

Masterarbeit

---

**Retrospektive Analyse der  
endoskopischen Submukosadisektion  
(ESD)**

**im Rektum am  
Ordensklinikum Linz und am  
Kepler Universitätsklinikum Linz**

---

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. univ.  
im Masterstudium Humanmedizin

vorgelegt von

Nikolaj Swiridoff

Geboren am: 18. Januar 1994

Matrikelnummer: 01636946

E-Mail-Adresse: nikolaj.swiridoff@gmx.de

Abgabedatum: September 2022

Beurteiler: Prof. Dr. Rainer Schöfl

angefertigt am

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern

Abteilung Gastroenterologie

Johannes Kepler Universität Linz

Altenberger Strasse 69

4040 Linz, Österreich



Aus Lesbarkeitsgründen wird im Folgenden nur eine Genderversion verwendet. Es sind jedoch stets alle Geschlechter mitgemeint.

# Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziele:** Die endoskopische Submukosadissektion (ESD) ist ein minimalinvasives, endoskopisches Verfahren zur Entfernung benigner und früher maligner Läsionen im Gastrointestinaltrakt. Während sie in Japan bereits zur Standardmethode geworden ist, ist in der westlichen Welt der Stellenwert der ESD in der Behandlung kolorektaler Neoplasien noch nicht klar definiert. In dieser Studie analysieren wir den Erfolg und die Sicherheit rektaler ESD an den Ordenskliniken Linz Elisabethinen und Linz Barmherzige Schwestern sowie am Kepler Universitätsklinikum am Beispiel eines definierten Endoskopikers. Zudem untersuchen wir, ob eine Lernkurve bezüglich der Erfolgsparameter vorliegt.

**Methodik:** In diese retrospektive Studie wurden alle 102 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.12.2010 bis zum 29.02.2020 an einer der beiden Ordenskliniken oder im Zeitraum von 01.03.2020 bis zum 21.05.2021 am Kepler Universitätsklinikum von dem definierten Endoskopiker mit einer ESD behandelt wurden. Dabei wurden Arztbriefe, Endoskopieprotokolle, Endoskopiebefunde, Befunde bildgebender Verfahren sowie der Pathologie und Tumorboardprotokolle ausgewertet. Mit den erhobenen Daten wurden eine deskriptive Statistik erstellt und Regressionsanalysen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die En-bloc-Resektionsrate betrug 78,4%, der Anteil im Gesunden entfernter Läsionen 55,6%. Die durchschnittliche Eingriffszeit betrug 179 Minuten. Die Komplikationsrate lag bei 7,8%. In 26,4% der Fälle lag ein Karzinom vor. Bei diesen wurde in 25,9% eine onkologisch kurative Resektion erreicht. Eine Nachkontrolle wurde in 61,1% ausgewertet, wobei in 3,6% der Fälle ein Rezidiv diagnostiziert wurde. Eine Lernkurve wurde bezüglich der En-bloc-Resektionsrate und der Eingriffszeit, nicht aber bezüglich der Rate im Gesunden entfernter Läsionen, beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Die ESD ist eine sichere Methode zur Entfernung großer rektaler Adenome und Frühkarzinome. Die En-bloc-Resektionsrate der analysierten Eingriffe liegt im Bereich vergleichbarer europäischer Studien. Die Rate im Gesunden entfernter Läsionen liegt unter der R0-Resektionsrate der Vergleichsliteratur, jedoch konnte hier eine Lernkurve beobachtet werden. Die geringen Rezidivraten nach einer ESD werden von unserer Studie bestätigt.

# Abstract

**Background and study aims:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a minimally invasive endoscopic procedure for the removal of benign and early malignant lesions in the gastrointestinal tract. While ESD already has become a standard method in Japan, the current standing of ESD in the treatment of colorectal neoplasm, in the western world is yet not well defined. In this study we analyze the success and safety of rectal ESD at Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern and at Kepler Universitätsklinikum using the example of a defined endoscopist. In addition, we examine whether there is a learning curve related the success parameters.

**Methods:** This retrospective study includes all 102 ESDs performed from 01.12.2010 to 29.02.2020 in the two Ordenskliniken, or in the period from 01.03.2020 to 21.05.2021 at Kepler Universitätsklinikum by the defined endoscopist. The material evaluated were the physician's documentations, endoscopy protocols, endoscopy documentations, findings from imaging procedures, as well as, from pathological examinations and tumour board protocols. With the collected data, a descriptive statistic was carried out and regression analyses were performed.

**Results:** The en bloc resection rate was 78.4%. The rate of lesions removed from healthy tissue was 55.6%. The average procedure time was 179 minutes. The complication rate was 7.8%. Carcinoma was present in 26.4% of the lesions. In these, resection was judged to be oncologically adequate in 25.9%. 61,1% entered follow-up. During follow-up, recurrence was seen in 3.6%. A learning curve was observed with regard to the en bloc resection rate and the procedure time, but not with regard to the rate of lesions removed from healthy tissue.

**Conclusions:** ESD is a safe method for the removal of large rectal adenomas and early carcinomas. The en bloc resection rate of the analysed interventions is within the range of comparable European studies. The rate of lesions removed from healthy tissue is below the R0 resection rate of the comparative literature, however a learning curve could be observed here. The low recurrence rates after ESD are confirmed by our study.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>II</b>
<b>Abstract</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1 Theoretischer Hintergrund</b>	<b>4</b>
1.1 Das kolorektale Karzinom . . . . .	4
1.1.1 Epidemiologie . . . . .	4
1.1.2 Risikofaktoren . . . . .	4
1.1.3 Pathogenese . . . . .	4
1.1.4 Vorsorge . . . . .	7
1.1.5 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung . . . . .	8
1.1.6 Symptome . . . . .	8
1.1.7 Prognose . . . . .	9
1.2 Kolorektale Polypen . . . . .	10
1.2.1 Paris-Klassifikation und LST-Konzept . . . . .	10
1.2.2 Narrow Band Imaging (NBI) . . . . .	13
1.2.3 Übersicht über die Abtragungsmöglichkeiten kolorektaler Po- lypen . . . . .	15
1.2.4 EMR vs. ESD . . . . .	16
<b>2 Zielsetzung</b>	<b>20</b>
<b>3 Methodik</b>	<b>21</b>
3.1 Patientenkollektiv . . . . .	21
3.2 Datenerfassung . . . . .	21
3.3 Statistik . . . . .	24
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Patientencharakteristika . . . . .	26
4.1.1 Geschlecht . . . . .	26
4.1.2 Krankenhaus . . . . .	26
4.1.3 Patientenalter . . . . .	26

4.2	Präinterventionell bekannte Parameter . . . . .	27
4.2.1	Lokalisation der Läsion . . . . .	27
4.2.2	präinterventionelle Risikoabschätzung . . . . .	27
4.2.3	präinterventionell Endosonographie durchgeführt . . . . .	27
4.2.4	Rezidivpolyp . . . . .	27
4.3	Eingriffsbezogene Parameter . . . . .	28
4.3.1	Rate an En-bloc-Resektionen . . . . .	28
4.3.2	Im Gesunden entfernte Läsionen . . . . .	30
4.3.3	Eingriffszeit . . . . .	33
4.3.4	Komplikationen . . . . .	35
4.4	Histologische Charakterisierung . . . . .	35
4.4.1	Größe der Läsion . . . . .	35
4.4.2	Art der Läsion . . . . .	35
4.4.3	Tiefe der Submukosainvasion . . . . .	37
4.4.4	Grading . . . . .	37
4.4.5	Tumor budding . . . . .	37
4.4.6	Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Perineuralscheideninvasion	37
4.5	Weiterbehandlung . . . . .	38
4.5.1	ESD onkologisch kurativ . . . . .	38
4.5.2	OP empfohlen . . . . .	38
4.5.3	OP erfolgt . . . . .	38
4.6	Nachbeobachtung . . . . .	39
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>40</b>
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	40
5.2	Diskussion der Ergebnisse . . . . .	40
5.3	Literaturvergleich . . . . .	41
5.4	Zusammenfassung . . . . .	43
	<b>Literatur</b>	<b>44</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Typen 0-Is und 0-Ip nach der Paris-Klassifikation . . . . .	10
1.2	Typen 0-IIa, 0-IIb sowie 0-IIc nach der Paris-Klassifikation . . . . .	11
1.3	Typ 0-III nach der Paris-Klassifikation . . . . .	11
1.4	Endoskopische Bilder von LST-G und LST-NG . . . . .	13
1.5	Mittels virtueller Chromoendoskopie dargestellte Polypen NICE / JNET Typ 1-3 . . . . .	17
1.6	Auf Kork aufgespanntes ESD-Präparat eines suspekten Polypen (LST-NG). . . . .	19
4.1	Raten für En-bloc-Resektion in den einzelnen Kohorten und im Ge- samtkollektiv . . . . .	29
4.2	Anteil im Gesunden entfernter Läsionen in den einzelnen Kohorten und im Gesamtkollektiv . . . . .	31
4.3	Eingriffszeiten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv	34

# Tabellenverzeichnis

1.1	Die TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms . . . . .	9
1.2	Die Union for International Cancer Control (UICC)-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms . . . . .	9
1.3	Relative Häufigkeiten der Subtypen der Paris-Klassifikation im Kolon sowie Rate an Submukosainvasionen . . . . .	12
1.4	Erweiterte Paris-Klassifikation . . . . .	14
1.5	Kriterien und wahrscheinliche Histologie der Narrow Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) Classification . . . . .	15
1.6	Kriterien und wahrscheinliche Histologie der Japanese Narrow Band Imaging Expert Team (JNET) Classification . . . . .	16
3.1	Im Rahmen der Studie erhobene Parameter . . . . .	22
4.1	Durchschnittsalter der Patienten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv . . . . .	26
4.2	Raten der En-bloc-Resektion in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv . . . . .	28
4.3	Anzahl der en bloc und nicht en bloc entfernten Läsionen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Rezidivläsion . . . . .	28
4.4	Anteil im Gesunden entfernter Läsionen in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv . . . . .	31
4.5	Anzahl der im Gesunden und nicht im Gesunden entfernten Läsionen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Rezidivläsion . . . . .	32
4.6	Im Gesunden entfernter Läsionen in den einzelnen Kohorten und dazugehörige korrigierte Residuen . . . . .	32
4.7	Eingriffszeiten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv . . . . .	34
4.8	Art der entfernten Läsionen . . . . .	36
4.9	Anzahl der prämaligen und malignen Läsionen in Abhängigkeit von der endoskopischen Risikoabschätzung . . . . .	36
4.10	Grading der Adenokarzinome . . . . .	37

# Abkürzungsverzeichnis

<b>APC</b>	Adenomatöse Polyposis Coli
<b>CIN</b>	chromosomale Instabilität
<b>CIMP</b>	CpG-Island-Methylator-Phenotype
<b>EMR</b>	endoskopische Mukosaresektion
<b>ESD</b>	endoskopische Submukosadisektion
<b>FAP</b>	familiäre adenomatöse Polyposis
<b>FIT</b>	fäkaler immunchemischer Test
<b>FOBT</b>	fäkaler okkultter Bluttest
<b>gFOBT</b>	Guajak-basierter fäkaler okkultter Bluttest
<b>HGIN</b>	high-grade intraepitheliale Neoplasie
<b>HNPCC</b>	hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom
<b>iFOBT</b>	immunchemischer fäkaler okkultter Bluttest
<b>JNET</b>	Japanese Narrow Band Imaging Expert Team
<b>KRK</b>	kolorektales Karzinom
<b>LGIN</b>	low-grade intraepitheliale Neoplasie
<b>LST</b>	Laterally Spreading Tumor
<b>LST-G</b>	Laterally Spreading Tumor, granular type
<b>LST-NG</b>	Laterally Spreading Tumor, nongranular type
<b>MMR</b>	Mismatch-Reparatur
<b>MSI</b>	Mikrosatelliteninstabilität
<b>MSI-H</b>	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
<b>MSI-L</b>	geringgradige Mikrosatelliteninstabilität
<b>MSS</b>	Mikrosatellitenstabilität
<b>NBI</b>	Narrow Band Imaging
<b>NET</b>	neuroendokriner Tumor
<b>NICE</b>	Narrow Band Imaging International Colorectal Endoscopic
<b>SSA</b>	sessiles serratiertes Adenom
<b>TSA</b>	traditionelles serratiertes Adenom
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Das kolorektale Karzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit ca. 64.000 bzw. ca. 4.600 Neuerkrankungen und ca. 26.000 bzw. ca. 2.100 Todesfällen pro Jahr in Deutschland bzw. Österreich einer der häufigsten malignen Tumoren [1–3]. Im weltweiten Vergleich ist die Inzidenz in Europa und Nordamerika am höchsten und in Süd- und zentralasiatischen Ländern sowie in Afrika am geringsten [4]. Zu 30% sind kolorektale Karzinome im Rektum lokalisiert [5]. Am Rektumkarzinom erkranken Männer etwa 1,5 mal häufiger als Frauen [5]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 76 (Frauen) bzw. 72 Jahren (Männer), wobei 90% der Patienten nach dem 55. Lebensjahr, 50% sogar erst nach dem 70. Lebensjahr erkranken. [6]

### 1.1.2 Risikofaktoren

Beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms sind Tabakkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkoholkonsum sowie eine Ernährung, die arm an Ballaststoffen und reich an rotem bzw. verarbeitetem Fleisch ist [6–8]. Umgekehrt senkt ein hoher Konsum von Obst und Gemüse das Risiko [9]. Insbesondere im Rektum kann auch eine vorangegangene Strahlentherapie ein Karzinom verursachen, beispielsweise nach Bestrahlung eines Zervix-, Harnblasen- oder Prostatakarzinoms [5]. Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades) [10] erhöht ebenso das Risiko für ein KRK wie das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder eines Diabetes mellitus Typ II [6, 7, 11]. Zusätzlich existieren auch vererbte Formen des kolorektalen Karzinoms wie die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) (Keimbahnmutation im Adenomatösen Polyposis Coli (APC)-Gen) oder das hereditäre, nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) (Keimbahnmutationen in den DNA-Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen) [5].

### 1.1.3 Pathogenese

KRK entwickeln sich typischerweise über einen mehrstufigen Prozess innerhalb prä-maligner Polypen mit Akkumulation verschiedener histologischer, morphologischer

und genetischer Veränderungen [7, 12]. 60-70% der kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus klassischen Adenomen über die Adenom-Karzinom-Sequenz, weitere 25-35% aus sessilen serratierten Adenomen (SSA) über die serratierte Karzinogenese [7].

### Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Adenom-Karzinom-Sequenz wurde erstmals 1988 von Vogelstein und Fearon postuliert [13]. Sie besagt, dass sich KRK aus gesundem Drüsengewebe über Adenome durch schrittweise Anhäufung genetischer und epigenetischer Veränderungen entwickeln, die mindestens ein Onkogen und mehrere Tumorsuppressorgene betreffen [13, 14]. Vorläuferläsionen der so entstehenden KRK sind tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome [15].

Eine der ersten genetischen Veränderungen in der Adenom-Karzinom-Sequenz betrifft den APC-Signalweg [12, 16]. Das APC-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches über eine Hemmung von  $\beta$ -Catenin die Expression zellteilungsfördernder Proteine hemmt [12] und in bis zu 70% aller sporadischen kolorektalen Karzinome (KRK ohne hereditäre Ursache) mutiert ist [14]. Ein durch eine Mutation verursachter Mangel an intaktem APC-Protein führt somit zur Entstehung von Adenomen [12]. Eine weitere Möglichkeit einer Störung des APC-Signalweges ist eine Mutation von  $\beta$ -Catenin selbst, wodurch dieses für die APC-vermittelte Hemmung desensibilisiert wird. Diese Veränderung tritt vermehrt in Tumoren ohne APC-Mutation auf [17].

