

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

(Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi)

der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

**Chirurgische Therapie des (lokal) fortgeschrittenen
Adenokarzinoms im oberen Rektum –
erste Ergebnisse aus der multizentrischen
GAST-05-Phase IIb-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Laura Werle

aus

Starnberg

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. F. Braulke

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Referent/in: PD Dr. med. C.- O. Sahlmann

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 09.08.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Chirurgische Therapie des (lokal) fortgeschrittenen Adenokarzinoms im oberen Rektum – erste Ergebnisse aus der multizentrischen GAST-05-Phase-IIb-Studie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Die Ergebnisse der vorliegenden Inaugural-Dissertation wurden teilweise auf dem 35. Deutschen Krebskongress („Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung“, 13. - 16.11.2022, Berlin) als Posterbeiträge präsentiert und publiziert:

Werle L, Leha A, Braulke F, Kreutzer J, Grammatikopoulou T, de Boer C, Liersch T (2022): Upfront surgery in upper rectal cancer – TME or PME? – Impressions from a single GAST-05-study site. *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 72, abstract 866

Scheuring AS, Leha A, Seif Amir Hosseini A, Kreutzer J, **Werle L**, Ritter T, Sahlmann CO, Liersch T (2022): Role of magnetic resonance imaging (MRI) in upper rectal cancer (≥ 12 cm above anal verge, AV) – a single center experience. *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 75, abstract 1069

Grammatikopoulou T, Leha A, Schanz J, Kreutzer J, **Werle L**, de Boer C, Liersch T (2022): Peri / postoperative quality control in locally advanced rectal cancer (LARC) after preoperative multimodal treatment (MMT) or upfront surgery – any evidence on survival? *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 76 - 77, abstract 1075

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Kolorektale Karzinome - Inzidenz und Mortalität	2
1.2 Pathogenese der kolorektalen Karzinome.....	4
1.3 Anatomie des Rektums.....	6
1.3.1 Embryologische Aspekte	6
1.3.2 Pelvine Fasziensysteme und das peri-/mesorektale Kompartiment.....	7
1.3.3 Arterielle Versorgung und venöser Abstrom des Rektums.....	11
1.4 Kurzgefasste Entwicklung der Rektumchirurgie	13
1.4.1 Die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APE)	14
1.4.2 Sphinktererhaltende OP-Verfahren	15
1.4.3 Entwicklung von OP-Verfahren nach onkologischen Kriterien	16
1.4.4 Klammernahtgeräte zur Darmkontinuitätserschaffung.....	17
1.5 Moderne onkologische Resektionsverfahren.....	18
1.5.1 Chirurgie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom (\geq cUICC-II)	18
1.5.2 TME und präoperative Multimodaltherapie (MMT)	19
1.5.3 Der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM)	20
1.6 TME vs. PME in klinischen Studien 2005.....	21
1.7 Zielsetzung und Fragestellung.....	23
2 Patienten, Material und Methoden	24
2.1 Patienten – prätherapeutisches Staging.....	25
2.2 Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.3 Chirurgische Therapie nach GAST-05 Studienprotokoll.....	29
2.3.1 Intraoperatives Staging und Prinzip der Rektumresektion.....	30
2.4 Präparationsschritte bei der TME und PME	32
2.4.1 TME (Therapiearm A).....	34
2.4.2 PME (Therapiearm B).....	38
2.4.3 Perioperative Beurteilung der Resektatqualität	41
2.5 Operative Kontinuitätserschaffung.....	42
2.5.1 Kontinuitätserschaffung der Darmpassage.....	43
2.5.2 Primäre Anastomosenanlage - Bubble-Test.....	44
2.6 Postoperative Komplikationen und Sterblichkeit.....	46
2.6.1 Erfassung der peri- / postoperativen Komplikationen	46
2.7 Postoperative Resektataufarbeitung und Befundung	48
2.7.1 Beurteilung des LK-Status	51

2.8	Nachsorge	51
2.9	Statistische Vorgehensweise.....	52
2.9.1	Überlebensparameter	53
2.9.2	Uni- und multiparametrische Überlebensmodelle.....	55
2.10	Literaturrecherche.....	56
3	Ergebnisse	57
3.1	Projektteil 1 – Patienten- und Staging-Basisdaten	58
3.2	Chirurgische Behandlungsergebnisse	60
3.2.1	Durchgeführte OP, Technik und Art der Anastomosenanlage.....	62
3.2.2	Perioperative Einschätzung der Resektatqualität.....	65
3.3	Postoperative (histo-)pathologische Befundung	66
3.3.1	Postoperative Komplikationen	68
3.3.2	Stationärer Aufenthalt (in Tagen).....	72
3.4	Adjuvante Chemotherapie	72
3.4.1	Spättoxizität nach multimodaler Therapie.....	73
3.5	Rezidive und Überleben	76
3.5.1	Progressionsfreies Überleben	76
3.6	Projektteil 2 – GAST-05-Zentrum 1	79
3.6.1	Basisdaten, OP, Anastomosentechnik und OP-Qualität.....	79
3.6.2	Wechsel des per Random vorgegebenen OP-Ausmaßes.....	84
3.6.3	Postoperative Sterblichkeit und Folge-OPs	86
3.6.4	Beweggründe für die Ablehnung der adCTx.....	88
3.6.5	Komplikationen	89
3.6.6	Nachsorge: Lokalrezidive und Fernmetastasen	93
3.7	Einflussfaktoren auf das Überleben (Zentrum 1).....	94
3.7.1	Präoperatives Staging und pUICC-Stadien – RFS und CSS.....	95
3.7.2	Postoperative, akute Komplikationen und Überleben.....	96
3.8	Uni-/multivariable Analysen - Einflussfaktoren auf das RFS	98
3.9	Univariable Modelle für das RFS	99
3.9.1	<i>Likelihood-Ratio</i> -Tests in Cox-Regressionsmodellen	100
3.9.2	Multivariable Modelle für das RFS.....	101
3.9.3	RFS – in Abhängigkeit vom Staging, der OP und der OP-Qualität.....	102
3.9.4	RFS – in Abhängigkeit von der chirurgischen Resektatqualität.....	103
3.9.5	RFS – in Abhängigkeit vom distalen Sicherheitsabstand	103
4	Diskussion.....	104
4.1	Rationale der GAST-05-Studie – TME oder PME?	104
4.2	Sterblichkeit und Komplikationen in der GAST-05-Studie	107
4.3	Einflussfaktoren auf die OP	110
4.3.1	OP-Strategiewechsel und Komorbidität der Patienten	110
4.3.2	Konversionsrate, laparoskopisch vs. offen	111
4.4	Kontinuitätserstellung nach Rektumresektion.....	112

4.4.1	Kontinuitätserstellung, Ileostomaanlage und deren Folgen.....	112
4.5	Relevanz der Qualitätssicherung.....	114
4.5.1	Chirurgische Qualitätskontrolle.....	114
4.5.2	Was braucht man zur Kontrolle der PME wirklich?.....	118
4.5.3	Pathologische Qualitätskontrolle – auch im oberen Rektum?	118
4.6	Fazit.....	120
5	Zusammenfassung	121
6	Anhang.....	122
7	Literaturverzeichnis.....	138

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zahl der Neuerkrankungen häufigster Malignome in Deutschland.....	2
Abbildung 2: Neuerkrankungen an KRK in Deutschland zwischen 2000 und 2016	3
Abbildung 3: Sterbefälle bei den häufigsten Malignomerkrankungen in Deutschland....	4
Abbildung 4: Embryologie des Darms und der Kloake	7
Abbildung 5: Anatomische und chirurgische Landmarken (intrapelvin).....	9
Abbildung 6: Pelvine anatomische Strukturen und Faszien	10
Abbildung 7: Anatomie und Fasziensysteme des Beckens	11
Abbildung 8: Arterielle Versorgung des Rektums	12
Abbildung 9: CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Rektumstudien	22
Abbildung 10: Schema der GAST-05-Studie mit den Projektteilen 1 und 2	23
Abbildung 11: Resektionsausmaße (TME vs. PME) in der GAST-05-Studie	32
Abbildung 12: Präparation in der „holy plane“ im <i>spatium retrorectale</i>	33
Abbildung 13: Distale Resektionsebene bei der TME <i>in situ</i>	35
Abbildung 14: <i>In situ</i> Präparations- und Absetzungsebene bei der TME	36
Abbildung 15: TME-Präparat mit Ausmaß der TME vs. PME.....	37
Abbildung 16: Natives PME-Präparat (ventrale Aufsicht)	38
Abbildung 17: Natives PME-Präparat (dorsalseitig)	39
Abbildung 18: Pelviner Situs nach PME	40
Abbildung 19: Absetzungsebene und Anastomosenhöhe	42
Abbildung 20: Kontinuitätsherstellung und Reservoir-Rekonstruktionsverfahren.....	45
Abbildung 21: Zieldrainage, Anastomoseninsuffizienz und Stomaanlage	46
Abbildung 22: Ausmaß einer TME vs. PME am Rektumpräparat.....	49
Abbildung 23: CONSORT-Schema, Fallzahlen und Projektteile (1 und 2).....	58
Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit von der OP (TME vs. PME).....	78
Abbildung 25: RFS und CSS (Zentrum 1) nach UICC-Stadien	94
Abbildung 26: RFS der Patienten mit Staging-MRT vs. Patienten ohne MRT.....	95
Abbildung 27: CSS aller Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT).....	96
Abbildung 28: OS in Korrelation zum Auftreten chir. Komplikationen (AI und WHS) ...	97
Abbildung 29: Forest-Plot der Koeffizienten (HR) aus multivariablen Modellen.....	102
Abbildung A1: CRF- Bogen 4	133
Abbildung A2: CRF- Bogen 5	134
Abbildung A3: CRF- Bogen 6	135
Abbildung A4: CRF- Bogen 11	136
Abbildung A5: CRF- Bogen 12	137

Hinweise: Sämtliche Abbildungen, die in den Legenden nicht anders gekennzeichnet worden sind, waren eigenständig erstellt worden. Die Photographien von Resektaten / Präparaten sind von Herrn Prof. Dr. med. T. Liersch zur Verfügung gestellt worden. Die randomisierte multizentrische GAST-05-Phase-IIb-Studie ist als *investigator-initiated trial* (IIT) von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert worden (DFG; BE 3649/3-1).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Primäre Rektumresektion (+/- TME) vs. präoperative Radiatio	19
Tabelle 2: Staging in der GAST-05-Studie	25
Tabelle 3: UICC-/TNM-Klassifikation, Grading, L-/V-/Pn- und R-Status	27
Tabelle 4: Checkliste der Einschlusskriterien der GAST-05-Studie.....	28
Tabelle 5: Checkliste der Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie.....	29
Tabelle 6: Checkliste zum intraoperativen Staging.....	31
Tabelle 7: Checkliste zur onkologisch-chirurgischen Vorgehensweise	31
Tabelle 8: Perioperative Kontrolle der Resektatoberfläche	41
Tabelle 9: Perioperative Beurteilung einer TME oder PME	42
Tabelle 10: Peri- / postoperativ aufgetretene Komplikationen I.....	47
Tabelle 11: Peri- / postoperativ aufgetretene Komplikationen II	48
Tabelle 12: Qualitätsbeurteilung der TME und PME durch den Pathologen	50
Tabelle 13: Postoperativer Residualstatus (R-Klassifikation).....	50
Tabelle 14: Nachsorgeschema	52
Tabelle 15: Studienteilnehmer und vorliegende, auswertbare CRF- Dokumentation...	57
Tabelle 16: Basisdaten aus dem Staging der GAST-05-Studienteilnehmer.....	59
Tabelle 17: Basisdaten der chirurgischen Therapie	61
Tabelle 18: Operationen, Kontinuitätserstellung und Anastomosentechniken	64
Tabelle 19: Perioperative Resektatqualität	65
Tabelle 20: Postoperative (histo-)pathologische Resektatbeurteilung.....	66
Tabelle 21: Postoperativer pTNM-/pUICC-Status.....	67
Tabelle 22: Auftreten postoperativer Komplikationen	68
Tabelle 23: Postoperative Komplikationen I	69
Tabelle 24: Postoperative Komplikationen II	69
Tabelle 25: 60-Tage Sterblichkeit und kardiopulmonale Komplikationen	71
Tabelle 26: Stationäre Behandlungsdauer	72
Tabelle 27: Postoperativer Verlauf und Behandlung	73
Tabelle 28: Dokumentierte Spättoxizitäten in der GAST-05-Studie.....	75
Tabelle 29: Lokalrezidive und Fernmetastasen in der Nachbeobachtung.....	76
Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben (<i>intention-to-treat</i>)	77
Tabelle 31: Basisdaten, OP-Verfahren und Resektatqualität (Zentrum 1)	80
Tabelle 32: Rektumresektionen mit Anlage einer primären Hartmann-Situation.....	81
Tabelle 33: Anlage eines sekundären Ileostomas nach Rektumresektion	82
Tabelle 34: Postoperativer TNM-/UICC-Status und Grading.....	83
Tabelle 35: Wechsel des per Random vorgegebenen OP-Ausmaßes	86
Tabelle 36: Rektumresektionen mit Anlage einer sekundären Hartmann-Situation	87
Tabelle 37: Komplikationen nach Dindo-/Clavien-Klassifikation.....	89
Tabelle 38: Postoperative Akutkomplikationen (Zentrum 1).....	90
Tabelle 39: Anastomoseninsuffizienzen (Akut- und Spätinsuffizienzen)	91
Tabelle 40: Spätkomplikationen nach CTCAE-Graden (GAST-05-Zentrum 1)	92
Tabelle 41: Lokalrezidive und Fernmetastasen	93
Tabelle 42: Potentielle Einflussfaktoren (Auswahl) auf das RFS.....	98
Tabelle 43: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Pat. mit Staging-MRT).....	99

Tabelle 44: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Pat. ohne Staging-MRT)	100
Tabelle 45: <i>Likelihood-Ratio</i> -Tests in Cox-Regressionsmodellen für das RFS	100
Tabelle 46: Modellkoeffizienten (HR) des multivariablen Cox-Modells mit MRT	101
Tabelle 47: Modellkoeffizienten (HR) des multivariablen Cox-Modells ohne MRT	101
Tabelle 48: RFS – in Abhängigkeit vom Staging und der erfolgten OP	102
Tabelle 49: RFS - chirurgische Resektatqualität	103
Tabelle 50: RFS - absoluter distaler Sicherheitsabstand.....	103
Tabelle 51: Studienergebnisse zur TME/PME bei Karzinomen im oberen Rektum ...	117
Tabelle A1: Todesfälle	122
Tabelle A2: Patienten mit primärer Hartmann-OP	123
Tabelle A3: Anlage der sekundären Ileostomata	124
Tabelle A4: Wechsel der per Random festgelegten OP – Gründe / Folgen	125
Tabelle A5: Gründe für den Verzicht auf eine adCTx	131

Abkürzungsverzeichnis

adCTx	Adjuvante Chemotherapie
AI	Anastomoseninsuffizienz
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee of Cancer (TNM-/UICC-Klassifikation)
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ARR	anteriore Rektumresektion
APE	abdomino-perineale Rektumexstirpation (synonym mit APR)
AS	Anastomosenstenose
c	c als Präfix genutzt, Bedeutung: <i>clinical</i> , klinisch
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CRF	Case Report Form, Erhebungsbogen
CRM	<i>circumferential resection margin</i> , zirkumferentieller Resektionsrand
CRO	Clinical Research Organisation, Organisation für klinische Forschung
CRT	kombinierte Chemo-/Radiotherapie
CSS	<i>cancer-specific survival</i> , krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Toxizitätskriterien
CTx	Chemotherapie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DFS	<i>disease-free survival</i> , krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure (DNS)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FM	Fernmetastasen
FOLFIRI	CTx-Regime mit Folinsäure, Fluorouracil (5-FU) und Irinotecan
FOLFOX	CTx-Regime mit Folinsäure, Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin
5-FU	5-Fluorouracil
G	<i>Grading</i> , Differenzierung von Karzinomzellen
GAST	German Advanced Surgical Treatment - Arbeitsgruppe
GRCSG	German Rectal Cancer Study Group, deutsche Rektumkarzinom-Studiengruppe
Gy	Gray
ICD	International Statistical Classification of Diseases
KM	Kontrastmittel
KRK	Kolorektale(s) Karzinom(e)
KRT	Kurzzeit-Radiatio
LARC	<i>locally advanced rectal cancer</i> , lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom
LARS	<i>low anterior resection syndrome</i> , Defäkationssyndrom nach ARR/TARR
LK/LKM	Lymphknoten/Lymphknotenmetastase
LR	Lokalrezidiv
M	Metastasen

MLH	MutL-Homolog 1-Gen, MLH1, 2 und 6
MMR	<i>mismatch repair system</i> , DNA-Mismatch-Reparaturproteine-/Gene
MMT	Multimodaltherapie
MRI/MRT	<i>magnetic-resonance-imaging</i> , Magnet-Resonanz-Tomographie
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
N	Nodalstatus, Lymphknoten-(Lk-)status
OP	Operation
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin
p	p als Präfix genutzt, Bedeutung: erfolgte (histo-)pathologische Beurteilung
PFS	<i>progression-free survival</i> , progressionsfreies Überleben
PME	<i>partial mesorectal excision</i> , partielle mesorektale Exzision
Pn	Perineuralscheideninfiltration
pT	(histo-)pathologisch ermittelter T-Status (T = Tumorgroße / -infiltrationstiefe)
pR	(histo-)pathologisch bestimmter Residualstatus
RFS	<i>recurrence-free survival</i> , rezidivfreies Überleben
RCT	Radio-/Chemotherapie
rES	rektale Endosonographie
RKI	Robert Koch-Institut
rMW	restriktiver Mittelwert der Überlebenszeit (<i>restricted mean survival time</i> (RMST))
RT	Radiotherapie
SGCRC	Study Group Colo-Rectal Carcinoma, Studiengruppe Kolorektales Karzinom
SSL	Steinschnittlage
TU	Tumor
TARR	tiefe anteriore Rektumresektion
TME	<i>total mesorectal excision</i> , totale mesorektale Exzision
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TNM	Klassifikation maligner Tumoren; T = Tumor, N = Nodalstatus, M = Metastasen
TRG	<i>tumor regression grading</i> , Tumorregressionsgrad
u	u als Präfix genutzt, Bedeutung: endosonographische Einschätzung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs
V	Venengefäße
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHS	Wundheilungsstörung
y	y als Präfix genutzt, Bedeutung: Status nach präoperativer Therapie

1 Einleitung

Die präoperative 5-Fluorouracil(5-FU)-basierte Chemo-/Radiotherapie (CRT; RT: 50,4 Gy ± Oxaliplatin (OX)) hat sich als neuer Standard in der multimodalen Therapie (MMT) lokal fortgeschrittener Adenokarzinome (LARC, *locally advanced rectal cancer*; ≥ cUICC-II Stadien) der unteren Rektumdrittel (< 12 cm ab Anokutanlinie, ACL) gefolgt von einer totalen mesorektalen Exzision und adjuvanten Chemotherapie (adCTx) etabliert (Rödel et al. 2012; 2015; Hofheinz et al. 2018).

Für Karzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL; ≥ cUICC-II Stadien) und des Rektosigmoids wird eine primäre Resektion und eine adCTx für die Stadien pUICC-II^{high risk} und -III in Analogie zur Therapie von Kolonkarzinomen empfohlen.

Interessanterweise sind aber weder das onkologisch notwendige Ausmaß der Rektumresektion, wie z. B. eine totale (TME) vs. partielle (PME) mesorektale Exzision, durch klinische Studien gesichert noch die Bedeutung postoperativer Komplikationen bekannt (Bondevan 2016; D'Souza et al. 2018; Swords et al. 2019).

In diesem Promotionsprojekt werden die Ergebnisse einer qualitätskontrollierten TME vs. PME bei LARC des oberen Rektums dargestellt. Dazu wurden Daten von Teilnehmern aus der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten, multizentrischen, prospektiv randomisierten GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr.: ISRCTN35198481; Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker (in memoriam), Prof. Dr. med. T. Liersch (DFG; BE 3649/3-1), Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen, Antrag-Nr.: 21/11/06) berücksichtigt. Spezielle Fragestellungen wurden anhand der Krankheitsverläufe von den GAST-05-Patienten aus dem rekrutierungsstärksten Studienzentrum ausgewertet. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben; die sekundären Endpunkte umfassten u. a. den Einfluss der OP und der postoperativen Komplikationen.

Es haben in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) Kooperationen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), dem Institut für Pathologie (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Radzun (bis 06/2018), Univ.-Prof. Dr. med. Ph. Ströbel) und der Klinik für Hämatologie/Medizinische Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trümper) bestanden.

Die im nachfolgenden Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

1.1 Kolorektale Karzinome - Inzidenz und Mortalität

Die Gruppe der kolorektalen Karzinome (KRK) besteht nach dem International Classification of Disease System (ICD-10) aus soliden Malignomerkrankungen des Kolons (ICD-10: C18), des Rektosigmoids (ICD-10: C19) und des Rektums (ICD-10: C20) (Steliarova-Foucher et al. 2015; Bray et al. 2018; DIMDI 2019). Im vorliegenden Promotionsprojekt werden ausschließlich Adenokarzinome der ICD-10-Kategorien C18 bis C20 berücksichtigt.

In der Zeit zwischen der Konzeption (im Jahr 2004) und dem Start (im Jahr 2007) der multizentrischen GAST-05-Phase-IIb-Studie hatte das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) Angaben zum Auftreten KRK in Deutschland veröffentlicht (www.krebsdaten.de/abfrage). Dabei stellten im Jahr 2005 die KRK (C18-C20) mit 66.511 Krankheitsfällen die höchste Neuerkrankungsrate unter den häufigsten Krebserkrankungen dar (Abbildung 1, schwarzer Pfeil).

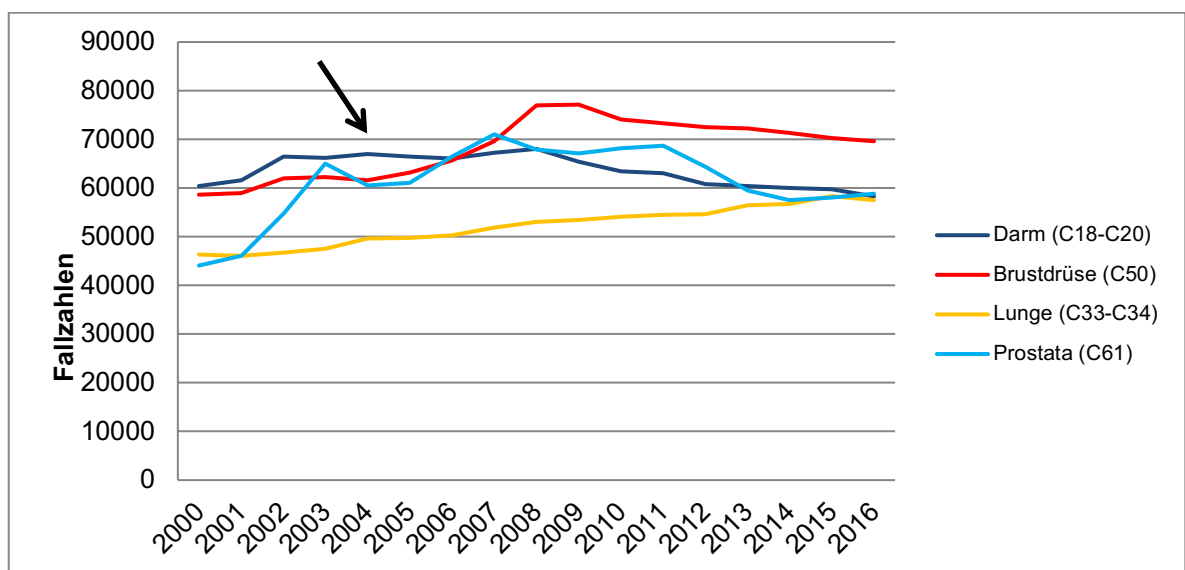


Abbildung 1: Zahl der Neuerkrankungen häufigster Malignome in Deutschland

Neuerkrankungen für Darm- (ICD-10: C18-20), Brustdrüsen- (ICD-10: C50), Prostata- (ICD-10: C61) und Lungenkrebs (ICD-10: C33-C34) in Deutschland zwischen den Jahren 2000 und 2016. Eigene Darstellung nach den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) (www.krebsdaten.de/abfrage).

Zu dieser Zeit waren KRK die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen (32.262 Krankheitsfälle) und die dritthäufigste bei Männern (34.249 Krankheitsfälle). Als häufigste Krebserkrankungen (pro Jahr) wurden 62.550 Mamma- und 61.390 Prostatakarzinome erfasst. Mit einer 5-Jahre Prävalenz von 215.439 Fällen und einer

rohen Prävalenzrate von 261,3 / 100.000 Einwohner standen die KRK in Deutschland nach den Brust- und Prostatakreberkrankungen an dritthäufigster Stelle.

Die rohe Inzidenzrate der KRK, d. h. die Anzahl an KRK-Patienten / 100.000 Einwohner, betrug 76,2 für Frauen und 84,9 für Männer. Der Anteil von Rektumkarzinomen in einer Tumorlokalisation von ≤ 16 cm ab Anokutanlinie (ACL) betrug 31 % aller KRK; > 27 % bei Frauen und > 35 % bei Männern (Abbildung 2).

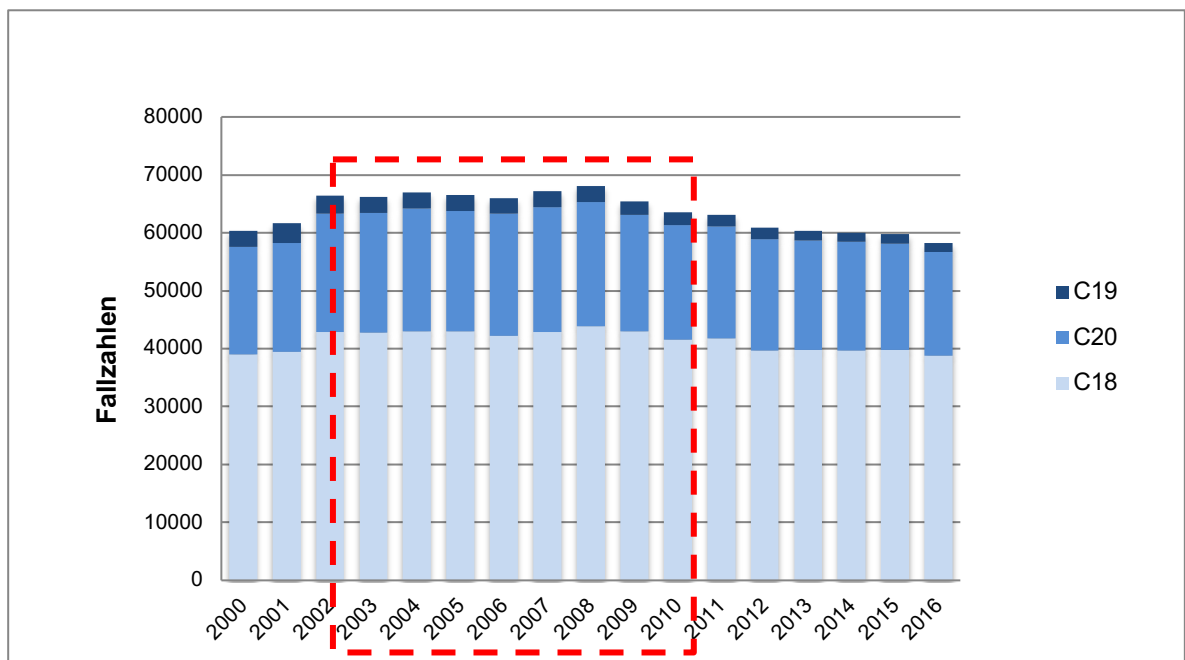


Abbildung 2: Neuerkrankungen an KRK in Deutschland zwischen 2000 und 2016

Angegeben sind die absoluten Zahlen für Karzinomneuerkrankungen des Kolons (ICD-10: C18), des Rektosigmoids (ICD-10: C19) und Rektums (ICD-10: C20): Rot-gestricheltes Rechteck: Zeitraum der Konzeptions-, Rekrutierungs- und Behandlungsphase der GAST-05-Studie. Eigene Darstellung nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (www.krebsdaten.de/abfrage).

Im Jahr 2005 starben in Deutschland 27.225 KRK-Erkrankte, davon allein 7.817 (28,7 %) an einem Rektumkarzinom. Insgesamt erlagen 13.469 Frauen und 13.756 Männer einem Karzinom des Kolons, des Rektosigmoids oder des Rektums (Abbildung 3).

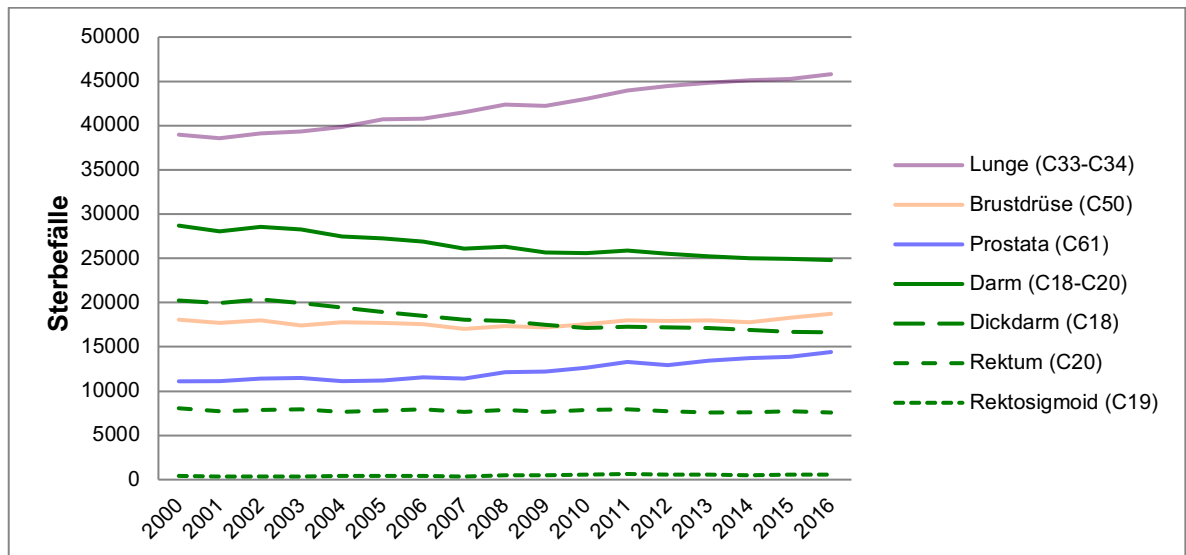


Abbildung 3: Sterbefälle bei den häufigsten Malignomerkrankungen in Deutschland

Grüne Linie: KRK (ICD-10: C18 bis C20); grün-gestrichelte Linien: Karzinomerkrankungen des Kolons (C18), des Rektosigmoids (C19) und des Rektums (C20); farblich abgesetzt sind die absoluten Sterbefälle anderer häufiger Krebserkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2016. Eigene Darstellung nach den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (www.krebsdaten.de/abfrage).

1.2 Pathogenese der kolorektalen Karzinome

Die Entstehung der KRK ist multifaktoriell. Risikofaktoren, wie z. B. das Alter, eine positive Familienanamnese für Darmkrebs- und/oder entzündliche Darmerkrankungen, ein bestehender Nikotinabusus, Fettleibigkeit, körperliche Inaktivität und übermäßiger Alkoholkonsum, können genetische und epigenetische Veränderungen in Epithelzellen der Kolon- und Rektummukosa auslösen. Diese Schleimhautveränderungen und -missbildungen können im weiteren Verlauf zu polypoiden Adenomen und Tumoren sowie Karzinomen führen.

Kolorektale Karzinome entstehen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (95 %) sporadisch, d. h. durch erworbene Genmutationen in den Zellen der Darmschleimhaut. Aufgrund eines hyperproliferativen Zellwachstums entstehen Mukosa-assoziierte Polypen (Adenome). Über einen langjährigen Prozess der Karzinogenese (> 10 Jahre) erfolgt die Veränderung der initial benignen Adenome in invasive Tumore (Karzinome).

Letztlich ist die maligne Entartung das Ergebnis der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz (Morson 1962; Fearon und Vogelstein 1990). Als deren Ursache werden aufeinander folgende Genveränderungen (Mutationen) angesehen, die

während der Zellteilung auftreten. Normalerweise steuern Tumorsuppressorgene und Protoonkogene die Zellteilung. Sie verhindern in einem regulatorischen Zusammenspiel Übertragungsfehler und deren Weitergabe. Kommt es allerdings zu Punktmutationen an regulatorischen Tumorsuppressor- und/oder Protoonkogenen, so folgt daraus entweder eine Inaktivierung (*loss of function mutation*) oder ein hyperfunktioneller Zugewinn (*gain of function mutation*). Auf diese Art kann aus einem Protoonkogen ein Onkogen, wie z. B. das K-RAS-Onkogen (*kirsten rat sarcoma viral oncogene*), entstehen. Als Folge daraus werden autonom fehlregulierte, den Zellzyklus aktivierende Proteine synthetisiert.

Bei der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie z. B. den APC- (*adenomatosis poliposis coli*), den DCC- (*deleted in colorectal carcinoma*) und den p53- (TP53) Tumorsuppressorproteinen, bleibt die aktivierte Teilung genomisch geschädigter Zellen ungebremst. Die Aufhebung verschiedenster Zellzyklus-Kontrollmechanismen und die Entwicklung einer chromosomalen Instabilität (CIN) führen zur einer unkontrollierten Tumorzellteilung und zur Entwicklung von invasiven Karzinomen.

Die meisten Adenome (66 % bis 77 %) treten im Rektosigmoid und Rektum auf (Tannapfel et al. 2010); dort besteht die größte Gefahr einer malignen Entartung zumal hohe Inzidenzraten an CIN bekannt sind. Aktuelle molekulargenetische Befunde haben gezeigt, dass neben der oben genannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“, die für ca. 60 % der sporadischen Karzinome verantwortlich gemacht wird, auch andere Karzinogenesewege bestehen. So entwickeln sich z. B. bei der „serratierten“ Karzinogenese Malignome aus „sessilen, serratierten Adenomen“ (SSA). Diese Vorläuferläsionen sind während einer Koloskopie vorwiegend im rechten Hemikolon nachweisbar. Zudem gibt es Karzinogenese-Mischtypen, die molekularpathologische Charakteristika beider Karzinogenesewege umfassen. Die Vorläuferläsionen dieser Karzinogenese-Mischtypen treten bevorzugt im linken Hemikolon, Rektosigmoid und Rektum als sogenannte „traditionelle serratierte Adenome (TSA)“ oder „villöse Adenome“ auf (Tannapfel et al. 2010). Die „serratierte“ Karzinogenese verläuft schneller als die „Adenom-Karzinom-Sequenz“ und führt eher zur Malignomentstehung.

Bei fünf Prozent der KRK ist eine hereditäre Genese nachweisbar. Dabei können zwei erbliche Formen unterschieden werden: Die FAP (familiäre adenomatöse Polyposis), die durch eine Keimbahnmutation des APC-Gens entsteht, und das Lynch-Syndrom (HNPCC: *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*). Für das Lynch-

Syndrom sind funktionelle Störungen in den regulatorischen Genen *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* bekannt. Diese Gene kodieren DNA-Mismatch-Reparaturproteine (MMR). Beim Vorliegen von pathologischen Mutationen bleiben Fehlpaarungen in den DNA-Doppelsträngen unerkannt und können nicht mehr herausgeschnitten werden. Die Folge davon ist eine „Mikrosatelliteninstabilität“ (MSI) mit Abweichungen in der Anzahl kurzer, sich wiederholender Erbgutabschnitte (Mikrosatelliten). Im Vergleich zu Kolonkarzinomen scheint dieser Karzinogeneseweg beim Rektumkarzinom jedoch wenig relevant zu sein (Paschke et al. 2018).

1.3 Anatomie des Rektums

Nachfolgend werden embryologische und anatomische Aspekte zusammenfasst, deren Berücksichtigung maßgeblich zur Entwicklung der modernen onkologischen Resektionsverfahren bei Patienten mit Karzinomen des Kolons, des Rektosigmoids und des Rektums beigetragen haben.

1.3.1 Embryologische Aspekte

In der vierten Woche der Embryonalentwicklung faltet sich die flache Keimscheibe in craniocaudaler Längsrichtung und nach laterocaudal. Es bildet sich das Darmrohr unter Beteiligung des Endoderms und des proximalen Dottersack-Endoderms. Vorder-, Mittel- und Hinterdarm entwickeln sich. Aus dem Hinterdarm gehen das *colon transversum* (linkes Drittel), *colon descendens*, *colon sigmoideum* sowie das obere *rectum* hervor (Abbildung 4). Der terminale Abschnitt des Enddarms geht in die von Endoderm ausgekleidete Kloake über. Die Kloake liegt dem Oberflächenektoderm an; in der Kontaktzone entsteht die Kloakenmembran. Die Kloake stellt die gemeinsame Anlage der Harnblase, des mittleren und unteren Rektumabschnitts dar. Im weiteren Verlauf entsteht das *septum urorectale*, das die Kloake in den vorderen primitiven *sinus urogenitalis* und in den Anorektalkanal abgrenzt. Das *septum urorectale* bildet die gemeinsame Anlage der Blasen hinterwand, der Rektumvorderwand sowie der versorgenden Nerven und Blutgefäße (Klein et al. 2003; Schiebler und Korf 2007; Stelzner 2016). Es entwickelt sich schließlich eine Kontinuität des Peritoneums, des Mesorektums und der Faszien, welche vom mesenterialen Ursprung der duodenojejunalen Flexur ausgeht und sich bis zum inferioren Bereich

des Mesorektums oberhalb des anorektalen Übergangs erstreckt (Coffey et al. 2015).

