zu treffen. Es zeigt sich aber, dass ein Großteil der Rezidive metachrone Läsionen darstellen. In Einzelfällen ist es nicht möglich zwischen frühem (echten) Rezidiv und unabhängigem Zweittumor zu unterscheiden.

Eine gesonderte Betrachtung erfolgte bei Patienten, die histologisch als R0 reseziert galten, jedoch in der ersten Kontrolluntersuchung weniger als 6 Monate nach initialer Resektion wieder neoplastisches Barrett-Gewebe aufwiesen und so nicht als Rezidiv galten. Dieses war bei 7 EMR-Patienten und 2 ESD-Patienten der Fall. In 2 Fällen erfolgte daraufhin eine Operation, in der sich ein Tumor finden ließ. Bei 5 Patienten wurde eine erneute EMR durchgeführt, in der sich in allen Fällen erneut ein Karzinom oder hochgradige Dysplasien zeigten. In 2 Fällen erfolgte eine 3.EMR. Bei allen 5 nachresezierten Patienten zeigten sich abschließend in den Kontrolluntersuchungen keine Dysplasien mehr. In den anderen Fällen wurde eine OP abgelehnt bzw. kam es im Verlauf zum Lost-to-Follow-Up (siehe auch Tabelle 21, Anhang S.90)

3.6.4 Barrettfreiheit

Neben der Entfernung von neoplastischem Barrett-Gewebe stellte die Eradikation des gesamten metaplastischen Barrett-Ösophagus mit Hilfe der Ablationsmethoden RFA und APC ein weiteres Therapieziel dar. Als sekundärer Endpunkt wurde dieser Parameter bei allen Patienten, die eine Dysplasiefreiheit erreicht hatten, ausgewertet. Da bei 33 Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie eine neue Form der Ablation getestet wurde (Hybrid-APC), wurden diese bezüglich des Outcomeparameters nicht ausgewertet (Rösch et al., 2018).

Eine komplette Eradikation des Barrett-Ösophagus konnte im untersuchten Kollektiv bei 79 Patienten (53%) erreicht werden. Da nicht bei allen Patienten das langfristige Follow-Up am UKE erfolgte, lagen nicht überall zwei Kontrolluntersuchungen vor. Bei 19 Patienten wurde in *einer* Kontrolluntersuchung die Freiheit von einem metaplastischen Barrett-Gewebe bestätigt. Bei weiteren 13 Patienten zeigten sich nur noch mikroskopisch fokale Reste oder makroskopisch minimale Barrett-Zungen (C0M1) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Erreichen einer „Barrettfreiheit“

	Gesamt	EMR	ESD
Anzahl n*	149	114	35
Barrettfreiheit n, (%)	79 (53%)	66 (57,9%)	13 (37,1%)
Barrettfrei in einer Kontrolle n, (%)	19 (12,8%)	14 (12,3%)	5 (14,3%)
Fokaler Restbarrett n, (%)	13 (8,7%)	9 (7,9%)	4 (11,4%)

*Alle Patienten, die dysplasiefrei waren (ausgenommen H-APC-Patienten)

Der mittlere Überwachungszeitraum der Patienten nach dem Erreichen einer kompletten Barrett-Eradikation lag bei 26,3 Monaten (Range 3-77 Monate). In dieser Zeit traten bei 8 Patienten Rezidive des metaplastischen Barrett-Ösophagus auf (im Mittel nach 34 Monaten). In einem Fall (1,3%), in dem eine Eradikation der kompletten Barrett-Schleimhaut erreicht werden konnte, kam es zu einem HGIN-Rezidiv nach 2 Jahren. Dieser Patient befand sich zum Endpunkt der Datenaufnahme noch in Therapie. 4 Patienten galten als Therapieversager. Hier konnte mit 5 oder mehr Ablationen keine Barrett-Eradikation erzielt werden.

3.7 Barrett-Länge

Neben histologischen Risikofaktoren (siehe 3.8) wurde auch der Einfluss der initialen Barrett-Länge (vor der Resektion) auf das Outcome und weitere Faktoren untersucht. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12. Bei 168 Patienten (57,3%) lag ein Long-Segment-Barrett vor (≥ 3 cm Gesamtlänge des Barrett-Segments, LSB). Dabei zeigt sich bei Patienten mit einem LSB ein signifikant höheres Risiko für Nachresektionen und Lymphknotenmetastasen. Die R0-Resektionsrate ist mit 64,1% im Vergleich zu den SSB- Patienten deutlich reduziert ($p=0,016$). Auch im Follow-Up zeigen sich statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Patienten mit einem langen Barrett-Segment erreichten seltener eine Dysplasiefreiheit (80% vs. 90%; $p=0,036$).

Tabelle 12: Vergleich von Patienten mit LSB vs. SSB

	LSB ($\geq 3\text{cm}$)	SSB ($< 3\text{cm}$)	p
Anzahl n	168	117	--
ESD-Rate n, (%)	37 (22%)	27 (23,1%)	0,83
Komplikationen n, (%)	39 (23,2%)	19 (16,2%)	0,15
Nachresektionen n, (%)	27 (16,1%)	5 (4,3%)	0,0019
Karzinome n, (%)	131 (78%)	83 (70,9%)	0,18
Davon R0-Resektionen n, (%)	84 (64,1%)	66 (79,5%)	0,016
N1 n, (%)	6 (3,6%)	0	0,038
Patienten mit Follow-Up n	110	87	--
Dysplasiefreies Follow-Up n, (%)	88 (80%)	79 (90,8%)	0,036
Rezidiv n, (%)	16 (14,5%)	7 (8%)	0,158
Ösophagektomie nach Rezidiv n, (%)	6 (5,5%)	0	0,026
Dysplasiefreiheit insgesamt n, (%)	96 (87,3%)	84 (96,6%)	0,021

In Tabelle 13 ist das relative Risiko für bestimmte Ereignisse in Abhängigkeit von der Barrett-Länge dargestellt. Werte über 1 stellen eine Risikoerhöhung dar. So ist in allen Gruppen (LSB, $C \geq 5\text{cm}$, $M \geq 5\text{cm}$, $C \geq 7\text{cm}$) das Risiko für ein Rezidiv erhöht und steigt mit der Barrett-Länge. Am größten ist das Risiko bei Patienten mit einem zirkulären Barrett $\geq 7\text{cm}$. Hier ist das Rezidiv-Risiko 2,7-fach gesteigert im Vergleich zu Patienten mit kürzerem Barrett ($C < 7\text{cm}$). Zudem kommt es häufiger zu Komplikationen. Bei Patienten mit $C \geq 5\text{cm}$ ist das Komplikationsrisiko 1,9-fach gesteigert. Die Wahrscheinlichkeit einer Dysplasiefreiheit ist bei allen Patienten mit längerem Barrett-Segment reduziert ($RR < 1$).

Tabelle 13: Relatives Risiko für bestimmte Ereignisse in Abhängigkeit von der Barrett-Länge im Vergleich zu Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor

	LSB	$C \geq 5\text{cm}$	$M \geq 5\text{cm}$	$C \geq 7\text{cm}$
Anzahl n	168	68	76	37
Für Komplikationen	1,43	1,9	1,63	2,21
Für Nachresektionen	3,76	1,4	1,81	0,92
Für R0-Resektionen (bei Karzinom)	0,8	0,7	0,71	0,84
Für Rezidive	1,81	2,28	1,32	2,74
Für Dysplasiefreiheit insgesamt (bei Follow-Up)	0,9	0,86	0,98	0,84

3.8 Vergleich der High-Risk- vs. Low-Risk-Karzinom-Patienten

Ausgehend von den deutschen Leitlinien wurden alle Patienten mit einem Barrett-Karzinom in eine Low-Risk- und eine High-Risk-Gruppe aufgeteilt. Die High-Risk-Gruppe umfasst Patienten, die mindestens eines dieser histologischen Merkmale aufweisen:

- L1
- V1
- SM1+G3
- SM-Infiltration >500um

In diese Gruppe fielen im vorliegenden Kollektiv 33 Patienten (11,3%). Alle anderen Karzinompatienten, bei denen keines der o.g. histologischen Merkmale vorlag, wurden als Low-Risk-Gruppe klassifiziert (63,1%). Tabelle 14 vergleicht beide Gruppen.

Tabelle 14: Vergleich von Patienten mit einem High-Risk-Karzinom vs. Low-Risk-Karzinom

	High-Risk	Low-Risk	P
Anzahl n	33	185	--
davon männlich n, (%)	28 (84,8%)	162 (87,6%)	0,68
Alter Jahre (Range)	71 (31-86)	67 (41-89)	0,2
Mittlere Barrett-Größe cm	C3,4 M3,6	C2,7 M3,1	--
Mittlerer Beobachtungszeitraum Monate (Range)	13,8 (0,5-73)	29 (0,5-102)	--
ESD-Rate n, (%)	16 (48,5%)	43 (23,2%)	0
Komplikationen n, (%)	8 (24,2%)	37 (20%)	0,57
R0-Resektionen n, (%)	14 (42,4%)	140 (75,7%)	0,0001
R1-Resektionen n, (%)	12 (36,4%)	21 (11,4%)	0,0002
„Rd“-Resektionen n, (%)	4 (12,1%)	16 (8,6%)	0,5154
N1 n, (%)	3 (9,1%)	3 (1,6%)	0,046
Rezidiv n, (%)	2 (6,1%)	17 (9,2%)	0,742

Innerhalb der High-Risk-Gruppe wurde signifikant häufiger eine ESD durchgeführt. Die Rate an nicht erfolgreichen Resektionen (keine R0-Resektion) ist deutlich höher. Erwartungsgemäß traten Lymphknotenmetastasen bei High-Risk-Patienten signifikant häufiger auf. Die Komplikationsraten beider Subgruppen waren ähnlich.

Abbildung 17 stellt den klinischen Verlauf beider Patientengruppen dar. Innerhalb der Low-Risk-Gruppe war die Rate an Dysplasiefreiheit signifikant höher. In der High-Risk-Gruppe wurde weitaus häufiger eine lap. LAD durchgeführt. Im Anschluss daran waren alle High-Risk-Patienten mit negativer Lymphknotenhistologie dysplasiefrei.

Betrachtet man nur die Gruppe der Patienten, die eine Surveillance aufweisen, zeigt sich in der Low-Risk-Gruppe eine dysplasiefreies Follow-Up bei 83,7%, in der High-Risk-Gruppe bei 63,6% ($p=0,11$).

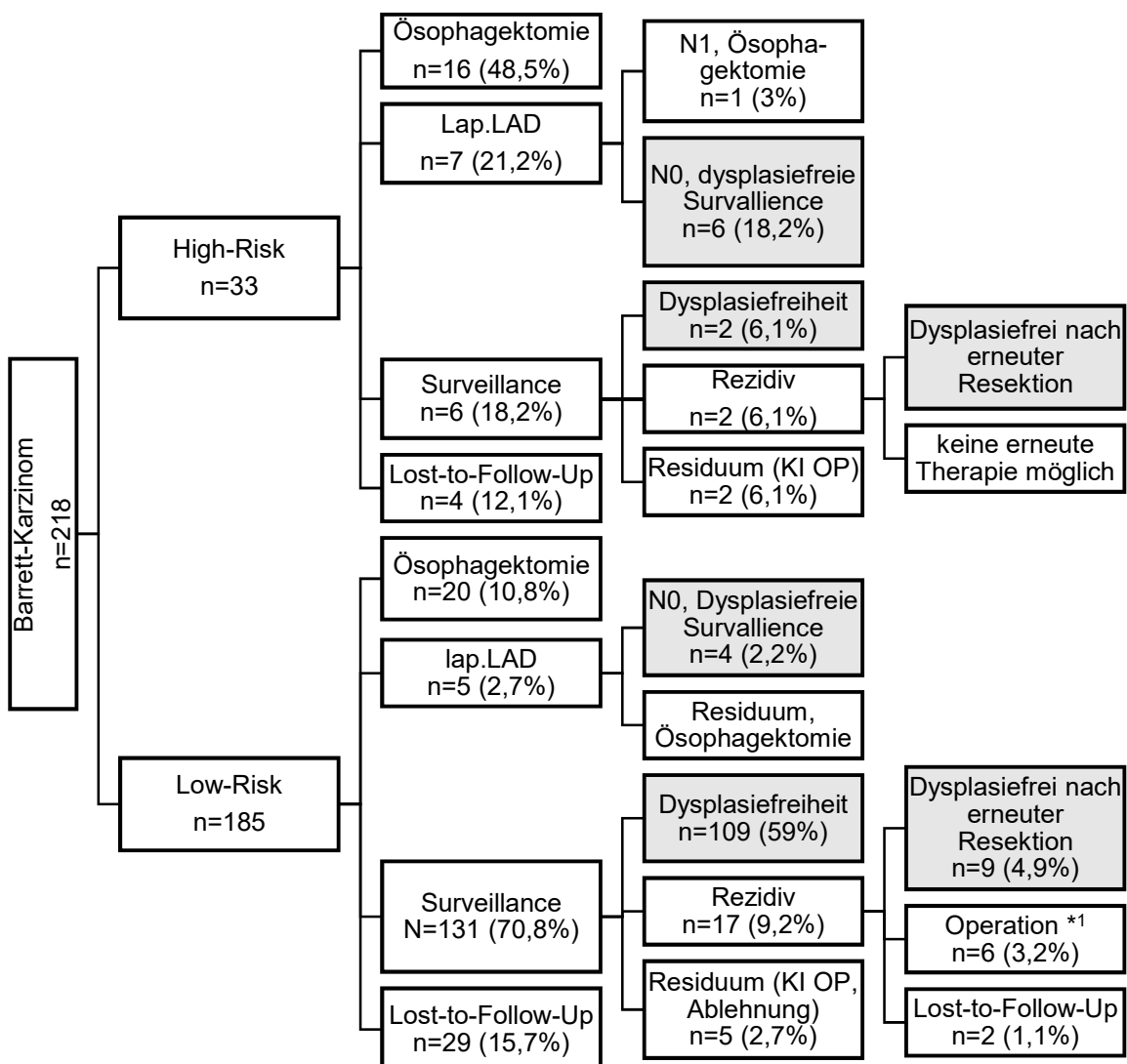


Abbildung 17: Klinischer Verlauf der High-Risk- vs. Low-Risk-Patienten nach initialer endoskop. Resektion

*1 In einem Fall zuvor lap. LAD (N0), Rezidiv nach 10 Mon.