Eine weitere relativ frühe, wenn auch nicht die erste Mutation der Karzinogenese, ist eine Mutation des KRAS-Genes, die in rund 50% der großen Adenome und Karzinome auftritt [12, 13]. Ein zusätzlicher Mechanismus ist eine erhöhte Produktion von Prostaglandin E2 (PGE2). So ist die COX-2 in 46% der Adenome und 86% der Karzinome überexprimiert. COX-2 und PGE2 fördern die Proliferation, Migration und Invasion kolorektaler Karzinome. COX2 fördert zusätzlich noch über die Expression von VEGF die Gefäßneubildung. [14, 18] Weitere, später auftretende Mutationen sind eine Deletion von Teilen des langen Arms von Chromosom 18 (18q) [13, 16] und Veränderungen der Gene DCC, SMAD4 und SMAS2 [12]. Eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 tritt oft zum Ende der Karzinogenese auf, weshalb sie in Karzinomen wesentlich häufiger als in Adenomen nachgewiesen werden kann [12].

### Chromosomale Instabilität (CIN)

Ein weiterer Mechanismus der Anhäufung von Mutationen während der Karzinogenese im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz ist die chromosomale Instabilität (CIN) [15], die in 85% aller KRK auftritt [19]. Sie führt zu einer erhöhten Rate an Verlust oder Hinzugewinn von Chromosomen oder Chromosomenteilen und somit zu numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen [14, 20]. Ein so verloren gegangenes Chromosom wird meist durch eine Duplikation des verbleibenden

Chromosoms ersetzt, wodurch ein homozygoten Chromosomenpaar entsteht. Trug das verbleibende Chromosom bereits eine Mutation eines Tumorsuppressorgens, beispielsweise von p53, so tragen anschließend beide Allele des neu entstandenen, homozygoten Chromosomenpaares die Mutation. Dies ist ein Mechanismus, wie CIN die Karzinogenese vorantreibt. [12]

### Serratierte Karzinogenese

Neben der Adenom-Karzinom-Sequenz gibt es noch einen weiteren Pfad der Karzinogenese: die sogenannte serratierte Karzinogenese. Vorläuferläsionen sind hier die sogenannten SSA [15]. Die Adenome dieser relativ neu definierten Entität sind flach oder sessil und befinden sich meist im proximalen Kolon, während sie im Rektum kaum eine Rolle spielen [21, 22]. Da sie in der Koloskopie relativ schwierig zu erkennen sind, stellen sie eine wesentliche Ursache von Intervallkarzinomen dar [21]. Man nimmt an, dass vor Definition der SSA als eigene Entität ein großer Anteil fälschlicherweise als hyperplastischer Polyp diagnostiziert wurde [15].

Die Schlüsselmutation der serratierten Karzinogenese befindet sich im BRAF-Gen [15]. Charakteristisch ist zudem eine Hypermethylierung von CpG-Promotern [23]. Diese Hypermethylierung führt zu epigenetischen Genausfällen, häufig auch des MLH1-Gens [23]. Meist liegt somit eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vor (siehe unten) [15].

Neben der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz und der serratierten Karzinogenese gibt es noch einen Mischtyp, der molekulare Charakteristika beider Entstehungsmechanismen vereint. Vorläuferläsionen sind hier das traditionelle serratierte Adenom (TSA) oder villöse Adenome. Hier ist zuerst das KRAS-Gen mutiert mit sekundärer epigenetischer CpG-Promoter-Methylierung und Genausfällen. Dazu kommen Mutationen von APC und p53 vor. Es liegt entweder geringgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) oder Mikrosatellitenstabilität (MSS) vor. [15]

### Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Der MSI-Entstehungsweg ist seltener als CIN und tritt in ca. 15% der sporadischen KRK und in 90% der HNPCC auf [17, 19]. Mikrosatelliten-instabile KRK treten bevorzugt im proximalen Kolon auf [24] und haben eine bessere Prognose als Karzinome, die über den CIN-Weg entstehen [25]. Meistens entstehen KRK mit MSI über die serratierte Karzinogenese [23]. Der Großteil der KRK weist entweder MSI oder CIN, jedoch nicht beides auf [12].

Mikrosatelliten sind kleine, repetitive DNA-Sequenzen mit Längenpolymorphismus, die anfällig für Replikationsfehler sind [17]. MSI wird eine hohe Rate von Längenänderungen der Mikrosatelliten genannt [12]. Der Mikrosatellitenstatus wird in drei Gruppen eingeteilt: MSS ohne Instabilität, MSI-L mit weniger als 40% Instabilität und MSI-H, bei der mehr als 40% der Mikrosatelliten Instabilität zeigen [26].



Mikrosatelliten-instabile Tumoren tragen Fehler im Mismatch-Reparatur (MMR)-System, wodurch Mutationen und damit Längenänderungen der Mikrosatelliten nicht mehr korrigiert und somit begünstigt werden [12, 25]. Bei sporadischen KRK werden die Fehler im MMR-System meist durch MLH1-Promoter-Hypermethylierung verursacht, was zur Ausschaltung des MLH1-Genes (einem von vier MMR-Genen) führt [21, 25]. Diese Methylierung kann sporadisch vorkommen oder mit dem CpG-Insel-Methylator-Phenotype (CIMP) assoziiert sein [25]. Beim HNPCC liegt eine Keimbahnmutation im MMR-System vor [25, 27].

### 1.1.4 Vorsorge

Aufgrund der langsamen Entwicklung über mehrere Jahre (siehe Kap. 1.1.3), der oft asymptomatischen Präsentation früher Stadien (siehe Kap. 1.1.6) und der guten Prognose in frühen Stadien (siehe Kap. 1.1.7) kommt der Vorsorge und Früherkennung kolorektaler Karzinome eine wesentliche Bedeutung zu. Die Koloskopie ist dabei die effektivste Methode, um High-risk Adenome und Karzinome im Kolorektum zu identifizieren [28]. Personen ohne familiäre Belastung wird daher eine Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr empfohlen [29]. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zur Wirksamkeit flexibler Sigmoidoskopie zeigt eine Reduktion der Inzidenz kolorektaler Karzinome um 18% bzw. 28% und eine Reduktion der Mortalität um 32% bzw. 50% bei Intention-to-treat bzw. Per-Protokoll-Analysen [30]. Der tatsächliche Effekt der endoskopischen Vorsorge wird dabei womöglich noch unterschätzt aufgrund von Koloskopien, die in der Kontrollgruppe nicht primär zum Screening durchgeführt wurden [31]. So erhielten in einer Studie auch 46,5% der Teilnehmer der Kontrollgruppe während des Untersuchungszeitraumes eine Koloskopie oder Sigmoidoskopie [32].

Eine Alternative zum Screening mittels Koloskopie oder Sigmoidoskopie sind fäkale okkulte Bluttests (FOBT), mit denen eine Stuhlprobe auf das Vorhandensein von Hämoglobin untersucht wird [28]. Die beiden Haupttypen sind der Guajak-basierte fäkale okkulte Bluttest (gFOBT), welcher die Pseudoperoxidase-Aktivität von Hämoglobin nutzt und der immunchemische fäkale okkulte Bluttest (iFOBT) (auch fäkaler immunchemischer Test (FIT) genannt), bei dem Antikörper gegen den Globin-Anteil von humanem Hämoglobin oder dessen Abbauprodukten verwendet werden [28]. Im Vergleich zu traditionellen Guajak-basierten Tests sind FIT im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität überlegen [33]. Sie sind spezifisch für humanes Hämoglobin und folglich weniger anfällig für falsch-positive Testergebnisse aufgrund von Nahrungsbestandteilen wie rotem Fleisch. Vor dem Test ist daher keine Einschränkung der Ernährung notwendig [33, 34]. Bei sogenannten quantitativen FIT kann darüber hinaus ein Grenzwert für die Konzentration festgelegt werden, ab der das Ergebnis positiv ausfällt. So wird der Test an die spezifischen Rahmenbedingungen (z.B. lokale Verfügbarkeit der Koloskopie, Vortestwahrscheinlichkeit) angepasst. Dabei führt ein höherer Grenzwert zu geringerer Sensitivität bei höherer Spezifität. Umgekehrt wird mit einem niedrigen Grenzwert eine hohe Sensitivität bei allerdings

geringer Spezifität erreicht. Bei einem niedrigen Grenzwert werden somit zwar mehr Neoplasien entdeckt, jedoch auch mehr Patienten unnötig koloskopiert. [35]

Verglichen mit einem Screening mittels Koloskopie ist das Screening mittels FOBT weniger invasiv, sicherer und günstiger. Dazu sind diese Tests einfach anzuwenden und können sogar vom Patienten selbst zu Hause durchgeführt werden. Auf der anderen Seite sind FOBT nicht spezifisch für kolorektale Neoplasien. Jede Blutung im Kolorektum kann zu einem positiven FOBT führen. Daher muss jeder positive FOBT mit einer kompletten Koloskopie abgeklärt werden. [28] Ein weiterer Vorteil der Koloskopie ist, dass dabei detektierte Adenome und SSA direkt abgetragen werden können, während sie durch einen FOBT erst spät entdeckt werden. Ein FOBT wird daher zumeist jährlich durchgeführt, während eine Vorsorgekoloskopie nur einmal im 10-Jahres-Intervall erfolgt. [36]

### 1.1.5 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Rektumkarzinome können sich per continuitatem, lymphogen oder hämatogen ausbreiten. Per continuitatem können nach Infiltration aller Wandschichten und des perirektalen Fettgewebes weitere Strukturen des Beckens wie die Harnblase und der Uterus infiltriert werden. Regionale Lymphknotenmetastasen treten meist entlang der Arteria mesenteria inferior und ihrer Äste auf. Metastasierungen in entfernt liegende Lymphknoten (z.B. paraaortale Lymphknoten) werden als Fernmetastasen gewertet. Hämatogene Metastasierungen betreffen am häufigsten die Leber und die Lunge, wobei im Vergleich zum Kolonkarzinom beim Rektumkarzinom bevorzugt Lungenmetastasen auftreten. Des Weiteren sind Skelett-, Nebennieren- und Gehirnmastasen möglich. [5]

Maligne Mukosaveränderungen im Kolorektum ohne Infiltration der Submukosa metastasieren nicht lymphogen [37]. In westlichen Ländern und von der WHO werden sie daher als Adenome mit schwerer intraepithelialer Neoplasie bezeichnet. Diese Klassifikation wird jedoch nicht überall akzeptiert: Japanische Pathologen diagnostizieren auch in Fällen einer alleinigen Invasion der Mukosa ein Karzinom. [38, 39] Wir beziehen uns im Folgenden auf die Definition der WHO.

Die Stadieneinteilung des KRK erfolgt mittels TNM-Klassifikation (siehe Tab. 1.1). Basierend darauf erfolgt die Einteilung in die Stadien der UICC (siehe Tab. 1.2).

### 1.1.6 Symptome

Typische Symptome kolorektaler Karzinome sind abdominelle Schmerzen, rektale Blutabgänge, ungeplanter Gewichtsverlust, Müdigkeit, Anämie, und Stuhlveränderungen [41, 42]. Viele dieser Symptome sind, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, unspezifisch und können auch durch vielfältige andere, weniger gefährliche Ursachen ausgelöst werden [43]. Adenome und frühe Karzinomstadien sind häufig asymptomatisch [14, 37]. Daher wird ein KRK oft erst in späten Stadien mit weniger Therapieoptionen und schlechterer Prognose diagnostiziert [44].

T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muskularis propria
T3	Infiltration der Subserosa oder des sekundär retroperitonealen perikolischen oder perirektalen Fettgewebes
T4	Infiltration des viszerale Peritoneums oder anderer Organe
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionalem Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1.1: Die TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms. [40]

UICC-Stadium	TNM
I	T1/T2, N0, M0
II	T3/T4, N0, M0
III	jedes T, N1/N2, M0
IV	jedes T, jedes N, M1

Tabelle 1.2: DieUICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms. [40]

### 1.1.7 Prognose

Die 5-Jahresüberlebensrate kolorektaler Karzinome hat sich über die Jahre langsam aber kontinuierlich verbessert und liegt in Mitteleuropa inzwischen insgesamt bei über 60% [45]. Die konkrete Prognose hängt dabei stark vom Tumorstadium ab. So betrug bei zwischen 2001 und 2007 diagnostizierten Tumoren in den USA die 5-Jahreslebensrate 90,1%, wenn der Tumor im lokalisierten Stadium diagnostiziert wurde, 69,2% bei regionalen Lymphknotenmetastasen oder bei Infiltration benachbarter Organe und nur mehr 11,7% bei Vorliegen von Fernmetastasen [46]. Bei Frauen liegt die Überlebensrate dabei etwas höher als bei Männern [45]. Ebenso haben Tumoren, die über die serratierte Karzinogenese (siehe Kap. 1.1.3) entstehen, eine bessere Prognose als Malignome, die sich über die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln [15].

## 1.2 Kolorektale Polypen

### 1.2.1 Paris-Klassifikation und LST-Konzept

Die Paris-Klassifikation ist eine auf den gesamten Gastrointestinaltrakt anwendbare Systematik [37]. Sie teilt Frühneoplasien des Gastrointestinaltraktes nach ihrem makroskopischen Erscheinungsbild ein [37]. Unterschieden werden drei Typen, wobei der erhabene Typ I in zwei Unterkategorien und der flache Typ II in drei Subkategorien weiter unterteilt wird [37, 47]:

- Typ I: erhaben/polypoid
  - Typ Ip: gestielt (pedunculated)
  - Typ Is: sessil
- Typ II: flach
  - Typ IIa: flach erhaben
  - Typ IIb: komplett flach
  - Typ IIc: flach eingesunken
- Typ III: ulzeriert

Um zu kennzeichnen, dass es sich in der endoskopischen Beurteilung um eine oberflächliche Läsion (Invasion bis maximal in die Submukosa) handelt, kann eine “0“ vorangestellt werden (Typ 0-I, Typ 0-IIa usw.) [47, 48]. Die Morphologie der verschiedenen Typen ist in den Abbildungen 1.1, 1.2 und 1.3 skizziert. Auch Kombinationen unterschiedlicher Typen sind möglich. Beispielweise kennzeichnet der Typ IIa + IIc eine flach erhabene Läsion mit zentraler, flacher Einsenkung. [47]

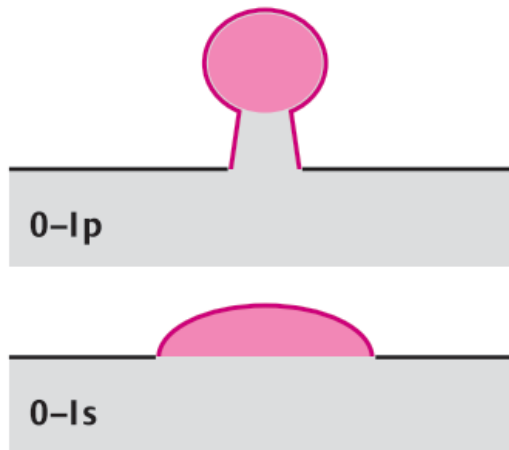


Abbildung 1.1: Typen 0-Is und 0-Ip nach der Paris-Klassifikation, Zeichnung aus [47]

Die Klassifikation suspekter Läsionen nach Paris ist von Bedeutung, da die verschiedenen Typen ein unterschiedliches Risiko für eine Submukosainvasion vorweisen. So

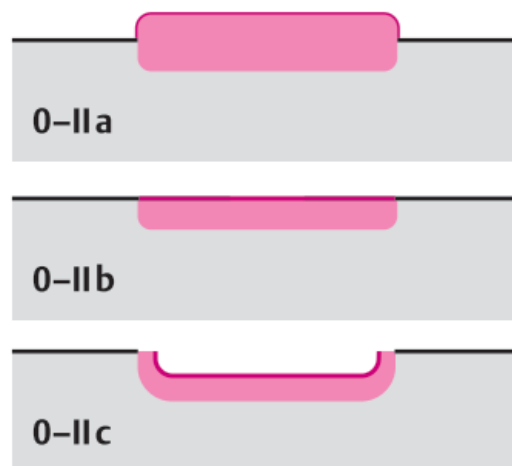


Abbildung 1.2: Typen 0-IIa, 0-IIb sowie 0-IIc nach der Paris-Klassifikation, Zeichnung aus [47]



Abbildung 1.3: Typ 0-III nach der Paris-Klassifikation, Zeichnung aus [47]

haben flach eingesunkene Läsionen (Paris IIc) unabhängig von ihrem meist geringen Durchmesser ein erhöhtes Risiko, invasiv zu wachsen und sich schnell zu einem Karzinom zu entwickeln. Erschwert wird die Situation dadurch, dass diese Läsionen endoskopisch oft schwer zu identifizieren sind [49, 50]. Die Häufigkeit der Subtypen der Paris-Klassifikation und ihre jeweilige Rate einer Submukosainvasionen ist in Tabelle 1.3 aufgetragen.

