



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion versus endoskopische
Mukosa Resektion in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien

Eva-Maria Horn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Horst Neuhaus
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 15.06.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.12.2021 angenommen.

Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion
versus
endoskopische Mukosa Resektion
in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien

Der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgelegte Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin

von
Eva-Maria Horn, geb. Rutz
aus Kaiserslautern

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
<i>1.1 Ätiologie und Pathogenese des Barrett-Ösophagus</i>	2
<i>1.2 Diagnostik und Therapie</i>	3
2. MATERIAL UND METHODEN	9
<i>2.1 Studiendesign</i>	9
<i>2.2 Studienkollektiv</i>	9
<i>2.3 Allgemeines endoskopisches Prozedere</i>	10
<i>2.4 Endoskopische Mukosa Resektion</i>	13
<i>2.5 Wasserstrahl unterstützte Submukosa Dissektion</i>	14
<i>2.6 Postprozedurale Maßnahmen</i>	17
<i>2.7 Follow-up</i>	18
<i>2.8 Ziele und Definitionen</i>	19
<i>2.9 Statistische Auswertung</i>	21
3. ERGEBNISSE	23
<i>3.1 Studienablauf</i>	23
<i>3.2 Effektivität der endoskopischen Resektion</i>	25
<i>3.3 Sicherheit der endoskopischen Resektion</i>	32

4. DISKUSSION	35
<i>4.1 Studiendesign</i>	35
<i>4.2 Histologie und R0 Resektion früher Barrett-Neoplasien nach WESD vs. EMR</i>	38
<i>4.3 Remission früher Barrett-Neoplasien nach WESD vs. EMR</i>	41
<i>4.4 Sicherheit von WESD vs. EMR in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien</i>	44
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. LITERATURVERZEICHNIS	49

Liste der Abkürzungen

APC	Argon-Plasma-Koagulation
EMR	Endoskopische Mukosa Resektion
ESD	Endoskopische Submukosa Dissektion
FU	Follow-up
HGIN	High grade intraepitheliale Neoplasie
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
LGIN	Low grade intraepitheliale Neoplasie
NBI	Narrow-band-imaging
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
RFA	Radiofrequenz-Ablation
TNM	Tumor, nodes (=Knoten), Metastasen
WESD	Wasserstrahl unterstützte Submukosa Dissektion

1. Einleitung

Die Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus hat in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (3,5% bis 8,1% pro Jahr) (Edgren et al, 2013). Häufig entstehen Neoplasien des Ösophagus auf dem Boden einer Schleimhautpräkanzerose (Barrett-Ösophagus) (Dam & Klapman, 2020).

Bisher stand zur Entfernung von Adenokarzinomen bzw. Neoplasien neben der chirurgischen Ösophagusresektion die endoskopische Mukosa Resektion (EMR) zur Verfügung. Sichtbare Läsionen, welche auf die Mukosa beschränkt sind, werden durch die endoskopische Resektion entfernt und ermöglichen hierbei das histologische Staging. Im Rahmen der EMR ist es jedoch nicht möglich, eine gastrointestinale Neoplasie >1 cm Durchmesser am Stück („*en bloc*“) zu resektieren. Auf Grund der in diesen Fällen nicht erreichbaren R0 Resektion (das bedeutet, dass histopathologisch kein Tumor im Resektionsrand mehr nachweisbar ist), kommt es zu einer hohen Rezidivrate (Phoa et al, 2016). Die Technik der Endoskopischen Submukosa Dissektion (ESD) stellt ein neueres interventionelles Verfahren dar, mit welchem die Resektion *en bloc* erfolgt (Pimentel-Nunes et al, 2015). Eine Meta-Analyse von nicht-randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass die Behandlung früher gastrointestinaler Tumore mittels ESD im Vergleich zur EMR zwar zeitintensiver, jedoch in Bezug auf das Erreichen einer *en bloc* Resektion sowie der kurativen Resektionsrate überlegen ist (Cao et al, 2009).

Bislang fehlten randomisiert-kontrollierte Studien, welche die beiden Methoden in Hinsicht auf Effektivität und Aufwand miteinander vergleichen. Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die Ätiologie und Pathogenese des Barrett-Ösophagus eingegangen. Nachfolgend werden die Diagnostik und die derzeitigen Therapiealternativen beschrieben.

1.1 Ätiologie und Pathogenese des Barrett-Ösophagus

In den westlichen Industrieländern hat die Inzidenz von Adenokarzinomen in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (3,5% bis 8,1% pro Jahr)(Edgren et al, 2013). In einer dänischen Studie, in der 11.028 Patienten über 5,2 Jahre kontrolliert wurden, wurden 66 Adenokarzinome detektiert. Dies entsprach einer Inzidenzrate von 1,2 Fällen /1000 und einem jährlichen absoluten Risiko von 0,12% (Hvid-Jensen et al, 2011). Dennoch ist das Adenokarzinom in Deutschland im Vergleich zu den häufigsten Tumorerkrankungen (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, Kolorektales Karzinom) eine noch seltene Erkrankung. Die 5 Jahres-Mortalität der Ösophaguskarzinome im Allgemeinen liegt bei 80% (Uhlenhopp et al, 2020). Der Barrett-Ösophagus stellt eine Präkanzerose der Speiseröhre dar. Patienten mit Barrett-Ösophagus haben ein 30-125fach erhöhtes Risiko, ein Adenokarzinom zu entwickeln (Dam & Klapman, 2020; Solaymani-Dodaran et al, 2004). Die Definition des Barrett-Ösophagus ist in der Literatur heterogen. Im Jahr 2006 wurde in einem internationalen Konsensus festgelegt, dass der endoskopische Nachweis einer Zylinderepithelmetaplasie die Diagnose eines Barrett-Ösophagus rechtfertigt. Nach der Histologie wird ergänzt, ob es sich um eine gastrale oder eine spezialisierte intestinale Neoplasie handelt (Vakil et al, 2006). In der deutschen Leitlinie setzt die Diagnose eines Barrett-Ösophagus den Nachweis einer spezialisierten intestinalen Metaplasie voraus (Koop et al, 2014). Man unterscheidet einen Long-segment Barrett-Ösophagus mit einer Ausdehnung über 3 cm von einem Short-segment Barrett-Ösophagus mit einer 1 bis 3 cm langen Ausdehnung oder einem Ultrashort-segment Barrett-Ösophagus (unter 1 cm). Mit der Länge der Barrett-Mukosa, wie auch mit dem Vorhandensein eines Ulcus in der Mukosa, steigt das Risiko einer Progression zum Adenokarzinom (Anaparthi et al, 2013)(Coleman et al, 2014).

Als wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung einer Barrett-Mukosa sind die gastroösophageale Refluxkrankheit und die mit dieser verbundenen Risikofaktoren (Adipositas, Nikotin, Alkohol, fettreiche Ernährung) zu nennen (Dam & Klapman, 2020; Vakil et al, 2006). Durch den Reflux der Magensäure wird die plattenepitheliale Mukosa der distalen Speiseröhre beschädigt und durch intestinales Epithel ersetzt. Endoskopisch manifestiert sich die Barrett-Mukosa als lachsfarbene Schleimhaut, die sich zungenförmig oralwärts ausdehnt (Dam & Klapman, 2020).

Studien haben gezeigt, dass auch eine genetische Disposition hinzukommt. Ein Barrett-Ösophagus kommt seltener bei Asiaten und „People of Color“ vor (Bersentes et al, 1998). Insgesamt haben etwa 5-10% der Patienten mit einem Adenokarzinom der Speiseröhre eine familiäre (genetische) Disposition (Chak et al, 2006). Es scheint so zu sein, dass es durch Veränderungen im zellulären Differenzierungsprogramm der Stammzellen in der Mukosa zur Progression kommt. Der genaue Progressionsprozess ist jedoch bislang ungeklärt (Sbarbati et al, 2002).

Es ist daher bei der Entstehung eines Barrett-Ösophagus und des daraus entstehenden Adenokarzinoms von einem multifaktoriellen Prozess auszugehen, der genetische Faktoren, chemische Trigger, sowie immunologische und strukturelle Veränderungen umfasst (Jankowski & Satsangi, 2013).

1.2 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose eines Barrett-Ösophagus bzw. einer bereits bestehenden Neoplasie oder eines Karzinoms erfolgt endoskopisch. Standard ist heute die Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Hilfe hochauflösender Video-Endoskopien (Koop et al, 2014). Zudem gelingt es durch chemische (z.B. Essigsäure) und technische Hilfsmittel (z.B. Vergrößerung, Autofluoreszenz, Endomikroskopie) frühe Neoplasien besser zu detektieren

und vom nicht dysplastischen Barrett-Epithel abzugrenzen (Qumseya et al, 2013). Seit einigen Jahren macht man sich ergänzend die Detektion der Barrett-Mukosa mit Hilfe der Methode des „Narrow Band Imaging“ (NBI) zu Nutze. Es handelt sich hierbei um eine endoskopische Technik mit hoher Auflösung, mit der die feine Mukosastruktur ohne Farbstoffanwendung besser beurteilbar ist. Die NBI-Technik basiert auf dem Phänomen, dass die Eindringtiefe des Lichtes von der Wellenlänge abhängt. Je länger die Wellenlänge ist, desto tiefer ist die Eindringtiefe. Das Hämoglobin in den Blutgefäßen absorbiert besonders stark das Licht, so dass sich Blutgefäße sehr dunkel abbilden.

In einer früheren Arbeit wurde gezeigt, dass NBI für die Beurteilung charakteristischer Oberflächenmuster verschiedenster gastrointestinaler Pathologien, inklusive des Barrett-Ösophagus, sehr nützlich ist (Kuraoka et al, 2009). In einigen Studien wurde eine charakteristische Musterung im NBI-Modus bei Patienten mit Barrett-Ösophagus beschrieben. Eine prospektive Studie mit 63 Patienten mit Barrett-Mukosa zeigte, dass Areale mit High grade intraepithelialer Neoplasie (HGIN) ein irreguläres Mukosamuster sowie irreguläre Gefäßzeichnungen oder abnormale Blutgefäße aufweisen (Kara et al, 2006; Sharma et al, 2016). Zur Sicherung der Diagnose ist die Entnahme von Biopsien unumgänglich.

Mittels endosonographischem Ultraschall lässt sich die Infiltrationstiefe des Tumors in die Wand der Speiseröhre zur Ermittlung des T-Stadiums beurteilen. Allerdings ist die Zuverlässigkeit hinsichtlich der Bestimmung der Tiefe der Invasion in die oberflächlichen Schichten, d.h. der Mukosa bzw. Submukosa (T1a Stadium) eingeschränkt. Sie erfordert eine lokale Resektion einer Läsion zur präzisen Vermessung in Mikrometern und Einstufung der Infiltrationstiefe der Mukosa in m1-3, bzw. der Submukosa in sm1-3. Sie ist wichtig, da mit zunehmender Invasion in die Submukosa das Risiko von assoziierten Lymphknotenmetastasen steigt und eine lokale Behandlung potentiell nicht mehr als kurativ

gilt. Die Histologie trifft weiterhin eine Aussage über den Differenzierungsgrad einer Neoplasie und das Vorhandensein tumorfreier Resektionsränder.

Die Stadien der Barrett-Karzinome werden anhand der klassischen TNM Klassifikation eingeteilt. Diese ermöglicht die genaue Beschreibung von Tumorverhalten und Ausdehnung (T), einer Lymphknotenabsiedlung (N) und einer Fernmetastasierung (M). Frühkarzinome entsprechen T1a Stadien unabhängig vom Vorhandensein evtl. Lymphknotenmetastasen.

Je nach Stadium, Infiltrationstiefe sowie ggf. ergänzenden Staginguntersuchungen erfolgt die Therapiefestlegung. Beim Vorliegen von Barrett-Mukosa ohne intraepitheliale Neoplasie oder ohne Adenokarzinom besteht die Therapie in der Reduktion von saurem Reflux. In erster Linie erfolgt dies über eine Änderung der Lebensgewohnheiten: Alkoholreduktion, Nikotinkarenz und ggf. Gewichtsreduktion stehen hierbei im Vordergrund. Zudem sollten Kaffee, Schokolade, Pfefferminz, Säfte und fettige Nahrungsmittel reduziert werden. Bei beschwerdefreien Patienten wird die Notwendigkeit einer Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor kontrovers diskutiert, da eine hierdurch angestrebte Krebsprävention nicht als bewiesen gilt. Protonenpumpenhemmer blockieren die Produktion der Säure im Magen über die irreversible Hemmung der H⁺/K⁺ - Adenosintriphosphatase in den Parietalzellen. Sie sind dagegen sicher indiziert bei Patienten mit refluxassoziierten Symptomen wie Sodbrennen, insbesondere, wenn bereits ein Barrett Ösophagus vorliegt. Bei medikamentös therapierefraktärem symptomatischem Reflux kann nach entsprechender Diagnostik wie Langzeit pH-Metrie und Impedanzmessung sowie Manometrie ein interventionelles Antirefluxverfahren indiziert sein.

Die Therapie der histologisch nachgewiesenen intraepithelialen Neoplasie bzw. eines Adenokarzinoms bestand bislang in der chirurgischen Ösophagusresektion oder der endoskopischen Mukosaresektion (Dam & Klapman, 2020).

Zu einem operativen Vorgehen wird weiterhin bei einer Infiltration der Lymph-/ bzw. Blutgefäße (L1, V1) geraten, bei einer Infiltration der Submukosa $>500\ \mu\text{m}$ (sm 2), bzw. bis zu $500\ \mu\text{m}$ Infiltrationstiefe (sm 1) und gleichzeitig einem schlechten Differenzierungsgrad (G3). Eine Ösophagusresektion ist zudem bei einem Tumorrest im basalen Rand des Resektats (R1 VM= vertikale Tumorausdehnung) sowie bei lokalem Lymphknotenbefall (N1) indiziert.

Mittels EMR werden sichtbare Läsionen, welche auf die Mukosa beschränkt sind, durch die endoskopische Resektion entfernt. Dies ermöglicht zeitgleich das histologische lokale Staging und Grading. Sie ist diesbezüglich bioptischen Untersuchungen überlegen (Bennett et al, 2012; Fitzgerald et al, 2014). Jedoch hat die EMR den Nachteil, dass eine komplette (*en bloc*) Resektion größerer Läsionen nicht möglich ist und somit keine R0 Situation erreicht werden kann. Eine Vielzahl unkontrollierter Studien zeigte, dass die EMR einer fokalen Läsion sicher und effektiv erreicht werden kann (Anders et al, 2014; Ell et al, 2000; Ell et al, 2007; Larghi et al, 2007; Pech et al, 2014; Peters et al, 2005; Pouw et al, 2011). Im Rahmen der EMR wird mittels Kappe oder Schlinge die Resektion durchgeführt. Hierbei ist es jedoch nicht möglich eine gastrointestinale Neoplasie $>1\ \text{cm}$ im Durchmesser am Stück („*en bloc*“) zu reseziieren. Demzufolge gelingt es dem Pathologen nicht, das Präparat am Stück zu beurteilen und die seitlichen Ränder als tumorfrei zu deklarieren. Wichtige Informationen, wie z.B. die Infiltration von Lymphgefäßen oder der Submukosa können außerdem durch Koagulationsartefakte verloren gehen. Eine R0 Resektion kann zumindest hinsichtlich der lateralen Tumorausdehnung meistens nicht erreicht werden, außer die Läsion befindet sich komplett in einer der resezierten Proben. Trotzdem hat sich die EMR in zahlreichen unkontrollierten Studien als effizient und sicher erwiesen. Die nach Erstbehandlung evtl. verbliebenen lateralen Tumoranteile lassen sich bei Kontrollen nach wenigen Monaten üblicherweise leicht erkennen und endoskopisch entfernen. Eine

monozentrische Studie mit 1000 Patienten zeigte im Verlauf eine komplette Remission der Neoplasien nach EMR bei 96% der Patienten mit Adenokarzinom (Pech et al, 2014). Größere Komplikationen wurden in nur 1,5% der Fälle beobachtet und konnten konservativ behandelt werden. Während einer mittleren Nachverfolgungszeit von 57 Monaten konnten in 14,5% der Patienten metachrone Läsionen, das bedeutet eine Zweitläsion zum späteren Zeitpunkt, oder wiederauftretende Läsionen detektiert werden. Diese konnten jedoch in 82% der Fälle durch eine erneute endoskopische Behandlung therapiert werden (Pech et al, 2014). Im Gegensatz zur EMR ermöglicht die Technik der ESD, dass auch größere Areale *en bloc* reseziert werden können (Pimentel-Nunes et al, 2015). Die ESD ist in Japan bereits eine etablierte Methode in der Behandlung früher Karzinome des Plattenepithels der Speiseröhre, des Magens und Kolorektums. Bei Patienten mit einer Barrett-Neoplasie wurde sie jedoch bisher selten angewendet, insbesondere weil die Inzidenz des Barrett-Ösophagus in Japan sehr niedrig ist und dementsprechend Adenokarzinome der Speiseröhre dort kaum vorkommen. Die ESD kann wasserstrahlunterstützt durchgeführt werden, wodurch die Elevation der Mukosa, die Inzision und Dissektion der Submukosa, wie auch gegebenenfalls die Koagulation des Resektionsbettes in einem durchgeführt werden können (Pimentel-Nunes et al, 2015). Mit Hilfe des Wasserstrahls können die Ösophagus-Gewebsschichten schichtgerecht und nadellos separiert werden. Die Flüssigkeit bildet ein Trennpolster zwischen Mukosa und Muskularis, so dass die Mukosa mit der infiltrierenden Läsion angehoben und die Läsion ohne die Muskularis zu verletzen reseziert werden kann (Pimentel-Nunes et al, 2015).

Eine Meta-Analyse von nicht-randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass die ESD der EMR hinsichtlich des Erzielens einer en-bloc Resektion sowie die kurative Resektionsrate früher gastrointestinaler Tumoren überlegen ist (Cao et al, 2009). Die Durchführung der ESD war jedoch im Vergleich zur EMR zeitintensiver und mit einer höheren Rate an

Komplikationen verbunden (Cao et al, 2009). Bislang fehlten randomisiert-kontrollierte Studien, welche die beiden Methoden in Hinsicht auf Effektivität und Aufwand miteinander vergleichen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, in einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie die Effektivität der wasserstrahlunterstützten ESD (WESD) im Sinne des Erzielens einer R0 Resektion und die Sicherheit in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien im Vergleich zur EMR zu überprüfen. Die Hypothese war, dass die WESD hinsichtlich der Effektivität einer EMR überlegen sein könnte.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war eine prospektive randomisiert kontrollierte monozentrische Studie. Ziel war es, die EMR mit der WESD bei ausgewählten Patienten mit Barrett Ösophagus und fokaler HGIN oder Adenofrüherkarzinom hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit der Verfahren zu vergleichen.

2.2 Studienkollektiv

Die Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt: Weibliche und männliche Erwachsene über 18 Jahre mit einem Gesundheitsstatus der American Society of Anesthesiologists (ASA) 1-3 und dem Vorliegen eines Barrett-Ösophagus mit HGIN oder eines mukosalen Adenokarzinoms. Die biotisch durch zwei unterschiedliche Referenzpathologen gesicherte Diagnose wurde vorausgesetzt. Endoskopisch sollten die Läsionen anhand der Paris-Klassifikationen 0-Ib, 0-IIa, 0-IIc oder deren Kombination charakterisiert sein.

Die laterale Ausdehnung der Läsion wurde auf 3 cm bzw. maximal die Hälfte der Zirkumferenz des Ösophagus limitiert. Zudem sollte keine weitere suspekte Läsion mit histologisch nachgewiesener HGIN oder eines Adenokarzinoms vorliegen.

Alle Patienten unterzeichneten nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung.

Kriterien für den Ausschluss der Studie waren Patienten unter 18 Jahren, bzw. ein Gesundheitsstatus ASA 4. Ebenso von der Studie ausgeschlossen wurden schwangere Patientinnen oder solche mit einer kompromittierten Gerinnung (International Normalized Ratio (INR) > 2, Thrombozyten <70.000/ μ l). Des Weiteren sollten keine zusätzlichen

Läsionen vorliegen und kein endoskopischer oder endosonographischer Hinweis auf eine tiefere Invasion der Submukosa bestehen.

Die Studie wurde von der internationalen medizinisch-/ und zahnmedizinischen Ethikkommission GmbH in Freiburg genehmigt (Clinical Trial Registrierung; NCT01871636). Die Deklaration von Helsinki wurde als ethischer Leitfaden benutzt. Von allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung über die Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.3 Allgemeines endoskopisches Prozedere

Sedierung und Monitoring der Patienten

Alle Interventionen wurden von zwei Untersuchern durchgeführt, die eine große Expertise im Bereich der EMR und WESD aufweisen (Neuhaus et al, 2012; Neuhaus et al, 2009; Schumacher et al, 2012). Jede endoskopische Intervention wurde unter einer tiefen Sedierung durch die kontinuierliche intravenöse Gabe von Propofol und fraktioniert Midazolam durchgeführt. Bei Patienten mit dem Gesundheitsstatus ASA 3 wurde eine Vollnarkose mit endotrachealer Intubation durchgeführt. Atmung und Kreislauf der Patienten wurden entsprechend der S3 Leitlinien durchgehend monitorüberwacht (Riphaus et al, 2008).

Evaluation der Läsion und Setzen der Koagulationsmarker vor Randomisierung

Zuerst erfolgte eine hochauflösende Endoskopie mit Weißlicht und NBI (GIF H190, Olympus Europe), um die Ösophagusläsion genau zu identifizieren und von der gesunden Schleimhaut abzugrenzen. Mittels Prag-Klassifikation wurde die maximale Ausbreitung der Barrett-Schleimhaut in Länge und Zirkumferenz eingeteilt. Eine Endosonographie zur Evaluation der vertikalen Neoplasieausdehnung wurde routinemäßig nicht durchgeführt, da

die Genauigkeit bei frühen neoplastischen Läsionen limitiert ist und das Risiko einer Metastasierung bei Neoplasien, die auf die Mukosa begrenzt sind, sehr gering ist (Bennett et al, 2012). Eine Endosonographie erfolgte lediglich bei Patienten mit dem endoskopischen Verdacht auf eine Infiltration der Submukosa.

Nach der Identifikation der Läsion wurde mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) (generator: VIO 300D, V2.1.4, Erbe Elektromedizin GmbH, Tuebingen; Einstellung: APC mode PULSED APC E2, 20 W) die Markierung in der Peripherie der Läsion gesetzt. Es wurde jeweils ein Sicherheitsabstand von 3 mm und eine Entfernung von 4-5 mm zwischen den einzelnen Markierungspunkten eingehalten. Im Anschluss wurden die Patienten nach EMR und WESD mit Hilfe einer Computer-generierten Liste randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde wie folgt erhalten: Für jeden Fall wurde eine Randomisierungsnummer zwischen 1 und 99999 erzeugt. In dieser Studie waren es 40 Nummern. Diese 40 Nummern wurden zwischen 1 und 40 eingestuft. Danach erfolgte die Zuteilung zu beiden Gruppen (EMR und WESD). Wenn der Rang jeder zufälligen Zahl 20 oder kleiner war, wurde die Randomisierungsnummer der ESD zugewiesen, andernfalls der EMR. Auf diese Weise wurden 20 ESD und 20 EMR Fälle zugeteilt.

Vorzeitige Unterbrechung der Intervention

Das Prozedere wurde unterbrochen, wenn die komplette Resektion der neoplastischen Läsion aufgrund technischer oder anatomischer Schwierigkeiten nicht erreicht werden konnte. Weitere Abbruchkriterien waren endoskopisch nicht zu beherrschende Komplikationen oder hämodynamische/ respiratorische Schwierigkeiten, welche die Fortführung der Sedierung verhinderten.

Präparation des gewonnenen Präparates und histologische Evaluation

Das Präparat/ die einzelnen Stücke wurden unmittelbar nach der erfolgten Resektion ohne Zug mit dünnen Nadeln auf eine Korkplatte gespannt (siehe Abbildung 1). Die Präparate wurden auf Vollständigkeit untersucht und zeitnah in 4% neutral gepuffertem Formalin fixiert. Der Durchmesser eines jeden Stückes wurde in der Länge, Breite und Tiefe gemessen und registriert. Die Präparate wurden von zwei unterschiedlichen pathologischen Instituten untersucht. Die vertikale Tiefe der Tumorinvasion wurde entsprechend der histologischen Einteilung in vier Mukosa Level (m1-m4) und drei Submukosa Level (sm1-3) beurteilt (Vieth & Stolte, 2005). Um die exakte Tiefe einer submukosalen Infiltration zu registrieren, wurde die Entfernung zur tiefen Lamina Muscularis mukosa in Mikrometern angegeben. Außerdem wurde die Vollständigkeit der horizontalen (HM) und vertikalen (VM) Resektion beurteilt.

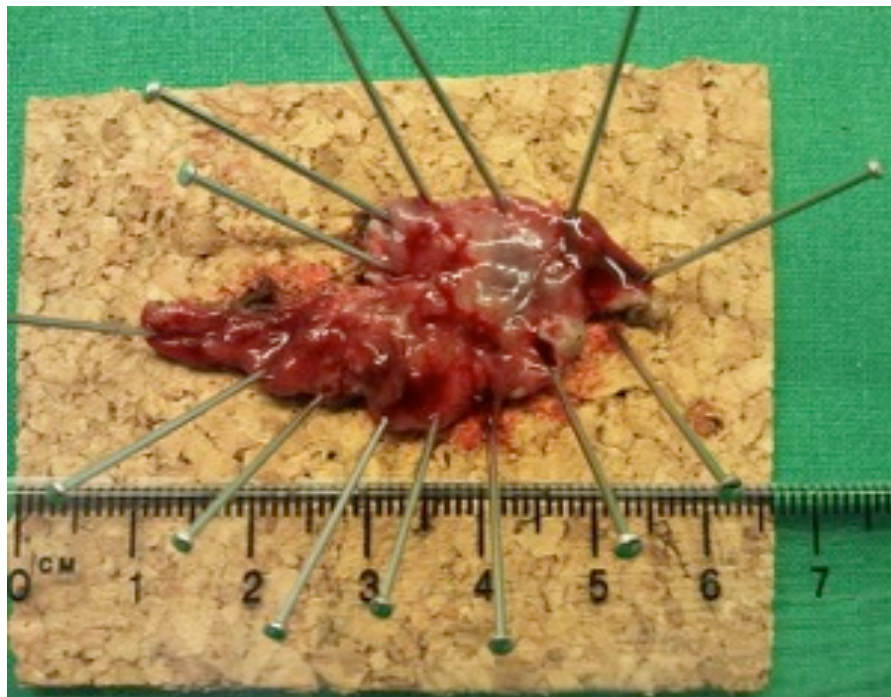


Abbildung 1. En bloc Resektat eines Barrett-Adenokarzinoms nach WESD, mit Nadeln auf eine Korkplatte gespannt

Die Gewebsränder wurden auf Tumorinvasion untersucht, und im Falle eines infiltrierten Randes als R1, bei tumorfreiem Rand als R0 klassifiziert. Des Weiteren erfolgte die Evaluation einer möglichen Lymphgefäß-/ bzw. Veneninfiltration (L-Status, V-Status) sowie der Tumorzell-Dissoziation (TCD).

2.4 Endoskopische Mukosa Resektion

Zu Beginn der EMR wurde an der Spitze des Endoskopes eine schräge Hartkappe mit einer weiten Öffnung und einem distalen Rand montiert. (16mm Durchmesser; MAJ-295-297; Olympus). Für die submukosale Injektion wurde eine Indigokarmin gefärbte Kochsalzlösung (1,0 ml in 120 ml) verdünnt mit Epinephrin (1:250.000) verwendet. Die Injektion der Flüssigkeit erfolgte manuell über eine 23er Gauche-Injektionsnadel, um eine Elevation der Läsion aufrechtzuerhalten.

Für die Resektion wurde eine Schlinge (SD-7P-1; Olympus Europe, Hamburg) in Verbindung mit dem VIO Modus ENDO CUT Q2-3-3 benutzt. Ziel sollte die Resektion der Läsion als Einzelstück inklusive aller Koagulationsmarker sein. Jedoch mussten die Resektionen bis zum vollständigen Entfernen der neoplastischen Läsion mit Koagulationsmarkern wiederholt werden. Es sollte jedoch die geringstmögliche Stückzahl zielführend sein. Für diese Abtragung in sogenannter *piece-meal* Technik waren erneute submukosale Injektionen erforderlich, falls eine ausreichende Elevation nicht mehr gegeben war. Im Anschluss wurde die Kappe mit einem gewissen Abstand zu dem zuvor resezierten Areal positioniert, was ein entsprechendes Ansaugen des Gewebes in die Kappe erlaubte, ohne Brücken zwischen den resezierten Arealen zu hinterlassen. Jedes Areal wurde separat entfernt. Um entstandene Blutungen zu stillen oder sichtbare Gefäße zu koagulieren, wurde eine Koagulationszange (Olympus FD-1U-1, Olympus Europe, Hamburg) gewählt. Nachdem alle einzelnen Areale geborgen wurden, wurde das resezierte Areal nochmals auf

Blutungen und oberflächliche Gefäße untersucht, welche bereits mit der Koagulationszange behandelt wurden (siehe Abbildung 2).

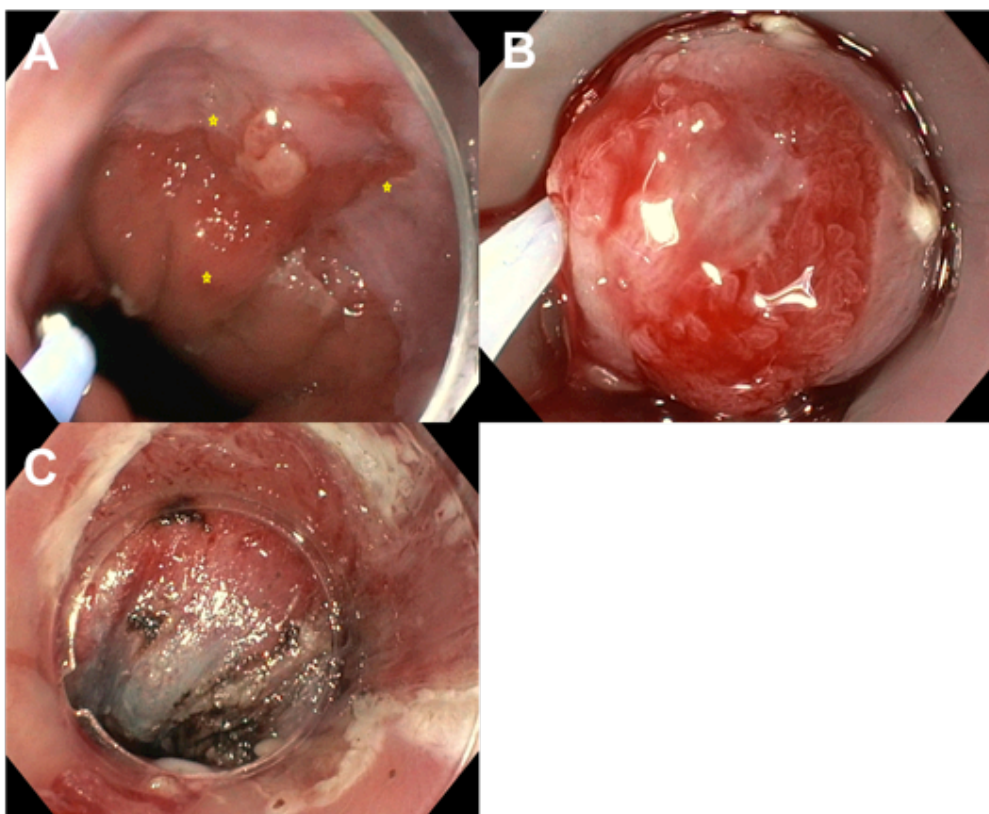


Abbildung 2. A Barrett-Frühkarzinom, Typ 0-IIa und IIc (zwischen den gelben Markierungen), B EMR: Teil der Läsion mit Koagulationsmarkern in der Resektionskappe, C Areal nach kompletter piece meal EMR

2.5 Wasserstrahl unterstützte Submukosa Dissektion

Zu Beginn der WESD wurde an die Spitze des Endoskopes eine transparente Abstandskappe montiert, um die Positionierung von weiterem endoskopischem Zubehör zu erleichtern, sowie ggf. eine Blutung besser komprimieren zu können. Für die submukosale

Injektion wurde eine Indigokarmin-gefärbte Kochsalzlösung gewählt (2 ml in 250 ml), verdünnt mit Epinephrin (1:250.000).

Um die WESD durchführen zu können, wurde ein Hybridmesser (T-type oder I-type, Erbe Elektromedizin GmbH, Tuebingen) in Kombination mit dem VIO300D Radiofrequenzsystem (VIO300D, ERBEJet, Erbe Elektromedizin GmbH, Tuebingen) verwendet, was die Kombination eines hohen Wasserstrahl-Drucks und die elektrochirurgische Intervention ermöglichte. Die Wahl zwischen dem Einsatz des HybridKnife im T-type oder I-type lag im Ermessensspielraum des Untersuchers.

Das Wasserstrahl-System (water-jet) wurde vorab auf einen Druck von 30bar eingestellt, mit dem der Wasserstrahl die Düse verließ (Neuhaus et al, 2012; Neuhaus et al, 2009; Schumacher et al, 2012)(Zhou et al, 2014). Ziel der initialen Injektion war es, eine angemessene Elevation der Läsion zu erreichen, um durch die Separation von der Muskelschicht eine sichere zirkumferentielle Inzision der Mukosa und Dissektion der Submukosa durchführen zu können. Die Anzahl und Volumenmenge der Injektionen während der Untersuchung waren nicht limitiert.

Zirkumferentielle Umschneidung der Läsion

Die Startzeit für die Bestimmung der Verfahrensdauer wurde vor der ersten Injektion bestimmt. Die Submukosa Injektion wurde mittels Hybridmesser mit einem Druck von 30 bar durchgeführt. Ziel der Injektion war es, durch eine geeignete Wölbung eine sichere Inzision der Mukosa zu erreichen. Hinsichtlich der Häufigkeit und der Menge der Injektion war kein Limit vorgeschrieben. Die Gesamtmenge wurde dokumentiert.

Geschnitten wurde im „Endocut“ Modus, effect 3, 150 W oder mit „Dry cut“, effect 2, 40 W. Die gesetzten Koagulationsmarker sollten in der Umschneidung enthalten sein. Sichtbare Gefäße mit einem Durchmesser von < 1,5 mm wurden mit dem Hybridmesser koaguliert

(„soft coag“ effect 5, 80W). Größere Gefäße wurden mittels Koagulationszange versorgt (Olympus FD-1U-1, Olympus Europe). Das Ziel war es, sichtbare Gefäße direkt oder unmittelbar nach einer Blutung zu koagulieren. Die Endzeit wurde nach kompletter Umschneidung der Läsion bestimmt.

Dissektion

Die Submukosa Injektion wurde mit der gleichen Technik durchgeführt, die auch für die Umschneidung der Läsion verwendet wurde. Das Ziel der Injektion war es, erneut eine geeignete Wölbung der Läsion zu erhalten, um eine sichere Dissektion der Submukosa und Trennung der Läsion von der Muskelschicht zu erreichen. Auch bei der Dissektion war kein Limit hinsichtlich der Häufigkeit und der Menge der Injektion während der Abtragung vorgeschrieben. Die Gesamtmenge wurde dokumentiert.

Die Dissektion wurde im „Endocut“ Modus, effect 3, 150 W oder mit „Swift coag“, effect 4, 40W, durchgeführt. Ziel war es, die komplette Läsion inklusive der Koagulationsmarker abzutragen.

Sichtbare Gefäße mit oder ohne Blutungszeichen wurden wie oben aufgeführt koaguliert.

Die Durchführungszeit der Dissektion wurde am Ende der kompletten Resektion der Läsion dokumentiert, nach genauer Betrachtung des Areal auf Vorliegen von residualen oberflächlichen Gefäßen. Diese wurden mit dem Hybridmesser oder der Koagulationszange versorgt (siehe Abbildung 3).

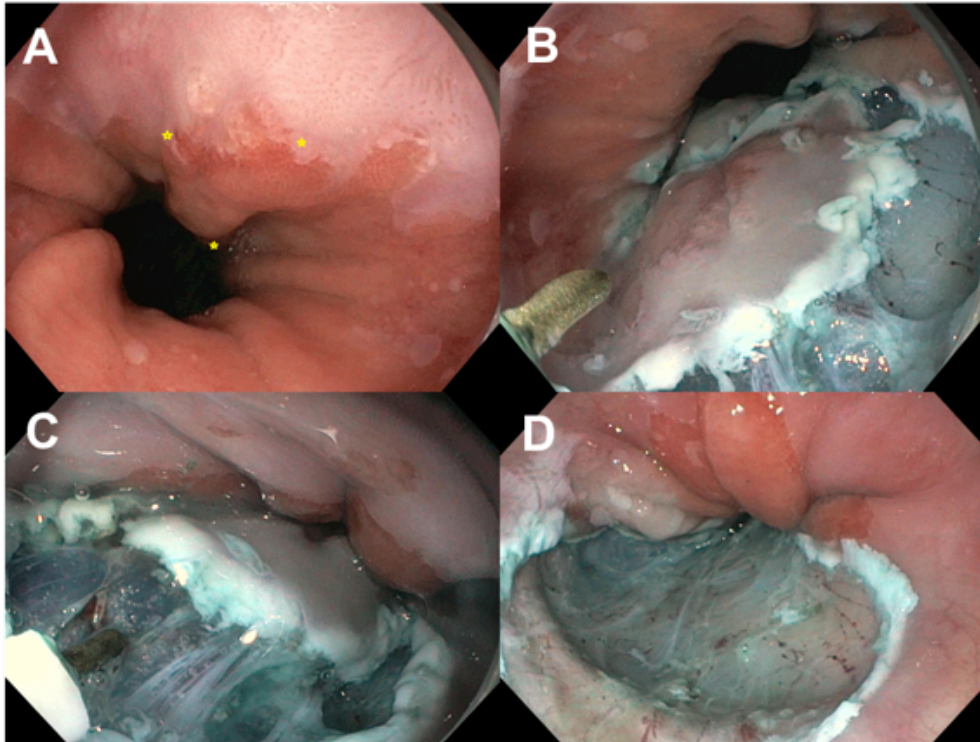


Abbildung 3. A Barrett Frühkarzinom, Typ 0-IIa und IIc (zwischen der gelben Markierung). B ESD mit zirkumferentieller Mukosa- Inzision mit dem Hybrid Knife, C Dissektion der Submukosa durch Injektion der Lösung und anschließender Umschneidung, D Areal nach *en bloc* Resektion

2.6 Postprozedurale Maßnahmen

Die Patienten blieben nach dem Eingriff mindestens 48 Stunden stationär um eventuell eintretende Komplikationen rasch erkennen und therapieren zu können. Initial wurde eine flüssige Diät eingehalten, welche bei asymptomatischen Patienten nach 24 Stunden auf eine passierte Kost umgestellt wurde. Sechs, 24 und 48 Stunden nach Intervention erfolgten zudem klinische Untersuchungen, sowie Blutentnahmen mit Kontrolle des C-reaktiven Proteins und des Hämoglobin-Wertes. Vor jeder geplanten Entlassung erfolgte eine Kontrollendoskopie, um mögliche Blutungsquellen zu detektieren und ggf. mit der Koagulationszange zu terminieren.

30 Tage nach Intervention wurden die Patienten telefonisch nach möglichen Beschwerden und unerwünschten Ereignissen als Folge des Eingriffes befragt.

2.7 Follow-up

Eine elektive chirurgische Intervention wurde allen Patienten mit histologisch gesichertem Barrett-Adenokarzinom empfohlen, bei denen die Histologie eine inkomplette Abtragung des vertikalen Tumorrandes ergab und/oder die Submukosa oberflächlich infiltriert war (sm1:<500µm) und weitere Risikofaktoren vorlagen (undifferenziertes Grading (G3) und/oder Infiltration in Lymph-/ oder venöse Gefäße) sowie in jedem Fall bei dem die Submukosa tiefer als 500 µm infiltriert war (sm2-3).

Patienten, auf die dies nicht zutraf, stellten sich im Rahmen der Studie nach drei und nach sechs Monaten zur erneuten endoskopischen Kontrolle vor. In einer folgenden Endoskopie wurde die Resektionsnarbe reevaluiert und auf ein Rezidiv untersucht. Zudem wurden mindestens fünf Biopsien aus dem Narbenbereich und dem umliegenden Gewebe entnommen. Des Weiteren wurden mehrere, sogenannte Mapping Biopsien (in allen vier Quadranten, jeweils alle 1-2 cm) des Barrett Segmentes durchgeführt, um metachrone neoplastische Läsionen zu detektieren. Während ihres stationären Aufenthaltes wurden die Patienten erneut auf gesundheitliche Einschränkungen als Folge der erfolgten Resektion befragt.

Den Patienten, welche in der 6 Monats Follow-up Endoskopie kein Karzinomrezidiv bzw. kein metachrones Karzinom aufwiesen, wurde eine Radiofrequenztherapie (RFA) angeboten. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches lokal mittels Hitze eine Thermonekrose erzeugt und damit die präkanzeröse Barrett-Mukosa zerstört. Es ist derzeit die beste verfügbare Ablationstechnik um verbliebene Barrett-Schleimhaut nach EMR zu eradizieren (Krajciova et al, 2018; Reed & Shaheen, 2019). In einer Studie konnte gezeigt

werden dass die RFA auch nach ESD eine sichere und effektive Methode darstellt (Neuhaus et al, 2012). Die komplette Eradikation der Barrett-Schleimhaut als Endpunkt-Parameter wurde jedoch nicht in dieser Studie als Endpunkt festgelegt.

2.8 Ziele und Definitionen

Das *Ziel der Studie* war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der WESD in der Behandlung früher Barrett Neoplasien zu überprüfen und der EMR gegenüber zu stellen.

Primärer Endpunkt war das Erreichen der kompletten Resektion, definiert als Resektion am Stück (*en bloc*) der Läsion, sowie der histologische Nachweis vertikal und horizontal tumorfreier Ränder (R0).

Sekundäre Endpunkte waren

- Die kurative Resektion der mukosalen Neoplasie, definiert als histologische R0-Resektion (basal und lateral) bzw. Neoplasien mit dem Differenzierungsgrad 1 oder 2 (G1/G2), welche die obere Submukosaschicht infiltriert (sm1, <500 µm), jedoch nicht das lymphatische -/ oder venösen Gefäßsystem erreicht hat (van Vilsteren et al, 2011).
- Eine *en bloc* Resektion, welche eine komplette Resektion des markierten Areals inklusive aller Koagulationsmarker am Stück voraussetzte, unabhängig der basalen oder lateralen Tumorinfiltration.
- Die Anzahl der resezierten Areale
- Die Dauer des Eingriffes, welche definiert war als die Zeit von der ersten submukosalen Injektion bis zur vollständigen Bergung des letzten Präparates, inklusive der postinterventionellen Versorgung der Komplikationen.
- Komplikationen /unerwünschte Nebenwirkungen (Definition s.u.)

- Komplette Remission der Neoplasie bzw. des Rezidivs im Verlauf der Nachverfolgung definiert als histologisch komplette Resektion (R0) oder inkomplette Resektion (R1) der HGIN oder des Adenokarzinoms gefolgt von mindestens einer Kontroll-Endoskopie inklusive Biopsieentnahme aus der Resektionsnarbe, sowie Mapping-Biopsien der Barrettmukosa, ohne residuelles oder metachrones Adenokarzinom oder HGIN. Wiederkehrende oder metachrone Adenokarzinome bzw. eine HGIN wurden definiert als histologisch bestätigte Karzinome bzw. HGIN in vorausgegangenen Resektionen oder andere betroffene Areale der Barrett-Schleimhaut nach erfolgter kompletter Remission.

Definition intraprozedurale Nebenwirkungen:

Als Perforation wurde ein endoskopisch sichtbares Loch in der Ösophaguswand definiert, mit Bezug zum Mediastinum und/oder postinterventionell aufgetretene klinische Symptome einer Mediastinitis und/oder der radiologische Nachweis extramuraler Flüssigkeit in der Computertomographie.

Als transmurale Einrisse wurde ein endoskopisch tiefer Riss in die Muscularis propria definiert, ohne sichtbares Loch der Ösophaguswand, ohne Zeichen einer Mediastinitis und/oder dem morphologischen Nachweis extramuraler Flüssigkeit in der Computertomographie. Kleinere intraprozedurale Blutungen, welche endoskopisch gestillt wurden, zählten nicht als unerwünschte Nebenwirkung.

Als größere intraprozedurale Blutungen wurden solche definiert, die endoskopisch nicht zu stillen waren und/oder eine Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat erforderlich machten.

Von einer Aspiration wurde dann gesprochen, wenn ein Absaugen der Atemwege durch eine Bronchoskopie oder einen Tubus erforderlich war.

Definition postinterventioneller Nebenwirkungen (innerhalb der ersten 30 Tage)

Als kleinere verspätete Blutung, wurde eine Blutung bezeichnet, welche laborchemisch oder klinisch auffiel, jedoch keine erneute endoskopische Intervention oder die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderte.

Als größere verspätete Blutung wurde eine sich laborchemisch und klinisch manifestierende Blutung definiert, welche eine erneute endoskopische Intervention zur Blutstillung erforderlich machte und/oder die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderte.

Als temporäre thorakale Schmerzen wurden solche definiert, welche für maximal 24 Stunden mit einem Analgetikum behandelt wurden und nicht auf eine andere schwerwiegendere Komplikation zurückgeführt werden konnten.

Als Mediastinitis wurde das Auftreten von thorakalen Schmerzen mit Zeichen eines Systemic Inflammatory Response Syndroms, sowie mit computertomographisch-morphologischem Nachweis einer extramuralen Flüssigkeitsansammlung definiert.

Definition schwerer Nebenwirkungen:

Als schwere Nebenwirkung wurden solche bezeichnet, die einen verlängerten stationären Aufenthalt und /oder weitere therapeutische Interventionen erforderlich machten.

2.9 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Stichproben basierte auf den vorbeschriebenen Raten der R0 Resektionen als primären Endpunkt durch EMR und WESD (Eil et al, 2000; Eil et al, 2007). Basierend auf diesen Daten wurden Raten von 80% und 30% für die komplette Resektion mittels WESD und EMR angenommen. Nach der Power-Analyse war eine Gruppengröße von insgesamt 40 Patienten erforderlich, um einen statistisch signifikanten Unterschied auf einem Niveau von 5% mit einer Test-Power von 80% zu detektieren.

Die deskriptiven statistischen Daten wurden, wenn nicht anders vermerkt, als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Gruppenmittelwerte normalverteilter Werte wurden mittels Student's T-Test auf signifikante Unterschiede überprüft, nicht-normalverteilte Werte mit Hilfe des Mann-Whitney Test. Kategorische Werte wurden mittels Fisher Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Als statistisch relevant galt ein p-Wert $\leq 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Studienablauf

Zwischen November 2012 und Mai 2014 stellten sich 137 Patienten (114 Männer und 23 Frauen) in der gastroenterologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf zur endoskopischen Behandlung ihrer Barrett-Neoplasie vor. Hiervon hatten 42 Patienten eine HGIN und 95 Patienten ein Barrett-Adenokarzinom.

97 Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da entweder ein ASA Status 4 (n=2), keine sichtbaren (n=10) oder flache neoplastische Läsionen (n=13), mehrere neoplastische Areale (n=24), vorausgegangene endoskopische oder chirurgische Behandlungen einer Läsion (n=16), Hinweise auf eine tiefere Submukosa Infiltration (n=21), Läsionen mit über >50% Ausmaß der Ösophaguszirkumferenz (n=7) oder eine unvollständige histologische Bewertung (n=4) vorlag.

Die restlichen 40 Patienten, welche den Einschlusskriterien entsprachen, wurden in die Studie aufgenommen (siehe Abbildung 4).

Die Charakteristika der Patienten werden in Tabelle 1 aufgeführt. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Geschlechts und der Altersstruktur, der Ausdehnung der Barrett-Schleimhaut und der Beschreibung der Läsion.

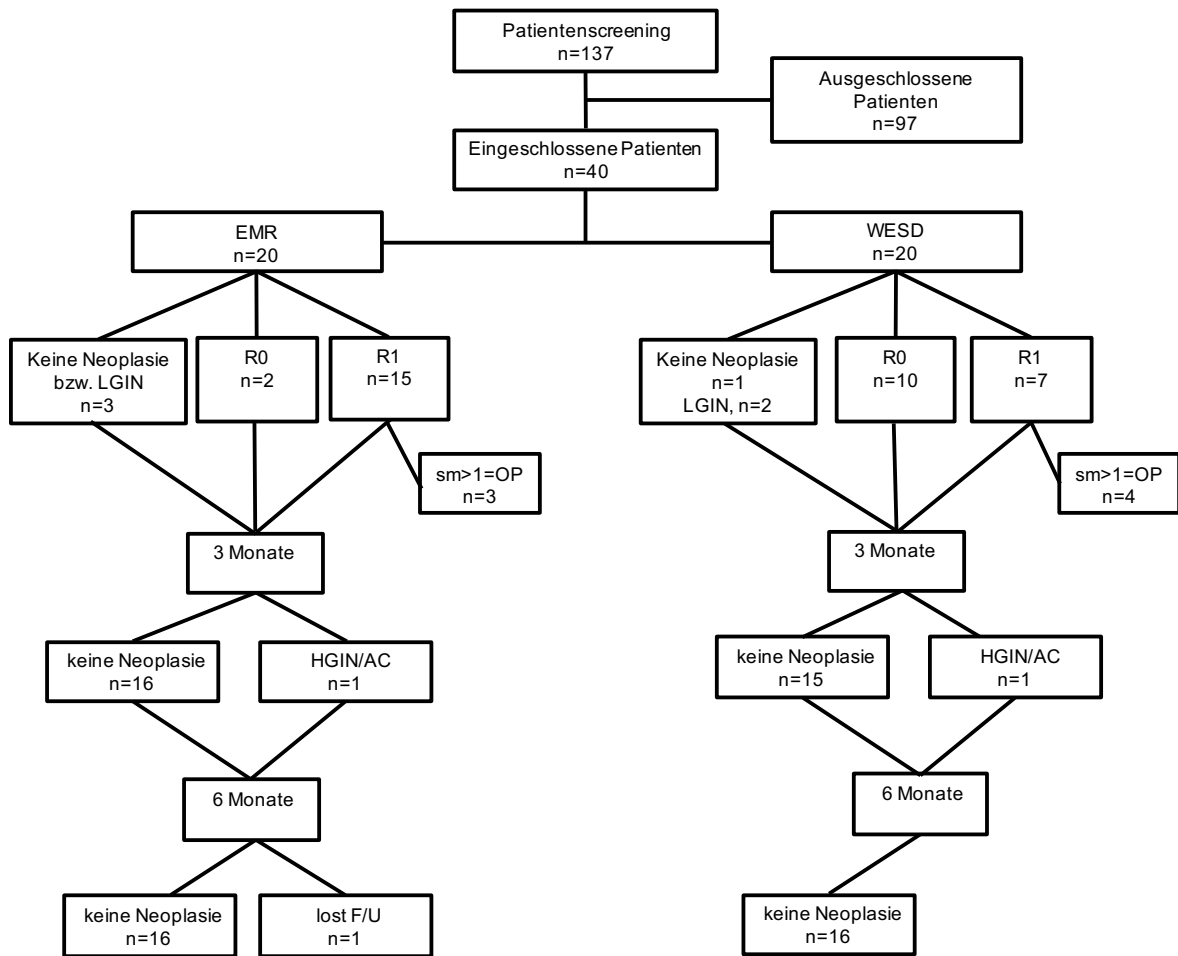


Abbildung 4: Studienverlauf

EMR = Endoskopische Mukosa Resektion, WESD = Wasserstrahl unterstützte Submukosa Dissektion, Sm = Submukosa, LGIN = Low grade intraepitheliale Neoplasie, HGIN/ AC = High grade intraepitheliale Neoplasie/ Adenokarzinom, FU = Follow up

	WESD (n=20)	EMR (n=20)	p
Männlich / weiblich, n/n	16/4	16/ 4	1.00
Alter (Jahre)	64±12	65±11	0.60
Hiatushernie, n	15	12	0.50
Durchmesser (cm)	3.0±0.9	2.4±1.2	0.20
Ausdehnung der Barrettschleimhaut			
zirkuläre Ausdehnung (Länge "C") (cm)	1.1±1.6	0.6±1.2	0.28
Ausdehnung der Ausläufer (Länge "M") (cm)	2.4±1.8	2.8±3.2	0.63
Charakteristika der Neoplasie			
Typ			
0-Is, n	4	2	0.66
0-IIa, n	4	9	0.18
0-IIa + IIc, n	12	9	0.53
maximaler Durchmesser (mm)	16±7	14±6	0.29
Zirkumferenz (% von 360°)	16±6	17±9	0.68
Histologie vor Behandlung			
HGIN, n	5	4	1.00
Adenokarzinom, n	15	16	1.00

Tabelle 1. Patientencharakteristika. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen gezeigt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung. EMR= Endoskopische Mukosa Resektion, WESD = Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion, HGIN = High grade intraepitheliale Neoplasie. $p < 0.05$ = statistisch signifikant

3.2 Effektivität der endoskopischen Resektion

Die WESD zeigte im Vergleich zur EMR eine wesentlich längere Prozedurdauer (54±33 min. vs. 22±13 min.; $p=0.0002$) (siehe Tabelle 2). Für die Durchführung der WESD waren auch höhere Dosen Propofol zur Sedierung der Patienten notwendig (724±539 mg vs. 362±187 mg; $p=0.007$). Etwa 40% der Gesamtzeit während der WESD wurde für die Durchführung der Inzision benötigt, 60% der Zeit für die Dissektion. Die WESD stellte sich

insbesondere dann als schwierig heraus, wenn sich der distale Tumorrand in einer Hiatushernie befand, so dass ein retrogrades Prozedere für die Resektion erforderlich war. Zusammengefasst war die WESD technisch anspruchsvoller und erforderte mehr Zeit als die EMR, insbesondere bei Patienten mit tiefer Atmung, bei Aufstoßen oder unerwarteten Bewegungen, welche trotz tiefer Sedierung auftreten konnten. In diesen Fällen war die präzise Führung des Messers schwieriger zu halten als bei der EMR Kappentechnik. Beide Methoden erreichten in allen Fällen eine komplette Resektion der Läsion inklusive der Koagulationsmarker. Eine *en bloc* Resektion konnte bei der WESD immer erreicht werden verglichen mit nur 3 von 20 Fällen (15%) bei der EMR ($p=0.0001$).

	WESD (n=20)	EMR (n=20)	p
Art der Anästhesie			
Sedierung mit Propofol, n	18	19	1.000
Dosis Propofol (mg)	724±539	362±187	0.007
Vollnarkose, n	2	1	1.000
Untersuchungsdauer (min.)			
Zirkumferentielle Inzision der WESD (min.)	20±12	k.A.	
Dissektion der WESD (min.)	30±20	k.A.	
Komplette Resektion, n			
Anzahl der Präparate, n	1±0	3±1	<0.001
En bloc Resektion, n	20	3	<0.001
Länge des größten Stückes (mm)	29±9	18±4	<0.001
Breite des größten Stückes (mm)	18±7	13±3	0.006

Tabelle 2. Intraprozedurale Charakteristika. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen gezeigt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung. EMR= Endoskopische Mukosa Resektion, WESD = Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion. $p<0.05$ = statistisch signifikant

Bei der EMR wurden im Durchschnitt drei Resektate für die komplette Resektion der Läsion mit allen Koagulationsmarkern benötigt. Der mittlere maximale Durchmesser der resezierten Stücke war in der WESD Gruppe signifikant größer (29 ± 9 mm vs. 18 ± 4 mm; $p<0.0001$) (siehe Tabelle 2).

Histologie der Resektate

Die Histologie der resezierten Läsionen erbrachte in allen Fällen eine intestinale Metaplasie. In vier Fällen konnte im Resektat keine Neoplasie mehr nachgewiesen werden. Hierbei zeigten vorausgegangene Biopsien, welche von zwei unabhängigen Pathologen untersucht wurden, in drei Fällen ein Adenokarzinom und bei einem Patienten eine HGIN. Die Follow-up Untersuchungen dieser Patienten zeigten keine residuelle oder wiederaufgetretene Neoplasien.

Es wurden zweimal eine low grade intraepitheliale Neoplasie (LGIN) in den Resektaten der WESD-Gruppe sowie zweimal eine HGIN bei Patienten der EMR-Gruppe diagnostiziert. In allen anderen Fällen wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert. Hierbei ergab sich kein Unterschied hinsichtlich lokalem Staging und Tumor-Grading. Eine submukosale Invasion des Adenokarzinoms zeigte sich in insgesamt zehn Präparaten. In acht der Fälle war dies auf die oberste Submukosaschicht (sm1) limitiert. Es gab keinen Fall mit Lymph-/ oder Gefäßinfiltration (siehe Tabelle 3).

Endoskopische Resektion

Die komplette (R0-) Resektion als primärer Endpunkt wurde in der WESD Gruppe bei 10 von 17 Patienten mit HGIN oder Adenokarzinom erzielt (58,8%) (siehe Tabelle 3). Diese Rate war höher im Vergleich zur EMR Gruppe (2 von 17 Patienten, 11,8%) ($p=0,01$).

	WESD (n=20)	EMR (n=20)	p
<i>Charakterisierung der Histologie</i>			
Keine Dysplasie, n	1	3	0.61
Low grade intraepitheliale Neoplasie, n	2	0	0.49
High grade intraepitheliale Neoplasie, n	0	2	0.49
Adenokarzinom	17	15	0.69
Grading			
G1, n	2	5	0.41
G2, n	11	8	0.53
G3, n	4	2	0.66
Tiefste vertikale Ausdehnung			
Mukosa, n	10	12	0.75
Submukosa, oberes Drittel (sm1), n	6	2	0.24
Submukosa, mittleres Drittel (sm2), n	1	1	1.00
Infiltration lymphatischer (L1) oder venöser Gefäße, n	0	0	
<i>Effektivität der endoskopischen Verfahren</i>			
Komplette Resektion von HGIN oder AC (R0)	10/17	2/17	0.01
Kurative Resektion von HGIN oder AC mit vertikaler Ausdehnung			
limitiert auf Mukosa, n	6/17	2/17	0.22
limitiert auf Mukosa oder Submukosa (sm1) + geringe RF, n	9/17	2/17	0.03
Inkomplette Resektion der HGIN oder des AC (R1), n/n	7/17	15/17	0.01
des horizontalen Randes (R1 HM + R0 VM), n	4	14	0.004
des vertikalen Randes (R1 VM + R0 HM), n	1	0	1.00
des vertikalen + horizontalen Randes (R1 VM + R1 HM), n	2	1	1.00

Tabelle 3. Histologie der Resektate. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen gezeigt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung. EMR = Endoskopische Mukosa-Resektion, WESD = Wasserstrahl unterstützte Submukosa Dissektion, ESD = Endoskopische Submukosa Dissektion, VM = Vertikaler Rand, HM = Horizontaler Rand, sm = Submukosainfiltration, HGIN = high grade intraepitheliale Neoplasie, AC = Adenokarzinom. p<0.05 = statistisch signifikant

Die Rate der kurativen Resektionen, eingeschlossen der Fälle mit sm1 Infiltration und geringgradigen Risikofaktoren (G1 und 2, L0, V0), lag bei 53,9% in der WESD Gruppe und bei 17,6% in der EMR Gruppe ($p=0,03$). Eine histologisch inkomplette Resektion der neoplastischen Läsion wurde in der EMR Gruppe häufiger registriert (15 von 17 Patienten) verglichen mit der WESD Gruppe (7 von 17 Patienten) ($p=0,01$). Die histologisch inkomplette Resektion war limitiert auf den lateralen Tumorrand in 18 von 22 Fällen. Die Submukosa Infiltration des Adenokarzinoms wurde in allen vier Fällen mit inkompletter Resektion am vertikalen Rand registriert.

Patienten mit Indikation zur Ösophagusresektion

Eine elektive Ösophagusresektion wurde bei sieben Patienten nach Indikation gemäß des Studienprotokolls durchgeführt (siehe Tabelle 4). Hinsichtlich der OP-Häufigkeit ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bei vier Patienten in der WESD Gruppe bestand aufgrund einer schlechten Differenzierung (G3), einer sm1 Infiltration ($n=3$), bzw. einer $>500 \mu\text{m}$ (sm2) tiefen Submukosainfiltration ($n=1$) die Indikation zur Ösophagusresektion. In der EMR-Gruppe waren es insgesamt drei Patienten, denen der Ösophagus reseziert werden musste. Bei zwei Patienten lag eine schlechte Differenzierung (G3) und sm1 Infiltration vor, bei einem Patienten eine sm2 Infiltration.

Vier Studienpatienten in beiden Gruppen zeigten eine vertikale Tumordinfiltration, was einen zusätzlichen Risikofaktor zugunsten einer Ösophagusresektion darstellt. Die Histologie der Resektate nach dem operativen Eingriff zeigte in vier Fällen ($n=4$) kein residuelles Adenokarzinom, ein residuelles mukosales Karzinom in einem Fall ($n=1$) sowie ein kleines Areal eines submukosalen Adenokarzinoms ($n=1$). Bei sechs der sieben Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung, bzw. Lymph-/ bzw. Gefäßinfiltration. Einer der operierten Patienten starb im Alter von 49 Jahren, 13 Tage postoperativ an einer

Lungenarterienembolie. Lymphknotenmetastasen zeigten sich bei einem der operierten Patienten, bei welchem die Histologie nach erfolgter WESD eine vertikale, massive submukosale Tumorinfiltration ergab.

Follow-up der nicht-operierten Patienten

Alle nicht-operierten Patienten stellten sich zu mindestens einer Follow-up Kontroll-ÖGD vor. Ein Patient kam nicht mehr zu weiteren Kontrollen. Er erhielt eine kurative EMR seines Barrett-Adenokarzinoms. Der Patient hatte mehrere Begleiterkrankungen, war über 80 Jahre alt und verzichtete bei sehr gutem Ergebnis auf weitere Kontrollen. Alle anderen Patienten stellten sich, wie im Studienprotokoll vorgeschrieben, nach weiteren 3 Monaten über einen mittleren Zeitraum von $23,1 \pm 6,4$ Monaten vor. Eine komplette Remission der Neoplasie nach einer Intervention wurde bei 15 von 16 Patienten (93,8%) in der WESD Gruppe sowie bei 16 von 17 Patienten (94,1%) in der EMR Gruppe erreicht ($p=1,0$) (siehe Abbildung 4). Eine residuelle Neoplasie wurde bei einem Patienten in jeder Gruppe in der ersten Follow-up Endoskopie diagnostiziert. In der WESD Gruppe hat die Histologie ein gut differenziertes mukosales Adenokarzinom mit inkompletter Resektion am lateralen Tumorrand ergeben. Die Endoskopie nach weiteren drei Monaten zeigte eine glatte Narbe ohne fokale Läsion. Jedoch erbrachte die Biopsieentnahme aus dem Narbenbereich eine HGIN. Die verbliebene Barrett-Schleimhaut wurde anschließend mittels EMR reseziert, ohne histologischem Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie. Bei dem Patienten der EMR-Gruppe erbrachte die Follow-up Endoskopie eine kleine fokale neoplastische Läsion am Narbenrand nach histologisch inkompletter Resektion einer HGIN am lateralen Rand. Es wurde eine kurative EMR der Läsion durchgeführt, welche in der histopathologischen Aufarbeitung ein gut differenziertes Adenokarzinom ergab.

	WESD (n=20)	EMR (n=20)	p
elektive OP, n	4	3	1.00
lost to follow-up nach einer Kontrolle, n	0	1	1.00
unter endoskopischer Überwachung, n	16	16	1.00
Mittlere FU-Dauer (Monaten)	19.7±7.4	21±6.6	0.56
Komplette Remission der Neoplasie			
nach der ersten Resektion, n	15/16	16/17	1.00
nach einer zweiten Resektion	16/16	17/17	1.00
Komplette Remission der intestinalen Metaplasie, n	6/16	10/17	0.30
RFA der residualen intestinalen Metaplasie	10	5	0.08
erfolgreiche Eradikation der intestinalen Metaplasie	10	5	0.08
fortgesetzte Behandlung	0	0	1.0
Wiederkehrende / metachrone Neoplasie	1	0	1.0

Tabelle 4. Follow-up von mehr als 30 Tagen. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen gezeigt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung. EMR = Endoskopische Mukosa Resektion, WESD = Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion, RFA = Radiofrequenzablation, FU = Follow up. $p < 0.05$ = statistisch signifikant

Die endoskopische Resektion zielte nach Studienprotokoll nicht auf eine komplette Eradikation der intestinalen Metaplasie ab. Dennoch zeigte die erste Follow-up Endoskopie in einigen Fällen eine komplette Remission der intestinalen Metaplasie. In der WESD Gruppe waren es 6 von 16 Patienten (37,5%), in der EMR Gruppe 10 von 17 Patienten (58,8%) (siehe Tabelle 4).

Eine anschließende RFA wurde allen Patienten mit verbliebener intestinaler Metaplasie empfohlen. Zwei Patienten in der EMR Gruppe entschieden sich lediglich zu einer weiteren Überwachung, ohne weitere Intervention im Sinne einer RFA. In allen anderen Fällen wurde eine Ablation durchgeführt, mit dem Ergebnis einer kompletten Remission der intestinalen Metaplasie in allen Fällen. Es wurden keine späteren

Komplikationen beobachtet, insbesondere keine postinterventionellen Stenosen. In nur einem Fall kam es zu einer wiederkehrenden neoplastischen Läsion. Der Patient aus der WESD Gruppe, der eine erfolgreiche Wiederbehandlung einer histologischen HGIN im Narbenbereich erhielt, entwickelte ein lokales mittelgradig differenziertes Adenokarzinom, welches 16 Monate nach der zweiten Behandlung diagnostiziert wurde. Die Läsion wurde mittels EMR komplett reseziert und die erste Follow-up Endoskopie nach drei Monaten erbrachte eine Remission der Neoplasie.

In Zusammenschau zeigte sich in der WESD-Gruppe eine höhere R0-Resektionsrate. Die beiden Verfahren WESD und EMR unterschieden sich jedoch nicht in der Rate der kompletten Remission.

3.3 Sicherheit der endoskopischen Resektion

Größere Blutungen traten weder in der EMR noch in der WESD-Gruppe auf. Die drei Fälle der transmuralen Einrisse und die beiden Fälle der Perforation entstanden am ehesten durch eine unzureichende Elevation der Läsion im Rahmen der WESD, durch eine wahrscheinliche Tumorinvasion und technische Komplexität (siehe Tabelle 5). In der EMR Gruppe traten diese Komplikationen nicht auf. Die transmuralen Einrisse konnten mittels Hämoclips verschlossen werden, so dass die Patienten asymptomatisch blieben.

Die zwei Perforations-Fälle wurden als schwere Komplikationen registriert. In einem der Fälle konnte die Perforation mittels drei Hämoclips nach der kompletten Resektion der Läsion verschlossen werden. Eine postinterventionell erfolgte Computertomographie zeigte ein Mediastinalemphysem. Es kam unter prophylaktischer intravenöser antimikrobieller Therapie zu einem klinisch unauffälligen Verlauf ohne Auftreten einer Mediastinitis.

	WESD (n=20)	EMR (n=20)	p
Intraprozedurale Komplikationen			
Aspiration, n	1	0	1.00
Transmuraler Einriss mit Clipping, n	3	0	0.23
Perforation, n	2	0	0.49
Postprozedurale Komplikationen			
Mediastinitis und Pneumothorax, n	1	0	1.00
Temporärer leichter Thoraxschmerz, n	3	2	1.00
Schwerere Komplikationen, n	2	0	0.49
30-Tage Mortalität (%)	0	0	1.00

Tabelle 5. Komplikationen. Kategorische Variablen werden als absolute Zahlen gezeigt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung. WESD = Wasserstrahl unterstützte endoskopische Submukosa Dissektion, EMR= Endoskopische Mukosa Resektion, $p < 0.05$ = statistisch signifikant

Der zweite Patient entwickelte am zweiten postinterventionellen Tag, nach erfolgter Nahrungsaufnahme, retrosternale Schmerzen mit Fieber und Kurzatmigkeit. Eine durchgeführte Computertomographie des Thorax zeigte eine extramurale Flüssigkeitsansammlung auf der Seite der Resektion, sowie einen rechtsseitigen Pneumothorax. Eine daraufhin folgende endoskopische Untersuchung detektierte die Perforation am distalen Rand der Resektionsfläche. Diese konnte mittels over-the-scope-clip (OVESCO Endoskopie AG, Tübingen) verschlossen werden. Die folgende Mediastinitis konnte mittels intravenöser antimikrobieller Therapie und parenteraler Ernährung behandelt werden. Der Pneumothorax wurde mittels Thoraxdrainage versorgt. Der weitere klinische Verlauf war unauffällig.

Drei weitere Patienten der WESD-/ sowie zwei der EMR-Gruppe beklagten leichte temporäre Brustschmerzen. Es wurden keine weiteren Komplikationen bzw. unerwünschte

Nebenwirkungen während der ersten 30 Tage postinterventionell registriert. Die routinemäßig durchgeführten endoskopischen Untersuchungen vor Entlassung zeigten keine Zeichen einer Perforation, keine akuten Blutungen oder größeren Gefäße an der Resektionsfläche, welche versorgt werden müssten. Zu einem intrahospitalen Todesfall kam es nicht.

In Zusammenschau der Ergebnisse im Hinblick auf die Sicherheit beider Verfahren gab es bei der WESD numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, mehr Komplikationen.

4. Diskussion

Die durchgeführte Studie ist die erste prospektive randomisierte Studie, welche bei frühen Barrett-Neoplasien die Sicherheit und Effektivität der EMR mit der WESD verglichen hat.

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Promotion lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Beide endoskopischen Verfahren (EMR und WESD) waren sehr wirksame Verfahren in der endoskopischen Behandlung früher Barrett-Neoplasien.
- Es konnte gezeigt werden, dass die WESD der EMR hinsichtlich des primären Endpunktes (die R0 Resektion des neoplastischen Areal) überlegen ist.
- Eine komplette Remission der Barrett-Frühneoplasien wurde jedoch bei beiden Verfahren gleichermaßen erzielt.
- Die WESD war wesentlich zeitaufwändiger und induzierte numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, mehr Komplikationen.

4.1 Studiendesign

Bislang stellte die EMR die Methode der Wahl in der Resektion sichtbarer neoplastischer Läsionen des Ösophagus dar. Diese weit verbreitete Methode ist für den Endoskopeur technisch einfach in der Durchführung und ist sicher und effizient. Eine große Studie mit 1000 Patienten mit Barrett-Adenokarzinom zeigte eine komplette Remission der Neoplasie in 94% der Fälle. Die Rate an Komplikationen betrug lediglich 1,5% (Pech et al, 2014). Diese Daten bestätigen die Ergebnisse kleinerer vorangegangener Studien, welche eine komplette Remissionsrate von 93-99%, und weniger als 2% unerwünschter

Nebenwirkungen zeigten (Anders et al, 2014; Ell et al, 2000; Ell et al, 2007; Larghi et al, 2007; Pech et al, 2014; Peters et al, 2005).

Rezidive konnten mit einer nachgeschalteten RFA der verbliebenen Barrett-Schleimhaut behandelt werden. Dieser kombinierte Ansatz wurde in einer europäischen multizentrischen Studie an 132 eingeschlossenen Patienten mit einer frühen Neoplasie der Ösophagus-Schleimhaut untersucht. Die komplette Remission der Neoplasie wurde in 98%, die der intestinalen Metaplasie in 93% der Fälle erzielt (Phoa et al, 2016). Nach einer im Median 27-monatigen Nachbeobachtungsphase traten Rezidive von Neoplasien in 4%, Rezidive von intestinalen Metaplasien in 8% der Fälle auf (Phoa et al, 2016). Die EMR ist limitiert durch die hohe Rate an metachronen oder wiederkehrenden Läsionen (3-30% innerhalb einer Beobachtungszeit von 10-61 Monaten). Es bleibt unklar, ob es sich bei diesen Läsionen um wirkliche Rezidive an der Resektionsnarbe handelt, oder um schnell entwickelte Läsionen der verbliebenen, initial nicht neoplastisch veränderten Barrett-Schleimhaut. Auch diese könnte mit den üblichen endoskopischen Methoden abgetragen werden.

Trotz dieser exzellenten Ergebnisse der EMR könnte die Behandlung von frühen Neoplasien der Barrett-Schleimhaut mittels ESD statt EMR Vorteile im Sinne einer höheren Rate von R0 Resektionen, eine detailliertere histologische Diagnose und weniger Rezidive haben. Bisher wurden zum Einsatz der ESD für die Behandlung des Barrett-Ösophagus nur wenige unkontrollierte monozentrische Beobachtungsstudien publiziert (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015; Kagemoto et al, 2014; Neuhaus et al, 2012; Probst et al, 2015). Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Effektivität und Sicherheit waren am ehesten durch unterschiedliche Auswahlkriterien, Durchführungstechniken und Definition der Endziele bedingt (Falk, 2015; Weusten, 2014).

Die vorliegende Studie führte den ersten randomisierten Vergleich zwischen EMR und WESD in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien durch. Die meisten der Ein- und

Ausschlusskriterien waren vergleichbar mit denen anderer Studien über endoskopische Resektionsverfahren. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit einer sichtbaren flachen Läsion (nach Paris-Klassifikation 0-IIb) ausgeschlossen. Bei flachen Läsionen liegt ein sehr geringes Risiko eines Karzinoms mit submukosaler Infiltration vor (Maes et al, 2018). Zudem ist es bei diesen Läsionen sehr schwierig, den lateralen Tumorrand festzulegen, was jedoch erforderlich wäre, um eine R0 Resektion zu erreichen. Des Weiteren wurden Patienten mit multifokalen neoplastischen Läsionen, mit einer Läsion über 3cm in der longitudinalen Ausrichtung oder mit Läsionen, die mehr als die Hälfte der ösophagealen Zirkumferenz einnahmen, ausgeschlossen. Der Einschluss von Patienten, welche mehrere oder größere Resektionen durch *piece-meal* EMR oder WESD erforderten, hätte zum Vergleich eine höhere Fallzahl benötigt.

Der mittlere Durchmesser der Läsionen war vergleichbar mit anderen ESD-Studien (Probst et al, 2015)(Chevaux et al, 2015). Im Gegensatz zu anderen Studien erfolgte die Intervention in den meisten Fällen in tiefer Sedierung (92%) statt in Intubationsnarkose. Nach Studienprotokoll wurde die Randomisierung erst nach der Markierung durchgeführt. Eine generelle Intubationsnarkose wäre für die EMR nicht gerechtfertigt, bei welcher eine sichere Abtragung unter leichter Sedierung erfolgen kann. Im Falle der WESD war die präzise Kontrolle der Messerführung in einigen Fällen etwas schwierig unter fehlender Intubationsnarkose. Dies wurde insbesondere bei unruhigen Patienten und unregelmäßigen Atemexkursionen deutlich. Es hatte jedoch keinen Einfluss auf die komplette Resektion. Jedoch wurde hierdurch möglicherweise das Perforationsrisiko erhöht.

In der vorliegenden Studie war die Durchführung der WESD zeitintensiver und technisch anspruchsvoller. Dies wurde zuvor in einer Metaanalyse über nicht-randomisierte Studien zur Verwendung der ESD in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien bereits beschrieben (Cao et al, 2009).

4.2 Histologie und R0 Resektion früher Barrett-Neoplasien nach WESD vs. EMR

Bei jeweils drei Patienten in jeder Gruppe ergab die Histologie der Resektate keine Dysplasie bzw. LGIN. Eine HGIN oder ein Adenokarzinom wurde jedoch bioptisch durch zwei unabhängige Pathologen vor dem Einschluss in die Studie diagnostiziert. Diese Diskrepanz könnte durch kleine neoplastische Areale erklärt werden, welche im Rahmen der Biopsien bereits abgetragen wurden, oder durch falsch positive Befunde aufgrund inflammatorischer Veränderungen. Es bestand auch die Möglichkeit, dass das neoplastische Areal nicht reseziert wurde. Dies ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da in der follow-up Untersuchung keine residuale Neoplasie nachgewiesen werden konnte. In einer anderen Studie konnte die Histologie des resezierten Areals in 10% der Fälle kein HGIN oder ein Adenokarzinom bestätigen (Chevaux et al, 2015). In weiteren Studien wurden solche Fälle nach der Resektion ausgeschlossen (Probst et al, 2015).

In der vorliegenden Studie wurde ein Adenokarzinom oder eine HGIN bei 17 Patienten in jeder Gruppe diagnostiziert. Eine Submukosainfiltration zeigte sich bei einem Drittel der 32 Patienten mit Adenokarzinom. In zuvor publizierten Studien wurden teilweise geringere Raten von 9% - 16% mit einer Submukosainfiltration berichtet (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015; Probst et al, 2015). Dies ist dadurch zu erklären, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit flachen neoplastischen Läsionen mit einem geringeren Risiko einem fortgeschrittenen Tumorstadium ausgeschlossen wurden (Bennett et al, 2012; Fitzgerald et al, 2014).

In der vorliegenden Studie konnte eine *en bloc* Resektion in allen Fällen der WESD, im Rahmen der EMR jedoch nur in 3 von 20 Fällen erzielt werden. Auch in anderen Studien sind geringe Raten an *en bloc* Resektionen mittels EMR berichtet worden (Podboy et al, 2020; Zhao et al, 2020). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass eine *piece-*

meal Resektion zur kompletten Entfernung auch kleinerer neoplastischer Areale inklusive aller Koagulationsmarker erforderlich ist.

Hinsichtlich des primären Endpunktes war die WESD der EMR in der vorliegenden Arbeit überlegen. Die WESD erzielte höhere Raten an R0 Resektionen (59%), und ermöglichte eine detailliertere histologische Diagnose im Vergleich zur EMR mit 11% R0 Resektionen. Dies kann hierdurch die Remissionsrate der Neoplasie erhöhen, bzw. das Risiko einer Rezidiventstehung senken, verglichen mit einer R1 Resektion, wie sie bei der *piece-meal* EMR vorkommt. Diese Ergebnisse konnten durch die häufiger verwendete *piece-meal* Technik der EMR erklärt werden, welche keine freie Tumorabsetzung in den lateralen Rändern zuließ. Eine R1 Resektion aufgrund einer basalen Tumordinfiltration wurde insgesamt lediglich in 4 Fällen diagnostiziert.

In anderen, nicht-randomisierten Studien wurden vergleichbare R0 Resektionsraten von 64% bis 85% im Rahmen der ESD bei Adenokarzinom oder HGIN beschrieben (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015; Kagemoto et al, 2014; Probst et al, 2015). Diese Ergebnisse können durch eine genauere Abgrenzung der Tumorränder oder durch größere Sicherheitsabstände bei der Resektion erklärt werden. Jedoch war die Resektionsrate in einer Studie trotz eines mittleren Resektatdurchmessers von 53 mm und eines mittleren erzielten Areal von 20 mm nicht höher als 64% (Chevaux et al, 2015). Dieser moderate Vorteil der breiteren Resektion muss gegen die Verdoppelung der Interventionszeit und das Risiko der Ausbildung von Ösophagusstrikturen in bis zu 60% der Fälle aufgewogen (Chevaux et al, 2015). In der vorliegenden Studie kam es zu keinem Fall einer Ösophagusstriktur.

In einer weiteren, nicht-randomisierten Studie über ESD früher Barrett-Neoplasien wurde eine geringe R0 Resektionsrate von 39% beschrieben (Neuhaus et al, 2012). In der Studie wurde die R0 Resektion streng definiert als das Vorliegen eines komplett freien Randes, ohne Nachweis einer Neoplasie (inklusive LGIN). In anderen Studien über ESD

gastrointestinaler Neoplasien wurde die kurative Resektion lediglich als lateral und vertikal karzinomfreier Rand definiert. Das bedeutet, dass Fälle mit Dysplasien im Randbereich nicht berücksichtigt wurden (Phoa et al, 2016). Bei der ESD von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus wurde über komplette Resektionsraten von 70% und 90% berichtet (Fujishiro et al, 2009; Ishihara et al, 2008; Repici et al, 2010).

Hinsichtlich der EMR bei Barrett-Ösophagus ist die Studienlage mit vollständigen Daten von R0 Resektionen begrenzt (Ell et al, 2000; Ell et al, 2007). In einer nicht-randomisierten Studie wurde eine histologisch bestätigte komplette Resektion früher Barrett-Adenokarzinome (mit einem maximalen Durchmesser der Läsion von 20 mm) in nur 33 von 100 Fällen streng selektionierter Patienten erreicht (Ell et al, 2007).

Die Rate der *kurativen Resektion* war in der vorliegenden Studie höher in der WESD Gruppe im Vergleich zur EMR Gruppe, insbesondere aufgrund mehrerer Fälle mit horizontaler R0 Resektion. Diese Ergebnisse implizieren, dass der Begriff „kurative Resektion“, obwohl dieser in der Mehrzahl der ESD Studien verwendet wurde, aus klinischer Sicht nicht nützlich ist. Insbesondere die Fälle mit positivem Befund der lateralen Ränder sind als „nicht-kurativ“ beschrieben, obwohl Follow up Untersuchungen eine komplette Remission der Neoplasie in der Mehrzahl der Fälle gezeigt haben.

Die mittlere Dauer der Intervention war in der vorliegenden Arbeit bei der WESD länger verglichen mit der EMR. Die Prozedurzeit der WESD war jedoch im Vergleich zu vielen anderen Studien nur halb so lang (Hobel et al, 2015)(Chevaux et al, 2015). Dieser Unterschied ist durch die kleineren Resektionsflächen und durch die *Wasserstrahl-unterstützte* ESD Technik zu erklären. Es wurde in einer Studie über den Einsatz der WESD bei der Abtragung früher Magenkarzinome gezeigt, dass die WESD schneller durchgeführt werden kann und seltener einen Austausch des Zubehörs im Vergleich zur konventionellen ESD erfordert (Schumacher et al, 2012). Der maximale Durchmesser der größten

Gewebsprobe war in der vorliegenden Studie in der WESD Gruppe größer als in der EMR Gruppe. In anderen ESD Studien früher Barrett-Neoplasien waren die Gewebstücke größer, obwohl das erzielte Areal im Mittel gleich groß war (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015). Dieser Unterschied impliziert, dass größere Sicherheitsränder zwischen 3 mm und 10 mm bei der Resektion nicht berichtet wurden, verglichen mit 3 mm Sicherheitsabstand in der vorliegenden Studie.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie war es, dass der jeweilige Untersucher keine präferierte Methode der Abtragung auswählen konnte. Dies wurde durch die vorherige Randomisierung (nach Setzen der Koagulationsmarker) verhindert. Zudem war jeder technische Schritt für jedes Prozedere vorbeschrieben, so dass ein einheitlich standardisierter Ablauf gewährleistet war. Auch wurden die Pathologen nicht über die Endoskopiertechnik des abgetragenen Areals und der Biopsien der follow-up Untersuchung informiert, um eine informative Verzerrung zu vermeiden.

4.3 Remission früher Barrett Neoplasien nach WESD vs. EMR

Es gab in der vorliegenden Studie keinen Unterschied in der Rezidivrate von Neoplasien zwischen beiden Methoden. Die Unterscheidung zwischen einem Rezidiv und einer metachronen neoplastischen Läsion ist schwierig. Zudem scheint es nicht länger gerechtfertigt zu sein, Patienten nach einer endoskopischen Abtragung zu kontrollieren, ohne die übrige intestinale Metaplasie zu eradizieren (Bennett et al, 2012). Die Remissionsraten von 4% nach EMR und nachgeschalteter RFA kann durch die ESD nicht übertroffen werden. Einige Studien zeigten eine Remissionsrate von 2-10% nach erfolgter ESD nur in Kombination mit weiteren Interventionen im Falle eines Rezidivs (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015; Kagemoto et al, 2014; Pouw et al, 2010; Probst et al, 2015).

Die Verwendung des Rezidiv-freien Überlebens als Endpunkt wäre von Interesse gewesen, hätte jedoch eine wesentlich größere Patientenzahl für die Studie erfordert. Unter Berücksichtigung von 98% kompletter Remission der Neoplasie bei der WESD verglichen mit 92% nach EMR hätten 523 Patienten in eine randomisierte Studie eingeschlossen werden müssen, um signifikante Unterschiede zwischen beiden Methoden messen zu können (Analyse mit einer Power von 80%, Signifikanzniveau von $p=0.05$) (Peters et al, 2005; Probst et al, 2015).

Die Parameter, welche gemäß dem Studienprotokoll eine chirurgische Intervention erforderlich machten, wie z.B. der histopathologische Differenzierungsgrad, die Bestimmung der lymphatischen oder venösen Gefäßeinbrüche und die Tiefe der vertikalen Tumorinvasion, konnten in beiden Gruppen bestimmt werden. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Anzahl an chirurgischen Ösophagektomien. Die chirurgischen Resektate der sieben Patienten zeigten in sechs Fällen keine Lymphnotenmetastasierung und in vier der Fälle kein residuelles Adenokarzinom. Ein Patient ohne eindeutigen Malignitätsnachweis starb an postoperativen Komplikationen (Lungenarterienembolie). Diese klinischen Verläufe verdeutlichen die Schwierigkeit der Balance zwischen dem Risiko der nicht-kurativen endoskopischen Resektion eines Adenokarzinoms und den Risiken einer chirurgischen Ösophagusresektion. Die vorliegende Studie zeigt nicht, dass die WESD der EMR hinsichtlich dieser Entscheidung überlegen ist. Die Indikationsrate für eine chirurgische Intervention nach endoskopischer Resektion früher Barrett-Neoplasien lag bei 21%, was vergleichbar ist mit den Raten zwischen 9% und 36% in früheren ESD Studien mit derselben Indikation (Chevaux et al, 2015; Hobel et al, 2015; Kagemoto et al, 2014; Probst et al, 2015). Diese Daten können aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien nicht mit den Daten über EMR Verfahren verglichen werden. Jedoch erscheint nach der vorliegenden Studie eine Überlegenheit der WESD im Vergleich zur

EMR in der Identifikation der Patienten, die eher von der chirurgischen Intervention profitierten würden, als unwahrscheinlich. Das sehr geringe Risiko fehlender fortgeschrittener Tumorstadien nach EMR eines Adenokarzinoms kann aus einer langen Beobachtungszeit einer früheren Studie abgeleitet werden. Hier verstarben nur 2 von 1000 Patienten an Barrett-Adenokarzinom nach durchgeführter EMR (Pech et al, 2014).

Bezüglich eines remissionsfreien Überlebens ist der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie, die R0 Resektion, sicherlich kein idealer onkologischer Endpunkt. Dies zeigte sich darin, dass es bei den nicht operierten Patienten bis auf 2 Fälle bereits nach einer einzigen Behandlung von WESD oder EMR zu einer kompletten Remission der Neoplasie kam. Die beiden Patienten mit kleinen residualen Läsionen nach R1 Resektion wurden erfolgreich mit EMR behandelt. Diese exzellenten Ergebnisse stimmen mit denen früherer Studien überein, aber die Raten von über 90% kompletter lokaler Remission erforderten in meisten Fällen mehr als eine Behandlung der EMR (Ell et al, 2000; Larghi et al, 2007)(Ell et al, 2007).

Das Erreichen einer kompletten Remission der intestinalen Metaplasie unterschied sich nicht zwischen den beiden Verfahren. Mit 38-54% wurden in früheren Studien ähnliche Raten berichtet, trotz der breiteren Resektionsfläche im Rahmen der ESD (Neuhaus et al, 2012)(Probst et al, 2015)(Chevaux et al, 2015). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich etwa jeder zweite Patient mehreren Eingriffen unterziehen muss, um die komplette intestinale Metaplasie zu eradizieren und somit das Risiko eines Rezidivs bzw. einer metachronen Neoplasie unabhängig von der initialen Technik zu reduzieren. Dieser kombinierte Ansatz wurde auch für andere Studien der ESD benutzt (Chevaux et al, 2015; Neuhaus et al, 2012; Probst et al, 2015). Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie akzeptierten eine Folgebehandlung mittels RFA. Die Behandlung hiermit erreichte eine Eradikation der intestinalen Metaplasie bei allen 15 Fällen. Nach diesem Ansatz gab es nach einer Wiederbehandlung

einer residualen Neoplasie nur einen Patienten, bei dem ein Rezidiv diagnostiziert wurde. Die Rate an kompletter Remission der Neoplasie von 97% der nicht-operierten Patienten in der vorliegenden Studie bestätigt die Ergebnisse einer großen Multizenterstudie über eine kombinierte Behandlung früher Barrett-Neoplasien mit EMR und RFA (98%) (Ell et al, 2000).

4.4 Sicherheit von WESD vs. EMR in der Behandlung früher Barrett Neoplasien

In der vorliegenden Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Komplikationen. Numerisch wurden schwere Komplikationen jedoch nur in der WESD Gruppe registriert. Bei zwei Patienten kam es zur Ösophagusperforation. Entstehungsmechanismus war ein versehentliches Schneiden in die Muskelschicht in der Nähe der Kardia, hervorgerufen durch eine unerwartet tiefe Atemexkursion oder Ruhelosigkeit der Patienten unter Sedierung. Mittels Hämoclip konnten diese beiden Fälle erfolgreich verschlossen werden. In anderen Studien, in denen die ESD unter Intubationsnarkose erfolgte, wurden weniger Perforationen beobachtet (Kagemoto et al, 2014; Probst et al, 2015).

Postprozedurale Komplikationen wurden in der vorliegenden Studie in keiner Gruppe beobachtet. Es ergab sich keine symptomatische Stenose und eine erneute erforderliche Intervention war nicht erforderlich. Dies steht im Gegensatz zu anderen ESD Studien, in denen die Inzidenz der Stenosen nach ESD früher Barrett-Neoplasien, vermutlich durch die breitere Resektionsfläche, von 9% bis 60% reichte (Chevaux et al, 2015; Probst et al, 2015). Diese Daten wurden trotz prophylaktischer Bougierung und oraler Steroidgabe bei einem Teil der Patienten registriert (Probst et al, 2015)(Chevaux et al, 2015). In der Studie mit der höchsten Inzidenz erfolgten im Durchschnitt 4 Dilatationen (Chevaux et al, 2015). Diese Ergebnisse zeigen, dass Stenosen nicht durch die Technik der ESD hervorgerufen werden,

sondern durch die breite Resektion begünstigt werden, wie bereits Untersuchungen zur EMR gezeigt haben (Ell et al, 2000).

Zusammengefasst wurde in dieser Arbeit erstmalig in einer prospektiv randomisiert kontrollierten Studie gezeigt, dass die EMR und die WESD beide hoch effektive und sichere Verfahren in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien sind. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die WESD der EMR hinsichtlich der R0 Resektion überlegen war, jedoch wesentlich zeitaufwändiger war und mit (statistisch nicht signifikant) numerisch mehr Komplikationen einherging. Eine komplette Remission der intestinalen Metaplasie wurde bei beiden Verfahren gleichermaßen erzielt.

4.5 Ausblick

Die gewonnenen Erkenntnisse und vorgestellten Ergebnisse der vorliegenden Studie werfen weitere Fragen auf.

Für die Zukunft wären prospektive Studien von Interesse, die den langfristigen Verlauf insbesondere bezüglich Remissionsfreiheit bzw. Rezidivraten nach endoskopischer Intervention (EMR/WESD) untersuchen. Diese würden jedoch höhere Fallzahlen benötigen.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus hat in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (3,5% bis 8.1% pro Jahr). Häufig entstehen Neoplasien des Ösophagus auf dem Boden einer Schleimhautpräkanzerose (Barrett-Ösophagus). Bisher stand zur Entfernung von Adenokarzinomen bzw. Neoplasien neben der chirurgischen Ösophagusresektion die endoskopische Mukosa-Resektion (EMR) zur Verfügung. Sichtbare Läsionen, welche auf die Mukosa beschränkt sind, werden durch die endoskopische Resektion entfernt. Im Rahmen der EMR ist es jedoch meistens nicht möglich, eine gastrointestinale Neoplasie mit einem Durchmesser von über 10 mm am Stück („*en bloc*“) zu resektieren. In diesen Fällen ist eine histologische Sicherung einer vollständigen Resektion, zumindest bezüglich der lateralen Tumorausdehnung nicht möglich. Derartige stückweise Abtragungen von Neoplasien beeinträchtigen somit die histologische Diagnostik, und sie könnten darüber hinaus mit einer höheren Rate residueller Neoplasien oder Rezidiven einhergehen. Die Technik der endoskopischen Submukosa Dissektion (ESD) stellt ein neueres interventionelles Verfahren dar, das auch bei größerer lateraler Tumorausdehnung eine aus histologischer und onkologischer Sicht wünschenswerte *en bloc* Resektion ermöglicht. Bislang fehlten randomisiert-kontrollierte Studien, welche die beiden Methoden in Hinblick auf Wirksamkeit und Aufwand miteinander vergleichen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie die Effektivität der wasserstrahlunterstützten ESD (WESD) im Sinne des Erzielens einer R0 Resektion und weiterer Parameter wie die Sicherheit in der Behandlung früher Barrett-Neoplasien im Vergleich zur EMR zu überprüfen. Von insgesamt 137 Patienten mit einem Barrett-Ösophagus wurden nach klar definierten Kriterien 40 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zur weiteren endoskopischen Intervention in die

Gruppe EMR oder WESD randomisiert. Eine endoskopische Nachkontrolle erfolgte drei und sechs Monate nach endoskopischer Intervention.

Primärer Endpunkt war das Erreichen der kompletten Resektion definiert als Resektion der Läsion am Stück (*en bloc*), sowie der histologische Nachweis tumorfreier Ränder (R0).

Sekundäre Endpunkte waren das Erzielen einer kurativen Resektion der mukosalen Neoplasie, die Dauer des Eingriffes, das Auftreten von Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen sowie das Erreichen einer kompletten Remission im Verlauf der Nachbeobachtung.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass beide endoskopischen Verfahren (WESD und EMR) hoch effektive Verfahren zur Resektion früher Barrett-Neoplasien darstellen. Hinsichtlich des primären Endpunktes (die R0 Resektion des neoplastischen Areals) war die WESD der EMR überlegen. Eine komplette Remission der Neoplasien wurde jedoch bei beiden Verfahren gleichermaßen erzielt. Die WESD war wesentlich zeitaufwändiger und erbrachte numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, mehr Komplikationen.

Die vorliegende Studie führte den ersten randomisierten Vergleich zwischen EMR und WESD in der Behandlung früher Barrett Neoplasien durch. Die Ergebnisse bestätigen vorangegangene kleinere, *nicht-randomisierte* Studien, welche ähnlich geringe Raten an *en bloc* Resektionen mittels EMR berichteten und vergleichbare R0 Resektionsraten von 64% bis 85% im Rahmen der ESD bei Adenokarzinom oder HGIN beschrieben haben. Auch die hohen Raten der kompletten Remission der intestinalen Metaplasie bei beiden Verfahren waren vergleichbar mit den Raten in vorherigen, *nicht-randomisierten* Studien unter der Voraussetzung, dass eine RFA bei residueller, nicht neoplastischer Barrett-Schleimhaut im Anschluss erfolgte. Das Fehlen relevanter postprozeduraler Komplikationen in der vorliegenden Studie stand im Gegensatz zu anderen Studien, in denen die Entwicklung von

Stenosen nach ESD früher Barrett-Neoplasien, vermutlich durch die breitere Resektionsfläche, berichtet wurden.

Für die Zukunft wären prospektive Studien mit einer höheren Patientenzahl von Interesse, die die langfristigen Remissionsraten nach erfolgter endoskopischer Intervention (EMR/WESD) untersuchen sowie eine mögliche Auswirkung der besseren histologischen Diagnostik nach *en bloc* Resektion durch ESD auf therapeutische Konsequenzen und den klinischen Verlauf der Tumorerkrankung erfassen.

6. Literaturverzeichnis

Anaparthi, R., Gaddam, S., Kanakadandi, V., Alsop, B. R., Gupta, N., Higbee, A. D., Wani, S. B., Singh, M., Rastogi, A., Bansal, A., Cash, B. D., Young, P. E., Lieberman, D. A., Falk, G. W., Vargo, J. J., Thota, P., Sampliner, R. E. & Sharma, P. (2013) Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(11), 1430-6.

Anders, M., Bahr, C., El-Masry, M. A., Marx, A. H., Koch, M., Seewald, S., Schachschal, G., Adler, A., Soehendra, N., Izbicki, J., Neuhaus, P., Pohl, H. & Rosch, T. (2014) Long-term recurrence of neoplasia and Barrett's epithelium after complete endoscopic resection. *Gut*, 63(10), 1535-43.

Bennett, C., Vakil, N., Bergman, J., Harrison, R., Odze, R., Vieth, M., Sanders, S., Gay, L., Pech, O., Longcroft-Wheaton, G., Romero, Y., Inadomi, J., Tack, J., Corley, D. A., Manner, H., Green, S., Al Dulaimi, D., Ali, H., Allum, B., Anderson, M., Curtis, H., Falk, G., Fennerty, M. B., Fullarton, G., Krishnadath, K., Meltzer, S. J., Armstrong, D., Ganz, R., Cengia, G., Going, J. J., Goldblum, J., Gordon, C., Grabsch, H., Haigh, C., Hongo, M., Johnston, D., Forbes-Young, R., Kay, E., Kaye, P., Lerut, T., Lovat, L. B., Lundell, L., Mairs, P., Shimoda, T., Spechler, S., Sontag, S., Malfertheiner, P., Murray, I., Nanji, M., Poller, D., Ragnath, K., Regula, J., Cestari, R., Shepherd, N., Singh, R., Stein, H. J., Talley, N. J., Galmiche, J. P., Tham, T. C., Watson, P., Yerian, L., Rugge, M., Rice, T. W., Hart, J., Gittens, S., Hewin, D., Hochberger, J., Kahrilas, P., Preston, S., Sampliner, R., Sharma, P., Stuart, R., Wang, K., Waxman, I., Abley, C., Loft, D., Penman, I., Shaheen, N. J., Chak, A., Davies, G., Dunn, L., Falck-Ytter, Y., Decaestecker, J., Bhandari, P., Ell, C., Griffin, S. M., Attwood, S., Barr, H., Allen, J., Ferguson, M. K., Moayyedi, P. & Jankowski, J. A. (2012) Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology*, 143(2), 336-46.

Bersentes, K., Fass, R., Padda, S., Johnson, C. & Sampliner, R. E. (1998) Prevalence of Barrett's esophagus in Hispanics is similar to Caucasians. *Dig Dis Sci*, 43(5), 1038-41.

Cao, Y., Liao, C., Tan, A., Gao, Y., Mo, Z. & Gao, F. (2009) Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*, 41(9), 751-7.

Chak, A., Ochs-Balcom, H., Falk, G., Grady, W. M., Kinnard, M., Willis, J. E., Elston, R. & Eng, C. (2006) Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(9), 1668-73.

- Chevaux, J. B., Piessevaux, H., Jouret-Mourin, A., Yeung, R., Danse, E. & Deprez, P. H. (2015) Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy*, 47(2), 103-12.
- Coleman, H. G., Bhat, S. K., Murray, L. J., McManus, D. T., O'Neill, O. M., Gavin, A. T. & Johnston, B. T. (2014) Symptoms and endoscopic features at Barrett's esophagus diagnosis: implications for neoplastic progression risk. *Am J Gastroenterol*, 109(4), 527-34.
- Dam, A. N. & Klapman, J. (2020) A narrative review of Barrett's esophagus in 2020, molecular and clinical update. *Ann Transl Med*, 8(17), 1107.
- Edgren, G., Adami, H. O., Weiderpass, E. & Nyren, O. (2013) A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*, 62(10), 1406-14.
- Ell, C., May, A., Gossner, L., Pech, O., Gunter, E., Mayer, G., Henrich, R., Vieth, M., Muller, H., Seitz, G. & Stolte, M. (2000) Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 118(4), 670-7.
- Ell, C., May, A., Pech, O., Gossner, L., Guenter, E., Behrens, A., Nachbar, L., Huijsmans, J., Vieth, M. & Stolte, M. (2007) Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*, 65(1), 3-10.
- Falk, G. W. (2015) Endoscopic submucosal dissection for Barrett-associated neoplasia: is it ready for the endoscopist's toolbox? *Endoscopy*, 47(2), 97-8.
- Fitzgerald, R. C., di Pietro, M., Ragunath, K., Ang, Y., Kang, J. Y., Watson, P., Trudgill, N., Patel, P., Kaye, P. V., Sanders, S., O'Donovan, M., Bird-Lieberman, E., Bhandari, P., Jankowski, J. A., Attwood, S., Parsons, S. L., Loft, D., Lagergren, J., Moayyedi, P., Lyratzopoulos, G., de Caestecker, J. & British Society of, G. (2014) British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 63(1), 7-42.
- Fujishiro, M., Kodashima, S., Goto, O., Ono, S., Niimi, K., Yamamichi, N., Oka, M., Ichinose, M. & Omata, M. (2009) Endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell neoplasms. *Dig Endosc*, 21(2), 109-15.
- Hobel, S., Dautel, P., Baumbach, R., Oldhafer, K. J., Stang, A., Feyerabend, B., Yahagi, N., Schrader, C. & Faiss, S. (2015) Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett's adenocarcinoma. *Surg Endosc*, 29(6), 1591-7.
- Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., Sorensen, H. T. & Funch-Jensen, P. (2011) Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 365(15), 1375-83.
- Ishihara, R., Iishi, H., Uedo, N., Takeuchi, Y., Yamamoto, S., Yamada, T., Masuda, E., Higashino, K., Kato, M., Narahara, H. & Tatsuta, M. (2008) Comparison of EMR and endoscopic submucosal

- dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*, 68(6), 1066-72.
- Jankowski, J. A. & Satsangi, J. (2013) Barrett's esophagus: evolutionary insights from genomics. *Gastroenterology*, 144(4), 667-9.
- Kagemoto, K., Oka, S., Tanaka, S., Miwata, T., Urabe, Y., Sanomura, Y., Yoshida, S., Hiyama, T., Arihiro, K. & Chayama, K. (2014) Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*, 80(2), 239-45.
- Kara, M. A., Ennahachi, M., Fockens, P., ten Kate, F. J. & Bergman, J. J. (2006) Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc*, 64(2), 155-66.
- Koop, H., Fuchs, K. H., Labenz, J., Lynen Jansen, P., Messmann, H., Miehke, S., Schepp, W., Wenzl, T. G. & Mitarbeiter der, L. (2014) [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Z Gastroenterol*, 52(11), 1299-346.
- Krajciova, J., Vackova, Z., Spicak, J. & Martinek, J. (2018) Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus-related neoplasia. *Minerva Chir*, 73(4), 366-377.
- Kuraoka, K., Hoshino, E., Tsuchida, T., Fujisaki, J., Takahashi, H. & Fujita, R. (2009) Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). *Hepatogastroenterology*, 56(89), 63-6.
- Larghi, A., Lightdale, C. J., Ross, A. S., Fedi, P., Hart, J., Rotterdam, H., Noffsinger, A., Memeo, L., Bhagat, G. & Waxman, I. (2007) 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*, 39(12), 1086-91.
- Maes, S., Haidry, R. & Bisschops, R. (2018) Can the depth of invasion of early esophageal cancer be predicted based on endoscopic evidence? *Minerva Chir*, 73(4), 385-393.
- Neuhaus, H., Terheggen, G., Rutz, E. M., Vieth, M. & Schumacher, B. (2012) Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 44(12), 1105-13.
- Neuhaus, H., Wirths, K., Schenk, M., Enderle, M. D. & Schumacher, B. (2009) Randomized controlled study of EMR versus endoscopic submucosal dissection with a water-jet hybrid-knife of esophageal lesions in a porcine model. *Gastrointest Endosc*, 70(1), 112-20.
- Pech, O., May, A., Manner, H., Behrens, A., Pohl, J., Weferling, M., Hartmann, U., Manner, N., Huijsmans, J., Gossner, L., Rabenstein, T., Vieth, M., Stolte, M. & Ell, C. (2014) Long-term efficacy

and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 146(3), 652-660 e1.

Peters, F. P., Kara, M. A., Rosmolen, W. D., Aalders, M. C., Ten Kate, F. J., Bultje, B. C., Krishnadath, K. K., Fockens, P., van Lanschot, J. J., van Deventer, S. J. & Bergman, J. J. (2005) Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 61(4), 506-14.

Phoa, K. N., Pouw, R. E., Bisschops, R., Pech, O., Ragnath, K., Weusten, B. L., Schumacher, B., Rembacken, B., Meining, A., Messmann, H., Schoon, E. J., Gossner, L., Mannath, J., Seldenrijk, C. A., Visser, M., Lerut, T., Seewald, S., ten Kate, F. J., Ell, C., Neuhaus, H. & Bergman, J. J. (2016) Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut*, 65(4), 555-62.

Pimentel-Nunes, P., Dinis-Ribeiro, M., Ponchon, T., Repici, A., Vieth, M., De Ceglie, A., Amato, A., Berr, F., Bhandari, P., Bialek, A., Conio, M., Haringsma, J., Langner, C., Meisner, S., Messmann, H., Morino, M., Neuhaus, H., Piessevaux, H., Rugge, M., Saunders, B. P., Robaszkiewicz, M., Seewald, S., Kashin, S., Dumonceau, J. M., Hassan, C. & Deprez, P. H. (2015) Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 47(9), 829-54.

Podboy, A., Kolahi, K. S., Friedland, S. & Louie, C. Y. (2020) Endoscopic submucosal dissection is associated with less pathologic uncertainty than endoscopic mucosal resection in diagnosing and staging Barrett's-related neoplasia. *Dig Endosc*, 32(3), 346-354.

Pouw, R. E., van Vilsteren, F. G., Peters, F. P., Alvarez Herrero, L., Ten Kate, F. J., Visser, M., Schenk, B. E., Schoon, E. J., Peters, F. T., Houben, M., Bisschops, R., Weusten, B. L. & Bergman, J. J. (2011) Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*, 74(1), 35-43.

Pouw, R. E., Wirths, K., Eisendrath, P., Sondermeijer, C. M., Ten Kate, F. J., Fockens, P., Deviere, J., Neuhaus, H. & Bergman, J. J. (2010) Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(1), 23-9.

Probst, A., Aust, D., Markl, B., Anthuber, M. & Messmann, H. (2015) Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, 47(2), 113-21.

Qumseya, B. J., Wang, H., Badie, N., Uzomba, R. N., Parasa, S., White, D. L., Wolfsen, H., Sharma, P. & Wallace, M. B. (2013) Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(12), 1562-70 e1-2.

- Reed, C. C. & Shaheen, N. J. (2019) Management of Barrett Esophagus Following Radiofrequency Ablation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 15(7), 377-386.
- Repici, A., Hassan, C., Carlino, A., Pagano, N., Zullo, A., Rando, G., Strangio, G., Romeo, F., Nicita, R., Rosati, R. & Malesci, A. (2010) Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc*, 71(4), 715-21.
- Riphaus, A., Wehrmann, T., Weber, B., Arnold, J., Beilenhoff, U., Bitter, H., von Delius, S., Domagk, D., Ehlers, A. F., Faiss, S., Hartmann, D., Heinrichs, W., Hermans, M. L., Hofmann, C., In der Smitten, S., Jung, M., Kahler, G., Kraus, M., Martin, J., Meining, A., Radke, J., Rosch, T., Seifert, H., Sieg, A., Wigglinghaus, B., Kopp, I., Sektion Endoskopie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V., Bundesverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V., Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endoskopie und Sonographie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und, V., Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e. V., Deutsche Gesellschaft für, E.-A., Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und, I. & Gesellschaft für Recht und Politik im, G. (2008) [S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]. *Z Gastroenterol*, 46(11), 1298-330.
- Sbarbati, A., Faccioli, N., Ricci, F., Merigo, F., Benati, D., Castaldini, G., Cordiano, C. & Osculati, F. (2002) Ultrastructural phenotype of "intestinal-type" cells in columnar-lined esophagus. *Ultrastruct Pathol*, 26(2), 107-11.
- Schumacher, B., Charton, J. P., Nordmann, T., Vieth, M., Enderle, M. & Neuhaus, H. (2012) Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasia with a water jet-assisted knife: a Western, single-center experience. *Gastrointest Endosc*, 75(6), 1166-74.
- Sharma, P., Bergman, J. J., Goda, K., Kato, M., Messmann, H., Alsop, B. R., Gupta, N., Vennalaganti, P., Hall, M., Konda, V., Koons, A., Penner, O., Goldblum, J. R. & Waxman, I. (2016) Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology*, 150(3), 591-8.
- Solaymani-Dodaran, M., Logan, R. F., West, J., Card, T. & Coupland, C. (2004) Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*, 53(8), 1070-4.
- Uhlenhopp, D. J., Then, E. O., Sunkara, T. & Gaduputi, V. (2020) Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*, 13(6), 1010-1021.
- Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R. & Global Consensus, G. (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 101(8), 1900-20; quiz 1943.

- van Vilsteren, F. G., Pouw, R. E., Seewald, S., Alvarez Herrero, L., Sondermeijer, C. M., Visser, M., Ten Kate, F. J., Yu Kim Teng, K. C., Soehendra, N., Rosch, T., Weusten, B. L. & Bergman, J. J. (2011) Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*, 60(6), 765-73.
- Vieth, M. & Stolte, M. (2005) Pathology of early upper GI cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19(6), 857-69.
- Weusten, B. L. (2014) En bloc resection: does it really matter? *Endoscopy*, 46(4), 279-81.
- Zhao, H. J., Yin, J., Ji, C. Y., Wang, X. & Wang, N. (2020) Endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*, 112(12), 941-947.
- Zhou, P. H., Schumacher, B., Yao, L. Q., Xu, M. D., Nordmann, T., Cai, M. Y., Charton, J. P., Vieth, M. & Neuhaus, H. (2014) Conventional vs. waterjet-assisted endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy*, 46(10), 836-43.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Professor Neuhaus für das Erlassen des Themas und die enorme und verständnisvolle Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Grischa Terheggen für die Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Ferner danke ich Frau Professor Schumacher, Professor Vieth, Professor Gabbert, Professor Enderle und Dr. Neugebauer, sowie dem Endoskopie-Team im Evangelischen KH Düsseldorf, für die gute Zusammenarbeit während der Durchführung der klinischen Studie.

Des Weiteren danken möchte ich meinen ehemaligen Kollegen im Evangelischen KH Düsseldorf, die meine Arbeit stets durch ihre Unterstützung und Gedanken beeinflusst haben. Danke insbesondere an Jennis, Alex, Rachel, Doro, Markus und Malte.

Der größte Dank gebührt meinem Mann Patrick und unseren drei wundervollen Kindern. Ohne seine unermüdliche Unterstützung und stetige Motivation wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ebenso großer Dank geht an meine Eltern und Geschwister, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation stets unterstützt und ermutigt haben.

In Liebe und Dankbarkeit widme ich ihnen diese Arbeit.