3.9 Risikofaktoren

Neben der Unterteilung in High- und Low-Risk-Gruppe wurden weiterhin die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren L1, G3 und SM1 untersucht. Eine Venengefäßinvasion wurde lediglich in 2 Fällen beobachtet, weshalb hier keine gesonderte Auswertung erfolgte.

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Subgruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Insgesamt zeigen alle Risikogruppen eine wesentlich höhere Rate an ESD-Resektionen im Vergleich zur Gesamtkohorte.

Tabelle 15: Charakteristika der Subgruppen L1, G1, SM1 im Vergleich zur Gesamtkohorte

	L1	G3	SM1	Gesamtkollektiv
Anzahl n	21	22	39	293
Davon männlich n, (%)	19 (90,5%)	20 (90,9%)	33 (84,6%)	254 (86,7%)
Alter (Range)	72 (38-86)	70,5 (38-89)	71 (38-85)	67 (31-89)
Mittlere Barrettgröße (cm)	C4,1 M3,7	C3,3 M3,9	C3,1 M3,6	C2,6 M3,1
Mittlerer Beobachtungszeitraum Monate (Range)	14,1 (0,5-47)	17 (0,5-73)	16,8 (0,5-89)	27,6 (0,5-102)
ESD n, (%)	12 (57,1%)	11 (50%)	16 (41%)	65 (22,2%)
Komplikationen n, (%)	7 (33,3%)	5 (22,7%)	5 (12,8%)	59 (20,1%)
T1b-Tumore n, (%)	14 (66,7%)	11 (50%)	39 (100%)	45 (15,3%)
R0-Resektionen n, (%)	9 (42,9%)	13 (59,1%)	19 (48,7%)	154 (52,6%)
Ösophagektomie n, (%)	9 (42,9%)	11 (50%)	17 (43,6%)	45 (15,3%)
Nachgewiesener Lymphknotenbefall n,(%)	3 (14,3%)	2 (9,1%)	2 (5,1%)	5 (1,7%)
Rezidive n, (%)	0	4 (57,1%) *	3 (20%) *	23 (11,6%) *

* bezogen auf Patienten im Follow-Up ohne Operation

Der Outcome der Patienten aus den einzelnen Risikogruppen ist in Abbildung 18 dargestellt. Die Raten der dysplasiefreien Patienten lagen mit 33,3% (L1), 18,2 % (G3) sowie 28,2% (SM1) deutlich unter denen der Gesamtgruppe (62,1%). Vor allem der positive Outcome innerhalb der G3-Gruppe ist deutlich herabgesetzt.

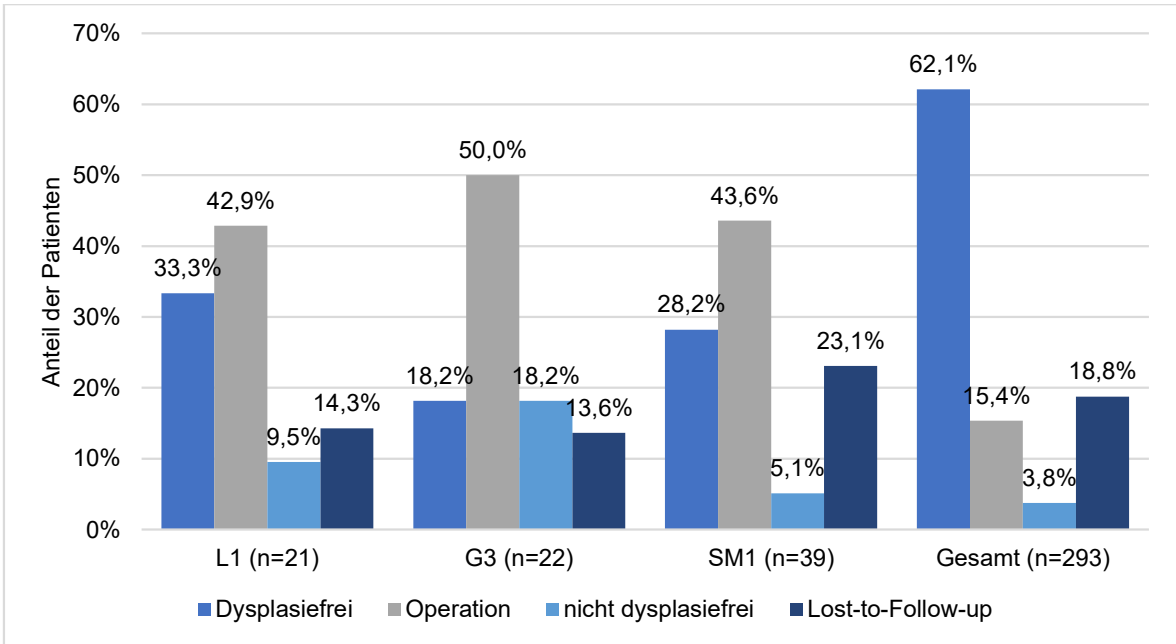


Abbildung 18: Outcome innerhalb der Risikogruppen L1, G3 und SM1 und des Gesamtkollektivs

3.9.1 L1

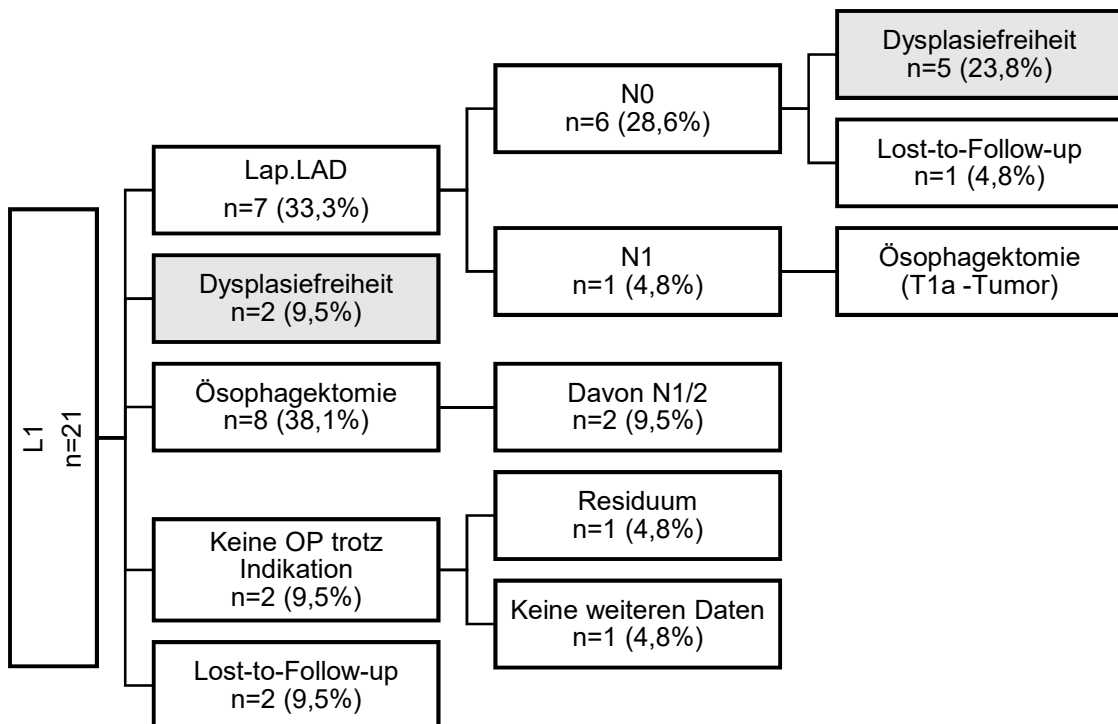


Abbildung 19: Klinischer Verlauf der L1-Subgruppe

Bei insgesamt 21 Patienten (7,2%) des untersuchten Kollektivs lag eine Lymphknoteninvasion des Tumors vor (L1). Die Basisdaten dieser Subgruppe sind Tabelle 15 zu entnehmen. Bei 3 Patienten (14,3%) wurde anschließend histologisch ein Lymphknotenbefall nachgewiesen.

Im Verlauf erhielten 33,3 % (7 Patienten) eine laparoskopische Entnahme der regionalen Lymphknoten. In einem Fall wurde eine Lymphknotenmetastase detektiert, hier erfolgte eine Ösophagektomie. Nach der Entnahme der Lymphknoten waren 5 Patienten im weiteren Verlauf dysplasiefrei. Insgesamt konnte bei 7 Patienten (33,3%) mit Lymphgefäßinvasion eine nachgewiesene Dysplasiefreiheit ohne eine operative Ösophagusentfernung erreicht werden (mittleres Follow-Up: 19,7 Monate). Rezidive traten in der L1-Gruppe nicht auf.

Unter den Patienten mit Lymphgefäßinvasion betrug die ESD-Rate 57,1%. Mit Hilfe der ESD konnten in dieser Gruppe tendenziell höhere Raten an R0-Resektionen und Dysplasiefreiheit im Vergleich zur EMR erzielt werden. Zudem war auch die Komplikationsrate etwas geringer (Tabelle 14). Signifikante Unterschiede traten jedoch nicht auf.

Tabelle 16: Vergleich von EMR und ESD in der L1-Gruppe

	EMR	ESD	p
Anzahl n	9	12	--
R0-Resektionen n, (%)	3 (33,3%)	6 (50%)	0,66
R1-Resektionen n, (%)	5 (55%)	4 (30%)	0,2
Komplikationen n, (%)	4 (44,4%)	3 (25%)	0,64
Dysplasiefreiheit n, (%)	2 (22,2%)	5 (41,7%)	0,64

3.9.2 G3

Ein schlecht differenziertes Barrett-Karzinom (G3) lag bei 22 Patienten des Gesamtkollektivs vor. Der klinische Verlauf nach der endoskopischen Resektion ist in Abbildung 20 dargestellt.

Insgesamt konnte bei 4 Patienten (18,2%) ein dysplasiefreies Überleben ohne Ösophagektomie erzielt werden. Bei 4 von 6 nachbeobachteten Patienten kam es jedoch zu einem Rezidiv, das in 2 Fällen erneut erfolgreich endoskopisch therapiert

werden konnte. Eine konservative Operation wurde in 50% der G3-Patienten durchgeführt, Tumorreste bzw. Lymphknotenmetasen ließen sich in 3 Fällen finden.