### LST-Konzept

Ergänzend zur Paris-Klassifikation können nicht-polypoide Prä- und Frühneoplasien (Typ II und Typ III der Paris-Klassifikation) im Kolorektum nach Kudo in kleine flache Adenome, eingesunkene Adenome und sogenannte Laterally Spreading Tumors (LST) eingeteilt werden [39]. Kleine flache Adenome sind ebene oder gering erhabene Läsionen mit einem Durchmesser von meist unter 10mm [39]. LST, auch als große flache Adenome bezeichnet, haben einen Durchmesser über 10mm und breiten sich zirkulär auf der Darmwand aus, wobei sie ganze Zirkumferenzen einnehmen können [37]. LST können weiter in granuläre (Laterally Spreading Tumor,

## 1 Theoretischer Hintergrund

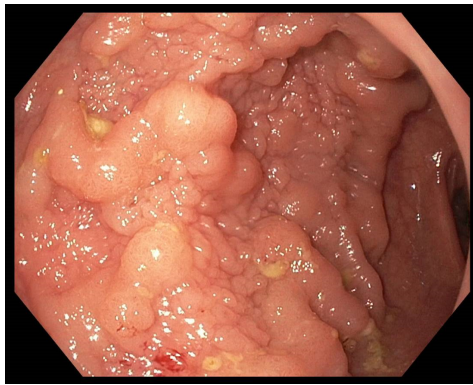
Paris-Klassifikation	relative Häufigkeit	Submukosainvasion
0-Ip	35%	5% (69/1303)
0-Is	15%	34% (185/540)
0-IIa	44%	4% (64/1604)
0-IIb	1%	0% (0/33)
0-IIc	5%	62% (123/200)
0-III	0%	- (0/0)

Tabelle 1.3: Relative Häufigkeiten der Subtypen der Paris-Klassifikation im Kolon sowie Rate an Submukosainvasionen. Kategorie IIc inklusive kombinierter Typen (IIc+IIa, IIa+IIc, IIs+IIa). Am häufigsten sind erhabene und flach erhabene Läsionen. Die höchste Rate an Submukosainvasionen findet sich in sessilen Polypen und in flach eingesunkenen Läsionen.  $n = 3680$ , Daten aus [48]

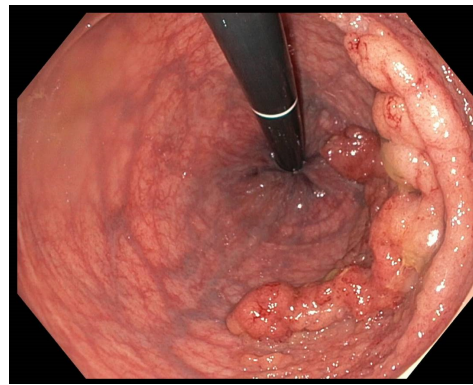
granular type (LST-G)) und nicht-granuläre (Laterally Spreading Tumor, nongranular type (LST-NG)) Läsionen unterteilt werden [39]. LST-G wiederum können vom homogenen Typ oder vom nodulär gemischten Typ sein, bei den LST-NG lassen sich Läsionen mit flachen und erhabenen Anteilen von Läsionen mit eingesenkten Anteilen unterscheiden [29]. Die Abbildungen 1.4 zeigen beispielhaft endoskopische Bilder von LST-G und LST-NG. Eingesunkene Läsionen sind nicht-polypoide Läsionen mit einer Einsenkung. Sie können einen erhöhten Rand aufweisen. Eingesunkene Frühkarzinome haben meist einen Durchmesser unter 20mm, fortgeschrittenen Karzinome sind meist größer als 20mm. [39] Mit dem LST-Konzept kann die Paris-Klassifikation somit zur erweiterten Paris-Klassifikation ergänzt werden (siehe Tabelle 1.4).

Innerhalb der oben beschriebenen Klassifikation weisen eingesunkene Läsionen das höchste Risiko für eine Submukosainvasion auf, gefolgt von den LST und polypoiden Läsionen [39]. Kleine flache Adenome tragen das geringste Risiko für das Vorliegen eines invasiven Karzinoms [39]. Setzt man das Karzinomrisiko allerdings in Relation zur Größe der Läsion, tragen LST im Vergleich zu eingesunkenen und polypösen Läsionen das geringste Risiko für ein invasives Karzinom [39]. LST können folglich zwar bösartig sein, wachsen jedoch weniger invasiv als man anhand ihres großen Durchmessers vermuten könnte [37, 39]. Innerhalb der LST weisen die LST-NG und die LST-G vom nodulär gemischten Typ ein höheres Malignitätsrisiko auf als LST-G vom homogenen Typ [39].

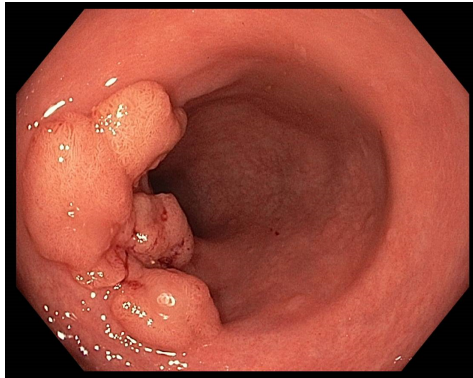
Es kann vermutet werden, dass kleine flache Adenome nach oben wachsen und polypös werden, horizontal wachsen und sich zu großen flachen Adenomen / LST entwickeln oder aber in die Tiefe wachsen und sich zu eingesunkenen Läsionen umwandeln [39, 50].



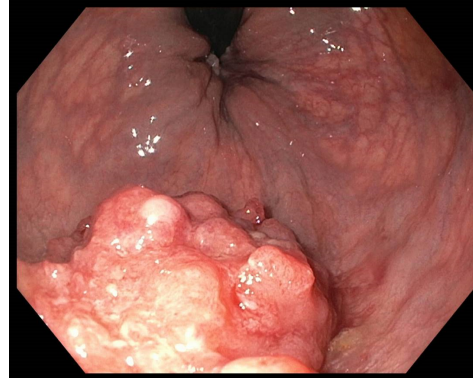
(a) Laterally Spreading Tumor, granular type (nodulär gemischt) im proximalen Rektum. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich eine HGIN.



(b) Laterally Spreading Tumor, granular type (nodulär gemischt) im distalen Rektum. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich eine HGIN.



(c) Laterally Spreading Tumor, nongranular type im mittleren Rektumdrittel (Rezidivpolyp). In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich eine HGIN.



(d) Laterally Spreading Tumor, nongranular type im distalen Rektum. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich ein Adeno-Ca. pT1 (sm3) G2 L1 V0.

Abbildung 1.4: Endoskopische Bilder von LST-G und LST-NG. Die Abbildungen entstammen dem Fundus des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und zeigen Läsionen, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden.

### 1.2.2 Narrow Band Imaging (NBI)

Narrow Band Imaging (NBI) benutzt digitale optische Methoden, mit denen das Gefäßmuster und die Mukosaoberfläche kolorektaler Läsionen endoskopisch besser visualisiert werden [51]. Dafür wird Licht mit zentralen Wellenlängen von 415 und 540 nm und geringer spektraler Breite (= "Narrow Band") verwendet, welches von Blut absorbiert und an der Mukosa gestreut wird [51]. So wird bei der Darstellung der Oberflächenstruktur der Mukosa und der Blutgefäße ein höherer Kontrast erreicht als es mit Weißlicht möglich ist [51, 52].

endoskopisches Erscheinungsbild	Paris-Klassifikation	Beschreibung
Polypoide Form	Ip	Gestielt ("pedunculated")
	Is	Sessil
Flache Läsion (<5mm Niveau- unterschied)	IIa	Flach mit leicht erhabenen Anteilen
	IIb	Flach im Schleimhautniveau
	IIc	Flach mit leicht eingesenkten Arealen
exulzerierte Läsion	III	Exulzerierte, exkavierte Läsion
Polypen > 10mm	LST-G	Homogener Typ
		Nodulär gemischter Typ → Paris IIx + Is
	LST-NG	Mit flachen und erhabenen Anteilen
		Mit eingesenkten Anteilen

Tabelle 1.4: Erweiterte Paris-Klassifikation. Es sind auch Kombinationen zwischen den einzelnen Typen möglich, z.B. Typ IIa + IIc (flache Läsion mit geringer Erhabenheit und zentral eingesenktem Anteil), Tabelle aus [29]

NBI wurde im Jahre 1999 entwickelt und in der Folgezeit weiter verbessert [53]. Dabei wurden verschiedene Klassifikationen (Sano, Hiroshima, Showa, Jikei) entwickelt, welche kolorektale Läsionen mittels NBI einteilen [53]. Die heute am häufigsten und auch in dieser Arbeit verwendeten Systeme sind die NICE Classification aus dem Jahr 2009 und die JNET Classification, welche 2014 vorgeschlagen wurde [53]. Die NICE Classification teilt kolorektale Tumoren anhand ihrer Farbe, Gefäß- und Oberflächenstruktur in drei Typen (Typ 1, Typ 2, Typ 3) ein [53]. Dabei entsprechen hyperplastische Polypen Typ 1, Adenome Typ 2 und Karzinome Typ 3 [29]. Die JNET Classification hingegen berücksichtigt Gefäßmuster und Oberflächenstruktur und teilt Läsionen in vier Typen (Typ 1, Typ 2A, Typ 2B, Typ 3) ein [53]. Dabei entsprechen hyperplastische Läsionen und sessile seratierte Polypen Typ 1, low-grade intraepitheliale Neoplasie (LGIN) Typ 2A, high-grade intraepitheliale Neoplasie (HGIN) und Karzinome mit oberflächlicher Submukosainvasion Typ 2B und Karzinome mit tiefer Submukosainvasion Typ 3 [53]. Die Klassifikationskriterien und die wahrscheinlichste Histologie für die NICE- und die JNET Classification sind in Tab. 1.5 bzw. Tab. 1.6 aufgeführt. Die Abbildungen 1.5 zeigen beispielhaft mittels virtueller Chromoendoskopie dargestellte Polypen zu den jeweiligen Typen nach NICE und JNET.

Es konnte gezeigt werden, dass mittels NBI und im Speziellen bei Nutzung der NICE- und der JNET Classification eine gute Vorhersage der Tiefeninvasion kolorektaler Läsionen möglich ist. Insbesondere ist so eine gute Vorhersage möglich, ob ein Adenom oder ein Karzinom mit oberflächlicher Submukosainvasion vorliegt, welches potentiell endoskopisch kurativ behandelt werden kann, oder ob ein Karzinom mit tiefer Submukosainvasion vorliegt, bei welchem ein chirurgischer Eingriff notwendig



	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Farbe	Heller als oder ähnlich wie Umgebungsmukosa	Brauner (dunkler) als Umgebungsmukosa	Braun bis dunkelbraun im Vergleich zur Umgebungsmukosa, manchmal fleckförmige weißliche Areale
Gefäße	Keine Gefäße oder spärliches Netzwerk, kein Muster erkennbar	Dickere braune Gefäße umgeben hellere Bereiche	Areale unterbrochener oder fehlender Gefäße
Oberflächenmuster	Dunkle oder weiße Flecken gleicher Größe, homogenes Fehlen eines Musters	Ovale, tubuläre oder verzweigte weiße Strukturen, umgeben von braunen Gefäßen	Amorphes oder fehlendes Oberflächenmuster
wahrscheinliche Histologie	hyperplastischer Polyp	Adenom	Karzinom

Tabelle 1.5: Kriterien und wahrscheinliche Histologie der NICE Classification, Tabelle aus [29]

ist. [52, 54, 55]

### 1.2.3 Übersicht über die Abtragungsmöglichkeiten kolorektaler Polypen

Grundsätzlich ist bei allen Polypen eine vollständige Entfernung im Gesunden mit anschließender histologischer Aufarbeitung anzustreben. Dafür stehen je nach Größe und Art des Polypen unterschiedliche Methoden zur Verfügung: Die „cold snare“ (Polypektomieschlinge zur Kaltabtragung) entfernt den Polypen ohne Einsatz von Hochfrequenzstrom. Die „hot snare“ (Diathermieschlinge) hingegen nutzt Hochfrequenzstrom zur Polypenabtragung. Daneben gibt es noch die Möglichkeit zur Abtragung mittels Polypektomiezeange. Mit der „cold snare“ werden insbesondere sessile oder flache Läsionen bis zu einer Größe von 10mm abgetragen. Bis zu einer Größe von 5mm kann alternativ auch eine Zangenpolypektomie durchgeführt werden. Die „hot snare“ wird insbesondere für gestielte Polypen ab 10mm Größe sowie für mittelgroße (10-20mm) sessile oder flache Polypen genutzt. [29]

Für sessile oder flache Polypen mit Verdacht auf eine oberflächliche Submukosainfiltration oder einer Größe > 20 mm stehen die technisch anspruchsvolleren Interventionen der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und der endoskopischen

	Typ 1	Typ 2a	Typ 2b	Typ 3
Gefäßmuster	Unsichtbar	Reguläres Kaliber; Reguläre Verteilung (netzförmig/ Spiralmuster)	Variables Kaiber; Irreguläre Verteilung	Gefäßfreie Areale; Unterbrechung dicker Gefäße
Oberflächenmuster	Regulär dunkle oder weiße Flecken; gleich bzw. ähnlich wie normale Umgebungsmukosa	Regulär (tubulär/ verzweigt/ papillär)	Irregulär oder obskur	Amorphe Areale
wahrscheinlichste Histologie	Hyperplastischer Polyp bzw. sessiler serratierter Polyp	Geringgradige ("low grade") intramukosale Neoplasie	Hochgradige ("high grade") intramukosale Neoplasie bzw. oberflächliches submukosales invasives Karzinom	Tief submukosales invasives Karzinom

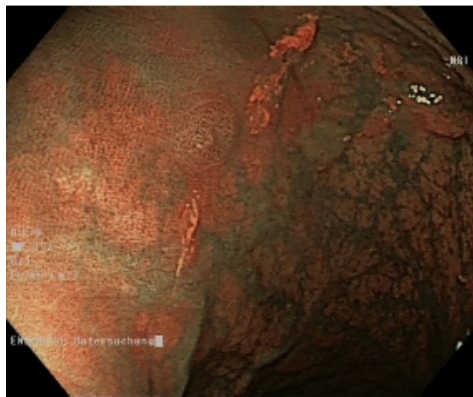
Tabelle 1.6: Kriterien und wahrscheinliche Histologie der JNET Classification, Tabelle aus [29]

Submukosadisektion (ESD) zur Verfügung. Mit der endoskopische Mukosaresektion (EMR) können dabei Polypen bis 25mm Größe en bloc entfernt werden, bei größeren Polypen ist noch eine Entfernung in mehreren Stücken (Piecemeal-EMR) möglich. [29]

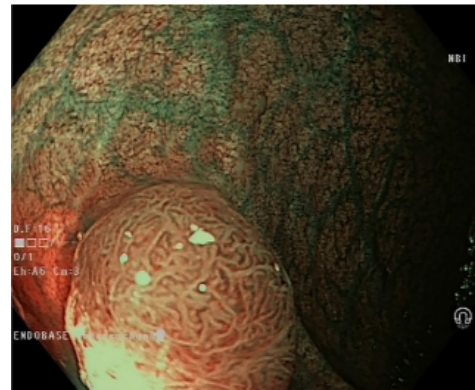
Besteht der Verdacht auf eine tiefe Submukosainfiltration, ist eine chirurgische Resektion indiziert [29].

#### 1.2.4 EMR vs. ESD

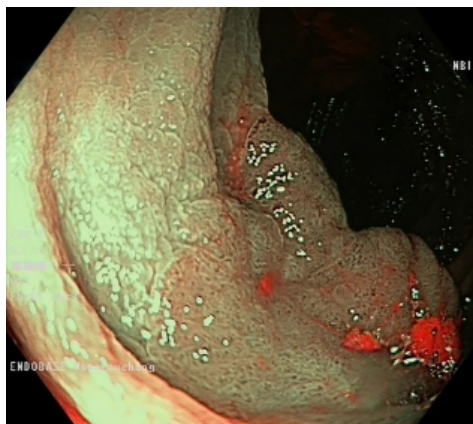
Sowohl die EMR als auch die ESD sind minimalinvasive, endoskopische Verfahren zur Entfernung benignen und früher maligner Läsionen im Gastrointestinaltrakt [56].



