

**Langzeitverlauf nach  
kolorektaler endoskopischer Submukosadisektion:  
Einfluss von Läsionsgröße, Resektionsstatus und  
Lokalisation auf die Rezidivrate**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Christian Karl Suchy**

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Ludwig Dumoulin
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Strassburg

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.07.2024

Aus dem Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Haus St. Elisabeth  
Ärztlicher Direktor: PD Dr. med. Jochen Textor

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Fragestellung	8
1.3	Patienten und Methoden	9
1.4	Ergebnisse	10
1.5	Diskussion	13
1.6	Zusammenfassung	16
1.7	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2.	Veröffentlichung	23
	Abstract	23
	Introduction	23
	Patients and Methods	24
	Results	24
	Discussion	25
	Conclusion	27
3.	Danksagung	28

## Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatous-polyposis-coli-Protein
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
G	Grading, Differenzierungsgrad
JNET-Klassifikation	Japan NBI Expert Team, Klassifikationssystem für Kolonpolypen
NBI	Narrow Band Imaging
NICE-Klassifikation	NBI-International-Colorectal-Endoscopic, Klassifikationssystem für Kolonpolypen
R0	Tumorfremie vertikale und horizontale Resektionsränder, mikroskopisch
R1	Resektionsränder nicht tumorfremie, mikroskopisch
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikationssystem der World Health Organisation bezüglich maligner Tumore nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasierung (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WNT	Signaltransduktionsweg zur Zellreaktion auf äußere Einflüsse

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

In Deutschland beträgt die Inzidenz der Kolon- und Rektumkarzinome etwa 60.000 Fälle pro Jahr. Das kolorektale Karzinom stellt mittlerweile die dritthäufigste Krebserkrankung des Mannes sowie die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau dar. Bezogen auf Deutschland betrifft jede achte Krebsdiagnose das Kolon oder das Rektum (Robert Koch-Institut, 2020). Durch die in den vergangenen Jahrzehnten etablierten Methoden der Früherkennung hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit des kolorektalen Karzinoms deutlich verbessert. Die beste Prognose für eine potentiell kurative Therapie bieten weiterhin früh entdeckte Neoplasien, bei welchen eine komplette Entfernung möglich ist und die zum Zeitpunkt der Resektion weder Lymph- noch Fernmetastasen gesetzt haben. Der Großteil der in der Bundesrepublik Deutschland registrierten Fälle des kolorektalen Karzinoms hat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits die UICC-Stadien II und III (Robert Koch-Institut, 2020) erreicht. Somit hat das Karzinom bei Diagnosestellung bereits Kontakt zur Tela subserosa der Darmwand oder es liegen im Falle des Stadiums III schon lymphogene Metastasen vor. Bereits im Stadium III ist das relative 5-Jahres-Überleben im Vergleich zum UICC-Stadium I deutlich verringert, 66 % gegenüber 96 % für Frauen und 67 % gegenüber 89 % für Männer (Robert Koch-Institut, 2020).

Die genaue Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms hinsichtlich Invasionstiefe, Lymphknoten- und Fernmetastasen veranschaulicht im Folgenden Tabelle 1. Hierbei steht der Buchstabe T für die Invasionstiefe des Karzinoms, beginnend mit der Infiltration der Submukosa (T1), der Muscularis propria (T2), der Subserosa sowie des perikolischen und perirektalen Fettgewebes (T3) bis hin zur Perforation des viszeralen Peritoneums (T4a) oder der Infiltration benachbarter Organe (T4b). N bezeichnet den Metastasenstatus in den regionären Lymphknoten, unterteilt nach der Menge der befallenen Nodii. M gibt Aufschluss über das Vorliegen von Fernmetastasen, unterteilt nach Anzahl der betroffenen Organe.

**Tab. 1:** Stadien des kolorektalen Karzinoms

Vereinfachte Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms	
<b>UICC-Stadium:</b>	<b>TNM:</b>
0	Tis (Carcinoma in situ)
I	bis T2, N0, M0
II	ab T3, N0, M0
III	jedes T, N1/N2, M0
IV	jedes T, jedes N, M1

Zur Ätiologie des kolorektalen Karzinoms zählen neben genetisch prädisponierenden Faktoren wie der FAP oder des Lynch-Syndroms auch eine familiäre Häufung bezüglich kolorektaler Neoplasien. Der „westliche Lebenswandel“ mit einer zunehmenden Inzidenz von Adipositas, der übermäßige Konsum von rotem sowie verarbeitetem Fleisch, eine generell zu fettreiche Ernährung bei zu wenig Ballaststoffzufuhr sowie die Verwendung der „Genussnoxen“ Alkohol und Nikotin, begleitet von unzureichender körperlicher Aktivität begünstigen ebenfalls die Entwicklung kolorektaler Neoplasien. Das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einher, eine kolorektale Neoplasie zu entwickeln (Bonnington et al., 2016; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019).

Stand heute entstehen etwa 80 % der sporadischen kolorektalen Karzinome über die Adenom-Karzinom-Sequenz, beginnend mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen APC in den Stammzellen des Kolons. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung des WNT-Signalwegs, die dazu führt, dass die mutierten Stammzellen an die Oberfläche der Kolonschleimhaut dislozieren und dort beginnen, polypöse Adenome zu bilden. Folgen weitere Mutationen wie etwa des KRAS-Onkogens, bilden sich Dysplasien, welche schlussendlich in ein invasives Adenokarzinom übergehen können (Kirchner et al., 2014; Sievers et al., 2017). Die verbleibenden 15 bis 20 % der sporadisch entstehenden kolorektalen Karzinome entwickeln sich über die serratierte Route (Mezzapesa et. al, 2022; Sievers et al., 2017). Bei dieser kommt es zu Mutationen des BRAF- oder des

KRAS-Onkogens mit der anschließenden Entwicklung leichter und schwerer Dysplasien der Adenome, die ebenfalls in invasive Adenokarzinome übergehen können.

Zur Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung inklusive der oben beschriebenen Risikogruppen stehen in Deutschland drei Optionen zur Verfügung: die Koloskopie, die Sigmoidoskopie (bei Ablehnung einer kompletten Koloskopie) sowie der Stuhltest auf okkultes Blut. Zur Koloskopie, die in Deutschland eine Regelleistung der Krankenkassen ist, werden Männer ab 50 Jahren sowie Frauen ab 55 Jahren eingeladen. Zur Früherkennung von Darmkrebs kommt der Vorsorgekoloskopie die entscheidende Bedeutung zu. Hierbei können Adenome nicht nur detektiert, sondern zusätzlich entfernt und somit die Entstehung von Karzinomen verhindert werden. Den Nutzen dieser Vorsorgemaßnahme konnten Bretthauer et al. 2022 prospektiv randomisiert belegen. Das Ziel sollte dabei immer die vollständige Entfernung der Adenome sein (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019; Tanaka et al., 2020).