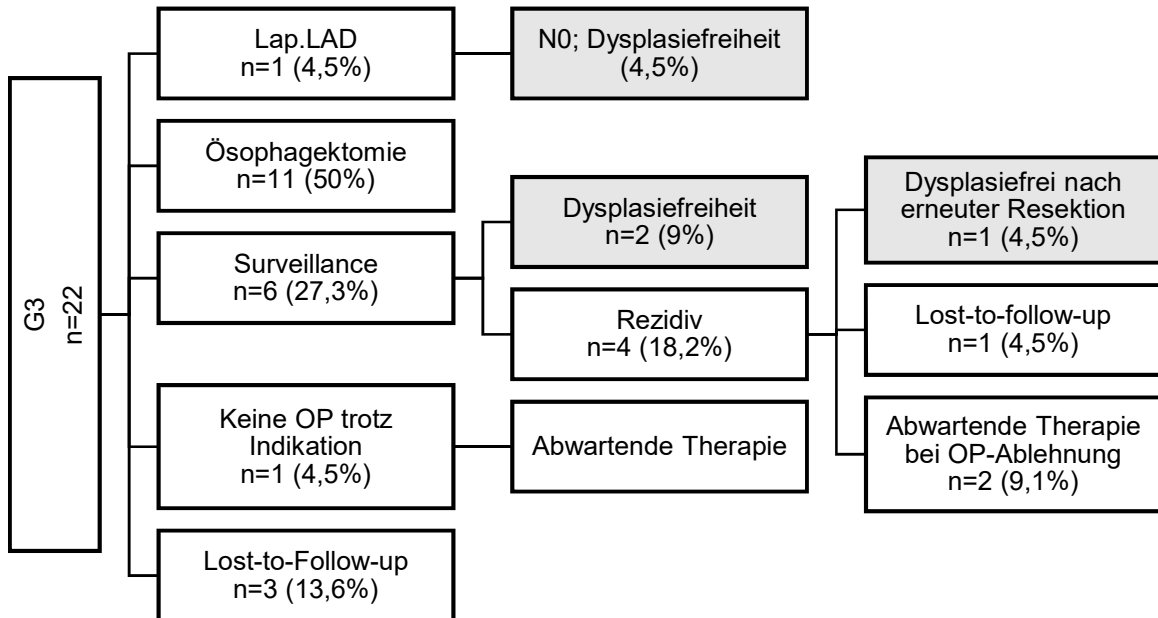


Abbildung 20: Klinischer Verlauf der G3-Subgruppe

In der Gruppe der G3-Karzinome erfolgte in 50% eine EMR. Verglichen zur ESD kam es in der G3-Gruppe bei der EMR häufiger zu einer R1-Resektion (Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich von EMR und ESD in der G3-Gruppe

	EMR	ESD	P
Anzahl n	11	11	
R0-Resektionen n, (%)	6 (54,5%)	5 (45,4%)	0,67
R1-Resektionen n, (%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)	0,152
Komplikationen n, (%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	1
Dysplasiefreiheit n, (%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	1

3.9.3 SM1

Ein Barrett-Karzinom, das das obere Drittel der Submukosa infiltrierte, wurde bei 39 Patienten (13,3%) endoskopisch entfernt. Nach der endoskopischen Abtragung erfolgte bei 16 Patienten eine Operation. Bei 2 Patienten ließ sich in der Operation ein T2-Tumor finden (zuvor jeweils R1-EMR), in 2 weiteren Fällen ließ sich eine

Lymphknotenmetastase nachweisen (weitere Histologie des OP-Präparats: Metaplasie n=4, LGIN n=1, HGIN n=1, T1a-Tumor n=4, T1b(sm1) n=2). Nach R0-Resektion ließ sich im Ösophaguspräparat kein Karzinom nachweisen.

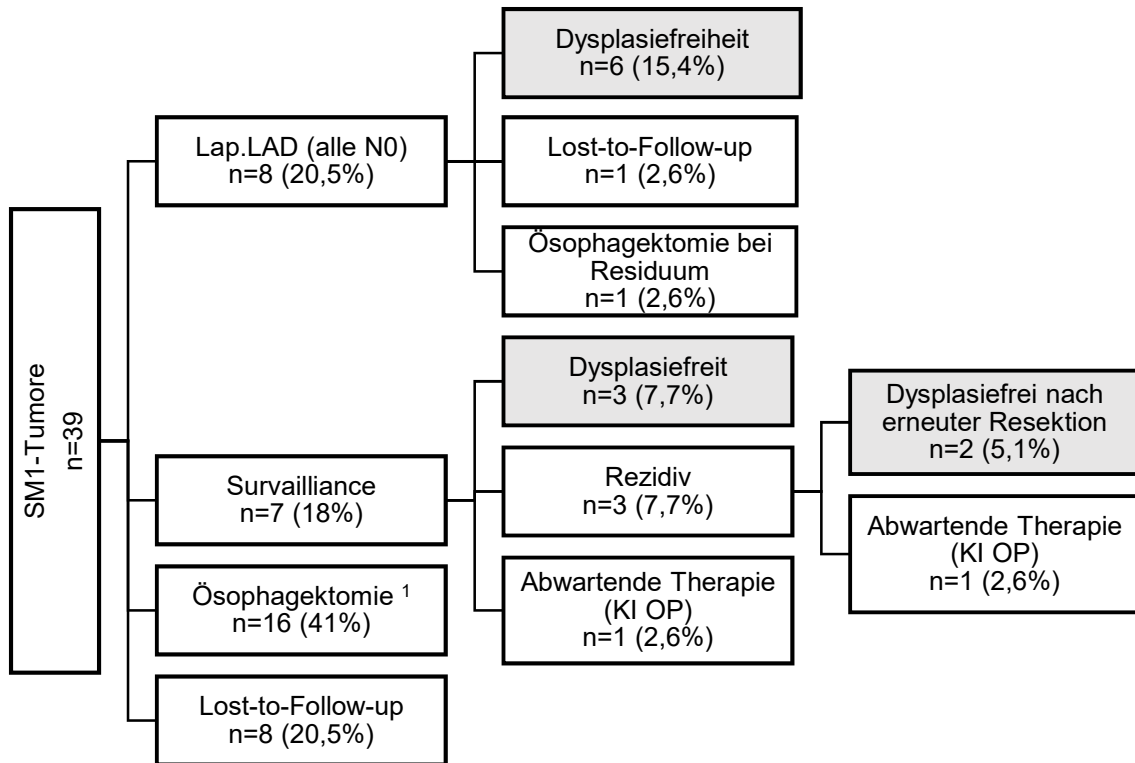


Abbildung 21: Klinischer Verlauf der SM1-Subgruppe

¹ Gründe: basale Tumordinfiltration n=11, Indikation aufgrund von Hochrisikofaktoren n=4, multifokale Tumore n=1

Bei 8 Patienten erfolgte eine anschließende laparoskopische Entnahme der regionalen Lymphknoten ohne Nachweis von LK-Metastasen. In einem Fall traten nach 5 Monaten wiederum Karzinomreste an der Resektionsstelle auf, sodass eine operative Ösophagusentfernung erfolgte.

In 11 SM1-Fällen konnte eine Dysplasiefreiheit nach alleiniger endoskopischer Therapie erreicht werden (mittleres Follow-Up: 30,9 Monate).

Tabelle 18: Vergleich von EMR und ESD in der SM1-Gruppe

	EMR	ESD	p
Anzahl	23	16	--
R0-Resektionen n, (%)	8 (34,8%)	10 (62,5%)	0,09
R1-Resektionen n, (%)	12 (52,2%)	2 (12,5%)	0,01
Komplikationen n, (%)	5 (21,7%)	0	0,07
Dysplasiefreiheit n, (%)	4 (17,4%)	7 (43,8%)	0,15
Operation n, (%)	13 (56,5%)	4 (25%)	0,05

In der Gruppe der SM1-Karzinome erfolgte in 41% eine ESD. Hier zeigten sich deutlich höhere Raten an R0-Resektionen und dysplasiefreiem Überleben nach einer ESD als nach einer EMR. Zudem war im Anschluss an eine endoskopische Therapie nach der ESD signifikant seltener eine Operation notwendig. Die Komplikationsrate lag bei der EMR über der der ESD-Resektionen (Tabelle 18).

4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die beiden endoskopischen Resektionsverfahren *EMR* und *ESD* anhand eines Kollektivs von 293 Patienten mit neoplastischem Barrett-Ösophagus an einem Universitätsklinikum zu vergleichen. Die Barrett-Metaplasie stellt eine Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus dar. Früh erkannte Neoplasien können endoskopisch abgetragen werden. Dazu stehen die *EMR* und seit einigen Jahren auch die *ESD* zur Verfügung. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl *EMR* als auch *ESD* sichere und schonende Verfahren zur Resektion von neoplastischen Barrett-Frühläsionen darstellen.

In beiden Kollektiven lagen die Erfolgsraten zur langfristigen Neoplasieentfernung bei über 90%, falls keine Operation durchgeführt wurde. Die „Lost-to-Follow-Up“-Rate lag bei 18,8%. Selten kam es zu schwereren Komplikationen wie größeren Blutungen oder Perforationen (6,5%). Die Komplikationsraten beider Verfahren waren vergleichbar. Rezidive traten in 11,6% auf und konnten teilweise erneut kurativ endoskopisch therapiert werden.

Die Rate an kurativen endoskopischen Resektionen sank deutlich bei Vorliegen von weiteren histologischen Risikofaktoren. Vor allem bei G3-Tumoren war häufig keine kurative endoskopische Therapie möglich. Auch L1- und SM1-Tumore (v.a. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren) konnten weniger häufig erfolgreich endoskopisch therapiert werden. Diese Ergebnisse zeigten auch verschiedene andere Arbeiten in der Literatur, dementsprechend ist in diesen Fällen laut deutscher Leitlinie eine operative Entfernung des Ösophagus zu erwägen (Koop et al., 2014). Jedoch zeigt die Aufarbeitung der Daten auch, dass bei Patienten mit einem Submukosatumor ohne weitere histologische Risikofaktoren die endoskopische Therapie eine erfolgreiche und kurative Therapiealternative ist.

Wie jede retrospektive Studie ist auch diese Arbeit an bestimmte Limitationen der Studienform gebunden. So kann dieses Studiendesign keine Kausalzusammenhänge beweisen, sondern nur vermuten lassen. Weiterhin können bekannte und unbekannte Störfaktoren (sog. Confounder) die Ergebnisse beeinflussen (Sessler und Imrey, 2015). Trotzdem kann man anhand einer retrospektiven Studie Thesen aufstellen und Trends aufzeigen. Zudem wurde ein

im Vergleich zur aktuellen Literatur relativ großes Patientenkollektiv untersucht, was die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit verstärkt. Zusätzlich handelt es sich in diesem Kollektiv im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Gruppen um eine große „Real-life-Kohorte“. Dieses bietet die Möglichkeit, vermeintliche Probleme zu identifizieren, die in selektionierten Studienkohorten nicht evident waren.

4.1 Vergleich von EMR und ESD

4.1.1 Erfolg der Resektionen

Einen wesentlichen Aspekt dieser Studie stellt der Vergleich von der konventionellen EMR zur neueren Methode der ESD dar.

Die EMR ist eine Technik, die seit den 1990er Jahren als Therapieoption bei Ösophagustumoren angewendet wird (Takeshita et al., 1997). Dementsprechend existieren einige große Studien, die die Sicherheit dieser Technik darstellen. In einer großen Studie mit ca. 1000 Patienten von Pech et.al. aus dem Jahr 2014 konnte die Mukosaresektion den Tumor initial in 96,3% entfernen. Hierbei wurden jedoch nur Patienten mit einem Low-Risk-Tumor berücksichtigt (T1a, G1/2, L0/V0) und Patienten mit Operationsindikation nach diagnostischer EMR ausgeschlossen. Die Rezidivrate lag hier bei 14,5% für den neoplastischen Barrett (HGIN und Karzinome), die langfristige Dysplasiefreiheit bei 93,8% (Pech et al., 2014). In einer weiteren deutschen Langzeitstudie mit einem kleineren Kollektiv von 90 Patienten konnte eine Entfernung des neoplastischen und metaplastischen Barretts in 90% erreicht werden, zu einem Rezidiv von Neoplasien kam es in 6,2% (Anders et al., 2014).

Auch die Ergebnisse in diesem Kollektiv zeigen, dass die EMR ein effektives Verfahren zur Entfernung von Barrett-Frühkarzinomen darstellt. Neben der kurzfristigen Erfolgskontrolle zeigten sich im untersuchten EMR-Kollektiv gute Langzeitdaten. 91,1% der nachbeobachteten Patienten galten am Studienendpunkt als dysplasiefrei und somit kurativ endoskopisch therapiert. Die Rezidivrate für Karzinomen und hochgradige Dysplasien lag im untersuchten Kollektiv bei 11,5 % und damit zwischen den in der Literatur berichteten Werte. Die Rate an Rezidiven

ist jedoch stark abhängig von der jeweiligen Definition eines Rezidivs und der Dauer des Beobachtungszeitraums. Deshalb ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Arbeiten in diesem Punkt nicht aussagekräftig.