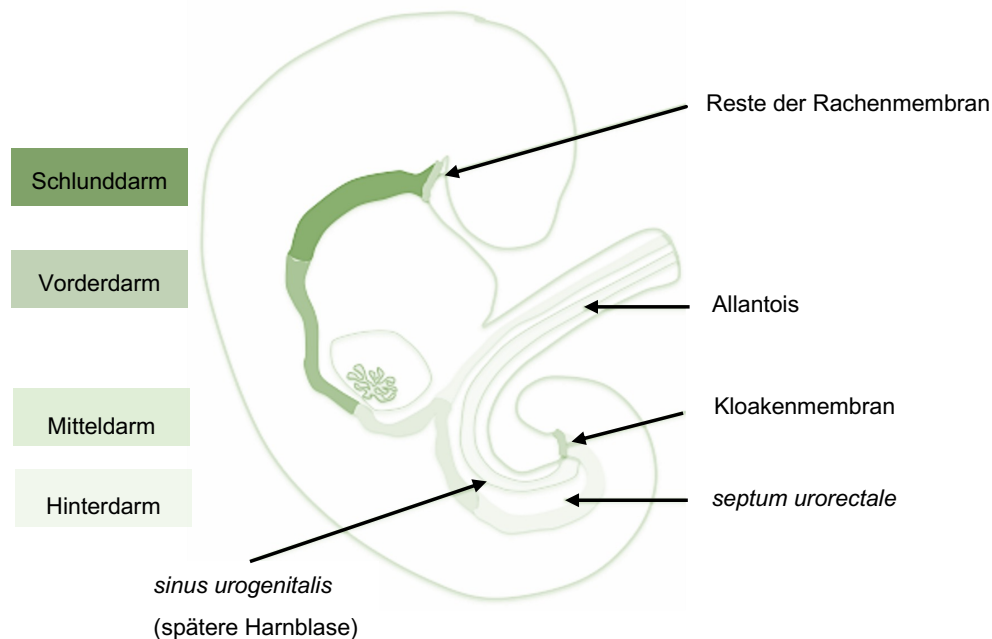


Abbildung 4: Embryologie des Darms und der Kloake

Moosgrün: Schlund-, Vorder-, Mittel- und Hinterdarm. Der sich aus dem *sinus urogenitalis* entwickelnde Harntrakt mündet in das Ende des Hinterdarms und bildet die Kloake. Diese ist durch die Kloakenmembran verschlossen. Das *septum urorectale* trennt den *sinus urogenitale* vom Anorektalkanal (in der 7. Embryonalwoche). Dort, wo das *septum urorectale* auf die Kloakenmembran trifft, entsteht der Damm (das Perineum). Eigene Abbildung (modifiziert nach Otto et al. 1976).

1.3.2 Pelvine Faszienysteme und das peri-/mesorektale Kompartiment

Nach der 6. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind und Mayer 2010) und aus Sicht zahlreicher Viszeralchirurgen reicht das Rektum oberhalb des mit Plattenepithel ausgekleideten Analkanals (2,5 bis 4 cm Länge) ab der *linea anocutanea* (ACL) bis zum Promotorium (D`Souza et al. 2018; D`Souza et al. 2019). Man unterscheidet zudem zwischen dem „chirurgischen“ Analkanal, der von der ACL bis zur *junctio anorectalis* reicht, und dem „anatomischen“ Analkanal, der ab der *linea dentata* beginnt. Nach den TNM-/UICC-Vorgaben wird das Rektum in ein unteres (< 6 cm), mittleres (6 cm bis < 12 cm) und oberes (12 cm bis 16 cm) Drittel unterteilt (Fielding et al. 1991; Søreide et al. 1997). Durch das Messen der Distanz (in cm) zwischen dem aboralen Tumorrund und der ACL während der starren Rektoskopie erfolgt die Zuordnung des Tumors zu den jeweiligen Rektumdritteln. In Abhängigkeit

dieser Lokalisationsdiagnostik werden differenzierte, multimodale Therapien und/oder chirurgische OP-Verfahren eingeleitet.

Unterhalb des Promontoriums verläuft das Rektum in der medianen Sagittalebene parallel konkav zum *os sacrum*. Das obere Rektumdrittel (> 12 cm ab ACL) liegt vorderseitig intraperitoneal. Das mittlere und untere Drittel wird zirkulär von blut- und lymphgefäßreichem, peri-/mesorektalem Weichgewebe umgeben (Abbildung 5). Die *en bloc*-Entfernung dieses Weichgewebekompartiments war bereits in den 1930-er Jahren von Westhues und Götze als totale mesorektale Exzision (TME) beschrieben worden. Erst sechs Jahrzehnte später gelang der weltweite Durchbruch des „systematischen Resektionsprinzips der TME“ (Heald et al. 1982; Heald und Ryall 1986; Heald et al. 1998) (Abbildung 5: grün-gestrichelte Resektionslinie). Zugleich etablierte sich mit diesem OP-Verfahren auch der Begriff „Mesorektum“ im klinischen Alltag (Heald et al. 2017) entgegen der Sichtweise von Anatomen, die das „Mesorektum“ nach wie vor als Gekröse des Rektums ohne eigene Benennung in der *terminologica anatomica* ansehen (Rodríguez-Luna et al. 2015; Dattani et al. 2016).

Der distale Bereich des unteren Rektumdrittels ist *in situ* über eine Strecke von 3 cm bis 4 cm (unter der Steißbeinspitze) von Weichgewebe umgeben. In diesem Areal, das der embryonalen Kloake entspricht, verlaufen die Blutgefäße intramural und versorgen den rektalen Schwellkörper. Proximal wird das peri-/mesorektale Weichgewebe von embryonal angelegten Bindegewebsschichten, den Hüllfaszien, umschlossen (Abbildungen 6 und 7).

Die parietale Faszie (*fascia diaphragmatica pelvis superior*; Waldeyer-Faszie) bedeckt die pelvine Hinter- und Seitenwand mit den darin enthaltenen vegetativen Nerven und Gefäßen. Sie reicht vom *os sacrum* bis 3 cm oder 4 cm oberhalb des anorektalen Übergangs, wo sie in die viszerale Rektumfaszie (*fascia propria recti*) umschlägt und von dort aus nach kranial das Rektum bedeckt (Abbildung 7).

Das *spatium retrorectale*, d. h. der Raum zwischen der *fascia diaphragmatis pelvis superior* und der hinteren Grenzlamelle des Rektums ist avaskulär. Es stellt die TME-Präparationsebene (*holy plane*) bei der dorsalen Mobilisation (gelb-gestrichelte Linie in Abbildung 6) des retrorektalen Fett-/Weichgewebskörpers unter Erhalt der *fascia praesacralis* mit dem dahinter liegenden *spatium praesacrale* dar.

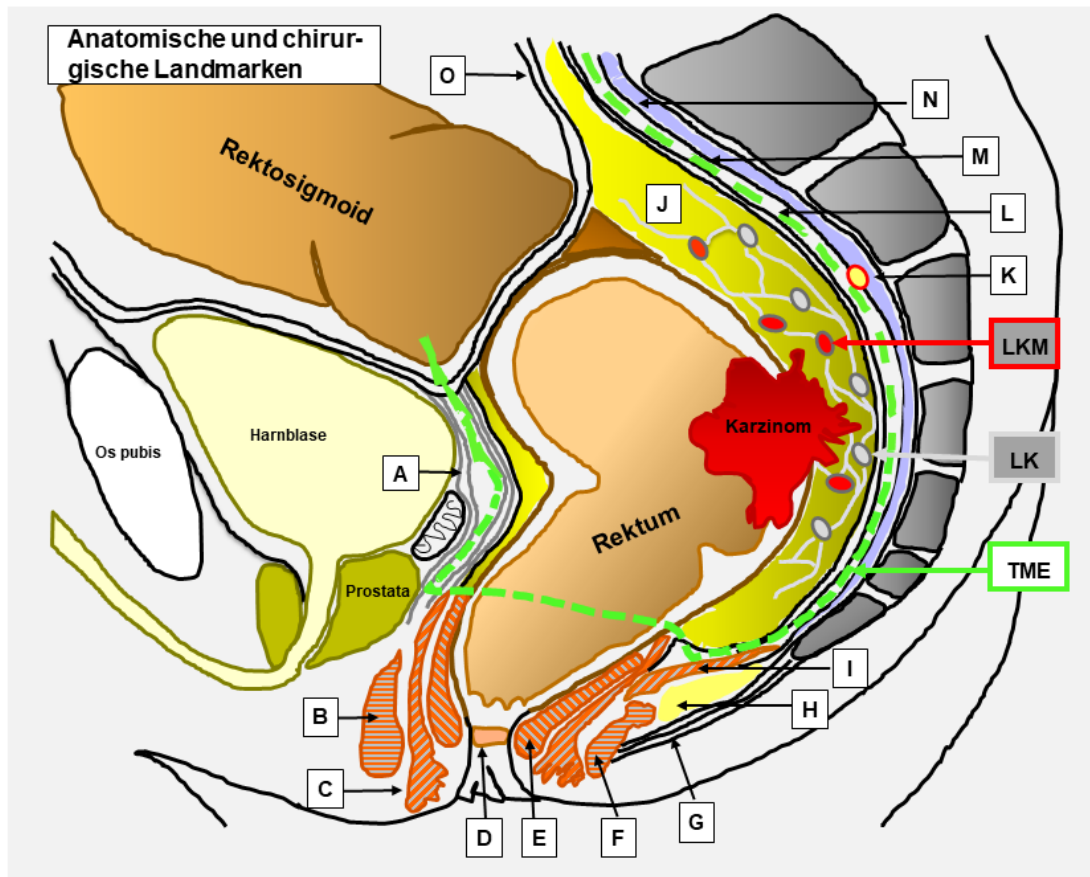


Abbildung 5: Anatomische und chirurgische Landmarken (intrapelvin)

Schematische Darstellung eines männlichen pelvinen Situs im Sagittalschnitt; A: mehrblättriges *septum retroprostaticum* (Denonvilliers-Faszie), das die Samenbläschen- und Prostatahinterwand bedeckt; B: *M. sphincter ani externus (pars profunda)* sowie *pars subcutanea* (C) und *pars superficialis* (F); D: Anoderm; E: *M. sphincter ani internus*; G: *ligamentum anococcygeum*; H: *fossa ischioanalis*; I: *M. levator ani*; J: dorsales peri-/mesorektales Gewebekompartiment mit Lymphgefäßen, Lymphknoten (LK, gelbe Ellipse) und LK-Metastasen (LKM, rote Ellipse); die *A. rectalis* und das venöse Abflussgeflecht im Mesorektum sind nicht angegeben; K: *N. hypogastricus* mit seinem Verlauf in der *fascia praesacrale*, von dort tritt er dorsolateral beidseits (in dieser Darstellung nicht sichtbar) in den *Plexus hypogastricus inferior* über, der sich im *spatium retrorectale* befindet und nach lateral und ventral an der Beckenwand verläuft; L: dorsale mesorektale Hüllfaszie; M: *fascia pelvis parietalis*; O: viszerales Peritoneum; ventralseitig ist die Präparationsebene bzw. Resektionslinie (grün-gestrichelt) in der avaskulären Schicht des *spatiums retrorectale* für die totale mesorektale Exzision (TME) eingezeichnet; die TME reicht distal immer bis auf die Ebene des *M. levator ani*, wobei dorsal und lateral die Dissektion im weiteren Verlauf des *spatium retrorectale* und ventral im *spatium praerectale* bzw. zwischen den Blättern des *septum retroprostaticum* erfolgt; N: *spatium praesacrale*, in diesem verlaufen dicklumige Venenkonvolute, die arteriellen Aufzweigungen der *A. sacralis mediana* und *Nn. splanchnici pelvici*; eigene Darstellung.

Die vordere Grenzlamelle, d. h. die bereits erwähnte Denonvilliers-Faszie (Denonvilliers 1836), bedeckt als mehrblättrige Bindegewebschicht (*septum rectoprostaticum*) die Rückwand der Samenbläschen sowie der Prostata und trennt diese vom ventralen Anteil des Rektums. Die Denonvilliers-Faszie entspricht im weiblichen

Becken dem *septum rectovaginale* (Tobin und Benjamin 1945; Tobin et al. 1946; Stelzner 1998). Die *antere fascie propria recti* bildet zusammen mit der Denonvilliers-Faszie die Begrenzung des *Spatium praerectale*.

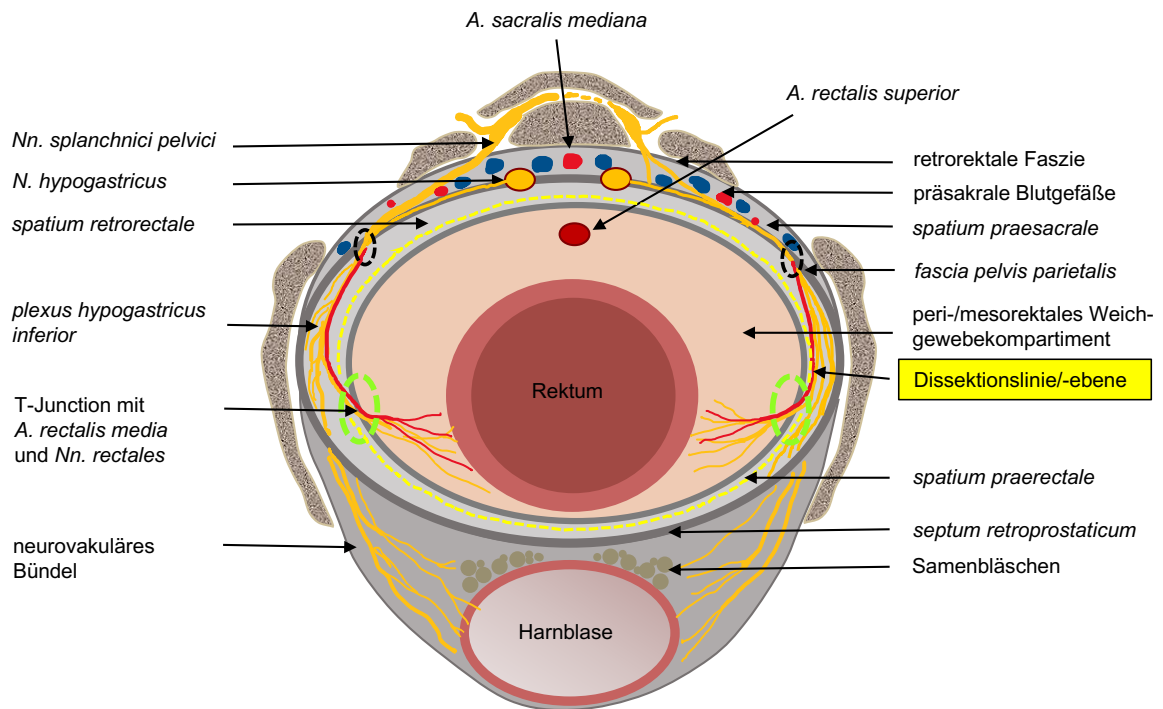


Abbildung 6: Pelvine anatomische Strukturen und Faszien

Transversalschnitt (simulierter intrapelviner Blick von Seiten des Operators) durch ein männliches Becken zur Darstellung der Faszien, der Blutgefäße und autonomen Nerven (eigene Darstellung). Grün gestrichelter Kreis: T-Junction mit Durchtritt der *A. rectalis media* und der *Nn. rectales*; schwarzgestrichelte Ellipse: Durchtritt der *A. rectalis media* und der *Nn. rectales* durch die *fascia pelvis parietalis*. Gelb-gestrichelte Markierung und umrahmte Beschriftung: Dissektionslinie und -ebene bei einer TME unter Wahrung der Hüllfaszien; eigene Darstellung.

Bei der interfaszialen Präparation einer TME zeigt sich, dass das *spatium praerectale* und das *spatium retrorectale* lateral nicht direkt ineinander übergehen, sondern eine Lücke (T-junction) in der Umhüllung des Mesorektums besteht (Abbildung 7). Es lassen sich dort (beidseits) anterolaterale Fixierungsareale der *fascia propria recti* mit der Beckenwand nachweisen. Diese Areale sind letztlich residuelle Verbindungsstrukturen zwischen anatomischen Organen aus der gemeinsamen Embryonalentwicklung (Blasenhinterwand, Samenbläschen und Prostata bzw. Vagina und Rektumvorderwand, Abbildung 4).

Intraoperativ zeigen sich in den T-junction-Arealen Nerven- und Gefäßstrukturen, die die anterolaterale Rektumwand (bei 10.00 und 14.00 aus Sicht des Operators, Abbildung 7) versorgen. In ihnen können Äste der *A. rectalis media*, sofern diese bei dem Patienten angelegt ist, und Anteile des *plexus hypogastricus inferior*

verlaufen. Dieser Plexus wird bei der Präparation nach lateral gedrängt und möglichst umfassend unter einer aufliegenden dünnen Faszien-schicht geschont.

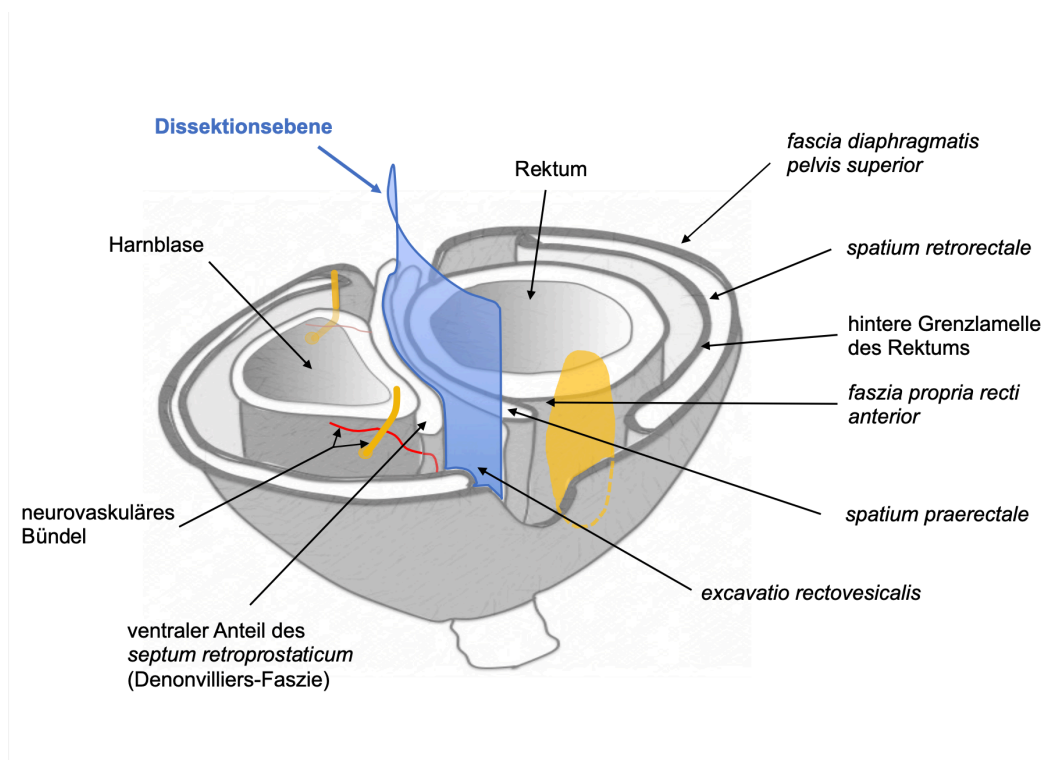


Abbildung 7: Anatomie und Faszien-systeme des Beckens

Darstellung der embryonalen pelvinen Hüllfaszien: die halbtransparente, blaue und bogenförmige Fläche zeigt die Präparationsebene im *spatium praerectale* (entspricht der Verlängerung der *excavatio rectovesicalis*). Dieses *spatium* wird durch die hinteren Blätter des *septum retroprostaticum* (Denonvilliers-Faszie) und die anteriore *fascia propria recti* gebildet. Die orange-gefärbte, ellipsoide Fläche verdeutlicht das Areal, in dem die linke *A. rectalis media* von lateroventral (bei ca. 10.00 und 14.00 Uhr aus Sicht des links vom Patienten stehenden Chirurgen während der offenen TME im distalen mittleren Rektum-drittel) durch die Lücke (T-junction) zwischen den lateral auslaufenden Hüllfaszienlamellen (*spatium praerectale* und *spatium retrorectale*) zusammen mit Anteilen aus dem *plexus hypogastricus inferior* tritt. Dieses Gefäß-/Nervenbündel an der T-junction zieht nahezu horizontal durch das peri-/mesorektale Gewebe und versorgt das distale mittlere Rektum (Abbildung 6); eigene Darstellung.

1.3.3 Arterielle Versorgung und venöser Abstrom des Rektums

Die arterielle Versorgung des unteren GI-Traktes erfolgt nach aortalem Abgang der *A. mesenterica inferior* durch die nach kranial verlaufende *A. colica sinistra* (versorgt das *colon descendens* bis zu den *Drummondschen* und *Riolanschen* Arkaden), die sich aufzweigenden *Aa. sigmoidales* (*colon sigmoideum*, rektosigmoidaler Übergang) und die unidirektionale *A. rectalis superior* (viszeraler Anteil des Rektums). Als Hauptarterie für das Rektum verläuft die *A. rectalis superior* dorsal im peri-/me-

sorektalen Weichgewebe nach caudal, versorgt allein das obere Rektum und teilt sich in ihre drei Endarterien (Abbildung 8). Diese ziehen weiter in Richtung Schließmuskelapparat und umfassen nach lateroventral das Rektum bis zum Schwellkörper im Analkanal. Auf Höhe des unteren Rektumviertels, dort wo das Mesentrium endet, verlaufen diese Äste als Endarterien intramural weiter.

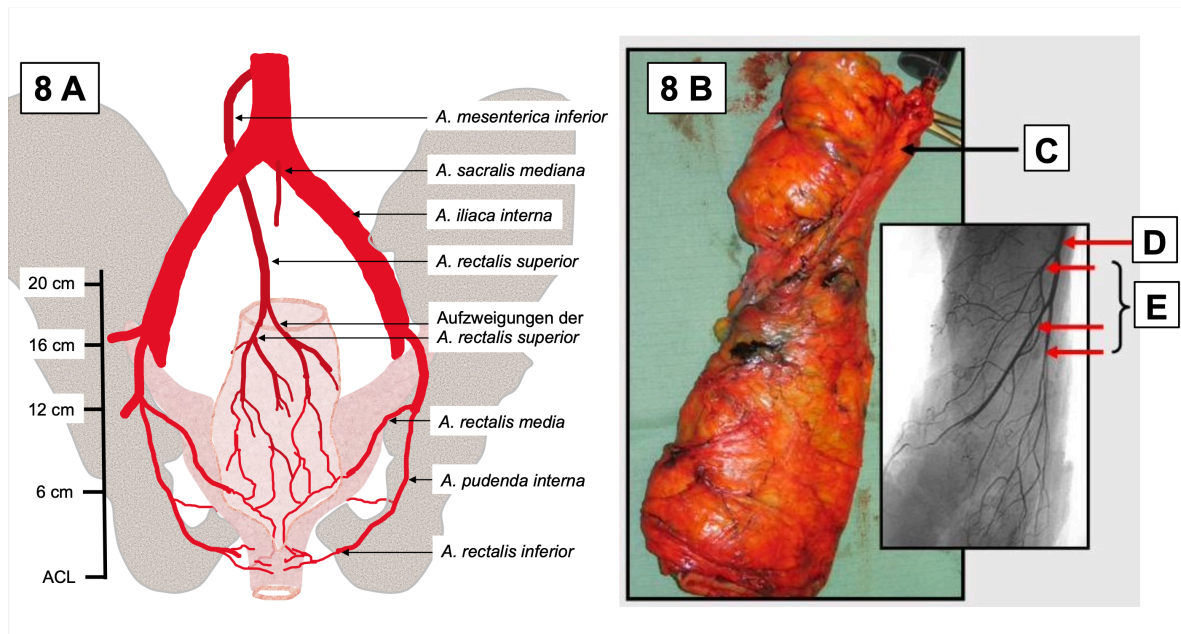


Abbildung 8: Arterielle Versorgung des Rektums

Abb. 8 A: Schema der arteriellen Versorgung der Rektumdrittel (von dorsal betrachtet). Im dorsalen Mesorektum versorgt die *A. rectalis superior* allein das obere Rektumdrittel (≥ 12 cm ab *linea anocutanea*, ACL). Im unteren, mesorektumfreien Anteil (< 6 cm) verlaufen die Endäste der *A. rectalis superior* sowie die Äste der *Aa. rectalis mediae* und *Aa. rectalis inferiores* intramural; eigene Abbildung (modifiziert nach Kreis und Straßburg 2015). Abb. 8 B: *ex situ* TME-Präparat nach Kanülierung der *A. mesenterica inferior* (C) zur Anfärbung mit Methylenblaulösung; D: *A. rectalis superior* in der angiographischen Darstellung des Präparates; E: Aufzweigungen der *A. rectalis superior* in ihre drei Hauptäste; Foto und Material (Abb. 8 B) wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Liersch zur Verfügung gestellt (siehe Hinweis im Abbildungsverzeichnis).

Zusammen mit den mehrheitlich paarig angelegten *Aa. rectales mediae* aus den *Aa. iliaca internae* wird die Durchblutung im mittleren Rektum gewährleistet. Das untere Rektum wird über die *Aa. rectalis inferiores* aus der *A. pudenda interna* versorgt. Allerdings sind die *Aa. rectalis mediae* tatsächlich nur in 20 % der Fälle beidseits angelegt. Folglich kann nicht grundsätzlich von einer symmetrischen arteriellen Durchblutung aus den immer beidseitig angelegten Beckenarterien ausgegangen werden. Intraoperativ kann diese Normvariante während einer TME nachvollzogen werden, wenn die *Aa. rectales mediae* und *inferiores* in den lateralen

Fixierungsbereichen des unteren Rektums identifiziert und unter Durchstechungsligaturen abgesetzt werden müssen (Abbildung 14).

Der venöse und der lymphatische Abstrom im Rektum erfolgt retrograd zum arteriellen Zufluss. Dabei gelangt das venöse Blut aus dem oberen und mittleren Rektum in die Pfortader, während die Venen des unteren Rektumdrittels in die *Vv. illiaca* münden. Über das peri-/mesorektale Weichgewebe und seine zahlreichen lokoregionären Lymphknoten (LK) erfolgt der Lymphabfluss unidirektional von distal nach proximal. Normalerweise bestehen, im Gegensatz zum Analkanal, keine seitlichen Abflusswege. Folglich treten Metastasen von Tumoren an der embryologischen, „somatischen“ Vorderwand des Rektums selten in iliakalen LK, d. h. in den sogenannten lateralen LK-Kompartimenten, auf (Stelzner 1998; Stelzner 2001; Stelzner und Rühlmann 2001).

Zusammenfassend scheinen die embryonalen Hüllfaszien des Rektums aufgrund der fehlenden Querverbindungen (Ausnahme: die o.g. T-junction-Areale) zwischen den Faszien systemen eine laterale Metastasierungsbegrenzung darzustellen (Stelzner 1998). Diese chirurgisch-anatomische Sichtweise ist für das operative Vorgehen bei Rektumkarzinomen relevant und hat bis heute Bestand.

1.4 Kurzgefasste Entwicklung der Rektumchirurgie

Weit vor der Einführung standardisierter Antisepsismaßnahmen, der Gabe von Antibiotika und der Möglichkeit von Bluttransfusionen wurden Rektumoperationen als posteriore Prokterektomien (Faget 1739) und als Rektumexzisionen beschrieben (Lisfranc 1883; Breen und Garnjobst 1983) und dokumentiert. Die Eingriffe erfolgten unter Umschneidung des Anus und Auslösung des extraperitonealen Anteils des Rektums bis 2 cm oberhalb des diagnostizierten Tumors. Nach Absetzen des distalen Rektums wurde der *in situ* verbliebene apikale Rektumanteil unter stumpfer Mobilisation nach distal gezogen und als inkontinente perineale Analöffnung schichtweise in die Haut eingenäht. Derartige Eingriffe wurden von den Patienten selten überlebt.

Erst Anfang des 20. Jahrhunderts ermöglichten Allingham und Lockhart-Mummary durch das Anlegen eines doppelläufigen Kolostomas in der linken *fossa iliaca* ein zweizeitiges Vorgehen (Lockhart-Mummary 1926; Breen und Garnjobst 1983). Nach intraperitonealer Inspektion und Festlegung der Resektabilität erfolgte drei

Wochen nach transstomaler Spülung des aboralen Darmanteils die Rektumresektion über einen perinealen Zugang. Der abführende Schenkel des Kolostoma wurde verschlossen und ein endständiges Kolostoma belassen. Dieses Vorgehen führte zu einer deutlichen Senkung der bisherigen Mortalität auf 8,5 %. Unter postoperativer Einhaltung verbesserter pflegerischer Maßnahmen konnte die OP-Sterblichkeit in Einzelfällen sogar auf 3 % gesenkt werden (Lockhart-Mummary 1926; Keighley und Williams 1993). Nach 5 Jahren lebten bis zu 50% der Patienten ohne ein Tumorrezidiv. Vor allem in England und den USA blieb die perineale Rektumexzision aufgrund einer Letalität von 12 % und einem 5-Jahre Überleben von 40 % populär (Breen und Garnjobst 1983; Reifferscheid 1983).

1.4.1 Die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APE)

In den ersten drei Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts beeinflusste die Einführung der abdomino-perinealen Rektumexstirpation die Chirurgie von Enddarmkarzinomen maßgeblich. Den ersten kombinierten abdominalen und perinealen Eingriff hatte Czerny in Deutschland bereits im Jahr 1884 durchgeführt (Morgan 1965). Da er das Karzinom im oberen Rektum nicht über den posterioren perinealen Zugang entfernen konnte, komplettierte er den Eingriff über einen transabdominellen Zugang, so wie es zuvor durch den Chirurgen v. Volkmann vorgeschlagen worden war (Polk 1965). Unglücklicherweise verstarb Czernys Patient kurz nach der Operation. Es dauerte noch 20 Jahre bis 1904 Mayo die Technik der abdomino-perineale Rektumresektion unter Mitnahme des lymphatischen Gewebes oberhalb des Tumors während eines Chirurgenkongresses in Portland, Oregon, USA, präsentierte (Mayo 1904). Zwei Jahre (1906) später berichtete Mayo erneut über diese OP-Methode und betonte dabei die Bedeutung der Entfernung der Lymphabflusswege bis zum sakralen Promontorium. Das Rektosigmoid wurde in dieser Höhe vom Kolon abgesetzt. Zudem wurde die *A. mesenterica inferior* so hoch wie möglich dargestellt, ligiert und durchtrennt, ohne die Blutversorgung des verbleibenden Kolons zu gefährden. Das heißt, die *A. colica sinistra* wurde erhalten. Erschien der untere Rektumanteil bis 10 cm oberhalb des Anus unauffällig, so wurde das Rektum an dieser Stelle durchtrennt. Die Anastomose erfolgte nach Durchzug des *colon sigmoideum* (oder *colon descendens*) aus dem Anus unter Inversion. Alternativ wurde eine Kolostomie in der *fossa iliaca* angelegt. Bereits Mayo bevorzugte die Aufteilung der

OP auf zwei Chirurgen; d. h. während der Komplettierung des abdominellen OP-Teils führte der zweite Chirurg den perinealen Resektionsteil durch (Mayo 1906).

Es führten allerdings erst die Publikationen von Miles zu einer allmählichen Anerkennung der abdomino-perinealen Rektumexstirpation (APE) als ein Verfahren der kurativen Therapie von Enddarmkarzinomen (Miles 1908; 1914). Miles hatte beobachtet, dass nach der bis dahin üblichen perinealen Resektion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen in 95 % Lokalrezidive (54 von 57 Patienten) aufgetreten waren. Anhand von *post mortem* Präparationen untersuchte Miles die lymphogene Metastasierung, die er in Form kranialer, lateraler und caudaler Ausbreitungswege beschrieb. Er folgerte, dass bei einer adäquaten Tumor-OP nicht nur das Rektum und der Analkanal, sondern der gesamte Schließmuskelapparat und ein großer Teil des *M. levator ani*, das mesorektale und ischiorektale Weichgewebe, die proximalen Hämorrhoidal- und distalen Mesenterialgefäße, das lymphatische Weichgewebekompartiment bis proximal der iliacaalen Gefäßbifurkation sowie ein Teil des pelvinen Peritoneums entfernt werden müssen.

Nach anfänglichen Mortalitätsraten von 42 % (5 von 12 Patienten) etablierte sich die APE im anglo-amerikanischen Sprachraum. Dabei erleichterte insbesondere die Einführung abwinkelbarer Unterschenkel-/Beinstützen (Devine 1937) die Durchführung der APE in Lithotomy-Trendlenburg-Position (Lloyd-Davies 1939). Auf diese Weise konnte der bis dahin übliche intraoperative Lagewechsel der Patienten, d. h. von der Rücken- in die Linksseitenlage, vermieden werden. Diese Erleichterung trug wesentlich zur weiteren Akzeptanz des OP-Verfahrens bei. In der Folge verdrängte die APE in den USA andere OP-Ansätze, wie z. B. sphinktererhaltenden Resektionen. Auch in Europa etablierte sich die APE über drei Jahrzehnte als das chirurgische Standardverfahren bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, - unabhängig von der tatsächlichen Distanz des Tumorunterrandes zur ACL (Sunder-Plassmann et al. 1968) und einem potentiellen Sphinktererhalt.

1.4.2 Sphinktererhaltende OP-Verfahren

In Mitteleuropa hatten sich sphinktererhaltende Resektionsverfahren seit der 1874 von Kocher beschriebenen „*extirpatio recti nach vorheriger Excision des Steißbeines*“ (Kocher 1874) und der später von Kraske (Kraske 1897) modifizierten transsakralen Rektumexzision entwickelt. Die OP-Verfahren nutzten zunächst primär einen Zugang vom Anus zum Steißbein und führten über eine Resektion des os

coccygis und eines Sakrumanteils zur Entfernung des Analkanals und des Rektums unter Eröffnung des Peritoneums. Nach Mobilisation des Sigmas und des *colon descendens* wurde das terminale Darmende nach caudal verlagert und ein sakraler (inkontinenter) Anus angelegt. Unter der Vorstellung bei Karzinomen im mittleren Rektum sowohl den für die Kontinenzfunktion essentiellen Sphinkterapparat als auch die Darmkontinuität erhalten zu können, anastomosierte Kraske das nach caudal geführte *colon sigmoideum* mit dem noch erhaltenen Rektumstumpf (Kraske 1900). Dabei nahm er bewusst hohe Insuffizienzraten in Kauf, indem er die Anastomose in fortlaufender Nahttechnik mit einem Einzelfaden nicht über die gesamte Darmzirkumferenz anlegte. Durch den Verzicht auf eine komplette Anastomosennaht (dorsalseitig) induzierte Kraske Fistelgänge, von denen er sich eine Drainagenwirkung und eine bessere Heilung der Restanastomose versprach. Außerdem hielt Kraske die sich nach perineal entwickelnden Fistelgänge chirurgisch für leichter sanierbar. In dieser Zeit führten zahlreiche Modifikationen der sphinktererhaltenden OP-Verfahren zu einer > 12 % Letalität (Hochenegg 1900). Unzureichende Sicherheitsabstände waren zudem für hohe Rezidivraten und eine 5-Jahre Überlebensrate von < 30 % verantwortlich (Mandl 1929; Reifferscheid 1983).

1.4.3 Entwicklung von OP-Verfahren nach onkologischen Kriterien

Untersuchungen von Dukes (1930), Westhues (1934), Gabriel et al. (1935), Gilchrist und David (1938) sowie von Coller et al. (1940) hatten die von Miles postulierte lymphogene Metastasierung von Rektumkarzinomen nach proximal entlang des venösen Abstromgebietes bestätigt. Interessanterweise waren in den Untersuchungen lateralseitige sowie distale Tumorabsiedelungen und LKM wesentlich seltener nachweisbar gewesen. In $\leq 2\%$ der fortgeschrittenen Rektumkarzinome konnten distale Tumorabsiedelungen und LKM in einem Abstand von < 5 cm zum Tumorrundrand bestätigt werden (Goligher 1951).

