

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Endoskopische Resektion von Rezidiven nach Barrett-Frühkarzinom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Avshalom Yesha Dvir
aus Ashkelon (Israel)

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Überblick	4
1.2 Fragestellung	7
1.3 Ziel	7
2 Literaturdiskussion	8
2.1 Anatomie des Ösophagus	8
2.2 Refluxkrankheit, Barrettösophagus und Barrett-Frühkarzinom	9
2.3 Aktueller Stand zur endoskopischen Therapie des Barrettfrühkarzinoms und seiner Rezidive	14
3 Material und Methoden	20
3.1 Datenquellen	20
3.2 Patienten und Evaluationsparameter	21
3.3 Diagnostik und Therapie bei V.a. Rezidiv eines Barrettfrühkarzinoms	22
3.4 Histologische Beurteilung	25
3.5 Definition einer kompletten Remission und Patientennachbeobachtung nach endoskopischer Resektion	25
3.6 Auswertung und Statistik	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Patientenübersicht zu Barrettfrühkarzinom-Rezidiven	27
4.2 Therapieerfolg der endoskopischen Resektion (Effektivität)	32
4.3 Komplikationen der endoskopischen Resektion (Sicherheit)	34
4.4 Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung	35
4.5 Lokalisation der Rezidive im Barrettsegment	38
4.6 Gewählte endoskopische Resektionstechniken	40
4.7 Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung	41
5 Diskussion	43
5.1 Überblick	43
5.2 Effektivität der endoskopischen Resektion von Rezidiven	47
5.3 Sicherheit der endoskopischen Resektion von Rezidiven	48
5.4 Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung nach Barrettfrühkarzinom	49
5.5 Histologische Charakteristika	51
6 Schwäche dieser Dissertation	52
7 Zusammenfassung	53
7.1 Hintergrund	53
7.2 Methoden	53

7.3	Ergebnisse	54
7.4	Schlussfolgerung	55
	Literatur	56
	Anhang	62
	Danksagung	63
	Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AZ	Allgemeinzustand
APC	Argon-Plasma-Koagulation
BE	Barrettösophagus
BFK	Barrettfrühkarzinom
BMI	Body Mass Index, Körpermassenindex
CE	Chromoendoskopie
ER	Endoskopische Resektion
EK	Expertenkonsens
EZ	Ernährungszustand
Ca	Carcinom/Karzinom
CT	Computertomographie
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
EMR-cap, EMR-C	Endoskopische Mukosaresektion in Kappentechnik
EMR-ligation, EMR-L	Endoskopische Mukosaresektion in Ligaturtechnik
EUS	Endoskopischer Ultraschall, Endosonographie
FU	Follow-Up, Nachbeobachtung
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HGIN	High-grade (hochgradige) intraepitheliale Neoplasie
HSK	Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
LGIN	Low-grade (niedriggradige) intraepitheliale Neoplasie
m	mukosal; auf die Mukosa begrenzt
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖR	chirurgische Ösophagusresektion
OP	Operation
SD	Standardabweichung
V. a.	Verdacht auf

1 Einleitung

1.1 Überblick

Im Vordergrund der bösartigen Erkrankungen der Speiseröhre stehen zwei Arten von Neoplasien: Das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. Dabei gehört das Adenokarzinom in der westlichen Welt zu den Tumorerkrankungen mit der höchsten Steigerungsrate (1-2).

Diese Tumorerkrankung entsteht in der Regel auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus. Charakteristisch für diesen Barrett-Ösophagus ist die Transformation des Plattenepithels in dünn darmähnliches Zylinderepithel. Jene manifestiert sich später als intestinale Metaplasie (3). Als Grundlage dieser Veränderung wird die Exposition des distalen Ösophagus mit refluierendem Magensaft angenommen. Die hierdurch verursachte Ösophagitis kann zu DNS-Schäden führen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Entartung der Zellen (3).

Das Ösophaguskarzinom stellt für viele klinische Fachrichtungen eine Herausforderung dar, da allein durch die anatomische Lage viele Nachbarorgane in Mitleidenschaft gezogen werden können. Dies führt zu einer nötigen fachlichen Vernetzung der unterschiedlichen medizinischen Fachkompetenzen bezüglich der Diagnostik und Therapie. (1-2,4)

Die Therapieentscheidung sollte heutzutage in sogenannten Tumorboards gefällt werden. Bei Adenokarzinomen, die auf Mukosa oder Submukosa begrenzt sind, handelt es sich definitionsgemäß um Frühkarzinome (Tumorstadium pT1a/b) (5). Da sich diese Frühkarzinome auf dem Boden eines Barrettösophagus entwickeln, können sie auch als Barrettfrühkarzinome (BFK) bezeichnet werden.

Ein Frühkarzinom kann dann kurativ endoskopisch, also organerhaltend, therapiert werden, wenn durch histologische Kriterien davon ausgegangen werden kann, dass das Risiko einer stattgehabten Lymphknotenmetastasierung sehr gering ist (1,6).

Bei größeren Läsionen wird eine OP, in der Regel in Form einer radikalen Ösophagusresektion mit Lymphknotendissektion, durchgeführt. Bei ausgeprägtem Lokalbefund oder befallenen Lymphknoten wird diese ergänzt durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie. Im metastasierten Tumorstadium wird ein palliatives Therapiekonzept gewählt (1, 2,7). Da

das Adenokarzinom des Ösophagus eine steigende Inzidenz aufweist, besteht großes Interesse an Daten zu effektiven Therapieformen mit zugleich möglichst geringer Invasivität.

Diesbezüglich konnte sich in den letzten zwei Jahrzehnten die endoskopische Resektion (ER) weithin etablieren. Die ER stellt eine organerhaltende Therapieform dar, da im Rahmen der lokalen Abtragung des Tumorgewebes nur Mukosa und die größten Anteile der Submukosa aus der Ösophaguswandung herausgeschält werden. Die Muskularis propria und die Adventitia werden geschont.

Der frühere Standard für die kurative Entfernung von BFK war die Ösophagusresektion (ÖR) mit Lymphknotendissektion. Bei der ÖR muss jedoch selbst an erfahrenen, sogenannten „High-Volume“-Zentren mit einer Mortalität von 2-5% und einer Morbidität zwischen 20-50% gerechnet werden (8). Selbst die minimalinvasive operative Intervention (thorakoskopisches bzw. laparoskopisches Vorgehen) war in verschiedenen Studien mit einer Morbidität von 6,4% und einer Komplikationsrate von 38,2% behaftet (9, 10,11). Daher stellte die ER einen Quantensprung in der Therapie der Frühkarzinome des Ösophagus dar.

Grundlage für eine endoskopische Therapie in kurativer Intention, also mit dem Ziel der Patientenheilung, ist allerdings, dass die Karzinome in einem sehr frühen Stadium erkannt werden, so dass die Wahrscheinlichkeit einer stattgehabten Lymphknotenmetastasierung noch sehr gering ist. Ansonsten ist weiterhin die ÖR die Therapie der Wahl. Somit ergänzen sich ER und ÖR im klinischen Alltag eher, als dass sie Konkurrenzverfahren darstellen.

Durch die steigende Fortentwicklung der Endoskopiertechnik und einer erhöhten Wachsamkeit der Endoskopiker für Neoplasien im Barrettösophagus kann mehr und mehr Patienten ein operatives Vorgehen erspart werden, da Karzinome sehr frühzeitig erkannt werden. Aufgrund der überzeugenden Datenlage wurde die endoskopische Therapie von BFK in nationale und internationale Leitlinien aufgenommen (1, 6, 7,12-19).

Gegenüber dem früheren Standard des operativen Vorgehens bei BFK hat die endoskopische Therapie den Nachteil, dass BFK-Rezidive in 3-30% der Patienten, je nach gewählter primärer endoskopischer Behandlungsstrategie, auftreten (20) und somit eine Fortsetzung der Therapie erforderlich wird. Daher werden die Patienten

nach ER in regelmäßigen Abständen endoskopisch kontrolliert. Ein Rezidiv liegt vor, wenn histologisch eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIN) oder ein Karzinom (Ca) nachgewiesen werden kann (6).

Die oben beschriebene geringstmögliche Rezidivrate von 3% lässt sich erreichen, wenn nach ER von Frühkarzinomen das verbliebene Barrettsegment konsequent thermisch ablatiert wird, so dass nicht im Randbereich der ehemaligen Abtragungsstelle oder an einer anderen Stelle im Barrettsegment neuerliche Neoplasien entstehen oder bisher unerkannt verbleiben können. Daher stellt die Kombination aus ER und Ablation nun den weithin anerkannten Therapiestandard für BFK dar (12, 20). Mögliche Ablationstechniken für den Rest-Barrettösophagus stellen hierbei die Argon-Plasma-Koagulation (APC), die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die neuere Ablationstechnik der Hybrid-APC dar (20-23). Die Kombination aus ER und Ablation für die Therapie von BFK ermöglicht somit eine hohe Therapieeffektivität und geringe Rezidivrate.

Während sich die ER zur Primärtherapie von BFK als effektiv und sicher erwiesen hat, ist die Datenlage zur endoskopischen Therapie von Rezidiven nach erfolgter ER noch begrenzt (6, 7, 24, 25). Auch gibt es nur wenige Daten zur gewählten Resektionstechnik in diesen Fällen, der Lokalisation der Rezidive im ehemaligen Barrettsegment sowie den histologischen Ergebnissen der endoskopischen Resektion. In den bisherigen Patientenserien zur endoskopischen BFK-Therapie war die Nachbeobachtungsdauer zumeist auf 2-5 Jahre begrenzt, so dass Serien mit einem längerem Follow-Up (FU) wünschenswert sind (6, 7, 16, 17).

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich anhand einer Patientenserie mit V.a. Barrettfrühkarzinomrezidiv und einer erneuten endoskopischen Therapie tiefergehend mit dieser Thematik.

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Das generische Maskulinum wird vorwiegend verwendet, wobei alle Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den folgenden Fragen:

Wie häufig wurde der V.a. ein BFK-Rezidiv in einem Gesamtkollektiv von BFK-Patienten gestellt? Wie häufig hat sich der V.a. ein BFK-Rezidiv bestätigt?

Lassen sich Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven nach BFK identifizieren (Alter und Geschlechtsverteilung, Barrettlänge, Herniengröße, Merkmale der Vortherapie inklusive erfolgter Ablationsbehandlung des Restbarretts)?

In welcher Zeitspanne nach der endoskopischen Primärtherapie von Frühkarzinomen treten die Rezidive auf?

An welcher Lokalisation im ehemaligen Barrettsegment werden Rezidive nach BFK beobachtet?

Welche endoskopischen Resektionstechniken werden zur Abtragung von Rezidiven verwendet?

Welche histologischen Charakteristika weisen die BFK-Rezidive auf, auch bzgl. der kompletten Resektion?

Welche Komplikationen treten bei der ER von BFK-Rezidiven auf?

Wie ist der Therapieerfolg (komplette Remission) der ER für BFK während der Nachbeobachtung?

Zur Bearbeitung dieser Fragen wurden Daten von Patienten, die in einem 22-Monats-Zeitraum aufgrund des V.a. ein Rezidiv nach endoskopischer Therapie eines BFK endoskopisch behandelt wurden, ausgewertet.

1.3 Ziel

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der oben aufgeführten Fragestellungen Charakteristika von Rezidivläsionen nach Barrett-Frühkarzinom herauszuarbeiten und die Wertigkeit der endoskopischen Therapie für diese Rezidive zu ermitteln.

2 Literaturdiskussion

2.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus, zu Deutsch die Speiseröhre, ist ein 25-30 cm langer, elastischer und verformbarer Muskelschlauch. Während der embryonalen Entwicklung bilden sich Epithel und Drüsen des Ösophagus ab der vierten Woche aus dem Entoderm des Vorderdarms aus. Das Bindegewebe und die Muskulatur entstehen aus dem umgebenden Mesoderm (26).

Makroskopisch gliedert sich der Ösophagus in drei Teile, der pars cervicalis, der pars thoracica und der pars abdominalis. Die pars cervicalis des Ösophagus ist 5-8 cm lang und schließt sich an den Pharynx an. In diesem Bereich liegt der Ösophagus hinter der Trachea und direkt vor der Halswirbelsäule (26). Die pars thoracica ist mit 16 cm der längste Anteil. Dieser Teil des Ösophagus entfernt sich zunehmend von der Wirbelsäule. Er verläuft rechts der Aorta. Dabei überkreuzt der Aortenbogen den Ösophagus und engt diesen ein. Im thorakalen Bereich ist das Lumen des Ösophagus auf Grund des Unterdrucks meist offen (26). Die pars abdominalis des Ösophagus ist 1-4 cm lang. Sie erstreckt sich vom Durchtritt durch den Hiatus oesophageus bis zur Kardia, dem Mageneingang.

Makroskopisch kann der Schleimhautübergang vom Ösophagus zum Magen bei der ÖGD als eine gezackte Linie, die sogenannte Z-Linie, gesehen werden. Die Bedeutung der Z-Linie ist klinisch relevant, denn im Rahmen der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD= kann es zu einer Umwandlung der Schleimhaut in eine Barrettmukosa kommen (10).

Regulär erfolgt der untere Verschluss im Ösophagus über mehrere Mechanismen. Zu diesen gehören die spiralförmig angeordneten Muskelfasern der Tunica muscularis, die Venenplexus unter der Schleimhaut, der steile Winkel zwischen Mageneingang und Magenfundus (HIS-Winkel), der Tonus der Zwerchfellmuskulatur sowie der Druckgradient zwischen Abdomen und Thorax (26). Bei Versagen dieser Verschlussmechanismen kann es zum Reflux von Magensäure in die Speiseröhre kommen. Dies führt zur Schleimhautreizung, Entzündung und unter Umständen zum Barrett-Ösophagus (26).

Der Wandaufbau in den verschiedenen Schichtungen gleicht im Wesentlichen jener der anderen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (siehe Abbildung 1).

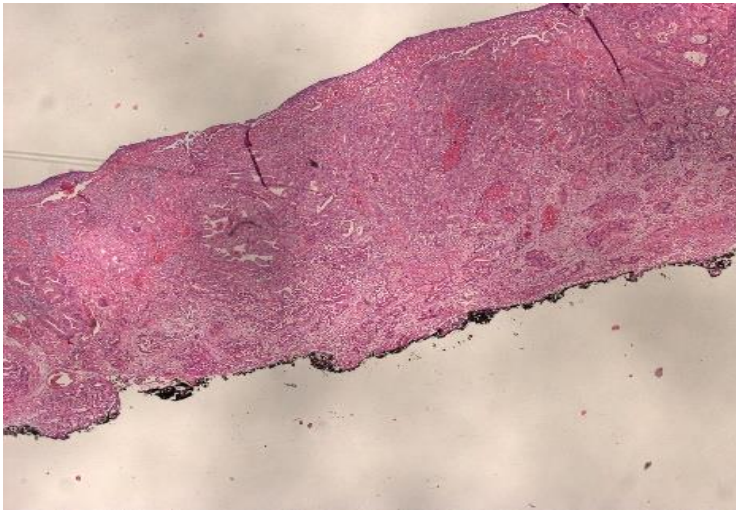


Abbildung 1. Aufbau des Gastrointestinaltrakts und Barrettösophagus. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. M. Vieth (Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth GmbH)

Die innerste Schicht der Ösophaguswand ist die Mukosa. Sie besteht – es sei denn, es liegt ein Barrettösophagus vor - aus mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel, der Lamina propria mit distal schleimbildenden Drüsen sowie der Muscularis mucosae mit längsverlaufenden glatten Muskelzellen. Die Submukosa ist die nächst tiefere Schicht. Sie ist reich an vor allem venösen Gefäßen. Außen schließt sich die Tunica muscularis an. Die Tunica muscularis besteht im oberen Abschnitt des Ösophagus aus quergestreifter Skelettmuskulatur. Anschließend folgt ein Bereich, in dem sowohl Skelett- und glatte Muskulatur vorhanden sind. Die untere Hälfte besteht alleinig aus glatter Muskulatur. Die Tunica serosa / Tunica adventitia als äußerste Schicht zum Mediastinum hin wird von flachem bis kubischem Epithel bedeckt, dem Mesothel (27).

