

Aus der Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

(Dekan: Prof. Dr. med. S. Goerdts)

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie (Prof. Dr. med. Georg Kähler)

Vergleich der TEM-ESD gegenüber der ESD am Tiermodell

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

an der

Medizinischen Fakultät Mannheim

der

Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Viktor Warkentin

aus

Worms

2021

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. Georg Kähler

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	
1.1 Kolorektales Karzinom	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Prognose	6
1.1.3 Risikofaktoren und protektive Faktoren	6
1.1.4 Prävention des Kolorektalen Karzinoms	6
1.1.5 Adenom-Karzinom-Sequenz	7
1.1.6 Adenom	7
1.1.7 Diagnostik und Staging	8
1.2 Operatives Verfahren bei rektalem Karzinom	10
1.3 Lokale Resektionsverfahren	11
1.3.1 Polypektomie	12
1.3.2 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)	13
1.3.3 Endoskopische Submukosadisektion (ESD)	13
1.3.4 Vollwandresektion Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM)	15
1.4 Das neue Verfahren der TEM-ESD	18
1.5 Ziel der Arbeit	19
2 Material und Methoden	
2.1 Tiermodell der Experimente	20
2.2 Vorbereitung	21
2.3 Durchführung der Resektionen	22
2.3.1 TEM-ESD	24
2.3.2 ESD	27
2.4 Statistische Auswertung	28

Seite

3 Ergebnisse	
3.1 Gesamte Prozedurdauer	30
3.2 Perforationsrate	32
3.3 Verletzungen der Muscularis propria	33
3.4 En bloc-Resektionsrate	34
3.5 Qualität des Präparats	34
4 Diskussion	
4.1 Diskussion und Vergleich der Ergebniswerte	36
4.1.1 Prozedurdauer	36
4.1.2 Perforationsrate	38
4.1.3 Verletzungen der Muscularis Propria	39
4.1.4 Einriss-Wahrscheinlichkeit des Resektats	40
4.1.5 En bloc Resektions-Rate	41
4.2 Reflexion des Studiendesigns	42
4.2.1 Tiermodell des Schweinemagens	42
4.2.2 Anzahl der Resektionen	43
4.2.3 Aufteilung der Versuchstechniken	43
4.3 Schlussfolgerung für die Zukunft	43
5 Zusammenfassung	45
6 Anhänge	46
6.1 Anhang 1: Genehmigung zur Anwendung von Tierprodukten der Kategorie 2	46
6.2 Anhang 2: Transanal Endoscopic Microsurgical Submucosal Dissection (TEM-ESD): are there advantages over conventional ESD? An ex vivo study on porcine tissue	49
7 Literaturverzeichnis	59
8 Lebenslauf	63
9 Danksagung	64

1. Einleitung

1.1 Kolorektales Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Kolorektale Karzinom gilt global als die dritthäufigste Krebserkrankung bezüglich ihrer Inzidenz und die vierthäufigste Krebserkrankung bezüglich der Todesrate mit etwa 1.8 Millionen neuen Fällen und 900 000 Todesfällen pro Jahr (1). Die Inzidenz ist niedrig bei den unter 50-Jährigen, steigt aber mit dem Alter stark an und verdoppelt sich alle fünf Jahre vom 40. bis zum 60. Lebensjahr (2). Der Median des Alters bei der Erstdiagnose liegt bei etwa 70 Jahren in der westlichen Welt (3). In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 51 bei der männlichen und 32 bei der weiblichen Bevölkerung pro 100 000 Einwohnern. Die höchste Inzidenz liegt in Ländern Zentral-Europas und Nord Amerikas vor und die niedrigste in Ländern von Süd- und Zentral-Asien und Afrika (4). In Ländern mit früher eher geringem Risiko wie Spanien oder Ländern in Ost-Europa sowie Ost-Asien ist es in den letzten Jahren zu einem rapiden Anstieg an Fällen gekommen. Dieser wird mit den Veränderungen der Ernährung als Anpassung an den westlichen Lebensstil in Verbindung gebracht (5). Allerdings stabilisiert sich oder sinkt die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen in den USA sowie in vielen anderen Ländern mit hohem Bruttoinlandsprodukt (BIP). Der Hintergrund dafür ist wohl die steigende Nutzung von Vorsorge-Sigmoidoskopie und Vorsorge-Koloskopie samt Entfernung von Polypen (4, 6). 2018 reichte die alters-standardisierte Mortalitätsrate in Afrika für das Kolorektale Karzinom für beide Geschlechter von 1.7 bis 9.8 pro 100 000 Einwohnern. In Europa reichte sie von 3.7 bis 21.5 (1). In den europäischen Ländern mit hohem BIP lässt sich eine Abnahme der Mortalität seit 1980 beobachten. Grund hierfür ist vermutlich die Verbesserung der Früherkennung und Behandlung des Tumors, denn in Ländern oder Gebieten mit weniger Gesundheitsressourcen aufgrund derer finanziellen Belastung nimmt die Mortalität weiterhin zu (4, 7, 8).

1.1.2 Prognose

In vielen Ländern hat sich die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom langsam, aber stetig gebessert. Das relative Fünf-Jahres-Überleben erreicht fast 65% in Ländern mit hohem BIP wie Australien, Canada, den USA sowie viele europäische Staaten. Das relative Fünf-Jahres-Überleben bleibt allerdings bei unter 50% in vergleichsweise einkommensschwachen Ländern (3, 9, 10). Das relative Überleben ist im jungen Alter für Frauen leicht höher als für Männer und sinkt mit zunehmendem Alter. Das Stadium des Tumors ist der wichtigste prognosegebende Faktor. Je später er entdeckt wird, desto schlechter ist die Prognose (3).

1.1.3 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen wie dem Bronchialkarzinom gibt es beim kolorektalem Karzinom keinen alleinstehenden Risikofaktor, der für die meisten Fälle verantwortlich ist. Abgesehen von Alter und Geschlecht wurden in epidemiologischen Studien folgende Risikofaktoren bestimmt: kolorektales Karzinom in der Familienanamnese (11), Rauchen (12), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (13), exzessiver Alkoholkonsum (14), hoher Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch (15), Übergewicht (16) und Diabetes (17).

Zu den bestätigten präventiven Faktoren gehören physische Aktivität (18), Hormonersatz-Therapie (19) und Aspirin (20) mit einer Risikoreduktion von 20-30% sowie Vorsorge-Endoskopien samt Entfernung präkanzeröser Läsionen, welche die größte Risikoreduktion bewirken (21, 22).

1.1.4 Prävention des Kolorektalen Karzinoms

Mit gestiegenem Wissen über Risiko- und präventive Faktoren gilt es als primäre Prävention, die Exposition zu Risikofaktoren zu mindern und die Exposition zu präventiven Faktoren zu fördern bzw. sich präventive Verhaltensweisen anzueignen. Auch andere chronische Erkrankungen teilen sich mit dem Kolorektalen Karzinom

mehrere Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Alkoholkonsum. Primäre Prävention ist darum hier von besonderer Bedeutung. Beobachtungsstudien haben bei Vitamin D einen potenziellen präventiven Effekt auf kolorektale Karzinome und andere chronische Erkrankungen aufgezeigt (23).

Da die meisten Fälle von kolorektalen Karzinomen sich langsam über Jahre hinweg auf dem Boden eines Adenoms entwickeln und die Erkrankung in frühen Stadien meist heilbar ist, spielen Früherkennung und Screening bei der Prävention eine sehr große Rolle. Eine Meta-Analyse von randomisierten Studien zeigte bei jährlichen Screening-Angeboten mit dem fäkalen okkulten Bluttest eine Reduktion der Mortalität um 16% bei kolorektalen Karzinomen (24). Observationsstudien suggerieren eine sogar noch größere Reduktion der Inzidenz und Mortalität durch Screening mittels Koloskopie. Falls Adenome bei der Sigmoidoskopie oder Koloskopie erkannt werden, müssen diese entfernt werden, da sie als fakultative Präkanzerosen gelten (25).

1.1.5 Adenom-Karzinom-Sequenz

Kolorektale Karzinome entwickeln sich meist über mehr als zehn Jahre hinweg und dysplastische Adenome gelten als die häufigste Form prämaligener Läsionen, aus denen sie sich entwickeln können (26). Mutationen im APC- Gen sind ein frühes Event im mehrstufigen Prozess der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms und treten in mehr als 70% der kolorektalen Adenome auf (27). Die Adenom-Karzinom-Sequenz wird weiterhin begünstigt durch aktivierende Mutationen des KRAS Onkogens sowie inaktivierende Mutationen des TP53 Tumor-Suppressor-Gens (28). Diese charakteristischen Genmutationen werden oft von chromosomaler Instabilität der Anzahl der Chromosomen sowie deren profunder struktureller Form begleitet (29).

1.1.6 Adenom

Kolorektale Adenome sind intraepitheliale Neoplasien und benigne Tumore des Drüsenepithels. In der Regel bleiben Adenome asymptomatisch und treten meistens sporadisch auf. Ihre klinische Relevanz liegt in ihrem prämaligen Potential. Durch die

Adenom-Karzinom-Sequenz haben sie das Potential, in ein invasives Adenokarzinom überzugehen, weshalb sie als fakultative Präkanzerosen gelten und deshalb vollständig entfernt werden sollten. Ihre Häufigkeit wird in Autopsie-Studien meist mit 50-60% angegeben und einem Häufigkeitsmaximum im 6.-7. Lebensjahrzent (25).

Gemäß ihres Feinbaus werden folgende Adenomtypen beschrieben: das in 75% der Fälle auftretende tubuläre Adenom, welches sich durch verzweigte tubuläre Drüsen charakterisiert, die von atypischem Zylinderepithel ausgekleidet sind, das in 5% der Fälle auftretende villöse Adenom, welches sich histologisch durch zottenartig langgestreckte (=villöse) atypische Zylinderepithelverbände charakterisiert, die sich annähernd geradlinig von der Muscularis mucosae bis zur Oberfläche erstrecken sowie zuletzt das in etwa 20% der Fälle auftretende tubulovillöse Adenom, welches einen gemischten Adenomtyp darstellt mit teils tubulärem und teils villösem Aufbau, wobei jede Gewebestruktur mindestens 20% des Gesamtadenoms einnimmt (30).

1.1.7 Diagnostik und Staging

Bei dem Staging der kolorektalen Karzinome haben sich bereits mehrere Klassifikationen etabliert. Die für die Prognose entscheidende ist die TNM-Klassifikation (2). Dabei steht T für die lokale Invasionstiefe, N für die Beteiligung von Lymphknoten und M für die Präsenz von Fern-Metastasen (Tab. 1). Die Union internationale contre le Cancer (UICC) leitet aus der TNM-Klassifikation die einzelnen Stadien ab (Tab. 2).

Die Diagnose des kolorektalen Karzinoms erfolgt in der Regel histologisch mittels Biopsie während einer Endoskopie. Die aktuelle S-3 Leitlinie für das kolorektale Karzinom empfiehlt eine komplette Koloskopie oder in seltenen Ausnahmen eine CT-Kolongraphie, um Zweitkarzinome zu finden, so wie sie in 2-4% der Patienten auftreten (29, 31, 32). Des Weiteren soll die digital-rektale Untersuchung obligater Bestandteil der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik sein (33).

Ist aufgrund eines stenosierenden Tumorwachstums eine initiale Koloskopie nicht möglich, soll eine postoperative Koloskopie innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Ablauf der Operation erfolgen (2).

Tabelle 1: Darstellung der TNM-Klassifikation des Kolonkarzinoms; Tabelle aus (29)

Definition	
T stage	
Tx	No information about local tumour infiltration available
Tis	Tumour restricted to mucosa, no infiltration of lamina muscularis mucosae
T1	Infiltration through lamina muscularis mucosae into submucosa, no infiltration of lamina muscularis propria
T2	Infiltration into, but not beyond, lamina muscularis propria
T3	Infiltration into subserosa or non-peritonealised pericolic or perirectal tissue, or both; no infiltration of serosa or neighbouring organs
T4a	Infiltration of the serosa
T4b	Infiltration of neighbouring tissues or organs
N stage	
Nx	No information about lymph node involvement available
N0	No lymph node involvement
N1a	Cancer cells detectable in 1 regional lymph node
N1b	Cancer cells detectable in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumour satellites in subserosa or pericolic perirectal fat tissue, regional lymph nodes not involved
N2a	Cancer cells detectable in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Cancer cells detectable in 7 or greater regional lymph nodes
M stage	
Mx	No information about distant metastases available
M0	No distant metastases detectable
M1a	Metastasis to 1 distant organ or distant lymph nodes
M1b	Metastasis to more than 1 distant organ or set of distant lymph nodes or peritoneal metastasis

Tabelle 2: Klassifikation der UICC Stadien des Kolonkarzinoms; Tabelle aus (29)

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1/T2	N0	M0
Stage II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any	N+	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stage IV	Any	Any	M+
IVA	Any	Any	M1a
IVB	Any	Any	M1b

Als Basisuntersuchung des operativen Stagings sollen die Ultraschalluntersuchungen des Abdomens sowie die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen erfolgen. Bei unklarem Befund oder Verdacht auf Fernmetastasen sollen dann zu deren Ausschluss ein CT-Thorax und CT-Abdomen durchgeführt werden (33). Etwa 20% der Patienten mit neu diagnostiziertem kolorektalem Karzinom haben Fernmetastasen, welche am häufigsten in der Leber lokalisiert sind (34).

Beim Rektumkarzinom empfiehlt sich für das lokale Staging ein Becken-MRT sowie die rektale Endosonographie aufgrund der hohen Genauigkeit zur Unterscheidung von nicht-invasiven und invasiven Neoplasien (33, 35, 36). Dabei eignet sich die rektale Endosonographie besser zur Abgrenzung zwischen dem T1 und T2 Stadium und das MRT besser zu der Beurteilung der lymphatischen Infiltration (37).

1.2 Operatives Verfahren bei rektalem Karzinom

Die operative Therapie ist die beste therapeutische Option für das lokal operable, nicht metastasierte Rektumkarzinom mit einer Rezidivrate von 5-12%. Das Goldstandardverfahren ist die totale mesorektale Exzision (TME), also die Entfernung des Rektums zusammen mit dem Mesorektum und der mesorektalen Faszie. Diese ist sowohl transabdominal offen als auch laparoskopisch und transanal möglich. Die gesamte Entfernung des Mesorektums ist dabei von großer Bedeutung aufgrund der darin enthaltenen Lymphabflusswege (29, 38). Mehrere Studien betonen die Wichtigkeit eines Mindestabstands bei einer Tumorexzision im Rektum von 1mm um den Tumor herum (39). Kleinere Rektumkarzinome mit niedrigem Risiko der Lymphknotenmetastasierung (G1/2, T1, L0, V0), welche man mittels der Endosonographie und endoskopischer Beurteilung eingestuft hat, sind allerdings auch durch eine organerhaltende Lokalresektion heilbar und dürfen dementsprechend behandelt werden, solange eine R0-Resektion möglich ist (33). Weiterhin haben Meta-Analysen gezeigt, dass die laparoskopische Entfernung von kolorektalen Karzinomen die gleichen Langzeit-Resultate erbringt wie eine offene Operation, aber zusätzlich mit einer reduzierten Anzahl an Bluttransfusionen, schneller wiedereinkkehrenden Darmfunktionen sowie kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer einher geht (40-42). Allerdings ist die Operationsdauer länger und die Kosten sind bei dem laparoskopischen Verfahren höher.

1.3 Lokale Resektionsverfahren

Obwohl die TME der Goldstandard für das operative Verfahren des Rektumkarzinoms ist, geht sie mit einer recht hohen Morbidität und Mortalität einher. Ein Stoma muss in 50-100% der Fälle angelegt werden.

Adenome des Rektums sowie kleine Rektumkarzinome mit niedrigem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung (G1/2, T1, L0, V0), welche man mittels der Endosonographie und endoskopischer Beurteilung eingestuft hat, sind durch eine organerhaltende Lokalresektion heilbar (33). Hierzu wurden verschiedene flexible endoskopische und transanale Techniken zur minimal-invasiven Therapie von Läsionen entwickelt (43). Bei der Indikationsstellung zur Verfahrenswahl sind somit die prätherapeutischen Möglichkeiten zur Erkennung der Tiefeninfiltration in die Submukosa von großer Bedeutung. Während bei einem low-risk T1-Karzinom eine lokale Abtragung ausreicht, ist bei high-risk T1 sowie T2-Karzinomen eine TME erforderlich (33).

Endoskopisch und endosonographisch benigne eingeschätzte Läsionen können okkulte Karzinome enthalten. Trägt man diese Läsionen nicht en bloc ab, kann im Falle eines demaskierten Karzinoms keine sichere Aussage bezüglich der lokalen Kontrolle oder des Metastasierungsrisikos getroffen werden. Dies erfordert in solchen Fällen eine Komplettierungsoperation mit Rektum-Resektion und totaler mesorektaler Exzision, wie sie eigentlich nur bei höher gradig eingestuften Tumoren notwendig ist und somit vermeidbar gewesen wäre (33, 43). Aus den oben geschilderten Gründen ist die komplette en bloc Resektion von rektalen Adenomen und Frühkarzinomen von großer Wichtigkeit.

