

Aus der  
Zentralen Interdisziplinären Endoskopie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Leiter: Prof. Dr. med. Georg Kähler)

**Die rektale Endosonographie als Wegweiser im step-up approach  
bei der Therapie adenoider Rektumtumoren**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Stefan Kimmich

aus  
Böblingen  
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Georg Kähler

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>2</b>
1.1    Adenoide Rektumtumoren .....	2
1.1.1    Epidemiologie .....	2
1.1.2    Ätiologie und Pathogenese .....	3
1.2    Prätherapeutische Diagnostik und Staging bei Rektumtumoren .....	4
1.2.1    Tumorklassifikation der Rektumkarzinome .....	5
1.2.2    Histopathologisches Grading .....	8
1.2.3    Die Rektale Endosonographie .....	9
1.2.3.1    Allgemeines über die rektale Endosonographie .....	9
1.2.3.2    Anatomische Grundlage .....	10
1.2.3.3    Technik und Durchführung der rektalen Endosonographie .....	11
1.2.3.4    Befundbeispiele .....	12
1.2.4    Rektoskopie (mit bioptischer Sicherung) .....	14
1.3    Resektionsverfahren von Rektumtumoren .....	15
1.3.1    Endoskopische Mukosaresektion und Endoskopische Submukosadisektion .....	16
1.3.2    Transanale endoskopische Operation .....	18
1.3.3    Radikalchirurgische Resektionsverfahren .....	19
1.4    Postoperative Diagnostik, Prognosefaktoren und Nachsorge .....	20
1.5    Der step-up approach bei adenoiden Rektumtumoren .....	24
1.6    Fragestellung der Arbeit .....	26
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>27</b>
2.1    Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs .....	27
2.2    Nachsorgedaten .....	28
2.3    Datenerhebung .....	28
2.4    Begriffsdefinitionen der erfassten Daten .....	30

2.5	Die rektale Endosonographie.....	32
2.6	Statistische Auswertung.....	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>38</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	38
3.2	Zusammensetzung von endosonographischen und histopathologischen T-Stadien.....	40
3.3	Vergleich von endosonographischen und histopathologischen T-Stadium	42
3.4	Zusammensetzung der endosonographischen und histopathologischen N-Stadien .....	47
3.5	Vergleich von endosonographischem und histopathologischem N-Stadium .....	49
3.6	Statistische Auswertung der durchgeführten Resektionsverfahren .....	51
3.7	Nachresektion nach EMR/ESD .....	54
3.8	Der step-up approach .....	56
3.9	Nachsorge und Rezidive .....	62
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>66</b>
4.1	Die rektale Endosonographie im Staging adenoider Rektumtumoren .....	66
4.2	Der step-up approach .....	80
4.3	Nachsorge.....	89
4.4	Limitationen der Studie .....	92
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>115</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>116</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APR	Abdominoperineale Rektumexstirpation
AR	Anteriore Rektumresektion
ASI	Altersstandardisierte Inzidenzrate
ASM	Altersstandardisierte Mortalitätsrate
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
HIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
KRK	Kolorektales Karzinom
NIEN	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
PPW	Positiv Prädiktiver Wert
pTNM	(pathologisch) Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen
RCT	Radio-Chemo-Therapie
REUS	Rektale endoskopische Ultraschalluntersuchung
RKI	Robert Koch-Institut
TAR	Tiefe anteriore Rektumresektion
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TEO	Transanale endoskopische Operation
TME	Totale mesorektale Exzision
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
uTNM	(ultraschall) Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen
ZIE	Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Adenoide Rektumtumoren

### 1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört zu den häufigsten Tumoren der westlichen Industrienationen und ist bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung in Deutschland<sup>1</sup>. Geschlechterübergreifend ist das kolorektale Karzinom weltweit der dritthäufigste solide bösartige Tumor. Nach Angaben der International Agency for Research on Cancer (IARC), eine Einrichtung der World Health Organization (WHO), starben im Jahr 2018 weltweit 880.792 Menschen an Darmkrebs. Damit ist das KRK nach dem Lungenkrebs weltweit die zweithäufigste krebssbedingte Todesursache<sup>2</sup>. Auch in Deutschland stellt das KRK die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Nach einem vom Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlichten Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland erkrankten im Jahr 2014 etwa 61.000 Menschen an Darmkrebs, wobei im selben Jahr etwa 25.500 Menschen an ihrer Erkrankung verstarben. Diese Zahlen spiegeln neben der medizinischen Problematik auch die sozioökonomische und gesundheitspolitische Bedeutung der Darmkrebserkrankungen wider. Krebserkrankungen des End- bzw. Mastdarms machen in Deutschland 26% der Fälle des Darmkrebs bei Frauen und 33% der Fälle des Darmkrebs bei Männern aus<sup>3</sup>. Die weltweite altersstandardisierte Mortalitätsrate (ASM) des KRK betrug 2018 geschlechterübergreifend 8,9 und in West-Europa 10,3 pro 100.000 Einwohnern. Die ASM hängt von der Stadienverteilung bei Diagnosestellung ab, die wiederum von der Verfügbarkeit eines Screening-Programms und vom jeweiligen Versorgungsniveau der einzelnen Länder beeinflusst wird. Die weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate (ASI) des kolorektalen Karzinoms betrug 2018, pro 100.000 Einwohner, 23,6 bei Männern und 16,3 bei Frauen. In West-Europa betrug die ASI 34,5 bzw. 23,7<sup>2</sup>. Für die USA konnten Bailey et al. bei Patienten ab einem Alter von 50 Jahren zwischen 1975 und 2010 eine Abnahme der ASI um 0,92% beobachten<sup>4</sup>. Für Deutschland konnte das RKI seit 2004 in allen Altersgruppen ab 55 Jahren ebenfalls über eine Abnahme der Neuerkrankungsraten von Darmkrebs berichten. Während im Jahr 2006 noch 36.300 Männer und 32.440 Frauen an Darmkrebs erkrankten, konnten im Jahr 2014 mit 33.120 bzw. 27.890 registrierten Neuerkrankungen niedrigere Zahlen beobachtet werden<sup>1,3</sup>. Diese Entwicklung könnte für einen positiven Einfluss des Screening-

Programms in Form einer Koloskopie sprechen, welches Versicherten seit Oktober 2002 ab dem 55. Lebensjahr alle zehn Jahre angeboten wird. Passend dazu berichten Winawer et al., dass die erste Screening-Koloskopie und Polypektomie die größten Auswirkungen auf die Verringerung der Häufigkeit von Darmkrebs bei Patienten mit adenomatösen Polypen hat<sup>5</sup>. Des Weiteren kann auch ein vermehrter Einsatz von Darmspiegelungen zur Abklärung von Beschwerden bei den rückläufigen Inzidenzzahlen eine Rolle gespielt haben. Das Risiko an einem KRK zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Die Mehrzahl der Patienten sind älter als 50 Jahre, wobei etwa 75% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre sind<sup>6</sup>. Das mittlere Erkrankungsalter von Männern mit Darmkrebs liegt in Deutschland bei 70,3 Jahren, das der Frauen bei 72,9 Jahren. Das mittlere Sterbealter liegt bei Frauen und Männern bei 78,1 bzw. 74,0 Jahren<sup>1</sup>. Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms können sich wesentlich früher manifestieren<sup>7</sup>.

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie kolorektaler Karzinome ist noch nicht eindeutig geklärt. Als Auslöser werden verschiedene exogene und endogene Ursachen und Risikofaktoren diskutiert. Die wichtigsten Risikofaktoren sind das Vorliegen von Adenomen und ein höheres Lebensalter<sup>8,9</sup>. Weitere Risikofaktoren sind die Ernährung, der Lebensstil und chronisch entzündliche Darmerkrankungen<sup>10,11</sup>. Auch eine genetische Vorbelastung in der Familie, sowie hereditäre Syndrome, wie beispielsweise die familiäre adenomatöse Polyposis und das hereditäre nicht-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines KRK einher<sup>12-14</sup>. Eine familiäre Häufung von Darmkrebs wird dabei deutlich häufiger beobachtet, als die hereditären Formen<sup>14</sup>. Ist bei einem Patienten ein Verwandter ersten Grades insbesondere bei einem Manifestationsalter von unter 50 Jahren an einem kolorektalen Karzinom erkrankt, so ist das Risiko dieses Patienten ebenfalls an einem Karzinom zu erkranken, deutlich erhöht<sup>15</sup>. Des Weiteren haben besonders Patienten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, bei denen zwei oder mehr Verwandte an einem KRK erkrankt sind<sup>16</sup>. Die Ursache eines familiär gehäuften Auftretens wird auf verschiedene Genpolymorphismen zurückgeführt, die in Kombination mit bestimmten Umweltfaktoren zu einem erhöhten Risiko führen können<sup>17</sup>. Ein Großteil der kolorektalen Karzinome entsteht in der Regel aus Adenomen, auf dem Boden epithelialer Dysplasien<sup>8,18</sup>. Bevor sie maligne entarten, können Adenome teilweise

bis zu 15 Jahre oder länger gewachsen sein<sup>19,20</sup>. 25% bis 40% aller fortgeschrittenen Adenome wandeln sich dabei innerhalb von etwa zehn Jahren in maligne Tumoren um<sup>21</sup>. Entscheidend zum Verständnis der kolorektalen Karzinogenese hat die Identifizierung der Adenom-Karzinom-Sequenz beigetragen. Dieses von Fearon und Vogelstein beschriebene Modell der Entwicklung maligner Tumoren aus gutartigen Vorstufen beruht auf Regulationsstörungen von Zellwachstum, Differenzierung und Zelltod auf dem Boden genetischer Veränderungen verschiedener Tumorsuppressor- und Protoonkogenen<sup>22-24</sup>. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung hängt unter anderem vom Wachstumsverhalten der jeweiligen Adenome ab. Hierbei spielen die Größe, die Anzahl, der histologische Typ, sowie der Grad der Dysplasie eine entscheidende Rolle (siehe 1.2.2)<sup>25</sup>. Malignitätskriterien, die sich auch auf das Nachsorgeintervall auswirken, bestehen bei Patienten mit drei oder mehr Adenomen, Adenomen  $\geq 1$  cm, Adenomen mit überwiegend villöser Histologie und Adenomen mit höhergradiger Dysplasie<sup>5</sup>.

## **1.2 Prätherapeutische Diagnostik und Staging bei Rektumtumoren**

Obligater Bestandteil der prätherapeutischen Diagnostik des Rektumkarzinoms ist eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung mit digital-rektaler Palpation, die Durchführung einer rektalen Endosonographie (siehe 1.2.3), sowie eine Koloskopie zum Ausschluss von Zweittumoren. Des Weiteren sollte zur Komplettierung der Diagnostik eine starre Rektoskopie mit bioptischer Sicherung (siehe 1.2.4), eine CEA-Wert Bestimmung, eine Abdomensonographie, ein Becken-MRT oder Becken-CT, sowie ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen erfolgen<sup>26,27</sup>. Anhand dieser verschiedenen Diagnostikmethoden kann bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ein zuverlässiges klinisches Staging durchgeführt werden. Beim Staging besonders relevante Faktoren sind dabei die Tumorgöße, das Ausmaß der Tiefeninfiltration, die exakte Lage, die Verschieblichkeit, ein Lymphknotenbefall, sowie das Vorliegen einer Metastasierung.

Da ein Teil der Rektumtumoren, die in den unteren zwei Drittel des Rektums liegen, im Rahmen der digital-rektalen Untersuchung palpabel sind, kann durch diese einfache Untersuchung in vielen Fällen Aussagen über die Tumormobilität, sowie den Bezug des Tumors zur Beckenwand, zum Beckenboden und zum Sphinkterapparat getroffen werden<sup>28</sup>.



Mit dem Einsatz der MRT als lokales Stagingverfahren lässt sich die Beziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie gut darstellen. Das MRT besitzt bei der Bestimmung des Abstands zur mesorektalen Faszie die höchste Sensitivität aller bildgebenden Verfahren<sup>29</sup>. Die mesorektale Faszie entspricht dem potentiellen zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM), wobei sowohl der Abstand des Tumors, als auch der Abstand vorhandener Lymphknotenmetastasen zur Faszie, die Prognose beeinflussen kann. Ein geringer Abstand zur Faszie geht mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung einher<sup>30</sup>. Bei auffälligen sonographischen Befunden der Leber oder bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen von Lebermetastasen ist ein Multislice-Abdomen-CT durchzuführen. Des Weiteren sollte auch bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarorganen, bei Verdacht auf Fernmetastasierung oder bei unklaren Befunden ein Multislice-CT des Beckens, Abdomens und gegebenenfalls der Lunge durchgeführt werden<sup>27</sup>. Je nach Befund kann das Staging zusätzlich durch andere bildgebende Verfahren, wie eine PET-CT erweitert werden. Da die Daten für die PET-CT insgesamt keinen eindeutigen zusätzlichen Nutzen gegenüber der oben erwähnten Staging-Methoden zeigen, hat diese aktuell jedoch keinen Stellenwert im Staging bei der Erstdiagnose von Rektumtumoren<sup>31,32</sup>.

Um die Behandlung planen und ein geeignetes Therapieverfahren für den Patienten herausfinden zu können, sollte der Tumor nach Abschluss der prätherapeutischen Diagnostik exakt klassifiziert werden.

### **1.2.1 Tumorklassifikation der Rektumkarzinome**

Die Ausbreitung von Kolon- und Rektumkarzinomen wird einheitlich klassifiziert. Es existieren dabei mehrere verschiedene Klassifizierungssysteme. In Deutschland wird für die klinische Stadieneinteilung die von Beart et al. (1978) und Wood et al. (1979) eingeführte TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) verwendet<sup>33</sup>. Das ursprünglich verwendete, 1932 erstbeschriebene Einteilungssystem nach Dr. Cuthbert Dukes, gilt heute als der TNM-Klassifikation unterlegen und wird immer seltener verwendet<sup>34</sup>. Die TNM-Klassifikation des Rektums gilt nur für Karzinome und erfasst die Invasionstiefe des Primärtumors (T), den Status der regionären Lymphknoten (N), sowie das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M)<sup>33</sup>.

Durch das Hinzufügen von Ziffern zu diesen drei Komponenten wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung definiert (siehe Tabelle 1-3). Da es sehr viele Kombinationen von T, N und M gibt, werden mehrere Kombinationen zu UICC-Stadien (0-IV) zusammengefasst. Die pathologische Tumorklassifikation (pTNM) erfolgt nach histopathologischer Aufarbeitung des Operationspräparats und stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar (siehe 1.4). Für die pN-Kategorie gibt die achte Auflage der deutschsprachigen UICC-TNM-Klassifikation von 2017 vor, dass eine Lymphadenektomie von zwölf und mehr regionären Lymphknoten erfolgen sollte<sup>33</sup>. Des Weiteren kann das pT1-Stadium anhand der Infiltrationstiefe innerhalb der Submukosa wie folgt aufgeteilt werden<sup>35</sup>:

- **Sm1**: Die Infiltration ist auf das luminale Drittel der Submukosa beschränkt
- **Sm2**: Die Infiltration reicht bis in das mittlere Submukosa Drittel
- **Sm3**: Die Infiltration reicht bis in das äußere Submukosa Drittel

Die sogenannten frühinvasiven Stadien sm1 und sm2 haben mit 0 - 6% ein deutlich geringeres Lymphknotenmetastasierungsrisiko als das Stadium sm3, bei dem das Lymphknotenmetastasierungsrisiko fast 20% beträgt<sup>36</sup>.

**Tabelle 1:** TNM – Primärtumor (nach Wittekind 2017)<sup>33</sup>

<b>TX</b>	Der Primärtumor ist nicht beurteilbar
<b>T0</b>	Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: Es sind Tumorzellen innerhalb der Basalmembran (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar
<b>T1</b>	Der Tumor infiltriert die Submukosa
<b>T2</b>	Der Tumor infiltriert die Lamina muscularis propria
<b>T3</b>	Der Tumor infiltriert die Subserosa oder perikolisches und perirektales Gewebe
<b>T4</b>	Der Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum (T4a) oder infiltriert andere Organe und Strukturen (T4b)

**Tabelle 2: TNM – Regionäre Lymphknoten (nach Wittekind 2017)<sup>33</sup>**

<b>NX</b>	Ein Lymphknotenbefall ist nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
<b>N2(a)</b>	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
<b>N2(b)</b>	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

**Tabelle 3: TNM – Fernmetastasen (nach Wittekind 2017)<sup>33</sup>**

<b>MX</b>	Das Vorliegen von Fernmetastasen ist nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1(a)</b>	Fernmetastasen - nur ein Organ ist betroffen (keine Peritonealmetastasen)
<b>M1(b)</b>	Fernmetastasen - mehr als ein Organ betroffen (keine Peritonealmetastasen)
<b>M1(c)</b>	Peritonealkarzinose mit oder ohne Metastasen in anderen Organen

Laut Angaben der S3-Leitlinie kolorektaler Karzinome der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, deren Daten auf dem klinischen Krebsregister der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg beruhen, lagen bei 18% der erstdiagnostizierten Patienten mit Rektumkarzinom Fernmetastasen vor. Bei 12% dieser Patienten lag ein M1(a) und bei 6% lag ein M1(b)+(c) Stadium vor<sup>27</sup>.

Diese Zahlen untermauern die hohe Relevanz einer ausgiebigen prätherapeutischen Diagnostik bei der Erstdiagnose eines Rektumtumors.

### 1.2.2 Histopathologisches Grading

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation kommt auch der histopathologischen Graduierung eines Tumors eine entscheidende Bedeutung bei der Therapieplanung und der Prognoseeinschätzung zu. Die Einteilung des Gradings erfolgt gemäß der Klassifikation der UICC von G1 bis G4. Ausschlaggebend ist hierbei die prozentuale Angabe der vorhandenen glandulären Strukturen. Gut differenzierte (G1) Karzinome zeigen ein glanduläres Baumuster in mehr als 95%, mäßig differenzierte (G2) in 50-95% ihrer Fläche. Gering differenzierte Karzinome (G3) weisen in 5 - 50% und undifferenzierte (G4) nur noch in weniger als 5% ihrer Fläche glanduläre Strukturen auf. Die gut differenzierten und mäßig differenzierten Karzinome werden als „Low-Grade“ und die gering bzw. undifferenzierten Karzinome als „High-Grade“ Karzinome eingestuft<sup>37</sup>. Liegt bei der Differenzierung von Karzinomen eine Heterogenität vor, so sollte die Graduierung auf der am wenigsten differenzierten Komponente basieren. Die führende Invasionsfront wird hierbei vernachlässigt, da hier kleine Herde schlechter Differenzierung häufig sind, aber nicht ausreichen, um den Tumor als schlecht differenziert einzustufen<sup>38</sup>. Bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens spielt das histopathologische Grading eine wichtige Rolle, da ein schlechter Differenzierungsgrad eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung und somit auch eine Limitierung für die Wahl eines lokalen Exzisionsverfahren darstellen kann<sup>39</sup>.

### **1.2.3 Die Rektale Endosonographie**

#### **1.2.3.1 Allgemeines über die rektale Endosonographie**

Die limitierenden Faktoren der transabdominellen Ultraschalldiagnostik, wie lufthaltige Hohlgane und große Distanzen waren Gründe, warum Wild und Reid 1956 mit der Entwicklung der rektalen Endosonographie begannen<sup>40</sup>. Einige Jahre später wurde die Methode von Feifel und Hildebrandt erneut aufgegriffen, um die rektale Endosonographie (REUS) zur Beurteilung der Infiltrationstiefe von Rektumtumoren zu nutzen<sup>41,42</sup>.

Seither hat die rektale Endosonographie die klinische Entscheidungsfindung in der Diagnostik bzw. im Staging und der Therapie von Rektumtumoren wegweisend beeinflusst, denn sie stellt eine Untersuchungsmethode dar, mit der sowohl die Tiefeninfiltration als auch der lokoregionäre Lymphknotenbefall beurteilt werden kann<sup>43,44</sup>.

Die REUS eignet sich vor allem zur Diagnostik umschriebener Tumoren und ist hier anderen Stagingverfahren, hinsichtlich der Beurteilung der Tiefeninfiltration, überlegen oder mindestens gleichwertig. Insbesondere vor lokaler Tumorexzision muss deshalb ein besonderes Augenmerk auf den endosonographischen Befund gerichtet werden<sup>45-48</sup>.

Bei der Detektion einer Lymphknotenmetastasierung zeigt die REUS eine diagnostische Unsicherheit, welche sich in einer niedrigen Treffsicherheit im Staging widerspiegelt<sup>49,50</sup>. Dennoch ist die rektale Endosonographie auch bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus anderen Verfahren mindestens gleichwertig<sup>47</sup>.

In Anlehnung an die TNM-Klassifikation erfolgt die Zuordnung zu einem T- und N-Stadium. Um die REUS hierbei als angewandte Staging-Methode zu kennzeichnen, wird vor den endosonographischen T- und N-Befund das Präfix „u“ (Ultraschall) hinzugefügt (uT / uN).

Die Erhebung des uT- und uN-Stadiums ist sowohl für die Wahl der Operationsmethode (lokales endoluminales vs. transabdominelles Verfahren), als auch für die Auswahl der Patienten, die für eine neoadjuvante Therapie in Fragen kommen, unerlässlich.

### 1.2.3.2 Anatomische Grundlage

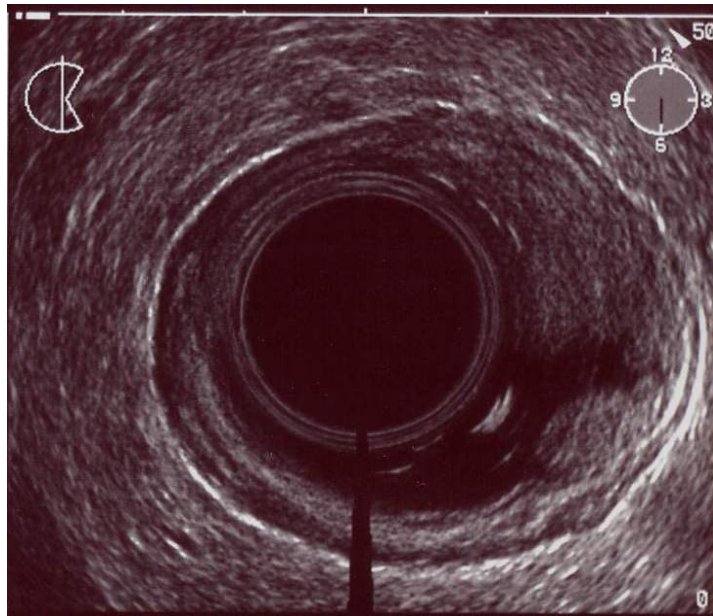
Das Rektum beginnt oberhalb der Linea dentata und reicht bis 16 cm ab ano. Da die Höhenangaben rektoskopisch starr gemessen erfolgen, wird die Anokutanlinie als untere Grenze angesehen. Unterschieden werden ein unteres, mittleres und oberes Rektumdrittel (siehe 1.2.4). Die Rektumwand ist im Gesunden etwa 2-4 mm dick<sup>51</sup>. Bei der rektalen Endosonographie zeigt sich diese Rektumwand in einem fünfschichtigen Aufbau<sup>52</sup>. Die jeweiligen Schichten stellen sich dabei in Form von abwechselnd echoreichen und echoarmen konzentrisch angeordneten Ringen dar<sup>53</sup>. Drei Schichten zeigen sich echoreich und zwei Schichten echoarm. Echoreiche Schichten, die auch als Übergangsechos bezeichnet werden, stellen sich im Ultraschallbild hell dar, während echoarme Schichten dunkel erscheinen. Übergangsechos entstehen durch Reflexion von Schallwellen, wenn diese von einem Gewebe einer bestimmten akustischen Impedanz in ein Gewebe einer anderen akustischen Impedanz übertreten<sup>54</sup>. Die endosonographischen Schichten können den anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Von innen nach außen entspricht die erste echoreiche Schicht dem Interface zwischen Ballon und Mukosa. Die zweite echoarme Schicht entspricht der Tunica mucosa bzw. hauptsächlich der Lamina muscularis mucosae. Die dritte Schicht entspricht der Tela submucosa. Die diagnostisch wahrscheinlich wichtigste Schicht ist die vierte Schicht, diese stellt sich echoarm dar und kann anatomisch der Lamina muscularis propria zugeordnet werden. Die äußerste echoreiche Schicht und zugleich fünfte Schicht ist das Grenzecho zwischen Lamina muscularis propria und perirektalen Fettgewebe bzw. Serosa<sup>54,55</sup>. Ein uT1-Tumor ist auf die Mukosa und Submukosa beschränkt und führt endosonographisch zu einer Verbreiterung bzw. Vorwölbung der ersten echoarmen Schicht. In dieser Studie und auch in einigen anderen Veröffentlichungen wird von den Untersuchern nicht zwischen Adenomen (uT0) und T1-Tumoren unterschieden, da beide echoarm erscheinen, auf die Mukosa und Submukosa beschränkt sind und die Grenze zur Muscularis nicht durchbrechen<sup>42,56-59</sup>. Ein uT2-Tumor infiltrierte die zweite echoarme Schicht (Lamina muscularis propria), während die äußere echoreiche Schicht erhalten bleibt. Sonographisch wird die zweite echoreiche Schicht bei einem uT2-Tumor unterbrochen. Ein uT3-Tumor infiltrierte die äußerste echoreiche Schicht und zeigt dabei eine Aufhebung aller Schichten. Bei einem uT4-Tumor zeigt sich endosonographisch eine Infiltration der umliegenden Organe<sup>53</sup>. Bei der Beurteilung der Lymphknoten wird sowohl die Morphologie als auch die

Größe der Lymphknoten als Beurteilungskriterien miteinbezogen. Ein in der REUS echoarmer Lymphknoten wird als maligne erachtet, während echoreichere Strukturen eher einem benignen Befund zugeordnet werden<sup>53,60</sup>. Eine sichere Unterscheidung zwischen tumorbefallenen und unspezifisch aktivierten Lymphknoten ist jedoch nicht möglich<sup>61</sup>.

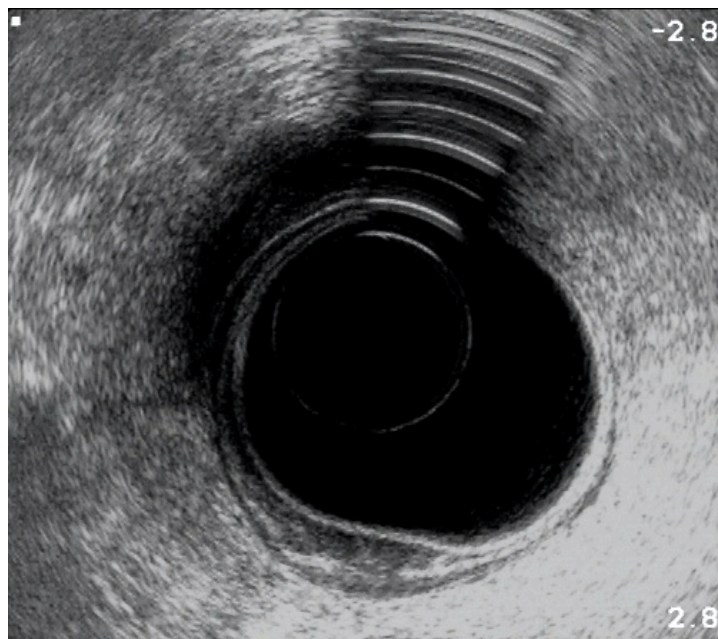
### **1.2.3.3 Technik und Durchführung der rektalen Endosonographie**

Während einer Untersuchung kann die Schallfrequenz beliebig variiert werden. Mit hochauflösenden Sonden (10-16 MHz) können dabei alle Wandschichten des Rektums dargestellt werden. Die Verwendung höherer Frequenzen eignet sich dabei optimal zur Darstellung sondennaher Strukturen. Niedrigere Frequenzen bringen eine erweiterte Eindringtiefe und erlauben eine bessere Beurteilung der Strukturen, die ferner von der Sonde gelegen sind. Mit niedrigen Frequenzen besteht somit die Möglichkeit das perirektale Gewebe und das Becken auf vergrößerte Lymphknoten zu untersuchen. Die Schallausrichtung kann während der Untersuchung in longitudinaler oder transversaler Ebene eingestellt werden, wobei in transversaler Ebene ein 360°-Bild dargestellt werden kann. Mit der Entwicklung der 3D-Endosonografie wurde dem Untersucher eine multiplanare Darstellung der Tumoren und der benachbarten Strukturen ermöglicht. Neben der genauen Bestimmung der Lokalisation und der Tiefeninfiltration kann damit auch die genaue Beziehung des Tumors zu den Organen im kleinen Becken dargestellt werden<sup>62</sup>. Vor der Untersuchung erhalten die Patienten meist einen kurzen Reinigungseinlauf. Zur optimalen Durchführung der REUS wird der Patient üblicherweise in Steinschnittlage oder in Linksseitenlage gebracht. Bei der Wahl der Lagerung spielen Faktoren, wie die Präferenz des Untersuchers und die Begleiterkrankungen des Patienten (z.B. Hüftgelenksarthrose) eine Rolle. Nach Inspektion und sorgfältiger rektaler Palpation wird die Sonde vorsichtig eingeführt und unter sonographischer Kontrolle zentriert vorgeschoben. Für eine adäquate Befundzuordnung sollte der Schallkopf so positioniert werden, dass die Symphyse bei Zwölf-Uhr-Position zu liegen kommt, sodass das endosonographisch erzeugte 360°-Bild in Bezug zum Zifferblatt einer Uhr gesetzt werden kann. Die sonographische Beurteilung einzelner Strukturen erfolgt während des langsamen Rückzuges der Sonde. Kann ein Tumor dargestellt werden, so wird seine Lage bzw. seine Ausbreitung im Rektum beurteilt. Nach Abschluss der Untersuchung erfolgt die genaue Tumordokumentation<sup>62,63</sup>.

### 1.2.3.4 Befundbeispiele

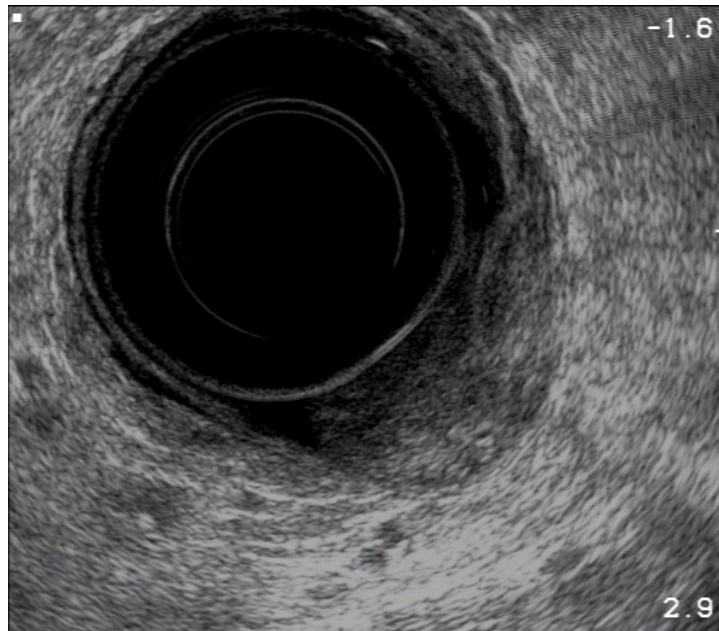


**Abbildung 1: Rektumadenom**  
(Quelle: Bildarchiv Prof. Dr. G. Kähler)

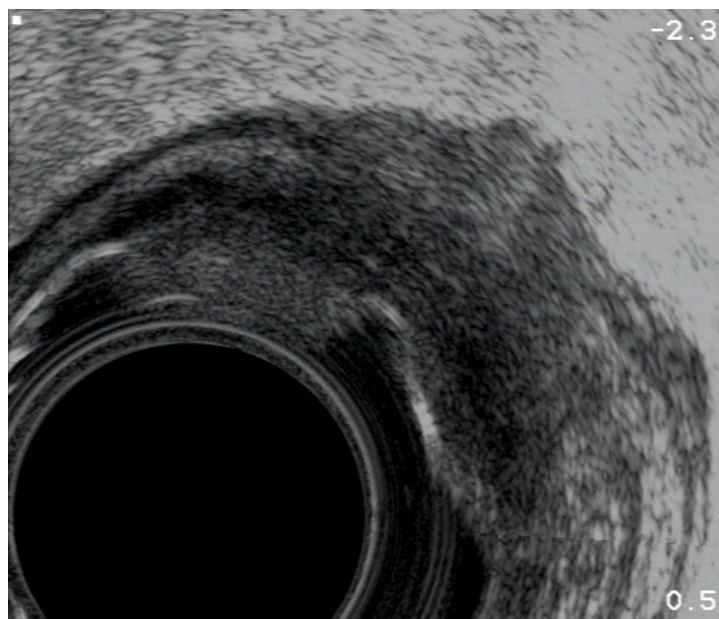


**Abbildung 2: uT1- sm3 – Rektumkarzinom**  
(Quelle: Bildarchiv Prof. Dr. G. Kähler)

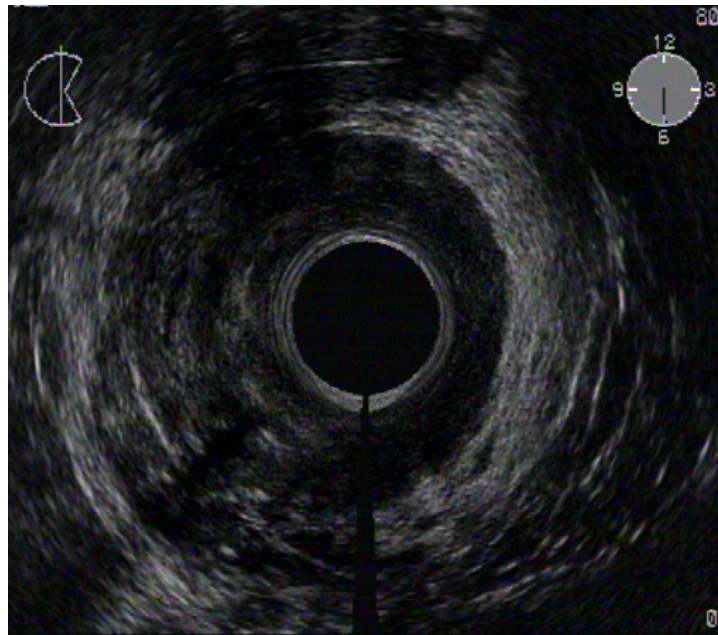




**Abbildung 3: uT2 – Rektumkarzinom**  
(Quelle: Bildarchiv Prof. Dr. G. Kähler)



**Abbildung 4: uT3 – Rektumkarzinom**  
(Quelle: Bildarchiv Prof. Dr. G. Kähler)



**Abbildung 5: uT4 - Rektumkarzinom mit vaginaler Infiltration**  
(Quelle: Bildarchiv Prof. Dr. G. Kähler)

#### 1.2.4 Rektoskopie (mit bioptischer Sicherung)

Ausschlaggebend bei der Diagnostik einer Rektumneoplasie ist die Durchführung einer starren Rektoskopie. Hierbei handelt es sich um eine, mit starren Endoskop durchgeführte Untersuchung, bei der sowohl die Höhenlokalisierung eines Tumors festgelegt, als auch eine Biopsie entnommen werden kann. Mit dem starren Rektoskop wird der Abstand von der Anokutanlinie bis zum distalen Tumorrand bestimmt. Nach der Einteilung der UICC kann der Tumor dann je nach Höhenlokalisierung einem Abschnitt des Rektums zugeordnet werden. Zeigt sich der Tumor bei einem Abstand von 0 bis  $\leq 6$  cm, so wird er dem unteren Rektumdrittel zugeordnet. Ein Abstand von 6 bis  $\leq 12$  cm entspricht einer Lokalisation im mittleren Drittel und ein Abstand von 12 bis  $\leq 16$  cm einer Lokalisation im oberen Drittel<sup>33</sup>. Um die Dignität des Tumors zu sichern, können im Zuge der Rektoskopie bereits präoperativ entsprechende Biopsien des tumorverdächtigen Gewebes zur histopathologischen Aufarbeitung entnommen werden. Um Blutansammlungen zwischen Ballon und Tumor, mit konsekutivem Verlust der Beurteilungsgenauigkeit zu verhindern, sollten Biopsien möglichst erst nach Durchführung einer rektalen Endosonographie entnommen werden. In einer 2008 von Goertz et al. veröffentlichten Studie konnten die Autoren zeigen, dass die Genauigkeit im

endosonographischen T-Staging nach Durchführung einer Biopsieentnahme signifikant zurückgeht. Einen Einfluss der Biopsie auf die Beurteilung des endosonographischen Lymphknotenstagings konnten die Autoren nicht feststellen<sup>56</sup>.