Die ESD hingegen wird in Deutschland erst seit einigen Jahren durchgeführt und derzeit nur an spezialisierten Zentren angeboten. Daher ist die Datenlage noch unzureichend und es lassen sich in der Literatur nur einige westliche Arbeiten zur ESD im Ösophagus bei Barrett-Karzinomen finden. Ein Großteil der Arbeiten ist retrospektiv und weist zum Teil sehr heterogene Ergebnisse und geringe Fallzahlen auf. Einige Studien zeigen noch unzureichende Erfolge der Submukosadisektion. Zudem befassen sich die Arbeiten häufig eher mit der technischen Durchführung der Resektionen als mit dem langfristigen Outcome der Patienten (Chevaux et al., 2015; Höbel et al., 2015; Neuhaus et al., 2012; Yang et al., 2017). Eine erste prospektive Arbeit zum Vergleich zwischen EMR und ESD wurde 2017 von Terheggen et al. veröffentlicht. Mit jeweils 20 Patienten ist das Kollektiv relativ klein. Dabei zeigten Terheggen et al., dass innerhalb der ESD Gruppe die Rate an R0-Resektionen zwar signifikant höher ist, es jedoch in der Eradikation des neo- und metaplastischen Barretts nach 3 Monaten keinen Unterschied zwischen beiden Resektionsverfahren gibt. Aufgrund der geringen Fallzahlen der publizierten Arbeit ist die Aussagekraft jedoch stark limitiert. Zufällige Kontrolluntersuchungen zeigten keinen Unterschied der untersuchten Gruppen bezüglich der Langzeitdaten, eine standardisierte Langzeituntersuchung existierte in dieser Studie jedoch nicht (Terheggen et al., 2017).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die ESD als neues Verfahren ein onkologisch sicheres Verfahren zur Entfernung von Barrett-Neoplasien ist. Die Tumorfreiheit am Studienende lag bei 92,9 % innerhalb der ESD-Gruppe, 85,7% blieben im gesamten Beobachtungszeitraum, der im Mittel bei 20,1 Monaten lag, dysplasiefrei (kein Rezidiv). Damit lagen die erzielten Erfolgsraten der ESD in dieser Arbeit sogar marginal, statistisch jedoch nicht bedeutsam über den Werten des EMR-Kollektivs. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt ebenfalls, dass die ESD gute Erfolgsraten mit geringen Rezidivraten erzielen kann (Yang et al., 2018). Dieses führt zur These, dass die ESD ein onkologisch sicheres Verfahren zur Entfernung von Barrett-Frühkarzinomen ist, die eine Alternative zur EMR darstellt.

Weitergehend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass diese These auch bei den vermeintlich schwierigeren Fällen zutrifft, denn die Patienten in der ESD-Gruppe wiesen fortgeschrittenere Tumore und/oder Tumoren mit prognostisch schlechteren Eigenschaften auf (siehe auch Abschnitt 4.2). Zudem konnten in den Risiko-Subgruppen (L1, SM1, G3) etwas bessere Ergebnisse durch die ESD erzielt werden. Auch in einem aktuellen Update der Leitlinien empfiehlt die „American Gastroenterological Association“, dass die ESD eine gute Alternative zur EMR für Patienten mit größeren oder invasiveren Tumoren (insb. submuköse Läsionen), oder rezidivierende Dysplasien sein kann (Draganov et al., 2019).

Da die ESD eine relativ neue Methode ist, gibt es hierzu noch keine validen Langzeitdaten. Auch in der vorliegenden Arbeit liegt der Nachbeobachtungszeitraum nach einer ESD deutlich unter dem der EMR. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass sich die ESD am UKE erst innerhalb der letzten Jahre etabliert hat (siehe auch Abbildung 7, S.31) Jedoch ließ sich im Trend eine gering höhere dysplasiefreie Überlebensrate in der ESD-Gruppe nachweisen (siehe Abbildung 16, S.48). Die Rezidivraten in der vorliegenden Arbeit sind zwischen EMR und ESD vergleichbar. Auch bei der Bewertung der Langzeitdaten dieser Arbeit muss berücksichtigt werden, dass sich die vorliegenden Kollektive schon a priori bezüglich makroskopischen Aspektes und Tumortiefe voneinander unterschieden haben. Um den Erfolg der neuen Methode in Bezug auf den initialen Resektionsstatus und die Rezidivfreiheit zu dokumentieren und um beide Methoden zu vergleichen, bedarf es daher einer randomisierten Langzeitstudie.

Anders als zunächst prognostiziert und in anderen Arbeiten gezeigt (Terheggen et al., 2017), konnte in dieser Arbeit keine höhere Rate an R0-Resektionen durch die ESD erzielt werden. Dieses kann durch das retrospektive Studiendesign begründet werden, da die Entscheidung für eines der beiden Verfahren anhand endoskopischer Aspekte getroffen wurde. Aus Tabelle 3 (S.34) geht hervor, dass die ESD im klinischen Alltag am UKE vor allem bei Tumoren eingesetzt wurde, die sich im Nachhinein im Tumorigrad und/oder der Invasionstiefe als fortgeschrittenere Tumoren zeigten. Dieses stellt einen Störfaktor in Bezug auf die Beurteilung der Erfolgsraten insgesamt, insbesondere auch der Resektionsränder dar, der in der Betrachtung der Ergebnisse bedacht werden muss. Womöglich erzielt die ESD in einem vorher randomisierten Kollektiv höhere Raten an R0-

Resektionen. Des Weiteren unterscheidet sich methodenbedingt die Beurteilung der Resektionsränder zwischen EMR und ESD, weshalb ein Vergleich beider Verfahren in diesem Punkt nicht ohne weiteres möglich ist.

Der Vergleich von EMR und ESD in dieser Arbeit kann die Ergebnisse der Studie von Terheggen unterstützen. Es zeigte keine eindeutige Priorisierung für eines der beiden Verfahren. Beide Verfahren zeigen eine gute Sicherheit in der Entfernung von frühen Neoplasien und ein gutes Langzeit-Follow-Up. Jedoch handelt es sich um eine retrospektive Studie mit einer limitierten Aussagekraft. In der ESD-Gruppe ist der Anteil an Patienten mit Risikofaktoren höher. Um die beiden endoskopischen Verfahren endgültig zu vergleichen, sind prospektive randomisierte Studien mit großen Patientenkollektiven und einem langfristigen standardisierten Follow-Up nötig.

4.1.2 Komplikationen

Neben einer onkologisch sicheren Resektion müssen zur Bewertung beider Verfahren auch die Komplikationsraten als Vergleichskriterien herangezogen werden. In der Literatur zeigen sich zum Teil uneinheitliche Komplikationsraten. Dieses liegt auch an unterschiedlichen Definitionen und Erfassungsmethoden der Ereignisse. Insgesamt konnten aber verschiedene Arbeiten zeigen, dass die EMR ein sicheres Verfahren mit geringen Komplikationsraten darstellt (Alvarez Herrero et al., 2011; Pech et al., 2014). Die ESD als neueres Verfahren zeigt in Studien ebenso moderate, wenn auch teilweise uneinheitliche Komplikationsraten, die gering über denen der EMR liegen (Barret und Prat, 2018).

Demgegenüber steht als konventionelle Therapieoption die operative Ösophagusentfernung für HGIN-Läsionen und Barrett-Frühkarzinome. Diese ist mit weitaus höheren Raten an Mortalität und Morbidität verbunden. Die Mortalitätsrate für eine konventionelle Ösophagektomie liegt je nach Größe und Spezialisierung des Zentrums zwischen 0,5-5% und die Morbidität bei 30-50% (Prasad et al., 2009; Pech et al., 2011).

In dieser Arbeit zeigten beide Verfahren ähnliche, akzeptable Komplikationsraten. Anders als zunächst vermutet, ist die Gesamtkomplikationsrate im ESD-Kollektiv

sogar etwas niedriger. Die Rate an Perforationen liegt bei der ESD nur gering, nicht statistisch bedeutsam, über der der EMR (3,1% vs. 4,6%, $p=0,46$). Jedoch ist zu erwähnen, dass beide Patienten, die nach einer komplikationsreichen endoskopischen Resektion operiert werden mussten, aus dem EMR-Kollektiv stammten. Auch die Rate an schwerwiegenden Blutungen (intensiv- oder transfusionspflichtig) lag bei der ESD nur leicht über der der EMR-Patienten. Alle Blutungen konnten ohne operativen Eingriff und ohne weitere langfristige Schäden für den Patienten behandelt werden. Zum Tod nach einer endoskopischen Resektion ist es nicht gekommen. Auch in der prospektiven Arbeit von Terheggen et al. wurden keine signifikanten Unterschiede in den Komplikationsraten gezeigt. Jedoch ist dieses aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen (jeweils 20) und den geringen Komplikationsraten nur bedingt aussagekräftig (Terheggen et al., 2017).

Eines der größten Probleme von endoskopischen Resektionen ist die Stenosenbildung. Eine Verengung des Ösophagus macht oft häufige Bougierungen notwendig und kann für den Patienten langfristig eine deutlich herabgesetzte Lebensqualität bedeuten. Derzeit werden verschiedenen Techniken zur Vermeidung von Stenose entwickelt wie beispielsweise eine Steroidinjektion. Jedoch ist ein große Resektionsfläche über 2/3 des Ösophagusumfangs nach wie vor der größte Risikofaktor (Neuhaus, 2016). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Stenoserate stark mit der abgetragenen Fläche und der Anzahl der Resektionen zusammenhängt. Gerade unter diesem Aspekt ist eine sparsame, aber dennoch ausreichend sichere Resektion anzustreben. Häufige endoskopische Resektionen sind möglichst zu vermeiden. Unter diesem Aspekt kann sich die ESD als erfolgreich erweisen, da hier die postinterventionelle Stenoserate geringer war und im Mittel weniger Nachresektionen erforderlich waren.

Die geringen Komplikationsraten und die Mortalitätsrate, die gegen Null läuft, zeigt die Bedeutung der endoskopischen Resektionsverfahren im Vergleich zur konventionellen Operation, die noch bis vor einigen Jahren die Standardtherapie für alle Ösophagustumoren war. Trotz der Entwicklung neuer Operationsmethoden wie minimalinvasiven oder roboterassistierten Methoden ist die Ösophagektomie nach wie vor eine Operation mit hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten gerade im Vergleich zu endoskopischen Verfahren (Takahashi et al., 2018; Prasad et al.,

2009). Auch in den Beobachtungen dieser Arbeit kam es in 4,4% zum Tod innerhalb des Krankenhausaufenthalts nach einer Ösophagektomie. Zudem kam es bei über der Hälfte der Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen (siehe Tab. 19 und 20, Anhang S.87f.), die zum Teil mit einer beträchtlich herabgesetzten postoperativen Lebensqualität einhergehen.

Des Weiteren wurde ein großer Anteil der operierten Patienten nach der Akutbehandlung nicht nach Hause, sondern in eine Rehabilitationseinrichtung oder Weaning-Zentrum verlegt. Unter diesen Aspekten ist eine Ausweitung der endoskopischen Therapieverfahren bei Barrett-Karzinomen zur besseren, komplikationsloseren Therapie der Patienten anzustreben. Zudem kann auch eine Operation keine sichere Vermeidung von Rezidiven gewähren. In der vorliegenden Arbeit kam es bei 2 Patienten nach einer (subtotalen) Ösophagektomie zur erneuten Entstehung eines Adenokarzinoms. In einem Fall konnten nachfolgende EMRs das Frührezidiv erfolgreich entfernen.

4.2 Ausweitung der endoskopischen Therapie

Gegenstand aktueller Diskussion ist die Ausweitung der endoskopischen Therapie auf T1b-Tumoren. Für T1a-Tumoren konnten gute Erfolge der endoskopischen Therapie gezeigt werden, sodass diese aus onkologischer Sicht vertretbar ist (Pech et al., 2014). Laut deutscher Leitlinie kann „für Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration und ohne Risikokriterien (pT1 und sm1; < 500 µm, L0, V0, G1/2< 20mm, keine Ulzeration) [...] die endoskopische Resektion eine Alternative zur Ösophagusresektion sein“ (Koop et al., 2014). Die britischen Leitlinien sind etwas zurückhaltender formuliert und empfehlen eine endoskopische Therapie für Patienten mit hohem Operationsrisiko bei Vorliegen der oben genannten Kriterien. Für tiefere Tumoren sollte laut der britischen Gesellschaft keine endoskopische Therapie empfohlen werden (Fitzgerald et al., 2014). Die Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft „American College of Gastroenterology“ (ACG) entsprechen weitestgehend den deutschen. Hier wird eine interdisziplinäre Diskussion für Patienten mit Submukosainfiltration empfohlen. Unter Umständen und ohne histologische Risikofaktoren (G3, L1) könne eine endoskopische Therapie ausreichend sein, bei sm2- und sm3-Tumoren sei diese eher inoperablen Patienten

vorbehalten (Shaheen et al., 2016). Die international nicht eindeutig einheitlich geklärte Meinung und die schwachen Empfehlungsgrade der Leitlinien unterstreichen die Unsicherheit bezüglich der Radikalität.