Unter der Vorstellung, dass neben einem aus onkologischer Sicht ausreichenden Sicherheitsabstand nach distal grundsätzlich auch ein 6 cm bis 8 cm langer Rektumstumpf zur Kontinenzherstellung erforderlich sei, wurde die Technik der anterioren Rektumresektion (ARR) entwickelt (Dixon 1940). Zwischen 1938 und 1939 hatte Dixon bei seiner erst 1948 als *resectio anteriores* beschriebenen ARR-Technik den unteren Rektumstumpf *in situ* belassen (Dixon 1939). Die Darmanastomose zur Kontinuitätsherstellung folgte erst ein Jahr später, sofern bei den Patienten

zwischenzeitlich keine Lokalrezidive aufgetreten waren (Dixon 1944; Dixon 1984). Letztlich wandte Dixon zeitlich modifiziert das von Henri Hartmann auf dem 30. Chirurgen-kongress der Association Francaise de Chirurgie vorgestellte Verfahren der Diskontinuitätsresektion an. Hartmann hatte bereits zuvor bei zwei Patienten nach Rektosigmoidresektion einen blind verschlossenen Rektumstumpf *in situ* belassen und ein temporäres Kolostoma angelegt (Hartmann 1921). Bis heute wird diese temporäre Diskontinuitätsresektion bei komplizierten Divertikulitiden sowie bei stenosierenden Karzinomen des Rektums, Rektosigmoids oder des distalen Sigmas in Fällen durchgeführt (Halim et al. 2019; Lambrichts et al. 2019), bei denen eine primäre Anastomose nicht sinnvoll erscheint. Nachdem Dixon 1939 auch die Technik der intraabdominellen, zweischichtigen End-zu-End-Anastomose während einer Kolorektostomie demonstrieren konnte, entwickelte sich die ARR zur Methode der Wahl bei Patienten mit Karzinomen des Rektosigmoids und des oberen Rektums (Dixon 1948; Whittaker und Goligher 1976). Zudem konnte auf die von Mayo 1906 und Balfour 1910 favorisierte intraluminale Schienung der Anastomose (mit Hilfe eines Gummischlauchs) verzichtet werden (Balfour 1910; Breen und Garnjobst 1983). Bis Ende der 1980-er Jahre wurde für Karzinome im mittleren und unteren Rektumdrittel das „Dixon“-Postulat eines distal einzuhaltenden Sicherheitsabstandes von 5 cm (Grinnell 1954) aufrechterhalten. In der Folge wurde bei vielen Patienten primär eine APE durchgeführt. Erst weitere (histo-)pathologische Untersuchungen änderten diese gängige Lehrmeinung (Hughes et al. 1983; Pollett und Nicholls 1983). Es konnte nämlich gezeigt werden, dass distale, intramurale Tumorausbreitungen im mittleren und unteren Rektum sehr selten > 1 cm oder 2 cm (2,5 % der Fälle) aufgetreten waren (Williams et al. 1983). Dennoch dauerte es aber noch fast 20 Jahre, bis auch bei T3- / T4-Karzinomen (< 12 cm ab ACL) aborale Sicherheitsabstände von 2 cm bzw. bei T1- / T2- Karzinomen von 1 cm von onkologisch-versierten Chirurgen akzeptiert wurden (Nelson et al. 2001; Willis und Schumpelick 2004).

1.4.4 Klammernahtgeräte zur Darmkontinuitätserstellung

Parallel zu diesem Umdenken im notwendigen Ausmaß von tumorzellfreien Sicherheitsabständen führten vor allem zwei technische Entwicklungen zur Etablierung der tiefen anterioren Rektumresektion (TARR). Dies waren zum einen die transanale Anastomose (Parks 1972), bei der nach Dilatation des Analkanals die Mukosa

bis zur *linea dentata* reseziert und das heruntergeführte, aus der linken Flexur mobilisierte *colon descendens* transanal per Einzelknopfnah mit dem Rektumstumpf und dem restlich verbliebenen Sphinkter(ober)rand anastomosiert wurde. Mit dieser Technik konnte erstmals eine ultratiefe Rektumresektion mit einem distalen Sicherheitsabstand von > 1 cm und einer für den Patienten akzeptablen Schließmuskelfunktion und Kontinenzleistung (Lane und Parks 1977) erreicht werden. Zum anderen konnten aufgrund innovativer linearer (Ravitch und Steichen 1972) und zirkulärer Klammernahtgeräte, wie z. B. dem Doppelstapler-Gerät (Knight und Griffen 1980), tiefe intrapelvine Anastomosen deutlich sicherer und funktionell schonender angelegt werden. Bei der „maschinellen“ Anastomose wurde während der TARR das nach caudal geführte *colon descendens* nach Einbringen einer Gegendruckplatte (Staplerkopf) mit dem per Staplerklammernahtreihe geschlossenen Rektumstumpf unter Vermeidung einer Stuhlkontamination von transanal in zirkulärer Doppelstaplertechnik verbunden (Goligher 1979; Heald 1980) (siehe Material und Methoden, Abbildung 20). Diese „maschinellen“ Anastomosentechniken sind bis heute Standardverfahren bei der TARR, sowohl in der offenen, laparoskopischen, wie auch robotischen Rektumchirurgie.

1.5 Moderne onkologische Resektionsverfahren

Neben den enormen technischen Verbesserungen in der Kolon- und Rektumchirurgie hatten, wie bereits beschrieben, das erweiterte chirurgisch-anatomische Verständnis der pelvinen Faszien systeme (Stelzner 1998) und die Anwendung der TME-Prinzipien (Heald und Ryall 1986; Havenga et al. 1996; Enker et al. 1997) zu 5-Jahres-LR-Raten von < 10 % geführt. Klinische Studien bestätigten den großen Einfluss des Chirurgen (Hermanek 1999) und seiner Expertise in der Umsetzung einer TME auf das 5-Jahre-Überleben der Patienten mit Rektumkarzinomen (Aitken 1996; Heald et al. 1998, Hill und Rafique 1998; Kapiteijn et al. 2001).

1.5.1 Chirurgie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom (\geq cUICC-II)

Betrugen Anfang der 1990er Jahre die 5-Jahre LR-Raten 15 % bis 45 % (Påhlman und Glimelius 1984; Phillips et al. 1984), so konnten 2004 LR-Raten von 7 % bis 17 % bei Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien pUICC-I und -II(a/b) erreicht

werden (TNM-/UICC-Klassifikation, Tabelle 3). In spezialisierten Zentren führte die TME nicht nur zur Reduktion der LR-Rate und langfristigen lokoregionären Tumorkontrolle, sondern auch zu einer Verbesserung des Überlebens (Porter et al. 1998, Wibe et al. 2002). Ungeklärt blieb allerdings der Einfluss der TME auf die Überlebensparameter von Patienten mit ventral lokalisierten cT4a/cT4b-Rektumkarzinomen oder metastasierten Stadien \geq cUICC-III.

1.5.2 TME und präoperative Multimodaltherapie (MMT)

Schwedische und niederländische Arbeitsgruppen demonstrierten in den 1990er und 2000er Jahren den Effekt einer einwöchigen 5 x 5 Gy Kurzzeit-Radiatio (KRT) vor einer 72 h später folgenden Rektumresektion (Cedermark et al. 1995; Martlin et al. 2001) Bei ca. 3.000 Patienten mit Karzinomen der Stadien pUICC-I bis -III konnte durch die KRT eine signifikante Senkung der LR-Rate sowohl bei konventionell (Frykholm et al. 1993; Swedish Rectal Cancer Trial 1996; Swedish Rectal Cancer Trial 1997; Folkesson et al. 2005) als auch per TME (Kapiteijn et al. 2001) operierten Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Primäre Rektumresektion (+/- TME) vs. präoperative Radiatio

Klin. Studien, Publikationen und Therapie			RT	5-Jahre Lokalrezidivrate				
				alleinige OP		RT + OP		\leq (%) [#]
▶ ohne TME			Gy	%	Pat. *	%	Pat. *	
EORTC-40761	Gérard et al. 1988		34,5	28%	49 / 175	15%	24 / 166	46%
UK-MRC-2	MRCRC Working Party 1996		40,0	46%	65 / 140	36%	50 / 139	22%
Stockholm I/II	Cedermark et al. 1995, Martling et al. 2001		25,0	28%	12 / 425	14%	61 / 424	50%
Swedish RC Trial	Swedish Rectal Cancer Trial 1997		25,0	27%	150 / 557	12%	65 / 553	56%
▶ mit TME								
Swedish TME Project	Martling et al. 2000, Martling et al. 2005		25,0	13%	16 / 122	3,6%	7 / 196	72%
Dutch TME-Trial	Kapiteijn et al. 2001		25,0	11,4%	82 / 715	5,8%	42 / 719	49%

Rate an Lokalrezidiven (LR, absolut und in %) und deren [#]Reduktion (\leq %) durch Therapiemaßnahmen in klinischen Studien; RT: Radiotherapie; OP: Operation; TME: totale mesorektale Exzision; dargestellt sind die Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien, die vor Konzeption der GAST-05-Phase-IIb-Studie veröffentlicht worden waren; *49 / 175: 49 Patienten mit Lokalrezidiv von 175 Patienten, die allein eine OP erhalten hatten (28 % LR, siehe Spalte davor); eigene Auswahl und Darstellung.

Patienten mit organüberschreitenden T4a/b-Karzinomen im unteren Rektumdrittel, die beim Staging nicht resektabel erschienen, wurden einer präoperativen Chemoradiotherapie (CRT) zugeführt (Rödel et al. 2000; 2003). Dabei wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als Radiosensitizer während der RT eingesetzt. Das Ziel dieser präoperativen Multimodaltherapie (MMT) war die Reduktion der Tumordinfiltration mit konsekutiver Verbesserung der Resektabilität. Zudem sollte bei den Patienten die Chance auf einen Sphinktererhalt erhöht werden (Crane et al. 2003; Francois et al. 1999).

In Deutschland etablierte sich diese MMT nach Publikation der ersten Ergebnisse der CAO-/ARO-/AIO-94-Studie der German Rectal Cancer Study Group (GRCSG) (Sauer et al. 2004). Unabhängig von der intraluminalen Tumorphöhe (≤ 16 cm ab ACL) waren in diese prospektiv randomisierte, multizentrischen Phase-III-Studie Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen aufgenommen worden. Die Patienten hatten im Studienarm A (Kontrolle) postoperativ eine 5-FU basierte CRT und adCTx (5-FU Monotherapie) erhalten. Im experimentellen Studienarm B wurden die Patienten präoperativ (neoadjuvant) mit der gleichen CRT behandelt, sechs Wochen später operiert und der adCTx mit 5-FU zugeführt. Durch die neoadjuvante MMT konnte die 5-Jahre LR-Rate von 13 % (Arm A) auf 6 % (Arm B) gesenkt werden ($p = 0,006$) (Sauer et al. 2004). Dieser Unterschied zeigte sich auch nach 120 Monaten mit 7,1 % (Arm A) vs. 10,1 % (Arm B; $p = 0,048$) (Sauer et al. 2012). Insbesondere Patienten mit einer CRT-induzierten Tumorregression oder einem UICC-Downstaging hatten von der MMT profitiert (Rödel et al. 2005; Liersch et al. 2006). Patienten mit einer kompletten, vom Pathologen bestätigten Tumorremission (CR) hatten sogar ein 5-Jahres-DFS von 86 % erreicht (Rödel et al. 2005).

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie war grundsätzlich eine TME für Karzinome des unteren und mittleren Rektumdrittels eingefordert worden. Bei Karzinomen im oberen Drittel war eine partielle mesorektale Exzision (PME) nach dem Studienprotokoll (im Prinzip) erlaubt gewesen. Die 5-Jahre-LR-Rate hatte für Karzinome im oberen Rektum im Studienarm A 10,0 % ($n = 69$) und im Arm B 5,0% betragen (Sauer et al. 2004).

1.5.3 Der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM)

Ein paar Jahre vor der ersten Publikation zur CAO/ARO/AIO-94-Studie hatten (histo-)pathologische Untersuchungen an TME-Resektaten von 1219 primär operierten Patienten gezeigt, dass ein positiver zirkumferentieller Resektionsrand

(CRM+) mit einem karzinomzellfreien Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm die Prognose der Patienten z. T. erheblich limitierte (Quirke et al. 1986; Nagtegaal et al. 2002). Bei Patienten mit einem CRM+ Status hatte die 5-Jahre LR-Rate 17,1 % vs. 9,2 % (bei CRM- Status; $p = 0,07$) und das Überleben 57,6 % vs. 70,7 % ($p < 0,05$) betragen. Während der Analysen konnte bei Patienten mit T3-/T4-Karzinomen des unteren Rektumdrittels oder bei LKM in 35 %, 69 % und 44 % ein CRM+ Status festgestellt werden. Bei T3-/T4-Karzinomen oder LKM im oberen Rektum hatte ein CRM+ in 19 %, 47 % und 25 % vorgelegen.

1.6 TME vs. PME in klinischen Studien 2005

Neben der Suche nach dem optimalen onkologischen und funktionellen Resektionsausmaß wurde in Deutschland im Jahr 2004 auch eine lebhafte Diskussion über den Einsatz wirksamerer CTx-Regime vs. der bisherigen 5-FU-Monotherapie geführt. Die Forderung nach Oxaliplatin (OX) bzw. einem FOLFOX-Regime ergab sich aus den Erfahrungen in der Behandlung von Kolonkarzinomen der Stadien pUICC-II^{high risk} und -III. Es wurde kritisch angeführt, dass die allein auf 5-FU ausgerichtete präoperative MMT keinen signifikanten OS-Vorteil für die Patienten gebracht hätte. Nur in Subgruppenanalysen war gezeigt worden, dass Patienten mit einer guten CRT-induzierten Tumorregression, d. h. einem TRG 3- oder TRG 4-Status (Dworak et al. 1997), Überlebensvorteile gehabt hatten (Rödel et al. 2005).

Daraufhin war in mehreren Phase-I/-II Studien der GRCSG die Durchführbarkeit und Verträglichkeit einer um OX (+/- Cetuximab) erweiterten MMT geprüft worden (Gérard et al. 2003, Rödel et al. 2003, Hofheinz et al. 2005, Rödel et al. 2007, Rödel und Sauer 2007, Fokas et al. 2013). Aufgrund der (zu erwartenden) Ergebnisse aus diesen Pilotstudien wurde im Jahr 2004 folgendes konzeptionell geplant:

- zum einen die multizentrische, randomisierte CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie für Rektumkarzinome (< 12 cm ab ACL, Stadien cUICC-II/-III) unter Anwendung einer um OX erweiterten MMT und nachfolgender TME (Abbildung 9);
- zum anderen die multizentrische, randomisierte GAST-05-Phase-IIb-Studie mit primärer TME vs. PME für Rektumkarzinome (≥ 12 cm ab ACL) der Stadien cUICC-II/-III. Bei Nachweis eines Stadiums \geq pUICC-II sollten die GAST-05-Studienteilnehmer eine adCTx mit FOLFOX erhalten (Abbildung 9).

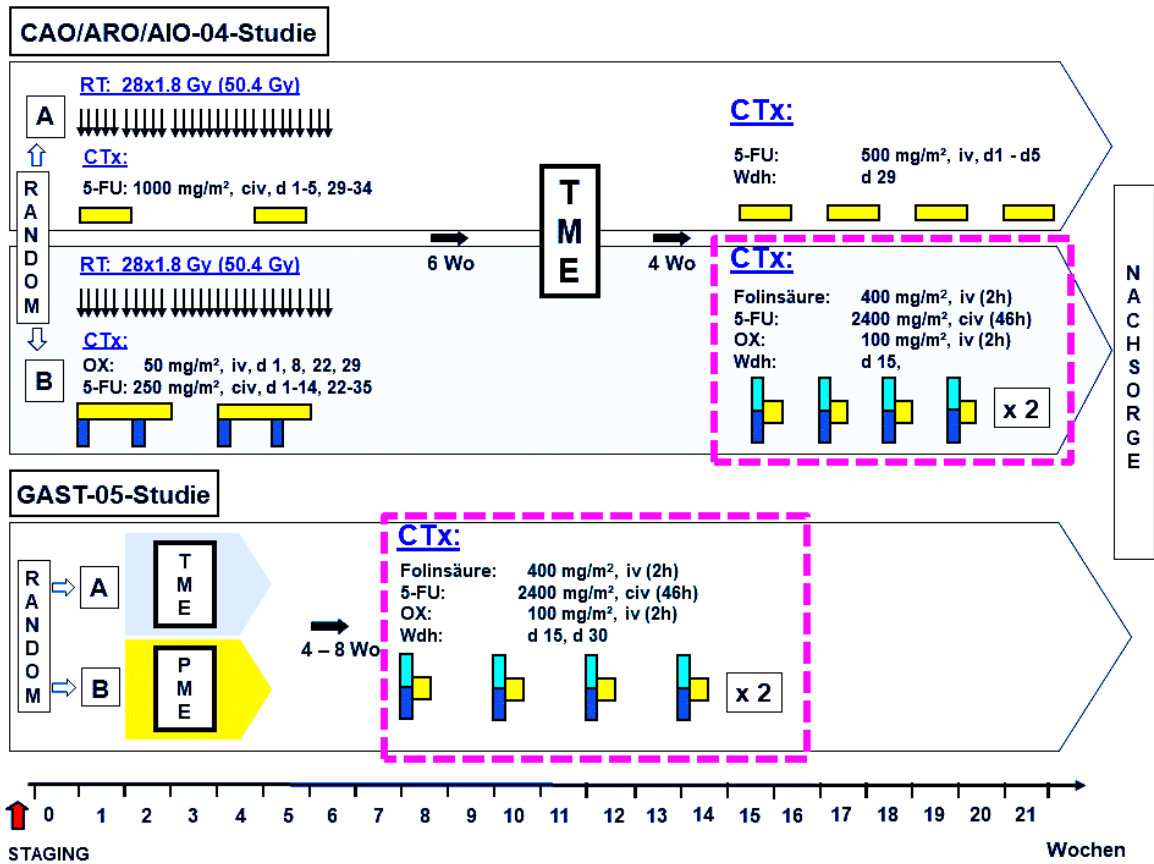


Abbildung 9: CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05- Rektumstudien

Während die CAO/ARO/AIO-Phase-III-Studie die Durchführbarkeit und das 3-Jahre DFS bei Patienten mit Rektumkarzinomen (< 12 cm ab ACL) unter einer um OX erweiterten MMT und nachfolgenden TME prüfte (Rödel et al. 2012; 2015), untersuchte die prospektiv randomisierte, multizentrische GAST-05-Phase-IIb-Studie, ob eine PME der etablierten TME im onkologischen Ergebnis (3- und 5-Jahre DFS) gleichwertig sei. Patienten mit den postoperativ gesicherten Stadien pUICC-II oder -III sollten eine adCTx nach dem modifizierten FOLFOX-Regime (8 Applikationen; d. h. 4 Zyklen) analog der adCTx im Therapiearm B der CAO/ARO/AIO-04 Studie erhalten.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Im Promotionsprojekt (Teil 1, Abbildung 10) wurden die Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei Teilnehmern der GAST-05-Studie mit Adenokarzinomen (Stadien cUICC \geq II) im oberen Rektum ausgewertet. Auf der Grundlage des Stagings wurden die OP-Verfahren, TME vs. PME, hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit, ihrer chirurgischen Resektatqualität, der OP-assoziierten Komplikationen sowie deren Auswirkungen analysiert. Es wurden u. a. OP-spezifische Parameter, wie z. B. die Konversionsrate zwischen der TME vs. PME, das Verfahren (laparoskopisch vs. offen), die Anastomosentechnik, die Häufigkeit einer Ileostomaanlage und einer Hartmann-Situation sowie das Auftreten und der Schweregrad postoperativer Komplikationen untersucht. Zudem sollte die Annahme geprüft werden, dass die PME vs. der TME im PFS (*progression-free survival*, siehe Material und Methoden, Abschnitt 2.9.1) gleichwertig sei.

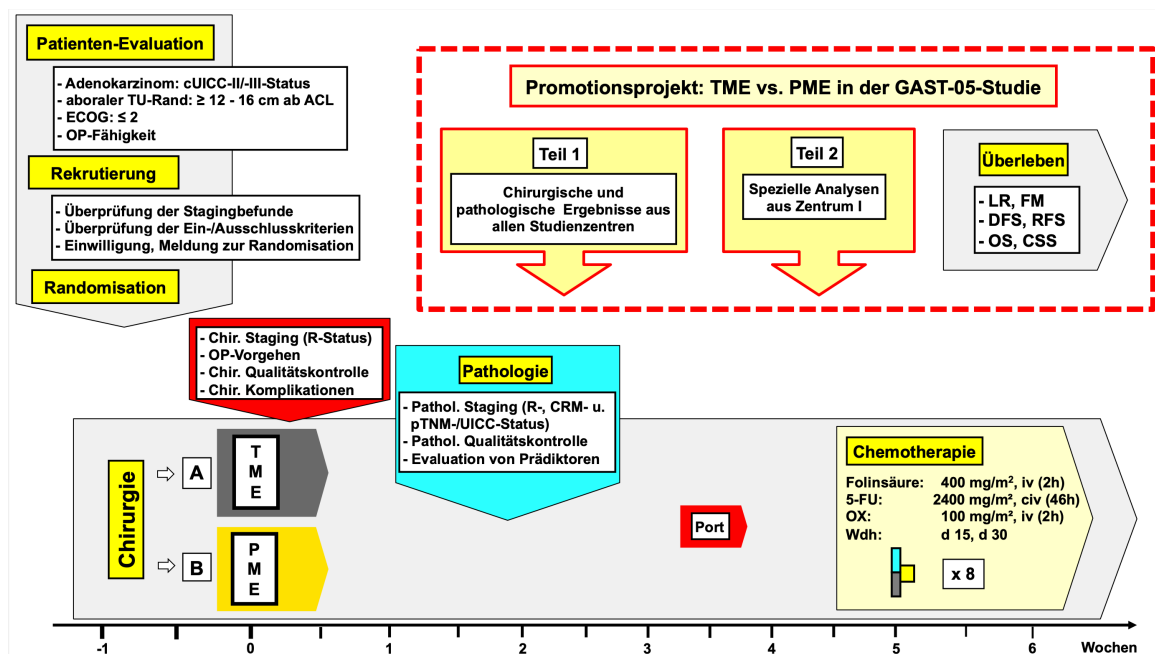


Abbildung 10: Schema der GAST-05-Studie mit den Projektteilen 1 und 2

Darstellung der Evaluations- und Behandlungsmaßnahmen von Teilnehmern der GAST-05-Phase-IIb-Studie sowie der Schwerpunkte des Promotionsprojektes (rot gestrichelter Kasten); Teil 1: n = 372 Patienten; Teil 2: n = 98 Patienten. Definition der Überlebenszeitparameter (DFS, RFS, PFS, OS, CSS, LR, FM) siehe Abschnitt 2.9.1.

Anhand der Behandlungsergebnissen der Patienten (n = 98) des rekrutierungsstärksten Studienzentrums 1 UMG (Teil 2, Abbildung 10) sollten ausgewählte Prädiktoren in multivariablen Überlebenszeitmodellen (RFS) auf prognostische Interaktionseffekte geprüft und die Ergebnisse im Literaturvergleich diskutiert werden.

2 Patienten, Material und Methoden

Die German Advanced Surgical Treatment Study Group (GAST-Studiengruppe), ein Zusammenschluss von initial zehn chirurgischen Kliniken der Maximalversorgung, wollte zum Jahreswechsel 2004/2005 die Frage nach der sinnvollsten chirurgisch-onkologischen Therapie von fortgeschrittenen Karzinomen des oberen Rektums im Rahmen einer klinischen IIT-Studie (*investigator-initiated trial*) geklärt haben. Folglich wurde mit dem Titel „GAST-05 – Prospektiv randomisierte, multizentrische Phase IIb-Studie: Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC-II/III) im oberen Rektum (12 cm – 16 cm ab ACL) mittels qualitätsgesicherter totaler (TME) vs. partieller mesorektaler Exzision (PME) gefolgt von adjuvanter Standardchemotherapie (adCTx; 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)“ eine von der DFG-geförderte Studie konzipiert, an der 54 Zentren in Deutschland teilnahmen. Die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr.: ISRCTN35198481) war als *add-on*-Studie zur bereits 2006 gestarteten CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie initiiert worden (Abbildung 9).

Es wurden zwischen den Jahren 2007 und 2013 insgesamt 386 Patienten in die GAST-05-Studie aufgenommen. Der primäre Endpunkt war das 3- und 5-Jahre krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival, DFS*). Sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. die mit den OP-Verfahren verbundenen Komplikationen, deren Folgen für die Patienten und das Auftreten von LR und FM. Zudem sollten die Rektumresektionen in ihrer Qualität, in ihrer technischen Durchführung (z. B. laparoskopisch oder offen), in der Art der Kontinuitätserstellung (z. B. Anastomose per Handnaht vs. Staplerverfahren; End-zu-End vs. Seit-zu-End-Anastomose, J-Pouch vs. keine Reservoirbildung vs. Coloplastie), in der Häufigkeit einer Stomaanlage (Ileostoma vs. Kolostoma; protektiv vs. dauerhaft) und deren Rückverlegung (ja vs. nein; Zeitintervall bis zur Rückverlagerung), der intraoperativen Wechsel des per Randomisation festgelegten OP-Ausmaßes (wie z. B. der Wechsel von einer TME ► PME vs. PME ► TME) sowie die Anzahl / Gründe sonstiger OP-Erweiterungen untersucht werden. Alle prä- und perioperativ erhobenen tumorspezifischen Befunde, die potentiell Einfluss auf die OP-Strategie hatten, wurden mit dem (histo-)pathologischen (p) Tumorstatus verglichen. Dazu wurde das international akzeptierte TNM-/UICC-Klassifikationssystem des American Joint Committee of Cancer (AJCC, TNM-) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in der 6. und 7. Auflage

sowie deren nachfolgenden Ergänzungen während der Studienlaufzeit (Sobin und Wittekind 2002; Wittekind und Meyer 2010; 2013) angewendet. Sämtliche Ergebnisse wurden an die aktuelle 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind 2017) angepasst. Befunde auf der Basis älterer Versionen der TNM-/UICC-Klassifikation sind, sofern sie zum besseren Verständnis der Ergebnisse dienen, in den Legenden der jeweiligen Abbildungen aufgeführt worden.

2.1 Patienten – prätherapeutisches Staging

Von den 386 Patienten mit cUICC-II/-III Karzinomen (≥ 12 cm ab ACL) wurden 194 Fälle nach zentraler Randomisation dem Therapiearm A (TME) und 192 Fälle dem Arm B (PME) zugeordnet. Zuvor hatten alle Patienten ein Staging nach der gültigen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ erhalten (Tabelle 2) (Schmiegel et al. 2005).

Tabelle 2: Staging in der GAST-05-Studie

Untersuchung		Ziel der Untersuchungsmethode	
Rektal-digital		Beurteilung des Rektumtumors nach Mason-Kriterien (MS-I bis MS-V) (Jauch et al. 2005), des analen Kneifdrucks und des Sphinktertonus	
	MS-I:	mobiler Tumor (TU), der auf die Mukosa begrenzt und verschieblich ist	
	MS-II:	TU ist in die Rektumwand (Muscularis propria) eingebrochen, aber in Bezug auf die Umgebung des Rektums noch verschieblich	
	MS-III:	Infiltration aller Rektumwandschichten und in das peri-/mesorektale Weichgewebe mit Einschränkung der Beweglichkeit gegenüber der Umgebung	
	MS-IV:	der TU fixiert das Rektum und das peri-/mesorektale Weichgewebe	
	MS-V:	Vorliegen von Fernmetastasen	
Rektoskopie		Beschreibung des TU und TU-Unterrandes ab ACL; Angabe der longitudinalen und transversalen Ausdehnung (in SSL) und im Uhrzeigersinn (Liersch et al. 2005)	
Rektale Endosonographie (rES)		endosonographische (u) Festlegung der Karzinominfiltration (T-Status) in die Rektumwandschichten, in das peri-/mesorektale Weichgewebe oder in Nachbarorgane analog der TNM-/UICC-Klassifikation; die rES sollte möglichst vor der TU-Biopsie oder > 8 Tage später erfolgen, um eine falsch positive Bewertung reaktiv vergrößerter Lymphknoten (LK) als LK-Metastasen (LKM) zu vermeiden (Liersch et al. 2003)	
	TU-Status (rES)	uT1	TU-Infiltration der Submukosa
		uT2	TU-Infiltration der <i>muscularis propria</i>
		uT3	TU-Infiltration des mesorektale Weichgewebes
		uT4	TU-Infiltration von Nachbarorganen
	N-Status (rES)	uN-	Lymphknoten (LK) < 5 mm
		uN+	LK > 5mm waren suspekt als LKM; es erfolgte keine Klassifizierung in uN1 (≤ 3 LKM) und uN2 (> 3 LKM)
Koloskopie		komplette Koloskopie mit mehrfacher Biopsie des Tumors und der Mukosa; bei nicht passierbarer, TU-bedingter Stenose erfolgte die Koloskopie 3 - 6 Monate <i>post OP</i>	

(Fortsetzung von Tabelle 2)

Abdomensonographie	Beurteilung von Raumforderungen oder Parenchymveränderungen in der Leber; Nachweis von Metastasen, suspekten paraaortalen LK oder Aszites		
Röntgen-Thorax	Ausschluss von suspekten Läsionen, pneumonischen Infiltraten oder Atelektasen; bei suspekten Befunden Einleitung weiterer Diagnostik (Schmiegel et al. 2008)		
Thorax - CT	Abklärung verdächtiger Befunde aus der Röntgen-Thorax Untersuchung		
CT – Abdomen / Becken	Beurteilung der Beckenorgane (knöchernes Becken, Vagina, Uterus, Harnblase, Prostata, Samenblase, Rektosigmoid und Rektum); Beurteilung iliakaler und retroperitonealer LK; Abklärung suspekter Sono-Befunde		
MRT (pelvin)	Ermittlung der TU-Infiltration in die Rektumwandschichten, in das peri-/mesorektale Weichgewebe oder in die mesorektale Faszie; die MRT war nach der S3-Leitlinie „Kolo- rektales Karzinom“ (Versionen von 2004, 2008 und 2010) fakultativ; die Beurteilung der TU-Infiltration erfolgte analog der TNM-/UICC-Klassifikation		
	TU-Status (MRT)	mrT1	die <i>Tunica muscularis</i> erschien NICHT von Karzinomzellen infiltriert
		mrT2	TU infiltrierte die <i>Tunica muscularis propria</i> ; war aber auf die Submukosa und Rektumwand beschränkt
		mrT3	TU-Infiltration in das peri-/mesorektale Weichgewebe oder in die peri-/meso- rektale Hüllfaszie; Nachweis von TU-Ausläufern im Mesorektum
		mrT4	Karzinominfiltration in Nachbarorgane
	LK-Status (MRT)	mrN-	regionale LK < 5 mm und einem homogenen Binnenecho wurden als karzi- nomfrei, also mrN- (mrN0, mrN-negativ) gewertet
		mrN+	Lymphknoten mit einer Größe von ≥ 5 mm und einem verdichteten inhomoge- nen Binnenecho; keine Subklassifikation nach LKM-Anzahl
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit CT, keine generelle Empfehlung in der S3-Leitlinie 2004, erfolgte jedoch in Einzelfällen		
DPD-Testung*			
Tumormarker	CEA- und CA19-9-Bestimmungen im Verlauf während der Nachsorge		

Eigene Darstellung der Stagingprozeduren basierend auf der zum Studienstart gültigen S3-Leitlinie „Kolo- rektales Karzinom“ (Schmiegel et al. 2005); eine Sphinktermanometrie wurde als optional angesehen; sie erfolgte in spezialisierten Zentren. * DPD-Test: Jeder Patient wurde vor Studienauf- nahme mit einem Exon-14-Skippintest auf einen vorliegenden Genpolymorphismus für das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) anhand einer Vollblutprobe getestet. Hintergrund dieser Maßnahme: Der enzymatische, intrahepatische Abbau von 5-FU erfolgt zu 80% durch die DPD in das inaktive Dihydrofluoruracil (DHFU). Durch Genpolymorphismen im DPD-Gen können aber inak- tive DPD-Enzyme entstehen und zu einer erheblichen Verlängerung der 5-FU-Metabolisierung füh- ren (Wei et al. 1996; van Kuilenburg et al. 1999; van Kuilenburg et al. 2000; van Kuilenburg 2004). In der Folge kann sich die Halbwertszeit von 5-FU, die üblicherweise 10 min bis 15 min beträgt, auf bis zu 159 min verlängern und eine intrazelluläre Akkumulation an 5-FU bewirken. Infolge dieser Erhöhung der Konzentration des Zytostatikums 5-FU wird nicht nur die antitumorale Wirkung gesteigert, sondern vor allem auch das Auftreten unerwünschter, z. T. sehr toxischer (bis letaler) Begleit- erscheinungen (Wei et al. 1996; Saif et al. 2009).

Die erhobenen Staging-Befunde erlaubten eine klinische Einschätzung der Malignom- situation. Erst nach der Resektion und Präparatebefundung durch den Patholo- gen (p) wurde der Karzinomstatus festgelegt (Tabelle 3).

Tabelle 3: UICC-/TNM-Klassifikation, Grading, L-/V-/Pn- und R-Status

Status				Beschreibung der Karzinome im Kolon oder Rektum		
UICC-	T-	N-	M-			
0	Tis	N0	M0	<i>Carcinoma in situ</i>		
I	T1, T2			TU auf <i>Mucosa</i> u. <i>Submucosa</i> beschränkt (T1) oder infiltriert <i>lamina muscularis propria</i> (T2)		
II	IIa			T3a - d	TU infiltriert <i>Subserosa</i> , perikolisches o. -rektales Gewebe (T3a: < 1 mm, T3b: > 1 - 5 mm, T3c: > 5 - 15 mm, T3d: > 15 mm)	
	IIb			T4a	T4a: TU perforiert viszerales o. peritoneales Gewebe	
	IIc			T4b	T4b: TU infiltriert Nachbarorgane/Strukturen	
III	IIIa			T1 - T2	N1a - c	1 - 3 LKM (N1a: 1 LKM, b: 2-3 LKM, c: Satellitenmetastasen (Karzinomknötchen) im perikolisch/-rektalen Fettgewebe ohne LKM)
				T1	N2a	4 - 6 LKM
	IIIb			T3 - T4	N1a - c	1 - 3 LKM
				T2 - T3	N2a	4 - 6 LKM
	IIIc			T1 - T2	N2b	≥ 7 LKM
		T4a	N2a	4 - 6 LKM		
		T3 - T4a	N2b	≥ 7 LKM		
	T4b	N1-N2	1 bis ≥ 7 LKM			
IV	IVa	jedes T	jedes N	M1a	FM in 1 Organ oder 1 Lokalisation ohne Peritonealbefall	
	IVb			M1b	FM in ≥ 2 Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall	
	IVc			M1c	Peritonealbefall +/- FM in anderen Organen oder Lokalisationen	
Differenzierung des Tumorgewebes (G, Grading)						
Gx	nicht beurteilbar		G1	gut differenziert		
G2	mäßig differenziert		G3	schlecht differenziert		
G4	undifferenziert					
L-/V-/Pn-Status *						
L0	keine Lymphgefäßinvasion		L1	Lymphgefäßinvasion		
V0	keine peritumoröse Gefäß-/Veneninvasion		V1	peritumoröse Gefäß-/Veneninvasion		
Pn0	keine Perineuralscheideninvasion		Pn1	Perineuralscheideninvasion		
Postoperativer Residualtumor (R-Status) am chirurgischen Schnitttrand **						
Rx	nicht beurteilbar		R0	lichtmikroskopisch keine Karzinomzellen		
R1	mikroskopischer Nachweis von Resttumor		R2	makroskopischer Nachweis von Resttumor		

Eigene Darstellung, modifiziert nach der 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind 2017); TU: Tumor; LKM: Lymphknotenmetastasen; FM: Fernmetastasen; *: Beurteilung peritumoröser Lymph- (L-) u. Blutgefäße (V-) u. Perineuralscheiden (Pn-Status); **: der Pathologe bestimmt den R-Status; liegen zeitgleich nicht resezierte FM vor, so kann z. B. ein pT3c N2b (4/20 LK) M1(hep) R0(lokal) und R2(hep) Status dokumentiert worden sein.

2.2 Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Aufnahme in die GAST-05-Studie galten (Tabelle 4):

Tabelle 4: Checkliste der Einschlusskriterien der GAST-05-Studie

+ Einschlusskriterien		
	Alter \geq 18 Jahre, keine obere Altersbegrenzung	
	histologisch gesichertes Adenokarzinom, dessen Tumorunterrand in 12 cm bis 16 cm proximal der ACL lokalisiert war; die Messung hatte mit dem starren Rektoskop zu erfolgen	
	ein lokal fortgeschrittenes Karzinom, das einen uT3- / uT4-Status und / oder einen uN1/2-Status (uN+) ohne Hinweis auf synchrone Fernmetastasen (FM) hatte; klinisches Stadium cUICC-II- oder -III	
	keine vorausgegangene strahlen- und/oder chemotherapeutische Behandlung	
	ECOG*-Performance-Status (\leq 2), einem Karnofsky-Status von \geq 60 % entsprechend	
ECOG 0	Karnofsky 100%	normale Aktivität, Beschwerdefreiheit, kein Hinweis auf Tumorleiden
	Karnofsky 90%	geringfügige Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit
ECOG 1	Karnofsky 80%	deutliche Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit
	Karnofsky 70%	normale Aktivität nicht möglich, selbstständige Versorgung
ECOG 2	Karnofsky 60%	gelegentliche Hilfsbedürftigkeit
	(Karnofsky 50%)	(dauerhafte Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich)
	unauffällige Knochenmarkfunktion (Hämatopoese) anhand der Parameter aus dem peripheren, venösen Vollblut; Leukozyten: $> 3,5 \times 10^9/L$; neutrophile Granulozyten: $> 1,5 \times 10^9/L$; Thrombozyten: $> 100 \times 10^9/L$; Hämoglobin: $> 10 \text{ g/dl}$	
	ausreichende Leberfunktion: Bilirubin: $< 2,0 \text{ mg/dl}$; SGOT, SGPT, AP und gamma-GT: $<$ des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs	
	ausreichende Nierenfunktion; Serumkreatinin: $< 1,5 \text{ mg/dl}$; Kreatinin-Clearance: $> 50 \text{ ml/min}$	
	die Inhalte des Behandlungsprotokolls und die Zielsetzung der GAST-05-Studie mussten verstanden worden sein und der Patient (nach partizipativer Entscheidungsfindung) schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und der ggf. geplanten translationalen Begleitforschung erklärt haben	

Eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0, 08.12.2006; *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - Status und Karnofsky-Index; (modifiziert nach Karnofsky und Buchenal 1949; Verger et al. 1992).