2.2 Refluxkrankheit, Barrettösophagus und Barrett-Frühkarzinom

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) zeichnet sich durch den chronischen Reflux von Säure aus dem Magen in den Ösophagus aus (4). Dabei kann es zu einer makroskopisch, also im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sichtbaren, Refluxösophagitis kommen.

In den USA als westliches Land beträgt die Lebenszeitprävalenz für eine GERD zwischen 25 und 35%. Das bedeutet im weiteren Sinne, dass Millionen von Menschen auf der ganzen Welt an einer GERD leiden. Zu den bekannten Risikofaktoren an GERD zu erkranken zählen Alter, hoher Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI) sowie das Rauchen (28,29). Pathophysiologisch liegt im Wesentlichen eine Störung des unteren Ösophagussphinkters vor, wie sie beim Vorliegen einer Hiatushernie zu finden ist (26).

Das häufigste Symptom einer GERD ist ein brennendes Gefühl im epigastrischen Winkel und retrosternal, gelegentlich auch mit einer Ausstrahlung nach proximal Richtung Mund. Dies ist Folge des nun sauren Milieus im Ösophagus. Weitere mögliche Symptome sind Schmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Husten und Dysphagie.

Ein zentrales diagnostisches Verfahren für die Diagnosestellung einer Refluxkrankheit ist die ÖGD. Diese eignet sich, um makroskopische Veränderungen einer Refluxösophagitis zu erkennen, das Vorliegen einer Hiatushernie zu detektieren sowie um mögliche Komplikationen, wie die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus, mit entsprechendem Risiko einer malignen Transformation, zu entdecken (28,29). Ein gutes Ansprechen typischer retrosternaler Beschwerden auf eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, sogenannten PPI, spricht ebenfalls für das Vorliegen einer GERD. Daher ist nicht bei jedem Patienten mit Refluxbeschwerden unmittelbar eine ÖGD angezeigt (30).

Bei leichten Formen der säurebedingten Speiseröhrentzündung, der Refluxösophagitis, zeigen sich Rötungen bzw. Erosionen, diese können unter Umständen konfluieren. In der weiteren Entwicklung entstehen ausgedehnte und tiefgreifende Geschwüre bis zu einem peptischen Ulkus, welche zu Stenosen oder zum Barrett-Syndrom führen können (3). Darunter versteht man die Entwicklung von gastralem Drüsenepithel mit intestinalen Becherzellen (Barrett-Mukosa oder Barrett-Ösophagus; BE) als Ersatz des Plattenepithels im unteren Ösophagus. Intraepitheliale Neoplasien können in diesem metaplastischen Zylinderepithel entstehen (4).

Zu unterscheiden sind der langstreckige (long-segment) BE mit > 3cm Ausdehnung, der kurzstreckige (short-segment) BE mit 1-3 cm Ausdehnung und in der neueren Literatur auch der „Ultra-short BE“ mit einer Längsausdehnung von <1cm (31). Allerdings ist beim Ultra-Short BE mit einer sehr geringen Entartungsrate zu rechnen sowie die endoskopische Abgrenzung gegenüber der Z-Linie sehr schwierig, so dass

die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ESGE) die Überwachung von Barrettsegmenten erst ab der Größe ≥ 1 cm empfiehlt (12,31).

Unter Anwendung der sogenannten Prag-Klassifikation lassen sich die zirkuläre und maximale Ausdehnung des Barrettsegments definieren. In Abhängigkeit der Barrettlänge werden aufgrund des unterschiedlichen Risikos einer malignen Entartung verschiedene endoskopische Überwachungsstrategien empfohlen (1, 12, 32).

Über den Zwischenschritt des Barrettösophagus ist die GERD der bedeutendste Risikofaktor für die Ausbildung eines Barrettkarzinoms (30,31). Die Arbeitsgruppe von Hvid-Jensen et al. ermittelte ein Gesamtrisiko für die Entwicklung eines Barrettkarzinoms auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus von 0.12% (33). Die chronische Exposition gegenüber aggressivem Refluktat ist die Hauptursache für die Barrett-Metaplasie, also die Umwandlung normaler Speiseröhrenmukosa in einen BE. Die Schleimhaut durchläuft ständige Entzündungs- und Reparaturprozesse. Das durch den Reflux geschädigte Plattenepithel wandelt sich in ein spezialisiertes, becherzellhaltiges Zylinderepithel um (BE). Diese Zellen stellen eine Präkanzerose für ein Barrett-Adenokarzinom dar, wie es im histologischen Befund in den Abbildungen 2 und 3 zu sehen ist (3).

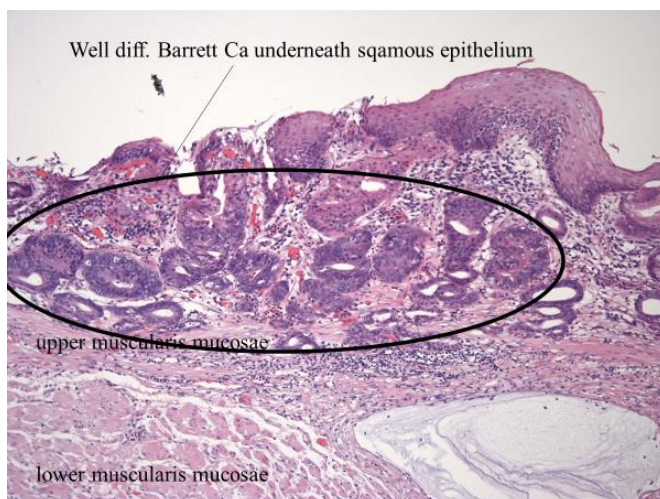


Abbildung 2. Gut differenziertes Barrettkarzinom in einem endoskopischen Resektat, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. M. Vieth (Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth GmbH)

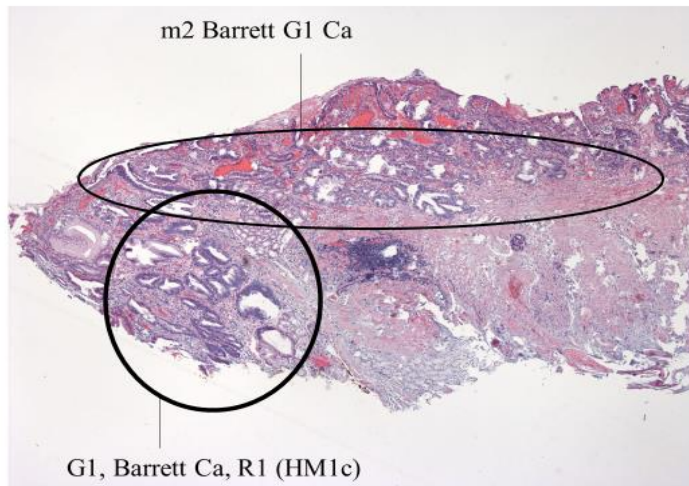


Abbildung 3. Barrettkarzinom G1 m2, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. M. Vieth (Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth GmbH)

Das Lebenszeitrisiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken liegt für Männer bei 0,9% und für Frauen bei 0,3% (2). Das Ösophaguskarzinom macht einen Anteil von 3% aller bösartigen Erkrankungen von Männern und von rund 1% von Frauen aus. Das Barrettkarzinom zeigt eine steigende Inzidenz (34-37). Die Prognose des Ösophaguskarzinoms kann trotz aller medizinischen Fortschritte als relativ schlecht angesehen werden, mit einer 10-Jahresüberlebensrate von etwa 16-17% (1, 38).

Daher ist es für die Patienten wichtig, dass die Ösophaguskarzinome inklusive des Barrettkarzinoms in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Laut Expertenkonsens besitzt die ÖGD mittels hochauflösender Videoendoskopie die höchste Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von Neoplasien im Barrettösophagus (1). In erfahrenen Händen werden zusätzlich zur Standard-ÖGD mit hochauflösender Bildtechnik auch Methoden der Färbeendoskopie (Chromoendoskopie, CE) verwendet. Durch diese lassen sich die neoplastischen Areale im BE leichter detektieren und vom nicht-neoplastisch veränderten BE abgrenzen.

Verfahren der CE sind die Kontrastverstärkung mittels Essigsäure in einer Verdünnung von 1,5%, das Aufsprühen von Indigokarmin, oder auch die computergestützte, „virtuelle“ CE, z.B. mittels Narrow-Band-Imaging (NBI; Fa. Olympus, Hamburg, Deutschland), FICE oder BLI (Fuji Intelligent Chromoendoscopy und Blue Light Imaging; Fa. Fujifilm, Düsseldorf, Deutschland).

In Ergänzung zur Standardendoskopie wird die Entnahme von 4-Quadrantenbiopsien aus dem gesamten Barrettsegment im Abstand von 1-2 cm unter Einbeziehung der Z-Linie empfohlen, um die Ausbeute bei der Detektion von Neplasien zu erhöhen (12). Eine Studie aus der Wiesbadener Arbeitsgruppe konnte jedoch exemplarisch aufzeigen, dass in erfahrenen Händen unter bestimmten Umständen auf die Durchführung der Quadrantenbiopsien verzichtet werden kann. Dieses Vorgehen ist zeit- und somit sedierungssparend für Untersucher und Patienten (39).

Wird bei einem Patienten mittels ÖGD und histologischer Befundbestätigung mittels Biopsie ein Barrettkarzinom diagnostiziert, erfolgt eine weitere Ausbreitungsdiagnostik bezüglich der Neoplasie („Staging“). Zu den hierzu angewandten Verfahren zählen die Endosonographie, die Abdomensonographie, ein CT von Thorax und Abdomen sowie in bestimmten Fällen auch ein PET-CT um Fernmetastasen zu detektieren. Eine diagnostische Laparoskopie kann bei lokal fortgeschrittenen Befunden sinnvoll sein, um eine Peritonealkarzinose auszuschließen (1, 2). Die Prognose des Ösophaguskarzinoms korreliert mit der TNM-Klassifikation (1, 5).

Eine endoskopische Therapie kommt prinzipiell bei den Patienten mit einem BFK in Betracht, wo die Läsion nicht über das obere Drittel der Submukosa hinaus die Ösophaguswand invadiert (pT1b sm1) und histologische Niedrigrisikokriterien bzgl. einer stattgehabten Lymphknotenmetastasierung vorliegen (40). Ein weiteres Ausschlusskriterium für eine endoskopische Therapie wäre das Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen in den Staginguntersuchungen. Dann hätte das endoskopische Vorgehen kein kuratives Ziel, da nicht die gesamte Neoplasie entfernt werden könnte. Bei der histologischen Beurteilung entfernter ösophagealer Neoplasien wird die WHO-Klassifikation eingesetzt (1).

Bei Barrett-Früherkarzinomen, also Adenokarzinomen im BE, die auf die Mukosa bzw. die Submukosa begrenzt sind (pT1a-b), wird die maximale Invasionstiefe des Tumors näher unterteilt in verschiedene Eindringtiefen in die Mukosa (pT1a m1, m2, m3, m4) und Submukosa (pT1b sm1, sm2, sm3). Bei den Submukosatumoren wird die Invasionstiefe mittels pragmatischer Drittelung (sm 1 – oberes Drittel; sm 2 – mittleres Drittel; sm 3 – tiefes Drittel) der resezierten Submukosa und einer Messung in Mikrometern (μm) der Eindringtiefe ermittelt. Eine „beginnende“ Submukosainvasion (sm 1) reicht hierbei bis 500 μm (2,12). Tabelle 1 beschreibt die Aufteilung in verschiedene Invasionstiefen (2).

Kategorie	Charakteristika
T 1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor auf Mukosa begrenzt
m-Typ = T1a	<ul style="list-style-type: none"> • m1: Karzinom begrenzt auf Barrettmukosa • m2: Karzinom infiltriert neugebildete Muscularis mucosae • m3: Karzinom infiltriert ursprüngliche Lamina propria • m4: Karzinom infiltriert ursprüngliche Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
sm-Typ = T1b	<ul style="list-style-type: none"> • sm1: oberes Drittel der Submukosa • sm2: mittleres Drittel der Submukosa • sm3: unteres Drittel der Submukosa

Tabelle 1. Invasionstiefen beim Barrettfrühkarzinom

Bei der histologischen Tumoraufarbeitung wird auch das Grading definiert (gute, mäßige oder schlechte Tumordifferenzierung) sowie das Vorliegen einer Invasion in Lymph- oder Blutgefäße (L- und V-Situation) (1). Nach Erhalt aller Informationen zu den Staginguntersuchungen erfolgt in der Regel eine interdisziplinäre Tumorkonferenz. Zum Beschluss einer stadiengerechten und individuell angepassten Therapie werden auch die Faktoren Komorbidität des Patienten, Ernährungszustand (EZ), Allgemeinzustand (AZ) und Patientenpräferenzen einbezogen (1).

2.3 Aktueller Stand zur endoskopischen Therapie des Barrettfrühkarzinoms und seiner Rezidive

Frühe neoplastische Veränderungen im BE lassen sich, wie in Abschnitt 2.2. aufgeführt, auftrennen in intraepitheliale Neoplasien (low-grade und high-grade) sowie Frühkarzinome, welche die Basalmembran durchschreiten.

Liegt ein BFK vor, so kommt eine endoskopische Therapie bei den Patienten in Betracht, die eine Paris I/II-Läsion im BE aufweisen, und die keinen Anhalt für eine stattgehabte Metastasierung oder ein Einwachsen des Tumors in tiefe Wandschichten des Ösophagus haben. Spätestens bei Infiltration der Muscularis propria (Stadium pT2) sind die Patienten nicht mehr für ein kurativ-endoskopisches Vorgehen geeignet.

Mit Hilfe der endoskopischen Resektion (ER) wird der Tumor abgetragen und anschließend durch einen in der Beurteilung von Frühkarzinomen des Gastrointestinaltrakts erfahrenen Pathologen histologisch beurteilt. Hierbei wird anhand des resezierten Tumors die Invasionstiefe der Neoplasie und die Tumorfreiheit beurteilt. Weitere histologische Informationen betreffen die Tumordifferenzierung (Grading) und die Invasion in Lymph- oder Blutgefäße (L- bzw. V-Status; siehe Kapitel 2.2).

Eine endoskopische Therapie mittels ER soll laut deutscher S3-Leitlinie bei einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (HGIN) oder einem Mukosakarzinom (L0, V0, keine Ulzerationen, Grading G1/G2) erfolgen (1). Eine ER kann auch bei Patienten mit Submukosainfiltration eines Adenokarzinoms in kurativer Intention durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür sind fehlende weitere Risikokriterien (pT1b sm1; <500µm Tiefeninvasion, L0, V0, G1/2, Durchmesser <20mm, keine Ulzeration; sogenannte Low-Risk-Submukosainvasion) (1, 6, 8); siehe Kapitel 2.2.

Der Begriff der ER ist ein Überbegriff, der mehrere Möglichkeiten der endoskopischen Abtragung mittels einer thermischen Schlinge beinhaltet. In der Literatur ist der Begriff der ER gleichzusetzen mit der EMR. EMR bedeutet endoskopische Mukosaresektion. Streng genommen ist der Begriff der ER korrekt, da bei der Abtragung nicht nur die Mukosa, sondern auch die Submukosa in großen Anteilen reseziert wird.

Bei der ER wird die Chirurgie im Kleinen nachgeahmt, da ebenfalls Tumorgewebe mit Schneidestrom entfernt wird und einer histologischen Aufarbeitung zugeführt wird. Von der ER abgegrenzt werden kann die endoskopische Submukosadisektion (ESD), bei welcher die Zielläsion mit einem feinen Messerchen – im Gegensatz zu einer Schlingenabtragung - endoskopisch entfernt wird (41).

Wird eine frühe Neoplasie im Barrettösophagus detektiert und für endoskopisch abtragbar erachtet, kann es vor Abtragung sinnvoll sein, die Grenzen einer Läsion

thermisch zu markieren, um eine komplette Abtragung zu gewährleisten. Dies kann z.B. mittels APC über eine flexible Sonde erfolgen. Diese Sonde wird über den Arbeitskanal des Endoskops eingeführt.