Die zur Verfügung stehenden flexiblen endoskopischen Techniken zur lokalen Abtragung sind die endoskopische Polypektomie mit der Diathermieschlinge, die endoskopische Mukosaresektion (EMR) sowie die endoskopische Submukosadisektion (ESD) als wanderhaltende Techniken (43). Die Vollwandresektion gilt als Alternativ-Verfahren insbesondere für Restadenomgewebe, Adenomrezidive, submuköse Raumforderungen (33). Bei den transanal Techniken hat sich die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) etabliert. Dieses Verfahren wird meist zur Vollwandresektion eingesetzt (43).

1.3.1 Polypektomie

Für kleine Polypen bis 5 mm bietet sich die Zangenabtragung an, bei der aber gezeigt wurde, dass diese Technik oft Adenomgewebe zurücklässt und vermutlich abhängig von der Sorgfalt des Eingriffs sowie der Biopsiezahl ist (44). Die Polypektomie mit der Diathermieschlinge ist für Polypen größer als 5mm gut geeignet, da diese zu groß für die Zangenentfernung durch das Endoskop sind. Dabei wird zur Abtragung eine Schlinge verwendet, die durch das Endoskop geführt werden kann. Vor dem Ausfahren der Schlinge empfiehlt es sich häufig, den Polyp in die Sechs-Uhr-Stellung auszurichten. In der Nähe des Polypen wird die Schlinge mechanisch geöffnet, der Polyp unter Zuziehen der Schlinge „eingefangen“ und in der Regel mit Strom abgeschnitten. Sobald der Polyp in der Schlinge eingefangen ist, sollte er zum Lumen des Darms gezogen werden, um Verletzungen der Darmwand zu vermeiden (45). Mit der Größe eines Polypen wachsen die technischen Anforderungen an das Vorgehen bei der Polypektomie und gleichsam die Risiken einer Blutung oder Perforation (33). Bei größeren gestielten Polypen und bei größeren polsterartigen Polypen kann man deshalb zur Minimierung dieser Risiken vor der Schlingenabtragung eine Unterspritzung der Abtragungsstelle mittels Injektionsnadel vornehmen, die ebenfalls durch das Endoskop geführt werden kann. Vor allem bei flachen Läsionen bis 20mm empfiehlt sich dieses Verfahren. Das dadurch entstehende submuköse Ödem erleichtert die Resektion.

Sowohl die Zangen- als auch die Schlingenabtragung können weiter aufgeteilt werden in sogenannte heiße und kalte Verfahren, welche Elektrokauterisation oder manuelle Manipulation nutzen (45). In retrospektiven Studien konnte aber festgestellt werden, dass die heiße Zangenabtragung im Vergleich zu der kalten Zangenabtragung oder Schlingenabtragungen eine höhere Residualpolypen-Rate aufweist, weshalb sie immer mehr in den Hintergrund rückt (46). Während der heißen Schlingenabtragung sollte die endoskopische Assistenz die Schlinge langsam und vorsichtig schließen, um ein kaltes Schneiden zu vermeiden (45). Die Kaltschlingenabtragung ist am besten untersucht und hat ein geringeres Nachblutungsrisiko im Vergleich zur konventionellen Polypektomie und wird für Befunde bis 10mm bevorzugt (33).

1.3.2 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Die EMR entspricht weitgehend der klassischen „Schlingenektomie“ des heißen Verfahrens mit Unterspritzung des Gewebes. Nach Unterspritzung der Submukosa wird auch hier der Polyp mit einer Schlinge umfasst und dann nach Zuzug der Schlinge mittels Strom abgetrennt. Die Hauptvorteile der EMR sind die relativ kurze Prozedurdauer (etwa 35 Minuten für Läsionen mit medianem Durchmesser größer 20mm (47)) und die in Relation betrachtet niedrige Komplikationsrate, welche mit einer Nachblutungsrate von 0.9% und einer Perforationsrate zwischen 0.4 und 1.3% einhergeht (48). Die Komplikationsrate ist jedoch abhängig von der Größe und der Lokalisation der abgetragenen Läsion. In einer multizentrischen Studie mit mehr als 2000 eingeschlossenen EMRs ergab sich aufgrund stärkerer Unterschiede in Größe und Lokalisation eine Nachblutungsrate von 6.7% (49).

Die Technik der EMR hat eine große en bloc Resektionsrate bei Polypen bis 20mm. Läsionen größer als 20 mm können nicht mehr en bloc reseziert werden und müssen somit in Fragmenten (piece meal EMR/ pEMR) entnommen werden (33, 48). Eine solche Fragmentation impliziert, dass eine komplette Resektion nicht histopathologisch bestätigt werden kann (43). Die EMR verzeichnet somit in retrospektiven Studien eine Rezidivrate von etwa 15-20% (50). Es wurden viele Risikofaktoren für Rezidive festgestellt inklusive Läsionsgröße, Anzahl der resezierten Fragmente und weiter fortgeschrittener Histologie des Tumors (50). Sollte ein Rezidiv vorliegen sind wiederholte Rezidive mit einer Wahrscheinlichkeit von 20-40% keine Seltenheit (51). Die unvollständige Resektion von Adenomen gilt als verantwortlich für 20-25% der kolorektalen Karzinome, die trotz Screening-Koloskopie auftreten, sogenannte Intervalltumore (51).

1.3.3 Endoskopische Submukosadisektion (ESD)

Während die EMR von größeren flacheren Läsionen oft in einer fragmentierten Resektion resultiert, bietet die in Japan entwickelte ESD die Möglichkeit der en bloc Resektion größerer Läsionen. Die ESD benutzt ebenfalls das Prinzip der Unterspritzung der Zielläsion analog zur EMR. Hier erfolgt aber eine zirkuläre Inzision um die Läsion mittels endoskopischem „Messer“. Die Läsion wird präpariert und innerhalb der aufgespritzten Submukosaschicht untertunnelt und so letztlich en bloc reseziert (48). Man macht sich dabei die Schwerkraft zu

Nutze und die Läsion wird gegenüber der Schwerkraft also meist auf 12 Uhr platziert, damit sie nach der Untertunnelung abfallen kann.

Dem Vorteil der en bloc Resektion der ESD steht allerdings gegenüber, dass die ESD technisch anspruchsvoller ist als die EMR und eine längere Prozedurdauer hat. Zu Letzterem wurde in einer Meta-Analyse eine mediane Prozedurdauer von etwa 70 Minuten für Adenome mit medianen Durchmesser größer als 20mm angegeben (52). Die Prozedurdauer und die Komplexität des Eingriffs sind dabei abhängig von der Lage und Morphologie der Läsion sowie des Zugangs zur Submukosaschicht (48).

Der Großteil der Literatur zum Thema ESD ist stark von fernöstlichen vor allem japanischen Studien geprägt und erschwert sich daher in seiner Interpretation auf die westliche Übertragbarkeit (33). In japanischen Studien zeigen größere retrospektive oder prospektive Observationsstudien mit über 500 Patienten eine en bloc Rate von größer 91 % und R0-Resektionsrate von 84 bis 94.5%, mit geringer Rezidivrate (53). Im Kontrast dazu ist die Erfahrung mit der ESD in der westlichen Welt wesentlich limitiert.

Dies hängt zum Großteil damit zusammen, dass die ESD in Japan für die Behandlung des Magenfrühkarzinoms entwickelt wurde, welches dort wesentlich häufiger auftritt. Aufgrund der häufigen Anwendung gibt es dort viel Expertise. Im Westen wird sie seltener eingesetzt, was in einem Mangel an Erfahrung resultiert, der sich wiederum in einer Verlängerung der Prozedurdauer und einer höheren Komplikationsrate widerspiegelt (48).

Westliche Studienergebnisse zeigen zumeist deutlich niedrigere R0-Raten von 62.6% und en bloc Raten von 88.4% (54) mit teilweise erheblichen Komplikationen wie Mikroperforationen oder Nachblutungen von 11.5%, welche sich aber meist endoskopisch behandeln lassen können (55).

Eine aktuelle Meta-Analyse hebt noch einmal die Unterschiede zwischen der EMR und der ESD hervor und beschreibt, dass die ESD zwar eine größere en bloc Resektionsrate hat, diese aber mit Kosten einer höheren Komplikationsrate und längeren Prozedurdauer einhergeht (52). Im finanziellen Aspekt zeigt eine durchgeführte ESD außerdem höhere Kosten als eine durchgeführte EMR auf (48). Die ESD ist deshalb laut Leitlinie der DGVS in westlichen Ländern aufgrund der hohen Komplexität des Eingriffs, der sehr variablen Erfolgsrate und erhöhten Komplikationsrate keine etablierte Resektionstechnik für kolorektale Läsionen und sollte spezialisierten Zentren vor allem im Rahmen von Studien vorbehalten bleiben (33).

1.3.4 Transanale Endoskopische Mikrochirurgie

Das Rektum ist der einzige mit starren Instrumenten erreichbare Abschnitt des Gastrointestinaltraktes. Deshalb gab es hier schon frühzeitig Bemühungen um transanale Resektionsverfahren, lange vor Einführung der ESD. Die Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM) wurde von Gerhard Buess in den 1980er Jahren entwickelt. Die transanale Exzision rektaler Tumore über Sperrer oder transmuskuläre Zugänge galt schon immer aufgrund der suboptimalen Darstellung der Tumore und limitierter Reichweite der Instrumente als eine Herausforderung und war mit einer sehr hohen Rezidivrate verbunden. Die TEM versucht, diese Einschränkungen zu umgehen. Prinzipiell können mit der TEM Läsionen im gesamten Rektum unabhängig von ihrer Größe oder Lokalisation entfernt werden, vorausgesetzt sie sind durch das starre Rektoskop voll einsehbar und können erreicht werden (56). Die TEM wird als Vollwand- oder Mukosektomie eingesetzt. Aufgrund der hohen Rate von okkulten Karzinomen in Adenomen gilt die Vollwandexzision als der Standard (33).

Die Nutzung der TEM erfolgt mit einem geschlossenen endoskopischen System, welches den kontrollierten Ein- und Ausstrom von Kohlenstoffdioxid-Gas ermöglicht und so einen geschlossenen Raum mit konstantem und druckkontrolliertem Pneumorektum erschafft. Dies sorgt für eine konstante rektale Erweiterung, welche die Läsion exponiert und sie für die Exzision des Tumors, der Kontrolle von etwaigen Blutungen und der Schließung des Wunddefekts visuell einsehbar macht (56). Eine kombinierte, multifunktionale TEM-Pumpeneinheit reguliert Absaugung, Spülung, intrarektalen Druck sowie Gas-Insufflation. Absaugung entfernt Flüssigkeiten, Blut, Gewebsreste und Rauch. Die Spülung unterstützt bei der Aufrechterhaltung eines klaren operativen Sichtfelds und kann das Ende der Optik bei Verschmutzung und Einschränkung des Sichtfelds spülen. Andere spezifische Faktoren der TEM sind die lange Reichweite der starren Operationsinstrumente und das stereoskopisch erweiterte Blickfeld. Die TEM-Instrumente sind als Schere, Diathermienadel, selbstaufrichtender Nadelhalter und in Form verschiedener konfigurierter Fasszangen verfügbar. Bei TEM-Eingriffen können sämtliche in der minimal-invasiven Chirurgie verwendeten Instrumente eingesetzt werden. Die Exzision erfolgt durch ein Nadelmesser mit monopolarer Strom (43). Um eine sichere Blutungskontrolle zu erzielen, kommen bei der Vollwandexzision Versiegelungsinstrumente zum Einsatz. Man unterscheidet bei den zur

Auswahl stehender Operationsplattformen zwei wesentliche Fixationsarten des Operationstubus. Bei den fixierten Plattformen ist es dem Operateur möglich, die Operation selbstständig durchzuführen. Bei den nicht am OP-Tisch fixierten Plattformen wird durch einen Assistenten die Optik während der Operation kontrolliert (43).

Um den Eingriff zur erleichtern, empfiehlt sich bei transanal-endoskopischen Eingriffen eine adäquate Lagerung in Abhängigkeit von der zu entfernenden Läsion im Rektum (43). Die zu entfernende Läsion sollte dabei in ihrer Hauptausdehnung auf 6 Uhr Stellung liegen.

Möglichkeiten der Lagerung sind die Steinschnittlage, Seitenlage oder Westhues-Lage.

(Abb 1.)

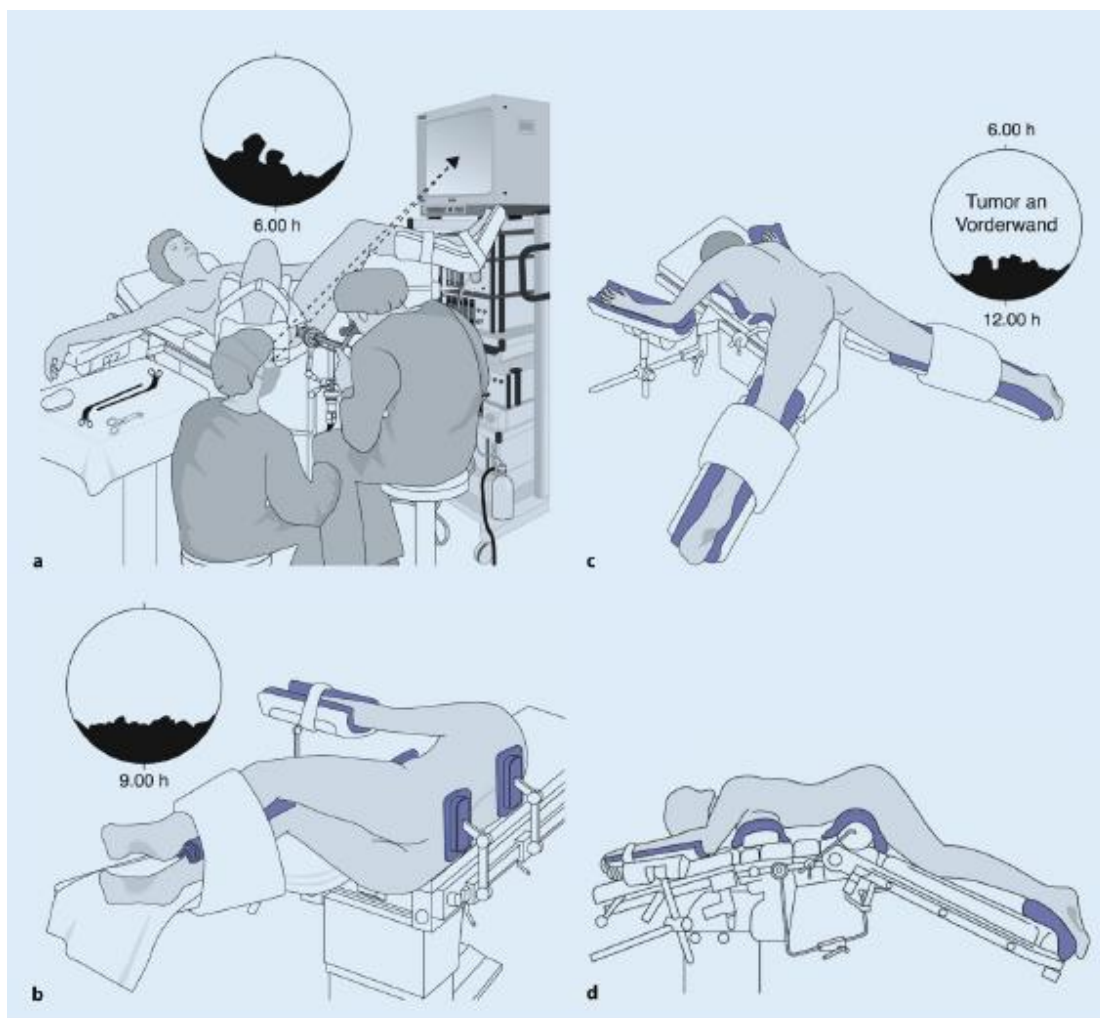


Abbildung 1: Lagerung. a Steinschnittlage. b Seitenlage rechts. c, d Westhues-Lage (43)

Nach der korrekten Lagerung in Abhängigkeit des Läsionslokus wird der Patient in der Regel in eine Vollnarkose mit vollständiger Muskelrelaxation überführt. Daraufhin erfolgt eine vorsichtige digitale Sphinkterdehnung. Das den Mastdarm abdichtende Rektoskop wird in der für den Eingriff gewählten Länge in den Analkanal eingeführt, bis die Läsion im direkten Sichtfeld liegt. Dies geschieht alles unter Insufflation. Dadurch wird die Inspektion des Pneumorektums und somit ein Einblick auf die zu entfernende Läsion sowie eine etwaige Entscheidung zu einer weiteren Umlagerung des Patienten in die gewünschte 6 Uhr Stellung der Läsion ermöglicht.(43, 56) Das Operationsrektoskop wird am Operationstisch fixiert und gegebenenfalls nach vollständiger Kohlenstoffdioxid-Insufflation und Einbringen der Instrumente korrigiert.

Zur Vollwandresektion werden nun bei bimanueller Präparationstechnik zirkulär um die Läsion herum von distal nach proximal die Mukosa, Submukosa und Muscularis durchtrennt bis hin zum mesorektalen Fettgewebe. Um ein freies Sichtfeld gewährleisten zu können, müssen sichtbare Blutgefäße prophylaktisch koaguliert werden, auftretende Blutungen werden sofort gestillt (43). Dabei kann sich der Operateur alle in der minimal-invasiven Chirurgie verwendeten Instrumente (monopolare und bipolare Koagulation, Ultraschallschere, Clipsechniken und Naht) zu Nutze machen (43). Falls das Peritoneum dabei beschädigt wird, sollte die Undichtigkeit schnellstmöglich behoben und der Eingriff wie geplant fortgesetzt werden (43, 56). Das entfernte Präparat kann durch das Operationsrektoskop geborgen werden. Die Schließung des entstandenen Wanddefekts erfolgt mittels Vollwandnaht und Titan-Clips mit vorheriger sorgfältiger Spülung. Im extraperitonealen Rektum gilt die Schließung allerdings nicht als Pflicht (43).