Die Probenentnahme mit Dignitätsbeurteilung und die Bestimmung der Höhenlokalisation sind entscheidende Kriterien für das weitere therapeutische Vorgehen, sowie für die Einschätzung der Prognose und gehören damit zum obligaten Standard der Diagnostik von Rektumtumoren<sup>27</sup>.

### **1.3 Resektionsverfahren von Rektumtumoren**

Da nach der klassischen Theorie der kolorektalen Karzinogenese, die Adenom-Karzinom-Sequenz als Grundlage betrachtet wird, und es nur wenige Jahre dauern kann, bis aus einem Adenom ein Karzinom entsteht, gilt die rechtzeitige Adenomentfernung als wichtigster Faktor um die Inzidenz von KRK zu senken (siehe 1.1.2). Liegt bereits ein Karzinom vor, so bestehen die Therapieziele in der Reduktion der Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate bzw. in der Erhöhung des Gesamtüberlebens. Bei der Therapie von Rektumkarzinome existieren verschiedene therapeutische Strategien. Eine alleinige Operation stellt bei negativem Nodalstatus eine Option bei der Behandlung von Tumoren im UICC-Stadium I dar. Eine sekundäre Operation nach neoadjuvanter Therapie ist bei Tumoren im UICC-Stadium II und III indiziert.

Bei der Therapie eines Karzinoms messen sich die Verfahren onkologisch alle an der mit Totaler Mesorektaler Exzision (TME) durchgeführten Rektumresektion bzw. Rektumexstirpation.

Da neben den onkologischen Aspekten, auch die Bewahrung der Lebensqualität, insbesondere durch den Erhalt der Kontinenz, Darmkontinuität, sowie der Blasen- und Sexualfunktion berücksichtigt werden muss, haben sich vor allem für die Therapie von weniger fortgeschrittenen Tumoren, schonendere lokale endoluminale Verfahren im klinischen Alltag etabliert.

Tendenziell besteht bei allen mukosalen Tumoren, die aufgrund von prätherapeutischer Diagnostik malignitätssuspekt erscheinen, die Indikation zur endoskopischen Abtragung<sup>64</sup>. Eine Infiltrationstiefe über die Submukosa hinaus kann unter anderem durch das Unterspritzungsverhalten beurteilt werden. Ein Anheben der Läsion bei submukosaler Unterspritzung, ein positives „lift-off-sign“, spricht gegen eine Überschreitung der Submukosa. Umgekehrt muss ein Ausbleiben dieses

Effektes, ein „non-lifting-sign“ als Hinweis auf eine Infiltration der Lamina muscularis propria und somit als ein Malignitätszeichen verstanden werden<sup>65,66</sup>.

Bestimmte makroskopische Eigenschaften, sowie eine endosonographische Bildgebung (siehe 1.2.3) können somit die Indikation zur lokalen endoskopischen Abtragung unterstützen.

Je nach Charakteristika der Läsion und Präferenz des Untersuchers kann der Tumor hierbei, über die konventionelle Polypektomie hinaus, mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR), endoskopischer Submukosadisektion (ESD) oder transanaler endoskopischer Operation (TEO) exzidiert werden.

### **1.3.1 Endoskopische Mukosaresektion und Endoskopische Submukosadisektion**

Die EMR ähnelt der konventionellen Polypektomie. Sie ist vor allem bei Läsionen indiziert, die nicht mittels konventioneller Polypektomie abgetragen werden können und deren größter Durchmesser an der Basis besteht. Obgleich sich zwischen beiden Verfahren fließende Übergänge finden lassen, ist die EMR als das risikoreichere, aufwendigere und anspruchsvollere Verfahren anzusehen und deshalb von der konventionellen Polypektomie zu unterscheiden.

Das wichtigste Ziel, das mit der EMR verfolgt wird, ist eine unter Vermeidung von Blutungen und Muscularisresektion im Gesunden durchgeführten En-bloc-Resektion<sup>65</sup>. Mit einer Schlinge kann bei der EMR eine Exzision weit genug im umgebenden Gewebe der Neoplasie erfolgen. Dies kann durch eine submuköse Unterspritzung noch optimiert werden. Durch Anhebung, der mit beispielsweise Kochsalzlösung und Zusatz eines Farbstoffs unterspritzten Läsion, kann diese besser entfernt und zusätzlich die Gefahr einer Perforation minimiert werden<sup>65</sup>. Die EMR mit einfacher submuköser Unterspritzung hat jedoch insbesondere bei der Behandlung von ausgedehnten flachen Tumoren ihre Grenzen. Eine selektive submuköse Gewebeanhebung durch Druckinjektion (STEP - Selective Tissue Elevation by Pressure) kann die Polypektomie bei solchen ausgedehnten Läsionen erleichtern. Durch eine Druckinjektion mittels fokussiertem Flüssigkeitsstrahl kann in kurzer Zeit eine größere Flüssigkeitsmenge selektiv in die Submukosa befördert werden, sodass es zur Ausbildung eines submukosalen Flüssigkeitskissens kommt, wodurch das Gewebe gezielter exzidiert werden kann<sup>67,68</sup>.

Indikationen für eine EMR sind Adenome und kleine, gut differenzierte Karzinome (G1/G2), die auf die Mukosa beschränkt sind oder nur eine minimale Invasion in die Submukosa aufweisen. Voraussetzung ist dabei das Fehlen einer Gefäß- oder Lymphinvasion<sup>69</sup>. Eine vollständige mukosale Resektion einer Rektumläsion kann unter bestimmten Umständen als eine Totalbiopsie gewertet werden und somit eine Biopsie (1.2.4) ersetzen<sup>65</sup>. Ab einer Größe von > 2 cm können Polypen normalerweise nicht en-bloc, sondern nur fragmentiert (piecemeal) abgetragen werden. Durch die Anwendung der Piecemeal-Technik kann die pathologische Befundung, insbesondere die Beurteilung der Vollständigkeit der Abtragung, deutlich erschwert werden. Des Weiteren geht eine fragmentierte Abtragung mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher<sup>70,71</sup>. Um eine komplette Entfernung des Tumors nach fraktionierter Abtragung sicherzustellen, kann eine Argon-Plasma-Koagulation (APC) angeschlossen werden<sup>72</sup>. Um eine Senkung der Rezidivrate zu erzielen, wird seit einigen Jahren die endoskopische Submukosadisektion, eine Weiterentwicklung der EMR, propagiert. Neben den technischen Unterschieden, wie die Verwendung anderer Messer und hämostatischer Geräte, hat sich die ESD im Vergleich zur EMR und der konventionelle Polypektomie, vor allem bei der En-bloc-Resektion großflächiger Adenome bewährt. Zusätzlich kann die Resektionstechnik der ESD auch die histopathologische Aufarbeitung erleichtern<sup>73,74</sup>. Die abzutragende Läsion wird dabei mit einem Nadelmesser unterspritzt und zwischen Submukosa und Muskularis propria disseziert<sup>65</sup>. Trotz der Vorteile einer ESD, müssen bei Wahl der Resektionstechnik (ESD vs. EMR) auch Nachteile, wie eine hohe Komplexität mit längerer Lernkurve, höhere Komplikationsraten und deutlich längere Eingriffszeiten berücksichtigt werden<sup>27</sup>. Bei der lokalen Exzision von endoskopisch nicht (vollständig) abtragbaren Adenomen und Frühkarzinomen des Rektums hat sich in einigen Zentren zusätzlich die transanale endoskopische Operation als ein alternatives endoskopisches Verfahren etabliert.

### 1.3.2 Transanale endoskopische Operation

Die transanale endoskopische Operation ist eine Variante der in den 80er Jahren von Prof. Gerhard Buess entwickelten transanal endoskopischen Mikrochirurgie (TEM)<sup>75,76</sup>. Unter Integritätserhaltung des Kontinenzorgans ermöglicht die TEO, über einen direkten endoluminalen Zugang mittels Rektoskop, ein präzises Entfernen von Raumforderungen im Rektum. Die TEO nutzt ein spezielles Operationsrektoskop, welches neben einer stereoskopischen Optik mit mehrfacher Vergrößerungsmöglichkeit, Instrumente für die Absaugung, Spülung, Blutstillung sowie zum Greifen, Schneiden und Nähen enthält. Durch die spezielle Stereoptik und den luftdichten Abschluss des Instrumentariums am Analrand wird dem Operateur, durch eine Aufdehnung des Rektums mittels CO<sub>2</sub>-Insufflation, ein präzises Vorgehen ermöglicht<sup>61,77</sup>. Da durch die Vergrößerung der Optik zusammen mit der meist sehr guten Übersicht ein nahezu mikroskopisches Vorgehen ermöglicht wird, kann die Exzision des Tumors in Form einer Vollwand- und Teilwandabtragung, sowie einer Mukosektomie erfolgen. Bei der Teilwandexzision werden sowohl Mukosa, Submukosa als auch Anteile der Muscularis abgetrennt. Bei der häufiger eingesetzten Technik der Vollwandexzision werden Submukosa, Mukosa und Muscularis durchtrennt und bis auf das perirektale Fettgewebe exzidiert, sodass die gesamte Wand inklusive Anteile vom perirektalem Fettgewebe und Lymphknoten entfernt werden kann. Mit der TEO können prinzipiell Tumoren im gesamten Rektum operiert werden. Limitationen hierbei stellen weit distal gelegene Tumoren dar, bei denen unter Umständen ein luftdichter Abschluss nicht mehr praktizierbar ist. Des Weiteren können Limitationen auch bei proximal gelegenen Tumoren bestehen, die aufgrund der anatomischen Gegebenheiten bei einer Vollwandexzision eine erhöhte Perforationsgefahr in die Bauchhöhle aufweisen<sup>78</sup>. Darüber hinaus besteht die Indikation zur TEO tendenziell bei allen Tumoren, bei denen eine EMR oder ESD nicht möglich ist, die nicht die Muscularis infiltrieren und keinen positiven Nodalstatus oder bioptisch nachgewiesene High-risk-Situation aufweisen<sup>61</sup>.

Bei Low-risk-T1-Karzinomen kann eine alleinige lokale Tumorexzision mittels einer transanal endoskopischen Operation somit ausreichend sein<sup>27</sup>.

Aufgrund einer anspruchsvollen chirurgischen Technik mit langer Lernkurve, sowie der hohen Anschaffungskosten ist die TEO und auch TEM in vielen Kliniken kein Standard<sup>79</sup>.

### 1.3.3 Radikalchirurgische Resektionsverfahren

Stellt sich erst nach endoskopischer Exzision eine Hoch-Risiko-Konstellation oder ein tiefer infiltrierender Tumor heraus, sollte im Sinne des step-up approachs ein radikales chirurgisches Verfahren nachgeschaltet werden (siehe 1.5). Liegt bereits prätherapeutisch eine T1-High-risk-Situation oder ein Tumorstadium  $\geq 2$  vor, sollte aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung, auf eine lokale Exzision verzichtet werden. In diesem Fall wird eine primäre chirurgische Operation mit mesorektaler Exzision angestrebt. Eine mesorektale Exzision kann die Rezidivrate von Rektumtumoren deutlich senken und ist deshalb, zusammen mit einer im Gesunden durchgeführten Tumorresektion, Standard im operativen Vorgehen fortgeschrittener Rektumkarzinome<sup>80</sup>. Das jeweilige chirurgische Verfahren wird nach Höhenbestimmung und adäquatem Staging (siehe 1.2) unter der Berücksichtigung des Alters, der Operabilität und der individuellen Toleranz des Kontinenzverlustes gewählt. Unter anderem stehen hierbei Verfahren wie die (tiefe) anteriore Rektumresektion ((T)AR), die intersphinkteräre Rektumresektion und die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) zur Auswahl. Die Tumorresektion kann dabei in offener als auch in laparoskopischer Technik durchgeführt werden. Fortgeschrittene Tumoren des oberen Rektumdrittels sollten eine partielle mesorektale Exzision, Tumoren des mittleren und unteren Drittels eine totale mesorektale Exzision beinhalten<sup>81</sup>. Die anteriore Rektumresektion wird vor allem bei Tumoren des proximalen Drittels durchgeführt, wobei der Passageerhalt durch eine kolorektale Anastomose gewährleistet wird. Insofern der Sicherheitsabstand gewahrt bleibt, kann bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittels eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt werden. Dabei wird das Rektum entfernt und eine koloanale Anastomose hergestellt. Unter Berücksichtigung der Studien von Bokay et al. und Kwok et al. erachtet die S3-Leitlinie kolorektale Karzinome von 2019 ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm bei Low-Grade-Tumoren des unteren Rektumdrittels als ausreichend<sup>82,83</sup>. Bei High-Grade-Tumoren ist ein größerer Sicherheitsabstand einzuhalten. Um eine Rektumexstirpation zu vermeiden, kann nach neoadjuvanter Radiochemotherapie in bestimmten Fällen jedoch auch ein geringerer aboraler Sicherheitsabstand akzeptiert werden<sup>84</sup>. Sofern die Sicherheitsabstände eingehalten werden, kann bei Tumoren des unteren Rektumdrittels alternativ zur Rektumexstirpation, eine intersphinkteräre Rektumresektion durchgeführt werden. Wenn ein Sicherheitsabstand zur Linea



dentata nicht mehr gewährleistet werden kann, muss der Sphinkterapparat mit Teilen des Beckenbodens durch eine abdominoperineale Rektumexstirpation entfernt und ein endständiges Stoma angelegt werden<sup>27,51</sup>. Je nach Begleiterkrankung existieren weitere Resektionsverfahren, wie die Proktokolektomie, die bei gleichzeitigem Vorliegen einer Colitis ulcerosa erfolgen kann<sup>85</sup>.

#### **1.4 Postoperative Diagnostik, Prognosefaktoren und Nachsorge**

Alle oben genannten lokalen endoskopischen Verfahren (siehe 1.3.1 und 1.3.2) haben gegenüber radikalchirurgischen Verfahren (siehe 1.3.3) den Nachteil, dass die Lymphabflussgebiete und damit auch möglicherweise bereits existierende Mikrometastasen belassen werden. Bei einer lokalen Exzision fällt damit eine postoperative histopathologische Untersuchung zur Risikostratifizierung des resezierten Tumors noch stärker ins Gewicht. Dennoch sind auch nach radikaleren Verfahren, die Angaben des Pathologen für die weitere Therapieplanung und die Einschätzung der Prognose unabdingbar. Der histopathologische Befund soll neben der Angabe der Tumorinvasionstiefe mit sm-Invasionsmessung, auch eine Beurteilung des Lymphknotenstatus (siehe 1.2.1) und der Graduierung (siehe 1.2.2) beinhalten. Des Weiteren sollte der pathologische Befund über das Vorhandensein oder Fehlen einer Lymph- und Blutgefäßinvasion, sowie über die Resektionsränder informieren<sup>86</sup>. Entscheidend ist hierbei unter anderem der Abstand der Resektionsränder zum Tumor. Patienten, bei denen der Tumor  $< 1$  mm vom zirkumferentiellen Resektionsrand entfernt liegt, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv<sup>87</sup>.

Bei einer Abtragung konventioneller Adenome wird vom Pathologen der histologische Wachstumstyp (tubulär, tubulovillös und villös) und der Grad der intraepithelialen Neoplasie bestimmt. Bei intraepithelialen Neoplasien wird zwischen einer niedriggradigen-intraepithelialen Neoplasie (NIEN) und hochgradigen-intraepithelialen Neoplasie (HIEN) unterschieden<sup>38</sup>.

Von einer Low-risk-Adenom-Situation spricht man bei Adenomen, die eine Anzahl von drei tubulären Adenomen nicht überschreiten, jeweils  $< 1$  cm groß sind und nur eine leichte Dysplasie (NIEN) aufweisen. Von einer High-risk-Adenom-Situation wird gesprochen, wenn drei bis zehn tubuläre Adenome  $< 1$  cm vorliegen, oder wenn  $\geq 1$  Adenom mit einer Größe von  $\geq 1$  cm vorhanden ist. Ebenfalls zur High-risk-Adenom-



Gruppe gehören Adenome mit überwiegender tubulovillöser oder villöser Struktur und Adenome mit höhergradiger Dysplasie (HIEN)<sup>25</sup>. Die Einstufung in die High-risk-Gruppe ergibt sich für größere, multiple Adenome durch eine Assoziation zu einem vier- bis sechsfach erhöhten Karzinomrisiko<sup>5,88</sup>

Nach Abtragung von Adenomen werden bei etwa 20-50% der Patienten im Verlauf metachrone Adenome detektiert<sup>89</sup>. Um eine Karzinogenese zu verhindern, sollte deshalb eine endoskopische Nachkontrolle in einem risikoadaptierten Intervall erfolgen. Der Zeitpunkt der Nachkontrolle hängt von der Abtragungstechnik, einer kompletten Abtragung, der Anzahl, der Größe und der Histopathologie der entfernten Läsionen ab<sup>89</sup>. Nach der S3-Leitlinie von 2019 werden bei Abtragung von Adenomen die in Tabelle 6 angegebenen Nachsorgeintervalle empfohlen.

**Tabelle 6:** *Empfohlenes Intervall bis zur endoskopischen Nachsorge nach Polypektomie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2019)<sup>27</sup>*

<b>Histologie</b>	<b>Empfohlenes Nachsorgeintervall</b>
< 3 Adenome tubulärer Histologie < 1 cm, ohne HIEN	5 – 10 Jahre
3 – 4 Adenome tubulärer Histologie <b>oder</b> ≥ 1 Adenom ≥ 1 cm <b>oder</b> ≥ 1 Adenom mit HIEN <b>oder</b> ≥ 1 Adenom mit vorwiegend villösen Anteilen	3 Jahre
Nachweis von ≥ 5 Adenomen	< 3 Jahre
In Piecemeal-Technik abgetragene Adenome	2 – 6 Monate
Adenomatöser Polyp > 5 mm, sofern die Abtragung histologisch unvollständig ist	6 Monate

T1-Karzinome unterscheiden sich erheblich in ihrer Prognose und werden deshalb, wie auch die Adenome, in eine Low-risk-Gruppe und High-risk-Gruppe unterteilt. Die Low-risk-Gruppe macht etwa drei Viertel der T1-Karzinome aus<sup>90</sup>. Bei den T1-Tumoren werden G1- und G2-Karzinome, die keine Lymph- oder Gefäßinfiltration aufweisen, der Low-risk-Gruppe zugeordnet. Zur High-risk-Gruppe gehören G3- und G4-Tumoren, oder T1-Karzinome mit Lymph- und Gefäßinfiltration<sup>27</sup>. Eine Lymphgefäßinfiltration erhöht die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen deutlich<sup>91</sup>.

Des Weiteren wird auch ein fortgeschrittenes Tumorzellbudding als high-risk gewertet. Das Tumorzellbudding ist ein morphologisches Phänomen, bei dem sich Tumoreinzelzellen und kleine Tumorzellgruppen von der Haupttumormasse lösen und an der Invasionsfront erscheinen. Grund für diese Zuordnung zur High-risk-Gruppe ist auch hier eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene Metastasierung<sup>92,93</sup>.

Entscheidend für die Prognose rektaler Karzinome ist neben der Erfahrung des Operateurs, dem Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen des Patienten, vor allem die Vollständigkeit der Tumorresektion. Die Prognose bei einer unvollständigen Tumorresektion ist gegenüber einer R0-Resektionen signifikant schlechter<sup>94,95</sup>. Wie weit der Tumor beseitigt werden konnte, wird durch die Residualtumor-Klassifikation angegeben:

**Tabelle 7:** Residualtumor-Klassifikation (nach Wittekind 2018)<sup>33</sup>

<b>RX</b>	Residualtumor-Status kann nicht bestimmt werden
<b>R0</b>	Kein Residualtumor nachweisbar
<b>R1</b>	Residualtumor ist nur mikroskopisch nachweisbar
<b>R2</b>	Residualtumor ist makroskopisch erkennbar

Trotz einer Low-risk Einstufung und einer kompletten Resektion im Gesunden werden auch bei dieser Patientengruppe vereinzelt Tumorrezidive oder sogar Fernmetastasierungen nachgewiesen. Um diese Patienten rechtzeitig zu erkennen, werden verschiedene Methoden verwendet, um eine noch genauere Risikoeinteilung der T1-Tumoren vornehmen zu können. Eine Methode stellt hierbei die in 1.2.1 beschriebene Unterteilung der Submukosa in die Substadien sm1 bis sm3 dar. Für das tiefste Invasionsstadium sm3 zeigt sich ein erhöhtes Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven<sup>36</sup>. Aus diesem Grund werden sm3-, teilweise auch sm2-Tumoren von einigen Autoren als High-risk-Tumoren angesehen<sup>96,97</sup>. Die S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome von 2019 konnte, hinsichtlich des Stellenwertes der Submukosa-Klassifikation, bei der Einstufung zur Low-risk- oder High-risk-Gruppe zu keinem Konsens kommen<sup>27</sup>.

Nach Diagnose und kurativer Therapie eines Rektumkarzinoms besteht ein erhöhtes Risiko für Rezidive, Zweittumoren oder Fernmetastasen. Patienten mit pT1-Tumoren erleiden dabei in etwa 4% ein Rezidiv, wobei etwa 80% dieser Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Erstbehandlung auftreten<sup>98-100</sup>. Wichtig ist daher auch bei den T1-Karzinomen, dass der Patient einer engmaschigen Nachsorge zugeführt wird. Dabei dient eine Nachsorge nicht nur zum rechtzeitigen Nachweis eines Lokalrezidivs, sondern auch der Qualitätskontrolle von Diagnostik und Therapie. Die endoskopische Kontrolle sollte nach einer R0-Resektion von Low-risk-Karzinomen nach einem halben Jahr erfolgen. Eine komplette Koloskopie sollte nach drei Jahren durchgeführt werden<sup>27</sup>.

Insgesamt stellt sich die Prognose der Patienten mit Rektumkarzinom heute so dar, dass nach kurativer R0-Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 – 80% für das Gesamtkollektiv erreicht werden kann. Bei einem UICC 0 Stadium liegt die 5-Jahresüberlebensrate nach R0-Resektion bei > 90%, bei UICC I (T1 - T2) bei etwa 90%, und bei UICC II (bis T4, N0) bei etwa 60 - 85%. Die 5-Jahresüberlebensrate im UICC III (jedes T, N1, M0) liegt bei 40 - 50% und die der Tumoren im UICC Stadium IV (M1) bei < 10%<sup>3,101,102</sup>.

## 1.5 Der step-up approach bei adenoiden Rektumtumoren

Der Begriff „step-up approach“ taucht in der Literatur bisher nur im Zusammenhang mit der Therapie einer nekrotisierenden Pankreatitis auf. Dort wird der step-up approach als eine alternative Herangehensweise zur offenen Laparotomie mit radikaler Nekrosektomie verwendet. In einer von van Sanvoort et al. veröffentlichten Studie wurde versucht, beim step-up approach der nekrotisierenden Pankreatitis, zunächst Eiter und nekrotische Zellen im entzündeten Gewebe CT-gesteuert perkutan oder endoskopisch abzuleiten. Wurde durch die Drainage keine entscheidende Besserung erzielt, erfolgte im zweiten Schritt ein radikaleres Vorgehen mit Durchführung einer retroperitonealen Nekrosektomie<sup>103</sup>.

In der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) wird der Begriff step-up approach auch im Zusammenhang mit der Therapie adenoider Rektumtumoren verwendet. Ähnlich zum Vorgehen bei der Behandlung der nekrotisierenden Pankreatitis, wird zunächst mit einem möglichst schonenden, lokalen endoskopischen Verfahren begonnen und nur, falls erforderlich, ein radikaleres Verfahren nachgeschaltet. Welches der radikaleren Verfahren angewendet wird, hängt von der Tumorlokalisation, dem benötigten Sicherheitsabstand und weiteren Faktoren ab (siehe 1.3).

Da nur durch eine genaue prätherapeutische Diagnostik eine adäquate Einschätzung zur lokalen Resektabilität getroffen werden kann, fällt diese beim Vorgehen im Rahmen des step-up approachs besonders ins Gewicht.

Wird eine Läsion durch die prätherapeutische Diagnostik als nicht die Submukosa überschreitend eingestuft, so kann die Tumorresektion, je nach Charakteristik der Läsion, durch eine Endoskopische Mukosaresektion, Endoskopische Submukosadisektion oder Transanale endoskopische Operation durchgeführt werden.

Die lokalen Resektionsverfahren haben dabei nicht nur das Ziel der Heilung, sondern zeigen auch geringere Nebenwirkungen, was z.B. die Kontinenz und den Erhalt der Sexualfunktionen betrifft. Des Weiteren können sie die Anlage eines protektiven oder dauerhaften Stomas verhindern.

Ergibt die postoperative histopathologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein Adenom oder pT1-Karzinom, so kann im Falle einer Low-risk-Situation auf den nächsten Schritt im step-up approach verzichtet werden.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, kann bei einem mittels EMR oder ESD nicht (vollständig) resezierbaren Adenom oder Low-risk-T1-Karzinom eine kurative Resektion durch eine TEO, ein radikaleres aber ebenfalls endoskopisches Verfahren, erfolgen. Für den Fall eines nicht suffizient, durch lokale Verfahren kurativ behandelbaren Befundes oder in der Rezidivsituation, kann im Sinne des step-up approachs nach EMR/ESD und/oder TEO ein noch invasiveres Therapieverfahren, im Sinne einer TAR, AR oder APR gewählt werden (siehe Abb. 6).

Stellt sich nach einem endoskopischen Verfahren ein T1-High-risk-Tumor oder ein Tumorstadium  $\geq$  T2 heraus, sollte trotz R0-Resektion ein radikales chirurgisches Verfahren mit mesorektaler Exzision nachgeschaltet werden. Der sekundäre Einsatz eines radikalere Verfahrens, sei es die Durchführung einer TEO nach EMR oder die Durchführung einer TAR nach EMR bzw. TEO wird hierbei als „step-up“ bezeichnet. In der Theorie existiert der step-up von einer TEO zu einem radikalen chirurgischen Verfahren mit TME, aufgrund einiger Nachteile wie einer verschlechterten Qualität der mesorektalen Exzision, längere Eingriffszeiten sowie einer höheren Rate an abdominoperinealen Rektumexstirpationen versucht man diesen Schritt jedoch zu vermeiden (siehe 4.2)<sup>104-107</sup>.

Bei einem bereits im Staging erfassten T-Stadium  $>$  T1 sollte kein step-up approach durchgeführt werden. Aus onkologischer Sicht wird in dieser Situation eine primäre radikale chirurgische Behandlung gegebenenfalls mit neoadjuvanter Therapie empfohlen<sup>27</sup>.

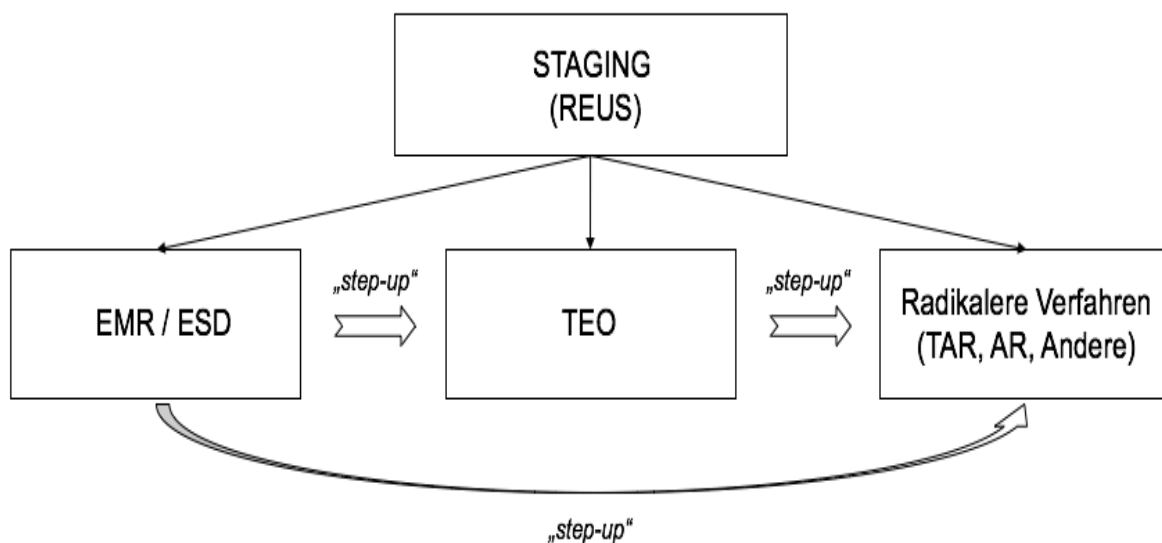


Abbildung 6: Schemazeichnung step-up approach

## 1.6 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, alle Patienten zu erfassen, die im Zeitraum vom 1.1.2006 bis 31.12.2016 in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie der Universitätsklinik Mannheim, im Rahmen der Behandlung eines adenoiden Rektumtumors eine rektale Endosonographie mit anschließender Tumorsektion erhalten haben.

Bei der Therapie von Rektumtumoren folgt das Universitätsklinikum Mannheim dem sogenannten step-up approach, eine Vorgehensweise, bei der die schonenderen endoskopischen Verfahren den radikaleren Varianten zunächst vorgeschaltet werden. In Anbetracht der immensen Bedeutung einer möglichst präzisen prätherapeutischen Tumorklassifikation zum Festlegen einer adäquaten operativen Strategie sollte die Wertigkeit der rektalen Endosonographie, eine im klinischen Alltag etablierte lokale Staging-Methode, belegt werden.

Zu diesem Zweck soll die Beantwortung folgender Fragen im Mittelpunkt stehen:

1. Wie korrelieren die mittels rektaler Endosonographie ermittelten uT- und uN-Stadien mit den histopathologischen Befunden?
2. Wie häufig wurde nach der Durchführung einer EMR/ESD eine weitere lokale Nachresektion benötigt?
3. Wie oft wurde nach primärer lokaler endoskopischer Resektion anschließend ein weiteres, radikaleres Verfahren (step-up) gewählt?
4. Was waren die Gründe für die Durchführung eines step-ups?
5. Wie effizient waren die durch das Staging ausgewählten lokalen Resektionsverfahren in Hinblick auf die Rezidivrate?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

Die Durchführung dieser retrospektiven Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim (Universität Heidelberg) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

(Ethik-Votum 2015-843R-MA)

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Daten von Patienten analysiert, bei denen zwischen dem 1.1.2006 und dem 31.12.2016 in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie der Universitätsklinik Mannheim eine rektale Endosonographie im Rahmen der Diagnostik eines adenoiden Rektumtumors durchgeführt wurde. Mit in diese Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach Durchführung der REUS eine Tumorresektion, mit anschließender pathologischer Auswertung erhalten haben, sodass ein Vergleich des uT/uN- und pT/pN-Stadiums möglich war. Patienten, bei denen sich der Tumor in der pathologischen Beurteilung als nicht dem Bereich der rektalen Adenome oder Karzinome zugehörig erwies (z.B. Sigma- oder Analkarzinome, Metastasen, maligne Melanome oder extrarektale Raumforderungen), wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht mit in dieser Studie berücksichtigt wurden Patienten mit bekanntem Vorliegen von hereditären kolorektalen Karzinomen (wie z.B. im Rahmen einer familiären adenomatösen Polyposis oder eines hereditären nicht-Polyposis-assoziierten kolorektalen Karzinoms). Da sich diese Arbeit primär mit den lokal resezierbaren Tumoren beschäftigt und in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie die Genauigkeit der rektalen Endosonographie beeinflussen kann, wurden in dieser Studie keine neoadjuvant therapierten Patienten berücksichtigt<sup>108,109</sup>.

## **2.2 Nachsorgedaten**

Die Erhebung der Nachsorgedaten wurde am 31.12.2018 beendet, sodass auch bei Patienten, die erst 2016 eine entsprechende Diagnostik und Therapie erhalten haben, ein Nachsorgezeitraum von  $\geq 12$  Monaten ausgewertet werden konnte. Um die Nachsorgedaten ermitteln zu können, wurden die stationären oder ambulanten Krankenakten eingesehen. Des Weiteren wurden die Tumordatenbanken der Universitätsmedizin Mannheim auf Informationen zum postoperativen Verlauf der jeweiligen Patienten durchsucht. Die Nachsorgedaten wurden in unserer Studie nur bei Patienten analysiert, die im Rahmen des an der UMM praktizierten step-up approachs behandelt werden konnten. Das heißt bei der Erfassung der Nachsorgedaten wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine primäre lokale endoskopische Abtragung, mit oder ohne anschließender Durchführung eines radikaleren Verfahrens, erhalten haben. Für Patienten, die an der UMM ein primär radikales chirurgisches Verfahren erhalten haben, wurde demnach keine Auswertung der Nachsorgedaten durchgeführt. Ziel war es bei allen Patienten eine Nachsorgedauer von  $\geq 12$  Monaten zu ermitteln.

## **2.3 Datenerhebung**

Die in dieser Arbeit näher untersuchten Patientendaten stammen alle aus den elektronisch geführten Datenbanken der Universitätsklinik Mannheim, einem Haus der Maximalversorgung. Es kann somit von einem repräsentativen Studienkollektiv ausgegangen werden. Retrospektiv wurden im entsprechenden Zeitraum Untersuchungsdaten der rektalen Endosonographie, der jeweiligen durchgeführten Therapie, sowie der pathologischen Befunde erfasst. Die Daten wurden mit Hilfe eines entsprechenden Abfragemodus gesichtet und anschließend mit Hilfe des elektronischen Programms Clinic WinData (E&L medical systems GmbH, Erlangen, Deutschland) und mittels Auswertung der entsprechenden Krankenakten strukturiert analysiert. Clinic WinData ist ein elektronisches Bild- und Befundarchivierungssystem für verschiedene medizinische Fachbereiche und ist mittlerweile in vielen größeren Häusern Standard im Endoskopie- und Ultraschallbereich.



Im Rahmen der Auswertung des endosonographischen Befunds standen in Clinic WinData folgende, zu analysierende Eingabefelder zur Verfügung:

- Patienteninformationen (Name, Geburtsdatum, Alter, Patienten- und Fallnummer)
- Untersuchungsdatum
- Untersuchungsdauer
- Untersucher
- Indikation
- Vor-OP
- Vorgeschichte
- Medikation
- Inspektion
- Digitale-Rektale Palpation
- Prokto- /Rektoskopie
- Rektale-Sonographie
- Therapie
- Histologie
- Beurteilung
- Empfehlung

Für die Auswertung der jeweiligen endoskopischen Untersuchung oder Therapie (Sigmoidoskopie, Koloskopie, Rektoskopie, EMR, ESD) standen in Clinic WinData folgende Eingabefelder zur Verfügung:

- Patienteninformationen (Name, Geburtsdatum, Alter, Patienten- und Fallnummer)
- Untersuchungsdatum
- Untersuchungsdauer
- Untersucher
- Untersuchungsmodus
- Fragestellung
- Vorgeschichte
- Medikation
- Anus, Rektum, Colon
- Histologie
- Komplikationen
- Therapie
- Beurteilung
- Polypenstatus
- Empfehlung
- Anmerkung

Entscheidend war hier die Dokumentation des jeweiligen Verfahrens und die Erfassung der postoperativen „Histologie“ (pT-Stadium bzw. pN-Stadium).

Alle relevanten, mittels Auswertung der entsprechenden Krankenakten, sowie Clinic WinData Einträge ermittelten Daten wurden in Microsoft Excel® tabellarisch erfasst und statistisch bearbeitet (siehe 2.6). Es erfolgte eine systematische Erfassung folgender Daten (siehe dazu Begriffsdefinition der erfassten Daten 2.4):

- Fallnummer
- Name, Vorname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der REUS
- Datum der REUS
- uT- und uN-Stadium
- Zeitpunkt und Wahl des Therapieverfahrens
- pT- und pN-Stadium
- Infos zum histopathologischen Befund: Submukosainfiltration (psm), Grading (G), pL, pV, Residuum (R)
- Nachresektion (ja/nein)
- Zeitpunkt der Nachresektion
- step-up (ja/nein)
- Zeitpunkt und Verfahren des step-ups
- Rezidiv voraus (ja/nein)
- Rezidiv nach (ja/nein)
- letzte Nachsorge (Datum)

## 2.4 Begriffsdefinitionen der erfassten Daten

Als „Erstuntersuchung“ wurde die REUS definiert, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2016 bei dem jeweiligen Patienten vor der Tumorsektion durchgeführt wurde.

Der Begriff „Rezidiv voraus“ wurde verwendet, um Patienten zu erfassen, die nach einer früheren externen Abtragung eines Rektumtumors mit einem Tumorrezidiv in der ZIE vorstellig wurden.

Der Begriff „Rezidiv nach“ wurde benutzt, um erneut aufgetretene Adenome oder Karzinome zu erfassen, die sich zur Abtragungsstelle der zuvor durchgeführten EMR/ESD oder TEO zuordnen ließen.

Abzugrenzen hiervon ist der Begriff des „Residuums“, der für noch bestehende Tumoranteile nach einer unvollständigen lokalen Exzision benutzt wurde. Hierzu wurden Tumoren gewertet, bei denen innerhalb von  $\leq 5$  Monaten nach primärer EMR/ESD oder TEO, dasselbe Verfahren, noch einmal verwendet wurde („Nachresektion eines Residuums“), um eine R0-Situation zu schaffen.

Obwohl es sich bei der TEO ebenfalls um ein lokales endoskopisches Verfahren handelt, wurde die Anwendung einer TEO nach Durchführung einer EMR, aufgrund der höheren Resektionsradikalität als step-up und nicht als Nachresektion erfasst (siehe 1.5).

Auch die S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome von 2019 empfiehlt eine Einteilung in Tumorresiduum und Tumorrezidiv. Eine klare Definition wird dort jedoch nicht angegeben. Nach S3-Leitlinie kann ein Residuum in der ersten, meist kurzfristigen Kontrolle nach Resektion und ein Rezidiv nach ein oder zwei negativen endoskopischen Kontrollen diagnostiziert werden<sup>27</sup>.

Autoren wie Barendse et al. unterschieden in ihrer Veröffentlichung nicht zwischen Rezidiv und Residuum, sondern zwischen frühem und spätem Rezidiv. Die Autoren werteten alle Tumoren, die innerhalb von sechs Monaten nach Resektion in Zusammenhang mit der Abtragungsstelle gebracht werden konnten, als „frühes Rezidiv“ und alle später diagnostizierten Tumoren als „spätes Rezidiv“<sup>110</sup>.

Der Begriff „step-up“ wird ausführlich im Thema 1.5 erklärt und dient dazu die Patienten zu erfassen, bei denen es nach der Durchführung des primären Resektionsverfahrens zur Anwendung eines radikaleren Verfahrens kam. Ausgangspunkt in dieser Studie war immer das nach der REUS durchgeführte primäre endoskopische Resektionsverfahren. Patienten mit auswärtig durchgeführter lokaler Abtragung, die sich an die UMM zur Durchführung einer sekundären radikalen chirurgischen Operation begaben, wurden somit nicht als step-up erfasst.

In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit Therapie eines adenoiden Rektumtumors eingeschlossen, sodass bei jedem unserer Patienten vor Diagnostik mittels REUS, ein Primärtumor nachweisbar war. Wird in dieser Studie der Begriff pT0/1- oder uT0/1-Tumoren verwendet, so handelt es sich bei den „pT0-Tumoren“ oder „uT0-Tumoren“, anders als in der TNM-Klassifikation angegeben, nicht um das Ausbleiben eines Tumorbefundes, sondern um ein Adenom oder ein intramukosales Karzinom (siehe 1.2.3.2).

Autoren wie Puli et al. definieren in ihrer Studie alle Tumoren, die auf die Mukosa beschränkt sind, als T0-Tumoren<sup>111</sup>.

## **2.5 Die rektale Endosonographie**

Während des Untersuchungszeitraums vom 1.1.2006 bis zum 31.12.2016 wurden in der ZIE am Uniklinikum Mannheim zwei verschiedene Endosonographiegeräte verwendet. Alle Untersuchungen wurden stets von einem erfahrenen Mitarbeiter der UMM durchgeführt. Die Untersuchungen bis zum 12.9.2013 wurden mittels eines „Falcon 2101 EXL incl. 3D“ (1846865 SN) Endosonographiegerätes der Firma „BK Medical“ durchgeführt. Die anschließenden Untersuchungen erfolgten mit dem Endosonographiegerät „EUB 7500A-LCD“ (SN 15160903) der Firma „Hitachi.“ Die verwendete Transrektale Radialsonde „EUP-R54AW-19“ (SN 17277303A) der Firma „Hitachi“ ist 19 cm lang und der Schallkopf hat einen Durchmesser von 12 mm.

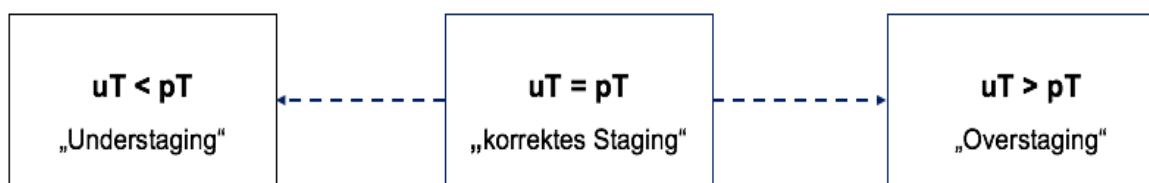
An der UMM besteht für den Untersucher während der gesamten Untersuchung die Möglichkeit, Bilder an das Dokumentationsprogramm (WinData) zu übertragen, um anschließend eine genaue Befundung durchführen zu können (siehe 2.3).

## **2.6 Statistische Auswertung**

Alle für diese Studie relevanten Daten wurden im Sinne einer retrospektiven Auswertung elektronisch, mittels einer mit Microsoft Excel® (Microsoft Excel 2016 for Mac, Microsoft Corp. Redmond, WA, USA) erstellten Datenbank, erfasst. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 24.0. (IBM-SPSS, IBM Corp. Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel® durchgeführt. Die Graphiken und Diagramme wurden in Microsoft Excel® erstellt. Mit den vorhandenen Daten wurde eine deskriptive statistische Auswertung durchgeführt.

Gelingt die Durchführung der Diagnostik mit Zuordnung zum einem T- und N-Stadium, so ist eine Beurteilung hinsichtlich der Richtigkeit der Zuordnung und somit auch eine Beurteilung der Genauigkeit möglich. Die Genauigkeit eines Verfahrens lässt sich, bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Tumoren, dabei an dem Ergebnis der postoperativen histopathologischen Aufarbeitung messen. Dieses Vorgehen zur Ermittlung der Genauigkeit wurde für die rektale Endosonographie im Rahmen des Stagings von adenoiden Rektumtumoren in dieser und in zahlreichen anderen Studien durchgeführt.

Die Befunde, der im prätherapeutischen Staging der Patienten durchgeführten REUS, wurden erfasst und den postoperativen histopathologischen Befunden gegenübergestellt. Das histopathologische Staging wurde dabei als Referenz angenommen. Überschritt das endosonographische uT-Stadium das histopathologische pT-Stadium, so wurde die Untersuchung als „Overstaging“ erfasst (siehe Abb. 7). Lag nach Zusammenschau der Befunde ein niedrigeres uT-Stadium als pT-Stadium vor, so wurde die Untersuchung als „Understaging“ erfasst. Ein „korrektes Staging“ lag bei einer Übereinstimmung von endosonographischem und histopathologischem Befund vor.



**Abbildung 7: Overstaging und Understaging**

Die klinische Aussagekraft der REUS im Staging adenoider Rektumtumoren wurde mit Hilfe der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert (PPW), Negativ Prädiktiver Wert (NPW), sowie der Genauigkeit (Accuracy) unter Angabe eines 95%-Konfidenzintervalls (KI-95%) überprüft.

Sensitivität:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Negative}}$$

Spezifität:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Positive}}$$

Positiv Prädiktiver Wert (PPW):

$$\text{PPW} = \frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Positive}}$$

Negativ Prädiktiver Wert (NPW):

$$\text{NPW} = \frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Negative}}$$

Genauigkeit (Accuracy):

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Gesamtzahl}}$$

**oder**

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{Richtig Positive} + \text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Positive} + \text{Richtig Negative} + \text{Falsch Negative}}$$

Kappa-Koeffizient nach Cohen:

Um die durch die rektale Endosonographie ermittelten Tumorstadien mit der postoperativen pathologischen Beurteilung vergleichen zu können, scheint der einfachste Weg, die Berechnung der Genauigkeit, also eine Bestimmung des prozentualen Anteils der Übereinstimmungen von der Gesamtzahl der Bewertungen ( $p_0$ ) zu sein. Hierbei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass die Untersucher mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch zufällig zu einer gleichen Einschätzung gelangen können. Das am häufigsten verwendete Maß zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte beim Vorliegen zweier kategorialer Merkmale ist der Kappa-Koeffizient ( $\kappa$ ) nach Cohen<sup>112</sup>. Die Grundlage für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten ist die Abweichung des Prozentsatzes der konkordanten Urteile vom Prozentsatz bei zufälliger Übereinstimmung:

$$\text{Kappa-Koeffizient } (\kappa) = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

$p_0$  = bezeichnet den beobachteten Anteil der konkordanten Urteile

$p_e$  = Anteil der konkordanten Urteile, die zufällig erwartet werden

Die zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen ( $p_e$ ) sind der Anteil der übereinstimmenden Beurteilungen, der zu erwarten ist, wenn die Beurteilungen der beiden Beobachter im statistischen Sinne unabhängig sind.

In dieser Arbeit wird durch den Kappa-Koeffizienten, die Güte der Übereinstimmung des vom Endosonographie-Untersucher ermittelten uT/N-Stadiums mit dem vom Pathologen erhobenen pT/N-Stadiums ermittelt. Der Kappa-Koeffizient kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Wobei der Wert eins dann angenommen werden kann, wenn alle Beurteilungen übereinstimmend waren. Bei negativen Werten liegen die Übereinstimmungen unter der Zufallserwartung. Kappa wird null, wenn die Anzahl der konkordanten Urteile der Zufallserwartung entspricht ( $p_e = p_0$ ).

Douglas G. Altman interpretiert den Kappa-Wert leicht abgeändert zur 1977 publizierten Einteilung von Landis und Koch (siehe Tabelle 8)<sup>113,114</sup>.

**Tabelle 8:** Interpretation des Kappa-Wertes unter Verwendung der modifizierten Einteilung nach Altman<sup>113</sup>:

Kappa-Wert ( $\kappa$ )	Übereinstimmungsgüte
< 0,20	schlechte Übereinstimmung („poor“)
0,21 – 0,40	etwas Übereinstimmung („slight“)
0,41 – 0,60	mittelmäßige Übereinstimmung („moderate“)
0,61 – 0,80	gute Übereinstimmung („good“)
0,81 – 1,00	sehr gute Übereinstimmung („very good“)

Der Nachteil dieses Kappa-Koeffizienten besteht darin, dass er keine Gewichtung beinhaltet. Das heißt, dass bei den diskordanten Urteilen das jeweilige Ausmaß der Diskordanz nicht berücksichtigt wird. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit für die uT-pT-Korrelation zusätzlich ein gewichteter Kappa-Koeffizient berechnet.

#### Der Gewichtete Kappa-Koeffizient nach Cohen (mit Cicchetti-Allison-Wichtung)

Wie bereits erwähnt berücksichtigt der gewichtete Kappa-Koeffizient bei diskordanten Urteilen neben der Diskordanz an sich, auch den Grad der vorliegenden Diskordanz<sup>115</sup>. Das Prinzip besteht darin, dass einer großen Diskrepanz zwischen den Beurteilungen ein höheres Gewicht und einer geringen Diskrepanz ein niedrigeres Gewicht beigemessen wird. Die Grundlage bilden hierbei die diskordanten Urteile. Wenn die diskordanten Urteile überwiegend niedrige Gewichte aufweisen und somit weniger gravierend sind, wirkt sich dies günstig auf den Wert aus, sodass dann der gewichtete Kappa-Koeffizient größer ausfällt als der ungewichtete Kappa-Koeffizient. Wenn die diskordanten Urteile jedoch überwiegend höhere Gewichte aufweisen und somit gravierender sind, wirkt sich dies negativ auf den Wert aus. In diesem Fall kann der gewichtete Kappa-Koeffizient niedrigere Werte annehmen als der ungewichtete Kappa-Koeffizient.



Um anerkannte standardisierte Diskrepanzgewichte zu verwenden, wurde nach Absprache mit unserem Statistik-Institut für den gewichteten Kappa-Wert die standardisierte Gewichtung nach Cicchetti und Allison (1971) verwendet<sup>116</sup>. Für den gewichteten Kappa-Koeffizienten ergaben sich demnach die folgenden Gewichtungsfaktoren:

- **0** für konkordante Urteile
- **1** für die größtmögliche Diskordanz 1 - 4
- **1/3** für die Diskordanzen 1 - 2, 2 - 3 und 3 - 4
- **2/3** für die Diskordanzen 1 - 3 und 2 - 4

Berücksichtigt werden muss hierbei die Tatsache, dass das Tumorstadium T0 und T1 zu einer uT0/1-Gruppe zusammengefasst wurde (siehe 2.4) und so retrospektiv für den Beurteiler nur vier verschiedene Beurteilungsmöglichkeiten bestanden. Dem gravierendsten Unterschied wird dabei üblicherweise das Gewicht 1 zugeordnet. Konkordante Urteile erhalten das Gewicht 0. Alle anderen Diskrepanzen erhalten Gewichte zwischen 0 und 1.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien konnten über einen Zeitraum von zehn Jahren (1.1.2006 – 31.12.2016) 175 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 108 (61,7%) Männern und 67 (38,3%) Frauen zusammen (Abb. 8). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Durchführung der rektalen Endsonographie im Durchschnitt 67,3 Jahre alt (Median: 68 Jahre, Standardabweichung: 12,4 Jahre). Zum Zeitpunkt der REUS war der jüngste Patient 35 Jahre und der älteste Patient 98 Jahre alt. Abbildung 9 veranschaulicht die geschlechterspezifische Altersverteilung und zeigt, dass etwa drei Viertel der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 50 und 80 Jahre alt waren.

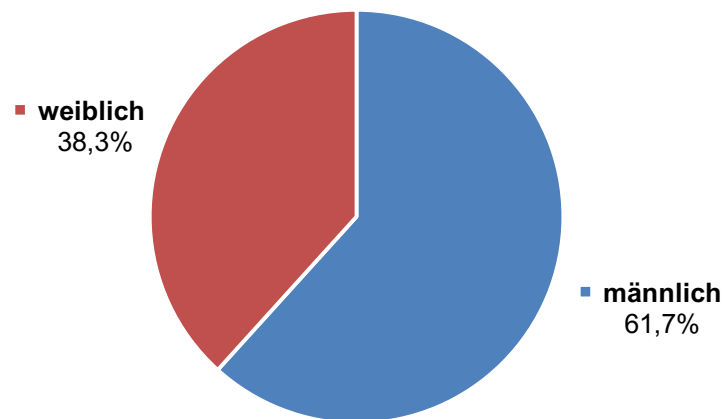


Abbildung 8: Prozentuale Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

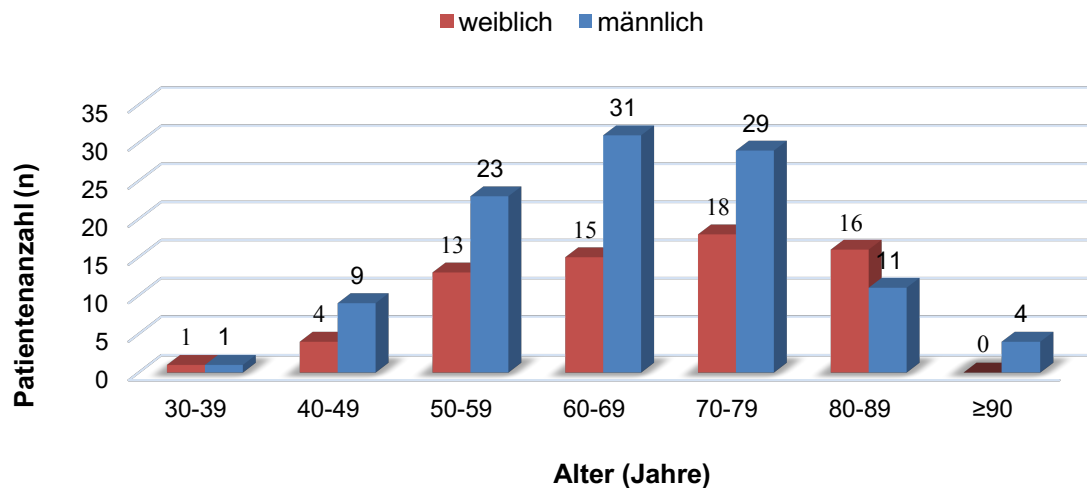


Abbildung 9: Die geschlechterspezifische Altersverteilung aufgeschlüsselt nach Altersgruppen

Abbildung 10 zeigt eine zeitliche Aufschlüsselung der 175 Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2016 eine rektale Endosonographie an der UMM erhalten haben. Der Gerätewechsel (siehe 2.5) am 12.9.2013 wurde durch einen Farbwechsel gekennzeichnet. Etwa drei Viertel (74,3%) der Untersuchungsergebnisse beziehen sich auf Untersuchungen, die mit dem Endosonographiegerät der Firma BK Medical durchgeführt wurden (2006 - 2013). Die restlichen 25,7% wurden mit dem Endosonographiegerät der Firma Hitachi durchgeführt (2013 - 2016).

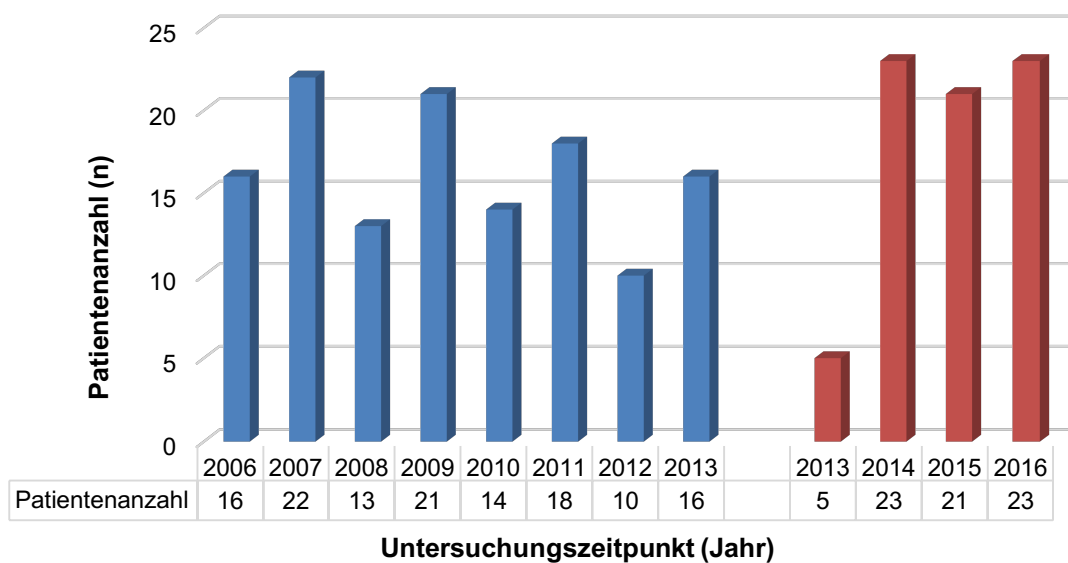


Abbildung 10: Zeitliche Verteilung der REUS-Untersuchungen (Farbwechsel = Gerätewechsel)

### 3.2 Zusammensetzung von endosonographischen und histopathologischen T-Stadien

In Abbildung 11 und 12 ist die Zusammensetzung der uT-Stadien dargestellt. Demnach wurde bei 91 (52,0%) Patienten der Tumor als uT0/1, bei 43 (24,6%) als uT2, bei 38 (21,7%) als uT3 und bei 3 (1,7%) als uT4 eingestuft.

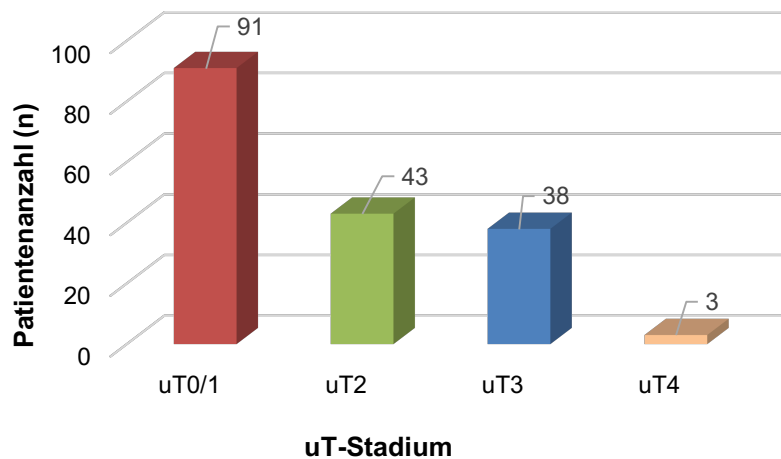


Abbildung 11: Verteilung der endosonographischen T-Stadien (n = 175)

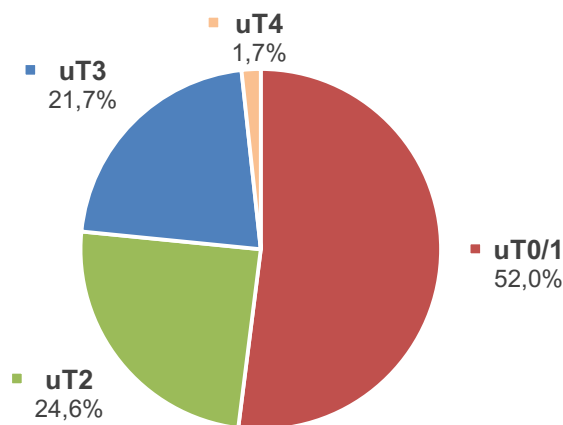


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der endosonographischen T-Stadien

In Abbildung 13 und 14 ist die Zusammensetzung der pT-Stadien dargestellt. Demnach wurde der Tumor bei 49 (28,0%) Patienten histopathologisch als pT0 und bei 43 (24,6%) Patienten als pT1 eingestuft. 35 (20%) der Tumoren konnten als pT2 und 43 (24,6%) der Tumoren als pT3 klassifiziert werden. Die 5 (2,9%) als pT4 eingestuft Tumoren machten den kleinsten Anteil aus. Insgesamt gehörten damit mehr als die Hälfte (52,7%) der Tumoren zur in dieser Studie besonders interessierenden pT0/1-Gruppe.

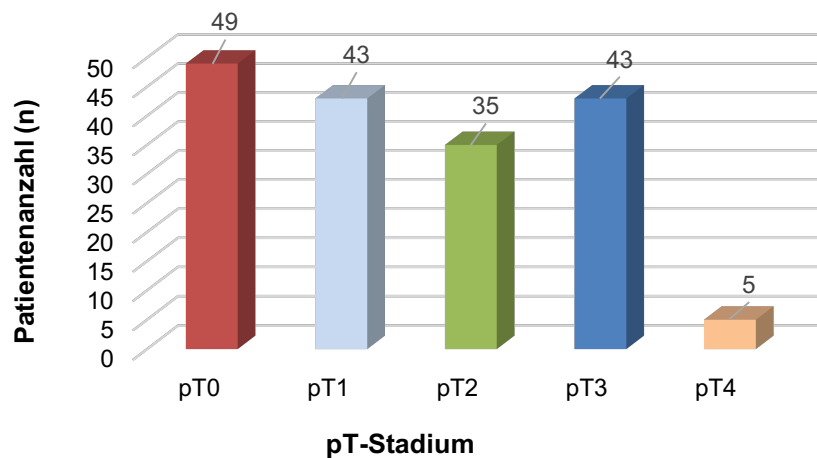


Abbildung 13: Verteilung der histopathologischen T-Stadien (n = 175)

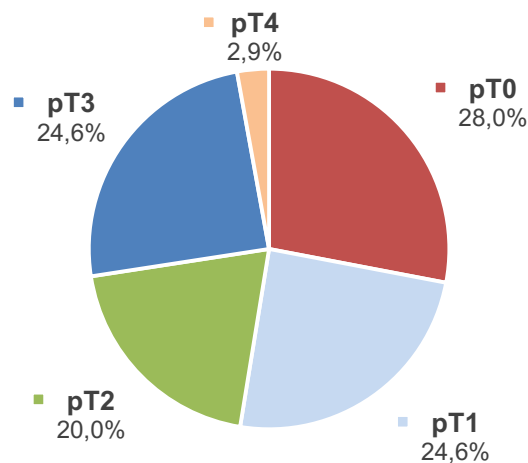


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der histopathologischen T-Stadien

### 3.3 Vergleich von endosonographischen und histopathologischen T-Stadium

Insgesamt konnte bei 175 Patienten ein präoperativer endosonographischer Befund einem postoperativen histopathologischen Befund gegenübergestellt werden. Tabelle 9 veranschaulicht die Korrelation zwischen uT- und pT-Stadium. Bei 123 von 175 Patienten, das entspricht einer Genauigkeit von 70,3% (95% KI; 0,64 – 0,77), konnten die Tumoren durch die REUS korrekt klassifiziert werden. Für die uT-pT-Korrelation ergibt sich dabei insgesamt ein Kappa-Koeffizient von 0,52 (95% KI; 0,42 - 0,62) (*nach Altmann: mittelmäßige Übereinstimmung*). Für den nach Cicchetti-und Allison gewichteten Kappa-Koeffizienten konnte ein Wert von 0,64 (95% KI; 0,56 - 0,73) (*nach Altmann: gute Übereinstimmung*) ermittelt werden. Die Zahlenangaben unterhalb der schattierten Markierung in Tabelle 9 geben die Befunde mit einem Overstaging, die Werte oberhalb der Markierung, die Befunde mit einem Understaging an. Die markierten Zellen selbst entsprechen einer Übereinstimmung von endosonographischem und histopathologischem Befund. Das stadienbezogene Over- bzw. Understaging wird in den Abbildungen 15 bis 18 noch einmal gesondert dargestellt. Wie in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt, wurden bei 22 (12,6%) Untersuchungen die Tumoren durch die Endosonographie höher klassifiziert als letztendlich bei der histopathologischen Begutachtung des Resektats ermittelt werden konnte („Overstaging“). Bei 30 (17,1%) Patienten wurden die Tumoren durch die Endosonographie präoperativ fälschlicherweise zu niedrig klassifiziert („Understaging“).

Von den 92 histopathologisch als pT0/T1 eingeteilten Tumoren wurden 77 durch die REUS richtig eingestuft. Für diese Gruppe ergibt sich eine Sensitivität von 83,7% (95% KI; 0,76 - 0,91) und eine Spezifität von 83,1% (95% KI; 0,75 - 0,91). Der Positive Prädiktive Wert (PPW) liegt bei 84,6% (95% KI; 0,77 - 0,92) und der Negative Prädiktive Wert (NPW) bei 82,1% (95% KI; 0,74 - 0,90). 15 Tumoren die histopathologisch als pT0/1-Karzinom klassifiziert werden konnten, wurden präoperativ fälschlicherweise als > uT0/T1 eingestuft. Dies entspricht einem klinischen Overstaging von 16,3%. Für die Beurteilung der T0/1-Tumoren ergibt sich für die rektale Endosonographie ein Kappa-Wert von 0,67 (*nach Altmann: gute Übereinstimmung*) (95% KI; 0,56 - 0,78) und eine Genauigkeit von 83,4% (95% KI; 0,78 - 0,89).

Von den 35 als pT2-Karzinom klassifizierten Tumoren wurden 19 endosonographisch als solche erkannt. Es ergibt sich für diese Gruppe eine Sensitivität von 54,3% (95% KI; 0,38 - 0,71) und eine Spezifität von 82,9% (95% KI; 0,77 - 0,89). Der PPW beträgt 44,2% (95% KI; 0,29 - 0,59) und der NPW 87,9% (95% KI; 0,82 - 0,93). Fünf Tumoren, die histopathologisch als T2-Karzinome klassifiziert werden konnten, wurden präoperativ fälschlicherweise als > uT2 eingestuft. Elf pT2-Tumoren wurden endosonographisch fälschlicherweise als < uT2 eingestuft. Dies entspricht einem klinischen Over- und Understaging von 14,3% bzw. 31,4%. Für die Beurteilung der T2-Tumoren ergibt sich für die rektale Endosonographie ein Kappa-Wert von 0,34 (*nach Altmann: etwas Übereinstimmung*) (95% KI; 0,18 - 0,50) und eine Genauigkeit von 77,1% (95% KI; 0,71 - 0,83).

Von den 43 histopathologisch als T3-Karzinom bestimmten Tumoren wurden 26 endosonographisch richtig erkannt. Das ergibt eine Sensitivität von 60,5% (95% KI; 0,46 - 0,75) und eine Spezifität von 90,9% (95% KI; 0,86 - 0,96). Der PPW beträgt 68,4% (95% KI; 0,54 - 0,83) und der NPW beträgt 87,6% (95% KI; 0,82 - 0,93). In zwei Fällen (4,7%) kam es zum Overstaging und in 15 Fällen (34,9%) zum Understaging. Für die Beurteilung der T3-Tumoren ergibt sich für die rektale Endosonographie ein Kappa-Wert von 0,53 (*nach Altmann: mittelmäßige Übereinstimmung*) (95% KI; 0,39 - 0,68) und eine Genauigkeit von 83,4% (95% KI; 0,78 - 0,89).

Für das Staging der 5 pT4-Karzinome ergibt sich für die REUS eine Sensitivität von 20% (95% KI; 0,00 - 0,55) und eine Spezifität von 98,8% (95% KI; 0,97 - 1,00). Für den PPW und den NPW ergeben sich Werte von 33,3% (95% KI; 0,00 - 0,87) bzw. 97,7% (95% KI; 0,95 - 0,99). Da sich vier der als uT3 eingestuften Tumoren histopathologisch als pT4-Karzinome herausstellten, ergibt sich ein Understaging von 80%. Für die Beurteilung der T4-Tumoren ergibt sich für die rektale Endosonographie ein Kappa-Wert von 0,23 (*nach Altmann: etwas Übereinstimmung*) (95% KI; - 0,17 - 0,63) und eine Genauigkeit von 96,6% (95% KI; 0,94 - 0,98).

**Tabelle 9:** Gegenüberstellung und statistische Auswertung des endosonographischen uT- und histopathologischen pT-Stagings

	pT0/1	pT2	pT3	pT4	Gesamt:	Gesamt (%):
<b>uT0/1</b>	<b>77</b>	11	3	0	91	52,0%
<b>uT2</b>	12	<b>19</b>	12	0	43	24,6%
<b>uT3</b>	3	5	<b>26</b>	4	38	21,7%
<b>uT4</b>	0	0	2	<b>1</b>	3	1,7%
<b>Gesamt:</b>	92	35	43	5	175	
<b>Gesamt (%):</b>	52,6%	20,0%	24,6%	2,9%		100%
<b>Sensitivität (%)</b>	83,7%	54,3%	60,5%	20,0%		
<b>Spezifität (%)</b>	83,1%	82,9%	90,9%	98,8%		
<b>PPW (%)</b>	84,6%	44,2%	68,4%	33,3%		
<b>NPW (%)</b>	82,1%	87,9%	87,6%	97,7%		
<b>Genauigkeit (%)</b>	83,4%*	77,1%*	83,4%*	96,6%*		<b>70,3%**</b>
<b>Kappa-Koeffizient</b>	0,67	0,34	0,53	0,23		<b>0,52</b>
<b>Gewichteter Kappa-Koeffizient</b>						<b>0,64</b>

\* Genauigkeit = (Richtig Positive + Richtig Negative) / Gesamtanzahl

\*\* Genauigkeit = Richtig Positive/Gesamtanzahl

Anmerkung: Die Berechnung der einzelnen Parameter erfolgte nach den in 2.6 angegebenen standardisierten Formeln



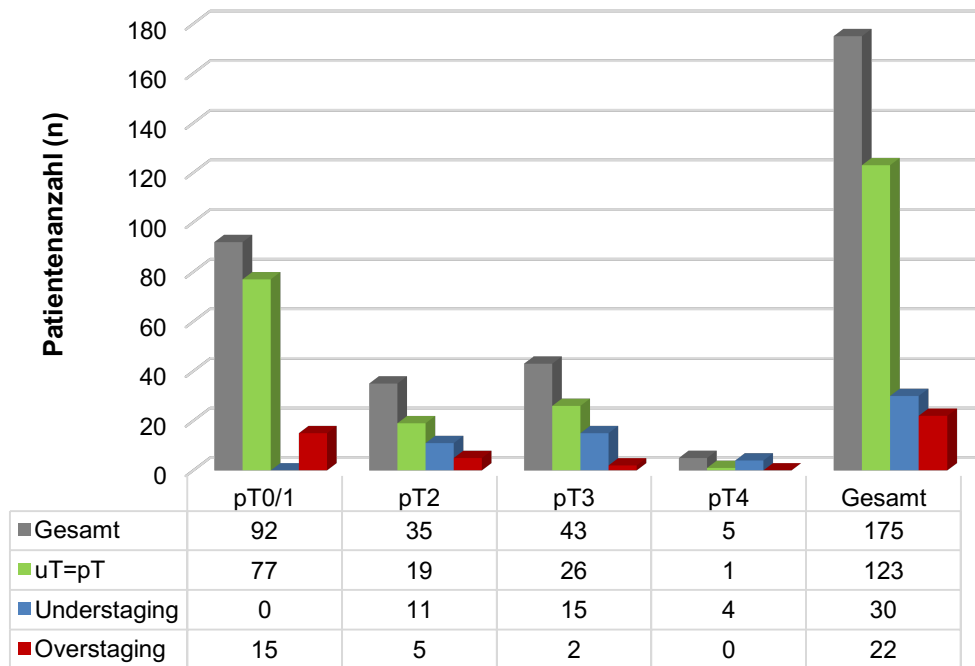


Abbildung 15: pT-stadienbezogene Darstellung des korrekten Stagings und des Over- und Understagings

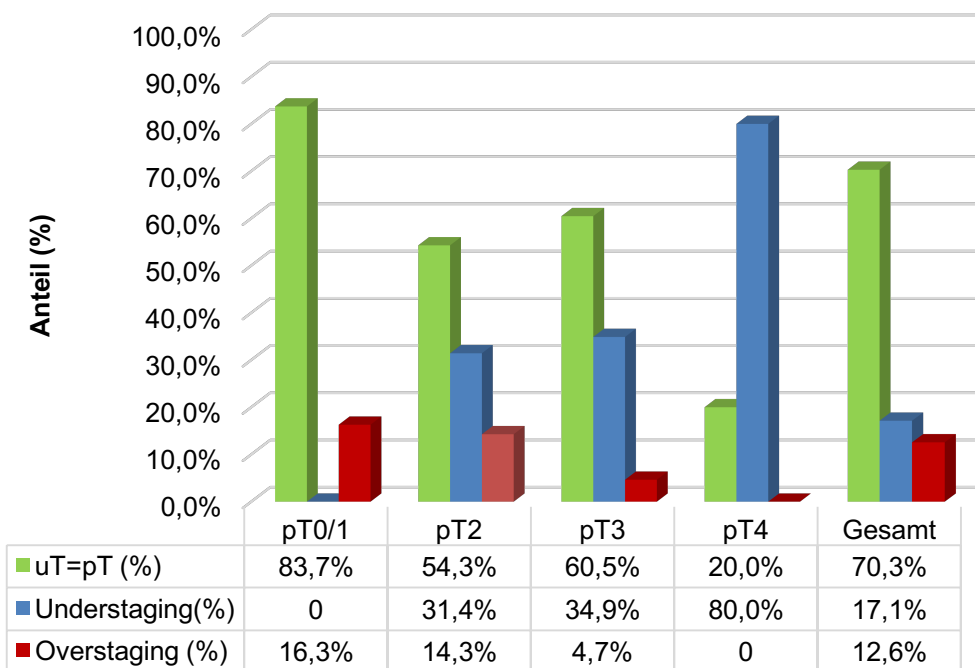


Abbildung 16: pT-stadienbezogene prozentuale Darstellung des korrekten Stagings und des Over- und Understagings

Abbildung 17 und 18 zeigen eine Aufschlüsselung von Over- bzw. Understaging, bezogen auf den Anteil vom jeweiligen T-Stadium. Von den 22 Untersuchungen, bei denen die Tumoren präoperativ mittels REUS höher als das postoperative histopathologische Tumorstadium klassifizierten worden waren, konnten 68,2% dem pT0/1-Stadium, 22,7% dem pT2-Stadium und 9,1% dem pT3-Stadium zugeordnet werden. Von den insgesamt 30 Tumoren, die ein Understaging aufwiesen, gehörten 50% zu den pT3-, 37,7% zu den pT2- und 13,3% zu den pT4-Tumoren.

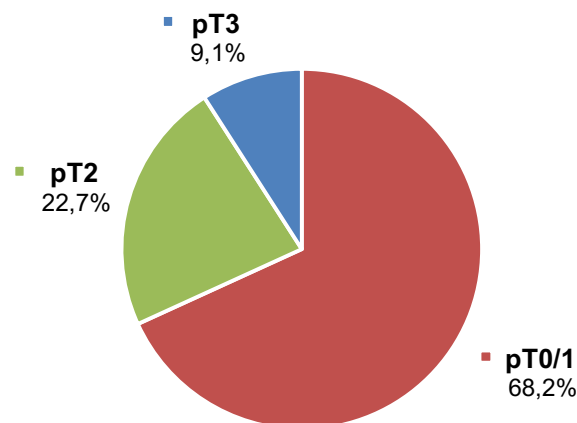


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung des stadienübergreifenden Overstaging (n = 22)

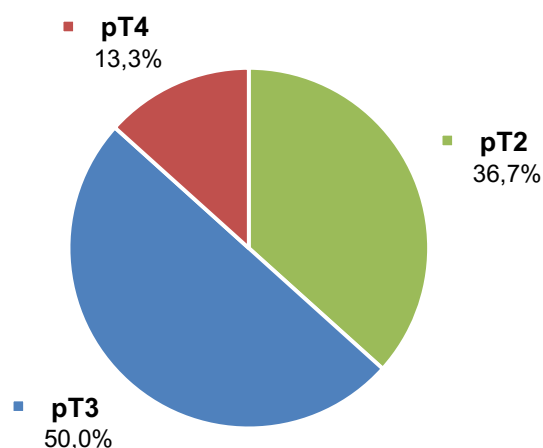


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung des stadienübergreifenden Understaging (n = 30)

### 3.4 Zusammensetzung der endosonographischen und histopathologischen N-Stadien

In Abbildung 19 und 20 ist die Verteilung der endosonographischen N-Stadien dargestellt. Demnach wurde bei 139 (79,4%) Patienten endosonographisch kein Lymphknotenbefall festgestellt. Bei 36 (20,6%) Patienten konnte endosonographisch ein uN1-Stadium ermittelt werden.

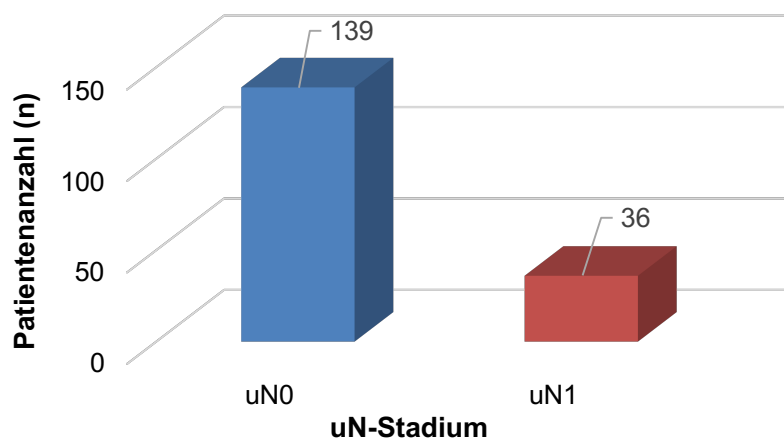


Abbildung 19: Verteilung der endosonographischen N-Stadien (n = 175)

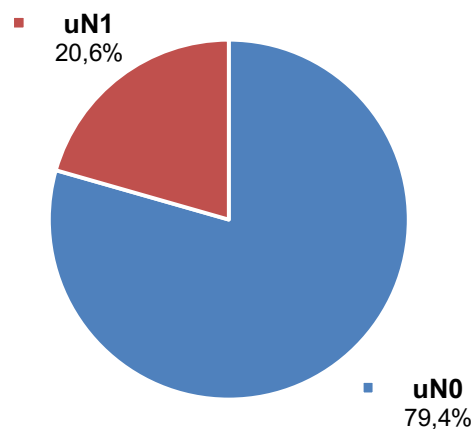


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der endosonographischen N-Stadien (n = 175)

In Abbildung 21 und 22 ist die Verteilung der histopathologischen N-Stadien dargestellt. Insgesamt konnte bei 88 (50,3%) von 175 Patienten histopathologisch ein pN-Stadium ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um Patienten, die im Rahmen der radikalen chirurgischen Therapie eine Lymphknotendisektion erhalten haben. Wie dargestellt konnten postoperativ bei 64 (72,7%) von 88 Patienten keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei 24 Patienten (27,3%) konnten in der postoperativen Histopathologie Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

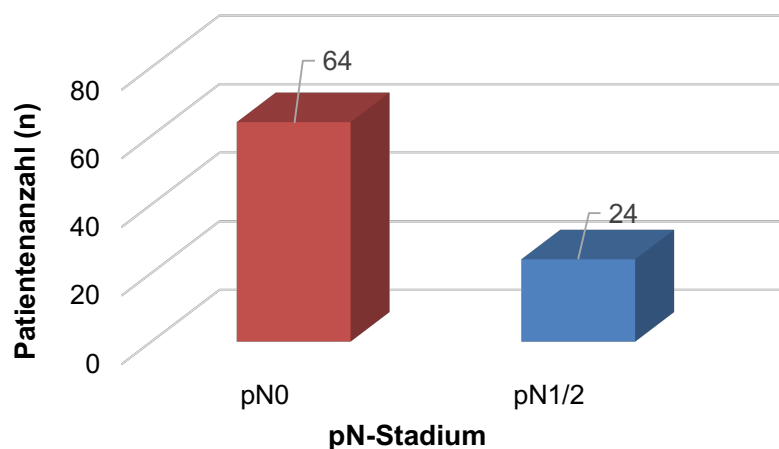


Abbildung 21: Verteilung der histopathologischen N-Stadien (n = 88)

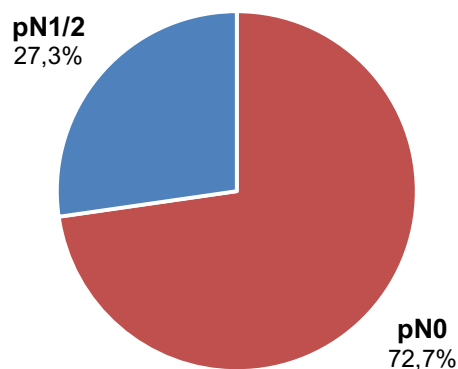


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der histopathologischen N-Stadien (n = 88)

### 3.5 Vergleich von endosonographischem und histopathologischem N-Stadium

Tabelle 10 zeigt den Vergleich der präoperativ endosonographisch bestimmten N-Kategorie (uN) mit der postoperativ bestimmten histopathologischen N-Kategorie. Bei 88 (50,3%) Patienten konnte dem präoperativen endosonographischen Befund ein postoperativer histopathologischer Befund gegenübergestellt werden. Bei 87 (49,7%) der 175 Patienten konnte aufgrund eines lokalen endoskopischen Vorgehens (ohne ausreichende Lymphknotendissektion) kein pN-Stadium erhoben werden. Ein korrektes Staging des Lymphknotenstatus erfolgte in 62,5% der Fälle. Demnach stimmte bei 55 von 88 Patienten das uN-Stadium mit dem pN-Stadium überein. Bei 31 (35,2%) von 88 Patienten wurde der Tumor endosonographisch als N1 eingestuft, wobei nur bei elf (35,5%) Patienten histopathologisch ein Lymphknotenbefall bestätigt werden konnte. Bei 20 (64,5%) der uN1 gestagten Patienten ergab sich histopathologisch ein pN0-Befund. Bei 57 (64,8%) der 88 Patienten wurde in der präoperativen Endosonographie ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen. Bei 13 (22,8%) dieser Patienten konnte jedoch postoperativ ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Demnach wurde bei 44 (77,2%) der endosonographisch N0-gestagten Patienten, ein N0-Stadium postoperativ vom Pathologen bestätigt. Insgesamt ergab sich für die REUS im Lymphknotenstaging eine Sensitivität von 45,8% und eine Spezifität von 68,8%. Der Positive Prädiktive Wert lag bei 35,5% und der Negative Prädiktive Wert bei 77,2%. Für die Genauigkeit der rektalen Endosonographie im N-Staging konnte insgesamt ein Wert von 62,5% ermittelt werden. Für die Korrelation der uN- und pN-Werte wurde ein Kappa-Koeffizient von 0,13 (95% KI, – 0,08 - 0,34) (*nach Altman: schlechte Übereinstimmung*) berechnet.

**Tabelle 10:** Gegenüberstellung und Statistische Auswertung des endosonographischen uN- und histopathologischen pN-Stagings

	pN0	pN1/2	Gesamt:	Gesamt (%):
uN0	44	13		
uN1	20	11	31	35,2%
<b>Gesamt:</b>	64	24	88	
<b>Gesamt (%):</b>	72,7%	27,3%		100,0%
<b>Sensitivität (%)</b>	45,8%			
<b>Spezifität (%)</b>	68,8%			
<b>PPW (%)</b>	35,5%			
<b>NPW (%)</b>	77,2%			
<b>Genauigkeit (%)</b>				<b>62,5% *</b>
<b>Kappa-Koeffizient (<math>\kappa</math>)</b>				<b>0,13</b>

\* Genauigkeit = Richtig Positive/Gesamtanzahl

Anmerkung: Die Berechnung der einzelnen Parameter erfolgte nach den in 2.6 angegebenen standardisierten Formeln

### 3.6 Statistische Auswertung der durchgeführten Resektionsverfahren

Unter Berücksichtigung des präoperativen Stagings erfolgte bei jedem der 175 Patienten eine Zuteilung zu einem bestimmten Resektionsverfahren. Wie in Abbildung 23 und 24 dargestellt, wurden dabei 87 Patienten (49,7%) einem lokalen endoskopischen Verfahren und 88 Patienten (50,3%) einem radikaleren Resektionsverfahren (AR/TAR/Andere) zugewiesen. Bei den lokalen Verfahren wurden 61 (70,1%) Patienten mittels EMR oder ESD und 26 Patienten (29,9%) mittels TEO behandelt. Bezogen auf die Gesamtheit ergab sich somit für EMR/ESD und TEO ein Anteil von 34,9% bzw. 14,9%.

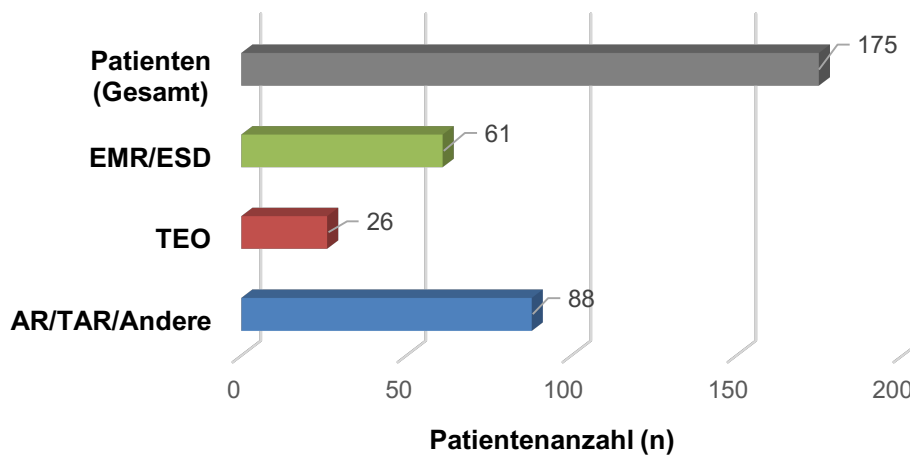


Abbildung 23: Häufigkeit der primär durchgeführten Resektionsverfahren (unabhängig vom uT-Stadium)

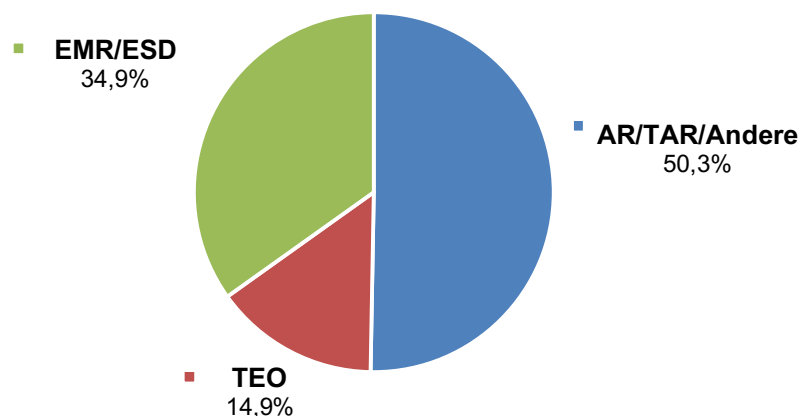


Abbildung 24: Anteil der einzelnen Verfahren (n = 175) (unabhängig vom uT-Stadium)

Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Resektionsverfahren für alle Patienten, die mittels rektaler Endosonographie als uT0/1 eingestuft wurden (n = 91). Demnach wurde bei 87,9% (n = 80) der Patienten nach einem uT0/1-Staging ein endoskopisches Verfahren mittels EMR (61,5%) oder TEO (26,4%) durchgeführt. Bei 12,1% (n = 11) der Patienten wurde trotz eines uT0/1-Stagings, nach Zusammenschau der kompletten präoperativen Diagnostik, primär ein radikales chirurgisches Verfahren durchgeführt. Postoperativ wurde bei sieben der elf Patienten ein Tumorstadium  $\geq$  T2 gefunden. Bei den restlichen vier Patienten bestätigte sich postoperativ ein Tumorstadium  $<$  T2. Von diesen vier Patienten wurde bei einem Patienten eine Proktokolektomie bei einem postoperativ bestätigten Sigmakarzinom und T1-Karzinom mit Lymph- und Gefäßinvasion durchgeführt. Bei einem Patienten wurde das primäre radikale Vorgehen trotz uT0/1-Staging aufgrund eines Tumorresiduums, bei einem auswärtig teilresezierten T1-Karzinom, durchgeführt. Beim dritten Patienten erfolgte eine primäre TAR aufgrund einer fälschlichen, MR-morphologischen T2-Einstufung. Bei dem fehlenden vierten Patienten wurde eine primäre TAR aufgrund eines sehr tiefsitzenden Rektumtumors durchgeführt, bei dem eine Muscularis propria Infiltration präoperativ MR-morphologisch nicht sicher auszuschließen war.

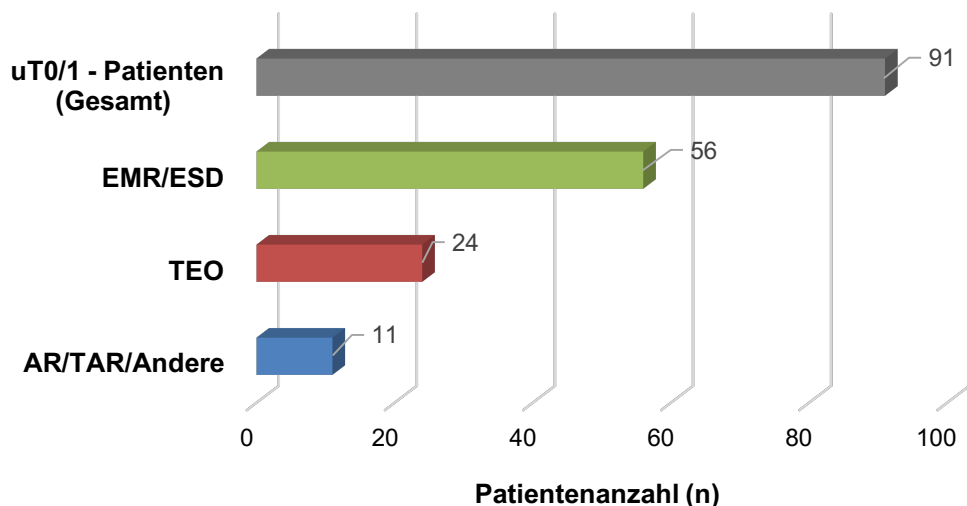


Abbildung 25: Häufigkeit der primär durchgeführten Resektionsverfahren bei den mittels REUS uT0/1 gestagten Patienten (n = 92)



Von den 14 Tumoren der Patienten, die durch die REUS fälschlich zu niedrig als uT0/1 beurteilt wurden (Understaging), konnten 79% (n = 11) histopathologisch als T2- und 21% (n = 3) als T3-Tumor klassifiziert werden. Trotz falscher Einstufung der REUS in ein potenziell endoskopisch resezierbares Tumorstadium (T0/1), wurde nach Zusammenschau der kompletten Diagnostik 50% (n = 7) dieser Patienten primär durch ein radikales chirurgisches Verfahren mit TME behandelt. Von den 7 primär endoskopisch behandelten Patienten (5x TEO, 2x EMR) erfolgte bei sechs Patienten nach histopathologischen Befund ein step-up. Bei einem Patienten konnte aufgrund eines geminderten Allgemeinzustands bei kardiologischer Problematik, trotz onkologischer Notwendigkeit, kein step-up erfolgen.

15 Patienten, deren Tumoren postoperativ als pT0/1 klassifiziert wurden, waren präoperativ durch die REUS fälschlich als > uT0/1 beurteilt worden (Overstaging). Dabei wurden 79% (n = 12) fälschlich als uT2- und 21% (n = 3) fälschlich als uT3-Tumor eingestuft. Trotz dieser Einstufung in ein Tumorstadium  $\geq$  uT2 wurden nach Zusammenschau der kompletten Stagingbefunde 33,3% (n = 5) dieser Tumoren primär durch ein lokales endoskopisches Verfahren (4x EMR, 1x TEO) reseziert. Bei 66,7% (n = 10) der Patienten wurde ein radikaleres chirurgisches Verfahren in Form einer TAR (n = 5), AR (n = 4) und Proktokolektomie (n = 1) durchgeführt. Drei dieser Patienten wiesen eine Lymphgefäßinvasion auf. Bei sechs Patienten lag ein T1-Karzinom vor, wobei zwei davon ein sm3-Stadium zeigten. In einem Fall lag postoperativ nur ein Adenom vor. Somit wurden von 15 Patienten, die ein endosonographisches Overstaging bei einem pT0/1-Tumor aufwiesen, 33,3% (n = 5) rein, aus onkologischer Sicht betrachtet, potenziell mit einem zu radikalen Verfahren therapiert. Von der Gesamtheit aller Patienten mit pT0/1-Tumoren (n = 92) machen diese fünf Patienten einen Anteil von 5,4% aus.

### 3.7 Nachresektion nach EMR/ESD

Von den 61 Patienten, die eine lokale Abtragung in Form einer EMR/ESD erhalten haben, benötigten ein Teil der Patienten eine oder mehrere Nachresektionen und/oder ein step-up zur Herstellung einer R0-Situation. Die „Nachresektion eines Residuums“ wurde in dieser Studie genau definiert (siehe 2.5) und beinhaltete nur Re-EMR Verfahren, die im Zeitraum von  $\leq 5$  Monaten nach erster EMR/ESD erfolgten und nicht die Kriterien eines step-ups erfüllten. Wie in Abbildung 26 dargestellt, war bei 28 (46%) der 61 Patienten keine Nachresektion oder step-up nötig, sodass hier direkt eine Nachsorge begonnen werden konnte. Bei 23 (31,1%) Patienten erfolgte nach EMR/ESD ein step-up (siehe 3.8), wobei davon vier Patienten erst nach einer oder mehrerer Nachresektionen den step-up erhielten. Insgesamt wurde bei zehn (16,4%) der 61 Patienten nach EMR/ESD eine Nachresektion zur Herstellung einer R0-Situation durchgeführt. Bei sechs (60%) dieser Patienten war nach lokaler Nachresektion kein radikaleres Verfahren (step-up) notwendig. Wie oben bereits erwähnt wurde demnach bei vier (40%) Patienten nach der Nachresektion ein step-up benötigt. Drei dieser Patienten konnten mittels TEO, also ebenfalls mit einem lokalen endoskopischen Verfahren R0-reseziert werden. Ein Patient, bei dem nach der Nachresektion ein step-up durchgeführt wurde, muss gesondert betrachtet werden. Hier wurde nach Durchführung der EMR und Re-EMR, etwa sechs Jahre später ein Rezidiv entdeckt und bei erneuter Durchführung einer EMR und Re-EMR dann aufgrund eines nicht vollständig abtragbaren Rezidivtumors eine TAR durchgeführt.

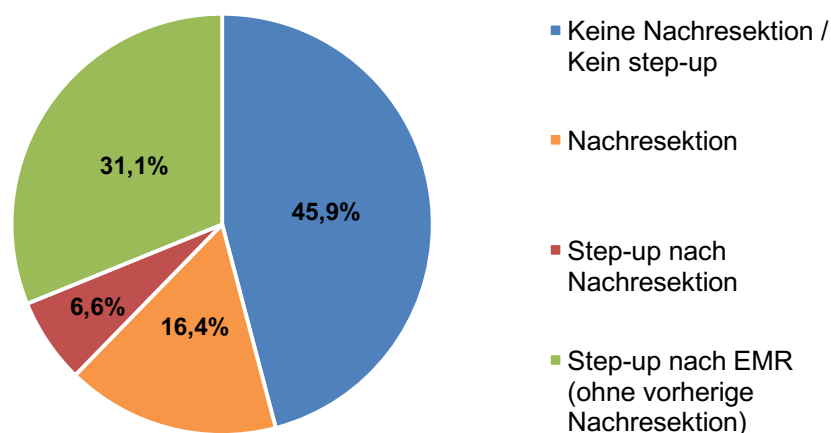


Abbildung 26: Verlauf nach EMR/ESD angegeben in %, bezogen auf alle Patienten die eine EMR/ESD erhalten haben

War eine Nachresektion nötig, so wurden im Durchschnitt 2 Nachresektionen pro Patient durchgeführt (Abb. 27)

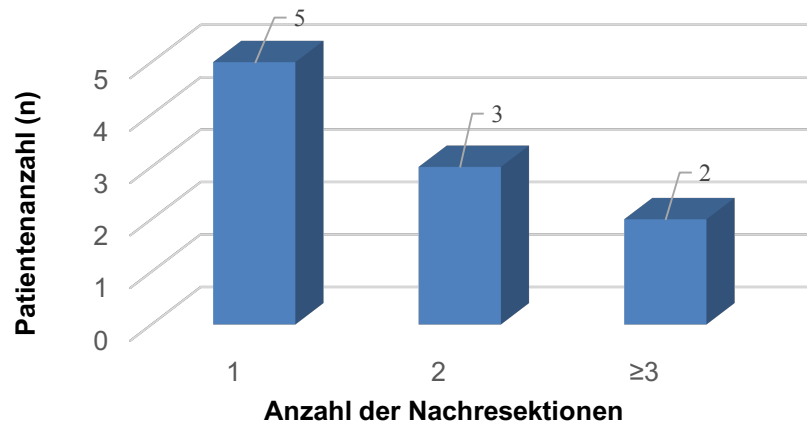


Abbildung 27: Häufigkeit der Durchführung einer Nachresektion

Im Mittel vergingen vom Zeitpunkt der ersten lokalen Abtragung mittels EMR/ESD bis zur ersten Nachresektion 10 Wochen (Median: 12 Wochen). In Abbildung 28 ist die Dauer von primärer EMR/ESD bis zur ersten Nachresektion dargestellt. Die Dauer variierte hierbei zwischen einem Tag und 18 Wochen. Da bei mehreren Patienten eine Nachresektion nicht ausreichend war, ist auch die Dauer von der ersten EMR/ESD bis zur letzten Nachresektion zu erwähnen. Diese betrug im Mittel 20,4 Wochen (Median: 12,9 Wochen). Für die Patienten, die nach der Nachresektion einen step-up erhielten, betrug die Zeit von der letzten Nachresektion bis zur Durchführung des step-ups im Mittel 10 Wochen (Median: 9 Wochen).

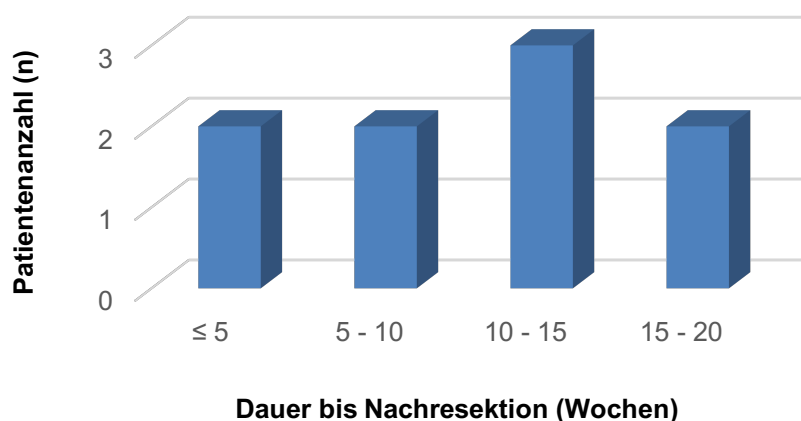


Abbildung 28: Dauer vom Zeitpunkt der EMR/ESD bis zur ersten Nachresektion

### 3.8 Der step-up approach

Die Abbildung 29 zeigt eine Gesamtübersicht des step-up approachs. 87 Patienten unseres Studienkollektivs erhielten eine primäre lokale endoskopische Abtragung und konnten somit im Rahmen des step-up approachs behandelt werden. Demnach wurden 88 Patienten mit einem primären radikalen Verfahren therapiert und entgingen somit der Möglichkeit eines step-ups. Bei 29 (33,3%) der 87 Patienten wurde im Verlauf ein step-up durchgeführt (in Abbildung 29 farblich markiert). Demnach war bei 58 (66,7%) Patienten nach lokaler endoskopischer Abtragung kein step-up in Form eines radikaleren Resektionsverfahrens nötig (siehe Abb. 30). Von den 29 Patienten mit Anwendung eines step-ups haben 23 (79,3%) Patienten eine EMR/ESD und 6 (20,7%) Patienten eine TEO als primäres Resektionsverfahren erhalten. Wie bereits in 3.7 erwähnt, wurde bei vier der Patienten aus der EMR/ESD-Gruppe ( $n = 61$ ) vor Durchführung des step-ups eine Nachresektion durchgeführt (Abb. 29).

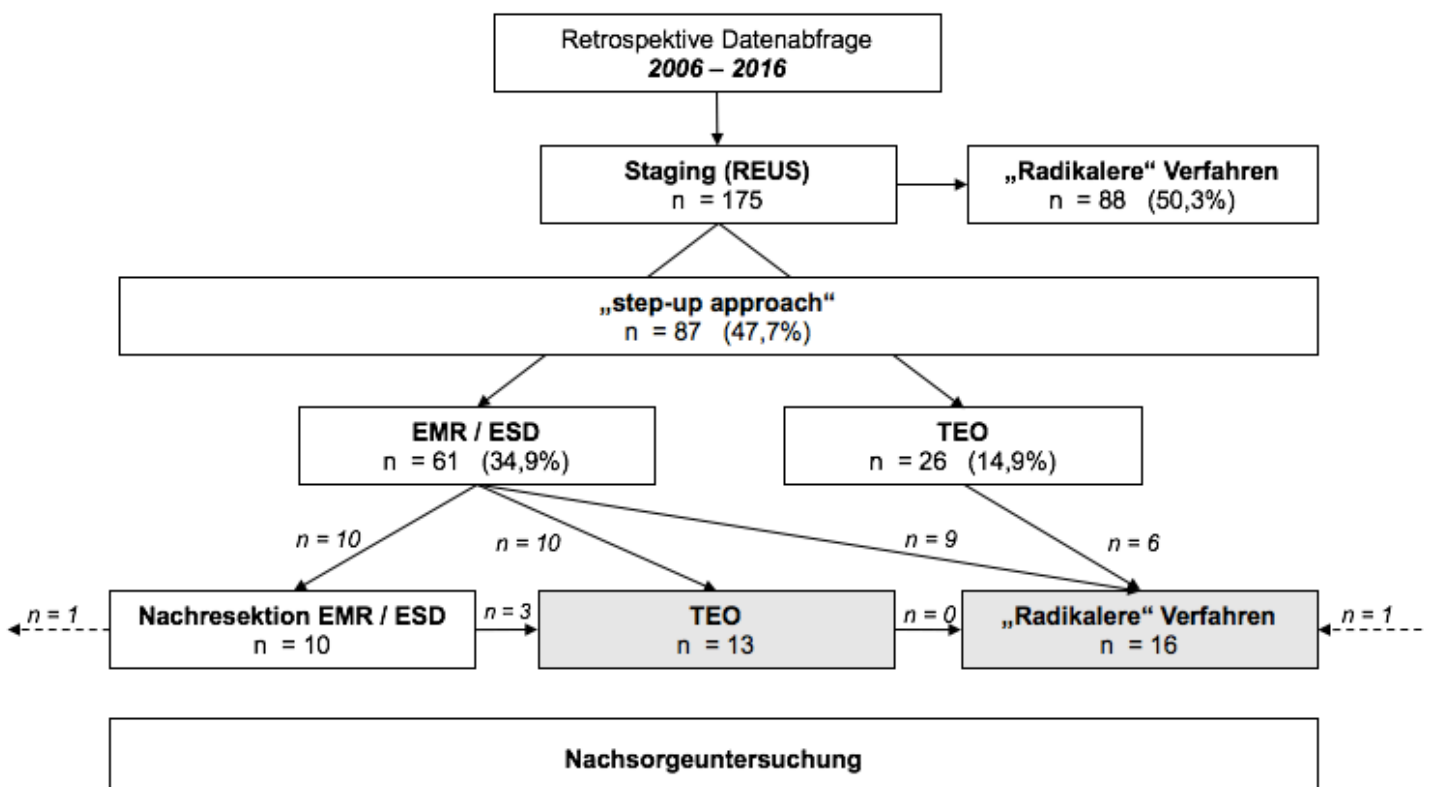


Abbildung 29: Gesamtübersicht step-up approach (der „step-up“ wurde farblich markiert)

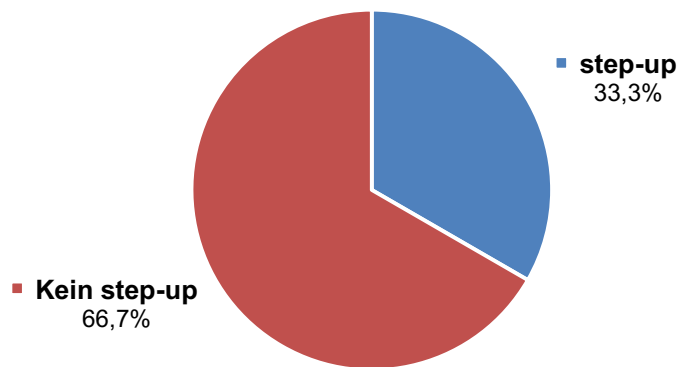


Abbildung 30: Häufigkeit der Anwendung eines step-ups (n = 87)

Wie in Abbildung 31 dargestellt, erfolgte der step-up bei 13 der 29 (44,8%) Patienten durch eine TEO und bei 16 (55,2%) Patienten durch ein radikales chirurgisches Verfahren. Von den 16 Patienten, die im Rahmen des step-up approachs eine AR, TAR oder ein anderes radikales chirurgisches Verfahren erhalten haben, wurden 62,5% (n = 10) im Vorfeld mittels EMR und 37,5% (n = 6) mittels TEO behandelt (Abb. 32).

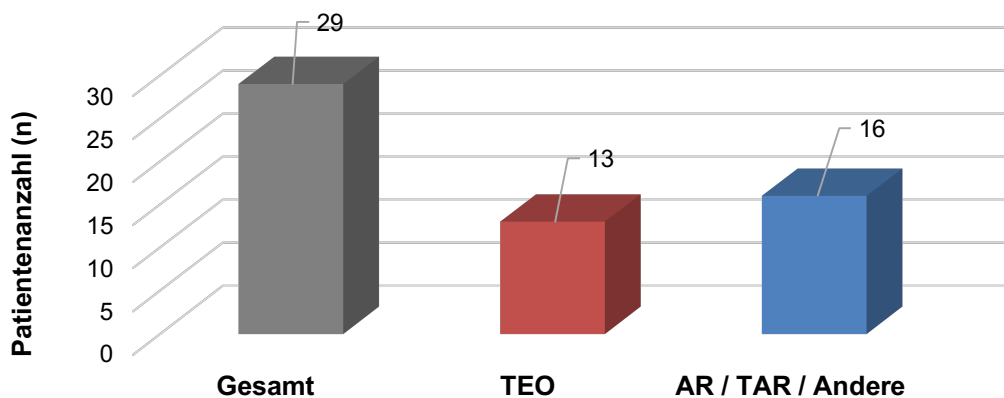
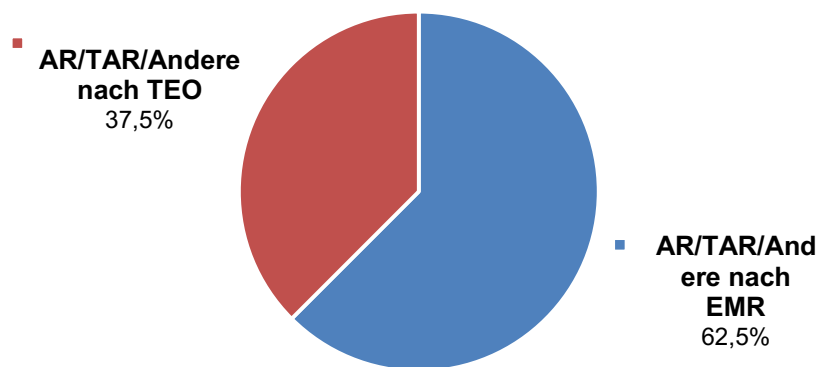


Abbildung 31: Häufigkeit der im step-up verwendeten Resektionsverfahren



**Abbildung 32: Anteil der Resektionsverfahren, die vor einem sekundären radikalen chirurgischen Verfahren (AR, TAR und andere) durchgeführt wurden (n = 16)**

Um auf Punkt vier der Fragestellung (Was waren die Gründe für die Durchführung eines step-ups?) eingehen zu können, wurden in Tabelle 11 bis 13 die vor dem step-up vorliegende Tumorklassifikation bzw. Histopathologie erfasst. In den meisten Fällen konnte die Indikation zum step-up durch den histopathologischen Befund nachvollzogen werden. Dennoch kann auch im Rahmen des step-up approachs nach individuellem Konzept vorgegangen werden, wodurch retrospektiv nicht alle Faktoren erfasst werden konnten, die zur Entscheidung der Durchführung eines step-ups beigetragen haben.

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, hatte die Indikation zur Durchführung einer TEO (n = 13) als step-up nach EMR unterschiedliche Ursachen. In mehreren Fällen lag nach der EMR ein Tumorresiduum vor. Bei 3 von 14 Patienten wurde nach der EMR eine R1-Situation bei Low-risk-T1-Karzinom vorgefunden. Bei drei Patienten lag trotz Nachresektionen weiterhin ein Tumorresiduum (Adenom mit HIEN) vor. In jedem dieser Fälle konnte durch die TEO eine R0-Situation geschaffen werden. Bei drei Patienten lag vor Durchführung der TEO, ein histopathologisch bestätigtes Adenom mit HIEN und fokalen Übergang in ein T1-Karzinom vor. Zwei Patienten erhielten die TEO bei einem Adenomrezidiv mit HIEN. Bei 2 weiteren Patienten wurde in der EMR ein tubulovillöses Adenom festgestellt.

**Tabelle 11:** Histopathologische Tumorstadien der Patienten, die nach Durchführung einer EMR eine TEO erhalten haben

Patienten mit step-up: <b>EMR/ESD » TEO</b> (n = 13)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x Adenomrezidiv mit HIEN</li> <li>• 3 x Adenomresiduum mit HIEN nach Nachresektion mit EMR</li> <li>• 2 x R0-Resektion nicht möglich: Tubulovillöses Adenom mit HIEN</li> <li>• 3 x Tubulovillöses Adenom mit HIEN und fokalem Übergang in ein Karzinom</li> <li>• 3 x T1-Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1 sm3 G1</li> <li>○ T1 sm1 R1</li> <li>○ T1 G2 R1</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 12 zeigt den histopathologischen Befund nach EMR, der vor Indikation zu einer sekundären radikalen chirurgischen Operation vorlag (n = 10). Von den neun Patienten konnten bei sieben Patienten im Resektat der EMR eine R1- oder RX-Situation bei einem T1-Karzinom nachgewiesen werden. Ein Patient erhielt das sekundäre radikale Verfahren nach individuellen Konzept bei einem T1-G2-Karzinom. Ein weiterer Patient erhielt eine TAR, nachdem neben einem Adenom auch ein T3-Karzinom nach EMR festgestellt werden konnte. Bei dem noch fehlenden Patienten erfolgte eine TAR nach einem Adenomrezidiv bei zuvor durchgeführter EMR und Re-EMR.

**Tabelle 12:** Histopathologische Tumorstadien der Patienten, die nach Durchführung einer EMR ein radikales chirurgisches Verfahren erhalten haben

Patienten mit step-up: <b>EMR/ESD » TAR/AR/Andere</b> (n = 10)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 x R1 nach Nachresektion eines Adenomrezidivs mit HIEN</li> <li>• 8 x T1-Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1 sm1 G2</li> <li>○ T1 sm2 G2 R1</li> <li>○ T1 G2 V1 R1</li> <li>○ 3 x T1 sm3 G3 R1</li> <li>○ T1 sm1 G2 RX</li> <li>○ T1 sm3 G2 RX</li> </ul> </li> <li>• 1 x T3-Karzinom als zweite Läsion neben Adenom</li> </ul>

**Tabelle 13:** Histopathologische Tumorstadien der Patienten, die nach Durchführung einer TEO eine TAR, AR oder ein anderes chirurgisches Verfahren erhalten haben

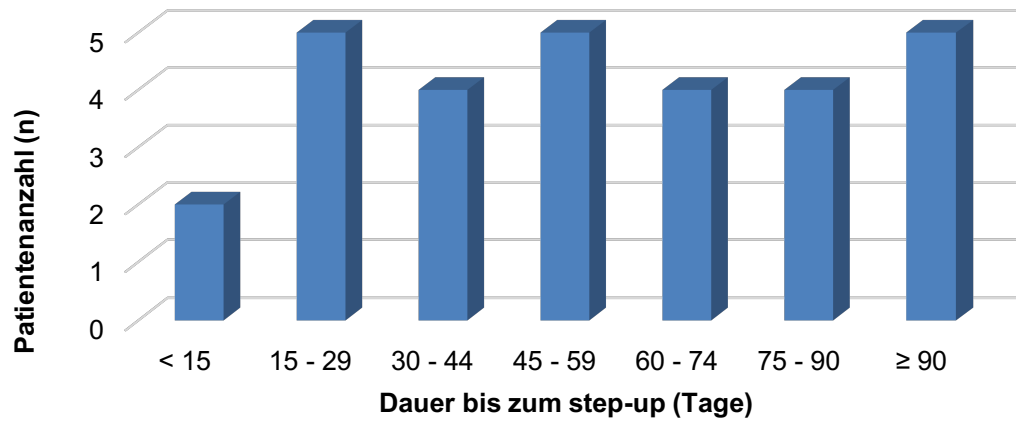
Patienten mit step-up: <b>TEO » TAR/AR/Andere</b> (n = 6)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 x T1-Karzinom:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1 sm3 G3 L1 V1</li> <li>○ T1 sm2 G2 L1</li> <li>○ T1 sm3 G2</li> </ul> </li> <li>• 1 x T2 R1</li> <li>• 1 x T2 G2 N1 R1</li> <li>• 1 x T3-Karzinom + Tubulovillöses Adenom</li> </ul>

Tabelle 13 zeigt die Tumorklassifikation bzw. den histopathologischen Befund, der nach einer TEO und vor der Indikation zu einer sekundären radikalen chirurgischen Operation (n = 6) vorlag. Bei drei Patienten lag nach TEO eine High-risk-T1-Situation vor. Bei zwei weiteren Patienten führte ein T2-R1-Karzinom-Befund zum step-up. Ein Patient erhielt nach TEO eine Proktokolektomie. Bei diesem, an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, stellte sich nach TEO zusätzlich zu einem tubulovillösen Adenom ein T3-Karzinom-Befund heraus.

Insgesamt waren die Hauptgründe für die Durchführung eines step-ups Tumoren, die aus onkologischer Sicht und/oder für die Herstellung einer R0-Situation ein radikaleres Vorgehen benötigten. Nur 3 der insgesamt 29 Patienten erhielten den step-up aufgrund eines Tumorrezidivs.

In Abbildung 30 sind die jeweiligen Zeitintervalle vom primären Resektionsverfahren bis zum step-up dargestellt. Vom Zeitpunkt des primären lokalen Verfahrens bis zum step-up vergingen im Durchschnitt 100 Tage (Median: 48). Die Werte variierten hier zwischen 10 Tagen und 737 Tagen. Bei zwei der Patienten erfolgte der step-up erst nach 575 bzw. 737 Tagen. Hier handelte es sich um zwei der drei Patienten, die aufgrund eines Tumorrezidivs ein step-up erhalten haben. Unter Vernachlässigung der drei Patienten mit step-up nach einem Tumorrezidiv, beträgt der Mittelwert 57 Tage (Median: 47). Betrachtet man nur den Schritt von einer lokalen Exzision (EMR, ESD, TEO) bis zu einem radikalen chirurgischen Verfahren, so ergibt sich ein zeitlicher Abstand von durchschnittlich 54 Tagen (Median: 34 Tage) mit variierenden Werten zwischen 10 Tagen und 237 Tagen.

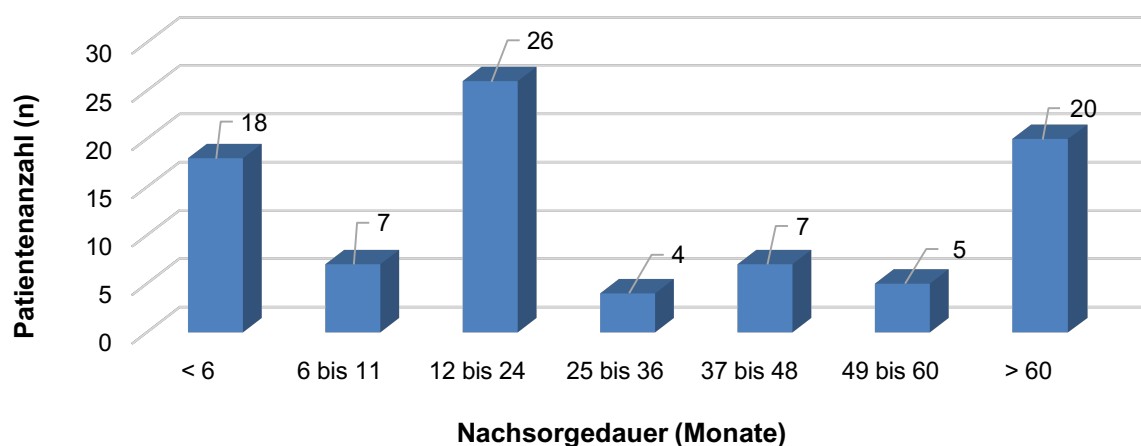




**Abbildung 30: Dauer von primärer Operation bis zum step-up approach aufgeschlüsselt in Anzahl der Patienten pro Zeitintervall (n = 29)**

### 3.9 Nachsorge und Rezidive

Wie oben bereits dargestellt haben von 175 Patienten 88 Patienten eine primäre radikale Operation erhalten, sodass 87 (49,7%) Patienten im Rahmen des step-up approachs behandelt werden konnten und somit für die Erhebung einer Nachsorge relevant waren (siehe 2.2). Die Abbildung 31 stellt die Verteilung der Patienten bezogen auf die ermittelbare Nachsorgedauer dar und zeigt, dass von 87 Patienten bei 69 (79,3%) Patienten eine Nachsorgedauer von  $\geq 6$  Monaten und bei 62 (71,3%) Patienten eine Nachsorgedauer von  $\geq 12$  Monaten erfasst werden konnte.



**Abbildung 31: Nachsorgedauer (in Monaten) aufgeschlüsselt in Anzahl der Patienten pro Zeitintervall (n = 87)**

Von den 25 Patienten, mit einer Nachsorgedauer von  $< 12$  Monaten, waren bei 18 Patienten, aufgrund verschiedener Ursachen, wie eines Nichtnachkommens der Nachsorgeuntersuchungen, keine Nachsorgedaten zu ermitteln. Demnach konnte bei 19,5% der Patienten, die im Rahmen des step-up approachs behandelt wurden keine Nachsorgedaten ermittelt werden. Die mittlere Nachsorgezeit für die Patienten mit einer Nachsorgedauer  $\geq 12$  Monate (n = 62) betrug 47,6 Monate (Median: 37,5 Monate). Die Werte variierten hierbei zwischen 12 und 139 Monaten. Zwei der Patienten mit einer Nachsorgedauer  $< 12$  Monate sind in diesem Zeitraum verstorben. Laut Dateneinsicht, konnte in beiden Fällen die Todesursache nicht auf den Rektumtumor zurückgeführt werden.

Von den 62 Patienten mit Nachsorgedaten  $\geq 12$  Monate haben 43 (69,4%) Patienten eine EMR/ESD und 19 (30,6%) eine TEO als primäres Resektionsverfahren erhalten. Nach primären lokalen Verfahren kam es insgesamt bei sieben (11,3%) Patienten zu einem Tumorrezidiv. Eines der Rezidive trat nach TEO auf, während die restlichen sechs nach EMR auftraten. Wie in Abbildung 32 und 33 dargestellt kam es damit insgesamt bei 14,0% ( $n = 6$ ) aller Patienten mit EMR und bei 5,3% ( $n = 1$ ) aller Patienten mit TEO zu einem Tumorrezidiv.

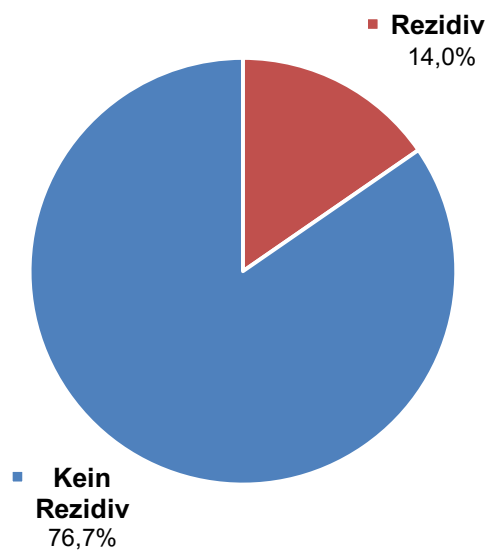


Abbildung 32: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach EMR/ESD

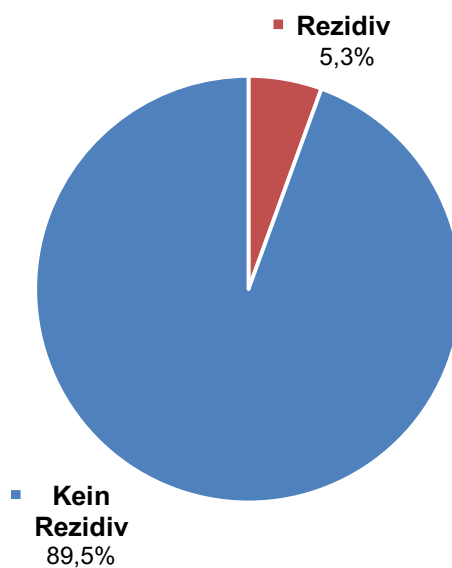


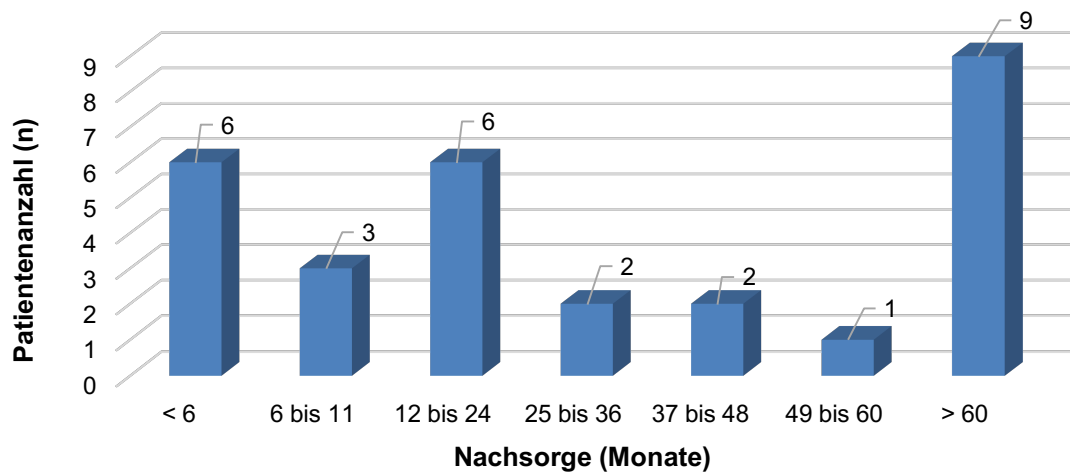
Abbildung 33: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach TEO

Bei allen Patienten mit Tumorrezidiv nach EMR handelte es sich ursprünglich um Adenome. Beim Patienten mit Rezidiv nach TEO handelte es sich ursprünglich um ein T1-Tumor (T1 sm1 G2). Bis zur Diagnosestellung des Tumorrezidivs vergingen im Durchschnitt 37,9 Monate (Median: 18 Monate). Die Werte variierten hierbei zwischen 5 und 79 Monaten.

Bei allen Lokalrezidiven handelte es sich um Adenome, wobei in einem Fall zusätzlich ein fokaler Anteil eines intramukosalen Karzinoms registriert wurde. Bei sechs Patienten konnte das jeweilige Tumorrezidiv mittels EMR (n = 3) oder step-up (2x TEO, 1x TAR) (n = 3) kurativ therapiert werden. Nur bei einem Patienten war aufgrund eines schlechten Gesundheitszustandes, bei fortgeschrittenem Mamma-Karzinom, keine Resektion des Adenomrezidivs möglich. Bei den Patienten mit einer Nachsorgedauer < 12 Monate, konnte in diesem Zeitraum, sofern Daten vorhanden waren, kein Tumorrezidiv registriert werden. Für alle Patienten mit einer Nachsorgedauer  $\geq 6$  Monate (n = 65) ergibt sich somit eine Rezidivrate von 10,1%.

Die Abbildung 34 stellt die Verteilung der Patienten bezogen auf die Nachsorgedauer nach Durchführung eines step-ups dar und zeigt, dass bei 9 (31,0%) von 29 Patienten der ermittelbare Nachsorgezeitraum < 12 Monate und bei 6 (20,7%) von 29 Patienten  $\leq 6$  Monate betrug. Davon lagen bei vier (13,8%) dieser Patienten keine Nachsorgedaten vor.

Somit konnte nach Durchführung eines step-ups von 23 (79,3%) Patienten Nachsorgedaten mit einer Dauer von  $\geq 6$  Monaten und von 20 (69,0%) Patienten Nachsorgedaten mit einer Dauer von  $\geq 12$  Monaten ermittelt werden. Im Durchschnitt betrug die Dauer der erfassten Nachsorgedaten bei den 20 Patienten mit Nachsorgedauer  $\geq 12$  Monaten etwa 54 Monate (Median: 46,5 Monate). Bei keinem der Patienten mit Nachsorgedauer  $\geq 6$  Monate konnte im angegebenen Nachsorgezeitraum, nach Durchführung eines step-ups, ein Tumorrezidiv registriert werden.



**Abbildung 34: Nachsorgedauer (in Monaten) nach Durchführung eines step-up aufgeschlüsselt in Anzahl der Patienten pro Zeitintervall (n = 29)**

Von den 87 im Rahmen des step-up approachs behandelten Patienten wurden zehn (11,5 %) Patienten mit einem in dieser Studie als „Rezidiv voraus“ definierten Befund in der UMM vorstellig. Es lag bei diesen Patienten also bereits bei der Erstvorstellung in der UMM ein Tumorrezidiv nach auswärtig durchgeführter lokaler Abtragung vor. Bei zwei dieser Patienten wurde an der UMM nach der Diagnostik eine EMR/ESD und bei acht Patienten eine TEO durchgeführt. Ein Patient aus der TEO-Gruppe erhielt, bei einem auf dem Boden einer Colitis Ulcerosa entwickelten T3-Karzinom, eine Proktokolektomie. Bei acht der Patienten mit „Rezidiv voraus“ konnte kein weiteres Tumorrezidiv diagnostiziert werden ( $\geq 12$  Monate Nachsorgedauer vorausgesetzt). Von den fehlenden zwei Patienten konnten keine Nachsorgedaten ermittelt werden.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Die rektale Endosonographie im Staging adenoider Rektumtumoren

Das Ausmaß der Tumorausbreitung hat nicht nur Einfluss auf die Wahl der therapeutischen Strategie, sondern auch auf die Prognose und die Lebensqualität des Patienten.

Für die Wahl zur Tumorbehandlung, im Rahmen des an der UMM verwendeten step-up approachs, ist deshalb eine genaue prätherapeutische Diagnostik von enormer Bedeutung. In der aktuellen S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome von 2019 sind prätherapeutisch unter anderem eine digital-rektale Untersuchung, eine rektale Endosonographie und ein hochauflösendes Becken-MRT oder Multislice-Becken-CT gefordert. Jede dieser Methoden weist spezifische Vor- und Nachteile auf<sup>27</sup>.

Die fehlende Strahlenbelastung, eine mit geringen Kosten verhältnismäßig einfache Durchführbarkeit sowie die Möglichkeit zur Erzielung einer hohen Staginggenauigkeit stellen die rektale Endosonographie in den Mittelpunkt dieser Arbeit.

Für die Treffsicherheit der rektalen Endosonographie finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Es besteht dabei nicht nur eine hohe Variabilität zwischen den Gesamtgenauigkeiten verschiedener Studien, sondern auch die Trennschärfe zwischen den einzelnen Tumorstadien variiert deutlich. Für die endosonographische Einschätzung der Tiefeninfiltration von umschriebenen Tumoren wird erfahrenen Untersuchern teilweise eine sehr hohe Treffsicherheit zugesprochen. Damit könnten die im step-up approach besonders interessierenden Tumoren mit einer hohen Genauigkeit erfasst werden. So berichten einige Autoren im Staging von T1-Tumoren von Genauigkeiten zwischen 80% und 95%<sup>48,117-119</sup>. Gegensätzlich dazu beschreiben Garcia et al. und Kauer et al. für die Beurteilung von T1-Karzinomen nur eine Genauigkeit von 47% bzw. 36%<sup>120,121</sup>. Für die Detektion von T0-Tumoren veröffentlichten Puli et al. in einer Metaanalyse von 2010, in die elf prospektive Studien miteingeschlossen werden konnten, eine Sensitivität und Spezifität von durchschnittlich 97% bzw. 96%. Die T0-Tumoren wurden hierbei von den Autoren, als auf die Mukosa beschränkte Neoplasien definiert<sup>111</sup>. Diese Zahlen untermauern die oben beschriebene Variabilität der Literaturergebnisse.

Da weder die Submukosa noch die Muscularis mucosae mittels REUS eindeutig abgrenzbare Strukturen sind und es sowohl bei Adenomen als auch bei T1-Karzinomen zu einer Verbreiterung der ersten echoarmen Schicht kommen kann, vertreten wir die Auffassung, dass eine Unterscheidung zwischen einem Adenom und einem T1-Karzinom allein durch die REUS nicht sicher möglich ist<sup>51</sup>. Wie in 1.2.3.2 und in 2.4 erwähnt, werden in dieser Studie deshalb Adenome, intramukosale Karzinome, sowie T1-Karzinome zu einer T0/1-Gruppe zusammengefasst. Auch einige andere Autoren wie Hildebrandt et al., Sailer et al. und Goertz et al., bildeten in ihren Veröffentlichungen eine T0/1-Gruppe<sup>42,56,59</sup>.

Gegensätzlich hierzu findet man in der Literatur auch Autoren, die eine Differenzierung zwischen Adenomen und T1-Karzinomen mittels rektaler Endosonographie als zuverlässig beschreiben<sup>120,122,123</sup>. Starck et al. berichten bei der Unterscheidung von Adenomen und T1-Karzinomen über eine Genauigkeit von 87%<sup>123</sup>.

Gerade Studienergebnisse mit einer sehr hohen Treffsicherheit bei der Differenzierung zwischen Adenomen und T1-Karzinomen, sollten unserer Auffassung nach kritisch betrachtet werden.

Die für umschriebene Tumoren gefundene große Variationsbreite bei der Beurteilung des T-Stadiums zieht sich bis in die höheren Tumorstadien fort. So werden für die Beurteilung der T2-Tumoren Genauigkeiten von 56% bis 94% und für die T3- und T4-Tumoren Genauigkeiten zwischen 65% und 96% angegeben<sup>117-119,124</sup>. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht einiger auf Pubmed veröffentlichten Gesamtgenauigkeiten der rektalen Endosonographie im T-Staging. Die Werte variieren dabei zwischen 64,7% und 91,4%, sodass ein maximaler Unterschied von bis zu 26,7% besteht. Der Mittelwert, der in Tabelle 14 angegebenen Genauigkeiten beträgt 78,1% und ist damit höher, als die in dieser Studie ermittelte Gesamtgenauigkeit von 70,3%.

Die in Tabelle 14 aufgelisteten Genauigkeiten wurden alle bei der Beurteilung nicht neoadjuvant vorbehandelter Tumoren erzielt.

Eine neoadjuvante Therapie kann die Treffsicherheit der REUS im Staging von Rektumtumoren deutlich einschränken<sup>108,109,125,126</sup>.

**Tabelle 14:** Übersicht einiger in der Literatur angegebenen Genauigkeiten im endosonographischen T-Staging

Autoren (Jahr)	Patientenzahl (n)	Genauigkeit (%)
Marone et al. (2000) <sup>118</sup>	63	81%
Zhu et al. (2013) <sup>119</sup>	110	91,4%
Garcia-Aguilar et al. (2002) <sup>120</sup>	545	69%
Kauer et al. (2004) <sup>121</sup>	458	69%
Guo et al. (2014) <sup>127</sup>	44	88,6%
Marusch et al. (2011) <sup>128</sup>	7096	64,7%
Lin et al. (2011) <sup>129</sup>	192	86,5%
Halefoglu et al. (2008) <sup>130</sup>	34	85,3%
Badger et al. (2007) <sup>131</sup>	95	71,6%
Ptok et al. (2006) <sup>132</sup>	3501	65,8%
Kim et al. (2006) <sup>133</sup>	85	69%
Harewood et al. (2002) <sup>134</sup>	80	91%
Akahoshi et al. (2000) <sup>135</sup>	39	82%
<b>Eigene Werte:</b>	175	70,3%

Analysiert man die verschiedenen Patientenkollektive der einzelnen Studien, die über die Genauigkeit der rektalen Endosonographie im Staging von Rektumtumoren publizierten, so finden sich teilweise deutliche Unterschiede in der Patientenzusammensetzung. Einige der Publikationen waren Selektionsbias unterworfen. Während bei Halefoglu et al. nur ein Patient mit einem Tumorstadium < T2 gestagt wurde, beinhaltet das Patientenkollektiv von Garcia-Aguilar et al. auch eine größere Anzahl an Patienten mit T1-Karzinomen und Adenomen<sup>120,130</sup>. Andere Studien zeigen eine Studienpopulation, die überwiegend aus Patienten mit



intramuralem T3-Tumoren bestand. Da in dieser Arbeit, sowie auch bei den in Tabelle 14 angegebenen Studienergebnissen, neoadjuvant therapierte Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden, konnte ein großer Anteil an T3- und T4-Tumoren nicht in die Studienergebnisse einfließen. Das liegt daran, dass den Patienten in Deutschland bei einer Infiltration in das Mesorektum (T3) oder bei einer Infiltration der Nachbarorgane (T4) eine neoadjuvante Therapie empfohlen wird<sup>27</sup>.

Entscheidend ist hier, dass die REUS zur Diagnostik von T3-Tumoren besser geeignet ist, als zur Diagnostik von T2-Tumoren<sup>136</sup>. Dazu passen die Veröffentlichungen von Marone et al. und El et al., in denen für das T2-Stadium die geringste Genauigkeit im Staging von Rektumneoplasien erreicht werden konnte<sup>118,137</sup>. Demnach müssten Veröffentlichungen mit einem hohen Anteil an T2-Karzinomen vermeidlich eine geringere Genauigkeit aufweisen als solche mit einem kleineren Anteil<sup>136</sup>. Diese Tatsache könnte die mit 69% im Vergleich niedrigere Gesamtgenauigkeit der Autoren Garcia-Aguilar et al. erklären, welche in ihrer Studie einen höheren T2- (28%) als T3- (24%) Anteil aufwiesen. Umgekehrt erzielten Halefoglu et al. bei einem großen T3-Anteil (62%) und einem im Vergleich dazu niedrigen T2-Anteil (26%) eine Genauigkeit von 85,3%<sup>130</sup>.

Dass aber die Tumorzusammensetzung allein nicht das entscheidende Kriterium für eine hohe Gesamtgenauigkeit ist, konnten Ptok et al. zeigen. Trotz eines T3-Anteils von 50% erzielten sie mit 65,8% eine im Vergleich niedrigere Genauigkeit. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass auch die schwerer zu beurteilende T2-Gruppe einen Anteil von 34,5% ausmachte<sup>132</sup>.

In unserer Studie war der Anteil der T3-Tumoren (25%) und der Anteil der T2-Tumoren (20%) in etwa ausgewogen. Von einem entscheidenden negativen Einfluss einer großen T2-Gruppe oder sehr kleinen T3-Gruppe kann in unserer Arbeit damit nicht ausgegangen werden. Dennoch konnte auch in dieser Studie bei der Beurteilung der T3-Tumoren eine höhere Genauigkeit erzielt werden als bei der Beurteilung der T2-Tumoren.

Den größten Anteil (52,6%) des Studienkollektivs machte die T0/1-Gruppe aus. Für diese Gruppe konnte in dieser Studie eine hohe Genauigkeit (83,4%), Sensitivität (83,7%) und Spezifität (83,1%) erzielt werden. Wie bereits zu Beginn des Diskussionsteils erwähnt, wird auch in der Literatur eine hohe Treffsicherheit bei der Beurteilung der T1-Tumoren beschrieben.

Um auf den ersten Punkt der Fragestellung dieser Promotion (Wie gut korrelieren die mittels REUS ermittelten T- und N-Stadien mit den histopathologischen Befunden?) besser eingehen zu können, wurde mit der Erhebung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen ein weiterer aussagekräftiger Vergleichsparameter ermittelt.

Marusch et al. beschreiben in ihrer Studie, in der bei 7096 Patienten die uT-pT-Korrelation verglichen wurde, einen Kappa-Koeffizienten, der mit 0,59 seinen höchsten Wert in der T1-Kategorie aufwies. Für die Beurteilung der T3-Tumoren ergab sich ein Kappa-Wert von 0,47. Die schlechteste Übereinstimmung konnten die Autoren für die T2- und T4-Tumoren ermitteln. Hier betragen die Werte 0,37 bzw. 0,32<sup>128</sup>. Fábíán et al. verzeichneten den höchsten Kappa-Wert (0,60) bei der Beurteilung der T3-Tumoren. Mit einem Kappa-Wert von 0,41 war auch hier die Beurteilung der T2-Tumoren am fehleranfälligsten<sup>138</sup>.

In dieser Arbeit konnte für die uT-pT-Korrelation ein Kappa-Wert von 0,52 und somit eine nach Altmann „mittelmäßige Übereinstimmung“ erzielt werden. Ähnlich zu Marusch et al. konnte dabei der höchste Kappa-Wert für die T0/1-Tumoren ( $\kappa$ : 0,67) und der niedrigste Wert für die T4-Tumoren berechnet werden ( $\kappa$ : 0,23). Die bereits oben erwähnte hohe Treffsicherheit der rektalen Endosonographie im Staging der T0/1-Tumoren hat für eine mögliche Therapie im Rahmen des step-up approachs eine besondere Bedeutung, denn durch sie kann eine adäquate Zuteilung zu einem schonenderen lokalen Verfahren getroffen werden. Die schlechte uT-pT-Korrelation bei der Beurteilung der T4-Tumoren sollte aufgrund einer sehr niedrigen Patientenanzahl (n = 5) mit Vorsicht interpretiert werden.

Gab es keine Übereinstimmung von präoperativ festgelegten uT- und postoperativ histopathologisch bestimmten pT-Stadium, so kann es potenziell zur Durchführung eines inadäquaten Therapieverfahrens gekommen sein. Je weiter hierbei die Abweichung von uT- und pT-Stadium war, desto gravierender könnten die Folgen für den Patienten gewesen sein. Beispielsweise könnte eine fälschliche Zuordnung eines T1-Karzinoms in ein uT3-Stadium größere Folgen für den Patienten gehabt haben, wie wenn der Tumor als uT2 eingestuft worden wäre. Während der Patient mit dem uT3-Tumor eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hätte, könnte beim uT2-Tumor auf eine solche Therapie verzichtet worden sein. Da, wie an diesem Beispiel zu erkennen, durch ein unterschiedliches Ausmaß der Diskordanz, verschiedene Konsequenzen resultieren können, ist es wichtig solche Diskordanzen

im Staging zu berücksichtigen. Hierfür wurde in unserer Studie der nach Cicchetti und Allison standardisierte, gewichtete Kappa-Koeffizient verwendet (siehe 2.6). Mit einem gewichteten Kappa-Koeffizienten von 0,64 konnte in unserer Studie, nach Altman eine „gute Übereinstimmung“ zwischen dem uT-Staging und dem histopathologischen Befund erzielt werden. Pinto et al. beschrieben in ihrer Studie für die Beurteilung der Tiefeninfiltration von extraperitonealen Rektumneoplasien einen gewichteten Kappa-Koeffizienten von 0,67<sup>139</sup>. Vergleicht man in der von uns durchgeführten Studie den ungewichteten mit dem gewichteten Kappa-Wert (0,52 vs. 0,64), so resultiert ein relevanter Unterschied. Erklärt werden kann diese Differenz durch die Tatsache, dass, wenn Abweichungen zwischen uT- und pT-Stadium vorlagen, diese sich in der Mehrheit nicht weit voneinander unterschieden. Jedoch zeigt das zuvor erwähnte Beispiel, dass bereits kleine Abweichungen für die Patienten relevante Unterschiede ausmachen können. Die Tatsache, dass für die Berechnung des gewichteten Kappa-Koeffizienten verschiedene Standardisierungen existieren, macht einen Vergleich zu anderen Studienergebnissen schwierig. Zudem findet man den gewichteten und ungewichteten Kappa-Koeffizienten im Zusammenhang mit dem Staging von Rektumtumoren vor allem als Vergleichsparameter verschiedener apparativer Staging-Methoden untereinander<sup>140,141</sup>. Dennoch konnte der Vergleich der Kappa-Werte, unter zusätzlicher Betrachtung der jeweils ermittelten Gesamtgenauigkeit, interessante Ergebnisse zeigen. So berichten Kuran et al. für das T-Staging über eine Gesamtgenauigkeit, die mit 72,7% leicht höher ist, als der von uns berechnete Genauigkeitswert (70,3%), und ermittelten gleichzeitig einen Kappa-Koeffizienten (0,32), der deutlich niedriger ist als der in unserer Studie ermittelte Wert (0,52)<sup>142</sup>. Autoren wie Zhu et al. ermittelten einen Kappa-Wert von 0,75<sup>119</sup>.

Nach Altmann würde dieser Wert nur für eine „gute Übereinstimmung“ sprechen und nicht, wie bei der von Zhu et al. angegebenen Staginggenauigkeit von 91,4% erwartet (siehe Tabelle 14), für eine „sehr gute Übereinstimmung“.

Dies verdeutlicht noch einmal mehr, dass die Angaben zur Staginggenauigkeit der rektalen Endosonographie mit Vorsicht interpretiert werden müssen und es für einen Vergleich mit anderen Studien sinnvoll ist, weitere Parameter, wie den ungewichteten und den gewichteten Kappa-Koeffizienten, zu erheben.

Das auch in dieser Studie noch einmal, durch die Erhebung des Kappa-Werts, bestätigte schlechte Abschneiden der rektalen Endosonographie bei der Beurteilung

von T2-Tumoren, wird von einigen Autoren als bedeutendste Limitierung der rektalen Endosonographie im Tumorstaging angesehen<sup>44,132</sup>.

Die eingeschränkte Treffsicherheit bei der Beurteilung von T2-Tumoren könnte dadurch bedingt sein, dass eine Unterscheidung zwischen einer peritumoralen entzündlichen Reaktion, welche eine Muscularis propria überschreitende Invasion vortäuschen kann, und einer realen Tumordinfiltration oftmals nicht sicher möglich ist. Diese Tatsache könnte auch das häufig beschriebene Overstaging von T2-Tumoren erklären<sup>59</sup>.

Auch eine Gewebeentnahme oder eine partielle Abtragung kann eine solche physiologische Entzündungsreaktion induzieren. Unter Umständen lassen sich dadurch die einzelnen Schichten der Darmwand schwerer voneinander abgrenzen, sodass die Tiefenausdehnung des Tumors möglicherweise nicht mehr sicher beurteilt werden kann<sup>143</sup>. Darauf aufbauend konnten Goertz et al. nach Durchführung einer Biopsie eine signifikante Abnahme der Genauigkeit im endosonographischen Staging nachweisen<sup>56</sup>.

Wie anzunehmen wurden, an einem tertiären Zentrum wie der UMM, viele Patienten endosonographisch gestagt, die bereits eine auswärtige Biopsie oder Abtragung erhalten haben.

Ein Overstaging und Understaging konnte in unserer Arbeit, alle T-Stadien übergreifend, bei 12,6% bzw. 17,1% der Patienten beobachtet werden.

Ähnliche Werte zum Overstaging und Understaging der REUS bei nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten konnten auch von Marusch et al. und Kauer et al. beobachtet werden.

Marusch et al. berichteten von einem stadienübergreifenden Overstaging von 17% und einem Understaging von 18%. Kauer et al. wiesen bei 19% der Patienten ein Overstaging bzw. 12% der Patienten ein Understaging auf<sup>121,128</sup>.

In unserer Studie gehörten 68% der zu hoch klassifizierten Tumoren zur pT0/1-Gruppe. Dennoch konnte, wie oben bereits erwähnt, trotz des mit 16,3% größten Anteils an Overstaging, der höchste Kappa-Koeffizient und somit die beste Korrelation zwischen uT- und pT-Stadium, bei der Beurteilung der T0/1-Tumoren erzielt werden.

Das in der Literatur häufig postulierte Overstaging von T2-Tumoren, konnte an der UMM in 14,3% beobachtet werden und machte nur etwa 23% der Patienten mit

Overstaging aus. Kommt es zu einem Overstaging von Tumoren, so besteht die Gefahr einer „Übertherapie“.

Wie bereits im Zusammenhang mit dem gewichteten Kappa-Koeffizienten erläutert, kann ein Overstaging zur Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT), bzw. zur Indikation eines radikalen chirurgischen Verfahrens mit Notwendigkeit eines Stomas führen, ohne dass dieses aus onkologischer Sicht notwendig gewesen wäre.

Gerade bei den pT0/1-Tumoren, die in unserer Studie den höchsten Anteil am stadienübergreifenden Overstaging aufwiesen, müssten also unter alleiniger Betrachtung des endosonographisch erhobenen uT-Stadiums einige Patienten zu radikal operiert worden sein. Da zur Komplettierung des Stagings in den meisten Fällen jedoch noch weitere Faktoren, wie eine MR-Bildgebung und eine prätherapeutische Biopsie eine Rolle spielen, wird die Wahl des jeweiligen Therapieverfahrens nicht nur am endosonographischen Befund festgelegt. Betrachtet man das histopathologische Ergebnis wurden in unserer Studie trotz eines Overstagings von 16,3%, nur 5,4% (n = 5) von 92 Patienten mit pT0/1-Tumor, rein aus onkologischer Sicht, mit einem zu radikalen Verfahren behandelt. Damit wurden 67,7% der Patienten trotz fälschlicher Beurteilung des uT-Stadiums, unter Berücksichtigung der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie von 2019, aus onkologischer Sicht korrekterweise mit einem radikaleren chirurgischen Verfahren therapiert<sup>27</sup>.

In der bereits zitierten 2011 veröffentlichten prospektiven, multizentrischen Qualitätssicherungsstudie von Marusch et al. wurde die Genauigkeit des endosonographischen Stagings im Rahmen der Therapie von Rektumtumoren in mehr als 350 Krankenhäusern in Deutschland untersucht. In dieser Studie konnte bei 7096 nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten ein uT-pT-Vergleich durchgeführt werden. Ziel dieser Studie war es, die in der Literatur, teilweise bemerkenswert hohen Angaben für die Genauigkeit der REUS im Staging zu überprüfen (siehe Tabelle 14). Der in dieser Studie ermittelte Wert für die uT-pT-Korrelation ist mit 64,7% etwas niedriger, als der in unserer Studie ermittelte Genauigkeitswert und bewegt sich deutlich unter den von manchen Autoren publizierten Werten. Des Weiteren konnte Marusch et al. durch eine Einteilung der jeweiligen Krankenhäuser in Untersuchungsmenge pro Jahr, zeigen, dass die Staginggenauigkeit auch mit der

Anzahl der durchgeführten Endosonographien korreliert. Für Krankenhäuser mit  $\leq 10$  Untersuchungen/Jahr konnten mit 63,2%, niedrigere Werte wie für die Krankenhäuser mit 11 - 30 REUS/Jahr (64,6%) bzw.  $> 30$  REUS/Jahr (73,1%) ermittelt werden<sup>128</sup>. In die letzte Gruppe fällt auch das UMM. Berücksichtigt werden müsste hierbei jedoch auch, wie viele Endosonographien von den einzelnen Untersuchern pro Jahr bzw. insgesamt durchgeführt wurden. So sind laut Mackay et al. mehr als fünfzig Untersuchungen nötig, bis eine optimale Untersuchergenauigkeit erzielt werden kann<sup>136</sup>. Dass es anwenderabhängige Unterschiede gibt, erscheint bei einer dynamischen Untersuchungsmethode wie der rektalen Endosonographie nachvollziehbar und konnte durch Angaben in der Literatur untermauert werden<sup>144,145</sup>. Da auch in unserer Studie unterschiedliche Untersucher und damit auch unterschiedlich erfahrene Untersucher zu den jeweiligen Studienergebnissen beigetragen haben, muss auch hier der Faktor eines anwenderabhängigen Unterschieds, bei der Beurteilung der Genauigkeit, berücksichtigt werden. Die Aufschlüsselung eines anwenderabhängigen Unterschieds scheint, gerade an einem größeren Haus mit mehreren verschiedenen Untersuchern, interessante Ergebnisse liefern zu können. Auf anwenderabhängige Unterschiede an der UMM wurde in unserer Studie jedoch nicht eingegangen. Dass große Unterschiede in der Beurteilung eines Tumors mittels REUS, aber auch bei erfahreneren Untersuchern bestehen, konnte 2002 von Garcia-Aguilar et al. gezeigt werden. Sie beobachteten bei einem Vergleich zwischen drei erfahrenen kolorektalen Chirurgen einen Unterschied in der T-Staging-Genauigkeit von 10 bis 15%<sup>120</sup>. Auch Unterschiede der verwendeten Endosonographiegeräte bzw. Unterschiede in der Technik können sich auf die Treffsicherheit der REUS im Staging von Rektumtumoren auswirken<sup>121,133</sup>. So konnten Kim et al. zeigen, dass mit einer 3D-Darstellung höhere Genauigkeiten erzielt werden können wie mit einer 2D-Darstellung<sup>133</sup>.

Zusätzlich gibt es viele weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das Staging haben können.

Ein ganz entscheidender Faktor für die sehr hohe Variationsbreite, der in der Literatur für die T-Staginggenauigkeit angegebenen Werte, scheint aber die jeweilige Berechnung der Genauigkeit und die Stichprobengröße zu spielen. Wird die Genauigkeit beispielsweise mit einem PPW gleichgesetzt, ein Parameter, der signifikant reduziert wird, wenn er bei einer Studie angewendet wird, die eine geringe Inzidenz aber eine große Stichprobengröße aufweist, so kann es zu einer Verzerrung

der Werte kommen. Für die Berechnung der Gesamtgenauigkeit der REUS wurden in unserer Studie nur die Anzahl der Tumoren durch die Gesamtzahl aller Tumoren dividiert, für die das präoperativ ermittelte Tumorstadium exakt zu dem postoperativ ermittelten histopathologischen Tumorstadium gepasst hatte. Auf diese Weise ermittelten auch Autoren wie Ptok et al. und Goertz et al. ihre angegebene Gesamtgenauigkeit<sup>56,132</sup>. Die für jedes einzelnen T-Stadium ermittelten Genauigkeiten fallen in unserer Studie deutlich besser aus, da hier eine andere Berechnung angewendet wurde (siehe 2.6). Hierbei wurden, bis auf die „falsch positiv“ und „falsch negativ“ beurteilten Tumoren, alle anderen Tumoren die als richtig nicht zu dem jeweiligen Tumorstadium gehörend eingeordnet wurden, ebenfalls berücksichtigt. So ergibt sich in unserer Studie für die pT4-Tumoren trotz einer Sensitivität von nur 20%, eine Genauigkeit von 96,6%. Unsere T4-Gruppe bestand dabei aus nur fünf Patienten, bei denen vier Patienten nicht einem uT4-Stadium zugeordnet werden konnten. Diese Berechnung der Genauigkeit der einzelnen T-Stadien, sollte insbesondere bei einer niedrigen Inzidenz nicht verwendet werden, da sie zu einer Ergebnisverzerrung führen kann. Auch Zhu et al. scheinen eine solche Berechnung der einzelnen Tumorstadien vorgenommen zu haben<sup>119</sup>.

Zum Vergleich der REUS mit anderen bildgebenden Verfahren finden sich in der Literatur verschiedene Angaben, wobei auch hier deutliche Unterschiede unter den jeweiligen Studienergebnissen zu sehen sind.

In einer Metaanalyse von Bipat et al., in welcher Daten von 1985 bis 2002 ausgewertet wurden und 90 Artikel alle Einschlusskriterien erfüllten, konnte die rektale Endosonographie bei T1-Karzinomen im Vergleich zum MRT und CT eine höhere Genauigkeit erzielen<sup>45</sup>.

Bei der Detektion einer Muscularis propria Infiltration konnten Bipat et al. eine ähnliche Sensitivität der bildgebenden Verfahren zeigen. Die Spezifität der REUS war jedoch mit 86% höher als die der MR-Bildgebung (69%). Für eine perirektale Gewebeeinfiltration war die Sensitivität der REUS mit 90% signifikant höher als die der CT (79%) und der MR-Bildgebung (82%). Bei T4-Karzinomen oder bei der Detektion eines Lymphknotenbefalls konnten die Autoren jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Verfahren nachweisen<sup>45</sup>.

Während Marone et al. für die MRT eine Genauigkeit im T-Staging von 75-85% und für die CT eine Genauigkeit von 65-75% beschreiben, nennen Harewood et al. Genauigkeitswerte von 91% für die MRT und 71% für die CT<sup>134,146</sup>.

Die Genauigkeitsangaben der MRT im T-Staging variieren insgesamt zwischen 65% und 91%<sup>126,134,143,146</sup>.

Ähnlich zur Endosonographie bereitet auch bei der MRT die Differenzierung von T2- und T3- Tumoren Probleme in Form von Overstaging. Die Vorteile der MRT kommen insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren zum Tragen, denn mit der MRT gelingt die Darstellung des Tumors in Bezug zu den Nachbarorganen und zur mesorektalen Faszie. Somit wird durch die MR-Bildgebung eine Beurteilung des zirkumferentiellen Resektionsrands ermöglicht. Das MRT besitzt bei der Bestimmung des Abstands zur mesorektalen Faszie die höchste Sensitivität und ist hier der rektalen Endosonographie, bei der sich die Faszie nicht darstellen lässt, überlegen<sup>29</sup>.

Auch bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im proximalen Rektum ist eine Endosonographie häufig technisch nicht durchführbar und anderen bildgebenden Verfahren unterlegen<sup>124</sup>. Die a priori Versagerquote, für die Limitierung der REUS aufgrund einer Stenose, wird von Ptok et al. mit einem Wert von 13% angegeben<sup>132</sup>. Zudem spielt bei einer dynamischen Untersuchung, wie der REUS im Vergleich zu den anderen Methoden, die bereits erwähnte Untersucherabhängigkeit eine große Rolle. Hierbei ist zu bedenken, dass auch bei vielen anderen apparativen Verfahren die Treffsicherheit wesentlich von der Expertise des Untersuchers abhängig ist. Bei der MR-Bildgebung entstehen zusätzlich wiederum andere Limitationen, die bei der REUS weitgehend vernachlässigt werden können. So kann die MRT durch bekannte Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher und Neurostimulatoren), Bewegungsartefakte oder durch Untersuchungsabbrüche aufgrund von Platzangst eingeschränkt beurteilbar sein.



Problematisch und nicht zufriedenstellend sind die Ergebnisse aller bildgebenden Verfahren bei der Erfassung des Lymphknotenstatus, was sich in einer insgesamt geringen Treffsicherheit mit großer Variationsbreite widerspiegelt<sup>49</sup>. Auch in einer 2009 publizierten Metaanalyse von Puli et al. war bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus die Wertigkeit aller bildgebenden Verfahren mit einer deutlichen diagnostischen Unsicherheit behaftet<sup>50</sup>. Die Genauigkeit der REUS ist hinsichtlich der Beurteilung des Lymphknotenstatus dabei deutlich niedriger als bei der Beurteilung der T-Kategorie. Anderen Verfahren ist die REUS im Lymphknotenstaging jedoch mindestens gleichwertig<sup>47</sup>. Tabelle 15 zeigt einige auf Pubmed publizierte Angaben zur Genauigkeit im N-Staging.

Die Werte variieren hierbei zwischen 62% und 85% (Mittelwert: 72,4%). Die Variationsbreite ist hierbei ähnlich zum T-Staging (siehe Tabelle 14) und auch hier liegt der in unserer Studie ermittelte Wert mit einer Genauigkeit von 62,5 % im unteren Bereich.

Laut Literatur kann die lokoregionäre, lymphonoduläre Metastasierung mit einer Sensitivität von 55-73% und Spezifität von 74-78% durch die REUS prognostiziert werden<sup>45,50,147</sup>. Mit einer Sensitivität von lediglich 45,8% und Spezifität von 68,8% lagen unsere Werte auch hier unter den in der Literatur angegebenen Werten.

Hierbei muss beachtet werden, dass durch die meist sehr hohe Rate an N0-Stadien die Ergebnisse für die Spezifität als nicht sehr zuverlässig anzusehen sind.

Die Literatursuche ergab für die MRT und CT, bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus mit Werten zwischen 39% und 95% bzw. 22% - 73% eine noch größere Variationsbreite als bei der Endosonographie<sup>122,146</sup>.

Die im Nodalstaging erzielten niedrigen Werte sind auf eine teilweise schwer zu interpretierende prätherapeutische Bildgebung, sowohl für die REUS als auch für MRT und CT zurückzuführen. Da bei der Beurteilung der Lymphknoten sowohl die Morphologie als auch die Größe der Lymphknoten als Beurteilungskriterien miteinbezogen werden, können reaktive peritumoröse Lymphknotenveränderungen und auch sehr kleine Lymphknotenmetastasen leicht zu einer Fehlbeurteilung führen<sup>27,60</sup>.

Passend zu den anderen für das Lymphknotenstaging ermittelten Werten, konnte in unserer Studie für die uN-pN-Korrelation eine nach Altman „schlechte Übereinstimmung“, bei einem Kappa-Koeffizienten von 0,13 ermittelt werden. Auch andere Autoren berichten für das N-Staging über einen sehr niedrigen Kappa-Wert. So berichten Vila et al. trotz einer, in derselben Studie für das N-Staging angegebenen Genauigkeit von 72%, über einen Kappa-Wert von 0,005<sup>148</sup>. Pinto et al. ermittelten für das Nodalstaging sogar einen negativen Kappa-Koeffizienten (-0,16)<sup>139</sup>. Ein negativer Wert bedeutet hierbei, dass die Übereinstimmung von uN- und pN-Stadium schlechter war, als wenn das uN-Stadium geraten worden wäre.

**Tabelle 15:** Übersicht über die in der Literatur angegebenen Genauigkeiten im endosonographischen N-Staging

Autoren (Jahr)	Patientenzahl (n)	Genauigkeit (%)
Hildebrandt et al. (1990) <sup>60</sup>	113	78%
Fernandez-Esparrach et al. (2011) <sup>117</sup>	90	65%
Marone et al. (2002) <sup>118</sup>	63	70%
Zhu et al. (2013) <sup>119</sup>	110	85,5%
Garcia-Aguilar et al. (2002) <sup>120</sup>	545	64%
Kauer et al. (2004) <sup>121</sup>	458	68%
Guo et al. (2014) <sup>127</sup>	44	75%
Lin et al. (2011) <sup>129</sup>	192	77,8%
Halefoglu et al. (2008) <sup>130</sup>	34	76,5%
Badger et al. (2007) <sup>131</sup>	95	68,8%
Kim et al. (2006) <sup>133</sup>	85	56,0%
Harewood et al. (2002) <sup>134</sup>	80	82%
Akahoshi et al. (2000) <sup>135</sup>	39	72%
Landmann et al. (2007) <sup>149</sup>	134	70,0%
<b>Eigene Werte</b>	175	62,5%

Manche in unserer Studie ermittelten Ergebnisse, wie der Kappa-Koeffizient für das N-Staging, aber auch die Gesamtgenauigkeit für das T- und N-Staging, fallen im Vergleich zu einzelnen anderen Studien, auf den ersten Blick ernüchternd aus.

Der Vergleich unserer Staging-Ergebnisse, mit den in der Literatur angegebenen Werte (siehe Tabelle 14 und 15), sowie der Vergleich der Literaturergebnisse untereinander, gestaltet sich jedoch, aufgrund der vielen bereits erwähnten Einflussfaktoren sehr schwierig bzw. ist teilweise unzulässig.

Die Leistung der rektalen Endosonographie im Staging von Rektumtumoren kann aufgrund der Publikationsverzerrungen in der Literatur überschätzt werden. Dies kann zu unrealistischen Erwartungen an die Fähigkeit der REUS führen<sup>47</sup>. Dennoch hat die rektale Endosonographie ihre Überlegenheit im Staging gegenüber der digital-rektalen Untersuchung, sowie der CT und in einigen Punkten gegenüber der MRT bewiesen und ist damit weiterhin ein elementarer Bestandteil der prätherapeutischen Diagnostik<sup>150-152</sup>.

Trotzdem sollten, aufgrund der in unserer Studie und auch in der Literatur ermittelten, nicht zufriedenstellenden Ergebnisse der rektalen Endosonographie bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus, Entscheidungen zum Therapieverlauf, wie z.B. die Notwendigkeit zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie, zurückhaltend gestellt bzw. überprüft werden, wenn sie nur auf der Beschreibung von suspekten Lymphknoten im endosonographischen Befund basieren.

Die in dieser Studie beschriebenen Zahlen für das Staging rektaler Neoplasien verdeutlichen, dass auch in der Zukunft weitere Studien zur Beurteilung und Optimierung der Diagnostik adenoider Rektumtumoren notwendig sind.

## 4.2 Der step-up approach

Ein genaues präoperatives Staging hilft dabei den Patienten einem adäquaten Therapieverfahren zuordnen zu können. Fällt nach dem Staging die Entscheidung für ein Vorgehen mittels eines lokalen endoluminalen Verfahrens, so kann den häufig hochbetagten und multimorbiden Patienten das Risiko eines größeren radikaleren Eingriffs, mit der Notwendigkeit eines vorübergehenden oder dauerhaften künstlichen Darmausgangs erspart werden. Wurde der Tumor nach Zusammenschau der postoperativen Befunde zu wenig radikal operiert oder war eine komplette Resektion des Tumors nicht möglich, so kann anschließend gemäß des step-up approachs, eine dem pathologischen Befund angepasste, sekundäre onkologische Resektion erfolgen. Die wichtige Frage, ob eine primäre lokale Exzision ein sekundär durchgeführtes, radikales chirurgisches Vorgehen beeinflusst, wird in der Literatur von zahlreichen Autoren aufgegriffen.

Laut Rickert et al. verschlechtert die endoskopische Behandlung maligner Polypen, die chirurgischen und onkologischen Ergebnisse einer nachfolgenden chirurgischen Operation nicht<sup>153</sup>. Auch nach Autoren wie Bach et al. scheint die sekundäre Durchführung einer radikaleren chirurgischen Operation mit TME nach bereits durchgeführter TEM für pT1- und pT2-Karzinomen sicher zu sein<sup>154</sup>. Coton et al. konnten in einer retrospektiven Studie, bei der eine komplementäre TME, nach lokaler Tumorsektion (konventionelle Transanale Exzision oder TEM), mit einer primär durchgeführten TME verglichen wurde, keine signifikanten Morbiditätsunterschiede zwischen beiden Vorgehensweisen zeigen. Coton et al. verglichen dabei zwei Gruppen mit jeweils 41 nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Für beide Gruppen konnten die Autoren eine etwa gleiche Rate für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung beobachten. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Tumoren, bei denen zunächst die Indikation für eine primäre lokale Resektion gestellt wird, meist in einem weniger fortgeschrittenen Tumorstadium vorliegen und somit eine lymphogene Metastasierung weniger wahrscheinlich ist. Auch die Rate der Major-Komplikationen war für beide Gruppen gleich. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch in der Operationszeit beobachtet werden. Hier zeigte sich bei der Gruppe mit komplementär durchgeführter TME im Durchschnitt eine längere Operationszeit. Die längere Eingriffsdauer wurde hierbei auf eine anspruchsvollere Dissektion, bei lokaler Entzündung mit Narbengewebe und Adhäsionen zurückgeführt<sup>104</sup>.

Auch Piessen et al. und Morino et al. konnten nach primärer lokaler Abtragung den Trend einer längeren Operationsdauer für ein nachgestelltes chirurgisches Verfahren beobachten<sup>106,107</sup>. Die nach lokaler Exzision vorbestehenden, die Operation erschwerenden Gegebenheiten führen, laut Coton et al., zusätzlich zu einer verschlechterten Qualität der mesorektalen Exzision<sup>104</sup>. Auch Hompes et al. konnten für die sekundäre TME nach TEM eine schlechtere Qualität des mesorektalen Resektats nachweisen.

Die Autoren konnten dabei zeigen, dass die Patienten nach einer suffizienten mesorektalen Exzision ein längeres krankheitsfreies Überleben aufwiesen<sup>105</sup>.

Zusätzlich zur längeren Operationsdauer und der Qualitätsabnahme der mesorektalen Resektion finden sich in der Literatur weitere Nachteile, die für ein Vorgehen im Rahmen des step-up approachs berücksichtigt werden müssen. Diese Nachteile betreffen insbesondere den step-up nach endoskopischer Vollwandexzision.

So beschreiben Morino et al. für den Vergleich einer primären laparoskopischen TME und sekundären laparoskopischen TME nach einer TEM, zwar ähnliche Werte für die Frequenz und für den Schweregrad von perioperativen Komplikationen, jedoch konnten sie für die Patienten, die erst sekundär eine TME erhalten haben, eine höhere Rate an abdominoperinealen Rektumexstirpationen nachweisen, welche hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität bzw. des Kontinenzserhalts anderen Verfahren unterlegen sind<sup>106</sup>.

Laut Issa et al. scheint eine TME nach einer TEM sicher und ohne negativen Einfluss auf die Vollständigkeit der Resektion zu sein. Gleichzeitig berichten die Autoren für die komplementäre TME mit 12%, über eine nicht unbeträchtliche Rate an intraoperativen Rektumperforationen<sup>155</sup>.

Autoren wie Piessen et al. beschreiben gegensätzlich zu einigen anderen im Diskussionsteil bereits zitierten Autoren für die sekundäre TME nach transanaler Vollwandexzision signifikant höhere Werte für die Gesamtmorbidität und für die Rate an perioperativen Komplikationen. Nicht vernachlässigt werden darf hierbei jedoch die Tatsache, dass Piessen et al. in ihrer Studie im Gegensatz zu Autoren wie Coton et al. neoadjuvant vortherapierte Patienten nicht aus der Studie ausschlossen<sup>104,107</sup>. Hierdurch könnte die erhöhte Morbidität teilweise erklärt werden. Der Einfluss einer

neoadjuvanten Therapie könnte auch in der französischen GRECCAR-2-Studie von Rullier et al. eine entscheidende Rolle gespielt haben. In dieser prospektiven Phase-III-Studie wurde bei Patienten, mit gutem Ansprechen auf eine neoadjuvanten Therapie, das Outcome einer radikalen chirurgischen Therapie mit TME und einer lokalen Exzision verglichen. Als primäre Endpunkte wurde von den Autoren das Eintreten schwerwiegender Ereignisse innerhalb von zwei Jahren im Sinne von schweren OP-Komplikationen, Tumorrezidiv und Tod festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren Lokalrezidive und krankheitsfreies Überleben nach drei Jahren. Für die Primärendpunkte konnten die Autoren keine Vorteile für ein lokales Vorgehen feststellen. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivrate, sowie dem krankheitsfreien Überleben nach drei Jahren. Unter Betrachtung der Ergebnisse für die Primär- und Sekundärendpunkte, zeichnet sich bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten, eine lokale Resektion, gegenüber einer chirurgischen Therapie, nicht durch ein besseres Outcome aus. Die Aussagekraft der Studie wurde jedoch dadurch eingeschränkt, dass etwa ein Drittel der Patienten nach histopathologischer Auswertung der Lokalexzision, aufgrund einer R1-Resektion oder eines fortgeschrittenen Tumorstadiums ( $\geq$  ypT2), eine sekundäre TME erhielten. Dies könnte entscheidend zur Verschlechterung der Ergebnisse der Lokalexzisions-Gruppe beigetragen haben. Dennoch war die GRECCAR-2-Studie die erste randomisierte Studie, die den Organerhalt bei der kurativen Therapie des Rektumkarzinoms untersuchte und somit wichtige Daten für einige in dieser Arbeit zitierten Autoren lieferte<sup>156</sup>.

Da in unserer Arbeit keine neoadjuvant behandelten Patienten berücksichtigt wurden, kann der Einfluss einer neoadjuvanten Therapie auf das Outcome unseres Studienkollektivs nicht beurteilt werden. Um auch für unser im Rahmen des step-up approachs behandeltes Patientenkollektiv, Aussagen zu ähnlichen Vergleichsparametern wie in den oben genannten Studien treffen zu können, sind weitere prospektive Studien nötig.

In der Gesamtheit unterstützen unsere und die im Diskussionsteil aufgeführten Studienergebnisse den an der UMM, bei der Behandlung umschriebener Rektumtumoren, praktizierten step-up approach. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass einem Großteil der Patienten, die im Rahmen des step-up approachs behandelt wurden, die Gefahr einer teilweise stark die Lebensqualität einschränkende Übertherapie erspart wurde, ohne dabei gleichzeitig das onkologische Risiko außer Acht zu lassen. Dennoch müssen auch die Nachteile des step-up approachs, insbesondere bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten, berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung einiger im Diskussionsteil aufgeführten Studienergebnissen wird unter anderem klar, dass der step-up von TEO zu einem radikaleren chirurgischen Verfahren mit TME in der Theorie zwar möglich ist, in der Praxis aber vermieden werden sollte.

Wird nach einer primären lokalen Exzision ein weiteres Resektionsverfahren nötig, so könnte auch das zeitliche Intervall bis zur Durchführung des komplementären Verfahrens das Outcome beeinflussen. Zur Angabe eines optimalen Zeitintervalls von lokaler Abtragung bis zum sekundären operativen Eingriff finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Coton et al. erzielten ihre, zu Gunsten einer sekundären Resektion, recht guten Ergebnisse, bei einem Medianwert von 25 Tagen für den Abstand zwischen lokaler Abtragung und sekundärer TME<sup>104</sup>. Bei unserem Patientenkollektiv betrug die Zeit von lokaler Abtragung bis zum step-up im Median 48 Tage (Mittelwert 100 Tage). Dieser Wert muss genauer betrachtet werden, denn als step-up erfasst wurden in unserer Studie, anders als bei Coton et al., nicht nur Patienten, die aufgrund der Histopathologie des Resektats ein komplementäres radikaleres Verfahren benötigten, sondern auch Patienten, bei denen man sich aufgrund eines Rezidivs, teilweise Jahre nach dem primären Verfahren, für ein radikaleres Vorgehen entschieden hatte. So betrug in unserer Studie beispielsweise der maximale Abstand von EMR zur TAR, aufgrund eines Tumorrezidivs, 737 Tage. Vernachlässigt man die Patienten, die aufgrund eines Tumorrezidivs einen step-up erhalten haben, so beträgt der Medianwert 47 Tage (Mittelwert 57 Tage).

Diese immer noch große zeitliche Differenz entsteht auch durch die Tatsache, dass in unserer Studie ein minimaler Abstand von zehn Tagen von lokaler Exzision bis zum step-up nicht unterschritten wurde. Bei Coton et. al hingegen betrug der minimale Abstand bis zur sekundären TME teilweise nur zwei Tage<sup>104</sup>.

Betrachtet man wie Coton et al., nur den zeitlichen Abstand einer lokalen Exzision (EMR, ESD, TEO) bis zur Durchführung einer radikalen chirurgischen Therapie mit mesorektaler Exzision, und vernachlässigt somit den step-up von EMR/ESD zur TEO, so ergibt sich ein zeitlicher Abstand von medianen 34 Tagen.

Hahnloser et al. konnten für einen Zeitraum von 30 Tagen nach lokaler Exzision ein ähnliches Outcome für den Vergleich von Patienten mit primär radikaler und sekundär radikaler Operation zeigen. Die 30 Tage wurden von den Autoren hierbei jedoch nicht als optimaler Abstand von lokaler Abtragung zur sekundären Operation ermittelt, sondern wurden von Beginn an als zu überprüfendes Zeitfenster festgelegt<sup>157</sup>. Auch die S3-Leitlinie von 2019 bezieht sich auf die Studie von Hahnloser et al. und beschreibt, dass eine sekundäre radikale Nachoperation beim Vorliegen einer Hochrisikokonstellation nach Vollwandexzision innerhalb eines Monats, im Vergleich zu einem primären radikalen Vorgehen, nicht mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht<sup>27</sup>. Würden die 30 Tage als Goldstandard gewertet werden, so hätten in unserer Studie nur ein Teil der Patienten innerhalb eines optimalen Zeitintervalls den step-up erhalten. In unserer Studie konnten keine Unterschiede bezüglich der Rezidivrate, beim Vergleich eines früheren oder späteren step-ups, beobachtet werden. Ob sich allerdings unter der Berücksichtigung anderer Vergleichsparameter Unterschiede zwischen Patienten mit sekundärer radikaler Operation nach  $\geq 30$  Tagen und Patienten mit sekundärer radikaler Operation nach  $< 30$  Tagen ergeben, wurde in unserer Studie, sowie auch von den Autoren Hahnloser et al., nicht untersucht<sup>157</sup>. Autoren wie Morino et al. konnten auch bei einem mit 56 Tagen bis zur sekundären Operation als Maximum festgelegten Zeitintervall, bezüglich der perioperativen Komplikationen, für die Durchführung der primären und sekundären TME vergleichbare Werte erzielen<sup>106</sup>. Dass unter Berücksichtigung aller Aspekte, wie beispielsweise einer Lymphknotenmetastasierung, der Rezidivrate und der Operationsdauer, ein optimaler Zeitpunkt für die Durchführung einer sekundären radikalen Operation nach lokaler Resektion festgelegt werden kann, erscheint aufgrund individueller Unterschiede unmöglich. Dennoch sind weitere Studien nötig, um den Faktor Zeit für das Outcome im step-up approach richtig einschätzen zu können.



Überspitzt gesagt, gibt es bei der kurativen Behandlung adenoider Rektumtumoren zwei Alternativen. Auf der einen Seite stehen die lokalen endoskopischen Verfahren, die versuchen, den Tumor unter Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität aber einer potenziell geringeren onkologischen Sicherheit zu entfernen. Auf der anderen Seite stehen die „radikalen“ chirurgischen Verfahren, deren primäres Ziel sich vor allem auf die onkologische Absicherung beschränkt. Spätestens seit Veröffentlichungen wie der Barcelona Trial, CLASSIC TRIAL und der COST Study, ist jedoch auch klar, dass die in dieser Arbeit als „radikale Verfahren“ bezeichneten Operationen, durch die Fortschritte der laparoskopischen Chirurgie an Invasivität bzw. Radikalität verloren haben und dabei den klassischen, offenen chirurgischen Verfahren trotzdem onkologisch gleichwertig sind<sup>158-160</sup>.

Mit dem an der UMM verwendeten step-up approach soll versucht werden, aus onkologischer Sicht, eine für den Patienten möglichst sichere Situation zu schaffen, und gleichzeitig eine Einschränkung der Lebensqualität, durch eine zu radikale Herangehensweise mit Notwendigkeit eines Stomas, zu vermeiden. Tatsache ist, dass ein solches Vorgehen nur für Tumoren empfohlen werden kann, die aus onkologischer Sicht suffizient mit lokalen Verfahren therapiert werden können. Hiernach sollen nach der aktuellen S3-Leitlinie für KRK von 2019, T1-High-risk-Karzinome bzw. weiter fortgeschrittene Tumoren mit einem radikalen Vorgehen inklusive TME therapiert werden<sup>27</sup>. Das Problem dabei ist, dass zu Beginn der Diagnostik oftmals das exakte Tumorstadium bzw. die endgültige Histologie noch nicht bekannt sind und somit ein speziell auf die Tumorsituation angepasstes Vorgehen nach Leitlinie nicht immer möglich ist. Genau aus diesem Dilemma bezieht der step-up approach seinen besonderen Charme. Denn durch ihn besteht die Chance, einigen Patienten zunächst ein radikales Vorgehen zu ersparen ohne dabei die Möglichkeit zu verlieren, das Resektionsausmaß auf ein dem endgültigen Tumorstadium angepasstes Ausmaß zu erweitern.

Dennoch finden sich auch interessante Studienergebnisse bei Vorgehensweisen, die sich nicht an den Richtlinien der S3-Leitlinie orientierten. So untersuchten beispielsweise Balyasnikova et al. in ihrer Studie das Outcome für Patienten, die sich, trotz einer nach lokaler Exzision histopathologisch bestätigten High-risk-Situation, gegen ein sekundäres chirurgisches Verfahren entschieden. Statt eines weiteren Operationsverfahrens wurden die Patienten engmaschig kontrolliert und

erhielten zum Teil eine adjuvante Strahlen- oder Radiochemotherapie. Balyasnikova et al. verglichen ihre Ergebnisse mit der Literatur und kamen letztendlich zu dem Entschluss, dass bei Rektumfrühkarzinomen trotz High-risk-Situation, mit moderner MRT und klinischer Überwachung eine sekundäre radikale Operation nach primär durchgeführter lokaler Exzision vermieden werden könnte<sup>161</sup>. Allerdings wurden in dieser Studie bei einem kurzen Follow-up von 3,2 Jahren nur 34 Patienten analysiert und kein Vergleich zu einer Patientengruppe erhoben, bei der die Patienten ein ähnliches Tumorstadium hatten und sich dabei für ein Vorgehen nach Leitlinie, mit sekundären Operationsverfahren entschieden haben. Um die Ergebnisse von Balyasnikova et al. zu bestätigen bzw. zu überprüfen, sind weitere größere, prospektive und randomisierte Studien notwendig.

In einer anderen Arbeit untersuchten Lezoche et al. bei neoadjuvant therapierten Patienten mit T2N0-Rektumkarzinomen den Unterschied für das Outcome zwischen einem Vorgehen mit alleiniger TEM und dem Vorgehen mit einer totalen mesorektalen laparoskopischen Resektion. Nach einem medianen Follow-up von 56 Monaten war die Rate von Lokalrezidiven und Fernmetasten mit jeweils 5% für beide Methoden identisch. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei T2N0-Tumoren war dabei nach der TEM (95%) höher, als die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der laparoskopischen Resektion (83%)<sup>162</sup>. Obwohl ein lokales Vorgehen in diesem Tumorstadium ebenfalls nicht den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen entspricht, scheint die Kombination von lokaler Tumorentfernung und begleitender Radiochemotherapie in bestimmten Tumorstadien prognoseverbessernd zu sein.

Bei der Behandlung einer Tumorerkrankung steht bei einem kurativen Ansatz zunächst das onkologische Ergebnis im Vordergrund, wobei die postoperativen Einschränkungen und der Erhalt der Lebensqualität für den Patienten einen ebenso hohen Stellenwert haben. Wie bereits an oben erwähnten Studien zu sehen, befassen sich deshalb zahlreiche Autoren mit der Frage, ob und in welchem Stadium die alleinige lokale endoskopische Entfernung ausreichend ist, bzw. wie sich das Outcome der Patienten verändert, wenn sich sekundär die Indikation für ein radikaleres Verfahren ergibt. Dieses Spannungsfeld zwischen dem perioperativen Risiko eines größeren chirurgischen Eingriffs und dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs nach schonenderen endoluminalen Resektionsverfahren besteht weiterhin. Bei jedem Patienten sollte deshalb die onkologische Situation individuell besprochen

werden und hierbei die Risiken einer radikalen Tumorresektion gegenüber den Risiken einer alleinigen endoskopischen Therapie abgewogen werden.

Tatsache ist, dass lokal resezierende Verfahren zur Therapie von örtlich wenig fortgeschrittenen Rektumkarzinomen einen gravierenden Nachteil beinhalten: Da das perirektale Fettgewebe bzw. das Mesorektum bei diesen Verfahren nicht entfernt wird, verbleiben die lokoregionären Lymphknoten und damit besteht das Risiko einer lymphogenen Metastasierung. Wird durch die apparative Diagnostik ein fortgeschrittenes Tumorstadium ermittelt, so muss mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen gerechnet werden, sodass trotz einiger interessanter Studien zu alternativen Herangehensweisen, in solchen Stadien die radikalchirurgischen Verfahren mit TME nach wie vor als Goldstandard gelten. Soll ein kurativer Ansatz verfolgt werden, so ist für die lokalen Verfahren, sei es EMR, ESD oder TEO, die Prognose bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen von elementarer Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung ist auch Dreh- und Angelpunkt bei der Risikostratifizierung der T1-Karzinome in eine Low- und eine High-risk-Gruppe.

Die Rationale für das lokale Vorgehen bei Low-risk-T1-Karzinomen besteht darin, dass bei diesen Tumoren eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 1% oder weniger angegeben wird<sup>27</sup>. Das heißt, dass nach lokalem Vorgehen das Risiko für ein Rezidiv durch verbliebene Lymphknotenmetastasen, in einer Größenordnung liegt, die von den radikalen Operationsverfahren bezüglich des Risikos für Letalität und schwerer Morbidität überschritten wird. Passend hierzu beschreiben Ptok et al. in ihrer Studie für ein endoluminales Vorgehen bei Low-risk-T1-Karzinomen, bezüglich der 5-Jahres-Lokalrezidivrate, eine im Vergleich zu radikalen chirurgischen Therapien höhere Wahrscheinlichkeit für Lokalrezidive (6% vs. 2%) aber keine Unterschiede für das tumorfreie Überleben<sup>90</sup>.

In einer 2019 veröffentlichten Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Veereman G. et al., in der für die Therapie von T1-Rektumkarzinomen, das Outcome von lokalen Verfahren mit radikaleren Resektionen verglichen wurde, konnte bezüglich Vergleichsparameter wie dem Gesamtüberleben, dem krankheitsfreien Überleben, dem rezidivfreien Überleben und dem metastasierungsfreien Überleben keine Überlegenheit für eine der Vorgehensweisen festgestellt werden.

Das Outcome bezüglich des Blutverlustes, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Operationsdauer, der Anzahl der dauerhaften Stomata und der perioperativen Todesfälle sprachen allerdings alle für eine lokale Resektion<sup>163</sup>.

Um auch bei den lokalen Verfahren wie der TEM die Limitation einer fehlenden Lymphknotendissektion beseitigen zu können, finden sich in der Literatur verschiedene Konzepte. Die durch Zerz et al. 2006 beschriebene endoskopische posteriore Mesorektumresektion (EPMR) nach lokaler Resektion von distalen T1-Karzinomen kann dabei als eine interessante Option erachtet werden<sup>164</sup>. Auch Walega et al. und Tarantino et al. führten bei, nach der TEM histopathologisch nachgewiesenen T1-Tumoren im Intervall eine transperineale endoskopische posteriore Mesorektumresektion durch, bei der durch eine minimalinvasive Resektion des Mesorektums der Lymphabfluss reseziert werden kann<sup>165,166</sup>. Anzumerken ist, dass die Studien zur EPMR sehr niedrige Fallzahlen aufweisen, sodass eine zuverlässige Bewertung dieses Vorgehens unzureichend ist. Des Weiteren beschreiben Walega et al. bei ihrem Patientenkollektiv von nur 6 Patienten für 2 Patienten perioperative Komplikationen (Darmperforation und Hämatom). Unter Abwägung der möglichen Komplikationen und der möglichen Verbesserung der onkologischen Prognose, wird die Durchführung einer EPMR nach lokaler Exzision von T1-Tumoren weiter diskutiert. In der S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome wird bislang keine Empfehlung für die EPMR ausgesprochen.

Um die Entscheidung zwischen einem Vorgehen mit einem lokalen und einem radikalen chirurgischen Resektionsverfahren noch individueller treffen zu können, gilt es auch in Zukunft zu klären, ob über die Einteilung in Low- bzw. High-risk-Karzinome, die Einteilung nach Submukosainfiltrationstiefe oder die Einteilung nach Ausmaß des Tumorzellbuddings hinaus eine noch differenziertere Unterteilung erfolgen kann. Hierbei ist anzumerken, dass die Angabe des Tumorzellbuddings in Deutschland noch kein Standard ist. Auch die S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome von 2019 spricht, aufgrund von vorwiegend aus dem asiatischen Raum stammenden Daten, nur eine „Kann“-Empfehlung zur Berücksichtigung des Tumorzellbuddings bei der Risikostratifizierung von Rektumtumoren aus.

Klar ist jedoch, dass die Tumorentfernung umso erfolgreicher und die Prognose der Patienten umso günstiger ist, je früher der Tumor diagnostiziert wird. Um also eine

hohe Rate an prognostisch ungünstigen Tumorstadien und damit auch die Notwendigkeit für aufwändige und kostenintensive Behandlungen zu vermindern, sollte daher in Zukunft weiterhin gesteigerter Wert auf eine frühzeitige Diagnosestellung rektaler Karzinome gelegt werden. Dies beinhaltet nicht nur die verstärkte Öffentlichkeitsarbeit zur Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen, sondern auch die Weiterentwicklung der apparativen Diagnostikmethoden. Hier spielt vor allem die Verbesserung im Lymphknotenstaging eine ganz entscheidende Rolle, denn nur so ist eine adäquate Selektion der Patienten möglich, die von einer Behandlung im Rahmen des step-up approach profitieren können.

### **4.3 Nachsorge**

In dieser Arbeit wurde die Rezidivrate bei Patienten bestimmt, die am UMM durch die prätherapeutische Diagnostik einem primären lokalen Verfahren (EMR, ESD, TEO) zugeordnet werden konnten. Damit wurde die Rezidivrate vorwiegend für Adenome und T1-Karzinome bestimmt. Zur Rezidivrate von Adenomen/T1-Karzinomen, nach lokaler Abtragung, finden sich in der Literatur verschiedene Angaben.

Unter Einbeziehung aller Patienten, die in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie der UMM ein primäres lokales Resektionsverfahren erhalten haben, konnte für Patienten mit vorhandenen Nachsorgedaten  $\geq 12$  Monate, bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 37,5 Monaten, eine Lokalrezidivrate von 11,3% ( $n = 7$ ) ermittelt werden. Bei allen Rezidiven handelte es sich in unserer Studie um Adenome, wobei bei einem Patienten zusätzlich ein fokaler Anteil eines intramukosalen Karzinoms nachgewiesen werden konnte. Die Tatsache, dass bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten mit Rezidiv eine kurative Resektion erfolgen konnte und nur bei einem Patienten ein radikaleres chirurgisches Verfahren durchgeführt wurde, unterstützt das primär zurückhaltende Vorgehen, mittels lokaler endoluminaler Verfahren, unter Inkaufnahme einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv. Des Weiteren wird das Vorgehen im Rahmen des step-up approachs an der UMM auch durch die Tatsache unterstützt, dass bei keinem der Patienten, bei denen nach primärem Resektionsverfahren aufgrund der histopathologischen Auswertung oder aufgrund eines Tumorrezidivs ein step-up nötig wurde, ein Tumorrezidiv registriert werden konnte. Die mediane Nachsorgedauer betrug hierbei 46,5 Monate.

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Belderbos et al., in die 33 Studien einbezogen wurden, konnte nach EMR umschriebener kolorektaler Tumoren (Adenome bis wenig fortgeschrittene T1-Karzinome) eine Gesamtrezidivrate von 15% ermittelt werden. Die Rezidivrate für en-bloc Resektionen (3%) war dabei deutlich niedriger als die für Piecemeal-Resektionen (20%). Dass ein adäquates lokales Resektionsverfahren aber auch die Tumorgöße einen enormen Einfluss auf die Lokalrezidivrate haben kann, wird an diesen Zahlen sehr gut sichtbar<sup>167</sup>. Bei Betrachtung der Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es wie mehrfach erwähnt keine einheitliche Definition gibt, innerhalb von welchem Zeitraum nach Tumorresektion noch von einem Residuum und wann schon von einem Rezidiv gesprochen werden kann (siehe 4.4). Aus diesem Grund unterscheiden sich die Zeitangaben der einzelnen Studien und schränken somit den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein.

In der Metaanalyse von Belderbos et al. berichten die Autoren, dass 90% aller Lokalrezidive innerhalb von sechs Monaten nach EMR auftreten und somit ihrer Ansicht nach sechs Monate als ein optimaler Follow-up-Zeitraum angesehen werden könne<sup>167</sup>. Rose et al. beschreiben, dass mindestens 80% der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Erstbehandlung auftreten<sup>100</sup>. In unserer Studie vergingen von lokaler endoskopischer Therapie bis zur Erfassung des Tumorrezidivs im Durchschnitt 37,9 Monate (Median: 18 Monate). Die Werte variierten hierbei zwischen 5 und 79 Monaten.

In einer prospektiven Studie von Barendse et al. konnte für die Gesamtrezidivrate nach EMR größerer Adenome (> 3 cm) ein Wert von 25% festgestellt werden. Die meisten Rezidive wurden dabei nach etwa zwölf Monaten diagnostiziert<sup>168</sup>.

In einer ebenfalls von Barendse et al. publizierten retrospektiven Studie zur Rezidivrate größerer rektaler Adenome (> 2 cm), in die 292 Patienten eingeschlossen wurden, konnten die Autoren eine ähnliche Lokalrezidivrate wie in unserer Arbeit nachweisen. Von den 292 Patienten wurden 219 (75%) mittels TEM und 73 (25%) mittels EMR behandelt. Bei einem medianen Follow-up von 12,6 Monaten betrug die Lokalrezidivrate 9,6% für die TEM-Gruppe und 13,8% für die EMR-Gruppe<sup>110</sup>.

Geht man in unserer Studie bei den Patienten mit Nachsorgedaten  $\geq 12$  Monaten vom primären Resektionsverfahren aus, so ergeben sich für die Rezidivrate nach EMR und TEM, Werte von 14,0% bzw. 5,3%. Wobei anders als bei Barendse et al. der Anteil an Patienten mit EMR/ESD etwa drei Viertel der Gesamtheit ausmachte.

Die von Barendse et al. in den jeweiligen Studien angegebenen Werte zur Rezidivrate nach EMR oder TEM beinhalten dabei keine Tumoren, die innerhalb von drei bzw. sechs Monaten nach primärer Therapie eine weitere Abtragung erforderten. Ähnlich wurde in unserer Arbeit vorgegangen, in der Tumoren, die innerhalb von fünf Monaten nach Therapie mittels EMR/ESD eine weitere lokale Abtragung erhalten haben, nicht als Rezidiv, sondern als Tumorresiduum erfasst wurden.

Insgesamt wurden in unserer Studie von 61 Patienten, die eine primäre lokale Abtragung in Form einer EMR/ESD erhalten haben, zehn (16,4%) Patienten aufgrund eines Residualtumors, nachreseziert.

Ähnlich dazu konnten auch Barendse et al. in ihrer prospektiven Studie nach drei Monaten bei 10 der 64 (15,6%) Patienten ein Tumorresiduum nachweisen<sup>168</sup>.

Einschränkend für den Vergleich mit unseren Studienergebnissen muss erwähnt werden, dass es sich bei den Tumoren von Barendse et al. im Gegensatz zu unserer Studie nur um größere Adenome ( $> 3$  cm oder  $> 2$  cm) handelte. Eine differenzierte Betrachtung der Lokalrezidivrate nach Größe wurde in unserer Arbeit nicht vorgenommen. Des Weiteren wurden in unserer Studie bei der Erfassung der Rezidivrate alle Patienten berücksichtigt, die nach prätherapeutischer Diagnostik ein lokales Resektionsverfahren erhalten haben. Anders als bei Belderbos et al. wurden somit nicht nur Adenome, sondern auch Karzinome, die primär mittels EMR/ESD bzw. TEO reseziert wurden, mit in die Ermittlung der Nachsorgedaten einbezogen.

Hurlstone et al. beschreiben für die Lokalrezidivrate von Rektumtumoren ( $< T2$ ,  $< N1$ ) nach Durchführung einer EMR, bei einem medianen Follow-up von 14 Monaten eine Rezidivrate von 8%<sup>169</sup>. Andere Autoren geben an, dass Patienten mit pT1-Tumoren nur in etwa 4% ein Rezidiv erleiden<sup>98, 99</sup>.

Bei Betrachtung der verschiedenen Ergebnisse ist zu bedenken, dass es sich bei vielen Studien um kleinere nicht-randomisierte Studien handelt, welche für einen Vergleich immer genauer betrachtet werden müssen.

Tatsache ist, dass gerade bei Vorgehen mit einem lokalen schonenderen Verfahren die Gefahr eines Lokalrezidivs nicht außer Acht gelassen werden darf.

Eine auf den histopathologischen Befund abgestimmte Nachsorgeuntersuchung ist deshalb von enormer Wichtigkeit (siehe 1.4).

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Die ermittelten Studienergebnisse wurden in diesem Diskussionsteil näher analysiert und mit zahlreichen Studien verglichen. Dabei sind die Charakteristika des hier vorliegenden retrospektiven Studiendesigns unbedingt zu berücksichtigen. Das Fehlen eines streng standardisierten und stets gleichartigen Vorgehens bedingt Selektionsbias und kann zusätzlich zu Dokumentationslücken führen. Mehrere Tatsachen lassen eine ganz bestimmte Patientenkonstellation entstehen. Hinsichtlich des Tumorspektrums könnte sich das Patientenkollektiv eines Maximalversorgers von dem Patientenkollektiv eines kleineren Hauses deutlich unterscheiden. Auch die Tatsache, dass durch unsere Einschlusskriterien beispielsweise neoadjuvant behandelte Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden, lässt eine ganz bestimmte Patientenzusammensetzung entstehen. Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien kann hierbei mit Einschränkungen behaftet sein.

Vertritt man die Meinung einzelner Autoren, die eine Unterscheidung zwischen Adenomen und T1-Karzinomen mittels rektaler Endosonographie für sicher möglich beschreiben, so wäre die in dieser Studie vorgenommene Einteilung der Adenome und T1-Karzinome in eine T0/1-Gruppe unzulässig, da es dadurch zu einer Verbesserung der Gesamtgenauigkeit und des Kappa-Koeffizienten im Staging kommt<sup>120,122,123</sup>.

Da sich auch das Follow-up der Patienten auf Daten bezieht, die teils aus internen Tumordatenbanken, sowie aus einer retrospektiv durchgeführten Analyse der Patientenakten stammen, konnte der weitere postoperative Krankheitsverlauf einiger Patienten nur in einem unzureichenden Umfang ermittelt werden. Sofern also ein Patient mit fehlenden Nachsorgedaten, nach Durchführung einer lokalen Abtragung, in einer anderen Klinik als der UMM, eine sekundäre Therapie erhalten hat, konnte dieser nicht immer als step-up erfasst werden. Das Gleiche gilt für die Ermittlung der Rezidivrate, der im Rahmen des step-up approachs behandelten Patienten. Auch hier wurde die Aussagekraft des Wertes durch fehlende Daten gemindert.



Insgesamt könnte somit in unserer Studie die Ungenauigkeit bestehen, dass falsch niedrige, aber auch falsch hohe Werte für die Häufigkeit eines Lokalrezidivs und der Durchführung eines step-ups erfasst wurden. Für die Ermittlung der Rezidivrate wurden nur Patienten mit einer Nachsorgedauer von mindestens zwölf Monaten berücksichtigt. Da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs mit der Dauer der Nachsorge steigt, kann in unserer Studie die Rezidivrate im Vergleich zu anderen Studien, in welchen keine Mindestdauer für die Nachsorge definiert wurde, höher ausfallen. Es muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass es auch bei Patienten mit einer Nachsorgedauer < 12 Monaten zu einem Rezidiv gekommen sein könnte und diese somit nicht berücksichtigt wurden. Schließt man in unserer Studie die Patienten ein, bei denen ein Nachsorgezeitraum von  $\geq 6$  Monaten aber weniger als 12 Monaten ermittelt werden konnte, so ergibt sich insgesamt eine Rezidivrate von 10,1% statt 11,3%. Die Angaben zur Rezidivrate sind damit stark von der ausgewählten Mindestnachsorgedauer abhängig und werden gleichzeitig erheblich vom Zeitpunkt der ersten postoperativen bzw. postinterventionellen Kontrolle beeinflusst. Insgesamt wird durch diese teilweise willkürlich festgelegten zeitlichen Unterschiede die Vergleichbarkeit der in dieser und anderen Studien aufgeführten Rezidivrate wesentlich eingeschränkt.

Eine Tumornachresektion aufgrund eines Residuums von einer Resektion eines Rezidivs zu unterscheiden, war in dieser retrospektiven Datenanalyse nicht immer sicher möglich. Da in unserer Studie der Zeitraum für eine Nachresektion aufgrund eines Residuums auf fünf Monate festgelegt wurde, kann die Rezidivrate somit bei früher aufgetretenen Tumorrezidiven vermeidlich falsch niedrig ausgefallen sein. Gleichzeitig können Nachresektionen eines vermeidlichen Tumorresiduums nach einem Zeitraum von fünf Monaten die Rezidivrate auch erhöhen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Therapie adenoider Rektumtumoren folgt die Universitätsmedizin Mannheim dem sogenannten step-up approach, ein Vorgehen, bei dem die schonenderen endoskopischen Verfahren, den radikalen Varianten zunächst vorgeschaltet werden. Für die Wahl einer lokalen Tumorexzision stellt die rektale Endosonographie ein wichtiges Entscheidungskriterium dar, da mit ihr sowohl die Tiefeninfiltration als auch der lokoregionäre Lymphknotenbefall beurteilt werden kann. Je nach Untersuchungsbefund kann ein endoskopisches Resektionsverfahren, wie eine endoskopische Mukosaresektion, endoskopische Submukosadisektion oder transanale endoskopische Operation verwendet werden. Die lokalen Resektionsverfahren haben dabei nicht nur das Ziel der Heilung, sondern können auch den häufig hochbetagten und multimorbiden Patienten das Risiko eines größeren chirurgischen Eingriffs mit höherer perioperativer Morbiditätsrate und Gefahr eines dauerhaften künstlichen Darmausgangs ersparen. Für den Fall einer nicht kurativ durchgeführten lokalen Therapie oder in der Rezidivsituation wird im Sinne des step-up approachs ein invasiveres Therapieverfahren nachgeschaltet.

Im Rahmen dieser Studie der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie wurden retrospektiv Patientendaten der Universitätsmedizin Mannheim untersucht, um die Wertigkeit der rektalen Endosonographie als Wegweiser im step-up approach zu überprüfen. Es wurden dazu Patientendaten von 175, nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 1.1.2006 bis zum 31.12.2016 im Rahmen der Behandlung eines adenoiden Rektumtumors eine rektale Endosonographie erhalten haben. Nach Zusammenschau der präoperativen endosonographischen und postoperativen histopathologischen Befunde konnte für das T- und N-Staging eine Genauigkeit von 70,3% bzw. 62,5% ermittelt werden. In 12,6% der Untersuchungen kam es zu einem Overstaging und in 17,1% zu einem Understaging.

Durch die Erhebung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen und des nach Cicchetti und Allison standardisierten, gewichteten Kappa-Koeffizienten, konnten weitere Vergleichsparameter für die Korrelation zwischen endosonographischem und histopathologischem Befund erhoben werden. Für das T-Staging ergab sich mit einem gewichteten Kappa-Koeffizienten von 0,64 eine gute Übereinstimmung. Der höchste Kappa-Koeffizient (0,67) konnte für die im step-up approach besonderes interessierenden T0/1-Tumoren verzeichnet werden. Mit einem Wert von 0,34 und

0,23 war die Beurteilung von T2- bzw. T4-Tumoren im Vergleich zu den T3-Tumoren (0,53) deutlich eingeschränkt.

Der für das N-Staging ermittelte Kappa-Koeffizient von 0,13 zeigt auch in dieser Arbeit, die bereits in der Literatur beschriebene Limitation der rektalen Endosonographie im Lymphknotenstaging.

Von den 87 Patienten, die durch die rektale Endosonographie einem lokalen endoskopischen Verfahren zugeordnet wurden und somit im Rahmen des step-up approachs therapiert werden konnten, wurden 61 Patienten mittels endoskopischer Mukosaresektion oder Submukosadisektion und 26 Patienten mittels transanaler endoskopischer Operation behandelt. Bei zehn (16,4%) Patienten war nach EMR/ESD eine Nachresektion aufgrund eines Residuums nötig. Insgesamt war bei einem Drittel der Patienten, die im Rahmen des step-up approachs behandelt wurden, nach lokalen endoluminalen Verfahren ein step-up nötig, wobei bei etwa 10% dieser Patienten das radikalere Verfahren aufgrund eines Tumorrezidivs durchgeführt wurde. Der step-up erfolgte bei 23 (79,3%) Patienten nach EMR/ESD und bei 6 (20,7%) Patienten nach TEO. Der step-up nach EMR/ESD erfolgte bei 13 Patienten als TEO und bei 10 Patienten als ein radikales chirurgischen Verfahren. Bei 62 der im Rahmen des step-up approachs behandelten Patienten konnten Nachsorgedaten mit einer Dauer von mindestens 12 Monaten erfasst werden. Die mediane Nachsorgedauer betrug dabei etwa 37,5 Monate. Insgesamt konnte in diesem Nachsorgezeitraum, nach Durchführung des primären lokalen Verfahrens, bei sieben (11,3%) Patienten ein Lokalrezidiv detektiert werden. Sechs der Rezidive traten dabei nach EMR und ein Rezidiv nach TEO auf. Bei allen Lokalrezidiven handelte es sich um Adenome, wobei in einem Fall zusätzlich ein fokaler Anteil eines intramukosalen Karzinoms nachgewiesen wurde. Nach Diagnosestellung konnte das Rezidiv bei sechs Patienten mittels EMR (n = 3) oder step-up (n = 3) kurativ therapiert werden. Bei einem Patienten wurde aufgrund eines schlechten Gesundheitszustandes keine Resektion des Adenomrezidivs durchgeführt. Nach Durchführung eines step-ups wurde, bei einer medianen Nachsorgedauer von 46,5 Monaten, in keinem der Fälle ein Tumorrezidiv nachgewiesen. Festgehalten werden kann, dass die rektale Endosonographie bei dem an der Universitätsmedizin Mannheim praktizierten step-up approach weiterhin einen entscheidenden Faktor bei der Wahl des Therapieverfahrens darstellt und somit entscheidend dazu beiträgt, dass in gewissen Tumorstadien die schonenderen lokalen Verfahren gegenüber den

radikaleren Varianten den Vorzug erhalten. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber auch, dass Entscheidungen zum Therapieverlauf, wie beispielsweise zur Indikationsstellung einer primären Rektumexstirpation, zurückhaltend gestellt werden sollten, wenn sie nur auf der Beschreibung von suspekten Lymphknoten im endosonographischen Befund basieren. Um die Treffsicherheit des Stagings zu erhöhen und um die Limitationen der rektalen Endosonographie beschränken zu können, sollte das Staging durch andere Diagnostikmethoden, wie die Magnetresonanztomographie, komplettiert werden. Perspektivisch muss vor allem das methodisch ungelöste Problem der Beurteilung des Lymphknotenstatus angegangen werden. Zukünftige technische Entwicklungen werden die diagnostischen Möglichkeiten apparativer Verfahren weiter verbessern und damit eine noch adäquatere Indikationsstellung der Patienten im step-up approach ermöglichen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Barnes, B, Kraywinkel, K, Nowossadeck, E, Schönfeld, I, Starker, A, Wienecke, A, Wolf, U: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, Robert Koch-Institut, 2016.
2. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization) - Global Cancer Observatory: Colorectal cancer. 2018. Online: [http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf), Stand: 18.10.2018.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: (Ed.) Krebs in Deutschland für 2013/2014, Berlin, 2017.
4. Bailey, CE, Hu, CY, You, YN, Bednarski, BK, Rodriguez-Bigas, MA, Skibber, JM, Cantor, SB, Chang, GJ: Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*, 150: 17-22, 2015.
5. Winawer, SJ, Zauber, AG, Fletcher, RH, Stillman, JS, O'Brien M, J, Levin, B, Smith, RA, Lieberman, DA, Burt, RW, Levin, TR, Bond, JH, Brooks, D, Byers, T, Hyman, N, Kirk, L, Thorson, A, Simmang, C, Johnson, D, Rex, DK: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*, 56: 143-159; quiz 184-145, 2006.
6. Kuipers, EJ, Grady, WM, Lieberman, D, Seufferlein, T, Sung, JJ, Boelens, PG, van de Velde, CJH, Watanabe, T: Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15065-15065, 2015.
7. Tezcan, G, Tunca, B, Ak, S, Cecener, G, Egeli, U: Molecular approach to genetic and epigenetic pathogenesis of early-onset colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*, 8: 83-98, 2016.
8. Cappell, MS: Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 37: 1-24, 2008.
9. Efremidou, EI, Liratzopoulos, N, Papageorgiou, SM, Romanidis, K, Turlis, T, Kouklakis, G, Manolas, KJ: Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution. *Chirurgia (Bucur)*, 103: 659-663, 2008.
10. Rogler, G: Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*, 345: 235-241, 2014.
11. Song, M, Garrett, WS, Chan, AT: Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 148: 1244-1260.e1216, 2015.

12. Al-Sukhni, W, Aronson, M, Gallinger, S: Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am*, 88: 819-844, 2008.
13. Lindor, NM, Petersen, GM, Hadley, DW, Kinney, AY, Miesfeldt, S, Lu, KH, Lynch, P, Burke, W, Press, N: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*, 296: 1507-1517, 2006.
14. Venkatachalam, R, Ligtenberg, MJ, Hoogerbrugge, N, de Bruijn, DR, Kuiper, RP, Geurts van Kessel, A: The epigenetics of (hereditary) colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 203: 1-6, 2010.
15. Butterworth, AS, Higgins, JP, Pharoah, P: Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 42: 216-227, 2006.
16. Johns, LE, Houlston, RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*, 96: 2992-3003, 2001.
17. Michor, F, Iwasa, Y, Lengauer, C, Nowak, MA: Dynamics of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol*, 15: 484-493, 2005.
18. Levin, B, Lieberman, DA, McFarland, B, Andrews, KS, Brooks, D, Bond, J, Dash, C, Giardiello, FM, Glick, S, Johnson, D, Johnson, CD, Levin, TR, Pickhardt, PJ, Rex, DK, Smith, RA, Thorson, A, Winawer, SJ: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 134: 1570-1595, 2008.
19. Hammer, H: (Ed.) *Therapielexikon Gastroenterologie und Hepatologie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2005.
20. Lee, SH, Shin, SJ, Park, DI, Kim, SE, Jeon, HJ, Kim, SH, Hong, SP, Hong, SN, Yang, DH, Lee, BI, Kim, YH, Kim, HS, Kim, HJ, Yang, SK, Kim, HJ: Korean guideline for colonoscopic polypectomy. *Clin Endosc*, 45: 11-24, 2012.
21. Brenner, H, Hoffmeister, M, Stegmaier, C, Brenner, G, Altenhofen, L, Haug, U: Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*, 56: 1585-1589, 2007.
22. Fearon, ER, Vogelstein, B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767, 1990.
23. Wu, Z, Liu, Z, Ge, W, Shou, J, You, L, Pan, H, Han, W: Analysis of potential genes and pathways associated with the colorectal normal mucosa-adenoma-carcinoma sequence. *Cancer medicine*, 7: 2555-2566, 2018.

24. Vogelstein, B, Fearon, ER, Hamilton, SR, Kern, SE, Preisinger, AC, Leppert, M, Nakamura, Y, White, R, Smits, AM, Bos, JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 319: 525-532, 1988.
25. Dube, C, Yakubu, M, McCurdy, BR, Lischka, A, Kone, A, Walker, MJ, Peirson, L, Tinmouth, J: Risk of Advanced Adenoma, Colorectal Cancer, and Colorectal Cancer Mortality in People With Low-Risk Adenomas at Baseline Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 112: 1790-1801, 2017.
26. Beart, PM, Woodruff, GN, Jackson, DM, International Union of Pharmacology: Pharmacology and functional regulation of dopaminergic neurons : proceedings of a satellite symposium of the IUPHAR 10th International Congress of Pharmacology, 31 August-2 September 1987.
27. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2019, 021/007OL. Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf), Stand: 14.03.2019.
28. Nicholls, RJ, Mason, AY, Morson, BC, Dixon, AK, Fry, IK: The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg*, 69: 404-409, 1982.
29. Purkayastha, S, Athanasiou, T, Tekkis, PP, Constantinides, V, Teare, J, Darzi, AW: Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis*, 9: 100-111, 2007.
30. Wibe, A, Rendedal, PR, Svensson, E, Norstein, J, Eide, TJ, Myrvold, HE, Soreide, O: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 89: 327-334, 2002.
31. Kinner, S, Antoch, G, Bockisch, A, Veit-Haibach, P: Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging*, 32: 606-612, 2007.
32. Ono, K, Ochiai, R, Yoshida, T, Kitagawa, M, Omagari, J, Kobayashi, H, Yamashita, Y: Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*, 29: 336-340, 2009.
33. Wittekind, C: (Ed.) TNM: Klassifikation maligner Tumoren, Weinheim, Wiley - VCH, 2017.
34. Greene, FL: TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. *Semin Surg Oncol*, 21: 23-29, 2003.
35. Kudo, S: Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*, 25: 455-461, 1993.

36. Seitz, U, Bohnacker, S, Seewald, S, Thonke, F, Brand, B, Brautigam, T, Soehendra, N: Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*, 47: 1789-1796; discussion 1796-1787, 2004.
37. Messmann, H: *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden*, Georg Thieme Verlag, 2011.
38. Hamilton, SR, Aaltonen, LA: (Eds.) *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*, Lyon, IARC press 2000.
39. Purdie, CA, Piris, J: Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology*, 36: 121-126, 2000.
40. Wild, J, Reid, J: Diagnostic use of ultrasound. *Br J Phys Med*, 19: 248, 1956.
41. Feifel, G, Hildebrandt, U, Dhom, G: [Endorectal sonography in rectal carcinoma]. *Chirurg*, 56: 398-402, 1985.
42. Hildebrandt, U, Feifel, G, Schwarz, HP, Scherr, O: Endorectal ultrasound: instrumentation and clinical aspects. *Int J Colorectal Dis*, 1: 203-207, 1986.
43. Hunerbein, M: Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 5: 402-405, 2003.
44. Bader, FG, Bouchard, R, Keller, R, Mirow, L, Czymek, R, Habermann, JK, Fritsch, H, Bruch, H-P, Roblick, UJ: Fortschritte in der Diagnostik anorektaler Erkrankungen. *Chirurg*, 79: 401-409, 2008.
45. Bipat, S, Glas, AS, Slors, FJ, Zwinderman, AH, Bossuyt, PM, Stoker, J: Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology*, 232: 773-783, 2004.
46. Chun, HK, Choi, D, Kim, MJ, Lee, J, Yun, SH, Kim, SH, Lee, SJ, Kim, CK: Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 187: 1557-1562, 2006.
47. Harewood, GC: Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. *Am J Gastroenterol*, 100: 808-816, 2005.
48. Puli, SR, Bechtold, ML, Reddy, JB, Choudhary, A, Antillon, MR, Brugge, WR: How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 16: 254-265, 2009.



49. Lahaye, MJ, Engelen, SM, Nelemans, PJ, Beets, GL, van de Velde, CJ, van Engelshoven, JM, Beets-Tan, RG: Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*, 26: 259-268, 2005.
50. Puli, SR, Reddy, JB, Bechtold, ML, Choudhary, A, Antillon, MR, Brugge, WR: Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 16: 1255-1265, 2009.
51. Siewert, JR, Schumpelick, V, Rothmund, M: *Praxis der viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2006.
52. Beynon, J, Foy, DM, Roe, AM, Temple, LN, Mortensen, NJ: Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg*, 73: 474-477, 1986.
53. Glaser, F, Kuntz, C, Schlag, P, Herfarth, C: Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Ann Surg*, 217: 64-71, 1993.
54. Boscaini, M, Masoni, L, Montori, A: Transrectal ultrasonography: three years' experience. *Int J Colorectal Dis*, 1: 208-211, 1986.
55. Kumar, A, Scholefield, JH: Endosonography of the anal canal and rectum. *World J Surg*, 24: 208-215, 2000.
56. Goertz, RS, Fein, M, Sailer, M: Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*, 51: 1125-1129, 2008.
57. Heintz, A, Buess, G, Frank, K, Kuntz, C, Strunck, H, Junginger, T: Endoluminal ultrasonic examination of sessile polyps and early carcinomas of the rectum. *Surg Endosc*, 3: 92-95, 1989.
58. Herzog, U, von Flue, M, Tondelli, P, Schuppisser, JP: How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum*, 36: 127-134, 1993.
59. Sailer, M, Leppert, R, Kraemer, M, Fuchs, KH, Thiede, A: The value of endorectal ultrasound in the assessment of adenomas, T1- and T2-carcinomas. *Int J Colorectal Dis*, 12: 214-219, 1997.
60. Hildebrandt, U, Klein, T, Feifel, G, Schwarz, HP, Koch, B, Schmitt, RM: Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation. *Dis Colon Rectum*, 33: 863-868, 1990.
61. Kähler, G, Meyer, L: *Die Transanale Endoskopische Operation: Die Methode der Wahl für minimal invasive Entfernung von Rektumtumoren*, Tuttingen, Endo-Press, 2008.

62. Hünerbein M., BE: Rektumkarzinom und benigne anorektale Erkrankungen. In: Kursbuch Endosonografie. 2nd ed. edited by JENSSEN, C., GOTTSCHALK, U., SCHACHSCHAL, G., DIETRICH, C. F., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2018, pp 186-190.
63. Sailer, M, Allgayer, H, Dietrich, CF: Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls. In: edited by DIETRICH, C. F., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2008, pp 397-405.
64. Barreiro, P, Dinis-Ribeiro, M: Expanded criteria for endoscopic treatment of early gastric cancer: safe in the long term if feasible in the short term! *Endoscopy*, 45: 689-690, 2013.
65. Kähler, G: Endoskopische Resektionsverfahren. In: *Therapeutische Endoskopie im Gastrointestinaltrakt*. edited by KÄHLER, G., GÖTZ, M., SENNINGER, N., Berlin, Heidelberg, Springer, 2016, pp 1-23.
66. Schmiegel, W, Pox, C, Reinacher-Schick, A, Adler, G, Arnold, D, Fleig, W, Folsch, UR, Fruhmorgen, P, Graeven, U, Heinemann, V, Hohenberger, W, Holstege, A, Junginger, T, Kopp, I, Kuhlbacher, T, Porschen, R, Propping, P, Riemann, JF, Rodel, C, Sauer, R, Sauerbruch, T, Schmitt, W, Schmoll, HJ, Seufferlein, T, Zeitz, M, Selbmann, HK: S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol*, 48: 65-136, 2010.
67. Kähler, G, Sold, MS, Post, S, Fischer, K, Enderle, MD: Selective tissue elevation by pressure injection (STEP) facilitates endoscopic mucosal resection (EMR). *Surg Technol Int*, 16: 107-112, 2007.
68. Belle, S, Collet, PH, Szyrach, M, Strobel, P, Post, S, Enderle, MD, Kähler, G: Selective tissue elevation by pressure for endoscopic mucosal resection of colorectal adenoma: first clinical trial. *Surg Endosc*, 26: 343-349, 2012.
69. Repici, A, Pellicano, R, Strangio, G, Danese, S, Fagoonee, S, Malesci, A: Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes. *Dis Colon Rectum*, 52: 1502-1515, 2009.
70. Sold, M, Kähler, G: Improved Techniques for Endoscopic Mucosal Resection (EMR) in Colorectal Adenoma. *Viszeralmedizin*, 30: 33-38, 2014.
71. Walsh, RM, Ackroyd, FW, Shellito, PC: Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*, 38: 303-309, 1992.
72. Regula, J, Wronska, E, Polkowski, M, Nasierowska-Guttmejer, A, Pachlewski, J, Rupinski, M, Butruk, E: Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study. *Endoscopy*, 35: 212-218, 2003.

73. Uraoka, T, Saito, Y, Yahagi, N: What are the latest developments in colorectal endoscopic submucosal dissection? *World J Gastrointest Endosc*, 4: 296-300, 2012.
74. Wada, M, Yamamoto, H: [From EMR to ESD]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 34: 1163-1167, 2007.
75. Buess, G, Theiss, R, Hutterer, F, Pichlmaier, H, Pelz, C, Holfeld, T, Said, S, Isselhard, W: [Transanal endoscopic surgery of the rectum - testing a new method in animal experiments]. *Leber Magen Darm*, 13: 73-77, 1983.
76. Buess, G, Hutterer, F, Theiss, J, Bobel, M, Isselhard, W, Pichlmaier, H: [A system for a transanal endoscopic rectum operation]. *Chirurg*, 55: 677-680, 1984.
77. Siewert, JR: *Chirurgie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2006.
78. Hitzler, MH, Heintz, A: [Single Centre Study: Results of Transanal Endoscopic Microsurgery of Rectal Tumors since 2003 vs. Results of Endoscopic Submucosal Dissection Reported in the Literature]. *Zentralbl Chir*, 140: 645-650, 2015.
79. Huschitt, S, Strauß, P, Plaksin, A, Siech, M: Videoassistierte transanale endoskopische Mikrochirurgie von Rektumtumoren–V-TEM. *Zentralbl Chir*, 139: e49-e54, 2014.
80. Junginger, T, Hermanek, P, Oberholzer, K, Schmidberger, H: Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication. *Zentralbl Chir*, 131: 275-284, 2006.
81. Wu, JS: Rectal cancer staging. *Clin Colon Rectal Surg*, 20: 148-157, 2007.
82. Bokey, EL, Ojerskog, B, Chapuis, PH, Dent, OF, Newland, RC, Sinclair, G: Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg*, 86: 1164-1170, 1999.
83. Kwok, SP, Lau, WY, Leung, KL, Liew, CT, Li, AK: Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg*, 83: 969-972, 1996.
84. Kiran, RP, Lian, L, Lavery, IC: Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum*, 54: 157-163, 2011.
85. Yashiro, M: Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 20: 16389-16397, 2014.

86. Baretton, GB, Tannapfel, A, Schmitt, W: [Standardized and structured histopathological evaluation of colorectal polyps: a practical checklist against the background of the new WHO classification]. *Pathologe*, 32: 289-296, 2011.
87. Quirke, P, Steele, R, Monson, J, Grieve, R, Khanna, S, Couture, J, O'Callaghan, C, Myint, AS, Bessell, E, Thompson, LC, Parmar, M, Stephens, RJ, Sebag-Montefiore, D: 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: 821-828, 2009.
88. Atkin, WS, Morson, BC, Cuzick, J: Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*, 326: 658-662, 1992.
89. Martinez, ME, Baron, JA, Lieberman, DA, Schatzkin, A, Lanza, E, Winawer, SJ, Zauber, AG, Jiang, R, Ahnen, DJ, Bond, JH, Church, TR, Robertson, DJ, Smith-Warner, SA, Jacobs, ET, Alberts, DS, Greenberg, ER: A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*, 136: 832-841, 2009.
90. Ptok, H, Marusch, F, Meyer, F, Schubert, D, Koeckerling, F, Gastinger, I, Lippert, H: Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg*, 142: 649-655; discussion 656, 2007.
91. Walgenbach-Bruenagel, G, Tolba, RH, Varnai, AD, Bollmann, M, Hirner, A, Walgenbach, KJ: Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with the monoclonal antibody D2-40. *Eur Surg Res*, 38: 438-444, 2006.
92. Kawachi, H, Eishi, Y, Ueno, H, Nemoto, T, Fujimori, T, Iwashita, A, Ajioka, Y, Ochiai, A, Ishiguro, S, Shimoda, T, Mochizuki, H, Kato, Y, Watanabe, H, Koike, M, Sugihara, K: A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol*, 28: 872-879, 2015.
93. Zhang, Q, Wang, L, Huang, D, Xu, M, Weng, W, Ni, S, Tan, C, Sheng, W: Pathological risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *Cancer Manag Res*, 11: 1107-1114, 2019.
94. Raab, HR: [R1 resection in rectal cancer]. *Chirurg*, 88: 771-776, 2017.
95. Tilly, C, Lefevre, JH, Svrcek, M, Shields, C, Flejou, JF, Tiret, E, Parc, Y: R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg*, 260: 794-799; discussion 799-800, 2014.
96. Glimelius, B, Pahlman, L, Cervantes, A: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5: v82-86, 2010.

97. Suppiah, A, Maslekar, S, Alabi, A, Hartley, JE, Monson, JR: Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial? *Colorectal Dis*, 10: 314-327; discussion 327-319, 2008.
98. Wichmann, MW, Muller, C, Hornung, HM, Lau-Werner, U, Schildberg, FW: Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg*, 26: 732-736, 2002.
99. Kobayashi, H, Mochizuki, H, Sugihara, K, Morita, T, Kotake, K, Teramoto, T, Kameoka, S, Saito, Y, Takahashi, K, Hase, K, Oya, M, Maeda, K, Hirai, T, Kameyama, M, Shirouzu, K, Muto, T: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery*, 141: 67-75, 2007.
100. Rose, J, Augestad, KM, Cooper, GS: Colorectal cancer surveillance: what's new and what's next. *World J Gastroenterol*, 20: 1887-1897, 2014.
101. Majek, O, Gondos, A, Jansen, L, Emrich, K, Holleczer, B, Katalinic, A, Nennecke, A, Eberle, A, Brenner, H: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer*, 106: 1875-1880, 2012.
102. Herold, G: *Innere Medizin Köln*, Herold, Gerd, 2018.
103. van Santvoort, HC, Besselink, MG, Bakker, OJ, Hofker, HS, Boermeester, MA, Dejong, CH, van Goor, H, Schaapherder, AF, van Eijck, CH, Bollen, TL, van Ramshorst, B, Nieuwenhuijs, VB, Timmer, R, Lameris, JS, Kruijt, PM, Manusama, ER, van der Harst, E, van der Schelling, GP, Karsten, T, Hesselink, EJ, van Laarhoven, CJ, Rosman, C, Bosscha, K, de Wit, RJ, Houdijk, AP, van Leeuwen, MS, Buskens, E, Gooszen, HG: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 362: 1491-1502, 2010.
104. Coton, C, Lefevre, JH, Debove, C, Creavin, B, Chafai, N, Tiret, E, Parc, Y: Does transanal local resection increase morbidity for subsequent total mesorectal excision for early rectal cancer? *Colorectal Dis*, 21: 15-22, 2019.
105. Hompes, R, McDonald, R, Buskens, C, Lindsey, I, Armitage, N, Hill, J, Scott, A, Mortensen, NJ, Cunningham, C: Completion surgery following transanal endoscopic microsurgery: assessment of quality and short- and long-term outcome. *Colorectal Dis*, 15: e576-581, 2013.
106. Morino, M, Allaix, ME, Arolfo, S, Arezzo, A: Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surg Endosc*, 27: 3315-3321, 2013.
107. Piessen, G, Cabral, C, Benoist, S, Penna, C, Nordlinger, B: Previous transanal full-thickness excision increases the morbidity of radical resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*, 14: 445-452, 2012.

108. de Jong, EA, ten Berge, JC, Dwarkasing, RS, Rijkers, AP, van Eijck, CH: The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery*, 159: 688-699, 2016.
109. Huh, JW, Park, YA, Jung, EJ, Lee, KY, Sohn, SK: Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg*, 207: 7-12, 2008.
110. Barendse, RM, van den Broek, FJ, van Schooten, J, Bemelman, WA, Fockens, P, de Graaf, EJ, Dekker, E: Endoscopic mucosal resection vs transanal endoscopic microsurgery for the treatment of large rectal adenomas. *Colorectal Dis*, 14: e191-196, 2012.
111. Puli, SR, Bechtold, ML, Reddy, JB, Choudhary, A, Antillon, MR: Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*, 55: 1221-1229, 2010.
112. Cohen, J: A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas*, 20: 37-46, 1960.
113. Altman, DG: *Practical statistics for medical research*, New York, Chapman and Hall/CRC, 1990.
114. Landis, JR, Koch, GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33: 159-174, 1977.
115. Cohen, J: Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*, 70: 213, 1968.
116. Cicchetti, DV, Allison, T: A new procedure for assessing reliability of scoring EEG sleep recordings. *Am J EEG Technol*, 11: 101-110, 1971.
117. Fernandez-Esparrach, G, Ayuso-Colella, JR, Sendino, O, Pages, M, Cuatrecasas, M, Pellise, M, Maurel, J, Ayuso-Colella, C, Gonzalez-Suarez, B, Llach, J, Castells, A, Gines, A: EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc*, 74: 347-354, 2011.
118. Marone, P, Petruccio, F, de Bellis, M, Battista Rossi, G, Tempesta, A: Role of endoscopic ultrasonography in the staging of rectal cancer: a retrospective study of 63 patients. *J Clin Gastroenterol*, 30: 420-424, 2000.
119. Zhu, J, Huang, PT, Ding, KF, Zhang, X, Liu, CM, Liu, XM, Li, BZ, Cai, SR, Zheng, S: [Clinical value of radial endorectal ultrasound in the assessment of preoperative staging of rectal carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 35: 148-153, 2013.

120. Garcia-Aguilar, J, Pollack, J, Lee, SH, Hernandez de Anda, E, Mellgren, A, Wong, WD, Finne, CO, Rothenberger, DA, Madoff, RD: Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*, 45: 10-15, 2002.
121. Kauer, WK, Prantl, L, Dittler, HJ, Siewert, JR: The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis. *Surg Endosc*, 18: 1075-1078, 2004.
122. Kwok, H, Bissett, IP, Hill, GL: Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 15: 9-20, 2000.
123. Starck, M, Bohe, M, Simanaitis, M, Valentin, L: Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesions from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis*, 5: 246-250, 2003.
124. Cote, A, Graur, F, Lebovici, A, Mois, E, Al Hajjar, N, Mare, C, Badea, R, Iancu, C: The accuracy of endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. *Clujul Med*, 88: 348-356, 2015.
125. Marone, P, de Bellis, M, Avallone, A, Delrio, P, di Nardo, G, D'Angelo, V, Tatangelo, F, Pecori, B, Di Girolamo, E, Iaffaioli, V, Lastoria, S, Battista Rossi, G: Accuracy of endoscopic ultrasound in staging and restaging patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35: 666-670, 2011.
126. Marone, P, de Bellis, M, D'Angelo, V, Delrio, P, Passananti, V, Di Girolamo, E, Rossi, GB, Rega, D, Tracey, MC, Tempesta, AM: Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc*, 7: 688-701, 2015.
127. Guo, F, Ren, J, Wang, S, Dai, W, Ma, N: [Comparative study of endorectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94: 1318-1321, 2014.
128. Marusch, F, Ptok, H, Sahm, M, Schmidt, U, Ridwelski, K, Gastingner, I, Lippert, H: Endorectal ultrasound in rectal carcinoma--do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*, 43: 425-431, 2011.
129. Lin, S, Luo, G, Gao, X, Shan, H, Li, Y, Zhang, R, Li, J, He, L, Wang, G, Xu, G: Application of endoscopic sonography in preoperative staging of rectal cancer: six-year experience. *J Ultrasound Med*, 30: 1051-1057, 2011.
130. Halefoglu, AM, Yildirim, S, Avlanmis, O, Sakiz, D, Baykan, A: Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol*, 14: 3504-3510, 2008.

131. Badger, SA, Devlin, PB, Neilly, PJ, Gilliland, R: Preoperative staging of rectal carcinoma by endorectal ultrasound: is there a learning curve? *Int J Colorectal Dis*, 22: 1261-1268, 2007.
132. Ptok, H, Marusch, F, Meyer, F, Wendling, P, Wenisch, HJ, Sendt, W, Manger, T, Lippert, H, Gastinger, I: Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment staging for rectal carcinoma in general practice. *Eur J Surg Oncol*, 32: 420-425, 2006.
133. Kim, JC, Kim, HC, Yu, CS, Han, KR, Kim, JR, Lee, KH, Jang, SJ, Lee, SS, Ha, HK: Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg*, 192: 89-97, 2006.
134. Harewood, GC, Wiersema, MJ, Nelson, H, Maccarty, RL, Olson, JE, Clain, JE, Ahlquist, DA, Jondal, ML: A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology*, 123: 24-32, 2002.
135. Akahoshi, K, Kondoh, A, Nagaie, T, Koyanagi, N, Nakanishi, K, Harada, N, Nawata, H: Preoperative staging of rectal cancer using a 7.5 MHz front-loading US probe. *Gastrointest Endosc*, 52: 529-534, 2000.
136. Mackay, SG, Pager, CK, Joseph, D, Stewart, PJ, Solomon, MJ: Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg*, 90: 346-350, 2003.
137. El, H, II, DeWitt, J, Sherman, S, Imperiale, TF, LeBlanc, JK, McHenry, L, Cote, GA, Johnson, CS, Al-Haddad, M: Prospective evaluation of the performance and interobserver variation in endoscopic ultrasound staging of rectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 30: 1013-1018, 2018.
138. Fábíán, A, Bor, R, Farkas, K, Bálint, A, Milassin, Á, Rutka, M, Tiszlavicz, L, Wittmann, T, Nagy, F, Molnár, T, Szepes, Z: Rectal Tumour Staging with Endorectal Ultrasound: Is There Any Difference between Western and Eastern European Countries? *Gastroenterol Res Pract*, 2016: 8631381, 2016.
139. Pinto, RA, Correa Neto, IJ, Nahas, SC, Rizkalah Nahas, CS, Sparapan Marques, CF, Ribeiro Junior, U, Kawaguti, FS, Cecconello, I: Efficacy of 3-Dimensional Endorectal Ultrasound for Staging Early Extraperitoneal Rectal Neoplasms. *Dis Colon Rectum*, 60: 488-496, 2017.
140. Wickramasinghe, DP, Samarasekera, DN: A comparison of endoanal ultrasound and computed tomography in staging rectal cancer and in clinical decision making - a preliminary study. *Ceylon Med J*, 57: 33-35, 2012.
141. Rafaelsen, SR, Vagn-Hansen, C, Sørensen, T, Pløen, J, Jakobsen, A: Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging measurement of extramural tumor spread in rectal cancer. *World J Gastroenterol*, 18: 5021-5026, 2012.




142. Kuran, S, Ozin, Y, Nessar, G, Turhan, N, Sasmaz, N: Is endorectal ultrasound still useful for staging rectal cancer? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18: 2857-2862, 2014.
143. Kav, T, Bayraktar, Y: How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World J Gastroenterol*, 16: 691-697, 2010.
144. Skandarajah, AR, Tjandra, JJ: Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg*, 76: 497-504, 2006.
145. Serra-Aracil, X, Galvez, A, Mora-Lopez, L, Rebasa, P, Serra-Pla, S, Pallisera-Lloveras, A, Zerpa, C, Moreno, O, Navarro-Soto, S: Endorectal ultrasound in the identification of rectal tumors for transanal endoscopic surgery: factors influencing its accuracy. *Surg Endosc*, 32: 2831-2838, 2018.
146. Beets-Tan, RG, Beets, GL: Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*, 232: 335-346, 2004.
147. Hunerbein, M, Handke, T, Ulmer, C, Schlag, PM: Impact of miniprobe ultrasonography on planning of minimally invasive surgery for gastric and colonic tumors. *Surg Endosc*, 18: 601-605, 2004.
148. Vila, JJ, Jimenez, FJ, Irisarri, R, Martinez, A, Amorena, E, Borda, F: [Rectal cancer staging with endoscopic ultrasonography: correlation with pathological staging]. *Rev Esp Enferm Dig*, 99: 132-137, 2007.
149. Landmann, RG, Wong, WD, Hoepfl, J, Shia, J, Guillem, JG, Temple, LK, Paty, PB, Weiser, MR: Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*, 50: 1520-1525, 2007.
150. Brown, G, Davies, S, Williams, GT, Bourne, MW, Newcombe, RG, Radcliffe, AG, Blethyn, J, Dallimore, NS, Rees, BI, Phillips, CJ, Maughan, TS: Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer*, 91: 23-29, 2004.
151. Hildebrandt, U, Feifel, G: Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum*, 28: 42-46, 1985.
152. Kocaman, O, Baysal, B, Senturk, H, Ince, AT, Muslumanoglu, M, Kocakoc, E, Arici, S, Uysal, O, Yildiz, K, Turkdogan, K, Danalioglu, A: Staging of rectal carcinoma: MDCT, MRI or EUS. Single center experience. *Turk J Gastroenterol*, 25: 669-673, 2014.
153. Rickert, A, Aliyev, R, Belle, S, Post, S, Kienle, P, Kähler, G: Oncologic colorectal resection after endoscopic treatment of malignant polyps: does endoscopy have an adverse effect on oncologic and surgical outcomes? *Gastrointest Endosc*, 79: 951-960, 2014.

154. Bach, SP, Hill, J, Monson, JR, Simson, JN, Lane, L, Merrie, A, Warren, B, Mortensen, NJ: A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*, 96: 280-290, 2009.
155. Issa, N, Fenig, Y, Gingold-Belfer, R, Khatib, M, Khoury, W, Wolfson, L, Schmilovitz-Weiss, H: Laparoscopic Total Mesorectal Excision Following Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 28: 977-982, 2018.
156. Rullier, E, Rouanet, P, Tuech, JJ, Valverde, A, Lelong, B, Rivoire, M, Faucheron, JL, Jafari, M, Portier, G, Meunier, B, Sileznieff, I, Prudhomme, M, Marchal, F, Pocard, M, Pezet, D, Rullier, A, Vendrely, V, Denost, Q, Asselineau, J, Doussau, A: Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 390: 469-479, 2017.
157. Hahnloser, D, Wolff, BG, Larson, DW, Ping, J, Nivatvongs, S: Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum*, 48: 429-437, 2005.
158. Guillou, PJ, Quirke, P, Thorpe, H, Walker, J, Jayne, DG, Smith, AM, Heath, RM, Brown, JM: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365: 1718-1726, 2005.
159. Lacy, AM, Garcia-Valdecasas, JC, Delgado, S, Castells, A, Taura, P, Pique, JM, Visa, J: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*, 359: 2224-2229, 2002.
160. Nelson, H, Sargent, DJ, Wieand, HS, Fleshman, J, Anvari, M, Stryker, SJ, Beart, RW, Jr., Hellinger, M, Flanagan, R, Jr., Peters, W, Ota, D: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*, 350: 2050-2059, 2004.
161. Balyasnikova, S, Read, J, Tait, D, Wotherspoon, A, Swift, I, Cunningham, D, Tekkis, P, Brown, G: The results of local excision with or without postoperative adjuvant chemoradiotherapy for early rectal cancer among patients choosing to avoid radical surgery. *Colorectal Dis*, 19: 139-147, 2017.
162. Lezoche, E, Guerrieri, M, Paganini, AM, D'Ambrosio, G, Baldarelli, M, Lezoche, G, Feliciotti, F, De Sanctis, A: Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period. *Surg Endosc*, 19: 751-756, 2005.

163. Veereman, G, Vlayen, J, Robays, J, Fairon, N, Stordeur, S, Rolfo, C, Bielen, D, Bols, A, Demetter, P, D'Hoore, A, Haustermans, K, Hendlisz, A, Lemmers, A, Leonard, D, Penninckx, F, Van Cutsem, E, Peeters, M: Systematic review and meta-analysis of local resection or transanal endoscopic microsurgery versus radical resection in stage i rectal cancer: A real standard? *Crit Rev Oncol Hematol*, 114: 43-52, 2017.
164. Zerz, A, Muller-Stich, BP, Beck, J, Linke, GR, Tarantino, I, Lange, J: Endoscopic posterior mesorectal resection after transanal local excision of T1 carcinomas of the lower third of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 49: 919-924, 2006.
165. Walega, P, Kenig, J, Richter, P, Nowak, W: Functional and clinical results of transanal endoscopic microsurgery combined with endoscopic posterior mesorectum resection for the treatment of patients with T1 rectal cancer. *World J Surg*, 34: 1604-1608, 2010.
166. Tarantino, I, Hetzer, FH, Warschkow, R, Zund, M, Stein, HJ, Zerz, A: Local excision and endoscopic posterior mesorectal resection versus low anterior resection in T1 rectal cancer. *Br J Surg*, 95: 375-380, 2008.
167. Belderbos, TD, Leenders, M, Moons, LM, Siersema, PD: Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 46: 388-402, 2014.
168. Barendse, R, Musters, G, Fockens, P, Bemelman, W, de Graaf, E, van den Broek, F, van der Linde, K, Schwartz, M, Houben, M, van Milligen de Wit, A, Witteman, B, Winograd, R, Dekker, E: Endoscopic mucosal resection of large rectal adenomas in the era of centralization: Results of a multicenter collaboration. *United European Gastroenterol J*, 2: 497-504, 2014.
169. Hurlstone, DP, Sanders, DS, Cross, SS, George, R, Shorthouse, AJ, Brown, S: A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis*, 7: 339-344, 2005.


## 7 ANHANG

-7. Sep. 2015



**UMM**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN  
MANNHEIM

Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



UMM Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinische Ethik-Kommission II, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Herrn  
**Prof. Dr. med. Georg Kähler**  
Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie UMM  
Universitätsmedizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim  
**Medizinische Ethik-Kommission II**  
Vorsitzender: **Prof. Dr. med. Jens P. Striebel**

Geschäftsstelle: S. Cao, M. Goerner, K. Heberlein  
Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF)  
Haus 42 – Ebene 3  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

Telefon: +49 621 383 - 9706 / - 9707 / - 9708  
Telefax: +49 621 383 - 9710  
[ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de](mailto:ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de)  
[www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission](http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission)

Mannheim, 03.09.2015 / SC

**Unser Zeichen: 2015-843R-MA**

**Studientitel:** Step up approach bei Rektum Karzinomen – eine retrospektive Analyse  
**Studienleiter:** **Prof. Dr. med. Georg Kähler**  
**Prüfstelle:** Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie UMM, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Eingang 03.09.2015

**Votum**

Sehr geehrter Herr Professor Kähler,

die Ethik-Kommission II ist nach Durchsicht der Antragsunterlagen der Auffassung, dass gegen die Durchführung der o. g. wissenschaftlichen Studie **keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken** bestehen, sofern nachfolgende Bedingungen uneingeschränkt eingehalten werden:

1. Es handelt sich um die retrospektive Auswertung von vorhandenem Datenmaterial.
2. Es finden weder Untersuchungen noch Befragungen oder sonstige Kontaktierungen der Patienten statt, auf die sich die auszuwertenden Daten beziehen.
3. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Bestimmungen gemacht.
4. Die Datenauswertung erfolgt in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Weise.
5. Alle an der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind über ihre Schweigepflicht belehrt und auf die bei ihrer Verletzung drohenden Sanktionen hingewiesen worden.

Hinweis:  
Die Med. Ethik-Kommission II macht darauf aufmerksam, dass bei Verwendung von Patientendaten aus der UMM die besonderen Vorgaben bezüglich der Speicherung, der Datenanonymisierung und des Datentransfers der UMM beachtet werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

Eingereichte Unterlagen  
- Ethikantrag vom 29.07.2015

Klinikum Mannheim GmbH  
Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Registergericht: Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331  
Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz  
Geschäftsführer: Dr. Jörg Blattmann, Prof. Dr. med. Frederik Wenz

Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
Dekan: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Uwe Bicker

## **Eidesstattliche Versicherung**

Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema:

„Die rektale Endosonographie als Wegweiser im step-up approach bei der Therapie adenoider Rektumtumoren“

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

**Titel der Arbeit:** Die rektale Endosonographie als Wegweiser im step-up approach bei der Therapie adenoider Rektumtumoren

**Hochschule und Jahr:** Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, 2019

**Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:** Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift

## **Gender-Erklärung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotion die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Stefan Kimmich  
Geburtsdatum: 08.11.1991  
Geburtsort: Böblingen  
Familienstand: verheiratet

### SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002 Grundschule Sommerhofen  
2002 – 2008 Gymnasium in den Pfarrwiesen, Sindelfingen  
2008 – 2011 Wirtschaftsgymnasium, Leonberg  
01.06.2011 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2012/13 Beginn des Medizinstudiums  
an der Semmelweis Universität Budapest  
02.07.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
13.10.2014 Beginn des Medizinstudiums  
an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg –  
Fakultät Mannheim  
12.10.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
11.12.2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)  
04.02.2018 Approbation  
01.05.2019 Assistenzarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie  
St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen

## 9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Personen entgegenbringen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Georg Kähler für die Überlassung des Themas der Arbeit sowie für die sehr freundliche und hilfsbereite Betreuung.

Frau Prof. Dr. Weiß danke ich für die freundliche und hilfsbereite Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke meiner Tante Regina Neugebauer für die kritische Durchsicht der Promotionsarbeit.

Meiner Familie und meiner Frau Johanna möchte ich danken, für die unendliche Geduld, die seelische Unterstützung und Hilfe, ohne die mir weder mein Studium noch die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gewesen wäre.