Im Wesentlichen werden im klinischen Alltag drei Techniken der ER für frühe Neoplasien im Barrett eingesetzt. Die an der längsten verfügbaren Technik ist die einfache Schlingenresektion nach Unterspritzung der Zielläsion z.B. mit einer Kochsalzlösung, ggf. ergänzt durch einen Farbstoff wie Indigokarmin. Allerdings ist bei der einfachen Schlingenresektion die Resektatgröße oft begrenzt, und eine vermehrte Fibrose z.B. nach Vorbiopsien oder durch die Entzündungsprozesse im BE kann eine Abtragung technisch begrenzen. Daher wird heutzutage zumeist entweder die ER in Ligaturtechnik (EMR-L) oder Kappentechnik (EMR-C) durchgeführt.

Bei Einsatz der EMR-L wird ein Ligatursystem auf die Endoskopspitze aufgebracht. Dann wird die Zielneoplasie in den Ligaturkopf eingesaugt und ein Gummiring wird freigesetzt, der einen Pseudopolypen entstehen lässt. In diesem Pseudopolypen ist dann die frühe Neoplasie enthalten. Der Pseudopolyp wird dann mit einer Diathermieschlinge endoskopisch reseziert. Das Resektat wird dann geborgen und nach Fixation auf Kork der histologischen Aufarbeitung zugeführt.

Bei Anwendung der EMR-C wird eine schräge, transparente Kappe auf der Endoskopspitze befestigt. Die Zielläsion wird in die schräge Kappe eingesaugt und hier direkt mit einer vorgeladenen Schlinge reseziert. Vor EMR-C ist generell eine submukosale Unterspritzung mit z.B. einer NaCl-Lösung empfohlen, um einer Perforation vorzubeugen, da die Ansaugkraft stark ist. Bei der EMR-L ist eine Unterspritzung nur in besonderen Fällen erforderlich, um die Resektatgröße zu steigern, z.B. bei ausgeprägter Fibrosierung bzw. Vernarbungen nach Vortherapie. Dies ist z.B. der Fall beim Vorliegen von BFK-Rezidiven. Da sowohl bei EMR-L als auch bei EMR-C das Zielgewebe vor Resektion eingesaugt wird, ist der Begriff der Saugmukosektomie entstanden.

Frühe Neoplasien mit einem Durchmesser von bis zu 2 cm können in der Regel en bloc, also in einem Stück entfernt werden. Flächigere Läsionen werden in piece-meal-Technik, also in aneinander sich anschließenden Stücken, entfernt. Durch diese Technik ist die rasche Entfernung auch größerer veränderter Mukosaabschnitte im BE möglich. Da der Pathologe bei der Piece-meal-Resektion mehrere Tumoranteile erhält,

kann die Tumorfreiheit am lateralen Rand nicht bestätigt werden (R1 lateral), aber eine Aussage zum basalen Wundrand (R0 lateral ist immer das Ziel) ist möglich.

Seit wenigen Jahren wird auch in der westlichen Welt die Technik der ESD angewandt. Ursprünglich stammt sie aus Japan. Sie erlaubt theoretisch die Entfernung auch flächiger Läsionen im Barrett en bloc, also mit einem Durchmesser von über 2 cm. Dies hat den Vorteil einer verbesserten histologischen Beurteilung der Resektionsränder, mit dem Ziel auch lateral eine R0-Resektion zu erreichen (2,41). Wo eine R0-Resektion sowohl nach basal als auch nach lateral erreicht werden kann, ist von einem geringen Rezidivrisiko auszugehen. Allerdings wird die Euphorie bezüglich der neuen Technik der ESD für Barrettneoplasien dadurch geschmälert, dass die Neoplasien im Randbereich trotz Ausschöpfung der modernen Endoskopietechnik nicht immer gut abgegrenzt werden können. Daher kann häufig keine R0-Resektion nach lateral erreicht werden (42). Auch ist die Lernkurve für die ESD flach, und die neue Methode ist komplikationsbehafteter (cave Perforationen) als die EMR-C oder EMR-L(43). Im klinischen Alltag wird die ESD im Ösophagus unter Vollnarkose des Patienten durchgeführt, während die ER-Techniken unter Propofol-Sedierung erfolgen können.

Daher hat es sich weithin etabliert, als Standardmethode für die endoskopische Therapie des BFK die ER einzusetzen, und nur in besonderen Fällen und bei gegebener Expertise des Untersuchers vor Ort die ESD anzuwenden. Beispiele hierfür sind Läsionen, die größere polypoide Anteile enthalten, die in einem Stück entfernt werden sollen (bulky lesions), sowie Läsionen, die z.B. aufgrund flacher Einsenkungen das Risiko einer Submukosainvasion aufweisen. Hier kann es hilfreich sein, mittels der ESD ein größeres Resektat zu erhalten, um die basale Wundfläche sicher abgrenzen zu können (12).

Mögliche Komplikationen der endoskopischen Therapie sind Blutungen, Perforationen und narbige Stenosen nach Abheilung der Resektionsflächen (7). Die Blutungen werden in Minor- und Majorblutungen unterteilt. Bei Majorblutungen kommt es zu einer Hb-Relevanz mit einem Hb-Abfall von über zwei Punkten, oder eine Bluttransfusion muss erfolgen. Majorblutungen sind durch die modernen Blutstillungstechniken (Unterspritzung, Koagulation, Klippapplikation u.a.) sind seltene Ereignisse in weniger als 1% der Patienten. Auch Perforationen treten bei weit unter 1% der Patienten auf. Die Rate an therapiebedingten Stenosen hängt vom Ausmaß der Resektionsfläche ab.

Wird über 75% der ösophagealen Zirkumferenz behandelt, bekommen die meisten Patienten eine narbige Stenose. Zumeist können diese Stenosen mittels einer endoskopischen Dehnungsbehandlung (Bougierung oder Ballondilatation) erfolgreich in einer oder mehreren Sitzungen behandelt werden (7, 44,45).

Wie in Abschnitt 1.1. erwähnt, wird empfohlen, nach ER aller neoplastischen Areale im BE die verbliebene nicht-neoplastische Barrettmukosa thermisch zu abladieren, um die Rezidivrate des BFK im Bereich der ehemaligen Abtragungsstelle bzw. an anderer Stelle im Barrettsegment möglichst gering zu halten. Die Sinnhaftigkeit eines solchen Vorgehens konnte anhand einer randomisierten Studie bestätigt werden (20).

Das Risiko der Rezidiventstehung ist der Grund, warum Patienten nach primärer ER eines BFK in regelmäßiger endoskopischer Nachbeobachtung sind. Die Detektion eines Rezidivs während der Nachbeobachtung bedeutet nicht automatisch, dass nun eine OP der Patienten mittels einer Ösophagusresektion (ÖR) mit Lymphknotendisektion erfolgen muss. Laut Leitlinie kann ein Lokalrezidiv, das auf die Mukosa begrenzt ist (pT1a, ohne Anhalt für eine stattgehabte Lymphknoten- oder Fernmetastasierung), erneut endoskopisch therapiert werden (1). Wenn jedoch keine sichere kurative ER mit einer R0-Resektion, also einer Entfernung im Gesunden, möglich ist, ist die chirurgische Intervention angezeigt. Die Datenlage bezüglich der endoskopischen Behandlung von BFK-Rezidiven ist allerdings bisher limitiert (6,7).

In einer Serie von Pech et al. konnte bei 140 von 1000 Patienten ein BFK-Rezidiv nach endoskopischer Resektion festgestellt werden. Dies entsprach einer Rezidivrate von 15%. Bei 114/150 Patienten (94%) konnte dann jedoch erfolgreich eine erneute endoskopische Therapie durchgeführt werden (6).

In einer weiteren Serie aus der Wiesbadener Arbeitsgruppe konnten Risikofaktoren für die Entstehung eines BFK-Rezidivs herausgearbeitet werden (7). Diese waren die endoskopische Resektion in mehreren Anteilen (piecemeal-Resektion), das Vorliegen eines long-segment-Barrettösophagus, die fehlende Ablation der verbliebenen Barrettmukosa nach Erreichen der kompletten Remission, eine lange Therapiedauer über 10 Monate bis zum Erreichen einer kompletten Remission sowie das Vorhandensein multifokaler Neoplasien.

Die vorliegende Dissertation prüft anhand der vorliegenden Patientenserie die Wertigkeit der endoskopischen Therapie für BFK-Rezidive und stellt Charakteristika von Rezidivläsionen näher dar.

3 Material und Methoden

3.1 Datenquellen

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand eines großen Kollektivs von Patienten mit BFK eine deskriptive Evaluation von BFK-Rezidiven durchgeführt werden.

Die Analyse basierte auf der Nachsorge-Datenbank für BFK an der Klinik für Innere Medizin II der HSK Wiesbaden.

Das Standardprotokoll der BFK-Nachsorge nach initialer ER-Therapie sah folgende Kontrollintervalle vor: ÖGD-Untersuchungen in 3-Monats-Abständen im ersten Jahr, in 6-Monats-Abständen im 2.-5. Jahr und danach in jährlichen Abständen, sowie regelmäßige EUS-Untersuchungen bei Vorliegen einer pT1a m4- oder pT1b sm1-Situation.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die in der Nachsorgedatenbank erhobenen Daten mittels Recherche anhand von Patientenakten aus dem Archiv der HSK, den elektronischen Patientenakten der Klinik für Innere Medizin II sowie der Dokumentations-Software (E&L medical system GmbH; Erlangen, Deutschland) der Endoskopie-Abteilung der Klinik für Innere Medizin II vervollständigt und in eine neu erstellte Datenbank eingepflegt.

Es wurden endoskopische und histologische Daten von Patienten, die 04/2014 bis 01/2016, also innerhalb eines Zeitraums von 22 Monaten, aufgrund des V. a. ein BFK-Rezidiv behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Dieser Zeitraum wurde für die vorliegende Auswertung als Evaluationszeitraum definiert.

Die weitere endoskopische Nachbeobachtung nach dem Evaluationszeitraum wurde für die Langzeitanalyse der Patienten ebenfalls herangezogen, um weitere Rezidivereignisse zu einem späteren Zeitpunkt erfassen zu können. Hierbei wurden auch Patientenbefunde aus dem Klinikum Frankfurt Höchst herangezogen, falls die Patienten ihre Nachsorge dort fortsetzten. Es wurden alle endoskopischen Kontrolltermine bis zum 31.12.2020 berücksichtigt.

3.2 Patienten und Evaluationsparameter

Von April 2014 bis Januar 2016 erfolgten insgesamt 552 Nachsorge-Endoskopien (ÖGD und EUS).

Es wurde evaluiert, bei welchen Patienten der V.a. ein Rezidiv nach endoskopischer Therapie eines BFK bestand. Darauf basierend wurde geprüft, welche Therapieentscheidung getroffen wurde, und im Falle einer neuerlichen ER, welches klinische und histologische Ergebnis sich ergab.

Läsionen mit der histologischen Bestätigung einer HGIN oder eines BFK im endoskopischen Resektat wurden als bestätigtes Rezidiv gewertet, die anderen als nicht bestätigte Rezidive.

Als Zweit-Rezidive wurden weitere Rezidive definiert, die nach Behandlung des ersten Rezidivs auftraten.

Als verzögerte Rezidive wurden diejenigen Rezidive gewertet, die trotz negativem Befund bei erstem Rezidivverdacht in der weiteren Nachbeobachtung bis zum Abschluss der Nachbeobachtung zum 31.12.2020 diagnostiziert wurden.

Folgende Parameter wurden in Anlehnung an Kapitel 1.2 evaluiert:

- Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten
- Barrettlänge
- endoskopisch gemessene Größe der axialen Hiatushernie
- Lokalisation der Rezidive im ehemaligen Barrettsegment
- endoskopische Vortherapie der Patienten
- Zeitspanne von der primären BFK-Therapie bis zum Auftreten des Rezidivs
- Wahl der ER-Technik für die Rezidivtherapie
- histologische Charakteristika der BFK-Rezidive
- Komplikationen der Rezidivtherapie
- langfristiger Therapieerfolg der Rezidivtherapie im Sinne einer kompletten Remission hinsichtlich des BFK
- potentielle Risikofaktoren für die Ausbildung eines Rezidivs

3.3 Diagnostik und Therapie bei V.a. Rezidiv eines Barrettfrühkarzinoms

In Abhängigkeit der Ausprägung des Rezidivbefundes erfolgte eine neuerliche Ausbreitungsdiagnostik (Staging) bei den Patienten. Hierfür wurden die Standardverfahren eingesetzt, die beim Ösophaguskarzinom eingesetzt werden (Tabelle 2). Auf Basis dieses Stagings erfolgte die Therapieentscheidung für die einzelnen Patienten.

Diagnostische Maßnahme	Zweck
ÖGD mit Chromoendoskopie und Biopsie	Lokalbefund und histologische Sicherung
Endosonographie	T- und N-Kategorie
Abdomensonographie	Ausschluss von Fernmetastasen oder einer zweiten Neoplasie
CT-Thorax mit Oberbauchabschnitt	Ausschluss von Fernmetastasen oder einer zweiten Neoplasie

Tabelle 2. Ausbreitungsdiagnostik bei V.a. Barrettfrühkarzinom-Rezidiv

Für die ÖGD wurden hochauflösende (high-resolution) bzw. später auch hochdefinierende (high-definition) Videoendoskopie der Fa. Fujifilm (Düsseldorf, Deutschland) eingesetzt. Zusätzlich wurde standardmäßig die konventionelle CE angewandt mittels Aufsprühens von 1.5%iger Essigsäure, bei Bedarf ergänzt durch die virtuelle CE (FICE, Fa. Fujifilm).

Die Barrettlängen wurden in Ultra-Short-Segment-BE (USBE, <1 cm), Short-Segment-BE (1-3 cm) und Long-Segment-BE (über 3 cm) eingeteilt.

Die Herniengröße wurde bei Vorliegen einer axialen Hiatushernie in klein (<3 cm), mittelgroß (3-5 cm) und groß (>5 cm) klassifiziert. Die Größe der Hernien wurde bei Inversion des Endoskops gemessen.

Bei V.a. BFK-Rezidiv wurde dieses mittels Biopsieentnahme gesichert oder im auffälligen Schleimhautbereich direkt eine ER ohne vorherige Biopsieentnahme geplant (sogenannte diagnostische ER). Erwies sich ein bestätigtes Rezidiv dann als im Gesunden entfernt (R0-Resektion), und lagen histologisch keine Risikofaktoren für eine stattgehabte Lymphknotenmetastasierung vor, war diese ER zugleich

therapeutisch. Histologische Risikofaktoren für eine stattgehabte Metastasierung wäre das Vorliegen einer geringen Tumordifferenzierung (G3), die Invasion in Lymphgefäße (L1) oder venöse Blutgefäße (V1) sowie eine tiefe Submukosainvasion (pT1b größer sm1). Ebenso wäre bei Vorliegen einer fehlenden Abtragung der Läsion im Gesunden am basalen Resektionsrand (R1 basal) keine komplette endoskopische Abtragung gegeben. Dann wäre die Konsequenz die Empfehlung einer operativen Befundsanierung mittels ÖR. Bei R1-Situation am lateralen Rand der Läsion war eine Fortsetzung der ER in einer weiteren Sitzung statthaft.

Vor der ER für BFK-Rezidive erfolgte eine Endosonographie, um eine Invasion in die Muskularis propria (uT2-Stadium) bzw. das Vorliegen lokaler Lymphknotenmetastasen auszuschließen. Hierbei wurden Echoendoskope der Fa. Fujifilm, Düsseldorf, Deutschland, eingesetzt. Die weiteren Stagingverfahren (Tabelle 2) wurden bei Bedarf zusätzlich eingesetzt.

