

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Rektumkarzinom – Retrospektive Aufarbeitung des
operativen und onkologischen Outcomes unter
standardisierten Operationsbedingungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Welskopf, Hannah Laura

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Bachmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Plentz

Tag der Disputation: 24.09.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	7
1.1 Grundlagen des Rektumkarzinoms.....	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Vorsorge und Diagnostik	7
1.1.4 Stadieneinteilung.....	9
1.2 Therapie des Rektumkarzinoms	11
1.2.1 Perioperative Therapie.....	11
1.2.1.1 Neoadjuvante Therapie	11
1.2.1.2 Adjuvante Therapie.....	14
1.2.3 Chirurgische Therapie.....	15
1.2.3.1 Anteriore Rektumresektion: AR mit PME.....	15
1.2.3.2 Tiefe anteriore Rektumresektion: TAR mit TME	15
1.2.3.3 Extralevatorische abdominoperineale Rektumexstirpation: ELAPE mit TME.....	16
1.2.3.4 Totale mesorektale Exzision – TME	16
1.2.3.4.1 Durchführung der TME bei der TAR und ELAPE.....	17
1.2.3.5 Allgemeine onkologische Grundsätze.....	19
1.2.3.6 Operativer Zugang.....	19
1.2.3.7 Stoma.....	20
1.2.3.8 Lymphknotendissektion und Absetzung der Gefäßversorgung	21
1.2.3.9 Rekonstruktionsverfahren bei der Rektumresektion	22
1.2.3.9.1 Stapler zur Rekonstruktion	24
1.2.4 Postoperative Komplikationen	26
1.2.4.1 Postoperative Wundinfektion.....	27
1.2.4.2 Anastomoseninsuffizienz.....	28

1.2.4.2.1	Definition der Anastomoseninsuffizienz	28
1.2.4.2.2	Zeitlicher Verlauf der Anastomoseninsuffizienz	28
1.2.4.2.3	Outcome nach Anastomoseninsuffizienz	29
1.2.4.2.4	Risikofaktoren einer Anastomoseninsuffizienz	29
1.2.4.2.5	Grad der Anastomoseninsuffizienz	29
1.2.4.2.6	Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz	30
1.2.4.2.7	Prophylaxe der Anastomoseninsuffizienz	31
1.2.4.2.8	Therapie der Anastomoseninsuffizienz	31
1.3	Pathohistologie	32
1.3.1	Pathologische TNM-Klassifikation: pTNM.....	32
1.3.2	Pathohistologisches Grading.....	33
1.3.3	R-Klassifikation	34
1.3.4	Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand.....	34
1.3.5	Qualität des TME-Präparats	34
1.3.6	Tumorregressionsgraduierung	35
1.4	Formulierung der eigenen Fragestellung.....	36
2	Material und Methoden.....	36
2.1	Ethikvotum	36
2.2	Selektion des Patientenkollektivs – Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.3	Standardisierung.....	37
2.4	Datenerhebung	38
2.4.1	Patientenmerkmale	40
2.4.2	Tumorcharakteristika	40
2.4.3	Operative Therapie	40
2.4.4	Postoperativer Verlauf und Komplikationen	41
2.4.5	Pathohistologischer Befund	41
2.5	Statistische Auswertung	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Patientenkollektiv.....	43
3.2	Charakteristika des Patientenkollektivs	44

3.3	Tumorcharakteristika	45
3.3.1	Lokalisation des Rektumkarzinoms	46
3.3.2	TNM-Klassifikation	46
3.3.3	Metastasierung.....	47
3.3.4	Grading.....	49
3.3.5	Primärtumor oder Rezidiv	49
3.3.6	Stadieneinteilung UICC.....	50
3.3.7	CEA	50
3.3.8	Präoperative Bildgebung: MRT	50
3.4	Systemtherapie des Rektumkarzinoms	51
3.4.1	Neoadjuvante Therapie.....	51
3.4.1.1	Neoadjuvante Therapie und Art der Therapie	51
3.4.1.2	Bestrahlungsmodus.....	52
3.4.1.3	Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Therapie und Operation	53
3.4.1.3.1	Zeitintervall bei Radiochemotherapie	53
3.4.1.3.2	Zeitintervall bei Kurzzeitbestrahlung	53
3.4.2	Adjuvante Therapie.....	54
3.4.3	Onkologisches Outcome.....	54
3.4.3.1	Lokalrezidiv und Fernmetastasierung	54
3.4.3.2	Rezidiv- und metastasenfreies Überleben	55
3.5	Operative Therapie des Rektumkarzinoms	56
3.5.1	Art des Rektumeingriffs.....	56
3.5.2	Chirurgischer Zugangsweg.....	57
3.5.3	Anastomose	58
3.5.4	Klammernahtgeräte	59
3.5.4.1	Anzahl der Klammernahtmagazine	61
3.5.6	Stoma	63
3.5.6.1	Anlage eines protektiven Stomas.....	63
3.5.6.2	Rückverlagerung des Stomas	64
3.6	Postoperative Komplikationen.....	64
3.6.1	Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation ..	64
3.6.2	Postoperative Wundinfektion	66
3.6.3	Komplikationen der Anastomose.....	68

3.6.3.1	Komplikationsrate und Art der Insuffizienz	68
3.6.3.2	Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz.....	69
3.6.3.4	Merkmale der Patienten und Karzinome mit Anastomosen- assoziierten Komplikationen	71
3.6.3.4.1	Charakteristika der Patienten und Karzinome mit Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv	71
3.6.3.4.2	Charakteristika der Patienten und Karzinome mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv	73
3.6.3.6	Merkmale der Eingriffe mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen	74
3.6.3.6.1	Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv	74
3.6.3.6.2	Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv	76
3.6.3.7	Therapie der Insuffizienz	78
3.6.3.7.1	Operative Therapie	78
3.6.3.7.2	Endoluminale Vakuumtherapie und Drainage	79
3.6.3.7.3	Grad der Insuffizienz.....	80
3.6.3.7.4	Therapie und Grad der Insuffizienz im Studienkollektiv	80
3.6.3.9	Outcome nach Insuffizienz.....	81
3.6.3.9.1	Darmkontinuität.....	81
3.6.3.9.2	Rückverlagerung sekundärer protektiver Stomata	81
3.7	Pathohistologische Ergebnisse	82
3.7.1	pTNM-Klassifikation	83
3.7.1.1	ypT- und pT-Klassifikation.....	83
3.7.1.2	ypN- und pN-Klassifikation	84
3.7.1.3	pTNM: M, L, V, Pn	84
3.7.1.4	Klinisches und pathologisches T- und N-Stadium nach Neoadjuvanz.....	85
3.7.2	Resektionsstatus R	86
3.7.3	Abstand zum aboralen Resektionsrand	87
3.7.4	Qualität der TME anhand des Mercury-Grades.....	88
3.7.4.1	Qualität der TME und Lokalrezidiv	88
3.7.5	Zirkumferentieller Resektionsrand - CRM	89

3.7.5.1	Zirkumferentieller Resektionsrand, Lokalrezidiv und Metastasierung	89
3.7.5.2	MR-basierter und pathologischer zirkumferentieller Resektionsrand.....	91
3.7.6	Tumorregressionsgraduierung nach Dworak	92
3.8	Postoperativer Verlauf	92
3.8.1	Dauer des stationären Aufenthaltes	93
3.8.2	Stationäre Wiederaufnahme	93
3.8.3	CRP – C-reaktives Protein.....	94
4	Diskussion	98
4.1	Patientenmerkmale.....	98
4.2	Operativer Eingriff und protektives Stoma	98
4.3	Qualitätsindikatoren des onkologischen und operativen Outcomes ...	99
4.3.1	Perioperative Therapie.....	100
4.3.1.1	Neoadjuvante Therapie	100
4.3.1.2	Adjuvante Therapie.....	103
4.3.2	Befundbericht	104
4.3.3	Abstand zur mesorektalen Faszie	104
4.3.4	Zirkumferentieller Resektionsrand.....	106
4.3.5	TME Qualität	107
4.3.6	Postoperative Wundinfektion	108
4.3.7	Anastomoseninsuffizienz	109
4.3.7.1	Grad der Insuffizienz	110
4.3.7.2	Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz.....	110
4.3.7.3	Lokalisation der Insuffizienz	112
4.3.7.4	Protektives Stoma und Insuffizienz.....	114
4.3.7.5	Rückverlagerungsrate Stoma.....	115
4.3.7.6	Stapler und Insuffizienz	116
4.3.7.6.1	Anzahl der Magazine	117
4.3.7.7	Risikofaktoren	118
4.3.7.8	Therapie der Insuffizienz	119
4.3.7.9	Postoperativer Verlauf bei Insuffizienz.....	120
4.3.7.9.1	Insuffizienz und Verweildauer.....	120

4.3.7.9.2 C-reaktives Protein bei Insuffizienz	120
4.3.8 Ansprechen der Therapie	121
4.3.8.1 Downstaging, pathologische Komplettremission	121
4.3.8.2 Tumorregressiongrad	123
4.3.8.3 Krankheitsfreies Überleben und Lokalrezidivrate	124
4.4 Methodische Aspekte, Limitationen	125
4.5 Schlussfolgerung	126
5 Zusammenfassung	127
6 Literaturverzeichnis	127
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	148
8 Veröffentlichungen	148
9 Danksagung.....	150

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mesorektum und TME im transversaler (A) und sagittaler Ansicht (B)	17
Abbildung 2: Rekonstruktionsverfahren bei ELAPE und TME mit VY-Lappenplastik.....	18
Abbildung 3: Rekonstruktionsverfahren: a End-zu-End-Anastomose (EEA), b Seit-zu-End-Anastomose (SEA); (coloanal anastomosis – CAA).....	24
Abbildung 4: Kolorektale Stapleranastomose, EEA	25
Abbildung 5: Ein- und Ausschlusskriterien Gesamtkollektiv	43
Abbildung 6: Ein- und Ausschlusskriterien Studienkollektiv.....	44
Abbildung 7: Kreisdiagramm Lokalisation Rektumkarzinom und T-Kategorie ..	46
Abbildung 8: Kreisdiagramm Grading und UICC-Stadium.....	49
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Rezidiv- und metastasenfreies Überleben im Gesamt- und Studienkollektiv	56
Abbildung 10: Balkendiagramm Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation	65
Abbildung 11: Balkendiagramm pT- und ypT-Klassifikation im Gesamtkollektiv	83
Abbildung 12: Balkendiagramm pN- und ypN-Klassifikation im Gesamtkollektiv	84
Abbildung 13: Balkendiagramm Qualität der TME anhand der Mercury-Graduierung.....	88
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve CRM-Status und rezidiv- und metastasenfreies Überleben im Gesamtkollektiv	90
Abbildung 15: Balkendiagramm pCRM-Status der mrCRM negativ bewerteten Fälle	91
Abbildung 16: Liniendiagramm CRP-Verlauf im Gesamtkollektiv.....	94
Abbildung 17: Liniendiagramm CRP-Verlauf im Studienkollektiv	95
Abbildung 18: Liniendiagramm CRP-Verlauf mit und ohne Komplikation der Anastomose im Gesamtkollektiv.....	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (Wittekind, 2017).....	10
Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms (UICC, 2010)	10
Tabelle 3: Klassifikation der Komplikation nach Clavien-Dindo.....	26
Tabelle 4: Grad der Anastomoseninsuffizienz.....	30
Tabelle 5: pTNM-Klassifikation	33
Tabelle 6: Grading, Definition des Differenzierungsgrades	33
Tabelle 7: Definition der R-Klassifikation	34
Tabelle 8: Mercury-Klassifikation	34
Tabelle 9: Dworak Regressionsgrad.....	35
Tabelle 10: Datenerhebung.....	39
Tabelle 11: ECOG Performance Status.....	40
Tabelle 12: Charakteristika der Patienten, demographische Daten	44
Tabelle 13: Tumorcharakteristika - Lokalisation und cTNM	45
Tabelle 14: Tumorcharakteristika - Metastasierung	47
Tabelle 15: Tumorcharakteristika - Grading, Primär-/Rezidivtumor, UICC- Stadium, CEA und MRT-Kriterien	48
Tabelle 16: Neoadjuvante Therapie.....	51
Tabelle 17: Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Therapie und Operation.....	53
Tabelle 18: Adjuvante Therapie	54
Tabelle 19: Onkologisches Outcome: Lokalrezidiv, Fernmetastasen.....	54
Tabelle 20: Operative Therapie des Rektumkarzinoms	56
Tabelle 21: Kreuztabelle Rektumeingriff und Lokalisation des Rektumkarzinoms	57
Tabelle 22: Anastomose.....	58
Tabelle 23: Anastomosentechnik.....	59
Tabelle 24: Stapler	60
Tabelle 25: Anzahl der Klammernahtmagazine	61
Tabelle 26: Protektives Stoma	63
Tabelle 27: Postoperative Komplikationen	64
Tabelle 28: Postoperative Wundinfektion (SSI).....	66
Tabelle 29: Komplikationen der Anastomose	68

Tabelle 30: Charakterisierung der Patienten und der Rektumkarzinome mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen im Gesamtkollektiv.....	71
Tabelle 31: Kreuztabelle - Charakteristika der Eingriffe und Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv.....	74
Tabelle 32: Kreuztabelle - Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv	76
Tabelle 33: Therapie der Insuffizienz.....	78
Tabelle 34: Therapieerfolg bei Insuffizienz.....	81
Tabelle 35: pTNM-Klassifikation	82
Tabelle 36: Kreuztabelle klinische und pathologische T- und N-Klassifikation nach Neoadjuvanz.....	85
Tabelle 37: Pathohistologischer Befund	86
Tabelle 38: Postoperativer Verlauf: Aufenthaltsdauer, stationäre Wiederaufnahme	92
Tabelle 39: Postoperativer CRP-Verlauf.....	94
Tabelle 40: Postoperativer CRP-Verlauf und Komplikation der Anastomose im Gesamtkollektiv	96

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AI	Anastomoseninsuffizienz
AR	Anteriore Rektumresektion
BMI	Body-Mass-Index
BSI	Blindschenkelinsuffizienz
bzw.	beziehungsweise
c	klinisch (Präfix bei TNM-Klassifikation)
ca.	circa
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
cm	Zentimeter
CRM	circumferential resection margin, zirkumferentieller Resektionsrand
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CJP	Colon-J-Pouch
d.h.	das heißt
DR	Descendorektostomie
EEA	End-zu-End-Anastomose
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELAPE	Extralevatorische abdominoperineale Rektumexstirpation
EMVI	extramural vascular infiltration, extramurale Gefäßinfiltration
etc.	et cetera
G	Grading
Gy	Gray
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICG	Indocyaningrün
ISREC	International Study Group of Rectal Cancer
HGIEN	hochgradig intraepitheliale Neoplasie
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
L	Lymphgefäßinvasion (bei pTNM)

LK	Lymphknoten
LTME	laparoskopisch-assistierte TME
mm	Millimeter
MCS	Manual Circular Stapler, manueller Zirkulärstapler
mr	magnetresonanztomographisch (Präfix bei CRM)
MRFI	mesorectal fascia involvement, Infiltration der mesorektalen Faszie
MRT	Magnetresonanztomographie
M	Mittelwert
M	Metastase (bei TNM-Klassifikation)
N	Nodus (bei TNM-Klassifikation)
Nn.	Nervi
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
p	pathohistologisch (Präfix bei TNM-Klassifikation und CRM)
pCR	pathologic complete response, pathologische Komplettremission
PCS	Powered Circular Stapler, batteriebetriebener Zirkulärstapler
PME	Partielle mesorektale Exzision
Pn	Perineurale Invasion (bei pTNM)
POD	postoperative day, postoperativer Tag
R	Residualtumor (bei R-Klassifikation)
RR	Relatives Risiko
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RTME	Robotik-assistierte TME
RV	Rückverlagerung
s.	siehe
SEA	Seit-zu-End-Anastomose
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
sog.	sogenannt
SSI	surgical site infection, postoperative Wundinfektion
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

T	Primärtumor (bei TNM-Klassifikation)
TAR	Tiefe anteriore Rektumresektion
TCP	Transverse Colopastie
TME	Totale mesorektale Exzision
TNT	Totale neoadjuvante Therapie
TRG	Tumorregressionsgrad/-graduierung
UICC	Union for International Cancer Control
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
V.	Vena
V	Veneninvasion (bei pTNM)
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
y	neoadjuvant vorbehandelt (Präfix bei TNM)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des Rektumkarzinoms

1.1.1 Definition

Die UICC (Union for International Cancer Control) definiert Rektumkarzinome als Tumoren, deren aboraler Rand mit dem starren Rektoskop gemessen 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind. Des Weiteren werden sie entsprechend ihres Abstands von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 bis 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 bis < 12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt (Wittekind, 2017).

1.1.2 Epidemiologie

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten betrifft jede achte Krebserkrankung in Deutschland das Kolon bzw. das Rektum. Das kolorektale Karzinom, wobei die Fälle von Kolon- und Rektumkarzinomen (ICD-10 C18-20) zusammengefasst werden, ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor. Im Jahr 2020 erkrankten daran etwa 24.240 Frauen und 30.530 Männer. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre bei Männern und 75 Jahre bei Frauen. Das Erkrankungsrisiko steigt bis in das hohe Alter an. Bei einem entsprechend hohen mittleren Erkrankungsalter treten mehr als die Hälfte der Erkrankungen jenseits des 70. Lebensjahres auf und nur etwa 10% vor dem 55. Lebensjahr. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei Darmkrebs liegen für Frauen und Männer um 66% (64-68) bzw. 64% (62-67). Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei Frauen um 62% (60-66) und bei Männern um 57% (54-62). Das mittlere Sterbealter liegt bei Frauen bei 80 Jahren und bei Männern bei 76 Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

1.1.3 Vorsorge und Diagnostik

Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ empfiehlt die Vorsorge und Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung ab 50 Jahren, da ab diesem Alter die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen deutlich ansteigt (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023). Es wird die komplette Koloskopie als Standardverfahren empfohlen, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen hat (Pox et al., 2012). Bei unauffälligem Befund soll eine Wiederholung nach 10 Jahren stattfinden. Wenn

eine Koloskopie abgelehnt wird, wird die jährliche Durchführung eines fäkalen okkulten Bluttests (FOBT) empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Diagnostik soll zum einen zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose und zum anderen zur Ausbreitungsdiagnostik, dem Staging des Tumors, durchgeführt werden. Die Diagnostik des Rektumkarzinoms umfasst entsprechend der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019):

- Komplette Koloskopie
- CEA (Carcino-Embryonales Antigen)
- Abdomen Sonographie, Röntgen des Thorax in 2 Ebenen
- Starre Rektoskopie
- MRT-Becken (CT-Becken) mit Angabe zum Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie
- Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor

Vor der Therapie muss eine Koloskopie mit Biopsieentnahme und histologischer Sicherung der Diagnose vorliegen. Es sollte eine komplette Koloskopie durchgeführt werden, da bei 5% der Patienten mit kolorektalem Karzinom synchrone Tumore vorliegen (Barillari et al., 1990). Der CEA-Wert soll laut S3-Leitlinie präoperativ bestimmt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Vor allem in der Nachsorge ist dieser Tumormarker ein Hinweis auf ein Rezidiv, außerdem hat er einen Einfluss auf die Prognose (Thirunavukarasu et al., 2015). Ziel der prätherapeutischen Bildgebung mittels Abdomen Sonographie und Röntgen des Thorax ist die Detektion von Metastasen. Zur Abklärung des Vorliegens von Lebermetastasen soll die Abdomen Sonographie durchgeführt werden, bei welcher die Spezifität 97,6% beträgt (Floriani et al., 2010). Im Falle eines unklaren Befundes oder bei Verdacht auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umliegenden Strukturen soll ein Mehrzeilen-CT des Abdomens und des Beckens (Mainenti et al., 2010) bzw. bei Verdacht auf Lungenmetastasen ein CT des Thorax durchgeführt werden (Mohammed et al., 2011). Die starre Rektoskopie wird zur genauen Bestimmung vom Abstand des distalen Tumorrands zur Linea dentata durchgeführt, was für die weitere Therapieentscheidung von Bedeutung ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die bevorzugte Bildgebung bei der Diagnostik und der Therapieplanung des Rektumkarzinoms ist das Becken-MRT, hiermit können Informationen über das T-Stadium, die MR-morphologische mesorektale

Faszieninvasion (MRFI – mesorectal fascia involvement) und damit zum MR-basierten zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM – circumferential resection margin; mrCRM) und zur extramuralen Gefäßinfiltration (EMVI - extramural vascular invasion) gewonnen werden (Asbach und Taupitz, 2020). Die Sensitivität des Becken-MRTs beträgt 95% (Purkayastha et al., 2007). Ein Abstand des Tumors zur mesorektalen Hüllfaszie von 1 mm oder weniger im MRT wird als positiver MR-basierter zirkumferentieller Resektionsrand (mrCRM+) und ein Abstand von mehr als 1 mm wird als mrCRM-negativ (mrCRM-) bezeichnet (Asbach und Taupitz, 2020). Die OCUM-Studie konnte zeigen, dass ein mrCRM- in 98,3% der Fälle den CRM im pathohistologischen Präparat (pCRM) korrekt vorhersagte und dass die Risikoklassifikation von Patienten mit Rektumkarzinom hierdurch zuverlässig sei und als Selektionskriterium für die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) in Betracht gezogen werden könne (Ruppert et al., 2018). EMVI ist durch eine Tumorinvasion in mesorektale Gefäße außerhalb der Muscularis propria gekennzeichnet und stellt ein wichtiges Kriterium für die individuelle Prognoseabschätzung dar, da EMVI-positive Patienten deutlich häufiger Lokalrezidive und Metastasen entwickeln (Asbach und Taupitz, 2020).

1.1.4 Stadieneinteilung

Die Klassifikation des Rektumkarzinoms erfolgt anhand der TNM-Kriterien zur Klassifikation maligner Tumoren, die UICC fasst diese Kriterien in Stadien zusammen (Wittekind, 2017). Anhand der Kriterien lassen sich die Karzinome nach Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T = Tumor), nach Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N = Nodus) und nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M = Metastase) einteilen.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (Wittekind, 2017)

TNM	Ausdehnung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa (intraperitoneale Anteile), Infiltration des perirektalen Fettgewebes (sekundär retroperitoneale Anteile)
T4	Infiltration anderer Organe oder des Peritoneums
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	Infiltration anderer Organe/Strukturen
NX	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	1–3 regionäre LK
N1a	1 LK befallen
N1b	2-3 LK befallen
N1c	Tumorabsiedlungen (z.B. Satellitenmetastasen) in der Subserosa oder im perirektalen Fettgewebe ohne regionäre LK
N2a	4–6 regionäre LK
N2b	≥7 regionäre LK
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen
M1b	Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen
M1c	Fernmetastasen im Peritoneum, mit oder ohne Befall anderer Organe

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms (UICC, 2010)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T3a (< 1 mm)	N0	M0
	T3b (1 - 5 mm)	N0	M0
	T3c (5 – 15 mm)	N0	M0
	T3d (> 15 mm)	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1 – 2	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 – 4	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIC	jedes T	N2 (≥ 4 betroffene LK)	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Im UICC Stadium IV liegen Fernmetastasen vor. Laut S3-Leitlinie beträgt basierend auf den Daten aus dem Klinischen Krebsregister der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg die Häufigkeit von Fernmetastasen bei

Erstdiagnose 18%, welche davon in 12% auf ein Organ beschränkt (M1a) und in 6% in mehr als einem Organ oder im Peritoneum (M1b) auftreten. Fernmetastasen in der Leber finden sich bei 15%, Lungenmetastasen bei 4%, weitere Fernmetastasen finden sich bei 3% im Peritoneum und bei 2% in nicht-regionären Lymphknoten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Eine Bevölkerungsstudie zeigte, dass ca. 25 bis 30% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom Lebermetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung entwickeln (Hackl et al., 2014).

1.2 Therapie des Rektumkarzinoms

Die Therapie des Rektumkarzinoms richtet sich in Abhängigkeit des Stadiums nach kurativen oder palliativen Therapiegrundsätzen. Im Allgemeinen stehen dazu die operative Therapie, die Strahlen- und die Systemtherapie zur Verfügung. Laut S3-Leitlinie sollen alle Patienten mit einem Rektumkarzinom in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Durch eine Vorstellung in der Tumorkonferenz und die interdisziplinäre Festlegung des Therapiekonzepts kann die Rate zirkumferentiell tumorbefallener Resektionsränder verringert (Burton et al., 2006) und das Überleben der Patienten verbessert werden (Munro et al., 2015).

1.2.1 Perioperative Therapie

1.2.1.1 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms umfasst die Strahlentherapie und RCT. Die Empfehlung für eine neoadjuvante Therapie ist vom Tumorstadium abhängig. Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokalrezidiv sollten primär operativ behandelt werden und analog zum Kolonkarzinom adjuvant behandelt werden. Bei einer Risikokonstellation (z.B. T4, mrCRM+, eindeutiger/ausgedehnter LK-Befall) kann eine präoperative Radiotherapie (RT) oder RCT erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Im UICC-Stadium I soll keine präoperative Therapie durchgeführt werden, da die Rate für ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen bei adäquater partieller oder totaler mesorektaler Exzision (PME oder TME) niedrig ist (van Gijn et al., 2011).

In den UICC-Stadien II und III soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante RCT oder Kurzzeit-RT erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Bestrahlung kann als Kurzzeitbestrahlung mit einer Dosis von 5 Gray (Gy) an 5 aufeinander folgenden Tagen (5 x 5 Gy) und somit einer Gesamtdosis von 25 Gy durchgeführt werden. Durch die präoperative Kurzzeitbestrahlung in diesen Stadien wird die Lokalrezidivrate im Vergleich zur alleinigen OP (van Gijn et al., 2011) und im Vergleich zur postoperativen Chemotherapie gesenkt (Sebag-Montefiore et al., 2009) und das Überleben verbessert (Cedermark et al., 1997). Nach der Kurzzeitbestrahlung kann die Operation unmittelbar erfolgen oder es kann ein verlängertes Intervall gewählt werden. In der Stockholm III-Studie konnte gezeigt werden, dass mit einem verlängerten Intervall eine deutlichere Tumorregression einhergeht, mit einer Rate von 11,8% pathologischer Komplettremissionen (pCR – pathological complete response) mit histologisch nicht mehr nachweisbarem Tumor (ypT0) nach 4 bis 8 Wochen im Vergleich zu 1,7% bei sofortiger OP (Pettersson et al., 2015). Außerdem zeigte die Stockholm-III-Studie die höchste Rate an pCR und niedrige postoperative Komplikationsraten nach der Kurzzeitbestrahlung und einem Intervall von 4 bis 8 Wochen bis zur TME (Erlandsson et al., 2017).

Es kann auch eine konventionelle Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy, das heißt (d.h.) insgesamt in 25 bis 28 Fraktionen, in Kombination mit einer Chemotherapie mit einem Intervall von 6 bis 10 Wochen bis zur Operation erfolgen. Die Kombination erhöht die Rate an pCR und verringert die Lokalrezidivrate im Vergleich zur alleinigen RT (Ceelen et al., 2009). Die präoperative Chemotherapie verbessert die Lokalrezidivrate im Vergleich zur postoperativen Chemotherapie (Sauer et al., 2004). Die Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie zeigten durch die neoadjuvante RCT einen signifikanten Vorteil in UICC Stadium II und III in Bezug auf die Lokalrezidivrate und Rate an pCR (Sauer et al., 2012). Seither ist die neoadjuvante RCT als Standard in diesen Stadien etabliert. Die CAO/ARO/AIO-04-Studie konnte bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch das Hinzufügen von Oxaliplatin zur neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zum vorherigen Regime mit

einer alleinigen Fluoruracil-haltigen Chemotherapie, welches auf der CAO/ARO/AIO-94 Studie basierte, zeigen (Rödel et al., 2015). Zudem wurde in einer Metaanalyse von Des Guetz et al. gezeigt, dass Oxaliplatin das Risiko einer Metastasierung reduziert und das krankheitsfreie Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer pCR verbessert. Es kam jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens und zu einer gesteigerten Rate an Grad-3- und Grad-4-Toxizität (Des Guetz et al., 2021).

Die RAPIDO-Studie zeigte, dass durch die totale neoadjuvante Therapie (TNT) und nachfolgend die Operation eine bessere Kontrolle der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom erreicht werden kann, vor allem durch eine geringe Rate an systemischer Metastasierung und eine größere Anzahl an pCR (Bahadoer et al., 2021). TNT meint die Ergänzung der präoperativen RT oder RCT um eine zusätzliche präoperative Systemtherapie. Diese kann nach bzw. vor der RT oder RCT als sogenannte Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie verabreicht werden (Lauscher et al., 2021). Laut den Ergebnissen der RAPIDO-Studie führte sowohl die TNT mit einer 5 x 5 Gy-Bestrahlung gefolgt von einer Konsolidierungstherapie als auch entsprechend den Studienergebnissen der PRODIGE-23-Studie, in welcher eine Induktionstherapie gefolgt von einer RCT durchgeführt wurde, zu einer signifikanten Verbesserung der pCR und des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen präoperativen RCT (Conroy et al., 2021). Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die TNT als präferierte neue Therapieoption bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom gelten (AIO ACO ARO, 2020). In der prospektiv-randomisierten Phase-II-Studie CAO/ARO/AIO-12 wurden die Induktions- und Konsolidierungstherapie verglichen, wobei sich in einer ersten Betrachtung 17% pCR nach der Induktionstherapie und 25% nach Konsolidierungstherapie fanden (Fokas et al., 2019). Auch im Follow-up konnte eine höhere Rate an pCR bestätigt werden, daher wird die Konsolidierungstherapie als die bevorzugte TNT-Sequenz bei gewünschtem Organerhalt vorgeschlagen (Fokas et al., 2022). In der prospektiven Phase-II-Studie PRODIGE-23 konnte zwar keine Auswirkung auf das krankheitsfreie Überleben durch die Wahl der TNT-Sequenz gezeigt werden, jedoch schien die Sequenz mit RCT vor der

systemischen Chemotherapie in mehr Organerhalt als in der Sequenz mit RCT nach der systemischen Chemotherapie zu resultieren (Conroy et al., 2021).

Zum Vergleich der beiden TNT-Konzepte Kurzzeit-RT versus RCT gefolgt von konsolidierender Chemotherapie wird die multizentrische prospektiv-randomisierte ACO/ARO/AIO-18.1-Rektumstudie der German Rectal Cancer Study Group durchgeführt (German Rectal Cancer Study Group).

1.2.1.2 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie wird ebenfalls abhängig vom Tumorstadium geplant.

Im UICC Stadium I und nach R0-Resektion soll keine adjuvante Therapie erfolgen, da wie schon bei der neoadjuvanten Therapie erwähnt in diesem Stadium das Risiko für ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen niedrig ist (van Gijn et al., 2011). Entsprechend der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie soll beim Vorliegen von Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv nach primärer Operation eine adjuvante RCT durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Als Risikofaktoren gelten die R1-Resektion, ein intraoperativer Tumoreinriss, ein pCRM+, eine unzureichende TME-Qualität (Grad 3), pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum oder pT3 im unteren Rektumdrittel. Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom konnte durch die postoperative RCT das Lokalrezidivrisiko und das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs signifikant reduziert werden (Gastrointestinal Tumor Study Group, 1985). Die adjuvante Therapie sollte nicht später als 8 Wochen nach der Operation starten, denn ein längeres Verzögern führt zu einem geringeren Gesamtüberleben (Des Guetz et al., 2010) und einer verringerten 5-Jahres-Überlebensrate (Day et al., 2014). Seit der Einführung der neoadjuvanten RT und RCT und der qualitätsgesicherten TME-Chirurgie muss der Stellenwert der adjuvanten RCT bei Patienten in UICC-Stadium II und III hinterfragt werden und eine generelle Empfehlung kann nicht für alle Patienten erfolgen (Rödel und Sauer, 2004).

1.2.3 Chirurgische Therapie

Die kurative operative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert die Resektion des Primärtumors im Gesunden, die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebietes (Heald et al., 1982). Die operative Therapie ist abhängig von der Tumorlokalisation, der Infiltrationstiefe und der Sphinkterfunktion: Bei Rektumkarzinomen des oberen Rektumdrittels wird die anteriore Rektumresektion (AR) mit partieller mesorektaler Exzision (PME), bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels wird die tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME) und bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen mit Sphinkterinfiltration die extralevatorische abdominoperineale Rektumexstirpation (ELAPE) mit TME gewählt.

1.2.3.1 Anteriore Rektumresektion: AR mit PME

Bei Rektumkarzinomen des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes gemessen in vivo mit PME ohne proximalwärtiges Ausdünnen, sog. Coning. Das bedeutet, dass ein Teil des distalen Mesorektums erhalten bleibt. Die PME ist hierbei ausreichend, da sie mit niedrigen Lokalrezidivraten assoziiert ist (Leong, 2000). Der Sicherheitsabstand wird gewählt, da bei T3- und T4-Karzinomen des oberen Rektumdrittels in bis zu 4 cm Abstand vom makroskopischen Tumorrand mesorektale Lymphknotenmetastasen und Satelliten auftreten können (Hida et al., 1997).

1.2.3.2 Tiefe anteriore Rektumresektion: TAR mit TME

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt die TAR mit TME bis zum Beckenboden. Die TME wird im nächsten Abschnitt ausführlich erläutert (s. 1.2.2.4 „Totale mesorektale Exzision – TME“). Es soll ein Sicherheitsabstand des Tumors von 1-2 cm vom distalen Resektionsrand gewählt werden (Pollett und Nicholls, 1983, Vernava et al., 1992, Shirouzu et al., 1995). Nach neoadjuvanter RT ist auch ein aboraler Abstand von <1 cm akzeptabel, wenn im intraoperativen Schnellschnitt der aborale Resektionsrand tumorfrei ist (Rutkowski et al., 2008).

1.2.3.3 Extralevatorische abdominoperineale Rektumexstirpation: ELAPE mit TME

Bei tiefliegenden Tumoren mit Infiltration des Analkanals oder der Sphinkteren, die nicht sphinktererhaltend operiert werden können oder kein ausreichender distaler Sicherheitsabstand je nach neoadjuvanter Therapie von minimal 0,5 cm eingehalten werden kann, soll eine ELAPE mit TME erfolgen, da hierbei die Rate an positiven CRM und intraoperativen Perforationen geringer ist als bei der konventionellen abdominoperinealen Exstirpation (West et al., 2010, Stelzner et al., 2011). Dabei wird ein endständiges Kolostoma, in der Regel ein Descendostoma, angelegt.

1.2.3.4 Totale mesorektale Exzision – TME

In den 1980er Jahren publizierte Heald eine neue chirurgische Technik und führte die komplette Resektion des Mesorektums ein (Heald et al., 1982, Heald, 1988), welche darauf basierend fortlaufend als Vorgehensweise beim Rektumkarzinom im mittleren und unteren Drittel modifiziert und standardisiert wurde und nun im multimodalen Behandlungskonzept des mittleren und unteren Rektumkarzinoms eine zentrale Rolle einnimmt und als das Standardverfahren der operativen Therapie gilt. Das Mesorektum umfasst das Fett- und Bindegewebe mit Blut- und Lymphgefäßen und Lymphknoten, das das Rektum umgibt und wird von einer mesorektalen Hüllfaszie, der Fascia pelvis visceralis, umgeben (Stelzner et al., 2006). Das Mesorektum ist gegen das Becken durch eine embryonale Bindegewebsschicht abgegrenzt, welche dorsal in Form der Waldeyerschen Faszie und ventral in Form der Denonvilliers'schen Faszie vorliegt (Heald, 1988). Bei der TME wird das Mesorektum komplett bis zum Beckenboden exzidiert, bei der PME bei Rektumkarzinomen des oberen Rektumdrittels wird das Mesorektum mit einem Abstand von 5 cm zum unteren Tumorrand, in situ gemessen, abgesetzt. Hierbei ist auf eine horizontale Dissektionsebene zu achten und ein Coning zu vermeiden. Bei der TME wird das Mesorektum unter direkter Sicht innerhalb der Hüllfaszien des Rektums, der sog. „holy plane“ laut Heald, unter Schonung der autonomen Nervenstrukturen exzidiert (Heald, 1988). So werden sich im Mesorektum befindliche Tumormanifestationen nicht freigelegt und die Verschleppung von Tumorzellen bei der Operation ist deutlich vermindert, was sich in geringeren Lokalrezidivraten zeigt (Quirke et al., 2009).

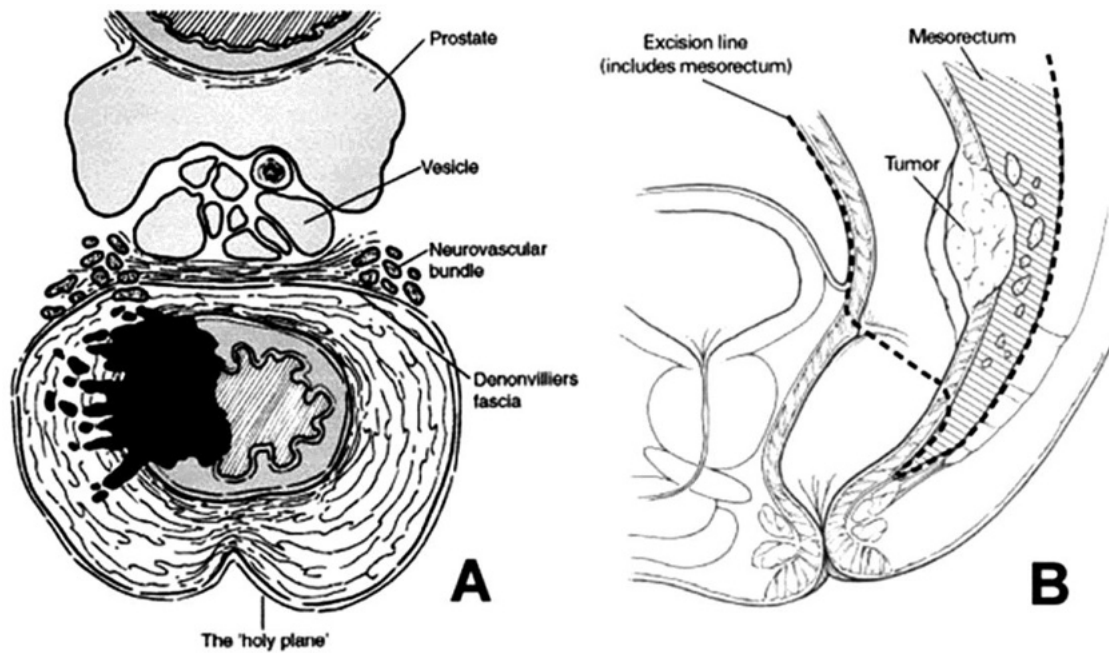


Abbildung 1: Mesorektum und TME im transversaler (A) und sagittaler Ansicht (B)

Aus Mery, C.M. und Bleday, R., *Principles of Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer*, 2005, *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 16, 117-127, <https://doi.org/10.1053/j.scrs.2005.09.003>, mit Genehmigung von Elsevier

1.2.3.4.1 Durchführung der TME bei der TAR und ELAPE

Bei der TAR erfolgt nach Mobilisation des Colon descendens und des Sigmas, der Lokalisation und der Darstellung des linken Ureters, der Mobilisation der linken Flexur, der Gefäßdissektion (s. 1.2.2.8 „Lymphknotendissektion und Absetzung der Gefäßversorgung“) die Präparation im kleinen Becken. Hier muss sich die Präparation streng der Anatomie entsprechend an den Grenzlamellen orientieren. Wie bereits unter 1.2.2.4 beschrieben, handelt es sich bei der hinteren Grenzlamelle um die Waldeyer-Faszie, die Fascia pelvis visceralis, und bei der vorderen Grenzlamelle des Mesorekts um die Denonvilliers-Faszie. Die Absetzung des Rektums erfolgt unterhalb des Mesorekts, in Höhe der Levatoreschenkel bzw. knapp oberhalb derselben. Die Absetzung erfolgt mithilfe eines Klammernahtgeräts. Die Reanastomosierung wird mit einem zirkulären Klammernahtgerät durchgeführt (s. 1.2.2.9 „Rekonstruktionsverfahren nach Rektumresektionen“) (Homayounfar und Ghadimi, 2015).

Bei der ELAPE handelt es sich um eine TME nach posterior bis zum Steißbein und nach anterior bis an die Denonvilliers'sche Faszie (Hanif et al., 2016).

Die ELAPE gliedert sich in 2 Abschnitte, den abdominalen und den perinealen Part. Es wird üblicherweise mit dem abdominalen Part begonnen. Es wird

zunächst die Mobilisation des Colon descendens und anschließend des Rektums durchgeführt, wobei Letzteres nach den Prinzipien der TME durchgeführt wird. Jedoch wird hierbei bis zur Höhe des sacrococcygealen Übergangs, lateral unterhalb des Plexus hypogastricus inferior, ventral in Höhe der oberen Vagina bei Frauen und unterhalb der Samenbläschen bei Männern und nicht bis zum Beckenboden präpariert (Stelzner et al., 2011, Shihab et al., 2012). Nach Ausleiten eines endständigen Descendostomas ist der abdominelle Part beendet und der Patient wird in Klappmesserposition gebracht. Es erfolgt die Präparation entlang der Oberfläche des M. levator ani bis nahe an dessen Ursprung, die Darstellung der mesorektalen Faszie vom perinealen Zugang aus und nachdem eine Verbindung zur abdominellen Ebene hergestellt ist, wird der M. levator ani ursprungsnah abgetrennt und das Präparat wird mobilisiert und aus dem kleinen Becken hervorluxiert (Stelzner et al., 2011, Shihab et al., 2012).

Der Beckenboden wird in Abhängigkeit der Defektgröße direkt, mit einer Lappenplastik, z.B. mithilfe eines fasziokutanen V-Y-Lappens oder eines vertikalen Rectus-abdominis-Muskel-Haut(VRAM)-Lappens, oder durch die Einlage eines biologischen oder synthetischen Netzes verschlossen (Koshima und Soeda, 1989, Baird et al., 1990, Hainsworth et al., 2012, Stelzner et al., 2011).

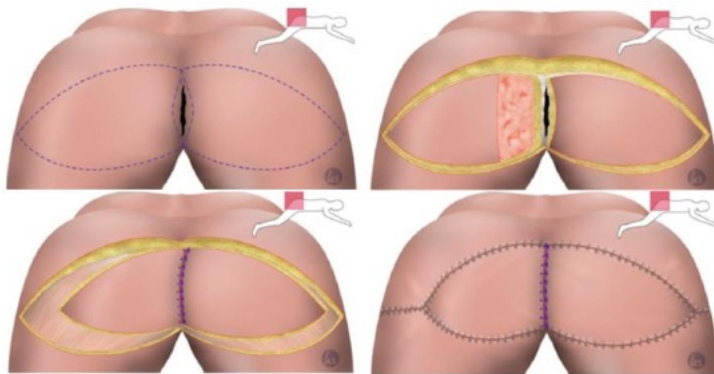


Abbildung 2: Rekonstruktionsverfahren bei ELAPE und TME mit VY-Lappenplastik

Adaptiert aus Thiel, J.T., Welskopf, H.L., Yurttas, C., Farzaliyev, F., Daigeler, A., Bachmann, R. Feasibility of Perineal Defect Reconstruction with Simplified Fasciocutaneous Inferior Gluteal Artery Perforator (IGAP) Flaps after Tumor Resection of the Lower Rectum: Incidence and Outcome in an Interdisciplinary Approach. *Cancers* 2023, 15, 3345. <https://doi.org/10.3390/cancers15133345>

1.2.3.5 Allgemeine onkologische Grundsätze

Die allgemeinen onkologischen Grundsätze für die operative Therapie umfassen laut der S3-Leitlinie folgendes (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019):

Es soll eine Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entnahme und Aufarbeitung von ≥ 12 Lymphknoten durchgeführt werden (siehe 1.2.2.8 „Lymphknotendissektion und Absetzung der Gefäßversorgung“). Es gelten die PME oder TME und die Einhaltung der genannten Sicherheitsabstände als allgemeine onkologische Grundsätze. Bei den Rektumresektionen soll die Schonung der autonomen Beckennerven (Plexus hypogastrici superior et inferior, Nn. hypogastrici) beachtet werden. Durch die Schonung der autonomen Beckennerven im Rahmen der TME wird die operative Morbidität reduziert und Sexual- und Harnblasenstörungen werden erfolgreich minimiert (Havenga et al., 1996). Es soll die En-Bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen als multiviszzerale Resektion zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell dissemination durchgeführt werden (Zirngibl et al., 1990).

1.2.3.6 Operativer Zugang

Als operativer Zugangsweg kann ein offenes oder minimal-invasives Verfahren, d.h. laparoskopisch- bzw. Robotik-assistiert, gewählt werden.

In der MRC CLASICC-Studie konnten keine Unterschiede im Vergleich zwischen konventionellem offenem und laparoskopisch assistiertem Vorgehen in Bezug sowohl auf den Tumor- und Nodalstatus als auch zur Lebensqualität gefunden werden und die Positivitätsrate der Resektionsränder war ähnlich (Guillou et al., 2005). Ebenso zeigte sich im Follow-up nach 3 und 5 Jahren ein ähnliches onkologisches Ergebnis und ein ähnliches Langzeitergebnis in Bezug auf die Lebensqualität, wodurch das laparoskopische Verfahren hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bei Kolon- und Rektumkarzinomen bestätigt werden konnte (Jayne et al., 2007, Jayne et al., 2010). Die COLOR II-Studie zeigte Vorteile des laparoskopischen Vorgehens gegenüber dem offenen durch einen geringeren Blutverlust, einen schnelleren Wiedereintritt der Darmtätigkeit, einen kürzeren Klinikaufenthalt und ebenso gute Ergebnisse bei der Qualität des Resektats. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der CRM bei Tumoren im unteren Rektumdrittel beim laparoskopischen Zugang seltener positiv ist (van der Pas et al., 2013).

Im Vergleich zwischen laparoskopisch- und Robotik-assistiertem Vorgehen werden in der Literatur Vorteile für die beiden Verfahren beschrieben, wobei sich keines als deutlich überlegener Zugangsweg ergibt. In der ROLARR-Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Robotik-assistiertem (RTME) und konventionellem laparoskopischem Vorgehen (LTME) bei Patienten mit Rektumkarzinomen mit kurativ intendierter Resektion in Bezug auf die Konversions- und die Komplikationsrate oder die Lebensqualität nach 6 Monaten gefunden werden, aber sie konnte zeigen, dass die RTME onkologisch sicher ist (Jayne et al., 2017). Aselmann et al. konnten zwar keinen Unterschied bezüglich des CRM zwischen RTME und LTME finden, dafür aber eine bessere Qualität des TME-Präparats und eine geringere Konversionsrate bei der RTME (Aselmann et al., 2018). In der COLRAR-Studie konnte die RTME die TME-Qualität bei Patienten mit Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels im Vergleich zur konventionellen LTME nicht signifikant verbessern (Park et al., 2023). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts ist kürzer und Komplikationen treten seltener bei der RTME im Vergleich zur LTME auf (Bhama et al., 2016). Es kommt zu einer besseren und schnelleren postoperativen Erholung der erektilen Dysfunktion (Park et al., 2014) und Blasenfunktion (Kim et al., 2012) bei der RTME im Vergleich zur LTME. In einer Metaanalyse konnte eine signifikant geringere Konversionsrate, ein geringerer intraoperativer Blutverlust und eine kürzere Krankenhausverweildauer bei der RTME im Vergleich zur LTME festgestellt werden (Zhang et al., 2016).

1.2.3.7 Stoma

Bei der TAR mit TME mit tiefer Anastomose soll ein temporäres Deviationsstoma vorgeschaltet werden (Montedori et al., 2010). Die Anlage und das Vorhandensein eines protektiven Stomas verringert die Rate an symptomatischen Anastomoseninsuffizienzen (AI) (Matthiessen et al., 2007). Als protektives Deviationsstoma kann ein doppeläufiges Ileostoma oder Transversostoma angelegt werden. In einer Metaanalyse von Gavriilidis et al. konnte keine Überlegenheit der Anlage eines protektiven Ileostomas gegenüber einem protektiven Kolostoma gefunden werden (Gavriilidis et al., 2019). In einer Metaanalyse von Yang et al. wurde sich für die Anlage eines protektives Ileostomas ausgesprochen (Yang et al., 2024). Sie fanden zwar keine

signifikanten Unterschiede in Morbidität, Mortalität und Stoma-bedingter Probleme zwischen den beiden Stomaarten (Yang et al., 2024). Es gibt Nachteile zu beiden Arten des Stomas. Es besteht zum einen vor allem die Gefahr eines High-Output-Ileostomas mit Dehydratation und Elektrolytstörungen, zum anderen das Risiko eines Stomaprolapses oder -retraktion bei einem Kolostoma oder das Auftreten von Narbenhernien nach der Kolostoma-Rückverlagerung (Rondelli et al., 2009, Yang et al., 2024).

Die Rückverlagerung (RV) des protektiven Stomas erfolgt in der Regel nach 3 bis 6 Monaten. Es konnte von Danielsen et al. gezeigt werden, dass eine frühe RV des protektiven Ileostomas nach 8 bis 13 Tagen postoperativ möglich und sicher ist (Danielsen et al., 2017). Eine Metaanalyse von Wang et al. fand, dass bei der frühen RV signifikant häufiger Komplikationen als bei der späten RV auftreten (31,7% (52/164) vs. 18,8% (30/160), 95%-Konfidenzintervall (KI): 1,19 – 2,42, $p = 0,004$). Obwohl die frühe RV mit mehr allgemeinen Komplikationen und Wundkomplikationen nach der RV assoziiert ist, treten bei der späten RV mehr Komplikationen vor der RV auf (Wang et al., 2021). In einer randomisierten kontrollierten Studie von Bausys et al. war die postoperative 30-Tage-Morbidität deutlich höher in der Gruppe mit früher RV nach 30 Tagen seit der Stoma-Anlage als in der Gruppe mit später RV nach 90 Tagen (27,9% vs. 7,9%; $p = 0,024$) (Bausys et al., 2019). Der Zeitpunkt der RV muss aber auch von der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie abhängig gemacht werden, denn durch die frühe RV mit möglichen Komplikationen könnte es zu einer Verzögerung der adjuvanten Therapie kommen (Zhen et al., 2017).

1.2.3.8 Lymphknotendissektion und Absetzung der Gefäßversorgung

Die Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets erfolgt mit Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest distal des Abgangs der A. colica sinistra. Die abgangsnah Unterbindung der A. mesenterica inferior mit Resektion der A. colica sinistra (sog. high tie) hat keine prognostische Bedeutung (Pezim und Nicholls, 1984) und in den meisten Fällen ist eine spannungsfreie Anastomose auch bei einer low tie-Absetzung (d.h. Erhalt der A.colica sinistra) möglich und könnte zu einer Verbesserung der Perfusion des zuführenden Schenkels der Anastomose im Vergleich zu einer abgangsnahen arteriellen Absetzung führen (Buunen et al., 2009). In einer Metaanalyse von Zeng und Su war das Risiko für

eine AI signifikant höher bei der high tie- im Gegensatz zur low tie-Resektion (9,8% vs. 7,0%, Odds Ratio (OR) = 1,33; 95%-KI: 1,10 – 1,62; $p = 0,004$), ebenso war die Morbidität bei abgangsnaher Absetzung signifikant erhöht (OR = 1,39; 95%-KI: 1,05 – 1,68; $p = 0,05$), jedoch unterschied sich die postoperative Mortalität, die Anzahl an resezierten Lymphknoten, die Rezidivrate, das 5-Jahres-Überleben nicht signifikant zwischen den Gruppen (Zeng und Su, 2018). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Metaanalyse von Yang et al., in welcher die low tie-Absetzung mit einer signifikant geringeren Rate an AI (OR = 1,23, 95%-KI: 1,02 – 1,48, $p = 0,03$) assoziiert wird, aber in Bezug auf postoperative Sexualfunktionsstörungen, Blasenentleerungsstörungen, die Anzahl entfernter Lymphknoten, das 5-Jahres-Gesamtüberlebens und das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen der Resektion oder dem Erhalt der A.colica sinistra gefunden werden konnte (Yang et al., 2019).

Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, das die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen (pN0) verlässlich macht und andererseits zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht (Wittekind, 2017). Laut S3-Leitlinie sollen 12 und mehr Lymphknoten entfernt und untersucht werden, da gezeigt werden konnte, dass die Prognose mit der Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten korreliert (Prandi et al., 2002). Im Vergleich zwischen TME und zusätzlicher lateraler Lymphknotendissektion (D3-Dissektion) konnte kein Vorteil der D3-Dissektion gegenüber der TME festgestellt werden (Havenga et al., 1996). Eine TME von hoher Qualität führt zu einer geringeren Rate von Lokalrezidiven als eine TME mit zusätzlicher D3-Lymphknotendissektion. Lymphknotenmetastasen außerhalb der mesorektalen Faszie gelten als Fernmetastasen und die Prognose entspricht derer beim Vorliegen von Fernmetastasen. Daher ist der prognostische Vorteil dieser radikalen Vorgehensweise fragwürdig (Ueno et al., 2005).

1.2.3.9 Rekonstruktionsverfahren bei der Rektumresektion

Bei der AR und TAR wird zum Erhalt der Kontinenz die Anastomosierung angestrebt. Als Möglichkeiten nach TME mit sphinkternaher Anastomose stehen folgende Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung:

- Die gerade coloanale Anastomose: Anastomosierung in End-zu-End-Technik (End-zu-End-Anastomose, EEA), bei der das Ende des Colon descendens direkt mit dem Analkanal vernäht wird (Parks, 1972)
- Der Colon-J-Pouch (CJP): Das Colon descendens wird J-förmig angelegt und mit dem Klammernahtgerät wird ein ca. 5 cm langer Colon-J-Pouch konstruiert (Parc et al., 1986).
- Die transverse Coloplastie (TCP): Proximal des abgesetzten Kolonendes wird eine längsverlaufende Kolotomie angelegt, welche anschließend quer verschlossen wird, und die Wiederherstellung der Darmkontinuität erfolgt durch eine EEA (Z'Graggen et al., 1999).
- Die Seit-zu-End-Anastomose (SEA): Hierbei wird ein blinder Schenkel konstruiert, der üblicherweise mittels Linearstapler verschlossen wird, und ungefähr 4 bis 5 cm von der Anastomose entfernt lokalisiert ist (Baker, 1950).

Zur Rekonstruktion nach TAR mit TME sollen der geraden coloanal Anastomose die anderen Verfahren (CJP, TCP, SEA) wegen der besseren funktionellen Ergebnisse hinsichtlich Stuhlfrequenz, Kontinenz und Lebensqualität in der Regel vorgezogen werden, wenn es anatomisch möglich ist (Brown et al., 2008). In einer prospektiv-randomisierten Studie konnten Parc et al. beim Vergleich von CJP und SEA bezüglich der Komplikationsraten, der Lebensqualität, der gastrointestinalen Funktion, d.h. Stuhlentleerung und Kontinenzleistung, und der postoperativen Sexualfunktion keinen Unterschied zwischen CJP und SEA nach TAR finden, somit können beide Reservoirs als gleichwertig angesehen werden. Die Autoren schlagen die SEA als zu bevorzugende Rekonstruktionsform vor, da sie technisch einfacher zu konstruieren ist (Parc et al., 2019).

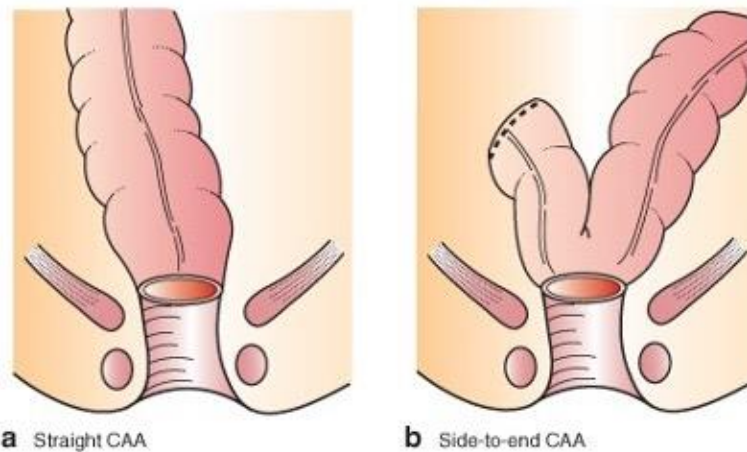


Abbildung 3: Rekonstruktionsverfahren: a End-zu-End-Anastomose (EEA), b Seit-zu-End-Anastomose (SEA); (coloanal anastomosis – CAA)

Adaptiert aus Hüttner, F. J., Tenckhoff, S., Jensen, K., Uhlmann, L., Kulu, Y., Büchler, M. W., Diener, M. K., Ulrich, A., *Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer*, *British Journal of Surgery*, 2015, S. 735 - 745, <https://doi.org/10.1002/bjs.9782>, mit Genehmigung von Oxford University Press

1.2.3.9.1 Stapler zur Rekonstruktion

Die Anastomose wird mithilfe eines Zirkulärstaplers angefertigt, es kann sowohl eine SEA als auch eine EEA hergestellt werden. Das Rektum wird in Höhe des Beckenbodens mit einem Linearstapler verschlossen und abgesetzt. Die Gegendruckplatte des Zirkulärstaplers wird mittels Tabaksbeutelnaht in den proximalen Kolonabschnitt eingebracht. Das Klammernahtgerät wird transanal eingeführt und der Dorn wird in der Mitte durch den mittels Klammernahtreihe verschlossenen Rektumstumpf oder unmittelbar daneben durchstoßen. Nach Konnektion des Dorns vom Kopf des Staplers mit der Gegendruckplatte wird ein Gewebekontakt hergestellt und durch das Auslösen eine zirkuläre Klammernaht hergestellt mit zentralem Ausschneiden von Gewebe und zweier Anastomosenringe (Willis und Schumpelick, 2004, Laukötter und Senninger, 2013). Bei der kolorektalen Anastomosierung in Seit-zu-End-Technik wird der

resultierende blinde Schenkel mit einem linearen Stapler verschlossen (Laukötter und Senninger, 2013).

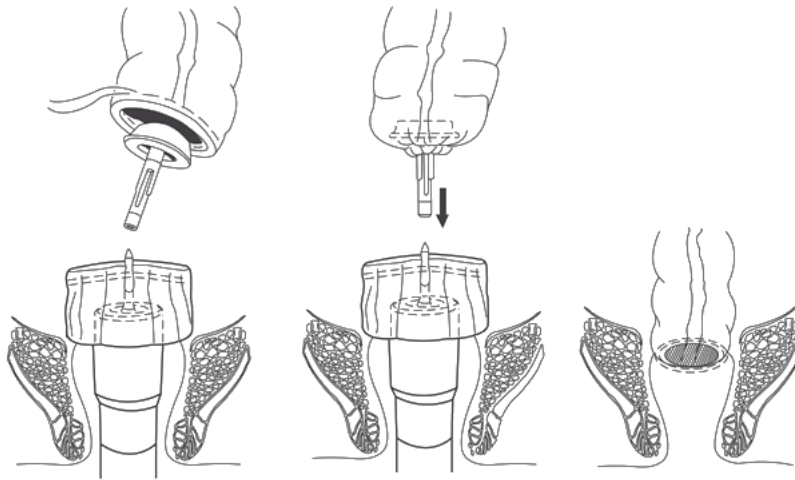


Abbildung 4: Kolorektale Stapleranastomose, EEA

Aus Laukötter, M., Senninger, N. Anastomosentechniken am Gastrointestinaltrakt, *Chirurg*, 2013, 84, 1085–1098, <https://doi.org/10.1007/s00104-012-2392-9>, mit Genehmigung von Springer Nature

Die zirkuläre Klammernaht kann mithilfe eines manuellen Zirkulärstaplers (manual circular stapler – MSC) hergestellt werden. Ein mögliches Problem bei der Verwendung des MCS ist, dass es durch die Kraft, die zum Erstellen der Anastomose notwendig ist, zu ungewollter Bewegung im Bereich der Anastomose kommen kann, welche zu mikrovaskulären Traumata führen könnte und dadurch die Heilung der Anastomose beeinträchtigt werden könnte (Mirnezami et al., 2019). Die Zufriedenheit von Chirurgen und Chirurginnen vor allem mit kleineren Händen und geringerer Griffkraft bei der Anwendung von manuellen Staplern ist gering und kann zu Problemen beim Verwenden des Staplers führen (Kono et al., 2012).

Neben der Verwendung eines manuell betätigten Staplers wurde 2019 die batteriebetriebene, „Powered“, Variante (Echelon Circular™ Powered Stapler) als Weiterentwicklung des Zirkulärstaplers eingeführt. Im ex vivo Modell wird durch die Verwendung des batteriebetriebenen Zirkulärstaplers (powered circular stapler – PCS) die notwendige Kraft zum Herstellen der Anastomose mittels Stapler um 97% im Vergleich zum MCS reduziert, außerdem ist der Druck auf das Gewebe um 33% geringer und es kommt zu weniger Bewegung des Kopfes des Staplers bei der Anastomosierung (Rojatkar et al., 2017). In einer initialen

klinischen Evaluation konnte die Sicherheit und Benutzerfreundlichkeit des PCS gezeigt werden, nach Empfindung der Chirurgeninnen und Chirurgen wurde die Benutzerfreundlichkeit des Staplers und die empfundene Anastomosenqualität im Vergleich zum MCS als überdurchschnittlich eingestuft (Atallah et al., 2020), was in einer prospektiven Kohortenstudie von Herzig et al. bestätigt werden konnte (Herzig et al., 2020). In einer retrospektiven monozentrischen Studie konnten Pla-Martí et al. zeigen, dass eine AI seltener bei der Verwendung des PCS als bei der Verwendung des MCS bei der Erstellung kolorektaler Anastomosen oberhalb 5 cm ab ano auftrat (1,7% bei PCS vs. 11,8% bei MCS) und die postoperative Morbidität entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation bei Verwendung des PCS geringer war (Pla-Martí et al., 2021). Ebenso fanden Sylla et al. im Vergleich zwischen MCS und PCS weniger schwerwiegende postoperative Komplikationen in der PCS-Gruppe, unter anderem eine geringere AI-Rate (Sylla et al., 2022). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Verwendung des PCS bei der Robotik-assistierten TAR signifikant die Rate an positiven Luftproben (s. 1.2.3.2.7 „Prophylaxe der Anastomoseninsuffizienz“) im Vergleich zum MCS reduziert werden konnte ($p = 0,02$, OR = 6,74, 95%-KI: 1,35 – 33,56) (Nanishi et al., 2023).

1.2.4 Postoperative Komplikationen

Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist ein etabliertes Instrument, um postoperative Komplikationen zu erfassen (Clavien et al., 1992, Dindo et al., 2004).

Tabelle 3: Klassifikation der Komplikation nach Clavien-Dindo

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen und radiologischen Therapie (außer Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie)
Grad II	Notwendigkeit anderweitiger pharmakologischer Therapeutika inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
Grad IIIa	Ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs
Grad IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod

1.2.4.1 Postoperative Wundinfektion

Postoperative Infektionen im Operationsbereich (surgical site infections – SSI) sind mit einem Anteil von ca. 24% die häufigsten nosokomialen Infektionen in deutschen Akutkrankenhäusern (Behnke et al., 2013). Die Definition des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen teilt postoperative Wundinfektionen in 3 Kategorien ein (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2017):

1. Postoperative oberflächliche Wundinfektion: Infektion an der Inzisionsstelle, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht
2. Postoperative tiefe Wundinfektion: Infektion an der Inzisionsstelle, die die Faszien- und Muskelschicht einbezieht
3. Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet: die Infektion erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde

Als Maßnahme zur Vermeidung von SSI werden allgemeine präventive Maßnahmen, wie sie durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des RKI empfohlen werden, angewandt. Dazu zählen unter anderem perioperative organisatorische Maßnahmen wie das Tragen von Bereichskleidung und -schuhen, Mund-Nasen-Schutz, Haarschutz, präoperative Hautantiseptik, sterile Abdeckung und Schutzkleidung, die Händehygiene, eine gewebeschonende Operationstechnik und die perioperative Antibiotikaprophylaxe (KRINKO, 2018). Außerdem kann die präoperative Darmentleerung in Kombination mit der oralen Antibiotikagabe die Rate an SSI, Ileus und AI im Vergleich zum Verzicht auf beide Maßnahmen signifikant reduzieren (Kiran et al., 2015). Therapeutische Konzepte zum Management von Wundinfektionen erfolgen stadienabhängig und beziehen lokale Maßnahmen, wie Wundrevision, Débridement, Lavage, Drainage und die systemische Therapie mit ein (Maier et al., 2011). Bei der Gabe von systemischen Antibiotika soll die Anwendung möglichst gezielt erfolgen und ist entsprechend der mikrobiologischen Befundlage anzupassen. Eine offene Wunde alleine stellt keine Indikation zur systemischen Antibiotikatherapie dar, erst bei dem Vorliegen einer Phlegmone und/oder systemischen Entzündungszeichen (d.h. z.B. Fieber,

laborchemisch Leukozytose, Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP)) wird die antibiotische Therapie empfohlen (Swartz, 2004). Die operative Revision bei einer Wundinfektion bietet die Möglichkeit infizierte Sekrete, nekrotisches und infiziertes Gewebe und Fremdmaterial schnell und effektiv zu entfernen. Zur Behandlung von tiefen Wunden mit ausgedehnten Wundtaschen hat sich die Vakuumversiegelung bewährt, wobei durch kontinuierlichen Unterdruck Wundsekret abgeleitet und die Einsprossung von Granulationsgewebe begünstigt wird (Maier et al., 2011).

1.2.4.2 Anastomoseninsuffizienz

1.2.4.2.1 Definition der Anastomoseninsuffizienz

Die 2010 von der International Study Group of Rectal Cancer (ISREC) vorgeschlagene Definition besagt, dass eine Anastomoseninsuffizienz (AI) ein Defekt der Darmwand im Bereich der Anastomose sei, der zu einer Kommunikation zwischen intra- und extraluminalen Kompartimenten führe (Rahbari et al., 2010). Aus anatomischer Sicht kann eine AI bei der SEA von zwei verschiedenen Klammernahmreihen ausgehen: die zirkuläre kolorektale Anastomose oder der Verschluss des blinden Schenkels (Hain et al., 2018).

1.2.4.2.2 Zeitlicher Verlauf der Anastomoseninsuffizienz

Zum Zeitpunkt des Auftretens oder zum zeitlichen Verlauf oder der Persistenz der AI gibt es keine einheitliche Definition. Die Unterscheidung zwischen einer frühen und späten Insuffizienz ist uneindeutig, manche Autoren werten eine Insuffizienz als spät, wenn sie mehr als 30 Tage nach der Operation aufgetreten ist (Borstlap et al., 2017, Yang et al., 2020b). Zur chronischen AI liegt ebenfalls keine eindeutige Definition vor und es steht kein einheitlicher Zeitpunkt fest. In einer großen Querschnittsstudie in den Niederlanden von Borstlap et al. trat die AI bei 67% der Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und bei 33% zu einem späteren Zeitpunkt auf, nach 12 Monaten hatten 48% der Patienten eine chronische AI, die zur Ausbildung eines persistierenden, chronischen Abszesses oder Sinus bei 9,5% der Patienten führte (Borstlap et al., 2017).

1.2.4.2.3 Outcome nach Anastomoseninsuffizienz

Die AI ist eine der gefürchtetsten Komplikationen nach einem kolorektalen Eingriff aufgrund eines Rektumkarzinoms und wird in der Literatur mit einem Auftreten von 4% bis 19,5% angegeben (Lee et al., 2008, Artus et al., 2020). Sie ist assoziiert mit hohen Morbidität- und Mortalitätsraten (Buchs et al., 2008), einer Abnahme der Lebensqualität (Arron et al., 2023) und hohen sozioökonomischen Kosten (Weber et al., 2023). Die AI nach einer potenziell kurativen onkologischen kolorektalen Resektion führt sowohl zu einer erhöhten Lokalrezidivrate als auch zu einem reduzierten Gesamtüberleben, tumorspezifischen Überleben und krankheitsfreien Überleben (Ha et al., 2017, Yang et al., 2020a). Die Komplikation AI endet häufig in der Anlage eines dauerhaften Stomas, in einer schwedischen Studie hatten 65% der Patienten mit einer AI in der Langzeitbeobachtung im Median nach 84 Monaten ein permanentes Stoma (Jutesten et al., 2019). Die chronische AI führt häufig zu Einschränkungen der Lebensqualität durch Vorhandensein eines permanenten Stomas oder durch präsakrale Abszesse, Fisteln und Stenosen (van Koperen et al., 2011, Yang et al., 2020b).

1.2.4.2.4 Risikofaktoren einer Anastomoseninsuffizienz

Eine genaue Voraussage des Risikos für das Auftreten einer AI ist nicht möglich, aber es konnten Risikofaktoren identifiziert werden (McDermott et al., 2015). Zu präoperativen Risikofaktoren gehören männliches Geschlecht, Alter, American Society of Anesthesiologist (ASA) Grad > 2, Rauchen, neoadjuvante RT, Übergewicht, Vorerkrankungen und Immunsuppression. Vom Tumor abhängige Risikofaktoren sind sowohl ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine Größe des Tumors über 3 bis 4 cm als auch eine distale Lokalisation des Tumors. Zu intraoperativen Risikofaktoren zählen bakterielle Kontamination, OP-Dauer über 4 Stunden, Blutverlust (> 100 ml) und Bluttransfusionen.

1.2.4.2.5 Grad der Anastomoseninsuffizienz

Die klinische Schwereinteilung der AI in die Grade A, B und C nach Konsensusdefinition der ISREC wird abhängig von der Notwendigkeit einer Intervention vorgenommen (Rahbari et al., 2010).

Tabelle 4: Grad der Anastomoseninsuffizienz

Grad A	Anastomoseninsuffizienz, die keine aktive therapeutische Intervention erfordert
Grad B	Anastomoseninsuffizienz, die eine aktive therapeutische Intervention, jedoch keine Re-Laparotomie erfordert
Grad C	Anastomoseninsuffizienz, die eine Re-Laparotomie erfordert

1.2.4.2.6 Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz

Die AI kann durch verschiedene Parameter auffallen. Es kann zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands der Patienten, zu einem Anstieg der Entzündungsparameter, zu einer Veränderung der Sekretion über die intraoperativ eingelegten Drainagen und zu auffälligen Befunden in der Bildgebung kommen (Loske et al., 2022). Es können sich allgemeine klinische Zeichen einer Infektion bis hin zur Sepsis, wie Tachypnoe, Hypotonie oder Bewusstseinstörung etc. entsprechend der internationalen Konsensusdefinition Sepsis-3 (Singer et al., 2016) und lokale Zeichen wie abdominelle Schmerzen und Beschwerden beispielsweise in Form eines geblähten Abdomens, Abwehrspannung, geringer Peristaltik bis zu einer Darmparalyse zeigen (Wolff, 2019). Der Wechsel von Drainageflüssigkeiten zu pathologischen Sekreten, wie stuhliges oder putrides Sekret, ist ebenfalls ein Zeichen (Wolff, 2019). Ein Anstieg der Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP, Procalcitonin) ist verdächtig. Die Spezifität vom CRP-Wert zur Diagnose der AI ist zwar niedrig (Pedersen et al., 2012), aber eine anhaltende Erhöhung und ein fehlender Abfall können dem Auftreten einer AI vorausgehen (Welsch et al., 2007, Woeste et al., 2010). Als Bildgebung ermöglicht die CT eine Untersuchung der Anastomosenregion mit gleichzeitiger Darstellung der extraluminalen Umgebung und möglichen Begleiterscheinungen. Es könnten sich beispielsweise freie Luft oder freie Flüssigkeit, eine Abszessbildung oder der Austritt von Kontrastmittel über die Leckage zeigen (DuBrow et al., 1995). In einem systematischen Review von Hirst et al. wurden die CT, der Kontrasteinlauf und die Endoskopie als die häufig verwendete bildgebende Diagnostik beim Verdacht auf eine AI identifiziert (Hirst et al., 2014).

1.2.4.2.7 Prophylaxe der Anastomoseninsuffizienz

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten, um das Auftreten einer AI vorzubeugen. Die Verwendung von Drainagen im kleinen Becken führt bei kolorektalen Anastomosen zu einer geringeren Rate an Insuffizienzen und Interventionen (Rondelli et al., 2014). Wie schon bei der postoperativen Wundinfektion beschrieben, führt die präoperative Darmvorbereitung nicht nur zu einer geringeren Rate an SSI, sondern auch zu weniger AI. Es wird die Kombination einer mechanischen Darmvorbereitung mit einer oralen Antibiotikaprophylaxe in Kombination mit der intravenösen Antibiotikaprophylaxe empfohlen (Kiran et al., 2015, McSorley et al., 2018). Es kann intraoperativ ein Dichtigkeitstest der Anastomose durchgeführt werden, in dem das kleine Becken mit Kochsalzlösung gefüllt und die Anastomose darin eingetaucht und eine perianale Luftinsufflation durchgeführt wird. Beim Auftreten von Luftblasen ist die Luftprobe positiv (Ivanov et al., 2011). Eine Metaanalyse von Wu et al. konnte zwar durch die Durchführung dieses Dichtigkeitstest keine Reduktion der AI-Rate zeigen, aber er wird als notwendig angesehen, da das Risiko einer AI bei einer positiven Luftprobe höher ist (Wu et al., 2016). Zur Beurteilung der Perfusion im Anastomosenbereich kann subjektiv die Farbe der Serosa und Mukosa und die Rückblutung aus der Darmwand nach der Durchtrennung beurteilt werden. Zur objektiven Beurteilung kann die Pulsoxymetrie der Darmwand und die Angiografie mit fluoreszierendem Indocyaningrün (ICG) verwendet werden. Eine niedrige intraoperative lokale Sauerstoffsättigung ($\leq 90\%$) ist mit dem Auftreten einer AI assoziiert (Salusjärvi et al., 2018). Die Objektivierung der Perfusion durch ICG konnte eine Reduktion der AI-Rate zeigen (Li et al., 2021). Wie bereits bei der operativen Therapie des Rektumkarzinoms dargestellt (s. 1.2.2.7 „Stoma“), soll bei der TAR mit TME die Anlage eines protektiven Stomas erfolgen. Dadurch konnte eine Reduktion der Rate an AI und Re-Operationen beobachtet werden (Matthiessen et al., 2007, Tan et al., 2009).

1.2.4.2.8 Therapie der Anastomoseninsuffizienz

Die Therapieoptionen der AI sind abhängig von der Klinik, der Lokalisation der insuffizienten Anastomose und des Schweregrads der AI. Es kann entweder eine konservative, interventionelle oder operative Therapiestrategie oder auch die Kombination dieser gewählt werden. Es gibt kein einheitliches Vorgehen bei der

Therapie, in der Literatur wird das operative Vorgehen mit der Anlage eines protektiven Stomas oder mit der Auflösung der Anastomose und Ausleitung eines endständigen Stomas beschrieben (Wolff, 2019). Als konservatives Vorgehen wird die antibiotische Therapie, als interventionelle Therapie die Drainage, welche perkutan CT-gesteuert oder transanal angelegt wird, und die endoskopisch-endoluminale Vakuumtherapie beschrieben (Thornton et al., 2011, Sirois-Giguère et al., 2013, Blumetti et al., 2014, Chiarello et al., 2022). In einer retrospektiven Studie zur Behandlung der AI konnte ein Erhalt der Anastomose bei 61% der Patienten ein Jahr nach der konservativen, interventionellen und operativen Therapie der AI festgestellt werden (Nassar et al., 2023).

1.3 Pathohistologie

In der postoperativen pathohistologischen Diagnostik sind entsprechend der S3-Leitlinie folgende Angaben durch die Pathologie erforderlich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019):

- Tumortyp nach WHO-Klassifikation
- Tumorinvasionstiefe/Primärtumor (pT-Klassifikation)
- Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Mindestanzahl 12
- Grading
- Abstand von den Resektionsrändern
- R-Klassifikation
- Qualität des TME-Präparats
- Nach neoadjuvanter Therapie das Ausmaß der eingetretenen pathologisch fassbaren Remission in Anlehnung an Dworak

Nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren werden folgende Angaben beschrieben (Wittekind, 2017):

1.3.1 Pathologische TNM-Klassifikation: pTNM

Als allgemeine Definitionen zur anatomischen Ausbreitung werden der Primärtumor (pT), die regionären Lymphknoten (pN) und die Fernmetastasen (pM) beurteilt. Fakultative Deskriptoren beinhalten die Lymphgefäßinvasion (L), die Veneninvasion (V) und die perineurale Invasion (Pn). Das hier relevanteste

Präfix lautet „y“, welches die Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie kennzeichnet (Wittekind, 2017).

Tabelle 5: pTNM-Klassifikation

Allgemeine Definitionen	
pT – Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT0	Kein histologischer Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1–pT4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei der histologischen Untersuchung
pN – Regionäre Lymphknoten	
pNX	Regionäre Lymphknoten können histologisch nicht beurteilt werden
pN0	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
pN1–pN3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei der histologischen Untersuchung
pM – Fernmetastasen	
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
Fakultative Deskriptoren	
L – Lymphgefäßinvasion	
LX	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion
V – Veneninvasion	
VX	Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion
Pn – Perineurale Invasion	
PnX	Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
Pn0	Keine perineurale Invasion
Pn1	Perineurale Invasion

1.3.2 Pathohistologisches Grading

Zur genaueren Information über den Primärtumor wird das pathohistologische Grading, die Beurteilung der Differenzierung des Tumorgewebes, beschrieben (Wittekind, 2017).

Tabelle 6: Grading, Definition des Differenzierungsgrades

G - Differenzierungsgrad	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

1.3.3 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumor nach der Behandlung (Wittekind, 2017).

Tabelle 7: Definition der R-Klassifikation

R - Residualtumor

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

1.3.4 Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand

Der zirkumferentielle Sicherheitsabstand ist negativ, wenn er 1 mm oder mehr beträgt (R0 „wide“), ein positiver CRM liegt vor, wenn der Sicherheitsabstand weniger als 1 mm beträgt (R0 „close/narrow“) oder wenn das Karzinom an den Resektionsrand heranreicht (R1) (Hermanek und Wittekind, 1994, Wittekind et al., 2009). Ein positiver CRM ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen und einem schlechteren Gesamtüberleben (Adam et al., 1994, Nagtegaal et al., 2002, Nagtegaal und Quirke, 2008).

1.3.5 Qualität des TME-Präparats

Die Mercury-Klassifikation, die im Rahmen der M.E.R.C.U.R.Y-Studie (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study) erarbeitet und eingeführt wurde, nimmt eine Graduierung der Qualität der TME in drei Grade vor: 1 (gut), 2 (moderat) und 3 (schlecht) (M.E.R.C.U.R.Y Study Coordinator Daniels, 2002).

Tabelle 8: Mercury-Klassifikation

Grad 1	- Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche - kein Defekt größer als 5 mm - kein Coning
Grad 2	- Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche - mäßiges Coning - Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur)
Grad 3	- Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria

Bei intaktem Mesorektum ist die 5-Jahres-Überlebensrate besser als im Vergleich bei Defekten des Mesorektums (65% bei intaktem Mesorektum vs.

47% bei Defekten des Mesorektums) (Leite et al., 2011). Die Qualität des Rektumresektates hat signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate, denn ein negativer CRM und eine gute TME-Qualität sind mit einer geringen Lokalrezidivrate assoziiert. Nach 3 Jahren betrug die Lokalrezidivrate bei intaktem Mesorektum 4% (3-6%), bei intramesorektalen Einrissen 7% (5-11%) und bei Erreichen der Muscularis propria 13% (8-12%) (Quirke et al., 2009).

1.3.6 Tumorregressionsgraduierung

Um die Prognose und den Effekt der neoadjuvanten Therapie zu beurteilen, sind pathologische Kriterien von Bedeutung.

Es wird die Tumorregressionsgraduierung (TRG) nach Dworak verwendet, wobei das Ausmaß der regressiven Veränderungen nach der neoadjuvanten Behandlung kategorisiert wird (Dworak et al., 1997).

Tabelle 9: Dworak Regressionsgrad

Grad	Beschreibung
0	Keine Regression
1	Dominante Tumormasse mit Fibrose und/oder Vaskulopathie
2	Dominante Fibrose mit wenigen Tumorzellen oder Tumorzellgruppen (leicht zu finden)
3	Sehr wenige (schwer zu findende) Tumorzellen in fibrosiertem Gewebe mit oder ohne azellulärem Muzin
4	Keine Tumorzellen, nur Fibrose (totale Regression/Response)

Eine vollständige Tumorregression (pCR) nach einer neoadjuvanten Therapie ist mit einem besseren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (Martin et al., 2012, Mace et al., 2015). Das krankheitsfreie Überleben ist bei einer pCR signifikant besser als bei einer partiellen Regression (89-100% vs. 55-82%) (Smith et al., 2010). Die Bedeutung einer subtotalen und partiellen Tumorregression ist nicht so eindeutig, denn zum einen kann die partielle Regression als günstiger Prognosefaktor gesehen werden, da sie mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben assoziiert ist (Huebner et al., 2012, Lee et al., 2013), zum anderen wurden schlechtere Ergebnisse bezüglich des krankheitsfreien und metastasenfrem Überlebens sowie des Gesamtüberlebens gefunden (Rödel et al., 2005, Gossens et al., 2007, Swellengrebel et al., 2014).

1.4 Formulierung der eigenen Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Dissertation besteht darin, das onkologische und operative Outcome bei Patienten¹ mit Rektumkarzinomen besser darzulegen. Die Prozessqualität soll abgebildet und die Auswirkung auf die Ergebnisqualität durch die Standardisierung der OP-Technik, welche im Rahmen einer Prozessoptimierung ab Mai 2020 im Universitätsklinikum Tübingen (UKT) eingeführt wurde, erhoben werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen und des Universitätsklinikum Tübingen erhob keine Einwände gegen die vorliegende Studie, das positive Votum liegt unter der Projektnummer 059/2021BO2 vor.

2.2 Selektion des Patientenkollektivs – Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser retrospektiven unizentrischen Studie wurden anhand des ICD-10 Codes „C20 Bösartige Neubildung des Rektums“ und den OPS-Codes „5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhaltung“ und „5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung“ eine konsekutive Patientenreihe, die im Zeitraum von November 2016 bis November 2021 am UKT in der Abteilung Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie behandelt wurde, ausgewählt. Aus dem sich hieraus ergebenden Patientenkollektiv wurde eine Gruppe anhand folgender Einschlusskriterien ausgewählt: es wurden Patienten, die eine elektive onkologische Rektumresektion oder -exstirpation (AR mit PME, TAR mit TME, ELAPE mit TME) aufgrund eines Rektumkarzinoms erhielten, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Notfalleingriffe, sowohl nicht-onkologische Eingriffe als auch onkologische Rektumresektionen bei anderen Tumorentitäten. Aufgrund einer Standardisierung des Eingriffs seit Mai 2020 wurden die Patienten vor der Standardisierung aus der Auswertung ausgeschlossen und die Patienten

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

ab Mai 2020 bis November 2021 eingeschlossen. Dieses Patientenkollektiv wird im Folgenden als Gesamtkollektiv bezeichnet.

Als Untergruppe des Gesamtkollektivs wurde ein Studienkollektiv gebildet. Die Einschlusskriterien hierfür lauteten ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren und als Eingriff eine TAR mit TME und protektivem Stoma. Das Studienkollektiv wurde selektioniert, da das Gesamtkollektiv seit Mai 2020 auch Patientenfälle mit Rektumresektionen, die im Rahmen von umfangreicheren Eingriffen (z.B. Exenteration) bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Rezidiven eines Rektumkarzinoms erfolgten und teilweise ohne die Möglichkeit zur Anlage einer Anastomose durchgeführt wurden. Damit das operative und onkologische Outcome seit der Standardisierung ohne Patientenfälle in Sondersituationen beurteilt werden kann, wurde das Studienkollektiv zur Auswertung herangezogen.

2.3 Standardisierung

Im Rahmen einer Prozessoptimierung wurde in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen eine Standardisierung des operativen Behandlungskonzeptes des Rektumkarzinoms vorgenommen. Die standardisierte TAR mit TME umfasst eine minimal-invasive Resektion, welche entweder laparoskopisch- oder robotisch-assistiert durchgeführt wurde. Nach dem Einbringen der Instrumente beim in Rückenlage positionierten Patienten mit Steinschnittlagerung der Beine erfolgt die Mobilisation der Dünndarmschlingen aus dem kleinen Becken heraus und es wird mit der Präparation im Bereich der Gefäßebene begonnen. Die Präparation wird nervenschonend bis zur A. mesenterica inferior durchgeführt, welche dargestellt und abgesetzt wird. Anschließend wird die Präparation nach kranial fortgeführt und die V. mesenterica inferior dargestellt. Das Mesokolon wird angehoben und es wird auf der Nierenfettkapsel nach kranial und lateral präpariert, das Pankreas wird dargestellt und am Pankreasoberrand in die Bursa omentalis eingegangen. Es folgt die Absetzung der V. mesenterica inferior unter Schonung der Riolan'schen Arkade. Es schließt sich die Darstellung des linksseitigen Ureters am Beckeneingang an. Nun wird die Präparation von lateral begonnen: es wird der gesamte Kolonrahmen mobilisiert und in die Bursa omentalis eingegangen und das Omentum majus vom Colon transversum gelöst. Dann erfolgt die

Präparation im kleinen Becken, es wird in die Heald'sche Schicht eingegangen und bis auf den Beckenboden präpariert. Die Resektion erfolgt als TME. Das Mesorektum wird mit ausreichendem Abstand zum Tumor mittels Linearstapler abgesetzt. Anschließend erfolgt die Resektion von Colon sigmoideum und dem Tumor tragendem Rektum, welches durch eine suprasymphysäre Hautinzision vor die Bauchdecke geborgen wird. Das Stapler-Köpfchen wird entweder als SEA oder EEA eingenäht. Es erfolgt die erneute Reposition nach intraabdominal, das Klammernahtgerät wird rektal eingeführt und die Anastomose wird spannungsfrei, rotationskorrekt und gut durchblutet im kleinen Becken mithilfe des Zirkulärstaplers angelegt. Es erfolgt die klinische Kontrolle der Perfusion und bei den Robotik-assistierten Eingriffen zudem durch die intravenöse Applikation von ICG. Abschließend wird die sorgfältige Spülung des kleinen Beckens, das Einführen einer transrektalen Schiene und das Ausleiten einer Drainage nach rechts lateral durchgeführt. Es wird ein doppelläufiges protektives Ileostoma vorgeschaltet.

2.4 Datenerhebung

Die aus den digitalen Patientenakten des UKT erhobenen Daten wurden mithilfe IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 29 pseudonymisiert dokumentiert und statistisch ausgewertet. Es wurden aus der digitalen Patientenakte des klinikinternen Informationssystems (i.s.h.med[®], SAP[®], Meona) folgende Parameter erhoben:

Tabelle 10: Datenerhebung

Demographische Daten und Charakteristika der Patienten	Geschlecht Alter Körpergröße Körpergewicht BMI ECOG
Tumorcharakteristika Rektumkarzinom	Lokalisation TNM (cT cN cM) cM: hepatische, pulmonale und peritoneale Metastasen Grading UICC-Stadium Primärtumor/Lokalrezidiv CEA MRT: EMVI, mrCRM Neoadjuvante Therapie Bestrahlungsmodus Zeitintervall Vorbehandlung bis Operation Adjuvante Therapie Auftreten von Lokalrezidiv, Fernmetastasierung Metastasen- und Lokalrezidivfreies Überleben
Operativer Eingriff	Zeitpunkt der Operation Chirurgischer Zugang Art des Rektumeingriffs nach OPS-Codes Linearstapler (Absetzung Rektum und Verschluss Blindschenkel) Anzahl der verwendeten Magazine Anastomosierung - Art der Anastomose (EEA, SEA) - Zirkulärstapler (PCS, MCS) Anlage bzw. Vorhandensein eines Stomas - Zeitpunkt der Anlage des Deviationsstomas - RV des Deviationsstomas - Zeitpunkt der RV und Zeitintervall bis RV - Anlage eines Descendostomas/endständigen Stomas
Postoperativer Verlauf	Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation Wundinfektionen (SSI) - Lokalisation der Wundinfektion - Behandlung der Wundinfektion Komplikationen der Anastomose - Art der Insuffizienz - Zeitpunkt der Diagnose der AI, Zeitintervall bis zur Diagnose - Charakteristika der Patienten und Rektumresektionen mit AI - Therapie der AI - Grad der AI - Therapieergebnis: Rate endständige Stomata/Erhalt der Darmkontinuität, RV-Rate sekundärer protektiver Stomata CRP-Verlauf (präoperativ – 7. postoperativer Tag) Dauer des Krankenhausaufenthalts Ungeplante stationäre Wiederaufnahme
Pathohistologischer Befund	(y)pT, N, M, L, V, Pn Resektionsstatus R Abstand zum aboralen Resektionsrand TME-Qualität anhand des Mercury Grades Zirkumferentieller Resektionsrand CRM Dworak Regressionsgrad

2.4.1 Patientenmerkmale

Es wurden demographische Daten und Charakteristika der Patienten wie das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs, das Geschlecht, die Körpergröße, das Körpergewicht, der daraus berechnete BMI und der ECOG Performance Status (Oken et al., 1982) erhoben.

Tabelle 11: ECOG Performance Status

0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tot

2.4.2 Tumorcharakteristika

Zu den Tumorcharakteristika des Rektumkarzinoms wurde dessen Lokalisation, die TNM-Klassifikation, das Vorliegen (synchron) und Auftreten (metachron) von hepatischen, pulmonalen oder peritonealen Fernmetastasen, das UICC-Stadium, das Grading, das Vorliegen eines Primärtumors oder eines Rezidivs, der prätherapeutische CEA-Wert, die MRT-Kriterien EMVI und mrCRM erhoben. Außerdem wurde die neoadjuvante Therapie, der Bestrahlungsmodus, das Zeitintervall zwischen der Vorbehandlung und der Operation, die adjuvante Therapie, die Lokalrezidivrate, das Auftreten von Fernmetastasen und das lokalrezidiv- und metastasenfremde Überleben erhoben.

2.4.3 Operative Therapie

Bezüglich des operativen Eingriffs wurde der Zeitpunkt der OP, der chirurgische Zugang, die Art des Rektumeingriffs anhand des OPS-Codes, der zur Absetzung des Rektums und Kolons und bei der SEA zum Verschluss des Blindschenkels verwendete Linearstapler, die Anzahl der dafür verwendeten Magazine, die Anastomosierung, die Anlage bzw. das Vorhandensein eines Stomas (doppelläufiges/endständiges Stoma) betrachtet. Bei den Fällen mit doppelläufigem protektivem Stoma wurde der Zeitpunkt der Anlage, die RV und die Zeitdauer bis zur RV dokumentiert. Bei denjenigen Fällen ohne

Anastomosierung wurde die Anlage eines endständigen Descendostomas erhoben. Bei Eingriffen mit Anastomosierung wurde die Art der Anastomose (EEA/SEA) und der verwendete Zirkulärstapler differenziert.

2.4.4 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Zum postoperativen Verlauf wurden postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation, Wundinfektionen (SSI), Komplikationen der Anastomose, der CRP-Verlauf von präoperativ bis zum 7. postoperativen Tag, die Dauer des Krankenhausaufenthalts ab dem OP-Tag und die ungeplante stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen erhoben.

Die Wundinfektion wurde durch die Differenzierung der Lokalisation zwischen oberflächlicher, tiefer und Organe oder Körperhöhlen betreffende SSI unterschieden und die Therapie der SSI genauer beschrieben.

Bei aufgetretener Komplikation der Anastomose wurde die Art der Insuffizienz und der Zeitpunkt der Diagnose mit Differenzierung zwischen früher und später und vor und nach RV des Deviationsstoma aufgetretener Insuffizienz betrachtet. Es wurden die Patienten und die Eingriffe, bei welchem im weiteren Verlauf eine Insuffizienz auftrat, charakterisiert, um mögliche Risikofaktoren für eine AI zu prüfen. Es wurde der Grad und die Therapie der Insuffizienz dargestellt mit Unterscheidung zwischen interventioneller und operativer Therapie und Erhebung der Therapiedauer. Es wurde der Therapieerfolg anhand der Rate an permanenten Stomata bzw. anhand des Erhalts der Anastomose und die RV-Rate der sekundären protektiven Stomata betrachtet.

2.4.5 Pathohistologischer Befund

Zu den pathohistologischen Befunden des OP-Resektats wurde die pTNM-Klassifikation ((y)pT, N, M, L, V, Pn, R), der Abstand zum aboralen Resektionsrand, die TME-Qualität anhand des Mercury Grades und der pCRM dokumentiert. Es wurden Zusammenhänge zwischen sowohl TME-Qualität als auch CRM und Auftreten von Lokalrezidiven und bei CRM zusätzlich Metastasierung und zwischen mrCRM und pCRM betrachtet. Bei neoadjuvanter Vorbehandlung wurde zudem eine pCR und ein Downstaging identifiziert sowie der TRG nach Dworak dokumentiert.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 29 (Version 29.0.2.0). Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, so dass p-Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikante Testresultate interpretiert wurden.

Qualitative Merkmale, d.h. kategoriale Daten, wurden deskriptiv statistisch ausgewertet. Es wurden Häufigkeitsverteilungen mit der Angabe zu absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Mithilfe von Kreuztabellen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten von Kombinationen der Merkmalsausprägungen ermittelt. Für qualitative Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Test zur Prüfung auf Unabhängigkeit zwischen kategorialen Variablen. Als Alternative bei geringerem Stichprobenumfang (Einzelhäufigkeiten < 5) wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Quantitative Merkmale, d.h. metrische Daten, wurden anhand von Lage- und Streuungsmaßen wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung beschrieben. Für die Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Für quantitative, normal verteilte Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem t-Test für unverbundene Stichproben. Für nicht-normalverteilte Daten wurde zum Gruppenvergleich ebenfalls der t-Test verwendet, da der t-Test relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist (Rasch und Guiard, 2004).

Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen zur Untersuchung der Lokalisationen der Rektumkarzinome und der Anzahl der verwendeten Klammernahtmagazine wurde die einfaktorielle ANOVA berechnet.

Zur Auswertung des Einflusses verschiedener Merkmale der Patienten und der Rektumkarzinome auf das Auftreten einer Insuffizienz im Bereich der Anastomose wurde eine multiple lineare Regression berechnet.

Überlebenszeiten wie das lokalrezidiv- und metastasenfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen und auf Signifikanz überprüft.

Die Abbildungen wurden mit SPSS, RStudio (Version 2023.12.0+369) mit ggplot2 und Microsoft® PowerPoint angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Anhand des ICD-10 Codes „C20 Bösartige Neubildung des Rektums“ und den OPS-Codes „5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhaltung“ und „5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung“ ergab sich im Zeitraum von November 2016 bis November 2021 eine Anzahl von 552 Patienten. Darunter konnten 282 onkologische Patienten mit einem Rektumkarzinom identifiziert werden. Anhand der Einschlusskriterien wurden 272 Fälle mit elektiven onkologischen Rektumresektionen und -exstirpationen eingeschlossen, 10 Notfalleingriffe wurden ausgeschlossen. In die Auswertung wurden die Eingriffe seit der Standardisierung ab Mai 2020 bis November 2021 eingeschlossen. Es ergab sich daher ein Gesamtkollektiv von 82 Patienten.

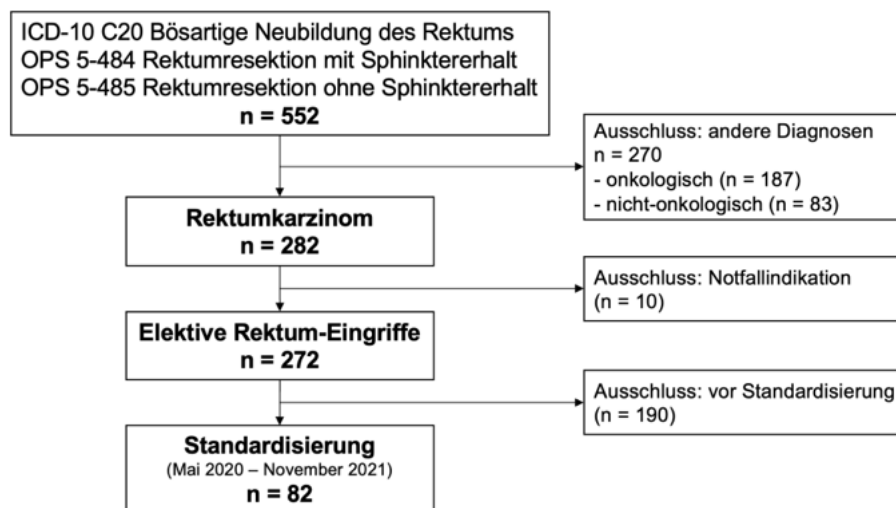


Abbildung 5: Ein- und Ausschlusskriterien Gesamtkollektiv

Es wurde aus den Patientenfällen mit Rektumkarzinomen im Gesamtkollektiv ein Studienkollektiv gebildet, welches aus Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren bestand, die eine TAR mit TME und die Anlage eines protektiven Stomas erhielten. Als Studienkollektiv fanden sich 29 Patienten seit der Standardisierung.

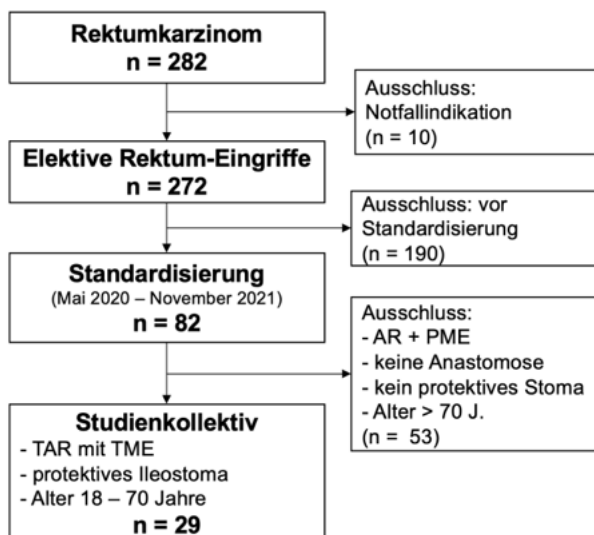


Abbildung 6: Ein- und Ausschlusskriterien Studienkollektiv

3.2 Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 12: Charakteristika der Patienten, demographische Daten

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Geschlecht	n (%)	n (%)
Weiblich	29 (35,4%)	10 (34,5%)
Männlich	53 (64,6%)	19 (65,5%)
Alter		
Mittelwert ± SD	64,5 ± 10,84 Jahre	59,34 ± 9,46 Jahre
Spannweite	26 – 89 Jahre	26 – 70 Jahre
Größe		
Mittelwert ± SD	1,7 ± 0,09 m	1,7 ± 0,1 m
Gewicht		
Mittelwert ± SD	74,87 ± 12,09 kg	73,31 ± 12,9 kg
BMI		
Mittelwert ± SD	25,85 ± 4,17 kg/m ²	25,1 ± 3,21 kg/m ²
ECOG	n (%)	n (%)
- 0	66 (80,5%)	26 (89,7%)
- 1	15 (18,3%)	3 (10,3%)
- 2	1 (1,2%)	

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 29 weiblichen Patientinnen (35,4%) und 53 männlichen Patienten (64,6%) zusammen. Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 64,5 ± 10,84 Jahren, wobei der jüngste Patient 26 Jahre und der älteste 89 Jahre alt war. Der Mittelwert der Körpermaße lag bei einer Größe von 1,7 m (SD = 0,09) und einem Gewicht von 74,87 kg (SD = 12,09) und einem sich daraus berechneten BMI von 25,85 ± 4,17 kg/m². Der ECOG Performance Status entsprach bei 66 Patienten (80,5%) Grad 0, bei 15 (18,3%) Grad 1 und bei einem (1,2%) Grad 2.

Das Studienkollektiv setzte sich aus 10 weiblichen (34,5%) und 19 männlichen Patienten (65,5%) zusammen, die durchschnittlich $59,34 \pm 9,46$ Jahre alt waren, 1,7 m ($SD = 0,1$) groß und 73,31 kg ($SD = 12,9$) wogen, woraus sich ein durchschnittlicher BMI von $25,1 \pm 3,21$ kg/m² ergab. 26 Patienten (89,7%) waren ECOG Grad 0 und 3 (10,3%) ECOG Grad 1.

3.3 Tumorcharakteristika

Tabelle 13: Tumorcharakteristika - Lokalisation und cTNM

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Lokalisation	n (%)	n (%)
- Unteres	27 (32,9%)	3 (10,3%)
- Mittleres	34 (41,5%)	26 (89,7%)
- Oberes Rektumdrittel	21 (25,6%)	
cT	n = 69	
- cT2	7 (10,1%)	2 (6,9%)
- cT3	48 (69,6%)	23 (79,3%)
- cT4	14 (20,3%)	4 (13,8%)
cN	n = 72	
- cN0	18 (25%)	5 (17,2%)
- cN+	54 (75%)	24 (82,8%)
cM	n = 82	
- cM0	63 (76,8%)	23 (79,3%)
- cM1	19 (23,2%)	6 (20,7%)

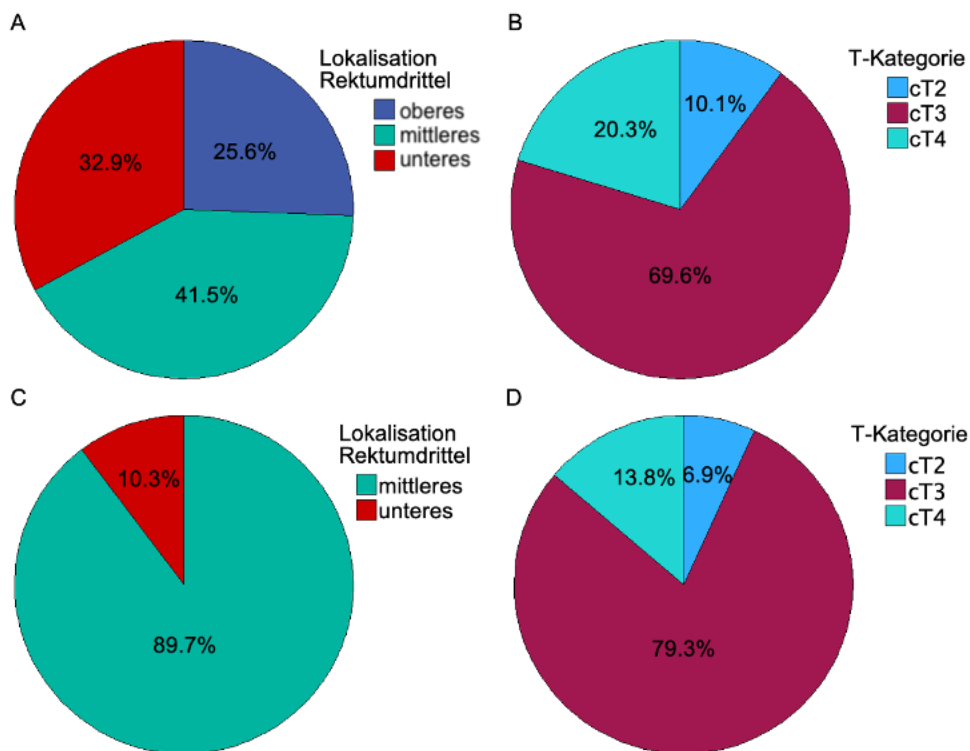


Abbildung 7: Kreisdiagramm Lokalisation Rektumkarzinom und T-Kategorie

A Kreisdiagramm Lokalisation Rektumkarzinom im Gesamtkollektiv

B Kreisdiagramm T-Kategorie im Gesamtkollektiv

C Kreisdiagramm Lokalisation Rektumkarzinom im Studienkollektiv

D Kreisdiagramm T-Kategorie im Studienkollektiv

3.3.1 Lokalisation des Rektumkarzinoms

Es wurde bei der Lokalisation des Rektumkarzinoms entsprechend der UICC-Definition zwischen Rektumkarzinomen des unteren, mittleren und oberen Rektumdrittels unterschieden. Entsprechend der Abmessung mit dem starren Rektoskop ergaben sich 27 Rektumkarzinome des unteren (32,9%), 33 des mittleren (41,5%) und 21 des oberen Rektumdrittels (25,6%).

Im Studienkollektiv lagen 3 Rektumkarzinome des unteren (10,3%) und 26 des mittleren Rektumdrittels (89,7%) vor.

3.3.2 TNM-Klassifikation

Die prätherapeutische klinische TNM-Klassifikation (cTNM) wurde basierend auf den vor der Behandlung erhobenen Befunden betrachtet. In der T-Kategorie lagen 69 Angaben vor. Es handelte sich hierbei um 7 cT2 (10,1%), 48 cT3 (69,6%) und 14 cT4 (20,3%). Zum Nodalstatus (cN) lag die Angabe bei 72 Patienten vor, welcher bei 18 Patienten cN0 (25%) und 54 cN+ (75%) entsprach.

Die Angabe zur M-Kategorie war bei allen 82 Patienten bekannt, bei 63 (75,9%) gab es präoperativ keinen Hinweis auf eine Metastasierung (cM0) und bei 20 (24,1%) lag eine Metastasierung vor (cM1).

Im Studienkollektiv waren es in der T-Kategorie 2 cT2 (6,9%), 23 cT3 (79,3%) und 4 cT4 (13,8%). Der Nodalstatus entsprach 5 cN0 (17,2%) und 24 cN+ (82,8%). Bei 23 Patienten lagen zum Diagnosezeitpunkt keine Fernmetastasen (cM0) (79,3%) vor, bei 6 Patienten lag cM1 (20,7%) vor.

3.3.3 Metastasierung

Tabelle 14: Tumorcharakteristika - Metastasierung

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Hepatische Metastasierung	n (%)	n (%)
- keine	56 (68,3%)	22 (75,9%)
- synchron	11 (13,4%)	4 (13,8%)
- metachron	10 (12,2%)	2 (6,9%)
- syn- und metachron	5 (6,1%)	1 (3,4%)
Pulmonale Metastasierung		
- keine	67 (81,7%)	27 (93,1%)
- synchron	2 (2,4%)	1 (3,4%)
- metachron	11 (13,4%)	1 (3,4%)
- syn- und metachron	2 (2,4%)	
Peritoneale Metastasierung		
- keine	76 (92,7%)	28 (96,6%)
- synchron	2 (2,4%)	
- metachron	3 (3,7%)	
- syn- und metachron	1 (1,2%)	1 (3,4%)

Es wurde das Vorliegen einer Fernmetastasierung sowohl hinsichtlich ihrer Lokalisation als auch ihres zeitlichen Auftretens betrachtet. Es wurden hepatische, pulmonale und peritoneale Metastasen als die häufigsten Manifestationsorte von Metastasen eines Rektumkarzinoms berücksichtigt.

Bei 56 Patienten (68,3%) kam es zu keiner hepatischen Metastasierung, bei 11 (13,4%) traten synchron, bei 10 (12,2%) metachron und bei 5 Patienten (6,1%) sowohl syn- als auch metachron Lebermetastasen auf. Pulmonale Metastasen traten bei 2 Patienten (2,4%) synchron, bei 11 (13,4%) metachron und bei 2 Patienten (2,4%) sowohl syn- als auch metachron auf, bei 67 Patienten (81,7%) gab es keinen Hinweis auf eine pulmonale Metastasierung. Bei 76 Patienten (92,7%) kam es nicht zu einer peritonealen Metastasierung, jedoch traten bei 2 Patienten (2,4%) synchron, bei 3 (3,7%) metachron und bei einem (1,2%) syn- und metachron peritoneale Metastasen auf.

Im Studienkollektiv hatten 22 Patienten (75,9%) keine Lebermetastasen, bei 4 Patienten (13,8%) traten synchron, bei 2 (6,9%) metachron und bei einem (3,4%) sowohl syn- als auch metachron Lebermetastasen auf. Bei 27 Patienten (93,1%) traten keine pulmonale Metastasierung auf, bei 2 Fällen lagen pulmonale Metastasen vor, davon bei einem (3,4%) synchron und beim anderen (3,4%) metachron. Bei einem Patienten (3,4%) kam es zur syn- und metachronen peritonealen Metastasierung, die übrigen 28 (96,6%) hatten keine peritonealen Metastasen.

Tabelle 15: Tumorcharakteristika - Grading, Primär-/Rezidivtumor, UICC-Stadium, CEA und MRT-Kriterien

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Grading	n (%)	n (%)
- G1	7 (8,5%)	2 (6,9%)
- G2	64 (78%)	23 (79,3%)
- G3	9 (11%)	3 (10,3%)
- HGIEN	2 (2,4%)	1 (3,4%)
Primärtumor/Rezidiv		
- Primärtumor	73 (89%)	28 (96,6%)
- Rezidiv	9 (11%)	1 (3,4%)
Stadium UICC	n = 74	
- I	5 (6,8%)	2 (6,9%)
- II	7 (9,5%)	2 (6,9%)
- III	42 (56,8%)	19 (65,5%)
- IV	20 (27,0%)	6 (20,7%)
CEA	n = 56	n = 18
Mittelwert ± SD	144,76 µg/l ± 646,82	115,02 µg/l ± 471,94
Spannweite	1,0 – 4396,9	1,0 – 2006,0
MRT:	n (%)	n (%)
EMVI	n = 65	n = 27
- Negativ	47 (72,3%)	17 (63%)
- Positiv	18 (27,7%)	10 (37%)
MRFI	n = 66	n = 28
- mrCRM-	45 (68,2%)	18 (64,3%)
- mrCRM+	21 (31,8%)	10 (35,7%)

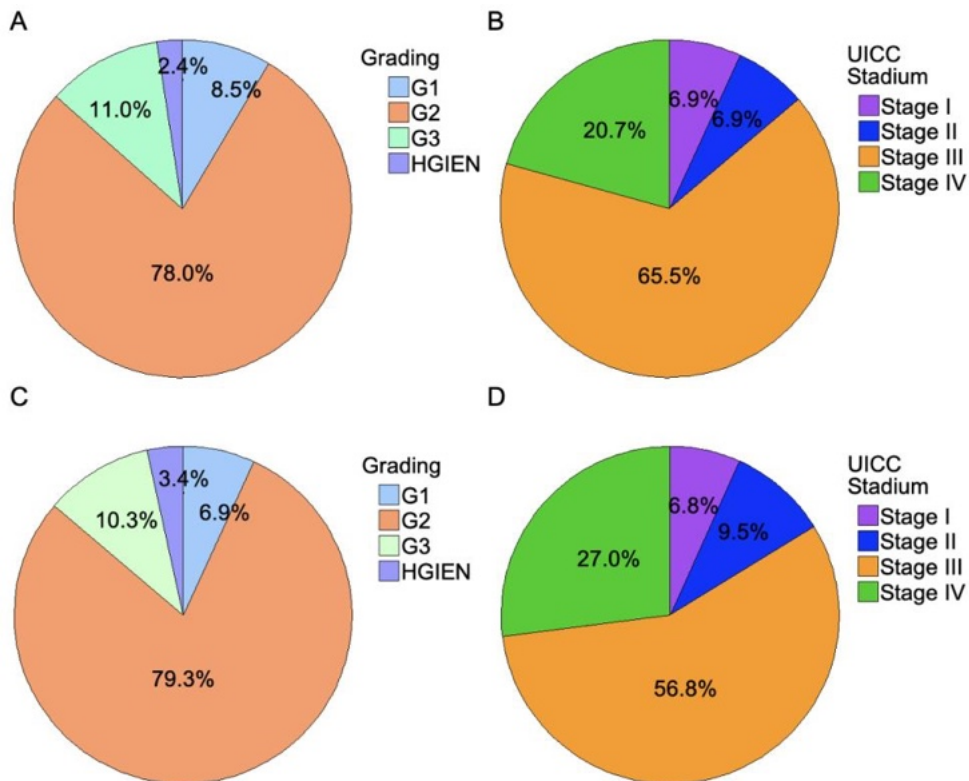


Abbildung 8: Kreisdiagramm Grading und UICC-Stadium

A Kreisdiagramm Grading im Gesamtkollektiv

B Kreisdiagramm UICC-Stadium im Gesamtkollektiv

C Kreisdiagramm Grading im Studienkollektiv

D Kreisdiagramm UICC-Stadium im Studienkollektiv

3.3.4 Grading

Der Differenzierungsgrad der Rektumkarzinome wurde anhand der Angaben bei der histologischen Sicherung des Karzinoms erhoben. Das Grading ergab bei 7 Fällen G1 (8,5%), bei 64 G2 (78%), bei 9 G3 (11%) und bei 2 HGIEN (hochgradig intraepitheliale Neoplasie) (2,4%).

Im Studienkollektiv ergab die Angabe zum Grading 2 G1 (6,9%), 23 G2 (79,3%), 3 G3 (10,3%) und ein HGIEN (3,4%).

3.3.5 Primärtumor oder Rezidiv

Es wurde unterschieden, ob es sich bei den Rektumkarzinomen um einen Primärtumor oder ein Rezidiv handelte. 73 der Rektumkarzinome (89%) waren Primärtumoren und 9 (11%) waren Rezidive eines Rektumkarzinoms.

Im Studienkollektiv lagen 28 Primärtumoren (96,6%) und ein Rezidiv (3,4%) vor.

3.3.6 Stadieneinteilung UICC

Anhand der TNM-Klassifikation ergab sich die Stadieneinteilung nach UICC bei 74 Patienten. 5 Rektumkarzinome konnten dem Stadium I (6,8%), 7 Stadium II (9,5%), 42 Stadium III (56,8%) und 20 Stadium IV (27,0%) zugeordnet werden. Im Studienkollektiv konnten 2 Rektumkarzinome dem UICC Stadium I (6,9%), 2 Stadium II (6,9%), 19 Stadium III (65,5%) und 6 Stadium IV (20,7%) zugeordnet werden.

3.3.7 CEA

Im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik war der prätherapeutische CEA-Wert bei 56 Patienten vorliegend. Bei den übrigen Patienten war er entweder unter der Nachweisgrenze ($< 0,1 \mu\text{g/l}$) oder die Angabe lag bei extern durchgeführter Diagnostik nicht vor. Der durchschnittliche CEA-Wert lag bei $144,76 \mu\text{g/l}$ ($SD = 646,82$). Es lag eine große Spannweite zwischen $1,0 \mu\text{g/l}$ bis $4.396,9 \mu\text{g/l}$ vor.

Im Studienkollektiv war der CEA-Wert bei 18 Patienten bekannt und lag durchschnittlich bei $115 \mu\text{g/l}$ ($SD = 471,94$). Es lag eine Spannweite zwischen $1,0 \mu\text{g/l}$ bis $2.006,0 \mu\text{g/l}$ vor.

3.3.8 Präoperative Bildgebung: MRT

Als Bildgebung zum Staging wurden MRT-Untersuchungen des kleinen Beckens durchgeführt und hierbei wurde die Angabe zu EMVI und MRFI und damit zum mrCRM ausgewertet. Bei Patienten, bei denen keine MRT durchgeführt werden konnte, lag präoperativ eine CT-Diagnostik vor.

Die Angaben zu EMVI waren bei 65 Patienten bekannt, es gab 47 EMVI-negative (72,3%) und 18 EMVI-positive Befunde (27,7%).

Eine Beurteilung zu MRFI lag bei 66 Patienten vor, wobei es sich um 10 Rektumkarzinomen des oberen (45,5%), 24 des unteren (85,7%) und 32 des mittleren Rektumdrittels (97%) handelte. Es waren 45 mrCRM- (68,2%) und 21 mrCRM+ (31,8%).

Im Studienkollektiv waren laut MRT-Befunden 17 Rektumkarzinome EMVI- (63%) und 10 EMVI+ (37%), 18 mrCRM- (64,3%) und 10 mrCRM+ (35,7%).

Die Auswertung, ob der negative mrCRM mit einem negativem pCRM übereinstimmt, erfolgt unter 3.7.5.2 „MR-basierter und pathologischer zirkumferentieller Resektionsrand“.

3.4 Systemtherapie des Rektumkarzinoms

3.4.1 Neoadjuvante Therapie

Tabelle 16: Neoadjuvante Therapie

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Neoadjuvante Therapie	n (%)	n (%)
- Nein	27 (32,9%)	3 (10,3%)
- Ja	55 (67,1%)	26 (89,7%)
Art der neoadjuvanten Therapie	n = 55	n = 26
- RCT:	47 (85,5%)	26
- TNT	5 (9,1%)	3 (11,5%)
- Radiatio + parallele Systemtherapie	42 (76,4%)	23 (88,5%)
- RT	8 (14,5%)	
Neoadjuvanter Bestrahlungsmodus	n = 55	n = 26
- 5 x 5 Gy	11 (20,0%)	3 (11,5%)
- 50,4 Gy	37 (67,3%)	21 (80,8%)
- Andere Dosis	7 (12,7%)	2 (7,7%)

3.4.1.1 Neoadjuvante Therapie und Art der Therapie

55 Patienten (67,1%) erhielten eine neoadjuvante Therapie. Bei 47 (85,5%) kam eine neoadjuvante RCT zum Einsatz, bei 5 davon (9,1%) handelte es sich um eine TNT, die anderen 42 (76,4%) erhielten eine Bestrahlung mit paralleler Systemtherapie. 8 Fälle (14,5%) erhielten eine RT als präoperative Therapie.

Bei den übrigen 27 Patienten (32,9%) wurde keine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Es handelte sich hierbei um 24 Primärtumore und 3 Rezidive. Diese 3 Rezidive traten bei einem Rektumkarzinom des mittleren und 2 des unteren Rektumdrittels auf. Unter den Primärtumoren waren es 17 Rektumkarzinome des oberen, 6 des mittleren und eines des unteren Rektumdrittels. Bei zuletzt genanntem Fall mit Rektumkarzinom des unteren Drittels wurde durch das interdisziplinäre Tumorboard die neoadjuvante RCT und die anschließende OP empfohlen, diese Option wurde vom Patienten abgelehnt und es erfolgte die ELAPE mit TME. Bei den 6 Rektumkarzinomen des mittleren Drittels wurde keine neoadjuvante Therapie durchgeführt, da es sich bei 4 um

UICC Stadium I handelte und bei 2 um Stadium IV bei synchron hepatisch, pulmonal und peritoneal metastasierten Rektumkarzinomen.

Im Studienkollektiv erhielten 26 Patienten (89,7%) eine neoadjuvante Therapie, die übrigen 3 Patienten (10,3%) wurden nicht vorbehandelt. Die neoadjuvante Therapie war bei 23 Fällen (88,5%) eine neoadjuvante RCT, d.h. eine Bestrahlung mit paralleler Systemtherapie, und in 3 Fällen (11,5%) eine TNT.

3.4.1.2 Bestrahlungsmodus

Bei den 55 Patienten, die präoperativ eine Bestrahlung erhielten (d.h. alle mit RCT und RT), wurde beim Bestrahlungsmodus zwischen einer Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy, einer Bestrahlung von 50,4 Gy im Rahmen der RCT oder TNT oder einer davon abweichenden Strahlendosis unterschieden.

Insgesamt wurde die Bestrahlung bei 11 Patienten (20%) als Kurzzeitbestrahlung durchgeführt und bei 37 Patienten (67,3%) betrug die Bestrahlungsdosis 50,4 Gy. Bei den übrigen 7 Patienten (12,7%) wurden abweichende Dosen von den beschriebenen angewandt, denn bei externer Strahlentherapie wurde in 4 Fällen mit 45/50 Gy und in einem Fall mit 53 Gy bestrahlt, zudem lag bei 2 Fällen die Angabe zur Dosis aus den externen Dokumenten nicht vor.

Unter den 11 Kurzzeitbestrahlungen wurde die Therapie bei 8 Fällen (14,5%) als alleinige Bestrahlung mit 5 x 5 Gy durchgeführt, bei 3 Fällen (5,5%) wurde die Bestrahlung in Kombination mit einer Systemtherapie verabreicht. Bei diesen 3 Fällen handelte es sich um hepatisch metastasierte Rektumkarzinome, bei welchen zuerst eine 5 x 5 Gy-Bestrahlung, anschließend eine Chemotherapie (FOLFOX), dann die Resektion der Lebermetastasen und schlussendlich die Rektumresektion erfolgte.

Eine Bestrahlung mit 50,4 Gy kam bei 33 der neoadjuvanten RCT und bei 4 der TNT zum Einsatz. Eine abweichende Dosis zu 50,4 Gy oder 5 x 5 Gy oder eine unbekannte Dosis (s.o.) kam bei 6 Patienten mit RCT und einem Patienten mit TNT zum Einsatz.

Im Studienkollektiv wurde bei 3 Patienten (11,5%) eine Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy im Rahmen einer RCT wie bereits beschrieben, durchgeführt. Bei 21 Patienten (80,8%) waren es 50,4 Gy und bei 2 (7,7%) wurde eine abweichende Dosis angewandt.

3.4.1.3 Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Therapie und Operation

Tabelle 17: Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Therapie und Operation

	Gesamtkollektiv	Studienkollektiv
RCT	(n = 39)	(n = 21)
Mittelwert ± SD	69,54 Tage ± 27,41	68,29 Tage ± 26,79
Median	58 Tage	56 Tage
Spannweite	42 – 151 Tage	42 – 150 Tage
5 x 5 Gy	(n = 8)	
Mittelwert ± SD	17,88 Tage ± 12,53	
Median	13,5 Tage	
Spannweite	6 – 41 Tage	

Es wurde der Zeitraum zwischen dem Ende der neoadjuvanten Vorbehandlung und dem Zeitpunkt der Rektumresektion erhoben.

3.4.1.3.1 Zeitintervall bei Radiochemotherapie

45 Patienten erhielten eine neoadjuvante RCT oder eine TNT. Diejenigen Fälle, bei denen es nach der neoadjuvanten Therapie zur Remission kam und bei Auftreten eines Lokalrezidivs im weiteren Verlauf die Indikation zur Resektion des Tumors gestellt wurde, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden dementsprechend 39 Fälle in die Auswertung eingeschlossen. Nach der neoadjuvanten RCT fand die Operation durchschnittlich nach 70 Tagen ($M = 69,54$, $SD = 27,41$) und im Median nach 58 Tagen statt, der kürzeste Zeitraum betrug 42 Tage und der längste 151 Tage.

Im Studienkollektiv wurden 21 Fälle nach den geschilderten Kriterien ausgewertet. Nach der neoadjuvanten RCT fand die Operation durchschnittlich nach 68 Tagen ($M = 68,29$, $SD = 26,79$) und im Median nach 56 Tagen statt, wobei der kürzeste Zeitraum 42 Tage und der längste 150 Tage umfasste.

3.4.1.3.2 Zeitintervall bei Kurzzeitbestrahlung

11 Patienten erhielten im Rahmen der präoperativen Therapie eine Bestrahlung mit 5 x 5 Gy. Bei 3 dieser Patienten bestand die Situation einer synchronen hepatischen Metastasierung, so dass sie zwar eine Kurzzeitbestrahlung erhielten, aber anschließend eine Chemotherapie, die Resektion der Lebermetastasen und danach die Rektumresektion erfolgte (s. 3.4.1.2 „Bestrahlungsmodus“). Es ergaben sich hierbei lange Zeiträume von 230 bis 299 Tage, daher wurden diese 3 Fälle aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei den 8 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten fand die Operation durchschnittlich nach 18 Tagen ($M = 17,88$, $SD = 12,53$) und im Median nach

13,5 Tagen statt, wobei der kürzeste Abstand 6 Tage und der längste 41 Tage umfasste.

3.4.2 Adjuvante Therapie

Tabelle 18: Adjuvante Therapie

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Adjuvante Therapie	n (%)	n (%)
- Keine	53 (64,6%)	20 (69%)
- Chemotherapie	25 (30,5%)	9 (31%)
- Unbekannt	4 (4,9%)	

Nach der Operation und Vorliegen des postoperativen Befundes wurde im interdisziplinären Tumorboard die Empfehlung zur adjuvanten Therapie oder zur Nachsorge gegeben. Bei 53 Patienten (64,6%) erfolgte keine adjuvante Therapie, bei 25 (30,5%) wurde eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen und bei 4 Patienten (4,9%) war das weitere Vorgehen unbekannt, da eine externe heimatnahe Weiterbehandlung erfolgte und die Unterlagen dazu nicht vorlagen. Im Studienkollektiv wurde bei 20 Patienten (69%) keine adjuvante Therapie und bei 9 Patienten (31%) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie angeschlossen.

3.4.3 Onkologisches Outcome

3.4.3.1 Lokalrezidiv und Fernmetastasierung

Tabelle 19: Onkologisches Outcome: Lokalrezidiv, Fernmetastasen

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Lokalrezidiv	n = 72; n (%)	n (%)
- Auftreten	4 (5,6%)	1 (3,4%)
- Kein Lokalrezidiv	68 (94,4%)	28 (96,6%)
Metastasierung (metachron)	n = 72	n = 29
- Keine Metastasen	50 (69,4%)	26 (89,7%)
- Fernmetastasen	22 (30,6%)	3 (10,3%)
- Metastasen (ein Organ)	12 (16,7%)	2 (6,9%)
- Metastasen (> 1 Organ)	10 (13,9%)	1 (3,4%)
Rezidiv- und metastasenfrees Überleben	n = 70	n = 29
Mittelwert ± SD	465,84 Tage ± 381,99	509,86 Tage ± 425,44
95%-KI	374,76 – 556,93	384,03 – 671,69
Median	339,5 Tage	351,0 Tage
Spannweite	12 – 1236	43 - 1236

Es wurde im Zeitraum nach der Operation das Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung nach der Resektion des Rektumkarzinoms betrachtet.

Bei 10 Fällen war der weitere Verlauf bei externer bzw. heimatnaher Weiterbehandlung unbekannt. Es wurden somit 72 Patienten an dieser Stelle in die Auswertung eingeschlossen. Die Auswertung ergab, dass in 68 Fällen (94,4%) kein Lokalrezidiv auftrat, jedoch bei den übrigen 4 Patienten (5,6%). Bei 50 Patienten (69,4%) trat keine Fernmetastasierung auf, bei den anderen 22 Patienten (30,6%) traten metachrone Metastasen auf, wovon bei 12 Patienten (16,7%) eine Metastasierung in einem Organ und bei 10 Patienten (13,9%) Metastasen in mehreren Organen festgestellt wurden. Dies entsprach in 15 Fällen Metastasen der Leber, in 13 Fällen der Lunge, in 3 Fällen des Peritoneums und in 2 Fällen der Lymphknoten, wie bereits unter 3.3.3 „Metastasierung“ beschrieben wurde.

Im Studienkollektiv trat bei einem Patienten (3,4%) ein Lokalrezidiv auf, während es bei den übrigen 28 Patienten (96,5%) nicht dazu kam. Ebenso blieben 26 Patienten (89,7%) ohne metachrone Metastasen, wohingegen bei 3 Patienten (10,3%) Metastasen auftraten. Unter diesen traten bei allen 3 hepatische Metastasen und bei einem Patienten zusätzlich peritoneale Metastasen auf.

Da das Auftreten eines Lokalrezidivs mit der TME-Qualität und dem Abstand des Tumors zum CRM assoziiert ist, wird dazu unter 3.7.4.1 „Qualität der TME und Lokalrezidiv“ und 3.7.5.1 „Zirkumferentieller Resektionsrand, Lokalrezidiv und Metastasierung“ detaillierter eingegangen.

3.4.3.2 Rezidiv- und metastasenfreies Überleben

Das Zeitintervall seit der Resektion bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs oder Metastasen umfasste im Gesamtkollektiv durchschnittlich 466 Tage (95%-KI: 374,76 – 556,93; $SD = 381,99$) und im Median 339,5 Tage. Die kürzeste Zeitdauer betrug 12 Tage, die längste 1.236 Tage. Bei dem Patienten mit dem kürzesten rezidiv- und metastasenfreien Überleben zeigten sich nach einer AR mit PME in einer CT als Bildgebung zur weiteren postoperativen Therapieplanung bereits neu aufgetretene Lebermetastasen.

Das Zeitintervall im Studienkollektiv seit der Resektion bis zu Diagnose von Metastasen oder eines Lokalrezidivs umfasste durchschnittlich 510 Tage (95%-KI: 384,03 – 671,69; $SD = 425,44$) und im Median 351 Tage. Der kürzeste zeitliche Abstand betrug 43 Tage, der längste 1.236 Tage.

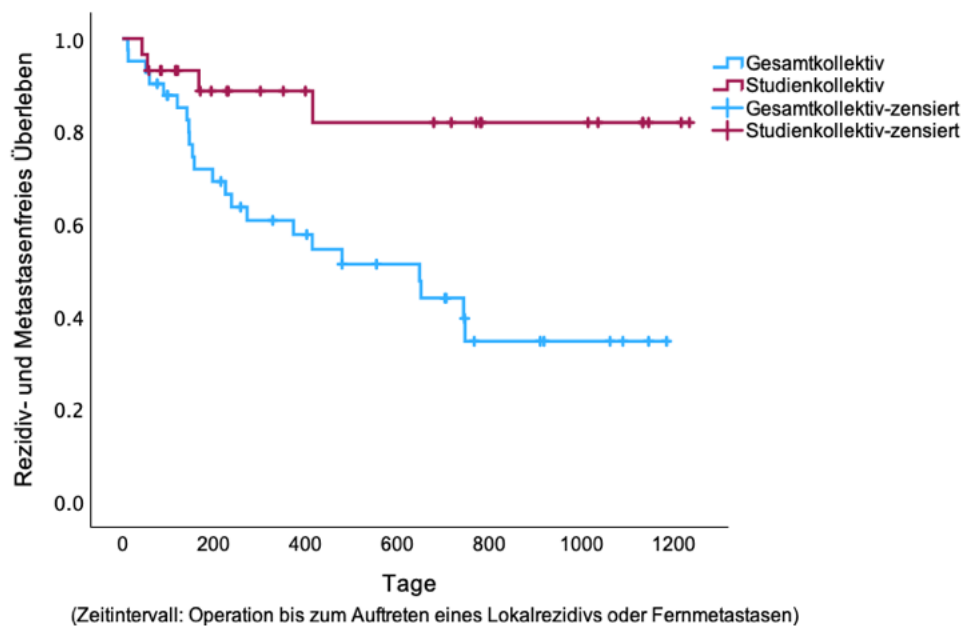


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Rezidiv- und metastasenfreies Überleben im Gesamt- und Studienkollektiv

Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven bestanden. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das metastasen- und lokalrezidivfreie Überleben der beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, $\chi^2(1) = 8,011$, $p = 0,005$.

3.5 Operative Therapie des Rektumkarzinoms

Tabelle 20: Operative Therapie des Rektumkarzinoms

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Art des Rektumeingriffs		
- AR + PME	19 (23,2%)	
- TAR + TME	41 (50%)	29 (100%)
- ELAPE + TME	22 (26,8%)	
Zugang		
- Offen	6 (7,3%)	
- Minimal-invasiv	71 (86,6%)	27 (93,1%)
- Laparoskopisch	58 (70,7%)	21 (72,4%)
- Robotik (DaVinci)	13 (15,9%)	6 (20,7%)
- Konversion	5 (6,1%)	2 (6,9%)

3.5.1 Art des Rektumeingriffs

Es wurde bei der Art des durchgeführten Rektumeingriffs zwischen AR mit PME, TAR mit TME und ELAPE mit TME unterschieden. Es fanden 19 AR mit PME (23,2%), 41 TAR mit TME (50%) und 22 ELAPE mit TME (26,8%) statt.

Bei genauerer Betrachtung des Eingriffs in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms ergab sich folgendes:

Tabelle 21: Kreuztabelle Rektumeingriff und Lokalisation des Rektumkarzinoms

	AR + PME	TAR + TME	ELAPE + TME	Gesamt
Oberes	19 (100%) (90,5%)	2 (4,9%) (9,5%)		21 (100%)
Mittleres		33 (80,5%) (97%)	1 (4,5%) (3%)	34 (100%)
Unteres		6 (14,6%) (22,2%)	21 (95,5%) (77,7%)	27 (100%)
Drittel				
Gesamt	19 (100%)	41 (100%)	22 (100%)	

Die 19 AR mit PME (100%) erfolgten bei Rektumkarzinomen des oberen Drittels. Die 41 TAR mit TME wurden bei 2 Rektumkarzinomen des oberen (4,9%), bei 33 des mittleren (80,5%) und bei 6 des unteren Rektumdrittels (14,6%) durchgeführt. Die 22 ELAPE mit TME fanden bei 21 Rektumkarzinomen des unteren (95,5%) und bei einem des mittleren Drittels (4,5%) statt. Die ELAPE mit TME wurde bei diesem Patienten mit Rektumkarzinom des mittleren Drittels gewählt, da aufgrund einer Querschnittslähmung die Indikation zur Anlage eines endständigen Descendostomas bestand.

Im Studienkollektiv wurde ausschließlich die TAR mit TME betrachtet, welche bei 26 Rektumkarzinomen des mittleren (89,7%) und 3 des unteren Rektumdrittels (10,3%) erfolgte.

3.5.2 Chirurgischer Zugangsweg

Beim operativen Zugangsweg wurde zwischen einem offenem, einem minimal-invasivem Verfahren und einer Konversionslaparotomie unterschieden.

Am häufigsten, nämlich in 71 Fällen (86,6%), konnte minimal-invasiv vorgegangen werden. Hierbei wurde zwischen laparoskopisch- und Robotik-assistiertem Verfahren unterschieden, wobei in 58 Fällen (70,7%) ein laparoskopisch-assistiertes und in 13 Fällen (15,9%) ein Robotik-assistiertes Verfahren gewählt wurde. Es wurde bei 6 Fällen (7,3%) ein offenes Verfahren gewählt, wobei es sich bei diesen Fällen um lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (UICC Stadium IV/Lokalrezidive) handelte und dementsprechend ausgedehntere Eingriffe in Form einer Exenteration oder einer zytoreduktiven Chirurgie notwendig waren. Bei 5 Eingriffen (6,1%) mit primär minimal-invasivem Zugang war eine Konversionslaparotomie notwendig. Die Konversion der OP-Technik war in 4 Fällen aufgrund von ausgeprägten Dünndarmadhäsionen und in einem Fall aufgrund einer lagebedingten Einschränkung der Hämodynamik notwendig.

Im Studienkollektiv wurde bei den 29 TAR mit TME bei 27 Patienten (95,5%) ein minimal-invasiver Zugang gewählt und bei 2 Patienten (6,9%) musste von einem laparoskopisch-assistiertem auf ein offenes Verfahren aufgrund von Dünndarmadhäsionen konvertiert werden. Die minimal-invasiven Zugänge teilten sich in 21 laparoskopisch- (72,4%) und 6 Robotik-assistierte Verfahren (20,7%) auf.

3.5.3 Anastomose

Table 22: Anastomose

Anastomose	n (%)
- Keine Anastomose	27 (32,9%)
- Anastomose	55 (67,1%)
Eingriffe ohne Anastomose	n = 27
- TAR + TME	5 (18,5%) (5/41 12,2%)
- ELAPE + TME	22 (81,5%) (22/22 100%)
Eingriffe mit Anastomose	n = 55
- AR + PME	19 (19/19 100%)
- TAR + TME	36 (36/41 87,8%)
Anastomose: Lokalisation	n = 55
Rektumkarzinom	
- Oberes	20 (36,4%) (20/27, 74,1%)
- Mittleres	30 (54,5%) (30/33, 90,9%)
- Unteres	5 (9,1%) (5/21, 23,8%)
Rektumdrittel	

Bei 55 Eingriffen (67,1%) im Gesamtkollektiv wurde eine Anastomosierung durchgeführt, bei 27 Eingriffen (32,9%) wurde keine Anastomose angelegt. Bei diesen Eingriffen ohne Anastomose handelte es sich um die 22 ELAPE mit TME (100%) und 5 TAR mit TME (12,2%). Diese TAR mit TME wurden ohne Anastomose durchgeführt, da in 4 Fällen Rektumkarzinome in fortgeschrittenen Stadien mit einem organüberschreitenden Wachstum vorlagen, sodass eine TAR im Rahmen einer Exenteration mit Anlage eines endständigen Stomas durchgeführt wurde. Bei dem übrigen Fall mit TAR ohne Anastomose lag eine Stuhlinkontinenz vor, so dass aufgrund der tiefen Resektion die Indikation zur Anlage eines endständigen Descendostomas gestellt wurde.

Bei allen 19 AR mit PME (100%) konnte eine Anastomosierung durchgeführt werden, bei 36 (von 41, 87,8%) TAR mit TME wurde eine Anastomose angelegt. Bei Betrachtung der Lokalisation der Rektumkarzinome waren es 20 Rektumkarzinomen des oberen (36,4%), 30 des mittleren (54,5%) und 5 des unteren Rektumdrittels (9,1%) mit Anastomose. Dies entsprach 74,1% aller

betrachteten Rektumkarzinome des oberen, 90,9% der Rektumkarzinome des mittleren und 23,8% der Rektumkarzinome des unteren Drittels.

Im Studienkollektiv wurden ausschließlich TAR mit TME, bei welchen anastomosiert wurde, betrachtet.

Tabelle 23: Anastomosentechnik

Anastomose	Gesamtkollektiv (n = 55)	Studienkollektiv (n = 29)
Art der Anastomose	n (%)	n (%)
- SEA	39 (70,9%)	21 (72,4%)
- AR + PME	12 (21,8%)	
- TAR + TME	27 (49,1%)	(21)
- EEA	16 (29,1%)	8 (27,6%)
- AR + PME	7 (12,7%)	
- TAR + TME	9 (16,4%)	(8)

Bei den Anastomosen wurde bezüglich der Anastomosentechnik zwischen einer SEA und EEA unterschieden. Es waren 39 SEA (70,9%), wovon 12 (21,8%) bei der AR mit PME und 27 (49,1%) bei der TAR mit TME angelegt wurden. Es waren 16 EEA (28,6%), davon wurden 7 (12,7%) bei der AR mit PME und 9 (16,4%) bei der TAR mit TME angelegt.

Im Studienkollektiv waren es 21 SEA (72,4%) und 8 EEA (27,6%).

3.5.4 Klammernahtgeräte

Zur Durchtrennung und zum Verschluss des Rektums und Mesorektums und zum Verschluss des Blindschenkels bei der SEA sowie zur Anastomosierung wurden chirurgische Klammernahtgeräte verwendet. Es wurde der ECHELON FLEX™ GST- (Ethicon), Signia™- (Medtronic), Endo-GIA- (Medtronic), TA- (Medtronic), GIA 75- (Medtronic) und der EndoWrist-Stapler für Da Vinci (Intuitive) als Linearstapler zur Durchtrennung und zum Verschluss des Darms verwendet. Die Anastomosen wurden mithilfe des ECHELON CIRCULAR™ Powered Stapler (Ethicon) und des EEA™ Zirkulärstapler mit Tri-Staple™ Technologie (Medtronic) hergestellt.

Tabelle 24: Stapler

	Gesamtkollektiv (n = 83)	Studienkollektiv (n = 29)
Übersicht Linearstapler	n = 79; n (%)	
- Echelon	27 (34,2%)	
- Signia	31 (39,2%)	
- EndoWrist	13 (16,5%)	
- TA	7 (8,9%)	
- Endo-GIA	1 (1,3%)	
Anastomose: Linearstapler	n = 55	n = 29
Absetzung Rektum		
- Echelon	16 (29,1%)	8 (27,6%)
- Signia	27 (49,1%)	14 (48,3%)
- EndoWrist	9 (16,4%)	6 (20,7%)
- TA	3 (5,5%)	1 (3,4%)
Anastomose: Linearstapler	n = 39	n = 21
Blindschenkel		
- Echelon	14 (35,9%)	7 (33,3%)
- Signia	16 (41%)	8 (38,1%)
- GIA 75	7 (17,9%)	6 (28,6%)
- TA	2 (5,1%)	
Anastomose: Zirkulärstapler	n = 50	n = 26
- Echelon Circular Powered Stapler	47 (94%)	25 (96,2%)
- Medtronic EEA Zirkulärstapler (Tri)	3 (6%)	1 (3,8%)

Die Angabe zum verwendeten Linearstapler war bei 79 Patienten bekannt.

Die Echelon- und Signia-Stapler kamen beim laparoskopisch-assistierten Zugang zum Einsatz, es wurden 27 Echelon- (34,2%) und 31 Signia-Stapler (39,2%) verwendet. Bei 13 Robotik-assistierten Eingriffen wurde entsprechend 13-mal der EndoWrist-Stapler (16,5%) angewandt. Der TA-Stapler wurde bei 7 Eingriffen (8,9%) benutzt, wovon 5 offen operiert wurden und 2 Konversionslaparatomien waren, und ein Endo-GIA-Stapler (1,3%) wurde bei einer Konversionslaparatomie bei einer ELAPE mit TME verwendet.

Die Auswertung der verwendeten Linear- und Zirkulärstapler bei Rektumresektionen mit Anastomose (n = 55) ergab folgendes:

Zur Absetzung des Rektums und Durchtrennung des Mesorektums wurden bei den laparoskopisch-assistierten Eingriffen 27 Signia- (49,1%) und 16 Echelon-Linearstapler (29,1%) verwendet. Bei allen 9 Robotik-assistierten Eingriffen waren es entsprechend 9 EndoWrist-Stapler (16,4%), zudem wurden 3 TA-Stapler (5,5%) beim offen-chirurgischen Eingriff benutzt.

Zum Verschluss des Blindschenkels bei der SEA (n = 39) wurden bei den laparoskopisch-assistierten Resektionen 14 Echelon- (35,9%) und 16 Signia-

Stapler (41%) verwendet, bei den Da Vinci-assistierten Eingriffen wurden 7 GIA 75-Stapler (17,9%) und bei 2 offenen Eingriffen 2 TA-Stapler (5,1%) verwendet. Die Angabe zum verwendeten Zirkulärstapler zur Anfertigung der Anastomose war bei 50 Patienten bekannt. 47 Anastomosen (94%) wurden mit dem ECHELON CIRCULAR Powered Stapler (PCS) und 3 (6%) mit dem EEA™ Zirkulärstapler mit Tri-Staple™ Technologie (MCS) hergestellt.

Im Studienkollektiv wurden insgesamt 8 Echelon- (27,6%), 14 Signia- (48,3%), 6 EndoWrist- (20,7%) und ein TA-Stapler (3,4%) verwendet. Dabei kamen die 8 Echelon- und 13 der 14 Signia-Stapler bei den laparoskopisch-assistierten Eingriffen und bei den 6 Robotik-assistierten Eingriffen entsprechend die 6 EndoWrist-Stapler zum Einsatz. Bei den 2 Konversionlaparatomien im Studienkollektiv wurde in einem Fall der TA-Stapler (3,4%) und im anderen Fall der Signia-Stapler benutzt. Zum Verschluss des Blindschenkels bei der SEA (n = 21) im Studienkollektiv wurden bei den laparoskopisch-assistierten Resektionen 7 Echelon- (33,3%) und 8 Signia-Stapler (38,1%) und bei den Da Vinci-assistierten Eingriffen 6 GIA 75-Stapler (28,6%) verwendet. Im Studienkollektiv war bei 26 Patienten der verwendete Zirkulärstapler bekannt, 25 Anastomosen (96,2%) wurden mit dem PCS und eine (3,8%) mit dem MCS gefertigt.

3.5.4.1 Anzahl der Klammernahtmagazine

Tabelle 25: Anzahl der Klammernahtmagazine

	Gesamtkollektiv (n = 82)		Studienkollektiv (n = 29)	
Anzahl Magazine	n = 58		n = 23	
Mittelwert ± SD	3,0 ± 2,02		3,39 ± 1,53	
95%-KI	2,47 – 3,53		2,73 – 4,05	
Median	2,0		3,0	
Spannweite	1 – 12		2 – 7	
	p		p	
Anzahl und Lokalisation	<i>M</i>		<i>M</i>	
- oberes Drittel	2,87 (n = 15, SD = 1,55)	0,958	3,2 (SD = 1,39) (n = 20)	0,123
- mittleres Drittel	3,04 (n = 26, SD = 1,28)	(ANOVA)	4,67 (SD = 2,08) (n = 3)	(t-Test)
- unteres Drittel	3,06 (n = 17, SD = 3,13)			

Es wurde die Anzahl zur Durchtrennung und Absetzung des Rektums benötigten Klammernahtmagazine betrachtet, welche im Gesamtkollektiv bei 58 Fällen bekannt war. Anhand des OP-Berichts und des OP-Protokolls zu den

verwendeten Materialien konnte nicht in allen Fällen mit SEA differenziert werden, wie viele Magazine zum Absetzen des Mesorektums und wie viele zum Verschluss des Blindschenkels verwendet wurden, weswegen ausschließlich die Gesamtanzahl der verwendeten Klammernahtmagazinen bekannt war.

Es wurden durchschnittlich 3 Magazine (95%-KI: 2,47 – 3,53, $SD = 2,02$) und im Median 2 Magazine benötigt. Es wurden ebenso durchschnittlich 3 Magazine bei Rektumkarzinomen des oberen ($M = 2,87$, $SD = 1,55$), des mittleren ($M = 3,04$, $SD = 1,28$) und des unteren Drittels ($M = 3,06$, $SD = 3,13$) verwendet. Die Anzahl der Klammernahtmagazine war sowohl für Rektumkarzinome des oberen, des mittleren als auch des unteren Drittels gemäß einer Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ($\alpha = 0,05$) nicht normalverteilt ($p = 0,003$ für oberes Rektumdrittel, $p < 0,001$ für mittleres und unteres Rektumdrittel). Es wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied zwischen den Lokalisationen der Rektumkarzinome und der Anzahl der verwendeten Klammernahtmagazine gab. Das Ergebnis erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied, $p = 0,958$.

Im Studienkollektiv wurden ebenfalls sowohl durchschnittlich 3 Magazine ($M = 3,39$, 95%-KI: 2,73 – 4,05, $SD = 1,53$), als auch im Median 3 Magazine verwendet, wobei die Angabe bei 23 Fällen bekannt war. Bei 20 Rektumkarzinomen des mittleren Drittels waren es durchschnittlich 3 Magazine ($M = 3,2$, $SD = 1,39$) und bei den 3 Rektumkarzinomen des unteren Drittels waren es durchschnittlich 5 Magazine ($M = 4,67$, $SD = 2,08$). Der Unterschied zwischen der Lokalisation der Rektumkarzinome war anhand des t-Tests nicht statistisch signifikant, $p = 0,123$.

3.5.6 Stoma

Tabelle 26: *Protektives Stoma*

	Gesamtkollektiv (n = 55)	Studienkollektiv (n = 29)
Protektives Stoma	n = 55	
- Vorhanden	37 (67,3%)	29 (100%)
- Nicht vorhanden	18 (32,7%)	
Art des Stomas	n = 37	
- Ileostoma	35 (94,6%)	
- Kolostoma	2 (5,4%)	
Stoma und Eingriff		
- AR + PME	n = 19	
- Protektives Ileostoma	3 (15,8%)	
- Nicht vorhanden	16 (84,2%)	
- TAR + TME	n = 36	
- Protektives Ileostoma	32 (88,9%)	
- Protektives Kolostoma	2 (5,6%)	
- Nicht vorhanden	2 (5,6%)	
RV primäres Stoma	n = 37	
- RV erfolgt	35 (94,6%)	28 (96,6%)
- unbekannt	2 (5,4%)	1 (3,4%)
Zeitpunkt Stoma-RV	n = 35	n = 28
Mittelwert (± SD)	155 Tage (± 102,47)	157 Tage (±108,78)
95%-KI	119,83 – 190,23	114,82 – 199,18
Median	121 Tage	120,5 Tage
Spannweite	50 - 562	50 - 562

3.5.6.1 Anlage eines protektiven Stomas

Es wurde betrachtet, ob bei den Eingriffen mit Anastomose (n = 55) die Vorschaltung eines protektiven Stomas durchgeführt wurde. Bei 37 Fällen (67,3%) lag ein protektives Stoma vor, dabei handelte es sich bei 35 Patienten (94,6%) um ein doppelläufiges Ileostoma und bei 2 Patienten (5,4%) um ein doppelläufiges Kolostoma. Bei 18 Fällen (32,7%) gab es kein protektives Stoma. Bei genauerer Betrachtung, bei welchen Rektumeingriffen ein protektives Stoma angelegt wurde, waren es 16 AR mit PME (84,2%) ohne und 3 (15,8%) mit protektivem Stoma. Es wurde von den 36 TAR mit TME bei 32 (88,9%) ein protektives Ileostoma, bei 2 (5,6%) ein doppelläufiges Kolostoma und bei 2 Fällen (5,6%) kein Stoma angelegt. Bei den beiden Fällen mit protektiven Kolostoma lag dieses bereits zum Zeitpunkt des Eingriffs vor, da es im vorherigen Verlauf bei Ileussympomatik bereits angelegt wurde. Das bedeutet, dass 34 Patienten (94,4%) mit TAR und TME von den insgesamt 36 TAR und TME mit Anastomose ein protektives Stoma hatten. Bei den beiden Fällen der TAR mit TME ohne protektives Ileostoma (5,6%) handelte es sich in einem Fall um ein

Rektumkarzinom des oberen und im anderen Fall um eines des mittleren Rektumdrittels.

3.5.6.2 Rückverlagerung des Stomas

Im Verlauf nach der Rektumresektion wurde erhoben, ob und zu welchem Zeitpunkt die RV des protektiven Stomas erfolgte. Die RV-Rate der primär angelegten Stomata lag bei 94,6%, denn bei 35 Fällen erfolgte die RV des protektiven Stomas, bei 2 Fällen (5,4%) war bei externer bzw. heimatnaher Weiterbehandlung der weitere Verlauf diesbezüglich nicht nachvollziehbar. Die RV des protektiven Stomas erfolgte im Durchschnitt nach 155 Tagen (95%-KI: 119,83 – 190,23, *SD* = 102,47) und im Median nach 121 Tagen.

Im Studienkollektiv wurden ausschließlich TAR mit TME und protektiver Stoma-Anlage betrachtet. Es wurden 28 RV durchgeführt (96,6%), in einem Fall (3,4%) war der weitere Verlauf unbekannt. Die RV erfolgte durchschnittlich nach 157 Tagen (95%-KI: 114,82 – 199,18, *SD* = 108,78) und im Median nach 120,5 Tagen.

Die RV-Rate sekundär angelegten Stomata im Rahmen der AI-Behandlung wird unter 3.6.3.6.2 „Rückverlagerung sekundärer protektiver Stomata“ beschrieben.

3.6 Postoperative Komplikationen

Tabelle 27: Postoperative Komplikationen

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Postoperative Komplikationen	n (%)	n (%)
- Keine Komplikationen	68 (82,9%)	25 (86,2%)
- Auftreten von Komplikationen	14 (17,1%)	4 (13,8%)
Klassifikation nach Clavien-Dindo		
- Keine/≤ II	68 (82,9%)	25 (86,2%)
- IIIa	5 (6,1%)	2 (6,9%)
- IIIb	5 (6,1%)	1 (3,4%)
- IVa	3 (3,7%)	1 (3,4%)
- IVb	1 (1,2%)	

3.6.1 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Im postoperativen Verlauf wurde das Auftreten von höhergradigen Komplikationen (nach Clavien-Dindo-Klassifikation \geq III) betrachtet. Es wurden Komplikationen, die im Zeitraum von 30 Tagen postoperativ auftraten, berücksichtigt. In diesem Zeitraum trat bei 68 Patienten (82,9%) keine Komplikation auf und bei 14 Patienten (17,1%) traten Komplikationen auf.

Entsprechend der Klassifikation nach Clavien-Dindo waren die Komplikationen wie folgt aufgeteilt: 5 IIIa (6,1%), 5 IIIb (6,1%), 3 IVa (3,7%) und 1 IVb (1,2%).

Bei dem Fall mit Komplikation Grad IVb (Dysfunktion mehrerer Organe) kam es zum Multiorganversagen im Rahmen eines septischen Schocks infolge einer Aspirationspneumonie nach einer ELAPE mit TME und VY-Lappenplastik. Bei den 3 Fällen mit Komplikation Grad IVa (Dysfunktion eines Organs) kam es zur akuten Nierenschädigung bei Harnwegsinfektion bzw. Pyelonephritis.

Bei den 5 Fällen mit Komplikation Grad IIIb war eine operative Revision notwendig. Es erfolgte eine explorative Laparotomie bei einem mechanischem Dünndarmileus, eine Wundrevision und Faszienverschluss bei Fasziendehiszenz, eine Ureterrekonstruktion aufgrund einer Urinleckage, eine Nachresektion und Neuanlage der Descendorektostomie (DR) bei fehlendem histologischem Nachweis von Tumor im Resektat der primären Operation und eine Anlage eines protektiven Ileostomas bei endoskopisch gesicherter kleiner Insuffizienz der DR nach AR mit PME. Die AI wird unter 3.6.3 „Komplikationen der Anastomose“ ausgewertet.

Im Studienkollektiv traten bei 25 Patienten (86,2%) keine schwerwiegenden Komplikationen (\geq Clavien-Dindo III) auf, bei 4 (13,8%) zeigten sich Komplikationen, welche sich in 2 IIIa (6,9%), eine IIIb (3,4%) und eine IVa (3,4%) aufteilten.

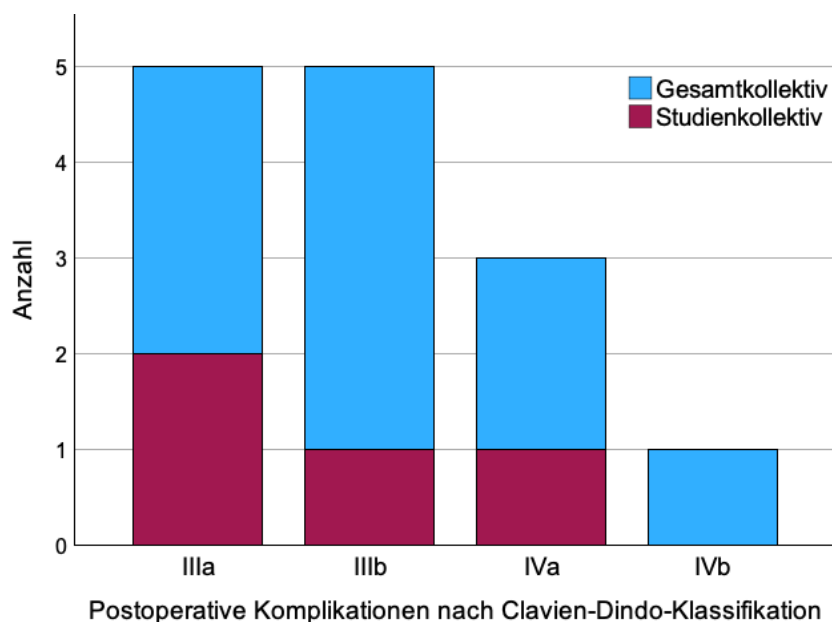


Abbildung 10: Balkendiagramm Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

3.6.2 Postoperative Wundinfektion

Tabelle 28: Postoperative Wundinfektion (SSI)

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Postop. Wundinfektion (SSI)	n (%)	n (%)
- Keine SSI	71 (86,6%)	26 (89,7%)
- Oberflächliche SSI	9 (11,0%)	3 (10,3%)
- Tiefe SSI	2 (2,4%)	
Therapie der SSI	n = 11	n = 3
- Konservative Therapie	9	3
- Chirurgische Therapie	2	
		p
SSI und Rektumeingriff	n = 11	
- AR + PME	2 (18,2%) (2/19, 10,5%)	0,764
- TAR + TME	5 (45,5%) (5/41, 12,2%)	(Exakter Test nach Fisher)
- ELAPE + TME	4 (36,4%) (4/22, 18,2%)	
SSI und chirurgischer Zugang	n = 11	
- Offen	2 (18,2%) (2/6, 33,3%)	0,044
- Konversion	2 (18,2%) (2/5, 40%)	(Exakter Test nach Fisher)
- Minimal invasiv	7 (63,6%) (7/71, 9,9%)	
- laparoskop.-ass.	4 (36,3%) (4/42, 9,5%)	
- kombiniert offen-laparoskop.	3 (27,3%) (3/16, 18,8%)	

Es wurde das Auftreten von postoperativen Infektionen des Operationsgebiets (SSI) und deren Therapie erhoben. In 71 Fällen (86,6%) trat keine SSI auf, in 9 Fällen (11,0%) kam es postoperativ zu einer oberflächlichen SSI und in 2 Fällen (2,4%) zu einer tiefen SSI. Dementsprechend wurde bei den 9 oberflächlichen SSI eine konservative Therapie, z.B. mit Spülung, Verbandwechsel etc., durchgeführt und die Wunde konnte sekundär abheilen. Die beiden tiefen SSI wurden operativ behandelt. Eine dieser beiden tiefen SSI trat nach einer offenen TAR im Rahmen eines ausgedehnteren Eingriffs mit multiviszeraler Resektion bei peritoneal metastasiertem Rektumkarzinom mit Anlage eines endständigen Descendostomas auf, wobei eine Wundrevision bei einer Fasziendehiszenz notwendig war. Die andere tiefe SSI zeigte sich als eine Wunddehiszenz nach einer ELAPE mit TME mit VY-Lappenplastik, weshalb eine Wundrevision mit Débridement und Einbringen eines Vac-Systems durchgeführt wurde.

Im Studienkollektiv traten 3 oberflächliche Wundinfektionen (10,3%) auf, die Wundverhältnisse bei den restlichen 26 Patienten blieben reizlos (89,7%). Somit war bei diesen 3 Patienten lediglich eine konservative Therapie notwendig.

Es wurde das Auftreten von SSI in Abhängigkeit von der Art des Rektumeingriffs betrachtet. Die SSI traten nach 2 AR (18,2%), nach 5 TAR (45,5%) und nach 4

ELAPE (36,4%) auf. Es bestand laut exakten Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Eingriffs und dem Auftreten von SSI ($p = 0,764$).

Es wurde das Auftreten von SSI in Abhängigkeit vom chirurgischen Zugang ausgewertet. Die 11 SSI traten nach 2 offenen (18,2%), nach 2 Konversionslaparotomien (18,2%) und nach 7 laparoskopisch-assistierten Zugängen (63,6%) auf. Davon waren 4 laparoskopisch-assistiert bei TAR und 3 kombiniert offen-laparoskopisch bei ELAPE. Insgesamt traten somit bei 2 der 6 offenen Eingriffen (33,2%) eine SSI auf, bei den übrigen 4 offenen Eingriffen (66,7%) trat keine SSI auf. Unter den 5 Konversionslaparotomien waren es jeweils 3 ohne SSI (60%) und 2 mit SSI (40%). Bei den minimal-invasiven Zugängen, d.h. laparoskopisch- und Robotik-assistiert, trat bei 7 (9,9%) eine SSI auf und bei den übrigen 64 (90,1%) entwickelte sich keine SSI. Der exakte Test nach Fischer zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Zugangswegen und dem Auftreten einer SSI, $p = 0,044$.

Im Studienkollektiv traten 3 oberflächliche SSI bei laparoskopisch-assistierten TAR mit TME auf.

3.6.3 Komplikationen der Anastomose

Tabelle 29: Komplikationen der Anastomose

	Gesamtkollektiv (n = 55)	Studienkollektiv (n = 29)
Komplikationen Anastomose	n (%)	n (%)
- Keine Komplikation	48 (87,3%)	25 (86,2%)
- Auftreten von Komplikationen	7 (12,7%)	4 (13,8%)
Art der Komplikation		
- AI der DR	3 (5,5%)	1 (3,4%)
- BSI	3 (5,5%)	3 (10,3%)
- Minderperfusion	1 (1,8%)	
Zeitpunkt der Diagnose		
- Frühe Insuffizienz (≤ 30 d)	4 (7,3%)	2 (6,9%)
- Späte Insuffizienz (> 30 d)	3 (5,5%)	2 (6,9%)
Zeitdauer bis zur Diagnose	n = 7	n = 4
Mittelwert (± SD)	101 Tage (±116,36)	110,5 Tage (±121,16)
Median	24 Tage	75 Tage
Spannweite	8 – 276 Tage	16 – 276 Tage
Zeitdauer frühe Insuffizienz	n = 4	n = 2
Mittelwert (± SD)	15,25 Tage (± 6,70)	20 Tage (± 5,66)
Median	14,5 Tage	20 Tage
Spannweite	8 – 24 Tage	16 – 24 Tage
Zeitdauer späte Insuffizienz	n = 3	n = 2
Mittelwert (± SD)	215,33 Tage (± 79,00)	201 Tage (± 106,06)
Median	244 Tage	201 Tage
Spannweite	126 – 276 Tage	126 – 276 Tage
Zeitpunkt und Stoma RV		
- Vor Ileostoma-RV	2 (3,6%)	1 (3,4%)
- Nach Ileostoma-RV	3 (5,5%)	2 (6,9%)
- Vor + Nach RV	1 (1,8%)	1 (3,4%)

Unter den Komplikationen wurden die Anastomosen-assoziierten Komplikationen separat ausgewertet. Hierzu zählen pathologische Veränderungen wie Insuffizienzen sowohl der zirkulären DR als auch des Blindschenkels bei der SEA und eine Minderperfusion oder Ischämie des zu- und abführenden Schenkels der Anastomose. Hierbei wurden all diese Komplikationen, die in den nachverfolgbaren Verläufen bei den Patienten auftraten, unabhängig vom Zeitpunkt (d.h. auch > 30 Tage postoperativ) betrachtet.

3.6.3.1 Komplikationsrate und Art der Insuffizienz

Von allen Patienten, bei denen im Rahmen der AR mit PME und TAR mit TME im Gesamtkollektiv eine Anastomose angelegt wurde (n = 55), trat bei 48 Patienten (87,3%) keine Komplikation auf, 7 Patienten (12,7%) erlitten eine

Komplikation im Bereich der Anastomose. Bei genauerer Betrachtung der Art und Lokalisation der Insuffizienz konnten 3 Anastomoseninsuffizienzen der Descendorektostomie (AI der DR) (5,5%), 3 Blindschenkelinsuffizienzen (BSI) (5,5%) und eine Minderperfusion des Kolons und Rektums im Anastomosenbereich (1,8%) identifiziert werden.

Es trat bei 4 Patienten (13,8%) aus dem Studienkollektiv eine Komplikation im Bereich der Anastomose auf, bei 25 Patienten (86,2%) gab es keine Komplikation. Es handelte sich um eine AI der DR (3,4%) und 3 BSI (10,3%).

3.6.3.2 Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz

Zum Zeitpunkt, zu welchem die Insuffizienz klinisch apparent und diagnostiziert wurde, erfolgte die Unterscheidung zwischen einer frühen Insuffizienz bis einschließlich 30 Tage postoperativ und einer späten Insuffizienz ab 30 Tagen postoperativ. Entsprechend dieser Definition handelte es sich im Gesamtkollektiv bei 4 der Insuffizienzen (7,3%) um eine frühe Insuffizienz und bei 3 (5,5%) um eine späte Insuffizienz. Die genaue Betrachtung des Zeitraums bis zur Diagnose der Insuffizienz ergab durchschnittlich 101 Tage ($SD = 116,36$), im Median 24 Tage, wobei der kürzeste Zeitraum 8 und der längste 276 Tage betrug. Bis zur Diagnose einer frühen Insuffizienz vergingen durchschnittlich 15 Tage ($SD = 6,70$) und im Median 14,5 Tage, der früheste Zeitpunkt lag bei 8 Tagen und der späteste bei 24 Tagen. Bis zur Diagnose der späten Insuffizienz vergingen durchschnittlich 215 Tage ($SD = 79,00$), im Median 244 Tage, wobei der früheste Zeitpunkt bei 126 Tagen und der späteste Zeitpunkt bei 276 Tagen lag.

Zum Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz wurde außerdem berücksichtigt, ob die Komplikation vor oder nach der RV eines doppelläufigen Ileostomas auftrat. Vor RV des protektiven Stomas wurde bei allen Patienten eine rektoskopische Darstellung der Anastomose vorgenommen und die RV nur bei intakter Anastomose durchgeführt. Bei 6 Fällen im Gesamtkollektiv lag ein protektives Stoma vor, von diesen trat bei 2 Patienten (3,6%) die Insuffizienz vor der RV des protektiven Ileostomas auf, bei 3 Patienten (5,5%) nach der Ileostoma-RV auf und bei einem Patienten (1,8%) kam es sowohl vor als auch nach der RV des Stomas zu einer Insuffizienz. Die 3 Patienten mit Insuffizienz nach der RV entsprechen den Fällen mit später Insuffizienz. Im Fall mit Insuffizienz sowohl vor als auch nach der RV wurde nach einer TAR mit TME mit protektivem Ileostoma

eine BSI diagnostiziert und behandelt. Nach Ausschluss einer Insuffizienz in der CT und Endoskopie wurde die Ileostoma-RV durchgeführt, welcher sich ein komplikativer Verlauf anschloss, in welchem eine Ischämie des zuführenden Schenkels der Anastomose auftrat. Die Therapie wird unter 3.6.3.5 „Therapie der Insuffizienz“ erläutert.

Bei 2 der Insuffizienzen im Studienkollektiv, d.h. der Hälfte, handelte es sich um frühe Insuffizienzen und bei der anderen Hälfte um 2 späte Insuffizienzen. Da es sich bei all diesen Eingriffen um TAR mit TME und Anlage eines protektiven Ileostomas handelte, entsprachen jeweils die frühen und späten Insuffizienzen dem Zeitpunkt vor und nach der Ileostoma-RV. Die AI der DR und eine BSI wurden nach der RV des Ileostomas nach 126 und 276 Tagen diagnostiziert. Die anderen beiden BSI wurden als frühe Insuffizienzen nach 16 und 24 Tagen postoperativ diagnostiziert.

3.6.3.4 Merkmale der Patienten und Karzinome mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen

Tabelle 30: Charakterisierung der Patienten und der Rektumkarzinome mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen im Gesamtkollektiv

	Komplikation der Anastomose	Keine Komplikation der Anastomose	Gesamt	<i>p</i>
Geschlecht	n = 7	n = 48	n = 55	
- Weiblich	2 (2/21, 9,5%)	19 (19/21, 90,5%)	21 (100%)	0,696
- Männlich	5 (5/34, 14,7%)	29 (29/34, 85,3%)	34 (100%)	(Fisher)
Alter	n = 7	n = 48		
Mittelwert (± SD)	66 Jahre (± 8,72)	63,73 Jahre (± 12,15)		0,637 (t-Test)
BMI	n = 7	n = 48		
Mittelwert (± SD)	27,16 (± 3,84) kg/m ²	25,85 (± 4,16) kg/m ²		0,438 (t-Test)
Lokalisation Rektumkarzinom	n = 7	n = 48	n = 55	
- Oberes	1 (1/20, 5%)	19 (19/20, 95%)	20 (100%)	0,373
- Mittleres	5 (5/30, 16,7%)	25 (25/30, 83,3%)	30 (100%)	(Fisher)
- Unteres Rektumdrittel	1 (1/5, 20%)	4 (4/5, 80%)	5 (100%)	
cT	n = 6	n = 39	n = 45	
- cT2		6 (6/6, 100%)	6 (100%)	0,815
- cT3	5 (5/32, 15,6%)	27 (27/32, 74,4%)	32 (100%)	(Fisher)
- cT4	1 (1/7, 14,3%)	6 (6/7, 85,7%)	7 (100%)	
cN	n = 7	n = 42	n = 49	
- cN+	7 (7/38, 18,4%)	31 (31/38, 81,6%)	38 (100%)	0,325
- cN0		11 (11/11, 100%)	11 (100%)	(Fisher)
Primärtumor/Rezidiv	n = 7	n = 48	n = 55	
- Primärtumor	6 (6/52, 11,5%)	46 (46/52, 88,5%)	52 (100%)	0,341
- Rezidiv	1 (1/3, 33,3%)	2 (2/3, 66,7%)	3 (100%)	(Fisher)
Neoadjuvante Therapie	n = 7	n = 48	n = 55	
- Keine	2 (2/23, 8,7%)	21 (21/23, 91,3%)	23 (100%)	0,686
- Neoadjuvante Therapie	5 (5/32, 15,6%)	27 (27/32, 84,4%)	32 (100%)	(Fisher)

3.6.3.4.1 Charakteristika der Patienten und Karzinome mit Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv

Diejenigen Patienten, bei denen im Gesamtkollektiv eine Anastomosen-assoziierte Komplikation auftrat, waren in 2 Fällen weiblich (28,6%) und in den übrigen 6 männlich (71,4%), dies entsprach 9,5% aller weiblichen Patienten (n = 21) und 14,7% aller männlichen Patienten (n = 34). Der Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (*p* = 0,637). Das durchschnittliche Alter betrug 66 Jahre (*SD* = 8,72), wobei der jüngste Patient 59 Jahre und der älteste 81 Jahre

alt war. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Auftreten einer AI ($p = 0,637$). Der durchschnittliche BMI betrug $27,16 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 3,84$), auch hier bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,438$). Bei jeweils einem Rektumkarzinom sowohl im unteren Rektumdrittel (14,3%) als auch im oberen Rektumdrittel (14,3%) kam es zu Komplikationen der Anastomose, die übrigen 5 Rektumkarzinome (71,4%) befanden sich im mittleren Drittel. Das bedeutet, dass bei 5% der Rektumkarzinome im oberen Drittel (1/20), bei 16,7% des mittleren (5/30) und bei 20% des unteren Rektumdrittels (1/5) eine AI auftrat, der Zusammenhang zwischen Lokalisation des Karzinoms und dem Auftreten einer AI war statistisch nicht signifikant ($p = 0,815$). Nach TNM-Klassifikation handelte es sich bei 5 der Karzinome um cT3 (83,3%), bei einem um cT4 (16,7%), alle 7 Rektumkarzinome waren cN+. Somit trat bei 15,6% aller cT3- (5/32) und bei 14,3% aller cT4-Tumoren (1/7) eine AI auf, der Zusammenhang war nicht statistisch signifikant ($p = 0,325$). Es waren 6 Primärtumore (85,7%) und ein Rezidiv (14,3%) mit nachfolgender Insuffizienz, dies entsprach 11,5% aller Primärtumore ($n = 52$) und 33,3% aller Rezidive ($n = 3$), es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur AI ($p = 0,341$). Bei 2 Fällen (28,6%) fand keine neoadjuvante Therapie statt, wobei es sich in einem Fall um das eine Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels (s.o.), welches zudem UICC Stadium IV entsprach, und im anderen Fall um ein Rezidiv eines Rektumkarzinoms des mittleren Drittels. Bei den übrigen 5 Fällen (71,4%) fand eine neoadjuvante Therapie statt, davon waren es 2 TNT, 2 RCT und eine RT. Zusammenfassend kam es bei 8,7% der Rektumkarzinome ohne neoadjuvante Therapie (2/32) und bei 15,6% mit neoadjuvanter Therapie (5/32) zur AI. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen neoadjuvanter Therapie und AI ($p = 0,686$). Zur Bewertung des Einflusses verschiedener Prädiktoren auf das Auftreten einer AI wurde eine multiple lineare Regression berechnet. Die Prädiktoren Geschlecht, BMI, Alter, Tumorlokalisierung und neoadjuvante Therapie sagen statistisch nicht signifikant das Kriterium Insuffizienz voraus ($p = 0,422$), ebenso wurden die einzelnen Koeffizienten nicht signifikant.

Charakteristika der Patienten und Karzinome mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv

Im Studienkollektiv waren die Patienten mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen (n = 4) in einem Fall weiblich (25%) und in 3 Fällen männlich (75%). Der durchschnittliche BMI lag bei 25,4 kg/m² (SD = 3,814). Die Rektumkarzinome, bei denen es nach der Resektion zu einer Insuffizienz kam, waren alle 4 im mittleren Rektumdrittel lokalisiert, was 15,4% der mittleren Rektumkarzinome entsprach. Die übrigen 22 Rektumkarzinome des mittleren (84,6%) und alle 3 (100%) des unteren Drittels hatten keine Insuffizienz. Entsprechend der TNM-Klassifikation waren es 3 cT3- (75%) und ein cT4-Tumor (25%) und alle 4 waren cN+ (100%). Dies entsprach 13% der cT3-Tumore (n = 23) und 25% der cT4-Tumore (n = 4) und 16,7% der Karzinome mit positivem Nodalstatus (cN+) (n = 24). Alle 4 Fälle wurden neoadjuvant behandelt, bei 2 davon war es eine TNT und bei den anderen beiden eine RCT. Dementsprechend trat bei 15,4% der neoadjuvant behandelten Patienten (n = 26) eine Komplikation der Anastomose auf.

3.6.3.6 Merkmale der Eingriffe mit Anastomosen-assoziierten Komplikationen

3.6.3.6.1 Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv

Tabelle 31: Kreuztabelle - Charakteristika der Eingriffe und Komplikationen der Anastomose im Gesamtkollektiv

	Komplikation der Anastomose	Keine Komplikation der Anastomose	Gesamt	p
Art des Eingriffs	n = 7	n = 48	n = 55	
- AR + PME	1 (1/19, 5,3%)	18 (18/19, 94,7%)	19 (100%)	0,401
- TAR + TME	6 (6/36 16,7%)	30 (30/36, 83,3%)	36 (100%)	(Fisher)
Komplikation nach AR + PME	- 1 AI der DR			
Komplikation nach TAR + TME	- 2 AI der DR - 3 BSI - 1 Minderperfusion			
Protektives Stoma	n = 7	n = 48	n = 55	
- Vorhanden	6 (6/37, 16,2%)	31 (83,3%)	37 (100%)	0,406
- Nicht vorhanden	1 (1/18, 5,6%)	17 (94,4%)	18 (100%)	(Fisher)
Art der Anastomose	n = 7	n = 48	n = 55	
- SEA	5 (5/39, 12,8%)	34 (87,2%)	39 (100%)	0,674
- EEA	2 (2/16, 12,5%)	14 (87,5%)	16 (100%)	(Fisher)
Zugang	n = 7	n = 43	n = 50	
- Laparoskopisch-assistiert	3 (3/41, 7,3%)	38 (92,7%)	41 (100%)	0,015
- Robotik-assistiert	4 (5/9, 55,6%)	5 (44,4%)	9 (100%)	(Fisher)
Stapler bei AI der DR	n = 4	n = 45	n = 50	
- Powered	4 (8,5%)	43 (91,5%)	47 (100%)	0,774
- Tri		3 (100%)	3 (100%)	(Fisher)
Linearstapler bei BSI	n = 3	n = 36	n = 39	
- Echelon	1 (7,1%)	13 (92,9%)	14 (100%)	0,137
- GIA 75	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100%)	
- Signia		16 (100%)	16 (100%)	(Fisher)
- TA		2 (100%)	2 (100%)	
Anzahl Klammernahtmagazine	n = 5	n = 39	n = 44	
- Mittelwert ± SD	2,6 ± 0,89	3,33 ± 1,68		(t-Test) 0,345

Es wurden die Eingriffe, welchen im weiteren Verlauf eine Komplikation der Anastomose folgte, ausgewertet. Es wurde für die einzelnen Merkmale der exakte Test nach Fisher durchgeführt, um die Zusammenhänge in den Häufigkeiten von Anastomosen-assoziierten Komplikationen und verschiedener Charakteristika der Eingriffe auf Signifikanz zu überprüfen.

Bei einer AR mit PME (5,3% aller AR und PME mit Anastomose, 1/19) und bei 6 TAR mit TME und protektivem Ileostoma (16,7% aller TAR und TME mit

Anastomose, 6/36) kam es zu Komplikationen der Anastomose. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Art des Eingriffs und dem Auftreten von Anastomosen-assoziierten Komplikationen ($p = 0,401$). Eine Insuffizienz trat bei 6 TAR mit TME mit protektivem Stoma auf, was 16,2% (6/37) aller Eingriffe mit protektivem Stoma entsprach. Bei einer AR mit PME trat die Insuffizienz ohne protektives Stoma auf, was 5,6% (1/18) der Eingriffe ohne protektives Stoma entsprach. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Deviationsstomas und der Insuffizienz ($p = 0,406$).

Bezüglich der Anastomosentechnik kam es bei 5 SEA und 2 EEA zu einer Insuffizienz. Damit machen die SEA einen Anteil von 75% und die EEA von 25% der insuffizienten Anastomosen aus, bezogen auf alle 39 SEA sind es 12,8% und auf alle 16 EEA 12,5% mit Insuffizienz. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anastomosentechnik und dem Auftreten einer Insuffizienz ($p = 0,674$).

Die Komplikationen der Anastomose traten bei Eingriffen mit minimal-invasiven Zugängen auf, nämlich bei 3 laparoskopisch-assistierten Eingriffen, was 7,3% (3/41) aller laparoskopisch-assistierten Resektionen mit Anastomose entsprach und bei 4 Robotik-assistierten Eingriffen, was wiederum 55% (5/9) aller Robotik-assistierten Resektionen mit Anastomose entsprach. Es ergab sich hierbei ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem operativen Zugangsweg und dem Auftreten einer Komplikation der Anastomose, $p = 0,015$.

Bei den AI der DR wurde betrachtet, welcher Zirkulärstapler verwendet wurde. Es wurde der PCS bei insgesamt 47 Eingriffen und darunter bei allen 3 AI der DR und der Ischämie des zu- und abführenden Schenkels (8,5%, 4/47) verwendet. Bei den Fällen ohne AI waren es in 43 Fällen (91,5%, 43/47) der PCS und in 3 Fällen der MCS (100%, 3/3). Der Zusammenhang zwischen dem verwendeten Stapler und dem Auftreten einer AI der DR war nicht signifikant ($p = 0,774$). Bei den BSI wurde betrachtet, welcher Linearstapler zum Verschluss des Blindschenkels verwendet wurde. Es waren ein Echelon-Linearstapler (7,1%, 1/14) und 2 GIA 75-Stapler (28,6%, 2/7) bei denjenigen mit BSI, bei den übrigen 36 SEA ohne BSI wurde 13-mal der Echelon- (92,9%, 13/14), 5-mal der GIA 75- (71,4%, 5/7), 16-mal der Signia- (100%, 16/16) und zweimal der TA-Stapler

(100%, 2/2) verwendet. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem verwendeten Linearstapler und dem Auftreten einer BSI ($p = 0,137$).

Die Anzahl der verwendeten Klammernahtmagazine war bei 5 Fällen mit Insuffizienz und bei 39 Fällen ohne Insuffizienz bekannt. Es wurden sowohl bei den Fällen mit Insuffizienz ($M = 2,6$, $SD = 0,89$) als auch bei den Fällen ohne Insuffizienz ($M = 3,33$, $SD = 1,68$) durchschnittlich 3 Klammernahtmagazine verwendet. Es wurde ein t-Test berechnet, um den Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu untersuchen, welcher nicht statistisch signifikant war, $p = 0,345$.

3.6.3.6.2 Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv

Tabelle 32: Kreuztabelle - Charakteristika der Eingriffe mit Komplikationen der Anastomose im Studienkollektiv

	Komplikation der Anastomose	Keine Komplikation der Anastomose	Gesamt	p
Art der Anastomose	n = 4	n = 25	n = 29	
- SEA	4 (4/21, 19,0%)	17 (17/21, 81,0%)	21 (100%)	0,552
- EEA		8 (8/8, 100%)	8 (100%)	(Fisher)
Zugang	n = 4	n = 23	n = 27	
- Laparoskopisch-assistiert	2 (2/21, 9,5%)	19 (19/21, 90,5%)	23 (100%)	0,204
- Robotik-assistiert	2 (2/6, 33,3%)	4 (4/6 66,7%)	6 (100%)	(Fisher)
Stapler bei AI der DR	n = 1	n = 25	n = 26	
- Powered	1 (1/25, 4,0%)	24 (24/25, 96,0%)	25 (100%)	
- Tri		1 (1/1, 100%)	1 (100%)	
Linearstapler bei BSI	n = 3	n = 18	n = 21	
- Echelon	1 (1/7, 14,3%)	6 (6/7, 85,7%)	7 (100%)	0,162
- GIA 75	2 (2/6, 33,3%)	4 (4/6, 66,7%)	6 (100%)	(Fisher)
- Signia		8 (100%)	8 (100%)	
Anzahl Klammernahtmagazine	n = 2	n = 21	n = 23	(t-Test)
- Mittelwert \pm SD	3,0 \pm 1,41	3,43 \pm SD = 1,57		0,714

Die 4 Insuffizienzen im Studienkollektiv traten entsprechend der Einschlusskriterien nach TAR und TME mit Anlage bzw. Vorhandensein eines protektiven Stomas auf. Es handelte sich in allen 4 Fällen um Rektumkarzinome des mittleren Drittels (15,4% aller Rektumkarzinome des mittleren Drittels, 4/26), die Fälle im Studienkollektiv ohne Insuffizienz waren 22 Rektumkarzinome des mittleren Drittels (84,6%, 22/26) und 3 des unteren Drittels (100%, 3/3).

Es waren 4 SEA (19%, 4/21) mit Insuffizienz, währenddessen die übrigen 17 SEA (81%, 17/21) und alle 8 EEA (100%, 8/8) ohne einen Hinweis auf eine Insuffizienz blieben. Der Zusammenhang zwischen den Arten von Anastomosen und dem Auftreten von Insuffizienzen war nicht statistisch signifikant, $p = 0,552$.

2 der Insuffizienzen traten bei laparoskopisch-assistierten (9,5%, 2/21) und 2 bei Robotik-assistierten Eingriffen (33,3%, 2/6) auf. Bei den übrigen 19 laparoskopisch-assistierten (90,5%, 19/21) und den übrigen 4 Robotik-assistierten Eingriffen (66,7%, 4/6) trat keine Insuffizienz auf. Der Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Zugangsweg und dem Auftreten einer Insuffizienz war nicht statistisch signifikant, $p = 0,204$.

Es war bei 26 Patienten der verwendete Zirkulärstapler bekannt, bei der AI der DR wurde der PCS (4%, 1/25) verwendet, bei den Anastomosen ohne AI wurde 24-mal der PCS (96%, 24/25) und einmal der MCS (100%, 1/1) verwendet.

Von den 21 SEA trat bei 3 eine BSI auf, bei diesen wurde in einem Fall der Echelon Linearstapler (14,3%, 1/7) und in 2 Fällen der GIA 75 (33,3%, 2/6) verwendet. Bei den SEA ohne BSI erfolgte der Verschluss des Blindschenkels in 6 Fällen mit dem Echelon Linearstapler (85,7%, 6/7), bei 4 Fällen mit dem GIA 75 (66,7%, 4/6) und bei 8 Fällen mit dem Signia Linearstapler (100%, 8/8). Der Zusammenhang zwischen den verwendeten Linearstaplern und dem Auftreten einer BSI war nicht statistisch signifikant, $p = 0,162$.

Es wurden durchschnittlich 3 Klammernahtmagazine sowohl in der Gruppe mit Insuffizienz ($n = 2$, $M = 3,0$, $SD = 1,41$) als auch in der Gruppe ohne Insuffizienz ($n = 21$, $M = 3,43$, $SD = 1,57$) verwendet, der Unterschied war laut dem t-Test nicht statistisch signifikant, $p = 0,714$.

3.6.3.7 Therapie der Insuffizienz

Tabelle 33: Therapie der Insuffizienz

	Gesamtkollektiv (n = 7)	Studienkollektiv (n = 4)
Operative Therapie	n = 7 (%)	n = 4 (%)
- Keine OP	2 (28,6%)	1 (25%)
- Protektives Stoma	3 (42,9%)	2 (50%)
- Ileostoma/Blindverschluss	1 (14,3%)	
<i>Rektum + endständiges Stoma</i>		
- Ileostoma	1 (14,3%)	
- Transversostoma	1 (14,3%)	1 (25%)
- Blindverschluss Rektum + endständiges Stoma	1 (14,3%)	
- Kolektomie + endständiges Ileostoma	1 (14,3%)	
Endo-Vac-Therapie		
- Ja	5 (71,4%)	3 (75%)
- Nein	2 (28,6%)	1 (25%)
Dauer Endo-Vac-Therapie	n = 5	n = 3
Mittelwert ± SD	34,4 Tage ± 20,02	37 Tage ± 27,49
Median	31 Tage	31 Tage
Spannweite	13 – 67 Tage	13 – 67 Tage
Drainage		
- keine Drainage	3 (42,9%)	2 (50%)
- Drainage	4 (57,1%)	2 (50%)
- CT-gesteuert	1 (14,3%)	
- endoskopisch	3 (42,8%)	2 (50%)
Grad der Insuffizienz		
- Grad B	2 (28,6%)	1 (25%)
- Grad C	5 (71,4%)	3 (75%)

3.6.3.7.1 Operative Therapie

Bei 2 der Insuffizienzen (28,6%) war keine operative Therapie notwendig, bei den übrigen 5 (71,4%) wurde ein operativer Eingriff durchgeführt.

Es handelte sich bei 3 (28,6%) dieser 5 Eingriffen um die Anlage von protektiven Stomata. Darunter waren 2 protektive Ileostomata, wovon eines aufgrund der AI der DR nach einer AR mit PME angelegt wurde. In diesem Fall wurde jedoch im Verlauf bei gedeckter AI der DR, Peritonealkarzinose und Karzinose des kleinen Beckens die Indikation zur Resektion der DR mit Anlage eines endständigen Descendostomas gestellt. Das andere protektive Ileostoma wurde zur Therapie einer BSI, welche nach TAR und TME mit protektivem Stoma nach dessen RV auftrat, angelegt. In diesen beiden Fällen wurde zusätzlich eine Endo-Vac-Therapie (s. 3.6.3.5.2 „Endoluminale Vakuumtherapie und Drainage“) angewandt.

Bei dem dritten protektiven Stoma handelte es sich um ein doppelläufiges Transversostoma, welches bei einer AI der DR nach RV des protektiven Ileostomas nach TAR mit TME, angelegt wurde. Die RV-Rate der sekundär angelegten protektiven Stomata wird unter 3.6.3.6.2 „Rückverlagerung sekundärer protektiver Stomata“ ausgewertet.

In einem Fall kam es zu einer Minderperfusion des zu- und abführenden Schenkels der DR im Sinne einer AI der DR nach einer TAR und TME mit protektivem Ileostoma bei einem Rektumkarzinom des mittleren Rektumdrittels, welche nach der RV des protektiven Ileostomas auffiel. Aufgrund dessen erfolgte die Hemikolektomie links, der Blindverschluss des Rektums sowie die Anlage eines endständigen Transversostomas.

Eine weitere Diskontinuitäts-OP war in einem Fall mit BSI nach TAR und TME bei einem Rektumkarzinom des mittleren Drittels notwendig, denn es konnte zwar die BSI zunächst erfolgreich mittels Endo-Vac-Therapie und Drainagen-Einlage (s. 3.6.3.5.2) behandelt werden, sodass die RV des protektiven Ileostomas durchgeführt wurde. Es schloss sich hieran jedoch ein komplikativer Verlauf an, während welchem es zunächst zu einer Insuffizienz der neu angelegten Ileotransversostomie ohne Anhalt auf eine Insuffizienz der vorbestehenden DR kam, im weiteren Verlauf war jedoch nachfolgend auch der zuführende Schenkel der DR ischämisch verändert, so dass schlussendlich eine Kolektomie und die Anlage eines endständigen Ileostomas vonnöten war. Es handelte sich bei diesem Fall um den bereits unter 3.6.3.2 erwähnten Fall mit Insuffizienz vor und nach der Stoma-RV.

3.6.3.7.2 Endoluminale Vakuumtherapie und Drainage

Zur interventionellen Therapie zählte die endoskopische endoluminale Vakuumtherapie (Endo-Vac-Therapie) und die Drainage über CT-gesteuerte perkutane und endoskopisch eingelegte Katheter.

Eine Endo-Vac-Therapie kam bei 5 Fällen (71,4%) zum Einsatz, bei den anderen beiden (28,6%) nicht. Die Endo-Vac-Therapie wurde in 4 der 5 Fällen mit einer Drainagen-Einlage kombiniert. Insgesamt war eine Drainage bei 4 Patienten (57,1%) notwendig, wovon eine (14,3%) CT-gesteuert perkutan angelegt wurde und 3 (42,8%) endoskopisch eingelegt wurden. Die übrigen 3 Fälle (42,9%) wurden ohne Drainage behandelt.

Alle 3 BSI sowie eine AI der DR nach TAR mit TME bei einem Rektumkarzinom des unteren Rektumdrittels erhielten eine Endo-Vac-Therapie. Bei zuletzt genanntem Fall sowie bei den beiden BSI, welche vor Ileostoma-RV diagnostiziert wurden, war die interventionelle Therapie für die Heilung der Insuffizienz ausreichend. Dies entsprach 42,8% der Fälle mit Insuffizienz (n = 3). An die interventionelle Therapie schloss sich im Verlauf die erfolgreiche RV der protektiven Stomata bei diesen 3 Fällen an. Die späte BSI nach Stoma-RV und die frühe AI der DR nach der AR mit PME erhielten zusätzlich zur sekundären protektiven Stomaanlage eine interventionelle Therapie. Bei diesen beiden Fällen handelte es sich um die bereits unter 3.6.3.5.1 erwähnten Fälle mit protektiver Stomaanlage.

Die Endo-Vac-Therapie wurde durchschnittlich 34 Tage ($M = 34,4$, $SD = 20,02$, 95%-KI: 9,54 – 59,26) und im Median 31 Tage angewandt, die kürzeste Applikationsdauer betrug 13 Tage und die längste 67 Tage.

3.6.3.7.3 Grad der Insuffizienz

Es wurde der Schweregrad der Insuffizienz anhand der Graduierung nach der ISREC-Definition eingestuft. Bei den meisten Fällen mit Insuffizienz war eine Kombination aus operativer und interventioneller Therapie notwendig, hierbei wurde der höhere Grad der Insuffizienz gewertet. Dementsprechend waren es 2 Grad B (28,6%) und 5 Grad C (71,4%). Unter allen Anastomosen (n = 55) entsprach dies 3,6% Grad B (n = 2) und 9% Grad C (n = 5).

3.6.3.7.4 Therapie und Grad der Insuffizienz im Studienkollektiv

Im Studienkollektiv wurde in 3 Fällen (75%) operativ vorgegangen, ebenso erfolgte in 3 Fällen (75%) eine Endo-Vac-Therapie. Es erfolgte eine Drainageneinlage im Rahmen der Endoskopie bei 2 Fällen (50%). Der Grad der Insuffizienz entsprach somit einem Grad B (25%) und 3 Grad C (75%). Dementsprechend trat bei 3,4% (1/29) der Anastomosen im Studienkollektiv eine Insuffizienz Grad B und bei 10,3% (3/29) eine Insuffizienz Grad C auf.

3.6.3.9 Outcome nach Insuffizienz

Tabelle 34: Therapieerfolg bei Insuffizienz

	Gesamtkollektiv	Studienkollektiv
Darmkontinuität	n = 7; n (%)	n = 4; n (%)
- Endständiges Stoma	3 (42,9%) (3/55, 5,5%)	1 (25%) (1/29, 3,4%)
- Erhalt der Anastomose	4 (57,1%) (52/55, 94,5%)	3 (75%) (28/29, 96,6%)
Rückverlagerung sekundäres Stoma	n = 3	n = 2
- RV	2 (66,7%)	2 (100%)
- Keine RV	1 (33,3%)	

3.6.3.9.1 Darmkontinuität

Von den 55 Eingriffen mit Anastomose konnte im weiteren Verlauf bei 52 (94,5%) die Anastomose und damit die Darmkontinuität erhalten werden, bei 3 Fällen (5,5%) war dies nicht möglich und es bestand die Notwendigkeit zur Anlage eines endständigen Stomas. Der Erhalt der Anastomose in 4 Fällen trotz Insuffizienz (57,1%) konnte in einem Fall alleinig durch die sekundäre Anlage eines Deviationsstomas erzielt werden, in den anderen 3 Fällen wurde dies in der Kombination durch die interventionelle Therapie und die Anlage bzw. das Vorhandensein eines protektiven Stomas erreicht. Die Anlage von endständigen Stomata bei 3 Fällen mit Insuffizienz (42,9%) wurde unter 3.6.3.5.1 beschrieben.

Im Studienkollektiv konnten 28 der 29 Anastomosen (96,6%) erhalten werden, trotz 4 Insuffizienzen war der Erhalt in 3 Fällen (75%) möglich, im vierten Fall (25%) war es nicht möglich und es wurde ein endständiges Stoma angelegt.

3.6.3.9.2 Rückverlagerung sekundärer protektiver Stomata

Wie unter 3.6.3.5.1 besprochen, wurden protektive Stomata als Therapie der Insuffizienz angelegt. Von diesen 3 sekundär angelegten Stomata konnten 2 (66,7%) im Verlauf rückverlagert werden. Sowohl das doppelläufige Transversostoma bei AI der DR als auch das sekundär angelegte protektive Ileostoma bei BSI konnten erfolgreich rückverlagert werden. Das nachfolgend angelegte protektive Ileostoma nach AR mit PME bei AI der DR konnte nicht rückverlagert werden, denn es bestand trotz zuvor guter Granulation der AI-Höhle durch die Endo-Vac-Therapie weiterhin eine gedeckte AI in der CT, zudem trat eine Peritonealkarzinose und Karzinose des kleinen Beckens auf, sodass

eine Aufhebung der DR, ein Blindverschluss des Rektums und die Anlage eines endständigen Descendostomas erfolgten.

Dem Studienkollektiv wurden die beiden Fälle mit erfolgreicher RV der sekundären Deviationsstomata zugeordnet, weshalb hier die RV-Rate der sekundären protektiven Stomata bei 100% lag.

3.7 Pathohistologische Ergebnisse

Tabelle 35: pTNM-Klassifikation

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
	n = 78; n (%)	n = 28; n (%)
pT	25 (32%)	2 (7,2%)
- pT1	3 (3,8%)	
- pT2	5 (6,4%)	1 (3,6%)
- pT3	13 (16,7%)	1 (3,6%)
- pT4	4 (5,1%)	
ypT	53 (68%)	26 (92,8%)
- ypT0	7 (9%)	5 (17,9%)
- ypTis	1 (1,3%)	1 (3,6%)
- ypT1	3 (3,8%)	3 (10,7%)
- ypT2	13 (16,7%)	8 (28,5%)
- ypT3	24 (30,8%)	8 (28,5%)
- ypT4	5 (6,4%)	1 (3,6%)
	n = 78	n = 28
pN	25 (32%)	2 (7,2%)
- pN0	11 (14,1%)	1 (3,6%)
- pN1	8 (10,2%)	1 (3,6%)
- pN2	6 (7,7%)	
ypN	53 (68%)	26 (92,8%)
- ypN0	40 (51,3%)	23 (82,1%)
- ypN1	7 (9%)	2 (7,1%)
- ypN2	6 (7,7%)	1 (3,6%)
	n = 82	n = 26
pM		
- pM0	67 (81,7%)	24 (92,3%)
- pM1	15 (18,3%)	2 (7,7%)
	n = 78	n = 26
L		
- L0	57 (73,1%)	24 (92,3%)
- L1	21 (26,9%)	2 (7,7%)
	n = 78	n = 26
V		
- V0	68 (87,2%)	24 (92,3%)
- V1	10 (12,8%)	2 (7,7%)
	n = 78	n = 26
Pn		
- Pn0	69 (88,5%)	24 (92,3%)
- Pn1	9 (11,5%)	2 (7,7%)

3.7.1 pTNM-Klassifikation

3.7.1.1 ypT- und pT-Klassifikation

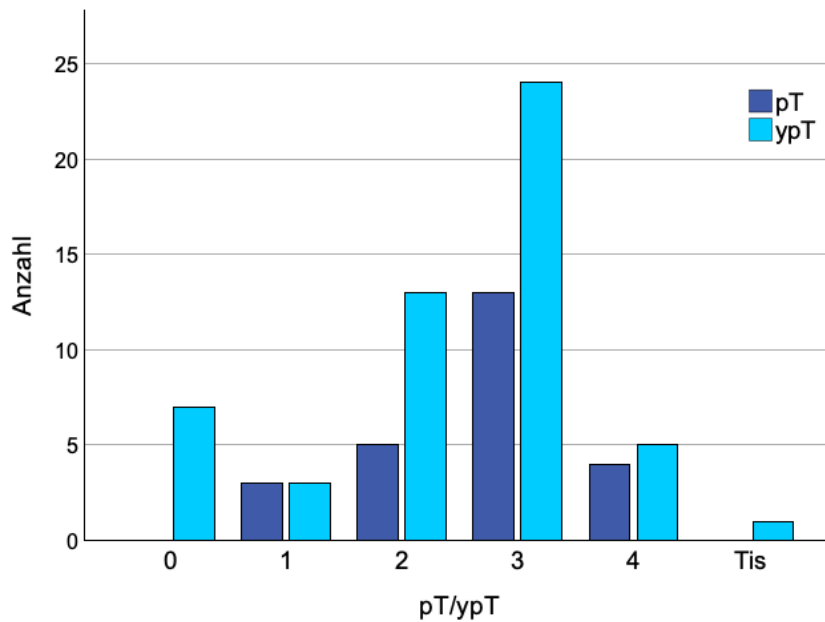


Abbildung 11: Balkendiagramm pT- und ypT-Klassifikation im Gesamtkollektiv

Im pathohistologischen Befund lag bei 78 Patienten die Angabe zu ypT oder pT vor. Es waren darunter 25 Patienten ohne neoadjuvante Vorbehandlung (pT) (32%), welche sich in 3 pT1 (3,8%), 5 pT2 (6,4%), 13 pT3 (16,7%) und 4 pT4 (5,1%) aufteilten. Die übrigen 53 Patienten (68%) waren neoadjuvant vorbehandelt (ypT) und es ergaben sich bei 7 ypT0 (9%), bei einem ypTis (1,3%) bei 3 ypT1 (3,8%), bei 13 ypT2 (16,7%), bei 24 ypT3 (30,8%) und bei 5 ypT4 (6,4%). Bei den beiden Patienten mit fehlender Angabe unter den insgesamt 55 neoadjuvant Vorbehandelten lagen Rezidive eines Rektumkarzinoms vor.

Im Studienkollektiv lagen 28 Angaben zu pT oder ypT vor, die sich in 1 pT2 (3,6%), 1 pT3 (3,6%), 5 ypT0 (17,9%), 3 ypT1 (10,7%), 8 ypT2 (28,5%), 8 ypT3 (28,5%) und 1 ypT4 (3,6%) aufteilten.

3.7.1.2 ypN- und pN-Klassifikation

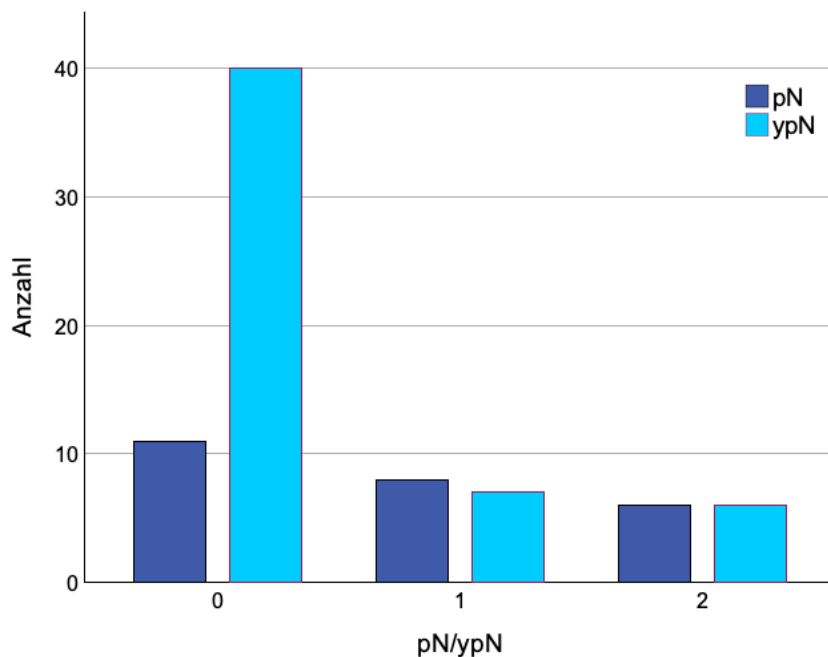


Abbildung 12: Balkendiagramm pN- und ypN-Klassifikation im Gesamtkollektiv

Es war bei 78 Patienten die Angabe zum Nodalstatus bekannt. Darunter waren 25 Patienten (32%) nicht vorbehandelt (pN), es lag pN0 bei 11 Patienten (14,1%) und pN+ bei 14 Patienten (17,9%) vor. Die 14 pN+ teilten sich in 8 pN1 (10,2%) und 6 pN2 (7,7%) auf. Die übrigen 53 Patienten (68%) waren neoadjuvant vorbehandelt (ypN), darunter lag bei 40 Patienten (51,3%) ypN0 und bei 13 (16,7%) ypN+ vor, welche sich in 7 ypN1 (9%) und 6 ypN2 (7,7%) aufteilten. Der Nodalstatus wurde im Studienkollektiv bei 28 Fällen angegeben, wovon 1 pN0 (3,6%), 1 pN1 (3,6%), 23 ypN0 (82,1%), 2 ypN1 (7,1%) und 1 ypN2 (3,6%) waren.

3.7.1.3 pTNM: M, L, V, Pn

In der M-Kategorie lag bei 67 Patienten pM0 (81,7%) und bei 15 pM1 (18,3%) vor.

Die Angabe zur Invasion des Tumors in die Lymphgefäße (L) lag bei 78 Patienten vor, sowie auch zur Invasion der Venen (V) als auch zur perineuralen Invasion (Pn). Es lag bei 57 Präparaten L0 (73,1%) und 21 L1 (26,9%) vor. Es gab 68 V0 (88,5%) und 10 V1 (12,8%). 69 Präparate waren Pn0 (88,5%) und 9 Pn1 (11,5%). Im Studienkollektiv lagen zu pM, L, V und Pn bei 26 Fällen Angaben im pathohistologischen Befund vor. Es waren 24 pM0, L0, V0 und Pn0 (92,3%) und 2 pM1, V1 und Pn1 (7,7%).

3.7.1.4 Klinisches und pathologisches T- und N-Stadium nach Neoadjuvanz

Tabelle 36: Kreuztabelle klinische und pathologische T- und N-Klassifikation nach Neoadjuvanz

Gesamtkollektiv (n = 53)							
	ypT0	ypTis	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Gesamt
cT2	0	0	0	1	0	0	1
cT3	6	1	3	11	18	2	41
cT4	1	0	0	1	6	3	11
Gesamt	7	1	3	13	24	5	53
	ypN0	ypN1	ypN2	Gesamt			
cN0	7	2	1	10			
cN+	33	5	5	43			
Gesamt	40	7	6	53			
Studienkollektiv (n = 26)							
	ypT0	ypTis	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Gesamt
cT3	4	1	3	7	6	1	22
cT4	1	0	0	1	2	0	4
Gesamt	5	1	3	8	8	1	26
	ypN0	ypN1	ypN2	Gesamt			
cN0	2	0	1	3			
cN+	21	2	0	23			
Gesamt	23	2	1	26			

Es wurde der Zusammenhang zwischen der klinischen und pathologischen Klassifikation des T- und N-Stadium nach neoadjuvanter Therapie betrachtet.

Im Gesamtkollektiv lagen die Angaben bei 53 der 55 neoadjuvant vorbehandelten Patienten vor. Als pCR wurde das Vorliegen von ypT0N0, als ein Downstaging wurde eine Verringerung der pT- oder pN-Kategorie im Vergleich zur cT- oder cN-Kategorie gewertet. Bei der Betrachtung des T-Stadiums wurden 15 cT3 im pathologischen Bericht als 1 ypTis, 3 ypT1 und 11 ypT2 sowie 7 cT4 als 1 ypT2 und 6 ypT3 beschrieben. Ein cT2 entsprach einem ypT2, sowie 18 cT3 und 3 cT4 dementsprechend 18 ypT3 und 3 ypT4 entsprachen. 2 cT3 ergaben 2 ypT4. Bezüglich des Nodalstatus ergab die pathologische Beurteilung ypN0 bei 7 cN0 und 33 cN+. 10 cN+ ergaben 5 ypN1 und 5 ypN2, bei 3 cN0 ergab sich 2 ypN1 und 1 ypN2. Es konnte somit bei 7 Patienten (13,2%) eine pCR (ypT0N0) und bei 22 Patienten (41,5%) ein Downstaging erzielt werden. Die pCR trat in 3 Fällen (42,9%) nach einer RT mit 5 x 5 Gy und bei 4 Fällen (57,1%) nach einer RCT mit 50,4 Gy auf.

Im Studienkollektiv lagen zu allen 26 neoadjuvant behandelten Patienten Angaben zu sowohl cT, cN als auch ypT und ypN vor. 11 cT3 wurden im pathologischen Bericht als 1 ypTis, 3 ypT1 und 7 ypT2 sowie 3 cT4 als 1 ypT2

und 2 ypT3 beschrieben. In 7 Fällen entsprach cT3 ypT3 und in einem Fall cT4 ypT4, in einem Fall ergab ein cT3 in der pathologischen Aufarbeitung ypT4. Es konnte somit im Studienkollektiv von den 26 neoadjuvant vorbehandelten Patienten bei 5 Patienten (19,2%) eine pCR und bei 14 Patienten (53,8%) ein Downstaging erzielt werden. Die pCR trat in 2 Fällen (40%) nach einer neoadjuvanten RT mit 5 x 5 Gy und in 3 Fällen (60%) nach einer RCT mit 50,4 Gy auf.

Tabelle 37: Pathohistologischer Befund

	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
R	n = 78; n (%)	n (%)
- R0	72 (92,3%)	27 (93,1%)
- R1	6 (7,7%)	2 (6,9%)
Aboraler Resektionsrand	(n = 72)	n = 26
Mittelwert ± SD	3,2 cm ± 1,94	2,27 cm ± 1,41
95%-KI	2,75 – 3,66	1,7 – 2,84
Median	3 cm	2 cm
Spannweite	0,05 – 9,5 cm	0,05 – 5,1 cm
Mercury Grad		
TME Qualität	n = 74	
- Grad 1	69 (93,2%)	29 (100%)
- Grad 2	3 (4,1%)	
- Grad 3	2 (2,7%)	
pCRM	n = 79	
- Negativ	69 (87,3%)	26 (89,7%)
- Positiv	5 (6,3%)	1 (3,4%)
- R1	3 (3,8%)	1 (3,4%)
- Kein Tumor nachweisbar	2 (2,5%)	1 (3,4%)
TRG Dworak	n = 49	n = 26
- Grad 1	9 (18,4%)	2 (7,7%)
- Grad 2	28 (57,1%)	13 (50%)
- Grad 3	7 (14,3%)	6 (23,1%)
- Grad 4	5 (10,2%)	5 (19,2%)

3.7.2 Resektionsstatus R

Die R-Klassifikation war bei 78 Patienten bekannt, bei 4 Fällen lag die Angabe nicht vor. Bei 72 Patienten (92,3%) lag kein Residualtumor vor (R0) und bei 6 Patienten (7,7%) lag R1, ein mikroskopischer Residualtumor, vor. In all diesen Fällen mit R1 handelte es sich um fortgeschrittene Tumorstadien (3 UICC III und 3 IV). Unter diesen R1-Resektionen lag bei 3 Patienten ein mikroskopischer

Residualtumor des CRM vor (s. 3.7.5 „Zirkumferentieller Resektionsrand – CRM“).

Unter den 4 Fällen ohne Angabe im pathologischen Befund handelte es sich bei 2 Fällen um Rezidive eines Rektumkarzinoms, welche in einem Fall als ELAPE und im anderen Fall als TAR im Rahmen einer Exenteration mit Anlage eines endständigen Descendostomas operiert wurden. Bei den anderen 2 Fällen ohne Angabe zu R müsse der Resektionsstatus laut Pathologiebericht aus klinischer Sicht beurteilt werden. In einem dieser Fälle handelte es sich um das Resektat einer TAR eines Re-Rezidiv eines Rektumkarzinoms, welches zwar Wanddefekte aufwies, jedoch luminal tumorfreie Resektionsränder vorlagen und im anderen Fall wurde eine AR im Rahmen eines zytoreduktiven Eingriff bei einem primär peritoneal metastasierten Rektumkarzinom durchgeführt.

Der Resektionsstatus im Studienkollektiv ergab 27 R0 (93,1%) und 2 R1 (6,9%). Bei einem der beiden Fälle mit R1 wurde ein mikroskopischer Residualtumor im CRM gefunden, bei dem anderen Fall lag eine Lymphgefäßinvasion im Bereich der Gefäßabsetzung sowie Peritonealmetastasen vor.

3.7.3 Abstand zum aboralen Resektionsrand

Im pathohistologischen Befund wurde bei 72 Patienten der Abstand zum aboralen Resektionsrand angegeben. Dieser lag durchschnittlich bei 3,2 cm (95%-KI: 2,75 – 3,66 cm; *SD* = 1,94), im Median bei 3 cm, mit einem Minimum von 0,05 cm und einem Maximum von 9,5 cm.

Die Angabe zum aboralen Resektionsrand war im Studienkollektiv bei 26 Patienten bekannt, der Abstand zum aboralen Resektionsrand betrug durchschnittlich 2,27 cm (95%-KI: 1,7 – 2,84; *SD* = 1,41), im Median 2 cm, der geringste betrug 0,05 cm und der größte 5,1 cm.

3.7.4 Qualität der TME anhand des Mercury-Grades

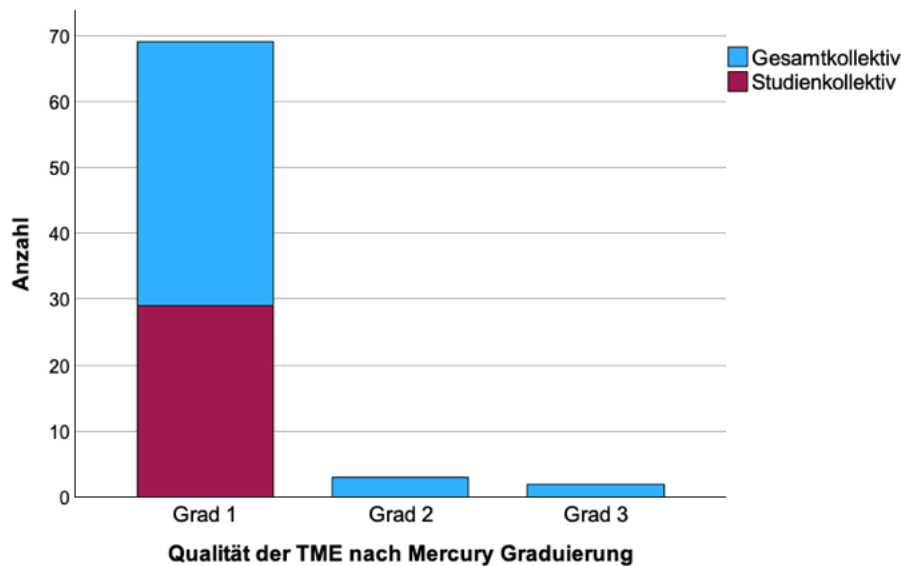


Abbildung 13: Balkendiagramm Qualität der TME anhand der Mercury-Graduierung

Entsprechend der Mercury-Graduierung wurde bei 74 Patienten eine Angabe zur TME-Qualität gemacht. Bei 69 Patienten (93,2%) lag ein Mercury Grad 1, bei 3 (4,1%) Grad 2 und bei 2 (2,7%) Grad 3 vor. Die Angabe zur TME fehlte bei 8 Patienten. Bei denjenigen ohne die Angabe lag einerseits in 3 Fällen ein Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms, darunter in einem Fall sogar ein Re-Rezidiv, vor oder es handelte sich andererseits in 4 Fällen um Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels, welche im pathohistologischen Befund als Adenokarzinome des rektosigmoidalen Übergangs gewertet wurden, so dass keine Angabe zum Mercury-Grad gemacht wurde. In einem Fall fehlte die Angabe im pathologischen Bericht bei einer ELAPE mit TME bei einem Rektumkarzinom des unteren Rektumdrittels.

Im Studienkollektiv entsprach die Qualität aller 29 TME Mercury Grad 1 (100%).

3.7.4.1 Qualität der TME und Lokalrezidiv

Da die Qualität des Resektates einen Einfluss auf die Prognose durch die Lokalrezidivrate hat, wurde das Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit der TME-Qualität betrachtet.

Bei 4 Patienten trat im Verlauf nach der onkologischen Resektion ein Lokalrezidiv auf, bei all diesen 4 Fällen entsprach die TME-Qualität Grad 1. Laut dem exakten Test nach Fisher gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der TME-Qualität ($p = 0,829$).

Im Studienkollektiv trat nach einer TAR mit TME mit Mercury Grad 1 im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv auf.

3.7.5 Zirkumferentieller Resektionsrand - CRM

Bei 79 Patienten lag eine Angabe zum CRM vor. 69 (87,3%) waren CRM negativ und 5 (6,3%) waren CRM positiv. Bei weiteren 3 (3,8%) handelte es sich um R1 mit mikroskopischen Residualtumor, welcher die mesorektale Zirkumferenz betraf. Diese 3 waren lokal fortgeschrittene Tumore, wovon einer dem UICC Stadium III und zwei IV entsprachen. Eines dieser Rektumkarzinome war im mittleren Rektumdrittel lokalisiert und es wurde eine TAR mit TME durchgeführt und in den anderen beiden Fällen waren die Karzinome im unteren Rektumdrittel lokalisiert und wurden als ELAPE mit TME operiert. Bei den übrigen 2 Patienten (2,5%) konnte bei fehlendem Tumornachweis keine Angabe zum CRM gemacht werden. In beiden Fällen wurde mit einer neoadjuvanten RCT behandelt.

Bei 26 Resektaten (89,7%) im Studienkollektiv lag ein negativer CRM und bei einem (3,4%) ein positiver CRM vor. In einem Fall (3,4%) konnte bei fehlendem Tumornachweis nach einer neoadjuvanten Therapie keine Angabe zum CRM gemacht werden und bei einem Fall (3,4%) entsprach der Resektionsstatus R1.

3.7.5.1 Zirkumferentieller Resektionsrand, Lokalrezidiv und Metastasierung

Da eine R1-Resektion und ein positiver CRM ein Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs darstellen, wurde bei den 4 Lokalrezidiven im Gesamtkollektiv der CRM genauer betrachtet: ein Lokalrezidiv trat nach R1 des mesorektalen Rands, 2 nach pCRM+ und eines nach pCRM- auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRM und dem Auftreten eines Lokalrezidiv laut dem exakten Test nach Fisher, $p = 0,031$.

Im Studienkollektiv trat bei einer R1-Resektion im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv auf. Bei diesem Fall mit einem Lokalrezidiv nach R1 im Gesamt- und Studienkollektiv handelte es sich um ein lokal fortgeschrittenes synchron hepatisch metastasiertes Rektumkarzinom des mittleren Drittel im UICC Stadium IV, welches neoadjuvant mittels Kurzzeitbestrahlung behandelt wurde und im präoperativen MRT der Verdacht auf mrCRM+ und EMVI+ gestellt wurde.

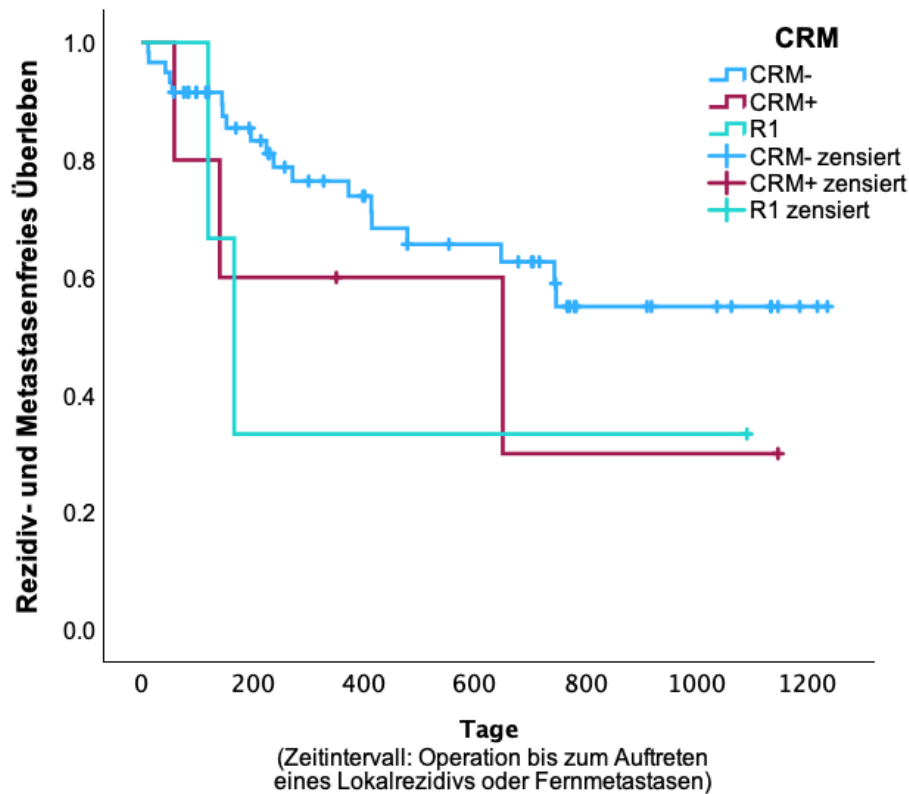


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve CRM-Status und rezidiv- und metastasenfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Bei Patienten im Gesamtkollektiv, die pCRM- waren, betrug das metastasen- und lokalrezidivfreie Überleben durchschnittlich 834,8 Tage (95%-KI: 683,81 – 975,81), was länger als bei den Patienten mit pCRM+ ($M = 579,4$, Median = 651 Tage) und R1 ($M = 459,3$, Median = 167 Tage) war. Das mediane metastasen- und lokalrezidivfreie Überleben konnte für pCRM- nicht berechnet werden, da in dieser Gruppe insgesamt bei weniger als 50% der Patienten das Ereignis Auftreten von Metastasen oder eines Lokalrezidiv eintrat. Ein Log-Rank-Test zeigte, dass die Überlebenszeiten der 3 Gruppen sich nicht signifikant voneinander unterschieden, $\chi^2(2) = 2,377$, $p = 0,311$.

3.7.5.2 MR-basierter und pathologischer zirkumferentieller Resektionsrand

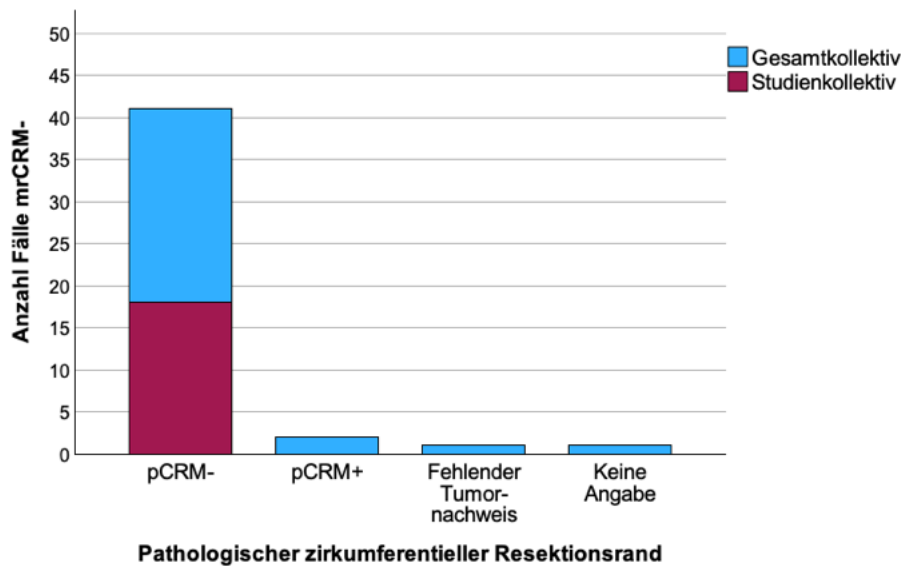


Abbildung 15: Balkendiagramm pCRM-Status der mrCRM negativ bewerteten Fälle

Da es Zusammenhänge zwischen einem negativen mrCRM und einem negativen pCRM gibt, erfolgte die Auswertung hierzu. Bei den 45 mrCRM- ergab sich in der pathologischen Beurteilung 41 (91,1%) pCRM-, 2 (4,4%) pCRM+, in einem Fall (2,2%) konnte aufgrund eines fehlenden Tumornachweises nach neoadjuvanter Therapie keine Angabe zum CRM gemacht werden und in einem weiteren Fall (2,2%) fehlte die Angabe im Bericht. Bei den 21 mrCRM+ eingestuftem Rektumkarzinomen ergab sich in der pathologischen Bewertung folgendes: 15 (71,4%) pCRM-, 2 (9,5%) pCRM+, 3 (14,3%) R1 (der mesorektalen Zirkumferenz) und in einem Fall (4,8%) konnte die Angabe zum CRM bei fehlendem Tumornachweis nach neoadjuvanter Therapie nicht gemacht werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem mrCRM und pCRM laut dem exakten Test nach Fisher, $p = 0,037$.

Von diesen 21 MR-morphologisch positiven CRM wurden 19 neoadjuvant behandelt und die Ergebnisse der pathologischen Befunde nach der neoadjuvanten Therapie bei mrCRM+ ergaben 13 (68,4%) pCRM-, 2 (10,5%) pCRM+, 3 (15,8%) R1 und in einem Fall (5,3%) lag keine Angabe bei fehlendem Tumornachweis vor.

Die 18 mrCRM- im Studienkollektiv wurden alle (100%) als pCRM- bewertet. Die pathologischen Befunde der 10 mrCRM+ erbrachten 7 (70%) pCRM-, sowohl einen (10%) pCRM+ als auch ein (10%) R1 und einen fehlenden CRM bei fehlendem Tumornachweis (10%). Es zeigte sich hier ebenfalls ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem mrCRM und pCRM laut dem exakten Test nach Fisher, $p = 0,037$.

Unter den 10 mrCRM+ wurden 9 Fälle mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt, welche 6 (66,7%) pCRM-, einen (11,1%) pCRM+, ein (11,1%) R1 und einen Fall (11,1%) ohne Tumornachweis ergaben.

3.7.6 Tumorregressionsgraduierung nach Dworak

Von den 55 Fällen mit neoadjuvanter Therapie lagen bei 49 Patienten Angaben zur TRG nach Dworak vor. Diese entsprach bei 9 Patienten Grad 1 (18,4%), bei 28 Grad 2 (57,1%), bei 7 Grad 3 (14,3%) und bei 5 Grad 4 (10,2%).

Im Studienkollektiv lag bei den 26 Fällen mit neoadjuvanter Therapie eine Angabe zur TRG vor. Es lagen 2 Grad 1 (7,7%), 13 Grad 2 (50%), 6 Grad 3 (23,1%) und 5 Grad 4 (19,2%) vor.

3.8 Postoperativer Verlauf

Tabelle 38: Postoperativer Verlauf: Aufenthaltsdauer, stationäre Wiederaufnahme

	Gesamtkollektiv (n = 82)		Studienkollektiv (n = 29)
Dauer des Aufenthalts			
Mittelwert ± SD	10,3 Tage ± 6,38		7,9 Tage ± 2,23
Spannweite	5 – 44		5 – 17
	Keine AI (n = 48)	AI (n = 7)	p
Mittelwert	7,98 Tage	13,14 Tage	0,015 (t-Test)
SD	2,25	13,69	
Spannweite	5 - 17	6 - 44	
	Keine SSI (n = 71)	SSI (n = 11)	p
Mittelwert	9,62 Tage	14,73 Tage	0,013 (t-Test)
SD	5,32	19,32	
Spannweite	6 – 44	5 – 42	
	Gesamtkollektiv (n = 82)		Studienkollektiv (n = 29)
Ungeplante stationäre Wiederaufnahme	n (%)		n (%)
- Wiederaufnahme	11 (13,4%)		5 (17,2%)
- Keine W.	71 (86,6%)		24 (82,8%)
	Keine Komplikation (n = 68)	Komplikation ≥ III (n = 14)	p
- Wiederaufnahme	1 (1,5%)	10 (71,4%)	< 0,001
- Keine W.	67 (98,5%)	4 (28,6%)	(exakter Test nach Fisher)

3.8.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug $10 \pm 6,38$ Tage, der kürzeste Aufenthalt umfasste 5 und der längste 44 Tage. Im Studienkollektiv betrug die Dauer des Klinikaufenthalts durchschnittlich $8 \pm 2,23$ Tage, die kürzeste Dauer betrug ebenfalls 5 und die längste 17 Tage.

Es wurde betrachtet, ob das Auftreten einer AI oder einer SSI einen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts hatten. Die Patienten ohne Insuffizienz ($n = 48$) wurden durchschnittlich nach 8 Tagen ($SD = 2,25$) entlassen, wohingegen die Patienten mit Insuffizienz ($n = 7$) durchschnittlich 13 Tage ($SD = 13,69$) blieben. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des Aufenthalts und dem Auftreten einer Insuffizienz, $p = 0,015$. Die Aufenthaltsdauer bei Patienten mit einer SSI ($n = 11$) betrug durchschnittlich 15 Tage ($SD = 19,32$), diejenigen ohne SSI ($n = 71$) konnten durchschnittlich nach 10 Tagen ($SD = 5,32$) entlassen werden. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des Klinikaufenthalts und einer SSI festgestellt werden, $p = 0,013$.

3.8.2 Stationäre Wiederaufnahme

Es kam bei 11 Patienten (13,4%) zur ungeplanten stationären Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen nach der Entlassung, die übrigen 71 Patienten (86,6%) mussten nicht erneut stationär aufgenommen werden.

Von den 14 Patienten, die eine höhergradige Komplikation entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation \geq III erlitten, wurden 10 (71,4%) erneut stationär aufgenommen, bei 4 (28,6%) mit einer solchen Komplikation erfolgte keine Wiederaufnahme. Bei den übrigen 68 Patienten trat keine Komplikation \geq III und es kam nur in einem Fall (1,5%) zu einer Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Entlassung, in 67 Fällen (98,5%) war keine Wiederaufnahme notwendig. Der Zusammenhang zwischen einer ungeplanten stationären Wiederaufnahme und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen war statistisch signifikant, $p < 0,001$.

Im Studienkollektiv mussten 5 Patienten (12,7%) innerhalb von 90 Tagen erneut stationär aufgenommen werden, 24 Patienten (82,8%) nicht.

3.8.3 CRP – C-reaktives Protein

Tabelle 39: Postoperativer CRP-Verlauf

CRP	Gesamtkollektiv (n = 82)	Studienkollektiv (n = 29)
Präoperativ	n = 82	n = 29
Mittelwert ± SD	0,55 mg/dl ± 1,29	0,25 mg/dl ± 0,51
Spannweite	0,01 – 9,79 mg/dl	0,01 – 2,69 mg/dl
POD1	n = 31	n = 14
Mittelwert ± SD	7,92 mg/dl ± 3,83	8,76 mg/dl ± 3,95
Spannweite	1,88 – 14,92 mg/dl	3,5 – 14,62 mg/dl
POD2	n = 31	n = 7
Mittelwert ± SD	13,92 mg/dl ± 6,29	11,36 mg/dl ± 6,94
Spannweite	2,72 – 31,71 mg/dl	2,72 – 21,19 mg/dl
POD3	n = 28	n = 10
Mittelwert ± SD	13,36 mg/dl ± 6,67	9,92 mg/dl ± 4,27
Spannweite	4,39 – 34,45 mg/dl	4,39 – 12,71 mg/dl
POD4	n = 48	n = 17
Mittelwert ± SD	9,47 mg/dl ± 6,03	7,67 mg/dl ± 3,87
Spannweite	1,28 – 29,96 mg/dl	1,98 – 14,37 mg/dl
POD5	n = 23	n = 8
Mittelwert ± SD	7,64 mg/d ± 5,98	6,54 mg/dl ± 5,22
Spannweite	1,00 – 26,55 mg/dl	1,00 – 17,95 mg/dl
POD6	n = 34	n = 12
Mittelwert ± SD	6,8 mg/dl ± 5,4	4,00 mg/dl ± 3,87
Spannweite	0,29 – 17,55 mg/dl	0,29 – 14,81 mg/dl
POD7	n = 28	n = 8
Mittelwert ± SD	5,63 mg/dl ± 5,47	2,81 mg/dl ± 1,28
Spannweite	0,5 – 19,25 mg/dl	1,18 – 4,74 mg/dl

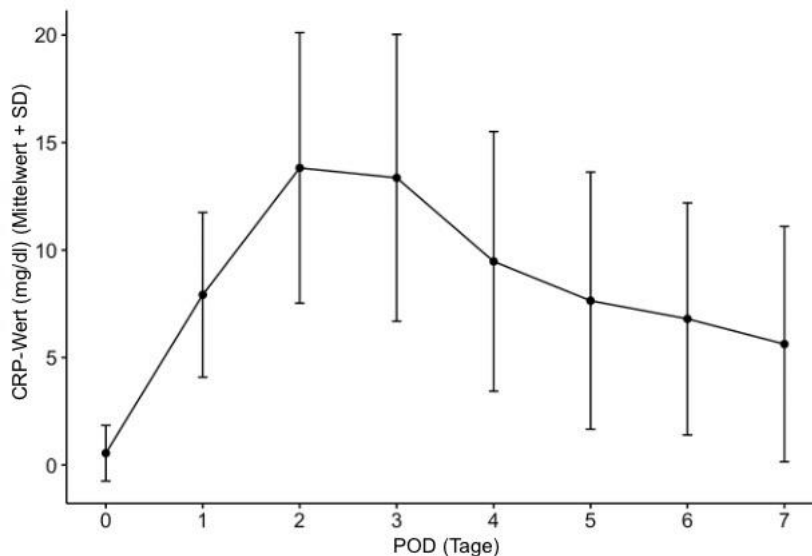


Abbildung 16: Liniendiagramm CRP-Verlauf im Gesamtkollektiv

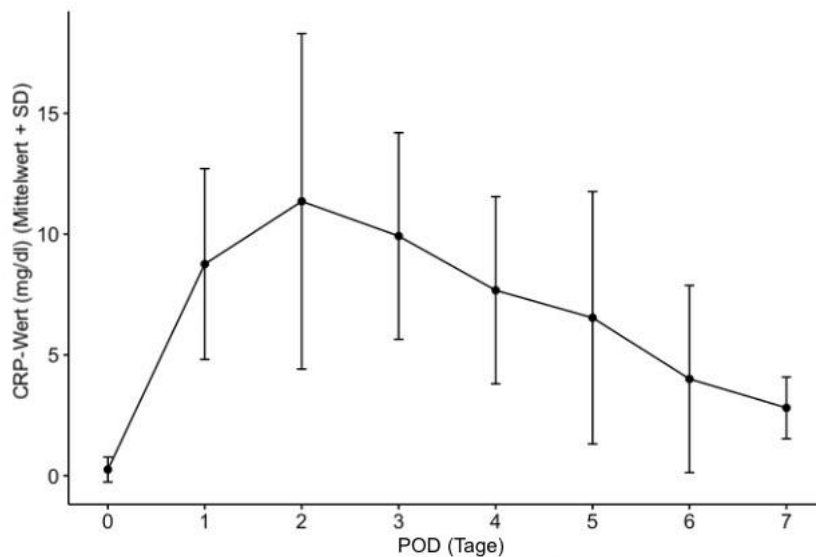


Abbildung 17: Liniendiagramm CRP-Verlauf im Studienkollektiv

Es wurde der postoperative CRP-Verlauf ausgehend von präoperativ vorliegenden Werten bis zum 7. postoperativen Tag (POD7) betrachtet.

Im Gesamtkollektiv lag der präoperative CRP-Wert bei durchschnittlich 0,55 mg/dl ($SD = 1,29$), welcher an POD1 auf 7,92 mg/dl ($SD = 3,88$) und an POD2 auf 13,92 mg/dl ($SD = 6,29$) anstieg. Er sank an POD3 auf 13,36 mg/dl ($SD = 6,67$), dann auf 9,47 mg/dl ($SD = 6,03$) an POD4, auf 7,64 mg/dl ($SD = 5,98$) an POD5, auf 6,8 mg/dl ($SD = 5,4$) an POD6 und auf 5,63 mg/dl ($SD = 5,47$) an POD7.

Im Studienkollektiv lag der präoperative CRP-Wert bei durchschnittlich 0,25 mg/dl ($SD = 0,51$), welcher an POD1 auf 8,76 mg/dl ($SD = 3,95$) und an POD2 auf 11,36 mg/dl ($SD = 6,94$) anstieg. Der CRP-Wert sank an POD3 auf 9,92 mg/dl ($SD = 4,27$), an POD4 auf 7,67 mg/dl ($SD = 3,87$), an POD5 auf 6,54 mg/dl ($SD = 5,22$), an POD6 auf 4,0 mg/dl ($SD = 3,87$) und auf 2,81 mg/dl ($SD = 1,28$) an POD7.

Tabelle 40: Postoperativer CRP-Verlauf und Komplikation der Anastomose im Gesamtkollektiv

Verlauf des CRP-Werts	Keine Komplikation der Anastomose (n = 48)	Komplikation der Anastomose (n = 7)	p
POD1	n = 21	n = 4	t-Test
Mittelwert ± SD	7,58 mg/dl ± 4,06	9,5 mg/dl ± 4,03	p = 0,393
Spannweite	1,88 – 14,62	5,26 – 14,92	
POD2	n = 15	n = 3	p = 0,988
Mittelwert ± SD	12,35 mg/dl ± 5,48	12,30 mg/dl ± 2,53	
Spannweite	2,72 – 21,19	9,41 – 14,1	
POD3	n = 15	n = 4	p = 0,178
Mittelwert ± SD	10,72 mg/dl ± 4,37	14,39 mg/dl ± 5,74	
Spannweite	4,39 – 17,10	10,25 – 22,45	
POD4	n = 28	n = 7	p = 0,025
Mittelwert ± SD	7,88 mg/dl ± 5,31	12,94 mg/dl ± 3,99	
Spannweite	1,28 – 24,86	5,56 – 17,63	
POD5	n = 13	n = 2	p = 0,226
Mittelwert ± SD	7,2 mg/dl ± 6,34	13,34 mg/dl ± 6,51	
Spannweite	1,00 – 26,55	8,73 – 17,95	
POD6	n = 21	n = 1	p = 0,023
Mittelwert ± SD	4,52 mg/dl ± 4,08	14,81 mg/dl	
Spannweite	0,29 – 15,54		
POD7	n = 14	n = 3	p = 0,161
Mittelwert ± SD	3,5 mg/dl ± 3,39	6,64 mg/dl ± 3,01	
Spannweite	1,11 – 14,3	3,18 – 8,66	

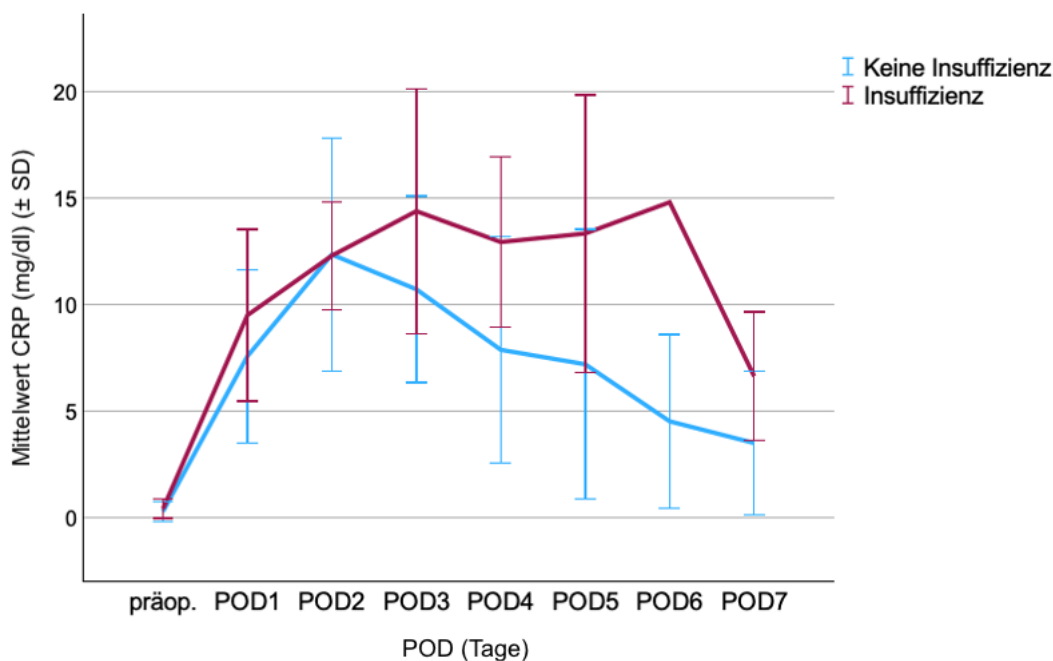


Abbildung 18: Liniendiagramm CRP-Verlauf mit und ohne Komplikation der Anastomose im Gesamtkollektiv

Es wurde der CRP-Verlauf von denjenigen Patienten, bei denen keine Anastomosenkomplikation (n = 48) auftrat, mit dem Verlauf der Patienten, welche eine Komplikation der Anastomose (n = 7) erlitten, verglichen.

Der CRP-Wert an POD1 war ohne AI ($M = 7,58$, $SD = 4,06$) niedriger als in der AI-Gruppe ($M = 9,50$, $SD = 4,03$), der Unterschied war jedoch entsprechend dem Ergebnis des t-Tests nicht statistisch signifikant ($p = 0,393$). An POD2 war der durchschnittliche CRP-Wert mit $12,35$ mg/dl ($SD = 5,48$) in der Nicht-AI-Gruppe und $12,3$ mg/dl ($SD = 2,53$) in der AI-Gruppe ähnlich, der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,988$). Weiterhin zeigten sich niedrigere CRP-Werte in der Nicht-AI-Gruppe als in der AI-Gruppe an POD3 bis POD7 ($M = 10,72$, $SD = 4,37$ vs. $M = 14,39$, $SD = 5,74$ an POD3; $M = 7,88$, $SD = 5,31$ vs. $M = 12,94$, $SD = 3,99$ an POD4; $M = 7,2$, $SD = 6,34$ vs. $M = 13,34$, $SD = 6,51$ an POD5; $M = 4,52$, $SD = 4,08$ vs. $14,81$ an POD6; $M = 3,5$, $SD = 3,39$ vs. $M = 6,64$, $SD = 3,01$ an POD7), jedoch war der Unterschied an POD3 ($p = 0,178$), POD5 ($p = 0,226$) und POD7 ($p = 0,161$) nicht statistisch signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag an POD4 ($p = 0,025$) und an POD6 ($p = 0,023$) vor.

4 Diskussion

4.1 Patientenmerkmale

In der untersuchten Kohorte waren sowohl im Gesamt- als auch im Studienkollektiv passend zu den Angaben aus der Literatur Männer häufiger als Frauen von einem Rektumkarzinom betroffen. Laut den Ergebnissen waren sie ca. 1,8- bis 1,9-fach häufiger betroffen. Diese Ergebnisse liegen etwas über denjenigen der Krebsregisterdaten aus Deutschland, welche ein ca. 1,3-fach erhöhtes Krankheitsrisiko für Männer im Vergleich zu Frauen angeben (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023), sowie ebenfalls leicht über denen aus den USA, welche ein ca. 1,6-fach erhöhtes Risiko für Männer angeben (Siegel et al., 2023). Das Alter der Patienten lag bei durchschnittlich 64,5 Jahren ($SD = 10,84$) zum Operationszeitpunkt, was unter den Angaben des deutschen Krebsregisters lag, denn dort wird ein mittleres Erkrankungsalter für Frauen von 75 Jahren und für Männer von 71 Jahren beobachtet (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2023).

In den amerikanischen Daten wird ein Alter über 65 Jahren mit einer Inzidenzrate von 37,9 als häufigstes Erkrankungsalter für ein Rektumkarzinom analysiert (Siegel et al., 2023). Die Ergebnisse von Brenner et al., welche auf den Daten des Deutschen Zentrums für Krebsregisterdaten basieren, geben die höchste kumulative Inzidenz von Rektumkarzinomen in den Jahren 2014 bis 2016 bei Männern im Alter von 65 bis 74 Jahren mit 0,94 und von 75 bis 84 Jahren mit 1,18 an, bei Frauen liegt ebenfalls die höchste kumulative Inzidenz von 0,42 in der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren und von 0,64 bei 75- bis 84-Jährigen (Brenner et al., 2016).

4.2 Operativer Eingriff und protektives Stoma

Die Eingriffe erfolgten entsprechend der Lokalisation der Rektumkarzinome und unter Berücksichtigung individueller Patientenwünsche und Vorerkrankungen nach der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Alle AR mit PME ($n = 19$) wurden bei Rektumkarzinomen des oberen Drittels durchgeführt. Bei 9,5% der oberen Rektumkarzinome ($n = 2$) musste zum Erreichen des geforderten onkologischen Sicherheitsabstands eine TAR mit TME durchgeführt werden, ebenfalls erhielten 97% der mittleren Rektumkarzinome ($n = 33$) eine TAR mit TME. Nur bei einem mittleren Rektumkarzinom (3%) erfolgte aufgrund der

Vorerkrankung des Patienten eine ELAPE mit TME, da bei Querschnittslähmung die Notwendigkeit zur Anlage eines endständigen Stomas bestand. Die Rektumkarzinome des unteren Drittels wurden in 6 Fällen (22,2%) bei der TAR mit TME und in den übrigen 21 Fällen (77,8%) bei der ELAPE mit TME reseziert. Ebenfalls entsprechend der Leitlinie erhielt der Großteil der Patienten (94,5%, n = 34) mit TAR und TME ein protektives Stoma. Unter diesen war die RV-Rate mit 94,6% im Gesamtkollektiv und mit 96,6% im Studienkollektiv sehr hoch. Die RV-Rate protektiver Ileostomata bei TAR mit TME wird in der Literatur zwischen 65 und 86% angegeben. In einer randomisierten multizentrischen Studie von Matthiesen et al. wurde die RV bei 86,2% der Patienten mit TAR durchgeführt, denn bei 100 der 116 Patienten wurde das Stoma im Median 5 Monate nach der Primäroperation rückverlegt. In einer Studie von Gadan et al. zur RV des Deviationsstoma nach TAR wurde bei insgesamt 79% (92 von 116 Patienten) eine Stoma-RV durchgeführt, jedoch wurde auch bei 18% (20 von 110 Patienten) das Stoma nie rückverlagert (n = 11) oder es wurde in ein endständiges Stoma (n = 9) umgewandelt. Der Zeitpunkt der RV lag bei 25% (23/92) im Median innerhalb von 120 Tagen, bei den übrigen 75% (69/92) über 120 Tagen (Gadan et al., 2019). In einer schwedischen Studie von Holmgren et al. zur Prävalenz und RV des Stomas nach AR bei Rektumkarzinomen hatten von 316 Patienten 35 (11%) nie ein Stoma, 206 (65%) mit Deviationsstoma wurden rückverlagert und 75 (24%) hatten am Ende des Beobachtungszeitraums ein permanentes Stoma. Die mediane Zeitspanne bis zur RV betrug 272 Tage (Spannweite 22 – 1.142 Tage) (Holmgren et al., 2017). Im Vergleich zu diesen Ergebnissen war die RV-Rate in unserer Studie höher und die RV fand im Gesamtkollektiv durchschnittlich nach 155 Tagen (95%-KI: 119,83 – 190,23, SD = 102,47), im Median nach 121 Tagen und im Studienkollektiv nach durchschnittlich 157 Tagen (95%-KI: 114,82 – 199,18, SD = 108,78) und im Median nach 120,5 Tagen statt. Die Rate an permanenten Stomata nach Resektionen mit ursprünglicher Intention zur Sphinkter- und Kontinuitätserhaltung des Darms wird unter 4.3.7.5 „Rückverlagerungsrate Stoma“ diskutiert.

4.3 Qualitätsindikatoren des onkologischen und operativen Outcomes

Es wurden von Wiegering et al. vorgeschlagene Qualitätsindikatoren für die Chirurgie des Rektumkarzinoms und leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren zur

Beurteilung des operativen und onkologischen Outcomes ausgewertet, welche im Folgenden diskutiert werden (Wiegering et al., 2018, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Zu diesen Qualitätsindikatoren werden die neoadjuvante und adjuvante Therapie, die Angabe zu den Abständen zur mesorektale Faszie und zu den Resektionsrändern, insbesondere zum CRM, die Qualität der TME, die Rate an abdominellen Wundheilungsstörungen und an AI gezählt. Außerdem wurden weitere Endpunkte zur Qualitäts- und Ergebnismessung nach Fernandez-Martos et al. und Fokas et al. zur objektiven Beurteilung des Ansprechens der Therapie wie die pCR, das Downstaging, der TRG, die Lokalrezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (lokalrezidiv- und metastasenfreies Überleben) ausgewertet und werden ebenfalls im Folgenden diskutiert (Fernandez-Martos et al., 2012) (Fokas et al., 2020).

4.3.1 Perioperative Therapie

4.3.1.1 Neoadjuvante Therapie

In unserer Studie erhielt mit 67,1% ein Großteil der Patienten im Gesamtkollektiv (n = 55) und mit 89,7% im Studienkollektiv (n = 26) eine neoadjuvante Therapie leitliniengerecht bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels im UICC-Stadium II und III (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Diejenigen Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhielten, hatten Rektumkarzinome des oberen Drittels oder es handelte sich um Rektumkarzinome des mittleren und unteren Drittels in UICC-Stadium I oder IV oder um eine individuelle Entscheidung des Patienten gegen die Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards. Als neoadjuvante Therapie wurde die RCT als TNT oder als Bestrahlung mit paralleler Systemtherapie oder die RT mit 5 x 5 Gy durchgeführt. Im Gesamtkollektiv waren es 5 Patienten (9,1%) mit TNT, 42 Patienten (76,4%) mit konventioneller RCT und 8 Patienten (14,5%) mit RT. Im Studienkollektiv waren es 3 Patienten (11,5%) mit TNT und 23 (88,5%) mit konventioneller RCT. Das beste Zeitintervall zwischen der RT und dem operativen Eingriff wurde in verschiedenen Studien untersucht. Die multizentrische randomisierte Stockholm-III-Studie testete die Lokalrezidivrate nach der Behandlung mit unterschiedlichen Therapieregime. Die Patienten erhielten entweder eine neoadjuvante RT mit 5 x 5 Gy gefolgt von der Operation innerhalb einer Woche oder die RT und die Operation nach 4 bis 8 Wochen. Es zeigte sich zwar hinsichtlich der kumulativen

Inzidenz von Lokalrezidiven kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen, jedoch war die postoperative Komplikationsrate in der Gruppe mit OP innerhalb einer Woche nach der Bestrahlung signifikant höher als in der Gruppe mit 4 bis 8 Wochen Abstand (53% vs. 41%, $p = 0,001$) (Fokas und Rödel, 2017). Aufgrund dessen kann die Kurzzeit-RT mit 5×5 Gy und die Operation 4 bis 8 Wochen später als Alternative zur sofortigen Operation nach einer Woche oder der konventionell fraktionierten RT gesehen werden.

Das Intervall zwischen RCT und OP wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. In der GRECCAR-6-Studie erfolgte die OP nach RCT entweder nach 7 oder 11 Wochen. Es wurde gezeigt, dass das verlängerte Intervall von 11 Wochen nicht mit einer erhöhten pCR-Rate einhergeht, denn diese war vergleichbar (15% in der 7-Wochen-Gruppe vs. 17,4% in der 11-Wochen-Gruppe, $p = 0,598$), jedoch war die Verlängerung des Intervalls mit einer höheren postoperativen Morbidität und einer signifikant schlechteren TME-Qualität (90% TME Grad 1 bei 7 Wochen vs. 78,7% bei 11 Wochen, $p = 0,015$) verbunden (Lefevre et al., 2016). In einer Metaanalyse von Du et al. konnte gezeigt werden, dass ein verlängertes Intervall zwischen RCT und OP die Chance für eine pCR erhöht, jedoch andere Endpunkte, wie das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die Lokalrezidivrate oder postoperative Komplikationen, nicht beeinflusst werden (Du et al., 2018). Schlussfolgernd aus diesen Ergebnissen sollte die OP nach ≥ 8 Wochen nach Ende der RCT durchgeführt werden.

In unserer Studie schloss sich entsprechend dieser Ergebnisse aus der Literatur die OP an die neoadjuvante Vorbehandlung mit einer RCT (Standard-RCT und TNT) nach durchschnittlich 70 Tagen ($M = 69,54$, $SD = 27,41$) im Gesamtkollektiv und nach 68 Tagen ($M = 68,28$, $SD = 26,79$) im Studienkollektiv an. Nach einer Kurzzeitbestrahlung folgte die Operation im Gesamtkollektiv nach durchschnittlich 18 Tagen ($M = 17,88$, $SD = 12,53$) mit einer Spannweite von 6 bis 41 Tagen.

Der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie in der TNT wird ebenfalls in mehreren Studien untersucht und diskutiert. Das Verfahren mit einer Chemotherapie zu Beginn, gefolgt von einer RCT und anschließend der TME und einer adjuvanten Chemotherapie wurde in der PRODIGE 23-Studie untersucht. Diese multizentrische, randomisierte Studie erbrachte ein signifikant gebessertes Outcome bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, die eine

neoadjuvante Chemotherapie (FOLFIRINOX) gefolgt von RCT, OP und adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten, die eine Standard RCT, OP und adjuvante Therapie erhielten. Als verbessertes Outcome zeigte sich ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben und eine geringere Toxizität, was darauf hinweist, dass ein perioperativer Ansatz effizienter sei und besser toleriert werden könne als die adjuvante Chemotherapie (Conroy et al., 2021).

Die RAPIDO-Studie untersuchte die TNT, wobei 2 Behandlungsarme gebildet wurden. Im experimentellen Arm erhielten die Patienten eine Kurzzeitbestrahlung, gefolgt von einer neoadjuvanten Chemotherapie und der Operation. Im Kontrollarm erhielten sie eine neoadjuvante RCT, gefolgt von einer Operation nach 6 bis 10 Wochen und anschließend eine adjuvante Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant mit weniger „disease-related treatment failure“, welches als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Auftreten eines Tumorrezidivs, einer Krankheitsprogression, einer R2-Resektion, eines krebsspezifischen oder behandlungsassoziierten Versterben definiert ist, nach 3 Jahren im experimentellen Arm im Vergleich zum Kontrollarm (3-Jahres kumulative Wahrscheinlichkeit von 23,7% (95%-KI: 0,60 – 0,85) vs. 30,4% (95%-KI: 0,60 – 0,95), $p = 0,019$). Dabei traten Fernmetastasen am häufigsten auf, im Experimentalarm mit 20% (95%-KI: 16,4 – 23,7) signifikant seltener als im Kontrollarm mit 26,8% (95%-KI: 22,7 – 30,9), $p = 0,004$. Die Lokalrezidivrate unterschied sich zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant (8,3 % im experimentellen vs. 6,0 % im Kontrollarm, HR = 1,42; 95 %-KI: 0,91 – 2,21; $p = 0,12$) (Bahadoer et al., 2021).

Entsprechend der Ergebnisse der PRODIGE 23- und RAPIDO-Studie erbrachten die Sequenzen der TNT eine signifikante Verbesserung der primären Endpunkte krankheitsfreies Überleben und sog. „disease-related treatment failure“ im Vergleich zur Standard-RCT und OP mit und ohne adjuvante Therapie (Conroy et al., 2021, Bahadoer et al., 2021).

Ein Vergleich beider TNT-Sequenzen wurde in der CAO/ARO/AIO-12-Studie durchgeführt, welche eine verbesserte pCR (25% vs. 17%) und ein bessere Compliance zur RCT bei der Konsolidierungs- im Vergleich zur Induktions-Chemotherapie zeigte (Fokas et al., 2019). Zusätzlich wurde in einer sekundären Analyse dieser Studie bei der Konsolidierungstherapie nach einer RCT

eine häufigere pCR ohne das krankheitsfreie Überleben, die Toxizität, die Lebensqualität oder Stuhlkontinenz zu beeinträchtigen, festgestellt und wird daher als bevorzugte neoadjuvante Therapiesequenz vorgeschlagen, wenn der Organerhalt im Vordergrund steht (Fokas et al., 2022). In unserer Studie wurde passend zu den Ergebnissen der CAO/ARO/AIO-12-Studie eine Konsolidierungsschemotherapie durchgeführt. Einschränkend muss gesagt werden, dass insgesamt nur 9,1% aller neoadjuvant vorbehandelten Patienten im Gesamtkollektiv (n = 5) und 11,5% im Studienkollektiv (n = 3) eine neoadjuvante Therapie, die einer TNT entsprach, erhielten. Es wäre die zusätzliche Betrachtung und Auswertung der am UKT im Sinne einer TNT behandelten Patienten nach dem gewählten Beobachtungszeitraum zur Erhöhung der Fallzahl und um die TNT am UKT zu bewerten, nötig gewesen.

4.3.1.2 Adjuvante Therapie

Es wurde von Wiegering et al. der Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen nach der Rektumresektion und eine adjuvante Chemotherapie ≥ 6 Monate als Qualitätsindikator der Prozessqualität ohne chirurgische Relevanz beschrieben (Wiegering et al., 2018). Am UKT wurde nachfolgend an die Operation und nach dem Vorliegen des pathologischen Befundes im interdisziplinären Tumorboard die Empfehlung zur adjuvanten Therapie oder zur Nachsorge gegeben. Im Gesamtkollektiv erfolgte bei 64,6% der Patienten (n = 53) keine und bei 30,5% (n = 25) eine adjuvante Chemotherapie, im Studienkollektiv waren es 69% ohne adjuvante Therapie (n = 20) und 31% mit adjuvanter Chemotherapie (n = 9). Der Zeitpunkt des Beginns der adjuvanten Therapie und die Dauer der adjuvanten Therapie wurden bei fehlender chirurgischer Relevanz sowie bei unklarem weiterem Vorgehen bei 4,9% der Patienten (n = 4) bei externer heimatnaher Weiterbehandlung nicht erhoben. Zudem sollte seit Einführung der TNT als neoadjuvante Therapie entsprechend der CAO/ARO/AIO-12-, RAPIDO- und PRODIGE 23-Studie (Fokas et al., 2019, Bahadoer et al., 2021, Conroy et al., 2021) und der qualitätsgesicherten TME-Chirurgie (Heald, 1988, Quirke et al., 2009) der Stellenwert der adjuvanten Therapie hinterfragt werden.

4.3.2 Befundbericht

Ein weiterer onkologischer Qualitätsindikator lautet, dass möglichst häufig vollständige Befundberichte nach Tumorresektion vorliegen sollen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Hierbei wird gefordert, dass Angaben zum Tumortyp nach WHO-Klassifikation, zur Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation), zum Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation), zum Abstand von den Resektionsrändern, auch zirkumferentiell (CRM), und zur R-Klassifikation durch den Pathologen gemacht werden.

Die Angabe zur Tumorinvasionstiefe (pT und ypT) war im Gesamtkollektiv bei 78 Patienten, d.h. bei 95,1%, und im Studienkollektiv bei 28 Patienten, entsprechend 96,6%, bekannt. Der Nodalstatus (pN und ypN) war ebenfalls bei 95,1% der Patienten im Gesamt- und bei 96,6% im Studienkollektiv vorliegend. Der Abstand zum aboralen Resektionsrand, welcher im Gesamtkollektiv durchschnittlich 3,2 cm ($SD = 1,94$) und im Studienkollektiv 2,27 cm ($SD = 1,41$) betrug, wurde bei 72 Patienten im Gesamtkollektiv (87,8%) und bei 26 Patienten im Studienkollektiv (89,7%) angegeben. Eine Angabe zum CRM lag in 96,3% der Fälle im Gesamtkollektiv ($n = 79$) und 100% der Patienten im Studienkollektiv ($n = 29$) vor. Unter 4.3.4 „Zirkumferentieller Resektionsrand“ wird der CRM detaillierter diskutiert. Die Angabe zu R war bei 78 Patienten (95,1%) im Gesamtkollektiv und bei allen 29 Patienten (100%) im Studienkollektiv bekannt. Entsprechend dieser Ergebnisse wurde dieser onkologische Qualitätsindikator des vollständigen Befundsberichts zufriedenstellend erfüllt.

4.3.3 Abstand zur mesorektalen Faszie

Ein Qualitätsziel der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren ist die möglichst häufige Angabe des Abstandes zur mesorektalen Faszie wenn ein MRT beim Rektumkarzinom durchgeführt wurde (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Ebenso werten sowohl Wiegering et al., Fokas et al. als auch Fernandez-Martos et al. den CRM als einen wichtigen Qualitätsindikator und Surrogatmarker sowohl für die onkologische Qualität der Resektion als auch für die Prozessqualität der Behandlung (Wiegering et al., 2018, Fernandez-Martos et al., 2012, Fokas et al., 2020).

Die Angabe zum mrCRM lag vor allem bei dem Großteil der Patienten, welche eine TAR mit TME erhielten, vor. Sie lag hierzu bei 97% der Rektumkarzinome

des mittleren und bei 85,7% der Rektumkarzinome des unteren Drittels vor. Es ergaben sich 45 mrCRM- (68,2%) und 21 mrCRM+ (31,8%) im Gesamtkollektiv, im Studienkollektiv 18 mrCRM- (64,3%) und 10 mrCRM+ (35,7%).

Die Studiendaten der OCUM-Studie bestätigten, dass ein prätherapeutischer negativer mrCRM den pCRM korrekt vorher zu sagen vermag, denn laut Studienprotokoll wurden in einer Gruppe von Patienten, welche prätherapeutisch als mrCRM- eingestuft wurden, 98,3 % der Fälle der pCRM korrekt vorhergesagt (Ruppert et al., 2018).

Bei den 45 mrCRM- in unserer Studie ergaben sich 41 pCRM- (91,1%) im Gesamtkollektiv und die 18 mrCRM- im Studienkollektiv wurden alle 18 als pCRM- bewertet (100%). Der Zusammenhang zwischen dem mrCRM und pCRM war sowohl Gesamt- als auch im Studienkollektiv signifikant ($p = 0,037$). Dies legt nahe, dass die Beurteilung des mrCRM zuverlässig den pCRM vorherzusagen vermag. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in der OCUM-Studie die korrekte Vorhersage in 98,3% der Fälle in einer Gruppe mit Rektumkarzinomen des mittleren und oberen Drittels, die mrCRM- waren und die alleinige TME erhielten, beobachtet wurden. In unserer Studie erhielt ein Großteil der Patienten, vor allem diejenigen, die eine TAR mit TME erhielten, eine neoadjuvante Therapie. Die Auswertung erfolgte unabhängig von der neoadjuvanten Therapie und der Lokalisation der Rektumkarzinome.

In einer Studie von Burton et al. wurde beobachtet, dass bei 60 Patienten, die mrCRM+ waren und daraufhin eine neoadjuvante RCT erhielten, bei 48 Patienten, d.h. 80% der Fälle, eine Resektion stattfand und davon nur 3 pCRM+ (5%) waren. Es wurde demnach bei 45 der 60 Patienten (75%) ein negativer CRM erreicht (Burton et al., 2006). In unserer Studie waren es den Ergebnissen von Burton et al. ähnelnd 68,4% pCRM- ($n = 13$) im Gesamtkollektiv und 66,7% pCRM- ($n = 6$) im Studienkollektiv. Etwas über der niedrigen positiven pCRM-Rate von 5% lagen die Ergebnisse sowohl im Gesamt- ($n = 2$, 10,5%) als auch im Studienkollektiv ($n = 1$, 11,1%) für pCRM+.

Das Ziel der OCUM-Studie war zu untersuchen, ob es bei Patienten mit mrCRM- sicher ist, keine neoadjuvante Therapie durchzuführen (Ruppert et al., 2018). Dies beruht auf einer hohen Spezifität des MRT, denn sowohl die MERCURY Study Group als auch Brown et al. konnten in ihren prospektiven Studien eine Spezifität für die Voraussage eines mrCRM- von 92% feststellen (Brown et al.,

2003, MERCURY Study Group, 2006). Die Ergebnisse der OCUM-Studie können diese hohe Spezifität bestätigen (Ruppert et al., 2018). Anhand dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, ob entsprechend den Studienkriterien auch in unserer Studie bei Patienten mit Rektumkarzinomen des oberen und mittleren Drittels mit mrCRM- und \leq cT3 die Behandlung auch ohne eine neoadjuvante Therapie möglich gewesen wäre.

4.3.4 Zirkumferentieller Resektionsrand

Mehrere Autoren konnten zeigen, dass ein Heranreichen des Tumors an den Resektatrand ein unabhängiger prognostischer Marker für das onkologische Langzeitüberleben in Form des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ist (Glynn-Jones et al., 2006, Fernandez-Martos et al., 2012, Sugimoto et al., 2023). Bereits 1994 zeigten Adam et al., dass die Lokalrezidivrate signifikant höher für Patienten war, die eine Tumorinvasion des CRM hatten als bei denjenigen ohne beteiligten CRM (78% (95%-KI 62 – 94) vs. 10% (4 – 16)) (Adam et al., 1994). Die Ergebnisse von Nagtegaal et al. zeigten ebenfalls, dass ein positiver CRM ein starker Prädiktor für ein Lokalrezidiv nach einer TME ist. Ein Rand \leq 2 mm ist mit einer Lokalrezidivrate von 16% im Vergleich zu 5,8% bei Patienten mit einem größeren Abstand assoziiert ($p < 0,0001$). Das Risiko bei einem Abstand \leq 1 mm (d.h. CRM+) führt zu einem erhöhtem Risiko für Fernmetastasen (37,6% bei CRM+ vs. 12,7% bei CRM-, $p < 0,0001$) (Nagtegaal et al., 2002). Der prognostische Wert für ein Lokalrezidiv war sogar noch höher nach einer neoadjuvanten RCT oder Kurzzeitbestrahlung als ohne neoadjuvante Therapie (Hazard Ratio (HR) 6,3 vs. 2,0, $p < 0,05$). Zudem kann der CRM eine Vorhersage zu Fernmetastasen (HR = 2,8, 95%-KI 1,9 – 4,3) und dem Gesamtüberleben (HR 1,7, 95%-KI: 1,3 – 2,3) machen (Nagtegaal und Quirke, 2008).

Fernandez-Martos et al. bewerteten den CRM als möglichen neuen frühen Endpunkt, denn der CRM-Status kann Auswirkungen auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach RCT, RT oder der alleinigen OP haben (Fernandez-Martos et al., 2012). Ebenso werteten Wiegering et al. den CRM als Surrogatmarker sowohl für die onkologische Resektion als auch für die Prozessqualität der Behandlung (Wiegering et al., 2018).

In einer US-amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie basierend auf den Daten der National Cancer Database wurde in einem Zeitraum von 10 Jahren (2010 – 2019) eine durchschnittliche Positivitätsrate des CRM von 13,8% berichtet (Manisundaram et al., 2023). Nagtegaal et al. konnten bei 120 von 656 Proben (18,3%) einen positiven CRM (< 1mm) finden. Die Positivitätsrate in unserer Studie war niedriger, im Gesamtkollektiv waren 87,3% der Resektate pCRM- (n = 69) und 6,3% pCRM+ (n = 5). Im Studienkollektiv waren 89,7% pCRM- (n = 26) und 3,4% pCRM+ (n = 1). Entsprechend den Ergebnissen von Nagtegaal et al. war der Zusammenhang zwischen dem CRM-Status und dem Auftreten eines Lokalrezidivs im Gesamtkollektiv signifikant ($p = 0,031$), es traten 4 Lokalrezidive auf, wovon eines nach R1 des mesorektalen Rands, zwei nach pCRM+ und eines nach pCRM- auftraten.

4.3.5 TME Qualität

Ein Qualitätsziel der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren ist die möglichst häufige gute bzw. moderate Qualität der TME beim Rektumkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Die Standardisierung des Eingriffs konnte zu einer hohen Qualität der TME mit 93,2% (n = 69) Grad 1 im Gesamt- und sogar 100% (n = 29) Grad 1 im Studienkollektiv führen.

Bereits 1986 fanden Quirke et. al, dass die Lokalrezidive hauptsächlich nach einer inkompletten chirurgischen Resektion auftraten (Quirke et al., 1986).

Die Ergebnisse von Leite et al. zeigten ein besseres 5-Jahres-tumorfrees Überleben bei intaktem Mesorektum als bei Defekten des Mesorektums (65% vs. 47%) (Leite et al., 2011). Eine gute TME-Qualität ist mit einer niedrigen Lokalrezidivrate assoziiert, in einer randomisiert kontrollierten prospektiven Studie konnten Quirke et al. eine Lokalrezidivrate nach 3 Jahren von 4% (3-6%) bei intaktem Mesorektum, von 7% (5-11%) bei intramesorektalen Einrissen und von 13% (8-12%) bei Erreichen der Muscularis propria beobachten. Es wurden 1.156 Patienten ausgewertet, wovon 604 (52%) eine TME Qualität Grad 1, 398 (34%) Grad 2 und 154 (13%) Grad 3 erreichten (Quirke et al., 2009).

Die Lokalrezidivrate in unserer Studie betrug 4,9%, 4 Lokalrezidive traten im Verlauf bei guter TME Qualität Grad 1 auf. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der TME Qualität war entgegen den

Ergebnissen von Quirke et al. nicht statistisch signifikant ($p = 0,829$). Hierzu muss einschränkend die kleine Fallzahl ($n = 4$) berücksichtigt werden und die hohe Rate an TME Mercury Grad 1 (93,2% im Gesamt- und 100% im Studienkollektiv) erwähnt werden.

4.3.6 Postoperative Wundinfektion

Die Rate an postoperativen Wundinfektionen/SSI in der kolorektalen Chirurgie wird in der Literatur mit einer großen Spannweite von 6 bis 28% angegeben.

In einer prospektiven Studie von Pastor et al. zur Prävention von SSI in der kolorektalen Chirurgie wird eine Rate an SSI von 19% angegeben, wovon die meisten oberflächlich (12,6%) im Vergleich zu wenigen tiefen (1,4%) und Organe und Körperhöhlen miteinbeziehenden SSI (5,2%) waren (Pastor et al., 2010).

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie zu Risikofaktoren für SSI nach elektiven Resektionen von Rektumkarzinomen von Biondo et al. wurden 8,9% postoperative Wundinfektionen und 10% Infektionen von Organen oder Körperhöhlen beobachtet (Biondo et al., 2012). Eine Studie von Okada et al. zur Prävention von SSI bei der Chirurgie des Rektumkarzinoms berichtet eine SSI-Rate von durchschnittlich 19,5%, mit einer signifikant geringeren SSI-Rate bei Patienten mit laparoskopisch- oder Robotik-assistierten Eingriffen von 9,3% ($p < 0,001$) (Okada et al., 2022). In einer spanischen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie wurden 27,6% SSI nach Eingriffen aufgrund von Rektumkarzinomen festgestellt, welche sich in 13,6% oberflächliche, 5,7% tiefe Wundinfektionen und 8,3% Infektionen von Organen oder Körperhöhlen aufteilten (Serra-Aracil et al., 2011). Wiegering et al. analysierten in ihrer Auswertung 5.849 Patienten, von welchen 5,8% (340 Patienten) innerhalb von 30 Tagen eine Wundheilungsstörung entwickelten (90%-KI: 4,528%; 3,753 – 5,454%). Es wurde außerdem eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die zeigte, dass laparoskopisch operierte Patienten eine signifikant geringere Rate an Wundheilungsstörungen haben als solche, die offen operiert werden ($p < 0,001$) (Wiegering et al., 2018).

Es traten in unserer Studie 11 SSI auf (13,4%), die sich in 9 oberflächliche (11%) und 2 tiefe Wundinfektionen (2,4%) aufteilten. Im Studienkollektiv traten 3 oberflächliche Wundinfektionen (10,3%) auf. Die oberflächlichen Wundinfektionen konnten konservativ behandelt werden und nur die beiden

tiefen Wundinfektionen erforderten eine operative Therapie zur Wundrevision. Grundsätzlich erhielten alle Patienten bei elektiven Eingriffen eine präoperative Darmvorbereitung, eine orale antibiotische präoperative Reduktion der Darmflora und eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe zur Vorbeugung von Komplikationen wie SSI und AI. Die standardisierte Operation konnte somit zu einer niedrigen Rate an SSI, ähnlich den Ergebnissen von Pastor et al. und Biondo et al., führen. Passend zu den Ergebnissen von Wiegering et al. und Okada et al., welche niedrigere SSI-Raten bei laparoskopisch- und Robotik-assistierten Eingriffen beim Rektumkarzinom berichteten, fanden wir SSI seltener bei minimal-invasiv durchgeführten Eingriffen (7/71, 9,9%) im Vergleich zum offenen Verfahren (2/6, 33,3%) und der Konversionslaparotomie (2/5, 40%) ($p = 0,044$).

In einer retrospektiven Studie von Keenan et al. zur Prävention von SSI in der kolorektalen Chirurgie wurde in einer Subgruppen-Analyse berichtet, dass oberflächliche SSI mit einer Zunahme der Klinikaufenthaltsdauer von 71,7% (7,9 vs. 4,6 Tage, $p < 0,001$) assoziiert sind (Keenan et al., 2014). Die Dauer des Klinikaufenthalts in unserer Studie war ebenso bei Patienten mit einer SSI länger als bei denjenigen ohne SSI (14,73 vs. 9,62 Tage, $p = 0,013$).

4.3.7 Anastomoseninsuffizienz

In den leitlinienbasierten onkologischen Qualitätsindikatoren sind die möglichst seltenen Anastomoseninsuffizienzen Grad B oder C nach Anastomosenanlage beim operierten Rektumkarzinom formuliert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Laut Wiegering et al. ist das Auftreten der AI mit unterschiedlichen Risikofaktoren assoziiert, spiegelt aber auch die operative Qualität wider. Sie konnten in ihrer Analyse der Literatur von 5.384 Patienten bei 559 (10,4%) eine interventionsbedürftige AI, d.h. Grad B oder C, feststellen (90%-KI: 10,296%; 9,318 – 11,364%). Aufgrund dieser Daten empfehlen sie eine AI-Rate von $< 20\%$ (Wiegering et al., 2018). Die AI stellt eine der häufigsten chirurgischen Komplikationen nach Resektion eines Rektumkarzinoms dar. In der Literatur werden unterschiedliche Raten nach onkologischen Rektumresektionen angegeben, welche von 4% bis 19,5% reichen (Lee et al., 2008, Artus et al., 2020).

In unserer Studie konnte eine Komplikationsrate der Anastomose von 12,7% im Gesamt- und 13,8% im Studienkollektiv beobachtet werden. Die genauere Betrachtung zeigte 5,5% AI der DR (n = 3), 5,5% BSI (n = 3) und 1,8% Minderperfusion der Anastomose (n = 1) im Gesamtkollektiv, sowie 3,4% AI der DR (n = 1) und 10,3% BSI (n = 3) im Studienkollektiv. Es ergaben sich somit deutlich unter 20% liegende Insuffizienzraten, wie von Wiegering et al. empfohlen.

4.3.7.1 Grad der Insuffizienz

Laut des leitlinienbasierten onkologischen Qualitätsindikators sollen möglichst selten AI Grad B oder C auftreten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Im Gesamtkollektiv waren es 3,6% AI Grad B (n = 2) und 9% AI Grad C (n = 5) unter allen Anastomosen (n = 55). Im Studienkollektiv waren es 3,4% AI Grad B und 10,3% Grad C. Andere Autoren berichteten ähnlich häufig von AI Grad B oder C, denn in einer Studie von Pyo et al. wurden Grad B und C zusammen erhoben und es waren maximal 13,1% der Patienten (30/299) nach TAR mit TME und neoadjuvanter Therapie mit einer AI Grad B oder C (Pyo et al., 2023). Arron et al. konnten eine Inzidenz der AI Grad B oder C von 8,3% (1.941/23.413 Patienten) nach einer Rektumresektion feststellen (Arron et al., 2022).

Huang bemerkte, dass häufig die AI Grad A nicht berichtet wird, es werden mangelnde Diagnosekriterien für eine AI Grad A als Hauptgrund vermutet. Die frühe Detektion einer AI Grad A könnte die Entwicklung einer AI Grad B oder C verhindern. Es wird die Beobachtung des Sekrets der intraoperativ angelegten Drainagen und Hinweise in der CT wie ein entzündliches Exsudat, eine ödematöse Anastomose, perianastomotische Flüssigkeit oder Gas zur frühen Diagnose der AI Grad A vorgeschlagen (Huang, 2023).

4.3.7.2 Zeitpunkt der Diagnose der Insuffizienz

Zum Zeitpunkt des Auftretens oder zum zeitlichen Verlauf oder der Persistenz einer AI gibt es keine einheitliche Definition. Manche Autoren werten eine Insuffizienz als spät, wenn sie mehr als 30 Tage nach der Operation aufgetreten ist (Borstlap et al., 2017, Yang et al., 2020b). In einer Studie von Borstlap et al. wurde in einem Zeitraum von 30 Tagen bei 13,4% der Patienten eine AI diagnostiziert. Die AI-Rate stieg nach dem Zeitraum von 30 Tagen an, denn bei

200 von 998 Patienten (20%) trat eine AI nach TAR während einer medianen Nachbeobachtung von 43 Monaten auf. Die mediane Zeit bis zur Diagnose der Insuffizienz betrug 15 Tage mit einer Interquartilsrange von 6 bis 67 Tagen. Nach 12 Monaten kam es bei 48% der Patienten mit AI zu keiner Ausheilung und somit zu einer chronischen AI, die zur Ausbildung eines persistierenden, chronischen Abszesses oder Sinus bei 9,5% führte. Ein chronischer Sinus wurde seltener nach einer früh diagnostizierten (< 30 Tage) als nach einer spät diagnostizierten (> 30 Tage) AI festgestellt (39,5% vs. 65,6%, $p < 0,01$) (Borstlap et al., 2017).

Anhand der Definition einer frühen AI innerhalb von 30 Tagen und einer späten AI über 30 Tage seit Anlage der Anastomose handelte es sich in unserer Studie im Gesamtkollektiv um 4 frühe Insuffizienzen (7,3%), die durchschnittlich nach 15 Tagen ($M = 15,25$, $SD = 6,70$) diagnostiziert wurden, und um 3 späte Insuffizienzen (5,5%), die durchschnittlich nach 215 Tagen ($M = 215,33$, $SD = 79,00$) diagnostiziert wurden. Von den 7 Patienten mit Anastomosen-assoziiierter Komplikation entsprach dies bei 57,1% einer frühen Insuffizienz und bei 42,9% einer späten Insuffizienz. Im Studienkollektiv waren es sowohl 2 frühe (6,9%; 50% aller Insuffizienzen) als auch 2 späte Insuffizienzen (6,9%; 50%), welche nach durchschnittlich 20 Tagen ($SD = 5,66$) und 201 Tagen ($SD = 106,06$) diagnostiziert wurden. Anhand dieser Ergebnisse, die zwar eine geringe späte Insuffizienzrate von 5,5% im Gesamt- und 6,9% im Studienkollektiv zeigten, welche aber 42,9% bzw. 50% aller Insuffizienzen ausmachten, und anhand des Anstiegs der AI-Rate von 13,4% auf 20% nach über 30 Tagen in der Studie von Borstlap et al., stellt sich die Frage, ob die AI als Komplikation, in der in Studien häufig gewählten Zeitspanne von 30 Tagen adäquat erhoben werden kann. Ein erheblicher Anteil könnte außerhalb dieser direkten postoperativen Periode diagnostiziert werden. Borstlap et al. beobachteten außerdem die Mortalitätsrate von Patienten mit AI, welche von 1% nach 30 Tagen auf 3% nach 90 Tagen zunahm, was diese Frage noch weiter unterstreicht.

Die beobachtete Gesamtrate an Insuffizienzen von 12,7% im Gesamtkollektiv und 13,8% im Studienkollektiv liegt höher als die niedrigeren Raten von 4%, die Lee et al. oder 6,7%, die Shalaby et al. in ihren retrospektiven Studien fanden. Lee et al. betrachteten das Auftreten von AI bis zu 30 Tage postoperativ, bei 52 von 1.278 Patienten wurde eine AI im Median nach 4 Tagen diagnostiziert (Lee et al., 2008). In der Studie von Shalaby et al. wurde bei nur 4 von 59 Patienten

(6,7%) nach TAR mit TME eine AI innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage festgestellt (Shalaby et al., 2019). Eine Erklärung für die vergleichsweise hohe Insuffizienzrate in unserer Studie ist, dass auch späte Insuffizienzen in die Auswertung miteinbezogen wurden. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren beschrieben. Kang et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Studie eine AI bei 9.855 von 72.055 Patienten (13,68%), die eine elektive onkologische Rektumresektion erhielten (Kang et al., 2013). In der retrospektiven Studie von Yang et al. wurde zwischen früher und später AI unterschieden, wobei die Grenze bei 30 Tagen postoperativ festgelegt wurde, und es wurde eine AI bei insgesamt 13,7% der Patienten (262 von 1.903 Patienten) diagnostiziert. Unter diesen wurde eine frühe AI bei 6,7% nach im Median 5 Tagen und eine späte AI bei 7,1% im Median nach 210 Tagen diagnostiziert (Yang et al., 2020b). Die niedrige frühe Insuffizienzrate von 7,3% im Gesamt- und 6,9% im Studienkollektiv sowie die späte Insuffizienzrate von 5,5% im Gesamt- und 6,9% im Studienkollektiv entsprechen diesen Ergebnissen.

4.3.7.3 Lokalisation der Insuffizienz

Es wurde beim Ort der Insuffizienz zwischen einer Insuffizienz der zirkulären DR (AI) oder einer Insuffizienz des blinden Schenkels (BSI) bei der SEA unterschieden. Im Gesamtkollektiv trat bei 3 Patienten eine AI der DR (5,5%) und eine Minderperfusion des zu- und abführenden Schenkels der DR im Sinne einer AI der DR (1,8%) und bei 3 Patienten eine BSI (5,5%) auf. Bezogen auf die 7 Patienten mit einer Anastomosen-assoziierten Komplikation entsprach dies einer Rate von 57,1% für die AI der DR und 42,9% für die BSI. Im Studienkollektiv traten eine AI der DR (3,4%) und 3 BSI (10,3%) auf, dies entsprach einer Rate von 25% AI der DR und 75% BSI unter den 4 Insuffizienzen.

In einer Studie von Floodeen et al. wird der Ort der Insuffizienz differenziert und eine AI-Rate der DR von 76% und eine Insuffizienzrate des blinden Schenkels von 24% berichtet (Floodeen et al., 2013). Hain et al. fanden in ihrer Studie zum Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation der Insuffizienz 70 Patienten mit einer Insuffizienz, wovon 43 (61%) eine AI der DR und 27 (39%) eine BSI hatten.

Die Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv entsprechen denen dieser Studien, das Ergebnis des Studienkollektiv zeigt ein häufigeres Auftreten einer BSI im Gegensatz zur AI der DR. Durch die Standardisierung konnte somit eine niedrige

Rate von 3,4% bis 5,5% an AI der DR erreicht werden. Die Rate von 39% BSI in der Studie von Flooden et. al und der 42,9% BSI anteilig an den Insuffizienzen im Gesamtkollektiv und 75% BSI im Studienkollektiv nach einer Seit-zu-End-DR stellt die Frage, ob die SEA sicher sei, da bei einer EEA die Patienten dem Risiko einer BSI nicht ausgesetzt wären. Jedoch konnte in mehreren Metaanalysen gezeigt werden, dass sich die Gesamtraten an AI nach einer SEA oder EEA nicht unterscheiden, außerdem führt die SEA zu einem besseren funktionellen Ergebnis im Vergleich zur EEA (Brown et al., 2008, Hüttner et al., 2015).

Andererseits stellten Chierici et al. aufgrund der beschriebenen BSI-Rate von 39% die Hypothese auf, dass eine EEA die Insuffizienzrate reduzieren würde und erstellten seit Ende 2018 routinemäßig EEA bei der laparoskopischen TAR mit TME (Chierici et al., 2021). In ihrer Vergleichsstudie zwischen SEA und EEA wurde eine Insuffizienzrate bei 23% der SEA und bei 9% der EEA beobachtet ($p = 0,01$). In der randomisiert kontrollierten monozentrischen Studie von Planellas et al. konnten keine signifikanten funktionellen Unterschiede zwischen den Gruppen mit EEA und SEA 12 Monate nach dem Eingriff gefunden werden, in einer Subgruppenanalyse konnte bei Patienten mit Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels mit einer EEA eine bessere kolorektale Funktionalität anhand des COREFO-Scores (Bakx et al., 2005) als bei der SEA zum Zeitpunkt nach 12 Monaten gesehen werden ($p = 0,02$). Es unterschieden sich die postoperativen Komplikationen zwar zwischen den beiden Gruppen nicht ($p = 0,07$), aber es waren signifikant häufiger Reinterventionen in der SEA-Gruppe notwendig ($p = 0,04$) (Planellas et al., 2020).

Im Gesamtkollektiv kam es bei 12,8% der SEA ($n = 5$) und 12,5% der EEA ($n = 2$) zu einer Insuffizienz, womit die SEA einen Anteil von 75% und EEA von 25% der insuffizienten Anastomosen ausmachen. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anastomosentechnik und dem Auftreten einer Insuffizienz ($p = 0,674$). Im Studienkollektiv waren es 4 SEA (19%) mit Insuffizienz, die anderen 17 SEA (81%) und alle 8 EEA (100%) blieben ohne Insuffizienz. Auch hier war der Zusammenhang nicht statistisch signifikant ($p = 0,552$).

In der randomisierten kontrollierten multizentrischen Studie SAKK 40/04 von Ribi et al. konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Lebensqualität in einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren zwischen den Rekonstruktionsverfahren

EEA, SEA und CJP gefunden werden (Ribi et al., 2019). Zusätzlich fanden Marti et al. in ihrer Publikation zur selben Studie (SAKK 40/04) keinen Unterschied bezüglich des funktionellen Ergebnisses hinsichtlich Ausscheidung und Inkontinenz zwischen den 3 Rekonstruktionsarten (Marti et al., 2019).

Auch wenn in der aktuellen S3-Leitlinie die EEA nicht empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019), müssen diese Ergebnisse bei der Wahl des Rekonstruktionsverfahren berücksichtigt werden.

4.3.7.4 Protektives Stoma und Insuffizienz

Matthiessen et al. zeigten in einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie, dass die Anlage eines protektiven Stomas die AI-Rate bei der TAR mit TME von 28% ohne doppelläufiges Stoma (33/118 Patienten) auf 10,3% mit protektivem Stoma (12/116 Patienten) senken konnte (OR = 3,4; 95%-KI 1,6 – 6,9; $p < 0,001$). Daher wird die Anlage eines protektiven Stomas bei der TAR mit TME empfohlen (Matthiessen et al., 2007). Ebenso wird in einer Reihe von Metaanalysen zur Rolle des Deviationsstoma in der Chirurgie des Rektumkarzinoms, z.B. von Hüser et al. und von Chen et al. eine geringere Rate an klinisch relevanten AI durch das protektive Stoma berichtet (Hülser et al.: OR = 0,32, 95%-KI: 0,17 – 0,59, $Z = 3,65$, $p = 0,0003$, Chen et al.: Relatives Risiko (RR) = 0,34, 95%-KI = 0,22 – 0,53, $p < 0,00001$) und daher wird die Anlage eines protektiven Stomas empfohlen (Hüser et al., 2008, Chen et al., 2012). Laut S3-Leitlinie soll bei der radikalen Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose ein temporäres Deviationsstoma vorgeschaltet werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Es hatten im Gesamtkollektiv 94,4% der Patienten (34/36) mit TAR und TME mit Anastomosierung ein protektives Stoma. Eine Insuffizienz trat bei 16,2% der TAR mit TME mit protektivem Stoma ($n = 6$) auf. Bei einer AR mit PME ohne protektives Stoma trat ebenfalls eine Insuffizienz auf, was 5,6% der Eingriffe ohne protektivem Stoma entsprach (1/18). Es gab entgegen den Ergebnissen aus der Literatur keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Deviationsstomas und der Insuffizienz ($p = 0,406$). Als Erklärung dafür kann die hohe Rate an protektiven Stomata, vor allem bei der TAR mit TME entsprechend der S3-Leitlinie, gesehen werden, da sich bei geringer Anzahl an TAR mit TME mit Anastomosierung ohne protektives Stoma

(n = 2; 5,6%) das Patientenkollektiv nicht für die Auswertung dieses möglichen Zusammenhangs eignet.

4.3.7.5 Rückverlagerungsrate Stoma

In der bereits erwähnten randomisierten multizentrischen Studie von Matthiessen et al. wurde eine RV-Rate von 86,2% in der Stomagruppe bei Patienten mit TAR beobachtet, denn bei 100 der 116 Patienten wurde das Stoma im Median 5 Monate nach der Primäroperation rückverlegt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 42 Monate, während dieser behielten die restlichen 16 Patienten (13,8%) auch weiterhin das Stoma. Außerdem konnte zunächst bei 8 der 12 von einer AI betroffenen Patienten in der Stomagruppe das Stoma im Median nach 8 Monaten rückverlagert werden, wovon einem Patienten im Verlauf ein permanentes Sigmoidostoma bei schlechter Schließmuskelfunktion nach RV angelegt wurde, sodass nur 7 der 12 Patienten nach im Median 42 Monaten ohne Stoma waren. Von 118 Patienten ohne Stoma kam es bei 33 (28%) zu einer klinisch relevanten AI, die eine Reoperation erforderte, wobei 25 Patienten ein protektives Stoma angelegt wurde. Nur bei 8 dieser 25 Patienten mit sekundär angelegtem protektivem Stoma erfolgte die RV. Somit hatten nach im Median 3,5 Jahren 13,8% der Patienten ein Stoma in der Gruppe mit Deviationsstoma bei der Primäroperation und 16,9% in der Non-Stoma-Gruppe, sodass schlussendlich mehr Patienten in der Non-Stoma-Gruppe als in der Stoma-Gruppe ein Stoma hatten (Matthiessen et al., 2007).

In der holländischen Multicenterstudie von den Dulk et al. erhielten 523 der 924 Patienten mit TAR und TME im Rahmen der Primäroperation ein protektives Stoma, bei 93 weiteren Patienten wurde sekundär aufgrund von Komplikationen ein Stoma angelegt. Die häufigste Komplikation, die zur Anlage eines Stomas führte, war eine AI mit einem Anteil von 23% (61 der 401 Patienten ohne Stoma). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,1 Jahren waren 19% der sowohl primär als auch sekundär angelegten Stomata nicht rückverlegt, die RV-Rate betrug 86% für die primär angelegten und nur 49% für die sekundär angelegten Stomata. Die multivariate Analyse bestätigte das sekundär angelegte Stoma als unabhängigen Prognosefaktor für ein faktisch permanentes Stoma (HR 0,06, KI-95% 0,01 – 0,24; $p = 0,0001$) (den Dulk et al., 2007). Die RV-Rate der in der Primäroperation angelegten Stomata in unserer Studie

lag im Gesamtkollektiv bei 94,6%, die RV erfolgte durchschnittlich nach 155 Tagen (95%-KI: 119,83 – 190,23, $SD = 102,47$). Im Studienkollektiv, betrug die RV-Rate 96,6%, die RV erfolgte durchschnittlich nach 157 Tagen (95%-KI: 114,82 – 199,18, $SD = 108,78$). Die RV-Rate der sekundär angelegten Stomata aufgrund einer Therapie einer AI betrug im Gesamtkollektiv 66,7% (2/3) und im Studienkollektiv sogar 100% (2/2). Hierbei muss einschränkend die niedrige Fallzahl ($n = 3$ und $n = 2$) berücksichtigt werden. Aufgrund der AI wurde in 3 Fällen im Gesamtkollektiv (5,5%) und in einem Fall im Studienkollektiv (3,4%) ein endständiges Stoma angelegt.

Diese beiden multizentrischen Studien sowie unsere Ergebnisse zeigten eine hohe RV-Rate der primär angelegten Stomata im Gegensatz zu den sekundär aufgrund von AI angelegten Stomata, welche seltener rückverlagert werden und zu einer höheren Rate an permanenten Stomata und faktisch permanenten Stomata führt. Anhand dessen kann das protektive Stoma bei der TAR mit TME als sinnvoll bewertet werden.

4.3.7.6 Stapler und Insuffizienz

Seit der Standardisierung wurden für den Großteil der Anastomosen (94,5%) der PCS (Echelon) verwendet und dadurch konnte eine niedrige AI-Rate der zirkulären DR von 7,3% bzw. 8,5% (inklusive der Minderperfusion der DR im Sinne einer AI der DR) im Gesamtkollektiv und 3,4% im Studienkollektiv erreicht werden. Bei 91,5% der Eingriffe mit dem PCS kam es zu keiner AI. Im betrachteten Zeitraum wurde bei nur 3 Fällen der Medtronic Tri Staple als MCS verwendet, in allen 3 Fällen trat keine AI auf. Der Zusammenhang zwischen dem verwendeten Stapler und dem Auftreten einer AI der DR war nicht signifikant ($p = 0,774$). Hier muss erneut die niedrige Fallzahl sowohl für die AI der DR ($n = 4$) und den MCS ($n = 3$) bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Der PCS stellt eine technische Weiterentwicklung des Zirkulärstaplers dar und in 2 retrospektiven Studien konnte im Vergleich zwischen PCS und MCS eine geringere AI-Rate bei Verwendung des PCS beobachtet werden. Pla-Martí et al. beobachteten bei Verwendung des PCS in 1,7% und bei Verwendung des MCS in 11,8% der Fälle eine AI ($p = 0,022$) und eine geringere postoperative Morbidität entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation bei Verwendung des PCS ($p = 0,054$) (Pla-Martí et al., 2021). Ähnliche Ergebnisse zeigten Sylla et al. mit einer

geringeren Rate schwerwiegender postoperativer Komplikationen beim Vergleich zwischen MCS und PCS, unter anderem eine geringere AI-Rate in der PCS-Gruppe (1,8% vs. 6,9%, $p < 0,001$) (Sylla et al., 2022).

All diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Einsatz des PCS sicher sei und der PCS das Potential besitze die AI-Rate zu reduzieren.

4.3.7.6.1 Anzahl der Magazine

In einer retrospektiven Studie von Ito et al. wurde die Beziehung zwischen der Verwendung mehrerer Magazine eines Klammernahtgeräts zur Absetzung des Rektums bei der laparoskopischen AR mit PME und TAR mit TME und der AI untersucht (Ito et al., 2008). Hierbei war die durchschnittliche Anzahl der verwendeten Klammernahtmagazine bei der TAR höher als bei der AR (2,2 vs. 1,6, $p < 0,001$), außerdem wurden 3 oder mehr Magazine bei 22% der TAR mit TME im Vergleich zu 1% bei der AR mit PME ($p < 0,001$) verwendet. Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer AI und einer höheren Anzahl an Klammernahtmagazinen gesehen (15% AI bei den Fällen mit 3 oder mehr verwendeten Magazinen vs. 3% AI bei den Fällen mit 2 oder weniger Magazinen, $p = 0,02$) (Ito et al., 2008). In einer Studie von Kim et al. wurden prospektiv Daten zu Risikofaktoren einer AI bei kolorektalen Anastomosen nach Rektumresektionen bei Rektumkarzinomen erhoben und die Auswertung zeigte, dass eine AI bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels häufiger bei der Verwendung mehrerer Magazine (> 2 Stück, $p = 0,021$) auftrat (Kim et al., 2009).

Bei den am UKT behandelten Patienten wurden bei allen durchschnittlich 3 ($SD = 2,07$) Klammernahtmagazine zum Absetzen des Rektums verwendet, das traf ebenso für die Fälle mit AI im Gesamtkollektiv ($M = 2,6$, $SD = 0,89$) als auch im Studienkollektiv ($M = 3,43$, $SD = 1,57$) zu. Entgegen den Ergebnissen der Literatur war der Zusammenhang in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,345$; $p = 0,714$). Es wurden ebenso durchschnittlich 3 Magazine bei Rektumkarzinomen des oberen Drittels ($M = 2,87$, $SD = 1,55$), des mittleren Drittels ($M = 3,04$, $SD = 1,28$) und des unteren Drittels ($M = 3,06$, $SD = 3,13$) im Gesamtkollektiv verwendet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Lokalisationen ($p = 0,958$). Einschränkend muss gesagt werden, dass bei den Fällen mit SEA anhand des OP-Berichts und des OP-Protokolls

nicht exakt differenziert werden konnte, wie viele Magazine zum Absetzen des Mesorektums und wie viele zum Verschluss des Blindschenkels verwendet wurden, weswegen ausschließlich die Gesamtanzahl an verwendeten Klammernahtmagazinen bekannt war.

4.3.7.7 Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren neben der Anzahl der Klammernahtmagazine für das Auftreten einer AI werden von verschiedenen Autoren, z.B. denjenigen der retrospektiven RALAR-Studie, McDermott et al. sowie Jung et al., ein erhöhter BMI, das männliche Geschlecht, die tiefere Tumorlokalisierung, ein fortgeschrittenes Tumorstadium und der chirurgische Zugangsweg gezählt (Degiuli et al., 2022, McDermott et al., 2015, Jung et al., 2008). Es waren sowohl im Gesamtkollektiv mit 71,4% und im Studienkollektiv mit 75% Männer häufiger von einer AI betroffen. Entgegen den Ergebnissen der Literatur sagten die Prädiktoren Geschlecht, BMI, Alter, Tumorlokalisierung und neoadjuvante Therapie statistisch nicht signifikant das Kriterium Insuffizienz voraus ($p = 0,422$). Passend zu den Angaben der Literatur traten AI zwar am häufigsten bei Rektumkarzinomen des unteren Rektumdrittels auf, denn bei 20% aller Rektumkarzinome des unteren Drittels, 16,7% des mittleren und 5% des oberen Drittels trat eine AI auf, jedoch war der Zusammenhang nicht statistisch signifikant ($p = 0,373$). Ebenso waren die Patienten häufiger männlich ($n = 6$, 71,4%) als weiblich ($n = 2$, 28,6%), jedoch auch hier ohne statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,637$). Es zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Zusammenhang beim operativen Zugangsweg und dem Auftreten einer AI ($p = 0,015$). Die Komplikationen traten nach 7,3% aller laparoskopisch-assistierten Eingriffen mit Anastomosierung und 55% aller Robotik-assistierten Resektionen mit Anastomose auf. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl an Robotik-assistierten Eingriffen mit Anastomosierung ($n = 9$) zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu den laparoskopisch-assistierten ($n = 41$) noch niedrig war. Insgesamt muss bei der Auswertung der Risikofaktoren ebenso wie bei der Bewertung der Stomata und der Stapler die kleine Fallzahl an Insuffizienzen ($n = 7$ im Gesamt- und $n = 4$ im Studienkollektiv) berücksichtigt werden.

4.3.7.8 Therapie der Insuffizienz

Ein Großteil der Patienten im Gesamtkollektiv mit Insuffizienz (71,4%) erhielt eine operative Therapie oder eine interventionelle Therapie. In 3 der 5 Fälle (60%) war die Endo-Vac-Therapie als alleinige Therapie der Insuffizienz ausreichend, in den übrigen 2 Fällen (40%) erfolgte die Kombination mit der Anlage eines protektiven Stomas als operative Therapie. Die Dauer der Endo-Vac-Therapie betrug durchschnittlich $34 \pm 20,02$ Tage (95%-KI: 9,54 – 59,26) mit einer Spannweite von 13 bis 67 Tagen. Der Erhalt der Anastomose in 5 Fällen (71,4%) konnte in einem Fall (14,3%) ausschließlich mit einer sekundären Transversostoma-Anlage erzielt werden, in den anderen 4 Fällen (57,1%) wurde dies in der Kombination durch die interventionelle Therapie und die Anlage bzw. das Vorhandensein eines protektiven Stomas erreicht.

Weidenhagen et al. werteten die endoskopische Vakuumtherapie bei 29 Patienten mit einer AI nach AR aus. Die Gesamtdauer der Endo-Vac-Therapie betrug $34,4 \pm 19,4$ Tage. Bei 28 der 29 Patienten (96,5%) wurde eine endgültige Heilung der AI erreicht, welche in den meisten Fällen durch die Kombination mit einem protektivem Stoma und der Endo-Vac-Therapie erreicht werden konnte (Weidenhagen et al., 2008). Ebenso berichteten Glitsch et al. von guten Ergebnissen durch die Endo-Vac-Therapie, denn sie führten diese erfolgreich bei 16 von 17 Patienten mit AI durch. Die durchschnittliche Dauer der Therapie betrug 21,4 Tage mit einer Spannweite von 4 bis 88 Tagen. In einer niederländischen multizentrischen Studie zur Endo-Vac-Therapie als Behandlung einer AI nach einer kolorektalen Resektion konnte eine tiefe AI bei 9 von 16 Patienten (56%) erfolgreich nach einer medianen Behandlungsdauer von 40 Tagen (Spannweite 28 – 90 Tage) behandelt werden. Es lag bei all diesen Patienten ein protektives Stoma vor (van Koperen et al., 2009). Eine kleine Patientengruppe mit AI (n = 4) in einer Studie von Nagell und Holte wurde für eine mediane Zeit von 13 Tagen (Spannweite 13 – 37) mittels Endo-Vac-Therapie erfolgreich behandelt. Auch hier lag bei allen Patienten ein protektives Stoma vor (Nagell und Holte, 2006).

Sowohl in unserer Auswertung als auch in der Literatur führte die interventionelle Therapie in Kombination mit der Anlage bzw. des Vorhandenseins eines protektiven Stomas zur erfolgreichen Therapie der Insuffizienz. Die Therapie der

AI mittels Endo-Vac kann somit vor allem in der Kombination mit einem protektiven Stoma als erfolgsversprechend angesehen werden.

4.3.7.9 Postoperativer Verlauf bei Insuffizienz

4.3.7.9.1 Insuffizienz und Verweildauer

Es wurde betrachtet, ob das Auftreten und die Therapie einer Insuffizienz einen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts hatten. Patienten ohne Insuffizienz wurden früher, nämlich durchschnittlich nach 8 Tagen ($SD = 2,26$) entlassen, als Patienten mit Insuffizienz, die durchschnittlich 13 Tage ($SD = 13,69$) blieben ($p = 0,015$). Das zeigte auch die retrospektive Studie von Kang et al., in der die AI-Gruppe ebenfalls eine längere mittlere Verweildauer als die Nicht-AI-Gruppe hatte (14 vs. 7 Tage) (Kang et al., 2013). Zu diesem Ergebnis kamen auch Asklid et al. in ihrer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie zu Risikofaktoren einer AI nach AR, welche eine mediane Liegezeit von 7 Nächten in der Nicht-AI-Gruppe vs. 15 Nächte in der AI-Gruppe beobachteten ($Z = -11,72$, $p < 0,001$) (Asklid et al., 2021).

4.3.7.9.2 C-reaktives Protein bei Insuffizienz

Die postoperativen CRP-Werte im Gesamtkollektiv waren in der Gruppe ohne Komplikationen der Anastomose niedriger als in der AI-Gruppe, der Unterschied war bis auf den 4. und 6. postoperativen Tag ($p = 0,025$; $p = 0,023$) nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie zum CRP-Wert als Indikator einer AI von Woeste et al. zeigten den Höhepunkt des CRP-Werts an POD2 sowohl in der Gruppe mit als auch ohne AI. Im Falle einer AI konnte kein deutlicher Rückgang in den darauffolgenden Tagen gesehen werden (Woeste et al., 2010). In der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie PREDICT wurde der CRP-Verlauf als verlässlicher Parameter zum Ausschluss einer AI nach kolorektaler Resektion genannt, denn es wurde eine Sensitivität von 0,85 für die Erkennung einer AI bei einer Veränderung des CRP-Werts über 50 mg/l zwischen 2 postoperativen Tagen und ein hoher negativer prädiktiver Wert (0,99) zum Ausschluss einer AI angegeben (Stephensen et al., 2020). In der multizentrischen Kohortenstudie zum postoperativen CRP-Verlauf als Prädiktor einer AI bei Resektionen von Rektumkarzinomen von Hoek et al. konnte jedoch

ein fehlender alleiniger Vorhersagewert des CRP-Wertes, um eine AI auszuschließen, gezeigt werden (Hoek et al., 2022). Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien können damit erklärt werden, dass unterschiedliche AI-Raten festgestellt wurden (PREDICT 4,9% AI-Rate vs. 12,5% bei Hoek et al.), was wiederum bei niedriger AI-Rate zu einem hohen negativen prädiktiven Wert führt, da bei den meisten Patienten keine AI auftritt. Die unterschiedliche AI-Rate könnte durch die gezielte Betrachtung des CRP-Verlaufs nach Rektumresektionen bei Rektumkarzinomen durch Hoek et al. im Vergleich zur Auswertung kolorektaler Resektionen in der PREDICT-Studie ohne Differenzierung zwischen Kolon und Rektum zustande gekommen sein.

4.3.8 Ansprechen der Therapie

Als Qualitätsindikatoren für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie nennen sowohl Fokas et. al als auch Fernandez-Martos das Downstaging, die pCR, den TRG, den CRM, die Lokalrezidivrate und das krankheitsfreie Überleben. Diese Parameter sollen die Effektivität der Behandlung und die Prognose für den Patienten widerspiegeln (Fokas et al., 2020, Fernandez-Martos et al., 2012). Der CRM als wichtigster chirurgischer Resektionsrand wurde bereits unter 4.3.4 diskutiert.

4.3.8.1 Downstaging, pathologische Komplettremission

Downstaging meint die Verringerung der pathologischen T- oder N-Kategorie oder beider Kategorien im Vergleich zur präoperativen klinischen T- oder N-Kategorie. Es findet sich hierzu keine einheitliche Definition, verschiedene Autoren verwenden die Reduktion entweder der T- oder N-Kategorie um mindestens eine Stufe, wohingegen andere nur eine Reduktion des Stadiums werteten. Eine pathologische Komplettremission (pCR) beschreibt das Fehlen eines Residualtumors in der pathohistologischen Betrachtung des Resektates (ypT0 ypN0).

Die CAO/ARO/AIO-94-Studie zeigte, dass eine präoperative RCT zu einem Downstaging im Vergleich zur Operation ohne neoadjuvante Therapie führte. Die Subgruppe von Patienten mit ypT0N0 oder ypT1-2N0 nach der neoadjuvanten RCT hatten eine gute Prognose, wohingegen Patienten mit ypT3-4 oder ypN1-2 nach der präoperativen RCT ein höheres Risiko für Fernmetastasen und ein

geringeres krankheitsfreies Überleben als Patienten mit gleichen T- und N-Stadium in der Gruppe mit postoperativer RCT hatten (Sauer et al., 2012).

Pach et al. konnten in ihrer randomisierten Studie zum Einfluss des Zeitintervalls zwischen der Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) und der Resektion auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate eine statistisch signifikant verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, bei welchen ein Downstaging nach der RT erzielt werden konnte, beobachten (90% im Vergleich zu 60% bei Patienten ohne Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie; log rank, $p = 0,004$) (Pach et al., 2012). Eine polnische Studie von Bujko et al. zum Sphinktererhalt nach präoperativer Therapie zeigte ein signifikant besseres Downsizing und Downstaging mit einer durchschnittlich im Durchmesser 1,9 cm kleineren Tumorgröße ($p < 0,001$), mehr pCR (16% vs. 1%, $p < 0,001$) und seltener positivem pCRM (4% vs. 13%, $p = 0,017$) nach einer neoadjuvanten RCT als nach einer Kurzzeitbestrahlung. Jedoch konnte kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen neoadjuvanten Therapieregime bezüglich des Sphinktererhalts gesehen werden (Bujko et al., 2004). Die CAO/ARO/AIO-12-Studie zum Vergleich von Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapie als TNT zeigte eine pCR von 17% (27 von 156 Patienten, 95%-KI: 12% - 24%) in der Induktions- und von 25% (38 von 150 Patienten, 95%-KI: 18% - 32%) in der Konsolidierungschemotherapie-Gruppe, wobei lediglich die Konsolidierungs-Gruppe die definierte statistische Hypothese von einer größeren Anzahl an pCR vs. erwartete 15% pCR nach der Standard-RCT erfüllte ($p < 0,001$) (Fokas et al., 2019). In der RAPIDO-Studie zur Kurzzeitbestrahlung gefolgt von einer Chemotherapie vor TME wurde ein Downstaging bei 20 von 43 Patienten (47%) und zudem eine pCR bei 11 von 43 Patienten (26%) berichtet (Bahadoer et al., 2021).

Ähnlich dazu zeigten unsere Ergebnisse von den 55 neoadjuvant vorbehandelten Patienten im Gesamtkollektiv bei 22 Patienten (40%) und im Studienkollektiv von den 26 neoadjuvant vorbehandelten Patienten bei 14 Patienten (53,8%) ein Downstaging. Weiterhin wurde im Gesamtkollektiv bei 7 Patienten (13,2%) eine pCR erzielt, welche in 3 Fällen (42,9%) nach einer Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy und in 4 Fällen (57,1%) nach einer RCT mit 50,4 Gy auftrat. Im Studienkollektiv wurde bei 5 Patienten eine pCR (19,2%) erzielt, welche in 2

Fällen (40%) nach einer neoadjuvanten Therapie mit 5 x 5 Gy und in 3 Fällen (60%) nach einer RCT mit 50,4 Gy auftrat.

4.3.8.2 Tumorregressiongrad

Der TRG reicht von einer pCR bis zu keiner Tumorregression (Dworak et al., 1997). Einige Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einer pCR eine günstigere Prognose bezüglich eines Lokalrezidivs, Fernmetastasen, dem krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben haben (Maas et al., 2010, Fokas et al., 2014). Jedoch ist eine pCR nur bei einem gewissen Anteil der Patienten vorhanden. Wie bereits unter 4.3.8.1 „Downstaging, pathologische Komplettremission“ beschrieben, lag eine pCR bei 13,2% der Patienten im Gesamt- und bei 19,2% im Studienkollektiv vor. Obwohl mehrere Studien die prognostische Bedeutung einer teilweisen oder nahezu vollständigen Remission (Dworak Grad 1-3) untersucht haben, sind die Ergebnisse widersprüchlich. Fokas et al. beobachteten eine 10-Jahres kumulative Inzidenz von Fernmetastasen und einem krankheitsfreien Überleben von 10,5% und 89,5% bei Patienten mit TRG 4, 29,3% und 73,6% für TRG 2 und 3 und 39,6% und 63% für TRG 0 und 1, woraus sie schlussfolgerten, dass die komplette und teilweise Regression mit einem verbessertem Langzeitergebnis assoziiert werde (Fokas et al., 2014). Santos et al. fanden zwar keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens im Vergleich zwischen Dworak TRG 4 und 3 zu TRG 2,1 und 0 ($p = 0,10$), sie schlussfolgerten jedoch ebenfalls, dass eine komplette und eine teilweise Tumorregression mit einem verbesserten Langzeitergebnis assoziiert sei (Santos et al., 2014). Swellengrebel et al. konnten ein exzellentes Outcome bei Patienten mit pCR beobachten, jedoch waren das metastasenfreie Intervall, das krankheitsfreie und Gesamtüberleben bei Patienten mit teilweise bzw. beinahe pCR vergleichbar mit denjenigen ohne Ansprechen (Swellengrebel et al., 2014). Kong et al. stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass ein verringertes Ansprechen des Tumors mit einer Verschlechterung des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens korreliert und werteten somit den TRG als Prädiktor des Langzeitergebnisses (Kong et al., 2018). Ebenso werteten Song et al. die Dworak TRG als unabhängigen prognostischen Faktor für ein Rezidiv und das Überleben bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, welche eine neoadjuvante RCT gefolgt von einer TME erhielten. Es wurde beobachtet, dass sowohl die vollständige Regression (Grad 4) und die beinahe vollständige

Regression (Grad 3) mit signifikant unterschiedlicher 5-Jahres-Überlebens- und -Rezidivrate als bei Grad 1 oder 2 assoziiert sind (Song et al., 2018).

Entsprechend der TRG nach Dworak lagen bei 9 Patienten Grad 1 (18,4%), bei 28 Grad 2 (57,1%), bei 7 Grad 3 (14,3%) und bei 5 Grad 4 (10,2%) im Gesamtkollektiv und bei 2 Grad 1 (7,7%), bei 13 Grad 2 (50%), bei 6 Grad 3 (23,1%) und bei 5 Grad 4 (19,2%) im Studienkollektiv vor.

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurden 385 Resektate von Rektumkarzinomen, die eine neoadjuvante RCT erhielten, anhand der TRG nach Dworak beurteilt. Es wurden 8,3% Grad 0, 15,3% Grad 1, 13,8% Grad 2, 52,2% Grad 3 und 10,4% Grad 4 gefunden. Das 5-Jahres-krankheitsfreie-Überleben nach RCT und der kurativen Resektion betrug 86% für TRG Grad 4, 75% für Grad 2 + 3 und 63% für Grad 1 + 0 (Rödel et al., 2005). In der CAO/ARO/AIO-12-Studie wurde der TRG nach TNT im Untersuchungsarm der Induktionschemotherapie mit 19% Grad 4, 63% Grad 2 + 3 und 18% Grad 1 + 0 und im Arm der Konsolidierungschemotherapie mit 27% Grad 4, 59% Grad 2 + 3 und 14% Grad 1 + 0 angegeben (Diefenhardt et al., 2022). Unsere Ergebnisse zur TRG kommen denen der CAO/ARO/AIO-94- und CAO/ARO/AIO-12-Studie nahe, wobei sich vor allem die Ergebnisse zu Grad 4 ähneln, jedoch ein größerer Anteil an Grad 2 mit 57,1% und 50% und ein geringerer Anteil an Grad 3 mit 14,3% und 23,1% im Vergleich zu 13,8% Grad 2 und 52,2% Grad 3 in der CAO/ARO/AIO-94-Studie vorliegen.

4.3.8.3 Krankheitsfreies Überleben und Lokalrezidivrate

Die niedrige Lokalrezidivrate von 5,6% im Gesamtkollektiv und 3,4% im Studienkollektiv wurde unter 4.3.4 „Zirkumferentieller Resektionsrand“ und 4.3.5 „TME Qualität“ bereits im Zusammenhang mit dem CRM und der TME-Qualität diskutiert. Das Zeitintervall seit der Resektion bis zu Diagnose eines Lokalrezidivs oder von Metastasen umfasste im Gesamtkollektiv durchschnittlich 466 Tage (95%-KI: 374,76 – 556,93, *SD* = 381,99) und im Studienkollektiv durchschnittlich 510 Tage (95%-KI: 384,03 – 671,69, *SD* = 425,44). Bei einem hohen Anteil von 94,4% der Patienten im Gesamt- und 96,6% im Studienkollektiv trat kein Lokalrezidiv auf. Bei der Auswertung des onkologischen Outcomes muss berücksichtigt werden, dass die Nachbeobachtung nicht anhand eines definierten Zeitraums erfolgte.

Beispielsweise war bei 4 Patienten das weitere Vorgehen bezüglich adjuvanter Therapie und Nachsorge bei externer heimatnaher Weiterbehandlung nicht bekannt und sie mussten daher zur Auswertung dieses Punktes ausgeschlossen werden. Ebenso war der weitere Verlauf bezüglich des metastasen- und lokalrezidivfreien Überlebens bei 10 Fällen nicht nachvollziehbar, weshalb sie ebenfalls aus der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Es mussten Angaben als unbekannt gewertet werden, z.B. fehlte bei 2 Fällen die Angabe bei externer neoadjuvanter Therapie zum Bestrahlungsmodus. Auch beim operativen Outcome ergaben sich dadurch Lücken. Bei zwei Fällen war es unbekannt, ob eine Ileostoma-RV stattfand oder nicht. Bei den SEA konnte anhand des OP-Berichts und des OP-Protokolls bei den verwendeten Magazinen nicht differenziert werden, wie viele zum Absetzen des Mesorektums und wie viele zum Verschluss des Blindschenkels verwendet wurden, weswegen ausschließlich die Gesamtanzahl an verwendeten Klammernahtmagazinen ausgewertet werden konnte.

4.5 Schlussfolgerung

Ziel dieser retrospektiven unizentrischen Arbeit war die Erhebung und Bewertung des onkologischen und des operativen Outcomes unter standardisierten Operationsbedingungen. Verschiedene Qualitätsindikatoren, wie die leitliniengerechte perioperative und operative Therapie des Rektumkarzinoms, die Angabe des CRM in der präoperativen Bildgebung sowie im pathologischen Befund, eine hohe Rate an pCRM-negativen Resektionen und an guter TME-Qualität, das Erzielen von Downstaging und pCR, eine niedrige Rate an SSI und an AI, selten AI von Grad B oder C und einer hohen RV-Rate insbesondere primär angelegter protektiver Stomata, aber auch sekundär angelegter Stomata, wurden erfüllt. Schlussfolgernd kann eine hohe Qualität der Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinom am UKT anhand der Ergebnisse bestätigt werden.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven unizentrischen Studie wurde eine konsekutive Patientenreihe von 82 Patienten, welche aufgrund eines Rektumkarzinoms am UKT behandelt wurde, bezüglich des onkologischen und operativen Outcomes unter standardisierten Operationsbedingungen ausgewertet. Zur differenzierten Betrachtung des Outcomes nach TAR mit TME und protektivem Deviationsstoma seit der Standardisierung wurde eine Subgruppenanalyse eines Studienkollektivs von 29 Patienten durchgeführt. Es wurden Qualitätsindikatoren des onkologischen und operativen Outcomes ausgewertet und entsprechend dem aktuellen Stand der Forschung diskutiert.

Die Patientenkollektive setzten sich aus 35% weiblichen und 65% männlichen Patienten passend zu epidemiologischen Daten zum Rektumkarzinom zusammen. Die Rektumkarzinome waren in den meisten Fällen lokal fortgeschritten (69,6 - 79,3% cT3; 13,8 - 20,4% cT4; 83,8 - 86,2% \geq UICC Stadium III) und hatten einen positiven Nodalstatus (75 - 82,8% cN+). Zudem wurde bei 31,8% im Gesamt- und bei 35,7% im Studienkollektiv morphologisch ein positiver CRM festgestellt.

Der operativen Therapie ging in den meisten Fällen (67,1% im Gesamt-, 89,7% im Studienkollektiv) eine RT oder RCT bzw. TNT als neoadjuvante Therapie leitliniengerecht voraus. Die OP erfolgte nach der RCT nach durchschnittlich 69 bis 70 Tagen, bei der RT nach durchschnittlich 18 Tagen. Die neoadjuvante Therapie entsprach zwar im Beobachtungszeitraum nur bei 9,1% der Fälle einer TNT, welche jedoch entsprechend den Ergebnissen der CAO/ARO/AIO-12-Studie mit einer Konsolidierungsschemotherapie durchgeführt wurde. Bei annähernd einem Drittel der Patienten (30,5 - 31%) schloss sich eine adjuvante Chemotherapie an. Die Lokalrezidivrate war nach der multimodalen Therapie mit 3,4% im Studien- und 5,6% im Gesamtkollektiv niedrig. Fernmetastasen traten im Gesamt- (30,6%) häufiger als im Studienkollektiv (10,3%) auf. Lokalrezidive und Fernmetastasen traten im Gesamt- früher als im Studienkollektiv auf (Median 339,5 vs. 351 Tage, $M = 466$ vs. 510, Tage, $p = 0,005$).

Die Hälfte der Patienten erhielt eine TAR mit TME (50%), die übrigen in etwa gleichen Anteilen eine AR mit PME (23,2%) oder ELAPE mit TME (26,8%) entsprechend der Lokalisationen der Rektumkarzinome. Die Eingriffe wurden überwiegend (86,6 - 93,1%) minimal-invasiv durchgeführt. Bei 67,1% der OPs

wurde eine Anastomosierung durchgeführt, welche häufiger als SEA (70,9 - 72,4%) im Gegensatz zur EEA (27,6 - 29,1%) gefertigt wurde. Anastomosiert wurde hauptsächlich mit dem PCS (94 - 96,2%) und in einzelnen Fällen (3,8 - 6%) mit dem MCS. Die Absetzung des Mesorektums und der Verschluss des Blindschenkels bei der SEA erfolgte mittels Linearstapler und durchschnittlich 3 Magazinen. Protektive Stomata wurden leitliniengerecht bei 94,5% der TAR mit TME angelegt, die RV-Rate dieser Stomata war mit 94,6 bis 96,6% hoch. Höhergradige postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) traten bei 17,1% im Gesamt- und 13,8% im Studienkollektiv auf, unter welchen sich im Gesamtkollektiv 2 tiefe SSI (2,4%) befanden. Die operative Standardisierung führte somit zu einer niedrigen Rate an SSI, welche häufiger bei offenen Verfahren (33,3%) oder Konversionslaparotomien (40%) als bei minimal-invasiven Eingriffen (9,9%) auftraten ($p = 0,044$). Die Standardisierung führte ebenso zu einer niedrigen Komplikationsrate der Anastomose, es ergab sich eine Insuffizienzrate von 12,7 bis 13,8%. Anders als in einem Großteil der Studien zur AI wurde der Ort der Insuffizienz an der Anastomose genauer betrachtet und es wurden 3,4 bis 7,3% AI der DR und 5,5 bis 10,8% BSI festgestellt. Der höhere Anteil an BSI bei der SEA im Vergleich zu AI der zirkulären DR unterstreicht den Stellenwert der EEA trotz widersprüchlicher Ergebnisse bezüglich ihrer Funktionalität in der Literatur. Die Insuffizienzen traten in etwa gleichen Teilen früh (< 30 Tage) oder spät (> 30 Tage postoperativ) sowie vor und nach der RV des protektiven Stomas auf. Insuffizienzen traten häufiger nach Robotik-assistierten Eingriffen (55%) als bei laparoskopisch-assistierten Eingriffen (7,3%) auf ($p = 0,015$). Es gab entgegen den Ergebnissen der Literatur keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Deviationsstomas und dem Auftreten einer Insuffizienz ($p = 0,406$) bei einer hohen Anzahl an protektiven Stomata insbesondere bei der TAR mit TME. Die Therapie der Insuffizienz erfolgte größtenteils operativ (71,4 - 75%), interventionell (71,4 - 75%) und in über der Hälfte der Fälle (57,2%) kombiniert. Zur AI-Therapie wurden bei in etwa der Hälfte (42,9% - 50%) der Insuffizienzen sekundäre protektive Stomata angelegt, welche eine RV-Rate von 66,7% im Gesamt- und sogar 100% im Studienkollektiv hatten. Dementsprechend waren es 3,4 bis 3,6% Insuffizienzen Grad B und 9 bis 10,3% Grad C, womit der leitlinienbasierte Qualitätsindikator einer möglichst seltenen AI Grad B oder C

erfüllt wurde. Die Therapie der Insuffizienz war in über der Hälfte der Fälle (57,1% im Gesamt- und 75% im Studienkollektiv) erfolgreich, sodass 94,5 bis 96,6% der primär angelegten Anastomosen und damit die Darmkontinuität erhalten werden konnten.

Der geforderte Qualitätsindikator nach möglichst häufig vollständigen pathologischen Befundberichten wurde mit 95,1% bis 100% vollständigen Angaben zufriedenstellend erfüllt. Es konnte bei 13,2 bis 19,2% der neoadjuvant behandelten Patienten eine pCR und bei 41,5 bis 53,8% ein Downstaging erzielt werden. Die Standardisierung führte zu einer hohen TME-Qualität, denn 93,2% der Resektate im Gesamt- und sogar 100% im Studienkollektiv waren Mercury Grad 1, womit der geforderte Qualitätsindikator einer möglichst häufig guten Qualität der TME ebenso erfüllt wurde. Aufgrund der niedrigen Lokalrezidivrate und der hohen TME Qualität konnte diesbezüglich entgegen den Ergebnissen der Literatur kein statistisch signifikanter Zusammenhang gesehen werden ($p = 0,829$). Als weiterer wichtiger Qualitäts- und Prognoseindikator konnte eine hohe Rate von 87,3 bis 89,7% pCRM-negativer Resektate und ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem CRM-Status und dem Auftreten eines Lokalrezidivs festgestellt werden ($p = 0,031$). Der Zusammenhang zwischen dem mrCRM- und pCRM-Status war statistisch signifikant ($p = 0,037$), in Einklang mit den Ergebnissen der OCUM-Studie waren mrCRM- und pCRM- in 91,1% der Fälle im Gesamt- und in 100% der Fälle im Studienkollektiv übereinstimmend.

Die Patienten wurden nach durchschnittlich 8 bis 10 Tagen entlassen, wobei sowohl Patienten mit AI als auch mit SSI eine statistisch signifikant längere Verweildauer hatten ($p = 0,015$; $p = 0,013$). Patienten mit höhergradigen Komplikationen mussten häufiger ungeplant erneut stationär aufgenommen werden ($p < 0,001$). Der postoperative CRP-Verlauf war sowohl bei Patienten ohne als auch mit Insuffizienz ähnlich, jedoch blieben bei den Fällen mit Insuffizienz die Werte länger erhöht bzw. sanken langsamer ab, mit einem statistisch signifikanten Unterschied an POD4 ($p = 0,025$) und POD6 ($p = 0,023$). Schlussfolgernd kann eine hohe Qualität der Behandlung der Patienten mit Rektumkarzinom seit der Standardisierung festgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

- ADAM, I. J., MOHAMDEE, M. O., MARTIN, I. G., SCOTT, N., FINAN, P. J., JOHNSTON, D., DIXON, M. F. & QUIRKE, P. 1994. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*, 344, 707-11.
- AIO ACO ARO 2020. Konsentierete Stellungnahme der AIO, der ACO und der ARO zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom.
- ARBMAN, G., NILSSON, E., HALLBÖÖK, O. & SJÖDAHL, R. 1996. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 83, 375-9.
- ARRON, M. N. N., CUSTERS, J. A. E., VAN GOOR, H., VAN DUIJNHOFEN, F. J. B., KAMPMAN, E., KOUWENHOVEN, E. A., DE WILT, J. H. W. & KOK, D. E. 2023. The association between anastomotic leakage and health-related quality of life after colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*, 25, 1381-1391.
- ARRON, M. N. N., GREIJ DANUS, N. G., BASTIAANS, S., VISSERS, P. A. J., VERHOEVEN, R. H. A., TEN BROEK, R. P. G., VERHEUL, H. M. W., TANIS, P. J., VAN GOOR, H. & DE WILT, J. H. W. 2022. Long-Term Oncological Outcomes After Colorectal Anastomotic Leakage: A Retrospective Dutch Population-based Study. *Annals of Surgery*, 276.
- ARTUS, A., TABCHOURI, N., ISKANDER, O., MICHOT, N., MULLER, O., GIGER-PABST, U., BOURLIER, P., BOURBAO-TOURNOIS, C., KRAEMER-BUCUR, A., LECOMTE, T., SALAMÉ, E. & OUAISSI, M. 2020. Long term outcome of anastomotic leakage in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *BMC Cancer*, 20, 780.
- ASBACH, P. & TAUPITZ, M. 2020. Primäres MRT-Staging des Rektumkarzinoms. In: KREIS, M. E. & ASBACH, P. (eds.) *MRT-basierte Chirurgie des Rektumkarzinoms*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- ASELMANN, H., KERSEBAUM, J. N., BERNSMEIER, A., BECKMANN, J. H., MÖLLER, T., EGBERTS, J. H., SCHAFMAYER, C., RÖCKEN, C. & BECKER, T. 2018. Robotic-assisted total mesorectal excision (TME) for rectal cancer results in a significantly higher quality of TME specimen compared to the laparoscopic approach-report of a single-center experience. *Int J Colorectal Dis*, 33, 1575-1581.
- ASKLID, D., LJUNGQVIST, O., XU, Y. & GUSTAFSSON, U. O. 2021. Risk Factors for Anastomotic Leakage in Patients with Rectal Tumors Undergoing Anterior Resection within an ERAS Protocol: Results from the Swedish ERAS Database. *World Journal of Surgery*, 45, 1630-1641.
- ATALLAH, S., KURAL, S., BANDA, N., BANDA, A., BAWANEY, F., CABRAL, F., NEYCHEV, V., PATEL, C. & LARACH, S. 2020. Initial clinical experience with a powered circular stapler for colorectal anastomosis. *Tech Coloproctol*, 24, 479-486.
- BAHADOER, R. R., DIJKSTRA, E. A., VAN ETTEN, B., MARIJNEN, C. A. M., PUTTER, H., KRANENBARG, E. M., ROODVOETS, A. G. H., NAGTEGAAL, I. D., BEETS-TAN, R. G. H., BLOMQVIST, L. K., FOKSTUEN, T., TEN TIJE, A. J., CAPDEVILA, J., HENDRIKS, M. P., EDHEMOVIC, I., CERVANTES, A., NILSSON, P. J., GLIMELIUS, B., VAN DE VELDE, C. J. H. & HOSPERS, G. A. P. 2021. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional

- adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22, 29-42.
- BAIRD, W. L., HESTER, T. R., NAHAI, F. & BOSTWICK, J., III 1990. Management of Perineal Wounds Following Abdominoperineal Resection With Inferior Gluteal Flaps. *Archives of Surgery*, 125, 1486-1489.
- BAKER, J. W. 1950. Low end to side rectosigmoidal anastomosis; description of technic. *Arch Surg (1920)*, 61, 143-57.
- BAKX, R., SPRANGERS, M. A., OORT, F. J., VAN TETS, W. F., BEMELMAN, W. A., SLOORS, J. F. & VAN LANSCHOT, J. J. 2005. Development and validation of a colorectal functional outcome questionnaire. *Int J Colorectal Dis*, 20, 126-36.
- BARILLARI, P., RAMACCIATO, G., DE ANGELIS, R., GOZZO, P., INDINNIMEO, M., VALABREGA, S., AURELLO, P. & FEGIZ, G. 1990. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*, 156, 163-6.
- BAUSYS, A., KULIAVAS, J., DULSKAS, A., KRYZAUSKAS, M., PAUZA, K., KILIUS, A., RUDINSKAITE, G., SANGAILA, E., BAUSYS, R. & STRATILATOVAS, E. 2019. Early versus standard closure of temporary ileostomy in patients with rectal cancer: A randomized controlled trial. *J Surg Oncol*, 120, 294-299.
- BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L. A., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. & PIENING, B. 2013. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 627-33.
- BHAMA, A. R., OBIAS, V., WELCH, K. B., VANDEWARKER, J. F. & CLEARY, R. K. 2016. A comparison of laparoscopic and robotic colorectal surgery outcomes using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) database. *Surg Endosc*, 30, 1576-84.
- BIONDO, S., KREISLER, E., FRACCALVIERI, D., BASANY, E. E., CODINACAZADOR, A. & ORTIZ, H. 2012. Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal Dis*, 14, e95-e102.
- BLUMETTI, J., CHAUDHRY, V., CINTRON, J. R., PARK, J. J., MARECIK, S., HARRISON, J. L., PRASAD, L. M. & ABCARIAN, H. 2014. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg*, 38, 985-91.
- BORSTLAP, W. A. A., WESTERDUIN, E., AUKEMA, T. S., BEMELMAN, W. A. & TANIS, P. J. 2017. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg*, 266, 870-877.
- BOSSET, J. F., COLLETTE, L., CALAIS, G., MINEUR, L., MAINGON, P., RADOSEVIC-JELIC, L., DABAN, A., BARDET, E., BENY, A. & OLLIER, J. C. 2006. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 355, 1114-23.
- BRENNER, H., SCHROTZ-KING, P., HOLLECZEK, B., KATALINIC, A. & HOFFMEISTER, M. 2016. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 101-6.
- BROWN, C. J., FENECH, D. S. & MCLEOD, R. S. 2008. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, Cd006040.

- BROWN, G., RADCLIFFE, A. G., NEWCOMBE, R. G., DALLIMORE, N. S., BOURNE, M. W. & WILLIAMS, G. T. 2003. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*, 90, 355-64.
- BUCHS, N. C., GERVAZ, P., SECIC, M., BUCHER, P., MUGNIER-KONRAD, B. & MOREL, P. 2008. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*, 23, 265-70.
- BUJKO, K., NOWACKI, M. P., NASIEROWSKA-GUTTMEJER, A., MICHALSKI, W., BEBENEK, M., PUDEŃKO, M., KRYJ, M., OLEDZKI, J., SZMEJA, J., SŁUSZNIAK, J., SERKIES, K., KŁADNY, J., PAMUCKA, M. & KUKOŁOWICZ, P. 2004. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*, 72, 15-24.
- BURTON, S., BROWN, G., DANIELS, I. R., NORMAN, A. R., MASON, B. & CUNNINGHAM, D. 2006. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*, 94, 351-7.
- BUUNEN, M., LANGE, M. M., DITZEL, M., KLEINRENSINK, G. J., VAN DE VELDE, C. J. & LANGE, J. F. 2009. Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study. *Int J Colorectal Dis*, 24, 1317-20.
- CEDERMARK, B., DAHLBERG, M., GLIMELIUS, B., PÅHLMAN, L., RUTQVIST, L. E. & WILKING, N. 1997. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 336, 980-7.
- CEELEN, W. P., VAN NIEUWENHOVE, Y. & FIERENS, K. 2009. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd006041.
- CHEN, J., WANG, D. R., YU, H. F., ZHAO, Z. K., WANG, L. H. & LI, Y. K. 2012. Defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of five recent studies. *Hepatogastroenterology*, 59, 1828-31.
- CHIARELLO, M. M., BIANCHI, V., FRANSVEA, P. & BRISINDA, G. 2022. Endoluminal vacuum-assisted therapy as a treatment for anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Gastroenterol*, 28, 3747-3752.
- CHIERICI, A., FRONTALI, A., GODEFROY, W., SPIEZIO, G. & PANIS, Y. 2021. Can end-to-end anastomosis reduce the risks of anastomotic leak compared to side-to-end anastomosis? A comparative study of 518 consecutive patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for low- or mid-rectal cancer. *Techniques in Coloproctology*, 25, 1019-1026.
- CLAVIEN, P. A., SANABRIA, J. R. & STRASBERG, S. M. 1992. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 111, 518-26.
- CONROY, T., BOSSET, J. F., ETIENNE, P. L., RIO, E., FRANÇOIS, É., MESGOUEZ-NEBOUT, N., VENDRELY, V., ARTIGNAN, X., BOUCHÉ, O., GARGOT, D., BOIGE, V., BONICHON-LAMICHHANE, N., LOUVET, C., MORAND, C., DE LA FOUCHARDIÈRE, C., LAMFICHEKH, N., JUZYNA, B., JOUFFROY-ZELLER, C., RULLIER, E., MARCHAL, F., GOURGOU, S., CASTAN, F. & BORG, C. 2021. Neoadjuvant

- chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22, 702-715.
- DANIELSEN, A. K., PARK, J., JANSEN, J. E., BOCK, D., SKULLMAN, S., WEDIN, A., MARINEZ, A. C., HAGLIND, E., ANGENETE, E. & ROSENBERG, J. 2017. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 265, 284-290.
- DAY, A. R., MIDDLETON, G., SMITH, R. V., JOURDAN, I. C. & ROCKALL, T. A. 2014. Time to adjuvant chemotherapy following colorectal cancer resection is associated with an improved survival. *Colorectal Dis*, 16, 368-72.
- DEGIULI, M., ELMORE, U., DE LUCA, R., DE NARDI, P., TOMATIS, M., BIONDI, A., PERSIANI, R., SOLAINI, L., RIZZO, G., SORIERO, D., CIANFLOCCA, D., MILONE, M., TURRI, G., REGA, D., DELRIO, P., PEDRAZZANI, C., DE PALMA, G. D., BORGHI, F., SCABINI, S., COCO, C., CAVALIERE, D., SIMONE, M., ROSATI, R. & REDDAVID, R. 2022. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Dis*, 24, 264-276.
- DEN DULK, M., SMIT, M., PEETERS, K. C., KRANENBARG, E. M., RUTTEN, H. J., WIGGERS, T., PUTTER, H. & VAN DE VELDE, C. J. 2007. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol*, 8, 297-303.
- DES GUETZ, G., LANDRE, T., BOLLET, M. A., MATHONNET, M. & QUÉRO, L. 2021. Is There a Benefit of Oxaliplatin in Combination with Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer? An Updated Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 13.
- DES GUETZ, G., NICOLAS, P., PERRET, G. Y., MORERE, J. F. & UZZAN, B. 2010. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*, 46, 1049-55.
- DIEFENHARDT, M., SCHLENSKA-LANGE, A., KUHN, T., KIRSTE, S., PISO, P., BECHSTEIN, W. O., HILDEBRANDT, G., GHADIMI, M., HOFHEINZ, R. D., RÖDEL, C. & FOKAS, E. 2022. Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer in the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Phase 2 Trial: Early Surrogate Endpoints Revisited. *Cancers (Basel)*, 14.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- DU, D., SU, Z., WANG, D., LIU, W. & WEI, Z. 2018. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*, 17, 13-24.
- DUBROW, R. A., DAVID, C. L. & CURLEY, S. A. 1995. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *AJR Am J Roentgenol*, 165, 567-71.

- DWORAK, O., KEILHOLZ, L. & HOFFMANN, A. 1997. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, 12, 19-23.
- ERLANDSSON, J., HOLM, T., PETTERSSON, D., BERGLUND, Å., CEDERMARK, B., RADU, C., JOHANSSON, H., MACHADO, M., HJERN, F., HALLBÖÖK, O., SYK, I., GLIMELIUS, B. & MARTLING, A. 2017. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 18, 336-346.
- FERNANDEZ-MARTOS, C., GUERRERO, A. & MINSKY, B. 2012. Clinically relevant study end points in rectal cancer. *Recent Results Cancer Res*, 196, 3-19.
- FLOODEEN, H., HALLBÖÖK, O., RUTEGÅRD, J., SJÖDAHL, R. & MATTHIESSEN, P. 2013. Early and late symptomatic anastomotic leakage following low anterior resection of the rectum for cancer: are they different entities? *Colorectal Dis*, 15, 334-40.
- FLORIANI, I., TORRI, V., RULLI, E., GARAVAGLIA, D., COMPAGNONI, A., SALVOLINI, L. & GIOVAGNONI, A. 2010. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, 31, 19-31.
- FOKAS, E., ALLGÄUER, M., POLAT, B., KLAUTKE, G., GRABENBAUER, G. G., FIETKAU, R., KUHN, T., STAIB, L., BRUNNER, T., GROSU, A.-L., SCHMIEGEL, W., JACOBASCH, L., WEITZ, J., FOLPRECHT, G., SCHLENSKA-LANGE, A., FLENTJE, M., GERMER, C.-T., GRÜTZMANN, R., SCHWARZBACH, M., PAOLUCCI, V., BECHSTEIN, W. O., FRIEDE, T., GHADIMI, M., HOFHEINZ, R.-D. & RÖDEL, C. 2019. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 3212-3222.
- FOKAS, E., GLYNNE-JONES, R., APPELT, A., BEETS-TAN, R., BEETS, G., HAUSTERMANS, K., MARIJNEN, C., MINSKY, B. D., LUDMIR, E., QUIRKE, P., SEBAG-MONTEFIORE, D., GARCIA-AGUILAR, J., GAMBACORTA, M. A., VALENTINI, V., BUYSE, M. & RÖDEL, C. 2020. Outcome measures in multimodal rectal cancer trials. *Lancet Oncol*, 21, e252-e264.
- FOKAS, E., LIERSCH, T., FIETKAU, R., HOHENBERGER, W., BEISSBARTH, T., HESS, C., BECKER, H., GHADIMI, M., MRAK, K., MERKEL, S., RAAB, H. R., SAUER, R., WITTEKIND, C. & RÖDEL, C. 2014. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*, 32, 1554-62.
- FOKAS, E. & RÖDEL, C. 2017. [Optimal fractionation regimen, and time between radiotherapy and operation in rectal cancer : The multicenter, randomized Stockholm III trial]. *Strahlenther Onkol*, 193, 761-762.
- FOKAS, E., SCHLENSKA-LANGE, A., POLAT, B., KLAUTKE, G., GRABENBAUER, G. G., FIETKAU, R., KUHN, T., STAIB, L., BRUNNER, T., GROSU, A.-L., KIRSTE, S., JACOBASCH, L., ALLGÄUER, M., FLENTJE, M., GERMER, C.-T., GRÜTZMANN, R., HILDEBRANDT, G., SCHWARZBACH, M., BECHSTEIN, W. O., SÜLBERG, H., FRIEDE, T., GAEDCKE, J., GHADIMI, M., HOFHEINZ,

- R.-D., RÖDEL, C. & GROUP, G. R. C. S. 2022. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 8, e215445-e215445.
- GADAN, S., LINDGREN, R., FLOODEEN, H. & MATTHIESSEN, P. 2019. Reversal of defunctioning stoma following rectal cancer surgery: are we getting better? A population-based single centre experience. *ANZ J Surg*, 89, 403-407.
- GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP, A. 1985. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 312, 1465-72.
- GAVRIILIDIS, P., AZOULAY, D. & TAFLAMPAS, P. 2019. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Surg Today*, 49, 108-117.
- GERMAN RECTAL CANCER STUDY GROUP, A. A. A.-. *Kurzzeit-Radiotherapie versus Radiochemotherapie, gefolgt von konsolidierender Chemotherapie und selektivem Organerhalt für Patienten mit MRT-definierten intermediären und Hoch-Risiko-Rektumkarzinom* [Online]. Available: <https://acoaroiio-rektumstudie.de/aco-aro-aio-181-rektumstudie> [Accessed 16.07.2024 2024].
- GLYNNE-JONES, R., MAWDSLEY, S. & NOVELL, J. R. 2006. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis*, 8, 800-7.
- GOSENS, M. J., KLAASSEN, R. A., TAN-GO, I., RUTTEN, H. J., MARTIJN, H., VAN DEN BRULE, A. J., NIEUWENHUIJZEN, G. A., VAN KRIEKEN, J. H. & NAGTEGAAL, I. D. 2007. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 13, 6617-23.
- GUILLOU, P. J., QUIRKE, P., THORPE, H., WALKER, J., JAYNE, D. G., SMITH, A. M., HEATH, R. M. & BROWN, J. M. 2005. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365, 1718-26.
- HA, G. W., KIM, J. H. & LEE, M. R. 2017. Oncologic Impact of Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*, 24, 3289-3299.
- HACKL, C., NEUMANN, P., GERKEN, M., LOSS, M., KLINKHAMMER-SCHALKE, M. & SCHLITT, H. J. 2014. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 14, 810.
- HAIN, E., MAGGIORI, L., ZAPPA, M., PROST À LA DENISE, J. & PANIS, Y. 2018. Anastomotic leakage after side-to-end anastomosis for rectal cancer: does leakage location matter? *Colorectal Dis*.
- HAINSWORTH, A., AL AKASH, M., ROBLIN, P., MOHANNA, P., ROSS, D. & GEORGE, M. L. 2012. Perineal reconstruction after abdominoperineal excision using inferior gluteal artery perforator flaps2. *British Journal of Surgery*, 99, 584-588.

- HANIF, Z., BRADLEY, A., HAMMAD, A. & MUKHERJEE, A. 2016. Extralevator abdominoperineal excision (Elape): A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*, 10, 32-5.
- HAVENGA, K., ENKER, W. E., MCDERMOTT, K., COHEN, A. M., MINSKY, B. D. & GUILLEM, J. 1996. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 182, 495-502.
- HEALD, R. J. 1988. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med*, 81, 503-8.
- HEALD, R. J., HUSBAND, E. M. & RYALL, R. D. 1982. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 69, 613-6.
- HERMANEK, P. & WITTEKIND, C. 1994. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*, 10, 12-20.
- HERZIG, D. O., OGILVIE, J. W., CHUDZINSKI, A., FERRARA, A., ASHRAF, S. Q., JIMENEZ-RODRIGUEZ, R. M., VAN DER SPEETEN, K., KINROSS, J., SCHIMMELPENNING, H., SAGAR, P. M., CANNON, J. A., SCHWIERS, M. L., SINGLETON, D. W., WAGGONER, J. R., FRYREAR, R., 2ND & SYLLA, P. 2020. Assessment of a circular powered stapler for creation of anastomosis in left-sided colorectal surgery: A prospective cohort study. *Int J Surg*, 84, 140-146.
- HIDA, J., YASUTOMI, M., MARUYAMA, T., FUJIMOTO, K., UCHIDA, T. & OKUNO, K. 1997. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*, 184, 584-8.
- HIRST, N. A., TIERNAN, J. P., MILLNER, P. A. & JAYNE, D. G. 2014. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 16, 95-109.
- HOEK, V. T., SPARREBOOM, C. L., WOLTHUIS, A. M., MENON, A. G., KLEINRENSINK, G. J., D'HOORE, A., KOMEN, N. & LANGE, J. F. 2022. C-reactive protein (CRP) trajectory as a predictor of anastomotic leakage after rectal cancer resection: A multicentre cohort study. *Colorectal Dis*, 24, 220-227.
- HOLMGREN, K., KVERNENG HULTBERG, D., HAAPAMÄKI, M. M., MATTHIESSEN, P., RUTEGÅRD, J. & RUTEGÅRD, M. 2017. High stoma prevalence and stoma reversal complications following anterior resection for rectal cancer: a population-based multicentre study. *Colorectal Dis*, 19, 1067-1075.
- HOMAYOUNFAR, K. & GHADIMI, M. 2015. *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg Kreis, M.E. Straßburg, J.
- HUANG, X. 2023. How to diagnose a grade A anastomotic leakage in rectal cancer surgery. *Surgery*, 174, 1095-1097.
- HUEBNER, M., WOLFF, B. G., SMYRK, T. C., AAKRE, J. & LARSON, D. W. 2012. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Surg*, 36, 675-83.
- HÜSER, N., MICHALSKI, C. W., ERKAN, M., SCHUSTER, T., ROSENBERG, R., KLEEFF, J. & FRIESS, H. 2008. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg*, 248, 52-60.

- HÜTTNER, F. J., TENCKHOFF, S., JENSEN, K., UHLMANN, L., KULU, Y., BÜCHLER, M. W., DIENER, M. K. & ULRICH, A. 2015. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 102, 735-745.
- ITO, M., SUGITO, M., KOBAYASHI, A., NISHIZAWA, Y., TSUNODA, Y. & SAITO, N. 2008. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis*, 23, 703-7.
- IVANOV, D., CVIJANOVIĆ, R. & GVOZDENOVIĆ, L. 2011. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp Arh Celok Lek*, 139, 333-8.
- JAYNE, D., PIGAZZI, A., MARSHALL, H., CROFT, J., CORRIGAN, N., COPELAND, J., QUIRKE, P., WEST, N., RAUTIO, T., THOMASSEN, N., TILNEY, H., GUDGEON, M., BIANCHI, P. P., EDLIN, R., HULME, C. & BROWN, J. 2017. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318, 1569-1580.
- JAYNE, D. G., GUILLOU, P. J., THORPE, H., QUIRKE, P., COPELAND, J., SMITH, A. M., HEATH, R. M. & BROWN, J. M. 2007. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol*, 25, 3061-8.
- JAYNE, D. G., THORPE, H. C., COPELAND, J., QUIRKE, P., BROWN, J. M. & GUILLOU, P. J. 2010. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 97, 1638-45.
- JUNG, S. H., YU, C. S., CHOI, P. W., KIM, D. D., PARK, I. J., KIM, H. C. & KIM, J. C. 2008. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*, 51, 902-8.
- JUTESTEN, H., DRAUS, J., FREY, J., NEOVIUS, G., LINDMARK, G., BUCHWALD, P. & LYDRUP, M. L. 2019. High risk of permanent stoma after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*, 21, 174-182.
- KANG, C. Y., HALABI, W. J., CHAUDHRY, O. O., NGUYEN, V., PIGAZZI, A., CARMICHAEL, J. C., MILLS, S. & STAMOS, M. J. 2013. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surgery*, 148, 65-71.
- KEENAN, J. E., SPEICHER, P. J., THACKER, J. K. M., WALTER, M., KUCHIBHATLA, M. & MANTYH, C. R. 2014. The Preventive Surgical Site Infection Bundle in Colorectal Surgery: An Effective Approach to Surgical Site Infection Reduction and Health Care Cost Savings. *JAMA Surgery*, 149, 1045-1052.
- KIM, J. S., CHO, S. Y., MIN, B. S. & KIM, N. K. 2009. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg*, 209, 694-701.
- KIM, J. Y., KIM, N. K., LEE, K. Y., HUR, H., MIN, B. S. & KIM, J. H. 2012. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol*, 19, 2485-93.
- KIRAN, R. P., MURRAY, A. C., CHIUZAN, C., ESTRADA, D. & FORDE, K. 2015. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral

- antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg*, 262, 416-25; discussion 423-5.
- KONG, J. C., GUERRA, G. R., WARRIER, S. K., LYNCH, A. C., MICHAEL, M., NGAN, S. Y., PHILLIPS, W., RAMSAY, G. & HERIOT, A. G. 2018. Prognostic value of tumour regression grade in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 20, 574-585.
- KONO, E., TOMIZAWA, Y., MATSUO, T. & NOMURA, S. 2012. Rating and issues of mechanical anastomotic staplers in surgical practice: a survey of 241 Japanese gastroenterological surgeons. *Surg Today*, 42, 962-72.
- KOSHIMA, I. & SOEDA, S. 1989. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *British Journal of Plastic Surgery*, 42, 645-648.
- KRINKO 2018. Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 61, 448-473.
- LAUKÖTTER, M. G. & SENNINGER, N. 2013. Anastomosentechniken am Gastrointestinaltrakt. *Der Chirurg*, 84, 1085-1098.
- LAUSCHER, J. C., SCHINEIS, C. H. W., WEIXLER, B. & KREIS, M. E. 2021. Der Stellenwert der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom – ein Update aus Sicht des Chirurgen. *Der Chirurg*, 92, 591-598.
- LEE, W. S., YUN, S. H., ROH, Y. N., YUN, H. R., LEE, W. Y., CHO, Y. B. & CHUN, H. K. 2008. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg*, 32, 1124-9.
- LEE, Y. C., HSIEH, C. C. & CHUANG, J. P. 2013. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 56, 1093-101.
- LEFEVRE, J. H., MINEUR, L., KOTTI, S., RULLIER, E., ROUANET, P., DE CHAISEMARTIN, C., MEUNIER, B., MEHRDAD, J., COTTE, E., DESRAME, J., KAROUI, M., BENOIST, S., KIRZIN, S., BERGER, A., PANIS, Y., PIESSEN, G., SAUDEMONT, A., PRUDHOMME, M., PESCHAUD, F., DUBOIS, A., LORIAU, J., TUECH, J. J., MEURETTE, G., LUPINACCI, R., GOASGEN, N., PARC, Y., SIMON, T. & TIRET, E. 2016. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*, 34, 3773-3780.
- LEITE, J. S., MARTINS, S. C., OLIVEIRA, J., CUNHA, M. F. & CASTRO-SOUSA, F. 2011. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 13, 381-6.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE, A. 2019. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE, A. 2022. *Onkologische Qualitätsindikatoren, Leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren im Leitlinienprogramm Onkologie (OL), Version 6, November 2022* [Online]. Available: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/qualitaetsindikatoren> [Accessed 23.01. 2024].
- LEONG, A. F. 2000. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 43, 1237-40.

- LI, Z., ZHOU, Y., TIAN, G., LIU, Y., JIANG, Y., LI, X. & SONG, M. 2021. Meta-Analysis on the Efficacy of Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Reduction of Anastomotic Leakage After Rectal Cancer Surgery. *Am Surg*, 87, 1910-1919.
- LOSKE, G., HORNOFF, S., MENDE, M., MÜLLER, C. & FAISS, S. 2022. [Postoperative leaks in the gastrointestinal tract-diagnosis and treatment]. *Gastroenterologe*, 17, 47-56.
- M.E.R.C.U.R.Y STUDY COORDINATOR DANIELS, I. 2002. Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study. *Pelican Centre, North Hampshire Hospital, Basingstoke, Hampshire, UK.*
- MAAS, M., NELEMANS, P. J., VALENTINI, V., DAS, P., RÖDEL, C., KUO, L. J., CALVO, F. A., GARCÍA-AGUILAR, J., GLYNNE-JONES, R., HAUSERMANS, K., MOHIUDDIN, M., PUCCIARELLI, S., SMALL, W., JR., SUÁREZ, J., THEODOROPOULOS, G., BIONDO, S., BEETS-TAN, R. G. & BEETS, G. L. 2010. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 11, 835-44.
- MACE, A. G., PAI, R. K., STOCCHI, L. & KALADY, M. F. 2015. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 58, 32-44.
- MAIER, S., KÖRNER, P., DIEDRICH, S., KRAMER, A. & HEIDECKE, C. D. 2011. Definition und Management der Wundinfektion. *Der Chirurg*, 82, 235-241.
- MAIENTI, P. P., MANCINI, M., MAINOLFI, C., CAMERA, L., MAUREA, S., MANCHIA, A., TANGA, M., PERSICO, F., ADDEO, P., D'ANTONIO, D., SPERANZA, A., BUCCI, L., PERSICO, G., PACE, L. & SALVATORE, M. 2010. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging*, 35, 511-21.
- MANISUNDARAM, N., DIBRITO, S. R., HU, C.-Y., KIM, Y., WICK, E., PALIS, B., PEACOCK, O. & CHANG, G. J. 2023. Reporting of Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Surgery. *JAMA Surgery*, 158, 1195-1202.
- MARTI, W. R., CURTI, G., WEHRLI, H., GRIEDER, F., GRAF, M., GLOOR, B., ZUBER, M., DEMARTINES, N., FASOLINI, F., LERF, B., KETTELHACK, C., ANDRIEU, C., BIGLER, M., HAYOZ, S., RIBI, K. & HAMEL, C. 2019. Clinical Outcome After Rectal Replacement With Side-to-End, Colon-J-Pouch, or Straight Colorectal Anastomosis Following Total Mesorectal Excision: A Swiss Prospective, Randomized, Multicenter Trial (SAKK 40/04). *Ann Surg*, 269, 827-835.
- MARTIN, S. T., HENEGHAN, H. M. & WINTER, D. C. 2012. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*, 99, 918-28.
- MATTHIESSEN, P., HALLBÖÖK, O., RUTEGÅRD, J., SIMERT, G. & SJÖDAHL, R. 2007. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*, 246, 207-14.

- MAURER, C. A., RENZULLI, P., KULL, C., KäSER, S. A., MAZZUCHELLI, L., ULRICH, A. & BÜCHLER, M. W. 2011. The impact of the introduction of total mesorectal excision on local recurrence rate and survival in rectal cancer: long-term results. *Ann Surg Oncol*, 18, 1899-906.
- MCDERMOTT, F. D., HEENEY, A., KELLY, M. E., STEELE, R. J., CARLSON, G. L. & WINTER, D. C. 2015. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*, 102, 462-79.
- MCSORLEY, S. T., STEELE, C. W. & MCMAHON, A. J. 2018. Meta-analysis of oral antibiotics, in combination with preoperative intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation the day before surgery, compared with intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation alone to reduce surgical-site infections in elective colorectal surgery. *BJS Open*, 2, 185-194.
- MERCURY STUDY GROUP 2006. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Bmj*, 333, 779.
- MIRNEZAMI, R., SOARES, A. & CHAND, M. 2019. Enhancing the precision of circular stapled colorectal anastomosis: could powered stapler technology provide the solution? *Tech Coloproctol*, 23, 687-689.
- MOHAMMED, T. L., CHOWDHRY, A., REDDY, G. P., AMOROSA, J. K., BROWN, K., DYER, D. S., GINSBURG, M. E., HEITKAMP, D. E., JEUDY, J., KIRSCH, J., MACMAHON, H., PARKER, J. A., RAVENEL, J. G., SALEH, A. G. & SHAH, R. D. 2011. ACR Appropriateness Criteria® screening for pulmonary metastases. *J Thorac Imaging*, 26, W1-3.
- MONTEDORI, A., CIROCCHI, R., FARINELLA, E., SCIANNAMEO, F. & ABRAHA, I. 2010. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd006878.
- MUNRO, A., BROWN, M., NIBLOCK, P., STEELE, R. & CAREY, F. 2015. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. *BMC Cancer*, 15, 686.
- NAGELL, C. F. & HOLTE, K. 2006. Treatment of anastomotic leakage after rectal resection with transrectal vacuum-assisted drainage (VAC). A method for rapid control of pelvic sepsis and healing. *Int J Colorectal Dis*, 21, 657-60.
- NAGTEGAAL, I. D., MARIJNEN, C. A., KRANENBARG, E. K., VAN DE VELDE, C. J. & VAN KRIEKEN, J. H. 2002. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*, 26, 350-7.
- NAGTEGAAL, I. D. & QUIRKE, P. 2008. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 26, 303-12.
- NANISHI, K., HINO, H., SHIOMI, A., KAGAWA, H., MANABE, S., YAMAOKA, Y., CHEN, K. & MAEDA, C. 2023. Use of a Powered Circular Stapler Can Prevent Anastomotic Air Leakage in Robotic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *J Anus Rectum Colon*, 7, 82-90.
- NASSAR, A., CHALLINE, A., O'CONNELL, L., VORON, T., CHAFAÏ, N., DEBOVE, C., PARC, Y. & LEFÈVRE, J. H. 2023. Effective initial

- management of anastomotic leak in the maintenance of functional colorectal or coloanal anastomosis. *Surg Today*, 53, 718-727.
- NATIONALES REFERENZZENTRUM FÜR SURVEILLANCE VON NOSOKOMIALEN INFEKTIONEN, R. K.-I. 2017. *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen)*, Berlin 2017.
- OKADA, M., KAWAI, K., SASAKI, K., NOZAWA, H., KANEKO, M., MURONO, K., EMOTO, S., IIDA, Y., ISHII, H., YOKOYAMA, Y., ANZAI, H., SONODA, H. & ISHIHARA, S. 2022. Intervention Strategies to Reduce Surgical Site Infection Rates in Patients Undergoing Rectal Cancer Surgery. *In Vivo*, 36, 439-445.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- PACH, R., KULIG, J., RICHTER, P., GACH, T., SZURA, M. & KOWALSKA, T. 2012. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer—treatment results at 5-year follow-up. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 397, 801-807.
- PARC, R., TIRET, E., FRILEUX, P., MOSZKOWSKI, E. & LOYGUE, J. 1986. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. *Br J Surg*, 73, 139-41.
- PARC, Y., RUPPERT, R., FUERST, A., GOLCHER, H., ZUTSHI, M., HULL, T., TIRET, E., HEMMINGER, F., GALANDIUK, S., FENDER, S., WEBER, K., ZIMMERMAN, A., AIELLO, A. & FAZIO, V. 2019. Better Function With a Colonic J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis?: A Randomized Controlled Trial to Compare the Complications, Functional Outcome, and Quality of Life in Patients With Low Rectal Cancer After a J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis. *Ann Surg*, 269, 815-826.
- PARK, J. S., LEE, S. M., CHOI, G. S., PARK, S. Y., KIM, H. J., SONG, S. H., MIN, B. S., KIM, N. K., KIM, S. H. & LEE, K. Y. 2023. Comparison of Laparoscopic Versus Robot-Assisted Surgery for Rectal Cancers: The COLRAR Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 278, 31-38.
- PARK, S. Y., CHOI, G. S., PARK, J. S., KIM, H. J., RYUK, J. P. & YUN, S. H. 2014. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison. *World J Surg*, 38, 1834-42.
- PARKS, A. G. 1972. Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med*, 65, 975-6.
- PASTOR, C., ARTINYAN, A., VARMA, M. G., KIM, E., GIBBS, L. & GARCIA-AGUILAR, J. 2010. An increase in compliance with the Surgical Care Improvement Project measures does not prevent surgical site infection in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 53, 24-30.
- PEDERSEN, T., ROIKJÆR, O. & JESS, P. 2012. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J*, 59, A4552.
- PETTERSSON, D., LÖRINC, E., HOLM, T., IVERSEN, H., CEDERMARK, B., GLIMELIUS, B. & MARTLING, A. 2015. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*, 102, 972-8; discussion 978.

- PEZIM, M. E. & NICHOLLS, R. J. 1984. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg*, 200, 729-33.
- PLA-MARTÍ, V., MARTÍN-ARÉVALO, J., MORO-VALDEZATE, D., GARCÍA-BOTELLO, S., MORA-OLIVER, I., GADEA-MATEO, R., COZAR-LOZANO, C. & ESPÍ-MACÍAS, A. 2021. Impact of the novel powered circular stapler on risk of anastomotic leakage in colorectal anastomosis: a propensity score-matched study. *Tech Coloproctol*, 25, 279-284.
- PLANELLAS, P., FARRÉS, R., CORNEJO, L., RODRÍGUEZ-HERMOSA, J. I., PIGEM, A., TIMOTEO, A., ORTEGA, N. & CODINA-CAZADOR, A. 2020. Randomized clinical trial comparing side to end vs end to end techniques for colorectal anastomosis. *International Journal of Surgery*, 83, 220-229.
- POLLETT, W. G. & NICHOLLS, R. J. 1983. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*, 198, 159-63.
- POX, C. P., ALTENHOFEN, L., BRENNER, H., THEILMEIER, A., VON STILLFRIED, D. & SCHMIEGEL, W. 2012. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 142, 1460-7.e2.
- PRANDI, M., LIONETTO, R., BINI, A., FRANCONI, G., ACCARPIO, G., ANFOSSI, A., BALLARIO, E., BECCHI, G., BONILAURI, S., CAROBBI, A., CAVALIERE, P., GARCEA, D., GIULIANI, L., MORZIANI, E., MOSCA, F., MUSSA, A., PASQUALINI, M., PODDIE, D., TONETTI, F., ZARDO, L. & ROSSO, R. 2002. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*, 235, 458-63.
- PURKAYASTHA, S., ATHANASIOU, T., TEKKIS, P. P., CONSTANTINIDES, V., TEARE, J. & DARZI, A. W. 2007. Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis*, 9, 100-11.
- PYO, D. H., HUH, J. W., LEE, W. Y., YUN, S. H., KIM, H. C., CHO, Y. B., PARK, Y. & SHIN, J. K. 2023. The role of transanal tube after low anterior resection in patients with rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: A propensity score-matched study. *Surgery*, 173, 335-341.
- QUIRKE, P., DIXON, M. F., DURDEY, P. & WILLIAMS, N. S. 1986. LOCAL RECURRENCE OF RECTAL ADENOCARCINOMA DUE TO INADEQUATE SURGICAL RESECTION: Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision. *The Lancet*, 328, 996-999.
- QUIRKE, P., STEELE, R., MONSON, J., GRIEVE, R., KHANNA, S., COUTURE, J., O'CALLAGHAN, C., MYINT, A. S., BESSELL, E., THOMPSON, L. C., PARMAR, M., STEPHENS, R. J. & SEBAG-MONTEFIORE, D. 2009. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*, 373, 821-8.
- RAHBARI, N. N., ELBERS, H., ASKOXYLAKIS, V., MOTSCHALL, E., BORK, U., BÜCHLER, M. W., WEITZ, J. & KOCH, M. 2013. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol*, 20, 4169-82.

- RAHBARI, N. N., WEITZ, J., HOHENBERGER, W., HEALD, R. J., MORAN, B., ULRICH, A., HOLM, T., WONG, W. D., TIRET, E., MORIYA, Y., LAURBERG, S., DEN DULK, M., VAN DE VELDE, C. & BÜCHLER, M. W. 2010. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 147, 339-351.
- RASCH, D. & GUIARD, V. 2004. The robustness of parametric statistical methods. *Psychology Science*, 46, 175-208.
- RIBI, K., MARTI, W. R., BERNHARD, J., GRIEDER, F., GRAF, M., GLOOR, B., CURTI, G., ZUBER, M., DEMARTINES, N., ANDRIEU, C., BIGLER, M., HAYOZ, S., WEHRLI, H., KETTELHACK, C., LERF, B., FASOLINI, F., HAMEL, C. & FOR THE SWISS GROUP FOR CLINICAL CANCER RESEARCH, S. S. 2019. Quality of Life After Total Mesorectal Excision and Rectal Replacement: Comparing Side-to-End, Colon J-Pouch and Straight Colorectal Reconstruction in a Randomized, Phase III Trial (SAKK 40/04). *Annals of Surgical Oncology*, 26, 3568-3576.
- RÖDEL, C., GRAEVEN, U., FIETKAU, R., HOHENBERGER, W., HOTHORN, T., ARNOLD, D., HOFHEINZ, R. D., GHADIMI, M., WOLFF, H. A., LANG-WELZENBACH, M., RAAB, H. R., WITTEKIND, C., STRÖBEL, P., STAIB, L., WILHELM, M., GRABENBAUER, G. G., HOFFMANN, H., LINDEMANN, F., SCHLENSKA-LANGE, A., FOLPRECHT, G., SAUER, R. & LIERSCH, T. 2015. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16, 979-89.
- RÖDEL, C., MARTUS, P., PAPADOUPOLOS, T., FÜZESI, L., KLIMPFINGER, M., FIETKAU, R., LIERSCH, T., HOHENBERGER, W., RAAB, R., SAUER, R. & WITTEKIND, C. 2005. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 23, 8688-96.
- RÖDEL, C. & SAUER, R. 2004. Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol*, 13, 93-101.
- ROJATKAR, P., HENDERSON, C., HALL, S., JENKINS, S., PAULIN-CURLEE, G., CLYMER, J. & NAGLE, D. 2017. A novel powered circular stapler designed for creating secure anastomoses. *Medical Devices and Diagnostic Engineering*, 2.
- RONDELLI, F., BUGIANTELLA, W., VEDOVATI, M. C., BALZAROTTI, R., AVENIA, N., MARIANI, E., AGNELLI, G. & BECATTINI, C. 2014. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 16, O35-42.
- RONDELLI, F., REBOLDI, P., RULLI, A., BARBERINI, F., GUERRISI, A., IZZO, L., BOLOGNESE, A., COVARELLI, P., BOSELLI, C., BECATTINI, C. & NOYA, G. 2009. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 24, 479-88.
- RUPPERT, R., JUNGINGER, T., PTOK, H., STRASSBURG, J., MAURER, C. A., BROSI, P., SAUER, J., BARAL, J., KREIS, M., WOLLSCHLAEGER, D., HERMANEK, P. & MERKEL, S. 2018. Oncological outcome after MRI-based selection for neoadjuvant chemoradiotherapy in the OCUM Rectal Cancer Trial. *Br J Surg*, 105, 1519-1529.

- RUTKOWSKI, A., BUJKO, K., NOWACKI, M. P., CHMIELIK, E., NASIEROWSKA-GUTTMEJER, A. & WOJNAR, A. 2008. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol*, 15, 3124-31.
- SALUSJÄRVI, J. M., CARPELAN-HOLMSTRÖM, M. A., LOUHIMO, J. M., KRUUNA, O. & SCHEININ, T. M. 2018. Intraoperative colonic pulse oximetry in left-sided colorectal surgery: can it predict anastomotic leak? *Int J Colorectal Dis*, 33, 333-336.
- SANTOS, M. D., SILVA, C., ROCHA, A., MATOS, E., NOGUEIRA, C. & LOPES, C. 2014. Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center. *ISRN Surg*, 2014, 310542.
- SAUER, R., BECKER, H., HOHENBERGER, W., RÖDEL, C., WITTEKIND, C., FIETKAU, R., MARTUS, P., TSCHMELITSCH, J., HAGER, E., HESS, C. F., KARSTENS, J. H., LIERSCH, T., SCHMIDBERGER, H. & RAAB, R. 2004. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351, 1731-40.
- SAUER, R., LIERSCH, T., MERKEL, S., FIETKAU, R., HOHENBERGER, W., HESS, C., BECKER, H., RAAB, H.-R., VILLANUEVA, M.-T., WITZIGMANN, H., WITTEKIND, C., BEISSBARTH, T. & RÖDEL, C. 2012. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 1926-1933.
- SEBAG-MONTEFIORE, D., STEPHENS, R. J., STEELE, R., MONSON, J., GRIEVE, R., KHANNA, S., QUIRKE, P., COUTURE, J., DE METZ, C., MYINT, A. S., BESSELL, E., GRIFFITHS, G., THOMPSON, L. C. & PARMAR, M. 2009. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 373, 811-20.
- SERRA-ARACIL, X., GARCÍA-DOMINGO, M. I., PARÉS, D., ESPIN-BASANY, E., BIONDO, S., GUIRAO, X., ORREGO, C. & SITGES-SERRA, A. 2011. Surgical site infection in elective operations for colorectal cancer after the application of preventive measures. *Arch Surg*, 146, 606-12.
- SHALABY, M., THABET, W., RULLI, F., PALMIERI, F., SARACENO, F., CAPUANO, I., BUONOMO, O., GIARRATANO, G., PETRELLA, G., MORSHED, M., FARID, M. & SILERI, P. 2019. Anastomotic leakage following laparoscopic resection of low and mid rectal cancer. *Ann Ital Chir*, 90, 57-67.
- SHIHAB, O. C., HEALD, R. J., HOLM, T., HOW, P. D., BROWN, G., QUIRKE, P. & MORAN, B. J. 2012. A pictorial description of extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Colorectal Disease*, 14, e655-e660.
- SHIROUZU, K., ISOMOTO, H. & KAKEGAWA, T. 1995. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer*, 76, 388-92.
- SIEGEL, R. L., WAGLE, N. S., CERCEK, A., SMITH, R. A. & JEMAL, A. 2023. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73, 233-254.

- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315, 801-10.
- SIROIS-GIGUÈRE, E., BOULANGER-GOBEIL, C., BOUCHARD, A., GAGNÉ, J. P., GRÉGOIRE, R. C., THIBAUT, C. & BOUCHARD, P. 2013. Transanal drainage to treat anastomotic leaks after low anterior resection for rectal cancer: a valuable option. *Dis Colon Rectum*, 56, 586-92.
- SMITH, F. M., WALDRON, D. & WINTER, D. C. 2010. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*, 97, 1752-64.
- SONG, C., CHUNG, J. H., KANG, S. B., KIM, D. W., OH, H. K., LEE, H. S., KIM, J. W., LEE, K. W., KIM, J. H. & KIM, J. S. 2018. Impact of Tumor Regression Grade as a Major Prognostic Factor in Locally Advanced Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Proposal for a Modified Staging System. *Cancers (Basel)*, 10.
- STELZNER, F., BIERSACK, H. J. & VON MALLEK, D. 2006. [Imaging, anatomic, and surgical considerations for rectal organs and function following radical resection of a rectal carcinoma]. *Chirurg*, 77, 273-80.
- STELZNER, S., KOEHLER, C., STELZER, J., SIMS, A. & WITZIGMANN, H. 2011. Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer--a systematic overview. *Int J Colorectal Dis*, 26, 1227-40.
- STEPHENSON, B. D., REID, F., SHAIKH, S., CARROLL, R., SMITH, S. R. & POCKNEY, P. 2020. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg*, 107, 1832-1837.
- SUGIMOTO, K., TAKAHASHI, H., YUKI, 2ND, IRIE, T., KAWAGUCHI, M., KOBARI, A., AMEMIYA, K., TSUCHIYA, Y., MOTEGI, S., TSUKAMOTO, R., HONJO, K., OKAZAWA, Y. U., KAWAI, M., ISHIYAMA, S., TAKAHASHI, M., HOFFMAN, R. M. & SAKAMOTO, K. 2023. Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Is a Robust Predictor of Poor Long-term Prognosis With Clinicopathological Bias Between Groups Compensated by Propensity-score Matching Analysis. *Anticancer Res*, 43, 3623-3630.
- SWARTZ, M. N. 2004. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med*, 350, 904-12.
- SWELLENGREBEL, H. A., BOSCH, S. L., CATS, A., VINCENT, A. D., DEWIT, L. G., VERWAAL, V. J., NAGTEGAAL, I. D. & MARIJNEN, C. A. 2014. Tumour regression grading after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a near pathologic complete response does not translate into good clinical outcome. *Radiother Oncol*, 112, 44-51.
- SYLLA, P., SAGAR, P., JOHNSTON, S. S., DWARAKANATHAN, H. R., WAGGONER, J. R., SCHWIERS, M. & ROY, S. 2022. Outcomes associated with the use of a new powered circular stapler for left-sided colorectal reconstructions: a propensity score matching-adjusted indirect comparison with manual circular staplers. *Surg Endosc*, 36, 2541-2553.
- TAN, W. S., TANG, C. L., SHI, L. & EU, K. W. 2009. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*, 96, 462-72.

- THIRUNAVUKARASU, P., TALATI, C., MUNJAL, S., ATTWOOD, K., EDGE, S. B. & FRANCESCUTTI, V. 2015. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg*, 150, 747-755.
- THORNTON, M., JOSHI, H., VIMALACHANDRAN, C., HEATH, R., CARTER, P., GUR, U. & ROONEY, P. 2011. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis*, 26, 313-20.
- UENO, M., OYA, M., AZEKURA, K., YAMAGUCHI, T. & MUTO, T. 2005. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *Br J Surg*, 92, 756-63.
- VAN DER PAS, M. H. G. M., HAGLIND, E., CUESTA, M. A., FÜRST, A., LACY, A. M., HOP, W. C. J. & BONJER, H. J. 2013. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14, 210-218.
- VAN GIJN, W., MARIJNEN, C. A., NAGTEGAAL, I. D., KRANENBARG, E. M., PUTTER, H., WIGGERS, T., RUTTEN, H. J., PÅHLMAN, L., GLIMELIUS, B. & VAN DE VELDE, C. J. 2011. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 12, 575-82.
- VAN KOPEREN, P. J., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., ROSMAN, C., BAKKER, C. M., HERES, P., SLORS, J. F. & BEMELMAN, W. A. 2009. The Dutch multicenter experience of the endo-sponge treatment for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Surg Endosc*, 23, 1379-83.
- VAN KOPEREN, P. J., VAN DER ZAAG, E. S., OMLOO, J. M., SLORS, J. F. & BEMELMAN, W. A. 2011. The persisting presacral sinus after anastomotic leakage following anterior resection or restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis*, 13, 26-9.
- VERNAVA, A. M., 3RD, MORAN, M., ROTHENBERGER, D. A. & WONG, W. D. 1992. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet*, 175, 333-6.
- WANG, L., CHEN, X., LIAO, C., WU, Q., LUO, H., YI, F., WEI, Y. & ZHANG, W. 2021. Early versus late closure of temporary ileostomy after rectal cancer surgery: a meta-analysis. *Surg Today*, 51, 463-471.
- WEBER, M. C., BERLET, M., STOEISS, C., REISCHL, S., WILHELM, D., FRIESS, H. & NEUMANN, P. A. 2023. A nationwide population-based study on the clinical and economic burden of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 408, 55.
- WEIDENHAGEN, R., GRUETZNER, K. U., WIECKEN, T., SPELSBERG, F. & JAUCH, K. W. 2008. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc*, 22, 1818-25.
- WELSCH, T., MÜLLER, S. A., ULRICH, A., KISCHLAT, A., HINZ, U., KIENLE, P., BÜCHLER, M. W., SCHMIDT, J. & SCHMIED, B. M. 2007. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 22, 1499-507.
- WEST, N. P., ANDERIN, C., SMITH, K. J., HOLM, T. & QUIRKE, P. 2010. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg*, 97, 588-99.
- WIEGERING, A., BUHR, H. J., KLINGER, C., FÜRST, A., SCHIEDECK, T., SCHWANDNER, O., STELZNER, S. & GERMER, C. T. 2018.

- Qualitätsindikatoren für die Chirurgie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg*, 89, 26-31.
- WILLIS, S. & SCHUMPELICK, V. 2004. Rekonstruktion nach Rektumresektion. *Der Chirurg*, 75, 13-20.
- WITTEKIND, C. 2017. *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren, 8. Auflage*, Wiley-VCH.
- WITTEKIND, C., COMPTON, C., QUIRKE, P., NAGTEGAAL, I., MERKEL, S., HERMANEK, P. & SOBIN, L. H. 2009. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*, 115, 3483-8.
- WOESTE, G., MÜLLER, C., BECHSTEIN, W. O. & WULLSTEIN, C. 2010. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg*, 34, 140-6.
- WOLFF, M. 2019. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, New York, Georg Thieme Verlag KG.
- WU, Z., VAN DE HAAR, R. C., SPARREBOOM, C. L., BOERSEMA, G. S., LI, Z., JI, J., JEEKEL, J. & LANGE, J. F. 2016. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 31, 1409-17.
- YANG, J., CHEN, Q., JINDOU, L. & CHENG, Y. 2020a. The influence of anastomotic leakage for rectal cancer oncologic outcome: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*, 121, 1283-1297.
- YANG, S., TANG, G., ZHANG, Y., WEI, Z. & DU, D. 2024. Meta-analysis: loop ileostomy versus colostomy to prevent complications of anterior resection for rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 39, 68.
- YANG, S. Y., HAN, Y. D., CHO, M. S., HUR, H., MIN, B. S., LEE, K. Y. & KIM, N. K. 2020b. Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: is it different from early anastomotic leakage? *Int J Colorectal Dis*, 35, 1321-1330.
- YANG, X., MA, P., ZHANG, X., WEI, M., HE, Y., GU, C., DENG, X. & WANG, Z. 2019. Preservation versus non-preservation of left colic artery in colorectal cancer surgery: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98, e13720.
- Z'GRAGGEN, K., MAURER, C. A. & BÜCHLER, M. W. 1999. Transverse coloplasty pouch. A novel neorectal reservoir. *Dig Surg*, 16, 363-6.
- ZENG, J. & SU, G. 2018. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 16, 157.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, G. D. E. K. I. D. E. V. 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe*, Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. .
- ZHANG, X., WEI, Z., BIE, M., PENG, X. & CHEN, C. 2016. Robot-assisted versus laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc*, 30, 5601-5614.
- ZHEN, L., WANG, Y., ZHANG, Z., WU, T., LIU, R., LI, T., ZHAO, L., DENG, H., QI, X. & LI, G. 2017. Effectiveness between early and late temporary ileostomy closure in patients with rectal cancer: A prospective study. *Current Problems in Cancer*, 41, 231-240.
- ZIRNGIBL, H., HUSEMANN, B. & HERMANEK, P. 1990. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 33, 610-4.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Robert Bachmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Bachmann und Herrn Dr. med. Jens Strohäker.

Die Bereitstellung der Fallnummern erfolgte durch Herrn Dr. med. Strohäker und Herrn Dr. med. Can Yurttas.

Die Erhebung der Daten aus den elektronischen Patientenakten wurde nach Anleitung durch Herrn Dr. med. Strohäker durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 11.03.2025

Hannah Laura Welskopf

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Abstract Deutscher Chirurgenkongress 2022: Bachmann, R., Welskopf, H., Rectal cancer surgery: Anastomotic leakages using modern powered stapler devices (2022) Abstracts DGAV. Innovative Surgical Sciences, Vol. 7 (Issue s1), pp. 1-181. <https://doi.org/10.1515/iss-2022-2001>

Das Abstract wurde basierend auf den Daten vom Zeitraum Mai 2020 bis April 2021 verfasst, in der Dissertation wurden weitere Daten bis einschließlich Oktober 2021 erhoben.

Aus dem Kollektiv der Patienten mit ELAPE und TME wurde veröffentlicht:

- Thiel, J. T., Welskopf, H. L., Yurttas, C., Farzaliyev, F., Daigeler A., Bachmann, R., Feasibility of Perineal Defect Reconstruction with Simplified Fasciocutaneous Inferior Gluteal Artery Perforator (IGAP) Flaps after Tumor Resection of the Lower Rectum: Incidence and Outcome in an Interdisciplinary Approach. *Cancers* 2023, 15, 3345. <https://doi.org/10.3390/cancers15133345>

Hierbei wurden Daten aus dem Zeitraum von Januar 2017 bis September 2021 verwendet.

- Kalmbach, S., Welskopf, H. L., Steidle, C., Horvath, P., Bachmann, R., Advancements in Laparoscopic Techniques for Perineal Hernias – Technical Success and Complication Data. *Gastrointestinal Disorders* 2024, 6, 976-983, <https://doi.org/10.3390/gidisord6040068>

Es wurden zusätzlich zum in dieser Dissertation verwendeten Patientenkollektiv Daten bis einschließlich 2023 erhoben.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Robert Bachmann für die Möglichkeit zur Promotion und Überlassung dieses Themas.

Ich danke Herrn Dr. med. Jens Strohäker sowie Herrn Dr. med. Can Yurttas für die Bereitstellung der Fallnummern und die Anleitung zur Erhebung und Auswertung der Daten.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, für ihre unermüdliche Unterstützung, Rückhalt und Motivation bedanken.