Verschiedene Studien der letzten Jahre zeigen, dass eine endoskopische Therapie auch bei T1b-Karzinomen ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z.B. L1 oder G3) kurativ sein kann und gute Langzeitergebnisse in einem ausgesuchten Patientenkollektiv zeigt (Manner et al., 2013; Schölvinck et al., 2016). Auch in der vorliegenden Arbeit wiesen 39 Patienten einen submukösen Tumor (SM1) auf. Hier waren Operationsrate und Rezidivrate höher als im Gesamtkollektiv. Trotzdem gelang häufig eine kurative Therapie mittels EMR oder ESD, falls keine Operation aufgrund weiterer Risikofaktoren oder einer unvollständigen Resektion notwendig war. Dabei zeigte die ESD im Trend etwas bessere Ergebnisse in dieser Risikogruppe. Um hier verlässliche Aussagen treffen zu können, sind aber wie schon beschrieben prospektive Studien mit größeren Kollektiven notwendig.

Der limitierende Faktor der endoskopischen Resektion submuköser Tumoren stellt das erhöhte Risiko von Lymphknotenmetastasen dar. Auch im untersuchten Kollektiv lag die Rate an nachgewiesenem Lymphknotenbefall der SM1-Patienten mit 8,3% über der des Gesamtkollektivs (2,3%). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht bei allen Patienten (vor allem bei Fehlen von Risikofaktoren) eine histologische Untersuchung der Lymphknoten durchgeführt wurde. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Invasionstiefe das Risiko für Lymphknotenmetastasen steigt, jedoch geringer als zunächst vermutet (Leers et al., 2011; Alvarez Herrero et al., 2010). Eine weitere Arbeit konnte zeigen, dass die Rate an Lymphknotenmetastasen bei Low-Risk-Patienten (G1-2, L0, V0) mit sm1-Tumoren unter der Mortalitätsrate einer Ösophagektomie lag (Manner et al., 2015).

Um den Lymphknotenstatus bei endoskopisch therapierten Patienten zu klären, stellt die Operation die einzig sichere Methode dar. Zur nichtinvasiven Diagnostik steht der endoskopische Ultraschall mit einer höheren Sensitivität als die CT-Untersuchung zur Verfügung. In Verbindung mit einer Feinnadelpunktion zeigt sich hierfür eine moderate Sensitivität von 90%, dieser gehört jedoch nicht zur Standarddiagnostik bei Barrett-Frühkarzinomen (Barret und Prat, 2018). Im Kollektiv

der vorliegenden Studie wurde zur sicheren Diagnostik des Lymphknotenstatus bei 13 Patienten eine laparoskopische Entfernung der regionalen Lymphknoten ergänzend zur endoskopischen Resektion durchgeführt. Dieser Ansatz wurde vor allem bei Patienten mit nachgewiesener Lymphknoteninvasion (L1) oder Submukosainfiltration und gleichzeitig hohem Operationsrisiko durchgeführt. Ein Großteil der Patienten wies nach negativer Entnahme ein langes dysplasiefreies Follow-Up auf. In der Literatur gibt es hierzu noch keine validen Daten. Einzig eine präklinische Arbeit an Verstorbenen und Schweinen verfolgte diesen Ansatz und konnte es als technisch durchführbares und sicheres Verfahren herausstellen (Künzli et al., 2016). Die laparoskopische Lymphknotenentnahme könnte ein ergänzendes Therapieverfahren für Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko darstellen, das weniger invasiv als eine Ösophagektomie ist und eine höhere Sicherheit bezüglich der Tumordissemination bietet. Besonders bei Patienten mit Lymphknoteninvasion (L1), die ansonsten eine Ösophagektomie benötigt hätten, könnte ein stufenweises Vorgehen erfolgreich sein. Um einen statistisch bedeutsamen Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die nur endoskopisch therapiert wurden, zu zeigen, sind aber aufgrund der niedrigen Lymphknotenbefall- und Mortalitätsraten sehr hohe Fallzahlen nötig. Idealerweise könnte in Zukunft mit Hilfe der minimal-invasiven Lymphadenektomie ein Risikokollektiv mit umfangreichen Kontrolluntersuchungen definiert werden, um eine Ösophagektomie und die damit verbundene hohe Morbidität zu verhindern.

Die aktuelle Datenlage zeigt die Kontroverse in der Behandlung bei submukösen Ösophagustumoren zwischen schonendem, komplikationsarmem Verfahren und onkologisch sicherer Therapie. Hierzu sind natürlich noch weitere Studien notwendig. Jedoch konnte auch diese Arbeit zeigen, dass die EMR und ESD eine Alternative zur Resektion submuköser Barrett-Karzinome darstellt und weiter forciert werden sollte. Dazu ist eine sorgsame Beachtung aller Risikofaktoren (v.a. histologisch) und individuelle Abwägung für jeden einzelnen Patienten notwendig. Gerade bei Patienten mit hohem perioperativem Risiko oder mit Low-Risk-SM1-Karzinomen sollte die endoskopische Resektion angeboten und priorisiert werden. Wie in 4.1.2 dargestellt, scheint das endoskopische Verfahren weitaus komplikationsärmer und gerade für ältere, multimorbide Patienten eine schonende Therapiemöglichkeit zu sein.

Weitergehend wurde zudem kürzlich berichtet, dass auch bei SM2- und SM3-Tumoren die Rate an LK-Metastasen bei bestimmten Patienten unter Ausschluss anderer Risikofaktoren akzeptabel sein könnte (Manner et al., 2017). Langfristiges Ziel in der endoskopischen Therapie von Barrett-Karzinomen könnte damit die „Eroberung“ der gesamten Submukosa - sprich der endoskopischen Resektion aller T1b-Tumoren sein. Technisch ist dieses durchführbar. Dieses erfordert jedoch eine hohe Expertise des Behandlers. Um das Risiko der Disseminierung bei diesen Risikopatienten zu minimieren, wäre eine systemische medikamentöse Therapie denkbar, die ergänzend als kurative Therapie zu einer EMR oder ESD durchgeführt werden würde. Hierzu könnten zukünftig auch zielgerichtete Chemo- oder immunmodulatorische Therapien zum Einsatz kommen, die die minimale Resterkrankung heilen sollten (siehe auch 4.4). Für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gibt es schon einige kleinere Studien, die zeigten, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach ESD ähnliche onkologische Sicherheit wie die Ösophagektomie bietet (Hamada et al., 2017; Kawaguchi et al., 2015).

Für das Barrett-Karzinom existieren hierzu noch keine Studien. Denkbar wäre aber eine Chemotherapie im Anschluss an die endoskopische Therapie als kurative Therapiemöglichkeit. Dieses ist als gängiges Therapiekonzept bei einigen häufig vorkommenden Tumoren wie beispielsweise dem Mamma-Karzinom hervorragend erforscht (Harbeck und Gnant, 2017). Auch beim Barrett-Karzinom -insbesondere bei T1b-Tumoren- könnte zur Reduktion von Rezidiven eine Chemotherapie im Anschluss an eine EMR oder ESD erfolgen. Eine weitere denkbare Alternative ist der flächendeckendere Einsatz der laparoskopischen Lymphknotenentnahme bei Risikopatienten. Die aktuellen Daten zeigen, dass in der endoskopischen Therapie bei Barrett-Frühkarzinomen noch eine weitere Entwicklung möglich sein könnte und in Zukunft noch mehr Patienten mit endoskopischen Verfahren geheilt werden könnten.

4.3 Entfernung des neoplastischen und metaplastischen Barretts

Ein weiteres Problem des Barrett-Ösophagus stellen metachrone Läsionen und Rezidive dar. Leitliniengerecht besteht die Therapie des neoplastischen Barretts in der kompletten Entfernung des Barrett-Gewebes, das entweder durch die Resektion

allein oder in der Kombination mit ablativen Verfahren erreicht wird (Koop et al., 2014). Hierunter zeigen sich reduzierte Raten an nicht-dysplastischen und dysplastischen Barrett-Rezidiven (Krishnamoorthi et al., 2016).

In der Aufarbeitung der Daten zeigte sich, dass beobachtete Rezidive häufig auch metachrone Läsionen im metaplastischen Barrett darstellen. Da es sich beim UKE um ein überregionales Zentrum mit vielen zugewiesenen Patienten handelt, wurde die weitere Therapie des Barrett-Ösophagus nach der Resektion bei einem Teil der Patienten heimatnah weitergeführt. Daher konnte dieser sekundäre Endpunkt nicht bei allen Patienten der Studiengruppe ermittelt werden. Bei 79 Patienten gelang eine vollständige Entfernung jeglichen Barrett-Gewebes. In dieser Gruppe kam es lediglich zu einem HGIN-Rezidiv (1,3%), womit auch in dieser Arbeit eine Reduktion der Rezidivrate durch dieses Vorgehen gezeigt werden konnte. Aufgrund der höheren Rate an Rezidiven eines metaplastischen Barretts (10,1%) ist eine Surveillance auch nach Entfernung des Barrett-Areals notwendig. Auch andere Studien zeigen die Notwendigkeit einer kompletten Metaplasieentfernung und gute Langzeitergebnisse nach kompletter Entfernung des Barrett-Gewebes (Anders et al., 2014). In einer europäischen multizentrischen Studie lagen die Rezidivraten für meta- und neoplastisches Barrett-Gewebe nach vollständiger Entfernung bei 4 bzw. 8% (Phoa et al., 2016).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die große Bedeutung der Notwendigkeit einer kompletten Entfernung der Metaplasie für das Outcome des Patienten. Nach erfolgreicher Neoplasieentfernung sollte dieses bei jedem Patienten unbedingt angestrebt werden, um die ansonsten hohe Rezidivrate zu senken. Trotzdem ist weiterhin ein langfristiges Follow-Up zur frühzeitigen Rezidiverkennung unabdingbar.

4.4 „Komplexe“ Barrett-Patienten

Eines der zentralen Probleme in der Behandlung von Barrett-Neoplasien stellen die häufigen Rezidive von hochgradigen Dysplasien oder Frühkarzinomen sowie syn- und metachrone Läsionen dar (May et al., 2002; Singh et al., 2018). Dieses konnte auch bei der Aufarbeitung der Daten dieser Studie festgestellt werden, wobei jedoch die exakte Differenzierung zwischen einem echten Rezidiv und einer noch

verbleibenden Neoplasie nach Resektion retrospektiv nur unscharf zu fassen ist. Bei einigen Patienten kam es immer wieder zu rezidivierenden Nachweisen dysplastischer Zellen in kurzfristigen Kontrollen nach der Resektion- teilweise ohne Bestätigung dieser Neoplasien im nachfolgenden Resektionspräparat. In unserem Kollektiv können ca. 6% als „komplexe Barrett-Fälle“ bezeichnet werden. Ein Großteil dieser Patienten wiesen einen LSB auf. Dass eine längeres Barrett-Segment ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome darstellt, zeigt sich auch in dem signifikant erhöhten Risiko an Lymphknotenmetastasen in dieser Gruppe (siehe Abschnitt 3.7).

Andere gemeinsame Merkmale dieser „komplexen“ Barrett- Fälle konnten anhand dieser retrospektiven Studie nicht aufgezeigt werden. Die Patienten stellen eine große Herausforderung für den Behandler dar, da die immer wieder auftretenden Neoplasien optisch oft nicht erkennbar und häufige Kontrolluntersuchung mit 4-Quadranten-Biopsien erforderlich sind. In einem Fall ist in diesem Kollektiv eine Ösophagektomie aufgrund immer wiederkehrender, nicht beherrschbarer Dysplasien ohne Karzinomnachweis (auch nicht im Operationsresektat) durchgeführt worden. In Zukunft ist eine genauere Erforschung dieser „Problemfälle“ nötig, um weitere Risikofaktoren und Prädiktoren für diesen ungünstigen Verlauf zu identifizieren und um Patienten eine Ösophagektomie zu ersparen.

Möglich, jedoch noch in Zukunft liegend, wären beispielsweise auch die Anwendung von molekularen Parametern zur Risikostratifizierung. Erste Studien auf diesem Gebiet zeigen, dass es auch beim Barrett-Karzinom spezifische genetische Aberrationen gibt. So konnte beispielsweise in einer Fall-Kontrolle-Studie von 2013 gezeigt werden, dass eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 das Risiko für eine neoplastische Progression des Barrett-Ösophagus erhöhen kann (Kastelein et al., 2013). Die Bedeutung weiterer immunhistochemischer Biomarker auf den Tumorprogress wird derzeit untersucht. Hier sind noch weitere Studien und Forschungsarbeit nötig, um dieses auch für den klinischen Alltag insbesondere zur Risikostratifizierung nutzbar zu machen (Ong et al., 2010; Amadi und Gatenby, 2017). Spezifische Biomarker stellen eine Chance dar, um das individuelle Risikoprofil der Patienten genauer zu charakterisieren.