Als ER-Verfahren wurden die Techniken eingesetzt, die in Kapitel 2.3 näher beschrieben sind. Die Wahl der Technik lag im Ermessen des Untersuchers sowie hing von den Charakteristika der Läsion ab. Bei ausgeprägter Fibrose bzw. Vernarbungen wurde eher die Kappen-ER oder Ligatur-ER mit vorheriger Unterspritzung als eine einfache Ligatur-ER gewählt. Bei polypoiden, kleinen Läsionen wurde ggf. die einfache Schlingenresektion eingesetzt.

Die ER wurde unter Propofolsedierung oder einer Kombination aus Midazolam und Pethidin durchgeführt. Die Medikamente wurden intravenös verabreicht.

Die Patienten erhielten am Tag der endoskopischen Therapie eine intravenöse Gabe von Protonenpumpeninhibitoren in einer zwei bis dreimal tägliche Dosis. Dies wurde nach der Intervention für 2 Wochen per os fortgesetzt.

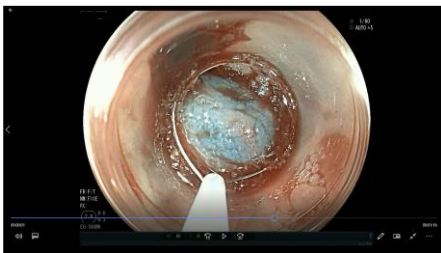
Im Verlauf wurde die Dosis entsprechend der pH-Metrie und der Symptomatik des Patienten sowie der beobachteten Wundheilung bei der nächsten Kontrolle angepasst.

Die endoskopisch behandelten Patienten durften am Tag der ER-Therapie ausschließlich Flüssigkeit zu sich nehmen. Am Folgetag erfolgte eine ÖGD-Kontrolle, um Komplikationen der ER so früh wie möglich zu detektieren. Bei Ausschluss von Blutungen oder anderen möglichen Komplikationen konnten die Patienten aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Die Abbildungen 4 a-d zeigen den endoskopischen Befund einer ER in Kappentechnik bei BFK-Rezidiv.



a



b



c



d

Abbildungen 4 a-d: Endoskopische Resektion bei BFK-Rezidiv. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. H. Manner (Chefarzt, Innere Medizin II, Klinikum Frankfurt Höchst)

3.4 Histologische Beurteilung

Die Resektate nach ER wurden nach dem vorsichtigen Aufspannen auf einem Korkplättchen zunächst in Formalinlösung fixiert.

Anschließend wurden die Resektate in 1-1,5 mm breite Streifen geschnitten, dann dehydriert, entfettet und in Paraffin eingebettet. Aus jedem Block wurden vier gestufte 3-4 mm dicke Sektionen gewonnen, entparaffinisiert und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Die Beurteilung erfolgte durch zwei in der Frühkarzinomdiagnostik erfahrene Pathologen. Hierbei wurden Angaben zur Größe der Neoplasie in drei Dimensionen, soweit möglich, Art der Neoplasie (LGIN, HGIN, BFK), maximale Invasionstiefe, Differenzierung, Lymphgefäß- oder Blutgefäßinvasion und die lateralen und basalen Resektionsränder gemacht.

3.5 Definition einer kompletten Remission und Patientennachbeobachtung nach endoskopischer Resektion

Bei der vorliegenden Arbeit lag definitionsgemäß eine komplette Remission hinsichtlich des BFK-Rezidivs vor, wenn R0 basal und R0 lateral im Bereich von Ca oder HGIN erzielt wurden. Wenn zwar eine R0 basal-Resektion erreicht war, im Lateralbereich jedoch eine R1-Situation vorlag, mussten zwei Nachsorgeuntersuchungen ohne Anhalt für eine verbliebene Neoplasie sein.

Alle Patienten wurden nach Rezidivereignis regulär endoskopisch nachuntersucht. Im ersten Jahr erfolgten die Kontrollspiegelungen mit Chromendoskopie und Biopsien vierteljährlich, in den weiteren Jahren dann halbjährlich, nach Abschluss von fünf Jahren nur mehr jährlich. Zusätzlich erfolgten regelmäßige Endosonographien, wenn eine pT1a m4- oder pT1b sm1-Situation vorlag.

3.6 Auswertung und Statistik

Wie oben angeführt, wurden die erhobenen Daten in eine neu erstellte Datenbank eingegeben (Excel 2019). Bei der deskriptiven Auswertung der Daten wurde das Programm Excel 2019 zur Bestimmung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Median Spannen sowie Standardabweichungen verwendet.

Eine statistische Beratung und Überprüfung der Berechnungen erfolgte durch die Novustat Statistikberatung (Wollerau, Schweiz).

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen bewilligt (2376-evBO).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenübersicht zu Barrettfrühkarzinom-Rezidiven

Im Evaluationszeitraum von April 2014 bis Januar 2016 ergab sich eine Zahl von 552 Nachsorgeendoskopien bei insgesamt 137 Patienten mit Z.n. endoskopischer Therapie bei BFK.

Endoskopisch wurde bei insgesamt 15 dieser 137 Patienten (11%) der V.a. ein Rezidiv des BFK erhoben. Abbildung 5 gibt eine Übersicht über das Gesamtkollektiv. Die Endosonographie zeigte bei keinem der Patienten Auffälligkeiten hinsichtlich einer stattgehabten Lymphknotenmetastasierung.

Bei neun der 15 Patienten mit V.a. ein BFK-Rezidiv konnte während des Evaluationszeitraumes bis Januar 2016 das Rezidiv histologisch in der ER bestätigt werden. 6/9 Patienten hatten nur ein Rezidiv während der weiteren Nachbeobachtung bis 12/2020, drei Patienten hatten ein zweites Rezidiv im Verlauf.

Bei sechs der 15 Patienten mit V.a. ein BFK-Rezidiv konnte dieses während des gewählten Evaluationszeitraumes nicht bestätigt werden. Die Patienten wurden weiter nachverfolgt bis 12/2020. Hierbei zeigte sich, dass 2/6 Patienten zwischen Januar 2016 und Dezember 2020 ein verzögertes Rezidiv entwickelten. 4/6 Patienten entwickelten nie ein Rezidiv.

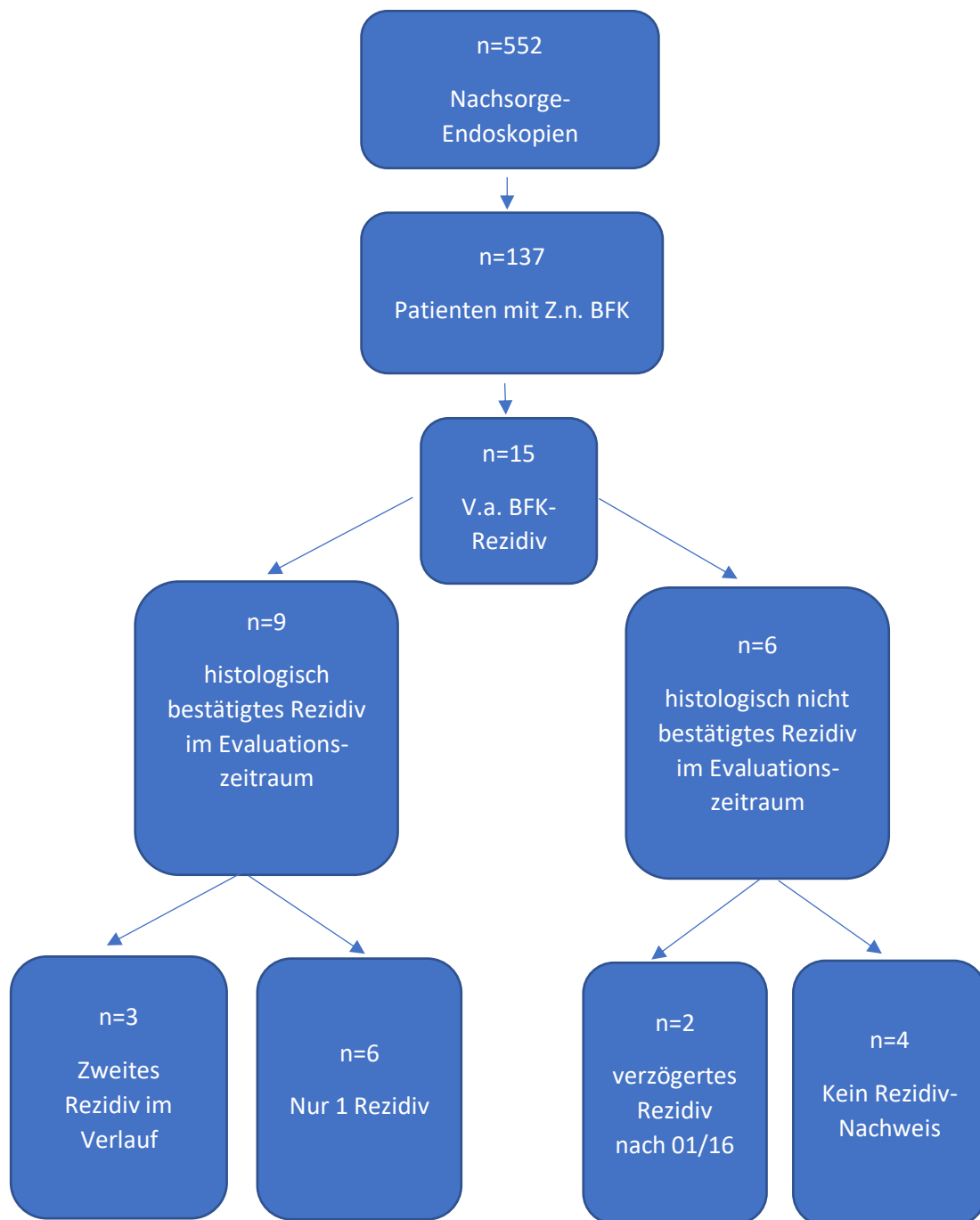


Abbildung 5. Übersicht Patientenkollektiv

Abbildung 6 zeigt den Anteil der 15 Verdachtsfälle von BFK-Rezidiven am Gesamtkollektiv der 137 Nachsorgepatienten.

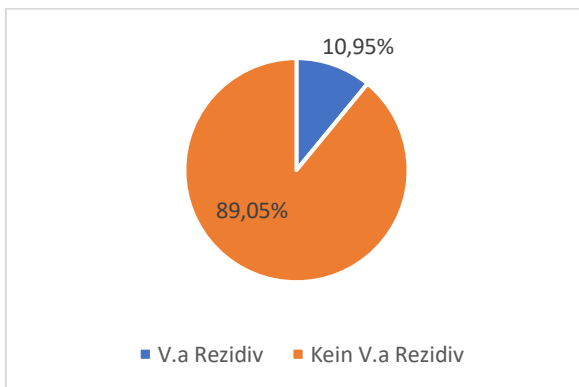


Abbildung 6. Anteil der Verdachtsfälle bei Nachsorgeendoskopien 04/14 bis 01/16

Wie oben angeführt, bestätigte sich bei 9 Patienten aus dem Gesamtkollektiv der V. a. ein BFK-Rezidiv in der endoskopischen Resektion (Abbildung 7). Dies entsprach einem Anteil von 6,5%.

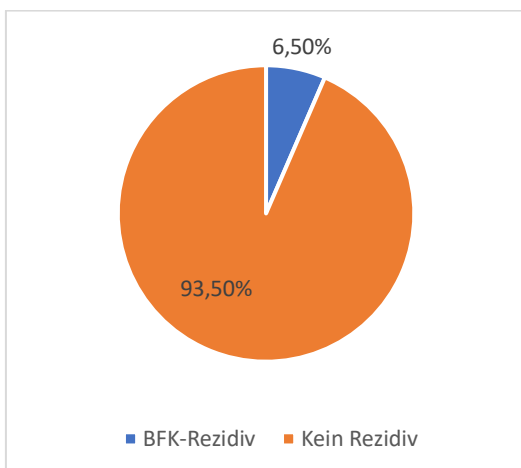


Abbildung 7. Anzahl der bestätigten Rezidive im Gesamtkollektiv

Bei den 9 Patienten mit bestätigtem V.a. BFK-Rezidiv wurde das mittlere Alter ausgewertet. Das Alter zum Zeitpunkt des Rezidivs betrug im Mittel $67 \pm 12,2$ Jahre. Der Median lag bei 59,5 Jahren (Spanne 55,5-80 Jahre).

Das Alter der drei Patienten zum Zeitpunkt des zweiten Rezidivs betrug im Mittel $70,9 \pm 10,3$ Jahre. Der Median lag bei 68,6 Jahren (Spanne 61-82 Jahre).

Das Alter zum Zeitpunkt des verzögerten Rezidivs betrug bei den zwei betroffenen Patienten im Mittel $64,9 \pm 4,9$ Jahre (61,4-68,4).

Der Anteil der männlichen Patienten unter den 15 Patienten (Abbildung 11), bei denen der V. a. ein BFK-Rezidiv gestellt wurde, betrug 79% (12 männlich, 3 weiblich).

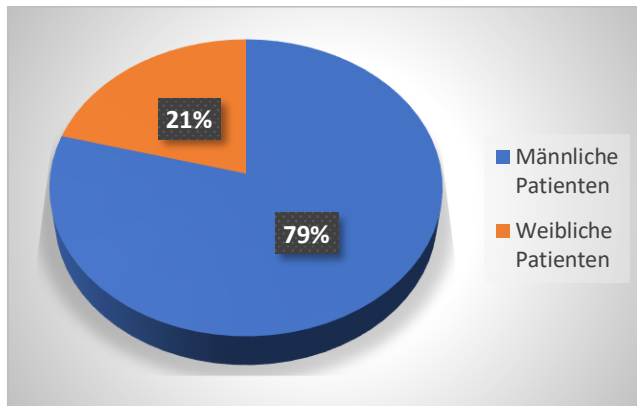


Abbildung 8. Geschlechtsverteilung der Patienten unter denen im Verlauf der V. a. ein Rezidiv gestellt wurde.

Der Anteil der männlichen Patienten unter den bestätigten Fällen betrug 77% (7 männlich und 2 weiblich).

Die Invasionstiefe (Abbildung 9) der primären BFK-Läsionen bei den 15 Patienten mit späterem V.a. BFK-Rezidiv entsprach bei 11/15 Patienten einer Niedrigrisiko- (Low-risk-) Situation und bei 4/15 Patienten einer Hochrisiko- (High-Risk-) Situation für eine stattgefundene Lymphknotenmetastasierung. Alle Läsionen waren gut bis mittelgradig differenziert.

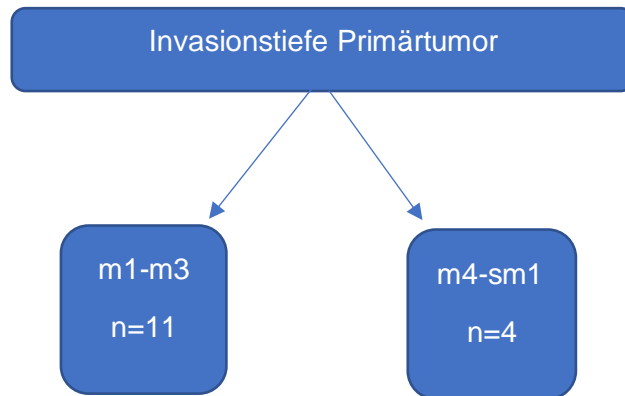


Abbildung 9. Invasionstiefen des Primärtumors bei den Patienten mit V.a. BFK-Residiv

Die Invasionstiefe der Primärtumoren bei den 9 Patienten mit einem bestätigten BFK-Residiv im Verlauf der Evaluationsphase (Abbildung 10) entsprach bei 6/9 Patienten einer Niedrigrisiko- (Low-risk-) Situation und bei 3/9 Patienten einer Hochrisiko- (High-Risk-) Situation für eine stattgefundene Lymphknotenmetastasierung.