Nach Überprüfung der Ein-/Ausschlusskriterien (Tabellen 4 und 5) und Einholung des verschriftlichen Einverständnisses des Patienten zur Studienteilnahme wurde von dem jeweiligen Zentrum ein FAX mit dem Rekrutierungsformular (Protokollversion 1.0 final / 08.12.2006, korrigiert vom 08.06.2010) nach Verschlüsselung der Patientenkenndaten an das Studienleitzentrum in Göttingen geschickt.

Dort erfolgte die Vergabe einer patientengebundenen, zentralen Studiennummer (Pseudonymisierung) und die verblindete Zuordnung in die Therapiearme A (TME) oder B (PME) über vorbereitete Randomlisten (erstellt von Prof. Dr. R. Hilgers, Institut für Biometrie und Statistik, UMG). Das Ergebnis wurde dem lokalen Prüfarzt innerhalb von 24 h per Fax mitgeteilt. Die chirurgische Therapie sollte dann innerhalb von 48 h erfolgen.

Tabelle 5: Checkliste der Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie

+	Ausschlusskriterien
	schwängere oder stillende Frauen
	gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während und 6 Monate nach der Therapie willens oder in der Lage gewesen sind
	< 6 Monate zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- o. Alkoholmissbrauch
	mit gleichzeitiger o. einer < 4 Wochen zurückliegenden Teilnahme an einer anderen Therapieoptimierungsstudie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten
	gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln
	Patienten, die nicht in der Lage oder bereit gewesen sind, sich protokollgerecht zu verhalten, behandeln oder nachuntersuchen zu lassen
	mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen oder geistigen Erkrankungen; wie z. B. einer instabilen kardialen Erkrankung trotz einer medikamentösen Behandlung; einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn; neurologischen und / oder psychiatrischen Störungen / Erkrankungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden; bestehende aktive, nicht-kontrollierbare Infektionen oder eine Sepsis; aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen
	mit symptomatischer peripherer Neuropathie NCI-CTC-Grad ≥ 2 , unabhängig von deren Genese
	Patienten mit Zweitmalignomen; ausgenommen sind Patienten gewesen, bei denen ein Basalzellkarzinom der Haut oder ein Carcinoma in situ der Zervix erfolgreich behandelt worden war; Patienten mit anderen, erfolgreich behandelten Malignomen, die in den letzten 5 Jahren nicht wieder aufgetreten waren, konnten nach Rücksprache mit dem Studienleiter (als geprüfte Einzelfallentscheidung) in die GAST-05-Studie eingebracht werden
	Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen Störungen, die eine Resorption von Medikamenten dauerhaft beeinträchtigten; dazu zählten das <i>Dumping</i> -Syndrom, Hinweise auf eine beschleunigte Dünndarmpassage sowie auf anhaltende Resorptionsstörungen nach Magen- oder Darmoperationen
	Patienten mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber platinhaltigen Medikamenten
	Patienten unter Behandlung stehend mit Sorivudin, Brivudin (z. B. Zostex®) oder Analoga
	bekannte / nachgewiesene Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD)

Eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0, 08.12.2006. *NCI-CTC: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, Version 3.0; (siehe Abschnitt 2.6.1, Tabelle 10).

2.3 Chirurgische Therapie nach GAST-05 Studienprotokoll

Für die GAST-05-Phase-IIb-Studie galten die üblichen chirurgisch-onkologischen Resektionsprinzipien bei Rektumkarzinomen. Jedem Studienzentrum war es überlassen worden, nach seinem klinikinternen Standard und der Expertise des jeweiligen Chirurgen ein offenes, laparoskopisch-assistiertes oder laparoskopisches Verfahren zur Rektumentfernung anzuwenden. Das OP-Verfahren musste allerdings vor dem Eingriff unter interner Pseudonymisierung des Operateurs im CRF dokumentiert werden. Ebenso hatten perioperative Prozeduren sowie ein intraoperativer Verfahrenswechsel (wie z. B. die Konversion von der laparoskopischen zur offenen

OP) oder ein Wechsel des initial per Randomisation festgelegten OP-Ausmaßes (wie z. B. von der TME ► PME oder PME ► TME, Abbildung 11) begründet zu werden. Die Änderungen mussten im OP-Bericht und CRF dokumentiert werden.

Vor der Initiierung eines chirurgischen Studienzentrums waren durch Vorträge bei interdisziplinären Studientreffen, durch OP-Videodemonstrationen, Vor-Ort-Besuche sowie mit Hilfe von Dokumentations- / Lehrhilfen auf digitalen Datenträgern (CDs) die Techniken der TME und PME, der Präparateanfärbung (mit Methylblaulösung), der peri- / postoperativen Resektatbeurteilung und Präparataufarbeitung sowie weitere spezifische Anforderungen im Rahmen des GAST-05-Studienprotokolls veranschaulicht worden. Zudem hatte ein reger Austausch zwischen den chirurgischen Studienzentren und den DKG-zertifizierten Darmkrebszentren auf Symposien oder (interdisziplinären) Fachkongressen (wie z. B. dem 35. Deutschen Krebskongress) stattgefunden. Ein professionelles Monitoring der Datenerhebung und -dokumentation ist mit Vor-Ort-Besuchen durch die unabhängige Clinical Research Organisation (CRO) WisP-GmbH (Wissenschaftlicher Service Pharma – GmbH, Langenfeld, Deutschland; CEO: Dr. Axel Hinke, Projektleiter: Heiko Sülberg) gewährleistet gewesen.

2.3.1 Intraoperatives Staging und Prinzip der Rektumresektion

Nach dem GAST-05-Studienprotokoll (Version 1.0, 08.12.2006) hatte unabhängig vom gewählten chirurgischen Zugang, d. h. der offenen Medianlaparotomie oder der laparoskopischen OP mit Trokarsetzung, das intraoperative Staging durch den Operateur stattzufinden. Die erhobenen Befunde wurden in den papierbasierten Case-Reporting-Forms (CRFs) dokumentiert (Tabelle 6).

Während der intraabdominellen Präparation wurden die *no-touch*-Technik und *en-bloc*-Resektion von tumoradhärenten / -infiltrierten Organen unter größtmöglicher Vermeidung einer Tumorzell dissemination durchgeführt (Tabelle 7).

Zudem sollte bei der PME (Arm B) ein inferiorer Sicherheitsabstand von ≥ 5 cm (*in situ*) eingehalten werden (Liersch et al. 2006). Diese Anforderung resultierte aus älteren retrospektiven Studien, die bei Karzinomen im oberen Rektum in ≤ 24 % intramesorektale Karzinomzellcluster oder LKM in einer Distanz von 3 cm - 5 cm distal des aboralen Tumorrandes beschrieben hatten (Heald et al. 1982; Scott et al. 1995; Reynolds et al. 1996).

Tabelle 6: Checkliste zum intraoperativen Staging

+	Intra-/perioperatives Vorgehen
	Inspektion des Bauchraumes, Asservierung von Aszites, Ausschluss einer Peritonealkarzinose; bimanuelle Palpation der Leber und des Kolons zum Ausschluss weiterer Karzinome (bei offener OP)
	Sonographie der Leber; bei neuen oder aus dem Staging vorbekannten suspekten Leberläsionen erfolgten Gewebestanzungen, offene Biopsien oder Resektionen zur histologischen Verifizierung
	Dokumentation und Biopsie weiterer intrapelviner Läsionen, die auf eine FM oder nicht sicher entfernbare, vom Primarius distante LKM hingedeutet hatten
	Dokumentation der intrapelvinen Lage des Karzinoms und seine Zugehörigkeit zum Rektosigmoid oder oberen Rektum; dabei erfolgte die Angabe der TU-Lage in Bezug zum tiefsten Punkt der peritonealen Umschlagfalte; Beschreibung (sofern möglich) der longitudinalen und transversalen TU-Ausdehnung
	<i>in situ</i> Abschätzung und Dokumentation des möglichen Sicherheitsabstandes zwischen Tumorunterrand und der distalen chirurgischen Absetzung
	<i>ex situ</i> Ausmessen des aboralen Sicherheitsabstandes am frischen, nicht ausgespannten Resektat; diese Prozedur erfolgte kurz vor der Präparatefärbung (siehe Abschnitt 2.4.3)
	Einschätzung des Residualstatus (z.B. R2-Status) durch den Operateur
	nur im Ausnahmefall war eine <i>ex situ</i> Eröffnung des Rektumresektates zur Überprüfung des distalen Sicherheitsabstandes zum Karzinomunterrand erlaubt; eine Begründung für diese Maßnahme hatte zu erfolgen und musste im CRF dokumentiert werden

Tabelle 7: Checkliste zur onkologisch-chirurgischen Vorgehensweise

+	Allgemeine Schritte des onkologisch-chirurgischen Vorgehens
	<i>no touch isolation technique</i> bei der Präparation und Mobilisation des tumortragenden Darmabschnitts unter Vermeidung einer mechanischen Tumorzell dissemination
	Anlegen einer extraluminalen Darmligatur > 10 cm proximal des Karzinoms (fakultativ)
	zentrale Gefäßligatur, dabei wurden nach Spaltung des Retroperitoneums linksseitig die <i>V. mesenterica inferior</i> dargestellt und 2 cm bis 3 cm unterhalb des Pankreasunterrandes ligiert und abgesetzt sowie die <i>A. mesenterica inferior</i> ca. 2 cm distal ihres aortalen Abgangs unter Schonung para- und präaortalen vegetativer Nervenplexus. Der Erhalt der aus der <i>A. mesenterica inferior</i> abgehenden <i>A. colica sinistra</i> , das sogenannte <i>low-tie</i> -Verfahren, war aus funktionellen Gründen bei onkologischer Gleichwertigkeit gegenüber dem früher lange propagierten <i>high-tie</i> -Verfahren im GAST-05-Studienprotokoll empfohlen worden*. Letztlich lag die Entscheidung beim Operateur und war z. T. von der Gefäßversorgung sowie der metrischen Ausdehnung der linken Kolonflexur und des <i>colon descendens</i> abhängig.
	eine systematische lokoregionale Lymphadenektomie (LAD) unter Schonung der Nervenplexus
	TME oder PME nach dem Randomisationsergebnis; bei intraoperativem Wechsel, wie z. B. von der PME auf eine TME, hatte der Chirurg seine Entscheidung zu begründen und im CRF zu dokumentieren
	die Einhaltung eines ausreichenden, dreidimensionalen Sicherheitsabstandes
	die <i>en-bloc</i> -Resektion des tumortragenden Darmabschnittes und seines peri-/mesorektalen Weichgewebekompartiments (einschließlich einer multiviszeralen Resektion bei T4-Karzinomen)
	die <i>ex situ</i> Fotodokumentation des nativen Präparates, perioperative Durchführung der Präparateanfärbung mittels Methylenblaulösung via abgesetzter, frei präparierter und kanülierter <i>A. mesenterica inferior</i> mit Dokumentation der Farbaustritte (mesorektale Hüllfaszie) zur Kategorisierung der chirurgischen Qualität; die Kontrolle hatte durch Chirurgen zu erfolgen, die nicht Mitglied des OP-Teams waren
	zeitnahe Abgabe des Resektats in (möglichst) nativem Zustand zur Befundung durch den Pathologen

*: Metaanalysen an 8.666 Patienten haben gezeigt, dass ein *high-tie*-Verfahren keinen Überlebensvorteil für die Patienten darstellt (Cirocchi et al. 2012; Pox et al. 2013; Bonnet et al. 2012).

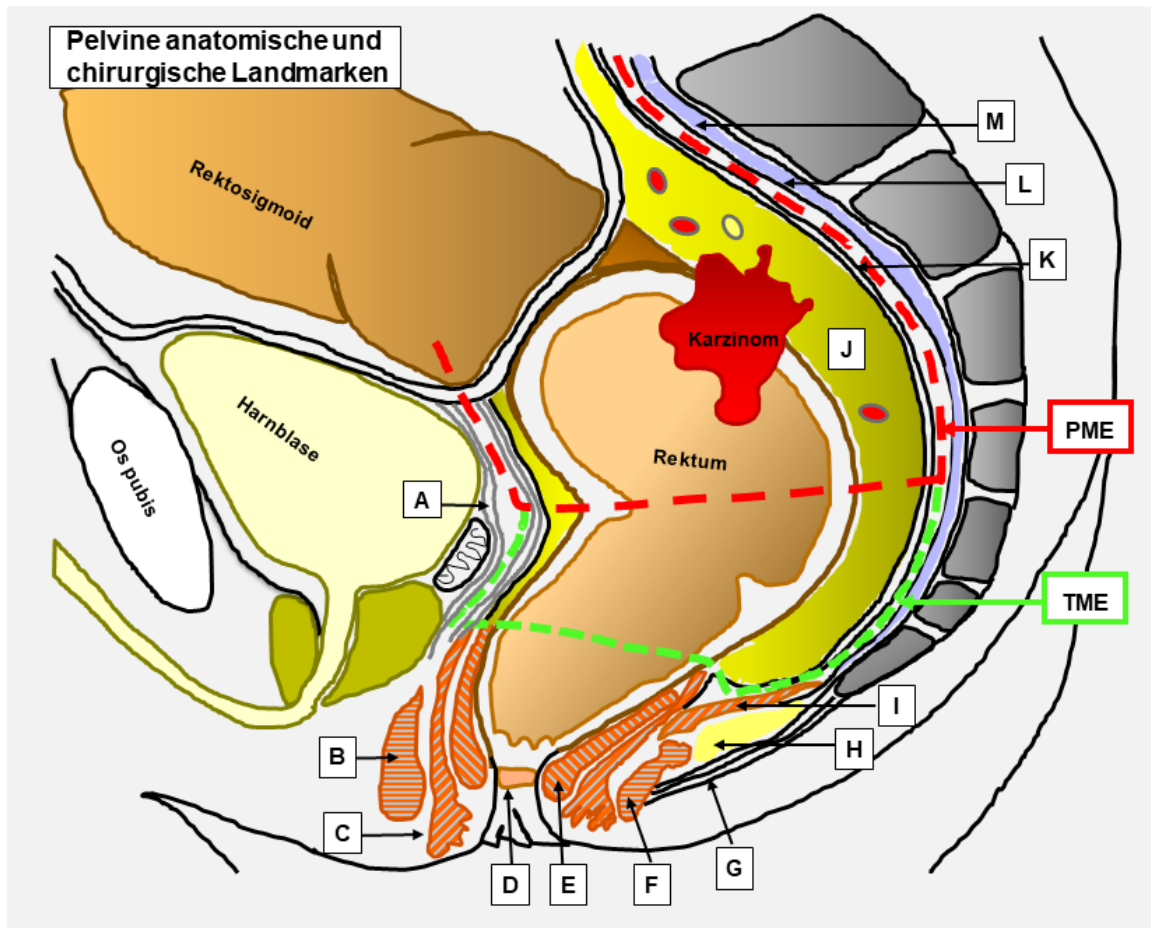


Abbildung 11: Resektionsausmaße (TME vs. PME) in der GAST-05-Studie

Im Sagittalschnitt sind die anatomischen und chirurgischen Landmarken dargestellt: A: *septum retroprostaticum* (Denonvilliers-Faszie), mehrblättrig, die Samenbläschen- und Prostatahinterwand bedeckend; B: *M. sphincter ani externus (pars profunda)* sowie *pars subcutanea* (C) und *superficialis* (F); D: Anoderm; E: *M. sphincter ani internus*; G: *ligamentum anococcygeum*; H: *fossa ischioanal*; I: *M. levator ani*; J: dorsales mesorektales Kompartiment mit Lymphknoten (LK, gelbe Ellipse) und LK-Metastasen (LKM, rote Ellipse); K: mesorektale Hüllfaszie; L: *fascia pelvis parietalis*; rot-gestrichelt: partielle mesorektale Exzision (PME); grün-gestrichelt: totale mesorektale Exzision (TME) bis auf die Ebene des *M. levator ani* im *spatium retrorectale*; M: *spatium praesacrale*; eigene Darstellung.

2.4 Präparationsschritte bei der TME und PME

Nach der zentralen, stammnahen Gefäßabsetzung der *V. mesenterica inferior* und der *A. mesenterica inferior* erfolgte bei den offenen Resektionen die Präparation nach caudal entlang der parakolischen Rinne auf der *fascia gerota*. Der linke Ureter sollte immer unter der ihn bedeckenden Faszie identifiziert, möglichst nicht ange-schlungen und unter Sicht geschont werden. Unter Fortsetzung der Präparation über die aortale Bifurkation (oberhalb des Promotoriums von S1) nach caudal gelangte der Operateur in die bereits erwähnte, gefäßlose Schicht (*holy plane*,

Abbildung 12) im *spatium retrorectale* vor der präsakralen Faszie (*fascia pelvis parietalis*). Bei der Präparation blieben die *Nn. hypogastricii inferiores* und die dorso-lateral durch die präsakrale Faszie austretenden *plexus hypogastricii inferiores* bis vor deren Aufteilung in das nach lateroventral in Richtung Harnblase ziehende neurovaskuläre Gefäßbündel sowie das nach medial zum Rektum verlaufende Bündel aus *Nn. rectales* und der *A. rectalis* (T-junction; Abbildungen 6 und 7) von einer dünnen Faszien-schicht bedeckt und somit geschont. Auf Höhe der T-junction, d. h. der Lücke zwischen dem *spatium retrorectale* und dem *spatium praerectale* als Durchtrittsstelle für das mediane Nerven-/Gefäßbündel (*Nn. rectales* und *A. rectalis media*), musste eine Durchtrennung und Absetzung derselben mittels Umsteichungsnaht erfolgen. Anschließend konnte die Dissektion nach ventrocaudal fortgesetzt werden unter Lateralisierung und größtmöglicher Schonung des ebenfalls nach ventrocaudal ziehenden Nerven-/Gefäßbündels zur Versorgung der Samenbläschen-, Prostata- und Harnblasenhinterwand.

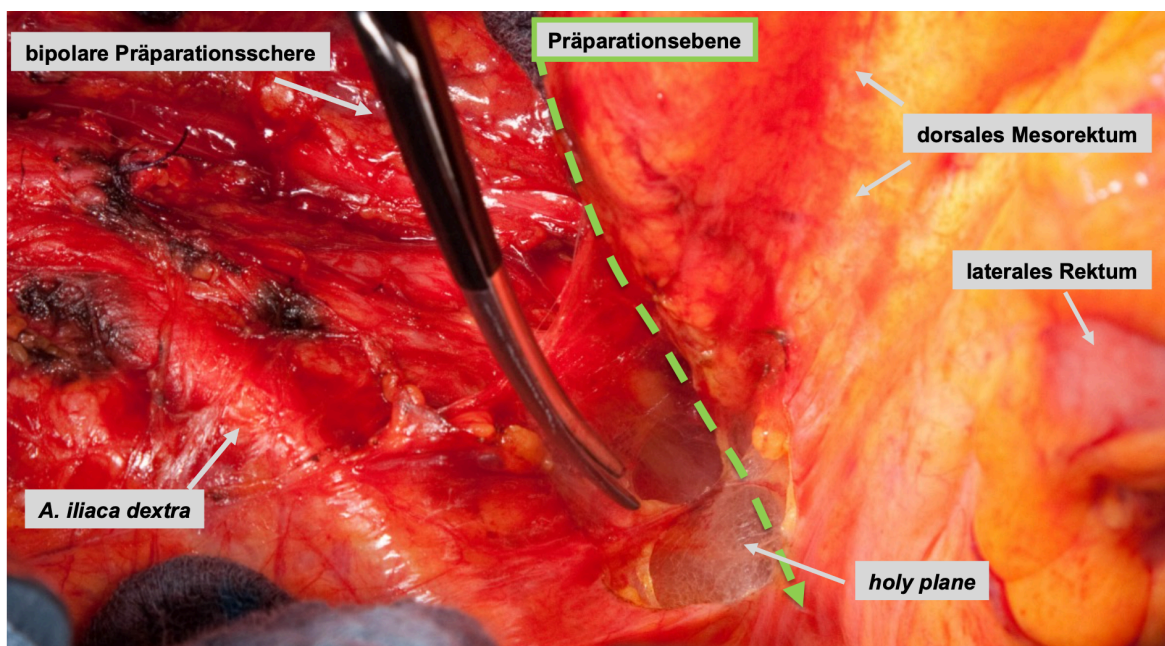


Abbildung 12: Präparation in der *holy plane* im *spatium retrorectale*

Der Zugang zum *spatium retrorectale* (grün gestrichelten Linie) war pararektal rechts knapp unterhalb des Promontoriums und der aortalen Bifurkation (in die beiden Iliacalarterien) durch den Operateur erfolgt. Dabei wurde die *fascia praesacralis* mit dem diverse Venen- und Arteriengeflechte (aus der *A. sacralis*) führenden *spatium praesacrale* (Abbildung 6) geschont. Durch Retraktion des Rektums nach ventral und lateral wurde das *spatium retrorectale* mit seinem alveolären Gewebe (*holy plane*) zwischen den beiden Faszienblättern weiter geöffnet (Abbildung 12). In dieser Ebene wurde die dorsale Mobilisation des peri-/mesorektalen Weichgewebskörpers unter Schonung der dorsalen mesorektalen Hüllfaszie nach caudal, lateral und ventrocaudal (Pfeilspitze) fortgesetzt. Die Durchtrennung der avaskulären Schicht konnte z. B. mit einer bipolaren Schere durchgeführt werden (Powerstar™ 230 mm Metzenbaum, BP540, ETHICON Endo-Surgery (Europe) GmbH 2021, 169336-210305 EMEA; Norderstedt/Hamburg, Deutschland).

2.4.1 TME (Therapiearm A)

Die TME, die in der GAST-05-Studie scharf mit einer bipolaren elektrischen Schere oder einer Diathermienadel durchgeführt werden konnte, umfasste nach dorsal den retrorektalen Weichgewebkörper mit seinem venösen und lymphatischen Abflussgebiet, nach ventral die Dissektion im *spatium praerectale* zwischen den Blättern des *septum retroprostaticum* (Denonvilliers-Faszie) (Abbildung 11) und nach lateral den Bereich bis zur Beckenwand unter Schonung der *Nn. hypogastrici et erigentes*. Die dorsale Präparation erfolgte in der *holy plane* und nach lateral im Verlauf der peri-/mesorektalen Hüllfaszie unter Durchtrennung des o.g. Nerven-/Gefäßbündels an der T-junction (Fixierungsareale) mit Absetzung der Äste der *Aa. rectalis mediae* beidseits (Abbildungen 11 und 14) bis zur freien Beweglichkeit des Rektums.

Die ventrale Dissektion setzte sich je nach Lage des Karzinoms entweder 2 cm oberhalb des tiefsten Punktes der ventralen peritonealen Umschlagsfalte (TPPU) oder proximaler durch Inzision des viszeralen Peritoneums auf Höhe der Harnblasehinterwand fort. Die Präparationsschicht lag bei Männern zwischen den beiden Hauptblättern des mehrlagigen *septum retroprostaticum* (Abbildung 11, A), dessen anteriorer Teil die Samenbläschen- und Prostatahinterwand bedeckte. Im Idealfall wurde bei männlichen Patienten die Denonvilliers-Faszie deutlich oberhalb der Prostata und Samenbläschen aufgespalten, und die ventralen, intakten Gewebeblätter auf den Samenbläschen sowie der Prostatahinterwand belassen. Dieser Präparationsschritt sollte das Auftreten postoperativer Blasenentleerungs- und Sexualfunktionsstörungen reduzieren. Bei ventralen Karzinomen mit einem aboralen Tumorrand unterhalb / auf Höhe des TPPUs wurde in Einzelfällen (z. B. bei cT4-Karzinomen) die Denonvilliers-Faszie komplett reseziert. Diese radikalere Vorgehensweise hatte in den GAST-05-CRFs als OP-Erweiterung dokumentiert zu werden.

Bei Patientinnen wurde die ventrale Dissektion unter Berücksichtigung der deutlich tiefer gelegenen peritonealen Umschlagfalte durchgeführt. Die Inzision des viszeralen Peritoneums erfolgte entweder direkt auf Höhe des TPPU oder knapp 2 cm oberhalb des Douglaspunktes. Danach musste an der vaginalen Hinterwand subtil präpariert werden in Analogie zur Ebene der Denonvilliers-Faszie (bei Männern).

Die präsakrale Dissektion endete auf Höhe der Steißbeinspitze. Das Rektum war nun zirkulär bis auf die Ebene des *M. levator ani* mobilisiert worden. Nach Präparation bis zur Puborektalschlinge wurde das Rektum unterhalb der aboralen Meso-

rektumbegrenzung (grün-gestrichelte Linie, Abbildung 13) mit einem Klammernahtgerät (Stapler) unter größtmöglicher Vermeidung einer Stuhlkontamination abgesetzt. Dies gelang z. B. durch den Einsatz eines den Darm gleichzeitig nach proximal und distal verschließenden, leicht konkav gebogenen Klammernahtgerätes, wie z. B. des Contour®-Staplers (ETHICON, Norderstedt/Hamburg, Deutschland; seit 2008 part of the Johnson & Johnson family of companies; Abbildung 14 C). Nach Positionierung des Gerätes, Kompression des Darmes durch die Branchen des Gerätes und Auslösen der Klammernahtrihen unter unmittelbar nachfolgender maschineller Durchtrennung des Darmes zwischen den Klammernahtrihen konnte die Bergung des Rektumresektates problemlos durchgeführt werden (Abbildung 14 A - 14 E). Dieses Vorgehen (ohne jegliche Stuhlkontamination) oder andere Arten der distalen Absetzung des Rektums hatten in den CRFs der GAST-05-Studie dokumentiert zu werden.

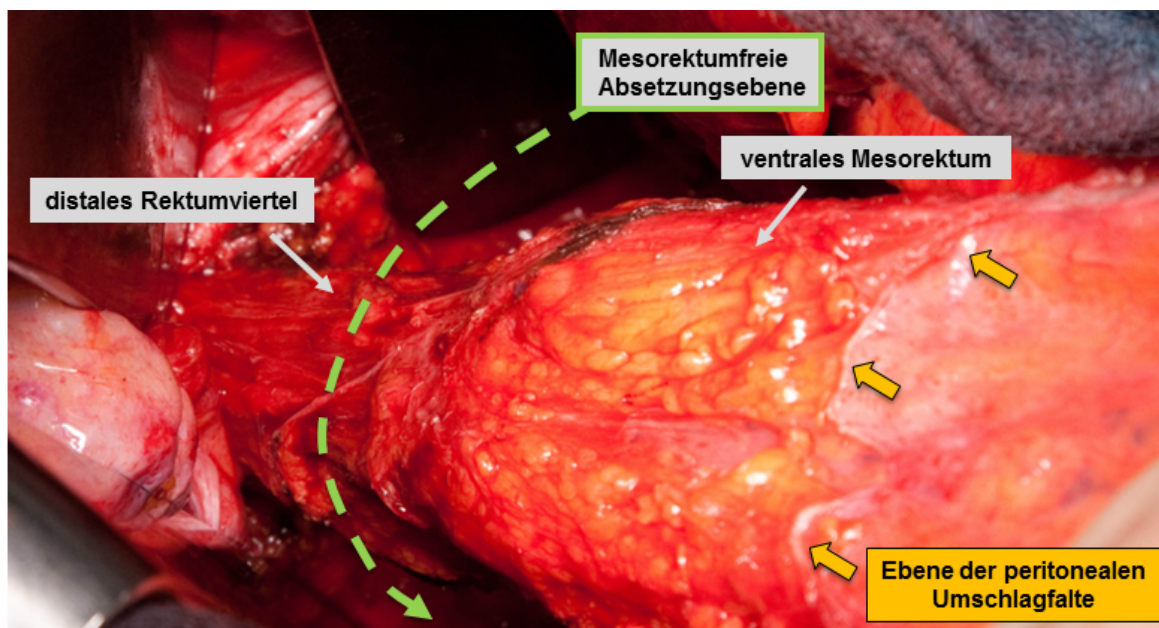


Abbildung 13: Distale Resektionsebene bei der TME *in situ*

Das distale Rektumviertel wird nicht von mesorektalem Weichgewebe umgeben. Ventral ist unterhalb der peritonealen Umschlagfalte spärliches Mesorektumgewebe zu erkennen. Grün-gestrichelte Linie: distale Absetzungsebene horizontal zu Darmlängsachse.

In den Abbildungen 14 A bis 14 E werden das Ausmaß und die *in situ* Präparations- und Absetzungsebenen bei einer TME exemplarisch dargestellt. Nach Durchführung der TME zeigte sich eine bis zum *M. levator ani* ausgeräumte Sakralhöhle (Abbildungen 14 E und 15 A).

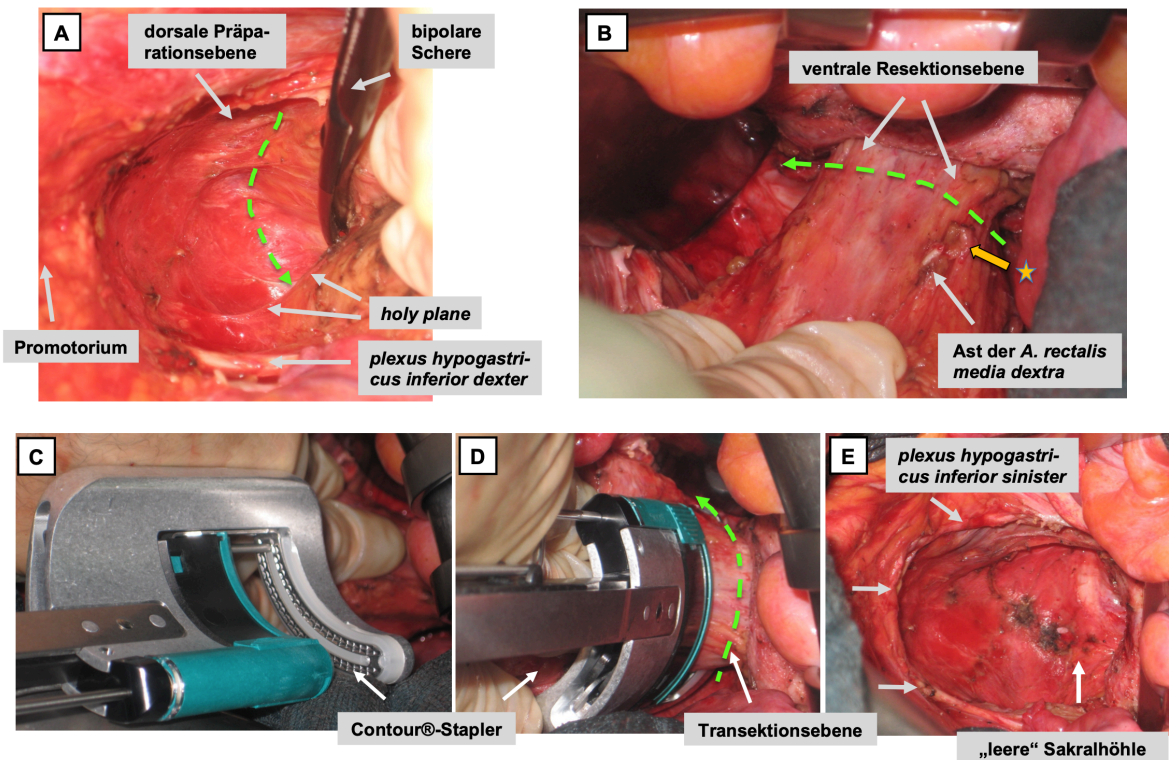


Abbildung 14: In situ Präparations- und Absetzungsebene bei der TME

A: Dorsale Mobilisation des Mesorektums (weiblicher *situs*) unter Erhalt der präsakralen Faszie (Waldeyer-Faszie, *fascia pelvis parietalis*), diese grenzt das dorsale *spatium praesacrale* ab, in dem großlumige Venengeflechte, arterielle Gefäßgeflechte der *A. sacralis mediana*, die *Nn. splanchnici pelvici* sowie die *Nn. hypogastrici* verlaufen. Die Präparationsebene verläuft nach caudal in der avaskulären Schicht des *spatium retrorectale*; B: abgebildet ist die ventrale Präparationsebene mit einem abgesetzten Ast der *A. rectalis media dextra* (grauer Pfeil) und Inzision (oranger Stern) zur Präparation der späteren Absetzungsebene (D); C: Contour®-Stapler, der nach proximal und distal das Rektumlumen per doppelter Klammernahetreihe verschließt und nachfolgend ohne Stuhlkontamination durchtrennt; D: Positionierung und Ausrichtung des konkav gebogenen Contour®-Staplers; E: Blick in die „leere“ Sakralhöhle nach Bergung des Resektates. Die präsakrale Faszie ist intakt (graue Pfeile); linksseitig ist der *plexus hypogastricus inferior sinister* nach Durchtritt durch die *fascia pelvis parietalis* in das *spatium retrorectale* noch von einer dünnen Gewebeschicht bedeckt und nach lateral fixiert. Auf der rechten Seite führte eine Verletzung dieser aufliegenden dünnen Gewebeschicht zum Verlust der protektiven Fixierung des Nervenbündels, das sich nun frei in der Sakralhöhle aufspannt.

Das aus der Sakralhöhle (Abbildung 15 A) entfernte Rektumresektat (*ex situ*) zeigte im Idealfall eine das Untersuchungslicht widerspiegelnde, glatte Oberfläche als Zeichen einer unversehrten peri-/mesorektalen Hüllfaszie (Abbildung 15 B). Die Unversehrtheit dieser Hüllfaszie wurde perioperativ nach Kanülierung der *A. mesenterica inferior* durch Instillation von 20 ml Methylenblaulösung überprüft. Die Häufigkeit sowie das Ausmaß der sichtbaren Farbaustritte an der Faszien- bzw. Resektatoberfläche wurden bewertet (Abschnitt 2.4.3, Tabelle 8). Zuvor war die Distanz zwischen

dem Tumorunterrand und dem TPPU bestimmt worden, später wurde die anatomische Lagebeziehung ausgemessen.