Zur Therapie von kolorektalen Adenomen stehen mit der Endoskopischen Mukosaresektion (EMR) bei flachen beziehungsweise sessilen Läsionen sowie der Polypektomie bei gestielten Adenomen zwei etablierte Verfahren zur Verfügung. An ihre Grenzen stoßen diese beiden Verfahren jedoch, wenn es um die Entfernung von Läsionen geht, die eine Größe von 20 mm überschreiten (Dumoulin et al., 2019). Können bis zu dieser Größe Adenome noch per EMR im Ganzen entfernt werden, so muss bei größeren Läsionen das Verfahren in der Regel zur Piecemeal-Technik konvertiert werden. Die Entfernung erfolgt hierbei nicht in einem Stück (en bloc), sondern in mehreren Fragmenten. Fragmentiert entfernte Läsionen lassen jedoch bezüglich der Resektionsränder keine eindeutige histopathologische Beurteilung zu. Es bleibt damit ein Risiko der inkompletten Resektion und somit ein Rezidivrisiko von bis zu 30 % bestehen (Briedigkeit et al., 2016; Ell et al., 2014; Komeda et al., 2019; Russo et al., 2019; Yoriaki et al., 2019). Daher sollten Patienten, bei denen eine fragmentierte Resektion durchgeführt wurde, zeitnahe koloskopische Kontrollen erhalten, leitlinienkonform bereits nach zwei bis sechs Monaten (Pimentel-Nunes et al., 2015; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019; Seo et al., 2018).

Für Läsionen einer Größe von über 20 mm steht mit der endoskopischen Submukosadissektion (ESD) ein weiteres therapeutisches Verfahren zur Verfügung. Die ESD wurde ursprünglich in Japan entwickelt und zunächst zur endoskopischen Entfernung von Magenfrühkarzinomen eingesetzt. Es folgte die Anwendung der ESD im Ösophagus. Mittlerweile ist diese Methode im asiatischen Raum ein ebenso etabliertes Verfahren zur Entfernung von Neoplasien im Kolon und Rektum. In der westlichen Welt hingegen ist die ESD ein in der Breite noch nicht durchweg etabliertes Verfahren (Araújo-Martins et al., 2020; Friedel et al., 2018).

Nach den japanischen Leitlinien (Tanaka et al., 2020) gibt es im Kolon und Rektum folgende Indikationen zur Durchführung einer ESD, um im Idealfall eine endoskopische En-bloc-Resektion zu gewährleisten: 1. Läsionen, die mit der EMR schwierig abzutragen sind, dazu gehören lateral spreading tumor non granular type, vor allem mit zentraler Einziehung, Karzinome mit Verdacht auf beginnende Infiltration der Submukosa, große eingesunkene Läsionen. 2. Fibrotische Mukosaläsionen. 3. Sporadische Adenome bei Vorliegen einer CED. 4. Residuen und Rezidive kolorektaler Frühkarzinome. Zur präinterventionellen Abschätzung einer möglichen Invasion der Submukosa empfehlen die japanischen Leitlinien die Verwendung der NICE- sowie JNET-Klassifikation unter Verwendung des Narrow Band Imaging. Eine gute Übersicht über die Wertigkeit der optischen Evaluation kolorektaler Befunde konnten Bourke et. al. in ihrer Arbeit von 2020 geben.

## **1.2 Fragestellung**

Im Jahr 2016 wurden in einer Studie die Primärergebnisse von 182 ESDs im Kolon und Rektum publiziert (Sauer et al., 2016). Die Interventionen waren im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn über einen Zeitraum von drei Jahren durchgeführt worden. Sauer et al. (2016) belegten seinerzeit die Effektivität der kolorektalen ESD in Bezug auf die En-bloc-Resektionsrate von Läsionen mit einer Größe von über 20 mm. Dabei wurde in 88,4 % der Interventionen eine En-bloc-Resektion erreicht. Von diesen Präparaten wurden 62,6 % histopathologisch als R0 reseziert gewertet.



Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die verfügbaren Untersuchungsergebnisse aus dem Langzeitverlauf der ursprünglichen Patientengruppe im Hinblick auf die Entwicklung von lokalen Rezidiven. Der Rezidivrate nach erfolgreicher En-bloc-ESD wird die Rezidivrate nach Nicht-en-bloc-Resektion gegenübergestellt. Nicht-en-bloc-Resektion meint hier die fragmentierte Bergung nach ESD sowie die Konversion zur EMR und die damit verbundene Piecemeal-Resektion. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei der Patientengruppe, bei der die Histopathologie keine dysplasiefreien Resektionsränder zeigte, deren Läsionen jedoch im Ganzen reseziert wurden. Es stellt sich hierbei die Frage, ob eine inkomplette Resektion zu höheren Rezidivraten führt. Miteinbezogen in die Bewertung wird auch der mögliche Einfluss der Läsionsgröße in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivbildung. Interessant ist zudem die Entwicklung von Rezidiven, unterschieden nach Lokalisation (Kolon oder Rektum) der Ursprungsintervention.

### **1.3 Patienten und Methoden**

Von den ursprünglich 182 ESDs (Sauer et al., 2016) standen in der Theorie 171 Patienten für eine Nachkontrolle zur Verfügung. Bei 11 Patienten lag nach der ursprünglichen ESD-Intervention eine High-risk-Situation vor (Differenzierungsgrad G3/G4, Infiltration der Submukosa um mehr als 1000 µm, Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen). In diesen Fällen musste viszeralchirurgisch nachreseziert werden. Eine Übersicht, die diese Fälle nach Ursprungsintervention, primärer Histologie, chirurgischer Therapie sowie abschließender Histologie aufschlüsselt, findet sich als Tabelle 3 in der angehängten Publikation. Für die Nachbeobachtung standen diese Patienten somit nicht mehr zur Verfügung (Suchy et al., 2021).

Von den verbliebenen 171 Patienten liegen Follow-up-Daten in 141 Fällen vor. Diese setzen sich zusammen einerseits aus den Ergebnissen der Kontrollkoloskopien, die im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn durchgeführt wurden, andererseits aus den Ergebnissen der Koloskopien von niedergelassenen gastroenterologischen Fachärzten. Für 30 Patienten lagen keine Nachsorgedaten vor und sie gelten daher für die Nachbeobachtung als verloren. Das mediane Patientenalter der Nachsorgegruppe liegt bei 70 Jahren, die Altersspanne reicht von 47 bis 87 Lebensjahre. Als Nachsorgeintervall wurde der Zeitraum zwischen der ESD-Intervention und der letzten durchgeführten Ko-

loskopie festgelegt. Das Nachbeobachtungsintervall betrug im Median 2,43 Jahre. Die Ereigniszeitdaten im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven nach ESD wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Analyse sowie des Log-Rank-Tests untersucht. Dadurch lassen sich die beiden Patientengruppen, en bloc sowie nicht en bloc, miteinander vergleichen.

Alle Patienten haben in die Verwendung ihrer Daten eingewilligt. Die Studie ist durch die Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Bandnummer 35613 genehmigt worden.