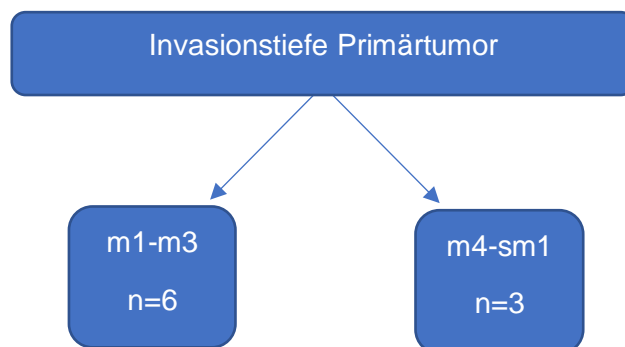


Abbildung 10. Initiale Invasionstiefe des Primärtumors bei den 9 Patienten mit einem bestätigten Residiv.

Die Zeitspanne zwischen der letzten ER der Vortherapie bis zur ER des Rezidivs bei den 9 Patienten mit bestätigtem Rezidiv betrug im Mittel $29,9 \pm 20,6$ Monate (Spanne 9–72). Der Median war 24 Monate.

Insgesamt 5/15 Patienten mit V.a. BFK-Residiv wiesen narbige Stenosen auf, die vor Rezidivdiagnose bougiert (endoskopisch aufgedehnt) worden waren. Abbildung 11 zeigt die Zahl der Bougierungen, die während der Vortherapie durchgeführt wurden. Der Mittelwert betrug $1,4 \pm 2,9$ (Spanne 0-11).

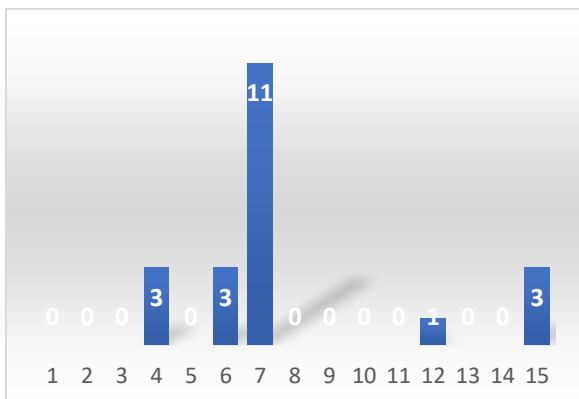


Abbildung 11. Zahl der Bougienungen pro Patienten während der Vortherapie

4.2 Therapieerfolg der endoskopischen Resektion (Effektivität)

Bei den neun Patienten mit bestätigtem BFK-Rezidiv konnte eine komplette Remission (CR) mittels endoskopischer Therapie in 8/9 Fällen erreicht werden (89%).

Von den insgesamt elf Patienten mit einem Rezidivereignis von Beginn des Evaluationszeitraumes bis zum Ende der Nachbeobachtung 12/2020 (neun primär bestätigte und zwei verzögerte Rezidive) erreichten zehn eine CR (91%).

Abbildung 12 gibt eine Übersicht über die Rate an kompletten Remissionen (CR) mit der entsprechenden Nachbeobachtungsdauer in den verschiedenen Patientengruppen.

In der Patientengruppe mit einem zweiten Rezidiv befand sich ein Patient zum Auswertungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit noch unter laufender Therapie, so dass keine CR verzeichnet werden konnte.

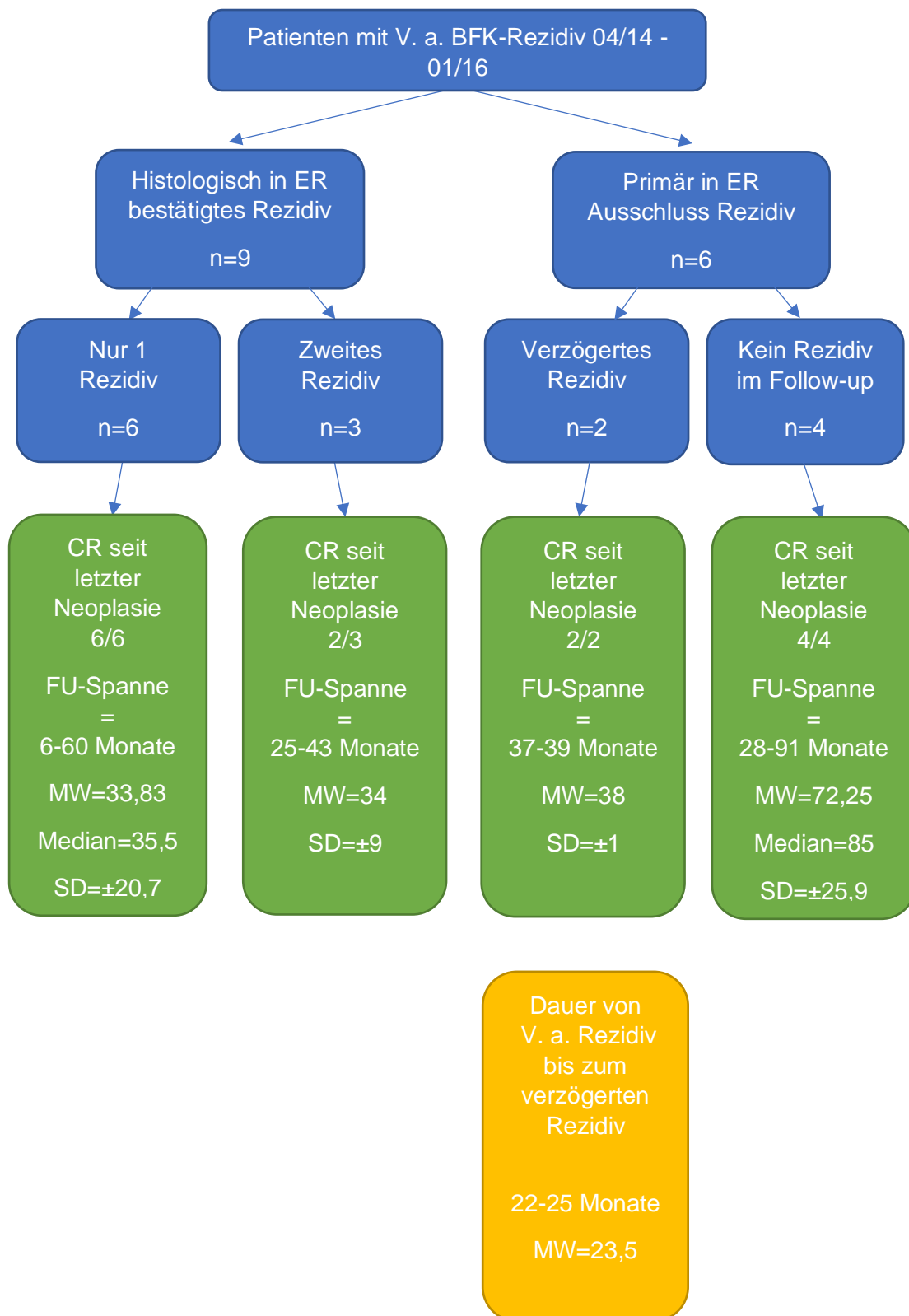


Abbildung 12. Übersicht der CR bei den 15 Patienten mit V.a. BFK-Residiv

4.3 Komplikationen der endoskopischen Resektion (Sicherheit)

Als Komplikationen der endoskopischen Rezidivtherapie konnten Blutungen und narbige Stenosen im Ösophagus beobachtet werden. Perforationen wurden nicht beobachtet.

Bei der Behandlung der bestätigten Rezidive trat keine Blutung auf. Bei der Behandlung der zweiten Rezidive und der verzögerten Rezidive trat jeweils eine Blutung auf. Alle Blutungen waren nicht Hb-relevant, eine Transfusionspflichtigkeit bestand nicht. Somit waren diese Blutungen als Minorblutungen einzustufen.

Insgesamt 7/15 Patienten mit dem V.a. ein Rezidiv erhielten nach dem Verdachtszeitpunkt eine endoskopische Dehnungstherapie mittels Bougierung oder Ballondilatation bei narbigen Stenosen im ehemaligen Barrettsegment. Hierbei betrug die mittlere Anzahl an Therapiesitzungen $0,9 \pm 1,2$ (Spanne 0-4).

5/9 Patienten mit bestätigtem Rezidiv erhielten im Verlauf eine Bougierung. Hierbei betrug die mittlere Anzahl an Therapiesitzungen $1,2 \pm 1,2$ (Spanne 0-4).

4.4 Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung

Von den 15 Patienten, bei denen der V.a. ein BFK-Rezidiv gestellt wurde, zeigten 13 Patienten einen Langsegment-Barrettösophagus (LSBE, Länge des Barrettsegments ≥ 3 cm), ein Patient einen Short-Segment-Barrettösophagus (SSBE, Länge des Barrettsegments $\geq 1 \leq 3$ cm), und ein Patient einen Ultrashort-Barrettösophagus (USBE, < 1 cm).

Abbildung 13 gibt eine Übersicht über die Herniengrößen bei den 15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv.

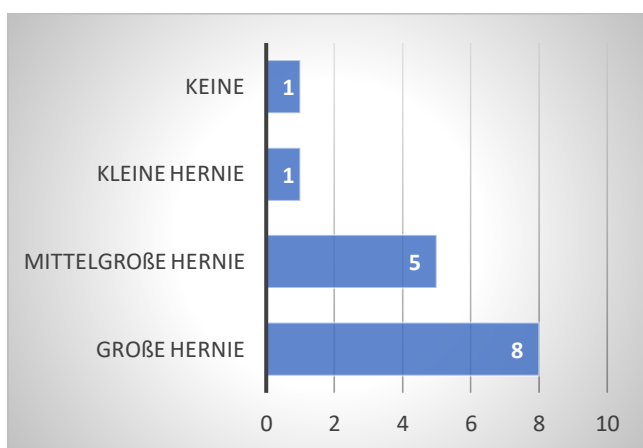


Abbildung 13. Herniengrößen bei den 15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv

Die neun Patienten mit Bestätigung eines BFK-Rezidivs in der ER wiesen alle einen LSBE auf. Dieser LSBE bestand auf dem Boden einer großen axialen Hiatushernie bei acht Patienten, und bei einem Patienten auf dem Boden einer mittelgroßen Hernie.

Die Dauer der Vortherapie (erste bis letzte ER für die Primäriusbehandlung) betrug bei den 15 Patienten mit V.a. ein BFK-Rezidiv im Mittel $23 \pm 34,78$ Monate (Spanne 1-134). Der Median war 8 Monate (Abbildung 14). Die Patienten 3, 4, 5 und 7 wiesen eine sehr lange Vortherapie auf. Gemeinsam für diese Patienten waren sowohl ein LSBE als auch komplizierte Interventionsbedingungen mit narbigen Engstellungen des Ösophagus und der Notwendigkeit mehrerer Bougierungen.

Patient 3 zeigte eine sehr lange Dauer der Vortherapie bei bereits zu Beginn multifokalem BFK. Hierbei kam es während der Vortherapie zu 2 Rezidiven. Bei diesem Patienten zeigte sich zudem eine Invasionsstiefe von pT1b sm1.

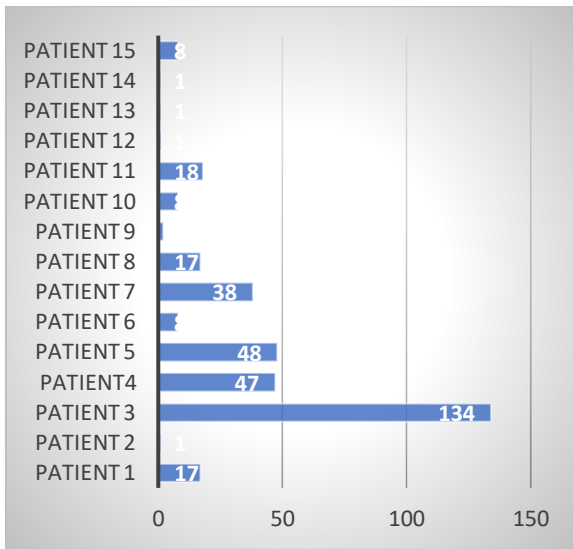


Abbildung 14. Dauer der Vortherapie in Monaten bei den 15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv

Abbildung 15 zeigt die Dauer der Vortherapie in Monaten bei den neun Patienten, bei denen sich der V.a. ein BFK-Rezidiv in der ER bestätigte. Die Dauer betrug im Mittel $32,4 \pm 41,8$ Monate (Spanne 2-134). Der Median war 17 Monate.

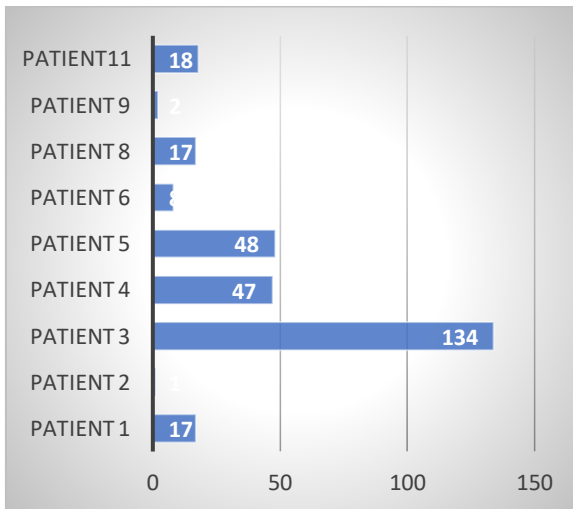


Abbildung 15. Dauer der Vortherapie bei den 9 Patienten mit bestätigtem Rezidiv

Alle 15 Patienten, bei denen der V.a. ein BFK-Rezidiv gestellt wurde, hatten vorher eine Ablationsbehandlung des Restbarrettsegments mittels APC erhalten. Die Anzahl an APC-Sitzungen betrug im Mittel $4,6 \pm 4$ (Spanne 1-13). Der Median betrug 4.

Bei 13/15 Patienten konnte vor Diagnosestellung des Rezidivs keine komplette Barrettablation erzielt werden, so dass noch Barrettanteile inklusive der Rezidivneoplasien diagnostiziert wurden.

Die Anzahl an APC-Sitzungen bei den Patienten mit bestätigtem Rezidiv (Abbildung 16) betrug im Mittel 5 ± 3 (Spanne 1-12). Der Median betrug 4. Acht von neun Patienten hatten bei Diagnosestellung des BFK-Rezidivs keine komplette Barrettablation erhalten, d.h. im endoskopischen Befund fanden sich zumindest noch kleine Barrettreste vor Diagnosestellung des Rezidivs.

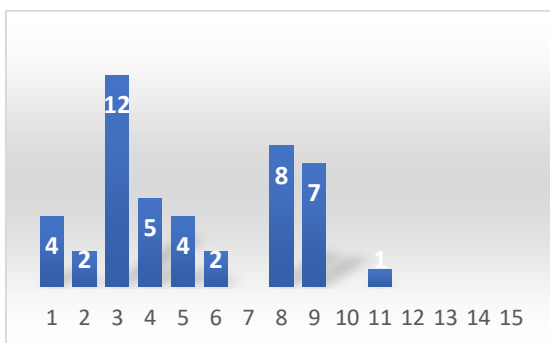


Abbildung 16. Zahl der APC Sitzungen pro Patienten mit bestätigtem Rezidiv

4.5 Lokalisation der Rezidive im Barrettsegment

Abbildung 17 zeigt die unterschiedlichen Lokalisationen der vermuteten Rezidive im Barrettsegment. Bei 7/15 Patienten fand sich eine inselförmige Läsion (Rötung oder suspekter Barrettinsel) im Neo-Plattenepithel, bei 5/15 Patienten lag die Läsion in der Kardialia bzw. knapp proximal davon, bei 2/15 Patienten lag die Läsion in einer narbigen Stenose auf Höhe der Kardialia und bei 1/15 Patienten am proximalen Ende des Barrettsegments.