5. Zusammenfassung

Der Begriff „Barrett-Metaplasie“ beschreibt eine Umwandlung des physiologischen Plattenepithels im Ösophagus in ein Zylinderepithel. Diese Epithelveränderung stellt eine fakultative Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus dar. Hochgradige Dysplasien und das Barrett-Frühkarzinom stellen eine Therapieindikation dar und können endoskopisch therapiert werden. Als sicheres und erfolgreiches Verfahren hat sich die endoskopische Mukosadisektion erwiesen. Daneben steht seit einigen Jahren auch die endoskopische Submukosadisektion zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es, die ESD mit der EMR zu vergleichen. Dazu wurden Daten von 293 Patienten des UKE ausgewertet, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2016 einer EMR oder ESD einer Barrett-Frühneoplasie unterzogen. Insgesamt 77,8% wurden mit der konventionellen EMR behandelt, 22,2% mit dem neueren ESD-Verfahren. Es zeigte sich ein langfristiges dysplasiefreies Überleben bei 91,1 % (EMR) bzw. 92,9% (ESD) der Patienten. Auch die Komplikationsraten beider Verfahren waren vergleichbar, selten kam es zu schwerwiegenden Komplikationen wie Perforationen oder schweren Nachblutungen. Histologische Risikofaktoren wie L1, SM1 und G3 sowie ein Long-Segment-Barrett gehen mit einem schlechteren Outcome einher. Ebenfalls die Rezidivraten sind statisch nicht unterschiedlich und für das Barrett-Karzinom akzeptabel.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die EMR als auch die ESD exzellente Daten liefert und für Barrett-Frühkarzinome die beste Therapieoption darstellt. Eine Überlegenheit der ESD gegenüber der EMR in Bezug auf das dysplasiefreie Überleben konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, trotzdem erwiesen sich beide Verfahren als onkologisch sichere Therapieoptionen. Es zeigten sich keine erhöhten Raten an Komplikationen bei der vermeintlich invasiveren ESD. Eine Betrachtung der histologischen Risikofaktoren L1, SM1 und G3 zeigt, dass diese mit einem schlechteren Outcome einhergehen, jedoch bei einem Teil der Patienten kurativ sein kann. Des Weiteren konnte die wichtige Bedeutung der Entfernung des gesamten Barrett-Areals gezeigt werden. Allen Patienten, die die Voraussetzung zur endoskopischen Resektion erfüllen, sollten primär mit dieser Option therapiert werden.

6. Summary

Barret Metaplasia, a change of the physiological epithelium in the distal esophagus, is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma. Early stages carcinoma and high grade dysplasia (HGIN, formerly Cis) can be treated sufficiently with endoscopic resection techniques. Beside the endoscopic mucosa resection, which is known as a safe and efficient method, the endoscopic submucosa resection has developed as a treatment option in the last years. The aim of this study was to compare both methods in a single center cohort. Therefore, data of 293 patients, treated with EMR or ESD at the UKE between 2009 and 2016, were collected. This study shows, that both methods are safe to remove early stages of Barrett's cancer. 91.1% (EMR) and 92.9% (ESD) of the patients had no dysplasia at the end of the study, respectively. Moreover, complications like bleeding or perforations were rare and similar among both techniques. Histologic risk factors (L1, SM1 and G3) were associated with a poorer outcome.

In conclusion, it could be shown, that results after EMR and ESD were both excellent. Both methods represent the best therapy for early stages of Barrett carcinoma. In this retrospective analysis, none of the methods was superior in removing HGIN or early stage cancer. The risk for complications at the ESD, which seems to be more invasive, wasn't higher.

Histologic risk factors (L1, SM1 and G3) were associated with a poorer outcome and most guidelines recommend an esophagectomy for those patients. Although it could be shown, that in selected cases an endoscopic resection is an equal method to the conventional surgery. Limitations of this analysis are due to its retrospective design. Importantly, in the ESD group resection size and tumour stage were significantly more advanced.

In summary, this retrospective work emphasises that EMR and ESD both had similar success rates in the resection of early stage Barrett carcinoma. Possible differences should be studied in a randomized controlled trial.

7. Abkürzungsverzeichnis

APC	Argon-Plasma-Koagulation
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
HGIN	High-grade intraepitheliale Neoplasie
h-APC	Hybrid-Argon-Plasma-Koagulation
IMC	Intermediate Care Station
ITS	Intensivstation
KI	Kontraindikation
LAD	Lymphadenektomie
LGIN	Low-grade intraepitheliale Neoplasie
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OTSC	Over-The-Slope-Clip
RFA	Radiofrequenzablation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung eines Adenokarzinoms aus einem Barrett-Ösophagus (nach Labenz, 2015)	8
Abbildung 2: Endoskopische Darstellung eines Barrett-Segments mit einem Barrett-Frühkarzinom (modifiziert nach Höbel et al., 2015)	11
Abbildung 3: Histologisches Bild einer Barrett-Metaplasie mit Becherzellen (modifiziert nach Goldblum, 2010).....	12
Abbildung 4: TNM-Klassifikation von Ösophagustumoren (Smyth et al., 2017)..	14
Abbildung 5: Therapieempfehlungen des Barrett-Ösophagus nach DGVS-Leitlinien (nach Koop et al., 2014)	15
Abbildung 6: (Idealer) Therapieverlauf von Barrett-Neoplasien am UKE.....	30
Abbildung 7: Anzahl der durchgeführten EMR- und ESD-Erstresektionen von 2009-2016 am UKE.....	31
Abbildung 8: Ergebnis der histologischen Untersuchungen der Resektate (Angaben in % an Gesamtkohorte bzw. an EMR- oder ESD-Kollektiv).....	33
Abbildung 9: Histologie der Resektate nach EMR/ESD im Vergleich zur Histologie der initialen Biopsien.....	33
Abbildung 10: Resezierte Fläche bei allen Patienten und bei Patienten mit postinterventioneller Stenose (Angabe der Resektionsfläche in % an Gesamtumfang des Ösophagus).....	36
Abbildung 11: Vergleich von schweren Nebenwirkungen zwischen EMR und ESD (p=0,38).....	37
Abbildung 12: Klinischer Verlauf nach EMR eines Barrett-Karzinoms ausgehend vom Resektionsrand.....	40
Abbildung 13: Klinischer Verlauf nach ESD eines Barrett-Karzinoms ausgehend vom Resektionsrands.....	42
Abbildung 14: Gründe für eine Ösophagektomie nach EMR/ESD	44
Abbildung 15: Klinischer Verlauf nach EMR und ESD (in Klammern jeweils Anzahl der EMR- und ESD-Patienten)	46
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben (in %) in Monaten nach Erreichen einer Dysplasiefreiheit (nicht Barrettfreiheit!) nach EMR oder ESD in Bezug zur beobachteten Kohorte	48

Abbildung 17: Klinischer Verlauf der High-Risk- vs. Low-Risk-Patienten nach initialer endoskop. Resektion.....	54
Abbildung 18: Outcome innerhalb der Risikogruppen L1, G3 und SM1 und des Gesamtkollektivs	56
Abbildung 19: Klinischer Verlauf der L1-Subgruppe	56
Abbildung 20: Klinischer Verlauf der G3-Subgruppe	58
Abbildung 21: Klinischer Verlauf der SM1-Subgruppe	59

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Japanische Klassifikation von Ösophagustumoren (nach Stolte et al., 2010)	15
Tabelle 2: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs, der EMR- und ESD-Gruppe	32
Tabelle 3: Verteilung verschiedener histologischer Merkmale bei Patienten mit einem Barrett-Karzinom (nach EMR/ESD)	34
Tabelle 4: Komplikationen des Gesamtkollektivs, der EMR- und ESD-Gruppe ...	35
Tabelle 5: Histologische Bewertung des Resektionsrands bei Patienten mit Barrett-Karzinom	38
Tabelle 6: Verschiedene Ablationsbehandlungen nach endoskopischer Resektion	43
Tabelle 7: Patienten mit Ösophagektomie nach EMR/ESD	43
Tabelle 8: Patienten mit laparoskopischen LAD nach EMR/ESD	45
Tabelle 9: Erreichen des Endpunkts „Dysplasiefreiheit“	47
Tabelle 10: Rezidive nach EMR bzw. ESD	49
Tabelle 11: Erreichen einer „Barrettfreiheit“	51
Tabelle 12: Vergleich von Patienten mit LSB vs. SSB	52
Tabelle 13: Relatives Risiko für bestimmte Ereignisse in Abhängigkeit von der Barrett-Länge im Vergleich zu Patienten ohne den jeweiligen Risikofaktor	52
Tabelle 14: Vergleich von Patienten mit einem High-Risk-Karzinom vs. Low-Risk-Karzinom	53
Tabelle 15: Charakteristika der Subgruppen L1, G1, SM1 im Vergleich zur Gesamtkohorte	55
Tabelle 16: Vergleich von EMR und ESD in der L1-Gruppe	57
Tabelle 17: Vergleich von EMR und ESD in der G3-Gruppe	58
Tabelle 18: Vergleich von EMR und ESD in der SM1-Gruppe	60
Tabelle 19: Histologie und Verlauf der Patienten mit Ösophagektomie nach EMR	87
Tabelle 20: Histologie und Verlauf der Patienten mit Ösophagektomie nach ESD	88
Tabelle 21: Histologie und klinischer Verlauf der Rezidive	89
Tabelle 22: Frührezidive (<6 Mon.) nach vorheriger R0-Resektion	90

10. Literaturverzeichnis

- Allison, P. R. & Johnstone, A. S. 1953. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*, 8, 87-101.
- Alvarez Herrero, L., Pouw, R. E., Van Vilsteren, F. G., Ten Kate, F. J., Visser, M., Seldenrijk, C. A., Van Berge Henegouwen, M. I., Weusten, B. L. & Bergman, J. J. 2011. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 43, 177-83.
- Alvarez Herrero, L., Pouw, R. E., Van Vilsteren, F. G., Ten Kate, F. J., Visser, M., Van Berge Henegouwen, M. I., Weusten, B. L. & Bergman, J. J. 2010. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy*, 42, 1030-6.
- Amadi, C. & Gatenby, P. 2017. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol*, 23, 5051-5067.
- Anaparthi, R., Gaddam, S., Kanakadandi, V., Alsop, B. R., Gupta, N., Higbee, A. D., Wani, S. B., Singh, M., Rastogi, A., Bansal, A., Cash, B. D., Young, P. E., Lieberman, D. A., Falk, G. W., Vargo, J. J., Thota, P., Sampliner, R. E. & Sharma, P. 2013. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1430-6.
- Anders, M., Bahr, C., El-Masry, M. A., Marx, A. H., Koch, M., Seewald, S., Schachschal, G., Adler, A., Soehendra, N., Izbicki, J., Neuhaus, P., Pohl, H. & Rosch, T. 2014. Long-term recurrence of neoplasia and Barrett's epithelium after complete endoscopic resection. *Gut*, 63, 1535-43.
- Barret, M. & Prat, F. 2018. Diagnosis and treatment of superficial esophageal cancer. *Annals of gastroenterology*, 31, 256-265.
- Barrett, N. R. 1950. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg*, 38, 175-82.
- Barrett, N. R. 1957. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*, 41, 881-94.
- Boeckxstaens, G. E. 2007. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26, 149-60.
- Brimhall, B. & Wani, S. 2017. Current Endoscopic Approaches for the Treatment of Barrett Esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51, 2-11.
- Chevaux, J. B., Piessevaux, H., Jouret-Mourin, A., Yeung, R., Danse, E. & Deprez, P. H. 2015. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy*, 47, 103-12.

- Cook, M. B., Wild, C. P. & Forman, D. 2005. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*, 162, 1050-61.
- De Jonge, P. J., Van Blankenstein, M., Grady, W. M. & Kuipers, E. J. 2014. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*, 63, 191-202.
- Desai, T. K., Krishnan, K., Samala, N., Singh, J., Cluley, J., Perla, S. & Howden, C. W. 2012. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*, 61, 970-6.
- Draganov, P. V., Wang, A. Y., Othman, M. O. & Fukami, N. 2019. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17, 16-25.e1.
- Dunbar, K. B. & Spechler, S. J. 2012. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 107, 850-62; quiz 863.
- Dunbar, K. B. & Spechler, S. J. 2014. Controversies in Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc*, 89, 973-84.
- Edgren, G., Adami, H. O., Weiderpass, E. & Nyren, O. 2013. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*, 62, 1406-14.
- Espino, A., Cirocco, M., Dacosta, R. & Marcon, N. 2014. Advanced Imaging Technologies for the Detection of Dysplasia and Early Cancer in Barrett Esophagus. *Clinical Endoscopy*, 47, 47-54.
- Fischbach, L. A., Nordenstedt, H., Kramer, J. R., Gandhi, S., Dick-Onuoha, S., Lewis, A. & El-Serag, H. B. 2012. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Helicobacter*, 17, 163-75.
- Fitzgerald, R. C., Di Pietro, M., Rangunath, K., Ang, Y., Kang, J. Y., Watson, P., Trudgill, N., Patel, P., Kaye, P. V., Sanders, S., O'donovan, M., Bird-Lieberman, E., Bhandari, P., Jankowski, J. A., Attwood, S., Parsons, S. L., Loft, D., Lagergren, J., Moayyedi, P., Lyratzopoulos, G. & De Caestecker, J. 2014. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 63, 7-42.
- Flejou, J. F. 2005. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut*, 54 Suppl 1, i6-12.
- Goldblum, J. R. 2010. Controversies in the Diagnosis of Barrett Esophagus and Barrett-Related Dysplasia: One Pathologist's Perspective. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134, 1479-1484.
- Gross, S. A., Kingsbery, J., Jang, J., Lee, M. & Khan, A. 2018. Evaluation of Dysplasia in Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 14, 233-239.