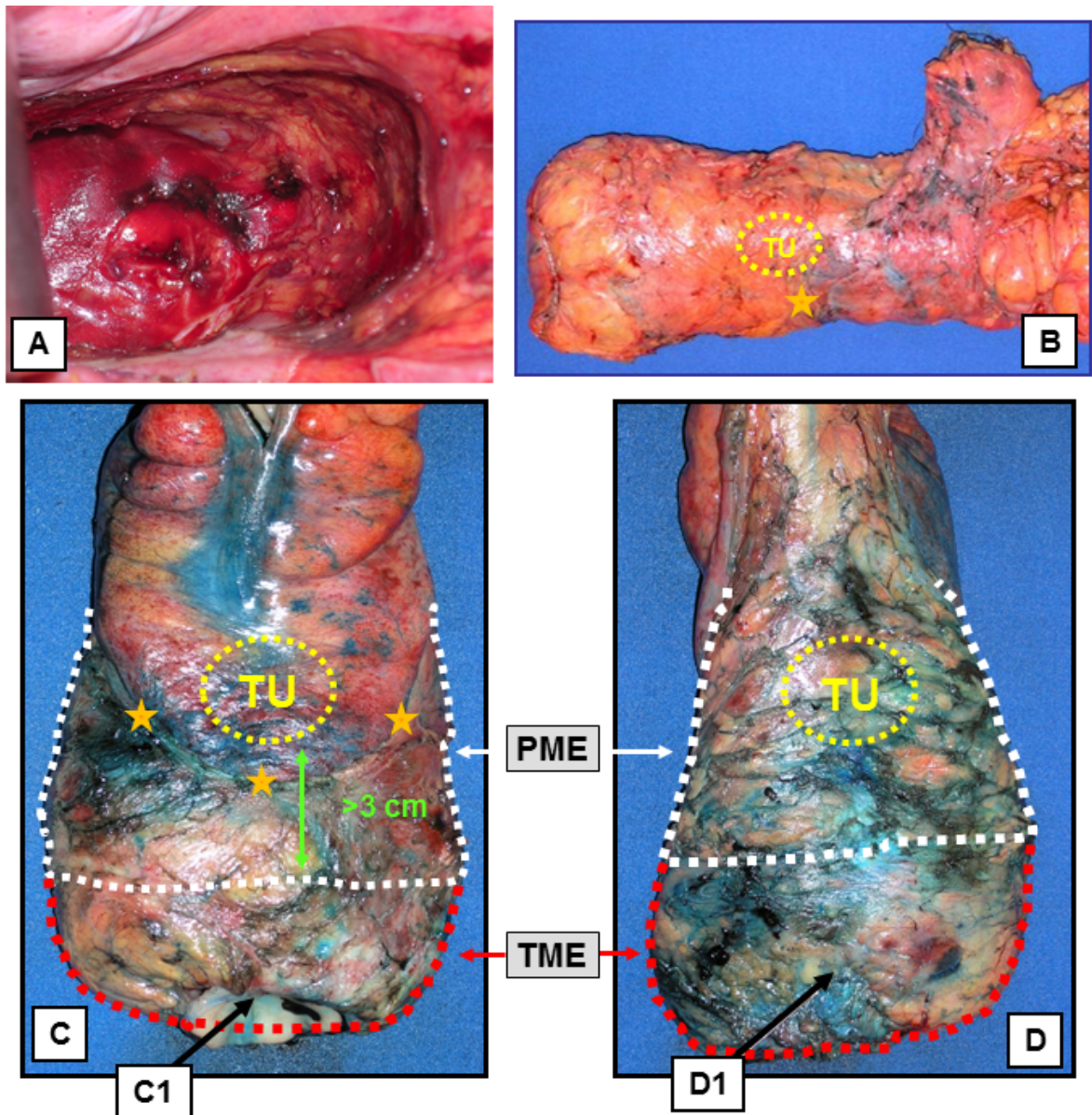


Abbildung 15: TME-Präparat mit Ausmaß der TME vs. PME

15 A: Blick des Operateurs in die „leere“ Sakralhöhle, die sich mit einer intakten präsakralen Fazie und lateral durch Fasziengewebe fixierten *plexus hypogastricii inferiores* darstellt; 15 B: lateroventraler Verlauf der peritonealen Umschlagfalte bis zum tiefsten Punkt, dem Douglas-Punkt (Sternchen); TU: Tumorkarte; am distalen Präparat ist eine nach proximal retrahierte Klammermarkierung nach Rektumabsetzung zu erkennen; 15 C: die Sternmarkierung zeigt den Verlauf der Umschlagfalte; grüner Pfeil: *ex situ* Sicherheitsabstand von > 3 cm zwischen dem aboralen Tumorrund und der inferioren chirurgischen Absetzung; *in situ* hatte der Sicherheitsabstand 5 cm betragen; 15 C1: eröffnete distale Klammermarkierung zur Formalinfixierung; angegeben sind die Resektionsausmaße bei der partiellen (PME; weiß-gestrichelt) und der totalen mesorektalen Exzision (TME; rot-gestrichelt); 15 D1: dorsale Resektatansicht mit teilweise eröffneter Klammermarkierung (Pfeil).

Im Fallbeispiel (Abbildung 15 B) befand sich das Rektumkarzinom > 8,5 cm oberhalb der Absetzung im oberen Rektum. Der inferiore Tumorrand begann unterhalb der peritonealen Umschlagfalte (Sternmarkierung; Abbildung 15 B) und dehnte sich über eine Strecke von 4,5 cm nach kranial aus (nicht dargestellt). In diesem Fall hatte es sich um das Präparat eines Studienteilnehmers gehandelt. Demgegenüber wird in Abbildung 15 C ein natives, aber bereits mit der Methylenblaufärbung überprüfetes TME-Präparat einer Studienteilnehmerin gezeigt. An der distalen Absetzungszone ist der retrahierte, mesorektumfreie Anteil des unteren Rektumdrittels zu erkennen. In diesem Fall lag der aborale Tumorrand oberhalb der peritonealen Umschlagfalte. Zudem ist an dem sackförmigen TME-Präparat, das als optimal bewertet worden war (Tabelle 9), das Resektionsausmaß einer TME vs. PME in ventraler und dorsaler Ansicht angegeben (Abbildung 15 C und 15 D).

2.4.2 PME (Therapiearm B)

Bei einer PME wurden die gleichen OP-Prinzipien wie bei der TME eingehalten.

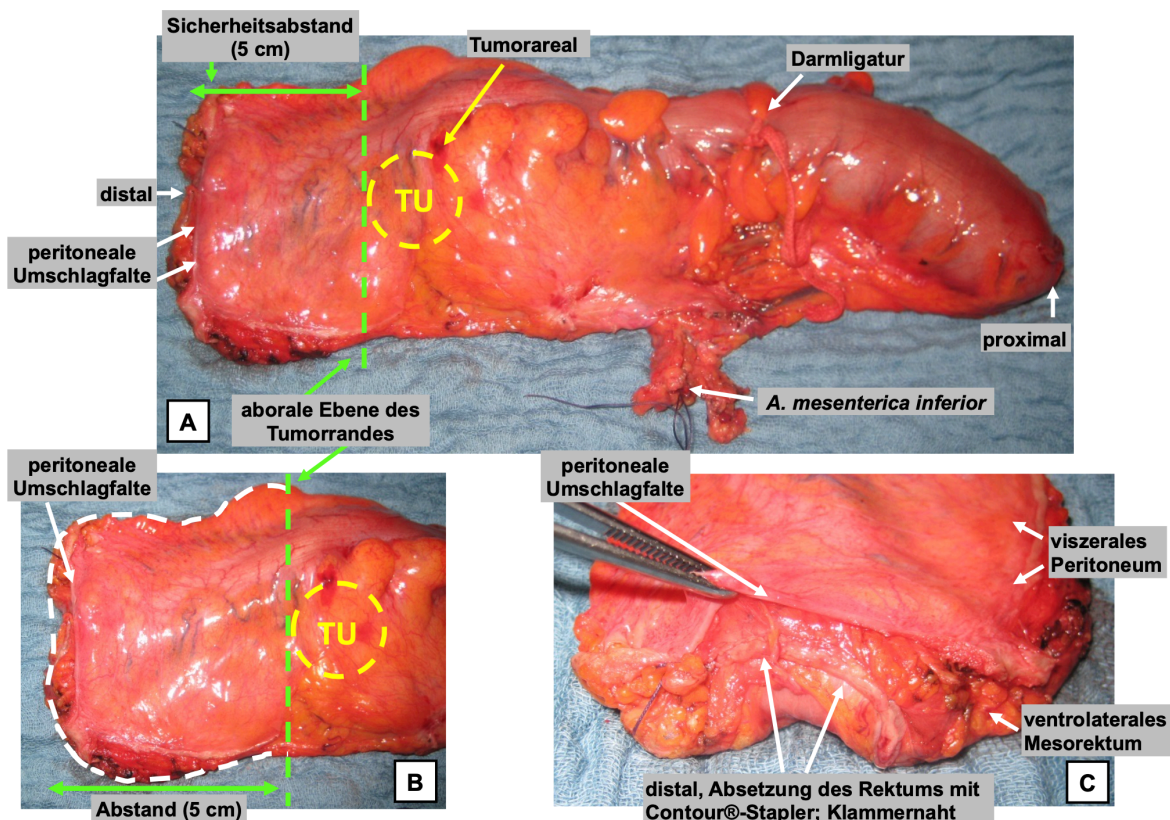


Abbildung 16: Natives PME-Präparat (ventrale Aufsicht)

TU: der Tumor lag 5 cm proximal der peritonealen Umschlagfalte; Absetzung des Rektums auf Höhe der Umschlagfalte (per PME, weiß gestrichelt) mit 5 cm Abstand (*in situ*); kein *Coning* vorliegend.

Allein der distale Sicherheitsabstand zum aboralen Tumorrand sollte bei der PME *in situ* ≥ 5 cm betragen gemäß der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ 2004 (Schmiegel et al. 2005). Am frischen, nicht ausgespannten Präparat entsprach dieser Sicherheitsabstand 3 cm bis 4 cm (Abbildungen 16 C und 17 A).

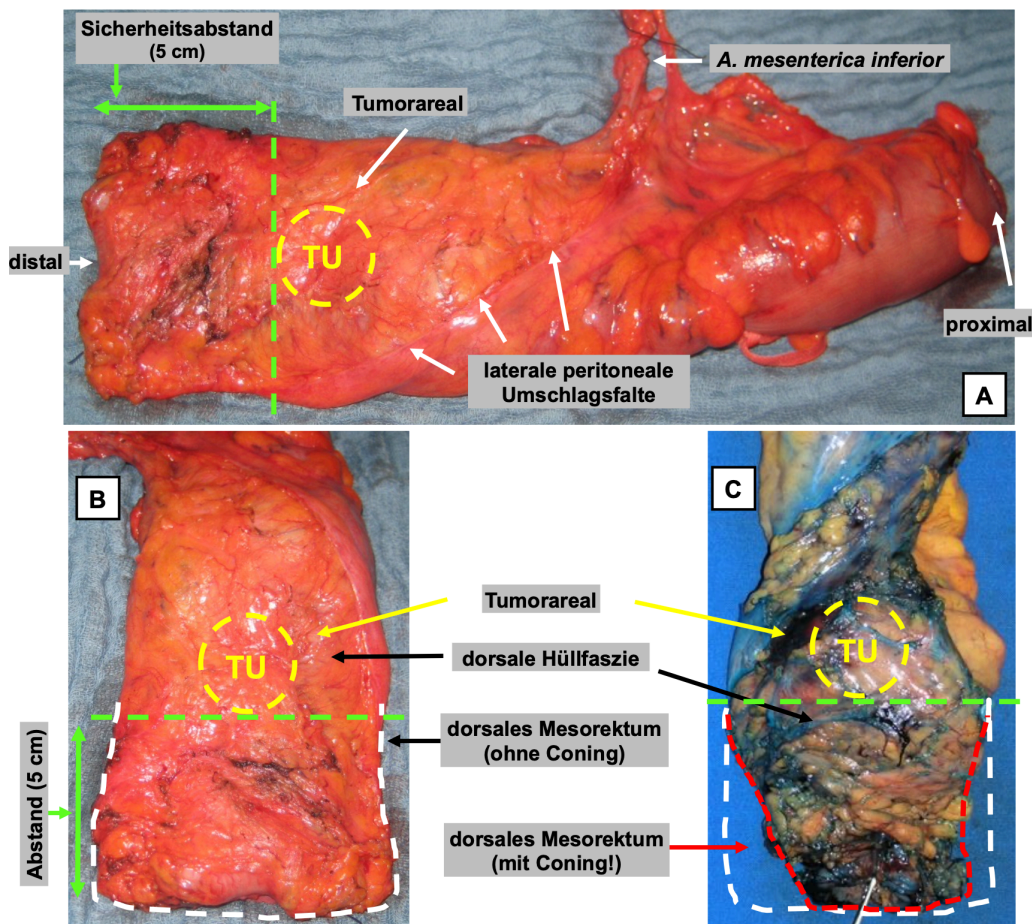


Abbildung 17: Natives PME-Präparat (dorsalseitig)

17 A: siehe Legende Abbildung 16; 17 B: kein *Coning* (weiß-gestrichelte Resektionslinie); 17 C: Bsp. für ein *Coning*; direkt unterhalb des Tumors war das peri-/mesorektale Weichgewebe konusförmig ausgedünnt worden (rot-gestrichelte Resektionslinie); formal bestand ein 5 cm Sicherheitsabstand, jedoch war die PME-Qualität schlecht (nach MERCURY-Kriterien). Zudem erkennt man in Abb. 17 C eine Zerstörung und Retraktion (nach apikal) der dorsalen Hüllfaszie. In Abb. 17 B ist die dorsale Hüllfaszie intakt geblieben und glänzte bei Lichteinfall widerspiegelnd.

Bei der horizontalen Durchtrennung des Mesorektums im rechten Winkel zur Darm-längsachse sollte ein *Coning*, d. h. ein bereits proximal der distalen Absetzungsebene beginnendes, konusförmiges Ausdünnen des peri-/mesorektalen Weichgewebes bis zur Rektumwand unbedingt vermieden werden (Abbildung 17 C).

Die Rationale für diese Vorgehensweise resultierte aus retrospektiven Untersuchungen an Präparaten mit pT3-/pT4-Rektumkarzinomen. In diesen Untersuchungen waren intramesorektale Tumorsatelliten und LKM in bis zu 4 cm Entfernung

unterhalb des Primärkarzinoms nachgewiesen worden (Scott et al. 1995, Schmiegel et al. 2004). Die Absetzung des PME-Resektates sollte idealerweise auch mit einem Contour®-Stapler erfolgen unter größtmöglicher Vermeidung einer Stuhlkontamination.

Nach der PME verblieben in Abhängigkeit von der Höhenlage des Karzinoms und des Patientengeschlechts unterschiedliche Volumina an peri-/mesorektalem Weichgewebe *in situ* (Abbildung 18).

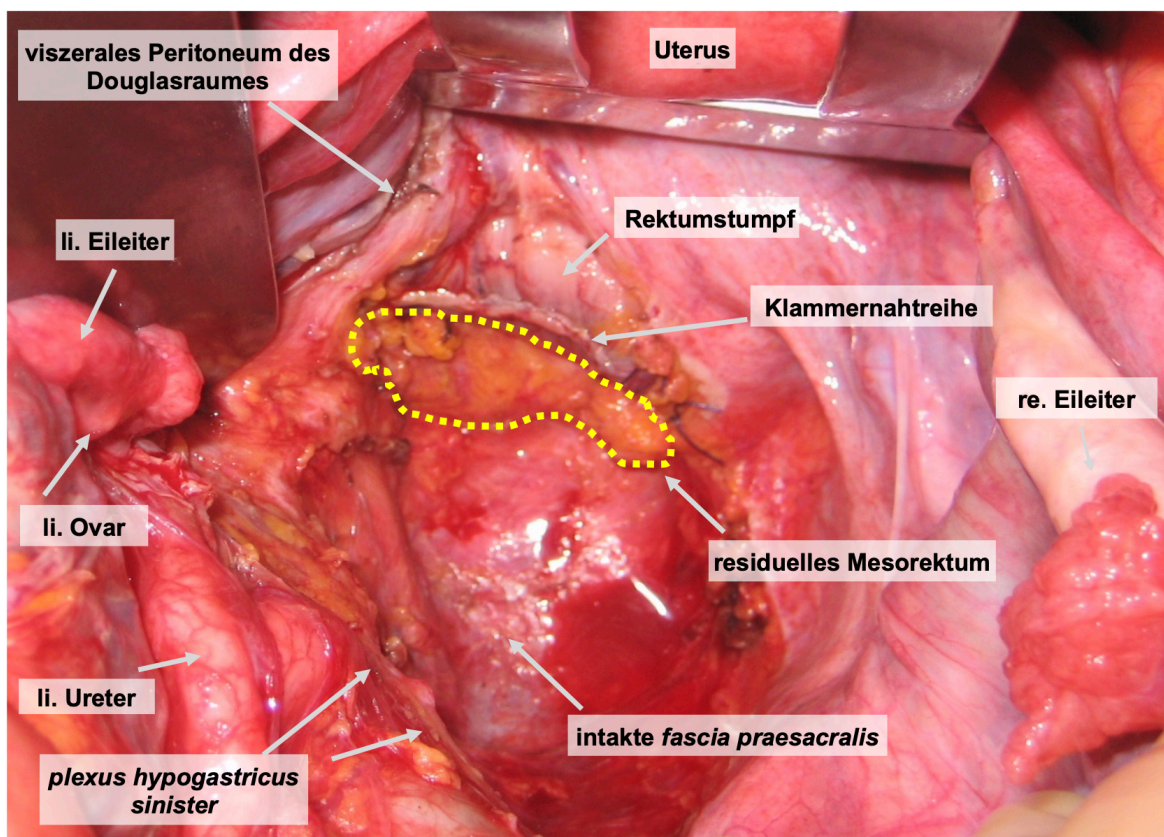


Abbildung 18: Pelviner Situs nach PME

Pelviner Situs nach PME bei einer Studienteilnehmerin; der Rektumstumpf ist mit einer Klammernaht linear verschlossen. Dorsalseitig ist wenig verbliebenes, mesorektales Weichgewebe nachweisbar (gelb-gestricheltes Areal). Der Uterus ist unter einem gebogenen, über dem *os pubis* eingesetzten Retraktor nach apikal verlagert.

Im Beispiel (Abbildung 18) hatte der Unterrand des Rektumkarzinoms bei 12 cm (ab ACL) und oberhalb der peritonealen Umschlagfalte gelegen. Das Karzinom hatte eine Längsausdehnung von 3,8 cm und eine Tiefeninfiltration von 12 mm (pT3c-Status) gehabt. Nach Durchführung der PME unter Wahrung eines *in situ* gemessenen Sicherheitsabstandes von 5 cm verblieb nur noch ein spärlicher Rest an Mesorektum (Abbildung 18, gelb-gestrichelter Bereich). Die Anastomose wurde bei

6 cm (ab ano) mit Hilfe eines Klammernahtgerätes (z. B. einem EEA-33-Gerät; ETHICON, Norderstedt/Hamburg, Deutschland) mittels zirkulärer, doppelter Klammernahtreihe unter gleichzeitiger Wiedereröffnung des Darmlumens (per mechanischem Ringmesser) angelegt (Abbildung 20 A und 20 A1).

2.4.3 Perioperative Beurteilung der Resektatqualität

Nach Absetzen des Rektums wurde das Präparat direkt zur perioperativen Beurteilung weitergegeben. Vom OP-Team unabhängige Chirurgen bestimmten makroskopisch das OP-Ausmaß (TME oder PME) und die Qualität des Präparates (Dokumentation im CRF). Es erfolgte die Überprüfung der Hüllfaszie bzw. Resektatoberfläche nach *ex situ* Präparation der *A. mesenterica inferior*, dem Einbringen einer Knopfkanüle und der Instillation von 20 ml verdünnter Methylenblaulösung (1 ml Methylenblau + 19 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung). Die Farbaustritte an der Resektatoberfläche wurden in ihrem Ausmaß beurteilt (Tabelle 8) und im CRF dokumentiert. Jeder Farbaustritt wurde nach seiner Lokalisation (ventral, dorsal, lateral oder an der distalen Absetzung) beschrieben und kategorisiert.

Tabelle 8: Perioperative Kontrolle der Resektatoberfläche

Klassifizierung der TME / PME nach Anfärbung des Resektates mit Methylenblaulösung	
Grad 1	kein Farbstoffaustritt aus der Hüllfaszie während und nach der Injektion: <u>komplette</u> TME
Grad 2	punktförmige(r) Farbstoffaustritt(e): (oft) makroskopisch nicht eindeutig erkennbare, kleinste Einrisse des Mesorektums: <u>moderate</u> TME
Grad 3	flächenhafter Farbaustritt: makroskopisch <u>inkomplette</u> TME; bei der PME kann ein flächiger Farbaustritt direkt an der distalen Absetzung (90° zur Darmlängsachse) auftreten

Unabhängig von der Anfärbung des Rektumresektates hatte nach den Vorgaben des GAST-05-Studienprotokolls eine makroskopische Beurteilung (Tabelle 9) nach den MERCURY-Kriterien zu erfolgen. Diese Kriterien resultierten aus dem Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Project (MERCURY Study Group 2007) und bildeten die Grundlage zur vergleichbaren Bewertung der peri-/mesorektalen Hüllfaszie bzw. Präparatoberfläche nach der Rektum-OP (Nagtegaal et al. 2002; Quirke 2003; Koh et al. 2005; Wagner und Hermanek 2013).

Tabelle 9: Perioperative Beurteilung einer TME oder PME

Checkliste: Perioperative Qualitätsbeurteilung nach MERCURY-Kriterien		
+ Qualität - TME	Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments	
komplett / optimal („good“)	Mesorektum intakt, kleine Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5 mm	
nahezu komplett („moderate“)	Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber die <i>tunica muscularis propria</i> (MP) ist nicht sichtbar (Ausnahme: Ansatzstelle der Levatormuskulatur)	
inkomplett / schlecht („poor“)	geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur MP, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)	
+ Qualität - PME	Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments	
komplett / optimal („good“)	Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5 mm, KEIN <i>Coning</i>	
nahezu komplett („moderate“)	Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle ist die MP sichtbar, mäßiges <i>Coning</i> erlaubt	
inkomplett / schlecht („poor“)	geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur <i>tunica muscularis propria</i> , sehr unregelmäßiger CRM, starkes <i>Coning</i>	

2.5 Operative Kontinuitätserstellung

Nach dem GAST-05-Studienprotokoll hatte die Operation und die Kontinuitätserstellung des Darmes in den CRFs dokumentiert zu werden (Abbildung A1).

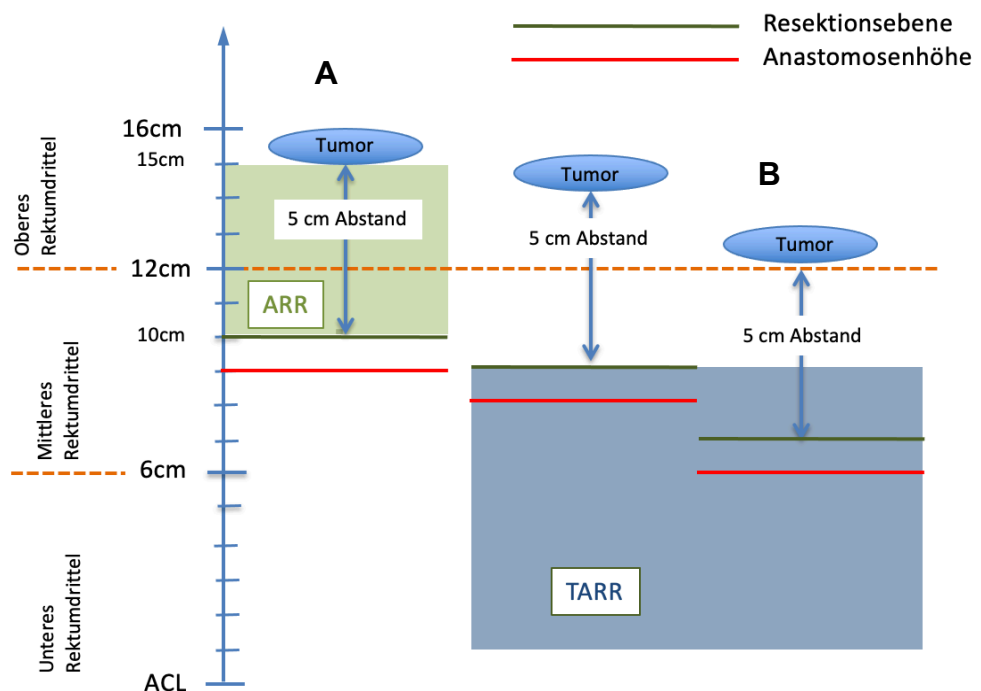


Abbildung 19: Absetzungsebene und Anastomosenhöhe

Bei den cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum konnte bei einer PME entweder eine ARR oder eine TARR erfolgt sein in Abhängigkeit der chirurgischen Absetzungsebene; 19 A: lag der Tumorunterrand bei 15 cm, so konnte unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5 cm noch eine ARR (Absetzung bei 10 cm) mit einer Anastomosenhöhe von 9 cm durchgeführt werden; 19 B: lag der Tumorunterrand z. B. bei 12 cm, so war eine TARR notwendig (Absetzung bei 7 cm, Anastomosenhöhe bei 6 cm); eigene Darstellung.

Die Abgrenzung einer ARR von einer TARR erfolgte nach der Höhe der neu angelegten Anastomose (ab ACL), der chirurgischen Absetzungsebene und der initialen Lage des Tumorunterrandes (Abbildung 19). Rektumkarzinome, deren aboraler Tumorrand proximal (≥ 15 cm) lokalisiert war, erhielten eine ARR mit einer Anastomose > 10 cm ab ACL (Abbildung 19 A). Diese konnte maschinell angelegt werden oder per Handnaht, wie z. B. mit einem fortlaufend und allschichtig gestochenen monofilen Faden. Musste bei einer PME aufgrund der Lage des Tumorunterrandes und der chirurgischen Absetzungsebene (< 9 cm) eine TARR erfolgen, so wurde diese per maschineller Seit-zu-End- oder End-zu-End-Anastomose im Bereich von 5 cm bis 9 cm (ab ACL) angelegt (Abbildungen 19 und 20).

Bei einer TME erfolgten eine TARR und eine maschinelle Anastomose unter Einsatz zirkulärer Klammernahtgeräte. Nur in begründeten Ausnahmefällen konnte infolge intraoperativer Komplikationen, wie z. B. einer Anastomosennachresektion (aufgrund eines positiven Bubble-Tests nach primärer Anastomosenanlage, siehe Abschnitt 2.5.2), eine koloanale Handnaht-Anastomose auf Niveau des Sphinkteroberandes durchgeführt werden. Eine intraabdominelle Handanastomose war bei der TARR mit TME üblicherweise nicht möglich.

2.5.1 Kontinuitätserstellung der Darmpassage

Die Kontinuitätserstellung der Darmpassage fand bei den GAST-05-Studienteilnehmern als End-zu-End- oder als Seit-zu-End-Anastomose (Abbildungen 20 A und 20 B) unter Einsatz der bereits genannten Zirkularstapler (Abbildung 20 A 1) mit einfacher oder doppelter Klammernahtreihe statt. In Einzelfällen musste aufgrund intraoperativer Komplikationen (wie z. B. einer Minderperfusion des Rektumstumpfes) eine ultratiefe, koloanale End-zu-End-Anastomose per Handnaht (in Einzelknopftechnik mit Vicryl 3.0®) mit dem *colon descendens* angelegt werden.

Während der TARR wurden in Abhängigkeit der anatomischen Verhältnisse, der institutionellen Vorgehensweise und nach Entscheid des Operateurs auch Kolon-Reservoir-Rekonstruktionen, wie z. B. der J-Pouch (Abbildung 20 C), oder die transverse Coloplastie (Abbildungen 20 D, 20 D 1 und 20 D 2) zur Verlangsamung der Darmpassage im „Neorektum“ durchgeführt. Dadurch sollte eine bessere funktionelle Stuhlregulation und eine Reduktion der *post operationem* häufig erhöhten

Stuhlfrequenzen ($\leq 15x$ / Tag mit Absetzen kleinster Stuhlmengen) erreicht sowie ein imperativer Stuhldrang vermieden werden.

2.5.2 Primäre Anastomosenanlage - Bubble-Test

Bei allen GAST-05-Studienteilnehmern erfolgte intraoperativ eine Dichtigkeitsprüfung der primär angelegten Anastomose, der sogenannte Bubble-Test, durch das Auffüllen des kleinen Beckens mit Ringer-Lösung. Nach Setzen einer weichen Darmklemme oder durch manuelles Abdrücken des *colon descendens* 15 cm proximal der Anastomose wurde Luft über einen peranal eingelegten Blasenkatheter insuffliert. Stiegen KEINE sichtbaren Luftbläschen in der intraabdominellen Spülflüssigkeit auf, so galt die Anastomose als intakt. Eine Kontrollrektoskopie war im GAST-05-Studienprotokoll nicht empfohlen worden. Sie lag allein im Ermessen des Operateurs. Andere Techniken der Anastomosenkontrolle lagen ebenfalls im Ermessen des jeweiligen Chirurgen und hatten im CRF dokumentiert zu werden.

Nach der Rektumresektion mit Dichtigkeitsprüfung der Anastomose erfolgte üblicherweise die Einlage einer oder mehrerer anastomosennaher Zieldrainagen, je nach institutioneller Vorgabe (Abbildung 21 A).

In Abhängigkeit der intraoperativen Durchblutungssituation und der Anastomosenhöhe (ab ano) wurde nach Entscheidung des Operateurs ein doppeläufiges protektives Ileostoma im rechten Mittelbauch (Abbildung 21 C) oder ein Kolostoma im linken Mittelbauch (Abbildung 21 B) angelegt. Die Markierungen der Stomadurchtrittsstellen waren am Vortag der OP am stehenden und sitzenden Patienten erfolgt. Es war bei der Stomamarkierung darauf geachtet worden, dass die Patienten später in beiden Körperhaltungen/-lagen ihre Stomaversorgung eigenständig und unter direkter Sicht durchführen konnten.

Im Studienprotokoll der GAST-05-Studie wurde die Anlage eines protektiven Ileostomas bei Patienten mit einer TARR und TME grundsätzlich empfohlen. Alternativ war die Anlage eines doppeläufigen Kolostomas oder eines endständigen Kolostomas unter Schaffung einer (temporären) Hartman-Situation möglich gewesen. Letztlich lag auch hier die Entscheidung beim Operateur unter Berücksichtigung der institutionellen Standards. In jedem Fall hatte das chirurgische Vorgehen dokumentiert zu werden. Es mussten zudem die Zeitpunkte der Stoma-Rückverlagerungen und / oder der Kontinuitätserstellungen nach Hartmann-Resektionen dokumentiert werden.

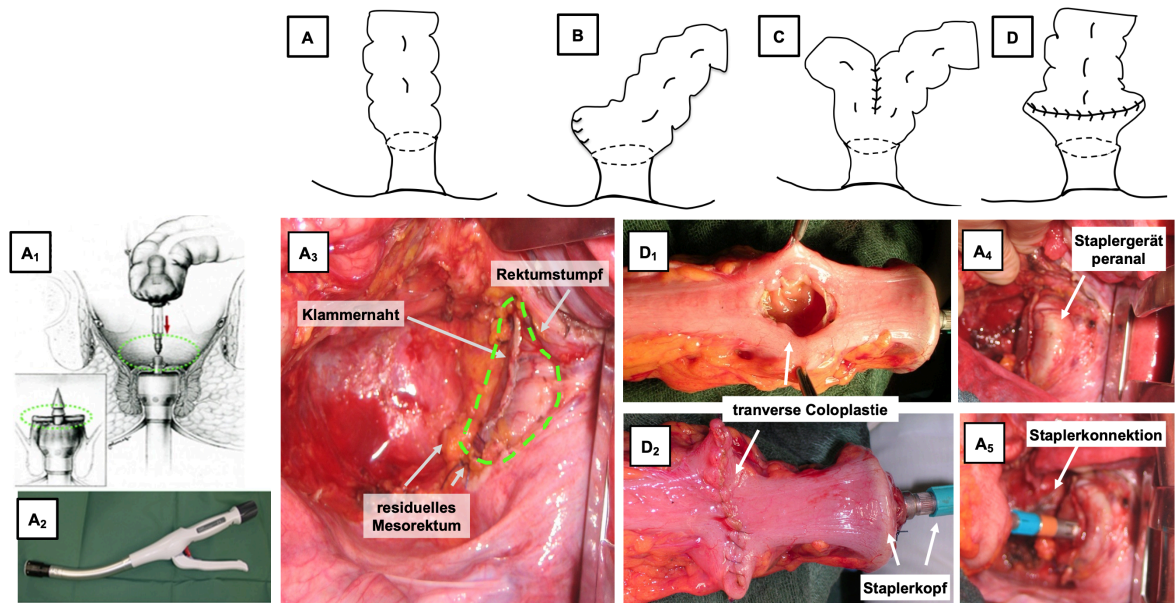


Abbildung 20: Kontinuitätsherstellung und Reservoir-Rekonstruktionsverfahren

20 A: End-zu-End-Anastomose und Schema der maschinellen Anastomosierung (20 A1) mit einem endoluminal eingeführten Zirkularstapler, wie z. B. einem EEA-33 Gerät (ETHICON, Norderstedt/Hamburg, Deutschland; seit 2008 part of the Johnson & Johnson family of companies) (A2); nach perianaler Einführung des Staplers (A4), der gezielten Perforation des Rektumstumpfes ca. 5 mm dorsal der Klammernahtreihe (A3) und Konnektion mit der von proximal heruntergeführten Stapler-Gegendruckplatte (A5). Diese Staplerkopf-Gegendruckplatte war zuvor über eine Tabaksbeutelnaht in das *colon des-cendens* eingebracht worden. Nach Konnektion der Staplerkomponenten wurden diese zusammengeführt und unter Kompression gebracht. Anschließend wurden die zirkulären Klammernahtreihen bei gleichzeitigem Eröffnen des Darmlumens über ein ausgefahrenes Ringmesser ausgelöst. Eine derart tiefe, direkte Anastomose konnte auch als Seit-zu-End-Anastomose (20 B) angelegt werden. Dabei wurde der inferiore Teil des *colon descendens* mit einem Linearstapler verschlossen. Anschließend wurde der Staplerkopfdorn 5 cm bis 8 cm proximal und seitlich über eine Tabaksbeutelnaht im Verlauf einer Kolontaenie ausgeleitet. Nach Konnektion mit dem peranal eingeführten Staplergerät wurde die Anastomose durchgeführt.

Eine bessere Reservoirleistung konnte durch die Anlage eines J-Pouches (mittels Linearstapler-Technik) mit nachfolgender Seit-zu-End-Anastomose erreicht werden (Abbildung 20 C).

Zur Senkung der nach einer TARR typischerweise erhöhten Stuhlfrequenz wurde im GAST-05-Studienprotokoll die Anlage einer transversen Coloplastie (20 D, D1 u. D2) empfohlen. Nach Einbringen des Staplerkopfes erfolgte > 7 cm proximal im inferioren Teil des *colon descendens* eine > 5 cm Inzision im Verlauf einer Kolontaenie. Anschließend wurde eine transversale, fortlaufend gestochene Naht mit einem monofilen Faden angelegt. Nach dieser transversen Kolonnaht wurde die bereits vorbereitete End-zu-End-Anastomose mit dem zirkulären Doppelstapler fertig gestellt. Nach Auslösen des Staplergerätes und Entfernen desselben wurden die Anastomosenringe auf Intaktheit überprüft und zur (histo-)pathologischen Beurteilung weitergeleitet.

E: Blick in den pelvisakralen Situs und auf den Rektumstumpf (grün-gestrichelte Linie), der mit einer Klammernahtreihe verschlossen worden ist; eigene Darstellung; Foto und Material wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Liersch zur Verfügung gestellt (siehe Hinweis im Abbildungsverzeichnis).

Eine abdomino-perineale Rektumexstirpation (APE) war aufgrund der Einschlusskriterien in die GAST-05-Studie mit einer geforderten Tumorlokalisation im oberen Rektum nicht zu erwarten gewesen.

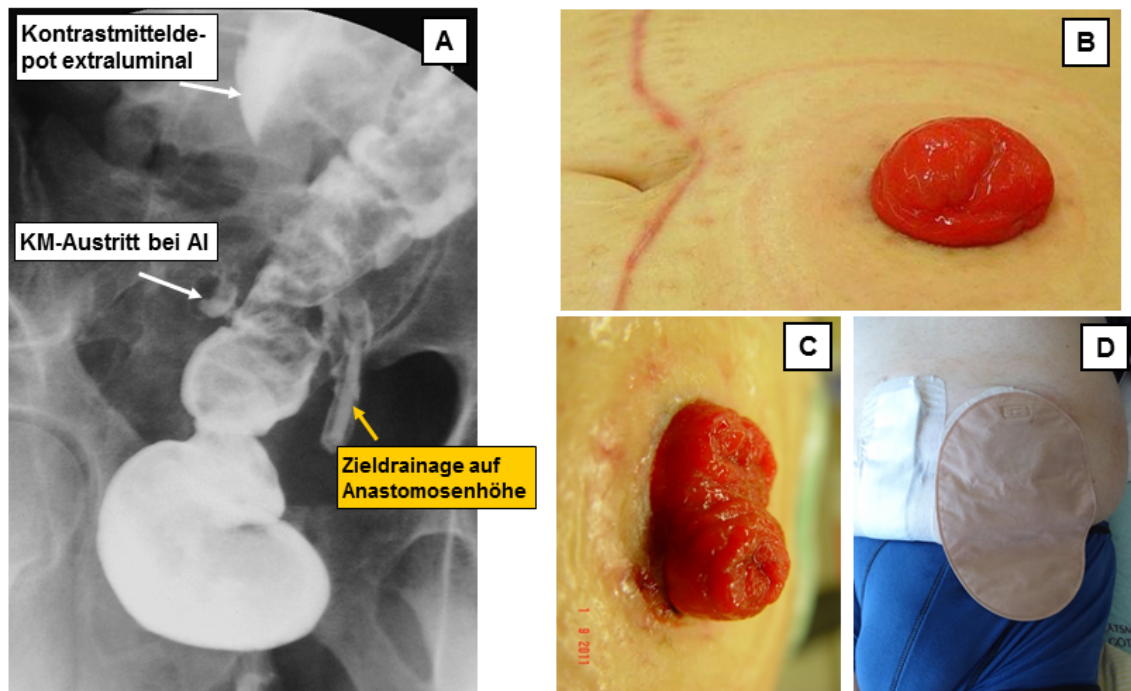


Abbildung 21: Zieldrainage, Anastomoseninsuffizienz und Stomaanlage

21 A: Retrograder Kolonkontrasteinlauf mit Gastrographin® mit Darstellung einer kleinen Anastomoseninsuffizienz (Pfeil) mit einem weiter kranial gelegenen extraluminalen Kontrastmitteldepot; initial hatte sich die Qualität der Drainagenflüssigkeit am 3. Tag *post operationem* in der anastomosennahen Zieldrainage verändert; 21 B: endständig angelegtes Kolostoma im linken Mittelbauch bei Z. n. medianer Laparotomie unter Linksumschneidung des Nabels (siehe Narbenverlauf); 21 C: doppel-läufig angelegtes, protektives Ileostoma; dabei wurde 20 cm bis 25 cm vor der Bauhinschen Klappe eine Schlinge des terminalen Ileums vor der Bauchdecke auf einem Kunststoffreiter platziert. Der orale Schenkel wurde distal positioniert und prominent in die Bauchdecke eingnäht. So konnte sich der Dünndarmstuhl sofort in den aufgeklebten Stomabeutel entleeren; der aborale Ileostomaschenkel wurde kranial positioniert und fixiert. Durch eine derartige Positionierung der Ileostomaschenkel sollte eine frühzeitige Mazeration der Dermis durch verweilenden Dünndarmstuhl vermieden werden; 21 D: Beispiel eines Kolostomas mit Stomabeutelversorgung; Eigene Fotos und Material.