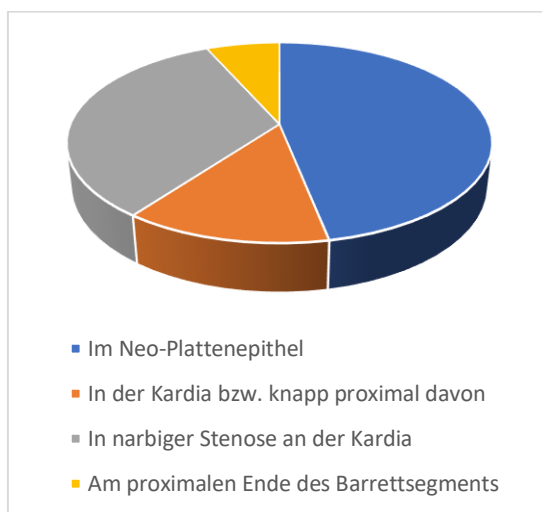


Abbildung 17. Lokalisation der vermuteten Rezidive im ehemaligen Barrettsegment

Abbildung 18 zeigt die Lokalisation der Rezidive bei den 9 Patienten mit bestätigtem Rezidiv. Bei 3/9 Patienten fand sich die Läsion im Neo-Plattenepithel, bei 3/9 Patienten lag die Läsion in einer narbigen Stenose, bei 1/9 lag die Läsion in der Kardialia, bei 1/9 lag die Läsion im distalen Barrettsegment und bei 1/9 oberhalb der Kardialia.

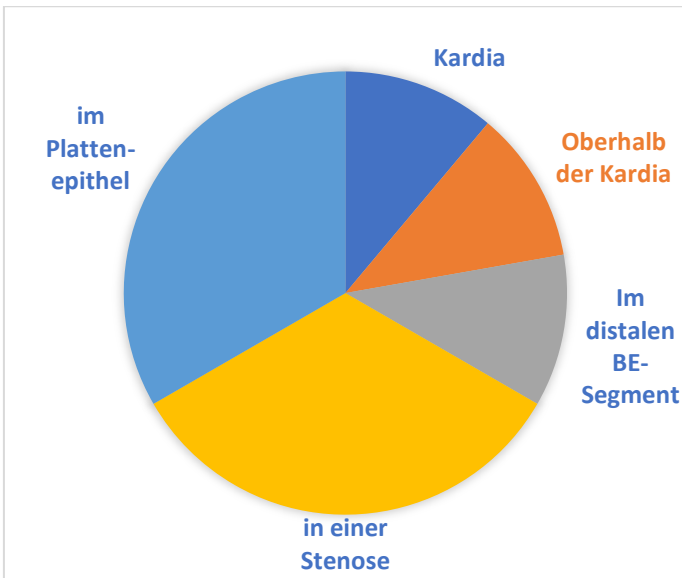


Abbildung 18. Lokalisation der Rezidive bei den 9 Patienten mit bestätigtem Rezidiv

4.6 Gewählte endoskopische Resektionstechniken

Bei den 15 Läsionen mit V.a. BFK-Rezidiv wurden als ER-Techniken die Kappen-ER, Ligatur-ER mit Unterspritzung sowie die Ligatur-ER ohne Unterspritzung eingesetzt.

Abbildung 19 gibt eine Übersicht über die gewählten ER-Techniken bei den neun bestätigten BFK-Rezidiven.

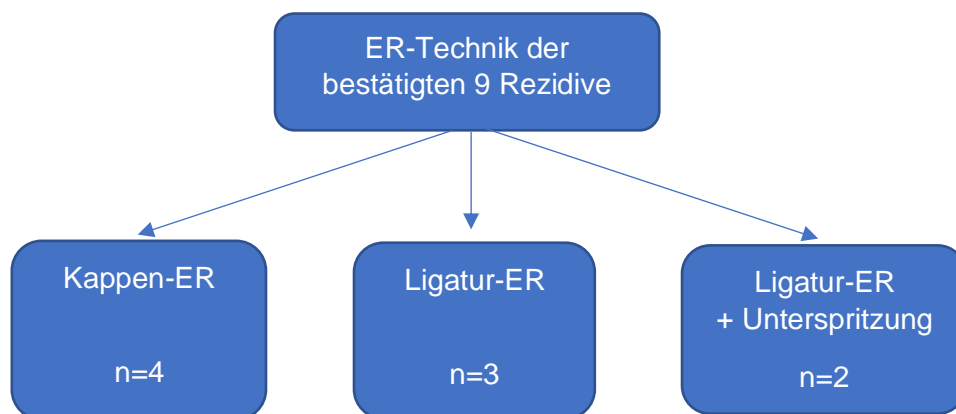


Abbildung 19. ER-Techniken bei den 9 bestätigten Rezidiven

Bei den zweiten Rezidiven bestanden die ER-Techniken zum einen aus einer Kappen-Resektion (n=1) als auch aus Schlingenresektionen (n=2). Bei den verzögerten Rezidiven wurde zur Abtragung die EMR-C gewählt (n=2).

4.7 Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung

Die Invasionstiefe bei den während des Evaluationszeitraumes bestätigten neun Rezidiven ist in Abbildung 20 dargestellt. Alle Läsionen waren gut bzw. mittelgradig differenziert (G1-2).

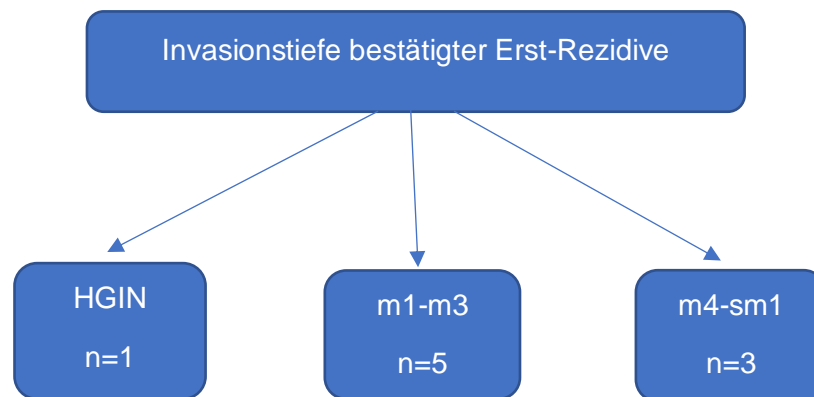


Abbildung 20. Invasionstiefe bei den bestätigten neun Rezidiven

Bei den insgesamt 3 Zweitrezidiven waren 2 der Invasionstiefe m1-m3 zuzuordnen, und eine Läsion der Invasionstiefe m4-sm1. Alle Läsionen waren gut bis mittelgradig differenziert.

Bei den insgesamt 2 verzögerten Rezidiven entsprach eine Läsion einer HGIN und eine Läsion einem mukosalen BFK aus der Gruppe mit der Invasionstiefe m1-m3.

Alle Rezidivläsionen wurden basal im Gesunden (R0) reseziert. Eine Übersicht über die lateralen Resektionsränder gibt Abbildung 21.

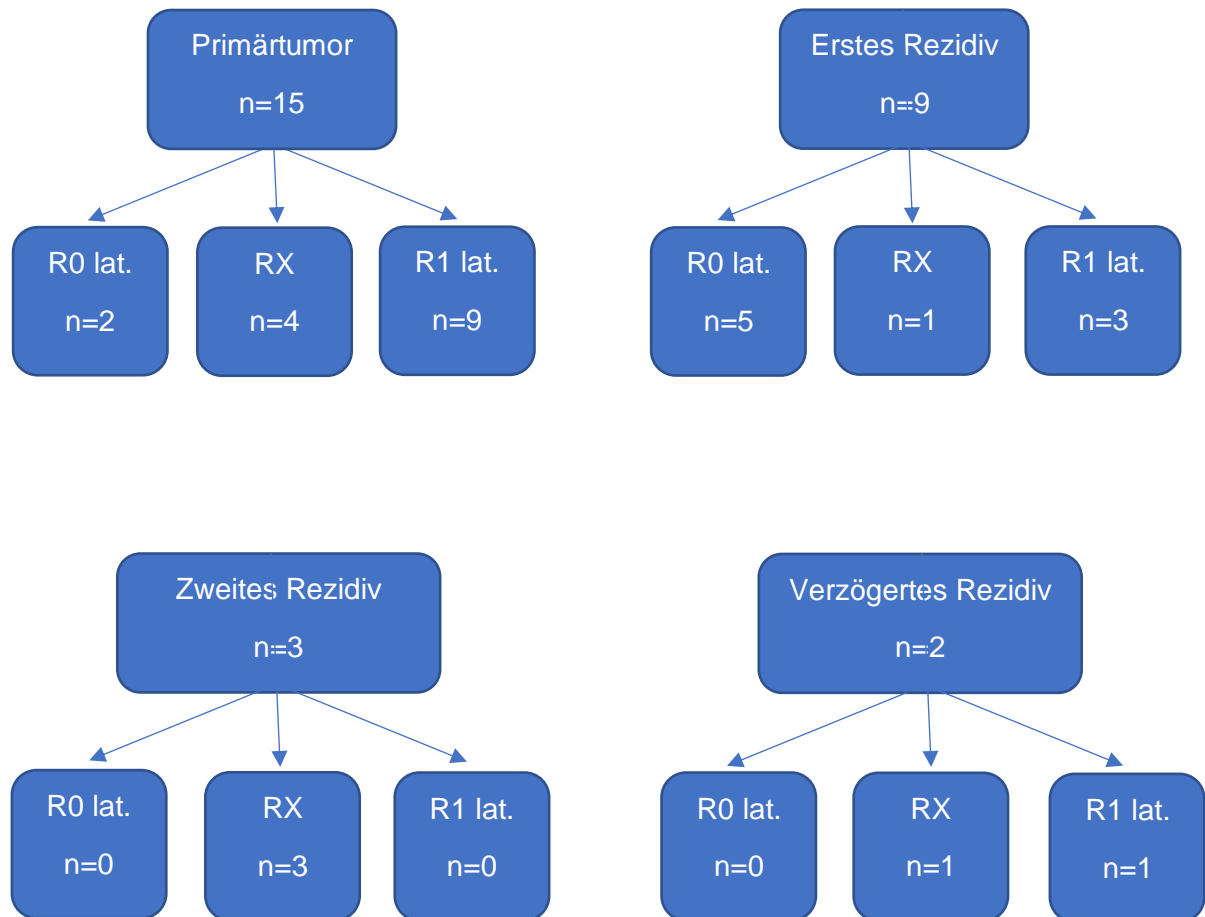


Abbildung 21. R lateral-Status bei Vortherapie, bestätigten Rezidiven, zweiten Rezidiven und verzögerten Rezidiven

Bei den 6/15 Patienten ohne histologische Bestätigung eines Rezidivs während des Evaluationszeitraumes fanden sich die folgenden Histologien:

- Plattenepithel mit entzündlicher Alteration (n = 1)
- Barrett mit LGIN (n=2)
- Barrett ohne IN (n=1; makroskopisch hyperplastischer Polyp)
- Buried glands (n=1)
- Gastrale Mukosa (n=1)

5 Diskussion

5.1 Überblick

In der vorliegenden Arbeit wurden basierend auf einer klinischen Nachsorge-Datenbank endoskopische und histologische Daten von Patienten, die innerhalb eines 22-Monats-Zeitraumes aufgrund des V.a. ein BFK-Rezidiv behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

In diesem Zeitraum erfolgten 552 Nachsorge-Endoskopien (ÖGD/EUS). Hierdurch konnten 137 Patienten, die an einem BFK erkrankt waren und endoskopisch behandelt wurden, ermittelt werden. Unter diesen Patienten ergab sich bei 15 (11%) der Fälle der V.a. ein BFK-Rezidiv. Dieser Verdacht konnte bei 9 Patienten (6,5%) in der histologischen Aufarbeitung der endoskopischen Resektate bestätigt werden.

Die endoskopische Resektion von Rezidiven nach Barrettfrühkarzinom erwies sich in der aktuellen Analyse als effektiv mit einer hohen Rate an kompletten Remissionen (89% in der Gruppe mit bestätigten Rezidiven) und sicher mit einer als gering zu wertenden Nebenwirkungsrate im Sinne von leichtgradigen Blutungen und narbigen Strikturen.

Für die ER der Rezidive wurden verschiedene Techniken eingesetzt. Bei sechs von neun Patienten mit bestätigtem Rezidiv wurde vor der Resektion eine Unterspritzung der Läsion vorgenommen und dann die Zielläsion in Kappen- oder Ligaturtechnik entfernt. Dies weicht vom Vorgehen bei der primären ER von BFK ab; hier werden zumeist Ligaturverfahren ohne vorherige Unterspritzung gewählt, da das Zielgewebe noch relativ weich mit geringer Fibrosierung und gut mobilisierbar ist.

Welche Technik der ER im klinischen Alltag verwendet wird, liegt in der Entscheidung des Untersuchers der Klinik vor Ort und hängt von der Expertise mit dem einen bzw. dem anderen Instrumentarium ab. Lässt sich eine Läsion gut zur Resektion mobilisieren, kann eine Ligatur-ER oder Schlingenresektion ausreichend sein. Bei Fibrose, wie sie häufig bei BFK-Rezidiven auftritt, ist jedoch eine Unterspritzung vor Ligatur-ER bzw. direkt die Wahl der Kappen-ER sinnvoll, da sonst nur ein kleines Mukosafeld reseziert werden kann oder der Tumor an der basalen Resektionsfläche nicht im Gesunden entfernt wird (R1 basal). Dies muss vermieden werden, da sonst

keine kurative Therapie erzielt wird. Im Einzelfall kann das Kappenverfahren eine stärkere Saugkraft am Zielgewebe erreichen als die Ligatur-ER, weil bei letzterem Verfahren das Gummiband im Bereich fibrotischer Schleimhautveränderungen abgleiten kann. Dies erklärt die häufige Nutzung von sowohl Unterspritzungen als auch Kappenresektionen in der vorliegenden Arbeit.

Eine weitere, neuere Technik, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht für die Rezidivtherapie verwendet wurde, ist die sogenannte „Endoskopische Submukosadisektion“ (ESD). Mit dieser Technik, die nach Entwicklung in Japan vor einigen Jahren nach Europa gekommen ist und hier in erfahrenen Zentren für die Frühkarzinomtherapie im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt eingesetzt wird, lassen sich auch flächige Läsionen mit einem Durchmesser von über 2 cm in einem Stück (en bloc) resezieren, und bei fibrotischen oder schwer anhebbaren Läsionen kann sie auch hilfreich sein. Trotz dieser Vorzüge der neuen Technik der ESD weist diese eine größere Komplikationsrate auf im Sinne von Perforationen, besonders wenn die Erfahrung mit der neuen Methode noch begrenzt ist. Außerdem wird für den Eingriff mehr Zeit benötigt. Daher wurde bei den hier beschriebenen Patienten auf länger bewährte Techniken der ER (Kappentechnik bzw. Ligatur-ER) zurückgegriffen, die auch einen vollständigen Therapieerfolg erzielen konnten.

In der Literatur wurde bisher noch nicht angegeben, welche Resektionstechnik für die Rezidivtherapie beim BFK eingesetzt wurde. Daher kann die vorliegende Arbeit hierzu neue interessante Aspekte anbieten.

Die aktuell beobachtete Rezidivrate von 11% nach Barrettfrühkarzinomen liegt im Rahmen der Raten, die aus der Literatur zur endoskopischen Therapie des BFK bekannt sind. Wird nach der ER von BFK die Restbarrettmukosa belassen, so kann sogar in bis zu über 30% der Patienten eine metachrone Neoplasie an einer anderen Stelle im Barrettsegment oder im Randbereich der vorherigen Abtragung beobachtet werden (6, 7). Wird jedoch konsequent eine thermische Ablation der residualen Barrettmukosa im Sinne einer Rezidivprophylaxe vorgenommen, lässt sich die Rate an metachronen Neoplasien auf bis zu unter 5% senken (20). Dies konnte im Rahmen einer randomisierten Studie gezeigt werden, die eine Ablationsstrategie für die Restbarrettschleimhaut mit einer reinen Überwachungsstrategie verglich (20).