Die Vollwandresektion mit der TEM ist sowohl bei benignen als auch bei malignen Läsionen im Rektum mit hoher R0-Resektionsrate ein sicheres Verfahren, welches aber bei notwendigen Komplettierungsoperationen vor allem bei Läsionen im unteren Rektum eine erhöhte Rate an Sphinkterverlust sowie eine erhöhte Rate an Perforationen und weiteren Komplikationen aufweist (43).

1.4 Das neue Verfahren der TEM-ESD

Die ESD gilt bislang als ein technisch sehr schwieriges, zeitaufwändiges und damit auch kostenintensives Verfahren (33). Aus diesem Grund gilt die EMR immer noch als die Standardmethode zur Entfernung benigner kolorektaler Polypen (33). Als eine Problematik der TEM bei eventuell onkologisch notwendigen Komplettierungsoperationen (43) gilt die Eröffnung des perirektalen Raumes durch die Vollwandresektion. Die Kombination aus TEM und ESD versucht, sowohl die technischen Schwierigkeiten mit langer Lernkurve bei der ESD als auch die Gefahr für den Sphinkter und für andere Komplikationen der TEM-Technik durch Kombination der beiden Verfahren zu überwinden. Diese Technik versucht, als TEM-ESD eine regelhafte Therapie von großen Adenomen oder frühen Karzinomen im Rektum zu ermöglichen.

Das TEM-Instrumentarium verwendend wird bei der TEM-ESD durch Unterspritzung mit einem Wasserstrahlapplikator die Läsionsausdehnung exakt diskriminiert (43). Die einzelnen Gewebsschichten lassen sich durch die Ausbildung des submukösen Ödems mit deutlicher Einfärbung der Submukosa exzellent kontrastieren. Bei den operativen Schritten unterscheidet sich die TEM-ESD von der Vollwandexzision mit der TEM vor allem durch die Präparationstiefe. Wie auch bei der Vollwandresektion geht man bei der Präparation von distal der zu entfernenden Läsion nach proximal vor. Es werden die Mukosa und Submukosa durchtrennt, bis die Präparationsschicht auf der Muscularis propria erreicht wird. Unter der strengen Beachtung des zirkumferenziellen Resektionsrandes wird auf der Muskelschicht mit der Diathermienadel präpariert. Dabei kommt es repetitiv zum Einsatz des Wasserstrahlapplikators analog zur ESD für die Erschaffung des submukösen Ödems und der Färbung der Submukosa. Die dabei erfolgende Färbung ermöglicht sowohl die Diskrimination der Grenze zwischen dysplastischem Gewebe und Normalgewebe als auch die exakte Tiefenpräparation auf der Muskelschicht (43). Außerdem hebt die Färbung die in der Tela submucosa liegenden Gefäße hervor, welche hier ebenso wie bei der Vollwandexzision prophylaktisch mit Koagulation verödet und durchtrennt werden (43).

Anhand von bei der Aufarbeitung des Präparates auffallenden mitresezierten basalen Muskelfasern der Muscularis propria, kann auf eine vollständig exzidierte Tela submucosa geschlossen werden und somit die Tiefeninfiltration eines Tumors in die submuköse Schicht exakt bestimmt werden, sowie das Metastasierungsrisiko genauestens abgeschätzt werden

(43). Bei intaktem Muskelschlauch des Mastdarms gibt es nach der Exzision und Bergung der Läsion auch keinen Wanddefekt bei erfolgreicher TEM-ESD. Demzufolge müssen nur noch die Resektionsränder und die Abtragungsebene geprüft und durch mono- und bipolare Koagulation das Nachblutungsrisiko gesenkt werden. Ein Defektverschluss wie bei der Vollwandexzision ist nicht erforderlich (43).

1.5 Ziel der Arbeit

Baral beschrieb 2018 in seinem Paper „Transanal-endoskopische mikrochirurgische Submukosadissektion in der Behandlung von Rektumadenomen und T1-Rektumkarzinomen“ das erste Mal den Einsatz des TEM-Systems zur Durchführung einer ESD im Rektum und hat diese neue Technik TEM-ESD genannt (43). Laut dieser Publikation bietet die TEM-ESD alle Vorteile einer ESD, bei sehr hoher Geschwindigkeit. Sie kombiniert die exakte Präparation durch Mehrinstrumenten-Einsatz der TEM mit der geringen Invasivität der ESD, die eine eventuell später notwendige kontinenserhaltende anteriore Rektumresektion nicht erschwert.

Leider gibt es zu dem neuen Verfahren der TEM-ESD noch kaum Daten. Es existiert lediglich eine publizierte retrospektive Beobachtungsstudie einer Fallserie, bei der die Methode als ein schnelles und effektives Verfahren beschrieben wird, jedoch ohne, dass eine Vergleichsstudie existiert. Da sich diese Technik noch nicht etabliert hat, ist es schwierig, eine randomisierte Vergleichsstudie an Patienten durchzuführen. Aufgrund des Mangels an Daten und einer Vergleichsstudie ist es Ziel dieser Arbeit, Informationen zu diesem Verfahren auf Basis einer Vergleichsstudie am tierexperimentellen Modell beizutragen. Die TEM-ESD soll dabei mit der ähnlichen aber schon etablierten Technik der flexiblen ESD verglichen werden mit Aussicht auf weitere Erkenntnisse und Daten für die potenzielle Etablierung der neuen Technik der TEM-ESD.

2. Material und Methoden

2.1 Tiermodell der Experimente

In dieser Studie wurden die beiden Methoden der ESD und TEM-ESD an einem Organpaket vom Schwein miteinander verglichen.

Es wurden bei den Experimenten keine lebendigen Tiere verwendet, sondern lediglich tierische Nebenprodukte vom Schlachthof benutzt, weshalb kein Antrag an die Tierschutzkommission gestellt werden musste. Eine Genehmigung zur Anwendung von Tierprodukten der Kategorie 2 liegt vor. (Anhang 1)

In einer Pilotphase des Projektes wurde versucht, die gleichen Experimente an einem Schweinerektum durchzuführen, welches eine hohe Verletzlichkeit aufwies. Dadurch erwiesen sich die Experimente als technisch nicht reproduzierbar durchführbar. Deshalb haben wir uns für die Nutzung von Schweinemägen entschieden. Zur Nutzung kamen frische, einmal gewaschene Schweinemägen. In der Pilotphase fiel auf, dass die Submukosa im Korpus fibrotisch und somit für die Experimente nicht geeignet ist. Der Bereich des Fundus und das präpylorische Antrum weisen jedoch Eigenschaften ähnlich der Rektum-Wand des Menschen auf und können genutzt werden.

Damit sich die Schweinemägen nach der Schlachtung nicht zersetzen, wurde folgendes Transport- und Kühlsystem etabliert: Die benötigten Schweinemägen wurden am Tag der Experimente vom Schlachthof morgens abgeholt und dann in einem Kühlschrank bei etwa 7 Grad Celsius gelagert. Für die Durchführung der Experimente wurde immer wieder einer der Mägen herausgeholt, während der Rest zur adäquaten Kühlung im Kühlschrank verblieb. Die Schweinemägen wurden auf diese Art maximal drei Tage gelagert und genutzt, bis für eine neue Reihe an Experimente auch neue Mägen beschafft wurden.

In der Anatomie der Schweinemägen gibt es ein Divertikel im Bereich des Fundus. Dieses Divertikel ermöglicht eine leichte Schaffung eines Zugangs in den Schweinemagen zusätzlich zum Pylorus für endoskopische Instrumentarien.

2.2 Vorbereitung der Schweinemägen

Die Schweinemägen wurden kurz vor der Benutzung invertiert und erneut gründlich per Hand gewaschen. Es wurde handelsübliche Seife und Leitungswasser zur Reinigung benutzt, um die von der Mukosa sezernierten Schleimreste zu entfernen, bis der Magen zur Kennzeichnung der geplanten Resektionsflächen vorbereitet war. (Abb. 2)

Mittels monopolarer Stroms wurde im Punktmuster die zu resezierende Stelle markiert. Die Größe lag bei 4 x 4 cm und wurde mit einem Lineal überprüft. Zusätzlich bekam jedes Resektat eine Versuchsnummer zugewiesen und eingebrannt. Analog dazu wurde die gleiche Nummer in das umliegende Gewebe nahe des Resektates zur späteren Zuordnung gebrannt. Bei jedem Magen wurden vier Zielläsionen definiert: zwei im Bereich des Fundus und zwei im Bereich des präpylorischen Antrums, jeweils an der Vorder- und Hinterwand. (Abb. 3,4)



Abbildung 2: Gesamtübersicht gereinigter Magen mit der Innenseite nach Außen



**Abbildung 3: Resektatmarkierung mit Lineal
4 x 4 cm am Fundus**



**Abbildung 4: Resektatmarkierung mit Lineal
4 x 4 cm am präpylorischen Antrum**

2.3 Durchführung der Resektionen

Es wurden 100 Versuche geplant, welche sich in 50 Resektionen mit der herkömmlichen ESD-Technik und 50 Resektionen mit der Technik der TEM-ESD aufteilten. Dabei wurde jeder Magen nach Markierung der Resektionsstellen in eine der beiden Gruppen mit der coin toss (Münzenwurf) Methode randomisiert. Nach der erfolgreichen Markierung eines Magens wurde dieser erneut invertiert, sodass sich die Mukosa wieder auf der Innenseite befand und man den Magen aufspannen konnte. Es wurden zwei Zugänge benutzt: Für die Läsionen im Fundus wurde ein Zugang im Fundusdivertikel geschaffen und für die Läsionen im präpylorischen Antrum wurde der Pylorus als Zugang verwendet. Dabei wurde der mit dem jeweiligen endoskopischen System zu benutzende Magen am Divertikel, welches in den Fundus führt, aufgespannt und nach den dortigen zwei Resektionen umgespannt, sodass man vom Pylorus aus in das präpylorische Antrum eingreifen konnte. Je nachdem, ob man das Divertikel oder den Pylorus als Zugang nutzte, wurde der Ösophagus sowie der andere entsprechende Zugang mittels handelsüblichen Kabelbindern abgedichtet. (Abb. 5,6)

Nach Resektion der markierten Läsionen wurde der Magen von den jeweiligen Systemen entfernt und mittels Schere eröffnet. (Abb. 7) Die Entnahmestellen wurden kontrolliert und die Resektate auf Kork mittels Stecknadeln aufgespannt. Entnahmestellen und Resektate auf Kork wurden samt Defekten fotodokumentiert. (Abb. 8,9)

Dokumentiert wurde als primärer Endpunkt für jedes jeweilige Verfahren die Gesamt-Prozedurdauer. Bei den sekundären Endpunkten wurde die Perforationsrate, die Einriss-

Wahrscheinlichkeit des Resektats, die en bloc-Resektionsrate und die Rate der Verletzungen an der Muscularis propria dokumentiert. Die Einriss-Wahrscheinlichkeit des Resektats wurde definiert, als der Anteil der in en bloc entnommenen aber eingerissenen Resektate, welche nicht ihre quadratische 4 x 4cm Form nach Resektion behielten, an allen Resektaten. Die Dokumentation erfolgte schriftlich auf Protokollen, welche zu den Endpunkten noch Versuchsnummer, Magennummer, Resektionsort sowie Start- und Endzeit eines Eingriffs dokumentierten. Die Ergebnisse wurden danach in eine Excel-Tabelle (Version 2111) übertragen. Als Messwerkzeuge bei dem Erheben der Daten dienten ein Lineal und eine Stoppuhr. Das Lineal wurde dabei verwendet zur Ausmessung des Resektats und die Stoppuhr zu der Erhebung der genauen Prozedurdauer in Minuten.



**Abbildung 5: Divertikel, Ösophagus und Pylorus
Öffnungen markiert mit Kabelbindern**



**Abbildung 6: Pylorus und Ösophagus
Öffnungen abgedichtet mit Kabelbindern**



Abbildung 7: Eröffneter Magen mit markierten Entnahmestellen nach Resektion



Abbildung 8: Fotodokumentation von Verletzung der Muscularis propria an der Entnahmestelle

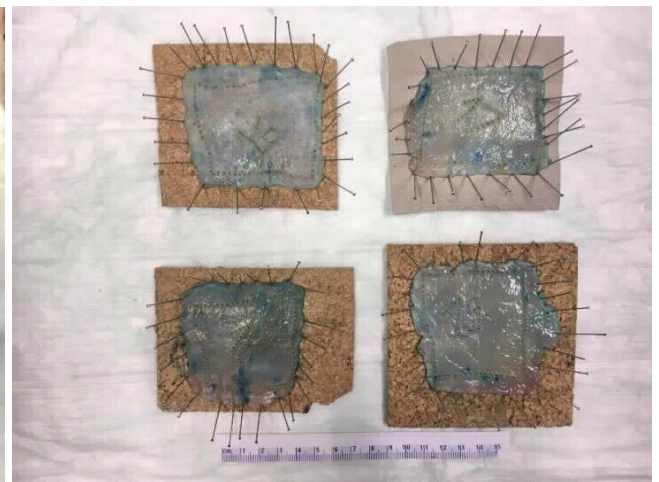


Abbildung 9: Resektate auf Kork

2.3.1 System der TEM-ESD

Für die Anwendung der Versuche mit der Technik der TEM-ESD wurden die dieser Technik randomisiert zugewiesenen Mägen an den TEO-Trainer mit dem TEO-System (Transanale Endoskopische Operation) der Firma Storz (Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland)

aufgespannt. (Abb. 10) Ebenso lagen die TEO-Instrumente der Firma Storz vor, inkludierend dem Nadelmesser, der Fasszange und dem langen Operationsrektoskop. (Abb. 10) Genutzt wurde weiterhin ein Standard-Laparoskopie-Turm (Aesculap AG, B. Braun, Tuttlingen, Deutschland) mit Licht-Quelle, Prozessor und Kohlenstoffdioxid-Insufflator. (Abb. 11) Zudem wurde das Hochfrequenz(HF)-Gerät Vio 300 mit Hydrojet[®]-Modul der Firma Erbe (Erbe Elektromedizin, Tübingen, Deutschland) benutzt (Abb. 12) und eine isotonische Kochsalzlösung als zu unterspritzende Lösung gewählt, welche mit Toluidinblau aus 10ml Ampullen von dem Hersteller Dr. F. Köhler Chemie GmbH angefärbt war.

Nach dem Aufspannen im TEO-Trainer wurde der Magen mit dem Kohlenstoffdioxid-Insufflator mit CO₂ gefüllt, damit gute Zugriffs- und Sichtverhältnisse entstehen. (Abb. 13) Vor Beginn der Unterspritzung wurde wegen der 30 Grad Optik des TEM-Systems die markierte Läsion auf 6 Uhr ausgerichtet. Dann begann die Prozedur und zeitliche Dokumentation mit der Unterspritzung der zu entfernenden markierten Läsion und der bimanuellen Resektion. (Abb. 14,15,16) Dabei wurde versucht, die komplette markierte Stelle en bloc zu reseziieren, und die Entnahmestelle endoskopisch nachkontrolliert. (Abb. 17)



Abbildung 10: An den TEO-Trainer aufgespannter Magen sowie TEO-Instrumente der Firma Storz



Abbildung 11: Laparoskopie-Turm der Aesculap AG



Abbildung 12: HF-Gerät VIO 300 der Firma Erbe mit Hydrojetmodul

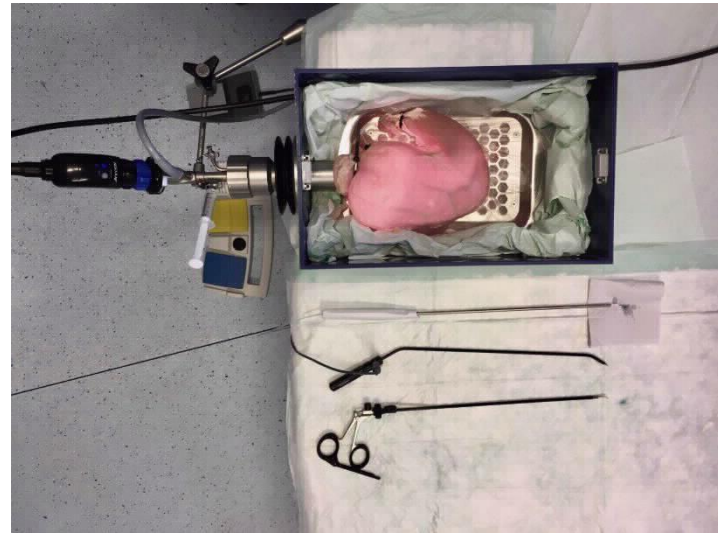


Abbildung 13: Mit CO2 insufflierter Magen am TEO-Trainer (Stortz)



Abbildungen 14, 15, 16: Unterspritzung der markierten Läsion gefolgt von bimanueller Resektion



Abbildung 17: Kontrolle der Entnahmestelle nach Resektion

2.3.2 System der ESD

Für die Anwendung der Versuche mit der Technik der ESD wurden die dieser Technik randomisiert zugeteilten Mägen an den Mannheimer Endo-Trainer aufgespannt. (Abb. 18) Benutzt wurde das Endoskop GIF-1T140 der Firma Olympus (Olympus Europa, Hamburg, Deutschland) und der endoskopische Turm Evis Exera CLV-160 mit Prozessor, Lichtquelle und Raumluft-Insufflator der Firma Olympus und eine Absaugungseinheit der Firma Medela. (Abb. 18) Wie bei den Experimenten zur TEM-ESD wurde das HF-Gerät Vio 300 mit Hydrojet[®]-Modul der Firma Erbe verwendet (Abb. 12) ebenfalls unter Nutzung einer isotonischen Kochsalzlösung, die mit Tuloidenblau angefärbt war. Das genutzte Messer war das Erbe Hybrid-Knife[®] vom I-Type I-Jet Nr. 20150-061 mit einem Durchmesser von 2.3 mm und einer Länge von 1.9 m von der Firma Erbe.