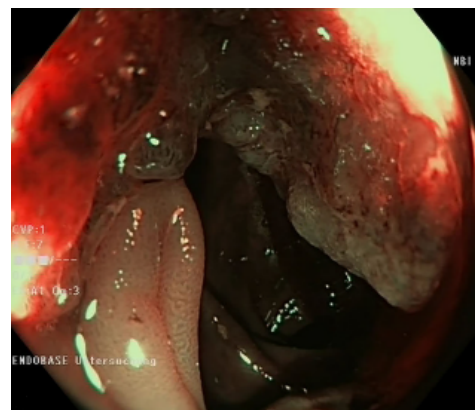
(a) NICE Typ 1 / JNET Typ 1



(b) NICE Typ 2 / JNET Typ 2a



(c) NICE Typ 2 / JNET Typ 2b



(d) NICE Typ 3 / JNET Typ 3

Abbildung 1.5: Mittels virtueller Chromoendoskopie dargestellte Polypen NICE / JNET Typ 1-3. Abbildungen aus [29]

### EMR

Die EMR wurde entwickelt, um sessile oder flache Neoplasien des Gastrointestinaltraktes zu entfernen, die auf Mucosa und Submucosa beschränkt sind [56]. Sie ist die Standardmethode zur Entfernung benigner kolorektaler Polypen [1]. Die EMR ist ein sicheres, schnelles und kosteneffektives Verfahren und kann darüber hinaus relativ schnell erlernt werden [57]. Über 90% der Patienten können ambulant behandelt respektive am Aufnahmetag entlassen werden [58].

Ein wesentlicher Nachteil der EMR ist, dass sich größere Läsionen mit einem Durchmesser über 20mm meist nur in mehreren Stücken entfernen lassen (Piecemeal-EMR) [57]. Dies erschwert die histopathologische Beurteilung, insbesondere kann keine sichere Aussage über eine Entfernung im Gesunden (R0-Resektion) getroffen werden [57]. Diese ist im Falle eines Frühkarzinoms jedoch Voraussetzung für eine kurative Behandlung [57]. Zusätzlich ist bei Piecemeal-EMR auch eine erhöhte

Rezidivrate zu verzeichnen: 3-6 Monate nach Piecemeal-EMR können in 16-32% der Fälle Rezidivadenome nachgewiesen werden [59, 60]. Handelt es sich um benigne Läsionen, stellen diese Rezidive jedoch kein wesentliches Problem dar, da sie während einer Kontrollkoloskopie abgetragen werden können. Auf diese Weise kann im Falle einer initial erfolgreichen EMR ohne Vorliegen einer Submukosainvasion, die eine chirurgische Nachresektion erforderlich gemacht hätte, in 98% der Fälle eine Adenomfreiheit nach 16 Monaten erreicht werden [59].

### ESD

Die ESD wurde ursprünglich in Japan für die Behandlung von Frühkarzinomen im Magen entwickelt [61]. Während sie in Japan bereits zu einer Standardmethode geworden ist [62], ist in der westlichen Welt ihr Stellenwert in der Behandlung kolorektaler Neoplasien noch nicht klar definiert und es mangelt noch an Erfahrung [63].

Mit der ESD können auch größere Läsionen  $>20\text{mm}$  in einem Stück (en bloc) reseziert werden [57, 61]. Das Präparat kann im Folgenden histopathologisch aufgearbeitet und im Falle eines Karzinomnachweises nach onkologischen Kriterien beurteilt werden [57]. Insbesondere können im Gegensatz zur Piecemeal-EMR die horizontalen und vertikalen Resektionsränder beurteilt werden [57]. Abb. 1.6 zeigt ein auf Kork aufgespanntes ESD-Präparat eines suspekten Polypen. Frühkarzinome mit einer Submukosainvasionstiefe  $<1000\mu\text{m}$  ohne lymphovaskuläre Invasion metastasieren sehr selten in Lymphknoten [64]. Diese Läsionen gelten bei ebenfalls fehlender Venen- (V0) und guter bis mäßiggradiger Differenzierung ( $G\leq 2$ ) und fehlendem Tumor Budding (Tumor Budding größer als 1 „kann“ als high-risk gewertet werden [1]) als low-risk-Läsionen [1, 61]. In diesen Fällen wird die endoskopische Therapie als kurativ gewertet, sofern eine R0-Resektion vorliegt [1, 57]. Da eine R0-Resektion bei Piecemeal-EMR histopathologisch nicht bestätigt werden kann, ist die ESD der EMR bei Läsionen  $>20\text{mm}$ , bei denen der Verdacht auf ein Karzinom mit oberflächlicher Submukosainvasion (Invasionstiefe  $<1000\mu\text{m}$ ) vorliegt, überlegen [57]. Umgekehrt ist bei einem hohen Risiko für Lymphknotenmetastasen („high-risk-Läsion“) die chirurgische Entfernung gegenüber der ESD vorzuziehen, da bei der ESD, anders als bei der chirurgischen Entfernung kolorektaler Neoplasien, keine lokalen Lymphknoten mitentfernt werden [1, 65]. Ein weiterer Vorteil der ESD gegenüber der EMR ist das deutlich seltenere ( $\leq 3\%$ ) Auftreten von Lokalrezidiven [57, 66].

Auf der anderen Seite geht die ESD im Vergleich zur EMR mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher [67, 68]. Zusätzlich ist die ESD technisch anspruchsvoller und zeitaufwendiger [67, 69]. Dabei ist der Erfolg der ESD von der Erfahrung des Endoskopikers abhängig, wobei die Raten für En-bloc- und R0-Resektion mit der Anzahl der durchgeführten Eingriffe ansteigen, während sich die durchschnittliche Operationsdauer verringert [63, 70].

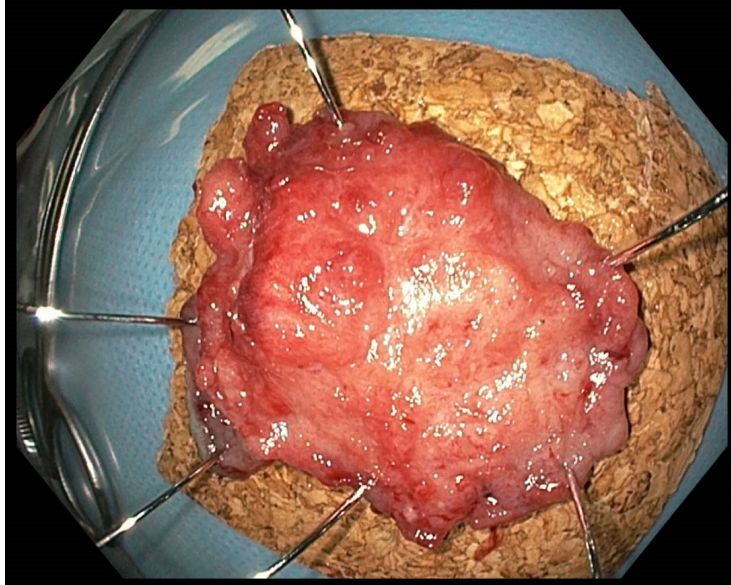


Abbildung 1.6: Auf Kork aufgespanntes ESD-Präparat suspekten Polypen (LST-NG). In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich ein Adeno-Ca. G2 pT1 (sm3) L1 V0 R1. Die Abbildung entstammt dem Fundus des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und zeigt eine Läsion, welche in dieser Arbeit ausgewertet wurde.

Da die EMR für den Großteil der kolorektalen Neoplasien eine sichere und effektive Technik darstellt und die ESD im Vergleich zeitintensiver und komplikationsreicher sowie technisch anspruchsvoller ist, ist es von großer Bedeutung, klare Kriterien für die Indikation der ESD zu definieren, um diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen die ESD einen therapeutischen Nutzen im Vergleich zur EMR hat [57].

## 2 Zielsetzung

In dieser Studie sollen die Erfolgsraten der endoskopischen Submukosadisektion im Rektum am Ordensklinikum Linz Elisabethinen, am Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern sowie am Kepler Universitätsklinikum am Beispiel eines definierten Endoskopikers ermittelt werden. Die Hauptzielgrößen sind dabei die Raten von En-bloc-Resektion und Entfernung im Gesunden. Zusätzlich soll die Häufigkeit und Schwere von Komplikationen und die Eingriffsdauer bestimmt und ermittelt werden, ob im Anschluss ein Rezidiv auftrat und ob trotz ESD ein anschließendes operatives Eingreifen zur Tumorentfernung notwendig war. Schließlich soll ermittelt werden, ob wie in anderen Studien eine Lernkurve bezüglich Erfolgsraten, Komplikationen und Eingriffsdauer zu beobachten ist und falls ja, nach wie vielen Eingriffen dieses Endoskopikers die Qualität der Eingriffe ansteigt. Die Ergebnisse sollen schließlich durch einen Vergleich mit Studien anderer Zentren eingeordnet werden. So soll ein Beitrag zur weiteren Etablierung und Qualitätssicherung dieser relativ neuen Technik an den Linzer Krankenhäusern geleistet werden.

## **3 Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.12.2010 bis zum 29.02.2020 an einem der beiden Ordenskliniken oder im Zeitraum von 01.03.2020 bis zum 21.05.2021 am Kepler Universitätsklinikum mit einer ESD von dem definierten Endoskopiker behandelt wurden. Dabei handelt es sich um insgesamt 102 Patienten: 81 Patienten am Ordensklinikum und 21 Patienten am Kepler Universitätsklinikum.

### **3.2 Datenerfassung**

Zur Datenerfassung wurden elektronisch gespeicherte Arztbriefe, Endoskopieprotokolle, Endoskopiebefunde, Befunde bildgebender Verfahren, Befunde der Pathologie sowie Tumorboardprotokolle ausgewertet. Dabei wurden bis zum 21.05.2021 dokumentierte Daten verwendet. Ein positives Votum vom 09.06.2021 der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz liegt vor. Die Datenerfassung erfolgte mittels dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel. Tabelle 3.1 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Parameter.

### 3 Methodik

Patientencharakteristika	Alter Geschlecht Krankenhaus Nummer der ESD am Rektum Nummer der ESD insgesamt
Präinterventionelle Diagnostik	Lokalisation Erweiterte Paris-Klassifikation <sup>1</sup> NBI (NICE bzw. JNET-Klassifikation) <sup>1</sup> Malignitätsverdacht in der Endoskopie <sup>1</sup> Präinterventionelle Risikoabschätzung <sup>1</sup> Rezidivpolyp präinterventionell Endosonographie durchgeführt
Eingriffsbezogene Parameter	En-bloc-Resektion Entfernung im Gesunden Komplikationen Eingriffszeit
Histologische Charakterisierung der Läsion	Art der Läsion Größe der Läsion Tiefe der Submukosainvasion <sup>2</sup> Grading <sup>3</sup> Tumor budding <sup>2</sup> Lymphgefäßinvasion <sup>3</sup> Veneninvasion <sup>3</sup> Perineuralscheideninvasion <sup>3</sup>
Weiterbehandlung	ESD onkologisch kurativ <sup>3</sup> OP empfohlen <sup>4</sup> OP erfolgt <sup>5</sup>
Nachbeobachtung	Follow-up durchgeführt <sup>6</sup> Rezidiv bei Follow-up entdeckt Nach Follow-up bekannt gewordenes Rezidiv

<sup>1</sup> nicht für neuroendokrine Tumoren

<sup>2</sup> nur für T1-Adenokarzinomen

<sup>3</sup> nur für Adenokarzinome und neuroendokrine Tumoren

<sup>4</sup> falls ESD onkologisch nicht kurativ

<sup>5</sup> falls OP empfohlen

<sup>6</sup> falls keine OP durchgeführt wurde

Tabelle 3.1: Im Rahmen der Studie erhobene Parameter

#### Erklärungen zu einzelnen Parametern

##### Nummer der ESD insgesamt

Die Nummer der ESD insgesamt beschreibt, die wievielte ESD des Endoskopikers inklusive ESD an anderen Lokalisationen des Gastrointestinaltraktes dieser Eingriff



war.

### **Nummer der ESD am Rektum**

Die Nummer der ESD am Rektum beschreibt, die wievielte ESD des Endoskopikers am Rektum der Eingriff war.

### **erweiterte Paris-Klassifikation**

Die Läsionen wurden nach dem Endoskopiebefund anhand der erweiterten Paris-Klassifikation (siehe Tab. 1.4) eingeteilt. Die Kategorien Ip, IIa, IIb und LST-G homogener Typ wurden als niedriges Risiko, die Kategorien Is, IIc, III, LST-G nodulär gemischter Typ und LST-NG als hohes Risiko gewertet.

### **NBI (NICE- bzw. JNET-Klassifikation)**

Die Endoskopiebefunde wurden nach einer Einteilung anhand der NICE- oder der JNET-Klassifikation abgesucht. NICE 1, NICE 2, JNET 1 und JNET 2A wurden als niedriges Risiko, NICE 3, JNET 2B sowie JNET 3 als hohes Risiko gewertet.

### **Präinterventionelle Risikoabschätzung**

Die Läsionen wurden in die Kategorien hohes Risiko, niedriges Risiko und unbestimmtes Risiko eingeteilt. Zweck dieser Einteilung war es zu untersuchen, ob die nach dieser Einteilung mit niedrigem Risiko bewerteten Läsionen alternativ auch mittels EMR behandelt werden könnten. Dafür wurde die erweiterte Paris-Klassifikation, die NBI-Beurteilung sowie ein eventuell unabhängig davon in den präinterventionellen endoskopischen Befunden geäußerter Malignitätsverdacht herangezogen. Ein Hochrisiko-Kriterium führte zur Einordnung als Hochrisiko-Läsion. Eine Läsion galt als Niedrigrisiko-Läsion, wenn die erweiterte Paris-Klassifikation und die NBI-Beurteilung von niedrigem Risiko waren. Auch wenn im Befund nur die erweiterte Paris-Klassifikation oder die NBI-Beurteilung angegeben wurde und diese von niedrigem Risiko war, wurde die Läsion als Niedrigrisiko-Läsion gewertet. Konnte aus den Befunden weder die erweiterte Paris-Klassifikation, noch die NBI-Beurteilung ausgelesen werden, blieb das Risiko unbestimmt.

### **Entfernung im Gesunden**

Voraussetzung für eine Entfernung im Gesunden war eine En-bloc-Resektion. Lag ein Karzinom vor, war das Kriterium für eine Entfernung im Gesunden eine histologisch bestätigte R0-Resektion. Im Falle eines Adenoms galt die Läsion zusätzlich dann als im Gesunden entfernt, wenn die Randzone histologisch nicht beurteilbar war, beispielsweise aufgrund von Verkochungsartefakten, der Endoskopiker aber im Endoskopiebefund eine Entfernung im makroskopisch Gesunden vermerkt hatte.

### **Komplikationen**

Es wurden Blutungen, Perforationen und sonstige Komplikationen unterschieden.

### 3 Methodik

Zusätzlich wurde eine Einteilung in minor- und major-Komplikationen vorgenommen. Eine Komplikation galt als major-Komplikation, wenn eine stationäre Wiederaufnahme nach Entlassung oder eine Re-Endoskopie mit Blutstillung oder Klipp einer Perforation notwendig wurde. Auch eine Operation infolge einer Blutung oder Perforation führte ebenso wie die Gabe von Blutkonserven oder eine Katheterembolisation zur Einstufung als major-Komplikation.

#### **Dauer des Eingriffes**

Als Eingriffsdauer wurde die Zeit aus dem Endoskopieprotokoll herangezogen. Dies ist die „Pflegezeit“, also die Zeit, die sich der Patient im Endoskopiesaal befand.

#### **Größe der Läsion**

Als Größe der Läsion wurde die von der Pathologie gemessene Präparatgröße verwendet. In den Fällen, in denen diese fehlte, beispielsweise wenn das Präparat bei nicht erfolgreicher En-bloc-Resektion in mehreren Stücken vorlag, wurde auf die Größeneinschätzung des Endoskopikers zurückgegriffen.