Die in der aktuellen Arbeit gesehene Rezidivrate von 6,5% lässt sich a.e. dadurch begründen, dass kleinere Barrettreste bei den betroffenen Patienten trotz erfolgter Ablationsbehandlung verblieben waren. Ansonsten hätte man eher mit einer noch niedrigen Rezidivrate von unter 5% rechnen können (20). In einigen Fällen war die Vortherapie technisch komplex inklusive Bougierungsbehandlungen bei narbigen Strikturen. Auf dem Boden der Barrettreste war es dann offensichtlich zur Rezidiventstehung gekommen.

Es fällt auf, dass in der Gruppe mit bestätigten Rezidiven alle Patienten ursprünglich einen LSBE aufgewiesen hatten, was die Schwierigkeit der kompletten Ablation im Gegensatz zu einem kurzen Barrettsegment unterstreichen könnte. Auch war die Therapiedauer für die Abtragung des Primarius bei den aktuell untersuchten Patienten mit im Mittel über 30 Monaten sehr lang. Dies weist auf das Vorliegen sehr flächiger oder multifokaler Neoplasien hin. Dies sind bekannte Risikofaktoren für eine Rezidiventwicklung beim Barrettfrühkarzinom (6, 7).

Darüber hinaus fällt in der aktuellen Arbeit auf, dass knapp ein Drittel der Patienten mit bestätigtem Rezidiv eine sogenannte „High-Risk“-Histologie ihres Primarius hatten im Sinne einer tiefen mukosalen oder beginnenden Submukosainvasion. Daher könnte eine solche Histologie ebenfalls ein Hinweis auf ein besonderes hohes Rezidivrisiko sein.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse, dass bei der endoskopischen Barrett-Frühkarzinomtherapie konsequent das Zweischnitt-Konzept aus Resektion und Ablation durchgeführt werden sollte, um die Rezidivrate möglichst gering zu halten.

Es kann allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Rate an BFK-Rezidiven in der vorliegenden Analyse eventuell dadurch künstlich erhöht war, dass ein relevanter Anteil der Patienten heimatnah, z.B. in einer gastroenterologischen Praxis, in Nachsorge war, und somit nicht statistisch erfasst wurde. Erfahrungsgemäß werden Patienten mit kürzeren Barrettsegmenten und wenig aufwändiger Karzinomtherapie eher rascher wieder in die Nachsorge in Praxen überführt, während Patienten mit einer langen Therapiedauer, längeren Barrettsegmenten oder ungünstiger Histologie eher länger in der Nachsorge der behandelnden Klinik verbleiben und dann ein besonderes Rezidivrisiko bergen. Die Patienten der vorliegenden Serie stammten alle aus der klinischen Nachsorgestrategie.

Von insgesamt neun Patienten mit bestätigtem Rezidiv hatten sechs nur einmalig ein Rezidiv. Drei Patienten hatten jedoch ein weiteres Rezidiv während der Nachbeobachtungsphase. Daraus lässt sich ableiten, dass auch bei Patienten nach erfolgreicher Rezidivtherapie ein besonderes Augenmerk auf eine genaue Nachsorge inklusive Kontroll-ÖGDs mit Chromendoskopie und gezielten Biopsien gelegt werden sollte. Die erfolgreiche Therapie eines Rezidivs scheint daher nicht automatisch vor weiteren Rezidiven zu schützen. Eventuell ist es sogar so, dass ein vorheriges Rezidiv die weitere Rezidivneigung im negativen Sinne beeinflusst und somit einen eigenen Risikofaktor darstellen könnte.

Um eine solche Hypothese zu untersuchen, wären viel größere Patientenzahlen mit Rezidiven erforderlich. Jedoch werden in verschiedenen europäischen Zentren nicht so viele Patienten behandelt, dass in den nächsten Jahren hierzu Ergebnisse zu erwarten wären. Außerdem wird heutzutage der Fokus deutlicher auf eine komplette Ablation der Restbarrettschleimhaut gelegt als noch vor wenigen Jahren, so dass eher weniger Rezidive zu erwarten sind, die analysiert werden könnten.

Interessanterweise hatten zwei Patienten, die in der Evaluationsphase bis 01/16 trotz initialem Verdacht kein Rezidiv hatten, ein verzögertes Rezidiv während der weiteren Nachbeobachtung. Somit sollte bereits der alleinige Verdacht auf ein Rezidiv ein Hinweis sein, solche Patienten im weiteren Verlauf in eine strikte Nachsorge mit regelmäßigen endoskopischen Kontrollen zu nehmen. Je früher man ein solches Rezidiv erkennt, desto eher wird ein erneutes endoskopisches Vorgehen möglich sein. Es ist davon auszugehen, dass bei zunehmendem Größenwachstum der Frühkarzinomrezidive nur mehr ein operatives Vorgehen eine Rezidivläsion kurativ behandeln kann.

Das teils späte Auftreten der Rezidive nach der endoskopischen Therapie des Barrettkarzinom-Primarius betont die Wichtigkeit einer konsequenten langfristigen Nachsorge endoskopisch therapierter Patienten. In Studien werden häufig lediglich Nachbeobachtungsphasen von drei oder fünf Jahren angegeben (17,19,46,47)). Es ist anzunehmen, dass hierbei die meisten Rezidive effektiv erfasst werden könnten. Bei den aktuell analysierten Patienten betrug die Zeitdauer zwischen Primarius- und Rezidivtherapie im Mittel knapp 30 Monate. Allerdings war das Maximum sogar 6 Jahre. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Nachsorge von

Barrettfrühkarzinompatienten den allgemeinen Standard von fünf Jahren überschreiten sollte. Welche Kontrollintervalle für die Endoskopie hierzu gewählt werden sollen, ist nicht geklärt. Es bietet sich jedoch an, die Intervalle nach mehreren Jahren auf z.B. zwei Jahre zu strecken, wenn kein Rezidiv aufgetreten ist, bei Rezidivpatienten jedoch etwas strikter in der Nachsorge zu sein mit z.B. jährlichen Intervallen.

Es ist bei der Nachsorge der Patienten besonders wichtig zu wissen, wo im Barrettsegment mit Rezidiven zu rechnen ist. In der vorliegenden Arbeit fand sich bei einem Drittel der Patienten die Läsion im Neo-Plattenepithel, bei einem weiteren Drittel in einer narbigen Stenose, und im letzten Drittel kardianah. Dies unterstreicht, dass bei der Nachkontrolle der Patient der Gesamtbereich des ehemaligen Barrettsegments genau inspiziert werden sollte. In den bisherigen Arbeiten zur BFK-Therapie wurde dieser Aspekt noch nicht in dieser Detailliertheit herausgearbeitet.

5.2 Effektivität der endoskopischen Resektion von Rezidiven

Wie oben aufgeführt, konnte anhand der vorliegenden Analyse gezeigt werden, dass nicht nur primäre Läsionen beim Barrettfrühkarzinom effektiv endoskopisch abgetragen werden können, sondern auch Rezidive.

Bei acht von neun bestätigten Rezidiven konnte eine CR erreicht werden (89%). Ein Patient war zum Auswertungszeitpunkt noch unter laufender Therapie wegen eines Zweitrezidivs. Die Nachbeobachtungsdauer nach Erreichen der CR betrug im Mittel 34 Monate, so dass sich der Therapieerfolg als langfristig stabil erwies.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Voraussetzung für die technische Machbarkeit war, dass die Rezidivläsionen aufgrund der engmaschigen Nachsorge in einem noch frühen Stadium erkannt wurden. Dies war bedingt durch die engmaschige Nachsorge der Patienten unter standardisierten Bedingungen in einem erfahrenen Zentrum.

Nur wenige wissenschaftliche Arbeiten haben sich bisher dieses Themas angenommen, da die Nachbeobachtungsdauer in den Studien häufig zeitlich begrenzt ist. In einer Publikation von Oliver Pech und Mitarbeitern wurde die Wertigkeit der ER bei auf die Mukosa begrenzten (pT1a) Frühkarzinomen bei 1000 Patienten analysiert

(6). Dies stellt bis zum jetzigen Zeitpunkt die weltweit größte endoskopische Behandlungsserie für diese Patientengruppe dar. Es ist interessant zu beleuchten, wie sich das Management von Rezidiven in dieser großen Serie verhielt. In dieser Serie wurde bei insgesamt 140 Patienten (15%) im Follow-Up ein Rezidiv festgestellt. 82% der Patienten konnten erneut endoskopisch therapiert werden, ohne dass eine Operation notwendig wurde. Somit bestätigten die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit die Effektivität der endoskopischen Rezidivtherapie, wenn auch mit einer deutlich geringeren Patientenzahl.

Andererseits ist die Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Arbeit sehr lang, und es wird im Detail auf die Lokalisation der Rezidive und die gewählte Resektionstechnik eingegangen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv fällt auf, dass etwa ein Drittel der Patienten eine „High-Risk“-Histologie des BFK-Primarius hatten. Zu dieser Patientengruppe gehören auch Patienten mit Submukosakarzinomen (pT1b sm1). Auch bei solchen Patienten ist aus der Literatur bekannt, dass Rezidive endoskopisch effektiv therapiert werden können, mit einer Remissionsrate von 90% (40). Dies entspricht der Effektivität, die in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde.

Im Falle eines ausbleibenden Therapieerfolgs der ER ist die Indikation zur Ösophagusresektion zu stellen, falls der Patient operabel ist und einer OP zustimmt (1, 6, 7, 8). Bei fehlender Operabilität kann ein palliativ-endoskopisches Vorgehen oder eine ergänzende Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie notwendig werden. Da die ER mit der histologischen Aufarbeitung rasch und schonend erfolgen kann, kann davon ausgegangen werden, dass die potentielle Operabilität der Patienten im weiteren Verlauf durch eine ER für BFK-Rezidive nicht gefährdet wird.

5.3 Sicherheit der endoskopischen Resektion von Rezidiven

Die vorliegende Analyse bestätigt, dass die endoskopische Therapie nicht nur primärer BFK, sondern auch von Rezidiven nach Barrettfrühkarzinomen sicher ist mit einer niedrigen Rate an Komplikationen.

An Komplikationen der endoskopischen Therapie wurden Blutungen und narbige Ösophagusstenosen beobachtet.

Bei insgesamt 15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv, die mindestens eine ER erhielten, traten insgesamt zwei Minorblutungen auf. Es konnte keine Hb-Relevanz im Sinne eines Hämoglobinabfalls oder einer Transfusionspflichtigkeit festgestellt werden. Beide Blutungen konnten endoskopisch kontrolliert werden.

Fünf von neun Patienten mit bestätigtem Rezidiv erhielten im Verlauf mindestens eine Bougierung wegen narbiger Engen im Ösophagus (Strikturen/Stenosen). Allerdings bleibt unklar, ob erst durch die ER für die Rezidivbehandlung die Strikturen entstanden waren oder durch die bereits lange Vortherapie bei den Patienten. Wie oben aufgeführt, erhielten 5/15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv bereits vor dieser Diagnose endoskopische Bougierungen.

Weitere Komplikationen der ER konnten in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden (z.B. Perforationen, Fieber, Versterben). Dies unterstreicht den Vorteil der schonenden endoskopischen Therapie gegenüber einem operativen Vorgehen, welches eine erhebliche Morbidität und Mortalität birgt (1, 2, 6).

5.4 Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung nach Barrettfrühkarzinom

Bisher ist die Anzahl an Publikationen, die sich mit dem Thema von Rezidiven nach der ER von BFK beschäftigt, sehr begrenzt. Bei der bisher größten Serie zur endoskopischen Therapie wurden bei insgesamt 1000 Patienten 140 Rezidivläsionen festgestellt, entsprechend einer Rezidivrate von 15% (6). Bei über 90% der betroffenen Patienten erfolgte eine erneute, erfolgreiche endoskopische Behandlung.

Es stellt sich die Frage, ob bisher Risikofaktoren für die Entwicklung von Rezidiven identifiziert werden konnten. Erstmalig nahm sich eine Studie aus einem erfahrenen deutschen Zentrum dieser Frage an (7). Als statistisch relevante Risikofaktoren konnten mehrteilige (piecemeal-) Resektion, Langsegment-Barrettösophagus, die fehlende Ablation der verbliebenen Barrettmukosa nach Erreichen der kompletten Remission, eine lange Therapiedauer über 10 Monate bis zum Erreichen einer kompletten Remission sowie das Vorhandensein multifokaler Neoplasien herausgearbeitet werden (7).

In der aktuellen Analyse konnte bestätigt werden, dass LSBE, inkomplette Barrettablation, lange Therapiedauer und somit auch indirekt multifokale Neoplasien – denn diese erfordern eine lange Therapiedauer – Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven darstellen, denn sie waren in der Patientengruppe gehäuft vorhanden.

Alle neun Patienten mit gesichertem Rezidiv wiesen einen LSBE auf. In anderen Serien ist der Anteil des LSBE deutlich geringer; so betrug der Anteil am LSBE in einer großen Serie knapp über 50% (6).

Auch der Risikofaktor einer inkompletten Barrettablation vor Rezidivdetektion konnte bestätigt werden (7). Wie im Ergebnisteil erwähnt, hatten acht von neun Patienten keine komplette Barrettablation erhalten. Im endoskopischen Befund fanden sich zumindest noch kleine Barrettreste, bevor das Rezidiv im Verlauf entdeckt wurde.

Dass eine lange Therapiedauer für die Behandlung des BFK-Primarius ebenfalls einen Risikofaktor darstellt, konnten die aktuellen Daten unterstreichen (7). Bei den neun Patienten mit in der ER bestätigtem Rezidiv betrug die endoskopische Therapiedauer für das primäre BFK im Mittel über 30 Monate, bei einer Spanne von 2 bis 134 Monaten. Somit handelte es sich in dem aktuellen Kollektiv um eine Patientengruppe, die in der Regel eine sehr aufwändige endoskopische Therapie erhielt, was das Vorliegen einer multifokalen bzw. großflächigen Neoplasie vermuten lässt. Bei einigen Patienten war es zu narbigen Engstellungen mit Bougierungspflichtigkeit gekommen, was die Fortsetzung der endoskopischen Therapie erschwert haben dürfte.

Diese Risikofaktoren machen deutlich, dass die endoskopische Therapie relativ rasch erfolgen sollte zur Eingrenzung der Therapiedauer, und dass die ergänzende Barrettablation komplett erfolgen sollte (7, 20). Insbesondere bei großflächigen oder multifokalen Neoplasien im langen Barrett kann dies technisch sehr anspruchsvoll sein. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass eine Rezidivrate von 0% erreicht werden kann. Umso wichtiger ist es, die Patienten engmaschig nachzuüberwachen, um Rezidive frühzeitig erkennen zu können. Nur dann ist es möglich, eine erneute endoskopische Therapie anbieten zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Serie beleuchten zwei weitere wichtige Punkte, die Hinweise auf eine besonders hohe Rezidivneigung geben könnten, und die bisher nicht in der Literatur diskutiert worden sind: Eine „High-Risk“-Histologie des Primarius mit tiefer Mukosa- oder beginnender Submukosainvasion sowie ein Z.n. einem vorherigen Rezidiv in der Patientengeschichte. Auch diese Patienten sollten in der Nachsorge besondere Aufmerksamkeit erfahren.

Die Invasionstiefe der primären BFK-Läsionen bei den 15 Patienten mit späterem V.a. BFK-Rezidiv entsprach bei 11/15 Patienten einer Niedrigrisiko (Low-risk)-Situation und bei 4/15 Patienten einer Hochrisiko (High-Risk)-Situation für eine stattgehabte Lymphknotenmetastasierung, also immerhin bei einem Drittel der Patienten. Drei von neun Patienten mit bestätigtem Rezidiv hatten im weiteren Verlauf ein weiteres Rezidiv. Möglicherweise gibt es eine Subgruppe von Patienten, die im verbliebenen Barrett ein besonders hohes Risiko einer malignen Transformation aufweist.

