

**Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns**

**Palliation von maligner Dysphagie mit einem
segmentiertem selbst-expandierendem
Metalstent**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marie-Sophie Wiese
aus Würselen

promoviert am 30. Mai 2023

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023**

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S-H. Chon
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. R. Lang-Roth

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. med. Seung-Hun Chon
Dr. phil. Thomas Markus Dratsch

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Für die vorliegende kumulative Dissertation habe ich das Paper selbstständig verfasst. Außerdem habe ich selbstständig die Daten mittels SPSS ausgewertet. Die zugrundeliegenden Fragebögen wurden in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. med. Seung-Hun Chon erhoben und eingegeben.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.02.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich bei dieser Promotion begleitet haben. Besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Seung-Hun Chon für die enge Betreuung während des Projekts. Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern für Ihre Unterstützung bedanken.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1. Einleitung	7
2.2. Das Ösophaguskarzinom	8
2.2.1. Epidemiologie	8
2.2.2. Pathogenese	8
2.2.3. Risikofaktoren	9
2.2.4. Diagnostik	11
2.2.5. Staging	12
2.2.6. Therapie	13
2.3. Stent	15
2.3.1. Geschichte des Ösophagusstents	15
2.3.2. Stentarten	15
2.3.3. Segmentierter selbst-expandierender Stent	16
2.3.4. Physikalische Eigenschaften	17
2.4. Lebensqualität bei Palliativpatienten	19
2.4.1. Einleitung Lebensqualität	19
2.4.2. Quality of Life Fragebogen	19
3. PUBLIKATION	21
4. DISKUSSION	28
5. LITERATURVERZEICHNIS	32
6. ANHANG	42
6.1. Abbildungsverzeichnis	42

Abkürzungsverzeichnis

segSEMS = segmentierter selbst-expandierender Metallstent

PEK = Plattenepithelkarzinom

AK = Adenokarzinom

EGFR = Epidermal-Growth-Factor

GERD = gastroösophageale Refluxkrankheit

BE = Barrett-Mukosa

H. pylori = Helicobacter pylori

NSAR = nicht-steroidale Anti-Rheumatika

WLI = White-light imaging

NBI = Narrow Band Imaging

IPCL = Intrapapillary Capillary Loops

SEMS = selbstexpandierender Metalstent

SEPS = selbstexpandierender Plastikstent

BD Stent = biologisch-abbaubare Stents

1. Zusammenfassung

Die Implantation eines segmentierten, selbstexpandierenden Metallstent der Firma Endoflex Deutschland ist eine durchführbare und effektive Behandlungsmöglichkeit, um Dysphagie in palliativen Patienten mit einem Ösophaguskarzinom zu lindern. Der Stent konnte direkte Linderung von dysphagiebezogenen Symptomen herbeiführen und physische Funktionen wieder herstellen. Die allgemeine Lebensqualität konnte nicht verbessert werden, sank aber erst nach drei Monaten signifikant ab. In den ersten drei Monaten konnte die allgemeine Lebensqualität auf einem stabilen Niveau gehalten werden.

2. Einleitung

2.1. Einleitung

Die meisten Patienten mit einem Ösophaguskarzinom werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium bei einem Arzt vorstellig. Dysphagie ist zwar eines der häufigsten Symptome des Ösophaguskarzinoms, sie tritt aber oft erst spät auf, so dass meist ein inoperables Tumorstadium vorliegt. Dementsprechend ist in vielen Fällen nur noch eine palliative Therapie sinnvoll¹⁻³. Die Patienten werden oft multidimensional betreut, um durch die Behandlungen die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder zu erhalten⁴.

Die Einlage eines Stents gehört zu einer der am häufigsten durchgeführten therapeutischen Maßnahmen um Dysphagie zu behandeln⁵⁻⁷. Stents sind sehr effektiv und zeigen schon eine erste Wirkung wenige Tage nach Einlage in den Ösophagus. Auch die Stenteinlage ist mit einer hohen technischen Erfolgsrate verbunden⁸. Allerdings sind auch einige Probleme mit der Einlage eines Stents assoziiert: Hierzu gehören Stentmigration und -occlusion sowie Blutungen⁹. Besonders in den letzten Jahren wurden einige innovative Stents auf den Markt gebracht, wie zum Beispiel radioaktive Stents oder Drug-Eluting-Stents, um diese Probleme zu reduzieren^{10,11}. Eine neuartige Innovation, die erst seit kurzem auf dem deutschen Markt erhältlich ist, sind segmentierte, selbst-expandierende Metallstents (segSEMS). Auf Grund der Segmentierung versprechen diese Stents besonders beweglich zu sein und sich so an die unebene Oberfläche eines Tumors und an die Peristaltik des Ösophagus anzupassen. In einer kürzlich veröffentlichten *in-vitro* Evaluation der mechanischen Eigenschaften von segSEMS wurde herausgefunden, dass segSEMS eine potentiell optimierte Druck- und Kraftausübung auf die Wand des Ösophagus haben¹². Diese Eigenschaften könnten besonders dazu beitragen, die Migration von Stents zu reduzieren und weniger Irritationen und Schmerzen beim Patienten auszulösen. Erste Studien haben schon gezeigt, dass die Implantation von segSEMS sicher und durchführbar ist^{13,14}. Allerdings wurde noch nicht erforscht, welchen Einfluss ein segSEMS auf die Lebensqualität von palliativen Patienten mit einem Ösophaguskarzinom hat.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Implantation von segSEMS in einer Gruppe von palliativen Patienten mit malignen Tumoren des Ösophagus zu evaluieren. Darüber hinaus liegt der Fokus darauf, ob die Einlage eines segSEMS die Lebensqualität positiv beeinflussen kann. Hierfür werden standardisierte und spezifische Fragebögen genutzt, um sowohl die Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als auch die Verbesserung von Symptomen und Funktionen (QLQ-OE18) zu erfassen^{4,15}.

2.2. Das Ösophaguskarzinom

2.2.1. Epidemiologie

Mit nur 1% aller Krebsdiagnosen in Deutschland pro Jahr gehört das Ösophaguskarzinom zu den seltenen Krebsdiagnosen. Jährlich erkranken in Deutschland ungefähr 5500 Männer und 1600 Frauen an einem Ösophaguskarzinom¹⁶. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 15% und 20%¹⁷. Die häufigsten histologischen Subtypen sind das Plattenepithelkarzinom (PEK) und das Adenokarzinom (AK). Weltweit am häufigsten kommt mit 87% das Plattenepithelkarzinom vor¹⁸. In den westlichen Ländern hingegen wird mittlerweile öfter das Adenokarzinom diagnostiziert, was mit dem Lebensstil der Menschen und den damit verbundenen Risikofaktoren (gastro-ösophagealer Reflux und Adipositas) zusammen hängt¹⁹. Die Inzidenz der histologischen Subtypen variiert weltweit sehr stark nach Lokalisation. Das Plattenepithelkarzinom hat eine sehr hohe Prävalenz in Ostasien—hier vor allem China—, Südeuropa sowie Süd- und Ostafrika^{20,21}. Die erhöhte Prävalenz in diesen Regionen ist durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel eine genetische Disposition sowie Lebensstilfaktoren, erklärbar²². In einer Studie beschreiben Brown et al. die folgende Kombination aus Risikofaktoren: Tabakkonsum, Alkoholkonsum, niedriges Einkommen und geringe Verfügbarkeit von rohen Früchten und Gemüse²³. China hat die höchste Prävalenz des Plattenepithelkarzinoms, was mit dem hohen Tabakkonsum—China ist weltweit das Land mit dem meisten Tabakkonsum—und dem kombinierten Alkoholkonsum zusammenhängt. Beides sind isolierte Risikofaktoren, die aber in Kombination das Risiko zu erkranken nochmals signifikant heben²⁴.

Das Ösophaguskarzinom betrifft, wie oben schon erwähnt, deutlich mehr Männer als Frauen. Weltweit betrachtet, kommt das Plattenepithelkarzinom dreimal so oft bei Männern vor als bei Frauen. Beim Adenokarzinom liegt das Männer-zu-Frauen-Verhältnis weltweit bei 4.4:1, in den USA sogar bei 8.5:1¹⁹. Eine Ausnahme ist der Iran, hier ist die Inzidenz vom Adeno-Subtyp bei den Geschlechtern gleich verteilt. Man geht hier von erhöhten Risikofaktoren aus. Hierzu gehören insbesondere die Belastung mit Schwermetallen, wie Cadmium und Blei im Trinkwasser und der Nahrung, der Verzehr von heißem Tea, der Konsum von verbranntem Opium, wenig körperliche Aktivität sowie Tabakkonsum^{25,26}.

2.2.2. Pathogenese

Neben Risikofaktoren und Umwelteinflüssen wird die Entstehung des Ösophaguskarzinoms auch durch die Genetik beeinflusst. Eine der häufigsten Mutationen, nachweisbar bei 83% der Patienten mit PEK, die mit dem Ösophaguskarzinom in Zusammenhang steht, ist die Aberration des Tumorsuppressorgens p53^{22,27}. Bei bis zu 10% der PEK-Patienten können Genmutationen oder Überexpressionen von Genen nachgewiesen werden, die den Zellzyklus oder die Zelldifferenzierung beeinflussen. Ein Beispiel ist CCND1, das den Zellzyklus

kontrolliert und bei 46,6% der Patienten überexpressiert ist²⁸. Auch die Überexpression von Epidermal-Growth-Factor (EGFR) steht mit einer schlechten Prognose in Zusammenhang. In einer klinischen Studie mit 193 PEK-Patienten von Wang et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der EGFR-Überexpression und einem höheren klinischen Stadium sowie Lymphknotenmetastasierung bei 49,2% der Patienten gezeigt werden²⁹.

Die Entstehung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms wird auch durch Veränderungen der Epigenetik beeinflusst³⁰. Durch DNA-Methylierungen oder Modifikationen von Histonen können Promoter-Regionen von zell-regulierenden Tumorsuppressoren, wie zum Beispiel APC, RB1, CDKN2A, verändert werden und somit den Progress des PEK fördern³¹. Ein weiteres Beispiel, das mit der Entstehung von PEK assoziiert ist, sind Polymorphismen in Genen wie TP53, COX2, CASP8 und MDM2^{22,32-34}.

Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom ist das Adenokarzinom des Ösophagus (AK) in $\frac{3}{4}$ der Fälle im distalen Abschnitt der Speiseröhre lokalisiert³⁵. Die meisten Patienten mit einem Adenokarzinom haben chronischen gastroösophagealen Reflux (GERD), der unbehandelt langfristig Metaplasien in der Schleimhaut hervorruft. Solch eine geschädigte Schleimhaut nennt man Barrett-Mukosa (BE). Das Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken steigt mit der BE ungefähr um das 50- bis 100-fache an. Allerdings entwickeln jährlich nur 0,12% der Patienten mit Barrett-Mukosa ein AK^{19,35}.

2.2.3. Risikofaktoren

Sowohl für das Ösophaguskarzinom vom Plattenepithel- als auch vom Adenotyp sind multiple Risikofaktoren bekannt, die die Entstehung der Krankheit begünstigen. Das Spektrum der Risikofaktoren ist zum Teil überschneidend. Grundsätzlich sind für die Entstehung vom Plattenepithelkarzinom, das am häufigsten im oberen Drittel der Speiseröhre auftritt, mechanische Veränderungen wie Achalasie, Radiotherapie oder der Verzehr von Heißgetränken verantwortlich^{17,36}. Auch Tabak- und Alkoholkonsum tragen signifikant zur Tumorentstehung bei. Das Adenokarzinom tritt öfter im distalen Abschnitt der Speiseröhre auf. Hier ist besonders der gastroesophageale Reflux als Risikofaktor zu nennen. Aber auch Tabakkonsum erhöht das Risiko am AK zu erkranken und beschleunigt den Progress des Tumors²².

Wie schon erwähnt, ist der Tabakkonsum ein Risikofaktor, der mit beiden histologischen Subtypen des Ösophaguskarzinoms assoziiert ist. Im Vergleich zu Nicht-Rauchern haben Raucher ein fünffach-erhöhtes Risiko ein PEK zu entwickeln. Dies spiegelt sich auch in der Inzidenz wieder: China, das Land mit dem höchsten Tabakkonsum weltweit, ist auch das Land mit den höchsten Inzidenzzahlen für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus^{17,37}. Außerdem haben rauchende Männer ein höheres Risiko als rauchende Frauen am PEK zu erkranken (OR = 4,0 für Männer vs. OR = 2,7 für Frauen)³⁸. Die Ergebnisse einer Studie von Freedman et al. zeigen, dass sowohl Raucher aber auch Ex-Raucher ein erhöhtes Risiko

haben ein PEK oder AK zu entwickeln. In dieser Studie waren 58% der Patienten mit einem Adenokarzinom Raucher oder Ex-Raucher²⁷. Gammon et al. schlossen 554 Patienten mit AK in ihre Studie ein und analysierten, dass die Odds-Ratio mit der Anzahl an Pack-Years positiv korrelierte. Dieses Risiko zu erkranken persistiert bis zu 30 Jahren nach Beendigung des Rauchens³⁹.

Das relative Risiko an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu erkranken steigt mit dem konsumierten wöchentlichen Alkoholvolumen³⁷. Bei starkem Alkoholkonsum (bis zu 12 Getränken pro Woche) steigt das relative Risiko an einem PEK zu erkranken signifikant an (Relative risk range: 2.9 bis 7.4)³⁹. Eine Case-Control Studie aus Taiwan konnte zeigen, dass Alkoholiker ein 7.6-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nicht-Alkoholikern haben an einem PEK zu erkranken. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Alkoholmenge einen größeren Effekt auf das Risiko hat als die Dauer des Konsums. Nach zehn Jahren Abstinenz sinkt das Risiko zu erkranken um 70%⁴⁰. Sowohl Tabakkonsum wie auch Alkoholkonsum sind eigenständige Risikofaktoren ein PEK zu entwickeln. Allerdings haben Studien, wie zum Beispiel die von Lee et al., gezeigt, dass beide Risikofaktoren kombiniert einen multiplizierenden Effekt auf das Risiko haben ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln⁴⁰.

Wie schon oben beschrieben, ist die gastroesophageale Reflux-Krankheit (GERD) und die daraus resultierende Barrett-Mukosa einer der Hauptrisikofaktoren ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln. GERD-Symptome und das AK stehen in einem sehr engen Zusammenhang. Die Odds-Ratio ein AK zu entwickeln mit GERD-Symptomatik beträgt zwischen 2,5 und 40⁴¹. Aus einer Meta-Analyse von 2008, die 236 Patienten mit BE umfasst, lässt sich errechnen, dass die Inzidenzrate ein AK zu entwickeln bei 6,58 pro 100 Patientenjahre liegt⁴². Das PEK steht nicht in Zusammenhang mit GERD oder BE²⁷.

Ein weiterer Risikofaktor ein Adenokarzinom zu entwickeln ist Übergewicht. Patienten mit einem BMI im oberen Quartil haben ein drei- bis siebenfach erhöhtes Risiko ein AK zu entwickeln als Patienten mit einem BMI im unteren Quartil^{43,44}. Es wird davon ausgegangen, dass sich der intra-abdominale Druck auf Grund des Übergewichts erhöht, was wiederum die Entstehung der gastroesophagealen Reflux-Krankheit unterstützt⁴⁵. Außerdem haben übergewichtige Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren ein erhöhtes Risiko zu erkranken. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Übergewicht und die daraus resultierenden Folgen eine signifikante Rolle beim Early-Onset AK einnehmen⁴⁶.

Eine *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Infektion steht in einem inversen Zusammenhang mit der Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus⁴⁷. Eine Hypothese hierfür ist, dass es durch die Infektion zu einem Verlust von Parietalzellen kommt. Daraus resultiert eine verminderte Säureproduktion und dementsprechend weniger Refluxsymptomatik⁴⁸. Eine weitere Hypothese lautet, dass eine *H. pylori*-Infektion Apoptose über den Caspase-vermittelten Fas-Apoptose-Pathway induziert⁴⁷. Andererseits wird diskutiert, dass *H. pylori* ein

kanzerogener Wachstumsfaktor ist und den Progress von Barrett-Mukosa fördert⁴⁹. Eine Meta-Analyse von Gao et al., die 35 Studien mit 345,886 Patienten umfasst, zeigt, dass eine H. pylori-Infektion möglicherweise das Risiko an einem AK zu erkranken senken kann. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen⁴⁷. Eine deutsche Studie von 2020 konnte eine Risikominimierung um das 0,65-fache an einem AK zu erkranken feststellen, wenn eine H. pylori-Infektion vorlag. Ein Zusammenhang zwischen einer H. pylori-Infektion und dem PEK konnte nicht gezeigt werden⁴⁸.

Neben einer H. pylori-Infektion gibt es noch weitere potenziell protektive Faktoren. Spezielle Ernährungsgewohnheiten können die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beeinflussen. Besonders der Verzehr von rohen Früchten und Gemüse gilt als protektiver Faktor, da sie multiple Mikronährstoffe enthalten, die potentiell antikarzinogen wirken⁴³. Außerdem deuten die Daten mehrerer Studien darauf hin, dass nicht-steroidale Anti-Rheumatika (NSAR) einen anti-tumorösen Effekt auf das Ösophaguskarzinom haben. Da in beiden histologischen Subtypen eine Überexpression von COX-2 identifiziert wurde, sollen selektive Cyclooxygenasehemmer das Tumorwachstum hemmen^{44,50,51}.

2.2.4. Diagnostik

Zur Diagnostik eines Ösophaguskarzinoms wird meistens eine White-Light Imaging (WLI)-Endoskopie durchgeführt. Bei Patienten, die sich bereits mit Dysphagie vorstellen, ist der Tumor in der Regel endoskopisch gut sichtbar und biopsierbar. In frühen Tumorstadien ist es besonders wichtig, schon kleinste Läsionen zu identifizieren. Diese Läsionen sind oft asymptomatisch und schwer endoskopisch zu erkennen. Daher werden für eine hohe diagnostische Sensitivität Methoden wie eine Chromoskopie mit Lugol'scher Lösung oder eine Narrow Band Imaging (NBI)-Chromendoskopie durchgeführt⁵². Eine Studie von Yokoyama et al. konnte zeigen, dass NBI im Gegensatz zur WLI eine überlegene Sensitivität und eine fast äquivalente Spezifität beim Screening auf das Ösophaguskarzinom hat⁵³.

Wird die Diagnostik eines PEK mit Lugol'scher Lösung durchgeführt, wird das Glykogen im Epithel des Ösophagus braun gefärbt. Dysplastisches Gewebe nimmt die Färbung nicht an⁵⁴. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die Lösung Brustschmerzen und Irritationen des Ösophagus auslösen kann. Außerdem kann es eine Überempfindlichkeitsreaktion des Gewebes hervorrufen⁵⁴. Die Sensitivität dieser diagnostischen Methode liegt bei 88%⁵⁵. Eine ähnlich gute Sensitivität hat die NBI-Chromendoskopie. Außerdem kann diese Methode eine deutlich höhere Spezifität (82% vs. 37%) vorweisen^{52,55}. Bei der Narrow Band Imaging-Chromendoskopie werden durch zwei Filter, die die Wellenlänge von 415 nm und 540 nm filtern, die Mukosa und das Gefäßsystem besser dargestellt, um Läsionen präziser erkennen zu können⁵⁴. Hierbei wird besonders auf Veränderungen der Intrapapillary Capillary Loops (IPCL) geachtet. Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit neoplastischen Veränderungen der Mukosa. Die NBI-Methode lässt durch die Filter den Kontrast von Mukosa

und Blutgefäßen deutlich werden. Dies ist bei einer Endoskopie mit weißem Licht nicht der Fall⁵⁶.

Obwohl die Inzidenz des Adenocarcinoms des Ösophagus steigt, wird kein Screening-Programm von Patienten mit Barrett-Mukosa empfohlen. Evaluationen haben gezeigt, dass Patienten sich in diesem Fall unnötigen Endoskopien unterziehen, da es dem Screening-Programm an Spezifität mangelt⁵⁷. Um schon frühe AK zu identifizieren wird ein High-Definition-Endoskop benutzt, eine Chromoendoskopie mit Essigsäure durchgeführt und zielgerichtete Biopsien von suspekten Läsionen entnommen⁵⁸. Die Barrett's International NBI Group klassifiziert Läsionen anhand von Oberflächen- und Blutgefäßunregelmäßigkeiten⁵⁹. Die neuesten Klassifikationen zielen darauf ab, Oberflächenunregelmäßigkeiten und den Weiß-Verlust der Mukosa, nachdem auf diese Essigsäure aufgetragen worden ist, zu beurteilen⁶⁰. Ein weiteres diagnostisches Mittel ist der endoskopische Ultraschall. Diese Methode eignet sich zuverlässig um Lymphknotenmetastasen zu detektieren⁵⁸.

Wie schon erwähnt, ist das Ösophaguskarzinom ein hochaggressives Karzinom, das eine schnelle Progression vorweist und oftmals erst sehr spät diagnostiziert wird⁶¹. Vorsorgeprogramme konnten bis jetzt noch nicht überzeugen. Ein weiterer Ansatz ein Ösophaguskarzinom in Zukunft früher zu diagnostizieren, ist der Einsatz von Serumbiomarkern. Eine Metaanalyse von Zhan et al. hat gezeigt, dass die Spezifität von CEA, Cyfra21-1, p53-Antikörper, SCC-Ag und VEGF-C zwar sehr hoch ist, die Sensitivität aber sehr niedrig. Daher sind diese Serumbiomarker zur Zeit nicht im klinischen Gebrauch⁶².

2.2.5. Staging

Nach der Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinoms sollte durch weiterführende Diagnostik die Lage und Ausbreitung des Tumors, das Krankheitsstadium und die Behandlungsfähigkeit des Patienten untersucht und evaluiert werden¹⁶. Da sowohl die Morbidität als auch die Mortalität nach Ösophagektomie sehr hoch ist, ist es sinnvoll, vor Therapiebeginn ein Risikoassessment der Organfunktionen des Patienten durchzuführen. Drei individuelle Risikofaktoren, die das postoperative Outcome bestimmen, sind Patientenalter, Allgemeinzustand und Lungenfunktion. Dennoch ist es sinnvoll, auch die anderen Organfunktionen zu untersuchen, um postoperative Komplikationen vorzubeugen und auf mögliche Komplikationen vorbereitet zu sein^{63,64}.

Die Primärtumorklassifikation basiert auf den UICC/AJCC-TNM Kriterien (8. Edition)¹⁶. Der Primärtumor wird anhand der Tiefe der Tumordinfiltration, der regionären Lymphknotenmetastasen und anhand von Fernmetastasen eingeteilt, woraus sich dann das Tumorstadium ergibt.

2.2.6. Therapie

Da die Therapie des Ösophaguskarzinoms oft komplex und vielschichtig ist, sollte diese immer multidisziplinär in einer Tumorkonferenz entschieden werden¹⁹. Die Therapie wird häufig erschwert, da die Patienten sich oft mit multiplen Vorerkrankungen der Lunge, des Herzens oder der Leber vorstellen. Der Allgemeinzustand ist oft reduziert und eine schwere Mangelernährung, besonders bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, liegen vor. Daher ist eine Resektion oft nicht mehr möglich. Die Therapieentscheidung richtet sich primär nach der Tumorkategorie und ob Fernmetastasen vorliegen. Je nach Stadium wird der Tumor endoskopisch oder chirurgisch reseziert, Radiotherapien, Chemotherapien oder eine supportive palliative Therapie eingeleitet^{16,65-67}.

Nur 20–40% der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom können mit einer kurativen Intention behandelt werden⁶⁸. Da der Tumor oft erst diagnostiziert wird sobald Symptome wie Dysphagie auftreten, hat dieser bereits außerhalb des Ösophagus metastasiert. Eine chirurgische Resektion ist nicht mehr möglich und den Patienten wird eine palliative Therapie angeboten⁶⁹. Eine palliative Therapie basiert auf einem multidimensionalen Konzept, das sowohl physische, psychische, spirituelle und praktische Bedürfnisse des Patienten abdecken soll⁷⁰. Die Therapie kann unter anderem aus einer systemischen Therapie in Form einer Chemotherapie, einer Radiotherapie oder auch lokalen Therapieansätzen, wie der Einlage eines Stents, bestehen. Da die Patienten oft unter Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie, Malnutrition und Depressionen leiden, ist es essentiell, auch diese so effektiv wie möglich zu behandeln⁷⁰.

Dysphagie ist einer der häufigsten Symptome beim Ösophaguskarzinom. Dysphagie sollte immer behandelt werden, da es durch mangelnde Nahrungsaufnahme zu Malnutrition kommen kann. Des Weiteren kann Dysphagie psychosozialen Stress auslösen und die Lebensqualität reduzieren. Die Behandlung ist vielschichtig und beinhaltet sowohl eine palliative Therapie der Symptome, eine Anpassung der Nahrungsaufnahme sowie medikamentöse Maßnahmen die Tumorgröße zu verkleinern^{70,71}.

Bei der palliativen Therapie der Dysphagie gibt es unterschiedliche Ansätze mit verschiedenen Stärken und Schwächen. Dysphagie kann sowohl mit der Einlage eines Stents behandelt werden wie auch durch intraluminale Brachytherapie, durch Strahlentherapie, durch Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie⁷¹. Die Einlage eines Stents verschafft direkt Abhilfe hinsichtlich der Dysphagie und ermöglicht es vielen Patienten wieder Nahrung oral aufzunehmen. Außerdem ist die technische Erfolgsrate sehr hoch. Da der Tumor nicht bekämpft wird, sondern das Symptom Dysphagie, kann es immer wieder zu wiederkehrender Dysphagie oder Tumorwachstum in den Stent kommen. Außerdem kommt es bei manchen Patienten zu Re-Interventionen auf Grund von Komplikationen wie zum Beispiel Stent-Migration oder Stent-Blockaden^{8,68,72}.

Eine Metaanalyse von Fuccio et al. verglich die Behandlung von Dysphagie mit einem Stent mit der intraluminalen Brachytherapie⁷³. Da ein Stent sehr schnell und effektiv wirkt, aber nicht immer langfristig, wird die Behandlung eher für Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als vier Monaten empfohlen. Brachytherapie hingegen wirkt zwar sehr effektiv, aber erst nach einigen Wochen. Diese Metaanalyse konnte zeigen, dass nach einem Monat bei 87% der Patienten mit Brachytherapie fast alle Symptome der Dysphagie gelindert werden konnten⁷³. Eine Einschränkung der Brachytherapie ist, dass das technische Procedere sehr komplex ist und viel Erfahrung erfordert⁷⁴. Eine Fragebogen aus dem Jahr 2015, der von 59% der italienischen Brachytherapiezentren bearbeitet wurde, fand heraus, dass nur in 18% dieser Behandlungszentren die Brachytherapie in den letzten drei Jahren Anwendung gefunden hatte⁷⁵.

Um die Vorzüge der Stenteinlage und der Brachytherapie zu nutzen, gibt es seit einigen Jahren radioaktive Stents. Eine Meta-Analyse von Chen et al. mit insgesamt sechs Studien und 539 Patienten hat gezeigt, dass die Einlage eines radioaktiven Stents das Überleben und das dysphagiefreie Intervall im Vergleich zu normalen Stents verlängern kann⁷⁶.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit, die sehr effektiv ist, aber erst nach gewisser Zeit wirkt, ist die externe Radiotherapie. Radiotherapie inhibiert das Tumorwachstum lokal⁷². Allerdings ist die Radiotherapie mit einigen Nebenwirkungen auf Grund der Toxizität assoziiert, wie zum Beispiel Schmerzen im Ösophagus, Fatigue, Nausea und Ösophagitiden. Eine Studie von Walterbos et al. untersuchte die Effektivität der Radiotherapie bei Dysphagie und stellte fest, dass 72,2% der Patienten eine Verbesserung der Symptome empfanden⁷¹. Eine Multicenter-Studie von Adamson et al. mit 220 Patienten untersuchte die Effizienz von externer Radiotherapie nach Stenting. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die therapierten Patienten nach 12 Wochen weder weniger wiederkehrende Dysphagie noch ein besseres Überleben hatten. Allerdings hatten die Patienten mit Radiotherapie weniger Blutungen⁷⁷.

2.3. Stent

2.3.1. Geschichte des Ösophagusstents

Über die Hälfte der Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom erkranken, leiden auch unter Dysphagie⁷⁸. Maligne Dysphagie wird durch das Wachstums eines Tumors hervorgerufen, der ganz oder teilweise das Lumen der Speiseröhre verschließt. Die Einlage eines Ösophagusstents ermöglicht es, die Folgen der Dysphagie, die orale Nahrungsaufnahme, die Refluxsymptomatik und auch die Lebensqualität zu verbessern⁷⁹.

Der erste Stent wurde erfolgreich von Sir James Symonds im Guy's Hospital in London 1885 einer schwangeren Frau eingesetzt, die unter Dysphagie litt. Durch die Stenteinlage konnte die Schwangere weiter oral Nahrung aufnehmen und musste sich keiner schweren Operation unterziehen. Das Konzept einer hohlen Röhre wurde damals schon entwickelt, welche anfangs aus Buchsbaum und im weiteren Verlauf aus elastischem Gummi bestand⁸⁰. Auch heute noch wird weiter geforscht, um den perfekten Stent aus den besten Materialien und mit optimalen Eigenschaften zu entwickeln.

2.3.2. Stentarten

Aktuell werden vor allem selbstexpandierende Metalstents (SEMS) und selbstexpandierende Plastikstents (SEPS) genutzt, um Patienten mit maligner Dysphagie zu behandeln. Grundsätzlich können Stents in drei Gruppen unterteilt werden—uncovered, fully covered und partially covered—, welche jeweils Vor- und Nachteile mit sich bringen⁸¹. Historisch wurden zuerst uncovered Stents entwickelt, die aber auf Grund von Komplikationen (Einwachsen des Tumors durch die Maschen des Stents, Blutungen und Fisteln) von den anderen beiden Stentarten abgelöst worden sind^{82,83}.

Die meist verwendeten Materialien für covered Stents sind Silikon und Polyurethan, da diese weniger empfindlich gegenüber Erosionen durch die Magensäure sind⁸⁴. Die partially covered Stents haben an den proximalen und distalen Enden kleine Areale, die nicht mit dem Cover-Material bedeckt sind. Dadurch können sich diese Stents effektiv in der Wand des Ösophagus einbetten⁸⁵. Die Theorie, dass partially covered Stents weniger migrieren als fully covered Stents, ist umstritten. Eine Meta-Analyse von Wand et. al., welche die Daten von 542 Patienten mit Ösophaguskarzinom enthält, verglich die Migrationsrate der beiden Stentarten und konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen⁸⁶. Hinsichtlich des Einwachsens des Tumors in den Stent und wiederkehrender Stenosen des Ösophagus ist ein fully covered Stent einem partially covered Stent überlegen^{87,88}.

Wie oben schon beschrieben, gibt es sowohl Plastik- wie auch Metallstents um Dysphagie zu behandeln. Eine häufige Langzeitkomplikation von Metallstents ist die Okklusion durch Tumorgewebe oder entzündetes Bindegewebe, das an dem proximalen oder distalen Ende in den Stent einwächst⁸⁹. In einer Studie von Dormann et al. trat bei der palliativen Behandlung

des Ösophaguskarzinoms mit einem Plastikstent kein einziges Mal eine Okklusion des Stents auf⁶. Die Studienlage ist jedoch nicht ganz eindeutig. Meistens sind die SEPS den SEMS bezüglich der Migrationsrate unterlegen^{90,91}. Ein Vorteil der Plastikstents ist, dass diese leicht entfernt oder repositioniert werden können. Daher sind sie besonders geeignet für Patienten, die langfristig mit einem Stent behandelt werden und Patienten mit einer gutartigen Veränderung des Ösophagus^{82,92}.

Zusätzlich zu den schon oben beschriebenen SEPS und SEMS wurden auch biologisch abbaubare Stents (BD Stent) mit der Hoffnung entwickelt Komplikationen, wie zum Beispiel Migration oder dem Einwachsen von Gewebe, entgegen wirken zu können^{82,93}. Als Beispielstent ist hier der Ella Stent (ELLA-CS) aus der Tschechischen Republik zu nennen, der aus Polydioxanon, einem Polyester, besteht⁹⁴. Vermeulen et al. kamen in ihrem Übersichtsbericht zu dem Schluss, dass in der Behandlung von gutartiger Dysphagie biologisch abbaubare Stents eine mögliche Alternative zu fully covered SEMS darstellen, da sie patientenfreundlich sind und der Stent nicht entfernt werden muss. Allerdings konnten bisher die BD Stents nicht darin überzeugen, langfristig Abhilfe bei Dysphagie zu schaffen⁹⁵.

2.3.3. Segmentierter selbst-expandierender Stent

Insgesamt sind auf dem deutschen Markt drei verschiedene segmentierte selbst-expandierende Stents (segSEMS) verfügbar: der Choostent (M.I. Tech, Korea), der ST71 (Micro-Tech, China) und der ESO (Endo-Flex, Deutschland)⁹⁶. Das flexible Designs von segSEMS verspricht eine bessere anatomische Anpassung des Stents an den Ösophagus und die Fähigkeit sich mit dem Ösophagus physiologisch zu biegen. Dadurch soll der Druck, der auf die Wand des Ösophagus ausgeübt wird reduziert werden und Komplikationen, wie zum Beispiel Tumorproliferation, Stent-induzierte Blutungen oder wiederkehrende Stenosen, verringert werden^{96,97}.

In unserer Studie haben wir uns für den deutschen ESO von Endoflex entschieden. Dieser segSEMS besteht aus geflochtenem Nitinol, hat eine Länge von 120 mm und ist fully covered. Insgesamt besteht er aus vier Segmenten, welche jeweils einen Durchmesser von 20 mm haben und eine Länge von 10mm. Die einzelnen Segmente sind mit Nylonfäden verbunden. Die Tulpen am proximalen und distalen Ende des Stents haben einen Durchmesser von 30 mm und eine Länge von 15 mm. Abbildung 1 zeigt den Stent.

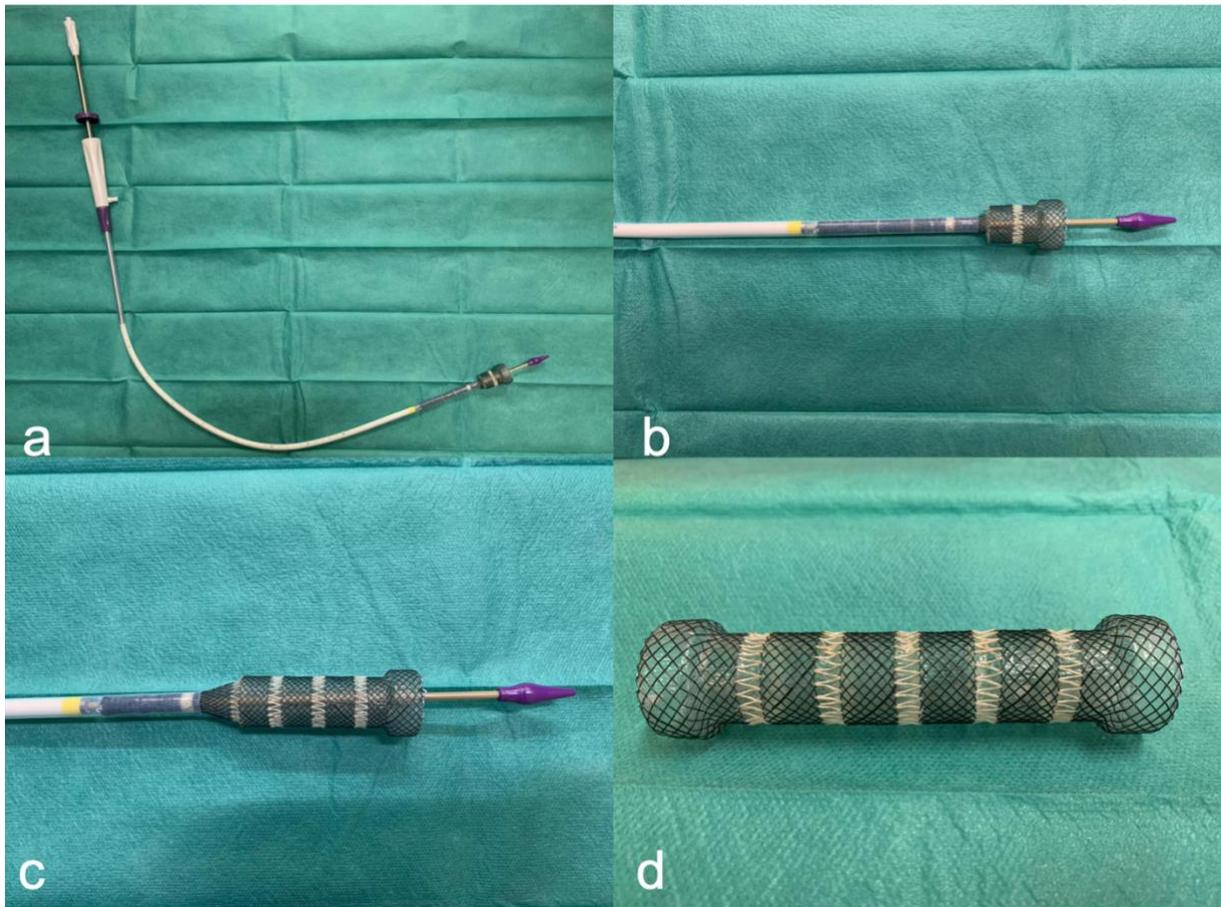


Abbildung 1: segSEMS (Endo-flex GmbH, Deutschland) aus der aktuellen Studie. A) Einführsystem, Katheter und Außenrohr, B) + C) Freisetzung des segSEMS und D) freigesetzter und expandierter segSEMS.

2.3.4. Physikalische Eigenschaften

Wie bereits ausführlich beschrieben, gibt es verschiedene Arten und Designs von Stents—alle mit ihrem Design, Material und mechanischen Eigenschaften darauf ausgelegt, das bestmögliche Outcome zu erzielen⁹⁸. Ein Stent übt sowohl radiale wie auch axiale Kräfte auf seine Umgebung aus. Eine Hypothese von Hirdes et al. besagt, dass ein optimaler Stent eine relativ hohe radiale Kraft sowie eine niedrige axiale Kraft ausüben sollte^{96,98}. Radiale Kräfte bewirken, dass ein Stent an der Ösophaguswand fixiert wird und somit Migration verhindert wird. Außerdem soll der Stent durch die radialen Kräfte offen gehalten werden. Allerdings können auch zu hohe Kräfte, die auf die Ösophaguswand wirken, zu Schmerzen führen^{99,100}. Axiale Kräfte hingegen sollten minimiert werden, damit die Ösophaguswand so wenig wie möglich beschädigt wird und um das Risiko einer Perforation zu verringern¹⁰¹. Ferner sollte der Stent eine suffiziente Wiederherstellungskraft (recovery force) vorweisen, damit er sich, nachdem er gebogen wurde, wieder in die gerade Ausgangsposition zurück bewegen kann¹⁰². In unserer Studie haben wir uns für den ESO von Endo-Flex Deutschland entschieden. Diese Entscheidung wurde maßgeblich durch die Arbeit von Bürger et. al. beeinflusst. In dieser

Studie wurden die physikalischen Eigenschaften, der drei in Deutschland verfügbaren segSEMS—Choostent, ST71 und ESO—getestet. Der ESO konnte mit einer niedrigen lokalen axialen Kraft und damit verbundenen Flexibilität überzeugen. Der Stent verspricht wenig Kraft auf die Wand des Ösophagus auszuüben und so die Motilität des Ösophagus zu unterstützen. Ein weiteres Kriterium war die lokale radiale Expansionskraft. Wie oben beschrieben, sollte ein Stent über suffiziente radiale Kräfte verfügen, um effektiv fixiert zu werden und Migration zu verhindern. Vergleicht man den ESO und den ST71, so hat der ESO eine lokale radiale Expansionskraft von 1.19 N und der ST71 von 1.39 N⁹⁶. Da es sich in unserer Studie um ein palliatives Setting handelt, haben wir uns für die niedrigere lokale radiale Expansionskraft entschieden, um weniger Druck auf die Wand des Ösophagus auszuüben und somit auch weniger Schmerzen zu verursachen.

2.4. Lebensqualität bei Palliativpatienten

2.4.1. Einleitung Lebensqualität

Um Therapien und Behandlungsmöglichkeiten zu evaluieren, werden oft Faktoren wie Effektivität, Durchführbarkeit, Mortalität und Komplikationen herangezogen. In Bezug auf das Ösophaguskarzinom wird oft bewertet, ob Dysphagie gelindert oder ein Stent erfolgreich eingesetzt wurde. Die meisten dieser Patienten befinden sich in einem palliativen Setting und werden dementsprechend oft multidimensional betreut. Dabei wird bei der Behandlung vorrangig das Ziel verfolgt, die Lebensqualität des Patienten so gut wie möglich zu verbessern oder zu erhalten¹⁰³. Lebensqualität kann anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfasst werden¹⁵. Um die Symptome und die Funktionen der Patienten zu erfassen, kann das Esophageal Cancer Module QLQ-OE18 verwendet werden¹⁰³. In den meisten Studien wird nur die Reduktion von Dysphagie gemessen. Dysphagie ist zwar ein wichtiger Aspekt, der die Lebensqualität beeinflusst, aber auch weitere physische, psychische und sozial-funktionelle Aspekte sind spezifisch für das Ösophaguskarzinom und beeinflussen das Outcome der Patienten^{104–106}.

Eine Studie von Homs et al. verglich die krankheitsspezifische Lebensqualität von palliativen Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, die entweder mit Brachytherapie oder Stenteinlage behandelt wurden. Die Daten zeigten, dass beide Behandlungsoptionen Dysphagie lindern konnten und Patienten weniger Schwierigkeiten hatten Nahrung aufzunehmen. Ferner erzielten die Patienten mit Brachytherapie mehr Punkte im Fragebogen für Lebensqualität. Außerdem wurden mit Hilfe des Fragebogens die Schmerzen der Patienten evaluiert, was wichtige Informationen über das Schmerzmanagement der jeweiligen Therapie lieferte¹⁰⁵.

Einige Studien evaluierten auch die Lebensqualität nach einer Ösophagektomie. Nach den Operationen verbesserte sich die Dysphagie zwar oft meist, dafür wurden die Patienten aber mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Nausea und Diarrhoen konfrontiert. Darüber hinaus beeinflusst die Operationstechnik die Lebensqualität¹⁰⁷. Eine Studie von Lagergren et al. konnte zeigen, dass Patienten nach Ösophagektomie temporär erstmal eine schlechtere Lebensqualität haben, diese sich aber im ersten Jahr nach der Operation wieder verbessert¹⁰⁸. Studien zur Lebensqualität können dabei helfen, wenn es um Entscheidungen bezüglich anstehender Behandlungen geht. Auf Grund der spezifischen multidimensionalen Fragebögen können Lebensqualität oder mögliche krankheitsspezifische Symptome nach der Behandlung besser abgeschätzt werden und so Therapieentscheidungen abgewogen werden¹⁰⁹.

2.4.2. Quality of Life Fragebogen

Lebensqualität kann anhand der deutschen Version des EORTC QLQ-C30 erfasst werden¹⁵. Der EORTC QLQ-C30 ist ein krebspezifischer, multidimensionaler Fragebogen, der von der European Organisation für Research and Treatment of Cancer entwickelt wurde. Er ist

international getestet und für verschiedene kulturelle Settings validiert worden. Das Ausfüllen des Fragebogens nimmt ungefähr 11-12 Minuten in Anspruch und kann meistens von den Patienten ohne Hilfe absolviert werden. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Items. Es werden fünf Functional Scales (physical, role, cognitive, emotional and social), drei Symptom Scales (fatigue, pain and nausea and vomiting), eine Global Health Scale sowie eine Quality-of-Life Scale gemessen. Zusätzlich werden noch krebsspezifische Symptome erfasst¹⁵.

Um die Symptome und die Funktionen der Patienten zu erfassen, wurde die deutsche Version des Esophageal Cancer Module QLQ-OE18 verwendet¹⁰³, welche spezifisch für diese Zwecke entwickelt und validiert wurde. Der QLQ-OE18 enthält 18 Fragen, die Dysphagie und neun andere Symptome messen (Nahrungsaufnahme, Reflux, Schmerz, Schluckstörungen, Verschlucken, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Husten und Sprechstörungen).

3. Publikation

Palliation of malignant dysphagia with a segmented self-expanding metal stent

A STROBE-compliant article

Marie-Sophie Wiese^a, Thomas Dratsch, MD^b, Patrick Sven Plum, MD^c, Florian Lorenz, MD^d, Isabel Rieck, MD^d, Daniel Pinto dos Santos, MD^b, Hakan Alakus, MD^c, Marc Bludau, MD^c, Robert Kleinert, MD^c, Tobias Goeser, MD, Christiane Josephine Bruns, MD^c, Seung-Hun Chon, MD^{c,*} 

Abstract

Self-expanding metal stents (SEMSs) in different geometric shapes are an established palliative treatment for malignant tumors of the esophagus. Mechanical properties and stent design have an impact on patient comfort, migration rate, and removability. SEMS with a segmented design (segSEMS) have recently become available on the market, promising new biomechanical properties for stent placement in benign and malignant esophageal diseases. In this study, we evaluated recurrent dysphagia, quality of life as well as technical success and complications for segmented SEMS-implantation in a retrospective study in palliative patients with dysphagia caused by malignant tumors of the esophagus.

Between May 2017 and December 2018, patients presented to the interdisciplinary department of endoscopy of the University Hospital Cologne underwent segmented SEMS placement for malignant dysphagia. Patient follow-up was evaluated, and complications were monitored. Quality of life and functional improvement were monitored using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-OE18.

A total of 20 consecutive patients (16 men, 4 women; mean age: 65.5, range: 46–82) participated in the study and were treated with 20 segSEMS in total. The success rate of stent placement was 100%. Stent migration occurred in 3 patients (15.0%). Insertion of segSEMS immediately lead to a 48.0% reduction of dysphagia in the first 2 months ($P < .001$). Pain while eating (odynophagia) could also be significantly reduced by 39.6% over the first 2 months ($P < .001$).

Implantation of segSEMS is a feasible and effective treatment for dysphagia in palliative patients with malignant tumors of the esophagus, offering immediate relief of symptoms and gain of physical functions.

Abbreviations: EAC = esophageal adenocarcinoma, ESCC = esophageal squamous cell carcinoma, NET = neuroendocrine tumors, segSEMS = segmented self-expanding metal stent, SEMS = self-expanding metal stent.

Keywords: dysphagia, esophageal adenocarcinoma, malignant tumors of the esophagus, palliation, self-expanding segmented stent, stent

Editor: Neil Merrett.

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

^a University of Cologne, Cologne, Germany, ^b Department of Radiology, University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ^c Department of General, Visceral, Cancer and Transplantation Surgery, University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ^d Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Cologne, Germany.

* Correspondence: Seung-Hun Chon, Department of General, Visceral, Cancer, and Transplantation Surgery, University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany (e-mail: Seung-Hun.Chon@uk-koeln.de).

Copyright © 2021 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Wiese MS, Dratsch T, Plum PS, Lorenz F, Rieck I, Pinto dos Santos D, Alakus H, Bludau M, Kleinert R, Goeser T, Bruns CJ, Chon SH. Palliation of malignant dysphagia with a segmented self-expanding metal stent: A STROBE-compliant article. *Medicine* 2021;100:34(e27052).

Received: 29 March 2021 / Received in final form: 8 July 2021 / Accepted: 7 August 2021

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000027052>

1. Introduction

Palliation of the main complaints of patients with esophageal cancer, such as dysphagia, plays an important role in the management of incurable malignant tumors of the esophagus.^[1–3] In current clinical practice, esophageal stents are mostly used for palliation of dysphagia.^[4–6] Even though stents can successfully reduce dysphagia, some of the common problems are migration, occlusion, and bleedings.^[7] Several innovations, such as self-expandable metallic and plastic stents, different methods to cover the stent (fully covered vs partially covered vs uncovered) as well as drug eluting or radioactive stents have been introduced over the years to mitigate those problems.^[8–11] Recently, segmented self-expanding metal stents (segSEMS), in which individual elements are connected by a nylon wire, have become available. Due to their segmented nature and ability to bend, they promise to reduce pressure on the esophagus, offer a better fit over curved surface areas, and better adjust to esophageal peristalsis, which may result in less complications. In a recent in-vitro evaluation of the mechanical properties of segSEMS, it was shown that segSEMSs with a high radial, high local radial, and a low axial force may be a better option for the conditions in the lumen of a cancerous esophagus, causing less

pressure on the esophageal wall.^[12] This may result in less migration and higher patient comfort. First studies have shown the safety and feasibility of implanting segmented stents.^[13–15] However, it has not yet been demonstrated whether segSEMSs also improve the quality of life in patients with incurable malignant tumors of the esophagus.

Therefore, the main goal of the present study was to evaluate the implantation and feasibility of a new segSEMS in a group of palliative patients with malignant tumors of the esophagus, focusing on quality of life using standardized instruments (EORTC QLQ-C30) as well as functional improvement questionnaires (QLQ-OE18) (eg, dysphagia).^[16,17]

2. Methods

2.1. Study design

This retrospective study was performed at the Department of General, Visceral, Cancer, and Transplantation Surgery at the University Hospital Cologne, which is a national referral center for surgery of the upper gastrointestinal tract. The segSEMS (ESO, Endo-flex GmbH, Voerde, Germany) was used in 20 consecutive patients who were treated at our hospital between May 2017 and December 2018 for malignant dysphagia. Patients with the following histopathological subtypes were included: esophageal adenocarcinoma (EAC), esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and neuroendocrine tumors (NET). Technical success, complications, patient follow-up, and quality of life were monitored and evaluated for 6 months or until the death of a patient. Mean time of follow-up was 159 days (standard deviation = 74 days). The analysis was performed retrospectively.

2.2. Statement of ethics

Ethics Committee approval for this retrospective study was obtained before the study (Ethics Committee, University of Cologne) and adheres to the criteria of the ethics committee of the University of Cologne (No. 17–207). Written informed consent was given by all patients before study inclusion.

2.3. Patient selection

Between May 2017 and December 2018, 20 consecutive patients (16 men, 4 women; mean age: 65.5, range: 46–82) were selected to be treated with a segSEMS (see Table 1). All patients were discussed in our internal tumor board and were classified as inoperable. Hence, palliative treatment was suggested. To provide the best supportive care, they were recommended to be treated with a segSEMS. The patients had to meet 1 or a combination of the following criteria to be included in the study: significant dysphagia caused by a histologically proven, malignant tumor of the esophagus (EAC, ESCC, or NET), inoperability due to lack in general condition, unresectability because of tumor extent, metastases, or involvement of the lymph nodes. The following exclusion criteria were applied: patient refusal, other already scheduled therapies or surgery, and lack of study supervisor.

2.4. Quality of life (EORTC QLQ-C30) and esophageal cancer module (QLQ-OE18)

Quality of life was assessed using the quality of life scale of the German version of the EORTC QLQ-C30.^[16] The EORTC QLQ-C30 is a cancer specific, multidimensional questionnaire

Table 1
Demographic data of included patients.

Variable	Values
Mean age (range), yr	45.5 (42–82)
Men/women	16/4
Median ASA-score (range)	3 (3–4)
Mean weight (range), kg	68.1 (42–110)
BMI (range)	22.6 (16.4–32.1)
Histology	
Adenocarcinoma	13 (65.0%)
Neuroendocrine tumor	1 (5.0%)
Squamous cell carcinoma	6 (30.0%)
Stage	
T1 Nx	1 (5.0%)
T2 Nx	2 (10.0%)
T2 N+	1 (5.0%)
T3 Nx	1 (5.0%)
T3 N+	15 (75.0%)
Location of tumor	
Upper	0 (0.0%)
Middle	8 (40.0%)
Lower	12 (60.0%)
Mean tumor length (range), cm	5.4 (2–8)
Additional cancer therapy	
None	5 (25.0%)
Chemotherapy	3 (15.0%)
Radiotherapy	4 (20.0%)
Both	8 (40.0%)

ASA = American Society of Anaesthesiologists Classification, BMI = body mass index.

developed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, which has been internationally field tested and is applicable across a range of cultural settings. To evaluate symptoms and function, the German version of the esophageal cancer module QLQ-OE18 was used.^[17] The QLQ-OE18 is a questionnaire that has been specifically developed and validated to assess symptoms and functions in patients with esophageal cancer and complements the EORTC QLQ-C30. The QLQ-OE18 consists of 18 questions measuring dysphagia as well as 9 symptoms (eating, reflux, pain, trouble swallowing saliva, choked when swallowing, dry mouth, trouble with taste, trouble with coughing, and trouble talking). The questions are rated on a scale ranging from 1 (not at all) to 4 (very much). Dysphagia was measured using 3 items (Could you eat solid foods?, Could you eat liquidised or soft foods?, and Could you drink liquids?). Pain was also measured using 3 items (Have you had pain when you eat?, Have you had pain in your chest?, and Have you had pain in your stomach?). The assessment was carried out before the stent implantation, 1 week after implantation and then in monthly intervals. Follow-ups were carried out for 6 months. Furthermore, all complications, such as bleeding or migration, were monitored and all endoscopic re-interventions recorded.

2.5. Stent patency

Stent patency has been identified as an important factor in the evaluation of stents.^[18] In our study, stent patency was assessed as part of the QLQ-OE18 before stent implantation, 1 week after implantation and then in monthly intervals.

2.6. Segmented SEMS description and procedure

The esophageal segSEMS (Endo-flex GmbH, Germany) (shown in Fig. 1) is made of braided nitinol, a nickel–titanium alloy, and

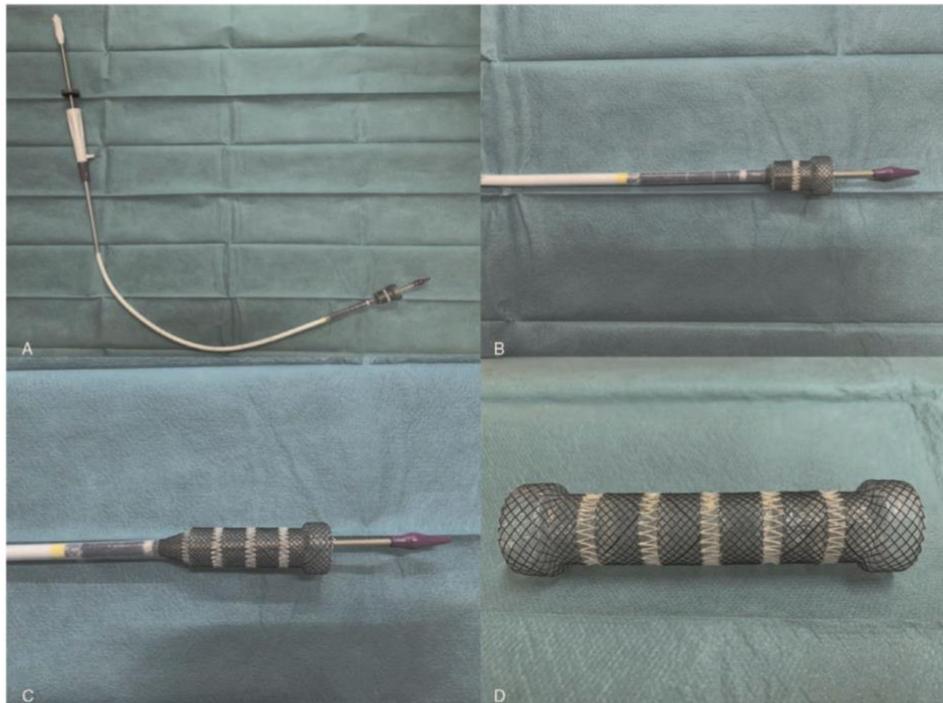


Figure 1. segSEMS (Endo-flex GmbH, Germany) used in the study. A) Delivery system, catheter, and outer tube, B) + C) release of the segSEMS, and D) released and expanded segSEMS. segSEMS = segmented self-expanding metal stent.

is fully covered in silicone to prevent tissue ingrowth. The flare end segments have a diameter of 30 mm and a length of 15 mm. They are connected by 4 nitinol elements with a diameter of 20 mm and an individual length of 10 mm. Each segment is connected with a nylon wire with a length of 5 mm. The stent consists of a delivery system loaded with a fully covered, segSEMS, which is mounted on an inner catheter and constrained by an outer tube. The delivery system has a length of 700 mm and a diameter of 8 mm (24 F). The segSEMS is released distally by retracting the outer tube.

2.7. Stent treatment

All procedures in this study were performed by 2 experienced endoscopists. The procedures were performed under sedation with PROPOFOL (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany). For endoscopic guidance throughout the stent placement, a flexible video esophagogastroduodenoscope (GIF-H190; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) was used. After assessing the size and height of the tumor, stent position was determined. After advancing the delivery system to the constriction over the guidewire, the segSEMS was carefully deployed under endoscopic guidance and sufficient expansion was verified. In case of stent failure and to ensure patient safety, conventional stents were implanted.

2.8. Statistics

The data were analyzed using SPSS Version 26 (IBM SPSS Statistics, Version 26.0.0.0 64-Bit-Version, IBM Corp. USA). Demographic data were summarized using descriptive statistics. Continuous variables are summarized as means and 95% confidence intervals are reported. Repeated measures-ANOVAS were performed to analyze the development of the QLQ-C30 and QLQ-OE18 over time. $P < .05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Endoscopic results

A total of 20 segSEMSs were successfully inserted in all 20 patients. There were no technical complications (0.0%) and none of the patients died during the procedure (0.0%) leading to a technical success rate of 100.0%. Over the course of the study, our overall complication rate was 30% (6 out of 20 cases). On average, complications occurred 72 days after stent placement (range: 28–110). Stent migration occurred in 3 patients (15.0%). Of the 3 stents that migrated, 2 were originally deployed in the middle of the esophagus at 27 and 29 cm and 1 was deployed in the lower esophagus at 33 cm. In 2 of those cases, the stent was endoscopically repositioned. In 1 case, the stent could be removed

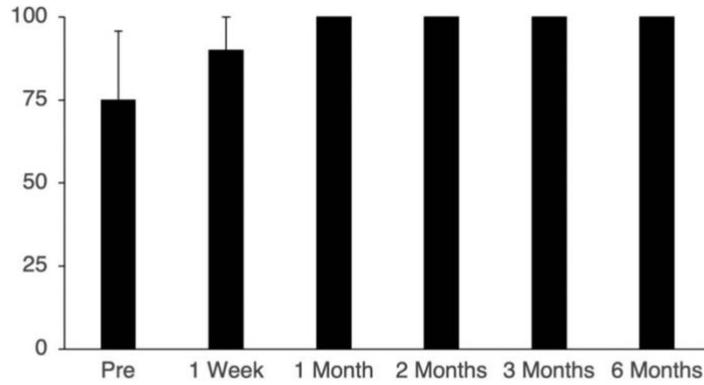


Figure 2. Stent patency over 6 months. Error bars represent 95% confidence intervals.

due to regression of tumor growth. Additionally, in 3 cases (15.0%) stents had to be renewed due to bleeding (1 patient; 5.0%), tumor ingrowth (1 patient; 5.0%), and a fistula (1 patient; 5.0%). In all 3 cases, the segmented stents were replaced with SEMSs.

3.2. Stent patency

Figure 2 shows the results for stent patency. Before stent placement, 75% of patients (15 out of 20) were able to eat soft food and drink liquids. One week after stent placement, 90% of

patients (18 out of 20) were able to eat soft food and drink. One month after stent placement, all patients (100%, 20 out of 20) were able to eat soft food and drink liquids. Stent patency remained high until the end of the study period. At the end of the study period, all of the remaining 7 patients were still able to eat soft food and drink.

3.3. Survival

At the six-month follow-up, 11 out of 20 patients (55.0%) were still alive (see Fig. 3). For the patients who died before the six-

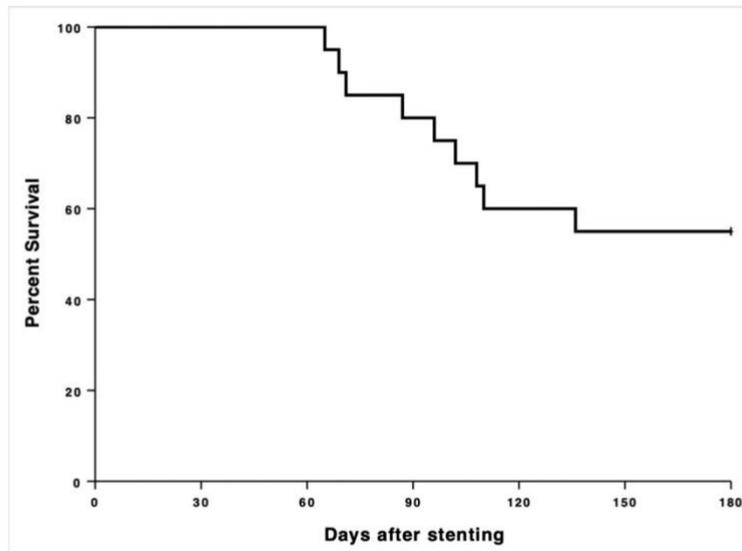


Figure 3. Percent survival until follow-up after 6 months (180 days).

Table 2
Mean values (95% confidence intervals) for the quality of life scale of the QLQ-C30 and the QLQ-OE18 over the course of the study.

	Pre (N=20)	1 week (N=20)	1 month (N=20)	2 months (N=20)	3 months (N=15)	6 months (N=7)
QLQ-C30						
Global health status	35 (24–46)	35 (28–42)	38 (33–44)	33 (27–40)	33 (23–43)	13 (3–23)
QLQ-OE18						
Dysphagia	68 (61–76)	43 (32–55)	36 (27–44)	36 (27–44)	36 (23–48)	46 (39–53)
Pain	53 (36–71)	43 (30–56)	39 (29–50)	32 (23–41)	31 (19–43)	33 (8–59)
Choked when swallowing	38 (22–55)	25 (14–36)	23 (13–34)	18 (9–28)	20 (6–34)	14 (0–31)
Eating	77 (65–88)	71 (61–82)	68 (57–79)	64 (55–73)	68 (55–81)	80 (76–84)
Reflux	34 (22–47)	47 (34–59)	53 (41–66)	55 (41–69)	60 (42–78)	67 (51–82)
Trouble swallowing saliva	50 (32–68)	33 (21–46)	35 (22–48)	32 (20–44)	27 (16–37)	38 (17–59)
Dry mouth	62 (47–76)	57 (40–74)	50 (34–66)	50 (34–66)	56 (32–79)	81 (57–100)
Trouble with taste	43 (28–59)	37 (22–51)	47 (30–63)	52 (35–68)	56 (36–75)	71 (60–83)
Trouble with coughing	47 (31–62)	32 (19–45)	33 (22–45)	43 (29–58)	40 (24–56)	33 (16–51)
Trouble talking	22 (7–36)	25 (13–37)	28 (17–40)	25 (13–37)	24 (8–41)	14 (0–39)

month follow-up, the median survival after stent implantation was 96 days (range: 65–136 days).

3.4. Quality of life (EORTC QLQ-C30) and esophageal cancer module (QLQ-OE18)

Tables 2 and 3 show the descriptive and statistical results for quality of life and the functional scales over the course of the study. As was expected in palliative patients with malignant tumors of the esophagus, quality of life did decrease significantly over the course of 6 months ($P=.02$). With regard to functional improvement, as Figure 4 shows, insertion of segSEMS immediately lead to a 48.0% reduction of dysphagia in the first 2 months ($P<.001$). At the 6 months follow-up, a significant 32.2% reduction of dysphagia was still measurable ($P<.001$). Pain while eating (odynophagia) could also be significantly reduced by 39.6% over the first 2 months ($P<.001$) (see Fig. 4). Choking when swallowing was also reduced by 52.2% in the first 2 months ($P=.01$). Difficulties while eating were also significantly reduced in the first 2 months by 16.3% ($P=.02$). However, reflux symptoms did increase over the course of 6 months ($P<.001$). Trouble with coughing did decrease after stent

implantation, but did rise again to baseline levels after 2 months ($P=.04$). All other subscales of the QLQ-OE18 were not significant.

4. Discussion

In a palliative setting, the main aim of therapy is to maintain or increase quality of life and physical functioning. One important aspect of quality of life is the biological, social, and—most importantly—pain-free intake of food and drinks. In advanced stage malignant tumors of the esophagus, food-intake is often severely limited due to tumorous stenosis of the esophagus. Therefore, the implantation of a stent offers immediate relief of symptoms and can significantly improve quality of life. Thus, the main goal of the present study was to analyze the insertion of an innovative segSEMS in a cohort of palliative patients with malignant tumors of the esophagus (EAC, ESCC, and NET), focusing on quality of life and functional improvement. Even though overall quality of life did decrease due to progression of disease, as also shown in another study,^[19] insertion of segSEMS did lead to an immediate improvement of dysphagia by 48.0% in the current analysis. Additionally, stent patency was 100.0% 1

Table 3
Results of the repeated-measures ANOVAs for the quality of life scale of the QLQ-C30 and the QLQ-OE18.

	2 months			3 months			6 months		
	F	P	pEta ²	F	P	pEta ²	F	P	pEta ²
QLQ-C30									
Global health status	.491	.690	.025	.585	.674	.040	2.66	.022*	.307
QLQ-OE18									
Dysphagia	20.72	.001**	.522	12.91	.001**	.480	8.75	.001*	.593
Pain	7.41	.001**	.281	5.04	.002**	.265	1.94	.088	.244
Choked when swallowing	4.09	.011*	.177	2.81	.034*	.167	0.35	.926	.055
Eating	3.49	.021*	.155	0.93	.456	.062	2.20	.054	.268
Reflux	4.09	.011*	.177	3.19	.020*	.185	5.34	.001**	.471
Trouble swallowing saliva	2.47	.071	.115	1.47	.225	.095	0.33	.934	.053
Dry mouth	1.35	.268	.066	1.34	.268	.087	1.99	.080	.249
Trouble with taste	1.80	.158	.086	1.63	.179	.104	1.36	.249	.184
Trouble with Coughing	2.82	.047*	.129	2.13	.089	.132	1.25	.298	.172
Trouble talking	0.40	.755	.021	0.06	.993	.004	0.46	.861	.071

pEta² = partial Eta².
* $P<.05$.
** $P<.001$.

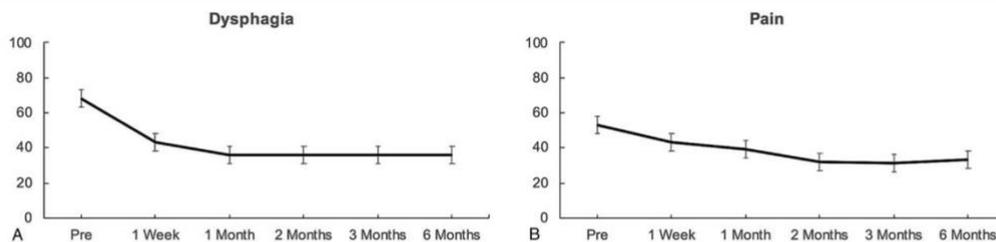


Figure 4. Mean values and 95% confidence intervals for A) dysphagia and B) pain while eating over the course of the study.

month after the intervention and remained 100.0% until the end of the study. Pain while eating (odynophagia) was also improved by 39.6%, and choking when swallowing was improved by 52.2%. Difficulties while eating, as measured in the QLQ-OE18, could also be reduced by 16.0%. Especially the reduction in pain might be attributed to the segmented nature of the stent, allowing an individual, pressure-reduced fit over a variety of irregular tumorous surfaces and peristaltic movement.

Comparing our results to a recent study on the feasibility of segSEMSs, we observed a lower rate of complications in our study of 30.0% (6 out of 20) compared to 45.8% (11 out of 24).^[14] Additionally, we could demonstrate a lower rate of migration of 15.0% (3 out of 20) in our data compared to 37.5% in the previous published work (9 out of 24).^[14] One possible explanation for this might be the different stents used in our study (ESO, Endo-flex GmbH, Voerde, Germany) and the study by Bi et al (ST71, Micro-Tech, Nanjing, China). Both stents (ESO and ST71) have an almost identical local axial force and therefore provide axial flexibility and support esophageal motility. One of our main focusses was the reduction of pain in palliative patients with esophageal cancer. Hence, we chose the ESO over the ST71 because it has a slightly lower local radial expansion force and would therefore put less stress on the esophageal wall and cause less pain. Comparing our results with the results from Bi et al^[14,15] that used the ST71, the lower local radial expansion force of the ESO did not result in more migrations in our study.

One of the main strengths of our study was the measurement of quality of life and physical functioning by using standardized instruments (EORTC QLQ-C30 and QLQ-OE18), which allowed us to compare the effectiveness of the segSEMS with other therapeutic options, such as conventional stents or brachytherapy.^[20]

Our study surely has certain limitations: Firstly, as we conducted our study in a palliative setting, we were only able to include a small sample of patients. Even though our results are promising, larger studies are needed to further evaluate the benefits and complication rates of segSEMSs. Secondly, our study did not include a control group that was treated with conventional SEMS. However, comparing our results to recent studies, our migration rate (15.0%) was slightly lower than that of conventional fully-covered stents (20.0%).^[19]

5. Conclusion

The insertion of segSEMSs is a feasible and effective treatment for dysphagia in palliative patients with malignant tumors of the esophagus, offering immediate relief of symptoms and gain of physical functions.

Acknowledgments

None.

Author contributions

Conceptualization: Marie-Sophie Wiese, Seung-Hun Chon.
Data curation: Marie-Sophie Wiese, Thomas Dratsch, Marc Bludau, Christiane J Bruns.
Formal analysis: Marie-Sophie Wiese, Thomas Dratsch.
Investigation: Patrick Sven Plum, Seung-Hun Chon.
Methodology: Marie-Sophie Wiese, Isabel Rieck, Hakan Alakus.
Project administration: Marie-Sophie Wiese, Robert Kleinert, Tobias Goeser.
Resources: Patrick Sven Plum, Daniel Pinto dos Santos, Seung-Hun Chon.
Software: Isabel Rieck.
Supervision: Christiane J Bruns, Seung-Hun Chon.
Validation: Florian Lorenz, Robert Kleinert, Seung-Hun Chon.
Visualization: Daniel Pinto dos Santos, Tobias Goeser.
Writing – original draft: Marie-Sophie Wiese, Thomas Dratsch.
Writing – review & editing: Marie-Sophie Wiese, Thomas Dratsch, Patrick Plum, Isabel Rieck, Florian Lorenz, Daniel Pinto dos Santos, Hakan Alakus, Marc Bludau, Robert Kleinert, Tobias Goeser, Christiane J Bruns, Seung-Hun Chon.

References

- Madhusudhan C, Saluja SS, Pal S, et al. Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: Impact on quality of life. *Dis Esophagus* 2009;22:331–6.
- Reijm AN, Didden P, Schelling SJC, Siersema PD, Bruno MJ, Spaander MCW. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures - changes in clinical outcomes over time. *Endoscopy* 2019;51:18–29.
- Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD005048.
- Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:283–6.
- Dormann AJ, Eisendraith P, Wigglinghaus B, Huchzermeyer H, Devière J. Palliation of esophageal carcinoma with a new self-expanding plastic stent. *Endoscopy* 2003;35:207–11.
- Gao F, Xu YL, Liu YJ, Sun MH. Outcomes of self-expandable metal stent placement for malignant oesophageal strictures. *Clin Radiol* 2020;75:156.e21–7.
- Conio M, Repici A, Battaglia G, et al. 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* 2007;102:2667–77.

- [8] Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003;52:922–6.
- [9] Laasch HU, Marriott A, Wilbraham L, Tunnah S, England RE, Martin DF. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux. *Radiology* 2002;225:359–65.
- [10] Kim K, Shin J, Park J-H. Stenting for advanced esophageal carcinoma. *Dig Dis Interv* 2018;2:18–24.
- [11] Mbah N, Philips P, Voor MJ, Martin RCG. Optimal radial force and size for palliation in gastroesophageal adenocarcinoma: a comparative analysis of current stent technology. *Surg Endosc* 2017;31:5076–82.
- [12] Bürger M, Herbold T, Lange S, et al. In vitro evaluation of mechanical properties of segmented esophageal self-expandable metal stents: innovative test methods are needed. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019;29:1168–73.
- [13] Bi Y, Li J, Yi M, Yu Z, Han X, Ren J. Self-expanding segmental radioactive metal stents for palliation of malignant esophageal strictures. *Acta Radiol* 2020;61:921–6.
- [14] Bi Y, Li J, Yu Z, Han X, Wu G. Modified type of double-covered self-expandable segmental metallic stents for palliation of esophageal fistula. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019;29:875–9.
- [15] Bi Y, Ren J, Li J, Yu Z, Han X, Wu G. A novel fully covered self-expandable segmental metallic stents for the treatment of refractory esophageal stenosis. *J Thorac Dis* 2019;11:1363–9.
- [16] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a Quality-of-Life Instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
- [17] Blazeby J, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1384–94.
- [18] Park JH, Song HY, Kim JH, et al. Polytetrafluoroethylene-covered retrievable expandable nitinol stents for malignant esophageal obstructions: factors influencing the outcome of 270 patients. *Am J Roentgenol* 2012;199:1380–6.
- [19] Persson J, Smedh U, Johnsson Å, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:4025–33.
- [20] Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497–504.

4. Diskussion

Bei palliativen Patienten, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankt sind, ist das vorrangige Ziel der Therapie, die Lebensqualität und die körperlichen Funktionen zu erhalten oder zu verbessern. Die meisten Patienten leiden unter Dysphagie und eine schmerzfreie Nahrungsaufnahme ist oft nicht mehr möglich. Ziel dieser Studie war es, die Implantation und Praktikabilität von segSEMS zu evaluieren. Darüber hinaus wurde der Effekt der Implantation der segSEMS auf die Lebensqualität erfasst.

In dieser Studie war es möglich, den segSEMS erfolgreich bei allen Patienten einzusetzen. Außerdem konnte eine deutlich niedrigere Rate an Komplikationen und Stentmigrationen im Gegensatz zu vergleichbaren Studien von Bi et al.^{14,97} beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse sind die physikalischen Eigenschaften des ESO Stents. Der ESO verspricht auf Grund von niedrigen lokalen axialen Kräften und der damit verbundenen Flexibilität weniger Kraft auf die Ösophaguswand auszuüben und so die Motilität des Ösophagus zu unterstützen. Außerdem sollte ein Stent über suffiziente lokale radiale Expansionskraft verfügen, um den Stent effektiv zu fixieren und Migrationen zu verhindern¹⁰¹. Obwohl in den Studien von Bi et al. der ST71 mit einer größeren lokalen radialen Expansionskraft benutzt worden ist, konnte der ESO deutlich bessere Ergebnisse erzielen⁹⁶. Neben den physikalischen Kräften, könnte auch das Design des Stents die niedrigere Rate an Komplikationen und Migrationen erklären. Durch die Verbindung der Stentsegmente mit einem Nylonfaden, ist der Stent flexibel und kann sich besser an den Tumor anschmiegen. Durch die Flexibilität ist es möglich, dass der Stent trotz Tumor fest fixiert an der Ösophaguswand anliegt und somit Stentmigrationen entgegenwirkt^{12,97}.

Um die Effektivität des ESO zu beurteilen, kann—unter anderem—die Stent Patency (Stentoffenheit) herangezogen werden. Auch hier konnte der ESO überzeugen, denn ab einem Monat nach Stentimplantation bis zum Ende der Studienperiode war es allen Patienten möglich, weiche Speisen und Getränke zu sich zu nehmen. Die Offenheit des Stents beziehungsweise Dysphagie wurde mit drei Items im Esophageal cancer module QLQ-OE18 abgefragt und trägt maßgeblich zur Lebensqualität der Patienten bei⁴. Die Effektivität des ESO wird deutlich beim Vergleich mit anderen Studien. Eine Studie von So et al. evaluierte die Effektivität von fully covered self-expanding Metalstents und kam zu dem Schluss, dass nur die Hälfte der Patienten nach Stentimplantation bis zum Tod Speisen zu sich nehmen konnten¹¹⁰.

Für palliative Patienten scheint der segSEMS von Endoflex Deutschland mit seinem innovativen Design und physikalischen Eigenschaften eine gute Alternative zu herkömmlichen SEMS zu sein. Ein Ziel der Behandlung mit einem Stent ist es, dass der Stent zuverlässig eingesetzt werden kann und dass die Rate an Komplikation und damit verbundenen Re-Interventionen gering ist¹¹¹. Besonders bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung und

diversen Komorbiditäten ist es erstrebenswert, dass der Stent bis zum Lebensende korrekt im Ösophagus fixiert bleibt und Dysphagie lindert⁸². Ein weiteres Therapieziel ist die Stent Patency, um Dysphagie und die daraus resultierenden Folgen effektiv zu lindern. Der ESO konnte in allen drei Bereichen—technische Durchführbarkeit, Komplikationen und Migrationen sowie Stent Patency—gute Ergebnisse erzielen^{71,97}.

Neben den technischen Aspekten wurde in der Studie auch der Effekt des segSEMS auf die generelle Lebensqualität und auf ösophaguskarzinomspezifische Aspekte der Lebensqualität untersucht. Wie erwartet, konnte der Stent schon nach kürzester Zeit eine große Verbesserung der Dysphagie erzielen. In einem aktuellen systematischen Review von Tinusz et al. wurde auch die sofortige Wirkung von Stents in der palliativen Therapie beschrieben. Allerdings wurde auch aufgezeigt, dass die dysphagiereduzierende Wirkung von Stents schon oft nach kurzer Zeit wieder nachlässt¹¹². Der ESO konnte auch nach sechs Monaten noch eine signifikante Reduktion der Dysphagie erreichen.

Durch die Einlage des segSEMS konnten auch weitere Aspekte der Lebensqualität, wie Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Essen und Verschlucken, reduziert werden. Da eine Ernährung über eine Sonde mit einer schlechteren Lebensqualität einhergeht, ist die Therapie mit einem Stent eine Möglichkeit, den Patienten wenigstens einen Teil der Nahrungsaufnahme oral zu ermöglichen und die Lebensqualität zu verbessern¹¹³. Außerdem stellen sich 40-80% der palliativen Patienten mit einem Ösophaguskarzinom mit einer Mangelernährung vor. Aufgrund der Erkrankung ist der basale Metabolismus des Körpers gesteigert und teilweise kommt es zu Veränderungen des Glukose-, Fett- und Proteinmetabolismus. Zusätzlich nehmen Patienten auf Grund von Dysphagie und Schmerzen/Schwierigkeiten beim Essen weniger Nahrung zu sich¹¹⁴. Durch den Stent und der daraus resultierenden Verbesserungen in der Nahrungsaufnahme, ist es den Patienten möglich der Mangelernährung entgegenzuwirken. Eine Studie von Yanfang Qiu et al. konnte zeigen, dass sich ein individuelles quantitatives Nutritionmanagement bei Ösophaguskarzinompatienten, die eine Chemotherapie erhielten, positiv auf den Allgemeinzustand, Schmerzen, Appetit sowie körperliche und soziale Funktionen auswirkte¹¹⁵.

Eine häufig beschriebene Komplikation der Therapie mit Stents ist das Auftreten von Reflux. Anhand des Fragebogens wurde nach Stentimplantation eine Zunahme des Refluxes erfasst. Besonders bei Patienten, bei denen der Tumor im distalen Teil der Speiseröhre lokalisiert ist, kommt es gehäuft zu Reflux nach Stenteinlage. Wenn der distale Anteil des Stents durch den unteren Sphinkter des Ösophagus hindurchreicht, kann es zu Reflux kommen. Diese Patienten sollten entweder eine pharmakologische Therapie erhalten oder die Implantation eines Anti-Reflux-Stents könnte in Betracht gezogen werden. Allerdings ist die Studienlage zur Effektivität dieser Stents nicht ganz eindeutig¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Die allgemeine Lebensqualität in dieser Studie sank über den Studienzeitraum von sechs Monaten signifikant ab. Allerdings wurde die Studie mit Patienten durchgeführt, die auf Grund des fortgeschrittenen Tumorstadiums eine sehr geringe Lebenserwartung hatten. Schon am Anfang der Studie war die mittlere allgemeine Lebensqualität im unteren Drittel. Hieraus wird deutlich, wie schlecht es den Patienten ging. Jedoch geht aus den Daten hervor, dass die allgemeine Lebensqualität erst drei Monate nach Stentimplantation signifikant absank. In den ersten drei Monaten konnte ein stabiles Niveau an Lebensqualität gehalten werden. Da die allgemeine Lebensqualität durch multiple Faktoren, wie Tumorprogression oder soziale Faktoren, beeinflusst wird, ist es schwer den isolierten Einfluss des segSEMS auf die allgemeine Lebensqualität zu evaluieren. Besonders für zukünftige Therapieentscheidungen ist es von Bedeutung, wie langanhaltend und effektiv der Stent auf die Lebensqualität wirkt. Da die allgemeine Lebensqualität multifaktoriell beeinflusst wird, könnte es sinnvoll sein, Therapieentscheidungen eher vom QLQ-OE18 als dem EORTC QLQ-C30 abhängig zu machen, da das Esophageal Cancer Module QLQ-OE18 spezifischer die Effekte des segSEMS erfasst. Items, die mit der Stentimplantation und somit der Behandlung von Dysphagie in direktem Zusammenhang stehen, können isoliert evaluiert werden und konkrete Rückschlüsse über die Effektivität des Stents geben.

Obwohl diese Studie wertvolle Ergebnisse bezüglich des neuartigen segSEMS liefert, hat die sie auch limitierende Faktoren: Da die Studie in einem palliativen Setting stattfand, konnte nur eine kleine Anzahl von Patienten eingeschlossen werden. Um aussagekräftigere Daten bezüglich der Effektivität, dem Einfluss auf die Lebensqualität sowie Komplikationen zu generieren, sollten Studien mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden. Anhand eines größeren Patientenkollektivs könnten eventuell auch Subgruppen gebildet werden. Sowohl die Einteilung nach histologischem Subtyp wie auch nach Tumorstadium oder Tumorlokalisierung könnte hilfreich für die Evaluation der Daten sein. Wie schon oben beschrieben, gibt es Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen. Adenokarzinome des Ösophagus treten vorrangig im distalen Teil der Speiseröhre auf. Bei einer Stentimplantation im distalen Teil des Ösophagus besteht eine höhere Chance, dass der Stent durch den ösophogastralen Sphinkter hindurchrutscht und Reflux verursacht. Da Reflux die allgemeine Lebensqualität beeinflussen kann und auch im QLQ-OE18 erfragt wird, wäre es eventuell sinnvoll, die Tumorlokalisierung mit in die Evaluation einzubeziehen. Eine Studie von Eloubeidi et al. konnte zeigen, dass das Ausmaß an Reflux mit Schmerzen und Beeinträchtigungen von sozialen, emotionalen und physischen Funktionen in Verbindung steht¹⁹.

Da physische Symptome kurz vor dem Tod zunehmen und somit auch die Lebensqualität und körperliche Fähigkeiten beeinflussen, wäre es sinnvoll, diese natürliche Reduktion der

Lebensqualität zu berücksichtigen, um die Effektivität des Stents besser beurteilen zu können¹²⁰.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie ist die fehlende Kontrollgruppe, um den segSEMS mit einem konventionellen SEMs zu vergleichen. Besonders im Bereich der Lebensqualität und der funktionalen Scores gibt es wenig vergleichbare Studien, um aussagekräftige Vergleiche ziehen zu können.

Ferner handelt es sich um eine Single-Centre Studie. Der Stent wurde immer vom gleichen Endoskopiker implantiert. Interessant wäre es zu sehen, ob die Effektivität des ESO mit dem Erfahrungsstand des Endoskopikers zusammenhängt.

Die Stent Patency konnte in dieser Studie nur anhand des QLQ-OE18 evaluiert werden. Anhand eines Röntgenbildes wäre es möglich, die Stent Patency und die korrekte Lokalisation des Stents zu erfassen. Allerdings müsste vorher genau der Gewinn der Daten gegen die Strahlenbelastung des Patienten abgewogen werden.

Um zukünftig die Effektivität der Behandlung mit dem ESO für die Patienten weiter zu optimieren, braucht es sowohl weitere Forschung und Weiterentwicklung des ESO sowie multidimensionale Behandlungskonzepte. Bürger et al. haben ausgiebig den segmentierten Anteil der segSEMS untersucht¹². Ein weiterer Schritt wäre es, die Enden des Stents zu untersuchen. Ko et al. konnten zeigen, dass die Migrationsrate unter anderem von dem Durchmesser der Stentenden abhängt¹²¹.

Multidimensionale Behandlungskonzepte könnten helfen, um noch größere Verbesserungen der Lebensqualität zu erzielen. Wie oben schon beschrieben, ist die Ernährung ein wichtiger Aspekt, der Lebensqualität verbessern kann und Mangelernährung entgegenwirkt. Leclaire et al. haben berichtet, dass Stents zwar Dysphagie lindern, aber der Ernährungszustand von Patienten sich nicht verändert¹²². Ein individuelles Ernährungskonzept, wie in der Studie von Qiu et al., in Kombination mit dem ESO, könnte helfen, den Allgemeinzustand und dadurch auch die Lebensqualität zu verbessern¹¹⁵.

Brachytherapie ist eine weitere Möglichkeit um Dysphagie zu lindern. Allerdings tritt der Effekt der Therapie erst einige Woche später auf. Stents hingegen lindern Dysphagie sofort, neigen aber dazu, dass Dysphagie nach wenigen Monaten wieder zunimmt⁷³. Der ESO konnte mit einer fast 50 prozentigen Reduktion der Dysphagie in den ersten zwei Monaten überzeugen. Über die Studienperiode von sechs Monaten nahm die Dysphagie zwar wieder leicht zu, aber nicht zu vergleichbaren Levels wie zu Studienbeginn. Eine Option, den Patienten eine sofortige und langfristige Linderung der Dysphagie zu ermöglichen, wäre es, den segSEMS mit der Brachytherapie zu kombinieren. Besonders Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als drei Monaten könnten so von den Vorzügen beider Therapien profitieren¹²³.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Madhusudhan C, Saluja SS, Pal S, *et al.* Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: Impact on quality of life. *Dis Esophagus* 2009; **22**: 331–6.
- 2 Reijm A, Didden P, Schelling S, Siersema P, Bruno M, Spaander M. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures – changes in clinical outcomes over time. *Endoscopy* 2019; **51**: 18–29.
- 3 Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. In: Sreedharan A, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. DOI:10.1002/14651858.CD005048.pub2.
- 4 Blazeby J., Conroy T, Hammerlid E, *et al.* Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 1384–94.
- 5 Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N. A prospective trial of self-expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. *Gastrointest Endosc* 1996; **44**: 283–6.
- 6 Dormann AJ, Eisendrath P, Wigglinghaus B, Huchzermeyer H, Devière J. Palliation of Esophageal Carcinoma with a New Self-Expanding Plastic Stent. *Endoscopy* 2003; **35**: 207–11.
- 7 Gao F, Xu YL, Liu YJ, Sun MH. Outcomes of self-expandable metal stent placement for malignant oesophageal strictures. *Clin Radiol* 2020; **75**: 156.e21-156.e27.
- 8 Abdelshafy M, Omar MA, Abdel Bary M, Wahaman MM, Bakheet RA elaal. Self-expandable metal stent for palliation of malignant dysphagia & quality of life improvement in advanced cancer esophagus: Upper Egypt experience. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2017; **25**: 262–9.
- 9 Conio M, Repici A, Battaglia G, *et al.* 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* 2007; **102**: 2667–77.
- 10 Sabharwal T, Hamady M, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003; **52**: 922–6.
- 11 Laasch H-U, Marriott A, Wilbraham L, Tunnah S, England RE, Martin DF. Effectiveness of Open versus Antireflux Stents for Palliation of Distal Esophageal Carcinoma and Prevention of Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *Radiology* 2002; **225**: 359–65.
- 12 Bürger M, Herbold T, Lange S, *et al.* In Vitro Evaluation of Mechanical Properties of

- Segmented Esophageal Self-Expandable Metal Stents: Innovative Test Methods Are Needed. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019; **29**: 1168–73.
- 13 Bi Y, Li J, Yi M, Yu Z, Han X, Ren J. Self-expanding segmental radioactive metal stents for palliation of malignant esophageal strictures. *Acta radiol* 2020; **61**: 921–6.
- 14 Bi Y, Li J, Yu Z, Han X, Wu G. Modified Type of Double-Covered Self-Expandable Segmental Metallic Stents for Palliation of Esophageal Fistula. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019; **29**: 875–9.
- 15 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al*. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 365–76.
- 16 Ösophaguskarzinom.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
- 17 Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; **31**: 509–17.
- 18 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; **64**: 381–7.
- 19 Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; **6**: 131–6.
- 20 Bosetti C, Levi F, Ferlay J, *et al*. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008; **122**: 1118–29.
- 21 Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 1367–9.
- 22 Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018; **41**: 210–5.
- 23 Brown LM, Hoover R, Silverman D, *et al*. The excess incidence of squamous cell esophageal cancer among us black men: Role of social class and other risk factors. *Ann Epidemiol* 2000; **10**: 468.
- 24 Malhotra GK, Yanala U, Ravipati A, Follet M, Vijayakumar M, Are C. Global trends in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2017; **115**: 564–79.
- 25 Zafarzadeh A, Rahimzadeh H, Mahvi AH. Health Risk Assessment of Heavy Metals in Vegetables in an Endemic Esophageal Cancer Region in Iran. *Heal Scope* 2018; **7**. DOI:10.5812/jhealthscope.12340.
- 26 Hassanipour S, Namvar G, Fathalipour M, Salehiniya H. The incidence of kidney cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Biomed* 2018; **8**: 22–7.
- 27 Umar SB, Fleischer DE. Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; **5**: 517–26.

- 28 Kim KY, Tsauo J, Song HY, Kim PH, Park JH. Self-expandable metallic stent placement for the palliation of esophageal cancer. *J Korean Med Sci* 2017; **32**: 1062–71.
- 29 Wang X, Niu H, Fan Q, *et al.* Predictive value of EGFR overexpression and gene amplification on icotinib efficacy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; **7**: 24744–51.
- 30 Ahrens TD, Werner M, Lassmann S. Epigenetics in esophageal cancers. *Cell Tissue Res* 2014; **356**: 643–55.
- 31 Maesawa C, Tamura G, Nishizuka S, *et al.* Inactivation of the CDKN2 gene by homozygous deletion and de novo methylation is associated with advanced stage esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; **56**: 3875–8.
- 32 Guo Y, Zhang X, Tan W, *et al.* Platelet 12-lipoxygenase Arg261Gln polymorphism: Functional characterization and association with risk of esophageal squamous cell carcinoma in combination with COX-2 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics* 2007; **17**: 197–205.
- 33 Sun T, Gao Y, Tan W, *et al.* A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nat Genet* 2007; **39**: 605–13.
- 34 Hong Y, Miao X, Zhang X, *et al.* The role of P53 and MDM2 polymorphisms in the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; **65**: 9582–7.
- 35 Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Staging Workup and Treatment Modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; **6**: 112–20.
- 36 Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet* 2017; **390**: 2383–96.
- 37 Arnal MJD, Arenas ÁF, Arbeloa ÁL. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 7933–43.
- 38 Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol* 2013; **37**: 579–84.
- 39 Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, *et al.* Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1277–84.
- 40 Lee CH, Lee JM, Wu DC, *et al.* Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer* 2005; **113**: 475–82.
- 41 Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer.

- Semin Radiat Oncol* 2007; **17**: 2–9.
- 42 Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; **67**: 394–8.
- 43 Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; **11**: 235–56.
- 44 Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: What exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; **54**: 1–5.
- 45 Chow W, Blot WJ, Vaughan TL, *et al.* Body Mass Index and Risk of Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia Joseph F. Fraumeni , Jr . * Background : Incidence rates have risen rapidly for esophageal adenocarcinoma and moderately for gastric cardia ad- noma rose with increasing adult. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 150–5.
- 46 Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005; **92**: 151–9.
- 47 Gao H, Li L, Zhang C, *et al.* Systematic review with meta-analysis: Association of helicobacter pylori infection with esophageal cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2019; **2019**. DOI:10.1155/2019/1953497.
- 48 Holleczeck B, Schöttker B, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer* 2020; **146**: 2773–83.
- 49 Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C. Eradication of Helicobacter pylori might halt the progress to oesophageal adenocarcinoma in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus. *Med Hypotheses* 2007; **68**: 1174–5.
- 50 Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; **58**: 2929–34.
- 51 Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schrör K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999; **59**: 198–204.
- 52 Morita FHA, Bernardo WM, Ide E, *et al.* Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017; **17**: 1–14.
- 53 Yokoyama A, Ichimasa K, Ishiguro T, *et al.* Is it proper to use non-magnified narrow-band imaging for esophageal neoplasia screening? Japanese single-center, prospective study. *Dig Endosc* 2012; **24**: 412–8.
- 54 Yip HC, Chiu PWY. Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus. *J Thorac Dis* 2017; **9**: S689–96.

- 55 Barret M, Prat F. Diagnosis and treatment of superficial esophageal cancer. *Ann Gastroenterol* 2018; **31**: 256–65.
- 56 INOUE H, HONDA T, YOSHIDA T, *et al.* Ultra-high Magnification Endoscopy of the Normal Esophageal Mucosa. *Dig Endosc* 1996; **8**: 134–8.
- 57 Nguyen TH, Thrift AP, Rugge M, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's esophagus and performance of societal screening guidelines in an unreferred primary care population of U.S. veterans. *Gastrointest Endosc* 2021; **93**: 409-419.e1.
- 58 Dumoulin FL, Hildenbrand R, Oyama T, Steinbrück I. Current Trends in Endoscopic Diagnosis and Treatment of Early Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 752.
- 59 Sharma P, Bergman JJGHM, Goda K, *et al.* Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology* 2016; **150**: 591–8.
- 60 Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, *et al.* International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut* 2017; : 2085–91.
- 61 Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: Significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 2007; **26**: 225–39.
- 62 Zhang J, Zhu Z, Liu Y, *et al.* Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma. *PLoS One* 2015; **10**: 1–16.
- 63 Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis - A reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbeck's Arch Surg* 2006; **391**: 455–60.
- 64 McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: Initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *Br Med J* 2003; **327**: 1192–6.
- 65 Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, *et al.* Impact of Lymph Node Staging on Therapy of Esophageal Carcinoma. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1626–35.
- 66 Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan esophageal society. *Esophagus* 2015; **12**: 1–30.
- 67 Bollschweiler E, Plum P, Mönig SP, Hölscher AH. Current and future treatment options for esophageal cancer in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* 2017; **18**: 1001–10.
- 68 Włodarczyk JR, Kuźdżał J. Stenting in Palliation of Unresectable Esophageal Cancer. *World J Surg* 2018; **42**: 3988–96.
- 69 Laursen L, Schønau MN, Bergenholtz HM, Siemsen M, Christensen M, Missel M. Table

- in the corner: A qualitative study of life situation and perspectives of the everyday lives of oesophageal cancer patients in palliative care. *BMC Palliat Care* 2019; **18**: 1–10.
- 70 Guyer DL, Almhanna K, McKee KY. Palliative care for patients with esophageal cancer: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020; **8**: 1103–1103.
- 71 Walterbos NR, Fiocco M, Neelis KJ, *et al.* Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019; **17**: 24–31.
- 72 Javed A, Pal S, Dash NR, *et al.* Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: A randomized trial. *J Gastrointest Cancer* 2012; **43**: 63–9.
- 73 Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A, *et al.* Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Radiother Oncol* 2017; **122**: 332–9.
- 74 van der Bogt RD, Vermeulen BD, Reijm AN, Siersema PD, Spaander MCW. Palliation of dysphagia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; **36–37**: 97–103.
- 75 Fuccio L, Guido A, Hassan C, *et al.* Underuse of brachytherapy for the treatment of dysphagia owing to esophageal cancer. An Italian survey. *Dig Liver Dis* 2016; **48**: 1233–6.
- 76 Chen HL, Shen WQ, Liu K. Radioactive self-expanding stents for palliative management of unresectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; **30**. DOI:10.1093/dote/dow010.
- 77 Adamson D, Byrne A, Porter C, *et al.* Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; **6**: 292–303.
- 78 Ripley RT, Sarkaria IS, Grosser R, *et al.* Pretreatment Dysphagia in Esophageal Cancer Patients May Eliminate the Need for Staging by Endoscopic Ultrasonography. *Ann Thorac Surg* 2016; **101**: 226–30.
- 79 Sharma P, Kozarek R. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 258–73.
- 80 Dua KS. History of the Use of Esophageal Stent in Management of Dysphagia and Its Improvement Over the Years. *Dysphagia* 2017; **32**: 39–49.
- 81 Kang Y. A Review of Self-Expanding Esophageal Stents for the Palliation Therapy of Inoperable Esophageal Malignancies. *Biomed Res Int* 2019; **2019**: 9265017.
- 82 Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, Gress F. A comprehensive review of esophageal stents. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; **8**: 526–34.
- 83 Jain P. Self-expanding metallic esophageal stents: A long way to go before a particular stent can be recommended. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 5327–8.

- 84 Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, Kwon YD, Keum B, Kim CD. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25**: 234–43.
- 85 Irani S, Kozarek R. Esophageal stents: past, present, and future. *Tech Gastrointest Endosc* 2010; **12**: 178–90.
- 86 Wang C, Wei H, Li Y. Comparison of fully-covered vs partially covered self-expanding metallic stents for palliative treatment of inoperable esophageal malignancy: A systematic review and meta-Analysis. *BMC Cancer* 2020; **20**: 1–12.
- 87 Saranovic D, Djuric-Stefanovic A, Ivanovic A, Masulovic D, Pesko P. Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: Comparison of uncovered and covered stent types. *Dis Esophagus* 2005; **18**: 230–8.
- 88 Seven G, Irani S, Ross AS, *et al*. Partially versus fully covered self-expanding metal stents for benign and malignant esophageal conditions: A single center experience. *Surg Endosc* 2013; **27**: 2185–92.
- 89 Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J, Roy P, Al-Kawas F, Benjamin S. Nonmalignant obstruction is a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2000; **51**: 556–9.
- 90 De Palma GD, di Matteo E, Romano G, Fimmano A, Rondinone G, Catanzano C. Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: a controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 1996; **43**: 478–82.
- 91 Ott C, Ratiu N, Endlicher E, *et al*. Self-expanding polyflex plastic stents in esophageal disease: Various indications, complications, and outcomes. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2007; **21**: 889–96.
- 92 Szegedi L, Gál I, Kósa I, Kiss GG. Palliative treatment of esophageal carcinoma with self-expanding plastic stents: A report on 69 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 1197–201.
- 93 Saito Y, Tanaka T, Andoh A, *et al*. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-/l-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 3977–80.
- 94 Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, *et al*. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: The BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010; **72**: 927–34.
- 95 Vermeulen BD, Siersema PD. Esophageal Stenting in Clinical Practice: an Overview. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; **16**: 260–73.
- 96 Bürger M, Herbold T, Lange S, *et al*. In Vitro Evaluation of Mechanical Properties of Segmented Esophageal Self-Expandable Metal Stents: Innovative Test Methods Are

- Needed. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019; **29**: 1168–73.
- 97 Bi Y, Ren J, Li J, Yu Z, Han X, Wu G. A novel fully covered self-expandable segmental metallic stents for the treatment of refractory esophageal stenosis. *J Thorac Dis* 2019; **11**: 1363–9.
- 98 Hirdes MMC, Vleggaar FP, De Beule M, Siersema PD. In vitro evaluation of the radial and axial force of self-expanding esophageal stents. *Endoscopy* 2013; **45**: 997–1005.
- 99 Chan ACW, Shin FG, Lam YH, *et al*. A comparison study on physical properties of self-expandable esophageal metal stents. *Gastrointest Endosc* 1999; **49**: 462–5.
- 100 Mbah N, Philips P, Voor MJ, Martin RCG. Optimal radial force and size for palliation in gastroesophageal adenocarcinoma: a comparative analysis of current stent technology. *Surg Endosc* 2017; **31**: 5076–82.
- 101 Isayama H, Nakai Y, Kogure H, Hamada T, Yamamoto N, Koike K. Can we develop self-expandable metallic stents without consideration of mechanical properties? *Endoscopy* 2014; **46**: 715.
- 102 Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction : the WATCH study. *YMGE* 2012; **76**: 84–92.
- 103 Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, *et al*. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 1384–94.
- 104 Diamantis G. Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 144.
- 105 Homs MYV, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Steyerberg EW, Siersema PD. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma - A prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 1862–71.
- 106 Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Moschandrea I, *et al*. Natural course of inoperable esophageal cancer treated with metallic expandable stents: Quality of life and cost-effectiveness analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19**: 1397–402.
- 107 Scarpa M, Valente S, Alfieri R, *et al*. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 4660–74.
- 108 Lagergren P, Avery KNL, Hughes R, *et al*. Health-related quality of life among patients cured by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2007; **110**: 686–93.
- 109 Parameswaran R, McNair A, Avery KNL, *et al*. The role of health-related quality of life outcomes in clinical decision making in surgery for esophageal cancer: A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2372–9.
- 110 So H, Ahn JY, Han S, *et al*. Efficacy and Safety of Fully Covered Self-Expanding Metal

- Stents for Malignant Esophageal Obstruction. *Dig Dis Sci* 2018; **63**: 234–41.
- 111 Fuccio L, Scagliarini M, Frazzoni L, Battaglia G. Development of a prediction model of adverse events after stent placement for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; **83**: 746–52.
- 112 Tinusz B, Soós A, Hegyi P, *et al.* Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2020; **147**: 169–77.
- 113 Miller KR, Bozeman MC. Nutrition therapy issues in esophageal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; **14**: 356–66.
- 114 Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; **22**: 235–9.
- 115 Qiu Y, You J, Wang K, *et al.* Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: A randomized control trial. *Nutrition* 2020; **69**: 1–9.
- 116 Kujawski K, Stasiak M, Rysz J. The evaluation of esophageal stenting complications in palliative treatment of dysphagia related to esophageal cancer. *Med Sci Monit* 2012; **18**: 323–9.
- 117 Dua KS, Kozarek R, Kim J, *et al.* Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 603–13.
- 118 Pandit S, Samant H, Morris J, Alexander SJ. Efficacy and safety of standard and anti-reflux self-expanding metal stent: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2019; **11**: 271–80.
- 119 Eloubeidi MA, Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease patients without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1881–7.
- 120 Leung KK, Tsai JS, Cheng SY, *et al.* Can a good death and quality of life be achieved for patients with terminal cancer in a palliative care unit? *J Palliat Med* 2010; **13**: 1433–8.
- 121 Ko HK, Song HY, Shin JH, Lee GH, Jung HY, Park S II. Fate of Migrated Esophageal and Gastroduodenal Stents: Experience in 70 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2007; **18**: 725–32.
- 122 Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, *et al.* Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**: 479–84.
- 123 Amdal CD, Jacobsen AB, Sandstad B, Warloe T, Bjordal K. Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a

randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2013; **107**: 428–33.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: segSEMS (Endo-flex GmbH, Deutschland) aus der aktuellen Studie. A) Einführsystem, Katheter und Außenrohr, B) + C) Freisetzung des segSEMS und D) freigesetzter und expandierter segSEMS.