- Hamada, K., Ishihara, R., Yamasaki, Y., Hanaoka, N., Yamamoto, S., Arao, M., Suzuki, S., Iwatsubo, T., Kato, M., Tonai, Y., Shichijo, S., Matsuura, N., Nakahira, H., Kanesaka, T., Akasaka, T., Takeuchi, Y., Higashino, K., Uedo, N., Iishi, H., Kanayama, N., Hirata, T., Kawaguchi, Y., Konishi, K. & Teshima, T. 2017. Efficacy and Safety of Endoscopic Resection Followed by Chemoradiotherapy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*, 8, e110.
- Harbeck, N. & Gnant, M. 2017. Breast cancer. *Lancet*, 389, 1134-1150.
- Herbella, F. A. & Patti, M. G. 2010. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 16, 3745-3749.
- Höbel, S., Dautel, P., Baumbach, R., Oldhafer, K. J., Stang, A., Feyerabend, B., Yahagi, N., Schrader, C. & Faiss, S. 2015. Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett's adenocarcinoma. *Surg Endosc*, 29, 1591-7.
- Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., Sørensen, H. T. & Funch-Jensen, P. 2011. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine*, 365, 1375-1383.
- Jankowski, J., Barr, H., Wang, K. & Delaney, B. 2010. Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Bmj*, 341, c4551.
- Japan Esophageal Society, N. 2017. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus*, 14, 1-36.
- Kastelein, F., Biermann, K., Steyerberg, E. W., Verheij, J., Kalisvaart, M., Looijenga, L. H., Stoop, H. A., Walter, L., Kuipers, E. J., Spaander, M. C. & Bruno, M. J. 2013. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *Gut*, 62, 1676-83.
- Kawaguchi, G., Sasamoto, R., Abe, E., Ohta, A., Sato, H., Tanaka, K., Maruyama, K., Kaizu, M., Ayukawa, F., Yamana, N., Liu, J., Takeuchi, M., Kobayashi, M. & Aoyama, H. 2015. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer. *Radiat Oncol*, 10, 31.
- Khieu, M. & Mukherjee, S. 2019. Barrett Esophagus [Updated 2019 Mar 25]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan*-Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979/>
- Koop, H., Fuchs, K. H., Labenz, J., Lynen Jansen, P., Messmann, H., Miehke, S., Schepp, W., Wenzl, T. G. & Mitarbeiter Der, L. 2014. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):AWMF Register Nr. 021-013. *Z Gastroenterol*, 52, 1299-346.

- Kothari, S. & Kaul, V. 2015. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection for Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus-related Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am*, 44, 317-35.
- Krishnamoorthi, R., Singh, S., Ragunathan, K., D, A. K., K, K. W. & P, G. I. 2016. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc*, 83, 1090-1106.e3.
- Künzli, H. T., Van Berge Henegouwen, M., Gisbertz, S., Seldenrijk, C., Kuijpers, K., Bergman, J., Wiezer, M. & Weusten, B. 2016. Thoracoscopic dissection of esophageal lymph nodes without esophagectomy is feasible in human cadavers and safe in a porcine survival study. *Dis Esophagus*, 29, 649-55.
- Labenz, J., Koop, H., Tannapfel, A., Kiesslich, R. & Holscher, A. H. 2015. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 224-33; quiz 234.
- Leers, J. M., Demeester, S. R., Oezcelik, A., Klipfel, N., Ayazi, S., Abate, E., Zehetner, J., Lipham, J. C., Chan, L., Hagen, J. A. & Demeester, T. R. 2011. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg*, 253, 271-8.
- Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R. & Steele, R. J. 2002. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*, 89, 845-60.
- Manner, H., May, A., Miehlke, S., Dertinger, S., Wigglinghaus, B., Schimming, W., Kramer, W., Niemann, G., Stolte, M. & Ell, C. 2006. Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. *Am J Gastroenterol*, 101, 1762-9.
- Manner, H., Pech, O., Heldmann, Y., May, A., Pauthner, M., Lorenz, D., Fisseler-Eckhoff, A., Stolte, M., Vieth, M. & Ell, C. 2015. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc*, 29, 1888-96.
- Manner, H., Pech, O., Heldmann, Y., May, A., Pohl, J., Behrens, A., Gossner, L., Stolte, M., Vieth, M. & Ell, C. 2013. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 630-5; quiz e45.
- Manner, H., Wetzka, J., May, A., Pauthner, M., Pech, O., Fisseler-Eckhoff, A., Stolte, M., Vieth, M., Lorenz, D. & Ell, C. 2017. Early-stage adenocarcinoma of the esophagus with mid to deep submucosal invasion (pT1b sm2-3): the frequency of lymph-node metastasis depends on macroscopic and histological risk patterns. *Dis Esophagus*, 30, 1-11.
- May, A., Gossner, L., Pech, O., Fritz, A., Gunter, E., Mayer, G., Muller, H., Seitz, G., Vieth, M., Stolte, M. & Ell, C. 2002. Local endoscopic therapy for

intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14, 1085-91.

- Naini, B. V., Souza, R. F. & Odze, R. D. 2016. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol*, 40, e45-66.
- Neuhaus, H. 2016. Prevention of strictures after endoscopic resection of esophageal neoplasia. *Gastrointest Endosc*, 84, 614-7.
- Neuhaus, H., Terheggen, G., Rutz, E. M., Vieth, M. & Schumacher, B. 2012. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 44, 1105-13.
- Ning, B., Abdelfatah, M. M. & Othman, M. O. 2017. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg*, 6, 88-98.
- Ong, C. A., Lao-Sirieix, P. & Fitzgerald, R. C. 2010. Biomarkers in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: predictors of progression and prognosis. *World J Gastroenterol*, 16, 5669-81.
- Orman, E. S., Li, N. & Shaheen, N. J. 2013. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1245-55.
- Ortiz-Fernández-Sordo, J., Parra-Blanco, A., García-Varona, A., Rodríguez-Peláez, M., Madrigal-Hoyos, E., Waxman, I. & Rodrigo, L. 2011. Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia. *World J Gastrointest Endosc*, 3, 171-82.
- Pech, O., Bollschweiler, E., Manner, H., Leers, J., Ell, C. & Holscher, A. H. 2011. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*, 254, 67-72.
- Pech, O., May, A., Manner, H., Behrens, A., Pohl, J., Weferling, M., Hartmann, U., Manner, N., Huijsmans, J., Gossner, L., Rabenstein, T., Vieth, M., Stolte, M. & Ell, C. 2014. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 146, 652-660.e1.
- Peter, S. & Mönkemüller, K. 2015. Ablative Endoscopic Therapies for Barrett's-Esophagus-Related Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am*, 44, 337-53.
- Phoa, K. N., Pouw, R. E., Bisschops, R., Pech, O., Ragunath, K., Weusten, B. L., Schumacher, B., Rembacken, B., Meining, A., Messmann, H., Schoon, E. J., Gossner, L., Mannath, J., Seldenrijk, C. A., Visser, M., Lerut, T., Seewald, S., Ten Kate, F. J., Ell, C., Neuhaus, H. & Bergman, J. J. 2016. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut*, 65, 555-62.

- Porschen, R., Buck, A., Fischbach, W., Gockel, I., Gorling, U., Grenacher, L., Hollerbach, S., Holscher, A., Korber, J., Messmann, H., Meyer, H. J., Miehke, S., Mohler, M., Nothlings, U., Pech, U., Schmidberger, H., Schmidt, M., Stahl, M., Stuschke, M., Thuss-Patience, P., Trojan, J., Vanhoefer, U., Weimann, A., Wenz, F. & Wullstein, C. 2015. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0 - September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL). *Z Gastroenterol*, 53, 1288-347.
- Prasad, G. A., Wu, T. T., Wigle, D. A., Buttar, N. S., Wongkeesong, L. M., Dunagan, K. T., Lutzke, L. S., Borkenhagen, L. S. & Wang, K. K. 2009. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*, 137, 815-823.
- Rastogi, A., Puli, S., El-Serag, H. B., Bansal, A., Wani, S. & Sharma, P. 2008. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 67, 394-8.
- Rice, T. W. 1999. Commentary: Esophageal carcinoma confined to the wall—the need for immediate definitive therapy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 117, 26-27.
- Ronkainen, J., Aro, P., Storskrubb, T., Johansson, S. E., Lind, T., Bolling-Sternevald, E., Vieth, M., Stolte, M., Talley, N. J. & Agreus, L. 2005. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*, 129, 1825-31.
- Rösch, T., Manner, H., May, A., Knabe, M., Schachschal, G., Ehlken, H., Neuhaus, H., Beyna, T., Kandler, J., Bergman, J., Weusten, B. L., Pech, O., Faiss, S., Anders, M. & Ell, C. 2018. Multicenter feasibility study of combined injection and argon plasma coagulation (hybrid-apc) in the ablation therapy of neoplastic barrett esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87, AB82.
- Rubenstein, J. H., Scheiman, J. M., Sadeghi, S., Whiteman, D. & Inadomi, J. M. 2011. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol*, 106, 254-60.
- Rubenstein, J. H. & Taylor, J. B. 2010. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 32, 1222-7.
- Runge, T. M., Abrams, J. A. & Shaheen, N. J. 2015. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology clinics of North America*, 44, 203-231.
- Russo, A., Bronte, G., Cabibi, D., Bazan, V., Cicero, G., Bertani, A., Rizzo, S. & Fiorentino, E. 2013. The molecular changes driving the carcinogenesis in Barrett's esophagus: which came first, the chicken or the egg? *Crit Rev Oncol Hematol*, 86, 278-89.

- Schlemper, R. J., Riddell, R. H., Kato, Y., Borchard, F., Cooper, H. S., Dawsey, S. M., Dixon, M. F., Fenoglio-Preiser, C. M., Flejou, J. F., Geboes, K., Hattori, T., Hirota, T., Itabashi, M., Iwafuchi, M., Iwashita, A., Kim, Y. I., Kirchner, T., Klimpfinger, M., Koike, M., Lauwers, G. Y., Lewin, K. J., Oberhuber, G., Offner, F., Price, A. B., Rubio, C. A., Shimizu, M., Shimoda, T., Sipponen, P., Solcia, E., Stolte, M., Watanabe, H. & Yamabe, H. 2000. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*, 47, 251-5.
- Schölvinck, D., Künzli, H., Meijer, S., Seldenrijk, K., Van Berge Henegouwen, M., Bergman, J. & Weusten, B. 2016. Management of patients with T1b esophageal adenocarcinoma: a retrospective cohort study on patient management and risk of metastatic disease. *Surg Endosc*, 30, 4102-13.
- Sessler, D. I. & Imrey, P. B. 2015. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg*, 121, 1034-42.
- Shaheen, N. J., Falk, G. W., Iyer, P. G., Gerson, L. B. & American College Of, G. 2016. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*, 111, 30-50; quiz 51.
- Sharma, P., Dent, J., Armstrong, D., Bergman, J. J., Gossner, L., Hoshihara, Y., Jankowski, J. A., Junghard, O., Lundell, L., Tytgat, G. N. & Vieth, M. 2006. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*, 131, 1392-9.
- Singh, S., Manickam, P., Amin, A. V., Samala, N., Schouten, L. J., Iyer, P. G. & Desai, T. K. 2014. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 79, 897-909 e4; quiz 983 e1, 983 e3.
- Singh, S., Sharma, A. N., Murad, M. H., Buttar, N. S., El-Serag, H. B., Katzka, D. A. & Iyer, P. G. 2013. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1399-1412.e7.
- Singh, T., Sanaka, M. R. & Thota, P. N. 2018. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal cancer: Where do we go from here? *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 10, 165-174.
- Spechler, S. J. 2013. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *Jama*, 310, 627-36.
- Spechler, S. J., Fitzgerald, R. C., Prasad, G. A. & Wang, K. K. 2010. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 138, 854-69.
- Spechler, S. J. & Souza, R. F. 2014. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 371, 836-45.