Nach dem Aufspannen in der Mannheimer Endo-Trainer-Box wurde der Magen durch den Raumluft-Insufflator mit Raumluft gefüllt, damit gute Zugriffs- und Sichtverhältnisse entstehen. Vor Beginn der Unterspritzung wurde die markierte Läsion auf 12 Uhr ausgerichtet, damit bei der Resektion mit dem Endoskop die Schwerkraft unterstützend wirken kann. Dann begann die Prozedur und zeitliche Dokumentation mit der Unterspritzung der zu entfernenden markierten Läsion und der Resektion. Auch bei den ESD-Experimenten wurde versucht, die komplette markierte Stelle en bloc zu reseziieren.

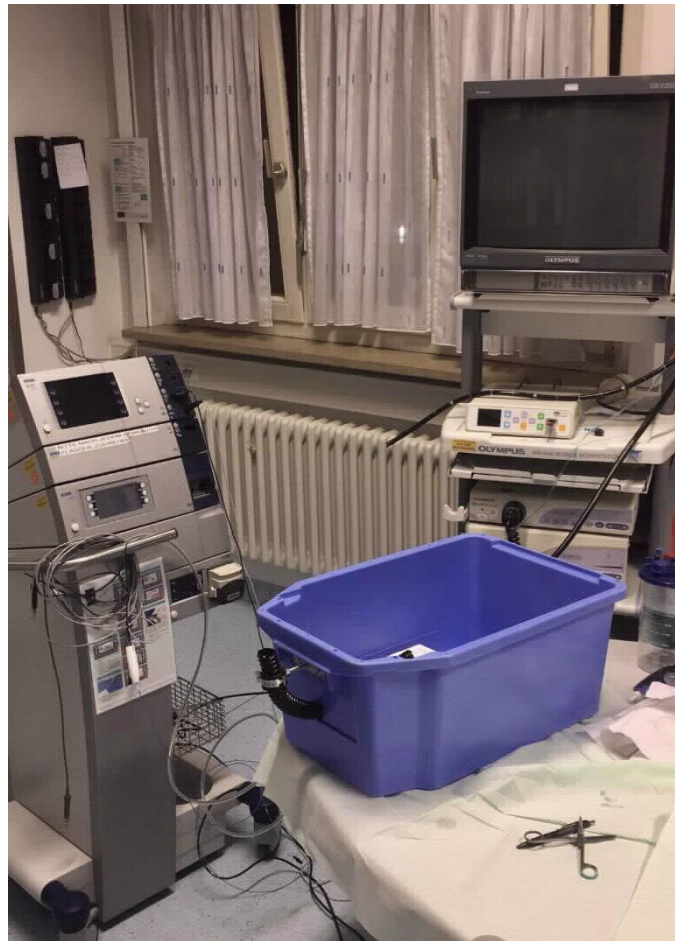


Abbildung 18: Mannheimer Endo-Trainer, Olympus GIF 1T140 Endoskop, Olympus Evis Exera CLV-160 Endoskopieturm, HF-Gerät VIO 300 von Erbe mit Hydrojet-Modul

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SigmaStat 3.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) benutzt.

Zunächst erfolgte die Berechnung einfacher Häufigkeiten aller erhobenen Daten. Bei den qualitativen Merkmalsausprägungen wie den Perforationen, den Verletzungen der Muscularis propria, den en bloc-Resektaten und den eingerissenen Resektaten konnten hierfür absolute und relative Häufigkeiten erhoben werden. Für die quantitative Merkmalsausprägung der Prozedurdauer konnten Mittelwert, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung berechnet werden. Um herauszufinden, ob der Resektionsort

einen weiteren Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, wurden die Daten zusätzlich zu ESD und TEM-ESD in Fundus und präpylorisches Antrum aufgetrennt.

Um herauszufinden, ob die Wahl der Technik oder des Resektionsortes die Merkmalsausprägung beeinflusst, wurde mit den qualitativen Merkmalen ein Chi² - Unabhängigkeitstest durchgeführt. Dieser überprüft, ob zwei Variablen voneinander unabhängig oder abhängig verteilt sind. In dieser Studie ist vor allem entscheidend, ob bestimmte Merkmale häufiger in einer der beiden Techniken oder Resektionsorten auftreten. Der Chi² -Test setzt voraus, dass die erwarteten Häufigkeiten in jeder Variablen größer als 5 sein müssen, da die Ergebnisse sonst ungenau werden. Des Weiteren darf keine der beobachteten Häufigkeiten 0 betragen. Für Merkmale, die die Voraussetzungen des Chi² -Tests nicht erfüllen, wurde der Fishers exakter Test angewendet. Dieser benötigt die Voraussetzungen des Chi² -Tests nicht, da hierbei der p-Wert direkt berechnet wird.

Bei den quantitativen Merkmalen wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hierfür müssen die Merkmale normalverteilt sowie intervallskaliert und die Varianzen müssen gleich sein. Für Merkmale, die die Voraussetzung des T-Tests nicht erfüllen, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet.

Bei Chi² -Test, Fishers exakter Test, T-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test werden Ergebnisse mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamte Prozedurdauer

Es wurden insgesamt 50 Eingriffe mit dem Verfahren der TEM-ESD durchgeführt und 50 Eingriffe mit dem Verfahren der regulären ESD durchgeführt. Bei der TEM-ESD betrug in Minuten (min) die mediane Prozedurdauer als auch der Mittelwert der Prozedurdauer jeweils 19 min. Bei dem Verfahren der ESD lagen beide Werte höher mit einem Median von 33 min und einem Mittelwert von 32 min ($p < 0.001$).

Zur genaueren Darstellung wurde zwischen Eingriffen am Fundus und am präpylorischen Antrum unterschieden. Dabei ergab sich für den Fundus in der TEM-ESD sowohl für den Median als auch für den Mittelwert ein Wert von 17 min, während sich diese Werte von der ESD im Fundus mit einem Median von 29 min und einem Mittelwert von 30 min signifikant unterschieden ($p < 0.001$). (Abb. 19)

Auch beim präpylorischen Antrum fielen diese Werte für das TEM-ESD Verfahren signifikant geringer aus als bei der ESD, mit einem Median von 20 min und Mittelwert von 22 min im Vergleich zu einem Median und Mittelwert von jeweils 35 Min ($p < 0.001$). (Abb. 19)

Bei dem Vergleich der Prozedurdauer in Abhängigkeit von dem Eingriffsort ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied feststellen. Dabei verliefen Eingriffe am Fundus sowohl für die TEM-ESD ($p = 0.019$) als auch für die ESD ($p = 0.01$) schneller als am präpylorischen Antrum.

Im zeitlichen Verlauf der 100 Eingriffe konnte man eine Abnahme der Prozedurdauer sowohl bei der TEM-ESD-Technik als auch der ESD-Technik feststellen.(Abb.20) Die Prozedurdauer der ersten zehn Versuche mit der TEM-ESD hatte einen Median von 23 min und einen Mittelwert von 26 min und fiel damit signifikant länger aus als die Prozedurdauer der 10 letzten TEM-ESD Versuche mit einem Median von 16 min und einem Mittelwert von 17 min ($p = 0.01$). Die ersten 10 ESD Versuche hatten einen Median von 35.5 min und einem Mittelwert von 34 Minuten und fielen ebenfalls länger aus als die 10 letzten ESD Versuche mit einem Median und Mittelwert von jeweils 30 min. Dieser Unterschied erreichte allerdings kein signifikantes Niveau ($p = 0.197$).

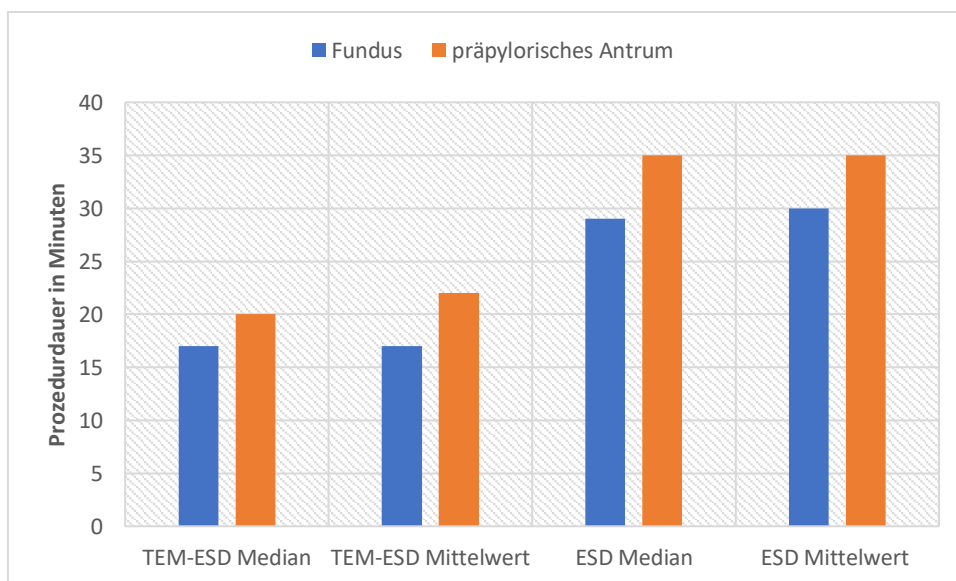


Abbildung 19: Prozedurdauer der jeweiligen Verfahren an Fundus und präpylorischem Antrum.

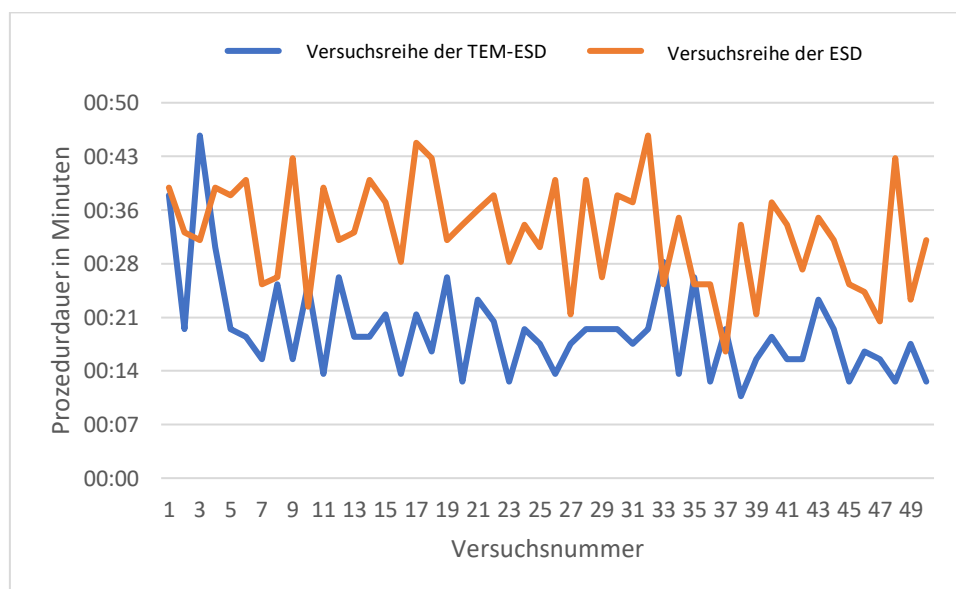


Abbildung 20: Lernkurve der TEM-ESD und ESD.

3.2 Perforationsrate

Während der Durchführung der 100 Versuche kam es bei 6% zu einer Perforation des Schweinemagens. Drei der Perforationen geschahen bei jedem der beiden Verfahrensweisen TEM-ESD und ESD. Am Fundus ergab sich bei der Durchführung der TEM-ESD eine Perforationsrate von 4% und bei der ESD eine von 0%. Am präpylorischen Antrum ließ sich eine Perforationsrate von 8% bei der TEM-ESD und 12% bei der ESD feststellen. Keiner dieser Unterschiede erreichten jedoch ein signifikantes Niveau. (Abb. 21)

Insgesamt war die Anzahl der Perforationen im präpylorischen Antrum fünf Mal so hoch wie im Fundus. Dieser Unterschied erreichte jedoch mit $p = 0.108$ kein Signifikanzniveau. Ebenso konnte man keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den im Fundus bei der TEM-ESD verursachten Perforationen von 4% und den im präpylorischen Antrum bei der TEM-ESD verursachten Perforationen von 8% feststellen. Derselbe Vergleich bei der ESD führte mit 0% Perforationen im Fundus und 12% im präpylorischen Antrum auch zu keiner Signifikanz.

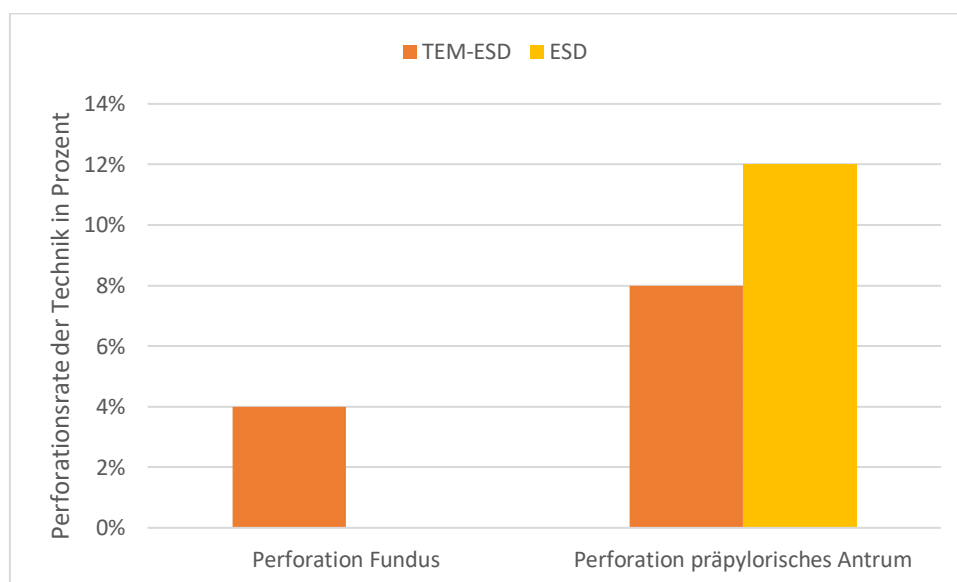


Abbildung 21: Perforationsrate der Techniken TEM-ESD und ESD in Abhängigkeit vom Resektionsort angegeben in Prozent.

3.3 Verletzungen der Muscularis propria

Insgesamt kam es zu 21 dokumentierten Verletzungen an der Muscularis propria des Präparats. Dabei lag der prozentuale Anteil der Verletzungen bei der TEM-ESD-Technik bei einem Anteil von 20% und bei der ESD-Technik bei einem Anteil von 22%. Nachdem wieder nach Fundus und präpylorischem Antrum aufgetrennt wurde, ergab sich beim Fundus eine Verletzungsrate bei der TEM-ESD von 27% und bei der ESD von 8%. Am präpylorischen Antrum verhielt es sich andersherum mit einer Verletzungsrate von 13% bei der TEM-ESD und 36% bei der ESD. (Abb. 22) Diese Unterschiede erreichten jedoch kein signifikantes Niveau.

Bei der Auftrennung nach dem jeweiligen Resektionslokus konnte man bei der ESD am Fundus mit 8% und der ESD am präpylorischen Antrum mit 36% allerdings einen signifikanten Unterschied feststellen ($p = 0.041$). Die restlichen Vergleiche nach dem jeweiligen Resektions-Lokus mit den oben genannten Werten führten zu keiner statistischen Signifikanz.

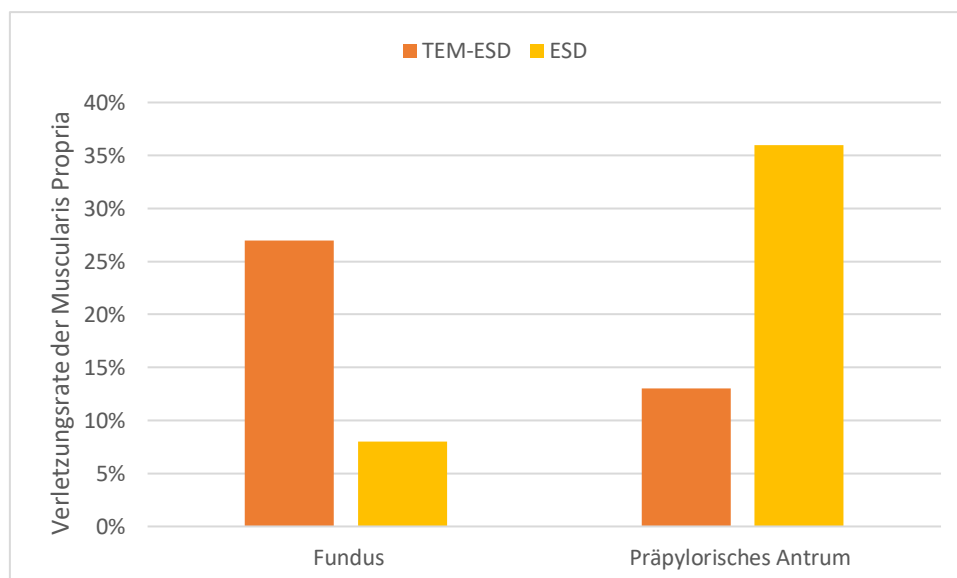


Abbildung 22: Verletzungsrate an der Muscularis propria der Techniken TEM-ESD und ESD in Abhängigkeit vom Resektionsort angegeben in Prozent.

3.4 En bloc-Resektionsrate

Von den 100 durchgeführten Resektionen waren insgesamt 96% en bloc reseziert. Bei den TEM-ESD-Versuchen waren es 49 mit einer Rate von 98% und bei den ESD-Verfahren 47 mit einer Rate von 94%. Die Ergebnisse wurden wieder in Fundus und präpylorisches Antrum aufgeteilt. Im Fundus ergab sich eine en bloc-Resektionsrate von 96% bei der TEM-ESD und eine von 100% bei der herkömmlichen ESD. Im präpylorischen Antrum ergab sich eine en bloc-Resektionsrate bei TEM-ESD von 100% und bei der ESD von 88%. (Abb. 23) Die Unterschiede der en bloc-Resektionsraten erreichten jedoch kein signifikantes Niveau.

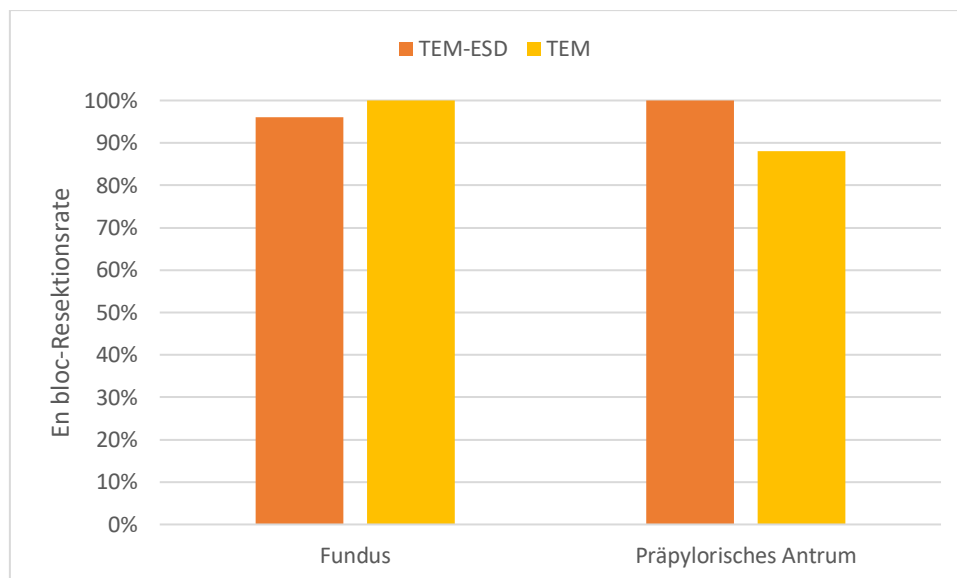


Abbildung 23: En bloc-Resektionsrate der Techniken TEM-ESD und ESD in Abhängigkeit vom Resektionsort angegeben in Prozent.

3.5 Einriss-Wahrscheinlichkeit des Resektats

Von den insgesamt 100 geborgenen Präparaten waren insgesamt vier eingerissen. Davon lagen zwei bei der Technik der TEM-ESD und zwei bei der Technik der ESD mit einem Anteil von jeweils 4 % vor. Auch nach Fundus und präpylorischem Antrum aufgeteilt, fand sich bei den jeweiligen Resektionsorten in Abhängigkeit zu den Techniken immer genau ein eingerissenes Präparat und damit eine gleichbleibende Einriss-Wahrscheinlichkeit von 4% in allen Varianten. Es konnte also kein Unterschied festgestellt werden (Abb. 24)

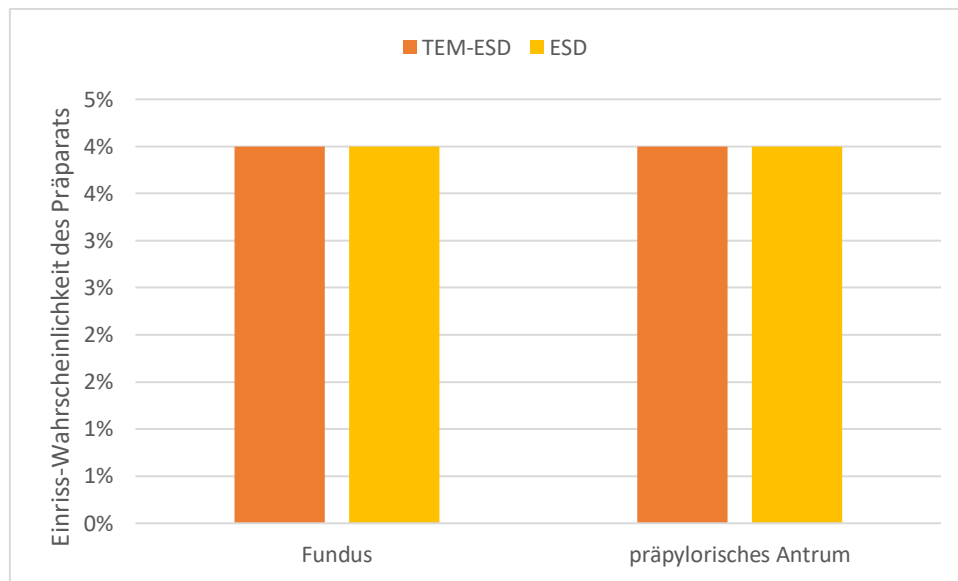


Abbildung 24: Einriss-Wahrscheinlichkeit der geborgenen Präparate der Techniken TEM-ESD und ESD in Abhängigkeit vom Resektionsort angegeben in Prozent.

4. Diskussion

4.1 Diskussion und Vergleich der Ergebniswerte

4.1.1 Prozedurdauer

In dieser Studie wurden an einem Tiermodell des Schweinemagens 50 Resektionen mittels der ESD-Technik und 50 mittels der TEM-ESD-Technik vollzogen. Dabei verzeichnete die TEM-ESD eine gemittelte Prozedurdauer von 17 Minuten mit der kürzesten Dauer von 11 Minuten und der längsten von 48 Minuten. Aufgrund der kürzlichen Entwicklung des noch nicht etablierten TEM-ESD Verfahrens, gibt es abgesehen von einer publizierten retrospektiven Beobachtungsstudie von J. Baral keine Daten zu dem spezifischen Verfahren und keine randomisierten Studien dazu (43). In dieser Fallserie betrug die durchschnittliche Operationszeit 49.2 Minuten. Dabei lag die Dauer der kürzesten Operation bei 4 Minuten und die der längsten bei 231 Minuten. Es ist nicht möglich, adäquat diese beiden Studien miteinander zu vergleichen, da die Einschlusskriterien in der Studie von Baral mehrere unterschiedliche Patienten mit sehr unterschiedlichen Läsionen beinhalten, während unsere Studie ein auf 4 x 4 cm genormtes Areal als Läsion entfernen sollte. Dies zeigt sich schon anhand der im Vergleich zu unserer Studie großen Streuungen der Werte von 4 bis zu 231 Minuten, was sich durch unterschiedlich schwierige Operationen erklären lässt. Im Durchschnitt ist allerdings anzunehmen, dass Resektionen mit der TEM-ESD-Technik am Menschen vollzogen deutlich länger dauern als in unserem Studiendesign am Schweinemagen, aufgrund einer höheren Komplexität des Eingriffs, der intraoperativen Blutungen sowie einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von auftretenden Komplikationen (43).

Im Allgemeinen ließ sich bei unserer Studie feststellen, dass die TEM-ESD eine deutlich kürzere Prozedurdauer aufzeigt als die herkömmliche ESD. In Anbetracht dessen werden im Folgenden aktuelle Meta-Analysen und Studien hinzugezogen, welche die Prozedurdauer der ESD mit alternativen Verfahren zur Entfernung von Tumoren im Rektum vergleichen.

In einer aktuellen Meta-Studie aus „Surgical Endoscopy“ wurden in sechs retrospektiven Kohorten-Studien mit einer totalen Anzahl von 326 Patienten die ESD Gruppen mit TEM Gruppen der Vollwandresektion verglichen (57). Vier der darin enthaltenen Studien verglichen die Prozedurdauer der beiden Verfahren und die Meta-Analyse stellte keinen Unterschied bei den beiden Verfahren fest. Zwei der miteinfließenden Studien, Jung 2018

und Park 2012 stellten allerdings für sich einen Unterschied zu Gunsten der ESD fest (57). Der Rest der eingeschlossenen Studien stellte ebenfalls keinen Unterschied fest außer die von Mao et al., welche sogar einen Unterschied zu Gunsten des TEM Verfahrens fand (57). Dieser bediente sich allerdings einer speziellen Technik, nämlich der Koloskopie assistierten transanal minimal invasiven Operation mit Handschuh-Port. Würde man diese Studie herausrechnen, würde sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der ESD ergeben, der sie als Verfahren mit geringerer Prozedurdauer beschreibt.

In einer weiteren Meta-Analyse wurden sechs Studien mit insgesamt 1642 Eingriffen eingeschlossen, welche die Prozedur der ESD mit der der EMR vergleichen (58). In vier der Studien wurde die Operationszeit verglichen, bei der man eine signifikant längere Operationszeit in der ESD als in der EMR Gruppe feststellte.

In der Studie von Yun Jung Kim et al. wurde eine ebenfalls signifikant längere Prozedurdauer für die ESD im Vergleich zu der EMR mit einer durchschnittlichen Prozedurdauer von 65.93 Minuten für Läsionen mit einem Durchmesser größer als 20mm festgestellt (59). Unsere Vergleichs-Studie kam im tierexperimentellen Modell auf das Ergebnis, dass die TEM-ESD eine deutlich kürzere Operationsdauer im Vergleich zur ESD hat. Daraus lässt sich schließen, dass die TEM-ESD den Nachteil der ESD als eine langwierige Prozedur ausgleichen und ein schnelleres Verfahren darstellen könnte. Dies ist deshalb von besonderer Bedeutung, da die Verwendung des ESD Verfahrens zum Großteil noch sehr limitiert geschieht aufgrund der hohen Prozedurdauer (33). Eine Verringerung dieser, wie mit der TEM-ESD-Technik angedeutet, könnte es erstrebenswert machen, durch weitere Forschung auf diesem Gebiet die Technik der TEM-ESD als Verfahren zu etablieren.

Bei den Versuchen dieser Studie ließ sich ebenfalls ein Lernerfolg bei der TEM-ESD nachweisen, bei dem die zehn letzten Versuche mit dieser Technik signifikant schneller fortgeführt werden konnten als die zehn ersten Versuche. Diese Beobachtung konnte bei der herkömmlichen ESD nicht gemacht werden. Eine mögliche Begründung wäre, dass es sich bei der TEM-ESD um ein Verfahren handelt, welches einfacher zu erlernen ist als die ESD-Technik (33). Zu Beginn unserer Studie gab es eine Pilotphase mit 5-10 Resektionen pro Technik. Diese hat sichergestellt, dass die Erfahrungsbedingungen für beide zu vergleichenden Techniken unserer Studie gleich sind, sodass keine in den Vergleich mit einem Nachteil startet. Die Aussagekraft des Lerneffektunterschiedes wird somit verstärkt.

In Anbetracht dessen, sollte sich die TEM-ESD etablieren, besteht die Möglichkeit, dass der Unterschied der Prozedurdauer sogar noch größer ausfallen könnte, da man nach Abschluss der 50 Resektionen im Experiment nicht abschätzen kann, ob eine Stagnierung des Lerneffektes eingetreten ist. Hätte man weitere 100 Resektionen bei dieser Studie erhoben und der Trend des Lerneffektes hätte nicht abgenommen, wäre ein noch stärkerer Unterschied entstanden. Um dies zu überprüfen, müsste man in Zukunft eine in diesem Rahmen angelegte größere Reihe an Experimenten starten und beobachten, ab wann der Lerneffekt verschwindet.

4.1.2 Perforationsrate

Verletzungen der Darmwand gehören wohl selbst unter Experten zu den meist gefürchteten Komplikationen einer endoskopischen Resektion. In unserer Studie konnte kein erkennbarer Unterschied zu der Perforationsrate der Techniken festgestellt werden. Zwar gab es eine deutliche Tendenz zu mehr Perforationen in dem präpylorischen Antrum, allerdings konnte auch innerhalb dieser Gruppierung kein Unterschied festgestellt werden.

In einer Meta-Analyse verglichen fünf der eingeschlossenen Studien die Perforationsrate zwischen der ESD und der TEM (57). Sowohl der Vergleich aller eingeschlossenen Studien als auch die Studien für sich ergaben keinen signifikanten Unterschied in der Perforationsrate. In der Fallreihe von Baral ließ sich keine Perforation bei allen 78 eingeschlossenen Patienten beobachten (43). Es ist daher aus dieser Information anzunehmen, dass die Perforationsrate der TEM-ESD-Technik gering ausfällt oder zumindest nicht höher im Vergleich mit der Technik der TEM bei Vollwandresektion.

In der Studie von Yun Jung Kim et al. wurde eine signifikant höhere Perforationsrate der ESD von 12.1% im Vergleich zu der EMR von 5.5% festgestellt (59). Andere in die S3-Guideline für kolorektale Karzinome einfließende Studien kamen auch zu diesem Ergebnis, weshalb mitunter die EMR auf Leitlinienempfehlung hin der ESD vorzuziehen ist (33). Da sich in unserer Vergleichsstudie die Perforationsrate von TEM-ESD und ESD nicht unterscheidet, kann nicht sicher behauptet werden, dass die TEM-ESD den Nachteil der hohen Perforationsrate ausgleicht.

Die Literatur zum Thema Colon-ESD ist durch eine starke Dominanz fernöstlicher vor allem japanischer Studien geprägt (33). Dies spiegelt sich auch in der Guideline der Japanischen Gastroenterologischen Endoskopie Gesellschaft für Endoskopische Submukosadisektionen wider. Die dort vorliegenden Perforationsraten fallen deutlich geringer aus als die Perforationsraten aus westlichen Studien (54). Dies liegt vermutlich an den hohen Fallzahlen im asiatischen Raum. In Japan wurden verschiedene Techniken der Oberflächenbeurteilung der Zielläsionen entwickelt sowie ein Differenzialtherapie-Algorithmus zur Entscheidung, in welchen Fällen eine Läsion en bloc (ESD) oder mittels EMR abgetragen werden kann oder primär einem chirurgischen Verfahren mit Lymphadenektomie zugeführt werden sollte (60). Diese genauere Festlegung auf das optimale Verfahren für die jeweilige Läsion könnte ein weiterer Grund für niedrigere Perforationsratenwerte der ESD in Japan im Vergleich zum westlichen Raum sein. Die in unserer Studie verglichene Technik der TEM-ESD könnte also bei entsprechend kalkulierter Nutzung und häufiger Anwendung auch zu einer niedrigeren Perforationsrate als die ESD in aktuellen westlichen Studien führen. Da auch ein bei Prozedurdauer beschriebener Lerneffekt nachgewiesen werden konnte, lässt sich vermuten, dass mit größerer Expertise mit der Technik auch Komplikationen wie Perforationen seltener auftreten könnten.

4.1.3 Verletzungen der Muscularis Propria

In unserer Studie ergab sich bei dem Vergleich der TEM-ESD und ESD am Tiermodell kein signifikanter Unterschied jeglicher Art in Bezug auf die Verletzungen der Muscularis Propria. Zwar ist dies kein allgemeiner Parameter wie er in vergleichbaren Studien dokumentiert und gewertet wird, allerdings gilt er als relevant für das Sicherheitsprofil der Resektion. Selbst bei einem Nicht-Vorhandensein einer Perforation mit einem Defekt der Serosa wurden tiefere Verletzungen der Muscularis Propria mit einer hohen Instabilität der Colon-Wand assoziiert und müssen in der Regel behandelt werden (54).

Ein Vergleich der notierten Verletzungen der Muscularis Propria erfolgte in unserer Studie und stellte keinen Unterschied zwischen den Techniken fest. Unsere Studie suggeriert, dass die TEM-ESD ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die ESD mit dem gleichen Risiko an Perforation und Verletzungen der Muscularis Propria hat.

4.1.4 Qualität des Präparats

Die Einriss-Wahrscheinlichkeit des resezierten Präparates wird als relevant betrachtet, da es von Bedeutung ist in vivo den seitlichen Resektionsrand als tumorfrei zu beurteilen. Dies ist das definierte Kriterium einer R0-Resektion (25). Ist dieser aufgrund von Einrissen nicht beurteilbar, kann eine Resektion im gesunden Gewebe nicht histopathologisch nachgewiesen werden (43). Dies könnte in solchen Fällen in eine Komplettierungsoperation mit Rektum-Resektion und totaler mesorektaler Exzision resultieren, wie sie eigentlich nur bei höher gradig eingestuften Tumoren notwendig wäre und vermieden hätte werden können (33, 43).

Bei der Fallreihe von Baral waren 15 der 78 Resektionen also etwa 19% aufgrund ihrer seitlichen Einrisse histopathologisch nicht beurteilbar. In unserer Studie konnte keine Beurteilung der R0-Resektion durchgeführt werden, da es sich um eingezeichnete Resektionsstellen und keine Tumore handelte. Gemessen wurde also die Einriss-Wahrscheinlichkeit, die die histopathologische Beurteilung bei einer Operation am Menschen erschwert hätte. Es konnte kein Unterschied der Einriss-Wahrscheinlichkeit anhand der Eingriffstechnik oder des Resektionsortes festgestellt werden und es lag eine durchschnittliche Einriss-Wahrscheinlichkeit von 4% vor. Diese war deutlich geringer ausgefallen als bei der Studie von Baral, vermutlich aufgrund der unterschiedlichen Komplexität von Eingriffen beim Menschen im Vergleich zum Tierversuch. In einer aktuellen Meta-Studie zu der ESD wurde die R0-Resektionsrate von asiatischen und nicht-asiatischen Ländern miteinander verglichen (61). Es ergab sich eine R0-Resektionsrate in asiatischen Ländern von 85.6% im Vergleich zu einer signifikant geringeren R0-Resektionsrate in nicht-asiatischen Ländern von 71.3%. Meta-Analysen, die einen Vergleich der Resektionsrate zwischen der ESD und den Techniken der EMR oder TEM-Vollwandresektion anstrebten, fanden sich nur im asiatischen Raum (57, 58). Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Techniken festgestellt. Einen Vergleich zu der neuen TEM-ESD Technik zu ziehen, eignet sich allerdings weniger, da es sich bei den Präparaten um keine echten Tumoren handelte, die nicht histopathologisch untersucht wurden.

4.1.5 En bloc Resektions-Rate

Ähnlich wie bei der R0-Resektion ist es für Adenome des Rektums erstrebenswert, eine hohe en bloc Rate der Resektionen zu erreichen. Werden Läsionen nicht en bloc abgetragen, ist im Fall eines demaskierten Karzinoms aufgrund der eingeschränkten histopathologischen Aufbereitungsqualität keine sichere Risikoeinschätzung bezüglich der lokalen Kontrolle und des Metastasierungsrisikos möglich. Dies kann wie bei einer unvollständigen Resektion unter Umständen in einer Komplettierungsoperation mit Rektum-Resektion und totaler mesorektaler Exzision (TME) resultieren, die bei einer en bloc-Resektion mit guter Einschätzung des Risikos nicht erforderlich gewesen wäre (33, 43). Aufgrund dieser Tatsache ist die en bloc Resektion sämtlicher suspekter Raumforderungen im Kolorektum wünschenswert.

In unserer Studie konnte kein Unterschied bezüglich der en bloc Resektion zwischen den beiden Techniken festgestellt werden. Beide wiesen hohe Werte in einem Bereich um 90% herum vor. Dies war zu erwarten, da der Anspruch der TEM-ESD darin bestand, eine Alternative zu der ESD zu werden, die die Vorteile beider darin kombinierten Techniken umfasst und damit auch deren hohe en bloc Resektionsrate (43).

In einer aktuellen Meta-Analyse fand der Vergleich der en bloc Rate mit der ESD und der TEM Vollwandresektion mit fünf inkludierten Studien statt (57). Es ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied der en bloc Resektionsraten mit um die 90% bei beiden Techniken. Dennoch war eine klare Tendenz zu Gunsten der ESD zu erkennen. Dies ist insofern nicht verwunderlich, da auch die TEM-Vollwandresektion als ein sicheres verfahren mit hoher en bloc- und R0-Resektionsrate ist (33). Die ESD als wanderhaltendes Verfahren zeichnet sich auch in neuen Meta-Analysen, die zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Ländern unterscheiden, als ein sehr gutes Verfahren zur en bloc Resektion aus, auch wenn die Rate bei nicht-asiatischen Ländern deutlich geringer ausfällt (61).

Im Vergleich zu dem alternativen wanderhaltenden Verfahren der EMR zeigt die ESD in der Meta-Analyse von Wang 2014 eine deutlich höhere en bloc Resektionsrate. Alle fünf in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien bestätigten diesen Effekt (58).

Durch unsere Studie kann vermutet werden, dass die neue Technik der TEM-ESD die Vorteile der ESD in Bezug auf deren hohe en bloc Resektionsrate übernimmt. Damit wäre sie als Verfahren in der en bloc Resektionsrate der TEM-Vollwandresektion ebenbürtig und dem wanderhaltenen Verfahren der EMR sogar überlegen.

4.2 Reflexion des Studiendesigns

4.2.1 Tiermodell des Schweinemagens

Die Hauptlimitationen unserer Studie stehen in Zusammenhang mit ihrer ex vivo Natur und der Arbeit am Tiermodell des Schweinemagens. Dementsprechend sind jegliche Parameter wie Prozedurzeit oder Perforationsrate nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Dies war allerdings auch nicht die Zielsetzung dieser Studie, die sich erst mal nur mit einem Vergleich der beiden Techniken auseinandersetzen wollte. Die TEM-ESD ist ein noch nicht etabliertes Verfahren, weshalb Experimente im Tiermodell vorzuziehen sind. Das Nichtauftreten von gewissen Komplikationen wie Nachblutungen in unserem Tiermodell könnte allerdings eine Störgröße sein. Es ist durch unsere Studie nicht abschätzbar, ob diese bei der TEM-ESD oder der ESD häufiger auftreten, da es zu keinen Blutungskomplikationen kommen konnte. Blutungskomplikationen könnten in Anbetracht ihres Managements je nach Ausprägung zu einer unterschiedlichen Prozedurdauer führen, die das Potential hätte, das Studienergebnis zu verändern. Alternativ gibt es ESD-Vergleichsstudien, welche am lebendigen Schwein durchgeführt wurden (62). Diese konnten die Blutungskomplikationen auffassen und ebenfalls verarbeiten. Dennoch gilt die Benutzung von ex vivo Schweinemägen für ESD-Versuchsreihen als gebräuchlich (63).

Ein weiterer Nachteil ist die histopathologisch nicht mögliche R0-Resektion, die sich aufgrund des Studiendesigns ergibt. Ohne histopathologische Beurteilung eines etwaigen Tumorrests ist es nicht möglich, dieses Stadium der Resektion zu definieren. Damit ist die Aussagekraft nur eingeschränkt makroskopisch beurteilbar. Die en bloc Resektionsrate ließ sich allerdings ohne Probleme beurteilen.

Ein Vorteil des gewählten Tiermodells ist eindeutig ihre Vergleichbarkeit. Durch die vom Schlachthof abgeholten Mägen, welche mit derselben Methode entfernt und präpariert wurden, konnten für alle Mägen gleiche Bedingungen gewährleistet werden. Um etwaige Differenzen auszuschließen, wurden die Mägen schlussendlich auch randomisiert den Techniken zugeteilt. Durch die dann immer gleich groß zu resezierende Fläche lagen die Bedingungen beider Versuchsreihen so nah wie möglich und können daher vergleichbar beurteilt werden. Dadurch ist ein objektiver Vergleich der Techniken möglich, der bei Patienten nicht möglich wäre.

4.2.2 Anzahl der Resektionen

Die Anzahl der Fälle stellt in klinischen Studien oft einen limitierenden Faktor da. Die Fallzahl muss dafür meist hoch genug sein, dass man entsprechend viele Fälle für die Studie findet und Patienten müssen mühevoll akquiriert werden. Man ist durch die Menge der vorhandenen Patienten eingeschränkt. Um die Ergebnisse einer Studie mit Hilfe des p-Wertes als signifikant zu beurteilen, ist allerdings eine bestimmte Anzahl an Versuchen essenziell.

An Punkt 4.2.1 anschließend stellt sich diese Problematik bei unserem tierexperimentellen Modell nicht, da wir die zu bearbeitenden Fälle mit geringem Ressourcenaufwand kaufen und präparieren konnten. Dadurch konnten genauso viele Fälle gesammelt werden, wie nötig war, was einen deutlichen Vorteil dieses Studiendesigns darstellt.

4.2.3 Aufteilung der Versuchstechniken

Die Aufteilung der Versuchstechniken erfolgte nach einem randomisierten Verfahren bei dem die Mägen jeweils den beiden Techniken der TEM-ESD und der ESD zugeordnet wurden. Dadurch ließen sich Einflussgefahren von Störgrößen wie die physische Verfassung des Operateurs minimieren und etwaige körperliche Einflüsse ausmitteln, was die menschlichen Bedingungen für jeden Versuch angeglichen hat.

In unserer Studie kam es zu einem signifikanten Lernerfolg bei der Versuchsreihe der TEM-ESD, den man bei der ESD nicht nachweisen konnte. Unter 4.1.1 wurde bereits die Annahme erhoben, dass die TEM-ESD Technik wesentlich leichter zu lernen ist als die der ESD. Durch die erfolgte Randomisierung der Fälle wurde sichergestellt, dass der Lernerfolg beider Techniken unabhängig voneinander beurteilt werden konnte und sich die beiden Versuchsreihen so wenig wie möglich in Bezug auf den Lernerfolg beeinflussen, sodass eine valide Aussage über diesen Parameter erschlossen werden kann. Die randomisierte Verteilung der Versuche anhand der Techniken TEM-ESD und ESD ist daher ein klarer Vorteil dieses Studiendesigns.

4.3 Schlussfolgerung und Blick in die Zukunft

Eines der größten Schwierigkeiten der ESD ist die Visualisierung der Resektionsebene und der damit einhergehenden Schwierigkeit, das Endoskop und das Messer korrekt zu

positionieren. Die daraus resultierende längere operative Dauer gilt als eine der größten Schwachstellen der ESD (48). Abgesehen von den größeren Zeitslots und der langen Sedierungsdauer stellt die lange Prozedurdauer einen unabhängigen Risikofaktor für Nachblutungen dar (64). Das Verfahren der TEM-ESD erlaubt eine genaue Einstellung des Sichtfelds auf die Läsion mithilfe einer Greifzange. Diese lässt sich und die damit ergriffene Darmwand in alle Richtungen und unabhängig vom optischen System bewegen, womit ihre deutlich kürzere Prozedurdauer erklärt werden kann. Das weite optische Feld der TEM-ESD bietet einen Blick auf einen großen, wenn nicht sogar den gesamten Teil der Läsion und minimiert dadurch die Repositionierungen des Rektoskops und eine damit zusätzlich einhergehende Verlängerung der Prozedurdauer.

Ein weiteres Problem der ESD war bis jetzt immer ein passendes Trainingsprogramm aufgrund von unterschiedlichen Empfehlungen von westlichen und japanischen Experten im Bereich der Endoskopie. Japanische Experten empfehlen eine lange Trainingsperiode in der gastrischen ESD mit mindestens 30 Fällen, von denen mindestens 20 nach Assistenz und Beobachtung auch selbstständig unter Supervision durchgeführt werden sollten (65).

In westlichen Ländern sind in den meisten Zentren solche längeren klinischen Trainingsphasen nicht möglich aufgrund einer niedrigen ESD-Fallzahl. Ein alternativer Trainingsalgorithmus hat sich daher mit Observation in japanischen Zentren und Training ex vivo und in vivo am Schweinemagen etabliert. Trotz dieses alternativen Programms sorgen die niedrige ESD-Fallzahl und die niedrigere Expertise in der westlichen Endoskopie in Kombination mit der recht flachen Lernkurve dieser Technik für ein deutlich schlechteres Outcome in vielen europäischen Studien.

Diese beiden Hauptkritikpunkte der ESD machen die Etablierung einer neuen Technik reizvoll, welche schneller und leichter zu erlernen ist. Unsere Studie zeigte deutliche Vorteile des TEM-ESD Verfahrens gegenüber der ESD im Vergleich von Prozedurdauer und dem Lernerfolg. Das Sicherheitsprofil, welches die Perforationsrate und Verletzungen der Muscularis Propria als auch die Rate an en bloc Resektionen inkludiert, scheint bei der TEM-ESD vergleichbar mit der ESD zu sein. Weitere Studien sollten die Übertragbarkeit dieser Funde in ein klinisches Setting überprüfen und sich mit der Frage nach der klinischen Anwendbarkeit auseinandersetzen.

5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom gilt als die dritthäufigste Krebserkrankung bezüglich ihrer Inzidenz und die vierthäufigste Krebserkrankung bezüglich der Todesrate global. Einer der größten Risikofaktoren sind kolorektale Adenome. Diese sind intraepitheliale Neoplasien und benigne Tumore des Drüsenepithels und gelten als prämaligne Läsionen, welche sich zu kolorektalen Karzinomen entwickeln können. Die Transanale Endoskopische Microchirurgische Submukosale Dissektion (TEM-ESD) ist eine neue Technik, welche kürzlich für den Einsatz der Behandlung und damit Entfernung von rektalen Adenomen und dem rektalen Karzinom in seinen frühen Stadien beschrieben wurde. Diese Technik versucht, die Vorteile der Endoskopischen Submukosalen Dissektion (ESD) mit dem weiten Sichtfeld und den beweglichen Instrumentarien der Transanal Endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) zu kombinieren. Der Zweck dieser Studie ist der Vergleich der TEM-ESD mit der konventionellen ESD in einem tierexperimentellen ex vivo Modell am Schweinemagen.

Die TEM-ESD- und die ESD-Technik wurden genutzt, um 4cm x 4cm große Zielläsionen zu resektieren, welche zuvor in dem Fundus und dem Antrum eines Schweinemagens markiert worden sind. Totale Prozedurdauer, en bloc Resektionsrate, Perforationsrate, Rate der Verletzung der Muscularis Propria und der Lerneffekt wurden bei insgesamt 50 Resektionen je Technik evaluiert und zwischen den beiden Techniken verglichen.

Bei der Methode der TEM-ESD wurde eine signifikant kürzere Prozedurdauer im Vergleich zu der der ESD festgestellt. Die Raten von en bloc Resektion, Verletzung der Muscularis Propria und Perforation waren gleich in beiden Gruppen. Die Lernkurve der TEM-ESD verlief steiler und zeigte einen signifikanten Lerneffekt im Gegensatz zur ESD.

Die in unserer Studie gezeigten deutlichen Vorteile der TEM-ESD bezüglich Prozedurdauer und Lernkurve gegenüber der ESD mit gleichbleibendem Risikoprofil und en bloc Resektionsrate zeigen, dass die Technik der TEM-ESD schneller zu erlernen ist und eine bessere Alternative zur ESD bei der Entfernung von rektalen Adenomen und frühen Karzinomen sein könnte. Weitere Studien sollten die Übertragbarkeit dieser Funde in ein klinisches Setting überprüfen und sich mit der Frage nach der klinischen Anwendbarkeit auseinandersetzen.

6. Anhänge

Anhang 1: Genehmigung zur Anwendung von Tierprodukten der Kategorie 2

STADTMANNHEIM²

Sicherheit und Ordnung

Fachbereich Sicherheit und Ordnung | Karl-Ludwig-Str. 28-30 | 68165 Mannheim

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
Medizinische Fakultät Mannheim Der Universität
Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Frau Godat
Zi. 404
Karl-Ludwig-Straße 28-30
68165 Mannheim
Tel. 0621 293-6359
Fax 0621 476354
alexandra.godat@mannheim.de
Unser Zeichen: 31.4

17.09.2019

Registrierung von Unternehmern, Anlagen oder Betrieben nach Art. 23 Verordnung (EG) 1069/2009 hier: Registrierung für die Handhabung, Verwendung und Lagerung von Tierischen Nebenprodukten der Kategorie 2 zu Forschungszwecken

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Antrag vom 09.08.2019 beantragten Sie die Registrierung für die Handhabung, Verwendung und Lagerung von Organen sowie Körperteilen von Schlachttieren, Blutbestandteilen, Organ- und Gewebeproben sowie Embryonen zu Forschungszwecken der Kategorie 2

Es ergeht folgende

Entscheidung:

1. Die Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim wird die Registriernummer

DE 08 222 1007 21

erteilt.

2. Die Registrierung wird mit folgenden Nebenbestimmungen verbunden:

Seite 1/3



Sie erreichen uns
Montag - Mittwoch und Freitag
8 - 12 Uhr
Montag und Donnerstag
14 - 17 Uhr

Karl-Ludwig-Str. 28-30
68165 Mannheim
Tel.: 0621 293-0 (Zentrale)
www.mannheim.de
Gläubiger-ID
DE17ZZZ00000131389

- a. Die Verwendung von Organen sowie Körperteilen von Schlachttieren, Blutbestandteilen, Organ- und Gewebeproben sowie Embryonen ist nur für Forschungszwecke erlaubt.
- b. Die Registrierung gilt für die im Antrag aufgeführten Produkte der Kategorie 2.
- c. Der Veterinärdienst der Stadt Mannheim ist unverzüglich zu unterrichten, wenn grundlegende Veränderungen (Verantwortlichkeiten/Ansprechpartner) oder wesentliche Änderungen im Produktbereich eintreten und wenn sich die Betriebsanschrift ändert.
- d. Bei der Verwendung von tierischen Nebenprodukten ist auf die Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen zu achten.
- e. Dem Veterinärdienst der Stadt Mannheim ist unverzüglich Mitteilung zu machen, wenn ein Befund einer Laboranalyse Informationen darüber enthält, dass die Gesundheit von Mensch oder Tier ernsthaft gefährdet ist. Zur Verhinderung der Ausbreitung von Tierseuchen ist die registrierende Behörde von Erkenntnissen des Institutes über das Auftreten von Erregern zu informieren.
- f. Es sind alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen, um die Verbreitung von auf Mensch und Tier übertragbare Krankheiten bei der Handhabung von Material, für das Sie die Verantwortung tragen zu verhindern, insbesondere durch die Anwendung der Grundsätze guter Laborpraxis.
- g. Die Abfälle sind sicher gegen unbefugte Entnahme aufzubewahren und sachgerecht zu entsorgen.
- h. Sie müssen ein Register der Sendungen gemäß den in Anhang VI Kapitel I Verordnung (EG) 142/2011 festgelegten Anforderungen führen und die damit zusammenhängenden Handelspapiere oder Veterinärbescheinigungen 2 Jahre aufbewahren.

Begründung:

Nach Art. 23 der Verordnung (EG) 1069/2009 informieren die Unternehmer vor Aufnahme der Tätigkeit die zuständige Behörde in Hinblick auf die Registrierung über alle Anlagen oder Betriebe, die ihrer Kontrolle unterliegen und die, auf einer der Stufen der Erzeugung, des Transports, der Handhabung, der Verarbeitung, der Lagerung, des Inverkehrbringens, des Vertriebs, der Verwendung oder der Beseitigung von tierischen Nebenprodukten und Folgeprodukten aktiv sind. Zusätzlich übermitteln die Unternehmer der zuständigen Behörde im Hinblick auf die Registrierung Informationen zu

- a. Kategorie der verwendeten tierischen Nebenprodukte oder ihrer Folgeprodukte, die ihrer Kontrolle unterliegen und

- b. Art der Tätigkeiten bei denen tierische Nebenprodukte oder ihre Folgeprodukte als Ausgangsmaterial verwendet werden.

Die Stadt Mannheim ist zuständige untere Verwaltungsbehörde im Sinne des Art. 23 Verordnung (EG) 1069/2009.

Mit Antrag vom 09.08.2019 haben Sie uns die notwendigen Informationen zur Erteilung einer Registriernummer mitgeteilt.

Jedem Betrieb wird eine Nummer zugeteilt, aus der sich der Betrieb und sein Tätigkeitsbereich feststellen lassen. Die vergebene Registriernummer wird im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Die Proben dürfen nur für Forschungs- und Diagnosezwecke verwendet werden. Eine andere nachfolgende Verwendung oder ein in Verkehr bringen ist verboten.

Gemäß Art. 17 Verordnung (EG) 1069/2009 kann die zuständige Behörde abweichend von den Vorgaben des Art. 14 Verordnung (EG) 1069/2009 die Verwendung von tierischen Nebenprodukten und ihrer Folgeprodukte für Forschungszwecke zulassen.

Dabei sind gemäß des Art. 11 der Verordnung (EG) 142/2011 die Vorgaben des Anhangs VI, Kapitel I, Abschnitt 1 der Verordnung (EG) 142/2011 zu beachten.

Die Begründung für die o.g. Nebenbestimmungen ergeben sich aus den gesetzlichen Vorgaben der VO (EG) Nr. 1069/2009, VO (EG) Nr. 142/2011, dem TierNebG und der TierNebV.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diese Entscheidung kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe der Entscheidung schriftlich oder zur Niederschrift bei der Stadt Mannheim, Fachbereich für Sicherheit und Ordnung, Karl-Ludwigstraße 28-30, 68165 Mannheim Widerspruch erhoben werden.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.


Alexandra Godat



Anhang 2:

Transanal Endoscopic Microsurgical Submucosal Dissection (TEM-ESD): are there advantages over conventional ESD? An ex vivo study on porcine tissue.

Minim Invasive Ther Allied Technol. 2021 Sep 1:1-8. doi: 10.1080/13645706.2021.1967999.

K. Kouladouros, V. Warkentin, G. Kähler

Abstract

Purpose

Transanal Endoscopic Microsurgical Submucosal Dissection (TEM-ESD) is a technique, recently described for the treatment of large rectal adenomas and early rectal cancer. This new technique is thought to combine the advantages of endoscopic submucosal dissection (ESD) with the wide view and traction of transanal endoscopic microsurgery (TEM).

Purpose of our study is to compare TEM-ESD with conventional ESD in an experimental, ex vivo porcine model.

Methods

We used TEM-ESD and ESD to resect 4cm x 4cm target lesions in the fundus and antrum of porcine stomachs. Total procedure time, en bloc resection rate, perforation rate, rate of injury of the muscularis propria and learning curve were evaluated and compared between the two techniques.

Results

TEM-ESD was associated with significantly shorter total procedure time in comparison to ESD (19 min vs. 33 min, $p < 0,001$). Rates of en bloc resection, injury of the muscularis propria and perforation were the same in both groups. The learning curve of TEM-ESD was shallower than that of ESD.

Conclusion

TEM-ESD showed an advantage over ESD in terms of procedure time and learning curve, with similar en bloc resection rates and safety profile.

Introduction

The wide acceptance and standardization of screening colonoscopy has dramatically increased the number of rectal neoplasias detected in an early stage. A complete local resection offers an adequate treatment for these lesions, with low recurrence rates and high overall survival, therefore it is recommended as treatment of choice in the current guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (Pimentel-Nunes et al., 2015).

Endoscopic mucosal resection (EMR) is currently the most commonly used method for the treatment of early mucosal neoplasias and has excellent rates of complete en bloc resections of neoplasias of up to 20mm (Denzer et al., 2016). Piece meal resection of larger lesions is, however, associated with a local recurrence rate ranging from 10% to 30%. Additionally, in cases of low risk early rectal the fractioned resection does not allow for an adequate estimation of the depth of invasion or the resection status, thus forcing the patient to undergo additional treatment, usually in the form of radical surgery. (Barendse et al., 2012; de Ceglie et al., 2016).

Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) was introduced by Professor Buess in 1983 as a minimally invasive technique for the resection of large rectal adenomas and early rectal cancer (Buess et al., 1984). Although initial reports suggested a full-thickness resection in the mid and lower rectum and a mucosectomy in the intraperitoneal part of the rectosigmoid, nowadays full-thickness resection is considered to be the standard for the entire organ, allowing for complete en bloc resection of the lesions in more than 80% of the cases and recurrence rates between 4%-6% in large series (Allaix et al., 2012; M. Guerrieri et al., 2006; M. Morino et al., 2013). Nevertheless, the opening of the perirectal space during the full-thickness resection has been associated with complications such as urethral injury and rectovaginal fistulas, whereas peritoneal entry in the upper rectum is common and might require conversion to transabdominal surgery in more than 10% of the cases (Mario Guerrieri et al., 2014; Mario Morino, Allaix, Famiglietti, et al., 2013). Furthermore, the pelvic dissection during salvage total mesorectal excision (TME) after TEM in cases of incomplete resection or high risk tumors is much more challenging due to the scarring in the mesorectal plane and has been associated with worse quality of the TME specimen, higher rates of intraoperative specimen perforation and increased risk of abdominoperineal resection (APR) (Hompe et al., 2013; Issa et al., 2018; Mario Morino, Allaix, Arolfo, et al., 2013).

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is an advanced endoscopic technique, that offers a high en bloc resection rate of large colonic tumors, while having a low rate of adverse events (Saito et al., 2009). The excision deep in the submucosal plane, directly over the mucosal layer, allows for an accurate histological diagnosis, without affecting the perirectal space (Tanaka et al., 2007). In Japan ESD has become a standard of care for large colorectal neoplasias and large studies with more than 1000 Patients have been published, demonstrating its efficacy and favorable long term outcomes (Lee et al., 2013; Saito et al., 2012). The technique is, however, challenging, time consuming and has a steep learning curve for western endoscopists, who are not so familiar with it, resulting to more adverse events and considerably lower complete resections (Probst et al., 2017; Wagner et al., 2018). Thus, the current German guidelines suggest that colorectal ESD should only be performed in specialized centers and mainly within study protocols (Denzer et al., 2016).

Recently, Dr. Baral reported using the TEM platform to perform ESD in patients with large rectal adenomas and low risk early rectal carcinomas. According to the original description, Transanal Endoscopic Microsurgical Submucosal Dissection (TEM-ESD) is easier to perform, because of the traction and triangulation possible with the rigid TEM instruments and has comparable outcomes with ESD regarding resection status and recurrence (Baral, 2018). This technique is currently used in very few centers and there are no further experimental or clinical studies published to date.

Aim of our study is to compare TEM-ESD with conventional ESD on an ex vivo animal model, focusing on procedure time, resection status and learning curve.

Materials and Methods

This was an ex vivo study that was exempt from approval by the Animal Care and Use Committee.

Experimental Setting

All procedures were performed on harvested ex vivo porcine tissue. The preparatory resections showed a high fragility of the porcine colorectum ex vivo, therefore we opted for porcine stomachs for the experimental part of the study. Each stomach, after being thoroughly washed to remove the excess mucus, was inverted and 4cm x 4cm quadratic target lesions were marked with electrocoagulation (VIO® 300D generator, Erbe Elektromedizin, Tuebingen. Mode: forced coagulation, Effect 2, 60W). The number of each resection was also marked within the target area and next to it, in order to enable the correlation of the resections to the specimens and the defects after the resection. The fundus and the prepyloric antrum were selected for the procedures, since the microscopic anatomy and properties of the tissue in those areas closely resemble the colorectum. The lesions were placed ca. 6cm from the verge of the entry point, which was the pylorus for the lesions in the antrum and the diverticulum ventriculi for those in the fundus, on the posterior and anterior wall, resulting to 4 lesions per stomach. Then, the stomachs were re-inverted to their original configuration and mounted on the appropriate training box, after randomization for the technique (TEM-ESD or ESD) for each stomach.

All resections were performed by the same author (K.K.), who has equal experience of ca. 20 clinical cases in both colorectal ESD and transanal surgery.

TEM-ESD procedure

The Transanal Endoscopic Operation (TEO) platform (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and a standard laparoscopic tower (Full HD 3CCD Camera Processor, Axel 300 Light Source and Flow 40 CO₂ Insufflator, Aesculap®, B Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) were used for all TEM-ESD procedures. Depending on the localization of the lesion to be resected, the appropriate entry point of the stomach was mounted on the 15cm operative rectostope, stabilized with the Martin's Arm in the standard TEO Training Box. The procedures were conducted according to the original description (Baral, 2018). The

target lesion was positioned under the rectoscope. Initially, a submucosal injection with normal saline with 0,2ml toluidine blue per 1000ml was performed with the use of the rigid Water Jet Surgery Unit (ERBEJET®, Erbe Elektromedizin GmbH, Tuebingen, Germany) with Effect 40 through the specially for transanal procedures designed, rigid applicator. After the initial mucosal incision on the proximal side, the submucosal dissection was performed with the use of an angulated grasper and an electrocautery needle (VIO® 300D generator, Erbe Elektromedizin, Tuebingen. Mode: Endo Cut, Effect 2) towards the distal side, ending with the mucosal incision at the distal margin. The mucosal defect was left open and the resected specimen was retrieved.

ESD procedure

For the conventional ESD procedures we used a standard therapeutic gastroscope with a 3,7mm working channel (GIF-1T140, Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburg, Germany), a standard endoscopic tower (CV-160 Video Processor, CLV-160 Light Source, Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburg, Germany) and a portable suction unit (MEDELA BASIC 30, Medela AG, Baar, Switzerland). Depending on the localization of the lesion to be resected, the appropriate entry point of the stomach was mounted on a standard endoscopic training box. The lesion was positioned on the upper side, in order to take advantage of the gravity. After submucosal injection with the same solution as for the TEM-ESD procedures, a circumferential mucosal incision was performed, leaving a narrow mucosal attachment, to maximize the lifting effect. After that, the submucosal dissection was performed, initially on the proximal part and then on the sides, finishing with the distal side and the final mucosal cut. The dissection was performed mostly in an antegrade view and in rare cases in retroflexion. The submucosal injection and the dissection were performed with the HybridKnife® I-Type I-Jet (Erbe Elektromedizin, Tuebingen). For both injection and dissection the same water jet system and generator with the same settings were used, as for the TEM-ESD. After completion of the resection, the mucosal defect was left open and the specimen was retrieved.

Specimen management and documentation

After each resection, the specimen was stretched on a cork pad with pins and photo documented. After all 4 resections on a stomach had been completed, the stomach was opened along the greater and the lesser curvature and the resection defect was examined for the presence of injuries of the muscularis propria layer (MP) with intact serosa or complete perforations with visible defect of the serosa and photo documented.

Outcome measurements and statistical analysis

The primary endpoint of our study was the comparison of total procedure times between TEM-ESD and ESD. Total procedure time was defined as the time from the initial submucosal injection to the retrieval of the specimen. Secondary endpoints were the effects of the learning curve on total procedure time and the rate of en bloc resection, injury of the MP and perforation.

Quantitative parameters were compared using Student's t-test and Mann-Whitney U-test and qualitative parameters with Pearson's χ^2 -test and Fisher Exact Test. $p < 0,05$ was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using SigmaStat 3.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Germany).

Results

100 target lesions were created, 52 in the fundus and 48 in the antrum, in 13 porcine stomachs. 50 TEM-ESD and 50 ESD procedures were performed. Total procedure time was significantly shorter in the TEM-ESD group compared to the ESD group (median: 19min, range: 11-38min vs. median: 33min, range: 17-45min, $p < 0,001$). Total procedure time was reduced by 42% in the TEM-ESD group. En bloc resection rate was 98% for the TEM-ESD and 94% for the ESD group ($p = 0,617$). There were 10 cases of MP injury (20%) in the TEM-ESD group and 11 cases (22%) in the ESD group ($p = 1$). Perforation rate was 6% (3 cases) in both groups ($p = 1$).

A subgroup analysis between the cases in the fundus and those in the antrum revealed a significantly shorter total procedure time for the lesions in the fundus for both techniques (median 17 min for TEM-ESD and 29 min for ESD in the fundus vs. 20 minutes for TEM-ESD and 35 min for ESD in the antrum, $p = 0,019$ and $p = 0,01$ respectively). TEM-ESD procedure time was still significantly shorter than ESD procedure time in both localizations ($p < 0,001$ for both). The difference in procedure time between the 2 localizations was 15% for the TEM-ESD group and 17% for the ESD group. En bloc resection, MP injury and perforation rates were the same for the two procedures in both groups.

In order to assess the learning curve, total procedure times of the first 10 resections were compared with those of the 10 last resections for each technique. In the TEM-ESD group total procedure time dropped by 30% (median 23min for the first 10 resections vs. 16 min for the last 10 resections) and the difference was statistically significant ($p = 0,01$). In the ESD group the reduction was only 15% and did not reach the level of statistical significance (median 35,5 min for the first 10 resections vs. 30 min for the last 10 resections, $p = 0,197$).

Discussion

The ideal resection technique for large rectal adenomas and low risk early adenocarcinomas is one of the most controversial subjects among specialists. TEM and ESD are currently considered to be the most efficient techniques for the treatment of such lesions, their individual drawbacks regarding the problems of full-thickness resection on the one hand and the technical difficulties and steep learning curve on the other hand, pose important obstacles in their general acceptance. The new TEM-ESD technique described by Dr. Baral is an attempt to combine the advantages and minimize the disadvantages of both methods (Baral, 2018). Our study is the first to date to compare TEM-ESD with conventional ESD. Our findings demonstrated, that TEM-ESD requires a significantly shorter total procedure time, while offering the same rates of en bloc resection, injury of the muscularis propria and perforation. Our results also suggest that the learning curve of TEM-ESD is shallower than that of conventional ESD.

The technical challenges of performing ESD, especially in the colorectum, were recognized early in its development (Tanaka et al., 2007). One of the main difficulties is the lack of traction, which makes the

direct visualization of the resection plane in the submucosal layer difficult. In an effort to address this problem, several traction devices have been described, most of which have a narrow spectrum of possible applications and their efficiency has only been studied in small patient series (Tsuji et al., 2016; Uraoka et al., 2007). The difficulty to reveal the resection plane and position the endoscope and the knife correctly increases the operative time, which is considered to be one of the most important drawbacks of ESD (Farhat et al., 2011). Apart from the large time slots and the long sedation periods required, long procedure time was proven to be an independent risk factor for delayed bleeding (Ogasawara et al., 2016). TEM-ESD allows for permanent and adjustable traction of the specimen with the grasper in all directions and independently from the optic system and the movement of the dissecting instrument, which explains its considerably shorter total procedure time. The wide optical field offers a panoramic view of a large part or even of the whole lesion, minimizing the need for repositioning of the rectoscope and thus further decreasing the procedure time.

Colonic wall injuries are probably the most feared complications of endoscopic resections, even among specialists. The first published series on TEM-ESD reported no perforations (Baral, 2018). The largest studies on colorectal ESD to date have also reported low perforation rates between 3% and 6%, without significant differences between the colon and the rectum, most of which were treated endoscopically with the application of clips (Lee et al., 2013; Saito et al., 2012). Deeper injuries of the muscularis propria, even in the absence of a perforation with a defect of the serosa, have also been associated with high instability of the colonic wall and have to be treated accordingly (Burgess et al., 2017). Nevertheless, there are still no reports about the incidence and impact of those injuries in ESD studies. Our findings suggest, that TEM-ESD has a similar safety profile with ESD with the same risk of perforation and MP injury, confirming the findings of the original clinical study.

A high en bloc resection rate has been associated with decreased local recurrence and better survival and is therefore another important aspect by the selection of the appropriate resection technique (Probst et al., 2017). In our experimental study we found similar en bloc resection rates for both techniques. Dr. Baral reported 100% en bloc and 89% complete en bloc resection rates (Baral, 2018). Similar figures can be found in most of the ESD studies, with en bloc resection in more than 95% and complete en bloc resection in 87-91% of the cases, thus confirming our results (Lee et al., 2013; Saito et al., 2012).

We found a significant difference in procedure times between the lesions in the fundus and the antrum. The antrum in the porcine stomach has a significantly denser the submucosal layer, resembling fibrosis sometimes encountered when performing such resections in patients with scarring after previous procedures of multiple biopsies. Additionally, the lumen is narrower and the maneuverability poorer. In our opinion, those were the main factors contributing to the longer procedure times. TEM-ESD showed an advantage over ESD in both types of lesions, thus implying its feasibility also for more challenging localizations and lesions with some degree of fibrosis, which has been associated with poor outcomes after ESD (Matsumoto et al., 2010).

One of the most interesting findings of our study was the difference in the learning curves of the two procedures. Although some reduction of the total procedure time was present in both groups, only in the TEM-ESD group did it reach the level of statistical significance. The appropriate training program for ESD has been a controversial issue for many years, mainly because of the discrepancies between Japanese and Western endoscopists. Japanese specialists suggest a long training period for trainees with experience in gastric ESD (at least 30 cases), including watching and assisting more than 20 procedures and then performing at least 20 more cases under supervision (Ohata et al., 2012; Shiga et al., 2014). In western countries such a long clinical training is not possible in most centers, because of the low ESD case load. An alternative training algorithm has been therefore developed, with observation in a Japanese center and training ex vivo and in vivo on porcine models before starting

untutored colorectal ESD on patients (Uraoka et al., 2013). Nevertheless, the low ESD case load and the lower experience of western endoscopists in combination with the steep learning curve of the procedure result in considerably worse outcomes in many European series, thus making the introduction of a technique which is faster and easier to learn much more attractive (Wagner et al., 2018).

The main advantage of our study is the ability to assess both techniques under the exact same circumstances and with a large number of resections in a prospective, randomized protocol. The main limitation is its ex vivo experimental nature, since the performance of the techniques in cases of bleeding and increased peristalsis or for difficult lesions of different sizes cannot be estimated. Based on the findings of our trial, further in vivo and clinical studies have to address those issues.

Conclusions

In conclusion, TEM-ESD showed considerable advantages in comparison to conventional, flexible ESD regarding procedure time and learning curve. The safety profile, including rates of perforation and injury of the muscularis propria, and the feasibility of complete en bloc resection seem to be acceptable and similar to those of ESD. Further studies still have to prove those aspects in a clinical setting and address the issue of its clinical applications.

References

- Allaix, M. E., Arezzo, A., Cassoni, P., Famiglietti, F., & Morino, M. (2012). Recurrence after transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Surgical Endoscopy*, *26*(9), 2594–2600. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2238-z>
- Baral, J. (2018). Transanal endoscopic microsurgical submucosa dissection in the treatment of rectal adenomas and T1 rectal cancer. In *Coloproctology* (Vol. 40, Issue 5, pp. 364–372). Urban und Vogel GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00053-018-0291-3>
- Barendse, R. M., van den Broek, F. J. C., van Schooten, J., Bemelman, W. A., Fockens, P., de Graaf, E. J. R., & Dekker, E. (2012). Endoscopic mucosal resection vs transanal endoscopic microsurgery for the treatment of large rectal adenomas. *Colorectal Disease*, *14*(4). <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02863.x>
- Buess, G., Hutterer, F., Theiss, J., Böbel, M., Isselhard, W., & Pichlmaier, H. (1984). Das System für die transanale endoskopische Rectumoperation [A system for a transanal endoscopic rectum operation]. *Chirurg*, *55*(10), 677–680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6510078/>
- Burgess, N. G., Bassan, M. S., McLeod, D., Williams, S. J., Byth, K., & Bourke, M. J. (2017). Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: A new classification and analysis of risk factors. *Gut*, *66*(10), 1779–1789. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309848>
- de Ceglie, A., Hassan, C., Mangiavillano, B., Matsuda, T., Saito, Y., Ridola, L., Bhandari, P., Boeri, F., & Conio, M. (2016). Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 104, pp. 138–155). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.008>
- Denzer, U., Beilenhoff, U., Eickhoff, A., Faiss, S., Hüttl, P., Smitten, S., Jakobs, R., Jenssen, C., Keuchel, M., Langer, F., Lerch, M., Lynen Jansen, P., May, A., Menningen, R., Moog, G., Rösch, T., Rosien, U., Vowinkel, T., Wehrmann, T., & Weickert, U. (2016). S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, *53*(12), E1–E227. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109598>
- Farhat, S., Chaussade, S., Ponchon, T., Coumaros, D., Charachon, A., Barrioz, T., Koch, S., Houcke, P., Cellier, C., Heresbach, D., Lepilliez, V., Napoleon, B., Bauret, P., Coron, E., le Rhun, M., Bichard, P., Vaillant, E., Calazel, A., Bensoussan, E., ... Prat, F. (2011). Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy*, *43*(8), 664–670. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256413>
- Guerrieri, M., Baldarelli, M., Morino, M., Trompetto, M., da Rold, A., Selmi, I., Allaix, M. E., Lezoche, G., & Lezoche, E. (2006). Transanal endoscopic microsurgery in rectal adenomas: Experience of six Italian centres. *Digestive and Liver Disease*, *38*(3), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.11.014>
- Guerrieri, Mario, Gesuita, R., Ghiselli, R., Lezoche, G., Budassi, A., & Baldarelli, M. (2014). Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(28), 9556–9563. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9556>
- Hompes, R., McDonald, R., Buskens, C., Lindsey, I., Armitage, N., Hill, J., Scott, A., Mortensen, N. J., Cunningham, C., & Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery Collaboration. (2013). Completion surgery following transanal endoscopic

microsurgery: assessment of quality and short- and long-term outcome. *Colorectal Disease*, 15(10), e576–e581. <https://doi.org/10.1111/codi.12381>

- Issa, N., Fenig, Y., Gingold-Belfer, R., Khatib, M., Khoury, W., Wolfson, L., & Schmilovitz-Weiss, H. (2018). Laparoscopic Total Mesorectal Excision Following Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, 28(8), 977–982. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0399>
- Lee, E. J., Lee, J. B., Lee, S. H., Kim, D. S., Lee, D. H., Lee, D. S., & Youk, E. G. (2013). Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors - 1,000 colorectal ESD cases: One specialized institute's experiences. *Surgical Endoscopy*, 27(1), 31–39. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2403-4>
- Matsumoto, A., Tanaka, S., Oba, S., Kanao, H., Oka, S., Yoshihara, M., & Chayama, K. (2010). Outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors accompanied by fibrosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45(11), 1329–1337. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.495416>
- Morino, M., Arezzo, A., & Allaix, M. E. (2013). Transanal endoscopic microsurgery. *Techniques in Coloproctology*, 17(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1007/s10151-012-0936-0>
- Morino, Mario, Allaix, M. E., Arolfo, S., & Arezzo, A. (2013). Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surgical Endoscopy*, 27(9), 3315–3321. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2911-x>
- Morino, Mario, Allaix, M. E., Famiglietti, F., Caldart, M., & Arezzo, A. (2013). Does peritoneal perforation affect short- and long-term outcomes after transanal endoscopic microsurgery? *Surgical Endoscopy*, 27(1), 181–188. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2418-x>
- Ogasawara, N., Yoshimine, T., Noda, H., Kondo, Y., Izawa, S., Shinmura, T., Ebi, M., Funaki, Y., Sasaki, M., & Kasugai, K. (2016). Clinical risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japanese patients. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(12), 1407–1414. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000723>
- Ohata, K., Ito, T., Chiba, H., Tsuji, Y., & Matsushashi, N. (2012). Effective training system in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Digestive Endoscopy*, 24(SUPPL. 1), 84–89. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01272.x>
- Pimentel-Nunes, P., Dinis-Ribeiro, M., Ponchon, T., Repici, A., Vieth, M., de Ceglie, A., Amato, A., Berr, F., Bhandari, P., Bialek, A., Conio, M., Haringsma, J., Langner, C., Meisner, S., Messmann, H., Morino, M., Neuhaus, H., Piessevaux, H., Rugge, M., ... Deprez, P. H. (2015). Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. In *Endoscopy* (Vol. 47, Issue 9, pp. 829–854). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>
- Probst, A., Ebigbo, A., Märkl, B., Schaller, T., Anthuber, M., Fleischmann, C., & Messmann, H. (2017). Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: Experience from a European center. *Endoscopy*, 49(3), 222–232. <https://doi.org/10.1055/s-0042-118449>
- Saito, Y., Kawano, H., Takeuchi, Y., Ohata, K., Oka, S., Hotta, K., Okamoto, K., Homma, K., Uraoka, T., Hisabe, T., Chang, D. K., & Zhou, P. H. (2012). Current status of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and other Asian countries: Progressing towards technical standardization. *Digestive Endoscopy*, 24(SUPPL. 1), 67–72. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01282.x>
- Saito, Y., Sakamoto, T., Fukunaga, S., Nakajima, T., Kuriyama, S., & Matsuda, T. (2009). Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. In *Digestive Endoscopy* (Vol. 21, Issue SUPPL. 1). Dig Endosc. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00870.x>

- Shiga, H., Endo, K., Kuroha, M., Kakuta, Y., Takahashi, S., Kinouchi, Y., & Shimosegawa, T. (2014). Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia during the clinical learning curve. *Surgical Endoscopy*, *28*(7), 2120–2128. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3443-8>
- Tanaka, S., Oka, S., Kaneko, I., Hirata, M., Mouri, R., Kanao, H., Yoshida, S., & Chayama, K. (2007). Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointestinal Endoscopy*, *66*(1), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.02.032>
- Tsuji, K., Yoshida, N., Nakanishi, H., Takemura, K., Yamada, S., & Doyama, H. (2016). Recent traction methods for endoscopic submucosal Dissection. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(26), 5917–5926. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5917>
- Uraoka, T., Kato, J., Ishikawa, S., Harada, K., Kuriyama, M., Takemoto, K., Kawahara, Y., Saito, Y., & Okada, H. (2007). Thin endoscope-assisted endoscopic submucosal dissection for large colorectal tumors (with videos){A figure is presented}. *Gastrointestinal Endoscopy*, *66*(4), 836–839. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.04.028>
- Uraoka, T., Parra-Blanco, A., & Yahagi, N. (2013). Colorectal endoscopic submucosal dissection: Is it suitable in western countries? In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 28, Issue 3, pp. 406–414). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/jgh.12099>
- Wagner, A., Neureiter, D., Kiesslich, T., Wolkersdörfer, G. W., Pleininger, T., Mayr, C., Dienhart, C., Yahagi, N., Oyama, T., & Berr, F. (2018). Single-center implementation of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the colorectum: Low recurrence rate after intention-to-treat ESD. *Digestive Endoscopy*, *30*(3), 354–363. <https://doi.org/10.1111/den.12995>

7. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2018- cancer incidence and mortality worldwide Lyon: International Agency for Research on Cancer,; [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> [abgerufen am: 07.11.2020].
2. Siewert S. Chirurgie. Berlin: Springer; 2012. 697-701 p.
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
4. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(6):366-78.
5. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1688-94.
6. Stock C, Pulte D, Haug U, Brenner H. Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):621-30.
7. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2011;129(1):180-91.
8. Guo P, Huang ZL, Yu P, Li K. Trends in cancer mortality in China: an update. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2755-62.
9. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131(7):1649-58.
10. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):165-73.
11. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877-85.
12. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2406-15.
13. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):639-45.
14. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958-72.
15. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011;6(6):e20456.
16. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916.
17. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(11):863-76.
18. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(20):1548-61.
19. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2012;130(2):419-30.
20. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1403-15.
21. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):22-30.

22. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001352.
23. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3775-82.
24. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1541-9.
25. Höfler G. Pathologie Das Lehrbuch. München: Elsevier; 2019. 619-22 p.
26. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50(1):113-30.
27. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 1996;87(2):159-70.
28. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:479-507.
29. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet.* 2014;383(9927):1490-502.
30. Hans-Eckart Schäfer MW, Ursus-Nikolaus Riede. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme; 2004. 721-2 p.
31. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1989;157(3):299-302.
32. Park SH, Lee JH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Kim HC, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut.* 2012;61(12):1716-22.
33. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF,. Leitlinienprogramm Onkologie 2019 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf] [abgerufen am: 07.11.2020].
34. Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7-8):887-94.
35. 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.* 2009;16(2):254-65.
36. 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.* 2010;55(5):1221-9.
37. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2212-23.
38. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1(8496):1479-82.
39. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):303-12.
40. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(2):Cd003432.
41. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(11):1217-24.
42. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, Cavaliere D, Avenia N, Gullà N, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis.* 2012;14(6):e277-96.
43. Baral J. Transanal-endoskopische mikrochirurgische Submukosadisektion in der Behandlung von Rektumadenomen und T1-Rektumkarzinomen. *coloproctology.* 2018;41(S1):7-15.
44. Efthymiou M, Taylor AC, Desmond PV, Allen PB, Chen RY. Biopsy forceps is inadequate for the resection of diminutive polyps. *Endoscopy.* 2011;43(4):312-6.

45. Fyock CJ, Draganov PV. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol.* 2010;16(29):3630-7.
46. Peluso F, Goldner F. Follow-up of hot biopsy forceps treatment of diminutive colonic polyps. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(6):604-6.
47. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut.* 2015;64(1):57-65.
48. Dumoulin FL, Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2019;25(3):300-7.
49. Bahin FF, Rasouli KN, Byth K, Hourigan LF, Singh R, Brown GJ, et al. Prediction of Clinically Significant Bleeding Following Wide-Field Endoscopic Resection of Large Sessile and Laterally Spreading Colorectal Lesions: A Clinical Risk Score. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2016;111(8):1115-22.
50. Briedigkeit A, Sultanie O, Sido B, Dumoulin FL. Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas > 20 mm: Risk factors for recurrence. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(5):276-81.
51. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut.* 2014;63(6):949-56.
52. Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(1):18-29.
53. Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(5):315-9.
54. Sauer M, Hildenbrand R, Oyama T, Sido B, Yahagi N, Dumoulin FL. Endoscopic submucosal dissection for flat or sessile colorectal neoplasia > 20 mm: A European single-center series of 182 cases. *Endosc Int Open.* 2016;4(8):E895-900.
55. Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Schaller T, Anthuber M, Fleischmann C, et al. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center. *Endoscopy.* 2017;49(3):222-32.
56. Saclarides TJ. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(3):165-75.
57. Sagae VMT, Ribeiro IB, de Moura DTH, Brunaldi VO, Logiudice FP, Funari MP, et al. Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic surgery for the treatment of early rectal tumor: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy.* 2020;34(3):1025-34.
58. Wang J, Zhang XH, Ge J, Yang CM, Liu JY, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8282-7.
59. Kim YJ, Kim ES, Cho KB, Park KS, Jang BK, Chung WJ, et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Different Endoscopic Resection Methods for Treating Colorectal Neoplasia. *Digestive Diseases and Sciences.* 2013;58(6):1727-36.
60. al. STe. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Gastroenterological Endoscopy* 2019;61:1321-44.
61. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2017;86(1):74-86.e17.
62. Chung H, Diana M, Liu K-H, Katsichtis T, Dallemagne B, Marescaux J. East Meets West—A Novel Steerable Grasper to Facilitate Gastric Endoscopic Submucosal Dissection (ESD): Randomized Comparative Study in a Porcine Model. *Surgical Innovation.* 2015;22(2):117-22.
63. Ge PS, Thompson CC, Jirapinyo P, Aihara H. Suture pulley countertraction method reduces procedure time and technical demand of endoscopic submucosal dissection among novice endoscopists learning endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized ex vivo study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2019;89(1):177-84.

64. Ogasawara N, Yoshimine T, Noda H, Kondo Y, Izawa S, Shinmura T, et al. Clinical risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japanese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1407-14.
65. Ohata K, Ito T, Chiba H, Tsuji Y, Matsuhashi N. Effective training system in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2012;24 Suppl 1:84-9.

8. LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Warkentin Viktor

Geburtsdatum: 22.01.1997

Geburtsort: Worms

SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2007 Grundschule Goethe-Schule Lampertheim

2007 – 2015 Lessing-Gymnasium-Lampertheim

2015 Abitur; Abschlussnote: 1,1

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2015 Beginn des Studiums Humanmedizin an der Universität
Heidelberg Fakultät Mannheim

2015 – 2017 Grundstudium, Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

11.09.2017 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 1,0

2015 – 2021 Hauptstudium, Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

03.11.2021 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 2

9. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Georg Kähler danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. Kouladourus, der mir zum Verständnis vieler Quellen verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab, sowie mich auf vollem Weg betreute.

Meinen Eltern danke ich für Ihre gesamte bisherige Unterstützung meines Studiums und Werdeganges.