2.6 Postoperative Komplikationen und Sterblichkeit

2.6.1 Erfassung der peri- / postoperativen Komplikationen

Die peri- und postoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden in der GAST-05-Studie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der National Cancer Institute (NCI) in der Version 3.0 erhoben und dokumentiert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Peri- / postoperativ aufgetretene Komplikationen I

Erfassung chirurgischer Komplikationen in der GAST-05-Studie nach NCI-CTCAE-Kriterien, Version 3.0					
Grad	I	II	III	IV	V
Nachblutung	keine	keine	≥ 2 Transfusionen über das standardmäßige Handeln hinaus; interventionelle radiologische, endoskopische oder operative Maßnahmen	lebensbedrohende Folge	Tod
WHS, abdominal	Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie	Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptomatische Hernie	symptomatische Hernie ohne Einklemmung, Riss der Faszie ohne Eviszation; operativer Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbehandlung	symptomatische Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszation; größere operative Rekonstruktion notwendig	Tod
WHS, sakral	Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie	Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptomatische Hernie	symptomatische Hernie ohne Einklemmung, Riss der Faszie ohne Eviszation; operativer Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbehandlung	symptomatische Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszation; größere operative Rekonstruktion notwendig, Transplantation, Resektion oder Amputation	Tod
Ileus	asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbedürftig	symptomatisch mit gastrointestinaler Funktionseinschränkung, invasive oder endoskopische Intervention	lebensbedrohende Folgen	Tod
Fistel	Harnblase	asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch; Einfluss auf GI-Funktion (z. B. Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr < 24h erforderlich	symptomatisch; gravierender Einfluss auf die GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus o. totale parenterale Ernährung (TPN) ≥ 24h erforderlich	lebensbedrohende Folgen
	Dünndarm	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Rektum / Vagina	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Anastomosensinsuffizienz	symptomatisch; nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbedürftig	symptomatisch, mit Einschränkungen der GI-Funktion; op. oder endoskop. Intervention	lebensbedrohende Folgen	Tod

Erfassung der peri- und postoperativ aufgetretenen Komplikationen in den GAST-05-Dokumentationsbögen. Eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0 und nach NCI-CTCAE Kriterien, Version 3.0; TPN: *total parenteral nutrition*

Zudem wurden die Komplikationen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Rektumresektion aufgetreten waren, gemäß der Dindo-/Clavien-Klassifikation erfasst und dokumentiert.

Tabelle 11: Peri- / postoperativ aufgetretene Komplikationen II

Erfassung chirurgischer Komplikationen nach Dindo-/Clavien-Klassifikation ^{1.)}	
Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
	IIIa ohne Vollnarkose
	IIIb mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive transitorischer ischämischer Attacke (TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
	IVa Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
	IVb Dysfunktion multipler Organe
V	Tod des Patienten

^{1.)}Vereinfachte Tabelle nach Dindo et al. 2004; TIA: transitorische ischämische Attacke

2.7 Postoperative Resektataufarbeitung und Befundung

Die in nativem Zustand aus dem OP-Bereich weitergeleiteten Rektumresektate wurden von dem zuständigen Pathologen makroskopisch mit besonderem Fokus auf das Ausmaß der Mesorektumexzision (TME oder PME) und das Vorliegen eines *Conings* beurteilt (Abbildung 22).

Am zugfreien, nicht aufgespannten Resektat wurden die Abstände des Tumors (oral, aboral, lateral) zur chirurgischen Resektionsebene gemessen (Goldstein et al. 1999). Es wurden die Länge des Präparates, die Tumordicke (in mm), das longitudinale und transversale Tumorausmaß, sein Bezug zur peritonealen Umschlagfalte und der distale Sicherheitsabstand bestimmt (Liersch et al. 2005; 2006). Außerdem

wurde die Wuchsform des Tumors, wie z. B. eine polypoid-gestielte, -taillierte, -sessile, plattenartige, ulzeröse oder szirrhöse Ausbreitung, dokumentiert.

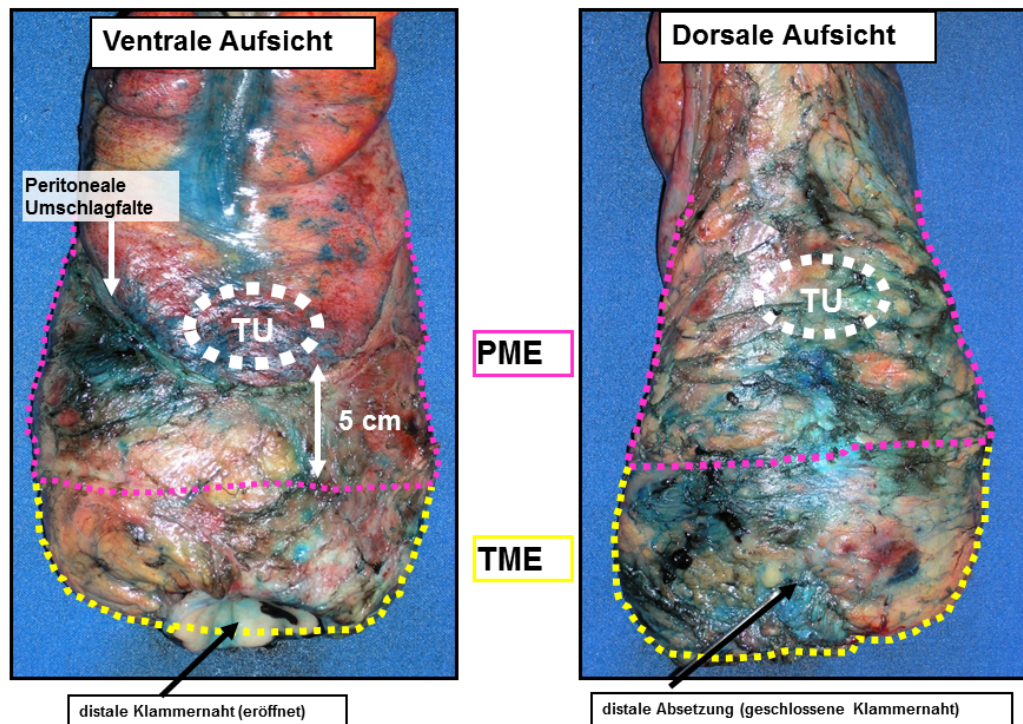


Abbildung 22: Ausmaß einer TME vs. PME am Rektumpräparat

Das Resektionsausmaß einer TME (gelb-gestrichelte Linie) vs. einer PME (rot-gestrichelte Linie) ist an einem nativen (*ex situ*) Präparat eines Karzinoms im oberen Rektum dargestellt. Der aborale Tumorrand lag oberhalb der peritonealen Umschlagfalte. Perioperativ war eine Qualitätskontrolle mittels Methylenblaufärbung über die abgesetzte *A. mesenterica inferior* erfolgt. Weißer Kreis: Lage des Tumors (TU); weißer Pfeil mit Doppelspitze: Angabe des einzuhaltenden Sicherheitsabstandes von 5 cm zwischen dem Tumorunterrand und der distalen chirurgischen Darmabsetzungsebene.

Bei einer PME wurde geprüft, ob die Absetzung des perirektalen Weichgewebes tatsächlich im 90° Winkel zur Darmlängsachse durchgeführt und somit ein *Coning* vermieden worden war. Zudem wurde nach spontanen oder iatrogenen Darm- und Tumorperforationen gesucht und deren Nachweis fotodokumentiert. Es fand durch den Pathologen eine von der perioperativen Resektatbeurteilung unabhängige Neubewertung der TME- und PME-Qualität sowie des Residualstatus statt (Tabellen 12 und 13). Die nachgewiesenen Gewebedefekte, d. h. oberflächliche, tiefe oder flächig ausgedehnte Läsionen mit sichtbarer Darmwandmuskulatur, wurden unter Angabe ihrer Lokalisation in den CRFs erfasst. Das Vorliegen dieser Defekte wurde mit dem *in situ* Verbleib mesorektalen Gewebes sowie dem erhöhten Risiko für

okkulte Tumorsatelliten und / oder LKM gleichgesetzt und mit frühzeitigen Rezidivereignissen in Verbindung gebracht (Quirke et al. 1986).

Tabelle 12: Qualitätsbeurteilung der TME und PME durch den Pathologen

Checkliste: Postoperative Qualitätsbeurteilung nach MERCURY-Kriterien ^{1.)}		
+	Qualität - TME	Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments
	komplett / optimal (<i>good</i>)	Mesorektum intakt, nur kleine Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt ist > 5 mm; bei querer Lamellierung zeigt sich ein glatter zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) ^{2.)}
	nahezu komplett (<i>moderate</i>)	Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle ist die <i>muscularis propria</i> sichtbar (MP, abgesehen von der Ansatzstelle der Levatormuskulatur); bei querer Lamellierung sind mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des CRM nachweisbar
	inkomplett / schlecht (<i>„poor“</i>)	geringe Mesorektummenge, an der Oberfläche zeigen sich Defekte bis zur MP und bei querer Lamellierung ein sehr unregelmäßiger CRM
+	Qualität - PME	Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments
	komplett / optimal (<i>„good“</i>)	Mesorektum intakt, nur kleine Unregelmäßigkeiten an der glatten Präparatoberfläche, kein Defekt ist > 5 mm; es besteht kein <i>Coning</i> ; bei querer Lamellierung zeigt sich ein glatter CRM
	nahezu komplett (<i>„moderate“</i>)	Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle ist die MP sichtbar; es liegt ein mäßiges <i>Coning</i> vor; bei querer Lamellierung sind Unregelmäßigkeiten des CRM sichtbar
	Inkomplett / schlecht (<i>„poor“</i>)	geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche zeigen sich Defekte bis zur MP; es liegt ein ausgeprägtes / starkes <i>Coning</i> vor; bei querer Lamellierung ist ein sehr unregelmäßiger CRM nachweisbar

^{1.)} nach (Taylor et al. 2014); ^{2.)}: es wurde der geringste tumorfreie Randsaum (in mm) dokumentiert; ein tumorfreier CRM von ≤ 2 mm wurde als positiver CRM-Status gewertet (Nagtegaal et al. 2002; Nagtegaal und Quirke 2008; Nagtegaal et al. 2017).

Tabelle 13: Postoperativer Residualstatus (R-Klassifikation)

R-Klassifikation	Definition	
RX	Vorhandensein von Resttumor kann nicht beurteilt werden	
R0	kein Residualtumor	
R1	mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor	
R2	makroskopischer Residualtumor	
	R2a	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
	R2b	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

Kategorisierung des Residualstatus (R-Status), (modifiziert nach Wittekind 2017)

2.7.1 Beurteilung des LK-Status

Zunächst erfolgte am Rektumpräparat die Präparation der Arterien an der Absetzungsstelle der *A. mesenterica inferior*. Das umgebende Fett- und Lymphgewebe mitsamt den LK wurde in Kompartiment A (Gewebe an der *A. mesenterica inferior* und *A. rectalis superior* bis zu deren Aufteilung) und in Kompartiment B (Gewebe um die *A. sigmoideae* und die Äste der *A. rectalis superior*) unterteilt (Liersch et al. 2005; 2006), um möglichst > 12 regionäre LK beurteilen zu können (Goldstein et al. 1996; Wong et al. 1999). Zudem wurde im Institut für Pathologie an der UMG die Aceton-Kompressionsmethode eingesetzt (Basten et al. 2010; Scheel et al. 2015; Sprenger et al. 2016), bei der Aceton zur Elution des peri-/mesorektalen Weichgewebes diente (Brown et al. 2004). Diese Methode erleichterte die zeitaufwändige manuelle LK-Detektion erheblich. Nach der Fettelution und anschließenden mechanischen Kompression verblieben gut erhaltene LK, Gefäß- und Nervenstrukturen für die immunhistochemischen und lichtmikroskopischen Untersuchungen (Gehoff et al. 2012).

2.8 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgte nach den Vorgaben des GAST-05-Protokolls (Tabelle 14). Innerhalb der ersten 2 Jahre *post operationem* wurden die Untersuchungen alle 3 bis 6 Monate durchgeführt sowie einmal jährlich in den Folgejahren (Tabelle 14). Neben den akuten Auswirkungen der chirurgischen Therapie und der adCTx wurden die chronischen Nebenwirkungen ab dem 6. Monat nach erfolgter TME oder PME über einen Zeitraum von > 60 Monaten erfasst. EORTC-standardisierte Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität wurden den Studienteilnehmern präoperativ, bei Therapieabschluss sowie 12, 36 und 60 Monate *post operationem* ausgehändigt.

Die Auswertung dieser QoL- Bögen war nicht Thema der vorliegenden Dissertation, sondern wird derzeit in einem separaten Promotionsprojekt unter Berücksichtigung der Defäkationsfunktion untersucht.

Tabelle 14: Nachsorgeschema

Tumornachsorge	Monate								
	3	6	12	18	24	36	48	60	>72
Untersuchungen									
Anamnese, KU, BB, Labor, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		X ^{1.)}				X ^{2.)}			
Abdomensonographie ^{3.)}	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ^{4.)}		X	X	X	X				
Computertomographie ^{5.)}	X					(X)		(X)	
Röntgen-Thorax ^{6.)}			X		X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse/Toxizitäten	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Nachsorgeuntersuchungen in der GAST-05-Studie; ^{1.)}: wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt war; ^{2.)}: bei unauffälligem Befund nächste Koloskopie in 5 Jahren; ^{3.)}: als den Patienten wenig belastendes Verfahren; bei suspekten Befunden wurden weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet; ^{4.)}: bei allen Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum, da gemäß GAST-05-Studienprotokoll keine neoadjuvante oder adjuvante Chemoradiotherapie erfolgt war; ^{5.)}: 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (OP ± adCTx) als Ausgangsbefund; ^{6.)}: Häufigkeit der Röntgen-Thorax-Kontrollen wie bei Patienten mit Rektumkarzinomen; eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

2.9 Statistische Vorgehensweise

In dem Promotionsprojekt wurden u. a. die peri- / postoperativ aufgetretenen chirurgischen Komplikationen und (unerwünschten) Begleiterscheinungen der MMT bei GAST-05-Studienteilnehmern mit Karzinomen im oberen Rektum erfasst. Zudem wurde die Dauer der stationären Behandlung (in Tagen) und die 60-Tage Sterblichkeit ermittelt.

Die primäre Datenerhebung fand bei allen Patienten in papierbasierten CRFs statt, die von den verantwortlichen Prüfarzten während der Therapieabfolge und den Nachsorgeterminen auszufüllen war. Sämtliche Daten wurden pseudonymisiert erhoben und waren in den jeweiligen Studienzentren nach dem 4-Augen-Prinzip überprüft und oberärztlich supervidiert worden. Eine unabhängige, externe Kontrolle der Studiendaten auf Konsistenz und Richtigkeit im Vergleich zu den Rohdaten war durch die bereits genannte Clinical Research Organisation (CRO) WisP-GmbH (Langenfeld, Deutschland) erfolgt. Die Daten wurden in eine ACCESS Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, WA/USA) eingespeist, überprüft und für weitere Auswertungen zur Verfügung gestellt.

In der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), dem rekrutierungsstärksten GAST-05-

Zentrum (n = 98), war zusätzlich eine Dokumentation der Ergebnisse aus den Staging-, Behandlungs- und Nachsorgeuntersuchungen in einer elektronischen Patientenakte über das Ixserv-Dokumentationssystem (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland) erfolgt. Diese elektronische Datensicherung ermöglichte den Zugang zu allen relevanten laborchemischen, histopathologischen und radiologischen Befunden. Zudem konnten Befundmitteilungen von vorausgegangenen Arzt- und Klinikkonsultationen zeitnah eingesehen werden. Es fanden mehrfache Kontrollen der Studiendaten durch Mitarbeiter des Studiensekretariats der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie unter oberärztlicher Supervision und durch die externe CRO WisP-GmbH statt.

Die statistischen Analysen erfolgten nach *intention-to-treat*-Kriterien und unter speziellen chirurgischen Fragestellungen auch nach *as-treated*-Kriterien. In den Legendentexten zu den Tabellen und Abbildungen ist die jeweilige Vorgehensweise angegeben. Bei der Darstellung der Datenanalyse wurden grundsätzlich alle Patienten berücksichtigt, die eine Resektion des Rektumkarzinoms erhalten hatten. Für die Überlebenszeitanalysen und damit verbundene Fragestellungen wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt, die mindestens einen ersten Nachsorgetermin nach Therapieabschluss wahrgenommen hatten, unabhängig davon, ob postoperativ eine Systemtherapie (\pm adCTx) stattgefunden hatte.

2.9.1 Überlebensparameter

In dem Projekt wurden die Überlebensparameter krankheitsfreies (*disease-free survival*, DFS), rezidivfreies (*recurrence-free survival*, RFS), krebsspezifisches (*cancer-specific survival*, CSS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) gemäß internationaler Konsensusvereinbarungen bestimmt (Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011; Bonnetain et al. 2017, Cohen et al. 2020).

Dabei gab das DFS den Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, einer FM, eines Zweitkarzinoms oder von neu aufgetretenen Karzinomen anderer Entitäten sowie des Todes (jeder Ursache) an. Allein der Kontaktverlust zum Patienten wurde zensiert.

Das RFS war definiert als Zeitraum zwischen der onkologischen Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, von FM und des Todes (jeder Ursache). Zensiert wurde ein Kontaktverlust und ignoriert wurden kolorektale Zweitkarzinome sowie neu aufgetretene Karzinome anderer Entitäten.

Das CSS umfasste den Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Rektumkarzinom-bedingten Tod. Dabei wurde der Tod aufgrund anderer Ursachen zensiert und andere Ereignisse (Nachweis von LR, FM, Zweitkarzinome oder neu aufgetretene Karzinome anderer Entitäten) ignoriert.

Diese Vorgehensweise zum CSS galt für uniparametrische Analysen, d. h. der Tod aufgrund anderer Ursache wurde nach gängiger Praxis nicht als *competing risk* berücksichtigt. In den multiparametrischen Analysen zum CSS war der Tod aufgrund anderer Ursache als *competing risk* eingebunden worden.

Verstarben Patienten unter einem progredienten Tumorleiden infolge von Komplikationen nach interventionellen und / oder chirurgischen Maßnahmen, die allein in palliativ-supportiver Intention erfolgt waren, so wurde die Todesursache als Rektumkarzinom-bedingt gewertet. Starben Patienten infolge interventioneller oder chirurgischer Eingriffe bei stabiler Tumorerkrankung (> 6 Monate), d. h. bei FM ohne eindeutigen Progress, so wurden diese Ereignisse als nicht tumorbedingt bewertet. Mit dem OS wurde die Zeitspanne zwischen der Tumorresektion und dem Tod durch das Rektumkarzinom, durch ein anderes Karzinom, eine andere Ursache, Therapie-assoziiert oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt angegeben. Ignoriert wurden ein LR und das Auftreten von FM, Kolonkarzinomen oder anderen Zweitkarzinomen anderer Entitäten. Zensiert wurde der Kontaktverlust zum Patienten während der Nachsorgephase.

Für spezielle Fragestellungen wurde das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) ermittelt. Das PFS umfasste die Zeit zwischen der Randomisation (Datum) in die GAST-05-Studie und dem Nachweis eines Voranschreitens der Rektumkarzinomerkrankung (nach RECIST-Kriterien, *response evaluation criteria in solid tumors*) oder dem Tod (Datum) des Studienteilnehmers, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Todesursache blieb bei der Berechnung unberücksichtigt. Das PFS wurde bestimmt, weil es von einer geänderten Therapie nach Feststellung einer Progression unbeeinflusst blieb und im Prinzip kürzere Beobachtungszeiten sowie kleinere Patientenkohorten gegenüber dem Überlebensparameter OS ermöglichte. Mit dieser Vorgehensweise wurde der Diskussion um die tatsächliche Wertigkeit des PFS gegenüber dem OS oder anderen lebensqualitätsadjustierten Parametern Rechnung getragen (Booth und Eisenhauer 2012; Matulonis et al. 2015; Wilson et al. 2015a; Wilson et al. 2015b; Peinemann und Labeit 2018).

2.9.2 Uni- und multiparametrische Überlebensmodelle

Patienten-Subgruppenvergleiche mit verschiedenen klinischen und (histo-)pathologischen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat- und Logrank-Test (Mantel-Cox) durchgeführt. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden per Kaplan-Meier(K-M)-Schätzer-Methode bestimmt (Kaplan und Meier 1958; Zwiener et al. 2011) und graphisch dargestellt.

Vergleiche zwischen Patientengruppen mit klinischen Stagingvariablen, der erfolgten Therapie und (histo-)pathologischen Parametern sowie deren Einfluss auf das Überleben wurden ebenfalls mit nicht-parametrischen Logrank-Tests (Mantel-Cox) durchgeführt (Therneau und Grambsch 2000).

Zusätzlich zur graphischen Darstellung der K-M-Überlebenskurven wurden *patients-at-risk*-Tabellen zu definierten Beobachtungszeitpunkten angegeben. Außerdem wurden neben den Patienten- und Ereigniszahlen, die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) und p-Werte (einschließlich der Bonferroni-Korrektur als adjustierte p-Werte) genannt.

Das mediane Überleben wurde mit dem 95%-CI genannt. Sank der Anteil an Überlebenden nicht $< 50\%$, so wurde das beschränkte erwartete mittlere Überleben (*restricted mean of survival*, rMW) berechnet (Prentice 1989, Tang et al. 2007, Royston und Parmar 2013; A'Hern 2016; Buyse et al. 2016; Trinquart et al. 2016).

Im Projektteil 2 wurden die Überlebenszeitanalysen bei Studienteilnehmern aus dem rekrutierungsstärksten GAST-05-Zentrum ($n = 98$) durchgeführt. Die Überlebensraten wurden ebenfalls mit der K-M-Methode geschätzt und die K-M-Kurvenverläufe mittels nicht-parametrischer Logrank-Tests verglichen. Potentiell einflussreiche Faktoren, wie z. B. das Staging-MRT, wurden Kohorten-spezifisch als absolute / relative Häufigkeiten durch Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichungen (SD), Mediane und Spannweiten (Min. - Max.) angegeben.

Univariable Cox-Regressionsmodelle (Therneau und Grambsch 2000) für das RFS wurden anhand ausgewählter Parameter angepasst und die resultierenden Modellkoeffizienten (*Hazard Ratios*, HR) mit 95%-CI und p-Werten gezeigt. Die prädiktivsten Parameter wurden mittels *Likelihood-Ratio*-Tests (LQT, Plausibilitätsquotiententests) gegen das Nullmodell geprüft. Anschließend wurden ausgewählte Parameter in multivariable Überlebenszeitmodelle aufgenommen und ein Cox-Regressions-Modell (Cox 1972) für das RFS angepasst. Die HR, 95%-CI und p-Werte sind

angegeben und in Forest Plots veranschaulicht worden.

Bei speziellen Fragen, wie z. B. nach dem prognostischen Einfluss von OP-assoziierten Komplikationen auf das OS, wurden Landmark-Analysen genutzt (Dafni 2011). Diese begannen 6 Monate nach der Rektumkarzinomresektion.

Zur Korrektur der Mehrfachtestungen (wie z. B. bei vier Prädiktoren und drei Überlebenszeit-Endpunkten) wurde das Signifikanzniveau ($\alpha = 5 / (4 \times 3) = 0,417$) für alle statistischen Tests auf $\alpha = 0,0042$ % gesetzt. Für alle anderen statistischen Tests war das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5$ angepasst worden.

Es wurden die IBM® SPSS Statistics® Version 26 (IBM Corp. Armonk New York, US) und die Statistische Programmierumgebung R (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; Version 3.6.2.; R Core Team 2018; verfügbar über: <http://www.R-project.org>) unter Verwendung des R-Pakets *survival* (Version 3.1.8; Therneau 2015) für die Überlebensanalysen und das R-Paket *emmeans* (Version 1.4; Lenth 2019) für die Kontrasttestung genutzt.

Die uni- und multiparametrischen Überlebenszeitmodelle sowie Landmark-Analysen wurden in Kooperation mit der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der UMG angepasst. Alle anderen Analysen wurden eigenständig erstellt.

2.10 Literaturrecherche

Die Einordnung der eigenen Daten in den Kontext der aktuellen medizinischen Literatur erfolgte nach einer Datenbankabfrage PubMed und Google Scholar mit den Stichworten *rectal cancer*, *upper rectal cancer*, *surgery and multimodality treatment in rectal cancer* und der Lektüre ausgewählter Publikationen. Die verwendete Literatur ist im Fließtext und im Literaturverzeichnis angegeben.

3 Ergebnisse

In die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr. ISRCTN35198481) waren 386 Patienten mit cUICC-II-/III-Adenokarzinomen aufgenommen worden. Infolge der zentralen Randomisation waren 194 Patienten dem Therapiearm A (TME) und 192 Patienten dem Arm B (PME) zugeteilt worden. Nach interner und externer Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 12 Teilnehmer aufgrund schwerer Protokollverletzungen aus den Analysen ausgeschlossen. Die Behandlungsergebnisse von zwei Patienten blieben nach Widerruf der Studienteilnahme unberücksichtigt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Studienteilnehmer und vorliegende, auswertbare CRF- Dokumentation

GAST-05-Studie - Therapiearme		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
Patienten (n) – nach Randomisation		194	50,3%	192	49,7%	386	100,0%
Ausschluss wegen Protokollverletzungen ^{1.)}		5	41,7%	7	58,3%	12	100,0%
nicht-auswertbar (keine Dokumentation) ^{2.)}		1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%
Patienten (auswertbare Dokumentation)							
	Basisdaten und Stagingergebnisse	188	50,5%	184	49,5%	372	100,0%
	Chirurgische Therapie ^{3.)}	188	50,5%	184	49,5%	372	100,0%
	Chirurgische Qualitätskontrolle ^{4.)}	184	97,9%	185	100,5%	369	99,2%
	Pathologiebefunde ^{5.)}	188	50,5%	184	49,5%	372	100,0%
	Behandlungsende ^{6.)}	188	50,5%	184	49,5%	372	100,0%
	Postoperative adCTx ^{7.)}	76	40,4%	93	50,5%	169	45,4%
	Nachsorge ^{8.)}	172	91,5%	171	92,9%	343	92,2%

^{1.)}: Ausschluss der Patienten aus der Datenanalyse aufgrund von schweren Protokollverletzungen, die Angaben sind auf die Gesamtpopulation (n = 386, 100,0 %) bezogen; ^{2.)}: Dokumentation nicht verwertbar, da nach Angabe der behandelnden Prüfarzte zwei Patienten aus unterschiedlichen Zentren ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerriefen; ^{3.)}: es wurden u. a. die chirurgischen Basisdaten (bezogen auf alle auswertbaren Patienten, n = 372, 100,0 %), die einzelnen OP-Prozeduren, die postoperativen Komplikationen, die notwendigen Revisionseingriffe, die 30-Tage Sterblichkeit und die Krankenhausverweildauer untersucht; ^{4.)}: die standardisierte chirurgische Qualitätskontrolle erfolgte perioperativ (%-Angabe bezogen auf n = 372 Patienten), u. a. mittels Methylenblaufärbung (*ex situ*) des Rektumresektates, unabhängig von der späteren Begutachtung durch den Pathologen; die Angabe erfolgt nach *as-treated*-Kriterien; ^{5.)}: die Befunde wurden nach den Vorgaben des Studienprotokolls, der CRFs und der aktuellen TNM/UICC-Klassifikation erhoben; ^{6.)}: mit Angabe des Datums wurde die jeweils applizierte / abgeschlossene Therapie dokumentiert; ^{7.)}: die adCTx erfolgte nach dem FOLFOX-Regime, die Daten zur Applikation, zu den unerwünschten Begleitwirkungen (NCI-CTCAE, Version 3.0) und deren Ergebnisse waren nicht Gegenstand der vorliegenden Dissertation; ^{8.)}: die Nachsorge erfolgte nach Therapieabschluss analog den Vorgaben des Studienprotokolls; angegeben ist die Anzahl der zum Auswertungszeitpunkt vorliegenden GAST-05-CRF-Dokumentationen; nicht separat aufgeführt sind die zusätzlich über weiterbehandelnde Ärzte / Hausärzte mitgeteilten Angaben zum Patientenstatus.

Insgesamt konnten Datensätze von 372 Patienten und deren Krankheitsverläufe analysiert und nachfolgend im modifizierten CONSORT- Schema (Knippschild et al. 2015) dargestellt werden (Abbildung 23).

Im Projektteil 1 werden die Fallzahlen der GAST-05-Studienpopulation (n = 384), die chirurgischen Behandlungsschwerpunkte, sowie die Zusammensetzung und Veränderungen der Vergleichskohorten zusammenfassend dargestellt.

Vertiefende Spezialanalysen, wie z. B. die Prüfung von Interaktionseffekten zwischen klinikopathologischen Prognosefaktoren, werden im Projektteil 2 anhand der Krankheitsverläufe von 98 Patienten aus dem rekrutierungsstärksten Zentrum 1, der UMG, veranschaulicht.

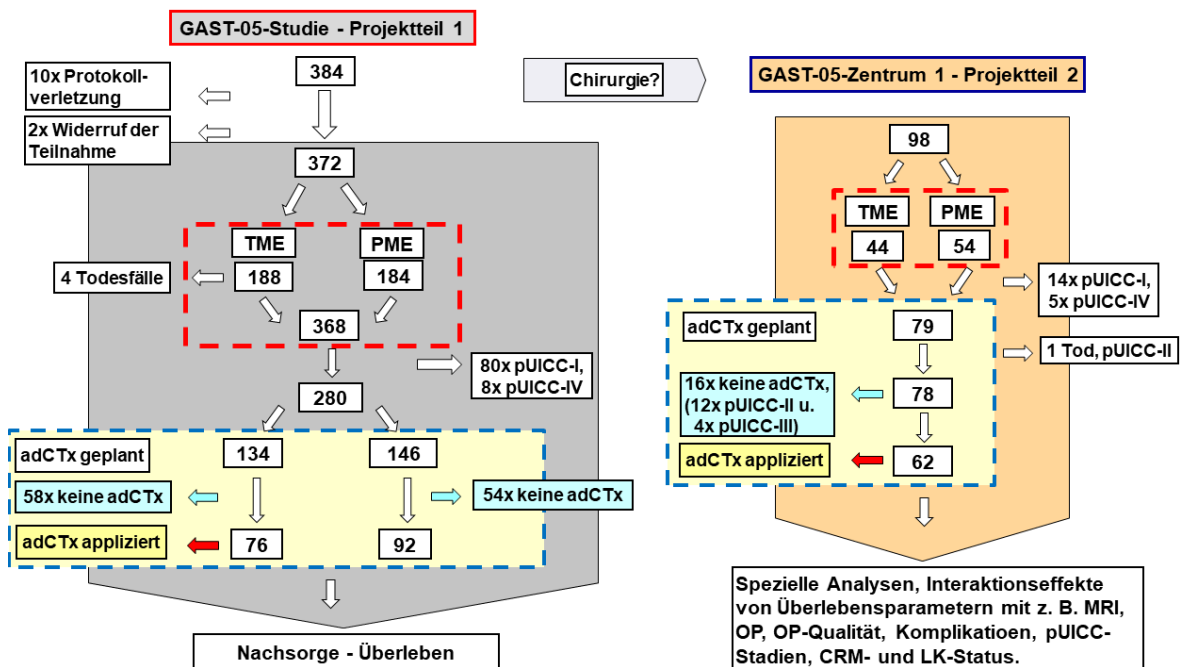


Abbildung 23: CONSORT-Schema, Fallzahlen und Projektteile (1 und 2)

Im CONSORT-Schema sind die Fallzahlen und wesentlichen Behandlungsschritte für die gesamte GAST-05-Studienpopulation (Projektteil 1, links; n = 372) sowie für das GAST-05-Zentrum 1 (Projektteil 2, rechts; n = 98) angegeben.

3.1 Projektteil 1 – Patienten- und Staging-Basisdaten

Unter den 372 auswertbaren Studienteilnehmern der GAST-05-Studie waren 131 (35,2 %) Frauen und 241 (64,8 %) Männer. Bei Diagnose der Rektumkarzinome lag das mittlere Erkrankungsalter bei $66,7 \pm 10,7$ Jahren. Das mediane Alter betrug 68 Jahre. Die am häufigsten behandelten Patienten gehörten zu den Altersgruppen der 60- bis 69-Jährigen (32 %) und der 70- bis 79-Jährigen (33,9 %) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Basisdaten aus dem Staging der GAST-05-Studienteilnehmer

GAST-05-Studie - Therapiearme		TME	%	PME	%	Σ	%
Patienten		188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Gender	weiblich	69	36,7%	62	33,7%	131	35,2%
	männlich	119	63,3%	122	66,3%	241	64,8%
Alter	Median	68		68		68	
	Mittelwert ± SD	66,6 ± 11,1		66,8 ± 10,3		66,7 ± 10,7	
	Quartile	60 – 74		60 – 73		60 – 74	
	Range	30 – 93		38 – 90		30 – 93	
Altersgruppen (Jahre)	< 60	46	24,5%	44	23,9%	90	24,2%
	60 – 69	55	29,3%	64	34,8%	119	32,0%
	70 – 79	70	37,2%	56	30,4%	126	33,9%
	≥ 80	17	9,0%	20	10,9%	37	9,9%
ECOG-Status	0	122	64,9%	120	65,2%	242	65,1%
	1	54	28,7%	56	30,4%	110	29,6%
	2	12	6,4%	7	3,8%	19	5,1%
Stratifikation	cT1 / T2 N+	24	12,8%	25	13,6%	49	13,2%
	cT3 / T4 N0	69	36,7%	78	42,4%	147	39,5%
	cT3 / T4 N+	93	49,5%	79	42,9%	172	46,2%
	cT3 / T4 Nx ^{1.)}	2	1,1%	2	1,1%	4	1,1%
Klinische Tumorstadien (cUICC)	II	69	36,7%	78	42,4%	147	39,5%
	III	117	62,3%	104	56,5%	221	59,4%
	IIIa	24	(12,8%)	25	(13,6%)	49	(13,2%)
	IIIb	93	(49,5%)	79	(42,9%)	172	(46,2%)
	k. A. ^{1.)}	2	1,1%	2	1,1%	4	1,1%
Tumorunterrand ab Anokutanlinie (in cm)	Median	13		13		13	
	Mittelwert ± SD	13,3 ± 1,3		13,3 ± 1,3		13,3 ± 1,3	
	Quartile	12 - 14		12 – 14		12 – 14	
	Min. - Max.	10 ^{2.)} - 16		11 – 16		10 [#] – 16	
Karzinomtyp (Tumorbiopsie)	Adenokarzinom	179	95,2%	170	92,4%	349	93,8%
	siegelring-	1	0,5%	1	0,5%	2	0,6%
	muzinös	4	2,1%	2	1,1%	6	1,6%
	andere	4	2,1%	11	6,0%	15	4,0%

TME: totale mesorektale Exzision; PME: partielle mesorektale Exzision; ECOG: Performance-Status nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Konsensus; ^{1.)}: in 4 Fällen war kein cUICC-Stadium dokumentiert worden; ^{2.)}: die Lage des TU-Unterrandes variierte in den Angaben (siehe in den nachfolgenden Textpassagen).

Die Verteilung der Patienten in die Studienarme A (TME) vs. B (PME), ihr ECOG-Performance-Status und die während des Stagings ermittelten klinischen UICC-Tumorstadien waren zwischen beiden Therapiegruppen gut balanciert.

Es lagen unter den 372 Patienten in 39,5 % (n = 147) cUICC-II- und in 59,4 % (n = 221) cUICC-III-Stadien vor. Der Anteil an lokal fortgeschrittenen \geq cT3-Karzinomen betrug 86,8 % (n = 323; Tabelle 16).

Bei 13,2 % der cT1/2-Karzinome war im Staging ein positiver Nodalstatus (cN+ Status), d. h. eine Metastasierung in lokoregionale LK vermutet worden. Insgesamt bestand bei 40 % der Studienteilnehmer der Verdacht auf das Vorliegen von LKM.

Der per Rektoskopie bestimmte aborale Tumorrand lag im Median bei 13 cm oberhalb der ACL. Bei einem Patienten war aufgrund eines relativ mobilen, großen Adenomanteils der Unterrand des T3-Karzinoms in wiederholten Rektoskopien zwischen 10 cm und 11,5 cm angegeben worden. Da der größte Anteil des in das mesorektale Weichgewebekompartiment einbrechenden Karzinoms in der Staging-MRT bei 14 cm ab ACL diagnostiziert worden war, verblieb der Fall in den nachfolgenden Analysen als Karzinom des oberen Rektums.

3.2 Chirurgische Behandlungsergebnisse

Das Zeitintervall zwischen der bioptischen Diagnosesicherung während des Stagings und der durchgeführten OP betrug für die 372 auswertbaren Studienteilnehmer im Median 14 Tage (Tabelle 17) Es entsprach im Therapiearm TME einer Dauer von 15 Tagen und im Therapiearm PME von 14 Tagen. Zwischen den beiden Patientengruppen bestand klinisch kein relevanter Unterschied.

In fünf Patientenfällen vergingen mehr als zwei Monate zwischen der Diagnosestellung und der Tumorresektion. In einem Fall war ein cUICC-I-Karzinom (mrT2 N0-Status) des oberen Rektums bereits im Mai 2010 diagnostiziert worden. Der Patient widersetzte sich allen Therapieanschlüssen und suchte bis Oktober 2011 nach vermeintlichen Behandlungsalternativen. Im November 2011 stellte sich der Patient erneut im vorbekannten chirurgischen Zentrum vor. Es wurde ein mittlerweile fortgeschrittenes cUICC-III Adenokarzinom des oberen Rektums diagnostiziert. Nach erneuter, umfassender Aufklärung über die Malignomsituation wurde der Patient als Teilnehmer in die GAST-05-Studie aufgenommen und gemäß des Randomisationsergebnisses mit einer PME nach onkologischen Kriterien operiert.

Tabelle 17: Basisdaten der chirurgischen Therapie

GAST-05-Studie - Therapiearme			TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
<i>(as randomized)</i>		n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Zeit zwischen Diagnose und OP (in Tagen)	Median		15		14		14	
	Mittelwert ± SD		17,7 ± 12		19,9 ± 42,3		18,8 ± 30,9	
	Quartile		9 – 24		8 – 21,2		8 – 23	
	Range		0 – 73		0 – 561		0	
OP (<i>as treated</i>)	TME		162	86,2%	23	12,5%	185	49,7%
	PME		25	13,3%	161	87,5%	186	50,0%
	andere ^{1.)}		1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%
Intraoperative Angaben (Operateur)								
Tumورlage (in Bezug zur peritonealen Umschlagfalte)	oberhalb		133	70,8%	132	71,7%	265	71,2%
	unterhalb		50	26,6%	46	25,0%	96	25,8%
	gleiche Höhe		1	0,5%	2	1,1%	3	0,8%
	k. A. ^{2.)}		4	2,1%	4	2,2%	8	2,2%
In situ Residualstatus (R-Status)								
pelvin	lokal	R0 / R1	186	98,9%	183	99,5%	369	99,2%
		R2	2	1,1%	1	0,5%	3	0,8%
distante Organe	hepar	keine	181	96,3%	178	96,7%	359	96,5%
		R0 / R1	1	0,5%	2	1,1%	3	0,8%
		R2	6	3,2%	4	2,2%	10	2,7%
	andere	keine	185	98,4%	183	99,5%	368	98,9%
		R0 / R1	1	0,5%	1	0,5%	2	0,5%
		R2	2	1,1%	0	0,0%	2	0,5%

Dargestellt sind die Therapiearme (TME vs. PME nach Randomisation); SD: Standardabweichung; OP (*as treated*): tatsächlich durchgeführte Operationen; ^{1.)}: ein Patient mit einer bis zur OP okkulten, disseminierten Peritonealkarzinose, bei dem keine onkologische Rektumresektion (weder als TME oder PME) durchgeführt worden war; ^{2.)} k. A.: fehlende Angabe bei insgesamt 8 Patienten in der CRF-Dokumentation, z. T. aufgrund einer unzureichenden Beurteilbarkeit; R-Status: Einschätzung des intraoperativen Residualstatus (R-Status) durch den Operateur.

Bei insgesamt 323 (86,8 %) Studienteilnehmern waren die per zentraler Randomisation vorgegebenen OP-Verfahren TME (162 Patienten; 86,2 %) und PME (161 Patienten; 87,5 %) erfolgt. Bei 48 Patienten (13 %) war in den Studienzentren von der vorgegebenen chirurgischen Vorgehensweise abgewichen worden. In 25 (13,3 %) Fällen hatte ein Wechsel von einer geplanten TME (Arm A) zur PME (Arm B) stattgefunden. Bei 23 (12,5 %) Patienten wurde anstelle einer PME (Arm B) tatsächlich eine TME durchgeführt (Tabelle 17).

Trotz dieser Wechsel im chirurgischen Resektionsausmaß waren beide Patientengruppen sehr gut balanciert. Bei einem Patienten der TME-Gruppe konnte keine onkologische OP durchgeführt werden aufgrund des intraoperativen Nachweises einer bis dahin unbekanntes, miliar-disseminierten Peritonealkarzinose (Tabelle 17). Statt einer TME hatte die Operation nach Angaben des verantwortlichen Chirurgen einen „palliativen“ Charakter. Eine onkologische Multiviszeralresektion mit Peritonektomie war bei diesem Patienten als nicht sinnvoll angesehen worden. In den chirurgischen CRFs der GAST-05-Studie (siehe Anhang, Abbildung A1 CRF-Chirurgie) hatte der intraoperative Befund sowie die Lagebeziehung des Tumors zum tiefsten Punkt der ventralen peritonealen Umschlagfalte dokumentiert zu werden. Dabei sollte der Operateur einschätzen, ob der aborale Karzinomrand oberhalb, auf gleicher Höhe oder unterhalb des TPPU lokalisiert war. Bei 96 (26,4 %) Studienteilnehmern wurde der aborale Tumorrund unterhalb des TPPUs beschrieben (Tabelle 17). Unabhängig vom Patientengeschlecht war die Lagebeziehung zwischen den Karzinomen und der peritonealen Umschlagfalte in beiden Therapiearmen ausgeglichen.

Nach Abgabe des Rektumresektates sollte der Operateur den *in situ* vorliegenden Residualstatus einschätzen. Dabei war zwischen dem lokalen und dem überregionalen Residualstatus, z. B. bei synchronen Lebermetastasen (LM) oder FM in anderen Organsystemen, zu unterscheiden (Tabelle 17). Ein potentieller R2-Status wurde in 0,8 % als Lokalbefund, in 2,7 % als intrahepatische und in 0,5 % als Läsion anderen Ortes (z. B. peritoneal) beschrieben. Diese intraoperativen Angaben des Chirurgen waren in den CRFs unabhängig vom späteren (histo-)pathologischen Befund, dem Goldstandard, dokumentiert worden (Abbildung A1 bis A5).

3.2.1 Durchgeführte OP, Technik und Art der Anastomosenanlage

In der GAST-05-Phase-IIb-Studie waren offene und laparoskopische Resektionsverfahren erlaubt gewesen. Die Entscheidung über eine konventionell offene, eine laparoskopisch assistierte oder rein laparoskopische Rektumresektion lag beim jeweiligen GAST-05-Studienzentrum bzw. beim Operateur unter Berücksichtigung der Komorbidität und der Wünsche des Studienteilnehmers. In 77,2 % (n = 287) der Patienten waren die Rektumresektionen transabdominell offen und in 22,8 % (n = 85) laparoskopisch (assistiert) durchgeführt worden (Tabelle 18). Ebenso

wurde die Entscheidung zur intraoperativen Konversion allein durch den Chirurgen getroffen.

Eine Erweiterung der initial geplanten OP erfolgte bei 62 (33,0 %) Patienten im Therapiearm A und bei 55 (29,9 %) Patienten im Arm B.

Zur Wiederherstellung der Darmkontinuität, d. h. zur Anlage der Anastomose, wurden zirkuläre Klammernahtgeräte eingesetzt (Abschnitt 2.5.1). Im TME Arm wurde ein Klammernahtgerät in 179 (95,2 %) Fällen genutzt (Tabelle 18) und eine Handnaht bei 3 (1,6 %) Patienten durchgeführt. Im PME Arm war die Darmanastomose bei 176 (95,6 %) Patienten maschinell und bei 2 (1,1 %) Patienten per Handnaht angelegt worden. Es waren in 64,0 % Doppelstapler mit zweifacher, zirkulärer Klammernahtreihe genutzt worden. Eine Handnaht mit einem fortlaufend gestochenen, monofilen Faden wurde bei nur 5 Patienten (1,3 %) durchgeführt. Bei 12 (3,2 %) Patienten erfolgte auf Grund einer Hartmannsituation keine Darmanastomose. Interessanterweise waren jeweils 6 Patienten in beiden Therapiearmen betroffen.

Die Art der Anastomose umfasste in 78,1 % (n = 278) der Fälle eine End-zu-End-Anastomose. Bei 27 (7,6 %) Patienten war dabei vorab eine Coloplastie angelegt worden. Bei 40 (11,2 %) Studienteilnehmern waren Seit-zu-End Anastomosen erfolgt und bei 11 (3,1 %) Patienten zusätzlich ein J-Pouch angelegt worden. Nahe liegender Weise fanden diese J-Pouchanlagen ausschließlich bei 6,1% der Patienten im Therapiearm A (TME) statt (Tabelle 18). Ebenso wurden Darmrekonstruktionen mit einer Coloplastie bei Patienten im TME-Arm 8x-häufiger durchgeführt, und zwar in 24 (13,1 %) Fällen vs. 3 (1,7 %) Fällen im PME-Arm (Tabelle 18).

Es wurden deutlich mehr temporäre Ileostomata (51,6 %) als Kolostomata (2,7 %) angelegt. Bei Patienten mit einem temporären Kolostoma, d. h. einer Hartmann-Situation, war aufgrund der intraoperativen Situation auf eine primäre Descendorectostomie verzichtet worden (für weitere Details siehe Tabelle A2). Es waren jeweils 5 Patienten der Therapiegruppe A (TME) und der Gruppe B (PME) betroffen gewesen. Nicht in allen Fällen konnte später die Darmpassage wiederhergestellt werden (Tabelle A2).

Tabelle 18: Operationen, Kontinuitätserstellung und Anastomosentechniken

GAST-05-Studie – Therapiearme		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ		
Operationen		n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
OP-Verfahren		laparoskopisch	41	21,8%	44	23,9%	85	22,8%
		offen	147	78,2%	140	76,1%	287	77,2%
OP-Typ	ARR	laparoskopisch	3	1,6%	27	14,7%	30	8,1%
		offen	34	18,1%	85	46,2%	119	31,9%
	TARR	laparoskopisch	38	20,2%	17	9,2%	55	14,8%
		offen	113	60,1%	55	29,9%	168	45,2%
	andere ^{1.)}	offen	5	2,7%	5	2,7%	10	2,7%
OP-Erweiterung		nein	126	67,0%	129	70,1%	255	68,5%
		ja	62	33,0%	55	29,9%	117	31,5%
AP-Anlage		n	186	100,0%	186	100,0%	372	100,0%
i.R. der Rektumkarzinom-OP (as treated)		ja	155	83,8%	47	25,3%	202	54,3%
		nein	30	16,2%	139	74,7%	169	45,4%
		palliativ	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%
Anastomosentechnik		n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
	Stapler	K-Einzelnaht	57	30,3%	60	32,6%	117	31,5%
		K-Doppelnah	122	64,9%	116	63,0%	238	64,0%
	Handnaht	fortlaufend	3	1,6%	2	1,1%	5	1,3%
		peranal einzeln	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
		keine Anastomose ^{2.)}	6	3,2%	6	3,3%	12	3,2%
Anastomosenart		n	183	100,0%	173	100,0%	356	100,0%
		End-zu-End-	120	65,6%	158	91,3%	278	78,1%
		Coloplastie	24	13,1%	3	1,7%	27	7,6%
		Seit-zu-End-	28	15,3%	12	6,9%	40	11,2%
		J-Pouch	11	6,1%	0	0,0%	11	3,1%
		keine ^{2.)}	6	3,2%	6	3,3%	12	3,2%
Art der AP-Anlage (as intended)		n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
		Ileum ^{3.)}	137	72,9%	55	29,9%	192	51,6%
		Kolon	5	2,7%	5	2,7%	10	2,7%
		Kolon ^{3.)}	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%
		kein AP	45	23,9%	124	67,4%	169	45,4%

^{1.)} andere OP-Typen: onkologische Resektion mit Schaffung einer Hartmann-Situation; ^{2.)} keine primäre Anastomose erfolgt; ^{3.)} doppelläufig angelegtes Ileo- / Kolostoma

Wie es zu erwarten war, wurden die meisten protektiven Ileostomata bei den Studienteilnehmern im Therapiearm A (TME) angelegt, nämlich bei 137 (72,9 %) Patienten vs. 55 Patienten (29,9 %) aus dem Arm B (PME). Keine Indikation für ein protektives Stoma wurde von dem verantwortlichen Chirurgen in 169 (45,4 %) Fällen gesehen.

3.2.2 Perioperative Einschätzung der Resektatqualität

Die Resektatqualität war unabhängig vom Operateur perioperativ durch ein separates Chirurgenteam beurteilt worden (Abschnitt 2.4.3, Tabellen 9 und 19).

Tabelle 19: Perioperative Resektatqualität

GAST-05-Studie - Therapiearme		Resektatqualität (MERCURY-Kriterien, as treated)						
		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ		
Patienten mit	n	160	100,0%	24	100,0%	184	100,0%	
TME	Qualität	sehr gut	147	91,9%	22	91,6%	169	91,8%
		moderat	12	7,5%	1	4,2%	13	7,1%
		schlecht	1	0,6%	1	4,2%	2	1,1%
Patienten mit	n	25	100,0%	160	100,0%	185	100,0%	
PME	Qualität	sehr gut	21	84,0%	147	91,9%	168	90,8%
		moderat	4	16,0%	12	7,5%	16	8,6%
		schlecht	0	0,0%	1	0,6%	1	0,5%
	Coning	nein	25	100,0%	159	99,3%	184	99,4%
		ja	0	0,0%	1	0,6%	1	0,5%
	distaler Abstand zur ACL	< 5 cm	6	24,0%	37	23,1%	43	23,2%
		≥ 5 cm	19	76,0%	120	75,0%	139	75,1%
		keine Angabe	0	0,0%	3	1,9%	3	1,6%
	distaler Abstand zur ACL (in cm)	Median	5		5		5	
		MW ± SD	5,8 ± 2,2		5,4 ± 1,7		5,5 ± 1,7	
Quartile		5 - 7		5 - 6		5 - 6		
Range		2 - 10		1 - 10		1 - 10		

In 169 (91,8 %) Fällen waren die TME und in 168 Fällen (90,8 %) die PME als qualitativ sehr gut eingestuft worden. Ein *Coning* nach PME war nur bei einem (0,6 %) Patienten aufgefallen. Der eingeforderte Sicherheitsabstand von ≥ 5 cm nach einer PME war bei 139 (75,1 %) der 185 Patienten eingehalten worden. Bei 43 (23,2 %) Patienten hatte der Sicherheitsabstand < 5 cm betragen. Der mediane Sicherheitsabstand lag bei 5 cm (Min. – Max.: 1 cm bis 10 cm, Tabelle 19).

3.3 Postoperative (histo-)pathologische Befundung

Postoperativ wurde durch den Pathologen bei zwei (0,5 %) Rektumresektaten eine G1-Differenzierung, bei 81,7 % (n = 304) eine G2- und bei 17,8 % (n = 66) eine G3-Differenzierung beschrieben (Tabelle 20). In 87,7 % (n = 321) der Fälle ergab die Präparatebeurteilung eine gute bis optimale Qualität. Ein R0-Status wurde bei 358 (96,8 %) Patienten bestätigt. Eine CRM-Positivität mit einem karzinomzellfreien Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm bzw. ≤ 2 mm lag in 9,9% bzw. 12,6 % aller Fälle vor.

Tabelle 20: Postoperative (histo-)pathologische Resektatbeurteilung

Postoperative Befunde		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
Σ	n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Grading	G1	0	0,0%	2	1,1%	2	0,5%
	G2	153	81,4%	151	82,1%	304	81,7%
	G3	35	18,6%	31	16,8%	66	17,8%
Qualität der TME/PME (MERCURY)	gut / optimal	168	89,4%	153	83,2%	321	86,3%
	moderat	17	9,0%	25	13,6%	42	11,3%
	schlecht	2	1,0%	1	0,5%	3	0,8%
	k. A. ^{1.)}	1	0,5%	5	2,7%	6	1,6%
R-Status	R0	182	96,9%	178	96,9%	360	96,8%
	R1	4	2,1%	3	1,6%	7	1,9%
	R2a ^{2.)}	0	0,0%	2	1,0%	2	0,5%
	R2b ^{2.)}	1	0,5%	1	0,5%	2	0,5%
	k. A. ^{1.)}	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%
CRM	≤ 1 mm	18	9,6%	19	10,3%	37	9,9%
	> 1 bis ≤ 2 mm	28	14,9%	20	10,9%	48	12,9%
	> 2 mm	141	75,0%	145	78,8%	287	77,2%
	k. A. ^{1.)}	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%

Beurteilung des postoperativen Gradings, der Resektatqualität, des Residualstatus (R-Status) und des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM); ^{1.)} k. A.: keine Angabe, bei einem Patienten war keine onkologische Resektion erfolgt; ^{2.)} R2: siehe Tabelle 13 (Material- / Methodenabschnitt 2.7)

Es wurden bei 68 GAST-05-Studienteilnehmern die Stadien pUICC-I bis -III in 21,7 % (n = 80), in 40,2 % (n = 148) und in 36,9 % (n = 132) diagnostiziert. Ein Stadium pUICC-IV lag bei 2,2 % (n = 8) der Patienten vor (Tabelle 21).

Tabelle 21: Postoperativer pTNM-/pUICC-Status

pTNM-Status		Arm A (TME)		Arm B (PME)		Σ	
Σ	n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
T-Status	pTis	0	0,0%	1	0,5%	1	0,3%
	pT1	9	4,8%	8	4,4%	17	4,6%
	pT2	50	26,6%	31	16,8%	81	21,8%
	pT3	113	60,1%	123	66,9%	236	63,4%
	pT4	15	8,0%	20	10,9%	35	9,4%
	k. A. ^{1.)}	1	0,5%	1	0,5%	2	0,5%
N-Status	pN0	108	57,4%	120	65,2%	228	61,3%
	pN1	40	21,3%	36	19,6%	76	20,4%
	pN2	39	20,7%	27	14,7%	66	17,8%
	k. A. ^{1.)}	1	0,5%	1	0,5%	2	0,5%
M-Status	pM0	179	95,2%	176	95,7%	355	95,4%
	pM1	4	2,1%	3	1,6%	7	1,9%
	k. A. ^{1.)}	5	2,7%	5	2,7%	10	2,7%
pUICC-Status		Arm A (TME)		Arm B (PME)		Σ	
Σ	n	187	100,0%	181	100,0%	368	100,0%
UICC-Status ^{2.)}	pUICC-I	48	25,7%	32	17,7%	80	21,7%
	pUICC-II	62	33,2%	86	47,5%	148	40,2%
	-IIa	(6)	(32,6%)	(7)	(43,1%)	(139)	(37,8%)
	-IIb	(1)	(0,5%)	(8)	(4,4%)	(9)	(2,4%)
	-IIc	(0)	(0,0%)	(0)	(0,0%)	(0)	(0,0%)
	pUICC-III	72	38,5%	60	33,2%	132	36,9%
	-IIIa	(8)	(4,3%)	(7)	(3,9%)	(15)	(4,1%)
	-IIIb	(36)	(19,3%)	(32)	(17,7%)	(68)	(18,5%)
	-IIIc	(28)	(15,0%)	(21)	(11,6%)	(49)	(13,3%)
	pUICC-IV	5	2,7%	3	1,7%	8	2,2%
k. A. ^{3.)}		1	(0,5%)	3	(1,6%)	4	(1,1%)

Angegeben sind der Tumor-, Nodal- und Metastasen-Status (n = 372) sowie die daraus resultierenden pUICC-Stadien (n = 368); k. A.: keine Angabe; ^{1.)}: u. a. Patient E ohne onkologische Rektumresektion und Patient F mit der Angabe einer PME durch den Operateur und der Aussage des Pathologen „weder PME noch TME“ in der CRF-Dokumentation; ^{2.)}: keine Subklassifikation der UICC-IV-Stadien angegeben; ^{3.)}: bei vier Patienten sind keine abschließenden pUICC-Stadien in den CRFs dokumentiert worden; die %-Werte beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation (n = 372).

3.3.1 Postoperative Komplikationen

Postoperativ waren bei 364 onkologisch operierten GAST-05-Patienten in 178 (48,9 %) Fällen keine Komplikationen aufgetreten; in 186 Fällen (51,1 %) waren Komplikationen ohne nähere Angabe der Schweregrade dokumentiert worden.

Diese pauschal angegebenen Komplikationen waren im Therapiearm TME mit 58,1 % (n = 108) signifikant häufiger aufgetreten gegenüber den 43,8 % (n = 78) bei Patienten im Therapiearm PME ($p = 0,0087$, *Fisher`s exact test*; Tabelle 22).

Tabelle 22: Auftreten postoperativer Komplikationen

GAST-05 - Therapiearme		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
Σ	n	186	100,0%	178	100,0%	364	100,0%
Komplikationen (allgemein)	keine	78	41,9%	100	56,2%	178	48,9%
	ja	108	58,1%	78	43,8%	186	51,1%

Die häufigsten Komplikationen stellten Anastomoseninsuffizienzen (AI) in 13,7 % (n = 51), abdominelle Wundheilungsstörungen (WHS) in 12,9 % (n = 48) und das Krankheitsbild „Ileus“ in 9,4 % (n = 35) dar (Tabelle 23). In beiden Therapiearmen war die Verteilung der Komplikationen relativ ausgeglichen.

Im Therapiearm A (TME) waren in 14,4 % (n = 27) AIs aufgetreten, davon in 19 (10,1 %) Fällen mit einem NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 . Schwere sakrale und abdominelle WHS sowie Ileuszustände mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 lagen in 37,9 % (11 von 29 Fällen) und 44,4 % (in 8 von 18 Fällen, Tabelle 23) vor. Im Therapiearm B (PME) wurde eine AI in 13,0 % (n = 24) diagnostiziert; davon ebenfalls in 19 Fällen (10,3 %) mit einem NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 . Die abdominellen / sakralen WHS sowie Ileuszustände gleichen Schweregrades betrug 18,5 % (in 5 von 27 Fällen) und 29,4 % (in 5 von 17 Fällen).

Somit traten nach TME häufiger Komplikationen klinisch relevanter Schweregrade (NCI-CTCAE $>II$) auf. Weiterhin war für den Therapiearm A (TME) eine höhere Gesamtzahl postoperativer Komplikationen in den CRF-Freitextfeldern dokumentiert worden (Tabelle 24).

Tabelle 23: Postoperative Komplikationen I

		Postoperative Komplikationen nach NCI-CTCAE, Version 3.0 (vorgegebene Kategorie)													
GAST-05-Studie			CTC-Grade					CTC-Grade					CTC-Grade		
Therapie	Arm A (TME)		≤ II	III	IV	Arm B (PME)		≤ II	III	IV	Patienten (Σ)		≤ II	III	IV
n	188	100,0%				184	100,0%				372	100,0%			
Nachblutung	8	4,3%	-	8	-	5	2,7%	-	5	-	13	3,5%	-	13	-
WHS ¹⁾ , abdominell	25	13,3%	18	6	1	23	12,5%	19	3	1	48	12,9%	37	9	2
WHS ¹⁾ , sakral	4	2,1%	-	1	3	2	1,1%	1	1	-	6	1,3%	1	2	3
Ileus	18	9,6%	10	7	1	17	9,2%	12	4	1	35	9,4%	22	11	2
Fistel Harnblase	0	0,0%	0	0	0	1	0,5%	1	0	0	1	0,3%	1	0	0
Fistel Dünndarm	2	1,1%	2	0	0	1	0,5%	0	1	0	3	0,8%	2	1	0
Fistel rektovaginal	2	1,1%	1	1	0	1	0,5%	1	0	0	3	0,8%	2	1	0
Anastomosen-Insuffizienz	27	14,4%	8	16	3	24	13,0%	5	15	4	51	13,7%	13	31	7

Mehrfachnennungen pro Patient sind möglich; ¹⁾ WHS: Wundheilungsstörung; nicht angegeben sind Verläufe mit Grad 0 (kein Ereignis) und Grad 5 (Tod).

Tabelle 24: Postoperative Komplikationen II

GAST-05-Studie	Postoperative Komplikationen nach NCI-CTCAE, Version 3.0 (nicht im CRF vorgegebene Kategorien)																			
n pro Therapie-Gruppe	77 (Arm A, TME; n = 188)										49 (Arm B, PME; n = 184)									
NCI-CTC-Grade	I		II		III		IV		V		I		II		III		IV		V	
Σ an Events / CTC-Grad	15	8,0%	45	23,9%	10	5,3%	2	1,1%	5	2,7%	2	1,1%	5	2,7%	28	12,2%	12	6,5%	2	1,1%
Atelektase	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Blutung (sonstige)	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dekubitus	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Fieber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
Fistel, GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Fistel, GU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Gerinnungsstörung	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämoglobin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-

(Fortsetzung Tabelle 24)

Hämorrhagie, GU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-
Harnverhalt	4	2,1%	12	6,4%	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	4	2,2%	1	0,5%	-	-
Hypertension	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Hypokaliämie	1	0,5%	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Ileus	6	3,2%	2	1,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inkontinenz, Urin	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Infektion bei ANC	1	0,5%	18	9,6%	4	2,1%	-	-	1	0,5%	-	-	1	0,5%	6	3,5%	1	0,5%	1	0,5%
Heiserkeit ^{1.)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Metabolisches Labor	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Muskelschwäche	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nierenversagen	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	2	1,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%
Obstruktion GI	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-
Obstruktion, GU	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödeme (Stamm, Genitale)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Ösophagitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Pankreatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Phlebitis	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pleuraerguss	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Pneumonie	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumothorax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Pulmonal - andere	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Rigor / Kälteempfindlichkeit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmerzen	-	-	-	-	2	1,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Sehminderung	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serome	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-
Striktur, GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-
Syndrome (andere)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose/Embolie	-	-	1	0,5%	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,6%	-	-	-	-
Verwirrtheit	-	-	3	1,6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1,6%	1	0,5%	-	-
WHS, nicht infektiös	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,1%	-	-
Zystitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-
andere	-	-	1	0,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5%	-	-	-	-

Im Freitextfeld der GAST-05-Studien-CRFs vermerkte Komplikations- und Folgeereignisse; insgesamt waren 126 zusätzliche Komplikationen bei 93 Patienten angegeben worden; WHS: Wundheilungsstörungen; farblich markiert: Komplikationen, die potentiell mit der OP assoziiert sein konnten; ^{1.)}: Heiserkeit aufgrund einer Läsion des *N. laryngeus recurrens*. Die Angaben über die Komplikationen sind alphabetisch erfolgt und als maximaler NCI-CTCAE Grad für je einen Patienten aufgelistet. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl aller Patienten pro Therapiegruppe (*as randomized*); -: 0-Wert, kein Ereignis.

Es waren 126 zusätzliche postoperative Komplikationen bei 93 Patienten (im Freitextfeld der CRFs) dokumentiert worden. Die Komplikationen betrafen in 30,9 % (n = 58) Patienten im Arm A (TME) und 19,0 % (n = 35) Patienten im Arm B (PME). Die häufigsten Komplikationen waren der Harnverhalt CTCAE ≤ 3 in 8,5 % (n = 17, TME) und Grad ≤ 4 in 3 % (n = 6, PME) sowie Infektionen (bei unbekannter absoluter Zahl der neutrophilen Granulozyten, ANC) in 12,7 % (n = 24, TME) und 5 % (n = 9, PME). Ein im Freitext genannter Ileus (CTCAE-Grad ≤ 2) war in 8 Fällen ausschließlich im Therapiearm A (TME) aufgetreten (Tabelle 24).

In der Tabelle 25 wird die Anzahl peri- und postoperativ aufgetretener kardiopulmonaler Komplikationen aufgeführt, bei denen therapeutische Maßnahmen notwendig waren. Bei 3,2 % (n = 6) der Patienten im TME-Arm und 2,7 % (n = 5) der Patienten im PME-Arm waren die kardiopulmonalen Komplikationen durch eine minimale therapeutische Intervention beherrschbar gewesen. Intensivmedizinisch mussten 13 (6,9 %) Patienten aus dem TME-Arm und 11 (6,0 %) Patienten aus dem PME-Arm behandelt werden. Bei drei Patienten (Arm B) war sogar eine chirurgische Intervention aufgrund der schweren kardiopulmonalen Komplikationen notwendig.

Tabelle 25: 60-Tage Sterblichkeit und kardiopulmonale Komplikationen

GAST-05-Studie - Therapiearme		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
Patienten	n	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
60-Tage Sterblichkeit nach OP	keine	184	97,9%	184	100,0%	368	98,9%
	ja	4	2,1%	0	0,0%	4	1,1%
Maßnahmen:							
► bei kardiopulmonalen Komplikationen	minimal	6	3,2%	5	2,7%	11	3,0%
	Intensivstation	13	6,9%	11	6,0%	24	6,5%
	Operation	0	0,0%	3	1,6%	3	0,8%
► bei anderen Komplikationen	minimal	10	5,3%	6	3,3%	16	4,3%
	Intensivstation	3	1,6%	6	3,3%	9	2,4%
	Operation	1	0,5%	2	1,1%	3	0,8%
Fisher's exact test		p = 0,12					

Innerhalb der ersten 60 Tage *post operationem* verstarben vier (1,1 %) Patienten (detaillierte Auflistung in Tabelle A1), die alle zum Therapiearm A (TME) gehört hatten (p = 0,12; Fisher's exact test).

Ein Patient (TP 1, TME + Ileostoma) starb 56 Tage nach OP infolge einer AI-bedingten, schweren Sepsis mit akutem Nierenversagen, tachykarden Herzrhythmusstörungen und einer disseminierten Verbrauchskoagulopathie. Der zweite Patient (TP 2) hatte aufgrund seiner Vorerkrankungen (COPD, kardial) durch den intraoperativen Entscheid des Chirurgen eine PME (+ Ileostoma) anstatt der per Random vorgesehenen TME erhalten. Dieser Patient starb 26 Tage später infolge eines ARDS. Der dritte Patient (TP 3, TME ohne Ileostoma) verstarb sieben Tage *post operationem* infolge einer Sepsis bei okkulter AI. Der Patient und seine Angehörigen hatten eine Revisionsoperation (explorative Laparotomie) abgelehnt. Der vierte GAST-05-Studienteilnehmer (TP 4, TME + Ileostoma) erlitt eine Aspirationspneumonie mit einem nachfolgenden ARDS und Multiorganversagen. Sein Tod trat am 32. Tag nach der Rektumresektion ein.

3.3.2 Stationärer Aufenthalt (in Tagen)

Der stationäre Aufenthalt der GAST-05-Studienteilnehmer betrug im Median 13 Tage (Tabelle 26). Die stationäre Behandlung der Patienten im Therapiearm A (TME) war mit 14 Tagen (im Median) vs. 12 Tagen (Median) im Arm B (PME) signifikant länger ($p = 0,0087$; Wilcoxon Rangsummentest, asymptotisch).

Tabelle 26: Stationäre Behandlungsdauer

GAST-05-Studie - Therapiearme		TME (Arm A)	PME (Arm B)	Σ
Patienten	n	184	178	362
Tage	Mittelwert \pm SD	17 \pm 10,1	14,8 \pm 9	15,9 \pm 9,67
	Median	14	12	13
	Quartile	11 - 20	10 - 17	10 - 18
	Range	2 - 60	6 - 69	2 - 69
Wilcoxon Rangsummentest (asympt.)		$p = 0,0087$		

3.4 Adjuvante Chemotherapie

Wie im CONSORT-Schema angegeben (Abbildung 23) bestand für 280 (76,1 %) der 368 Patienten formal die Indikation zur adCTx. Es waren bei 134 (35,6 %) Patienten im Therapiearm A (TME) und bei 146 (38,3 %) Patienten im Arm B (PME) Rektumkarzinome der Stadien pUICC-II und -III nachgewiesen worden. Patienten

mit einem Status pUICC-IV sollten nach kompletter Entfernung (R0-Status) der FM eine CTx, d. h. vorzugsweise eine OX-haltige Polychemotherapie, erhalten.

Bei 80 Patienten (21,7 %) mit einem Karzinom im Stadium I bestand keine Indikation zur postoperativen adCTx (Tabelle 27). Für diese Patienten stellte die OP den Therapieabschluss dar. Die Patienten wurden nach den Vorgaben des GAST-05-Studiensprotokolls nachbeobachtet (Tabelle 14).

Tabelle 27: Postoperativer Verlauf und Behandlung

GAST-05-Studie - Therapiearme		A (TME)		B (PME)		Σ	
Patienten (n)		188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Postoperative Todesfälle		4	2,1%	0	0,0%	4	1,1%
adCTx nicht indiziert		53	28,2%	35	19%	88	23,6%
	pUICC-I-Status	48	25,5%	32	17,4%	80	21,5%
	pUICC-IV-Status ^{1.)}	5	2,7%	3	1,6%	8	2,1%
adCTx indiziert		131	69,7%	149	81,0%	280	75,3%
adCTx	keine	55	42,0%	56	37,6%	^{2.)} 111	39,6%
	gestartet	76	58,0%	93	62,4%	169	60,4%

Fallzahlen zur adjuvanten Therapie; ^{1.)}: Patienten im Stadium pUICC-IV erhielten ebenfalls eine CTx, sie blieben (sofern nicht anders angegeben) in den weiteren Analysen unberücksichtigt; ^{2.)}: es wurden jene vier Patienten, die postoperativ verstorben waren, unter dieser Angabe nicht aufgeführt.

Insgesamt 12 Patienten (4x postoperativer Tod, 8x Stadium IV) blieben in den Analysen zur adCTx unberücksichtigt. Die adCTx (FOLFOX-Regime) wurde bei 76 (56,7 %, Arm A) und bei 93 (62,3 %, Arm B) Patienten eingeleitet. In 111 Fällen (39,6 %) konnte die adCTx nicht gestartet werden aufgrund einer Ablehnung (n = 39; 13,9 %), infolge postoperativer Komplikationen (n = 29, 10,4 %) oder einer groben Protokollverletzung / Malignomprogression mit Änderung des Therapieregimes (n = 14, 5,0 %). In 4 (1,4 %) Fällen lag ein Kontaktabbruch zum Studienteilnehmer vor. Bei 24 (8,6 %) Patienten hatten bereits aufgetretene Auswirkungen der bisherigen Therapie zu einer Ablehnung der geplanten adCTx geführt.

3.4.1 Spättoxizität nach multimodaler Therapie

Die Angaben zur Akuttoxizität beziehen sich auf die gesamte Therapie, d. h. auf die Rektumresektion, die postoperative Rekonvaleszenzphase und auf die adCTx. Die Angaben zur Spättoxizität beziehen sich auf die gesamte Nachbeobachtung. Insgesamt konnten diese Angaben für 331 Patienten ausgewertet werden.

Das Auftreten einer rezidivierenden oder persistierenden Diarrhoe wurde von 138 Patienten (41,7 %) angegeben. Davon waren zwanzig Patienten von einer Diarrhoe CTCAE-Grad 3 (≥ 7 Stuhlgänge/Tag) betroffen gewesen und hatten einer parenteralen Flüssigkeitssubstitution ≥ 24 h und zumeist einer stationären Aufnahme bedurft. Eine Diarrhoe unterschiedlichster Schweregrade war bei 75 Patienten (45,1 %) im Arm A (TME) und bei 63 Patienten (38,2 %) im Arm B (PME) aufgetreten.

In der Nachsorge wurde bei 24,2 % (n = 80) der Patienten eine Stuhlinkontinenz festgestellt. Diese erreichte im Studienarm A (TME) bei 4 Patienten den Schweregrad CTCAE-Grad 3 mit Beeinträchtigung der täglichen Aktivität. Ein weiterer Fall mit einer Stuhlinkontinenz CTCAE-Grad 4 machte eine permanente Darmableitung, d. h. die Anlage eines dauerhaften Kolostomas, notwendig. Eine Ileussyptomatik trat bei 20 Patienten auf; davon hatten 9 Patienten CTCAE-Grad 3 Beschwerden, die eine chirurgische Intervention erforderten. Bei 4 Patienten war aufgrund einer lebensbedrohlichen Akutsituation (CTCAE-Grad 4) eine Notfall-Laparotomie indiziert gewesen.

Bei 182 Patienten wurden in den CRF-Freitextfeldern zusätzliche Angaben zur Spättoxizität gemacht (Tabelle 28). Dreißig Patienten hatten erektile Dysfunktionen mit CTCAE-Grad 1 bis Grad 3. Diese waren bei 19 (11,4 %) Patienten im Arm A (TME) und bei 11 (6,6 %) Patienten im Arm B (PME) aufgetreten.

Die OX-assoziierte Neurotoxizität stellte mit 30,5 % (n = 101) im gesamten Patientenkollektiv die häufigste Spätauswirkung der adCTx dar.