#### **1.4 Ergebnisse**

Aufgeteilt nach En-bloc- und Nicht-en-bloc-Resektion der Ursprungsläsionen, standen für die Nachbeobachtung Befunde in 81,2 % bzw. 87 % der ursprünglichen Patientengruppe zur Verfügung. War die ESD der Ursprungsläsion en bloc durchführbar gewesen, zeigte sich als Ergebnis über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine Rezidivrate von 1,8 %. Dabei wurde in der Gruppe der En-bloc-R0-Resezierten keinerlei Rezidivbildung festgestellt. In der Gruppe der en-bloc-R1-resezierten Patienten ließen sich im Nachbeobachtungszeitraum lediglich zwei Rezidive feststellen. In einem Fall handelte es sich bei der Ursprungsläsion um eine Low-grade-Dysplasie im Coecum mit einer Größe von 55 mm. Das hier festgestellte Rezidiv hatte eine Größe von 2 mm und konnte per Biopsiezange entfernt werden. Histopathologisch wurde es erneut als Low-grade-Dysplasie gewertet. In den folgenden Kontrollen zeigte sich diese Resektionsstelle unauffällig (siehe Tabelle 2 in der angehängten Publikation). Die zweite En-bloc-R1-Resektion, bei der es zur Bildung eines Rezidivs kam, war ursprünglich eine 80 mm große Low-grade-Dysplasie im Rektum. Beim entstandenen Rezidiv handelte es sich ebenfalls um eine Low-grade-Dysplasie, die per EMR komplett entfernt werden konnte. In den folgenden Kontrollen war keine erneute Rezidivbildung mehr feststellbar. Aufgefallen waren die Neubildungen im ersten Fall während einer Kontrolle nach 215 Tagen. Das zweite Rezidiv wurde während einer Kontrollendoskopie nach 1.250 Tagen festgestellt.

In der Patientengruppe, bei der die En-bloc-Resektion der Läsion ursprünglich nicht durchführbar war, betrug die Gesamtrezidivrate hingegen 18,2 %. In diesen Fällen waren die Läsionen per ESD fragmentiert reseziert worden. Oder es war notwendig gewesen, die Ursprungsintervention von der ESD zur EMR zu konvertieren. In der Folge gelang die Entfernung ebenfalls nur fragmentiert. Nicht-en-bloc-ESDs zeigten Rezidivraten von 13,3 %. Dies entspricht in der beobachteten Patientengruppe zwei Rezidiven. Nach Konversion zur EMR lag die Rate mit vier Rezidiven bei 22,2 %. Nach fragmentierter Resektion wurde das erste Rezidiv bereits nach 129 Tagen beobachtet. Das längste Intervall bis zum Auftreten einer Neubildung betrug in dieser Gruppe 1.153 Tage.

Betrachtet man die Follow-up-Ergebnisse im Hinblick auf die Lokalisation der ursprünglichen ESD-Intervention, lassen sich folgende Feststellungen treffen: Im Rektum konnten bei 49 Interventionen die Läsionen 44 mal en bloc reseziert werden, dabei in 29 Fällen als R0-Resektion. 15 Resektate wurden hingegen als histopathologisch R1 gewertet. Zweimal konnte nach ESD die Bergung des Resektats nur fragmentiert erfolgen. In drei Fällen war die Durchführung als ESD nicht möglich. Hier musste eine Konversion zur EMR erfolgen. In der gesamten Gruppe der rektalen ESDs ließen sich über den kompletten Nachsorgezeitraum drei Rezidive diagnostizieren, in einem Fall nach Vorliegen einer En-bloc-R1-Situation, in den anderen beiden Fällen nach Konversion zur EMR. Im Kolon konnte bei den 92 Patienten, für die Nachsorgedaten erstellt wurden, in der ursprünglichen ESD-Intervention 46 mal eine R0-Resektion erreicht werden. 18 Patienten wurden en bloc-R1 reseziert, bei 15 Fällen erfolgte die Bergung des Resektats nach ESD in fragmentierter Form. 13 mal musste von der ESD zur EMR konvertiert werden. Im Kolon kam es über den gesamten Nachsorgezeitraum zur Entwicklung von fünf Rezidiven, einmal nach En-bloc-R1-Resektion, zweimal nach fragmentierter Resektion und in zwei Fällen nach Konversion zur EMR (siehe Tabelle 2).

**Tab. 2:** Verfügbare Nachbeobachtungsdaten

141 Follow-up-Daten nach kolorektaler ESD			
<b>Gruppe 1:</b>		<b>Gruppe 2:</b>	
<b>ESD im Rektum</b>	n = 49	<b>ESD im Kolon</b>	n = 92
en bloc, R0	n = 29	en bloc, R0	n = 46
en bloc, R1	n = 15	en bloc, R1	n = 18
ESD frag./ EMR	n = 5	ESD frag./ EMR	n = 28
↓		↓	
3 Rezidive	6,12 %	5 Rezidive	5,43 %
↑		↑	
<b>Ursprüngliche Intervention:</b>		<b>Ursprüngliche Intervention:</b>	
1 x ESD, R1 2 x EMR		1 x ESD, R1 4 x EMR	

Betrachtet man im Hinblick auf die Rezidivrate die Größe der ursprünglichen Läsionen, kann man folgende Aussagen treffen: 37 Patienten hatten eine ursprüngliche Läsionsgröße von 50 mm oder mehr im Durchmesser. Über das Nachsorgeintervall ließen sich in dieser Gruppe sechs Rezidive feststellen. Dies entspricht einer Rate von 16,2 %. 104 der ursprünglichen kolorektalen Läsionen hatten eine Größe zwischen 20 und 49 mm im Durchmesser. In dieser Gruppe kam es zur Bildung von zwei Rezidiven, was einer Rate von 1,9 % entspricht (siehe Tabelle 3).

**Tab. 3:** Rezidivraten

	Rezidive	Rate in %
<b>Läsionsgröße:</b>		
• Läsionsgröße $\geq$ 50 mm	6 / 37	16,2 %
• Läsionsgröße 20-49 mm	2 / 104	1,9 %
<b>Ursprungsintervention:</b>		
• <b>ESD en bloc (alle)</b>	2 / 108	1,8 %
○ ESD en bloc / R0	0 / 75	0,0 %
○ ESD en bloc / R1	2 / 33	6,1 %
• <b>ESD nicht en bloc (alle)</b>	6 / 33	18,2 %
○ ESD nicht durchführbar	4 / 18	22,3 %
○ ESD fragmentiert	2 / 15	13,3 %

## 1.5 Diskussion

Das kolorektale Karzinom entwickelt sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle aus Kolon- und Rektumadenomen. Somit kommt der Koloskopie im Rahmen der Vorsorge-diagnostik und Früherkennung eine bedeutende Rolle zu. Sie stellt das Verfahren mit der höchsten Sensitivität zur Detektion kolorektaler Neoplasien dar (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019). Frühentdeckte kolorektale Neoplasien können mit einem sehr guten Ergebnis per Endoskopischer Mukosaresektion therapiert werden, vor allem wenn die Läsion in einem Stück entfernt werden kann. Kann hingegen die Resektion einer Läsion nur fragmentiert erfolgen, so ist die histopathologische Beurteilung hinsichtlich des Resektionsstatus' deutlich erschwert beziehungsweise nicht möglich. Die fragmentierte Entfernung stellt zudem ein Risiko für den Verbleib eines Residuums und somit für die Ausbildung eines Rezidivs dar (Park et al., 2021). Daher empfehlen die Fachgesell-

schaften zeitnahe Kontrollendoskopien (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019; Pimentel-Nunes et al., 2015).

Durch die Endoskopische Submukosadisektion lassen sich auch größere, flächige kolorektale Neoplasien im Ganzen entfernen. Dies ist insofern bedeutend, da die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens karzinomatöser Zellen mit der Größe der kolorektalen Läsion zunimmt (Bogie et al., 2018; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass nach kolorektaler En-bloc-ESD die Rezidivrate gering ist. Bei den für den Langzeitverlauf zur Verfügung stehenden Daten betrug die Rate der ursprünglichen R0-Resektionen 53,2 %. Gemeinsam mit den als R1-Resektion gewerteten Fällen ließ sich eine Rezidivrate von 1,8 % beobachten, wobei nach R0-Resektion keinerlei Rezidiventwicklung feststellbar war (0,0 %). Trotz der initial relativ niedrigen R0-Rate ist die Rezidivrate nach kolorektaler ESD gering. Dies gilt für En-bloc-Resektionen, R1-Resektionen sind hier biologisch R0. Somit sollte das angestrebte Ziel bei der Therapie suspekter kolorektaler Läsionen immer deren En-bloc-Entfernung sein. Wo dies nicht gelingt und daher die Konversion von der ESD zur EMR erfolgen muss, liegen die Rezidivraten im Bereich der aus der Literatur bekannten Werte. Fragmentierte Resektionen sind ein Risikofaktor für die Rezidivbildung (Komeda et al., 2019; Yoriaki et al., 2019; Briedigkeit et al., 2016; Russo et. al., 2019; Seo et. al., 2018).

Die kolorektale Endoskopische Submukosadisektion bietet die Möglichkeit, maligne Neoplasien organerhaltend zu therapieren (Tanaka et al., 2020). Liegt nach der Intervention eine sogenannte Low-risk-Situation vor, also kein Befall von Lymphbahnen, Lymphknoten oder Gefäßen bei einem maximalen Differenzierungsgrad von G2, fehlendes Tumorzellbudding sowie eine En-bloc-Resektion im Gesunden, so kann ein kolorektales Frühkarzinom als endoskopisch kurativ reseziert betrachtet werden. Zwanger et al. konnten im Jahr 2022 in ihrer Metaanalyse zeigen, dass eine alleinige Invasion der Submukosa um mehr als 1000 µm nicht mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht, wenn die weiteren oben genannten Faktoren allesamt nicht nachweisbar sind. Liegt post-interventionell hingegen eine High-risk-Situation vor, die eine Lymphinvasion vermuten lässt, so sollten die Patienten eine zusätzliche chirurgische Therapie erhalten (Nishimura et al., 2021). Die ESD ist somit ein Wettbewerber für die onkologische Chi-

rurgie und stellt eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten kolorektaler Neoplasien inklusive Frühkarzinomen dar (Takamaru et al., 2021; Yang et al., 2019). Als weit- aus weniger invasives Verfahren spielen bei der ESD darmchirurgische Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Perforationen und Wundheilungsstörungen eine unter- geordnete beziehungsweise keine Rolle (Kiriya et al., 2012). Sie bietet die Möglich- keit einer organerhaltenden Therapie mit kurzer Verweildauer im Krankenhaus. Für die Patienten sehr belastende Begleiterscheinungen der onkologischen Chirurgie, wie bei- spielsweise Kontinenzverluste oder die Notwendigkeit passagerer Stomata werden durch die endoskopische Therapie vermieden. Zwar wird die ESD im Vergleich zur EMR mit einer höheren Komplikationsrate in Verbindung gebracht, jedoch bleiben diese Komplikationen in den meisten Fällen klinisch unauffällig oder lassen sich endoskopisch gut beherrschen (Russo et al., 2019). Der wesentliche Unterschied zur EMR liegt im höheren Zeitaufwand der Intervention (Chen et al., 2018; Dumoulin et al., 2019; Nishimura et al., 2021; Sauer et al., 2016).

Ob sich die Ursprungsläsion dabei im Kolon oder Rektum befindet, war nach Auswer- tung der uns zur Verfügung stehenden Daten nicht maßgeblich für die Entwicklung eines Rezidivs. Die Daten unterstreichen vielmehr die Notwendigkeit einer Entfernung der Läsion im Ganzen. Dabei bieten En-bloc-R0-Resektionen das beste Ergebnis. En-bloc- Resektate, deren Resektionsränder mikroskopisch nicht dysplasiefrei waren (R1), zeig- ten mit einer Rezidivrate von 1,8 % ebenfalls ein sehr gutes Ergebnis. In diesen Fällen ließe sich überlegen, das endoskopische Kontrollintervall größer zu fassen. Dies würde der Situation Rechnung tragen, dass die Patientencompliance bezüglich koloskopischer Untersuchungen nicht immer optimal ist. So haben im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 lediglich 58,5 % der Frauen und Männer mit einem Lebensalter von über 55 Jah- ren eine koloskopische Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen (Starker et al., 2017).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen deutlich die Effizienz von kolorektalen ESDs in ei- nem westlichen gastroenterologischen Zentrum, insbesondere nach En-bloc-Resektion, und sollten hiesige Endoskopiker ermutigen, in das Erlernen dieser Methode zu investie- ren. Dem zeitlich und materialtechnisch höheren Aufwand stehen beeindruckende Ergeb-

nisse nach En-bloc-Resektionen gegenüber (Keihanian et al., 2021; Ko et al., 2022; Yamada et al., 2017).

## 1.6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung nach kolorektaler endoskopischer Submukosadisektion dar und thematisiert den Einfluss von Resektionsmethode, Größe und Ort der Ursprungsläsion auf eine mögliche Rezidivbildung.

Mit der endoskopischen Submukosadisektion steht ein Verfahren zur Verfügung, das die En-bloc-Entfernung größerer flächiger Neoplasien im Gastrointestinaltrakt ermöglicht. Das Verfahren ist in der westlichen Welt nicht durchgehend etabliert. Das liegt einerseits am höheren Material-, Kosten- und Zeitaufwand im Vergleich zur etablierten EMR. Andererseits wird das Verfahren im Vergleich zur EMR mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen in Verbindung gebracht. Diese bleiben in der Regel jedoch klinisch unauffällig und können endoskopisch gut beherrscht werden. Die ESD bietet die Möglichkeit einer organerhaltenden Therapie von suspekten kolorektalen Läsionen inklusive Frühkarzinomen.

Die Ergebnisse des Langzeitverlaufs zeigen, dass die Rezidivbildung nach kolorektaler ESD gering ist, ganz besonders im Falle einer En-bloc-Entfernung. 141 Patienten ließen sich über einen Zeitraum von im Mittel 2,43 Jahren nach kolorektaler ESD mindestens einmal nachuntersuchen. Wurde eine Läsion ursprünglich per ESD en bloc reseziert (n = 108) und zeigte im Ergebnis dysplasiefreie Resektionsränder (R0, n = 75), wurde keine Rezidivbildung beobachtet. Nach En-bloc-R1-Resektion (n = 33) zeigte sich eine Rezidivrate von 1,8 % (n = 2). Bei fragmentierter Entfernung sowie nach Konversion der ESD zur EMR (n = 33) liegt die Rezidivrate mit sechs Fällen (18,2 %) im Bereich der aus der Literatur bekannten Werte. Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, steigt mit der Größe der Ursprungsläsion. Die Lokalisation der ursprünglichen Läsion im Kolon oder Rektum hat in der vorliegenden Fallserie keinen entscheidenden Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens der Läsion. Alle festgestellten Rezidive lie-



ßen sich endoskopisch therapieren und wurden histopathologisch als Low-grade-Dysplasien gewertet.

Die vorliegenden Ergebnisse nach kolorektaler Endoskopischer Submukosadisektion zeigen, dass die Rezidiventwicklung bei En-bloc-Resektionen gering ist. Dabei zeigen auch mikroskopisch nicht dysplasiefreie Resektionsränder eine sehr geringe Rezidivneigung. Diese Resultate sollten dazu ermutigen, die Endoskopische Submukosadisektion im Gastrointestinaltrakt in der westlichen Welt weiter zu etablieren.

## 1.7 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Araújo-Martins M, Pimentel-Nunes P, Libâno D, Borges-Canha M, Dinis-Ribeiro M. How Is Endoscopic Submucosal Dissection for Gastrointestinal Lesions Being Implemented? Results from an International Survey. *Portuguese Journal of Gastroenterology* 2020; 27: 1–17

Bogie RMM, Veldman MHJ, Snijders LARS, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee AAM, Matsuda T, Rondagh EJA, Soetikno R, Tanaka S, Chio HM, Sunduleanu-Dascalescu S. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy* 2018; 50: 263-282

Bonnington SN, Rutter MD. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? *World Journal of Gastroenterology* 2016; 6: 1925–1934

Bourke MJ, Shahidi N, Vosko S, Arnout van Hattem W, Sidhu M. Optical evaluation: the crux for effective management of colorectal neoplasia. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020; 13: 1-8

Bretthauer M, Loberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, Bugajski M, Holme O, Zauber A. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *New England Journal of Medicine* 2022; 387: 1547-1556

Briedigkeit A, Sultanie O, Sido B, Dumoulin FL. Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas > 20mm: Risk factors for recurrence. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2016; 5: 276–281

Chen T, Qin WZ, Yao LQ, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Hu JW, Ooi M, Chen LL, Hou YY, Xu MD, Zhou PH. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for high-grade dysplasia and early-stage carcinoma in the colorectum. *Cancer commun* 2018; 03: 1–8

Dumoulin FL, Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 03: 300–307

Ell C, Knabe M, Pohl J, Gerges C, Neuhaus H, Schuhmacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large nonpedunculated colorectal lesions: A prospective two-center study. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109: 183-190

Friedel D, Stavropoulos SN. Introduction of endoscopic submucosal dissection in the West. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2018; 10: 225–238

Keihanian T, Othman MO. Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: An Update on Best Practice. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2021; 14: 317–330

Kirchner T, Müller-Hermelink HK, Roessner A. In Grundmann E, Hrsg. *Kurzlehrbuch Pathologie*. München: Urban & Fischer Verlag, 2014: 397-401

Kiriyama S, Saito Y, Yamamoto S, Soetikno R, Matsuda T, Nakajima T, Kuwano H. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis. *Endoscopy* 2012; 44: 1024–1030

Ko CY, Yao CC, Li YC, Lu LS, Chou YP, Hu ML, Chiu YC, Chuah SK, Tai WC. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: A single-center experience in Southern Taiwan. *PLOS ONE* 2022; 17: 01-13

Komeda Y, Watanabe T, Sakurai T, Kono M, Okamoto K, Nagai T, Takenaka M, Hagiwara S, Matsui S, Nishida N, Tsuji N, Kashida H, Kudo M. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 12: 1502–1512

Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2020

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 20.01.2023]

Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, Rizzi S, d'Amati A, Piscitelli D, Ieradi E, Di Leo A. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23: 1-19

Nishimura T, Oka S, Tanaka S, Kamigaichi Y, Tamari H, Shimohara Y, Okamoto Y, Inagaki K, Matsumoto K, Tanaka H, Yamashita K, Ninomiya Y, Kitadai Y, Arihiro K, Chayama K. Long-term prognosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in patients aged over 80 years. *BMC Gastroenterology* 2021; 324: 1–9

Park JH, Yoon JY, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, Byeon JS. A Surveillance Endoscopy Strategy Based on Local Recurrence Rates after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 1-12

Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato Arnaldo, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rügge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854

Russo P, Barbeiro S, Awadie H, Libanio D, Dinis-Ribeiro M, Bourke M. Management of colorectal lateral spreading tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2019; 07: E239–E259

Sauer M, Hildenbrand R, Oyama T, Sido B, Yahagi N, Dumoulin FL. Endoscopic submucosal dissection for flat or sessile colorectal neoplasia > 20 mm: A European single-center series of 182 cases. *Endoscopy International Open* 2016; 04: E895–E900

Seo M, Yang DH, Kim J, Song EM, Kim GU, Hwang SW, Park SH, Kim KJ, Ye BD, Myung SJ, Yang SK. Clinical outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection and risk factors associated with piecemeal resection. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2018; 29: 473-480

Sievers CK, Grady WM, Halberg RB, Pickhardt PJ. New insights into the earliest stages of colorectal tumorigenesis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 11: 723-729

Starker A, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K, Kuhnert R. Inanspruchnahme der Darmspiegelung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 4: 81–87

Suchy C, Berger M, Steinbrück I, Oyama T, Yahagi N, Dumoulin FL. Long-term follow-up after colorectal endoscopic submucosal in 182 cases. *Endoscopy International Open* 2021; 09: E258-E262

Takamaru H, Saito Y, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, Ochiai H, Tsukamoto S, Shida D, Kanemitsu Y. Endoscopic Resection before surgery does not affect the recurrence rate with high-risk T1 colorectal cancer. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2021; 12: 1-9

Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Sugihara K, Igarashi Toyonaga T, Ajioka Y, Kusonoki M, Koike K, Fukimoto K, Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society Guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy* 2020; 32: 219-239

Yamada M, Saito Y, Takamaru H, Sasaki H, Yokota T, Matsuyama Y, Sato Y, Sakamoto T, Nakajima T, Taniguchi H, Sekine S, Matsuda T. Long term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms in 423 cases: a retrospective study. *Endoscopy* 2017; 3: 233-242

Yang D, Aihara H, Perbatani YB, Wang AY, Aadam AA, Tomizawa Y, Hwang JH, Zou B, Natov NS, Siegel A, Khoshknab MP, Khashab MA, Ngamruengphong S, Khara HS, Diehl DL, Maniere T, Andrawes S, Benias P, Kumta NA, Ramay F, Kim RE, Samaraseena J, Chang K, Hashimoto R, Tharian B, Inamdar S, Lan G, Sethi A, Nosler MJ, Tabash A, Othman MO, Draganov PV. Safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal neoplasia: a multicenter North American experience. *Endoscopy International Open* 2019; 07: E1714–E1722

Yoriaki K, Tomohiro W, Toshiharu S, Masashi K, Kazuki O, Tomoyuki N, Mamoru T, Satoru H, Shigenaga M, Naoshi N, Naoko T, Hiroshi K, Masatoshi K. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 12: 1502–1512

Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, Kawachi H, Machado I, Masaki T, Sheng W, Tanaka S, Togashi K, Yasue C, Fockens P, Moons LMG, Dekker E. Deep submucosal Invasion is not an independent risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: a meta analysis. *Gastroenterology* 2022; 163: 174-189

## 2. Veröffentlichung

Published online: 2021-02-03

Original article

Thieme

### Long-term follow-up after colorectal endoscopic submucosal dissection in 182 cases

OPEN ACCESS



#### Authors

Christian Suchy<sup>1</sup>, Moritz Berger<sup>2</sup>, Ingo Steinbrück<sup>3</sup>, Tsuneo Oyama<sup>4</sup>, Naohisa Yahagi<sup>5</sup>, Franz Ludwig Dumoulin<sup>1</sup>

#### Institutions

- 1 Department of Medicine and Gastroenterology, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Academic Teaching Hospital, University of Bonn, Bonn, Germany
- 2 Institute of Medical Biometry, Informatics and Epidemiology (IMBIE), Faculty of Medicine, University of Bonn, Bonn, Germany
- 3 Department of Medicine/Gastroenterology, Evangelisches Diakoniekrankenhaus Freiburg, Freiburg, Germany
- 4 Department of Endoscopy, Saku Central Hospital Advanced Care Center, Nagano, Japan
- 5 Division of Research and Development for Minimally Invasive Treatment, Cancer Center, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Academic Teaching Hospital, University of Bonn, Bonner Talweg 4-6, D-53113 Bonn, Germany  
 Fax: +49-228-508-1562  
 f.dumoulin@gk-bonn.de

submitted 4.8.2020

accepted after revision 20.10.2020

#### Bibliography

Endoscopy International Open 2021; 09: E258–E262

DOI 10.1055/a-1321-1271

ISSN 2364-3722

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

#### Corresponding author

Prof. Dr. Franz Ludwig Dumoulin, Department of Medicine and Gastroenterology, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn,

#### ABSTRACT

**Background and study aims** We previously reported a case series of our first 182 colorectal endoscopic submucosal dissections (ESDs). In the initial series, 155 ESDs had been technically feasible, with 137 en bloc resections and 97 en bloc resections with free margins (R0). Here, we present long-term follow-up data, with particular emphasis on cases where either en bloc resection was not achieved or en bloc resection resulted in positive margins (R1).

**Patients and methods** Between September 2012 and October 2015, we performed 182 consecutive ESD procedures in 178 patients (median size 41.0 ± 17.4 mm; localization rectum vs. proximal rectum 63 vs. 119). Data on follow-up were obtained from our endoscopy database and from referring physicians.

**Results** Of the initial cohort, 11 patients underwent surgery; follow-up data were available for 141 of the remaining 171 cases (82,5%) with a median follow-up of 2.43 years (range 0.15–6.53). Recurrent adenoma was observed in 8 patients (n = 2 after margin positive en bloc ESD; n = 6 after fragmented resection). Recurrence rates were lower after en bloc resection, irrespective of involved margins (1.8 vs. 18,2%; P < 0.01). All recurrences were low-grade adenomas and could be managed endoscopically.

**Conclusions** The rate of recurrence is low after en bloc ESD, in particular if a one-piece resection can be achieved. Recurrence after fragmented resection is comparable to published data on piecemeal mucosal resection.

#### Introduction

Endoscopic resection of colorectal neoplasia is a cornerstone of colorectal cancer prevention. Ideally, neoplastic lesions should be resected in one piece with negative horizontal and vertical margins [1]. However, that cannot reliably be achieved for lar-

ger flat or sessile lesions if the current standard, i.e. endoscopic mucosal resection (EMR), is applied. Thus, these lesions are removed in fragments, which carries a risk for recurrent adenoma of 15% to 40% [2–5]. Moreover, because the risk for high-grade dysplasia or invasive cancer is associated with the size of the lesion, a fragmented resection can make histological diagnosis

impossible, with the consequences of either misdiagnosis of a low-risk situation or unnecessary additional surgery [6].

Endoscopic submucosal dissection (ESD), initially established for the treatment of stomach cancer, has also been adopted for resection of colorectal lesions. It is technically demanding, associated with longer procedure times, and also carries a slightly higher risk for relevant perforations, but ESD can achieve en bloc resections even in very large lesions [1, 7]. In Japan, colorectal ESD is a standard treatment for suspicious lesions that are difficult to remove in one piece or for very large lesions that carry a high risk of high-grade dysplasia or invasive cancer and have a high recurrence rate [6]. ESD has also been included in recent guidelines from Europe and the United States [8–10].

We have previously reported short-term results after ESD for 182 colorectal flat or sessile lesions >20mm [11]. The data included our learning curve and the effectiveness was relatively modest. Thus, ESD was technically feasible in 155 of 182 cases with an overall en bloc resection rate of 137 of 182. Moreover, in 40 of 137 en bloc resected specimens, microfocal involvement of lateral margins was diagnosed, in particular, in lesions larger than 50 mm. Here, we present long-term follow-up for this cohort, with particular attention to recurrence rates relative to size of the resected lesions and outcome of the initial ESD procedure.

## Patients and methods

Data on method and short-term outcome have been published previously [11]. Briefly, in our initial series, 182 consecutive ESD procedures had been performed for colorectal neoplastic lesions >20mm (mean size 41.0±17.4mm). Lesions were located in the cecum (n=43), right-sided colon (n=65), left-sided colon (n=11) or rectum (n=63). We had observed a low complication rate (microperforation 9.3%, delayed bleeding 2.7%, no emergency surgery, no 30-day mortality). Informed consent had been obtained from all patients and the study had been approved by the Ethics Committee of the University of Bonn (registration number 35613) and was conducted according to the Declarations of Helsinki.

### Collection of follow-up data and data analysis

Data on follow-up were collected from our own database or from endoscopy reports of the referring physicians. Rates of recurrence were calculated for patients that had at least one endoscopic control documented. In cases of several endoscopic controls, the latest control was used to calculate the follow-up interval. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative rate of recurrent neoplasia. We used a log-rank test to assess the relative effectiveness of the initial ESD procedure (i. e., ESD en bloc versus fragmented resection) on the rate of recurrent lesions.

## Results

### Data availability for follow-up

We initially attempted ESD on 182 consecutive colorectal neoplastic lesions >20mm in 178 patients. Eleven patients underwent surgery for various reasons and were not available for endoscopic follow-up (see below). Of the remaining 171 patients, 41 had at least one endoscopic control (median number of control endoscopies 1; range 1–5) and the median follow-up time was 2.43 years (range 0.15–6.53). The outcome was analyzed in two groups according to the outcome of the initial ESD procedure. Group 1 (ESD en bloc) included procedures with en bloc resection (n=108), either with free or with microscopically involved margins. Group 2 (ESD not en bloc or converted to EMR) included all cases where en bloc resection could not be achieved (n=33), either because the ESD procedure could be done but was not completed as one-piece resection (ESD not en bloc) or because ESD was technically not feasible and the procedure was finished as piecemeal EMR (converted to EMR) (► Fig. 1).

### Patients with recurrent adenoma

We observed recurrent adenomas in two patients in Group 1 (after 215 and 1250 days) and six patients in Group 2 (after 129, 179, 195, 296, 333 and 1153 days), thus the recurrence rates were significantly lower after an initial ESD en bloc versus fragmented resection (► Table 1 and ► Fig. 2). We did not have sufficient data to analyze for a possible correlation between recurrence and length of the R1 margin (in margin positive en bloc resections) or between recurrence and the number of resected pieces (in cases converted to EMR). All recurrences could be retreated endoscopically with documented treatment success in six patients and two patients without sufficient follow-up data (► Table 2).

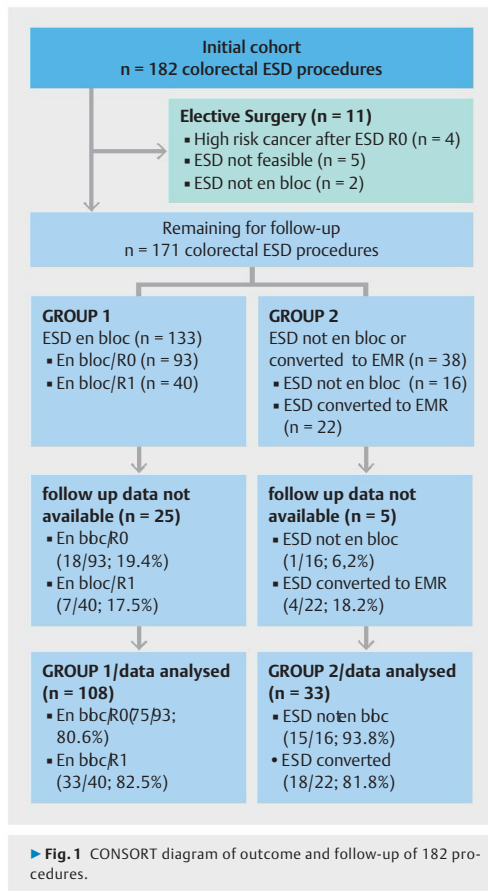
### Outcome of patients who underwent surgery

Eleven patients underwent surgery (► Table 3). In four patients, surgery was performed after previous en bloc/R0 ESD due to a histological diagnosis of high-risk pT1 cancer. No residual cancer or lymph node metastasis was detected in these four surgical specimens. The other seven patients underwent surgery after fragmented resection of invasive cancer (n=2: no residual cancer in the surgical specimen) or due to failed endoscopic resections (n=5: with a single small high-risk cancerous component in a patient referred for surgery for high-grade adenoma).

### Outcome of patients with invasive cancer

In the initial series, invasive cancer was diagnosed in 13 patients. ESD was curative in five of 13 (38.4%) and all patients are alive without recurrence or metastatic disease during follow-up. The aforementioned four patients who underwent surgery after R0 ESD because of high-risk features also had no residual cancer or lymph node metastasis. Another two patients had fragmented endoscopic resections (Rx) of high-risk invasive cancer and negative histology after surgery. Only one patient had an incidental invasive cancer in a high-grade dysplasia





(Patient #7, ► **Table 3**) – and another refused surgery for high-risk cancer and was lost to follow-up.

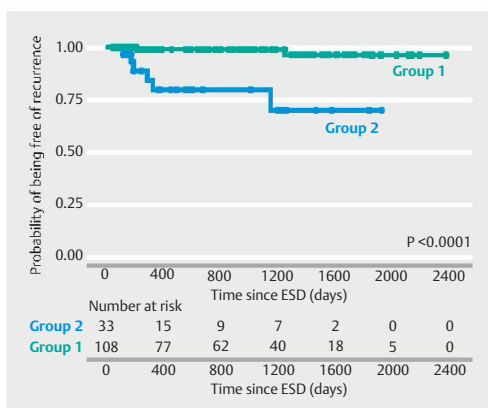
## Discussion

The main findings of this long-term follow-up of our initial colorectal ESDs series are: (1) a recurrence rate less than 2% in cases where en bloc resection was achieved (irrespective of an involvement of resection margins); (2) a recurrence rate of roughly 20% after procedures that did not result in a one-piece specimens; (3) a recurrence pattern that was amenable to repeated endoscopic treatment; and (4) a curative resection for five of 13 cases of invasive cancer with no residual cancer after surgery for en bloc/R0 resection of high-risk early cancers and only one invasive cancer in a surgical specimen, after resection of an adenoma with high-grade dysplasia that could not be removed completely.

► **Table 1** Recurrences according to the outcome of the initial procedure.

Initial procedure	Recurrence (rate)
Group 1 ESD en bloc	2/108 (1.8%)
ESD en bloc/R0	0/75 (0.0%)
ESD en bloc/R1	2/33 (6.1%)
Group 2 ESD not en bloc or converted to EMR	6/33 (18.2%)
ESD not en bloc	2/15 (13.3%)
ESD converted to EMR	4/18 (22.2%)

ESD, endoscopic submucosal dissection; EMR, endoscopic mucosal resection.



Recurrence after piecemeal EMR is a problem [2, 5, 12] and the risk of recurrence increases with the size of the lesion [2, 3, 5]. Also, incomplete adenoma resection has a significant impact on risk of interval cancer [13]. Thus, follow-up endoscopy is recommended in current guidelines, but compliance with this recommendation is far from perfect [4]. Although encouraging reports have been published on reduction in recurrence after coagulation of the mucosal defect margins [14], even a low recurrence rate after fragmented resection will not avoid control endoscopies. The very low recurrence rate of <math>< 2\%</math> reported here after successful one-piece resection (irrespective of involved margin), however, might allow for a more relaxed endoscopic follow-up schedule. In fact, we did not observe a single recurrence after en bloc R0 resection. Moreover, incidence of recurrence after failed ESD attempts, which resulted in a fragmented resection, is in the range of published data for piecemeal EMR. As reported in studies on piecemeal EMRs, most recurrences were small and all could be treated endoscopically by repeat resection or ablation. With the advent of endoscopic full-thickness resection, en bloc R0 resections have become

► **Table 2** Outcome of patients with recurrent neoplasia.

Localiza-tion	Size	Initial ESD	Recurrence, size and histology	Management	Outcome
Rectum	80 mm	En bloc/R1	25 mm; tubular villous adenoma, low-grade dysplasia	EMR (R0)	No residual adenoma during follow-up
Cecum	55 mm	En bloc/R1	2 mm; tubular adenoma, low-grade dysplasia	Biopsy only	No residual adenoma during follow-up
Ascending	30 mm	Converted to EMR	10 mm; tubular adenoma, high-grade dysplasia	EMR/APC	No residual adenoma during follow-up
Cecum	50 mm	Converted to EMR	10 mm; tubular adenoma, low-grade dysplasia	EMR/APC (2x)	No residual adenoma during follow-up
Rectum	60 mm	Converted to EMR	15 mm; tubular adenoma, low-grade dysplasia	EMR/APC (3x)	No residual adenoma during follow-up
Rectum	70 mm	Converted to EMR	10 mm; tubular villous adenoma, high-grade dysplasia	EMR/APC	No follow-up data available
Cecum	60 mm	Converted to EMR	10 mm; tubular adenoma, low-grade dysplasia	EMR/APC	No follow-up data available
Cecum	25 mm	Converted to EMR	5 mm; tubular adenoma, low-grade dysplasia	EMR/APC	No residual adenoma during follow-up

Endoscopic submucosal dissection; EMR, endoscopic mucosal resection; APC, argon plasma coagulation.

► **Table 3** Outcome of patients who underwent surgery.

	Localiza-tion	Initial ESD	Histology after ESD	Surgical procedure	Final histology
#1	Rectum	ESD en bloc	pT1 (sm3 <sup>1</sup> -1500 μm), L1, V0, R0-G3 (high risk)	Low anterior rectal resection	No residual cancer
#2	Rectum	ESD en bloc	pT1 (sm3-3000 μm), L0, V0, R0-G2 (high risk)	Low anterior rectal resection	No residual cancer
#3	Rectum	ESD en bloc	pT1 (sm3-2400 μm), L0, V0, R0-G2 (high risk)	Low anterior rectal resection	No residual cancer
#4	Sigmoid	ESD en bloc	pT1 (sm1), L1, V0, R0-G3 (high risk)	Sigmoid colectomy	No residual cancer
#5	Ascending	ESD not en bloc	pT1 (sm1), L1, V0, Rx-G2 (high risk)	Right hemicolectomy	No residual cancer
#6	Transverse	ESD not en bloc	pT1 (sm3-1300 μm), L0, V0, Rx-G1 (high risk)	Transverse colectomy	No residual cancer
#7	Sigmoid	Converted to EMR	Tubular villous adenoma, high grade	Sigmoid resection	pT1(sm3-1800 μm), pN0, L0, V0, R0-G1
#8	Cecum	Converted to EMR	Tubular adenoma, low grade	Ileo-cecal resection	Recurrence, low-grade adenoma
#9	Ascending	Converted to EMR	Tubular-villous adenoma, low grade	Right hemicolectomy	No residual adenoma
#10	Rectum	Converted to EMR	Tubular-villous adenoma, low grade	Low anterior rectal resection	Recurrence, low-grade adenoma
#11	Cecum	Converted to EMR	Tubular-villous adenoma, low grade	Right hemicolectomy	Recurrence, low-grade adenoma

ESD, endoscopic submucosal dissection; EMR, endoscopic mucosal resection.  
<sup>1</sup> Submucosal infiltration depth: sm1<1000 μm; sm3≥1000 μm

available for most recurrences and will likely replace thermal ablation in such cases [15]. Finally, in our case series, en bloc resection by ESD avoided surgery in five of 13 patients with invasive cancer and with better technical expertise, the method

has the potential to even further reduce the need of additional surgery in T1 cancers [16].

The study has limitations, mainly due to the retrospective design and the incomplete follow-up, which also has been reported in prospective studies [4] and somehow reflects the real-life situation that not all patients present for recommended endoscopic control. The strength of the study is its long follow-up, the relatively large sample size (at least in comparison with other non-Asian studies), and its conduction under the conditions of a Western endoscopy unit without continuous access to expert supervision.

## Conclusion

In summary, the data presented here should encourage Western endoscopists to take the trouble to perform colorectal ESD. While ESD is time-consuming, it carries only a moderate complication rate and comes with the reward of very low recurrence rates. In fact, even a conversion to fragmented resection does not seem to confer a disadvantage to the patient.

## Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- [1] Dumoulin FL, Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 300–307
- [2] Belderbos TD, Leenders M, Moons LM et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 388–402
- [3] Briedigkeit A, Sultanie O, Sido B et al. Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas >20 mm: Risk factors for recurrence. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 276–281
- [4] Knabe M, Pohl J, Gerges C et al. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 183–189
- [5] Seidel J, Färber E, Baumbach R et al. Complication and local recurrence rate after endoscopic resection of large high-risk colorectal adenomas of  $\geq 3$  cm in size. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 603–611
- [6] Tanaka S, Kashida H, Saito Y et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020; 32: 219–239
- [7] Fuccio L, Hassan C, Ponchon T et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 74–86.e17
- [8] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
- [9] Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA et al. Endoscopic removal of colorectal lesions—recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020; 158: 1095–1129
- [10] Schmiegel WP C. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorrektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF; 2019: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/LL\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf) (23.01.2020)
- [11] Sauer M, Hildenbrand R, Oyama T et al. Endoscopic submucosal dissection for flat or sessile colorectal neoplasia >20 mm: A European single-center series of 182 cases. *Endosc Int Open* 2016; 4: E895–E900
- [12] Pohl H, Srivastava A, Bensen SP et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74–80.e71
- [13] Chiu SY, Chuang SL, Chen SL et al. Faecal haemoglobin concentration influences risk prediction of interval cancers resulting from inadequate colonoscopy quality: analysis of the Taiwanese Nationwide Colorectal Cancer Screening Program. *Gut* 2017; 66: 293–300
- [14] Klein A, Tate DJ, Jayasekaran V et al. Thermal ablation of mucosal defect margins reduces adenoma recurrence after colonic endoscopic mucosal resection. *Gastroenterology* 2019; 156: 604–613.e603
- [15] von Helden A, Hildenbrand R, Sido B et al. Endoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device for treatment of recurrent/residual colorectal neoplasia: a single-center case series. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 121
- [16] Tomiki Y, Kawai M, Kawano S et al. Endoscopic submucosal dissection decreases additional colorectal resection for T1 colorectal cancer. *Med Sci Monit* 2018; 24: 6910–6917

### **3. Danksagung**

Bei der Erstellung meiner Arbeit habe ich viel Unterstützung und Anregung erhalten. Besonders hervorheben möchte ich meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. Franz Ludwig Dumoulin, der mir das Thema für meine Dissertation überlassen hat und mich die gesamte Zeit über mit seiner beeindruckenden Erfahrung und seinem Rat begleitet hat. Interessant und bereichernd waren für mich daneben auch die Einblicke, die ich in die internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen von Vorträgen und Kongressen erhalten durfte.

Ein herzlicher Dank gebührt ebenfalls Herrn PD Dr. rer. nat. Moritz Berger vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn für die statistische Beratung.

Danken möchte ich gerne auch Ulrike und Oskar für ihre unerschöpfliche geduldige Begleitung während der gesamten Zeit.

Diese Arbeit widme ich meinen lieben Eltern Hildegard und Franz-Josef.