- Stolte, M., Kirtil, T., Oellig, F., Vogel, C., Mueller, H., May, A., Ell, C. & Wittenberg, R. 2010. The pattern of invasion of early carcinomas in Barrett's esophagus is dependent on the depth of infiltration. *Pathol Res Pract*, 206, 300-4.
- Takahashi, C., Shridhar, R., Huston, J. & Meredith, K. 2018. Esophagectomy from then to now. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 9, 903-909.
- Takeshita, K., Tani, M., Inoue, H., Saeki, I., Hayashi, S., Honda, T., Kando, F., Saito, N. & Endo, M. 1997. Endoscopic treatment of early oesophageal or gastric cancer. *Gut*, 40, 123-127.
- Takubo, K., Sasajima, K., Yamashita, K., Tanaka, Y. & Fujita, K. 1991. Double muscularis mucosae in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*, 22, 1158-61.
- Takubo, K., Vieth, M., Aida, J., Matsutani, T., Hagiwara, N., Iwakiri, K., Kumagai, Y., Hongo, M., Hoshihara, Y. & Arai, T. 2014. Histopathological diagnosis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Dig Endosc*, 26, 322-30.
- Taylor, J. B. & Rubenstein, J. H. 2010. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 105, 1729, 1730-7; quiz 1738.
- Terheggen, G., Horn, E. M., Vieth, M., Gabbert, H., Enderle, M., Neugebauer, A., Schumacher, B. & Neuhaus, H. 2017. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*, 66, 783-793.
- Vakil, N., Van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J. & Jones, R. 2006. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 101, 1900-20; quiz 1943.
- Verbeek, R. E., Spittuler, L. F., Peute, A., Van Oijen, M. G., Ten Kate, F. J., Vermeijden, J. R., Oberndorff, A., Van Baal, J. W. & Siersema, P. D. 2014. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12, 1656-63.e1.
- Welsch, U., Deller, T. & Kummer, W. 2014. *Lehrbuch Histologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer.
- Wittekind, C. & Meyer, H.-J. 2010. *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim, Wiley-Blackwell.
- Yang, D., Coman, R. M., Kahaleh, M., Waxman, I., Wang, A. Y., Sethi, A., Shah, A. R. & Draganov, P. V. 2017. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc*, 86, 600-607.
- Yang, D., Zou, F., Xiong, S., Forde, J. J., Wang, Y. & Draganov, P. V. 2018. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 87, 1383-1393.

11. Anhang

Tabelle 19: Histologie und Verlauf der Patienten mit Ösophagektomie nach EMR

Histologie des EMR-Präparats	R	Histologie des OP-Präparats	Indikation, Komplikationen
T1b sm1 L0 G3	R0	Kein Tumor, N0	Verlängerte Beatmung
T1b sm1 L1 G3	R0	T1a N0 R0 (synchroner Tumor)	Anastomoseninsuffizienz
T1a m3 L0 G1	R0	1 mm Tumorherd, HGIN, N0 R0	OP bei multifokalen Tumoren Pneumonie
T1a m3 L0 G1	R0	OP auswärts	OP bei multifokalen Tumoren
T1a m3 L0 G1	R0	T1a N0 R0	OP bei multifokalen Tumoren
T1a m3 L1 G3	R0	Kein Tumor, N0	LAE, Anastomosenstenose
T1a m3 G1 L0	R0	T2 N1	OP nach Rezidiv (zuvor LAD: N0) Lungenteilresektion (Luftleck)
T1a m3 G1 L0	R0	T1a N0 R0	OP nach Rezidiv
T1a m3 G1 L0	R0	OP auswärts	OP nach Rezidiv
T1a m3 G1 L0	R0	T1a N0 R0	OP nach Rezidiv
T1a m3 G1 L0	R0	HGIN	OP nach Rezidiv Tod nach Operation (Sepsis bei Anastomoseninsuffizienz)
T1b sm1 G3 L0	R1	T1a N0 R0	LAE, Pneumonie
T1b sm1 G1 L1	R1	T2 N0 R0	Anastomoseninsuffizienz
T1a m3 G1 L0	R1	T1a N0 R0	langer Intensivverlauf
T1b sm1 G2 L0	R1	Fok. Metaplasie, N0	
T1b sm1 G2 L0	R1	HGIN N1 (1/13) R0	
T1a m4 L0 G2	R1	T1a N0 R0	Sepsis
T1b sm1 L0 G2	R1	Metaplasie N0	Anastomoseninsuffizienz
T1b sm1 L0 G1	R1	T2 N0 R0	Galleleckage, Re-Operation
T1b sm2 L0 G2	R1 (lat.)	Keine Metaplasie	
T1b sm1 L0 G2	R1	Metaplasie N0	
T1a m4 L0 G2	R1	T1b R0 N0	Cerebrale Ischämie
T1b sm1 L0 G3	R1	T1b N0 R0	
T1a m3 L1 G3	R1 (lat.)	Metaplasie N0	Sepsis
T1a m3 L0 G2	R1	LGIN N0	
T1a m3 L0 G1	R1 (bas.)	T1b G2 N0	OP nach Rezidiv
T1a m2 G2 L0	„Rd“ lat.	HGIN Kein Tumor	
T1a m3 G1 L0	„Rd“ bas.	HGIN T1a G2 N0 R0	Pneumonie, Tracheotomie

T1b sm1 L0 G2	Rx	HGIN N0 R0	Anastomoseninsuffizienz
T1b sm1 L0 G2	Rx	pT1a N0 R0	
T1b sm1 L0 G2	Rx	pT1b N0 R0	Anastomoseninsuffizienz Reversion mit Lungenteilresektion
HGIN	R0	HGIN N0 R0	OP bei multiplen HGIN Anastomosenstenose

Tabelle 20: Histologie und Verlauf der Patienten mit Ösophagektomie nach ESD

Histologie des ESD-Präparats	R	Histologie des OP-Präparats	Indikation, Komplikationen
T1b sm3 G3 L1	R1 basal	T3 N2 R0	
T1a m3 G2 L0	R1 basal	T1b N1 R0	
T1b sm1 G1 L1	R1 basal	kein Tumor, N0	Tod infolge Komplikationen
T1b sm1 G3 L0	R0	Fokale Metaplasie, N0	Galleleckage, Re-Operation
T1a m3 G3 L0	R0	Kein Tumor, N0	
T1a m3 G2 L1	R0	T1a N0 R0	Operation nach N1 in lap.LAD
T1b >sm1 G3 L1	R0	kein Tumor N0	Pneumonie, LAE, Sepsis
T1b sm3 G2	R0	Kein Tumor, N0	
T1b sm1 G3	R0	T1a N0 R0	Operation nach Dysplasienachweis in erster Kontrolle, zuvor LAD mit N0
T1a m3 G2 L0	Rd: HGIN lat.	T1a N0 R0	
T1b sm1 G3 L1	Rd: HGIN lat.	HGIN, N1 R0	
T1a m3 G3 L0	Rd: HGIN lat.	Kein Tumor N0 R0	Reversions-Operation
T1a m2 G1 L0	Rd: HGIN lat.	T1a N0 R0	Reversion bei Stenose

Tabelle 21: Histologie und klinischer Verlauf der Rezidive

Re- sektion	Histologie	Rezidiv (Monate /Biopsie)	Behandlung	Verlauf
Karzinom-Rezidive				
EMR 2.EMR	T1a m3, G1 R0 T1b sm1, G2 Rx	10 Mon., Karzinom	OP: T2 N1 G2 L1	
EMR	T1am3 G1 R0	73 Mon., Karzinom	ESD: T1a m2, G2 R0	(Noch) Keine Kontrolle nach 2. ESD
ESD	T1b sm1, G2 „Rd“	11 Mon. Karzinom	ESD: T1a m2, G2 „Rd“, RFA	Dysplasiefrei (9 Mon.)
ESD	T1b sm1, G3 „Rx“	6 Mon. Karzinom	OP-Ablehnung bei Multimorbidität,	CT: min. T2, keine Infiltration
EMR	T1a m3, G1 R0	12 Mon, Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0,	Dysplasiefrei (42 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	10 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0 OP: Metaplasie	Rezidiv nach OP (13 Mon.): erneute Operation
EMR	T1a m3, G1 R0	6 Mon. Karzinom	OP auswärts	
EMR	T1b sm1, G3 R0	8 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0	Dysplasiefrei (59 Mon.)
EMR	T1a m3, G3 R0	13 Mon., Karzinom	EMR: keine Metaplasie	Dysplasiefrei (5 Monate)
EMR 2. EMR LAD	T1a m3, G3 R0 T1a, m3, G1 R0 N0 (0/18)	7 Mon., Karzinom	Keine erneute EMR möglich	OP-Indikation, Lost-to-Follow-Up
EMR	T1a m3, G1 R0	10 Mon. HGIN (Übergang Karzinom)	EMR: LGIN, erneuter HGIN nach 3 Mon.	OP bei multifokalem Befall: T1a m3, G1 R0 N0
EMR 2.EMR	T1a m3, G1 R1 T1a m3, G1 „Rx“	10 Mon., Karzinom	OP: T1b sm1, G2 R0 N0	
ESD	T1am3 G3 „Rd“	12 Mon. Karzinom	APC, abwartende Therapie KI OP	Größenprogredient (Follow-Up: 18 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	11 Mon., HGIN	EMR: T1a m2, G2 „Rd „ Operation bei multifokalem Befall: HGIN	Tod infolge Operationskomplikation
HGIN-Rezidive				
EMR	Metaplasie (zuvor biop. HGIN)	12 Mon., HGIN	EMR: HGIN, ESD: HGIN (1 Mon. später)	Dysplasiefrei
EMR 2.EMR	HGIN (biop. Ca) HGIN	38 Mon., HGIN	APC	Zuvor Barrettfrei, noch in Therapie
EMR	T1a m3, G1 R0	8 Mon., HGIN	EMR: HGIN	Dysplasiefrei (36 Mon.,)
ESD	HGIN	19 Mon. HGIN	EMR: HGIN	Dysplasiefrei (10 Mon.,)

EMR 2.EMR	T1am3 G1 R0 T1a m1 R0	8 Mon., Zufallsbefund während APC	EMR: HGIN (Polyp)	Dysplasiefrei (32 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	49 Mon., HGIN	EMR: Metaplasie	Dysplasiefrei (6 Monate)
EMR	T1a m3, G1 R0	8 Mon., HGIN	EMR: LGIN	Dysplasiefrei (9 Mon.)
EMR	LGIN (biop. HGIN)	24 Mon., HGIN	EMR: Metaplasie	Dysplasiefrei (28 Mon.)
ESD	T1am3 G1 R0	73 Mon., HGIN	ESD: LGIN	Dysplasiefrei (5 Monate)

Tabelle 22: Frührezidive (<6 Mon.) nach vorheriger R0-Resektion

Re- sektion	Histologie	Rezidiv (Monate/ Art)	Behandlung	Weiterer Verlauf
ESD	T1b sm1 G1 R0 LAD: N0	3 Mon., Karzinom	OP: T1a, G1 R0 N0	
OP	T1 R0 N0	4 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0	Dysplasiefrei (10 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	2 Mon., Karzinom	OP-Ablehnung	
EMR	T1a m3, G1 R0	3 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0 3. EMR: HGIN	Dysplasiefrei (29 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	3 Mon., HGIN	EMR: HGIN,	Dysplasiefrei (13 Mon.)
ESD	T1a m3, G1 R0	3 Mon., HGIN	EMR: HGIN 3. EMR: HGIN	Dysplasiefrei (28 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	3 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0 3. EMR: Metaplasie	Dysplasiefrei (7 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	3 Mon., Karzinom	EMR: T1a m3, G1 R0	Dysplasiefrei (37 Mon.)
EMR	T1a m3, G1 R0	5 Mon., Karzinom	OP: T1a R0 N0	
EMR	T1a m3, G1 R0	3 Mon., HGIN	APC	Dysplasiefrei (22 Mon.)

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Promotion unterstützt haben:

Zunächst möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Rösch für die Möglichkeit, diese Arbeit durchzuführen und für die freundliche Überlassung dieses spannenden und innovativen Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hanno Ehlken für die ausgezeichnete Unterstützung während der gesamten Zeit. Mit konstruktivem Rat stand er jederzeit bei Problemen und Fragen zur Verfügung. Vielen Dank zudem für die Korrekturen und Hilfestellungen bei der Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei den anderen Doktoranden der Endoskopie für die stets reibungslose Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bedanken.

Ein weiterer ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht und mich jederzeit auf diesem Weg unterstützt haben. Zudem danke ich meinen Freunden und Kommilitonen für die Unterstützung während dieser Zeit.

13. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

14. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 12.12.2019

Unterschrift: