

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Helmut Messmann

Innere Medizin

SICHERHEIT UND EFFEKTIVITÄT DER ENDOSKOPISCHEN
SUBMUKOSADISSEKTION VON MAGENFRÜHKARZINOMEN NACH
ERWEITERTEN RESEKTIONSKRITERIEN

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annette Schneider

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Helmut Messmann

Innere Medizin

SICHERHEIT UND EFFEKTIVITÄT DER ENDOSKOPISCHEN
SUBMUKOSADISSEKTION VON MAGENFRÜHKARZINOMEN NACH
ERWEITERTEN RESEKTIONSKRITERIEN

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annette Schneider

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Messmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans J. Schlitt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Fragestellung	7
3. Material und Methoden	8
3.1 Patienten und Studiendesign	8
3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	8
3.2 Diagnostik vor ESD	9
3.3 Endoskopische Submukosadisektion (ESD)	10
3.3.1 Sedierung	10
3.3.2 Periinterventionelles Patientenmanagement	10
3.3.3 Durchführung der ESD	11
3.4 Histologische Aufarbeitung des Präparates	12
3.5 Klinisches Procedere	12
3.5.2 Definitionen	12
3.5.2 Eingruppierung der Frühkarzinome	13
3.5.3 Procedere	14
3.6 Erfassung von Komplikationen	14
3.7 Statistik	15
3.7.1 Datenerfassung	15
3.7.2 Statistische Methodik	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Patientencharakteristika	17
4.1.1 Gruppenverteilung	17
4.1.2 Alter und Geschlecht	18
4.1.3 ASA- Klassifikation	18
4.2 Läsionscharakteristika	19
4.2.1 Eingruppierung der Frühkarzinome	19
• GC- Gruppe	19
• EC- Gruppe	19

• Ol- Gruppe	20
4.2.2 Läsionsparameter	21
• Durchmesser	21
• Lokalisation	22
• Paris- Klassifikation	22
• Ulzeration	23
• Infiltrationstiefe	24
• Histologisches Grading	24
• Lymphovaskuläre Infiltration	25
4.2.3 Resektionsraten	25
• En bloc- Resektionsrate	25
• R0- Resektionsrate	26
• R1- Resektionsrate	26
• Rx- Resektionsrate (piecemeal- Resektionen)	26
• Rate kurativer Resektion	27
• EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)	27
4.2.4 ESD- Prozedur	29
• Dauer der ESD	29
• Komplikationen	29
• Lernkurve	31
4.3 Follow up	32
4.3.1 Follow up gesamt	32
4.3.2 Follow up GC- und EC- Gruppe	33
• Metachrone Neoplasien	34
• Lokalrezidive	35
• Kurative Resektionen	35
4.3.3 Follow up Ol- Gruppe	35
4.3.4 Follow up der EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)	36
4.3.5 Studienverlauf (Flußdiagramm)	38
4.5 Vergleich von Biopsie und Histologie	39
5. Diskussion	40
5.1 Studienpopulation	40
5.2 Resektionsraten	41
5.3 Kurative Resektionen	42
5.4 Follow up: Metachrone Neoplasien und Rezidive	43

5.5 Follow up: Mortalität	44
5.6 EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)	44
5.7 Komplikationen	45
5.8 Diskrepanz von Biopsie und Histologie	45
5.9 Zusammenfassung	47
5.10 Limitationen und Ausblick	48
6. Anhang	49
6.1 Tabellen	49
• Tab. 3: Patientencharakteristika	49
• Tab. 4: Läsionscharakteristika	50
• Tab. 5: Resektionsraten	51
• Tab. 6: Dauer und Komplikationen der ESD	51
6.2 Figuren	52
• Fig. 7a: Morphologische Einteilung neoplastischer Läsionen nach der Paris- Klassifikation	52
• Fig. 17: Guideline- Kriterien und Expanded- Kriterien in Anlehnung an die Leitlinie Magenkarzinom der DGVS	52
• Fig. 18: ASA- Klassifikation der American Society of Anesthesiologists	53
• Fig. 19: Technische Durchführung einer ESD	53
6.3 Literaturverzeichnis	54
6.4 Abkürzungsverzeichnis	58
6.5 Erklärung an Eidesstatt	59
6.6 Curriculum Vitae	
6.7 Danksagung	

1. Einleitung

Das Magenkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigen Krebsarten, wenngleich die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten deutlich rückläufig ist. 2012 wurde für Westeuropa eine Inzidenz von 8,3/100 000 (Männer) bzw. 4,3/100 000 (Frauen) dokumentiert (1), das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert- Koch- Instituts gab für Deutschland 2012 eine Erkrankungsrate von 23,4/100 000 bzw. 15,7/100 000 an. Trotz Fortschritten in der Therapie ist die Mortalität weiterhin hoch, die 5- Jahres-Überlebensraten liegen um 30%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen), wobei Männer insgesamt etwa doppelt so häufig betroffen sind (2). Auf das Stadium T1 N0 M0 mit oberflächlicher Tumorerkrankung (Stadium IA nach UICC) entfallen dabei 19% (Männer) bzw. 20% (Frauen). Das T1- Stadium untergliedert sich weiterhin in T1a, d.h. der Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae, und T1b, d.h. der Tumor infiltriert die Submukosa.

Nachdem bis in die 1990er Jahre auch bei Magenfrühkarzinomen die Gastrektomie mit perigastraler und regionaler Lymphknotendissektion die Therapie der Wahl war, konnte für T1a- Karzinome gezeigt werden, dass aufgrund des sehr geringen Risikos eines Lymphknotenbefalls eine endoskopische Mukoresektion (EMR) ausreichend ist, sofern sie en bloc und komplett erfolgt. Bei Infiltration der Submukosa steigt das Risiko einer nodalen Metastasierung sprunghaft auf 20-30% an (3,4). Die Resektionskriterien für die EMR wurden anhand zahlreicher Studien v.a. aus Japan als sogenannte „guideline criteria“ (GC) definiert und in der Leitlinie der „Japanese Gastric Cancer Association“ (5) festgelegt; so im Folgenden auch in der Leitlinie zum Magenkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (6).

Demnach können Frühkarzinome mittels EMR reseziert werden, die auf die Mukosa begrenzt und histologisch gut bzw. mäßig differenziert sind (Grading G1/2), die erhaben und ≤ 20 mm groß sind, die flach und ≤ 10 mm groß sind und die keine Ulzeration aufweisen. Bei größeren Läsionen ist die EMR technisch limitiert und ermöglicht keine En bloc- Resektion, und bei stückweiser Resektion (sog. „piecemeal“- Resektion) besteht ein 10-15%iges Risiko eines Lokalrezidivs. In Japan, das zusammen mit Korea und der Mongolei die weltweit höchste Inzidenz für

Magenkarzinome aufweist, wurde daher die Methode der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) entwickelt, die eine En bloc- Resektion von Läsionen >20 mm technisch möglich macht und bei R0- Resektion und Einhaltung der Resektionskriterien ein Rezidivrisiko von etwa 1% aufweist (8). Dabei werden En bloc- und R0- Resektionsraten von über 90% erreicht (8,9,10).

Gotoda et al. konnten im Jahr 2000 anhand von über 5000 Gastrektomiepräparaten zeigen, dass über die bis dahin definierten Resektionskriterien hinaus auch weitere Subgruppen bestehen, die ein sehr geringes lymphonodales Metastasierungsrisiko aufweisen und somit für eine ESD geeignet sind; nämlich Frühkarzinome mit einer Größe >20 mm sowie Frühkarzinome mit einer Ulzeration oder einer Submukosainfiltration $\leq 500 \mu\text{m}$ oder einer undifferenzierten Histologie (Grading G3), sofern sie eine Größe von $\leq 30 \text{ mm}$, keine lymphovaskuläre Infiltration und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen (11). Diese sogenannten erweiterten Kriterien für die endoskopische Resektion („expanded criteria“, EC) fanden im folgenden Eingang in die japanische Leitlinie zum Magenkarzinom der JGCA und wurden in den letzten Jahren in mehreren Studien in Korea und Japan hinsichtlich des primären Outcome und des Langzeitverlaufs untersucht. Dabei war die Rate an En bloc- und R0- Resektionen bei den EC- Frühkarzinomen etwas niedriger als bei den Frühkarzinomen der „guideline criteria“ und die Rate an Perforationen etwas höher, das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar hoch (9,10,11,12). Seit 2015 ist die Empfehlung zur ESD dieser Frühkarzinome der „expanded criteria“ auch Bestandteil der Leitlinie der ESGE.

Zur ESD von Frühkarzinomen der „expanded criteria“ wurden im europäischen Raum bisher wenige Studien mit jeweils geringer Fallzahl (<100 Fälle) veröffentlicht, größere Fallzahlen und insbesondere Daten zum Langzeit- follow up liegen jedoch nicht vor (13,14,15,16,17). Im Gegensatz zu japanischen Daten beschrieben Hölscher et al. ein Lymphknotenrisiko von 13 % bei tiefer mukosaler Infiltration und von 21% bei Submukosainfiltration (30). Ob sich die Ergebnisse aus dem asiatischen Raum auf westliche Patienten übertragen lassen, ist daher unklar. In der Konsequenz soll die ESD zur Resektion von EC- Frühkarzinomen nach Empfehlung der deutschen Leitlinie der DGVS nur in Studien zum Einsatz kommen (6), die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft schlägt vor, auch nach En bloc/ R0- Resektion eines EC-

Frühkarzinoms die Option der chirurgischen Therapie auf individueller Basis mit dem Patienten zu besprechen (7). Dabei bleibt die Empfehlung hinsichtlich undifferenzierter Frühkarzinome umstritten.

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, an einer größeren Studienpopulation zu untersuchen, ob die ESD von EC- Frühkarzinomen auch in der westlichen Welt sicher und im Kurz- sowie Langzeitergebnis effektiv ist und ob sich somit die Ergebnisse großer Studien aus dem asiatischen Raum und die daraus abgeleiteten Empfehlungen zur ESD bei Frühkarzinomen der „expanded criteria“ auf westliche Patienten übertragen lassen.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten und Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer prospektiven, nicht randomisierten Studie in der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Augsburg. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 1. Mai 2004 bis zum 30. Juni 2016 eine ESD durchgeführt wurde (141 Monate). Die Studie wurde von der Beratungskommission für klinische Forschung des Klinikums Augsburgs genehmigt.

3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten:

- Alter über 18 Jahre
- endoskopische Diagnose eines Magenfrühkarzinoms, welches primär die guideline criteria (GC) oder die expanded criteria (EC) erfüllt (s. Anhang, Fig. 17)
- histologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens
- endoskopisch potentiell gegebene Resektabilität (feasability)
- Allgemeiner Gesundheitszustand Gruppe I-III nach Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) (s. Anhang, Fig.18)
- vorliegende schriftliche Einverständniserklärung zur ESD nach Aufklärung über Art der Durchführung, mögliche Risiken und Komplikationen sowie alternative Behandlungsmethoden (informed consent)
- vorliegende schriftliche Einverständniserklärung zur Sedierung nach Aufklärung über Art der Durchführung, mögliche Risiken und Komplikationen

Die Ausschlusskriterien umfassten:

- Infiltration tieferer Schichten der Submukosa (> 500 µm)
- Befund außerhalb der guideline criteria oder expanded criteria in der präinterventionellen Diagnostik

- Vorliegen eines sonstigen, nicht heilbaren Malignoms oder einer innerhalb absehbarer Zeit zum Tode führenden sonstigen Erkrankung

3.2 Diagnostik vor ESD

In der Regel erfolgte die Vorstellung der Patienten nach Diagnosestellung durch einen niedergelassenen oder in einer anderen Klinik tätigen Fachinternisten zur diagnostischen Gastroskopie und Einschätzung der endoskopischen Resektabilität durch einen in der ESD- Technik erfahrenen Untersucher („Staging- Gastroskopie“). Teilweise erfolgte die Diagnosestellung im Rahmen einer anderweitig indizierten Gastroskopie im Klinikum Augsburg.

Die Staging- Gastroskopie erfolgte unter Einsatz eines Gastroskops der Firma Olympus (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan); von 2005 bis 2007 mit den Modellen GIF-Q160 und XGIF-240FZ, von 2008 bis 2012 mit dem Modell GIF-Q180 sowie von 2012 bis 2016 mit dem Modell GIF-HQ190. Das Modell GIF-HQ190 verwendet eine full high definition- gestützte Bildtechnik.

Bei der morphologischen Befundbeschreibung kam die Paris- Klassifikation (19; s. Anhang Fig. 7a) zum Einsatz und das Magenfrühkarzinom wurde der GC- bzw. EC- Gruppe zugeordnet. Um das dargestellte Frühkarzinom in Lage, Begrenzung und Oberfläche genauer beschreiben und korrekt in die verwendete Klassifikation einordnen zu können, wurde zusätzlich eine Chromoendoskopie mit 0,5%iger Indigokarminlösung durchgeführt, alternativ eine Inspektion in Weißlicht und NBI-/ near focus- Modus.

Entsprechend den Einschlusskriterien wurde jedes Magenfrühkarzinom biopsiert, sofern dies nicht bereits auswärts erfolgt war und das Ergebnis anhand eines histopathologischen Befundberichtes vorlag.

In einzelnen Fällen wurde ergänzend eine Endosonographie zur Klärung der Invasionstiefe des Magenfrühkarzinoms und zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Eingesetzt wurden Geräte der Firma Pentax (5-10 MHz-Kopf EG-3670 URK, Pentax Europe, Hamburg) und der Firma Olympus (20 MHz- Kopf GF-UM160, Olympus Optical Co., Tokyo, Japan)

Bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutentnahme mit Bestimmung der Gerinnungsparameter (INR, Quickwert, PTT), des Blutbildes sowie Parametern der klinischen Chemie (Natrium, Kalium Kreatinin, CRP) durchgeführt.

3.3 Endoskopische Submukosadissektion

3.3.1 Sedierung

Bei Vorliegen eines potentiell endoskopisch resektablen Magenfrühkarzinoms und Erfüllung der Einschlusskriterien wurde die ESD in der überwiegenden Zahl der Fälle in Sedierung durchgeführt. Die Sedierung erfolgte durch einen klinisch erfahrenen und ausschließlich für die Sedierung zuständigen zweiten Arzt der Endoskopie und unter Anwendung der zum jeweiligen Zeitpunkt der ESD gültigen Fassung der „Leitlinie zur Sedierung in der Endoskopie“ der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (18). Sie wurde intravenöse mit Propofol, ggf. auch zusätzlich mit Midazolam und Pethidin, durch einen zweiten Arzt unter kontinuierlichem kardiorespiratorischem Monitoring durchgeführt.

In einzelnen Fällen wurde die ESD in Intubationsnarkose durch einen Arzt der Anästhesie durchgeführt, sofern dies z.B. aufgrund der Lokalisation des Magenfrühkarzinoms nahe dem ösophago- gastralen Übergang oder aufgrund einer kardiorespiratorischen Begleiterkrankung des Patienten erforderlich war.

3.3.2 Periinterventionelles Patientenmanagement:

Bei Einnahme einer Antikoagulation wurde diese ggf. pausiert. Postinterventionell erfolgte die Überwachung der Patienten im Aufwachraum und ggf. auf der Intensivstation, der stationäre Aufenthalt dauerte 48-96 Stunden. Eine Kontrollendoskopie wurde zu Beginn der Studie routinemäßig nach allen ESDs, im Verlauf nur im Einzelfall durchgeführt. Alle Patienten erhielten postinterventionell eine Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor für 12 Wochen.

3.3.3 Durchführung der ESD

Die ESD wurde durch Prof. H. Messmann, durch Dr. A. Probst und ab 2014 auch durch Dr. A. Ebigbo durchgeführt. Der Befund wurde in Weißlichtendoskopie sowie ggf. mit Hilfe der Autofluoreszenz, des NBI- Modus (Narrow band imaging) und der Chromoendoskopie dargestellt. Auf das Endoskop wurde eine transparente Kappe aufgesetzt. Ab dem Jahr 2011 wurde anstatt Luft CO₂ zur Insufflation verwendet. Nach Festlegung der Resektionsgrenze wurde diese mittels Argon- Plasma- Koagulation punktförmig markiert. Die Unterspritzung der Mukosa und Submukosa erfolgte mittels einer Injektionsnadel mit einer Kochsalzlösung, der Adrenalin 1:100 000 sowie Glycerol (10%) und eine geringe Menge Indigokarmin beigemischt wurden. Zur Unterspritzung fibrotischer Areale wurde Hyaluronsäure verwendet (Sigmavisc, Hyaltech Ltd., Lvingston, UK). Im Folgenden wurde die Resektionsgrenze nach Unterspritzung mit einem endoskopischen Messer (Hook- Knife, KD-620LR, Olympus) außerhalb der Markierungen rundherum inzidiert. Die Präparation der Submukosa erfolgte schrittweise jeweils nach Unterspritzung vorwiegend mit dem Nadelmesser (needle knife, KD-610L, Olympus). Zum Einsatz kamen initial im Rahmen des Lernprozesses sowie später situationsbedingt auch weitere Messer: das triangle knife (KD-640L, Olympus), das flex-knife (KD-630L, Olympus) oder das Hybrid- knife (ERBE, Tübingen). Die Präparation des Magenfrühkarzinoms erfolgte in der Submukosa en bloc. In einigen Fällen wurde die ESD nach weitgehender submuköser Präparation mit einer Schlinge komplettiert. Kleinere Blutungen während der ESD wurden mit dem Coagrasper (FD-410LR, Olympus) gestillt. Abschließend erfolgte die prophylaktische Koagulation oder eine Clipapplikation größerer Gefäße im Abtragungssulkus zur Blutungsprävention. Als elektrochirurgisches Generatormodul wurde das Modell VIO 300D (ERBE Elektromedizin, Tübingen) im Modus ENDO CUT I (60-80 W) zum Präparieren sowie im Modus SPRAY COAG (60W) zum koagulieren eingesetzt (s. Anhang, Fig. 19).

Nach endoskopischer Bergung des Präparates wurde dieses am Rand mit Stecknadeln leicht gespannt auf einer Korkplatte fixiert und in 10%igem Formalin konserviert zur histologischen Aufarbeitung in die Pathologie verbracht.

3.4 Histologische Aufarbeitung des Präparates

Das Präparat wurde in aufgespanntem Zustand vermessen. Nach der Einbettung in Paraffin wurde es in maximal 3 mm breite Scheiben geschnitten, wobei die anatomische Orientierung durch die vorherige Fixierung auf einer Korkplatte vorgegeben war. Das Präparat wurde in 90°- Orientierung auf den Objektträger aufgebracht.

Das Ergebnis der histologischen Beurteilung beinhaltet obligatorisch eine Aussage über

- die Größe des Präparates in Millimetern
- die makroskopisch erkennbare Ausdehnung des Karzinoms
- die Gewebeschicht der maximalen Invasionstiefe gegebenenfalls mit Angabe in Mikrometern
- den histologischen Typ des Karzinoms
- den Differenzierungsgrad
- den Befall von Lymphgefäßen oder Blutgefäßen sowie
- die abschließende Eingruppierung in die jeweils aktuell gültige TNM-Klassifikation für Magenkarzinome und
- das Vorliegen des Präparates in einem oder mehreren Teilen (en bloc- Resektion)
- die Feststellung einer kompletten respektive inkompletten Resektion (R0- resp. R1- Resektion). Dabei wurde zwischen lateralem und basalem Resektionsrand differenziert.

3.5 Klinisches Procedere

3.5.1 Definitionen

Als En bloc- Resektion wurde die Resektion des Karzinoms in einem Stück definiert. Eine Resektion in mehreren Teilen wurde klinisch als piecemeal- Resektion bezeichnet. Eine R0- Resektion erforderte einen tumorfreien lateralen und basalen Resektionsrand sowie als zwingende Voraussetzung eine En bloc- Resektion. Bei nicht tumorfreien Resektionsrändern wurde die Resektion als R1- Resektion, bei nicht sicher zu beurteilenden Resektionsrändern als Rx- Resektion bezeichnet. Piecemeal-

Resektionen wurden per definitionem als Rx klassifiziert. Als kurative Resektion wurde eine R0- Resektion definiert, sofern die Merkmale der Guideline- Kriterien oder der Expanded- Kriterien erfüllt waren. Karzinome, die R0 reseziert worden waren, anhand der Histologie jedoch nicht den Guideline- oder Expanded- Kriterien entsprachen, wurden als „Out of indication“- Resektionen bezeichnet und separat in die Auswertung mit aufgenommen.

3.5.2 Eingruppierung der Frühkarzinome

Es erfolgte die Einteilung in die Gruppen der „Guideline criteria“ (GC), der „Expanded criteria“ (EC) und der Bezeichnung „Out of indication“ (OI). Als Risikokriterien galten das Vorliegen einer Ulzeration, einer Submukosainfiltration bis 500 µm (sm1) oder eines undifferenzierten Karzinoms (Grading G3).

Kriterien waren zur Eingruppierung die folgenden Merkmale:

GC- Gruppe:

- a) ≤ 20 mm; Begrenzung auf die Mukosa *und*
- b) Differenzierungsgrad G1/2

EC- Gruppe:

- a) > 20 mm ohne weitere Risikokriterien *oder*
- b) ≤ 30 mm bei Vorliegen einer Ulzeration *oder*
- c) ≤ 30 mm bei Vorliegen einer Submukosainfiltration bis 500 µm (sm1) *oder*
- d) ≤ 20 mm bei Differenzierungsgrad G3

OI- Gruppe:

- a) Kombination ≥ 2 Kriterien der EC- Gruppe
- b) > 30 mm bei Vorliegen einer Ulzeration *und/ oder*
- c) > 30 mm bei Vorliegen einer Submukosainfiltration bis 500 µm (sm1) *und/ oder*
- d) Vorliegen einer Submukosainfiltration > 500 µm (sm2/3) *und/ oder*
- e) > 20 mm bei Vorliegen eines Differenzierungsgrades G3 *und/ oder*
- f) Infiltration der Lymphgefäße (L1) oder der Blutgefäße (V1).

3.5.3 Procedere

Das Ergebnis der Histologie und die darauf gründende therapeutische Konsequenz wurden im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz besprochen, an der neben einem Gastroenterologen unserer Abteilung ein ärztlicher Vertreter des Pathologischen Instituts sowie der Viszeralchirurgie teilnahmen.

Bei kurativer Resektion, d.h. bei allen R0- Resektionen der GC- und EC- Gruppe, wurde die Nachsorge wie folgt festgelegt:

- Kontrollgastroskopie inklusive Chromoendoskopie und NBI- Darstellung nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten, danach jährlich. Bei unauffälliger ESD- Narbe keine zwingende Indikation zur Probenentnahme. Dabei erfolgte die erste Kontrolle nach ESD immer durch denjenigen Untersucher, der die ESD durchgeführt hatte. Je nach Patientenwunsch wurden die weiteren Kontrollen bei uns oder bei einem auswärtigen Gastroenterologen durchgeführt.

- Abdomineller Ultraschall nach 6 und 12 Monaten, danach jährlich bei Patienten der EC- Gruppe

Bei nicht- kurativer Resektion in der GC- und EC- Gruppe, d.h. bei R1- Resektion, wurde die Nachsorge wie folgt festgelegt:

- Endoskopische Kontrolle nach 6-12 Wochen bei R1- Resektion am lateralen Rand und gegebenenfalls endoskopische Nachresektion
- Chirurgische Therapie bei R1- Resektion am basalen Rand oder bei R1- Resektion am lateralen Rand auf Patientenwunsch

3.6 Erfassung von Komplikationen

Als Komplikationen erfasst wurden das Auftreten einer Nachblutung innerhalb von 14 Tagen, einer intra- oder postinterventionellen Perforation, einer postprozeduralen Stenose und der Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach ESD. Dabei wurde eine Nachblutung als Auftreten klinischer Blutungszeichen oder als Hämoglobinverlust von 2 g/dl oder mehr definiert. Eine Perforation wurde als solche gewertet, sofern sie transmural war, während der ESD das Peritoneum endoskopisch sichtbar war oder in der radiologischen Diagnostik ein Austritt von Kontrastmittel nachgewiesen werden

konnte. Eine Stenose wurde als Komplikation erfasst, sofern diese behandlungsbedürftig wurde. Die einzelnen Komplikationen wurden in Anlehnung an die American Society for Gastrointestinal Endoscopy definiert (34).

3.7 Statistik

3.7.1 Datenerfassung

Für jede der drei Gruppen (GC, EC, OI) wurden folgende Parameter prospektiv erfasst:

- Patientenmerkmale: Alter, Geschlecht
- Charakteristik der Läsion: Lage im Magen, Durchmesser, Vorhandensein einer Ulzeration, Einteilung nach der Paris- Klassifikation, Einteilung nach der TNM- Klassifikation (T, N, M, L, V), Differenzierungsgrad
- Komplikationen der ESD: Nachblutung, Perforation, Stenose, Todesfall nach oben stehender Definition
- Dauer und technische Besonderheiten ESD
- Follow up: Dauer in Monaten, Intervalle der Nachsorge- Endoskopien, Auftreten einer synchronen Neoplasie, Auftreten einer metachronen Neoplasie, Eintreten eines Rezidivs, Tod und Todesursache

3.7.2 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Sigma Plot 13.0 Software (Systat Software, San Jose, Kalifornien, USA).

Die erhobenen kontinuierlichen Daten wurden mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und unter Verwendung des Kruskal- Wallis- Tests, die kategorialen Daten unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests und des Fisher exact- Tests verglichen. Die Post hoc- Analyse zur Signifikanzprüfung paarweiser Vergleiche erfolgte nach dem Dunn´s test, die Anpassung des Alphalevels mittels Bonferroni- Holm- Korrektur. Zum Vergleich des Overall Survival wurden Kaplan- Meier- Kurven berechnet und der log rank Regressionstest für zwei Gruppen, eine Cox- Regressionsanalyse für mehrere Gruppen durchgeführt. Die Berechnung des

medianen follow up erfolgte nach Schemper und Smith. P- Werte $<0,05$ wurden als signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika (s. Anhang, Tabelle 3)

4.1.1 Gruppenverteilung

Bei 189 Patienten wurde eine ESD durchgeführt, davon 119 Männer und 70 Frauen. Bei fünf Männern und bei fünf Frauen mit je einem Magenfrühkarzinom musste die ESD aufgrund eines non- liftings abgebrochen werden (Abbruch bei 5,3%), so dass in der Studie 179 Patienten mit 191 Magenfrühkarzinomen verblieben. Anhand der Läsionscharakteristik wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: die Gruppe der Karzinome mit guideline- Kriterien (GC- Gruppe), die Gruppe der Karzinome mit expanded- Kriterien (EC- Gruppe) und die Gruppe der Karzinome, deren Merkmale die expanded- Kriterien überschritten und somit „out of indication“ behandelt wurden (OI- Gruppe). Bei Vorliegen mehrere synchroner Frühkarzinome wurde der Patient hinsichtlich des Procedere und follow up in die Gruppe des aggressivsten Karzinoms eingeteilt; z.B. bei Vorliegen eines GC- und eines EC- Karzinoms wurde er der EC- Gruppe zugerechnet. Bei metachronen Karzinomen, die erneut mittels ESD behandelt wurden, wurde ebenso verfahren.

Auf die GC- Gruppe entfielen 53 Patienten (29,6%) mit 61 Magenfrühkarzinomen (31,9%), auf die EC- Gruppe 87 Patienten (48,6%) mit 91 Magenfrühkarzinomen (47,6%) und auf die OI- Gruppe 39 Patienten (21,8%) mit 39 Magenfrühkarzinomen (20,4%). Bei 10 Patienten lagen synchron Frühkarzinome vor.

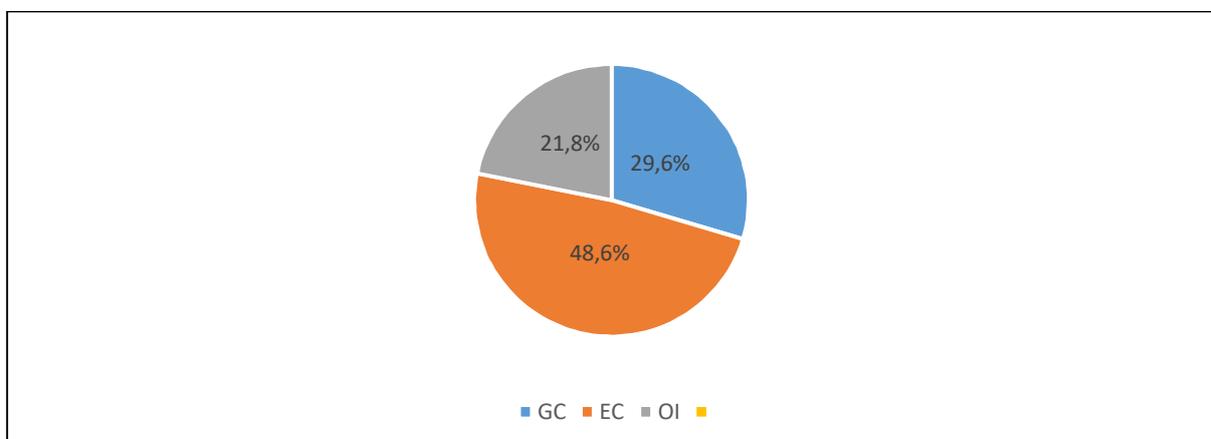


Fig 1. Anteil der Gruppen innerhalb der Studienpopulation (in %)

4.1.2 Alter und Geschlecht

Von den 179 Patienten waren 114 Männer (63,7%) und 65 Frauen (36,3%). Das mediane Alter aller Patienten lag bei 74,2 Jahren (43-92 Jahre), bei den Männern bei 74,2 Jahren (43-92 Jahre), bei den Frauen bei 75,6 Jahren (67-88 Jahre). In der Gruppe der GC- Karzinome waren 34 Männer und 19 Frauen, das mediane Alter aller lag bei 74,2 Jahren (43-88 Jahre). In der Gruppe der EC- Karzinome waren 55 Männer und 32 Frauen, das mediane Alter aller lag bei 73,6 Jahren (57-92 Jahre). In der Gruppe der OI- Karzinome waren 25 Männer und 14 Frauen, das mediane Alter aller lag bei 78,7 Jahren (47-87 Jahre).

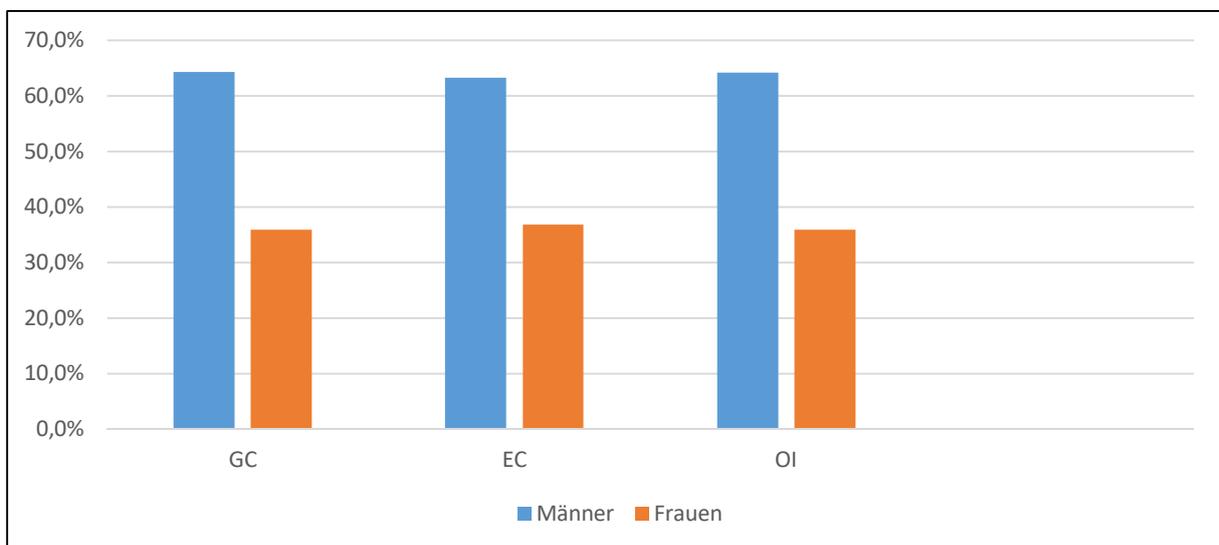


Fig 2. Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen (in %)

4.1.3 ASA- Klassifikation

In der GC- Gruppe lag der Anteil der ASA I- Patienten bei 1,9% (1/53), der ASA II- Patienten bei 77,4% (41/53) und der ASA III- Patienten bei 20,8% (11/53). In der EC- Gruppe lag der Anteil der ASA I- Patienten bei 5,8% (5/87), der ASA II- Patienten bei 64,4% (56/87) und der ASA III- Patienten bei 29,9% (26/87). In der OI- Gruppe lag der Anteil der ASA I- Patienten bei 5,1% (2/39), der ASA II- Patienten bei 66,7% (26/39) und der ASA III- Patienten bei 28,2% (11/39).

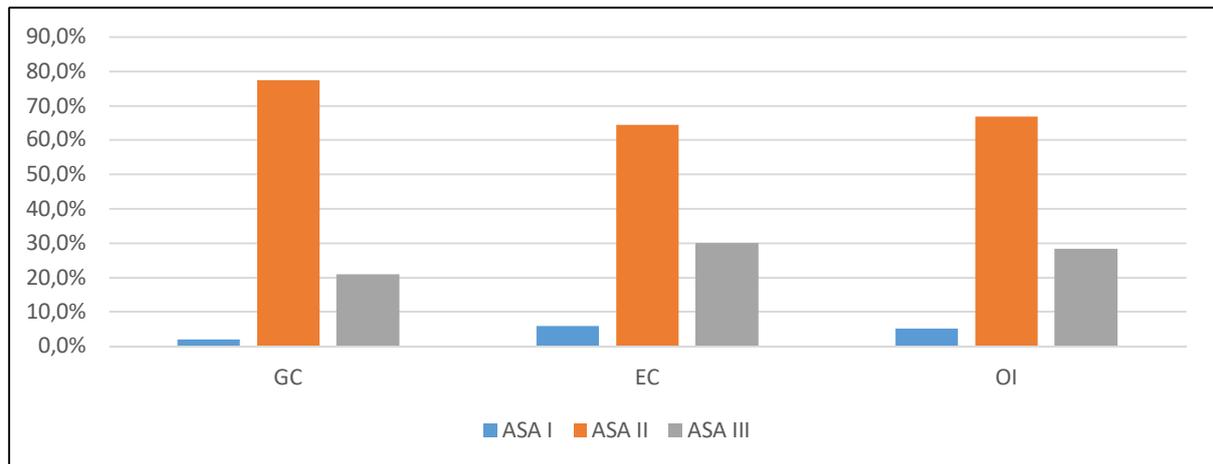


Fig 3. Verteilung der ASA- Klassen innerhalb der Gruppen (in %)

4.2. Läsionscharakteristika (s. Anhang, Tabelle 4)

4.2.1 Eingruppierung der Frühkarzinome

Es wurden 191 Läsionen bei 179 Patienten reseziert und erfasst.

GC- Gruppe

Auf die GC- Gruppe entfielen 61 Frühkarzinome, die alle erforderlichen guideline-Kriterien erfüllten, d.h. alle Frühkarzinome waren kleiner als 20 mm in der längsten Ausdehnung, waren nicht ulzeriert, waren auf die Mukosa begrenzt, waren gut bis mäßig differenziert (G1/2) und wiesen keine Blutgefäß- oder Lymphgefäßinfiltration auf.

EC- Gruppe

Auf die EC- Gruppe entfielen 91 Frühkarzinome, die sich nach dem jeweiligen EC-Merkmal in vier Untergruppen aufteilten. Das Merkmal der Größe über 20 mm ohne weitere Risikofaktoren, d.h. auf die Mukosa begrenzt, nicht ulzeriert, Grading G1/2 und L0 sowie V0, erfüllten 72 der 91 EC- Läsionen (79,1%%). Das Merkmal der Submukosainfiltration <500µm ohne weitere Risikofaktoren (sm1- Infiltration), d.h. nicht ulzeriert, ≤30mm, Grading G1/2 und L0 sowie V0, erfüllten 9 der 91 EC- Läsionen (9,9%%). Das Merkmal der Ulzeration ohne weitere Risikofaktoren, d.h. auf die

Mukosa begrenzt, <30mm, Grading G1/2 und L0 sowie V0, erfüllten 2 der 91 EC-Läsionen (2,2%). Das Merkmal der G3- Differenzierung ohne weitere Risikofaktoren, d.h. mukosal, nicht ulzeriert, ≤20mm und L0 sowie V0, erfüllten 8 der 91 EC- Läsionen (8,8%).

Von den 72 EC- Frühkarzinomen, die allein über das Kriterium der Läsionsgröße definiert waren, wiesen 34 Läsionen eine Größe von 20 bis einschließlich 30 mm auf (47,2%), 38 Läsionen wiesen eine Größe >30 mm auf (52,8%).

EC	>20 mm m, U-, G1/2, L0, V0	sm <500 µm ≤30 mm, U-, G1/2, L0, V0	U+ <30 mm, m, G1/2, L0, V0	G3 ≤20 mm, m, U-, L0, V0
n (%)	72 (79,1%)	9 (9,9%)	2 (2,2%)	8 (8,8%)

Tab. 1: EC- Frühkarzinome, Häufigkeit des definierenden Merkmals

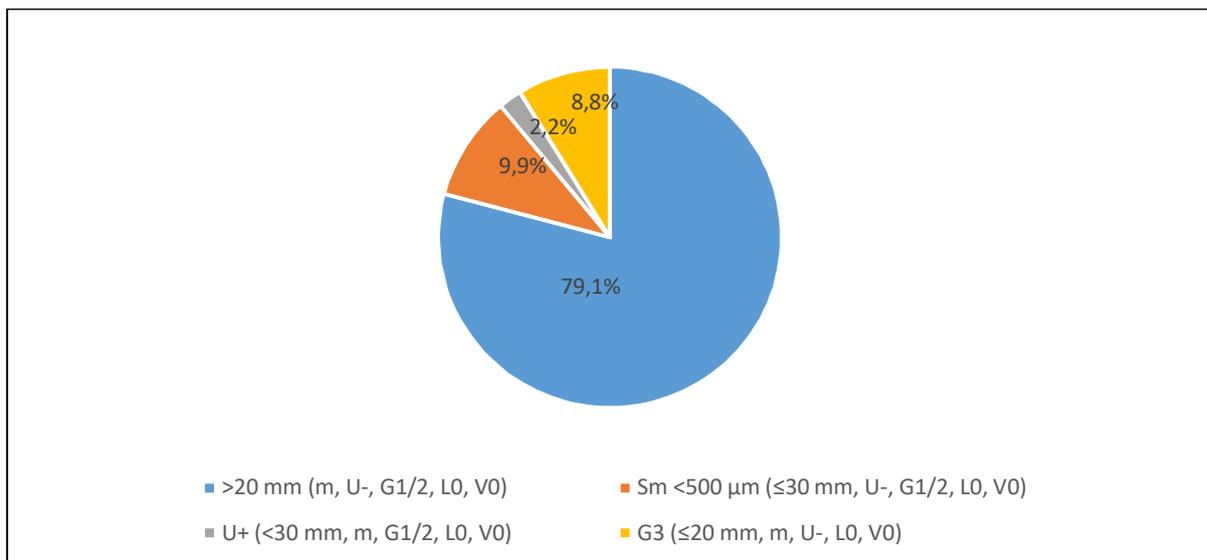


Fig 4. EC- Frühkarzinome: definierende Merkmale nach Häufigkeit (in %)

OI- Gruppe

Auf die OI- Gruppe entfielen 39 Frühkarzinome bei 39 Patienten. Die Merkmale, die die Läsionen als OI definierten, lagen zumeist parallel vor. Eine tiefe Submukosainfiltration (sm 2/3) fand sich bei 24 von 39 Frühkarzinomen (61,5%), davon wiesen 10 zusätzlich eine G3- Differenzierung und acht eine Lymphgefäßinfiltration auf. Sieben Frühkarzinome zeigten eine Submukosainfiltration <500µm, jedoch zusätzliche Risikofaktoren: sechs waren größer als 30 mm, zwei

waren undifferenziert (G3) und drei wiesen eine Lymphgefäßinfiltration auf. Acht Frühkarzinome waren undifferenziert (G3) und zusätzlich größer als 20 mm; bei letzteren hatte die vorangegangene Biopsie eine gute bis mäßige Differenzierung gezeigt.

OI	sm >500 µm	sm <500 µm, >30 mm	G3 >20 mm
n (%)	24 (61,5%)	7 (17,9%)	8 (20,5%)
- plus G3	10 (25,4%)	2 (5,1%)	-
- plus L1	8 (20,5%)	3 (7,7%)	-

Tab. 2: OI- Frühkarzinome, Häufigkeit der definierenden Merkmale

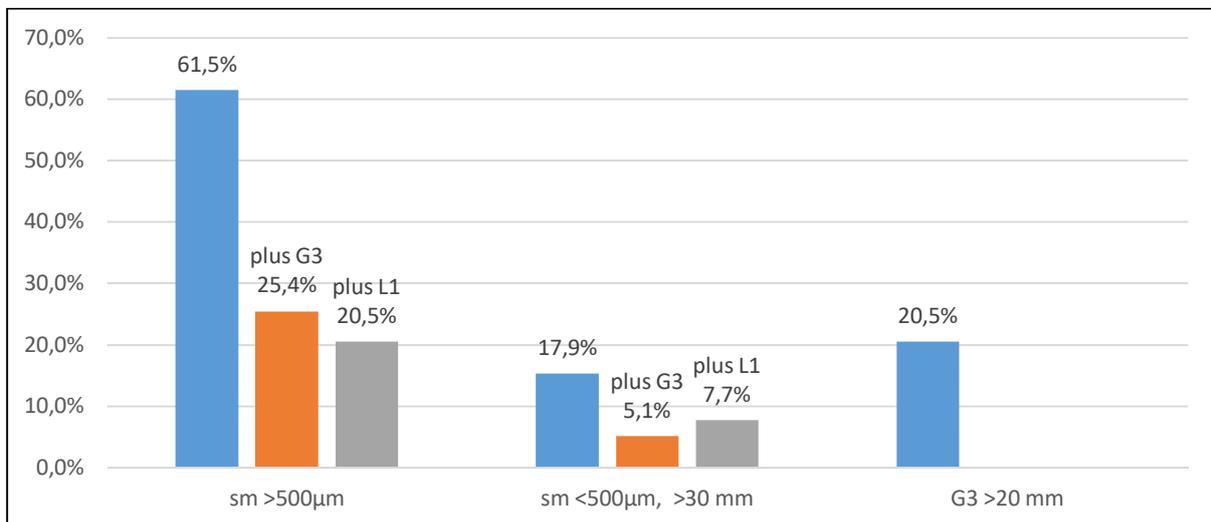


Fig 5. OI- Frühkarzinome: definierende Merkmale nach Häufigkeit (in %)

4.2.2 Läsionsparameter

Durchmesser

Der Durchmesser aller resezierten Frühkarzinome lag im Mittel bei 25 mm (5-90 mm). In der **GC- Gruppe** maß er im Mittel bei 13,1 mm (5-20 mm), in der **EC- Gruppe** 32,2 mm (8-90 mm) und in der **OI- Gruppe** 39,5 mm (15-90 mm). Dabei war der Größenunterschied zwischen der GC- und der EC- Gruppe signifikant ($p=0,001$), der Größenunterschied zwischen der EC- und der OI- Gruppe jedoch nicht.

Lokalisation

Von 191 Frühkarzinomen lagen 11 (5,7%) im Fundus ventriculi, 58 (30,4%) im Corpus ventriculi, 119 (62,3%) im Antrum inklusive Angulus- und Pylorusregion sowie 3 (1,6%) in einem Restmagenanteil nach Magenteilresektion.

In der **GC- Gruppe** fanden sich im Fundus ventriculi 3 (4,9%), im Corpus ventriculi 18 (29,5%) und im Antrum mit Angulus-/ Pylorusregion 40 Frühkarzinome (65,6%). In der **EC- Gruppe** fanden sich im Fundus ventriculi 7 (7,7%), im Corpus ventriculi 24 (26,4%) und im Antrum mit Angulus-/ Pylorusregion 57 Frühkarzinome (62,6%). Drei EC- Frühkarzinome lagen in einem Restmagenanteil nach Magenteilresektion (3,3%). In der **OI- Gruppe** fand sich im Fundus ventriculi 1 (2,6%), im Corpus ventriculi 16 (41,0%) und im Antrum mit Angulus-/ Pylorusregion 22 Frühkarzinome (56,4%).

Die Lokalisation der Frühkarzinome war im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,33$).

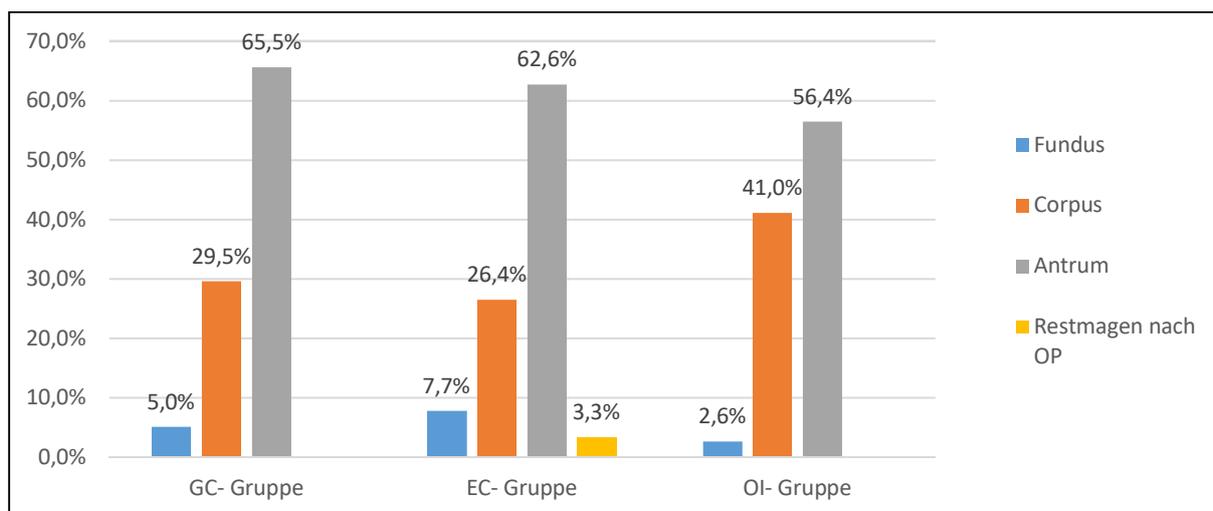


Fig 6. Lokalisation der Frühkarzinome innerhalb der Gruppen (in %)

Paris- Klassifikation

Eine Is- Morphologie zeigten insgesamt 25 von 191 Frühkarzinomen, eine Ia- Morphologie 42 Frühkarzinome, eine Ib- Morphologie 28 Frühkarzinome, eine Ia-Ib- Morphologie 81 Frühkarzinome und eine Ib/II- Morphologie zeigten 15 Frühkarzinome (vgl. Anhang, Fig. 7a).

In der **GC- Gruppe** wiesen etwa die Hälfte der Frühkarzinome eine Ila-IIc- Morphologie auf (31/61 bzw. 50,8%); auf Typ Is entfielen 8 Frühkarzinome (13,1%), auf Typ Ila 8 Frühkarzinome (13,1%), auf Typ IIb 9 Frühkarzinome (14,8%), und auf Typ IIc/III 5 Frühkarzinome (8,2%). In der **EC- Gruppe** wiesen etwa je ein Drittel der Frühkarzinome eine Ila- bzw. Ila-IIc- Morphologie auf (31/91 bzw. 34,1% und 32/91 bzw. 35,2%); auf Typ Is entfielen 7 Frühkarzinome (7,7%), auf Typ IIb 13 Frühkarzinome (14,3%) und auf Typ IIc/III 8 Frühkarzinome (8,8%). In der **OI- Gruppe** wiesen 10 von 39 Frühkarzinomen (25,6%) eine Is- Morphologie auf, 3 (7,7%) den Typ Ila, 6 (15,4%) den Typ IIb, 18 (46,1%) den Typ Ila-IIc und 2 (5,1%) den Typ IIc/III.

Der Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen war signifikant ($p=0,006$).

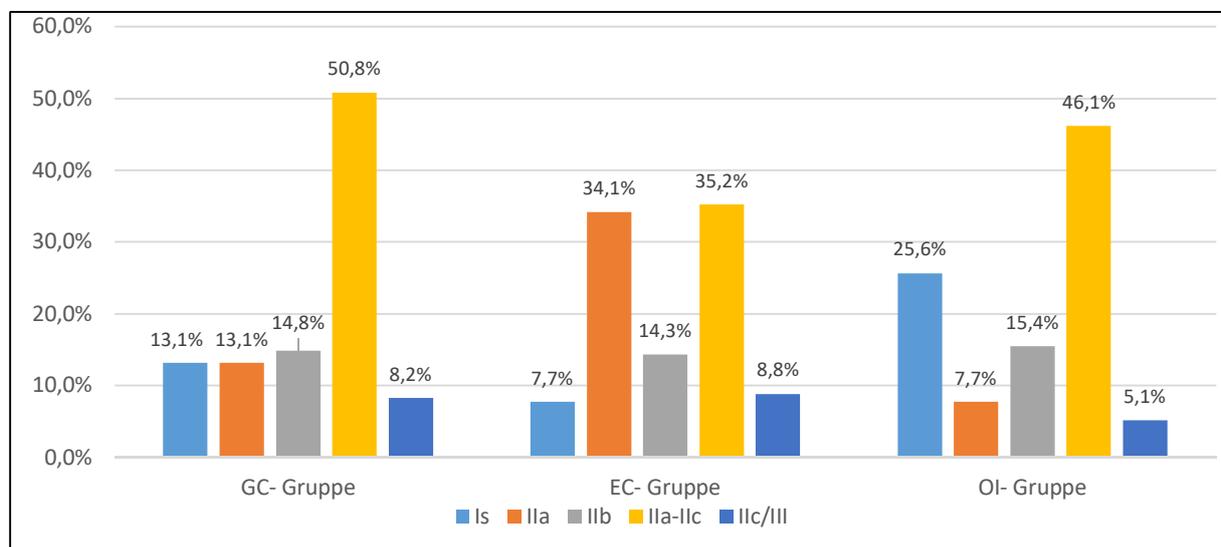


Fig. 7: Verteilung der phänotypischen Merkmale anhand der Paris- Klassifikation innerhalb der Gruppen (in %)

Ulzeration

Bei 14 der 191 Frühkarzinome lag eine Ulzeration vor, die nicht als Folge einer Biopsie eingeordnet wurde (7,3%). In der **GC- Gruppe** gab es definitionsgemäß keine Ulzerationen. In der **EC- Gruppe** fanden sich bei einem Durchmesser ≤ 30 mm zwei Ulzerationen (2,2%), in der **OI- Gruppe** 12 Ulzerationen (30,8%).

Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p<0,001$).

Infiltrationstiefe

Mukosale Frühkarzinome waren insgesamt 151 von 191 Läsionen (79,0%), eine submukosale Infiltration $\leq 500\mu\text{m}$ zeigten 16 Läsionen (8,4%) und eine tiefere submukosale Infiltration 24 Läsionen (12,6%).

In der **GC- Gruppe** waren alle Läsionen definitionsgemäß mukosale Frühkarzinome (100%). In der **EC- Gruppe** wiesen 82 von 91 Läsionen (90,1%) eine Mukosainvasion und 9 (9,9%) eine sm1- Infiltration auf. Definitionsgemäß gab es in dieser Gruppe keine tiefer infiltrierenden Frühkarzinome. In der **OI- Gruppe** wiesen 8 von 39 Läsionen (20,5%) eine Mukosainfiltration, 7 Läsionen (17,9%) eine sm1- Infiltration und 24 Läsionen (61,5%) eine tiefe submukosale Infiltration $>500\mu\text{m}$ auf.

Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war erwartungsgemäß signifikant ($p=0,001$).

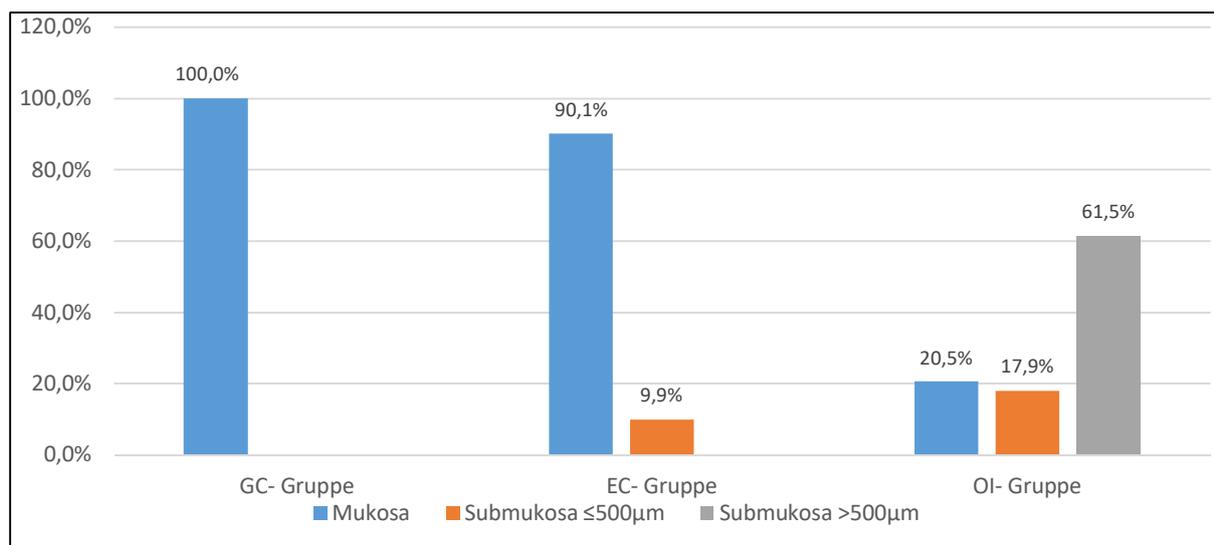


Fig.8: Infiltrationstiefe, Verteilung innerhalb der Gruppen (in %)

Histologisches Grading

Von den 191 Frühkarzinomen waren 90 histologisch gut differenziert (G1; 47,1%), 73 mäßig differenziert (G2; 38,2%) und 28 schlecht differenziert (G3; 14,7%). In der **GC- Gruppe** lag eine G1- Differenzierung bei 43 Frühkarzinomen vor (70,5%), eine G2- Differenzierung bei 18 Frühkarzinomen (29,5%) und definitionsgemäß keine undifferenzierten Frühkarzinome. In der **EC- Gruppe** lag eine G1- Differenzierung bei 43 Frühkarzinomen vor (47,3%), eine G2- Differenzierung bei 40 Frühkarzinomen

(44,0%) und eine G3- Differenzierung bei 8 Frühkarzinomen (8,8%). In der **OI- Gruppe** lag eine G1- Differenzierung bei 4 Frühkarzinomen vor (10,3%), eine G2- Differenzierung bei 15 Frühkarzinomen (38,5%) und eine G3- Differenzierung bei 20 Frühkarzinomen (51,3%).

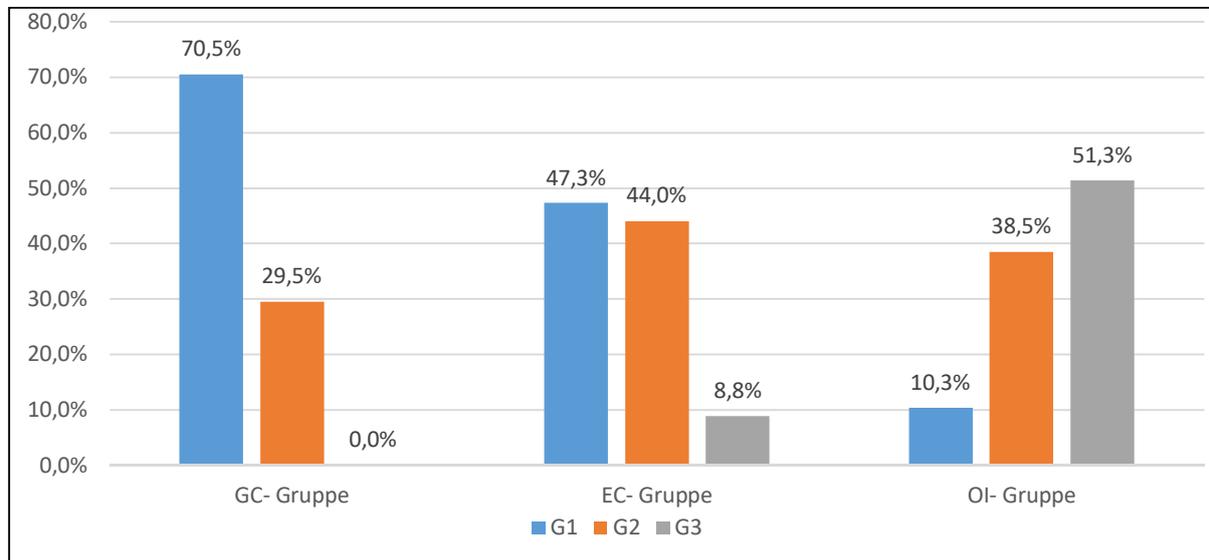


Fig. 9: Differenzierungsgrad (Grading), Verteilung innerhalb der Gruppen (in %)

Lymphovaskuläre Infiltration

Eine Invasion der Blut- oder Lymphgefäße (V1 bzw. L1) wies definitionsgemäß keines der Frühkarzinome in der GC- und in der EC- Gruppe auf. In der OI- Gruppe zeigten 10 Präparate eine Lymphgefäßinvasion (25,6%), drei Präparate wiesen eine Blutgefäßinvasion auf (7,7%).

4.2.3 Resektionsraten (s. Anhang, Tabelle 5)

En bloc- Resektionsrate

Insgesamt wurden 176 von 191 Frühkarzinomen en bloc reseziert, die Rate liegt somit bei 92,1% für alle Gruppen gemeinsam. In der GC- Gruppe lag die Rate bei 98,4% (GC 60/61), in der EC- Gruppe bei 89,0% (81/91) und in der OI- Gruppe bei 89,7% (35/39). Der Unterschied in den en bloc- Resektionsraten zwischen allen drei Gruppen war nicht signifikant ($p=0,09$).

R0- Resektionsrate

Eine histologisch bestätigte R0- Resektion wurde insgesamt bei 145 der 191 Frühkarzinome erreicht (75,9%). In der **GC- Gruppe** lag die R0- Resektionsrate bei 90,2% (55/61), in der **EC- Gruppe** bei 73,6% (67/91) und in der **OI- Gruppe** bei 59,0% (23/39). Die R0- Resektionsraten der Gruppen unterscheiden sich dabei signifikant ($p=0,02$ für GC- versus EC- Gruppe, $p=0,01$ für GC- und EC- Gruppe versus OI- Gruppe).

Verglichen mit der ersten Studiehälfte von 2005 bis 2012 (ESD 1-96) stieg in der zweiten Studiehälfte von 2012 bis 2016 (ESD 97-191) die R0- Resektionsrate von 59,4% (57/96) auf 92,6% (88/95) signifikant an ($p<0,001$; vgl. Kapitel 4.2.4: Lernkurve).

R1- Resektionsrate

Eine histologisch inkomplette und somit R1- Resektion lag bei 31 der 191 Frühkarzinome vor (16,2%). Unterschieden wurde zwischen einer histologisch beschriebenen R1- Situation an der lateralen (HM) und der basalen Schnittfläche (VM). Eine laterale R1- Resektion lag in 20 von 191 Fällen vor (10,5%), eine basale R1- Resektion in 8 Fällen (4,2%) und eine kombinierte laterale und basale R1- Resektion in 3 Fällen (1,6%). In der **GC- Gruppe** lag die Rate lateral inkompletter Resektionen bei 8,2% (5/61), basal inkomplette Resektionen kamen nicht vor. In der **EC- Gruppe** lag die Rate lateral inkompletter Resektionen bei 14,3% (13/91), nur basal inkomplette Resektionen kamen ebenfalls nicht vor; in 1,1% lag eine kombinierte laterale und basale R1- Resektion vor (1/91). In der **OI- Gruppe** lag die Rate lateral inkompletter Resektionen bei 5,1% (2/39), die Rate basal inkompletter Resektionen bei 20,5% (8/39) und die Rate kombinierter lateraler und basaler R1- Resektionen bei 5,1% (2/39).

Rx- Resektionsrate (piecemeal- Resektionen)

Die histologisch als Rx bezeichneten Resektionen entsprechen den klinisch als piecemeal- Resektion beschriebenen Resektionen. Die Rx- Resektionsrate lag insgesamt bei 7,9% (15/191), in der **GC- Gruppe** lag sie bei 1,6% (1/61), in der **EC-**

Gruppe bei 11,0% (10/91) und in der **OI- Gruppe** bei 10,3% (4/39). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der GC- und der EC- Gruppe ($p=0,02$).

Rate kurativer Resektionen

In 122 der 191 Fälle war die Resektion kurativ (63,9%). In der Gruppe der **GC-** Frühkarzinome wurden 55 von 61 Karzinomen kurativ reseziert (90,2%), in der Gruppe der **EC-** Frühkarzinome wurden 67 von 91 Karzinomen kurativ reseziert (73,6%). Die **OI-** Gruppe wies definitionsgemäß keinen Fall einer kurativen Resektion auf und der Unterschied zur EC- Gruppe war erwartungsgemäß signifikant ($p=0,03$).

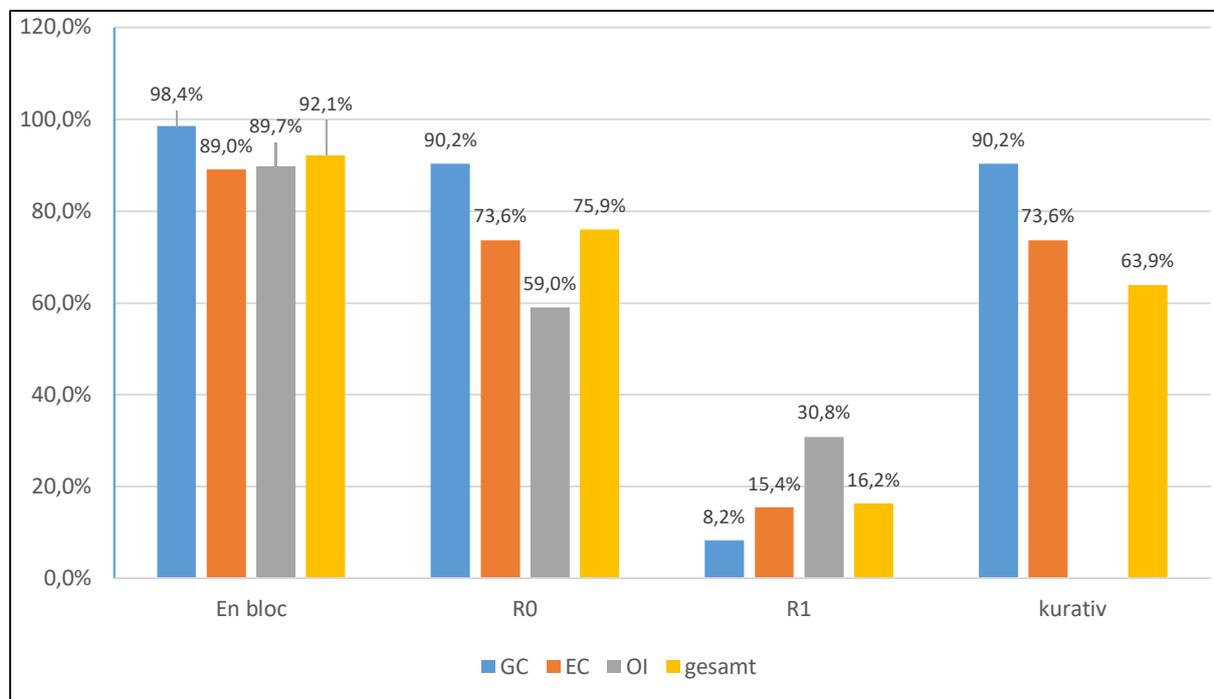


Fig. 10: En bloc-, R0-, R1- und kurative Resektionsrate im Gruppenvergleich (in %)

EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)

Innerhalb der EC- Gruppe wurde die Subgruppe der allein durch die Größe definierten Frühkarzinome gesondert ausgewertet. Bei den 34 Frühkarzinomen von 20-30 mm Größe lag die En bloc- Resektionsrate bei 88,2%, die R0- Resektionsrate bei 73,5% und es lagen fünf R1- Resektionen (lateraler Rand) vor (14,7%). Es traten keine Lokalrezidive auf. Die Rate metachroner Neoplasien lag bei 14,7% (5/34). Drei

Patienten wurden operiert, nämlich in einem Fall aufgrund einer Perforation, in einem Fall aufgrund eines Karzinomrestes im Nachresektat der Kontrollgastroskopie und in einem Fall nach piecemeal- Resektion.

Bei den 38 Frühkarzinomen >30 mm Größe lag die En bloc- Resektionsrate bei 86,8%, die R0- Resektionsrate bei 65,8% und es lagen acht R1- Resektionen vor (21,1%; sieben am lateralen Rand, eine lateral und basal). Es traten zwei Lokalrezidive auf (5,3%). Die Rate metachroner Neoplasien lag bei 5,3% (2/38). Es wurden ebenfalls drei Patienten im Verlauf operiert, nämlich in einem Fall bei Auftreten einer multifokalen metachronen Neoplasie und in zwei Fällen bei Auftreten eines Lokalrezidivs.

Bezüglich der Resektionsraten, dem Auftreten von Lokalrezidiven und von metachronen Neoplasien waren die Unterschiede zwischen den Untergruppen nicht signifikant (vgl. Tab. 2).

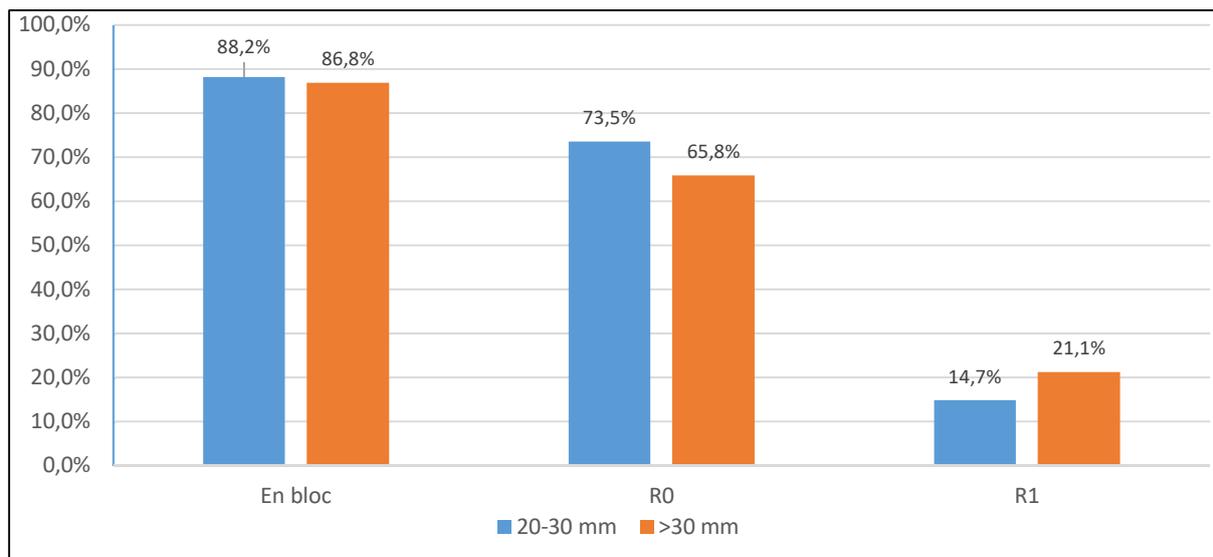


Fig. 11: En bloc, R0- und R1- Resektionsrate der EC- Frühkarzinome nach Karzinomgröße (Subgruppe) (in %)

4.2.4 ESD- Prozedur

Dauer der ESD (s. Anhang, Tabelle 6)

Die Dauer der ESD betrug im Median 130 min (range 25-420 min). In der GC- Gruppe betrug sie 95 Minuten (25-310 min), in der EC- Gruppe 140 Minuten (53-420 min) und in der OI- Gruppe 155 Minuten (55-300 min). Dabei war der Unterschied zwischen der GC- Gruppe und der EC- beziehungsweise OI- Gruppe signifikant ($p=0,027$ bzw $p=0,005$), der Unterschied zwischen der EC- und der OI- Gruppe nicht signifikant ($p=0,137$).

Komplikationen (s. Anhang, Tabelle 6)

Bei 191 resezierten Frühkarzinomen traten insgesamt 12 Nachblutungen auf (6,3%). In der GC- Gruppe waren es drei Nachblutungen (4,9%), in der EC- Gruppe ebenfalls 3 Nachblutungen (3,3%) und in der OI- Gruppe sechs Nachblutungen (15,4%). Der Unterschied zwischen der OI- Gruppe und der GC- bzw. EC- Gruppe war statistisch signifikant ($p=0,044$).

Zur Perforation kam es in zwei Fällen (1,0%), beide ereigneten sich im Zuge der ESD einer EC- Läsion. In einem Fall trat die Perforation während der ESD auf und wurde unmittelbar mit Clips verschlossen; das weitere Procedere war konservativ. Am Präparat konnte eine R0- Resektion nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei um ein EC- Frühkarzinom mit einer Größe von mehr als 20 mm ohne weitere Risikofaktoren. Im anderen Fall entwickelte der Patient nach Beendigung der begonnenen ESD mittels piecemeal- Resektion im voroperierten Magen (Billroth II- Situation) ein akutes Abdomen jedoch ohne Nachweis freier Luft in der Abdomenübersichtsaufnahme. Es erfolgte notfallmäßig eine Rest- Gastrektomie. Das endoskopisch resezierte bzw. OP- Präparat zeigte ebenfalls ein EC- Frühkarzinom mit einer Größe von mehr als 20 mm ohne weitere Risikofaktoren, ohne histologischen Nachweis von Karzinomresten oder befallener Lymphknoten (postoperative Tumorklassifikation: T1a L0 V0 G1 N0). Beide Patienten blieben im follow up ohne Hinweis auf eine Tumorzellaussaat durch die Perforation. In der EC- Gruppe ergab sich somit eine Perforationsrate von 2,2%, in der GC- und OI- Gruppe von jeweils 0%,

der Unterschied zwischen der EC- Gruppe und der GC- bzw. OI- Gruppe war statistisch nicht signifikant ($p=0,343$).

Eine relevante Stenosierung entwickelte sich nach Resektion von vier der 191 Frühkarzinome (2,1%). In der GC- Gruppe traten zwei Stenosen auf (2/61, 3,3%), eine davon im Antrum und eine im Corpus in Folge einer Ischämie. In beiden Fällen war eine wiederholte Dilatation erforderlich, jedoch keine operative Maßnahme. In der EC- Gruppe trat eine Stenose im Antrum auf (1/91, 1,1%), in der OI- Gruppe ebenfalls eine Stenose im Antrum (1/39, 2,6%). In beiden Fällen wurde eine einmalige Dilatation durchgeführt. Der Unterschied zwischen der GC- Gruppe und der EC- bzw. OI- Gruppe war statistisch nicht signifikant ($p=0,399$).

Es traten bei den insgesamt 179 Patienten zwei therapieassoziierte Todesfälle ein (2/179, 1,1%), davon je einer in der EC- Gruppe an Tag 3 nach ESD (1/87, 1,1%) und einer in der OI- Gruppe an Tag 2 nach ESD (1/39, 2,6%). Beide Patienten waren kardial schwer vorerkrankt (ASA III), eine Obduktion fand in beiden Fällen nicht statt.

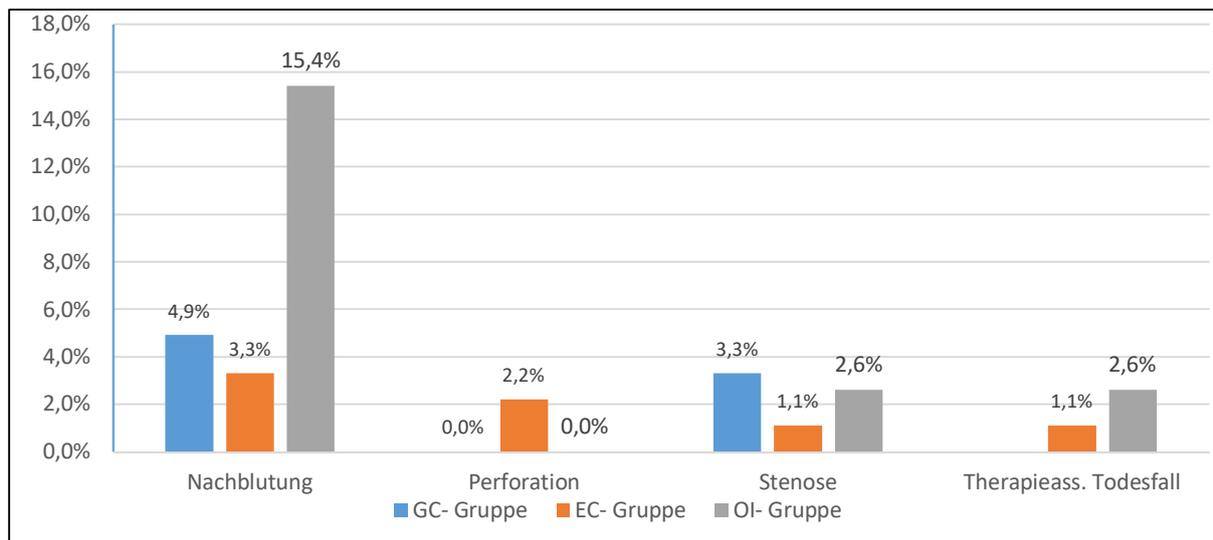


Fig. 12: Komplikationshäufigkeit im Gruppenvergleich (in %)

Lernkurve

Verglichen mit der ersten Studiehälfte von 2005 bis 2012 (ESD 1-96) fiel in der zweiten Studiehälfte von 2012 bis 2016 (ESD 97-191) die Untersuchungsdauer im Mittel von 148 auf 110 Minuten. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Die R0-Resektionsrate stieg im Vergleich von 59,4% (57/96) auf 92,6% (88/95) an. Der Unterschied war auch hier signifikant ($p < 0,001$). In der tabellarischen Aufstellung nach Jahren zeigt sich ebenfalls der Anstieg der En bloc- und R0- Resektionsrate:

Jahr	Alle			GC			EC			OI		
	n	Eb (%)	R0 (%)	n	Eb (%)	R0 (%)	n	Eb (%)	R0 (%)	n	Eb (%)	R0 (%)
2005	6	83,3	16,6	1	100	100	5	80,0	0	0	-	-
2006	4	75,0	25,0	1	100	0,0	1	100	100	2	50,0	0,0
2007	14	64,3	50,0	6	83,3	83,3	2	0,0	0,0	6	100	33,3
2008	6	83,3	16,7	0	-	-	3	66,7	33,3	3	100	0,0
2009	18	88,9	72,2	6	100	66,7	8	87,5	75,0	4	75,0	75,0
2010	18	88,9	77,8	6	100	100	11	81,8	72,7	1	100	0,0
2011	18	88,9	55,6	4	100	50,0	12	83,3	58,3	2	100	50,0
2012	18	94,4	77,8	4	100	100	10	90,0	70,0	4	100	75,0
2013	13	92,3	92,3	2	100	100	10	90,0	90,0	1	100	100
2014	23	100	100	10	100	100	9	100	100	4	100	100
2015	26	96,2	84,6	10	100	100	9	88,9	77,8	7	100	71,4
2016	27	96,3	96,3	11	100	100	11	100	100	5	80,0	80,0

Eb = en bloc, n= Anzahl Frühkarzinome

Tab.1: Anteil der En bloc- und R0- Resektionen im zeitlichen Verlauf; Gruppenvergleich (in %)

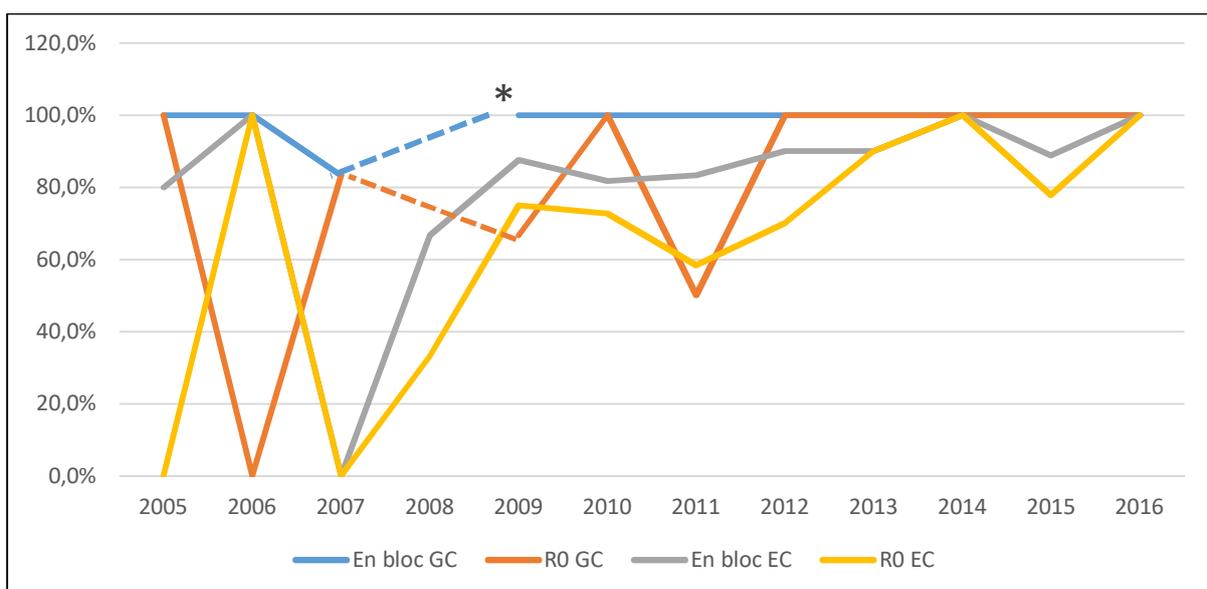


Fig. 13: Darstellung der Lernkurve anhand von En bloc- und R0- Resektionen der GC- und EC- Frühkarzinome (in %); *2008 wurden keine GC- Frühkarzinome reseziert.

4.3. Follow up

Eine Übersicht über den Studienverlauf und das follow up der Gruppen gibt Fig. 15 (s. unten).

4.3.1 Follow up gesamt

Es wurden 189 Patienten mit 201 Frühkarzinomen zur ESD vorstellig, ein non lifting lag bei 10 Patienten vor und führte zum Abbruch der ESD. Folglich wurden 179 Patienten mit 191 Frühkarzinomen behandelt. Davon entfielen 39 der 179 Patienten auf die OI- Gruppe und konnten daher nicht zur Auswertung des follow up hinsichtlich der Indikationsempfehlung zu den Guideline- bzw. Expanded- Kriterien herangezogen werden. Die Auswertung des follow up erfolgte somit bei 140 Patienten mit 150 Frühkarzinomen (94,7%; 132 mit einer Läsion, 8 synchronen Läsionen). Von diesen 140 Patienten wurden im kurzfristigen Verlauf drei Patienten der EC- Gruppe operiert. Ein endoskopisches follow up wurde folglich bei 137 Patienten der GC- und EC- Gruppe durchgeführt.

Die Wahrscheinlichkeit, während des follow up zu versterben war insgesamt in den Gruppen vergleichbar ($p=0,19$). Im Studienverlauf verstarben 34 Patienten, davon drei Patienten der „out of indication“- Gruppe aufgrund eines metastasierten Magenkarzinoms. In der GC- und EC- Gruppe verstarb kein Patient aufgrund eines Magenkarzinoms; hier ist der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ($p=0,004$). Andere Todesursachen waren in 14 Fällen eine kardiovaskuläre Erkrankung, in sieben Fällen ein anderweitiges Malignom und in 10 Fällen eine sonstige Erkrankung. Das Gesamtüberleben in den drei Gruppen war vergleichbar (GC vs. EC $p=0,58$; GC vs. EC vs OI $p=0,24$).

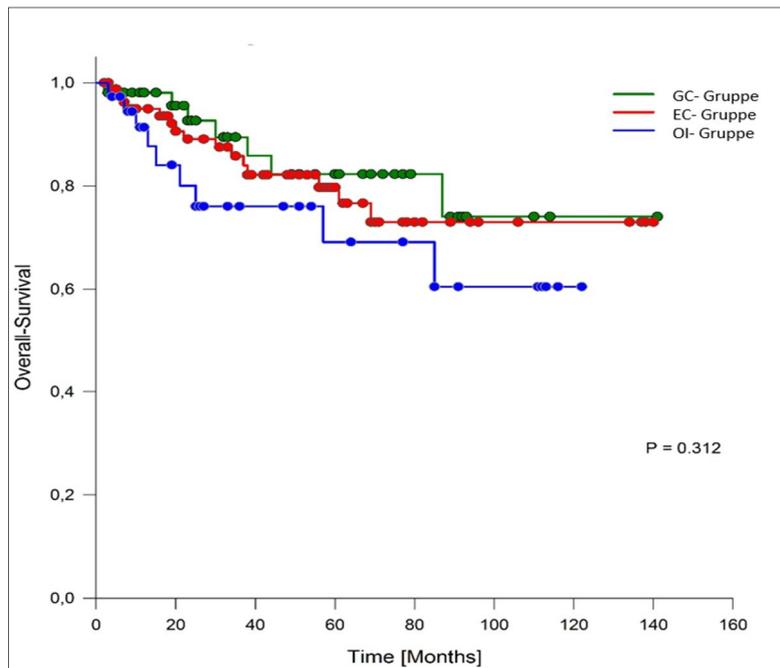


Fig. 14: Kaplan- Meier- Kurven, Gesamtüberleben im Gruppenvergleich

4.3.2 Follow up GC- und EC- Gruppe

Das follow up der GC- und EC- Gruppe umfasste 140 Patienten mit 150 Frühkarzinomen. Aus der **GC- Gruppe** mit 53 Patienten wurden 55 der 61 Läsionen in das follow up dieser Gruppe eingestuft, 6 Patienten hatten metachrone Läsionen mit EC- Kriterien und wurden somit für das follow up der EC- Gruppe zugerechnet. Zwei Patienten hatten synchron ein weiteres EGC mit GC- Kriterien. Alle Patienten dieser Gruppe wurden endoskopisch nachbeobachtet, davon 47/53 Läsionen nach R0- Resektion, ein Patient trotz piecemeal- Resektion auf eigenen Wunsch und in 5 Fällen trotz lateraler R1- Resektion, ebenfalls auf Patientenwunsch hin. Kein Patient wurde sekundär operiert.

Aus der **EC- Gruppe** wurden für das follow up zwei Patienten aufgrund einer Zweitläsion, die die EC- Kriterien überschritten, der OI- Gruppe zugerechnet, dafür vier Patienten mit sechs Läsionen aus der GC- Gruppe übernommen. Zwei Patienten hatten synchron ein weiteres EGC mit EC- Kriterien, so dass sich eine Fallzahl von 87 Patienten mit 95 EGCs ergab. Aus der EC- Gruppe wurden 3 Patienten nach ESD operiert ($3/87 = 3,4\%$); in einem Fall aufgrund einer postinterventionell demarkierten Perforation, in einem Fall auf Wunsch des Patienten bei undifferenziertem Karzinom

in der Histologie und nach piecemeal- Resektion sowie in einem Fall ebenfalls auf Wunsch des Patienten trotz R0- Resektion, nachdem die Histologie anders als die PE im Vorfeld ein G3- Karzinom ergab. 84 Patienten wurden endoskopisch überwacht, davon 64/87 nach R0- Resektion sowie trotz Operationsempfehlung auf Patientenwunsch hin 12 nach lateraler R1- Resektion, 7 nach piecemeal- Resektion sowie ein Patient nach lateraler und basaler R1- Resektion.

Folglich gingen insgesamt 137 Patienten der **GC- und EC- Gruppe** in das endoskopische follow-up (100% der GC- Patienten, 96,6% der EC- Patienten). Im Einzelnen waren dies 111 Fälle einer R0- Resektion, 17 Fälle einer lateralen R1- Resektion, 8 Fälle nach piecemeal- Resektion und ein Fall einer lateralen und basalen R1- Resektion.

Metachrone Neoplasien

Unauffällig blieben dabei 118 Patienten (86,1%). Metachrone Neoplasien traten bei 14 Patienten auf, davon 8 aus der GC- und 6 aus der EC- Gruppe (15,1 resp. 7,1%; $p=0,28$). Dabei entwickelte sich in einem Fall der EC- Gruppe eine multifokale Neoplasie 1 Jahr nach Resektion zwei synchroner GC- Frühkarzinome. Dieser Patient wurde operiert, histologisch lagen multifokal Frühkarzinome und Adenome ohne Lymphknotenbefall vor. In 13 Fällen wurde erneut eine ESD der insgesamt 19 metachronen Läsionen durchgeführt (8 aus GC = 15,1%, 5 aus EC = 6,0%), in allen Fällen kurativ (11 GC, 1 EC (G3, < 20 mm), 7 Adenome). Somit wurden 13 von 14 Patienten mit metachroner Neoplasie kurativ endoskopisch behandelt (92,9%).

Die metachronen Neoplasien entwickelten sich bei sieben Patienten im ersten, bei einem im zweiten, bei drei Patienten im dritten sowie bei jeweils einem im vierten, fünften und siebten Jahr nach der ersten ESD. Bei drei Patienten trat wiederholt eine metachrone Neoplasie auf, in einem Fall vier Frühkarzinome in vier Jahren, in einem Fall drei Frühkarzinome und ein Adenom in drei Jahren, in einem Fall multifokal Frühkarzinome und Adenome innerhalb eines Jahres (s.o.).

Lokalrezidive

Ein Lokalrezidiv trat in 4 Fällen jeweils nach piecemeal- Resektion auf ($4/84 = 4,8\%$), das histologische Präparat nach Operation bestätigte jeweils das Rezidiv, es lag jedoch in keinem Fall ein Lymphknotenbefall vor. In einem Fall wurde nach 21 Monaten eine Lymphknotenmetastase mittels Schnittbildgebung diagnostiziert. Es erfolgte die Gastrektomie mit Lymphknotendissektion, wobei histologisch kein Karzinombefall im Magen oder in den perigastrischen Lymphknoten nachgewiesen werden konnte. Da die Lymphknotenmetastase ein Adenokarzinom aufwies und kein sonstiger Primarius gefunden werden konnte, wurde sie als Metastase des Frühkarzinoms gewertet. Das weitere follow up über fünf Jahre blieb unauffällig. Weitere Fälle einer Metastasierung lagen in beiden Gruppen nicht vor. Sowohl in der GC- wie auch in der EC- Gruppe starb kein Patient aufgrund des Magenfrühkarzinoms. Eine chirurgische Zweittherapie wurde in der GC- Gruppe in keinem Fall, in der EC- Gruppe in 6 Fällen notwendig ($6/84 = 7,1\%$). Gründe für die Operation war in vier Fällen ein Lokalrezidiv, in einem Fall multifokale metachrone Neoplasien und in einem Fall eine Lymphknotenmetastase (s. oben).

Kurative Resektionen

Bei einer Rate primär kurativer Resektionen von $88,7\%$ ($47/53$) in der GC- Gruppe wurde eine kurative Therapie anhand des follow up bei 100% erreicht. Die Rate kurativer Behandlungen eines Magenfrühkarzinoms mittels ESD in der EC- Gruppe lag bei $93,6\%$ nach primär kurativer Resektion in $74,7\%$ ($65/87$). Eine chirurgische Therapie wurde, beide Gruppen zusammengefasst, in $6,4\%$ ($9/140$) notwendig. In der GC- bzw. in der EC- Gruppe verstarb kein Patient aufgrund eines Magenkarzinoms, aufgrund anderer Erkrankungen verstarben $7/53$ bzw. $16/87$ Patienten ($13,2$ bzw. $18,4\%$) bei einem medianen follow up von 51 bzw. 56 Monaten. Das krankheitsfreie Überleben lag in der GC- Gruppe bei 100% , in der EC- Gruppe bei $89,7\%$ ($78/87$).

4.3.3 Follow up Ol- Gruppe

Von 39 Patienten wurden 12 Patienten primär operiert ($12/39 = 30,8\%$), wobei in allen Fällen kein Karzinomrest im chirurgischen Präparat nachgewiesen werden konnte. In

einem Fall lag jedoch eine Lymphknotenmetastase vor. Drei weitere wurden operiert nach Auftreten eines Lokalrezidivs ($3/27 = 11,1\%$), und zwar 3 Monate nach ESD (G3 >20mm/ Ulkus/ piecemeal; OP- Histologie T1a N0), 6 Monate nach ESD (sm1/ >30mm; OP- Histologie: T1a N0) und 18 Monate nach ESD (sm- Infiltration >500 μm ; OP- Histologie: T3 N3). 24 Patienten lehnten eine Operation ab oder waren aufgrund von Komorbiditäten nicht operationsfähig. Ein synchrones Zweitkarzinom lag in einem Fall vor und wurde mittels ESD entfernt, metachrone Zweitkarzinome traten bei zwei Patienten auf ($2/27 = 7,4\%$). Die Rate endoskopischer Re- Therapie lag bei $7,4\%$ ($2/27$). An einem metastasierten Magenkarzinom verstarben drei Patienten ($7,7\%$); zwei hatten eine Operation abgelehnt, in einem Fall trat eine Metastasierung trotz Gastrektomie (R0 N0) auf. Insgesamt verstarben in dieser Gruppe 11 Patienten ($28,2\%$) bei einem medianen follow up von 36 Monaten. Das krankheitsfreie Überleben lag bei $56,4\%$ ($22/39$).

4.3.4 Follow- up der EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)

Innerhalb der EC- Gruppe wurde die Subgruppe der allein durch die Größe definierten Frühkarzinome gesondert ausgewertet.

Bei den Frühkarzinomen von 20-30 mm Größe trat kein Lokalrezidiv auf, die Rate metachroner Neoplasien lag bei $14,7\%$. Drei Patienten mussten operiert werden; in einem Fall aufgrund einer Perforation, in einem Fall bei Nachweis eines Karzinomrestes in der Nachsorge- ÖGD nach R1- Resektion lateral sowie in einem Fall nach piecemeal- Resektion und fehlender endoskopischer Überwachbarkeit bei intrapylorischer Lage der Primärläsion. An Komplikationen traten zwei Perforationen auf, eine wurde endoskopisch therapiert, eine weitere musste operativ behandelt werden (s.o.). Die Komplikationsrate lag somit bei $5,9\%$.

Bei den Frühkarzinomen >30 mm Größe traten zwei Lokalrezidive auf ($5,3\%$), eines nach R1- Resektion und eines nach piecemeal- Resektion. Beide Patienten wurden operiert. Metachrone Neoplasien traten bei zwei Patienten auf ($5,3\%$), davon wurde in einem Fall aufgrund multipler Neoplasien ebenfalls eine Operation durchgeführt. An Komplikationen trat eine Blutung auf, die endoskopisch therapiert wurde, sowie eine Stenose, die einmalig dilatiert werden musste. Die Komplikationsrate lag somit bei $5,3\%$.

Zwischen den beiden Subgruppen bestand hinsichtlich En bloc- Resektionsrate, R0- Resektionsrate, Lokalrezidivrate, Häufigkeit metachroner Neoplasien und operativer Zweiteingriffe kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle X).

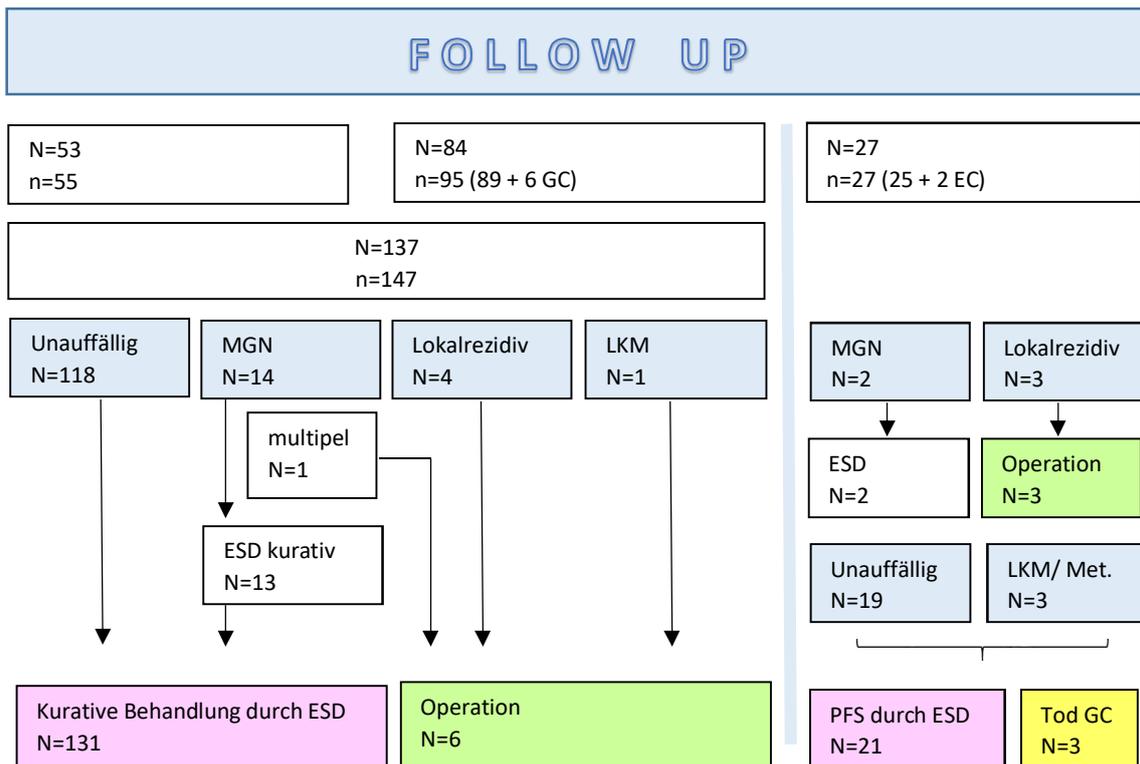
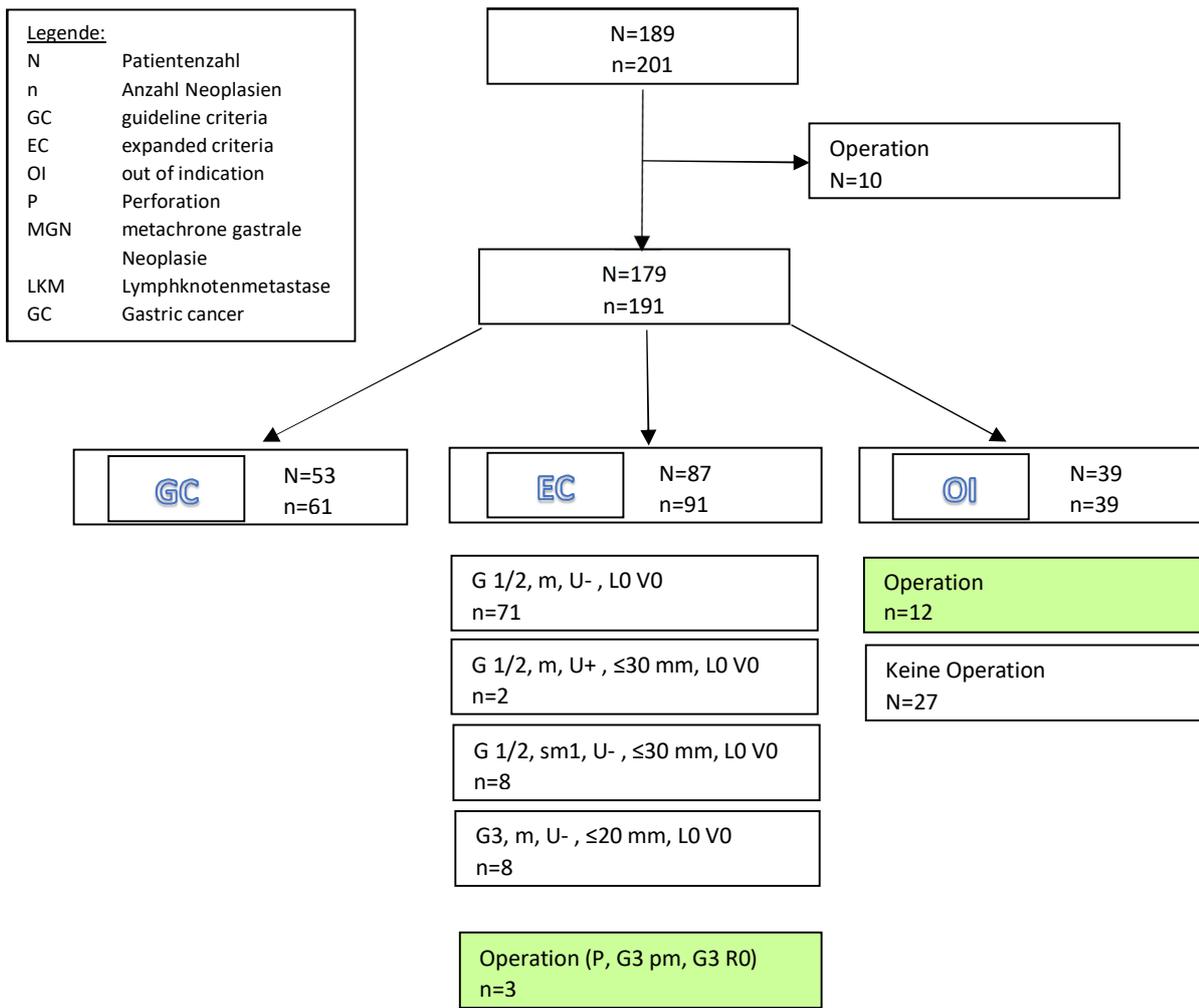
	EC 20 ≤30 mm	EC >30 mm	p- Wert
	n=34	n=38	
En bloc	88,2% (30/34)	86,8% (33/38)	P = 1,000
R0	73,5% (25/34)	65,8% (25/38)	P = 0,649
R1	5 R1 (lat.)	7 R1 (lat), 1 R1 (lat+bas)	P = 0,667*
OP	3	3	P = 1,000
Lokalrezidiv	0	5,3% (2/38)	P = 0,495
Metachr. NPL	14,7% (5/34)	5,3% (2/38)	P = 0,243

* bezogen auf en bloc Resektionen

Tab. 2: Resektionsraten, Operationshäufigkeit, Lokalrezidivrate und Rate metachroner Neoplasien innerhalb der EC- Gruppe, Vergleich nach Größe (Subgruppe)

□

Fig. 15: Studienverlauf, geordnet nach Gruppen



4.4 Vergleich von Biopsie und Histologie

Von den 61 Frühkarzinomen der **GC- Gruppe** waren im Vorfeld 33 in der Biopsie als Frühkarzinom klassifiziert worden (54,1%), sieben als HGIEN oder Adenom mit einer HGIEN (11,5%). Als Adenom mit LGIEN wurden 17 eingestuft (27,9%), als hyperplastischer Polyp eine Läsion (1,6%) und als unauffällig trotz makroskopisch suspektem Bild drei Läsionen (4,9%). In der **EC- Gruppe** wurden als Frühkarzinom 53 von 91 erkannt (58,2%), als HGIEN oder Adenom mit einer HGIEN wurden 10 klassifiziert (11,0%). Als LGIEN bzw. Adenom mit LGIEN wurden 27 Läsionen eingestuft (29,7%), als unauffällig keine. In einem Fall war keine Probenentnahme erfolgt. In der **OI- Gruppe** ergab die Biopsie in 31 von 39 Fällen ein Frühkarzinom (79,5%), in fünf Fällen eine HGIEN oder ein Adenom mit HGIEN (12,8%), in einem Fall ein Adenom mit LGIEN (2,6%) und in zwei Fällen war keine Biopsie erfolgt. Von den 31 Frühkarzinomen wiesen 20 Läsionen eine in der Biopsie nicht detektierte G3-Histologie auf (64,5%), acht davon in Kombination mit einer Größe >20 mm. Bei den übrigen Frühkarzinomen zeigten sich erst in der histologischen Aufarbeitung des ESD-Präparates zusätzlich weitere Kriterien außerhalb der expanded criteria.

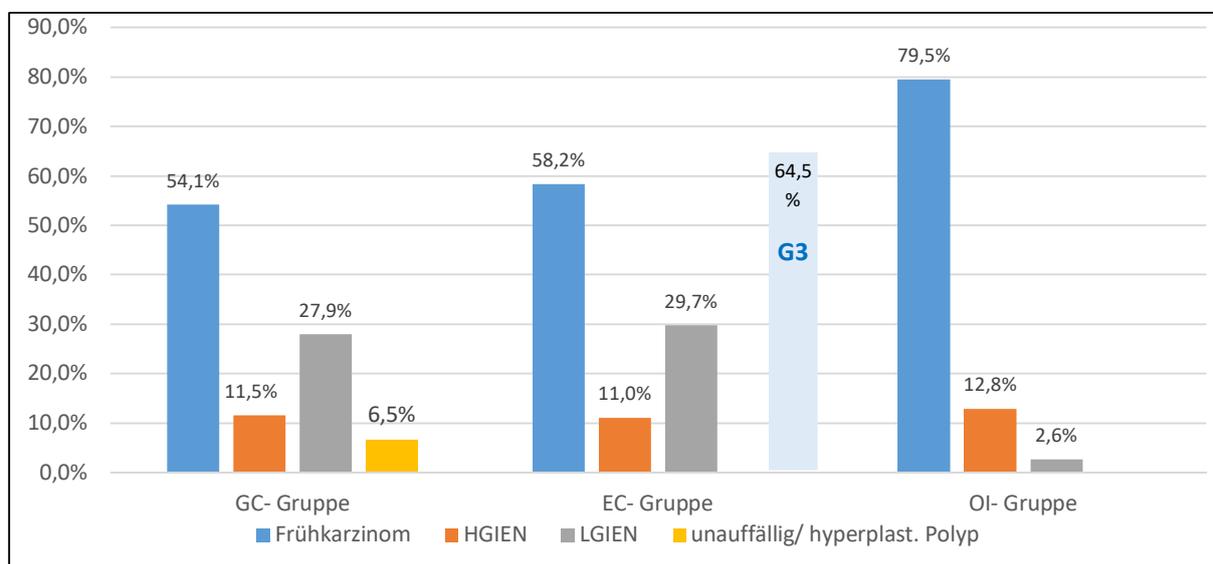


Fig.16: Anteil der bioptisch diagnostizierten Entitäten im Gruppenvergleich (in %)

OI- Gruppe: Anteil nicht detektierter G3- Frühkarzinome in der Biopsie (in %)

5. Diskussion

Die ESD des Magenfrühkarzinoms der guideline criteria ist in der westlichen Welt mittlerweile ein gängiges und ausreichend bewertetes Verfahren. Sowohl die europäische als auch die deutsche Leitlinie empfiehlt mittlerweile die ESD bei Frühkarzinomen der guideline criteria (6,7), die ESD von Frühkarzinomen der expanded criteria wurde 2015 in die Leitlinie der ESGE aufgenommen. Daten hierzu liegen mit großen Fallzahlen aus Asien vor, in Japan wurde die ESD von EC-Karzinomen im Jahr 2010 in die Leitlinie mit aufgenommen und ist im klinischen Alltag etabliert (5). Fraglich ist, ob die ESD von Magenfrühkarzinomen der EC- Kategorie auch für westliche Patienten sicher und effektiv ist und ob die Langzeitergebnisse denen asiatischer Studien entsprechen. Mehrere japanische Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens zwischen den EC- und den GC- Frühkarzinomen (8,21,22,32). Tanabe et al. konnten 2017 in einer Multicenterstudie mit 6456 Patienten (7979 Frühkarzinome) nach 56 Monaten mittlerer Nachbeobachtungsdauer zeigen, dass die ESD bei Frühkarzinomen der expanded criteria im Vergleich zu denen der guideline criteria zwar ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs (1,26 vs. 0,22%) und einer Metastasierung (0,14 vs. 0%) birgt, dieses jedoch insgesamt sehr gering ist (23). Größere Studien liegen hierzu aus der westlichen Welt nicht vor.

5.1 Studienpopulation

In dieser Studie wurden 191 Magenfrühkarzinome bei 179 Patienten durch ESD reseziert und prospektiv erfasst. Ziel war es, die Frühkarzinome der expanded criteria hinsichtlich Resektionsraten, Komplikationen und follow up mit den Frühkarzinomen der guideline criteria zu vergleichen um zu beurteilen, ob eine Erweiterung der guideline- Kriterien bei westlichen Patienten sicher und vergleichbar hinsichtlich Resektionsraten und outcome ist.

Der Anteil der Frühkarzinome mit expanded- Kriterien lag bei 48,6%, der Anteil an Frühkarzinomen mit guideline- Kriterien bei 29,6% und der Anteil der Frühkarzinome, die die erweiterten Kriterien aufgrund des histologischen Ergebnisses überschritten

hatten, bei 21,8%. Anhand der Verteilung ist erkennbar, dass hierzulande vor allem fortgeschrittene Läsionen detektiert werden im Gegensatz zu Asien, wo Vorsorgegastroskopien durchgeführt und somit zu einem hohen Anteil Frühkarzinome mit guideline- Kriterien diagnostiziert werden (11,23). Ebenfalls aus den Daten ersichtlich ist, dass der Großteil der EC- Läsionen durch die Läsionsgröße definiert wird; in 79,1% war die Läsionsgröße von >20 mm das alleinige Kriterium für die Einteilung in die EC- Gruppe. Die Anteile der Frühkarzinome mit einem Ulcus, einer sm1- Infiltration oder einer G3- Histologie waren gering (2,2%, 9,9% und 8,8%).

5.2 Resektionsraten

Die En bloc- Resektionsrate lag in unserer Studie in der GC- Gruppe bei 98,4% und in der EC- Gruppe bei 89,0%. Dass für EC- Frühkarzinome ein höheres Risiko der piecemeal- Resektion besteht, wurde bereits in mehreren Studien festgestellt (8,9,10).

Die R0- Resektionsrate war in der GC- Gruppe mit 90,2% hoch, in der EC- Gruppe mit 73,6% ebenfalls hoch, jedoch im Vergleich zur GC- Gruppe signifikant niedriger ($p=0,02$). Kleinere europäische Studien berichten von En bloc- Resektionsraten zwischen 79% und 100% und R0- Resektionsraten von 64% bis 100% (13,14,15,16,17). Die Resektionsraten sind somit vergleichbar denen anderer europäischer Studien, erreichen jedoch in der EC- Gruppe nicht die Ergebnisse neuerer asiatischer Studien; hier liegen die R0- Resektionsraten für EC- Frühkarzinome bei 88,4% bis 93,4% (8,21,22). Dieser Unterschied kann zum einen durch die Lernkurve der Untersucher erklärt werden, die im Vergleich der R0- Resektionsraten und der Untersuchungsdauer im Studienverlauf erkennbar wird. So lag in der ersten Studienhälfte (ESD 1-96) die R0 –Resektionsrate bei 59,4% und die mittlere Untersuchungsdauer bei 148 Minuten. In der zweiten Studienhälfte (ESD 97-191) stieg die R0- Rate auf 92,6% und die mittlere Untersuchungsdauer fiel auf 110 Minuten ab (jeweils $p<0,001$). Deutlich wird dies auch in der Übersicht der in dieser Studie erreichten Fallzahlen pro Jahr und dem über die Studiendauer zu verzeichnenden Anstieg der En bloc- und R0- Resektionsraten (vgl. Kapitel 3.2.4.3). Oyama et al. schlagen als Zielgröße zum Erreichen eines „competence level“ bei einer Fallzahl von 40-50 ESDs eine En bloc- Resektionsrate von >80% und eine Komplikationsrate von <10% vor (24); dies wurde in dieser Studie nach 30 ESDs

erreicht. Das Erreichen des „proficiency levels“ setzt nach Oyama eine Fallzahl von >100 komplettierten ESDs, eine En bloc- Resektionsrate von $\geq 90\%$, eine Komplikationsrate <5% und eine Rate an kurativen Resektionen von >80% voraus; dies wurde hier für alle Gruppen im Jahr 2013 erreicht, nachdem bis Ende 2012 102 ESDs durchgeführt worden waren.

Zum anderen ist das Fortschreiten der Lernkurve durch die im Vergleich zu Asien deutlich geringeren Fallzahlen in Europa erschwert. In unserer Studie wurden 189 Patienten in über 10 Jahren akquiriert, in anderen europäischen Studien waren die Fallzahlen bezogen auf den Studienzeitraum ähnlich groß und beinhalteten außerdem zu über fünfzig Prozent auch Adenome (16,17).

Die R1- Resektionsrate betrug für die GC- Gruppe 8,2%, für die EC- Gruppe 15,4%. Davon waren in der GC- Gruppe alle fünf, in der EC- Gruppe 13 von 14 R1- Resektionen am lateralen Präparaterand inkomplett reseziert, in einem Fall war das Karzinom lateral und basal randständig. Anhand der darauf bezogenen niedrigen Rate von Lokalrezidiven, die in beiden Gruppen nach en bloc- Resektion bei 0% lag, kann angenommen werden, dass die histopathologische Beurteilbarkeit des lateralen Präparaterandes durch Koagulationsartefakte erschwert ist. In der Konsequenz erscheint eine engmaschige endoskopische Nachsorge in diesem Fall ausreichend, entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinie der DGVS und der europäischen Leitlinie der ESGE (6,7).

5.3 Kurative Resektionen

Der Anteil kurativer Resektionen, d.h. der Resektionen, die en bloc und R0 reseziert wurden, lag in der GC- Gruppe bei 90,2% und in der EC- Gruppe bei 67%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p=0,03$). Damit liegt die Rate kurativer Resektionen in der EC- Gruppe unter den Ergebnissen der GC- Gruppe und unter denen neuerer asiatischer Publikationen mit 87-90% (25,26,27), führt jedoch immerhin bei 2/3 der Patienten zu einer definitiven endoskopischen Therapie.

Drei Patienten der EC- Gruppe wurden nach der ESD operiert, in einem Fall aufgrund einer Perforation, in einem Fall aufgrund einer piecemeal- Resektion bei G3- Karzinom und in einem Fall auf Wunsch des Patienten nach kurativer Resektion eines G3-

Karzinoms. Somit entfielen 137 Patienten der GC- und EC- Gruppe auf das endoskopische follow up. Zusammengefasst konnten von diesen 137 Patienten 93,6% kurativ behandelt werden (131/137); einer chirurgischen Therapie zugeführt wurden lediglich neun Patienten.

5.4 Follow up: Metachrone Neoplasien und Rezidive

In der GC- Gruppe entwickelten innerhalb des follow up von 51 Monaten acht Patienten eine metachrone Neoplasie (15,1%), in der EC- Gruppe innerhalb von 56 Monaten waren es sechs Patienten (7,1%; $p=0,28$); die Rate metachroner Neoplasien liegt für beide Gruppen somit bei 10,5% innerhalb von ca. viereinhalb Jahren. Dabei wurden sieben der metachronen Neoplasien im ersten Jahr, eine im zweiten Jahr, drei im dritten Jahr und eine jeweils im vierten, fünften und siebten Jahr detektiert. Kato et al. berichten von einer Inzidenz metachroner Magenfrühkarzinome (MGC) von 10% nach vier und von 16% nach fünf Jahren (25), Abe et al. von 9,5% nach fünf, von 13,1 nach sieben und von 22,7% nach zehn Jahren (26). In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Rate metachroner Magenfrühkarzinome ansteigt, je länger die initiale ESD zurückliegt. Auch wurden in beiden Studien die metachronen Neoplasien überwiegend erneut endoskopisch therapiert (96,6% bzw. 90,3%) und es verstarb kein Patient aufgrund eines Magenkarzinoms. In unserer Studie konnten von 14 Patienten mit insgesamt 19 metachronen Frühkarzinomen 13 Patienten erneut endoskopisch mittels ESD behandelt werden, die Rate ist mit 92,9% somit vergleichbar. Ein Patient entwickelte multifokal Neoplasien und wurde ohne erneute ESD operiert.

Die Rate an Lokalrezidiven lag bei 2,9%. Alle vier Rezidive traten nach piecemeal-Resektion eines EC- Frühkarzinoms auf, nach kurativer Resektion wurden keine Lokalrezidive beobachtet. Dies entspricht, bei allerdings geringer Fallzahl, den Ergebnissen asiatischer Studien, die eine Lokalrezidivrate zwischen 0,4% und 1,26% auch nach kurativer ESD beschreiben (23,25). Alle vier Patienten wurden kurativ operiert, die Histologie der OP- Präparate zeigte in keinem Fall einen Lymphknotenbefall. Ein Patient entwickelte 21 Monate nach kurativer endoskopischer Resektion eines EC- Frühkarzinoms eine Lymphknotenmetastase, die keinem anderen Primarius zugeordnet werden konnte. Nach Exstirpation blieb der Patient über weitere fünf Jahre Beobachtungsdauer rezidivfrei. Der Anteil metastatischer Rezidive

liegt somit in der GC- Gruppe bei 0%, in der EC- Gruppe bei 1,2%. Tanabe et al. berichten ebenfalls über metastatische Rezidive in der EC- Gruppe von 0,14% (23).

Frühere Publikationen berichten über vergleichbare Raten an Lokalrezidiven und metachronen Neoplasien bei GC- und EC- Frühkarzinomen (9,10). In dieser Studie zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich kurativ resezierter Frühkarzinome; das Risiko eines Lokalrezidivs ist jedoch für EC- Frühkarzinome aufgrund des höheren Risikos einer piecemeal- Resektion insgesamt höher.

5.5 Follow up: Mortalität

Kein Patient der beiden Gruppen verstarb während des follow up von im Median 51 bzw. 56 Monaten an einem Magenkarzinom, somit lag das krankheitsspezifische Überleben für beide Gruppen auch in dieser Studie bei 100%.

Die therapieassoziierte Mortalität lag bei 1,1%. Ein Patient verstarb an Tag 2, ein weiterer an Tag 3 nach Durchführung der ESD. Schumacher et al. berichten ebenfalls über einen derartigen Todesfall nach 29 ESDs (15), in asiatischen und anderen europäischen Studien hingegen traten derartige Todesfälle nicht auf (8,21,22,11,14,28,29,13,15,16,17). Beide Patienten unserer Studie waren kardial schwer vorerkrankt (ASA III), als Todesursache wurde ein kardiales Ereignis oder eine Lungenarterienembolie vermutet; eine Autopsie wurde in beiden Fällen nicht durchgeführt. Möglicherweise lag dem zum Tode führenden Ereignis eine tiefe Beinvenenthrombose zugrunde; Kusunoki et al. beschrieben eine Rate tiefer Beinvenenthrombosen nach Durchführung einer ESD im Magen von immerhin 10% (31). Auf Grundlage dieser Daten sollte eine Thromboseprophylaxe in Form von Kompressionsstrümpfen am Tag der ESD standardmäßig durchgeführt werden.

5.6 EC- Frühkarzinome nach Größe (Subgruppe)

Innerhalb der EC- Gruppe wurden die Frühkarzinome mit dem alleinigen EC- Merkmal der Läsionsgröße in zwei Subgruppen unterteilt. Für die EC- Frühkarzinome mit einer Größe von 20-30 mm lag die En bloc- Resektionsrate bei 88,2% (n=34), die R0- Resektionsrate bei 73,5%; für die EC- Frühkarzinome mit einer Größe >30 mm lagen die Raten bei 86,8% bzw. 65,8% (n=38). Der Unterschied zwischen den Subgruppen

war statistisch nicht signifikant ($p= 1,0$ bzw. $0,65$), so auch nicht hinsichtlich Häufigkeit eines Lokalrezidivs, metachroner Neoplasien und Operationshäufigkeit. Somit kann angenommen werden, dass bei Fehlen weiterer Risikofaktoren innerhalb der EC-Gruppe die horizontale Ausdehnung der Läsion keinen Einfluss auf das primäre outcome und das Langzeit- follow up hat. Dieses Ergebnis entspricht trotz der geringen Fallzahlen den Aussagen großer asiatischer Studien (32,33).

5.7 Komplikationen

Eine transmurale Perforation trat in der GC- Gruppe nicht, in der EC- Gruppe in zwei Fällen auf. In einem Fall war die ESD aufgrund einer vorbestehenden Billroth II- Situation technisch schwierig gewesen und als piecemeal- Resektion beendet worden, hier wurde aufgrund eines akuten Abdomens ohne radiologischen Nachweis freier Luft eine notfallmäßige Rest- Gastrektomie notwendig. Im anderen Fall wurde die Perforation bereits während der ESD mit Clips verschlossen und die anschließende konservative Therapie war ausreichend. In beiden Fällen zeigte die Präparatehistologie eine R0- Resektion durch die ESD und es ergaben sich im follow up keine Hinweise auf eine Metastasierung durch Tumoraussaat. Die Perforationsrate war mit 2,2% vergleichbar derer asiatischer Studien, die über eine Rate von 1,2- 8,2% berichten.

Nachblutungen ereigneten sich in der GC- Gruppe in 4,9%, in der EC- Gruppe in 3,3%. Eine Strikturen entwickelten in der GC- Gruppe 3,3%, in der EC- Gruppe 1,1%. Diese Komplikationsraten sind ebenfalls vergleichbar mit denen asiatischer Studien (35).

Bis auf eine Perforation konnten sämtliche Komplikationen endoskopisch therapiert werden. Somit kann die ESD auch bei Patienten mit EC- Frühkarzinom als sicher durchführbar erachtet werden.

5.8 Diskrepanz von Biopsie und Histologie

Im Vergleich der Biopsieergebnisse mit der Histologie der ESD- Präparate zeigt sich, dass durch die Biopsie sowohl in der GC- als auch in der EC- Gruppe nur bei etwas mehr als der Hälfte der Fälle ein Frühkarzinom richtig erkannt wird (54,1% bzw. 58,2%); eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) wurde in 11% bzw.

11,5% diagnostiziert, eine geringgradige intraepitheliale Neoplasie (LGIEN) in 27,9% bzw. 29,7%. Dies entspricht den Ergebnissen asiatischer Publikationen, die ebenfalls darüber berichten, dass adenomatöse Veränderungen im Magen in der Biopsie hinsichtlich maligner Transformation unterschätzt werden. Jung et al. beispielsweise beschreiben ein Upgrade in der Histologie von Adenomen mit LGIEN hin zum Karzinom in 37% der Fälle, von Adenomen mit HGIEN hin zum Karzinom in 90% der Fälle (36); Kim et al. berichten bei einer Fallzahl von 273 Adenomen mit LGIEN über ein Upgrade bei 18,7% (37). Die Größe der Läsion scheint dabei für die Gewinnung einer repräsentativen Probenentnahme einerseits nicht entscheidend zu sein, andererseits ergibt sich anhand des Vergleichs auch kein Anhalt für einen häufiger auftretenden „sampling error“ bei größeren Läsionen (38).

In der OI- Gruppe ließ die Biopsie in 79,5% der Fälle die richtige Diagnose eines Frühkarzinoms zu, in 64,5% der Frühkarzinome wurde ein Grading G3 jedoch nicht erkannt. Asiatische Publikationen hierzu berichten hingegen auch über undifferenzierte Karzinome in der Biopsie, die sich zu 17 bzw. 27% als differenzierte Karzinome in der Histologie des Resektionspräparates herausstellten (39,40).

Die Ergebnisse zeigen sowohl für die GC- und EC- Gruppe als auch für die fortgeschritteneren Läsionen der OI- Gruppe, dass in der Biopsie die Tendenz zur Unterschätzung der Läsion besteht und die richtige Einordnung der Läsion in etwa der Hälfte der Fälle erst durch die Histologie des ESD- Präparates erfolgen kann. Dies unterstützt die Empfehlung, auch Neoplasien >20 mm, die in der Biopsie lediglich als Adenom mit LGIEN klassifiziert worden sind, mittels ESD anstatt EMR abzutragen. Darüber hinaus bieten die Ergebnisse Anlass zur Diskussion über den Stellenwert der diagnostischen ESD bei OI- Frühkarzinomen.

5.9 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Durchführung einer ESD bei westlichen Patienten mit einem Magenfrühkarzinom der EC- Gruppe sicher ist, zu einer hohen Rate kurativer endoskopischer Behandlungen führt und hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens den Ergebnissen der GC- Frühkarzinome nicht unterlegen ist, wenngleich die Rate an Lokalrezidiven durch den höheren Anteil an piecemeal- Resektionen und die Komplikationsrate (Perforationen) erhöht ist. Diese Aussage kann zumindest für die EC- Frühkarzinome getroffen werden, die eine Läsionsgröße > 20 mm ohne weitere Risikofaktoren aufweisen. Aufgrund dessen erscheint eine primäre endoskopische Therapie dieser Frühkarzinome auch in der westlichen Welt gerechtfertigt. Zur ESD bei Frühkarzinomen mit anderen EC- Kriterien als dem der Läsionsgröße kann aufgrund der geringen Fallzahlen in diesen Subgruppen keine Empfehlung abgeleitet werden.

Die Ergebnisse des follow up hinsichtlich metachroner Neoplasien zeigen, dass neben dem Erreichen einer kurativen Resektion der koordinierten endoskopischen Nachsorge der entscheidende Stellenwert zu kommt, um langfristig ein krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten zu erreichen. Gegenüber dem Risiko eine metachrone Neoplasie zu entwickeln ist das Risiko eines metastatischen Rezidivs gering. Die koordinierte endoskopische Nachsorge auch nach kurativer Resektion sollte im ersten Jahr nach jeweils sechs Monaten, im Folgenden jährlich durchgeführt werden. Hinsichtlich einer Dauer der endoskopischen Nachsorge über fünf Jahre hinaus lassen die Ergebnisse dieser Studie keine Empfehlung zu; vermutlich ist eine längere Dauer sinnvoll und kann das Auftreten fortgeschrittener metachroner Karzinome reduzieren oder verhindern (26).

5.10 Limitationen und Ausblick

Limitiert sind die Ergebnisse dieser Studie durch die zu berücksichtigende Lernkurve der Untersucher in der endoskopischen Feindiagnostik vor ESD und in der Resektionstechnik sowie vor allem durch die im Vergleich zu asiatischen Publikationen geringe Fallzahl. Diesbezüglich wäre eine Multicenterstudie wünschenswert, um neben den Resektionsraten auch die Ergebnisse des Langzeit- follow up zu erfassen und um eine Empfehlung auch zu den EC- Läsionen geben zu können, die andere EC- Kriterien als allein die Läsionsgröße aufweisen. Grundlage hierzu könnte in Deutschland das 2010 initiierte ESD- Register der DGVS sein (41). Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die uneinheitliche Durchführung der standardmäßig empfohlenen endoskopischen Nachsorge dar. Die endoskopischen Kontrollen wurden überwiegend von niedergelassenen Gastroenterologen durchgeführt und die Kontrollintervalle von den Patienten nicht immer befolgt.

Limitierend ist weiterhin die fehlende Randomisation und Kontrollgruppe in Form eines zweiten Studienarmes mit chirurgischer Therapie. In unserer Studie wurden aufgrund des Patientenwunsches oder aufgrund von Komorbiditäten in der OI- Gruppe lediglich 30,8 % operiert, davon 25% erst nach Feststellung eines Rezidivs; in der GC- und EC- Gruppe war der Anteil mit 6,4% noch geringer. Aufgrund der geringen Inzidenz des Magenfrühkarzinoms und der Bevorzugung minimalinvasiver Techniken durch die mehrheitlich älteren Patienten erscheint ein solches Studiendesign in der westlichen Welt in einem realistischen Zeitrahmen und mit ausreichender Fallzahl in näherer Zukunft daher kaum durchführbar.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 3:

Patientencharakteristika

	GC- Gruppe	EC- Gruppe	OI- Gruppe	p- Wert
Patienten	n=53	n=87	n=39	
Alter, Median (range), Jahre	74,2 (43-88)	73,6 (57-92)	78,7 (47-87)	0,36
Geschlecht (m/w), n	34/19	55/32	25/14	0,99
ASA- Klasse (I/II/III), n	1/41/11	5/56/26	2/26/11	0,31

Tabelle 4:

Läsionscharakteristika

	GC- Gruppe	EC- Gruppe	Ol- Gruppe	p- Wert
Patienten/EGC, n	53/61	87/91	39/39	
Durchmesser, Median, mm	13,1 (5-20)	32,2 (8-90)	39,5 (15-90)	<0,001*
Paris- Klassifikation, Typ, n(%)				0,006
▪ Is	8 (13,1)	7 (7,7)	10 (25,6)	
▪ Ila	8 (13,1)	31 (34,1)	3 (7,7)	
▪ Iib	9 (14,8)	13 (14,3)	6 (15,4)	
▪ Ila-IIc	31 (50,8)	32 (35,2)	18 (46,1)	
▪ IIc-III	5 (8,2)	8 (8,8)	2 (5,1)	
Ulzeration, ja/nein, n	0/61	2/89	12/27	<0,001**
Lokalisation, n(%)				0,33
▪ Fundus	3 (4,9)	7 (7,7)	1 (2,6)	
▪ Corpus	18 (29,5)	24 (26,4)	16 (41,0)	
▪ Angulus/Antrum/Pylorus	40 (65,6)	57 (62,6)	22 (56,4)	
▪ Restmagen nach OP	0	3 (3,3)	0	
▪				
Differenzierungsgrad, n(%)				<0,001**
▪ G1	43 (70,5)	43 (47,3)	4 (10,3)	
▪ G2	18 (29,5)	40 (44,0)	15 (38,5)	
▪ G3	0	8 (8,8)	20 (51,3)	
Infiltrationstiefe, n(%)				<0,001**
▪ Mukosa	61 (100)	82 (90,1)	8 (20,5)	
▪ Submukosa <500µm	0	9 (9,9)	7 (17,9)	
▪ Submukosa >500µm	0	0	24 (61,5)	
▪				
Lymphovaskuläre Infiltration, n(%)				
▪ L1	0	0	10 (25,6)	
▪ V1	0	0	3 (7,7)	

EGC= early gastric cancer

* GC- Gruppe vs. EC- Gruppe (EC- Gruppe vs. Ol- Gruppe nicht signifikant)

** Vergleich aller Gruppen (signifikant)

Tabelle 5:

Resektionsraten

	Gesamt	GC- Gruppe	EC- Gruppe	OI- Gruppe	p- Wert
Patienten	n=191	n=53	n=87	n=39	
Resektionsraten, n(%)					
En bloc	176 (92,1)	60 (98,4)	81 (89,0)	35 (89,7)	0,09
R0	145 (75,9)	55 (90,2)	67 (73,6)	23 (59,0)	0,02* 0,01**
R1 lateral	20 (10,5)	5 (8,2)	13 (14,3)	2 (5,1)	
R1 basal	8 (4,2)	0	0	8 (20,5)	
R1 lateral und basal	3 (1,6)	0	1 (1,1)	2 (5,1)	
Rx (piecemeal)	15 (7,9)	1 (1,6)	10 (11,0)	4 (10,3)	0,02*
Kurative Resektionen	122 (63,9)	55 (90,2)	67 (73,6)	0	0,03***

* GC- Gruppe vs. EC- Gruppe

** GC- und EC- Gruppe vs. OI- Gruppe

*** EC- Gruppe vs. OI- Gruppe

Tabelle 6:

Dauer und Komplikationen der ESD

	Gesamt	GC- Gruppe	EC- Gruppe	OI- Gruppe	p- Wert
Frühkarzinome	n=191	n=53	n=87	n=39	
Dauer, Median (range), Minuten	130 (25-420)	95 (25-310)	140 (53-420)	155 (55-300)	0,005* 0,027** 0,137***
Komplikationen, n(%)					
▪ Nachblutung	12 (6,3)	3 (4,9)	3 (3,3)	6 (15,4)	0,044
▪ Perforation	2 (1,0)	0	2 (2,2)	0	0,343
▪ Striktur	4 (2,1)	2 (3,3)	1 (1,1)	1 (2,6)	0,399

* OI- Gruppe vs. GC- Gruppe

** EC- Gruppe vs. GC- Gruppe

*** OI- Gruppe vs. EC- Gruppe

6.2 Figuren

Fig. 7a:

Morphologische Einteilung neoplastischer Läsionen nach der Paris- Klassifikation

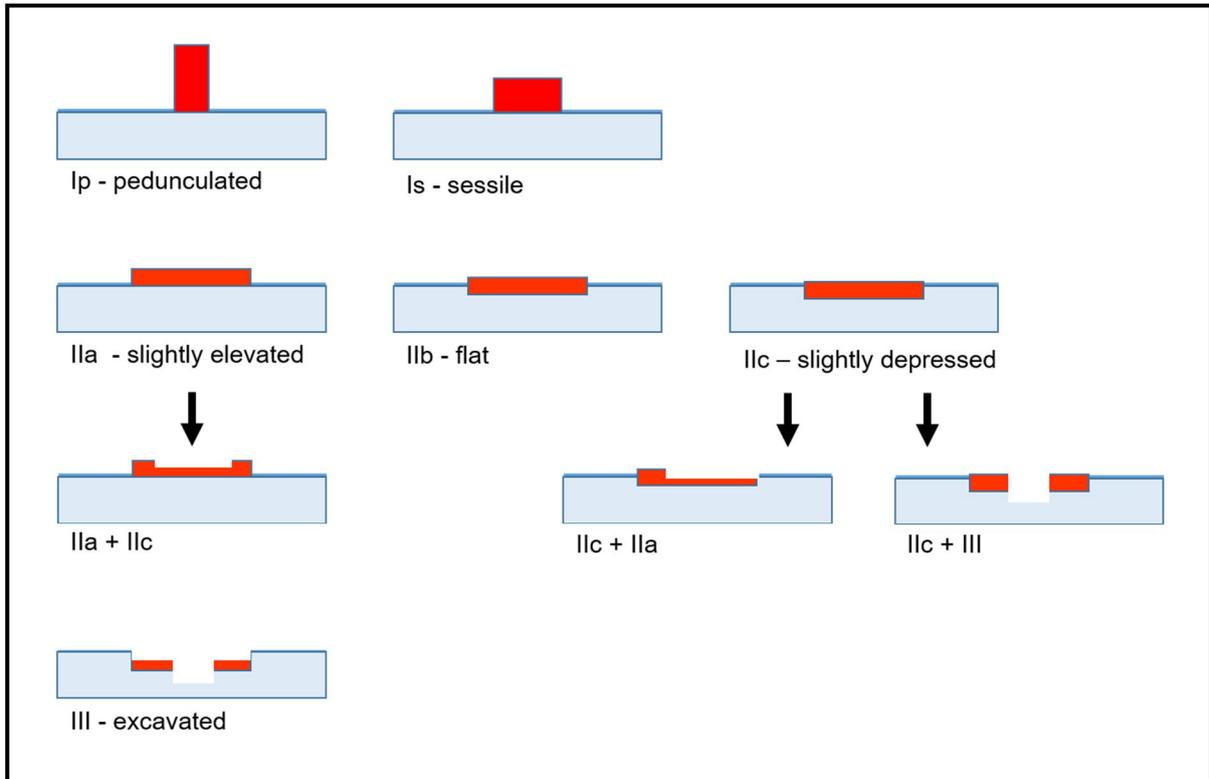


Fig. 17:

Guideline- Kriterien und Expanded- Kriterien in Anlehnung an die Leitlinie Magenkarzinom der DGVS

Tiefe \ Histologie	Mukosakarzinom				Submukosakarzinom	
	Keine Ulzeration		Ulzeration		sm <500 µm (sm1)	sm >500 µm (sm 2/3)
	≤20 mm	>20 mm	≤30 mm	>30 mm	≤30 mm	Alle Größen
Intestinal	Grünes Feld	Blaues Feld	Blaues Feld	Rotes Feld	Blaues Feld	Rotes Feld
Diffus	Gelbes Feld	Rotes Feld	Rotes Feld	Rotes Feld	Rotes Feld	Rotes Feld

Legende:

- Grünes Feld: Guideline- Kriterien für endoskopische Resektion
- Gelbes Feld: Endoskopische Resektion erwägen
- Blaues Feld: Expanded- Kriterien für endoskopische Resektion
- Rotes Feld: Operation mit Lymphknotendisektion

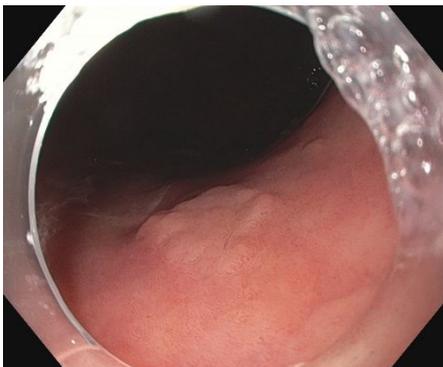
Fig. 18:

ASA- Klassifikation der American Society of Anesthesiologists

Klasse	Beschreibung
ASA I	Normaler, sonst gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (ohne Leistungseinschränkung)
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (mit Leistungseinschränkung)
ASA IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die (mit oder ohne Operation) eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich die nächsten 24 Stunden nicht überleben wird
ASA VI	Hirntoter Patient (Organspender)

Fig.19:

Technische Durchführung der ESD (GC- EGC, Paris IIa, pT1a L0 V0 G1 R0)



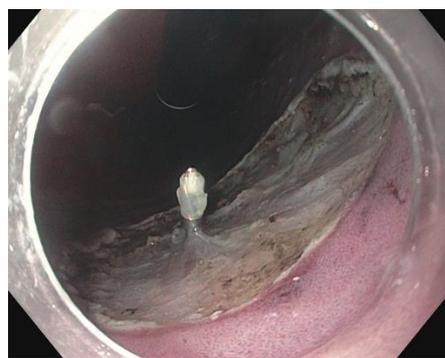
1. Darstellung des Frühkarzinoms



2. Zirkuläre Markierung mit APC



3. Zirkuläre Inzision, Präparation



4. Abtragungsstelle (mit Hämostaseclip)

6.3 Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al.: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65:87-108, 2015
2. Robert - Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: Darm, 10. Auflage 2015; 34 –37, 2015
3. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg*2008 Jul;196(1):19-22
4. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer*2007;10(1):35-8
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) *Gastric Cancer* 2017; 20: 1 – 19
6. M. Moehler et al.: S3-Leitlinie Magenkarzinom. *Z Gastroenterol* 49, 2011, S. 461–531
7. P. Pimentel-Nunes et al.: Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
8. Ahn JY, Jung HY, Choi KD et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 485– 493
9. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009; 58: 331 – 336
10. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion*2009;80(3):173-81
11. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*2000 Dec;3(4):219-25

12. Hitomi G, Watanabe H, Tominaga K, Yoshitake N, Suzuki M, Maeda M, et al. Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009 Jan-Feb;56(89):254-60
13. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M et al. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 350 – 355
14. Probst A, Pommer B, Golger D et al. Endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasia – experience from a European center. *Endoscopy* 2010; 42: 1037 – 1044
15. Schumacher B, Charton JP, Nordmann T et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasia with a water-jet assisted knife: a Western, single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:1166 – 1174
16. Repici A, Zullo A, Hassan C et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1261 – 1265
17. Pimentel-Nunes P, Mourao F, Veloso N et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014; 46: 933–940
18. A. Riphaus et al. Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014, *Z Gastroenterol* 2015; 53:802–842
19. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570 – 578
20. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343-6
21. Shin KY, Jeon SW, Cho KB et al. Clinical outcomes of the endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer are comparable between absolute and new expanded criteria. *Gut Liver* 2015; 9: 181–187
22. Nakamura K, Honda K, Akahoshi K et al. Suitability of the expanded indication criteria for the treatment of early gastric cancer by endoscopic submucosal dissection: Japanese large-scale retrospective analysis of short- and long-term outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 413–422
23. Tanabe S, Ishido K, Matsumoto T et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicentre collaborative study. *Gastric cancer* 2017; 20: (Suppl. 01): 45–52

24. Oyama T, Yahagi N, Ponchon T, Kiesslich T, Berr F. How to establish endoscopic submucosal dissection in Western countries. *World J Gastroenterol* 2015 October 28; 21(40):11209–11220
25. Kato M, Nishida T, Yamamoto K et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicenter retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62: 1425–1432
26. Abe S, Oda I, Suzuki H et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015; 47:1113–1118
27. Hahn KY, Park JC, Kim EH et al. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance after curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 628–638
28. Probst A, Golger D, Arnholdt H et al. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:149–155
29. Probst A, Golger D, Anthuber M et al. Endoscopic submucosal dissection of large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy* 2012; 44:660–667
30. Hölscher AH, Drebber U, Mönig SP et al. Early gastric cancer. Lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg* 2009;250:791–797
31. Kusunoki M, Miyake K, Shindo T et al. The incidence of deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:798–804
32. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C et al. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010; 97: 868 – 871
33. Lee H et al. A feasibility study on the expanded indication for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Surg Endosc* (2011) 25:1985-1993
34. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71 446– 454
35. Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y et al. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. *Clin Endosc* 2014;47:398–403

36. Jung SH, Chung WC, Lee KM, Paik CN, Jung JH, Lee MK, Lee YK, Chung IS. Risk factors in malignant transformation of gastric epithelial neoplasia categorized by the revised Vienna classification: endoscopic, pathological, and immunophenotypic features. *Gastric Cancer*. 2010 Jun;13(2):123-30
37. Kim YJ, Park JC, Kim JH, Shin SK, Lee SK, Lee YC, Chung JB. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. *Endoscopy* 2010 Aug;42(8):620-626
38. Yoon WJ et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: Emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol* 2006 July 7;21(25):4029-4032
39. Lee CK, Chung IK, Lee SH, Kim SP, Lee SH, Lee TH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Lee JH, Cho HD, Oh MH Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;25(9):1507-1
40. Takao M, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Yamaguchi Y, Matsubayashi H, Kusafuka K, Ono H. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens. *Gastric Cancer*. 2012 Jan;15(1):91-6
41. Kerker J, Messmann H, Faiss S, Möschler O, Schäfer A. Erste Ergebnisse des Deutschen ESD- Registers. *Endo heute* 2010; 23-FV1

6.4 Abkürzungsverzeichnis

APC	Argon- Plasma- Coagulation
ASA	American Society of Anesthesiologists
CO2	Kohlendioxid
CRP	C- reactives Protein
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EC	Expanded criteria
EGC	Early gastric cancer
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
GC	Guideline criteria
INR	International Normalized Ratio
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
L1/0	Lymphatische Infiltration vorhanden/ nicht vorhanden
NBI	Narrow Band Imaging
OI	Out of indication
OS	Overall survival
PTT	Partial Thromboplastin Time
TNM	Tumor, Nodus (lymphaticus), Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V1/0	Vaskuläre Infiltration vorhanden/ nicht vorhanden

6.5 Erklärung an Eidesstatt

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Augsburg, September 2019

Anette Schneider