5.5 Histologische Charakteristika

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass BFK-Rezidive zum Zeitpunkt der Detektion in einem relevanten Anteil der Fälle bis in die tiefe Mukosa oder beginnend in die Submukosa invadieren. Dies kann das endoskopische Vorgehen limitieren. Dies rührt zum einen daher, dass mit der Tiefe der Wandinvasion die Wahrscheinlichkeit einer stattgehabten Lymphknotenmetastasierung ansteigt (1, 2, 12). Zum anderen kann die technische Resezierbarkeit durch eine verminderte Mobilisierbarkeit bei Fibrose erschwert sein. Dies hatte in der aktuellen Arbeit zur Folge, dass vor ER häufig eine Unterspritzung (Injektion) erfolgte, um die Zielläsion anzuheben. Drei von neun bestätigten Rezidiven wiesen eine „High-Risk“-Histologie im Sinne einer pT1a m4 oder pT1b sm1-Situation auf.

6 Schwäche dieser Dissertation

Eine der Schwächen der vorliegenden Dissertation ist die relativ kleine Fallzahl an Patienten, die ein bestätigtes Rezidiv hatten, mit insgesamt neun Fällen. Sie stammen aus einer Gruppe von 15 Patienten mit V.a. BFK-Rezidiv.

Eine weitere Schwäche ist, dass die Auswertung retrospektiv und mittels deskriptiver Statistik erfolgte. Diese Faktoren schwächen die Aussagekraft der Studie.

Betrachtet man allerdings die große Anzahl an Untersuchungen, die während des gewählten Evaluationszeitraums an zahlreichen Patienten erfolgten, und anhand derer mögliche Rezidive herausgefiltert wurden, so ergibt sich eine große Fallzahl. Im Evaluationszeitraum von April 2014 bis Januar 2016 wurden 552 Nachsorgeendoskopien bei insgesamt 137 Patienten mit Z.n. endoskopischer Therapie bei BFK ausgewertet.

Dennoch wären in Zukunft noch größere prospektive Patientenserien wünschenswert, um die Wertigkeit der endoskopischen Therapie besser beleuchten zu können. Allerdings wird es schwierig sein, weitaus größere Serien zu diesem Thema zu erhalten, da hohe Fallzahlen in der BFK-Therapie nur in wenigen Zentren vorliegen, und die behandelten Patienten zumeist nur zeitlich befristet nachbeobachtet werden.

7 Zusammenfassung

7.1 Hintergrund

Die endoskopische Resektion (ER) hat sich als kuratives Therapieverfahren für die Behandlung des Barrettfrühkarzinoms (BFK) weithin etabliert. Die frühere Standardtherapie, die Ösophagusresektion, weist im Vergleich zur ER eine relevante Morbidität und Mortalität auf.

Bei ca. 3-30% der BFK werden in Abhängigkeit der gewählten endoskopischen Therapiestrategie Rezidive nach ER entdeckt, die zum Großteil erneut endoskopisch behandelt werden können. Das Auftreten von Rezidiven kann mit einer Kombinationstherapie aus ER und thermischer Ablation auf 3% reduziert werden. Dennoch stellen Rezidive auch weiterhin ein wichtiges Thema dar, da sie nur bei frühzeitiger Erkennung nochmals endoskopisch therapiert werden können.

Es ist daher wichtig, die Charakteristika von Rezidivläsionen näher zu evaluieren und die Wertigkeit der ER für Rezidivläsionen anhand ihres Therapieerfolgs und der Komplikationen zu beleuchten. Dies war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

7.2 Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines großen Kollektivs von Patienten mit BFK eine deskriptive Evaluation der BFK-Rezidive durchgeführt.

Verwendet wurden Daten aus der Nachsorge-Datenbank der Klinik für Innere Medizin II der Helios HSK Wiesbaden. Es wurden endoskopische und histologische Daten von Patienten, die 04/2014 bis 01/2016 (22 Monats-Zeitraum) aufgrund des V. a. ein BFK-Rezidiv behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Wertigkeit der ER wurde anhand ihrer Effektivität (Rate an kompletten Remissionen) und Sicherheit (Komplikationen) gemessen.

7.3 Ergebnisse

Bei insgesamt 552 Nachsorge-Endoskopien wurde bei 15 Patienten der V.a. ein BFK-Rezidiv erhoben. Bei 9/15 Patienten konnte der V.a. ein Rezidiv in der Histologie der durchgeführten ER bestätigt werden. Das Patientenalter betrug im Mittel $67 \pm 12,2$ Jahre.

6/9 Patienten hatten nur ein Rezidiv während der weiteren Nachbeobachtung bis 12/2020, drei Patienten hatten ein zweites Rezidiv im Verlauf.

Bei sechs der 15 Patienten mit V.a. ein BFK-Rezidiv konnte dies während des gewählten Evaluationszeitraumes nicht bestätigt werden. Die Patienten wurden weiter nachverfolgt bis 12/2020. Hierbei zeigte sich, dass 2/6 Patienten zwischen Januar 2016 und Dezember 2020 ein verzögertes Rezidiv entwickelten. 4/6 Patienten entwickelten nie ein Rezidiv.

Die Invasionstiefe der primären BFK-Läsionen bei den 15 Patienten mit späterem V.a. BFK-Rezidiv entsprach bei 11/15 Patienten einer Niedrigrisiko (Low-risk)-Situation und bei 4/15 Patienten einer Hochrisiko (High-Risk)-Situation für eine stattgehabte Lymphknotenmetastasierung.

Bei den neun Patienten mit bestätigtem BFK-Rezidiv konnte eine komplette Remission (CR) mittels endoskopischer Therapie in 8/9 Fällen erreicht werden (89%). Bei der Therapie der bestätigten Rezidive wurde keine Blutung beobachtet, 5/9 Patienten erhielten im weiteren Verlauf Bougierungen aufgrund narbiger Strikturen.

An Risikofaktoren für die Rezidiventwicklung wurde ein langer Barrettösophagus bei 9/9 Patienten beobachtet, eine im Mittel lange Dauer der endoskopischen Vortherapie von 32 Monaten, und eine inkomplette Ablation der Restbarrettmukosa bei 8/9 Patienten. Bei 3/9 Patienten fand sich die detektierte Rezidivläsion im Neoplattenepithel, bei 3/9 Patienten lag die Läsion in einer narbigen Stenose, und beim übrigen Drittel nahe oder in der Kardia. Alle Rezidivläsionen konnten basal im Gesunden (R0) entfernt werden.

Die Zeitdauer zwischen Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs umfasste die weite Spanne von 9-72 Monaten. Dies betont, dass die Nachsorge der BFK-Patienten den in den bisherigen Studien zumeist gewählten Zeitraum von bis zu fünf Jahren überschreiten sollte.

7.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass in erfahrenen Händen die ER auch von Rezidiven nach BFK effektiv und sicher ist.

Voraussetzung hierfür ist die frühzeitige Detektion von Rezidivläsionen im Rahmen standardisierter Nachsorgeprotokolle und die Kenntnis der möglichen Lokalisation der Rezidive sowie von Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie, Dezember 2018, S3-Leitlinie Version 2.0, Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. AWMF-Registernummer: 021/023OL.
2. Labenz J, Koop H, Tannapfel A, Kiesslich R, Hölscher AH. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Mar 27;112(13): 224-33; quiz 234.
3. Hubert E. Blum, Dirk Müller-Wieland, 2018, Stuttgart, Klinische Pathophysiologie, Thieme, 10. Auflage, Kapitel Ösophagus.
4. Böcker W, Denk H, Heitz U, April 2014, Pathologie, 3. Auflage. München, Urban & Fischer Verlag, F. Borchard, Kapitel 27 Ösophagus.
5. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, achte Auflage. Herausgeber: C. Wittekind. Wiley-VCH (Verlag), 2020.
6. 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. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):652-660.e1.
7. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Guenter E, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Ell C. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008 Sep;57(9):1200-6.
8. Angelika Behrens, Oliver Pech, Florian Graupe, Andrea May, Dietmar Lorenz, Christian Ell. Barrett-Karzinom der Speiseröhre. Prognoseverbesserung durch Innovation in Diagnostik und Therapie, *Deutsche Ärzteblatt* Jg. 108, Heft 18, 6. Mai 2011 Seite 313-319.
9. Braghetto I, Csendes A, Cardemil G, Burdiles P, Korn O, Valladares H. Open transthoracic or transhiatal esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy in terms of morbidity, mortality and survival. *Surg Endosc.* 2006 Nov;20(11):1681-6.

10. Pech O, Manner H, Ell C. Endoscopic resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011 Jan;21(1):81-94.
11. Williams VA, Watson TJ, Herbella FA, Gellersen O, Raymond D, Jones C, Peters JH. Esophagectomy for high grade dysplasia is safe, curative, and results in good alimentary outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007 Dec;11(12):1589-97.
12. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 Feb;49(2):191-198.
13. Schlottmann F, Patti MG, Shaheen NJ. Endoscopic Treatment of High-Grade Dysplasia and Early Esophageal Cancer. *World J Surg*. 2017 Jul;41(7):1705-1711. doi: 10.1007/s00268-017-3977-8. PMID: 28275832.
14. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2000 Sep;52(3):328-32.
15. May A, Gossner L, Pech O, Müller H, Vieth M, Stolte M, Ell C. Intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus (SSBE): curative treatment using local endoscopic treatment techniques. *Endoscopy*. 2002 Aug;34(8):604-10.
16. Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):30-5.
17. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, Fedi P, Hart J, Rotterdam H, Noffsinger A, Memeo L, Bhagat G, Waxman I. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy*. 2007 Dec;39(12):1086-91.
18. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. 2007 Jan;65(1):3-10.

19. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, Aalders MC, Ten Kate FJ, Bultje BC, Krishnadath KK, Fockens P, van Lanschot JJ, van Deventer SJ, Bergman JJ. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2005 Apr;61(4):506-14.
20. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J, Behrens A, Vieth M, Ell C. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy.* 2014 Jan;46(1):6-12.
21. Belghazi K, Pouw RE, Koch AD, Weusten BLAM, Schoon EJ, Curvers WL, Gotink AW, Mostafavi N, Haidry RJ, Pech O, Bergman JJGHM, Bisschops R. Self-sizing radiofrequency ablation balloon for eradication of Barrett's esophagus: results of an international multicenter randomized trial comparing 3 different treatment regimens. *Gastrointest Endosc.* 2019 Sep;90(3):415-423.
22. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Pech O, Manner H, Ragunath K, Fernández-Sordo JO, Fullarton G, Di Pietro M, Januszewicz W, O'Toole D, Bergman JJ. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2020 Sep;92(3):569-574.
23. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2016 Apr;30(4):1364-70.
24. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, A Katzka D, K Wang K, G Iyer P. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc.* 2016 Jun;83(6):1090-1106.e3.
25. Knabe M, May A, Ell C. Endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016 Dec;62(4):281-295.
26. Waschke J, Böcker T, Paulsen, Sobotta Lehrbuch Anatomie, Auflage 1, München, Urban&Fischer in Elsevier Verlag, 2015; Kapitel 6.3.
27. Welsch, Ulrich, Lehrbuch Histologie, Sobotta, Auflage 2, München, Urban & Fischer Verlag, 2010; Kapitel 10.

28. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care*. 2017 Dec; 44(4):561-573.
29. Scott M, Gelhot AR. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 1;59(5):1161-9, 1199.
30. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, Schepp W, Wenzl TG; Mitarbeiter der Leitliniengruppe. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): AWMF Register Nr. 021-013 [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Z Gastroenterol*. 2014 Nov;52(11):1299-346.
31. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, Kraywinkel K, Sonnenberg A, Ell C. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2016 Feb;65(2):196-201.
32. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1392-9.
33. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1375-83.
34. McColl KEL. What is causing the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in the West and will it also happen in the East? *J Gastroenterol*. 2019 Aug;54(8):669-673. doi: 10.1007/s00535-019-01593-7.
35. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018 May;41(3):210-215.
36. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):211-213.

37. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018 May;41(3):210-215
38. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 1;95(1):22-28.
39. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Nguyen-Tat M, Fissler-Eckhoff A, Ell C. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2007 Jul;39(7):594-8.
40. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11(6):630-5; quiz e45.
41. Andreas Probst, Manuel Pagitz, Helmut Messmann, Jörg Albert, 2018, Endoskopische Resektionsverfahren EMR und ESD-Schritt für Schritt. *Gastroenterologie up2date* 2018;14:309-319
42. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015 Feb;47(2):113-21.
43. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, Schumacher B, Neuhaus H. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. 2017 May;66(5):783-793.
44. Oliveira JF, Moura EG, Bernardo WM, Ide E, Cheng S, Sulbaran M, Santos CM, Sakai P. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2016 Jul;30(7):2779-91.
45. Martínek J, Juhas S, Dolezel R, Walterová B, Juhasova J, Klima J, Rabekova Z, Vacková Z. Prevention of esophageal strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection. *Minerva Chir*. 2018 Aug;73(4):394-409.

46. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, Vieth M, Stolte M, Ell C. Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol.* 2008 Oct;103(10):2589-97.

47. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018 Jun;87(6):1383-1393.

Bilderquelle

Prof. Dr. Michael Vieth

Prof. Dr. Hendrik Manner

Anhang

Stadium	T-kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1a	pN0	M0
Stadium IIA	pT2	pN0	M0
Stadium IIB	pT1	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN1	M0
	pT2	pN1,pN2	M0
	pT3, pT4a	pN0	
Stadium IIIB	PT2	PN2	Mo
	pT3	pN1,pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

Tabelle 3. Die TNM Klassifikation der Ösophaguskarzinom (1).

Danksagung

Für die intensive Begleitung meines Doktorvaters während der Promotionsarbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich immer in meinen Vorhaben bestärkt und mir beim Erreichen meiner Ziele hilft.

Lebenslauf

Name: Avshalom Yesha Dvir

Geburtsdatum: 10.08.82

Geburtsort: Ashkelon, Israel

Nationalität: Deutsch

Schule

1989 - 1996 Navebamidbar
in Kibutz Chazerim, Israel

1996 - 1999 Realschule Izchrak Rabin
in Beer-sheva, Israel

1999 - 2001 Gymnasium Izchrak Rabin
in Beer-sheva, Israel

Studiumsvorbereitung

2003 - 2004 Sprachstudium Deutsch,
Bochum, Deutschland

Studium

2004 - 2014 Medizinstudium an Johannes Gutenberg-Universität,
Mainz, Deutschland

2013 - 2014	Praktisches Jahr Helios Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden, Deutschland
	Praktika im pflegerischen und medizinischen Bereich
10.10.01 - 10.05.02	Rehabilitationsgemeinde für behinderte Menschen, Kfar Rafael, Israel
11.06.02 - 05.06.03	Sonnhalde Gempfen, Gempfen, Schweiz
22.08.05 - 11.10.05	Rambam Medical Center, Haifa, Israel
31.07.06 - 19.09.06	St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland
	Famulaturen
20.07.08- 17.09.08	Chirurgische Station, Universitätsklinik Soroka, Beer-Sheva, Israel
02.09.09- 02.10.09	Abteilung für Familienmedizin, Ben Gurion University, Beer- Sheva, Israel
01.09.10- 29.09.10	Mobile Palliativ-Jeep-Station, Beer-Sheva, Israel
22.09.11- 22.10.11	Dermatologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland
	Fortbildungen
11.06.07- 13.06.07	Dementia (mit Schwerpunkt in Kommunikation mit demenzkranken Menschen in Theorie und Praxis), Wiesbaden, Deutschland
16.01.10- 17.01.10	Advanced Life Support Provider Course, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

	Beschäftigung während des Studiums
01.05.07 - 15.09.13	Rotes Kreuz Schwesternschaft Oranien e.V., 65193 Wiesbaden, Deutschland
	Beschäftigungen als Arzt
07.11.14 - 31.12.15	Helios Aukammklinik Wiesbaden, 65191 Wiesbaden, Deutschland
01.12.14 - 15.01.18	Median Rehaklinik Aukammtal Wiesbaden, 65191 Wiesbaden, Deutschland
16.01.18 - 31.03.20	Helios Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden, Deutschland
01.04.20 - 30.09.20	Praxis für Allgemeinmedizin, Hofheim im Taunus, Deutschland
Seit 01.11.20	Praxis für Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Taunusstein, Deutschland