

Aus der Klinik für Innere Medizin
- SP Gastroenterologie -
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. T. Gress

in Zusammenarbeit mit dem
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Am Standort Kemperhof Koblenz
- Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Gastroenterologie -
Chefarzt Prof. Dr. T. Bozkurt

**„STELLENWERT ENDOSKOPISCHER VERFAHREN IN DER
THERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS - VERGLEICH VON
KURATIVEN UND PALLIATIVEN THERAPIEKONZEPTEN“**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von Johannes Hummel aus Bruchsal
Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: Montag, den 04. Januar 2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. T. Bozkurt

1. Korreferent: Herr PD Dr. A. Kirschbaum

Für Julius und Ulrike

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Der Ösophagus	7
1.1.1	Makroskopische Anatomie.....	7
1.1.2	Mikroskopische Anatomie.....	7
1.1.3	Physiologie.....	7
1.2	Maligne Erkrankungen	8
1.2.1	Präkanzerose Barrett-Ösophagus	8
1.2.2	Maligne Tumoren des Ösophagus	9
1.2.3	Karzinome des gastroösophagealen Überganges	9
1.2.4	Epidemiologie.....	10
1.2.5	TNM - Klassifikation und Stadieneinteilung	11
1.2.6	Ätiologie und Risikofaktoren	13
1.2.7	Klinik.....	14
1.2.8	Diagnostik	14
1.2.9	Therapieansätze	15
1.3	Endoskopie	18
1.3.1	Einleitung	18
1.3.2	Endoskopische Verfahren im Rahmen einer kurativen Therapie.....	18
1.3.3	Endoskopische Verfahren im Rahmen einer palliativen Therapie	19
1.4	Ziel der Studie / Hypothese.....	22
2	Patienten und Methoden	24
2.1	Patientenrekrutierung.....	24
2.2	Analysierte Parameter.....	25
2.2.1	Patientenpopulation	25
2.2.2	Endoskopische Therapieansätze und Vergleich zwischen kurativem und palliativem Therapiekonzept.....	26
2.3	Statistik.....	30

3	Ergebnisse	31
3.1	Übersicht über die gesamte Patientenpopulation.....	31
3.1.1	Subgruppen-Analyse: Endoskopierte Patienten	34
3.1.2	Subgruppen-Analyse: Resezierte Patienten.....	34
3.2	Endoskopische Therapieansätze	36
3.2.1	Häufigkeit endoskopischer Interventionen	36
3.2.2	Art und Indikation der endoskopischen Behandlungen	37
3.2.3	Einflußfaktoren auf die Art der Intervention	38
3.2.4	Peri-/postinterventionelle Komplikationen nach Endoskopie.....	40
3.2.5	Einflußfaktoren auf die Komplikationsrate.....	40
3.2.6	Effizienz der endoskopischen Eingriffe	43
3.3	Intention und Outcome	46
4	Diskussion.....	49
4.1	Einleitung	49
4.2	Kernaussagen	50
4.3	Diskussion.....	52
4.4	Schlussfolgerung	66
4.5	Methodendiskussion	66
5	Zusammenfassung	67
5.1	Einleitung	67
5.2	Patienten und Methoden	67
5.3	Kernaussagen	68
5.4	Diskussion und Schlussfolgerung.....	68
6	Abstract.....	69
6.1	Introduction	69
6.2	Patients and approach	69
6.3	Quintessence	69
6.4	Discussion.....	70

7	Abkürzungsverzeichnis	71
8	Tabellenverzeichnis	72
9	Abbildungsverzeichnis.....	72
10	Literaturverzeichnis	73
11	Verzeichnis der akademischen Lehrer	82
12	Danksagung	83

1 Einleitung

1.1 Der Ösophagus

1.1.1 Makroskopische Anatomie

Der Ösophagus ist ein zirka (ca.) 25 Zentimeter (cm) langer Muskelschlauch, der den Pharynx mit dem Magen verbindet. Er gliedert sich in eine Pars cervicalis (sie beginnt mit dem Ösophagusmund hinter dem Ringknorpel in Höhe des 6. oder 7. Halswirbels), eine Pars thoracica (sie beginnt mit dem Durchtritt des Ösophagus durch die obere Thoraxapertur und endet im Hiatus ösophageus des Zwerchfells, mit 16 cm der längste Abschnitt) sowie eine Pars abdominalis (der Ösophagus tritt in Höhe des 11.-12. Brustwirbels durch den Hiatus ösophageus in den Bauchraum) (Schiebler 1999).

1.1.2 Mikroskopische Anatomie

Die Wand des Ösophagus lässt den Schichtenbau des Verdauungskanal klar erkennen: von innen nach außen finden sich Mukosa, Submukosa, Muskularis sowie Adventitia. Die Mukosa ist von mehrschichtigem unverhorntem Plattenepithel bedeckt. In der Submukosa liegen muköse Drüsen. Am Mageneingang wird die Schleimhaut des Ösophagus abrupt von der des Magens abgelöst (Lüllmann-Rauch 2003).

1.1.3 Physiologie

Beim Schluckakt passiert der Bissen den oberen Ösophagussphinkter und erreicht die Speiseröhre (mit einer äußeren längs verlaufenden und einer inneren zirkulären Muskelschicht), die in 3 Zonen gegliedert ist: 1. den oberen Sphinkter, eine 2-4 cm lange Zone mit erhöhtem Muskeltonus, der beim Schlucken kurzfristig deutlich abnimmt, 2. den thorakalen Abschnitt und 3. den unteren Sphinkter, eine weitere Zone mit erhöhtem Muskeltonus, der den Verschluss zum Magen gewährleistet. Als primäre Peristaltik wird der durch den Nervus Vagus gesteuerte Bewegungsablauf bezeichnet, der die Fortsetzung des begonnenen Schluckaktes darstellt. Eine sekundäre Peristaltik entsteht durch afferente Impulse vom Ösophagus selbst. Sie wird durch das enterische Nervensystem koordiniert (Thews and Vaupel 2005).

Ein kurzdauernder Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre ist durchaus physiologisch; ein pathologischer Reflux besteht erst dann, wenn dieser Reflux entweder sehr häufig geschieht oder über einen längeren Zeitraum besteht. Der hauptsächliche Antirefluxmechanismus wird durch den unteren Sphinkter gewährleistet (Renz-Polster and Krautzig 2008).

1.2 Maligne Erkrankungen

1.2.1 Präkanzerose Barrett-Ösophagus – die Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz

Bedecken Zylinderzellnarben nach Abheilung von Epitheldefekten durch eine Refluxösophagitis die gesamte Zirkumferenz des distalen Ösophagus über eine Länge von mindestens 3 cm, und lässt sich histologisch ein sogenanntes spezialisiertes intestinales Zylinderepithel nachweisen, spricht man von einem Endobrachyösophagus oder, nach dem Erstbeschreiber, von einem „*Barrett*“-*Ösophagus* (Siewert 2006).

Die Klassifikation erfolgt heute nach der Prag oder der CM-Klassifikation. Diese hat die Klassifizierung in einen langen und einen kurzen Barrett-Ösophagus (Long-segment / Short-segment-Barrett; Grenze bei 3 cm) abgelöst. Auch der Begriff „Endobrachyösophagus“ wurde heute weitestgehend verlassen (Koop 2013).

Die Entwicklung eines Barrettösophagus ist wahrscheinlich ein Zweistufenprozess. Der erste Schritt beinhaltet die Transformation von normalem ösophagealem Plattenepithel zu einem Zylinderepithel aufgrund einer chronischen Schädigung durch Reflux. Im zweiten Schritt entwickeln sich Becherzellen, die auf eine intestinale Metaplasie hinweisen. Der Barrettösophagus kann fortschreiten zu sogenannter „low“- und „high-grade“-Dysplasie und schließlich in ein Adenokarzinom münden. Der gesamte Prozess wird als Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz beschrieben (Oh and Demeester 2014). Es gibt Hinweise, dass die Mehrheit der Fälle eines Barrett-Ösophagus unerkannt bleibt (Cameron, Zinsmeister et al. 1990).

Die Prävalenz eines Barrettösophagus liegt bei 10% - 15% bei Patienten, die sich im Rahmen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit einer Endoskopie unterziehen, und bei 1% - 2% unter asymptomatischen amerikanischen Erwachsenen. Die Inzidenzrate eines ösophagealen Adenokarzinomes liegt bei Patienten mit einem Barrettösophagus mehr als 100-mal höher als bei der Allgemeinbevölkerung (Cossentino and Wong 2003).

1.2.2 Maligne Tumoren des Ösophagus

Tabelle 1: Histologische Klassifikation der malignen epithelialen Ösophagustumoren (Hamilton and Aaltonen 2000; Wittekind and Tannapfel 2004; Wittekind and Oberschmid 2010)

Plattenepithelkarzinom
Adenokarzinom
Verruköses Plattenepithelkarzinom
Basaloides Plattenepithelkarzinom
Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom
Adenosquamöses Karzinom
Mukoepidermoides Karzinom
Adenoid-zystisches Karzinom
Kleinzelliges Karzinom
Undifferenziertes Karzinom
Neuroendokrines Karzinom

Anhand der „National Cancer Database of the American College of Surgeons“ wird folgende Verteilung der beiden häufigsten Entitäten deutlich: über 51% zeigten eine plattenepitheliale Differenzierung, fast 42% waren ein Adenokarzinom (Daly, Fry et al. 2000).

1.2.3 Karzinome des gastroösophagealen Überganges

Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges werden (Anmerkung: nach Siewert) in Tumoren des Typ I (distaler Ösophagus), Typ II (Kardia) und Typ III (subkardial) eingeteilt (Stein, Feith et al. 2000).

In der aktuellen TNM-Klassifikation werden diese als Tumoren definiert, deren Epizentrum in einem Abstand von 5 cm zum gastroösophagealen Übergang gelegen ist, die aber auch in den Ösophagus reichen.

Demgegenüber werden alle anderen Tumoren, deren Epizentrum im Magen in einem Abstand von mehr als 5 cm zum gastroösophagealen Übergang gelegen ist, beziehungsweise (bzw.) diejenigen, die innerhalb der 5 cm gelegen sind und nicht in den Ösophagus reichen, als Magenkarzinome klassifiziert. Zusammenfassend wird hiernach die große Mehrheit der Tumore in dieser speziellen Lokalisation wie Ösophaguskarzinome klassifiziert. Während dies für die Adenokarzinome gilt, werden alle Plattenepithelkarzinome des ösophagogastralen Übergangs als Karzinome des Ösophagus betrachtet, auch wenn sie über diesen Übergang hinaus reichen (Wittekind and Oberschmid 2010; Wittekind and Meyer 2010; Wittekind, Greene et al. 2003).

1.2.4 Epidemiologie

Die im folgenden Abschnitt genannten epidemiologischen Zahlen gelten zunächst für Deutschland, abschließend wird der internationale Vergleich angestrebt: Plattenepithelkarzinome machen 50% bis 60% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus. Nach deutlicher Zunahme in letzter Zeit haben die Adenokarzinome, die hauptsächlich im unteren Drittel der Speiseröhre vorkommen, mittlerweile einen Anteil von 25% bis 30% erreicht. Männer erkranken etwa vier- bis fünfmal häufiger als Frauen. Zudem erkranken Männer mit 67 Jahren im Mittel zwei Jahre früher als Frauen. Im Jahr 2008 waren in Deutschland 6300 Männer und 1800 Frauen seit bis zu 5 Jahren an einem Ösophaguskarzinom erkrankt (5-Jahres-Prävalenz). In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 4800 Männer und 1380 Frauen neu an einem Ösophaguskarzinom. Bezüglich der Krebsneuerkrankungen liegt das Ösophaguskarzinom somit bei den Männern auf Platz 13, bei den Frauen auf Platz 20 der häufigsten Tumorlokalisationen. In Deutschland verursachen Ösophaguskarzinome bei Männern etwa 3% und bei Frauen etwa 1% aller Krebssterbefälle. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei Diagnosestellung in den 1980er Jahren noch deutlich unterhalb von 10%. Die Überlebensaussichten sind allerdings immer noch eher ungünstig: die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen derzeit (2007-2008) für Männer bei 16% und für Frauen bei 20%. Dies ist zum Teil auf die häufig späte Entdeckung zurückzuführen: nur 7% bis 8% aller Erkrankungen werden in einem frühen Stadium (T1) diagnostiziert. Die Zahl der prävalenten Fälle hat sich im Zeitraum 1990 - 2004 in etwa verdoppelt.

Im internationalen Vergleich rangiert Deutschland bezüglich Inzidenz und Mortalität aktuell auf den mittleren Rängen (Kaatsch, Spix et al. 2012; Bertz, Dahm et al. 2010).

Ösophaguskrebs steht an 7. Stelle bezüglich der Krebssterblichkeit bei amerikanischen Männern, wobei schwarze Männer eine höhere Inzidenz als Männer einer anderen Rasse oder Ethnie aufweisen (Enzinger and Mayer 2003). Weltweit zeigt sich eine deutliche geografische Variation bei der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms, wobei asiatische Länder eine außerordentlich hohe Inzidenz haben. Die Populationen mit dem höchsten Risiko für ein solches liegen unter anderem in Nord- und Zentralchina sowie Nordost-Iran. Hier wird auch der Begriff des „Asian-Belt“ gebraucht (Umar and Fleischer 2008).

1.2.5 Primärtumor, Lymphnodus und Metastasierung (TNM) - Klassifikation und Stadieneinteilung

Die neue TNM-Klassifikation der „Union International Contre le Cancer“ (UICC) (7. Auflage) für Ösophaguskarzinome definiert die Kategorien für Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen wie auch die zugehörigen UICC-Stadien und prognostischen Gruppen (Wittekind and Oberschmid 2010):

Tabelle 2: Aktuelle TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (Wittekind and Oberschmid 2010; Wittekind and Meyer 2010)

Primärtumor (T)	
Tis	Carcinoma in situ/hochgradige intraepitheliale Neoplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa - T1a Lamina propria oder Muscularis mucosae - T1b Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen - T4a Pleura, Perikard oder Zwerchfell - T4b andere benachbarte Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

Regionäre Lymphknoten (N)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (Wittekind and Oberschmid 2010; Wittekind and Meyer 2010)

Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIA	T4a N0 M0 T3 N1 M0 T1, T2 N2 M0
Stadium IIIB	T3 N2 M0
Stadium IIIC	T4a N1, N2 M0 T4b Jedes N M0 Jedes T N3 M0
Stadium IV	Jedes T Jedes N M1

In einer Übersichtsarbeit fasst Wittekind die aktuellen Neuerungen der bisherigen TNM-Klassifikation zusammen. Anhaltende Kritik veranlasste demnach das „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) und die UICC, ein verändertes System zu entwickeln. Die Erfassung der Tumorlokalisation wurde vereinfacht und die Tumoren des gastroösophagealen Übergangs und die der ersten 5 cm des Magens wurden mit einbezogen.

Die Definitionen der regionären Lymphknoten wurden für den Ösophagus folgendermaßen neu definiert: Unabhängig vom Sitz des Primärtumors sind die regionären Lymphknoten diejenigen, die im lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind, eingeschlossen die zöliakalen Lymphknoten und paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraclaviculären Lymphknoten. Ferner wird die Unterteilung in M1a und M1b in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation nicht mehr verwendet (Wittekind 2010).

1.2.6 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für das Auftreten von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen unterscheiden sich deutlich voneinander, zum Teil bestehen allerdings auch Überlappungen. Im Folgenden sollen die wichtigsten Risikofaktoren näher beleuchtet werden:

In einem Review / einer Metaanalyse fand sich eine geschätzte Krebsinzidenz auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus von 6,1/1000 Personenjahren, dies allerdings vor Ausschluss von diversen Subgruppen (Yousef, Cardwell et al. 2008). Die Kollegen um Hvid-Jensen fanden hingegen (nur) eine Inzidenzrate für das Auftreten eines **Adenokarzinoms** von 1,2 Fällen pro 1000 Personenjahren. Das relative Risiko im Vergleich zur Normalpopulation betrug im Kollektiv 11.3 (Hvid-Jensen, Pedersen et al. 2013).

Ein hoher Body Mass Index (BMI) geht wohl ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines **Adenokarzinoms** des Ösophagus einher (Brown, Swanson et al. 1995).

Freedman et al. postulieren in einer prospektiven Studie den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms und Nikotinabusus: Raucher unterlagen demnach einem erhöhten Risiko **sowohl für das Auftreten eines Plattenepithel- als auch eines Adenokarzinoms**. Zudem konnte dort ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Auftreten eines **Plattenepithelkarzinoms** dargestellt werden (Freedman, Abnet et al. 2007). In einer japanischen Studie zeigt sich ebenso Rauchen, Alkohol sowie auch der Konsum von grünem Tee signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms assoziiert. Verglichen mit Männern, die nie geraucht haben, nie Alkohol oder grünen Tee getrunken

haben, betrug die Hazard Ratio um 5, um 2,7 oder 1,7 bei Männern die gegenwärtig ≥ 20 Zigaretten/Tag rauchten, täglich Alkohol tranken oder ≥ 5 Tassen grünen Tee/Tag tranken (Ishikawa, Kuriyama et al. 2006).

Bezüglich des Risikos einer Karzinomentwicklung auf dem Boden einer Achalasie, einer chronischen Motilitätsstörung des Ösophagus, betrachteten Leeuwenburgh et al. eine Kohorte von Achalasie-Patienten: Die relative Hazard-Ratio eines Ösophaguskarzinoms betrug dabei 28 verglichen mit einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Population im selben Zeitraum. Somit ist auch hier das Karzinomrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (Leeuwenburgh, Scholten et al. 2010). Unter über 1000 Patienten mit Achalasie trat in einer anderen Studie bei 24 Patienten ein Ösophaguskarzinom auf. Im Verlauf war das Risiko hierfür mehr als 16-fach erhöht (Sandler, Nyren et al. 1995).

1.2.7 Klinik

Die Kardinalsymptome eines Ösophaguskarzinoms sind progressive Dysphagie und Gewichtsverlust. Die Dysphagie ist typischerweise mit dem Erbrechen unverdauter Nahrung assoziiert. Frühe Symptome können Schmerzen beim Schluckakt beinhalten (Odynophagie). Durch die Elastizität des Ösophagus bedingt können die genannten Beschwerden aber auch erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium auftreten. Spätsymptome beinhalten Heiserkeit, bedingt durch eine Beeinträchtigung des Nervus laryngeus, Husten im Rahmen einer Fistelbildung zum Respirationstrakt sowie Zeichen einer Metastasierung wie Aszites oder palpabler Lymphknotenmetastasen (Lagergren and Lagergren 2010). Daly et al. beschrieben anhand der „National Cancer Database of the American College of Surgeons“ folgende Häufigkeiten: Dysphagie (74%), Gewichtsverlust (um 57%), gastrointestinaler Reflux (um 20%), Odynophagie (um 17%) sowie Dyspnoe (um 12%) (Daly, Fry et al. 2000).

1.2.8 Diagnostik

Gemäß einem Konsensuspapier der „German Advanced Surgical Treatment Study Group“ sollte folgende Diagnostik im Rahmen eines Stagings erfolgen: Endoskopie mit Tumorbiopsie, Endosonografie, Computertomografie von Thorax und Abdomen sowie Bronchoskopie bei suprabifurkalen Plattenepithelkarzinomen (Palmes, Bruwer et al. 2011).

Die Sensitivität und Spezifität der Endosonografie bezgl. der Detektion von Lymphknotenmetastasen wird dabei zwischen 0,7 – 0,85 angegeben (Polkowski 2009). Techniken wie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) sind aktuell Gegenstand von Studien (Noble, Bailey et al. 2009), der Effekt bezgl. Überleben oder Frührezidiv wird allerdings in Frage gestellt (Torrance, Almond et al. 2015). Es bleibt somit abzuwarten, ob sie obligater Teil der präoperativen Diagnostik werden wird.

1.2.9 Therapieansätze

Es gibt verschiedene Therapiemodalitäten - je nach kurativem oder palliativem Therapieansatz. Zur Verfügung stehen zum einen chirurgische resezierende Verfahren, zum anderen endoskopische Verfahren einschließlich der kurativen ablativen Verfahren wie auch der (palliativen) Passagesicherstellung sowie ergänzend Chemotherapeutika und Strahlentherapie.

Faktoren für die Auswahl der jeweiligen Therapie sind Tumorstadium, Lokalisation, Histologie sowie Zustand als auch Wille des Patienten (Stahl, Budach et al. 2010).

1.2.9.1 Kurative Therapieansätze

Ein kurativer Therapieansatz liegt beim Ösophaguskarzinom vor, wenn der Patient eine nicht-metastasierte Erkrankung aufweist. Je nach Stadium und Patientenkonfition werden folgende Therapieansätze unterschieden:

Gemäß einem Konsensus-Statement sollte eine primäre chirurgische Resektion mit radikaler Ösophagektomie und Lymphadenektomie bei Patienten mit nicht-metastasiertem, resektablem Tumor im Frühstadium präferiert werden (Stadium: cT1-2; N0, M0) (Palmes, Bruwer et al. 2011).