#### **ESD onkologisch kurativ**

Lag ein Karzinom oder ein neuroendokriner Tumor (NET) vor, galt die ESD wie in Abschnitt 1.2.4 beschrieben als onkologisch kurativ, wenn eine R0-Resektion erreicht wurde und gleichzeitig keine Venen- oder Lymphgefäßinvasion und eine gute bis mäßiggradige Differenzierung ( $G \leq 2$ ) vorlag. Im Falle eines Karzinoms musste zusätzlich die Invasionstiefe in die Submukosa  $< 1000 \mu\text{m}$  sein und kein high grade Tumorzellbudding beschrieben sein.

## 3.3 Statistik

Um eine mögliche Lernkurve bei den Ergebnissen zu identifizieren, wurden die Patienten chronologisch nach ihrem Eingriffsdatum in vier Kohorten eingeteilt. Die ersten drei Kohorten umfassen jeweils 27 Patienten. Diese insgesamt 81 Patienten wurden an den Ordenskliniken Linz Elisabethinen und Linz Barmherzige Schwestern behandelt. Die letzten 21 Patienten wurden am Kepler Universitätsklinikum behandelt und bilden die vierte Kohorte.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test auf Normalverteilung (Fehler 1. Art = 10%) und im Falle einer Normalverteilung mit dem Levene-Test auf Heteroskedastizität (Fehler 1. Art = 5%) überprüft. Da in keinem Fall sowohl Normalverteilung als auch Heteroskedastizität vorlag, wurden alle Kohortenvergleiche kontinuierlicher Variablen ebenso wie Kohortenvergleiche ordinalskaliertter Variablen mit einer nicht-parametrischen Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Nemenyi-Test) durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test (exakt oder mit Monte-Carlo-Simulation unter Bestimmung der korrigierten Residuen) durchgeführt.

Der Einfluss der Variablen Nummer der ESD am Rektum, Nummer der ESD insgesamt, Alter, Eingriffszeit, Grading, Krankenhaus auf eine En-bloc-Resektion und eine Entfernung im Gesunden wurde mittels logistischen Regressionsanalysen (Multivariates Modell und Schrittweises Modell (=Vorwärts-LR) mit Likelihood-Quotienten) untersucht.

Es erfolgte keine Adjustierung des Alphafehlerniveaus für multiples Testen. Somit sind sämtliche statistischen Aussagen rein deskriptiv. Die statistischen Analysen wurden mit der open-source Statistiksoftware R, Version 4.0.5 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

Der Einfluss der präinterventionellen Risikoabschätzung auf das Vorliegen eines Karzinoms sowie der Einfluss einer Rezidivläsion auf die Rate an En-bloc-Resektionen und im Gesunden entfernter Läsionen wurde mittels des Chi-Quadrat Test untersucht. Diese Berechnungen erfolgten mittels Microsoft Excel.

Für die statistische Auswertung wurde auf die Beratung von Herrn Dr. Wolfgang Schimetta zurückgegriffen. Für die Unterstützung bedanke ich mich herzlich.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Geschlecht

Insgesamt wurden im Erfassungszeitraum 102 Patienten mit einer Endoskopischen Submukosadisektion von dem bestimmten Endoskopiker behandelt. Davon waren 60 (58,8%) männlich und 42 (41,2%) weiblich. In der statistischen Analyse hing das Geschlecht nicht signifikant von der Kohorte ab ( $p=0,826$ ).

#### 4.1.2 Krankenhaus

Von den 102 Patienten wurden die ersten 56 im Ordensklinikum Linz Elisabethinen, die mittleren 25 im Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und die letzten 21 im Kepler Universitätsklinikum behandelt.

#### 4.1.3 Patientenalter

Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,3 Jahre ( $\sigma = 11,6$ ). In der statistischen Analyse hatte die Kohorte einen signifikanten Einfluss auf das Alter der Patienten ( $p = 0,013$ ). Tabelle 4.1 zeigt das Durchschnittsalter in Abhängigkeit der Kohorte.

Kohorte	Durchschnittsalter in Jahren	Standardabweichung in Jahren
1	70,9	9,5
2	68,5	10,6
3	63,4	13,4
4	61,1	10,2
Gesamt	66,3	11,6

Tabelle 4.1: Durchschnittsalter der Patienten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Das durchschnittliche Alter der Patienten nimmt mit jeder Kohorte ab.

Das durchschnittliche Alter der Patienten nimmt mit jeder Kohorte ab. So war der Altersdurchschnitt in der 4. Kohorte mit 61,1 Jahren ( $\sigma = 10,2$ ) am niedrigsten, während er in der 1. Kohorte mit 70,9 Jahren ( $\sigma = 9,5$ ) am höchsten war. Um die verantwortlichen Kohorten für den statistisch signifikanten Altersunterschied

zu identifizieren, wurden Post-Hoc-Vergleiche jeweils zweier Kohorten durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied lediglich zwischen der 1. und der 4. Kohorte ( $p=0,029$ ).

## 4.2 Präinterventionell bekannte Parameter

### 4.2.1 Lokalisation der Läsion

Von den 102 Läsionen befanden sich 13 (12,9%) im proximalen, 31 (30,7%) im mittleren und 57 (56,4%) im distalen Rektum. In einem Fall war aus den Patientenakten keine Angabe erhebbar. Die Lokalisation der Tumoren stand in keiner signifikanten Abhängigkeit von der Kohorte ( $p=0,653$ ).

### 4.2.2 präinterventionelle Risikoabschätzung

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, wurden die Läsionen präinterventionell in low-risk- und high-risk-Läsionen eingeteilt. In 9 (8,8%) Fällen war diese Einteilung nicht zielführend, da bereits präinterventionell der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor (NET) gestellt wurde oder es sich um eine Nachresektion ohne Tumorrest handelte. In weiteren 7 (6,9%) Fällen war in den Patientenakten keine Information vermerkt. Von den verbliebenen 86 (84,3%) Fällen wurden präinterventionell 19 (22,1%) als low-risk-Läsion und die restlichen 67 (77,9%) als high-risk-Läsion klassifiziert.

### 4.2.3 präinterventionell Endosonographie durchgeführt

In 48 (47,1%) der Fälle wurde präinterventionell eine Endosonographie zur Abschätzung einer Lymphknoteninfiltration durchgeführt. In keinem Fall ergab sich ein eindeutiger Hinweis auf eine maligne Lymphadenopathie.

### 4.2.4 Rezidivpolyp

In 17 behandelten Fällen (17,0%) handelte es sich um einen Rezidivpolypen nach vorher erfolgter Polypenabtragung mittels Schlinge oder EMR. In 83 Fällen (83,0%) handelte es sich nicht um ein Rezidiv. In den restlichen 2 Fällen wurde die ESD als Nachresektion durchgeführt, wobei in beiden Fällen histologisch kein Tumorrest im Nachresektat vorlag. Ob die behandelte Läsion ein Rezidivpolyp war, hing nicht signifikant von der Kohorte ab ( $p=0,853$ ).

### 4.3 Eingriffsbezogene Parameter

#### 4.3.1 Rate an En-bloc-Resektionen

##### Ergebnisse

Von 102 Eingriffen konnte in 80 Fällen (78,4%) eine En-bloc-Resektion erreicht werden. Die Raten an En-bloc-Resektionen in den einzelnen Kohorten und ihre jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 4.2 aufgelistet und in Abbildung 4.1 aufgetragen.

Kohorte	En-Bloc-Resektionsrate	95%-Konfidenzintervall in %
1	74,1% (20/27)	[53,7 - 88,9]
2	74,1% (20/27)	[53,7 - 88,9]
3	85,2% (23/27)	[66,3 - 95,8]
4	81,0% (17/21)	[58,1 - 94,6]
Gesamt	78,4% (80/102)	[69,2 - 86,0]

Tabelle 4.2: Raten der En-bloc-Resektion in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Die Rate an En-bloc-Resektionen ist in den ersten beiden Kohorten am niedrigsten, während in der dritten Kohorte am häufigsten eine En-bloc-Resektion erreicht wurde.

##### Einfluss des Parameters Rezidivpolyp [ja/nein]

Da das Vorliegen eines Rezidivs durch Narbenbildung den Eingriff erschweren kann, haben wir untersucht, ob das Vorliegen einer Rezidivläsion (siehe Kapitel 4.2.4) einen Einfluss auf die Rate von En-bloc-Resektionen hat. Tabelle 4.3 zeigt die Anzahl gelungener und nicht gelungener En-bloc-Resektionen in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Rezidivpolypen.

	Nicht-Rezidivpolypen	Rezidivpolypen	Gesamt
En-bloc-Resektion	66/83 (=79,5%)	12/17 (=70,6%)	78/100 (=78,0%)
keine En-bloc-Resektion	17/83 (=20,5%)	5/17 (=29,4%)	22/100 (=22,0%)

Tabelle 4.3: Anzahl der en bloc und nicht en bloc entfernten Läsionen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Rezidivläsion. Rezidivpolypen wurden seltener en bloc entfernt als Nicht-Rezidivpolypen, allerdings ist dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ( $p=0,418$ ).

Unsere Daten zeigen einen statistisch nicht-signifikanten ( $p=0,418$ ) Trend von Rezidivpolypen hin zu einer niedrigeren En-bloc-Resektionsrate.

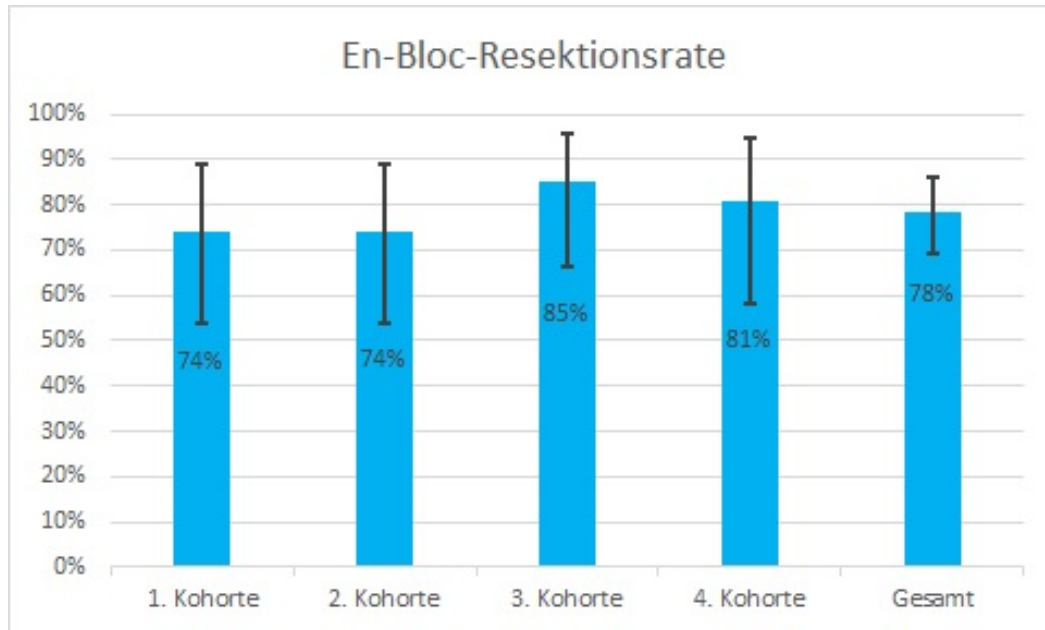


Abbildung 4.1: Raten für En-bloc-Resektion in den einzelnen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Vertikal um die En-bloc-Resektionsraten sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle eingezeichnet.

#### Kohortenvergleich

Es zeigt sich eine höhere En-bloc-Resektionsrate in den Kohorten drei und vier verglichen mit den ersten beiden Kohorten. Dennoch hängt die Rate der En-bloc-Resektionen nicht signifikant von der Kohorte ab ( $p=0,737$ ). Eine signifikante Lernkurve konnte somit im Kohortenvergleich nicht beobachtet werden.

#### Regressionsanalysen

Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden potentielle Einflussfaktoren auf die En-bloc-Resektionsrate untersucht. In einem ersten multivariablen Modell wurden die Nummer der ESD insgesamt und die Nummer der ESD am Rektum a-priori als unabhängige Variablen definiert. In diesem Modell konnte keine signifikante Abhängigkeit des Erfolgs einer En-bloc-Resektion von der Erfahrung des Endoskopikers beschrieben werden ( $p = 0,866$  für Nummer der ESD insgesamt,  $p = 0,966$  für Nummer der ESD am Rektum).

Des weiteren wurde eine schrittweise Regression ("vorwärts logistische Regression") durchgeführt. Dabei wurde mit allen univariat statistisch auffälligen Variablen (Nummer der ESD insgesamt, Nummer der ESD am Rektum, Patientenalter, Eingriffszeit, Grading (im Falle eines Adeno-Karzinoms), im Gesunden entfernt, Krankenhaus) als

## 4 Ergebnisse

unabhängige Variablen und potentielle Einflussfaktoren begonnen. Es wurden dann jedoch nur diejenigen Variablen aufgenommen, die zu einer statistisch auffälligen Vorhersageverbesserung geführt haben. In diesem Modell wurden nur vollständige Datensätze aufgenommen. Da unter anderem das Grading als potentieller Einflussfaktor berücksichtigt wurde und dies in diesem Modell nur für Adenokarzinome definiert war, berücksichtigt diese Regression auch nur diese Subgruppe. Auf diese Weise entstand ein univariates Modell mit der Eingriffszeit als einziger unabhängiger Variable ( $p = 0,008$ ), wobei der Regressionskoeffizient für die Eingriffszeit negativ war.

### Zusammenfassung

Abschließend lässt sich festhalten, dass weder im Kohortenvergleich noch in den zwei verschiedenen Ansätzen der Regressionsanalysen die Erfahrung des Endoskopikers einen signifikanten Effekt auf die Rate an En-bloc-Resektionen hatte. Eine die Rate an En-bloc-Resektionen betreffende signifikante Lernkurve konnte somit statistisch nicht nachgewiesen werden. Dennoch kann im Kohortenvergleich eine nicht signifikante Assoziation von En-bloc-Resektionen mit Kohorten später behandelter Patienten beobachtet werden. Hingegen zeigte sich in der vorwärts logistischen Regression ein Zusammenhang zwischen der Eingriffszeit und der Rate an En-bloc-Resektionen. Der Regressionskoeffizient war negativ. Eine niedrige Eingriffszeit ist somit mit einer En-bloc-Resektion assoziiert, eine lange Eingriffszeit trat hingegen vermehrt bei nicht erfolgreicher En-bloc-Resektion auf.

### 4.3.2 Im Gesunden entfernte Läsionen

#### Ergebnisse

Bezüglich einer Entfernung im Gesunden wurden 99 Fälle ausgewertet werden. In den restlichen Fällen konnte histologisch im Resektat weder ein Adenom, noch ein Adenokarzinom, noch ein NET nachgewiesen werden. Bei zwei dieser drei Fälle handelte es sich um eine Nachresektion. In einem Fall ergab die histologische Untersuchung einen hyperplastischen Polypen. Alle diese drei Fälle gehörten zur vierten Kohorte. In den verbliebenen 99 Eingriffen konnte in 55 Fällen (55,6%) eine Entfernung der Läsion im Gesunden erreicht werden. Bei 44 Eingriffen (44,4%) gelang dies nicht. Die Anteile der im Gesunden entfernten Läsionen in den verschiedenen Kohorten und ihre jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 4.4 aufgelistet und in Abbildung 4.2 aufgetragen.

#### Einfluss des Parameters Rezidivpolyp [ja/nein]

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1 für En-bloc-Resektionen haben wir untersucht, ob das Vorliegen eines Rezidivs durch Narbenbildung einen Einfluss auf die Rate im



### 4.3 Eingriffsbezogene Parameter

Kohorte	Anteil im Gesunden entfernter Läsionen	95%-Konfidenzintervall in %
1	33,3% (9/27)	[16,5 - 54,0]
2	59,3% (16/27)	[38,8 - 77,6]
3	77,8% (21/27)	[57,7 - 91,4]
4	50,0% (9/18)	[26,0 - 74,0]
Gesamt	55,6% (55/99)	[45,2 - 65,5]

Tabelle 4.4: Anteil im Gesunden entfernter Läsionen in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Der Anteil im Gesunden entfernter Läsionen ist in der ersten Kohorte am niedrigsten und steigt dann bis zu dritten Kohorte an. In der vierten Kohorte fällt er wieder ab.

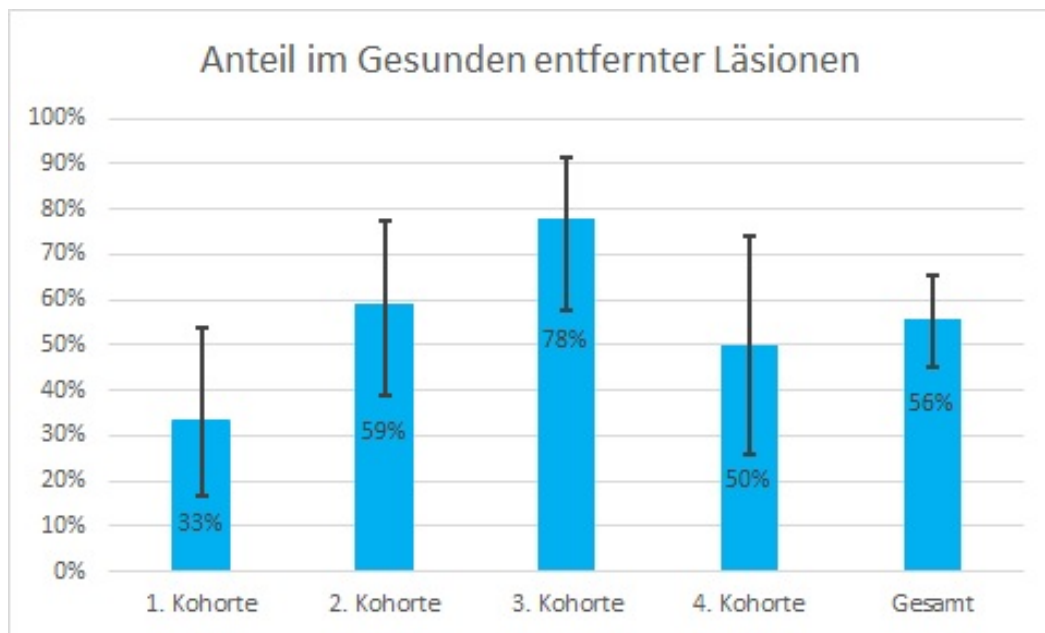


Abbildung 4.2: Anteil im Gesunden entfernter Läsionen in den einzelnen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Vertikal um die jeweiligen Werte sind die 95%-Konfidenzintervalle eingezeichnet.

Gesunden entfernter Läsionen hat. Tabelle 4.5 zeigt die Anzahl im Gesunden und nicht im Gesunden entfernter Läsionen in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Rezidivpolypen.

Unsere Daten zeigen einen statistisch nicht-signifikanten ( $p=0,439$ ) Trend von Rezidivpolypen hin zu einer niedrigeren Rate im Gesunden entfernter Läsionen.

	Nicht-Rezidivpolypen	Rezidivpolypen	Gesamt
im Gesunden entfernt	47/82 (=57,3%)	8/17 (=47,1%)	55/99 (=55,6%)
nicht im Gesunden entfernt	35/82 (=42,7%)	9/17 (=52,9%)	44/99 (=44,4%)

Tabelle 4.5: Anzahl der im Gesunden und nicht im Gesunden entfernten Läsionen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Rezidivläsion. Rezidivpolypen wurden seltener im Gesunden entfernt als Nicht-Rezidivpolypen, allerdings ist dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ( $p=0,439$ ).

## Kohortenvergleich

In der statistischen Analyse hatte die Kohorte einen signifikanten Einfluss auf den Anteil der im Gesunden entfernten Läsionen ( $p=0,010$ ).

Zur Identifizierung, welche Kohorten für diese statistische Auffälligkeit verantwortlich sind, wurde ein Post-Hoc-Test mit korrigierten Residuen durchgeführt. Als Residuum wird die Differenz zwischen der (anhand des Gesamtkollektivs) erwarteten Häufigkeit und der tatsächlichen Häufigkeit in einer Kohorte bezeichnet. Korrigierte Residuen sind der Quotient aus den Residuen und einer Schätzung des Standardfehlers. Mit korrigierten Residuen werden somit keine Auffälligkeiten zwischen zwei Kohorten beschrieben, sondern diejenigen Kohorten identifiziert, die eine statistisch signifikante Abweichung vom Gesamtkollektiv zeigen. Liegt der Betrag eines korrigierten Residuums über 1,96, entspricht dies einem statistisch signifikanten Herausstechen der entsprechenden Kohorte aus dem Gesamtkollektiv ( $p<0,05$ ). Tabelle 4.6 zeigt die korrigierten Residuen für jede Kohorte. Es liegt für die erste (korrigiertes Residuum = -2,7) und die dritte Kohorte (korrigiertes Residuum = 2,7) ein statistisch signifikantes korrigiertes Residuum vor. Dies bedeutet, dass in der ersten weniger und in der dritten Kohorte mehr Läsionen im Gesunden entfernt wurden, als anhand des Gesamtkollektivs zu erwarten gewesen wäre.

Kohorte	im Gesunden entfernter Läsionen	korrigierte Residuen
1	9/27	-2,7
2	16/27	0,5
3	21/27	2,7
4	9/18	-0,5

Tabelle 4.6: Im Gesunden entfernter Läsionen in den einzelnen Kohorten und dazugehörige korrigierte Residuen.  $|\text{korrigiertes Residuum}|>1,96$  entspricht einer signifikanten Abweichung ( $p>0,05$ ) der entsprechenden Kohorte vom Gesamtkollektiv. Dies ist in der ersten und der dritten Kohorte der Fall.

### Regressionsanalysen

#### Regressionsanalysen

Es wurden Regressionsanalysen mit denselben Ansätzen wie bei der Frage nach En-bloc-Resektion (siehe Abschnitt 4.3.1) durchgeführt.

Im ersten multivariaten Modell mit der Nummer der ESD insgesamt und der Nummer der ESD am Rektum als a priori unabhängig definierte Variablen zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit des Erfolgs einer Entfernung im Gesunden von der Nummer der ESD insgesamt ( $p=0,033$ ). Bezüglich der Nummer der ESD am Rektum wurde knapp keine signifikante Abhängigkeit berechnet werden ( $p=0,053$ ). Der Regressionskoeffizient für die Nummer der ESD insgesamt war positiv, somit stieg die Wahrscheinlichkeit einer Entfernung im Gesunden mit den vorher durchgeführten ESD dieses Endoskopikers am gesamten GI-Trakt an.

In der schrittweisen Regression ("vorwärts logistische Regression") ergab sich diesmal ein univariates Modell mit der Nummer der ESD insgesamt als einziger unabhängiger Variable ( $p = 0,004$ ). Der dazugehörige Regressionskoeffizient war auch hier positiv. Auch hier muss erwähnt werden, dass diese schrittweise Regression wie bereits in Abschnitt 4.3.1 beschrieben nur die Fälle berücksichtigt, in denen ein Adenokarzinom vorlag.

#### Zusammenfassung

Sowohl im Kohortenvergleich als auch in beiden regressionsanalytischen Ansätzen konnte ein signifikanter Einfluss der Erfahrung des Endoskopikers auf eine Entfernung im Gesunden nachgewiesen werden. Im Kohortenvergleich stach dabei die erste Kohorte mit einer besonders niedrigen und die dritte Kohorte mit einer besonders hohen Erfolgsrate hervor. Interessanterweise stieg die Erfolgsrate von der ersten bis zur dritten Kohorte an, fiel mit der vierten Kohorte jedoch wieder auf ein leicht unterdurchschnittliches Niveau zurück. In beiden regressionsanalytischen Ansätzen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Nummer der ESD insgesamt auf die Entfernung im Gesunden. Der Regressionskoeffizient war jeweils positiv, die Erfolgsraten nahmen somit mit steigender Erfahrung des Endoskopikers zu. Dabei zeigte sich, dass die Anzahl der bisher am gesamten Gastrointestinaltrakt von diesem Endoskopikers durchgeführten ESD einen größeren Einfluss auf die Entfernung einer Läsion im Gesunden hatte als die Anzahl der zuvor speziell am Rektum durchgeführten ESD. Unsere Daten weisen somit darauf hin, dass für den Lernerfolg bezüglich einer Entfernung im Gesunden die Erfahrung mit der ESD generell entscheidend ist, weniger die Erfahrung speziell mit rektaler ESD.

#### 4.3.3 Eingriffszeit

Die Eingriffszeit konnte in 79 Fällen erhoben werden. Bei den 23 Patienten, bei denen keine Eingriffszeit erhoben wurde, handelte es sich um zwei Patienten der

#### 4 Ergebnisse

dritten Kohorte sowie um alle Fälle der vierten Kohorte. Letzteres liegt daran, dass im Kepler Universitätsklinikum keine Start- und Endzeit im Endoskopieprotokoll vermerkt wurde. Bezüglich der Eingriffszeit wurden somit die ersten drei Kohorten ausgewertet und verglichen.

Die durchschnittliche Eingriffszeit betrug 179 Minuten ( $\sigma = 85$  Minuten). Da die Eingriffszeiten nicht normalverteilt waren, nutzen wir für die Angabe des 95%-Konfidenzintervalles den Median anstelle des Mittelwertes: Der Median betrug 162 Minuten (95%-Konfidenzintervall: 120 - 195 Minuten). In der statistischen Analyse hatte die Kohorte einen signifikanten Einfluss auf die Dauer der Eingriffe ( $p = 0,033$ ). Tabelle 4.7 und Abbildung 4.3 zeigen die durchschnittlichen Eingriffszeiten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv.

Kohorte	Eingriffszeit in Minuten	
	Mittelwert	Standartabweichung
1	209	114
2	188	105
3	137	85
Gesamt	179	85

Tabelle 4.7: Eingriffszeiten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv. Der Mittelwert sinkt von Kohorte zu Kohorte.

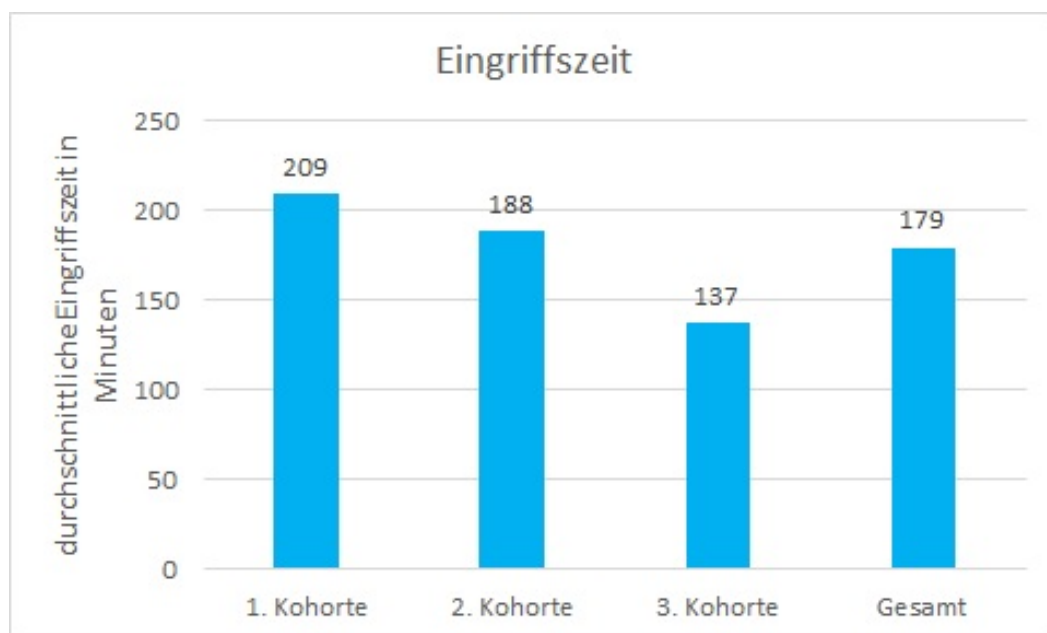


Abbildung 4.3: Eingriffszeiten in den verschiedenen Kohorten und im Gesamtkollektiv.

Die durchschnittliche Eingriffszeit ist in der ersten Kohorte am längsten und in der dritten Kohorte am kürzesten. Da die Unterschiede der Eingriffszeiten wie oben beschrieben im Kohortenvergleich statistisch signifikant sind, verzeichnen wir bezüglich der Eingriffsdauer eine Lernkurve hin zu kürzer werdenden Eingriffszeiten mit steigender Erfahrung.

In den Post-Hoc-Vergleichen jeweils zweier Kohorten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der ersten und der dritten Kohorte ( $p=0,040$ ). In den übrigen Vergleichen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Dies ist nicht unerwartet, zeigt es doch, dass erst eine Gewisse Anzahl an Eingriffen notwendig ist, bevor die Eingriffszeit statistisch signifikant sinkt.

#### 4.3.4 Komplikationen

Eine Komplikation trat in 8 Fällen auf (7,8%, 95%-Konfidenzintervall: 3,4-14,9%). Dabei handelte es sich in vier dieser Fälle (50%) um eine Blutung. Die Blutungen traten in allen Fällen postinterventionell auf. In drei Fällen (37,5%) kam es zu einer Perforation und in einem Fall trat ein Postpolypektomiesyndrom auf (12,5%). Entsprechend ihrem Schweregrad wurden vier Komplikationen (50%) als minor und vier (50%) als major Komplikation gewertet. Sowohl das Auftreten einer Komplikation ( $p=0,855$ ) als auch die Art einer Komplikation ( $p=0,529$ ) als auch deren Schweregrad ( $p=0,314$ ) hing in der statistischen Analyse nicht signifikant von der Kohorte ab. Anzumerken ist hier jedoch, dass bei solch geringen Zahlen von Komplikationen ein statistischer Zusammenhang mit der Kohorte generell schwierig nachzuweisen ist. Alle Komplikationen konnten konservativ oder mittels einer Re-Endoskopie erfolgreich therapiert werden.

Ein Patient verstarb in zeitlichen Zusammenhang ohne kausalen Zusammenhang mit der ESD 7 Tage nach dem Eingriff an einer beidseitigen Lungenembolie mit Rechtsherzdekompensation.

### 4.4 Histologische Charakterisierung

#### 4.4.1 Größe der Läsion

Die Größe der Läsionen betrug im Mittel 45 mm ( $\sigma = 26mm$ ) (alle Läsionen ausgewertet) und reichte von 10 mm bis zu maximal 152 mm. Es lag keine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Kohorte vor ( $p=0,111$ ).

#### 4.4.2 Art der Läsion

Tabelle 4.8 zeigt die Einteilung der Läsionen nach histologischer Untersuchung. Erwartungsgemäß traten am häufigsten LGIN, HGIN und T1-Karzinome auf. In drei Fällen ergab die Histologie bereits ein lokal fortgeschrittenes Karzinom (T2 bzw.

#### 4 Ergebnisse

T3). In sieben Fällen wurde die ESD zur Entfernung eines NET durchgeführt. In drei Fällen konnte im Präparat keine Neoplasie nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in einem Fall um einen hyperplastischen Polypen, in zwei Fällen wurde die ESD zur Nachresektion nach zuvor erfolgter Abtragung eines malignen Rektumpolypen Rx und Ablehnung einer chirurgischen Sanierung durch den Patienten durchgeführt. Diese histologische Einteilung der Läsionen war erwartungsgemäß unabhängig von der Kohorte ( $p=0,103$ ). Klammert man die bereits vorher bekannten neuroendokrinen Tumoren sowie die beiden Nachresektionen aus, lag in 27/93 (=29,0%) Fällen ein Karzinom vor.

Art der Läsion	Anzahl	Anteil in %
hyperplastischer Polyp	1	1,0
LGIN	30	29,4
HGIN	35	34,3
T1-Karzinom	24	23,5
T2-Karzinom	2	2,0
T3-Karzinom	1	1,0
NET	7	6,9
Nachresektion nach T1-Karzinom, kein Tumorrest im Präparat	2	2,0
Gesamt	102	100,0

Tabelle 4.8: Art der entfernten Läsionen. Erwartungsgemäß waren die meisten Läsionen LGIN, HGIN und T1-Karzinome.

#### Genauigkeit der präinterventionellen Risikoabschätzung

Um die Qualität der präinterventionellen endoskopischen Risikoabschätzung (Einteilung in low-risk Läsionen und high-risk Läsionen, siehe Abschnitt 4.2.2)) zu evaluieren, wurde deren Einfluss auf die Art der Läsion untersucht. Dafür wurden die Läsionen anhand ihres histologischen Bildes in prämaligne Veränderungen (LGIN, HGIN, hyperplastischer Polyp) auf der einen Seite und maligne Veränderungen (T1-, T2- und T3-Karzinome) auf der anderen Seite unterteilt. Tabelle 4.9 zeigt die Anzahl der prämaligen und malignen Läsionen in Abhängigkeit ihrer endoskopischen Risikoeinschätzung.

	low-risk-Läsionen	high-risk-Läsionen	Gesamt
prämaligne Läsionen	17	44	61
maligne Läsionen	2	23	25
Gesamt	19	67	86

Tabelle 4.9: Anzahl der prämaligen und malignen Läsionen in Abhängigkeit von der endoskopischen Risikoabschätzung. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Einfluss der präinterventionellen Einschätzung ( $p=0,044$ ).

Die statistische Analyse ergab wie erwartet einen signifikanten Einfluss der präinterventionellen Risikoeinschätzung auf den histologischen Nachweis eines Karzinoms im OP-Präparat ( $p=0,044$ ). Dabei fällt auf, dass nur in zwei von 17 (11,8%) Läsionen, die vor der ESD mit niedrigem Risiko bewertet wurden, dennoch ein Karzinom vorlag. Umgekehrt lag in 44 von 67 (65,7%) Fällen, die präinterventionell als Hochrisiko-Läsionen klassifiziert noch kein Karzinom vor.

##### 4.4.3 Tiefe der Submukosainvasion

Im Falle eines T1-Adenokarzinomes wurde die Invasionstiefe in die Submukosa erhoben. Dabei wurde unterteilt in eine Invasion der Submukosa unter und über  $1000\mu m$ . Bei drei der 24 T1-Karzinome konnte keine Angabe erhoben werden. In den verbliebenen 21 Fällen lag 12-mal (57,1%) eine Invasionstiefe unter  $1000\mu m$  und 9-mal (42,9%) eine Invasionstiefe über  $1000\mu m$  vor.

##### 4.4.4 Grading

Alle Adenokarzinome und neuroendokrine Tumoren wurden nach ihrem Grading eingeteilt. Alle sieben NET waren Grad 1, weshalb sie hier nicht gesondert ausgewertet werden. Das Grading der Adenokarzinome ist in Tab. 4.10 aufgeführt.

Grading	Anzahl	Anteil in %
Grad 1	10	37,0
Grad 2	13	48,1
Grad 3	4	14,8

Tabelle 4.10: Grading der Adenokarzinome

##### 4.4.5 Tumor budding

Tumor budding wurde für T1-Adenokarzinome erhoben. In sieben von 24 Fällen fehlte diese Information in den Befunden. Es konnten somit 17 Fälle ausgewertet werden. Von diesen wurde in vier Fällen (23,5%) high grade Tumor budding beschrieben, in den restlichen 13 Fällen (76,5%) konnte dies nicht nachgewiesen werden.

##### 4.4.6 Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Perineuralscheideninvasion

Für Adenokarzinome sowie NET wurde erhoben, ob eine Lymphgefäßinvasion, eine Veneninvasion oder eine Perineuralscheideninvasion vorlag. Bezüglich einer Lymphgefäßinvasion konnten 31 der 34 Datensätze ausgewertet werden. Von diesen lag in acht Fällen (25,8%) eine Lymphgefäßinvasion vor, in 23 Fällen (74,2%) war dies nicht der Fall.

## 4 Ergebnisse

Bezüglich einer Veneninvasion konnten 30 der 34 Datensätze ausgewertet werden. Diese lag in vier Fällen (13,3%) vor, in 26 Fällen (86,7%) konnte keine Veneninvasion abgegrenzt werden.

Eine Angabe bezüglich der Perineuralscheideninvasion lag in 19 der 34 Datensätze vor. In allen 19 Fällen wurde keine Perineuralscheideninvasion beschrieben.

## 4.5 Weiterbehandlung

### 4.5.1 ESD onkologisch kurativ

Im Falle eines Adenokarzinomes und eines NET wurde erhoben, ob die ESD als onkologisch kurativ angesehen werden konnte (für die genauen Kriterien siehe Kapitel 3.2). Dies war in 13 der 34 Datensätze (38,2%) der Fall. In 21 Fällen (61,8%) konnte die ESD nicht als onkologisch kurativ bewertet werden. Die Beurteilung, ob eine Resektion eines Malignoms als kurativ gewertet werden konnte, hing dabei nicht statistisch signifikant von der Kohorte ab ( $p=0,085$ ).

Aufgetrennt nach Entitäten konnten neuroendokrine Tumoren in sechs von sieben Fällen (=85,7%) onkologisch kurativ reseziert werden. Bei Adenokarzinomen gelang dies nur in sieben von 27 (=25,9%) Fällen.

### 4.5.2 OP empfohlen

In den 21 Fällen, in denen die ESD nicht onkologisch kurativ war, wurde zusätzlich erhoben, ob dem Patienten eine OP empfohlen wurde. Dies geschah unter Abwägung des Risikos für Lymphknotenmetastasen, der Morbidität und Mortalität des chirurgischen Eingriffes, eventueller Komorbiditäten sowie der tumorunabhängigen Lebenserwartung. Zu zwei Patienten, darunter der Fall mit dem nicht kurativ resezierten NET konnte diesbezüglich keine Information erhoben werden. In den verbliebenen 19 Fällen wurde 14 mal (73,7%) eine Operation empfohlen, in fünf Fällen (26,3%) wurde den Patienten nicht zu einer Operation geraten.

### 4.5.3 OP erfolgt

In den 14 Fällen, in denen den Patienten eine chirurgische Resektion empfohlen wurde, wurde weiterhin erhoben, ob die Operation durchgeführt wurde oder ob der Patient die Operation ablehnte. In 11 Fällen (78,6%) wurde eine chirurgische Resektion im Anschluss an die ESD durchgeführt, in den restlichen drei Fällen (21,4%) lehnte der Patient dies ab.



## 4.6 Nachbeobachtung

Das Auftreten eines Rezidives wurde anhand der ersten Kontrolluntersuchung zumindest 90 Tage nach der ESD ausgewertet. Erfolgte eine chirurgische Resektion im Anschluss an die ESD (elf Fälle) oder verstarb der Patient in zeitlichem Zusammenhang mit der ESD (ein Fall), konnte der langfristige Erfolg der ESD nicht anhand einer Kontrolluntersuchung beurteilt werden. Bei den verbleibenden 90 Patienten war in 55 Fällen (61,1%) eine Kontrolluntersuchung, die mindestens 90 Tage nach ESD durchgeführt wurde, vorhanden. In 35 Fällen (38,9%) fehlte diese. Mögliche Gründe für das Fehlen einer Kontrolluntersuchung sind, dass der Patient nicht zu einer geplanten Kontrolle erschien oder, dass diese im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurde. Auch lagen einige Fälle der vierten Kohorte zeitlich so nah am Ende des Zeitraumes der Datenerhebung, dass keine 90 Tage zwischen ESD und dem Ende der Datenerhebung lagen, weshalb keine Follow-up-Untersuchung vorlag.

In den 55 ausgewerteten Follow-up-Untersuchungen wurde in zwei Fällen (3,6%, 95%-Konfidenzintervall = 0,4-12,5%) ein Rezidiv diagnostiziert, 53 Fälle (96,4%, 95%-Konfidenzintervall = 87,5%-99,6%) wiesen kein Rezidiv auf. Das Auftreten eines Rezidives hing dabei statistisch nicht von der Kohorte ab (je ein Rezidiv in der zweiten und in der dritten Kohorte,  $p = 0,636$ ). Das Rezidiv war in einem Falle eine LGIN, im anderen Fall eine HGIN. Beide konnten im Rahmen der Kontrolluntersuchung abgetragen werden.

In fünf Fällen wurde außerhalb der ersten Kontrolluntersuchung zumindest 90 Tage nach der ESD ein Rezidiv bekannt. Dabei handelte es sich in drei Fällen um eine LGIN, darunter der Fall, bei dem bereits beim ersten Follow-up eine LGIN abgetragen wurde. In einem weiteren Fall traten später Lungenmetastasen auf. Dabei handelte es sich um eine als kurativ gewertete ESD eines Adenokarzinomes. In einem weiteren Fall entwickelten sich Leber- und Hautmetastasen. Hier handelte es sich um eine nicht-kurative ESD eines Adenokarzinomes, bei der aufgrund eines Multiplen Myeloms als Komorbidität von einer chirurgischen Nachresektion abgesehen wurde.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser retrospektiven Studie wurde der Therapieerfolg der ESD in insgesamt 102 Fällen analysiert. Eine En-bloc-Resektion wurde in 78,4% und eine Entfernung im Gesunden in 55,6% der Fälle erreicht. Die mittlere Eingriffszeit lag bei 179 Minuten. In 7,8% Fällen trat eine Komplikation auf, wobei alle Komplikationen konservativ oder mittels Re-Endoskopie erfolgreich therapiert werden konnten. In 26,4% der Läsionen lag ein Adenokarzinom vor. Davon konnte bei 25,9% eine onkologisch kurative Resektion erreicht werden. Eine Nachkontrolle nach frühestens 90 Tagen konnte in 61,1% der Fälle ausgewertet werden. Dabei wurde in 3,6% ein Rezidiv diagnostiziert. Eine statistisch signifikante Lernkurve lies sich in unserer Studie in Hinblick auf die Rate im Gesunden entfernter Läsionen und die Eingriffszeit beobachten. Bei der En-bloc-Resektionsrate war dies statistisch nicht der Fall.

### 5.2 Diskussion der Ergebnisse

#### Alter

Der Altersdurchschnitt der Patienten sinkt stetig von Kohorte zu Kohorte. Möglicherweise wurde mit zunehmender Erfahrung bei mehr und auch bei jüngeren Patienten eine ESD durchgeführt, während zu Beginn des Erfassungszeitraumes die ESD vermehrt älteren Patienten vorbehalten war, bei denen ein alternativer chirurgischer Eingriff besonders riskant gewesen wäre. Zudem wird die 4. Kohorte mit dem jüngsten Patientenkollektiv von Patienten des Kepler Universitätsklinikums gebildet. Möglicherweise unterschieden sich die Selektionskriterien, nach denen ein Patient einer ESD zugeführt wurde, am Kepler Universitätsklinikum von denen an den Ordenskliniken.

#### Lerneffekte

Bezüglich der Interpretation der Lernkurven muss berücksichtigt werden, dass sich im Verlauf die Schwierigkeit der Fälle erhöht. Durch diesen Zuweisungseffekt ist es möglich, dass eine Lernkurve vorhanden, jedoch statistisch nicht nachweisbar ist. In unseren Daten war dies womöglich bezüglich der Rate erfolgter En-bloc-Resektionen der Fall. Mit unseren Daten können wir den Zuweisungseffekt statistisch nicht

nachweisen, die präinterventionell bekannten Parameter unterscheiden sich nicht signifikant über die unterschiedlichen Kohorten. Eine Ausnahme bildet das durchschnittliche Patientenalter, welches im Verlauf abnimmt. Inwiefern ein geringeres Alter mit schwierigeren Fällen assoziiert ist, bleibt unklar.

Auffällig an unseren Daten ist, dass die Rate im Gesunden entfernter Läsionen trotz Nachweis einer generellen Lernkurve mit der vierten Kohorte wieder sinkt und nur mehr ähnlich wie das Gesamtkollektiv abschneidet. Auch die En-bloc-Resektionsrate sinkt in der vierten Kohorte verglichen mit der dritten Kohorte ab. Die vierte Kohorte wurde im Kepler Universitätsklinikum behandelt. Andere Rahmenbedingungen im Vergleich mit den Ordenskliniken und unterschiedliche Selektionskriterien, welche Patienten einer ESD zugeführt werden, sind ebenso wie ein zufälliges Zustandekommen dieser Auffälligkeit denkbare Erklärungen. Womöglich trug auch die Corona-Pandemie zu einem veränderten Patientenkollektiv bei, indem Menschen Vorsorgeuntersuchungen nicht wahrnahmen oder bei Beschwerden verzögert einen Arzt aufsuchten. Der Beginn der vierten Kohorte (11.03.2020) fällt fast zeitgleich auf den Beginn des ersten Lockdowns in Österreich. Ein Effekt der Pandemie auf das Patientenkollektiv ist somit durchaus denkbar, insbesondere bei den späteren Eingriffen der ersten Kohorte. Statistisch können wir Confounding durch die Pandemie in der vierten Kohorte anhand präinterventionell bekannter Parameter und der histologischen Charakterisierung, insbesondere der Häufigkeit von Karzinomen, nicht nachweisen. Insgesamt gehen wir davon aus, dass die Lernkurve in der vierten Kohorte nach 81 rektalen ESD abflacht.

#### **präinterventionelle Risikoabschätzung**

Unsere präinterventionelle Einschätzung bezüglich des Vorliegens eines Karzinoms im OP-Präparat zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität für das Vorliegen eines Karzinoms bei eingeschränkter Spezifität aus. Dies deckt sich mit unseren Erwartungen, da wir JNET 2B als high-risk Läsion klassifiziert haben, diese Kategorie neben einer oberflächlichen Submukosainvasion jedoch bereits HGIN mit einschließt. Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben war es Zweck dieser Klassifikation zu untersuchen, welche Läsionen alternativ auch mittels EMR behandelt werden können. Dafür ist insbesondere eine hohe Sensitivität notwendig. Unsere Klassifikation kann somit ein Kriterium sein, die Indikation für eine ESD gegen die für eine EMR abzugrenzen.

### **5.3 Literaturvergleich**

Es gibt mehrere vergleichbare europäische Studien [68–72] zum Therapieerfolg der ESD, bei denen die Endoskopiker ebenso wie in unserer Studie zu Studienbeginn wenig Erfahrung mit der Methode hatten. Diese ergeben En-bloc-Resektionsraten zwischen 64% und 90%, R0-Resektionsraten zwischen 53% und 80% sowie Komplikationsraten zwischen 7,5% und 11,5% bzw. in einer Studie sogar eine Perforationsrespektive Blutungsrate von 18% respektive 13% [68].

Eine prospektive multizentrische Studie analysiert aktuelle Erfolgsraten der ESD in Deutschland [73]. Dabei gelang bei 380 analysierten ESD am Rektum eine En-bloc Resektion in 344 (90,5%) und eine R0-Resektion in 293 (77,1%) Fällen. Die Komplikationsrate lag bei 4,5%.

Studien aus asiatischen Ländern zeigen bereits seit einem Jahrzehnt hohe Erfolgsraten (88,0%-98,6% En-bloc-Resektionen) und niedrige Komplikationsraten der ESD in der Behandlung kolorektaler Läsionen [66, 74].

Die En-bloc-Resektionsrate unserer Studie liegt somit im Bereich anderer europäischer Studien, bei denen die Endoskopiker während der laufenden Studie Erfahrung mit der Methode gewonnen haben. Die Rate von R0-Resektionen der Vergleichsstudien hingegen liegt überwiegend über unserem Ergebnis von Resektionen im Gesunden. Dabei wird eine Läsion in den Vergleichsstudien nur bei histopathologischer Bestätigung als R0-reseziert klassifiziert, während wir im Falle eines Adenoms auch bei artefaktbedingt nicht beurteilbaren Resektionsrändern die Läsion als im Gesunden entfernt klassifizieren, sofern die endoskopische Einschätzung von einer Entfernung im Gesunden ausging. Der direkte Vergleich der R0-Resektionsrate mit der in unserer Studie erhobenen Entfernung im Gesunden überschätzt unsere Ergebnisse daher womöglich noch. Auch andere Beurteilungskriterien, wie ein Eingriff gewertet wird, unterscheiden sich teilweise unter den Vergleichsstudien und mit unseren Kriterien. Beispielsweise berücksichtigt eine Studie [70] keine Fälle für die Berechnung der En-bloc- und R0-Resektionsraten, in denen die Läsion kein „lifting sign“ zeigte. Dies lässt die angegebenen Raten für En-bloc- bzw. R0-Resektion von 75,6% auf 81,6% bzw. von 64,6% auf 69,7% ansteigen. Darüber hinaus werten wir in unserer Auswertung freie intraabdominelle Luft im Gegensatz zu dieser Vergleichsstudie als Perforation. Berücksichtigt man auch diese Fälle, steigt die Komplikationsrate in der Vergleichsstudie von den angegebenen 9,2% auf 14,5%.

Die aktuellen En-bloc- und R0-Resektionsraten in Deutschland [73] liegen über denen unserer Studie. Hier ist zu berücksichtigen, dass der Erfolg der ESD von der Erfahrung des Endoskopikers abhängt. Die neuen Daten aus Deutschland stammen teilweise aus Zentren, an denen die Methode bereits etabliert war, während unsere Studie auch die ersten ESD des betrachteten Endoskopikers einschließt. Darüber hinaus schließt diese Vergleichsstudie auch ein Zentrum mit sehr hohen Fallzahlen und Erfahrung und entsprechend hervorstechenden Erfolgsraten ein, von dem allein >150 der 380 ESD am Rektum stammen. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen in der Literatur muss außerdem berücksichtigt werden, dass in unserer Studie der Anteil an Karzinomen mit 26,4% verhältnismäßig hoch lag (Vergleichsliteratur: 5,0-18,4% [68–70, 72, 73]). Die von uns ausgewerteten Eingriffe wiesen somit möglicherweise einen höheren Schwierigkeitsgrad auf. Ob im Falle eines Karzinomes die ESD onkologisch kurativ war, wurde nur in einer Studie angegeben, in der zumindest fünf Karzinome eingeschlossen wurden. In dieser lag die Rate onkologisch kurativer ESD mit 7,3% [70] deutlich unter den in unserer Studie erreichten 25,9%. Die berichteten Komplikationsraten der Vergleichsliteratur liegen im Bereich unserer Ergebnisse.

Die Rezidivrate liegt in der Vergleichsliteratur zwischen 1,8% und 12% [68, 69, 71–73]. Unsere Rezidivrate liegt somit im unteren Bereich der berichteten Ergebnisse. Bei der Interpretation müssen wir jedoch berücksichtigen, dass nicht in allen Fällen eine Kontrolluntersuchung vorlag und die prozentuale Angabe der Rezidivrate bei solch kleinen Fallzahlen (zwei Rezidive in unserer Studie bei der ersten Follow-up-Untersuchung) relevanten statistischen Schwankungen unterworfen ist. Dennoch weist unsere Rezidivrate darauf hin, dass die von uns beobachtete verhältnismäßig geringe Rate im Gesunden entfernter Läsionen von klinisch geringer Bedeutung ist.

Die durchschnittlichen Eingriffszeiten der Vergleichsstudien lagen bei 85 - 176 Minuten [66, 68–70, 72, 73] und damit überwiegend unter unserer Zeitdauer mit 179 Minuten. Wir haben die im Endoskopieprotokoll vermerkte Dauer erhoben, welche sich der Patient im Eingriffsraum befindet. In der Vergleichsliteratur ist hingegen die Dauer des Eingriffes selbst angegeben. Unter der Berücksichtigung, dass diese Zeiten teilweise über eine Stunde voneinander abweichen [75], vermuten wir, dass die tatsächliche Dauer der von uns untersuchten Eingriffe im Bereich der Vergleichsliteratur liegt.

In der Vergleichsliteratur konnte eine Lernkurve bezüglich En-bloc-Resektion [68, 70, 72, 76], R0-Resektion [70, 76], Komplikationen [68, 76] und bezüglich der Eingriffszeit [70] in vielen, aber nicht in allen Studien [77] nachgewiesen werden. Wir konnten eine solche Lernkurve bezüglich der Eingriffszeit und der Rate im Gesunden entfernter Läsionen, nicht jedoch für En-bloc-Resektionen und das Auftreten von Komplikationen nachweisen, wobei bei Letzterem der statistische Nachweis einer Lernkurve aufgrund des generell seltenen Auftretens schwierig ist.

## 5.4 Zusammenfassung

Unsere Studie bestätigt, dass die ESD eine sichere Methode zur Entfernung großer rektaler Adenome und Frühkarzinome ist. Herausfordernd bleibt die Selektion derjenigen Patienten, bei denen die ESD anstelle einer EMR einen klinischen Vorteil verspricht. Neben Patienten mit großen Adenomen, die von der niedrigeren Rezidivrate der ESD bei diesen Läsionen profitieren sind dies insbesondere Patienten mit endoskopisch potentiell kurativ behandelbaren Frühkarzinomen, denen durch die ESD ein chirurgischer Eingriff mit größeren Nebenwirkungen erspart wird.

# Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK und AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. AWMF Regist. 021/007OL 2019.
2. STATISTIK AUSTRIA. Dickdarm und Enddarm (C18-C21) - Krebsinzidenz (Erkrankungsfälle pro Jahr), Österreich ab 1983. 2020. URL: [http://www.statistik.at/web%7B%5C\\_%7Dde/statistiken/menschen%7B%5C\\_%7Dund%7B%5C\\_%7Dgesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm%7B%5C\\_%7Denddarm/021701.html](http://www.statistik.at/web%7B%5C_%7Dde/statistiken/menschen%7B%5C_%7Dund%7B%5C_%7Dgesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm%7B%5C_%7Denddarm/021701.html) (besucht am 25. 10. 2021).
3. STATISTIK AUSTRIA. Dickdarm und Enddarm (C18-C21) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. 2020. URL: [http://www.statistik.at/web%7B%5C\\_%7Dde/statistiken/menschen%7B%5C\\_%7Dund%7B%5C\\_%7Dgesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm%7B%5C\\_%7Denddarm/021702.html](http://www.statistik.at/web%7B%5C_%7Dde/statistiken/menschen%7B%5C_%7Dund%7B%5C_%7Dgesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm%7B%5C_%7Denddarm/021702.html) (besucht am 25. 10. 2021).
4. Center MM, Jemal A, Smith RA und Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA. Cancer J. Clin. 2009;59:366–78.
5. Sarbia M. Epidemiologie, risikofaktoren und pathologie des rektumkarzinoms. Onkologe 2005;11:807–13.
6. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. Techn. Ber. 12. Ausgabe. Robert Koch Institut, 2019.
7. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. Clin. Interv. Aging 2016;11:967–76.
8. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, Mc Cullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriquez C, Sinha R und Calle EE. Meat consumption and risk of colorectal cancer. J. Am. Med. Assoc. 2005;293:172–82.
9. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L und Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2001;93:525–33.
10. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ und Cannon-Albright LA. Population-based family-history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach David. Gastroenterology 2010;138:877–85.
11. Hemminki K und Chen B. Familial risk for colon and rectal cancers. Int. J. Cancer 2004;111:809–10.

12. Frank SA. Dynamics of Cancer: Indidence, Inheritance, and Evolution. Princeton(NJ): Princeton University Press, 2007. Kap. 3:36–58.
13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic altera- tions during colorectal-tumor development. N. Engl. J. Med. 1988;319:525–32.
14. Conteduca V, Sansonno D, Russi S und Dammacco F. Precancerous colorectal lesions (Review). Int. J. Oncol. 2013;43:973–84.
15. Tannapfel A, Neid M, Aust D und Baretton G. Original article: The origins of colorectal carcinoma. Dtsch. Arztebl. 2010;107:760–6.
16. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz Jr DJ, Hamilton SR, Boynton K, Winzler KW und Vogelstein B. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. N. Engl. J. Med. 2002;346:311–20.
17. Haydon AM und Jass JR. Emerging pathways in colorectal-cancer development. Lancet Oncol. 2002;3:83–8.
18. Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C und Kaidi A. The COX-2/PGE2 pathway: Key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. Carcinogenesis 2009;30:377–86.
19. Centelles JJ. General Aspects of Colorectal Cancer. ISRN Oncol. 2012;2012:1–19.
20. Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B und Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. Nat. Rev. Cancer 2003;3:695–701.
21. Domenica F, Palma ED, Argenio VD, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC und Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2019;11:1–25.
22. Aust DE und Baretton GB. Serrated polyps of the colon and rectum ( hyperplastic polyps , sessile serrated adenomas , traditional serrated adenomas , and mixed polyps ) — proposal for diagnostic criteria. Virchows Arch. 2010;457:291–7.
23. Kahi CJ. Screening relevance of sessile serrated polyps. Clin. Endosc. 2019;52:235–8.
24. Young J, Simms LA, Biden KG u. a. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: Parallel pathways of tumorigenesis. Am. J. Pathol. 2001;159:2107–16.
25. Gupta R, Sinha S und Paul RN. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. Curr. Probl. Cancer 2018;42:548–59.

26. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burr RW, Meltzer AJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN und Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Predisposition: Development of International Criteria for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 1998;15:5248–57.
27. Boland CR und Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastro-News* 2010;138:2073–87.
28. Duffy MJ, Van Rossum LG, Van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, Nicolini A, Haglund C, Holubec L, Fraser CG und Halloran SP. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: A European group on tumor markers position paper. *Int. J. Cancer* 2011;128:3–11.
29. Profanter C und Ninkovic M. Diagnosis and endoscopic management of colorectal polyps. *Coloproctology* 2020;42:427–38.
30. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A und Waljee AK. Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS Med.* 2012;9:1–9.
31. Brenner H, Stock C und Hoffmeister M. In the era of widespread endoscopy use, randomized trials may strongly underestimate the effects of colorectal cancer screening. *J. Clin. Epidemiol.* 2013;66:1144–50.
32. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T und Laiyemo AO. Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:2345–57.
33. Brenner H und Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur. J. Cancer* 2013;49:3049–54.
34. Brenner H, Kloor M und Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490–502.
35. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, Bortoli A, Castiglione G, Cazzola L, Confortini M, Mantellini P, Rubeca T und Zappa M. Immunochemical faecal occult blood test: Number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br. J. Cancer* 2009;100:259–65.
36. Jahn B, Sroczynski G, Bundo M, Mühlberger N, Puntischer S, Todorovic J, Rochau U, Oberaigner W, Koffijberg H, Fischer T, Schiller-Fruehwirth I, Öfner D, Renner F, Jonas M, Hackl M, Ferlitsch M und Siebert U. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:1–13.
37. Jung M. The Paris Classification of Gastrointestinal Early Neoplasia according to Their Macroscopic Appearance. *Endosk. Heute* 2007;20:2–8.



38. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M und Watanabe H. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:60–9.
39. Kudo Se, Kashida H, Tamura T, Kogure E, Imai Y, Yamano Ho und Hart AR. Colonoscopic Diagnosis and Management of Nonpolypoid Early Colorectal Cancer. *World J. Surg.* 2000;24:1081–90.
40. Sobin L, Gospodarowicz M und Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7. Aufl. New York: Wiley-Blackwell, 2009:102–5.
41. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA und Davis A. Colorectal Cancer in the Young : Epidemiology , Prevention , Management. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020;58:1–14.
42. Al-Azri M, Al-Kindi J, Al-Harthi T, Al-Dahri M, Panchatcharam SM und Al-Maniri A. Awareness of Stomach and Colorectal Cancer Risk Factors, Symptoms and Time Taken to Seek Medical Help Among Public Attending Primary Care Setting in Muscat Governorate, Oman. *J. Cancer Educ.* 2019;34:423–34.
43. Melle M van, Yep Manzano SI, Wilson H, Hamilton W, Walter FM und Bailey SE. Faecal immunochemical test to triage patients with abdominal symptoms for suspected colorectal cancer in primary care: Review of international use and guidelines. *Fam. Pract.* 2020;37:606–15.
44. McPhail S, Johnson S, Greenberg D, Peake M und Rous B. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *Br. J. Cancer* 2015;112:S108–S115.
45. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L und Francisci S. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int. J. Cancer* 2012;131:1649–58.
46. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A und Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 2012;62:220–41.
47. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570–8.
48. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58:3–43.
49. Kudo S, Tamura S, Hirota S, Sano Y, Yamano H, Serizawa M, Fukuoka T, Mitsuoka H, Nakajima T und Kusaka H. The problem of de novo colorectal carcinoma. *Eur. J. Cancer* 1995;31:1118–20.
50. Kudo Se, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H und Shimoda T. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest. Endosc.* 2008;68:3–47.

51. Nonaka K, Nishimura M und Kita H. Role of narrow band imaging in endoscopic submucosal dissection. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2012;4:387–97.
52. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, Igarashi Y und Saito Y. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team ( JNET ) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019;7:914–23.
53. Sano Y, Tanaka S, Kudo Se u. a. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig. Endosc.* 2016;28:526–33.
54. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK und Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: Validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest. Endosc.* 2013;78:625–32.
55. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R und Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012;143:599–607.e1.
56. Kantsevoy SV, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kwon R, Mamula P, Rodriguez S, Shah RJ, Wong Kee Song LM und Tierney WM. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest. Endosc.* 2008;68:11–8.
57. Kandler J und Neuhaus H. Endoskopische Resektion früher kolorektaler Neoplasien – EMR oder ESD ? Endoscopic Recection of Early Colorectal Neoplasia – EMR or ESD ? *Endosk. Heute* 2015;28:26–31.
58. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, Zanati S, Chen RY und Byth K. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140:1909–18.
59. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, Zanati S, Burgess NG, Sonson R, Byth K und Bourke MJ. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: Results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015;64:57–65.
60. Knabe M, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H und Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: A prospective two-center study. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109:183–9.

61. Tutticci N und Bourke MJ. Advanced endoscopic resection in the colon: Recent innovations, current limitations and future directions. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;8:161–77.
62. Tanaka S, Kashida H, Saito Y u. a. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig. Endosc.* 2015;27:417–34.
63. Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Schaller T, Anthuber M, Fleischmann C und Messmann H. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: Experience from a European center. *Endoscopy* 2017;49:222–32.
64. Kitajima K, Fujimori T, Fuji S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T und Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: A Japanese collaborative study. *J. Gastroenterol.* 2004;39:534–43.
65. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C u. a. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97.
66. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, Fukuzawa M, Kobayashi N, Nasu J, Michida T, Yoshida S, Ikehara H, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T und Saito D. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2010;72:1217–25.
67. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, Nakajima T, Ikehara H, Fu KI, Itoi T und Fujii T. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg. Endosc.* 2010;24:343–52.
68. Rahmi G, Hotayt B, Chaussade S, Lepilliez V, Giovannini M, Coumaros D, Charachon A, Cholet F, Laquière A, Samaha E, Prat F, Ponchon T, Bories E, Robaszkiewicz M, Boustière C und Cellier C. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: Prospective evaluation in France. *Endoscopy* 2014;46:670–6.
69. Repici A, Hassan C, Pagano N, Rando G, Romeo F, Spaggiari P, Roncalli M, Ferrara E und Malesci A. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *Gastrointest. Endosc.* 2013;77:96–101.
70. Probst A, Golger D, Anthuber M, Märkl B und Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: Learning curve in a European center. *Endoscopy* 2012;44:660–7.
71. Barret M, Lepilliez V, Coumaros D u. a. The expansion of endoscopic submucosal dissection in France: A prospective nationwide survey. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017;5:45–53.

72. Sauer M, Hildenbrand R, Oyama T, Sido B, Yahagi N und Dumoulin F. Endoscopic submucosal dissection for flat or sessile colorectal neoplasia > 20 mm: A European single-center series of 182 cases. *Endosc. Int. Open* 2016;04:E895–E900.
73. Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier HP, Dumoulin FL, Steinbrueck I, Anzinger M, Marienhagen J, Muzalyova A und Messmann H. Endoscopic Submucosal Dissection in Europe: Results of 1000 Neoplastic Lesions From the German Endoscopic Submucosal Dissection Registry. *Gastroenterology* 2021;161:1168–78.
74. Toyonaga T, Man-I M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H und Azuma T. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: Complication rates and long-term outcomes. *Surg. Endosc.* 2013;27:1000–8.
75. Ziachehabi A. Persönliche Mitteilung. 17. Mai 2021.
76. Hotta K, Oyama T, Shinohara T, Miyata Y, Takahashi A, Kitamura Y und Tomori A. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig. Endosc.* 2010;22:302–6.
77. Agapov M und Dvoynikova E. Factors predicting clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in the rectum and sigmoid colon during the learning curve. *Endosc. Int. Open* 2014;02:E235–E240.