Eine neoadjuvante Behandlung vor chirurgischer Intervention wird bei Patienten empfohlen, bei denen ein fortgeschrittenes, noch resektables, nicht metastasiertes Tumorstadium vorliegt (Stadium: > cT2 und/oder nodal positiv und M0) (Palmes, Bruwer et al. 2011). Aktuelle Daten belegen hierzu einen klaren Benefit einer Neoadjuvanz im Vergleich mit alleiniger Chirurgie: es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil bezüglich einer präoperativen Chemoradiotherapie bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen und – weniger

ausgeprägt – einer Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus (GebSKI, Burmeister et al. 2007).

Eine definitive Radio-Chemotherapie stellt eine Therapieoption für zervikale Ösophaguskarzinome (< 5 cm Abstand zum oberen Ösophagussphinkter) dar, die nicht geeignet für eine R0-Resektion erscheinen. Patienten mit einem resektablen Tumor und Zeichen für eine lymphatische Metastasierung im Bereich des Truncus cöliacus sollten nach Meinung des Konsensus neoadjuvant behandelt werden (Palmes, Bruwer et al. 2011). Auf kurative endoskopische Verfahren wird im Folgenden separat eingegangen.

1.2.9.2 *Palliative Therapieansätze*

Bei inoperablen oder fernmetastasierten Tumoren sollte eine Palliation in Form von Chemotherapie und/oder Radiotherapie in einem individuell maßgeschneiderten Vorgehen erfolgen. Mögliche Therapieoptionen umfassen - in Abhängigkeit von der klinischen Situation - die externe oder interne (Brachytherapie) Bestrahlung oder die palliative Chemotherapie. Neuere Regimen basierend auf Platin/Fluoropyrimidin-Kombinationen bieten eine höhere Effizienz und verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu klassischen Cisplatin/5-Fluoruracil-Schemata. Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges sollten auf eine Überexpression oder Genamplifikation des HER-2-Proteins gescreent werden, da dann der spezifische Antikörper Trastuzumab ergänzend zur Verfügung steht (Stahl, Budach et al. 2010).

Bei ösophagealer Obstruktion sollte eine endoluminale Behandlung (etwa durch Dilatation oder Stenting) erwogen werden (Palmes, Bruwer et al. 2011). Bei Bedarf sollte eine enterale Ernährung durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder einen jejunalen Katheter ermöglicht werden (Palmes, Bruwer et al. 2011).

1.2.9.3 *Chirurgische Verfahren der Ösophagusresektion*

Kiesslich et al. stellen in ihrer Übersichtsarbeit (Kiesslich, Mohler et al. 2012) verschiedene chirurgische Verfahren vor. Ziel einer Resektion ist stets die R0-Resektion des Tumors unter Mitnahme der lokoregionären Lymphknoten. Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach Tumorlokalisation, Stadium, dem vorhandenen Ersatzorgan sowie den Komorbiditäten.

Morbidität und Letalität des Eingriffs konnten in den letzten Jahren durch eine verbesserte Patientenselektion, die Optimierung chirurgischer Techniken, die Anwendung minimal-invasiver Resektionsverfahren, die perioperative Applikation der Periduralanästhesie und Fortschritte in der Intensivmedizin gesenkt werden. Die chirurgische Therapie sollte möglichst in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (Birkmeyer, Stukel et al. 2003). Das Standardverfahren ist die abdomino-rechtsthorakale En-bloc-Ösophagektomie nach Ivor-Lewis (Lewis 1946) und eignet sich vor allem für Tumoren des unteren und mittleren Ösophagusdrittels. Bei einem weiter oral gelegenen Tumor kann nach McKeown (McKeown 1976) im Sinne einer 3-Höhlen-Ösophagektomie vorgegangen werden (thorako-abdominözervikal). Liegen Kontraindikationen für eine Thorakotomie vor, bietet sich die transhiatale Ösophagusresektion nach Orringer an (abdomino-zervikal) (Orringer 1984). Auf die jeweiligen Vor- und Nachteile der verschiedenen Operationsverfahren (Kiesslich, Mohler et al. 2012) soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Postoperative Komplikationen nach einer Ösophagusresektion können lebensbedrohlich verlaufen. Erwähnenswert sind dabei vor allem respiratorische Komplikationen wie Pneumonien, Pleuraergüsse und Dystelektasen sowie die Anastomoseninsuffizienz (die thorakale Anastomoseninsuffizienz ist dabei wesentlich seltener als die zervikale, aufgrund der Gefahr einer Mediastinitis, beziehungsweise von Fisteln zum Tracheobronchialsystem, jedoch deutlich gefährlicher). Weitere postoperative Komplikationen sind unter anderem die Anastomosenstenose beziehungsweise -striktur, der Pylorospasmus, der Reflux, die Rekurrensparese und der Chylothorax (Kiesslich, Mohler et al. 2012).

Anastomosenleckagen liegen bei 15% bis 18,2 % (Gockel, Exner et al. 2005; Farran Teixidor, Llop Talaveron et al. 2013), oder unter Differenzierung der Entitäten bei 11% für Plattenepithelkarzinome bis 15% für Adenokarzinome (Lindner, Fritz et al. 2014). Pulmonale Komplikationen werden mit 32,9 % (Gockel, Exner et al. 2005), oder unter Differenzierung der Entität bei 34 % (Adenokarzinom) vs. 56 % (Plattenepithelkarzinom) angegeben (Lindner, Fritz et al. 2014).

1.3 Endoskopie

1.3.1 Einleitung

Die Endoskopie spielt sowohl in der Diagnostik wie auch in der Therapie des Ösophaguskarzinoms eine herausragende Rolle: Die Diagnose des Ösophaguskarzinoms erfolgt in der Regel durch die Ösophagogastroduodenoskopie mit gezielter Biopsieentnahme. Die Endosonographie dient der Therapieplanung. Die mukosalen Formen des Ösophaguskarzinoms können endoskopisch kurativ therapiert werden zum Beispiel mittels endoskopischer Resektion (Mukosa/Submukosa) oder ablativer Techniken wie der Radiofrequenzablation. Patienten, die eine initiale Radiochemo- oder alleinige Chemotherapie nicht tolerieren, können palliativen endoskopischen Maßnahmen unterzogen werden, wie zum Beispiel (z.B.) der Bougierung oder der Stentanlage (Kiesslich, Mohler et al. 2012).

1.3.2 Endoskopische Verfahren im Rahmen einer kurativen Therapie

Bereits 2007 benannten Pech et al. die endoskopische Resektion (ER) als Behandlung der Wahl bei den meisten Patienten mit high-grade intraepithelialer Neoplasie (HGIN) und mukosalen Karzinomen des Ösophagus (Pech, May et al. 2007).

Die ER ist bei Vorliegen einer HGIN oder eines mukosalen **Barrett**-Karzinoms ohne weitere Risikofaktoren demnach Therapie der Wahl. Ablative Verfahren sollten primär vermieden werden, um ein histologisches Korrelat zu erhalten (Pech and Ell 2011). **Barrett**-Karzinome mit Infiltration der oberflächlichen Submukosa und ohne weitere Risikofaktoren können in Zentren unter Studienbedingungen ebenfalls sicher endoskopisch therapiert werden (Pech and Ell 2011).

Bei Patienten mit **Plattenepithelkarzinom** kann von einer kurativen endoskopischen Therapie bei Beschränkung auf die Mukosa ausgegangen werden. Infiltriert das Karzinom bereits die Lamina muscularis mucosae, sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Bei Infiltration der Submukosa geht die Tendenz in Richtung Operation. Liegen Risikofaktoren wie eine Lymphgefäßinfiltration durch den Tumor vor, so steigt das Metastasierungsrisiko deutlich an (Pech and Ell 2011).

Im Vergleich zwischen endoskopischer und chirurgischer Resektion von mukosalen Adenokarzinomen des Ösophagus auf dem Boden eines Barrettösophagus beschrieben Pech et al. eine Komplettremission bei allen chirurgischen Patienten sowie 98,7 % in der ER-Gruppe. Sogenannte (sog.) „Major“-Komplikationen traten nach Chirurgie in 32% aller Pat auf, signifikant mehr als in der ER-Gruppe (0%). Im Follow-up erlitt 1 Patient (Pat.) der ER-Gruppe ein Lokalrezidiv und 4 eine metachrone Neoplasie. Eine erneute endoskopische Behandlung war bei allen möglich, so dass die Langzeit-Remissionsraten im Vergleich Chirurgie/Endoskopie 100 zu 98,7 betragen (Pech, Bollschweiler et al. 2011).

1.3.3 Endoskopische Verfahren im Rahmen einer palliativen Therapie

1.3.3.1 Dilatation

Die Dilatation dient hierbei der Passagewiederherstellung, sei es in einem palliativen Setting zur Ermöglichung einer enteralen Ernährung, sei es im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes zur Sicherstellung der Passage bis zur definitiven Therapie.

Das normale funktionelle Lumen des Ösophagus beträgt 2,5 cm im Durchmesser. Falls dieses jedoch auf 1,3 cm reduziert wird, treten bereits Symptome der Dysphagie auf. **Selbstdilatation** wird für benigne oder postoperative Strikturen des oberen oder mittleren Ösophagus häufig genutzt, wird aber bei malignen Strikturen nicht empfohlen (Javle, Ailawadhi et al. 2006). **Endoskopische** Ballondilatation oder sog. „Polyvinyl Bougies“ können zumindest eine temporäre Befreiung von Dysphagie bieten. Die meisten malignen Strikturen können sicher in mehreren Sitzungen erweitert werden (Javle, Ailawadhi et al. 2006). Patienten mit engen fibrotischen Strikturen durch einen infiltrativen Tumor unterliegen einem hohen Risiko für eine Perforation und sollten daher nicht aggressiv gedehnt werden. Die Linderung der Dysphagie durch Dilatation ist allerdings nur kurzanhaltend, eine Wiederholung ist notwendig (Javle, Ailawadhi et al. 2006).

Folgende Tabelle bietet weitere Informationen bezgl. der verschiedenen Typen von Dilatatoren:

Tabelle 4: Dilatatoren (Javle, Ailawadhi et al. 2006)

Typen:	Größe:
Bougies	16-60 French
Savary	15-60 French
Balloon	6-20 (-40) mm
Optical	14-20 mm

Das Misslingen einer Dilatation einer malignen ösophagealen Striktur scheint dabei mehr durch einen Mangel an Erfahrung als durch der Methode selbst anhaftende Gefahren bedingt zu sein (Boyce 1999).

1.3.3.2 *Argon-Plasma-Koagulation (APC)*

Die Argon-Plasma-Koagulation (APC) ist eine ablativ endoskopische Technik. In Form einer monopolaren Elektrokauterisation verursacht die APC eine Gewebekoagulation, eine Austrocknung sowie Zerstörung durch einen Energietransfer in Form von ionisiertem elektrisch leitendem Argongas (Plasma). Die APC entwickelt dabei einen Plasmabogen, welcher Gewebe bis zu einer Tiefe von ca. 2-3 mm zerstört (Javle, Ailawadhi et al. 2006).

Dieses Verfahren kommt zum einen in der Kuration des Barrettösophagus zur Anwendung: so scheint eine thermale Ablation eines residuellen Barrettepitels nach endoskopischer Resektion zu einer signifikanten Reduktion eines Neoplasie rezidives im Vergleich zu einer sogenannten „Surveillance-Strategie“ zu führen, zumindest in einem begrenzten Follow-up (Manner, Rabenstein et al. 2014).

Die Argon-Plasma-Koagulation wird auch im Rahmen der palliativen Behandlung von Pat. mit nicht-resektablem Karzinom der Kardia und des Ösophagus eingesetzt (Eriksen 2002).

1.3.3.3 *Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)*

Die PEG soll ebenso wie die oben genannten Verfahren zum einen in kurativem Setting die enterale Ernährung passager sicherstellen – etwa unter Radiatio und damit zu erwartender Dysphagie. Aber auch im palliativen Setting ermöglicht sie eine enterale Ernährung.

Es existieren verschiedene Techniken der Einbringung einer PEG. All diese Methoden verbindet ein gemeinsames Konzept: die Insertion der PEG durch die abdominelle Wand an dem Punkt, wo Magen und Bauchwand den engsten Kontakt haben. Es werden unter anderem (u.a.) folgende Techniken unterschieden; die sog. „pull“ -Technik, die sog. „push“ (guide-wire) Technik und die sog. „Introducer“ (Russell) Methode. Das Auffinden der Insertionsstelle in der abdominalen Wand durch endoskopische Transillumination ist der erste kritische Schritt bei all diesen Verfahren. Die „pull“-Technik wird als meist verbreitete Technik angesehen: bei dieser Methode wird durch eine Nadel ein Faden in den Magen eingebracht, mit der endoskopischen Biopsiezange ergriffen und dann durch den Mund ausgeführt. Der Faden wird im Anschluss an das externe Ende der PEG befestigt, welcher dann durch Mund, Ösophagus und Magen durch die abdominale Wand ausgeführt wird (Rahnemaiazar, Rahnemaiazar et al. 2014). Auf die anderen Verfahren soll hier nicht im Detail eingegangen werden.

1.3.3.4 *Stentverfahren*

Das Stenting soll die (benigne oder maligne) Engstelle überbrücken, sei es passager in kurativem Setting, sei es dauerhaft in einem palliativen Setting. Damit soll ebenfalls die ausreichende enterale Ernährung sichergestellt werden. Die Entwicklung der ösophagealen Stents unterlag in den letzten Jahrzehnten einer regelrechten Evolution (Schembre 2010): ausgehend von Stents aus Polyvinyl-Plastik oder Gummi (welche schwer zu platzieren waren, häufig Schmerzen verursachten und bisweilen zu Blutung und Perforation führten) verlief die Entwicklung zu zunächst nicht-ummantelten selbst-expandierenden Metallstents (SEMS) (Schembre 2010). Bei nicht-ummantelten SEMS zeigte sich allerdings das Problem des Einwachsens des Tumors.

Um dieses Problem zu lösen, wurden partiell-ummantelte Stents eingeführt, bei welchen der SEMS mit einer dünnen Silikon- oder Plastikschiicht ummantelt wurde (Schembre 2010). Wenngleich die Beschichtung oft das Einwachsen des Tumors verhindert, kann hypertrophes Granulationsgewebe am nicht-ummantelten Ende den Ösophagus obstruieren, ferner verhindert dieses Überwachsen eine einfache Entfernung (Schembre 2010). Voll-ummantelte selbstexpandierende Plastikstents wurden 2001 eingeführt. Zuletzt wurden voll-ummantelte SEMS eingeführt. Im Vergleich zu partiell-ummantelten Stents mögen voll-ummantelte Metallstents zwar weniger Granulationsgewebe fördern und selbst nach Wochen noch zu entfernen sein, allerdings mag eine häufigere Migration dafür der Preis sein (Schembre 2010).

1.4 Ziel der Studie / Hypothese

Die verschiedenen endoskopischen Verfahren kommen wie oben dargestellt in der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinomen vielfach zur Anwendung. Hierbei werden verschiedene endoskopische Techniken sowohl im Rahmen von palliativen Behandlungskonzepten wie auch im Rahmen kurativer Therapien eingesetzt. Insgesamt gelten dabei die meisten endoskopischen Verfahren als relativ sicher. Sie beinhalten aber je nach angewandter Technik durchaus eine nicht zu unterschätzende periinterventionelle Morbidität und Mortalität oder bedürfen unterschiedlich häufig einer Reintervention (Javle, Ailawadhi et al. 2006).

Unseres Wissens nach gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige aussagekräftige Studien, welche die Anwendung von endoskopischen Therapien in der Therapie des Ösophaguskarzinoms hinsichtlich der jeweils verwendeten Techniken, ihrer Sicherheit und Effizienz, auch und insbesondere im Vergleich zwischen kurativen oder palliativen Therapiekonzepten, untersuchen. Von einem klinischen Standpunkt aus hat die endoskopische Therapie in diesen beiden Therapiekonzepten durchaus unterschiedliche Ziele. Zum Beispiel zielen resezierende Verfahren bei einer kurativen Intention auf eine komplette Beseitigung des Tumors, im palliativen Setting hingegen wird hierdurch nur eine Verkleinerung des Tumors zur Verbesserung der Passage angestrebt. Stentverfahren dienen im kurativen Behandlungskonzept zum Beispiel der Sicherung der Passage im Rahmen einer präoperativen

neoadjuvanten Behandlung, sind dann aber nicht auf einen Langzeit-Effekt ausgelegt. Im Gegensatz dazu dienen Stents im Rahmen der Palliation dazu, eine möglichst lange Sicherung der Passage und Linderung der Symptome ohne Reintervention zu gewährleisten. Somit erscheint es logisch, dass die unterschiedlichen Verfahren zum einen in einer unterschiedlichen Häufigkeit in den beiden Therapiekonzepten „Palliation versus Kuration“ eingesetzt werden, zum anderen aber auch ein unterschiedliches Outcome hinsichtlich Sicherheit und Effizienz haben könnten.

Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, den Einsatz endoskopischer Verfahren im Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein am Standort Kemperhof in Koblenz in Hinsicht auf die zugrundeliegende Therapieintention „Palliation versus Kuration“ zu untersuchen. Hierzu wird zunächst das Patientenkollektiv unserer Klinik in Bezug auf Demografie, Tumortyp und –stadium, Gesundheitszustand der Patienten sowie Therapiekonzept im Detail analysiert. In einem zweiten Schritt werden die durchgeführten endoskopischen Verfahren genauer beleuchtet, und die Häufigkeiten der unterschiedlichen Techniken sowie deren Outcome im Generellen untersucht. Der letzte Teil der Studie vergleicht dann den Einsatz der angewendeten endoskopischen Verfahren zwischen Patienten mit kurativer und palliativer Therapieintention hinsichtlich Häufigkeit, Outcome und Effizienz der in diesen beiden Gruppen verwendeten Techniken. Wir hoffen, hierdurch zu einem besseren Verständnis des Stellenwertes und der Erfolgsaussichten oder Gefahren verschiedener endoskopischer Verfahren in der komplexen Behandlung des Ösophaguskarzinoms beitragen zu können, um das Management dieser Patienten besser individuell anpassen und somit das Outcome positiv beeinflussen zu können.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Im städtischen Gemeinschaftsklinikum Kemperhof am Standort Koblenz werden in seiner Funktion als regionalem Tumorzentrum durchschnittlich 40 neue Patienten mit der Diagnose „Ösophaguskarzinom“ pro Jahr interdisziplinär behandelt.

Das Tumorzentrum Koblenz am Kemperhof ist dabei ein Verbund von Kliniken und Versorgungseinheiten, die sich unmittelbar an der Versorgung von Tumorpatienten beteiligen. Ziel ist es, den Patienten im Einzugsgebiet eine wohnortnahe, individuelle und optimale onkologische Versorgung nach dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand anzubieten.

In unsere vorliegende Studie wurden insgesamt 98 Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2007-2010 die Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms gestellt worden war, und bei denen entweder die 1. Medizinische Klinik (mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie) oder die chirurgische Klinik des Klinikums Kemperhof als (Mit-) Behandler auftraten.

Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie war, dass eine histologisch gesicherte oder zumindest klinisch hoch wahrscheinliche maligne Erkrankung des Ösophagus vorlag. Patienten jeden Alters und Geschlechts wurden gleichermaßen berücksichtigt. Vorerkrankungen beinhalteten kein Ausschlusskriterium, es wurden im Gegenteil alle Komorbiditäten erfasst und in die Auswertung mit einbezogen. Auswärtige (z.B. Vor-) Behandlung beinhaltete ebenfalls kein Ausschlussgrund - vielmehr wurden z.B. auch auswärtige Operationen miterfasst.

Die Erhebung der genannten Daten erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten sowie der Endoskopieberichte.

2.2 Analyisierte Parameter

Folgende Parameter wurden in den einzelnen Abschnitten des Projektes für jeden einzelnen Patienten erfasst und ausgewertet:

2.2.1 Patientenpopulation

1. Demografie:
 - a. Alter sowie Geschlecht
2. Gesundheitszustand:
 - a. Risikofaktoren für die Tumorgenese (Nikotin und Alkohol)
 - b. Komorbiditäten
 - i. kardiovaskulär: z.B. Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplexie, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Aneurysmata, Kardiomyopathie, Aortenstenose
 - ii. pulmonal: Emphysem, chronisch-obstruktive Bronchitis
 - c. American society of Anesthesiologists (ASA) - Klassifikation
3. Tumorstadium:
 - a. Lokalisation der Tumoren im Ösophagus in cm aboral (oberer Ösophagus: 16-24, mittlerer Ösophagus: 24-32, unterer Ösophagus: 32-40)
 - b. Klinisches und pathologisches Tumorstadium
 - c. G-Stadium
 - d. Tumortyp
 - e. Resektionsgrad
4. Therapiekonzept:
 - a. Eingang in Tumorkonferenz
 - b. Therapeutisches Konzept, Therapie-Switch, Resektion

2.2.2 Endoskopische Therapieansätze und Vergleich zwischen kurativem und palliativem Therapiekonzept

Anhand der Patientendaten wurden zunächst die bei den einzelnen Patienten durchgeführten endoskopischen Verfahren ermittelt. Insgesamt wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren angewendet, und ein Großteil der Patienten erhielt während der Studiendauer mehr als nur eine endoskopische Sitzung. Zudem wurden gelegentlich bei einigen Patienten mehrere interventionelle Techniken in derselben endoskopischen Sitzung durchgeführt (zum Beispiel Bougierung mit nachfolgender Stent-Implantation). Einzig bei der Auswertung der Effizienz wurde bei Mehrfachnennung die komplexeste der durchgeführten Interventionen für die weitere Auswertung ausgewählt.

Folgende endoskopische Interventionen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie identifiziert:

1. Bougierung
2. PEG/ Perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ)
3. APC
4. Endoskopische Resektion
5. Ballondilatation
6. Fibrinkleber-Injektion/Applikation
7. Clip-Applikation
8. Stentverfahren (verschiedene Modelle)
9. (Gewebe-)Abtragung
10. Versuch einer Ballonsondeneinlage zur lokalen Kompression
11. Button-Anlage

Zur weiteren Analyse der Daten und besseren Übersichtlichkeit wurden im Folgenden ähnliche Therapieverfahren oder Indikationsstellungen zu Gruppen zusammengefasst. Zudem erfolgte die Einteilung der Patienten nach Therapiekonzept / Intention. Zuletzt wurden die Effizienz des endoskopischen Eingriffes und die postinterventionellen Komplikationen ausgewertet. Letztere wurden ebenfalls in passenden Kategorien zusammengefasst.

2.2.2.1 *Art der Intervention*

Hinsichtlich der Art der durchgeführten Interventionen wurden folgende Gruppen gebildet, auch Versuche wurden hierbei gewertet:

a. Stentverfahren

Unter dem Begriff „Stentverfahren“ wurden alle endoskopischen Eingriffe zusammengefasst, welche in irgendeiner Weise mit Stenting assoziiert sind. Dies sind zum einen einfache Stent-Implantationen oder Stent-in-Stent-Implantationen, zum anderen aber auch Manipulationen oder Entfernungen von Stents (Stent-Repositionierung/Zug, Stentextraktion sowie Stent-Wechsel).

b. Passagewiederherstellung:

Unter dem Begriff „Passagewiederherstellung“ wurden andere Verfahren als „Stentverfahren“ erfasst, welche auf eine Wiederherstellung der Nahrungspassage im Ösophagus zielten. Dies sind zum einen Bougierungsbehandlungen, zum anderen Ballondilatationen. Stents sind trotz einer ähnlichen zugrunde liegenden Indikation nicht in dieser Gruppe enthalten.

c. Resezierende Behandlung:

Unter dem Begriff resezierende Behandlung werden Verfahren verstanden, die Gewebe abtragen, wie etwa die Argon-Plasma-Koagulation oder die endoskopische Resektion.

d. Ernährungssicherung

Unter der Zusammenfassung „Ernährungssicherung“ wurden solche Verfahren subsummiert, welche nicht direkt auf die Behandlung des Tumors in irgendeiner Weise abzielten, sondern einfach nur zu einer Sicherung der enteralen Ernährung dienten. Dies sind im Detail die PEG und PEJ sowie die Button-Behandlung.

e. Sonstige lokale Behandlung

Sonstige lokale Behandlungen, welche sich deutlich von den oben etablierten Gruppen unterscheiden hinsichtlich deren Invasivität oder Technik, wurden in dieser Gruppe zusammengefasst. Dies waren Behandlungen mittels Fibrinkleber oder Clip.

2.2.2.2 *Indikation der jeweiligen Intervention*

Hinsichtlich der Indikationsstellung der durchgeführten Interventionen wurden 3 Gruppen gebildet.

a. Endoluminale Stenose

In dieser Gruppe wurden alle Patienten erfasst, welche eine Behandlung aufgrund einer Stenose/Dysphagie erhielten.

Die Einteilung umfasst letztendlich multiple verschiedene endoskopische Ansätze zur Behandlung der Stenosen.

b. Leckage mit Eröffnung des Mediastinums

Die Gruppe „Leckage mit Eröffnung des Mediastinums“ enthält alle Patienten, welche eine Leckage/Perforation oder Anastomoseninsuffizienz im Bereich des Ösophagus entwickelten. Zudem wurden hier Patienten erfasst, bei welchen die endoskopische Therapie der Behandlung von Fisteln oder extraluminale Nekrosehöhlen diente.

c. Andere

In dieser heterogenen Gruppe wurden alle Patienten eingeschlossen, welche nicht in die beiden bereits erwähnten Gruppen passten. Dies waren Patienten, welche zum Beispiel Blutungen aufwiesen oder eine Stententfernung benötigten bei Dislokation/klinischen Problemen wie Hustenreiz/post-Anastomoseninsuffizienz oder präoperativ.

Zudem wurden in dieser Gruppe die Patienten erfasst, welche eine endoskopische Resektion erhielten.

2.2.2.3 *Therapiekonzept / Intention des endoskopischen Eingriffes*

In diesem Zusammenhang wurden die Patienten gemäß des zugrundeliegenden Therapiekonzeptes in die Gruppe „Kuration“ oder „Palliation“ eingeordnet.

2.2.2.4 *Effizienz der endoskopischen Therapie*

Für die vorliegende Studie definierten wir die „Effizienz“ eines endoskopischen Eingriffes als die Zeitspanne zwischen dem durchgeführten Eingriff und einem möglicherweise nachfolgenden Eingriff. Somit fasst die Effizienz in unserer Studie eine Reihe von heterogenen „Behandlungs-Erfolgen“ zusammen. So repräsentierte die Effizienz zum Beispiel bei Patienten mit Stenose den Zeitraum, in dem eine Reintervention nicht notwendig war und somit die jeweils angewandte Methode eine ausreichende Symptom-Linderung verschaffte. Bei Patienten mit PEG / PEJ-Einlage hingegen repräsentierte die Effizienz eher das Nicht-Auftreten von Komplikationen wie Leckagen oder Obstruktion, da ansonsten eine Reintervention notwendig geworden wäre.

Bei dem Intervall zwischen den Endoskopien wurde bei Doppelmeldung (2 Eingriffe am selben Tag) eins der beiden Intervalle gelöscht und in solchen Fällen den Fall belassen, in dem der schwerere Verlauf (höhere Komplikationen) zu verzeichnen war.

Bei Patienten, bei denen bei mehreren Eingriffen am selben Tag unterschiedliche Indikationen vorlagen, wurde das Intervall zwischen Endoskopie und Re-Endoskopie ebenfalls dem schwereren Eingriff zugeschlagen.

2.2.2.5 *Postinterventionelle Komplikationen*

Anhand der Patientenakten wurden die postinterventionellen Komplikationen nach erfolgter endoskopischer Therapie erfasst und ausgewertet. Zur besseren Übersicht und aufgrund der unterschiedlichen klinischen Wertung einzelner Komplikationen wurden in diesem Zusammenhang ebenfalls 4 Gruppen gebildet:

a. Keine

In dieser Gruppe wurden Patienten zusammengefasst, die einen unkomplizierten postinterventionellen Verlauf hatten.

b. Minor-Komplikation

Hierunter wurden kleinere Komplikationen subsummiert, welche in der Regel keiner weiteren interventionellen Therapie bedurften. Dies waren vor allem leichte (venöse) Blutungen und Schleimhautläsionen, sowie post-ER-Ulcera.

c. Intermediate-Komplikation

Diese Gruppe enthält Komplikationen insbesondere technischer Art. Hierbei handelte es sich zum Beispiel um technische Probleme bei PEG-Anlage oder Stent-Implantation wie etwa die Stentdislokation in den Magen.

d. Major-Komplikation

Die letzte Gruppe enthält alle Perforationen nach endoskopischer Intervention.

2.3 Statistik

Zum Vergleich kategorialer/ordinaler Variablen wurde der „Chi-Quadrat-Test nach Pearson“ bzw. der „Exakte Test nach Fisher“ angewandt. Ein p - Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Datenanalyse erfolgte mittels „SPSS 21.0“ für Mac (SPSS, Chicago, IL).

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht über die gesamte Patientenpopulation

Im ersten Abschnitt der vorliegenden Studie wurde zunächst das an unserer Klinik behandelte und in die Studie eingeschlossene Gesamtkollektiv (n=98) hinsichtlich Demografie, Gesundheitszustand, Tumorstadium und Therapiekonzept analysiert. Eingeschlossen wurden **37 Patienten** mit einem Adenokarzinom, **58 Patienten** mit einem Plattenepithelkarzinom, 1 Patient mit Verdacht auf ein Barrettkarzinom - aber fehlender histologischer Sicherung bei klinisch eindeutigem Tumorleiden und palliativer Situation, sowie **2 Patienten** mit 2 synchronen Tumoren (Plattenepithel- und Adenokarzinom). Letztere wurden – im Rahmen einer besseren Übersicht – als dritte Entität (neben Adeno- und Plattenepithelkarzinom) bezeichnet.

Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom wiesen vergleichbare demografische Daten und Gesundheitszustände auf. Die Tumorstadien waren außer der Tumorlokalisation (Adenokarzinome waren signifikant häufiger im unteren Ösophagus zu finden (100%, $p < 0,001$) sowie der Differenzierung (mehr G3-Tumoren bei den Adenokarzinomen, $p < 0,001$) ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich des Therapiekonzeptes der beiden Tumor-Typen gab es jedoch signifikante Unterschiede: Patienten mit Adenokarzinom erhielten deutlich häufiger eine neoadjuvante Vorbehandlung (51,4% versus 25,5%), wohingegen einzig Patienten mit Plattenepithelkarzinom auch in 25,5% der Fälle eine definitive Radiochemotherapie erhielten.

Die Rate an primären Resektionen (Primäre Resektion, Exploration, endoskopische Resektion) war leicht höher bei Patienten mit Adenokarzinom (24,3% versus 16,4%), die Palliation überwog leicht bei Plattenepithelkarzinompatienten (32,7% versus 24,3%; siehe „Initiales Therapiekonzept“, $p = 0,013$). Ebenso wurde bei Patienten mit Adenokarzinom eine Resektion (Operation und endoskopische Resektion, keine Exploration) des Tumors im Generellen signifikant häufiger durchgeführt (59,5% versus 31%, $p = 0,023$).

Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinischen Daten des Gesamtkollektives, unterteilt nach Tumor-Typ; aus oben genanntem ergeben sich dabei 3 Entitäten (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom sowie als dritte Entität die synchron aufgetretenen Tumoren):

Tabelle 5: Gesamte Patientenpopulation

	Parameter	Details	Gesamt (n=98)	Adeno- karzinom (n=37)	Platten- epithel- karzinom (n=58)	p-Wert (x Entitäten)	
Demografie	Alter (Median/ Jahre)		66	65	66,5	p=0,642	
	Männlich		83,7	94,6	77,6	p=0,068 (3 Entitäten)	
	Weiblich		16,3	5,4	22,4		
Gesundheitszustand	Nikotin		53,1	45,9	58,6	p=0,480 (3 Entitäten)	
	Alkohol		34,7	24,3	41,4	p=0,214 (3 Entitäten)	
	Kardiovaskuläre Komorbiditäten		65,3	54,1	72,4	p=0,108 (3 Entitäten)	
	Pulmonale Komorbiditäten		19,4	18,9	20,7	p=0,762 (3 Entitäten)	
	ASA	2		39,7	48,4	30,6	p=0,139 (3 Entitäten)
		3		57,4	45,2	69,4	
		4		2,9	6,5	0	
Tumorstadium	Lokalisation	16-24 cm	12,9	0	21,8	p<0,001* (3 Entitäten)	
		24-32 cm	31,2	0	50,9		
		32-40 cm	54,8	100	27,3		
		Andere	1,1	0	0		
	klinisches Stadium	cT1		2,9	3,1	2,7	p=0,985 (2 Entitäten)
		cT2		17,1	15,6	18,9	
		cT3		74,3	75	73	
		cT4		5,7	6,3	5,4	
	klinisches Nodalstadium	negativ		14,3	11,4	17,1	p=0,533 (2 Entitäten)
		positiv		85,7	88,6	82,9	
	G-Stadium	G1/G1-2		3,2	2,8	3,6	p=<0,001* (3 Entitäten)
		G2/G2-3		44,1	38,9	49,1	
		G3		50,5	58,3	47,3	
mehrere TU			2,2	0	0		

	Parameter	Details	Gesamt (n=98)	Adeno- karzinom (n=37)	Platten- epithel- karzinom (n=58)	p-Wert (x Entitäten)
Therapiekonzept	Tumor- konferenz	Ja	78,6	86,5	77,6	p=0,011* (3 Entitäten)
		Nein	21,4	13,5	22,4	
	Initiales Therapie- konzept	Primäre Resektion/ Exploration/ Endoskopische Resektion	18,9	24,3	16,4	p=0,013* (3 Entitäten)
		Neoadjuvante Tx	35,8	51,4	25,5	
		Definitive RCTx	14,7	0	25,5	
		Palliation	30,5	24,3	32,7	
	Resektion (OP und ER, keine Exploration)	Ja	41,8	59,5	31	p=0,023* (3 Entitäten)
	Switch in palliatives Procedere	Ja	25,3	29,7	21,8	p=0,504 (3 Entitäten)

Legende: Die Tabelle gibt einen Überblick über Demografie, Gesundheitszustand, Tumorstadium und Therapiekonzept aller in der Studie eingeschlossenen Patienten. Alle Daten sind, soweit nicht anders gekennzeichnet, in % angegeben. Zur besseren Übersicht wurden in der Tabelle nur Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen dargestellt, die Auswertung der Signifikanz beinhaltet jedoch die Angabe der Anzahl von Entitäten, die der Berechnung zugrunde liegen. TU: Tumoren. Tx: Therapie. RCTx: Radiochemotherapie. *: signifikant unterschiedlich.

3.1.1 Subgruppen-Analyse: Endoskopierte Patienten

Es erfolgte ferner eine Zwischenanalyse bezüglich der Patienten des Kollektivs, welche endoskopiert worden waren. Hierbei wurden Demografie und Tumorstadium erfasst. In Zusammenschau der Endoskopie ist die deutliche Mehrheit männlichen Geschlechtes (85,3 %), die Hauptmasse der Tumoren ist abseits der proximalen Drittels lokalisiert (dort nur 14,7%), und die Mehrheit der Tumoren besteht mit 64,7% aus Plattenepithelkarzinomen. Die Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung der klinischen Daten dieser endoskopierte Patienten:

Tabelle 6: Subgruppen-Analyse: Endoskopierte Patienten

	Parameter	Details	Anteil am Kollektiv in % (n=68)
Demografie	Alter (Median/Jahre)	-	66,0
	Geschlecht	männlich weiblich	85,3 14,7
Tumorstadium	Lokalisation	16-24 cm	14,7
		24-32 cm	33,8
32-40 cm		50,0	
Mehrere Tumor- lokalisationen		1,5	
	Tumortyp	Adenokarzinom Plattenepithel- karzinom	33,8 64,7

Legende: Die Tabelle veranschaulicht die demografischen Daten der Pat. mit stattgehabter Endoskopie. Alle Angaben in gültigen % am Kollektiv.

3.1.2 Subgruppen-Analyse: Resezierte Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden - wie oben dargestellt - Patienten der Medizinischen und Chirurgischen Klinik mit einbezogen. Aus diesem Grund führen wir an dieser Stelle eine Zwischenanalyse durch bezüglich der Patienten, welche entweder operativ reseziert (ohne Exploration) oder einer endoskopischen Resektion unterzogen worden waren. Hierbei wurden Demografie sowie postoperatives Tumorstadium erfasst.

In Zusammenschau überwiegen in diesem Subkollektiv deutlich die männlichen Patienten. Die Tumore sind überwiegend distal lokalisiert. Die postoperativen Tumorstadien zeigen sich heterogen verteilt, überwiegend besteht dabei ein nodal negativer Befund (ypN0 in 75,0%). In 95% der Fälle wurde eine R0-Situation erreicht. Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der klinischen Daten dieser Patienten:

Tabelle 7: Subgruppen-Analyse: Resezierte Patienten

	Parameter	Details	Anteil am Kollektiv in % (n=41)
Demografie	Geschlecht	männlich	80,5
		weiblich	19,5
Tumorstadium	Lokalisation	24-32 cm	28,2
		32-40 cm	71,8
	Tumortyp	Adenokarzinom	53,7
		Plattenepithelkarzinom	43,9
	Postoperatives Tumorstadium	(y)pT0	17,5
		(y)pT1	30,0
		(y)pT2	15,0
(y)pT3		30,0	
(y)pTis		5,0	
Postoperatives Nodalstadium	mehrere Tumoren	2,5	
	(y)pN0	75,0	
	(y)pN1	19,4	
	(y)pN3	2,8	
Resektion	mehrere Tumoren	2,8	
	R0	95,0	
	R1	5,0	

Legende: Die Tabelle zeigt eine Übersicht über Demografie und Tumorstadium von Patienten, welche eine chirurgische oder endoskopische Resektion erhalten hatten. Alle Angaben – wenn nicht anders genannt - in % am Kollektiv.

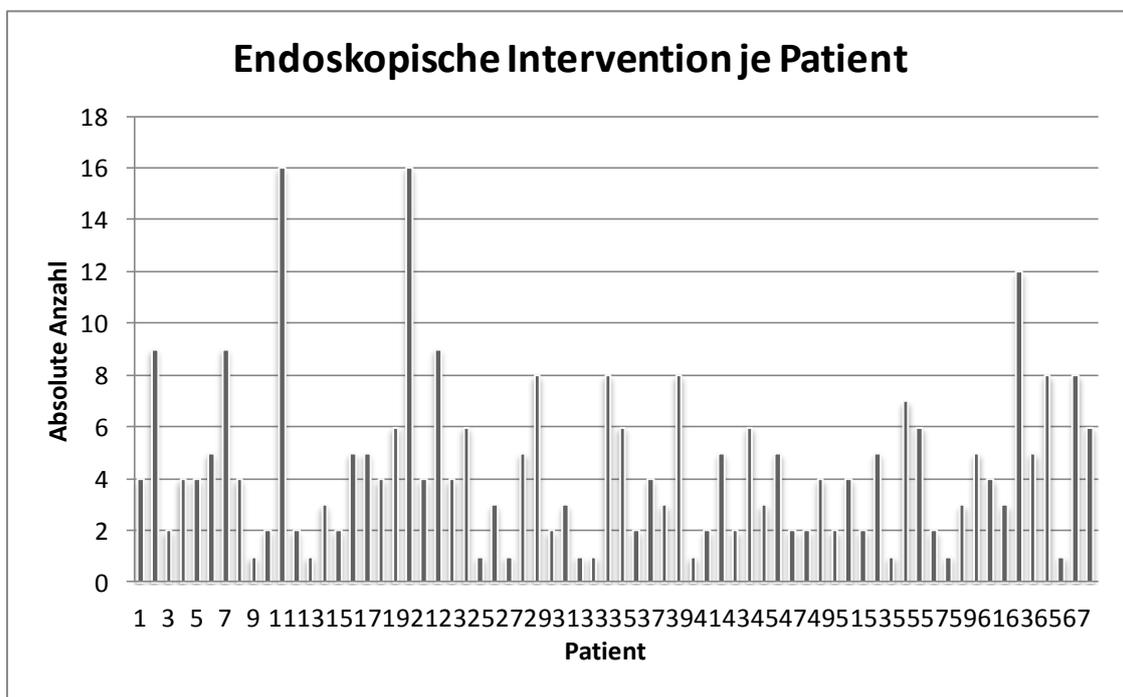
3.2 Endoskopische Therapieansätze

Der folgende Abschnitt der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit einer detaillierten Untersuchung der jeweilig durchgeführten endoskopischen Eingriffe in unserem Patientenkollektiv.

3.2.1 Häufigkeit endoskopischer Interventionen

Insgesamt wurden im Rahmen unserer Studie **300** endoskopische Einzelinterventionen an **68** in der Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die endoskopischen Interventionen bewegten sich dabei sehr **heterogen** von einem Minimum von 1 um einen **Median von 4** und einen Mittelwert von 4,4 bis hin zu einem Maximum von 16 Endoskopien je Patient. Abbildung 1 stellt dies grafisch dar:

Abbildung 1: Endoskopische Interventionen

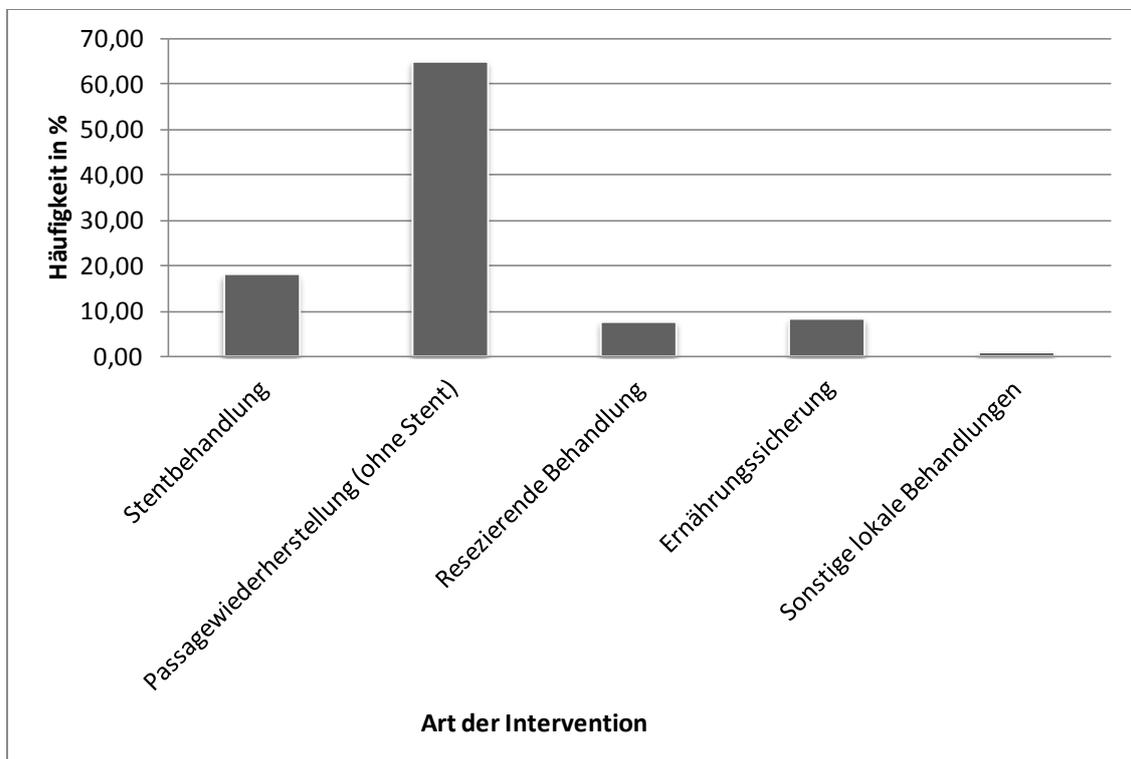


Legende: Die Grafik zeigt eine Übersicht über die absolute Anzahl endoskopischer Einzelinterventionen (n=300) je Patient (n=68). Alle Angaben in absoluter Anzahl am Kollektiv.

3.2.2 Art und Indikation der endoskopischen Behandlungen

Zum Vergleich der jeweils angewandten Interventionsart und der zu Grunde liegenden Indikation wurden die Patienten in die oben beschriebenen Gruppen eingeteilt. Die folgenden Grafen zeigen die Ergebnisse dieser Analysen. Zunächst soll nach Art der Intervention unterschieden werden; bezgl. der Häufigkeitsverteilung überwogen dort deutlich die Verfahren der Passagewiederherstellung mit einem prozentualen Anteil von **65,0%** der Gesamtinterventionen. An Platz 2 stehen die Stentverfahren mit immerhin 18,0%. Alle anderen Interventionen bewegten sich jeweils unterhalb der 10%-Grenze, an dritter Stelle dabei die ernährungssichernden Verfahren. Dies ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt:

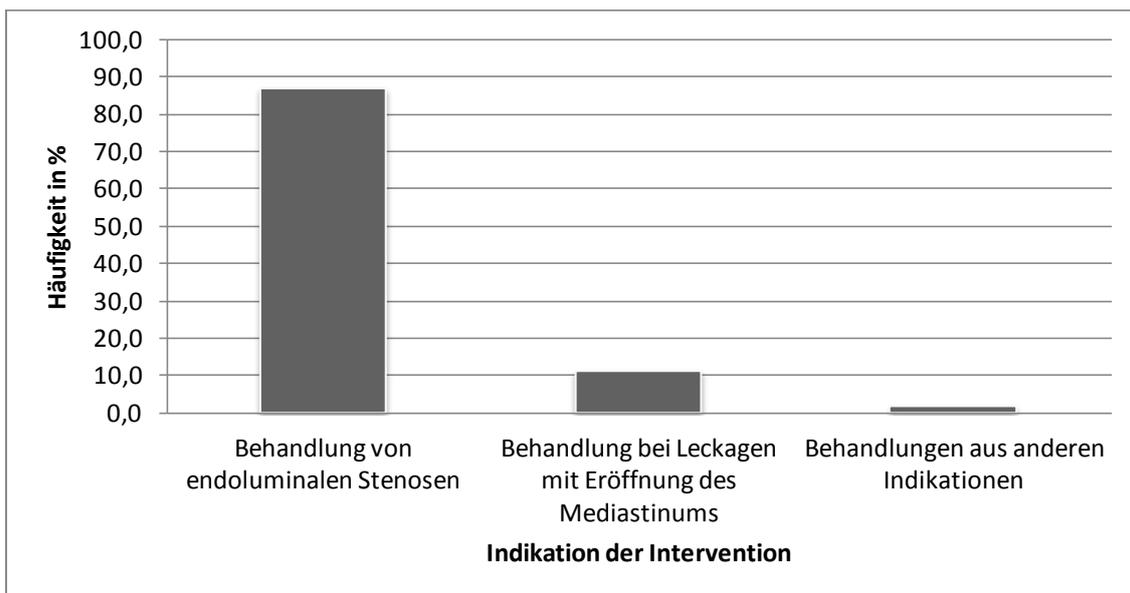
Abbildung 2: Häufigkeit der endoskopischen Behandlungen nach Art der Intervention



Legende: Die Abbildung Nr. 2 zeigt eine Übersicht über die prozentualen Häufigkeiten endoskopischer Interventionen je nach Art der Intervention. Alle Angaben in gültigen Prozent am Kollektiv.

Trennt man hingegen nach Indikation einer Intervention auf, ergibt sich folgende Verteilung: Die führende Indikation bestand in der Behandlung von endoluminalen Stenosen mit einem Gesamtvolumen von 87,0% aller Indikationsstellungen. Ein deutlich geringerer Anteil kam den Behandlungen bei Leckagen (11,3%) oder anderen Indikationen zu (1,7%). Dies ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt:

Abbildung 3: Häufigkeit der endoskopischen Behandlungen nach Indikation der Intervention



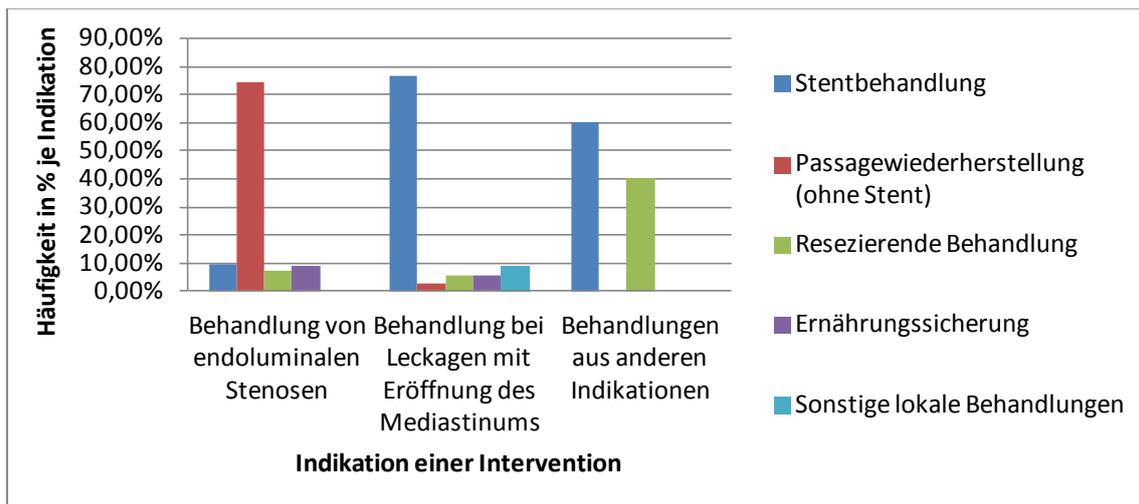
Legende: Die Grafik zeigt eine Übersicht über die prozentualen Häufigkeiten endoskopischer Interventionen je nach Indikation der Intervention. Alle Angaben in gültigen Prozent am Kollektiv.

3.2.3 Einflußfaktoren auf die Art der Intervention

Es ergibt sich die Frage nach Einflußfaktoren auf eine Intervention, wie etwa die Indikationsstellung oder der jeweilige Tumortyp.

Bei Behandlungen von endoluminalen Stenosen überwiegen deutlich Verfahren zur Passagewiederherstellung (über 70%) vor allen anderen Verfahren (je unter 10 %). Bei Behandlungen von Leckagen jedoch nehmen Stentbehandlungen mit ebenfalls über 70 % die führende Rolle ein ($p < 0,001$). Dies stellt folgende Abbildung 4 dar:

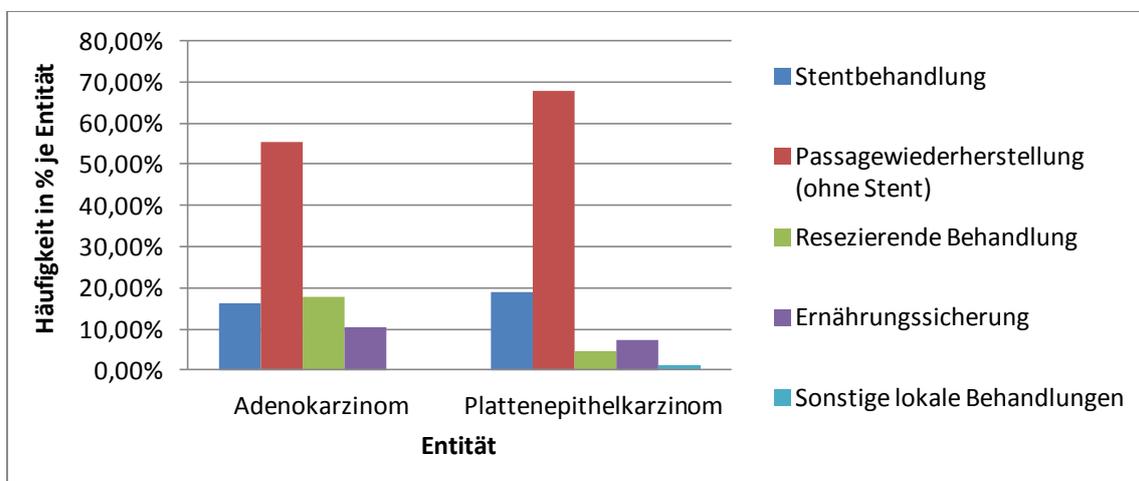
Abbildung 4: Einflußfaktor „Indikation“



Legende: Die Abbildung zeigt den Vergleich zwischen der jeweiligen Indikation und der entsprechenden Interventionsart. Alle Angaben in % je Indikation, $p < 0,001$.

Die überwiegende Interventionsart bei den beiden Haupt-Tumorentitäten sind zunächst Verfahren der Passagewiederherstellung (mit je über 50%); an klarer zweiter Stelle steht dann allerdings bei den Plattenepithelkarzinomen die Stentbehandlung mit fast 20%, während bei den Adenokarzinomen eine ausgeglichene Verteilung vorliegt. Die angewendeten Verfahren unterscheiden sich dabei signifikant zwischen den beiden Tumortypen ($p = 0,006$):

Abbildung 5: Einflußfaktor „Tumortyp“



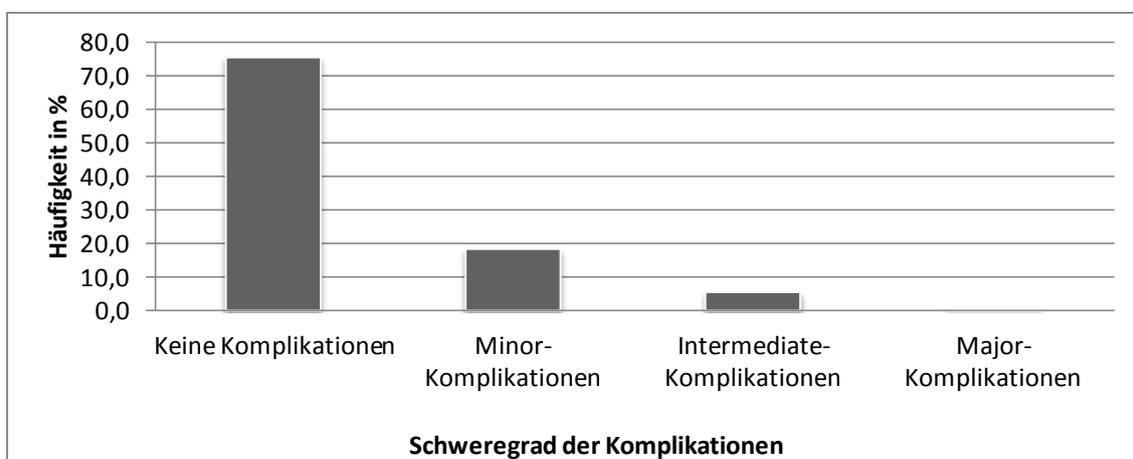
Legende: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Entität und entsprechender Intervention. Alle Angaben in % je Entität, $p = 0,006$ (bei hier 2 betrachteten Entitäten).

3.2.4 Peri-/postinterventionelle Komplikationen nach Endoskopie

Im Folgenden werden Komplikationen einer endoskopischen Intervention betrachtet. Anhand der Patientenakten wurden wie beschrieben die peri-/postinterventionellen Komplikationen nach erfolgter endoskopischer Therapie erfasst und ausgewertet. Zur besseren Übersichtlichkeit und aufgrund der unterschiedlichen klinischen Wertung einzelner Komplikationen wurden in diesem Zusammenhang 4 Untergruppen gebildet: Keine-, Minor-, Intermediate- und Major-Komplikationen (für Details siehe „Patienten und Methoden“).

Mit 75,3% überwiegen solche Fälle ohne Komplikationen; die zweitgrößte Gruppe stellen die Minor-Komplikationen mit 18,3% dar. Intermediate-Komplikationen (5,7%) und Major-Komplikationen (0,7%) stellen nur einen kleinen Anteil dar, siehe die folgende Grafik 6:

Abbildung 6: Schweregrad und Häufigkeit der Komplikationen



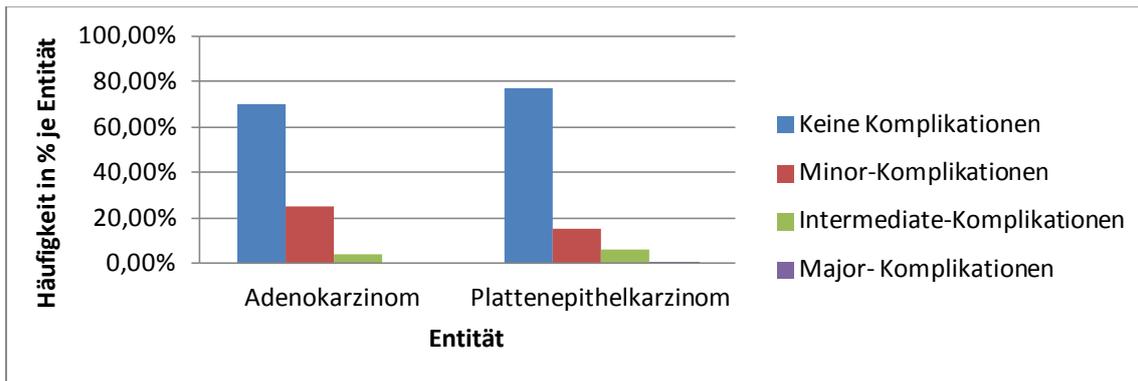
Legende: Die Abbildung veranschaulicht Schweregrad und prozentuale Häufigkeit der jeweiligen Komplikation. Alle Angaben in gültigen Prozent vom Kollektiv.

3.2.5 Einflußfaktoren auf die Komplikationsrate

Um mögliche Faktoren zu identifizieren, welche einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen haben könnten, verglichen wir im Weiteren die Komplikationsraten je nach Tumortyp, Art der Intervention und Indikation der Intervention.

Betrachtet man zunächst den Einflußfaktor Entität, so zeigt sich, dass Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen vergleichbare Raten an post-beziehungsweise periinterventionellen Komplikationen aufwiesen ($p=0,275$):

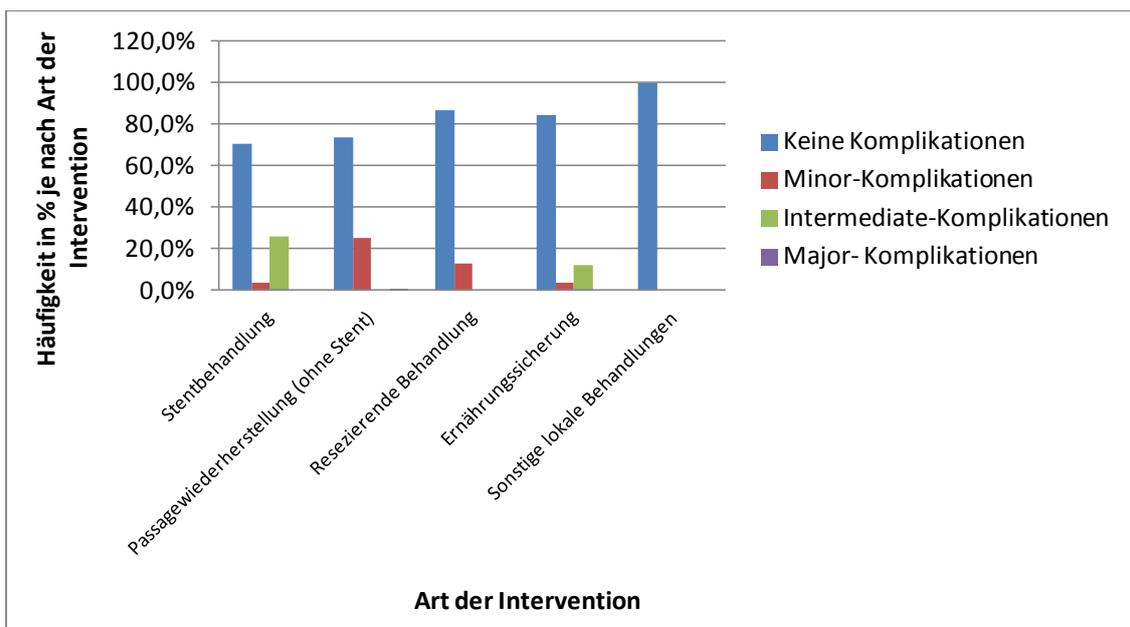
Abbildung 7: Einflußfaktor „Entität“



Legende: Die Abbildung veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Entität und Häufigkeit einer Komplikation, $p=0,275$ (2 Entitäten). Alle Angaben als % je Entität.

Die Art der Intervention korrelierte hingegen signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen: jeweils überwiegen Verfahren *ohne* Komplikationen. Intermediate-Komplikationen spielen eine Rolle bei der Stentbehandlung und der Ernährungssicherung. Minor-Komplikationen spielen eine Rolle bei Verfahren der Passagewiederherstellung und der Resektion, siehe Abbildung 8:

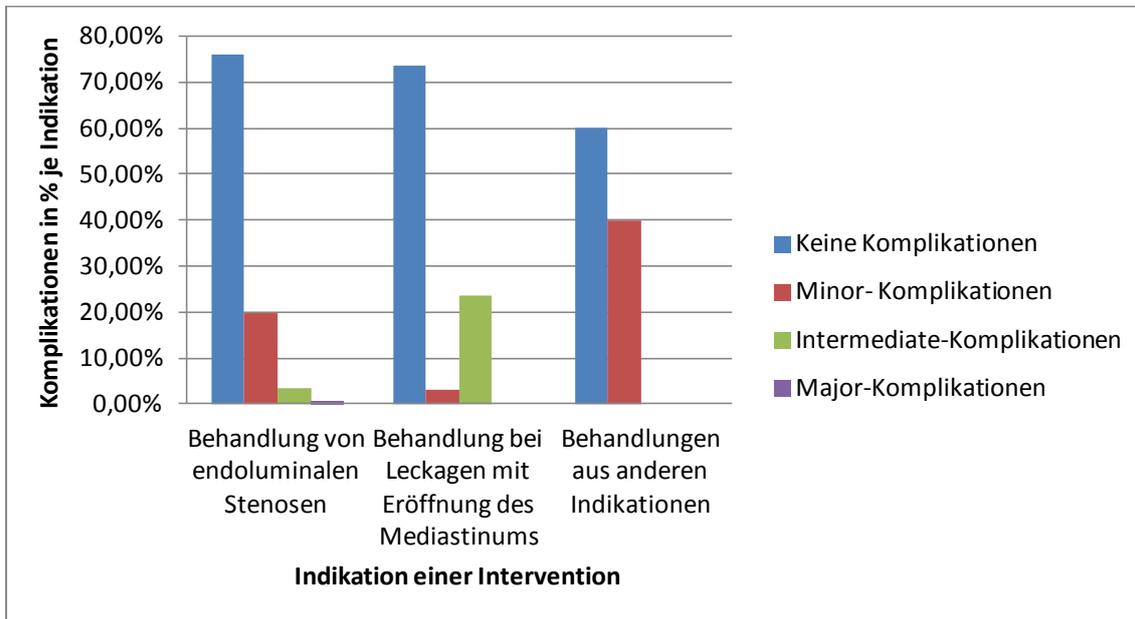
Abbildung 8: Einflußfaktor „Art der Intervention“



Legende: Die Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen Interventionsart und Häufigkeit einer Komplikation, $p<0,001$. Alle Angaben als % nach Art der Intervention.

Auch die Indikation zur jeweiligen endoskopischen Intervention war signifikant mit dem Auftreten von unterschiedlichen Komplikationen assoziiert: jeweils überwiegen wiederum die Fälle ohne Komplikationen. An zweiter Stelle bei der Behandlung von endoluminalen Stenosen stehen Minor-Komplikationen, bei Leckagen Intermediate-Komplikationen, siehe Abbildung 9:

Abbildung 9: Einflußfaktor „Indikation“



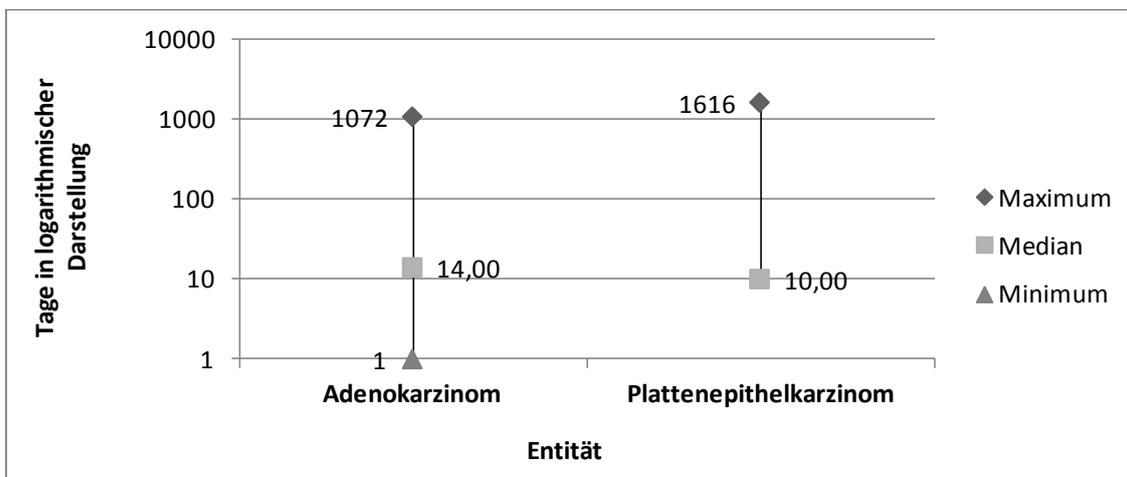
Legende: Die Abbildung veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Indikation und Häufigkeit einer Komplikation, $p < 0,001$. Alle Angaben in % je nach Indikation.

3.2.6 Effizienz der endoskopischen Eingriffe

Für die vorliegende Studie definierten wir die „Effizienz“ eines endoskopischen Eingriffes als die Zeitspanne zwischen dem durchgeführten Eingriff und einem möglicherweise nachfolgenden Eingriff. Somit fasst die Effizienz in unserer Studie eine Reihe von heterogenen „Behandlungs-Erfolgen“ zusammen. Im Folgenden untersuchten wir die Effizienz der endoskopischen Eingriffe in Abhängigkeit vom Tumortyp, von der Art der Intervention, der Indikation sowie möglicherweise auftretenden Komplikationen.

Die Effizienz der endoskopischen Eingriffe unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom ($p=0,322$):

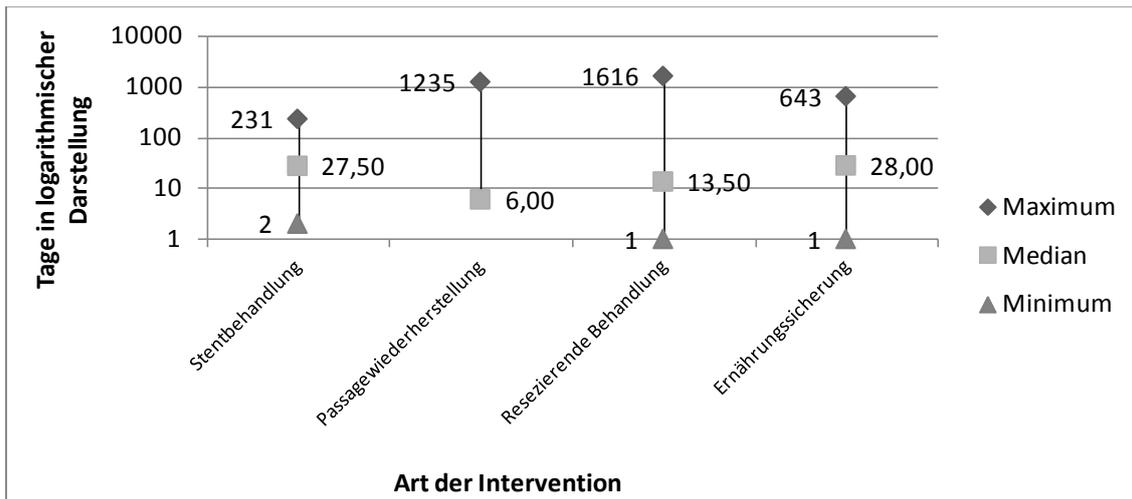
Abbildung 10: Einflußfaktor „Entität“



Legende: Die Abbildung stellt die jeweilige Dauer zwischen den Interventionen als Maß für die jeweilige Effizienz in Abhängigkeit von der Entität grafisch dar. Die Y-Achse wurde zur besseren Übersichtlichkeit logarithmisch dargestellt. $p=0,322$.

Die Effizienz der endoskopischen Eingriffe unterschied sich allerdings signifikant in Abhängigkeit der jeweiligen Art der Intervention: Verfahren zur Passagewiederherstellung wiesen mit im Median 6 Tagen bis zum nächsten Eingriff die geringste Effizienz auf, wohingegen Verfahren zur Stentbehandlung und Ernährungssicherung erst nach im Median ca. 28 Tagen zu erneuten Eingriffen führten ($p<0,001$). Grafisch wird dieser Zusammenhang in Abbildung Nr. 11 dargestellt:

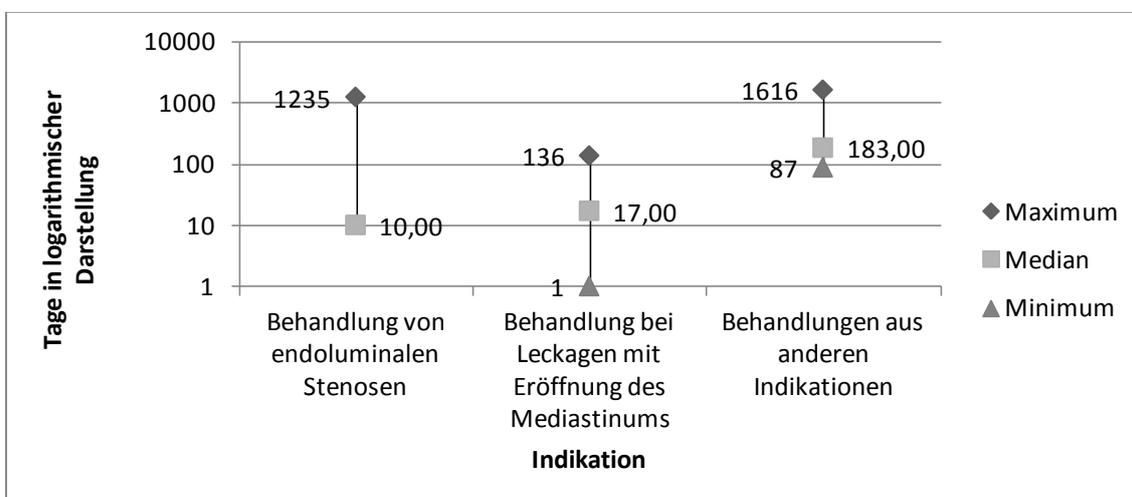
Abbildung 11: Einflußfaktor „Art der Intervention“



Legende: Die Abbildung stellt die jeweilige Dauer zwischen den Interventionen als Maß für die jeweilige Effizienz in Abhängigkeit von der Art der Intervention grafisch dar. Die Y-Achse wurde zur besseren Übersichtlichkeit logarithmisch dargestellt. Die Gruppen „Sonstige Behandlungen“ wurden zur besseren Übersicht weggelassen. $p < 0,001$.

Die Indikation korrelierte ebenfalls signifikant mit der Effizienz der Eingriffe: Während Behandlungen von endoluminalen Stenosen im Median bereits nach ca. 10 Tagen zu einem erneuten Eingriff führten, betrug das therapiefreie Intervall bei Behandlungen von Leckagen 17 Tage im Median, und bei Behandlungen aus anderen Indikationen 183 Tage ($p = 0,005$):

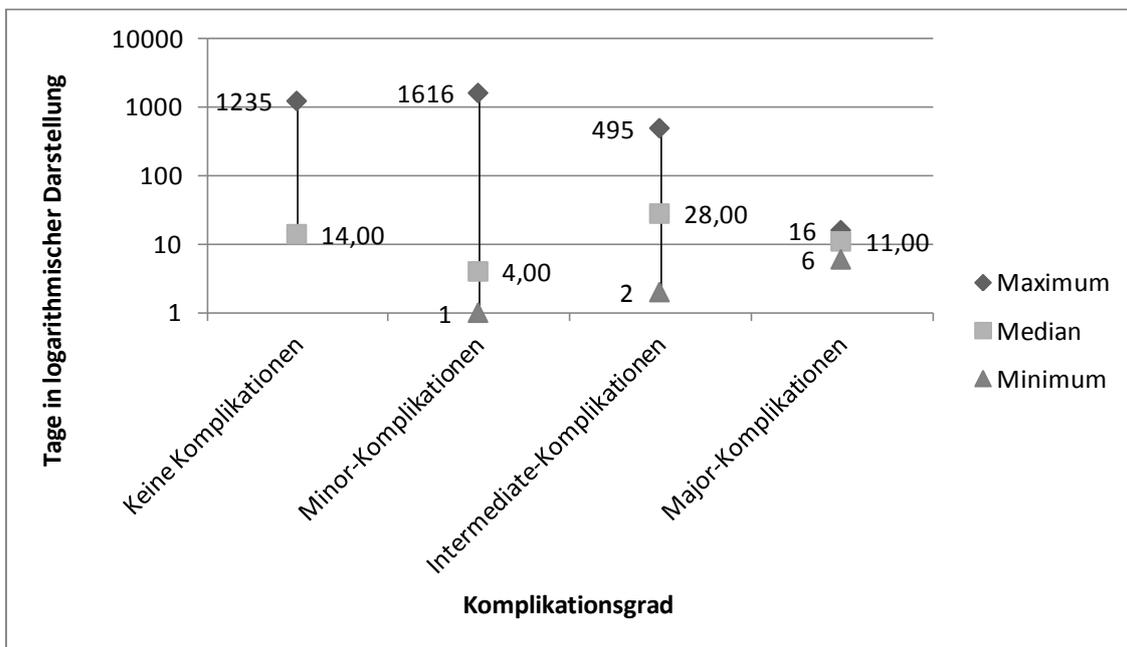
Abbildung 12: Einflußfaktor „Indikation“



Legende: Die Abbildung stellt die jeweilige Dauer zwischen den Interventionen als Maß für die jeweilige Effizienz in Abhängigkeit von der Indikation grafisch dar. Die Y-Achse wurde zur besseren Übersichtlichkeit logarithmisch dargestellt. $p = 0,005$.

Die unterschiedlichen Komplikationsschweregrade waren signifikant mit der Effizienz der Eingriffe assoziiert. Bei Eingriffen mit Minor-Komplikationen wurde im Median ein zweiter Eingriff nach 4 Tagen durchgeführt, bei Intermediate-Komplikationen erst nach 28 Tagen. Patienten ohne Komplikationen erhielten einen weiteren endoskopischen Eingriff im Median nach 14 Tagen ($p=0,033$). Dies zeigt Grafik 13:

Abbildung 13: Einflußfaktor „Komplikation“



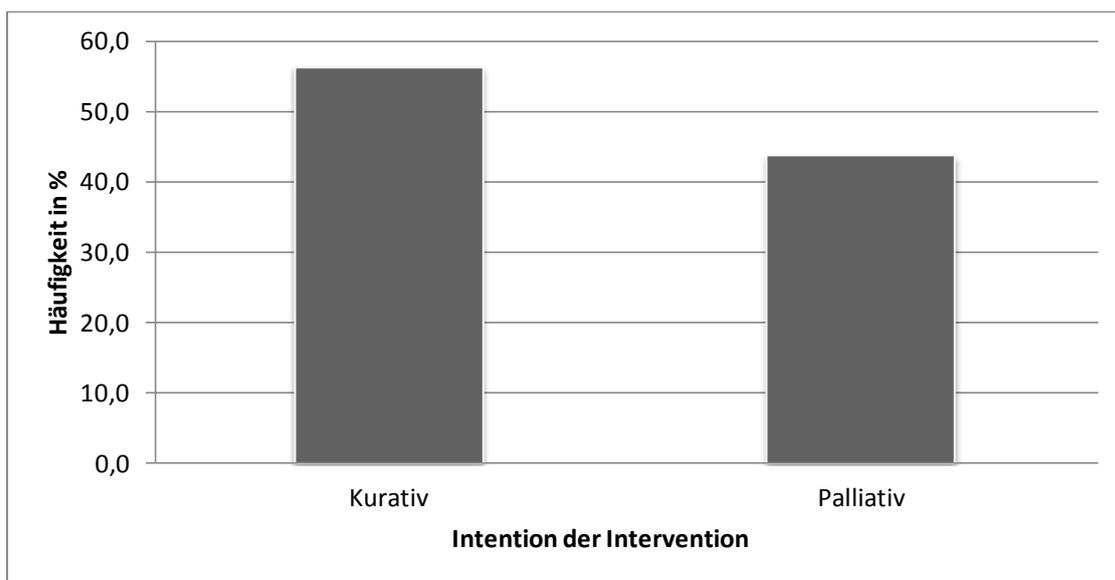
Legende: Die Abbildung stellt die jeweilige Dauer zwischen den Interventionen als Maß für die jeweilige Effizienz in Abhängigkeit von Komplikationen grafisch dar. Die Y-Achse wurde zur besseren Übersichtlichkeit logarithmisch dargestellt. $p=0,033$.

3.3 Intention und Outcome

Im Folgenden untersuchten wir die Frage, ob sich endoskopische Behandlungen bezüglich ihrer Häufigkeit in kurativen und palliativen Therapiekonzepten unterschieden, einen möglichen Zusammenhang zwischen Therapiekonzept und Art der Intervention oder Indikationsstellung aufwiesen, oder ob die Therapie-Intention eine Auswirkung auf die Komplikationsrate hatte.

Die Behandlungen in kurativer Intention machen etwas mehr als die Hälfte aller Interventionen aus (56,3 % versus 43,7 %):

Abbildung 14: Häufigkeit je nach Intention der Intervention

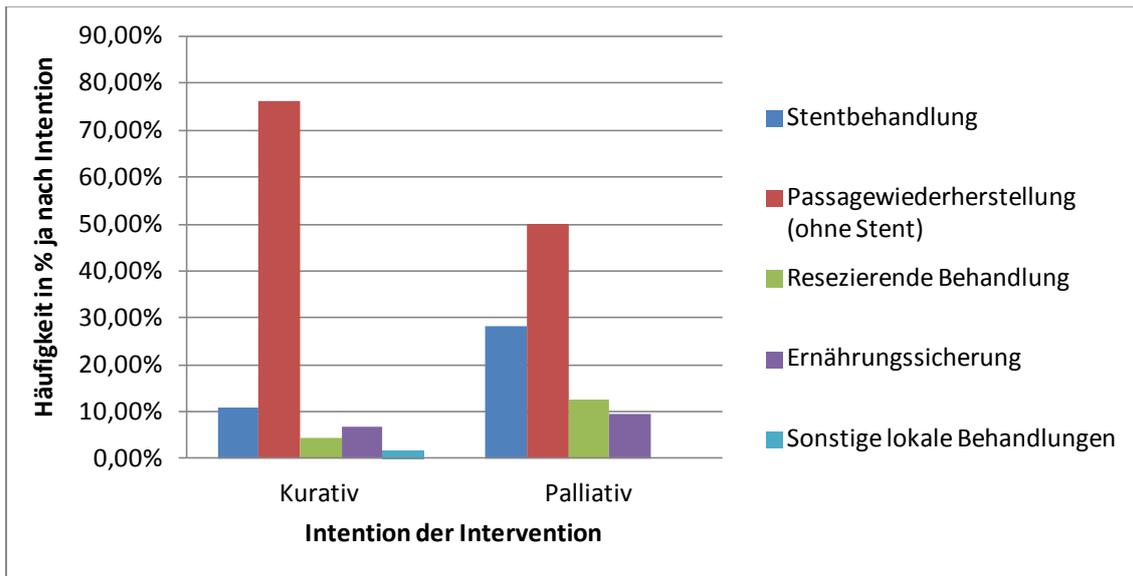


Legende: Die Abbildung stellt die Häufigkeit der Interventionen je Intention (kurativ/palliativ) grafisch dar, alle Angaben hierbei in gültigen Prozent am Kollektiv.

Im Folgenden soll nun der Einfluss der Intention auf die Art der Intervention sowie die Komplikationsrate betrachtet werden:

Sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Behandlung waren Verfahren zur Passagewiederherstellung die häufigste Form der Intervention. In kurativer Intention zeigen sich alle anderen Verfahren um oder unter 10%; bei palliativer Intention hingegen fallen vor allem Stentbehandlungen mit fast 30% deutlich ins Gewicht, siehe Abbildung Nr. 15:

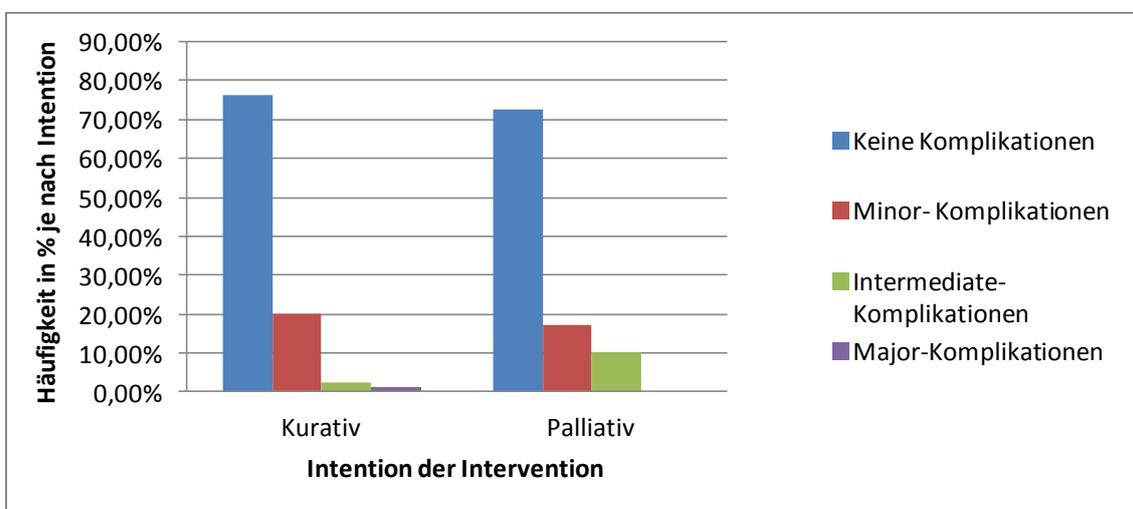
Abbildung 15: Art der Intervention in Abhängigkeit der Therapie-Intention



Legende: Die Abbildung veranschaulicht den Vergleich zwischen Therapie-Intention und Art der durchgeführten Interventionen als % je nach Intention; $p < 0,001$.

Die unterschiedlichen Schweregrade der Komplikationen korrelierten ebenfalls signifikant mit der zugrundeliegenden Behandlungs-Intention, es finden sich jedoch ähnliche Verteilungen mit einem Überwiegen von keinen Komplikationen sowie an zweiter Stelle Minor-Komplikationen. Bei palliativer Intention stehen Intermediate-Komplikationen an 3. Stelle, siehe Abbildung Nr.16:

Abbildung 16: Art der Komplikation in Abhängigkeit der Therapie-Intention



Legende: Die Abbildung veranschaulicht die Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit von der jeweiligen Intention, $p = 0,024$. Alle Angaben in % je nach Intention.

Die Dauer zwischen den Interventionen war hingegen **nicht** signifikant verbunden mit der Intention der Behandlung (Daten nicht grafisch dargestellt, $p=0,967$).

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Ösophaguskarzinome liegen - wie bereits geschildert - bezüglich der Krebs-Neuerkrankungen bei Männern auf Platz 13, bei Frauen auf Platz 20 der häufigsten Tumorlokalisationen. Im Jahr 2008 waren in Deutschland 6300 Männer und 1800 Frauen seit bis zu 5 Jahren an einem Ösophaguskarzinom erkrankt (5-Jahres-Prävalenz). In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 4800 Männer und 1380 Frauen neu an einem Ösophaguskarzinom. In Deutschland verursachen sie damit bei Männern etwa 3% und bei Frauen etwa 1% aller Krebssterbefälle. Die Überlebensaussichten sind ungünstig, was zum Teil auf die häufig späte Entdeckung zurückzuführen ist. Die Zahl der prävalenten Fälle haben sich im Zeitraum 1990 - 2004 in etwa verdoppelt (Kaatsch, Spix et al. 2012; Bertz, Dahm et al. 2010). Diese Zahlen veranschaulichen einmal mehr die epidemiologische Relevanz dieser Entität.

Die verschiedenen endoskopischen Verfahren kommen bei der Behandlung des Ösophaguskarzinomes vielfach zur Anwendung, verschiedene endoskopische Techniken werden sowohl im Rahmen von palliativen Behandlungskonzepten wie auch im Rahmen kurativer Therapien eingesetzt. Die Verfahren beinhalten je nach angewandter Technik - wie eingangs erwähnt - eine nicht zu unterschätzende periinterventionelle Morbidität und Mortalität oder bedürfen unterschiedlich häufig einer Reintervention.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den Einsatz endoskopischer Verfahren am Klinikum Kemperhof Koblenz in Hinsicht auf die zugrundeliegende Therapie-Intention „Palliation versus Kuration“ zu untersuchen. Hierzu wurde zunächst das eingeschlossene Patientenkollektiv analysiert. In einem zweiten Schritt wurden die durchgeführten endoskopischen Verfahren genauer beleuchtet sowie die Häufigkeiten der unterschiedlichen Techniken sowie deren Outcome im Generellen untersucht. Der letzte Teil der Studie vergleicht schließlich den Einsatz der angewandten endoskopischen Verfahren zwischen Patienten mit kurativer und palliativer Therapieintention hinsichtlich Häufigkeit, Komplikation und Effizienz der in diesen beiden Gruppen verwendeten Techniken.

4.2 Kernaussagen

In Betrachtung der obigen Ergebnisse lassen sich folgende 4 **Kernaussagen** unserer Studie formulieren:

1. Die überwiegende Interventionsart bei den beiden Haupt-Tumorentitäten sind zunächst Verfahren der Passagewiederherstellung; an klar zweiter Stelle steht bei den Plattenepithelkarzinomen die Stentbehandlung während bei den Adenokarzinomen eine eher ausgeglichene Verteilung augenscheinlich wird.

Die angewendeten endoskopischen Verfahren (z.B. Stentverfahren versus Verfahren der Passagewiederherstellung) unterscheiden sich dabei signifikant zwischen den beiden Tumorentitäten ($p=0,006$).

2. Es überwiegen solche Fälle ohne Komplikationen; die zweitgrößte Gruppe stellen die Minor-Komplikationen dar. Intermediate-Komplikationen und Major-Komplikationen stellen nur einen **kleinen** Anteil an Komplikationen dar.

Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen wiesen dabei vergleichbare Raten an Komplikationen auf ($p=0,275$).

Die Art der Intervention korrelierte hingegen signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen ($p<0,001$): jeweils überwiegen Verfahren *ohne* Komplikationen. Intermediate-Komplikationen spielen eine Rolle bei der Stentbehandlung und der Ernährungssicherung. Minor-Komplikationen spielen hingegen eher eine Rolle bei Verfahren der Passagewiederherstellung und der Resektion.

Auch die Indikation zur jeweiligen endoskopischen Intervention war signifikant mit dem Auftreten von unterschiedlichen Komplikationen assoziiert ($p<0,001$): jeweils überwiegen wiederum die Fälle ohne Komplikationen. An zweiter Stelle bei der Behandlung von endoluminalen Stenosen stehen Minor-Komplikationen, bei Leckagen die Intermediate-Komplikationen.

Es lässt sich feststellen, dass endoskopische Verfahren im Rahmen der oben genannten Indikationen insgesamt mit einer geringen Zahl schwerer Komplikationen einhergehen.

3. Die Effizienz der endoskopischen Eingriffe unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom ($p=0,322$), sie unterschied sich allerdings signifikant in Abhängigkeit der jeweiligen Art der Intervention: Verfahren zur Passagewiederherstellung wiesen die geringste Effizienz auf, wohingegen Verfahren zur Stentbehandlung und Ernährungssicherung erst nach einem längeren Intervall zu erneuten Eingriffen führten ($p<0,001$).

Die Indikation korrelierte ebenfalls signifikant mit der Effizienz der Eingriffe: Dabei sind Behandlungen von endoluminalen Stenosen weniger effizient als Behandlungen von Leckagen ($p=0,005$).

Die unterschiedlichen Komplikationsschweregrade waren ebenfalls signifikant mit der Effizienz der Eingriffe assoziiert: Eingriffe mit Minor-Komplikationen führten schneller zu einer Reintervention als solche mit Intermediate-Komplikationen oder ohne Komplikationen ($p=0,033$).

Die Effizienz der Verfahren - gemessen am reinterventionsfreien Intervall - ist somit bei Verfahren der Ernährungssicherung und Stentbehandlung am größten. Passagewiederherstellende Verfahren erweisen sich als weniger effizient.

4. Die Behandlungen in kurativer Intention machen etwas mehr als die Hälfte aller Intentionen aus. Sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Behandlung waren Verfahren zur Passagewiederherstellung die häufigste Form der Intervention, bei palliativer Intention hingegen fallen vor allem auch Stentbehandlungen deutlich ins Gewicht ($p<0,001$).

Die unterschiedlichen Schweregrade der Komplikationen korrelierten ebenfalls signifikant mit der zugrundeliegenden Behandlungsintention, es finden sich jedoch ähnliche Verteilungen mit einem Überwiegen von „keinen Komplikationen“ sowie an zweiter Stelle „Minor-Komplikationen“.

Bei palliativer Intention spielen Intermediate-Komplikationen eine gewisse Rolle ($p=0,024$).

Die Schweregrade der Komplikationen sowie die Interventionsart korrelieren signifikant mit der zugrundeliegenden Intention der Therapie.

4.3 Diskussion

Im Folgenden sollen die oben genannten Kernaussagen vor der bestehenden Literatur kritisch gewertet werden:

4.3.1 Ad 1: „Die angewendeten endoskopischen Verfahren unterscheiden sich wesentlich zwischen den beiden Tumorentitäten.“

Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur bewegt sich die endoskopische Therapie des Ösophaguskarzinomes im Allgemeinen in einem sehr weiten Spektrum von einerseits (kurativ intendierter) Resektion bei etwa einem mukosalem Adenokarzinom des Ösophagus mit exzellenten Langzeitergebnissen (Pech, May et al. 2014) - die Eradikations- und Remissionsraten beim **Barrettösophagus** durch endoskopische Resektion liegen im hohen zweistelligen Bereich (Konda, Gonzalez Haba Ruiz et al.) - bis hin zu palliativen Verfahren bei Fernmetastasierung und Dysphagie zur Sicherung der enteralen Ernährung (z.B. Stentverfahren, Argon-Plasma-Koagulation, Bougierung, PEG). Die Entscheidung über das jeweilige Verfahren muss dabei anhand der Abschätzung der Prognose, der vorliegenden Symptome und des Ausmaßes der Stenose entschieden werden (Graf, Vallbohmer et al. 2014).

Eine unterschiedliche (endoskopische) Herangehensweise bezüglich beider Entitäten müsste durch wesentliche Unterschiede derselben begründbar sein.

Per Metaanalyse wurde die Häufigkeit einer lymphatischen Metastasierung bei High-Grade-Dysplasie und intramukosalen Karzinomen (beim **Barrettkarzinom**) evaluiert: Im Ergebnis fanden sich bei fast 1,4% der Patienten lymphatische Metastasen im Rahmen einer Ösophagektomie. Alle diese lagen bei intramukosalen Karzinomen vor, während bei den High-Grade-Dysplasien **keine** Metastasen gefunden wurden (Dunbar and Spechler 2012).

Aber auch beim **Plattenepithelkarzinom** (mit Invasion der Muscularis Mucosae als Bestandteil der Mukosa) werden im Ergebnis geringe lymphatische Metastasierungsraten (1,9%) nach endoskopischer Resektion berichtet (Katada, Muto et al. 2007).

Die „**höhere Aggressivität**“ der Plattenepithelkarzinome wird vielmehr in einem vergleichenden Review bezüglich Tumoren mit einer tieferen (submukosalen) Eindringtiefe deutlich: Der Prozentsatz von Lymphknotenmetastasen lag bei **submukosalem** Karzinom bei immerhin schon 37%. Die Raten einer Lymphknotenmetastasierung (bei sm1- und sm2-Tumoren) lagen bei Plattenepithelkarzinomen dabei **höher** als bei Adenokarzinomen, bei sm3-Tumoren fand sich hingegen eine vergleichbare Lymphknotenmetastasierung (Gockel, Sgourakis et al. 2011). Bei Plattenepithelkarzinomen beschränkt sich daher die endoskopische Therapie wegen des im Vergleich der Entitäten dort **frühzeitigeren Risikos einer Lymphknotenmetastasierung** (Porschen 2014).

In kurativem Setting scheint also der von uns aufgezeigte Zusammenhang zwischen Entität (Adenokarzinom versus Plattenepithelkarzinom) und endoskopischer Therapieauswahl vor der Literatur zumindest plausibel: es finden sich pathogenetisch begründbare therapeutische Differentialindikationen: z.B. die Infiltrationstiefe und damit das damit verbundene lymphatische Metastasierungsrisiko.

Dieses Kollektiv macht allerdings in unserer Studie nur einen sehr kleinen Teil der Verfahren aus: In unserer Studie machen resezierende Verfahren nämlich lediglich 23 / 300 (gerundet 7,7 %) der Verfahren aus.

In einem palliativen Umfeld gestaltet sich der Literaturvergleich deutlich schwieriger, in der Regel wurden bei den entsprechenden Studien andere Fragestellungen bearbeitet: So wird eher der Frage nach dem optimalen Management der Dysphagie bei metastasiertem ösophagealem Karzinom nachgegangen (Hanna, Sudarshan et al. 2012), oder die Prozedur-assoziierte Komplikationsrate und das Überleben nach SEMS oder APC bei Pat. mit einem obstruierenden Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs betrachtet (Kofoed, Lundsgaard et al. 2012).

Im Rahmen solcher Analysen (Behandlung, Komplikationen und Überleben bei Patienten mit endoskopischer palliativer Therapie im Rahmen eines ösophagealen oder gastralen Karzinoms) finden sich dann *eher als Nebenbefund* folgende interessante Daten (Thompson, Rapson et al. 2004). Es zeigt sich dabei ein leichtes Überwiegen der Stentverfahren bei den Plattenepithelkarzinomen (50,5 versus 45 %) sowie der Laserverfahren zugunsten der Adenokarzinome (9,6 versus 6 %), ansonsten finden sich annähernd ähnliche Prozentzahlen:

Tabelle 8: Lage und Tumortyp bei Pat. mit endoskopischer palliativer Therapie (Thompson, Rapson et al. 2004)

	Stent	Stent plus Laser oder Dilatation	Dilatation	Laser	Gesamt
Adenokarzinom	146/322 = 45 %	38/322 = 11,8 %	57/322 = 17,7 %	31/322 = 9,6 %	322
Plattenepithelkarzinom	143/283 = 50,5 %	37/283 = 13,1 %	46/283 = 16,25 %	17/283 = 6 %	283

Legende: 948 Pat., reine Betrachtung der dort klar den Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen zugeordneten Tumoren ohne Betrachtung anderer Subgruppen wie etwa junctionaler Tumoren oder multipler Lokalisation, Prozentzahlen gerundet, die Summe unter „Gesamt“ beinhaltet weitere hier nicht angeführte Spalten.

In unserem Kollektiv überwiegen prozentual ebenfalls leicht die Stentverfahren bei den Plattenepithelkarzinomen, Laserverfahren waren allerdings nicht Inhalt unserer Studie: Stentverfahren liegen beim Adenokarzinom in unserem Kollektiv bei 11/67 Verfahren (gerundet 16,4 %) versus 43/229 Verfahren (gerundet 18,8 %) beim Plattenepithelkarzinom.

Es finden sich nur wenige weiterführende Studien mit entsprechenden Daten, die auf Unterschiede zwischen den Entitäten eingehen: In der Literatur bezüglich Palliativtherapie beim Ösophaguskarzinom finden sich allerdings folgende interessante Zahlen aus dem dortigen Patientenkollektiv: Von über 400 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom war bei 35,5% keine Tumorresektion möglich.

Gründe der Inoperabilität waren unter anderem Fernmetastasen, die lokale Tumorausdehnung und die bestehenden kardiopulmonalen Erkrankungen. Bezogen auf alle Patienten war der Anteil inoperabler Patienten bei Kranken mit Plattenepithelkarzinom höher (23,8%) als bei Patienten mit Adenokarzinom (10,5%) (zusätzlich 5 Pat. mit undifferenziertem Karzinom). Bei den beiden Tumorentitäten lagen zudem *unterschiedliche* Gründe der Inkurabilität vor: Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom stand die lokale Tumorausdehnung mit 45,7% im Vordergrund, während bei der Mehrzahl der Kranken mit Adenokarzinom (58,7%) die Inkurabilität aufgrund hämatogener Fernmetastasen vorgegeben war (Junginger, Gockel et al. 2010).

In Zusammenschau kommen wir zu folgendem Schluss: Mögliche Erklärungen für die im Rahmen unserer Studie beobachtete Korrelation zwischen Entität und endoskopischen Verfahren bieten Gründe für eine Inkurabilität in Form von **Metastasierungseigenschaften je nach Eindringtiefe** sowie möglicherweise auch die jeweilige **Tumorausdehnung**. Weitere Erklärungsversuche (etwa eine Abhängigkeit der Therapie von der jeweiligen Lokalisation der Tumoren je nach Tumorgenese oder eine unterschiedliche Vulnerabilität je nach Entität) bleiben nach dem eben gesagten rein spekulativ.

Das Genannte spielt dahingehend eine wichtige Rolle, dass die Auswahl der Intervention folglich nur zum Teil in der Hand des behandelnden Kollegen liegt, sondern wie gezeigt auch von äußeren Faktoren – insbesondere der **Entität** der Tumoren - abhängig ist.

Direkte Vergleiche zwischen den Entitäten in Analogie zu unserem Vorgehen sind aktuell in der Literatur nicht abzubilden.

4.3.2 **Ad 2: „Endoskopische Verfahren gehen mit einer geringen Zahl schwerer Komplikationen einher.“**

Naturgemäß bietet sich bei Betrachtung der aktuellen Literatur im Hinblick auf die zu erwartende Komplikationsrate ein sehr heterogenes Bild, es zeigt sich eine enorme Schwankungsbreite der Komplikationen je nach Definition derselben und vor allem je nach jeweiligem Bezugspunkt der Komplikationsrate, dies erschwert die Vergleichbarkeit zum Teil erheblich.

Es werden im Folgenden die einzelnen Verfahren (bei Indikationen **jeglicher Dignität auch jenseits des Ösophaguskarzinoms**) betrachtet, die Prozentzahlen sind dabei entsprechend gerundet:

Unter den **Dilatationsverfahren** werden Perforationsraten **von 0,6% der Bougierungen** (bei ösophagealer Striktur 0,6% bei Bougierungen, keine bei Ballondilatationen (Hagel, Naegel et al. 2013)) **über 1,1% der Dilatationen** (Dilatationen mittels Maloney, Ballondilatation sowie Savary, bei 4 Patienten Perforationen (Hernandez, Jacobson et al. 2000)) **bis hin zu 2,2% der Prozeduren** (ösophageale Dilatation: pneumatische Ballondilatationen bei Achalasie, Ballondilatationen aus anderen Gründen wie etwa Tumoren, peptischen Stenosen oder post-radiotherapeutischen Stenosen sowie Dilatationen mittels Savary-Bougies; Gesamtinzidenz einer Perforation bei 2.2% der Prozeduren (Fry, Monkemuller et al. 2007)) genannt.

Es finden sich in der Literatur allerdings aktuell auch höhere Prävalenzen: bei fluoroskopisch geführten Ballondilatationen bei insgesamt 89 Pat. mit Magen- oder Ösophaguskarzinom findet sich eine deutlich höhere Rate einer **Ösophagusruptur** nach Ballondilatation (120 Prozeduren, jeder Pat. 1-4 Prozeduren, **Ruptur bei immerhin 13 Pat.** (Fan, Song et al. 2012)).

Weiter finden sich Angaben über eine **Komplikationsrate** von 0,2 - 4,6% sowie eine sehr geringe Mortalitätsrate bei Dilatationen (pharyngeale und ösophageale Strikturen; 90% organischen Ursprungs, 45% benigne und 55% maligne Stenosen, 10% funktioneller Ätiologie; Dilatationen mittels Savary-Gilliard; Komplikations- und Mortalitätsrate 0.18/0.09% für benigne und 4.58/0.81% für maligne Ätiologien. In der Studie wird allerdings im Ergebnis nicht deutlich, auf was sich die Prozentzahlen genau beziehen (Piotet, Escher et al. 2008)).

Heit et al. berichten ebenfalls über ihre Erfahrungen mit palliativer Dilatation bei Dysphagie: Diese war mit geringer Morbidität sowie keiner Mortalität vergesellschaftet (Heit, Johnson et al. 1978).

*Diese Beobachtungen entsprechen unseren Ergebnissen einer in der Regel eher **geringen Rate** an schweren Komplikationen (Major-Komplikation: 2 Fälle / 300 Interventionen). Aussagen über die Mortalitätsrate wurden in unserer Studie hingegen nicht getroffen.*

Unter anderem folgende mögliche Komplikationen einer **PEG** werden in der Literatur genannt: Wundinfektion, Leckage, Verstopfung, Pneumoperitoneum, Peritonitis, Aspirationspneumonie, Darmperforation, Metastasenaussaat, Nekrotisierende Faszitis sowie das sogenannte „Buried bumper“ Syndrom (Einwachsen der Platte) (Rahnemai-Azar, Rahnemaiazar et al. 2014).

Die Komplikationsrate bei Implantation einer PEG bewegt sich dabei von **25% der Patienten** (davon 55 Pat. mit Minor-Komplikationen und 10 Pat. mit einer sogenannten „Major“-Komplikation, u.a. Peritonitis, Ösophagusperforation, Blutung sowie Tumoraussaat (Mansoor, Masood et al. 2014)) bis hin zu **26,4% der Patienten** (231 Pat. erhielten eine PEG, bei 26,4 % der Pat. wurde eine Komplikation dokumentiert, dabei **2** verschiedene Methoden der PEG-Anlage: „pull-through“ versus „push“. Eine Dislokation wurde in 3,8 (5/131 der Fälle) - 12% (12/100 der Fälle) beschrieben. Eine Okklusion ereignete sich bei 0,8 (1/131 der Fälle) - 10% (10/100 der Fälle) (Kohler, Kalcher et al. 2015)). In einer weiteren Studie erlitten (bei vor allem Tumorleiden/neurologischen Erkrankungen) über 70% der Pat. überhaupt keine Komplikationen, nur 10% erlitten „ernsthafte“ Auswirkungen (Schneider, Schettler et al. 2014).

In unserer Studie werden entsprechende Komplikationen mit 4/25 Fällen (=16%) der ernährungssichernden Interventionen (n=25) beschrieben.

Die Komplikationsraten bei **Endoskopischer Resektion** liegen in der Literatur bezüglich Blutungen bei **1,2% der Patienten** (Über 680 Patienten, annähernd 1400 endoskopische Prozeduren, über 2500 endoskopische Mukosaresektionen; Barrettösophagus, „commercially available EMR kit“ 95%, „variceal band ligation device“ 5% (der Fälle), keine assoziierten Perforationen während der Studienperiode, Rate von „postinterventionellen“ Blutungen bei 1,2% (8 Patienten, 8/681 = 1,2%) (Tomizawa, Iyer et al. 2013)) bis hin zu **31,7%** (Endoskopische Resektion bei Barrettösophagus, sogenanntes „Minor bleeding“ (31.7%).

Leider bleibt hier wiederum der Bezugspunkt der Prozentzahlen unklar, ein Zugriff auf das Originalwerk ist nicht möglich (Gerke, Siddiqui et al. 2011)).

Strikturen bewegen sich zwischen **12,5% der Patienten** (Barrett/Endoskopische Resektion, 24 Pat. komplettierten die Studie, 44 Sitzungen, 3 Pat. ($3/24 = 12,5\%$) mit früher ösophagealer Striktur (Larghi, Lightdale et al. 2007)) über **24,7% der Patienten** (Endoskopische Resektion bei Barrettösophagus mit High-grade-Dysplasie oder intramukosalem Karzinom: symptomatische ösophageale Striktur bei 24.7% der Pat. (Lewis, Rubenstein et al. 2011)) **bis hin zu 36,7% der Patienten** (Endoskopische Resektion, Barrett, 49 Pat., 106 endoskopische Resektionen: 18/49 (=36,7%) der Pat. mit symptomatischer Stenose; keine Perforationen oder unkontrollierbare Blutungen (Chennat, Konda et al. 2009)).

*In unserer Untersuchung traten Komplikationen bei resezierenden Verfahren hingegen bei nur **3 (alles Minorkomplikationen) von 23 der resezierenden Verfahren (= gerundet 13%) auf.***

Bezüglich der Durchführung einer **Argon-Plasma-Koagulation** werden Perforationen von **0%** (kleine Studie, Tumorablation mittels Monopolar-Koagulator; insgesamt 14 Ablationen; dabei **keine** Komplikationen (Robertson, Thomas et al. 1996)) **über 1% der Behandlungen** (Einsatz der APC bei 83 Patienten mit inoperablen Karzinomstrikturen in Ösophagus und Kardia: eine Rekanalisation bezüglich der Passage normaler Nahrung wurde mit einer Behandlung bei 58% der Patienten erreicht, 26% bedurften mehr als einer Behandlung. Eine Perforation trat nur bei 8% der Pat. sowie bei 1% der Behandlungen auf (Heindorff, Wojdemann et al. 1998)) **bis zu 1,8 % der Behandlungen** genannt (Argon-Plasma-Koagulation im Rahmen der palliativen Behandlung von Pat. mit nicht-resektablem Karzinom der Kardia und des Ösophagus; unter 31 Pat. mit 163 Behandlungen gelang eine Rekanalisation bei 89% der Behandlungen; eine Perforation trat bei 3 Pat. und bei 1.8% der Behandlungen auf (Eriksen 2002)). In einem weiteren kleinen Kollektiv mit High-grade- Dysplasie (Barrett) sowie Argonablation kam es im Ergebnis nur zu einer einzigen Ösophagusperforation. Es traten **keine** ösophagealen Strikturen auf (Attwood, Lewis et al. 2003).

Dies entspricht wiederum der geringen Perforationsrate in unserem Kollektiv: wir sahen lediglich 2 Major-Komplikationen unter 300 Interventionen (diese nur bei Verfahren der Passagewiederherstellung) in unserem Gesamtkollektiv.

Interessant ist ferner ein Vergleich bezüglich der **Stentverfahren** von selbstexpandierenden Polyester-mesh-Stents (Polyflex) mit SEMS (Ultraflex) bei über 100 Patienten mit unresektablem Ösophaguskarzinom: 101 Pat. wurden randomisiert bezüglich Polyflex (n=47) oder partiell gecovertem Ultraflexstent (n=54). **Eine intraprozedurale Perforation trat bei nur 1 Polyflex- und 1 Ultraflexstent-Patienten auf.** 2 Pat. mit Polyflexstent erlitten eine postprozedurale Hämorrhagie. 20 Pat. mit einem Polyflexstent und 18 mit einem Ultraflexstent beklagten rezidivierende Dysphagie, Stentmigration, eine hyperplastische granulomatöse Reaktion oder einen Nahrungsbolus. (Conio, Repici et al. 2007).

Dies entspricht wiederum der geringen Perforationsrate in unserem Kollektiv.

Eine **Stentmigration** bei der Palliation stenosierender Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (31 „Wall“-Stents bei 23 Pat., 31 Ultraflex bei 30 Pat., 20 „Gianturco-Z“-Stents bei 20 Pat.; 6 Pat. mit Fistelung) trat bei **nur 2 Patienten** auf. Ein Tumoreinwachsen war das Hauptproblem nicht gecoverter Stents (Ell, May et al. 1995).

In einer weiteren Übersicht unter 127 expandierenden Metall-Stents bei 100 Patienten wegen Dysphagie (ursächlich häufiger ein Ösophaguskarzinom oder seltener ein Lungenkarzinom) traten „Major“-Komplikationen bei den 3 Patienten auf, welche eine postinterventionelle Chemoradiotherapie erhielten (tracheoösophageale Fistel; Wirbelkörperabszess, Mediastinalabszess). Andere Komplikationen beinhalteten eine unzufriedenstellende Entfaltung mit dem Bedarf umgehender Entfernung (3 Pat.), **eine Stent-Migration bei 11 Pat.**, Schmerzen mit dem Bedarf der Entfernung bei 2 Pat., Nahrungsimpaktation bei 10 Pat. sowie Tumoreinwachsen bei 37 Patienten (Christie, Buenaventura et al. 2001).

*In unserem Kollektiv finden sich bei Stentverfahren 38 Fälle ohne Komplikationen sowie 2 Minor-, 14 intermediate- (**hierunter fallen Migrationen**) und 0 Major-Komplikationen (Gesamtfälle 54). Die oben genannte Differenzierung je nach Stentart ist allerdings **nicht** Inhalt der aktuellen Studie.*

Die genannten Komplikationsraten sind wie schon angedeutet zum Teil nur schwer mit den unseren zu vergleichen, es bestehen zu viele Bezugspunkte oder Definitionsunterschiede. Dennoch ist eine gewisse Überschneidung zu erkennen.

Es bleibt abschließend die Frage zu stellen, wieso unsere Studie eine so hohe Zahl an Gesamtkomplikationen, dabei vor allem Minor-Komplikationen verzeichnet? Dies liegt am ehesten in der durch unser Studiendesign gewählten Definition einer (Minor)-Komplikation begründet: wir erfassten auch geringste, kaum vermeidbare Schleimhautläsionen (etwa durch Bougierung) als Minor-Komplikation. Dies mag die hohe Zahl an Gesamtkomplikationen hinreichend erklären.

4.3.3 Ad 3: „Die Effizienz der Verfahren - gemessen am reinterventionsfreien Intervall - ist bei Verfahren der Ernährungssicherung und Stentbehandlung am größten. Passagewiederherstellende Verfahren erweisen sich als weniger effizient.“

Die Effizienz kann im Allgemeinen durch verschiedene heterogene Surrogatmarker ausgedrückt werden, wie etwa „Outcome“ oder „Quality of Life“, viele Studien bemühen sich hier um einen Vergleich der Verfahren zur Beantwortung der Frage nach dem „besten“ („effizientesten“) Verfahren. Oft werden hier vor allem palliative Verfahren betrachtet:

Shenfine et al. verglichen etwa in einer prospektiven Multicenterstudie die „**Effektivität**“ palliativer Verfahren bei der Behandlung inoperabler Ösophaguskarzinome. Die Studie beinhaltete dabei 4 Arme: Arm 1 und 2 erfassten je SEMS mit unterschiedlichem Diameter, Arm 3 beinhaltete rigide Plastikstents und Arm 4 sogenannte „Nicht-Stent“-Verfahren wie etwa Laser, Argon-Plasma-Koagulation, oder die intraluminale Brachytherapie. Es fanden sich folgende bemerkenswerte Punkte: Ein signifikanter Unterschied fand sich bezüglich des Dysphagiegrades mit schlechterem Abschneiden der Patienten,

welche mit einem rigiden Stent behandelt worden waren. Es bestanden hingegen keine Unterschiede in der in-Hospital-Mortalität oder Frühkomplikationsrate, Spätkomplikationen fanden sich jedoch häufiger nach rigiden Stents. Es fand sich interessanterweise ein Überlebensvorteil für nicht mit einem Stent behandelte Patienten. Höhere postinterventionelle Schmerzen fanden sich in der SEMS-Gruppe (Shenfine, McNamee et al. 2009).

Auf der Suche nach der optimalen palliativen Intervention bezüglich Dysphagie bei ösophagealen und gastro-ösophagealen Karzinomen zeigt ein Review folgende Daten: Im Rückschluss erscheint die Einbringung eines SEMS sicher, effektiv und schneller bezüglich einer Dysphagielinderung im Vergleich zu anderen Modalitäten. Die (Hochdosis-) intraluminale Brachytherapie erscheint als geeignete Alternative und könnte einen zusätzlichen Überlebensvorteil mit einer besseren Lebensqualität liefern. Kombinationen aus Brachytherapie und SEMS oder Radiotherapie sind demnach wünschenswert wegen einer geringeren Reinterventionsrate. Rigide Plastikstents, Dilatationsverfahren alleine oder in Kombination mit anderen Modalitäten, und Chemotherapie alleine sind demnach nicht für eine Palliation zu empfehlen wegen einer hohen Inzidenz von Spätkomplikationen und Rekurrenz der Dysphagie (Dai, Li et al. 2014).

Es finden sich allerdings auch Studien, welche - analog zu unserem Vorgehen - die Reinterventionsintervalle als Maßstab für die jeweilige Effizienz benutzen: Unter **Dilatationen** pharyngealer und ösophagealer Strikturen (90% organischen Ursprungs, 45% benigne und 55% maligne Stenosen, 10% funktioneller Ätiologie) variierte die Zahl der Dilatationen je Striktur und das Zeitintervall zwischen den verschiedenen Sitzungen dabei zwischen 1 – 23 Dilatationen und **7 Tagen – 16 Jahren** (Piotet, Escher et al. 2008). Bei der Betrachtung der **Argon-Plasma-Koagulation** im Rahmen der palliativen Behandlung von Pat. mit nicht resektablem Karzinom der Kardia und des Ösophagus betrug die mediane Range zwischen den Reinterventionen hingegen **25 Tage** (Range 1-175) (Eriksen 2002). Unter expandierenden Metall-**Stents** wegen Dysphagie (ursächlich ein Ösophaguskarzinom oder seltener ein Lungenkarzinom) betrug das Durchschnittsintervall bis zur **Reintervention 80**

Tage; von den 40 Patienten, die länger als 120 Tage überlebten, bedurften immerhin **78%** einer Reintervention (Christie, Buenaventura et al. 2001).

Javle und Kollegen (Javle, Ailawadhi et al. 2006) fassen in einem Review die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten zur Linderung einer malignen Dysphagie beim Ösophaguskarzinom im Rahmen eines palliativen Konzeptes zusammen, einschließlich ihrer typischen Komplikationen sowie auch der **Dauer der Symptomlinderung:**

Tabelle 9: Therapeutische Optionen für die Palliation der Dysphagie, Auszug (Javle, Ailawadhi et al. 2006)

Verfahren:	Mortalität	Symptom- linderung	Linderungs- rate	Kompli- kationen	Sonstiges
Dilatation	< 1%	1 Woche	92%	Geringes Perforationsrisiko	Sicher, nicht teuer
Intraluminaler Stent	0-8%	Bis zu 20 Wochen	95-100%	Thoraxschmerz, Migration, Luftwegsobstruktion, Reflux	Behandlung der Wahl bei (...) Fistelung
Argon-Plasma-Koagulation	-	3-4 Wochen	80-85%	Perforation	Wenig Erfahrung und Daten

Diese Ergebnisse stimmen in der Tatsache mit unseren überein, dass eine große Streubreite der jeweiligen Intervalle augenscheinlich wird. Dennoch legen bereits diese ausgewählten Quellen nahe, dass eine Tendenz bezüglich längerer Intervalle in Richtung der Stentverfahren geht.

Dies wird auch durch unsere Ergebnisse wiedergespiegelt: Die Effizienz der endoskopischen Eingriffe unterschied sich hiernach wie besprochen signifikant in Abhängigkeit der jeweiligen Art der Intervention: Verfahren zur Passagewiederherstellung wiesen mit im Median 6 Tagen bis zum nächsten Eingriff die geringste Effizienz auf, wohingegen Verfahren zur Stentbehandlung und Ernährungssicherung erst nach im Median ca. 28 Tagen zu erneuten Eingriffen führten ($p < 0,001$).

Beachtet werden muss hierbei, dass wir auch geplante Bougierungen zum Teil bewusst in kurzen Zeitintervallen ansetzten, um einen ausreichenden Effekt unter möglichst geringem Perforationsrisiko zu erreichen.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse vor dem Hintergrund der obigen Literatur bleibt daher die Schlussfolgerung zu ziehen, dass in der Intention, den Patienten möglichst schonend und damit so selten wie möglich einer Intervention mit dem dazugehörigen Risiko auszusetzen, eher die oben genannten Verfahren mit längeren interprozeduralen Intervallen zur Anwendung kommen sollten (z.B. Stenting); das verfahrensbedingte Risiko einer „Intermediate“-Komplikation muss hierbei individuell abgewogen werden. Natürlich kann auch ein multimodales Vorgehen angestrebt werden, in dem Vor- und Nachteile (Verfahrensbedingtes Risiko versus interventionsfreie Zeit) der jeweiligen Verfahren kombiniert werden.

4.3.4 **Ad 4: „Die Interventionsart und die Schweregrade der Komplikationen korrelieren signifikant mit der zugrundeliegenden Intention einer Therapie.“**

Sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Behandlung waren Verfahren zur Passagewiederherstellung in unserem Kollektiv die häufigste Form der Intervention. In kurativer Intention zeigen sich alle anderen Verfahren um oder unter 10%; bei palliativer Intention hingegen fallen vor allem Stentbehandlungen mit fast 30% deutlich ins Gewicht.

Die unterschiedlichen Schweregrade der Komplikationen korrelierten hier ebenfalls signifikant mit der zugrundeliegenden Behandlungsintention, es finden sich allerdings recht ähnliche Verteilungen mit einem Überwiegen von „keinen“ Komplikationen sowie an zweiter Stelle den Minor-Komplikationen. Bei palliativer Intention spielen Intermediate-Komplikationen an 3.Stelle eine gewisse Rolle.

Im Hinblick auf die aktuelle Literatur (zunächst **kurative** Ansätze betreffend) können per endoskopischer Resektion bei mukosalen (Adeno-)karzinomen auf dem Boden eines Barrettösophagus vergleichbare (Langzeit-)Remissionsraten zur chirurgischen Resektion erzielt werden (Pech, Bollschweiler et al. 2011).

Weitere Quellen veranschaulichen dabei die hohe Effektivität der endoskopischen Mukosaresektion beim Barrett-epithel: es zeigen sich hohe Eradikationsraten; wenn auch nicht ganz geringe Komplikationsraten (in Form von Strikturen und symptomatischer Dysphagie), dann doch immerhin geringe Perforationsraten sowie hohe Komplettremissionsraten (Konda, Gonzalez Haba Ruiz et al.). Die Argon-Plasma-Koagulation kommt ebenfalls in der Kuration des Barrettösophagus zur Anwendung: so scheint eine thermale Ablation eines residuellen Barrett-epithels nach endoskopischer Resektion zu einer signifikanten Reduktion eines Neoplasie rezidives im Vergleich zu einer „Surveillance-Strategie“ zu führen, zumindest in einem begrenzten Follow-up (Manner, Rabenstein et al. 2014). Die Argon-Koagulation bei High-Grade-Dysplasie eines Barrettösophagus erscheint auch als primäre Therapie eine interessante Alternative; insbesondere bei Pat., die einer chirurgischen Resektion nicht zugänglich sind (Attwood, Lewis et al. 2003). Angaben über die jeweiligen Häufigkeiten der Verfahren in kurativer Intention fanden sich aktuell nicht. Die jeweiligen Komplikationen kurativer Verfahren sind bereits im vorangegangenen Abschnitt ausführlich diskutiert worden.

Folgende Verteilung endoskopischer Verfahren wird hingegen bei **palliativen** Verfahren in wenigen ausgewählten Quellen in der Literatur beschrieben: Bei einer retrospektiven Betrachtung endoskopischer Palliation findet sich in dem dortigen Kollektiv eine alleinige Laserablation bei 24 %, eine alleinige Stentinsertion bei 22% (insgesamt 45 SEMS) sowie eine alleinige Dilatation bei 13% der Patienten. 41% der Pat. erhielten eine Kombinationstherapie. Es ereigneten sich dabei insgesamt nur 4 ösophageale Perforationen (Katsoulis, Karoon et al. 2006).

Unter weiteren fast 1000 Patienten, die einer endoskopischen Palliation bei ösophagealem oder gastralem Tumor unterzogen wurden, erwiesen sich Metallstents (> 500 Pat.) und Laser (> 100 Pat.) als die am häufigsten eingesetzten Verfahren. Komplikationen fanden sich hier bei immerhin 16% (= 155) der 948 Patienten (Thompson, Rapson et al. 2004).

Es erscheint durchaus plausibel, dass die jeweilige Intention die Art der (in diesem Setting bewährten) Intervention bedingt: so führt eine kurative Intention sinnvollerweise zu einem ablativen Verfahren wie z.B. einer endoskopischen Resektion; in palliativem Setting mag die Wahl eher auf ein Stenting oder eine (ablative) Lasertherapie (nicht Inhalt unserer Studie) fallen. Die Zielsetzung ist dabei sicherlich eine andere: während die Kuration auf eine (Langzeit-) Remission zielt, setzt die Palliation in erster Linie auf eine Symptom (Dysphagie-) Linderung.

Verfälscht wird diese reine „Schwarz-Weiß“ Darstellung („kurativ bedeutet Ablation“; „palliativ bedeutet Sicherstellung der Nahrungspassage“) durch die Tatsache, dass auch bei kurativer Intention (z.B. im Rahmen einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie) eine passagere Symptomlinderung (etwa durch Bougierung oder Stenting) zur Ermöglichung einer endoskopischen Diagnosesicherung und Erhaltung der Nahrungspassage notwendig wird – dies entspricht auch unseren Ergebnissen; daher kommt auch in kurativem Setting den Verfahren zur Passagewiederherstellung eine gewichtige Rolle zu.

Es erscheint weiter plausibel, dass analog zum dem eben gesagten auch die jeweiligen Komplikationsraten von der Intention der jeweiligen Therapie abhängig ist; bestimmt letztere doch – wie eben dargestellt – die Auswahl der Intervention, und diese wiederum die jeweilige Komplikationsrate.

Das Aufkommen intermediärer Komplikationen in der Palliation ist sicherlich Ausdruck der häufigeren Anwendung technischer Verfahren in diesem Setting. Möglicherweise ist dies Ausdruck eines unterschiedlichen Risikobewusstseins bei der Wahl der Verfahren je nach Intention der Behandlung. In einem kurativen Setting ist eine höhere Risikobereitschaft zum Erreichen der Kuration anzunehmen als in einem palliativen Setting; in einem palliativen Setting wird der Schwerpunkt vor allem auf den langfristigen Erhalt der Nahrungspassage gesetzt – dies durch technische Verfahren wie Stenting oder PEG.

4.4 Schlussfolgerung

In Zusammenschau erweisen sich demnach endoskopische Verfahren im Rahmen der Therapie des Ösophaguskarzinoms als **sicher und effizient** – letzteres gilt vor allem für Verfahren der Ernährungssicherung und Stentbehandlung. Sowohl die Entität wie auch die Intention einer Therapie beeinflusst dabei maßgeblich die Wahl der Methode.

Diese Daten bieten einen guten Ausgangspunkt für zukünftige prospektive Studien hinsichtlich der Verbesserung der Patientensicherheit im Rahmen endoskopischer Eingriffe im Sinne der Auswahl **effizienter und risikoarmer Verfahren**, insbesondere auch in Abhängigkeit der Intention eines Eingriffes.

4.5 Methodendiskussion

Folgende limitierende Faktoren müssen bei der Betrachtung unserer Ergebnisse kritisch bedacht werden: zunächst handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign mit den wohlbekannten Problemen eines solchen Studienaufbaus: es handelt sich hierbei zunächst um eine willkürliche Datenerhebung ohne (vorangegangene) Definition der zu erhebenden Faktoren. Die Qualität der erhobenen Daten hängt an derjenigen der vorgefundenen Datensätze. Begriffe wie „Alkohol- und Nikotinkonsum“ wurden etwa nicht in ihrer jeweiligen Ausprägung und zeitlichen Dimension erfasst. Daten wie das klinische Tumorstadium, die Genese einer dokumentierten Komplikation (endoskopische Komplikation oder vielmehr sekundäre Tumorfolge) oder auch das ASA-Stadium unterliegen in der retrospektiven Analyse sicherlich einer hohen Fehleranfälligkeit. Bei Zweitmalignom ist die Zuordnung zur richtigen Entität ebenso im Einzelfall fehleranfällig.

Auch die Erstellung einzelner Gruppen und die Subsumierung der Daten hierunter erfolgte letztlich willkürlich, die Gruppen sind sicherlich inhomogen. Dieser Versuch, ähnliche Einzelbegriffe in Gruppen zusammenzufassen, diene letztlich dem Ziel, so die jeweiligen Grundeigenschaften besser zu analysieren.

In unserem Kollektiv befinden sich zudem auch **histologische** Magenkarzinome (z.B. intestinaler Typ nach Lauren) im Sinne von Tumoren des ösophagogastralen Überganges und proximalen Magens; wie oben beschrieben ist die genaue Abgrenzung zwischen distalen

Ösophaguskarzinomen und proximalen Magenkarzinomen schwierig. Dies ist allerdings für die Zielsetzung unserer Studie unerheblich.

Demgegenüber muss abschließend bedacht werden, dass eine retrospektive Analyse jedoch durchaus Ihre Berechtigung hat: sie vermag - insbesondere bei ausreichend großen Kollektiven - wertvolle Grundlagen für etwaige zukünftige prospektive Studien zu liefern.

5 Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Die Epidemiologie bezüglich Inzidenz und Prävalenz des Ösophaguskarzinoms ist eindrücklich, in Deutschland verursacht diese Entität bei Männern etwa 3% und bei Frauen etwa 1% aller Krebssterbefälle. Verschiedene endoskopische Techniken werden sowohl im Rahmen von palliativen wie auch kurativen Behandlungskonzepten eingesetzt, dies mit nicht zu unterschätzender periinterventioneller Morbidität wie auch Reinterventionspflichtigkeit. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den Einsatz endoskopischer Verfahren am Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein am Standort Kemperhof Koblenz zu untersuchen. Dies soll zu einem besseren Verständnis des Stellenwertes und der Erfolgsaussichten und Gefahren endoskopischer Verfahren in der komplexen Behandlung des Ösophaguskarzinoms beitragen.

5.2 Patienten und Methoden

In unsere vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2007-2010 die Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms gestellt worden war, und bei denen entweder Gastroenterologen oder Chirurgen als (Mit-) Behandler auftraten. Es wurden insgesamt 98 Patienten eingeschlossen, wobei 300 endoskopische Interventionen auf 68 Patienten entfielen. Es handelt sich um 37 Patienten mit einem Adenokarzinom, 58 mit einem Plattenepithelkarzinom, 1 Patient mit hochgradigem Verdacht auf ein Barrettkarzinom ohne histologische Sicherung sowie 2 Patienten mit 2 synchronen Tumoren (Plattenepithel- und Adenokarzinom). Erfasst wurden retrospektiv allgemeine Daten der Patientenpopulation (Demografie, Gesundheitszustand, Tumorstadium sowie Therapiekonzept) sowie die

endoskopischen Interventionen. Wir unternahmen eine Subsumierung nach Art, Indikation sowie kurative oder palliative Intention einer endoskopischen Intervention und betrachteten zudem die jeweilige Komplikationsrate wie auch Effizienz in Form der Zeitspanne zwischen den endoskopischen Eingriffen. Die Datenanalyse erfolgte mittels „SPSS 21.0“ für Mac.

5.3 Kernaussagen

Die angewandten endoskopischen Verfahren unterscheiden sich signifikant zwischen den beiden Tumorentitäten Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Endoskopische Verfahren gehen im Rahmen der genannten Indikationen insgesamt mit einer geringen Zahl schwerer Komplikationen einher. Die Effizienz der Verfahren – gemessen am Zeitintervall ohne Reintervention - ist bei Verfahren der Ernährungssicherung und Stentbehandlung am größten. Verfahren zur Wiederherstellung der Nahrungspassage erweisen sich als weniger effizient. Die Schweregrade der Komplikationen sowie die Interventionsart korrelieren dabei signifikant mit der zugrundeliegenden Intention: sowohl bei kurativer als auch bei palliativer Behandlung waren Verfahren zur Passagewiederherstellung allerdings die häufigste Form der Intervention.

5.4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die Auswahl der Intervention ist von äußeren Faktoren - insbesondere der **Tumorentität** - abhängig und liegt somit nur zum Teil in der Hand des Interventionalisten. Um Patienten möglichst selten einer risikobehafteten Intervention auszusetzen, sollten dabei eher **effiziente Verfahren** mit längeren interprozeduralen Intervallen zur Anwendung kommen; das verfahrensbedingte Komplikationsrisiko muss hierbei individuell abgewogen werden. Natürlich kann auch ein **multimodales Vorgehen** angestrebt werden, in dem Vor- und Nachteile (verfahrensbedingtes Risiko versus interventionsfreie Zeit) der jeweiligen Verfahren kombiniert werden. In Zusammenschau erweisen sich demnach endoskopische Verfahren im Rahmen der Therapie des Ösophaguskarzinoms als **sicher und effizient** – letzteres gilt vor allem für Verfahren der Ernährungssicherung und Stentbehandlung. Sowohl die **Tumorentität** wie auch die kurative oder palliative **Intention** einer Therapie beeinflusst dabei maßgeblich die Wahl der Methode.

6 Abstract

6.1 Introduction

The epidemiology in terms of incidence and prevalence of esophageal carcinoma is impressive. In Germany this entity causes about 3% of all cancer related deaths among men and 1% among women. Different endoscopic methods are used in palliative or curative treatment strategies with a relevant morbidity and need for recurrent interventions. In this study we want to analyse endoscopic procedures used at “Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein am Standort Kemperhof Koblenz” for getting a better understanding of value, chances of success and risks of endoscopic treatment in the complex management of esophageal carcinoma.

6.2 Patients and approach

In this study those patients were included, which got their first diagnosis of esophageal carcinoma in 2007-2010 and which were treated by our gastroenterologists or surgeons. A total of 98 patients were included with 300 endoscopic treatments among 68 patients. 37 patients had an adenocarcinoma, 58 had a squamous-cell-carcinoma, 1 patient was suspected of having a “barrett”-carcinoma without histological proof and 2 patients had 2 synchronous tumors (adeno- and squamous-cell-carcinoma). We registered in retrospect general data of the population (demography, health status, stage of cancer and therapy concept) and the endoscopic interventions. We subsumed the interventions in type, indication and curative or palliative intention of an endoscopic treatment and analysed the complication rate and the efficiency as period of time between endoscopic treatments. For data analysis we used „SPSS 21.0“ for Mac.

6.3 Quintessence

The used endoscopic methods differ significant between both cancer entities (adeno- and squamous-cell-carcinoma). Endoscopic methods had in those indications only a few severe complications. Methods such as providing a sure enteral nutrition or stent implantation are most efficient – relating to the period of time without recurrent intervention. Methods of recovery of enteral nutrition are less efficient. Severity of complication and type of intervention correlate

significant with the intention: in curative and in palliative treatment methods for recovery of nutrition were the most often used interventions.

6.4 Discussion

Choice of intervention depends on outside influences - particularly the tumor entity - and only to some extent on the examiner.

Efficient methods with longer intervals between each procedure should be used to avoid risky interventions. The risk of complication of each method should be calculated individually. Of course a multimodal treatment can be considered with combination of advantages and disadvantages of each method (risk versus period of time without intervention). In synopsis endoscopic methods for treatment of esophageal cancer are safe and efficient – the latter especially with methods of providing a sure enteral nutrition and stent treatment. Both tumor entity and the (curative or palliative) intention of a therapy affect relevant the choice of method.

7 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Argon-Plasma-Koagulation
ASA	American society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
ER	Endoskopische Resektion
et al.	et alii (lat.: und andere)
HGIN	High-grade intraepitheliale Neoplasie
Pat.	Patient
PEG/PEJ	Perkutane endoskopische Gastrostomie/Jejunostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
SEMS	selbst-expandierender Metallstent
sog.	sogenannte(r)
TNM	Tumor/Nodus/Metastase
u.a.	unter anderem
UICC	Union International Contre le Cancer
z.B.	zum Beispiel

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Klassifikation der malignen epithelialen Ösophagus-tumoren.....	9
Tabelle 2: Aktuelle TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms	12
Tabelle 4: Dilatatoren	20
Tabelle 5: Gesamte Patientenpopulation	32
Tabelle 6: Subgruppen-Analyse: Endoskopierte Patienten	34
Tabelle 7: Subgruppen-Analyse: Resezierte Patienten	35
Tabelle 8: Lage und Tumortyp bei endoskopischer palliativer Therapie	54
Tabelle 9: Therapeutische Optionen für die Palliation der Dysphagie	62

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endoskopische Interventionen	36
Abbildung 2: Häufigkeit nach Art der Intervention	37
Abbildung 3: Häufigkeit nach Indikation der Intervention	38
Abbildung 4: Einflußfaktor „Indikation“	39
Abbildung 5: Einflußfaktor „Tumortyp“	39
Abbildung 6: Schweregrad und Häufigkeit der Komplikationen	40
Abbildung 7: Einflußfaktor „Entität“	41
Abbildung 8: Einflußfaktor „Art der Intervention“	41
Abbildung 9: Einflußfaktor „Indikation“	42
Abbildung 10: Einflußfaktor „Entität“	43
Abbildung 11: Einflußfaktor „Art der Intervention“	44
Abbildung 12: Einflußfaktor „Indikation“	44
Abbildung 13: Einflußfaktor „Komplikation“	45
Abbildung 14: Häufigkeit je nach Intention der Intervention	46
Abbildung 15: Art der Intervention in Abhängigkeit der Therapie-Intention	47
Abbildung 16: Art der Komplikation in Abhängigkeit der Therapie-Intention	47

10 Literaturverzeichnis

Attwood, S. E., C. J. Lewis, et al. (2003). "Argon beam plasma coagulation as therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus." Clin Gastroenterol Hepatol 1(4): 258-63.

Bertz, J., S. Dahm, et al. (2010). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin, S. 21-28.

Birkmeyer, J. D., T. A. Stukel, et al. (2003). "Surgeon volume and operative mortality in the United States." N Engl J Med 349: 2117–2127.

Boyce, H. W., Jr. (1999). "Palliation of Dysphagia of Esophageal Cancer by Endoscopic Lumen Restoration Techniques." Cancer Control 6(1): 73-83.

Brown, L. M., C. A. Swanson, et al. (1995). "Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet." J Natl Cancer Inst 87(2): 104-9.

Cameron, A. J., A. R. Zinsmeister, et al. (1990). "Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings." Gastroenterology 99(4): 918-22.

Chennat, J., V. J. Konda, et al. (2009). "Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma-an American single-center experience." Am J Gastroenterol 104(11): 2684-92.

Christie, N. A., P. O. Buenaventura, et al. (2001). "Results of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients: short-term and long-term follow-up." Ann Thorac Surg 71(6): 1797-801; discussion 1801-2.

Conio, M., A. Repici, et al. (2007). "A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia." Am J Gastroenterol 102(12): 2667-77.

Cossentino, M. J. and R. K. Wong (2003). "Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma." Semin Gastrointest Dis 14(3): 128-35.

Dai, Y., C. Li, et al. (2014). "Interventions for dysphagia in oesophageal cancer." Cochrane Database Syst Rev 10: CD005048.

Daly, J. M., W. A. Fry, et al. (2000). "Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study." J Am Coll Surg 190(5): 562-72; discussion 572-3.

Dunbar, K. B. and S. J. Spechler (2012). "The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review." Am J Gastroenterol 107(6): 850-62; quiz 863.

Ell, C., A. May, et al. (1995). "Self-expanding metal endoprosthesis in palliation of stenosing tumors of the upper gastrointestinal tract. Comparison of experience with three stent types in 82 implantations." Dtsch Med Wochenschr 120(40): 1343-8.

Enzinger, P. C. and R. J. Mayer (2003). "Esophageal cancer." N Engl J Med 349(23): 2241-52.

Eriksen, J. R. (2002). "Palliation of non-resectable carcinoma of the cardia and oesophagus by argon beam coagulation." Dan Med Bull 49(4): 346-9.

Fan, Y., H. Y. Song, et al. (2012). "Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures." AJR Am J Roentgenol 198(1): 213-8.

Farran Teixidor, L., J. Llop Talaveron, et al. (2013). "Surgical outcomes of esophageal cancer resection since the development of an oesophagogastric tumour board." Cir Esp 91(8): 517-523.

Freedman, N. D., C. C. Abnet, et al. (2007). "A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes." Am J Epidemiol 165(12): 1424-33.

- Fry, L. C., K. Monkemuller, et al. (2007). "Incidence, clinical management and outcomes of esophageal perforations after endoscopic dilatation." Z Gastroenterol 45(11): 1180-4.
- GebSKI, V., B. Burmeister, et al. (2007). "Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis." Lancet Oncol 8(3): 226-34.
- Gerke, H., J. Siddiqui, et al. (2011). "Efficacy and safety of EMR to completely remove Barrett's esophagus: experience in 41 patients." Gastrointest Endosc 74(4): 761-71.
- Gockel, I., C. Exner, et al. (2005). "Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: a risk analysis." World J Surg Oncol 3: 37.
- Gockel, I., G. Sgourakis, et al. (2011). "Risk of lymph node metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients." Expert Rev Gastroenterol Hepatol 5(3): 371-84.
- Graf, D., D. Vallbohmer, et al. (2014). "Multimodal treatment of esophageal carcinoma." Dtsch Med Wochenschr 139(42): 2141-7.
- Hagel, A. F., A. Naegel, et al. (2013). "Perforation during esophageal dilatation: a 10-year experience." J Gastrointestin Liver Dis 22(4): 385-9.
- Hamilton, S. and L. Aaltonen (2000). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system, IARC Press, Lyon, France, S. 9-32.
- Hanna, W. C., M. Sudarshan, et al. (2012). "What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer?" Curr Oncol 19(2): e60-6.
- Heindorff, H., M. Wojdemann, et al. (1998). "Endoscopic palliation of inoperable cancer of the oesophagus or cardia by argon electrocoagulation." Scand J Gastroenterol 33(1): 21-3.
- Heit, H. A., L. F. Johnson, et al. (1978). "Palliative dilation for dysphagia in esophageal carcinoma." Ann Intern Med 89(5 Pt 1): 629-31.

Hernandez, L. V., J. W. Jacobson, et al. (2000). "Comparison among the perforation rates of Maloney, balloon, and savyary dilation of esophageal strictures." Gastrointest Endosc 51(4 Pt 1): 460-2.

Hvid-Jensen, F., L. Pedersen, et al. (2013). "Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus." N Engl J Med 365(15): 1375-83.

Ishikawa, A., S. Kuriyama, et al. (2006). "Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men." J Epidemiol 16(5): 185-92.

Javle, M., S. Ailawadhi, et al. (2006). "Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review." J Support Oncol 4(8): 365-73, 379.

Junginger, T., I. Gockel, et al. (2010). "Palliative care for patients with oesophageal cancer." Zentralbl Chir 135(6): 541-6.

Kaatsch, P., C. Spix, et al. (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin, 8. Auflage, S. 28-31

Katada, C., M. Muto, et al. (2007). "Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae-a multicenter retrospective cohort study." Endoscopy 39(9): 779-83.

Katsoulis, I. E., A. Karoon, et al. (2006). "Endoscopic palliation of malignant dysphagia: a challenging task in inoperable oesophageal cancer." World J Surg Oncol 4: 38.

Kiesslich, R., M. Mohler, et al. (2012). "Diagnosis and treatment of esophageal cancer." Internist (Berl) 53(11): 1315-27; quiz 1328-9.

Kofoed, S. C., M. Lundsgaard, et al. (2012). "Low morbidity after palliation of obstructing gastro-oesophageal adenocarcinoma to restore swallowing function." Dan Med J 59(6): A4434.

Kohler, G., V. Kalcher, et al. (2015). "Comparison of 231 patients receiving either "pull-through" or "push" percutaneous endoscopic gastrostomy." Surg Endosc 1: 170-5.

Konda, V. J., M. Gonzalez Haba Ruiz, et al. "Complete endoscopic mucosal resection is effective and durable treatment for Barrett's-associated neoplasia." Clin Gastroenterol Hepatol 12(12): 2002-10 e1-2.

Koop, I. (2013). Gastroenterologie compact, Thieme, Stuttgart, 3. Auflage, S. 80.

Lagergren, J. and P. Lagergren (2010). "Oesophageal cancer." Bmj 341: c6280.

Larghi, A., C. J. Lightdale, et al. (2007). "Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma." Endoscopy 39(12): 1086-91.

Leeuwenburgh, I., P. Scholten, et al. (2010). "Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study." Am J Gastroenterol 105(10): 2144-9.

Lewis, I. (1946). "The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third." Br J Surg 34: 18-31.

Lewis, J. J., J. H. Rubenstein, et al. (2011). "Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus." Gastrointest Endosc 74(4): 753-60.

Lindner, K., M. Fritz, et al. (2014). "Postoperative Complications Do Not Affect Long-Term Outcome in Esophageal Cancer Patients." World J Surg 38(10): 2652-61.

Lüllmann-Rauch, R. (2003). Histologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, S. 315-316.

Manner, H., T. Rabenstein, et al. (2014). "Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study

of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study)." Endoscopy 46(1): 6-12.

Mansoor, H., M. A. Masood, et al. (2014). "Complications of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Insertion in Cancer Patients: A Retrospective Study." J Gastrointest Cancer 45(4): 452-9.

McKeown, K. (1976). "Total three-stage esophagectomy for cancer of the esophagus." Br J Surg 63: 259-262.

Noble, F., D. Bailey, et al. (2009). "Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study." Clin Radiol 64(7): 699-705.

Oh, D. S. and S. R. Demeester (2014). "Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus." World J Gastroenterol 16(30): 3762-72.

Orringer, M. (1984). "Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the thoracic esophagus." Ann Surg 200: 283-288.

Palmes, D., M. Bruwer, et al. (2011). "Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group." Langenbecks Arch Surg 396(6): 857-66.

Pech, O., E. Bollschweiler, et al. (2011). "Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers." Ann Surg 254(1): 67-72.

Pech, O. and C. Ell (2011). "Early esophageal cancer: pro-endoscopic resection." Chirurg 82(6): 490-4.

Pech, O., A. May, et al. (2014). "Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus." Gastroenterology 146(3): 652-660 e1.

Pech, O., A. May, et al. (2007). "Endoscopic resection of early oesophageal cancer." Gut 56(11): 1625-34.

- Piotet, E., A. Escher, et al. (2008). "Esophageal and pharyngeal strictures: report on 1,862 endoscopic dilatations using the Savary-Gilliard technique." Eur Arch Otorhinolaryngol 265(3): 357-64.
- Polkowski, M. (2009). "Endosonographic staging of upper intestinal malignancy." Best Pract Res Clin Gastroenterol 23(5): 649-61.
- Porschen, R. (2014). "Actual diagnostic and therapeutic aspects in esophageal cancer." Dtsch Med Wochenschr 139(36): 1778-83.
- Rahnemai-Azar, A. A., A. A. Rahnemaiazar, et al. (2014). "Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management." World J Gastroenterol 20(24): 7739-51.
- Renz-Polster, H. and S. Krautzig (2008). Basislehrbuch Innere Medizin, Elsevier GmbH, München, 4. Auflage, S. 554-566.
- Robertson, G. S., M. Thomas, et al. (1996). "Palliation of oesophageal carcinoma using the argon beam coagulator." Br J Surg 83(12): 1769-71.
- Sandler, R. S., O. Nyren, et al. (1995). "The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study." Jama 274(17): 1359-62.
- Schembre, D. (2010). "Advances in esophageal stenting: the evolution of fully covered stents for malignant and benign disease." Adv Ther 27(7): 413-25.
- Schiebler, T. H. (1999). Anatomie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 8. Auflage, S. 528-531.
- Schneider, A. S., A. Schettler, et al. (2014). "Complication and mortality rate after percutaneous endoscopic gastrostomy are low and indication-dependent." Scand J Gastroenterol 49(7): 891-8.
- Shenfine, J., P. McNamee, et al. (2009). "A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer." Am J Gastroenterol 104(7): 1674-85.
- Siewert, J. R. (2006). Chirurgie, Springer, Heidelberg, 8. Auflage, S. 550.

Stahl, M., W. Budach, et al. (2010). "Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 21 Suppl 5: v46-9.

Stein, H. J., M. Feith, et al. (2000). "Cancer of the esophagogastric junction." Surg Oncol 9(1): 35-41.

Thews, G. and P. Vaupel (2005). Vegetative Physiologie, Springer, Heidelberg, 5. Auflage, S.385-388.

Thompson, A. M., T. Rapson, et al. (2004). "Endoscopic palliative treatment for esophageal and gastric cancer: techniques, complications, and survival in a population-based cohort of 948 patients." Surg Endosc 18(8): 1257-62.

Tomizawa, Y., P. G. Iyer, et al. (2013). "Safety of endoscopic mucosal resection for Barrett's esophagus." Am J Gastroenterol 108(9): 1440-7; quiz 1448.

Torrance, A. D., L. M. Almond, et al. (2015). "Has integrated 18F FDG PET/CT improved staging, reduced early recurrence or increased survival in oesophageal cancer?" Surgeon 13(1): 19-33.

Umar, S. and D. Fleischer (2008). "Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention." Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 5 517-26.

Wittekind, C. (2010). "TNM 2010. What's new?" Pathologe 31 Suppl 2: 153-60.

Wittekind, C., F. Greene, et al. (2003). TNM Supplement. A commentary on uniform use, UICC, 3rd edn. Wiley & Sons, New York.

Wittekind, C. and S. Oberschmid (2010). "Pathology and new UICC classification of esophageal carcinoma." Onkologe 16: 453-461.

Wittekind C. and H.-J. Meyer (2010). TNM Klassifikation maligner Tumoren, UICC, Wiley-VCH, Weinheim, 7.Auflage, S. 61-68.

Wittekind C. and Tannapfel A. (2004). Pathologische Morphologie und Prognosefaktoren in: Management des Ösophagus- und Magenkarzinoms, Hrsg. Meyer, Buhr, Wilke, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, S. 81–92.

Yousef, F., C. Cardwell, et al. (2008). "The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis." Am J Epidemiol 168(3): 237-49.

11 Verzeichnis der akademischen Lehrer an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PD Dr. med. R. Beetz (Pädiatrie)

Prof. Dr. Bhakdi (Mikrobiologie, Virologie)

Univ.-Prof. Dr. Brockerhoff (Gynäkologie)

PD Dr. Ph. Drees (Orthopädie)

Univ.- Prof. Dr. P. R. Galle (Innere Medizin)

PD Dr. med. H. Gervais (Anästhesie)

Univ.-Prof. Dr. St. Grabbe (Dermatologie)

Univ.-Prof. Dr. K. J. Lackner (Laboratoriumsmedizin)

Univ.-Prof. Dr. H. Lang (Chirurgie)

Univ.-Prof. Dr. K. Lieb (Psychiatrie)

Univ.-Prof. Dr. N. W. Paul (Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin)

PD Dr. Susanne Pitz (Augenheilkunde)

Prof. Dr. med. F. Thömke (Neurologie)

Univ.-Prof. Dr. med. J. Thüroff

Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Urban (Rechtsmedizin)

12 Danksagung

Ich möchte mich abschließend in erster Linie bei Herrn Prof. Dr. T. Bozkurt für die freundliche Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung bei der Bearbeitung bedanken. Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank Frau Linde, welche die klinische Tumordokumentation zum damaligen Zeitpunkt innehatte und bei der Auswahl der Patienten behilflich war.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank meiner Frau Ulrike für Ihre Geduld und stete Motivation sowie unserem Sohn Julius. Auch unseren Eltern und Geschwistern sei an dieser Stelle sehr herzlich für die Unterstützung gedankt.