Tabelle 28: Dokumentierte Spättoxizitäten in der GAST-05-Studie

Spättoxizität	Arm A (TME)										Arm B (PME)										Σ									
	Σ _A		CTCAE - Grade								Σ _B		CTCAE - Grade								Σ _{A+B}		CTCAE - Grade							
	n	%	I	%	II	%	III	%	IV	%	n	%	I	%	II	%	III	%	IV	%	n	%	I	%	II	%	III	%	IV	%
Patienten	166	100%									165	100%									331	100%								
Vorgegebene Kategorien																														
AS ^{1.)}	17	10,2%	9	5,4%	6	3,6%	2	1,2%	0	0,0%	10	6,0%	3	1,8%	3	1,8%	4	2,4%	0	0,0%	27	8,2%	12	3,6%	9	2,7%	6	1,8%	0	0,0%
Ileus	10	6,0%	1	0,6%	3	1,8%	3	1,8%	3	1,8%	10	6,0%	0	0,0%	3	1,8%	6	3,6%	1	0,6%	20	6,0%	1	0,3%	6	1,8%	9	2,7%	4	1,2%
Haut ^{2.)}	17	10,2%	11	6,6%	5	3,0%	0	0,0%	1	0,6%	12	7,3%	7	4,2%	5	3,0%	0	0,0%	0	0,0%	29	8,8%	18	5,4%	10	3,0%	0	0,0%	1	0,3%
Stuhlinkontinenz	53	31,9%	31	18,6%	17	10,3%	4	2,4%	1	0,6%	27	16,4%	21	12,7%	6	3,6%	0	0,0%	0	0,0%	80	24,2%	52	15,7%	23	6,9%	4	1,2%	1	0,3%
Neurotoxizität ^{2.)}	42	25,3%	31	18,6%	6	3,6%	5	3,0%	0	0,0%	59	35,8%	37	22,4%	17	10,3%	5	3,0%	0	0,0%	101	30,5%	68	20,5%	23	6,9%	10	3,0%	0	0,0%
Diarrhoe	75	45,1%	39	23,5%	24	14,4%	12	7,2%	0	0,0%	63	38,2%	44	26,6%	11	6,6%	8	4,8%	0	0,0%	138	41,7%	83	25,0%	35	10,5%	20	6,0%	0	0,0%
Cystitis	9	5,4%	7	4,2%	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	7	4,2%	5	3,0%	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	16	4,8%	12	3,6%	4	1,2%	0	0,0%	0	0,0%
Zusätzliche Angaben zur Spättoxizität (Freitextfeld mit nicht vorgegebenen Kategorien ^{3.)}																														
Σ zusätzliche ^{3.)}	90	54,2%	30	18,1%	32	19,2%	11	6,6%	3	1,8%	92	55,8%	42	25,4%	30	18,1%	8	4,8%	1	0,6%	182	55,0%	72	21,7%	62	18,7%	19	5,7%	4	12,1%
erek. Dysfunktion	19	11,4%	7	4,2%	8	4,8%	3	1,8%	0	0,0%	11	6,6%	6	3,6%	4	2,4%	0	0,0%	0	0,0%	30	9,1%	13	3,9%	14	4,2%	7	2,1%	0	0,0%
kardial	3	1,8%	0	0,0%	2	1,2%	0	0,0%	1	0,6%	4	2,4%	1	0,6%	1	0,6%	2	1,2%	0	0,0%	7	2,1%	1	0,3%	3	0,9%	2	0,6%	1	0,3%
gastrointestinal	7	4,2%	1	0,6%	4	2,4%	0	0,0%	0	0,0%	7	4,2%	3	1,8%	3	1,8%	1	0,6%	0	0,0%	14	4,2%	4	1,2%	7	2,1%	1	0,3%	0	0,0%

Patienten mit Spättoxizitäten; (I.): Kategorisierung der Nebenwirkungen nach den Vorgaben in den CRFs und nach dem CTCAE-System; Mehrfachnennungen pro Patient waren möglich; AS ^{1.)}: Anastomosostenose; ^{2.)}: Haut- und/oder Neurotoxizitäten waren auf die FOLFOX-CTx zurückzuführen, sodass hier die relative Häufigkeit allein an den Fällen mit applizierter adCTx berechnet worden sind; ^{3.)}: zusätzliche, im CRF-Freitextfeld eingetragene Spättoxizitäten (II.), die entweder bei > 5 Patienten aufgetreten waren oder bei denen ein CTCAE-Grad ≥ 3 vorgelegen hatte.

3.5 Rezidive und Überleben

Für das GAST-05-Studienkollektiv betrug die Nachbeobachtungszeit 5 Jahre (Median; letzter Nachbeobachtungszeitpunkt: 31.12.2018); bei 38,2 % (n = 131) der Studienteilnehmer ging sie darüber hinaus (Tabelle 29). Zwischen den beiden Therapiearmen bestanden keine relevanten Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten.

Es waren bei 343 Patienten insgesamt 96 (28,0 %) Rezidive, zum Teil mehrere Lokalisationen betreffend, diagnostiziert worden. Davon waren 53,1 % im Studienarm A (TME) und 46,9 % im Studienarm B (PME) entdeckt worden. Jeweils 8 lokoregionäre (Arm A: 15,5 %; Arm B: 17,8 %) und 16 intrahepatische Rezidive (Arm A: 31,4 %; Arm B: 35,5 %) waren aufgetreten. Pulmonale Metastasen waren bei 13 (25,5 %) Patienten im TME-Arm und bei 11 (24,5 %) Patienten im PME-Arm festgestellt worden. Fernmetastasen anderenorts lagen in 27,4 % und 22,2 % der Patienten der Therapiearme A und B vor.

Tabelle 29: Lokalrezidive und Fernmetastasen in der Nachbeobachtung

		A (TME)		B (PME)		Σ	
Σ Patienten	n	172	100,0%	171	100,0%	343	100,0%
Dauer der Langzeitbeobachtung <i>post operationem</i> (in Monaten)	MW ± SD	53 ± 22,4		54,1 ± 23,3		53,6 ± 22,8	
	Median	59		60		59	
	Quartile	36,8 - 64,2		37 - 65		37 - 65	
	Min. - Max.	1 - 107		0 - 109		0 - 109	
Σ Rezidive	Ereignisse (n)	51	100,0%	45	100,0%	96	100,0%
Lokalisation des Rezidivs	lokoregionär	8	15,7%	8	17,8%	16	16,7%
	Leber	16	31,4%	16	35,5%	32	33,3%
	Lunge	13	25,5%	11	24,5%	24	25,0%
	sonstige	14	27,4%	10	22,2%	24	25,0%

3.5.1 Progressionsfreies Überleben

In vier Fällen der 368 ausgewerteten Patienten konnte aufgrund eines unklaren cNx-Status kein cUICC-Status angegeben werden. Demzufolge wurden diese Fälle nicht in alle Analysen einbezogen. Beim Vergleich der prognostisch günstigen pUICC-Stadien I mit den ungünstigeren Stadien ≥ II hatte die *Accuracy* des Stagings 79,3 % betragen (Scheuring 2022).

Während der Nachbeobachtung der GAST-05-Studienteilnehmer waren 104 Ereignisse bzgl. des PFS eingetreten. Die Wahrscheinlichkeit für ein 3- und 5-Jahre PFS aller 372 Patienten betrug 76 % bzw. 70 %. Zwischen den Patienten aus Therapiearm A (TME) vs. Arm B (PME) bestand kein signifikanter, aber ein deutlich tendenzieller Unterschied ($p = 0,098$) (Abbildung 24). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,7 (95%-CI: 0,49 - 1,06); d. h. das Risiko für ein Rezidiv in Arm B (PME) war - über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen - geringer als im Arm A (TME). Aufgrund der wenigen Ereignisse (< 50 %) konnte das mediane PFS nicht berechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit für ein 3- bzw. 5-Jahre PFS betrug für die Patienten im Arm A (TME) 76 % und 67 % vs. 77 % und 73% in Arm B (PME; Tabelle 30).

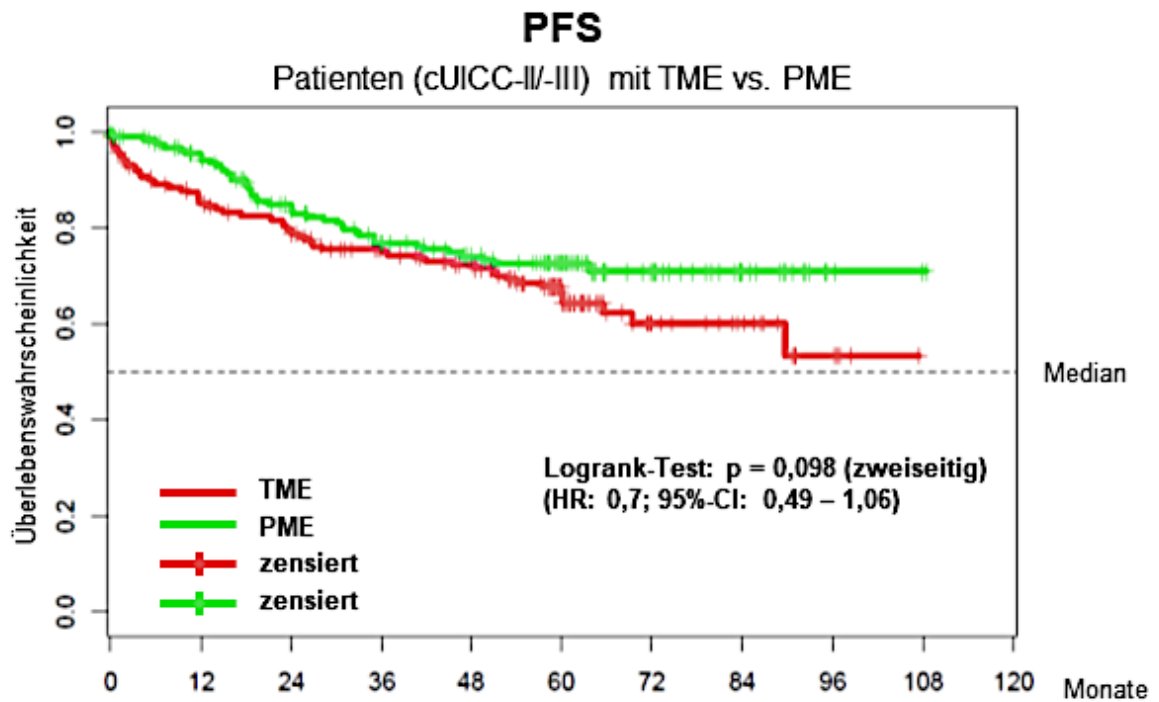
Tabelle 30: Progressionsfreies Überleben (*intention-to-treat*)

Nachsorgeergebnisse		Progressionsfreies Überleben (TME vs. PME)				
	n	Ereignisse	3-Jahre PFS	95%-CI	5-Jahre PFS	95%-CI
Σ	372	104	76%	72% - 81%	70%	65% - 75%
A (TME)	188	60	76%	69% - 82%	67%	60% - 74%
B (PME)	184	44	77%	71% - 84%	73%	66% - 80%
Logrank^{1.)} und HR: $p = 0,098$; (HR: 0,7; 95%-CI: 0,49 - 1,06)						

Wahrscheinlichkeit des 3- bzw. 5-Jahre PFS in der GAST-05-Studie nach Randomisation der Patienten in die Therapiearme A (TME) oder B (PME); als Ereignisse wurden gewertet: Lokalrezidive, Fernmetastasen, Todesfälle jeglicher Ursache, Zweitkarzinome und ein postoperativer R2-Status; Analyse nach *intention-to-treat*-Kriterien; SD: Standardabweichung; 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für TME vs. PME; ^{1.)}: Logrank-Test und Hazard Ratio (HR) im Cox-Proportional-HR-Regressionsmodell und Kaplan-Meier-Schätzer (Abbildung 24).

Die K-M-Überlebenskurven in Abbildung 24 zeigen, dass offensichtlich der Behandlungsarm B (PME) vs. der TME (Arm A) nicht unterlegen war.

Da in dieser PFS-Analyse alle Studienteilnehmer berücksichtigt worden sind, bleibt die Frage, ob durch peri- / postoperative Komplikationen das vom Pathologen festgelegte pUICC-Tumorstadium und / oder die Applikation der adCTx das Überleben der Patienten in einem der beiden chirurgischen Studienarme beeinflusst haben könnte.



Patients at risk	PFS (in Jahren)								Events
	OP	1	2	3	4	5	6	7	
Follow-up									
Σ	372	307	266	227	203	127	51	31	104
TME	188	149	137	115	103	58	21	15	60
PME	184	158	129	112	100	69	30	16	44

Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit von der OP (TME vs. PME)

Abgebildet ist das PFS (*progression-free survival*) der 372 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen (*intention-to-treat*-Kriterien); TME: totale mesorektale Exzision (Studienarm A); PME: partielle mesorektale Exzision (Studienarm B); auf der X-Achse ist die Überlebenszeit (in Monaten) und auf der Y-Achse der Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit (in %) nach dem Kaplan-Meier-Schätzer angegeben; *patients at risk*: Anzahl der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Diese und weitere Fragen nach Interaktionseffekten zwischen den Therapiemodulen und prognostisch relevant erscheinenden klinikopathologischen Parametern wurden in Projektteil 2 an 98 Patienten aus dem GAST-05-Zentrum 1 (CALL, UMG) untersucht (Abschnitt 3.6). Es wurden dabei uni- und multiparametrische Überlebenszeitmodelle angepasst und angewendet.

3.6 Projektteil 2 – GAST-05-Zentrum 1

Im Projektteil 2 sollten anhand der Teilnehmer aus dem rekrutierungsstärksten GAST-05-Studienzentrum (CONSORT-Schema, Abbildung 23) und unter Berücksichtigung des um eine MRT (n = 47) erweiterten Stagings die Einflüsse der pUICC-Stadien (I bis IV), des OP-Ausmaßes (*as treated*: n = 44 mit TME; n = 54 mit PME), der chirurgischen Resektatqualität (nach MERCURY-Kriterien), des eingehaltenen distalen Sicherheitsabstandes (< vs. ≥ 5 cm) und der aufgetretenen peri- / postoperativen Komplikationen auf das RFS (Abschnitt 2.9.2) geprüft werden.

Zusätzlich sollten die Gründe für die intraoperativen Wechsel der per Randomisation festgelegten OP-Strategie und deren Auswirkungen untersucht werden.

3.6.1 Basisdaten, OP, Anastomosentechnik und OP-Qualität

Die Geschlechterverteilung der 98 Patienten aus dem Zentrum 1 entsprach mit 33,7 % Frauen und 66,3 % Männern der Gesamtstudie. Das mittlere Alter der Patienten betrug 67,42 Jahre (Median: 69 Jahre). Es lag somit ein Jahr über dem Median aller GAST-05-Studienteilnehmer (Tabelle 16). Die Rektumresektionen waren in 44,9 % als TME und in 55,1 % als PME erfolgt. In Bezug auf das Geschlechterverhältnis (1 / 1,97) war bei Frauen mit 27,3 % seltener eine TME (Männer: 72,7 %) und mit 38,9 % relativ häufiger eine PME (Männer: 61,1 %) durchgeführt worden.

Eine anteriore Rektumresektion hatte bei 22 Patienten (22,5 %) im PME-Arm stattgefunden. Eine TARR war bei 42 Patienten (95,5 %) im Arm A (TME) und bei 29 Patienten (53,7 %) im Arm B (PME) erfolgt. Erweiterungen der ursprünglich geplanten OP waren bei 41 (93,2 %) Patienten im Therapiearm A (TME) und bei 36 (66,7%) Patienten im Arm B (PME) als notwendig angesehen worden (Tabelle 31).

Es wurden in 93,9 % (n = 92) der Fälle End-zu-End-Anastomosen angelegt. Allein bei einem (1,0 %) Studienteilnehmer war eine Seit-zu-End-Anastomose durchgeführt worden. Vor Anlage der zirkulären Anastomosen, die in 89,8 % als Stapleranastomosen stattfanden, war in 5,4 % eine Coloplastie zur Reduktion der Darmmotilität und Stuhlfrequenz erfolgt. Ein J-Pouch war in keinem Fall angelegt worden. Zudem war interessanterweise nur in 5,1 % der 98 Patienten eine End-zu-End-Anastomose per Handnaht dokumentiert worden (Tabelle 31).

Tabelle 31: Basisdaten, OP-Verfahren und Resektatqualität (Zentrum 1)

GAST-05-Studienzentrum 1			TME		PME		Σ	
Patienten (as treated)	n		44	100,0%	54	100,0%	98	100,0%
	Gender	Frauen	12	27,3%	21	38,9%	33	33,7%
		Männer	32	72,7%	33	61,1%	65	66,3%
	Alter	MW ± SD	67,0 ± 9,3		67,8 ± 11,3		67,42 ± 10,48	
		Min - Max	46 - 87		38 - 86		38 - 87	
		Median	68		71		69	
	Altersgruppen (Jahre)	< 59	11	25,0%	14	26,0%	25	25,5%
		60 - 69	15	34,1%	11	20,4%	26	26,5%
		70 - 79	16	36,4%	20	37,0%	36	36,7%
		> 80	2	4,5%	9	16,7%	11	11,2%
OP-Vorgehen	offen	43	97,7%	52	96,3%	95	96,9%	
	laparoskopisch	1	2,3%	2	3,7%	3	3,1%	
OP-Typ	ARR	0 [#]	0,0%	22	40,7%	22	22,5%	
	TARR	42	95,5%	29	53,7%	71	72,4%	
	Hartmann-OP ^{1.)}	2	4,6%	3	5,6%	5	5,1%	
OP-Erweiterung	ja	41	93,2%	36	66,7%	77	78,6%	
	nein	3	6,8%	18	33,3%	21	21,4%	
Anastomose	K-Doppelnaht ^{2.)}	41	93,2%	47	87,0%	88	89,8%	
	Handnaht	1	2,3%	4	7,4%	5	5,1%	
	keine Anastomose	2	4,5%	3	5,6%	5	5,1%	
Anastomosenweite (ohne Hartmann-OP)	33-er	35	79,5%	34	63,0%	69	70,4%	
	31-er	2	4,6%	4	7,4%	6	6,1%	
	29-er	4	9,1%	8	14,8%	12	12,2%	
	Handnaht	1	2,3%	4	7,4%	5	5,1%	
Anastomosenart	End-zu-End	41	93,2%	51	94,4%	92	93,9%	
	davon Coloplastie	4	(9,8%)	1	(2,0%)	5	(5,4%)	
	Seit-zu-End	1	2,3%	0	0,0%	1	1,0%	
	keine ^{3.)}	2	4,6%	3	5,6%	5	5,1%	
AP-Anlage (initial bei Rektumresektion)	nein	6	13,6%	46	85,2%	52	53,1%	
	Ileostoma	35	79,6%	6	11,1%	41	41,8%	
	Kolostoma	3	6,8%	2	3,7%	5	5,1%	
Präparatqualität (perioperativ) ^{4.)}	optimal	40	90,9%	40	74,1%	80	81,6%	
	moderat	3	6,8%	13	24,1%	16	16,3%	
	schlecht	1	2,3%	1	1,8%	2	2,1%	
Präparatqualität (MERCURY) ^{5.)}	optimal	37	84,2%	46	85,2%	83	84,7%	
	moderat	6	13,6%	8	14,8%	14	14,3%	
	schlecht	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	
Residual (R)-Status (lokal)	R0	42	95,5%	53	98,1%	95	96,9%	
	R1	2	4,5%	1	1,9%	3	3,1%	
CRM-Status	≥ 2 mm	32	72,7%	36	66,7%	68	69,4%	
	< 2 mm	12	27,3%	18	33,3%	30	30,6%	

Angaben nach *as-treated*-Kriterien; TME: totale mesorektale Exzision; PME: partielle mesorektale Exzision; ^{1.)}: 5 Fälle mit primärer Hartmann-OP (Tabelle 32 und A2); ^{2.)}: Stapler-Klammernahtgerät-Anastomose; ^{3.)}: Hartmann-OP mit endständigem Kolostoma; ^{4.)}: perioperative Beurteilung durch Chirurgen; ^{5.)}: postoperative Beurteilung durch Pathologen nach MERCURY-Kriterien (Quirke et al. 2009; Wittekind et al. 2009); CRM: zirkumferentieller Resektionsrand; # in 6 Fällen war hier fälschlicherweise eine ARR dokumentiert worden.

Die Anastomosen wurden zu 70,4 % mit einem EEA-33-Gerät mit entsprechendem Innendurchmesser angelegt. Kleinere Innendurchmesser waren mit 22,2 % mittels EEA-31- und EEA-29-Staplergeräten deutlich häufiger im PME-Therapiearm genutzt worden vs. 13,7 % im Arm A (TME). Eine Handnaht der Anastomose war allein bei der PME möglich gewesen (Tabelle 31). Bei den Rektumresektionen waren in 41,8 % der Fälle protektive Ileostomata angelegt worden. Bei 5 (5,1 %) Patienten war eine Diskontinuitätsresektion nach Hartmann erfolgt. Dieses Vorgehen betraf 2 Patienten im Arm A (TME) und 3 Patienten im Arm B (PME). Weitere Informationen zum Tumorstatus, zur Entscheidungsfindung hinsichtlich des OP-Verfahrens und zum klinischen Verlauf dieser 5 Studienteilnehmer sind in den Tabellen 32 und A2 aufgelistet worden.

Als Gründe für eine primäre Hartmann-OP wurden eine bestehende Sphinkterinsuffizienz, eine ischämische Colitis mit nachfolgender Durchwanderungsperitonitis, eine ausgedehnte Multiviszeralresektion mit Harnblasenteilentfernung und die Notwendigkeit einer zügigen Einleitung der CTx nach Resektion ausgedehnter Karzino-me angegeben. In einem Fall (pHM-2) konnte bereits 6,5 Monate und in zwei Fällen (pHM-4 und pHM-5) 7 Monate später unter Abschluss der postoperativen CTx eine erfolgreiche Kontinuitätserstellung stattfinden (Tabelle 32 und A 2).

Tabelle 32: Rektumresektionen mit Anlage einer primären Hartmann-Situation

Interne Fall-Nr.	Pat. Nr.	OP	Grund für Entscheid zur primären Hartmann-OP	Intervall Primär-OP - Kontinuitätserstellung (Kolarektostomie)
pHM-1 (sHM-8)	A 46	TME	Sphinkterinsuffizienz	7,5 Monate, aber erneute Anlage einer Hartmann-Situation auf Grund einer AI
pHM-2	B 32	PME	ischämische Kolitis und Peritonitis	6,5 Monate
pHM-3	B 35	PME	T4-Tumor, Abszess, Fistel in den Uterus; Sphinkter-/Analstenose	keine
pHM-4	B 36	PME	<i>en-bloc</i> -Multiviszeralresektat mit Harnblasendach bei TU-Fistel	7 Monate
pHM-5	B 37	TME	TU-Einbruch in die Harnblase, <i>en-bloc</i> -Multiviszeralresektat	7 Monate

In der Tabelle sind diejenigen Patienten aufgelistet, bei denen im Rahmen der Rektumkarzinomresektion eine primäre Hartmann-Situation (endständiges Kolostoma und blind nach proximal abgesetzter Rektumstumpf) angelegt worden war. Die Pat. haben als interne Fall-Nr. den Code pHM-xy. Im Fall einer sekundären Anlage einer Hartmann-Situation wurde die Abkürzung sHM-xy gewählt. Die Studienpatienten mit den Nummern A xy und B xy kennzeichnen die Subgruppen mit MRT-Staging (A) vs. ohne MRT (B).

In einem weiteren Fall (pHM-1, Tabelle 32 und A 2) war zwar eine technisch problemlose Wiederherstellung der Darmkontinuität erfolgt. Es musste allerdings später

aufgrund einer AI und rektovaginalen Fistel erneut eine Diskontinuitätsresektion durchgeführt werden. Im fünften Fall (pHM-3, Tabelle 32 und Tabelle A2) war aufgrund einer extraluminalen, in den Rektumstumpf einbrechenden peritonealen Metastase und bei bestehender Sphinkterinsuffizienz/-stenose von der Aufhebung der primär angelegten Hartmann-Situation abgesehen worden.

Entsprechend der GAST-05-Gesamtpopulation waren auch bei den Patienten des Zentrums 1 mit 79,6 % (n = 35) die meisten protektiven Ileostomata im Therapiearm A (TME) angelegt worden vs. 11,1% (n = 6) im Arm B (PME). Alle protektiven Ileostomata konnten innerhalb von 6 Tagen bis 37 Monaten zurückverlegt werden. Der mediane Zeitraum bis zur Rückverlagerung betrug 129,5 Tage (MW ± SD: 183 ± 186,67 Tage; Min. - Max.: 6 Tage - 37 Monate).

Im weiteren Verlauf musste bei einem Patienten (sIS-1, Tabellen 33 und A 3) aus Arm A (TME) 14 Monate nach der Primär-OP aufgrund eines irresektablen Konglomerattumors bei ausgedehnter Peritonealkarzinose ein sekundäres Ileostoma angelegt werden. Bei zwei weiteren Patienten (sIS-2, sIS-3, Tabellen 33 und A 3) musste nach einer PME ebenfalls ein sekundäres Ileostoma aufgrund einer Nahtinsuffizienz der Coloplastie bzw nach Anlage einer Seit-zu-End-Anastomose nach 5 bzw. 2 Tagen angelegt werden.

Tabelle 33: Anlage eines sekundären Ileostomas nach Rektumresektion

Interne Fall-Nr.	Pat. Nr.	OP	Zeit OP - Anlage eines sek. IS	Komplikation nach Primär-OP	Zeit sek. IS - Rückverlagerung
sIS-1	A 7	TME	14 Monate	peritoneale FM: Konglomerat-TU-OP mit Transversorektostomie	2 Monate
sIS-2 (AI-10)	B 46	PME	5 Tage	AI, Nahtinsuffizienz nach Coloplastie	6 Monate
sIS-3 (AI-11)	B 51	PME	2 Tage	AI, Nahtinsuffizienz nach Seit-zu-end-Anastomose	7 Monate

In der Tabelle sind diejenigen Patienten aufgelistet, bei denen ein sekundäres Ileostoma (sIS) nach der Rektumkarzinomresektion angelegt worden war. Fälle mit einer Anastomoseninsuffizienz (AI) sind mit dem Code (AI-xy) beschrieben worden. Die Studienpatienten (Pat. Nr.) mit den Nummern A xy und B xy kennzeichnen die Subgruppen mit MRT-Staging (A) vs. ohne MRT (B).

Bei 52 (53,1 %) Patienten des Zentrums 1 war keine Indikation für ein protektives Stoma gesehen worden. Während in nur 6 (13,6 %) Fällen im Arm A (TME) auf ein protektives Stoma verzichtet worden war, konnte dieses Vorgehen bei 46 (85,2 %) Patienten im Arm B (PME) deutlich häufiger umgesetzt werden.

Die perioperative Kontrolle der Rektumresektate mittels Methylenblaufärbung hatte in 81,6% eine optimale Qualität gezeigt, und zwar in 90,9% nach einer TME und in 74,2% nach einer PME (Tabelle 31).

Tabelle 34: Postoperativer TNM-/UICC-Status und Grading

GAST-05-Zentrum 1		TME		PME		Σ	
(as-treated)	n	44	100,0%	54	100,0%	98	100,0%
Tumor-status	pT1	1	2,3%	3	5,6%	4	4,1%
	pT2	9	20,5%	8	14,8%	17	17,3%
	pT3	28	63,6%	36	66,7%	64	65,3%
	pT3a	8	18,2%	7	13,0%	15	15,3%
	pT3b	11	25,0%	16	29,6%	27	27,6%
	pT3c	8	18,2%	10	18,5%	18	18,3%
	pT3d	1	2,2%	3	5,6%	4	4,1%
	pT4	6	13,6%	7	12,9%	13	13,3%
	pT4a	3	6,8%	5	9,3%	8	8,2%
	pT4b	3	6,8%	2	3,6%	5	5,1%
Nodal-status	pN0	24	54,6%	32	59,3%	56	57,1%
	pN1	10	22,7%	13	24,1%	23	23,5%
	pN1a	5	11,4%	4	7,4%	9	9,2%
	pN1b	3	6,8%	9	16,7%	12	12,2%
	pN1c	2	4,5%	0	0,0%	2	2,1%
	pN2	10	22,7%	9	16,7%	19	19,4%
	pN2b	6	13,6%	5	9,3%	11	11,2%
pUICC-Stadium	pUICC-I	8	17,4%	6	11,1%	14	14,2%
	pUICC-II	16	34,8%	26	48,1%	42	42,9%
	-IIa	15	32,6%	21	38,8%	36	36,7%
	-IIb	1	2,2%	4	7,4%	5	5,2%
	-IIc	0	0,0%	1	1,9%	1	1,0%
	pUICC-III	17	38,6%	20	37,0%	37	37,8%
	-IIIa	0	0,0%	3	5,6%	3	3,1%
	-IIIb	12	27,3%	12	22,2%	24	24,5%
	-IIIc	5	11,4%	5	9,3%	10	10,2%
	p-UICC-IV	3	6,8%	2	3,7%	5	5,1%
	-IVa	2	4,3%	2	3,7%	4	4,1%
	-IVb	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	-IVc	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%
Grading	G1	1	2,3%	0	0,0%	1	1,0%
	G2	32	72,7%	39	72,2%	71	72,5%
	G3	11	25,0%	15	27,8%	26	26,5%
L-/V-/Pn-Status	negativ	28	63,6%	35	64,8%	63	64,3%
	positiv	16	36,4%	19	35,2%	35	35,7%

Grading: postoperativer Differenzierungsgrad im Karzinomgewebe; L-/V-/Pn-Status: Nachweis einer peritumorösen *lymphangiosis carcinomatosa* (L), einer venösen Gefäßinfiltration (V) oder einer Perineuralscheideninfiltration (Pn).

Demgegenüber hatte die postoperative Kontrolle durch den Pathologen in 84,2 % (nach der TME) und in 85,2 % (nach der PME) eine optimale Präparatqualität ergeben. Offensichtlich hatte das Chirurgenteam die PME-Resektate kritischer beurteilt als der Pathologe (Tabelle 31).

Ein postoperativer R0-Status war bei 42 (95,5 %) Patienten im TME-Arm und bei 53 (98,1 %) Patienten im PME-Arm erreicht worden (Tabelle 31). Ein negativer CRM-Status mit einer tumorfreien Distanz von ≥ 2 mm lag in 68 (69,4 %) Fällen vor. Bei 30 (30,6 %) Patienten hatte dieser < 2 mm betragen. Nach einer TME war der CRM in 32 (72,7 %) Fällen und nach einer PME in 36 (66,7 %) Fällen negativ gewesen.

Bei > 50 % der Patienten musste ein fortgeschrittenes Rektumkarzinom angenommen werden aufgrund eines pT3c/d-, pT4a/b-, oder pN1/N2-Status in 22,4%, 13,3 % oder 42,9 % (Tabelle 34).

Tatsächlich waren bei den GAST-05-Teilnehmern des Zentrums 1 die Stadien pUICC-II und -III in 42,9 % ($n = 42$) und 37,8 % ($n = 37$) diagnostiziert worden. Ein Stadium IV hatte in 5,1 % ($n = 5$) der Patienten vorgelegen. Das postoperative Grading ergab in 71 (72,5 %) Fällen einen G2- und in 26 (26,5 %) Fällen einen G3-Status. Bei 35 (35,7%) Rektumkarzinomresektaten hatte ein positiver L-/V-/Pn-Status bestätigt werden können.

3.6.2 Wechsel des per Random vorgegebenen OP-Ausmaßes

Der intraoperative Wechsel des per Randomisation festgelegten OP-Ausmaßes war häufig multifaktoriell bedingt. Die Entscheidung des verantwortlichen Chirurgen und seine Beweggründe waren in den jeweiligen OP-Berichten zusammengefasst und das Ergebnis in den Studien-CRFs dokumentiert worden (Abbildung A1). In Einzelfällen schien die Entscheidung des Operateurs weniger von den aufgetretenen Komplikationen oder einer bisher unbekanntem Tumorausdehnung bzw. anatomischen Topographie beeinflusst worden zu sein. In vier Fällen (Tabelle 35 und Tabelle A4; Fälle: A 22, B 24, A 23 und B 28) war der Wechsel von der vorgeplanten TME zur PME eher Eminenz-basiert getroffen worden: ausschlaggebend war die Neubewertung des ECOG-Status des Patienten und seiner Belastbarkeit, - entgegen der bereits vorliegenden interdisziplinären Einschätzung nach Abschluss der Stagings.

In 10 (62,5 %) Fällen hatte eine Änderung von einer TME ► PME und in 6 (37,5 %) Fällen von einer PME ► TME stattgefunden. Im Folgenden werden die Einflussfaktoren auf den chirurgischen Strategiewechsel im Kontext mit der Komorbidität der Patienten zusammengefasst (Tabelle 35 und Tabelle A4): Bei jenen 10 Patienten, bei denen eine vermeintlich weniger radikale PME durchgeführt worden war, hatte in 7 Fällen ein mr/ctT3N1- und in einem Fall ein ctT2N1-Status vorgelegen. Neben diesen cUICC-III-Stadien war bei 2 Studienteilnehmern (A 23, B 28) ein Stadium II vermutet worden (Tabelle A4). Alle Patienten, bei denen von einer PME auf eine TME gewechselt worden war, hatten ein Stadium ctT3N1 (cUICC-III). In zwei Fällen (B 6, B 8) waren intraoperativ gegenüber der Bildgebung ausgedehntere Karzinome festgestellt worden, die als Stadien pUICC-IIIb und -IIIc bestätigt wurden.

Häufig hatte der Operateur auch die Höhenlage des Karzinomes (*in situ*) als Grund für seine OP-Strategieänderung dokumentiert (Tabelle 35). Bei allen Patienten mit einem TME ► PME Wechsel war der aborale Tumorrand ≥ 15 cm (ab ACL) angegeben worden. Demgegenüber war bei 83,3 % der Patienten, bei denen statt einer PME eine TME durchgeführt wurde, der Tumorunterrand < 15 cm (ab ACL) beschrieben worden.

Zudem fiel auf, dass Patienten mit einem PME ► TME Wechsel mit 71 Jahren (Median) jünger waren als jene Studienteilnehmer, die eine PME statt einer TME erhalten hatten (75,5 Jahre).

In drei Fällen (A 23, B 23, B 15; Tabelle A4) war aufgrund der kardialen Komorbidität (Mitralklappen- u. / o. Aortenklappeninsuffizienz, chronisches Vorhofflimmern, Kardiomyopathie) u. / o. eines intraoperativ aufgetretenen Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI, B 15) von der TME abgesehen und eine PME ohne Ileostomaanlage durchgeführt worden. Zudem war dem ausdrücklichen Wunsch eines Patienten (B 47) nach einem größtmöglichen Erhalt seiner Sexualfunktion durch die intraoperative Entscheidung zur PME nachgekommen worden.

Demgegenüber hatte bei zwei Studienteilnehmern der intraoperative Nachweis von starken Entzündungsreaktionen nach transluminaler Tumorabtragung (B 30) und von Abszessformationen im peri-/mesorektalen Weichgewebe (B 49) zu einer OP-Erweiterung geführt. Statt einer PME erfolgte die Sanierung per TME.

Abgesehen von drei Fällen (A 4, A 22, B 6) war die Präparatequalität trotz eines intraoperativen Wechsels der vorgegebenen OP von den Pathologen als optimal bewertet worden. Offensichtlich waren weder die Qualität der Präparate (nach

MERCURY-Kriterien) noch die Qualität der Rektumresektion durch die Verfahrenswechsel beeinflusst worden.

Die vom Pathologen bestimmte tumorfreie Distanz zwischen dem aboralen Tumorrand und der inferioren Absetzung betrug bei 5 (50 %) der 10 Patienten mit einem Wechsel TME ► PME < 5 cm (Fälle A 4: 40 mm; A 22: 35 mm; A 24: 30 mm, A 23: 35 mm, B 24: 20 mm; Tabelle A4). Bei einem Patienten (Fall B 24) hatte der verantwortliche Chirurg einen distalen Sicherheitsabstand von 50 mm angegeben, der aber von Seiten des Pathologen nur mit 20 mm bestätigt werden konnte. Diese diskrepante Aussage war allerdings an einem bereits teilfixierten Präparat erfolgt, sodass Formalin-induzierte Schrumpfungsprozesse nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnten. Der CRM war unter den OP-Strategie-Wechslern in zwei Fällen positiv gewesen. Es betraf die Patienten A 22 (TME ► PME) und B 6 (PME ► TME; Tabellen 35 und A4).

Tabelle 35: Wechsel des per Random vorgegebenen OP-Ausmaßes

GAST-05-Zentrum 1		TME ► PME		PME ► TME	
Alter (Median) in Jahren		75,5		71	
Anzahl der Wechsel gesamt		16			
Anzahl der Wechsel		10	100,0%	6	100,0%
Eminenz-basierte Entscheidung		4	40,0%	0	0,0%
ECOG Status	0	5	50,0%	2	33,3%
	1	5	50,0%	4	66,6%
cUICC Stadium	ct T3 N0	2	20,0%	0	0,0%
	ct T2 N1	1	10,0%	0	0,0%
	ct T3 N1	7	70,0%	6	100%
Aboraler Tumorrand ab ACL	≥ 15 cm	10	100%	1	16,6%
	< 15 cm	0	0,0%	5	83,3%
Präparatqualität	sehr gut	8	80,0%	5	83,3%
	moderat	2	20,0%	1	16,6%
CRM	negativ (< 2 mm)	9	90,0%	5	83,3%
	positiv (≥ 2 mm)	1	10,0%	1	16,6%

3.6.3 Postoperative Sterblichkeit und Folge-OPs

Postoperativ war im Zentrum 1 ein 80-jähriger Patient (Fall TP 1 bzw. B 45, Tabelle A1) nach TARR + Ileostomaanlage, Subileus, Stomadysfunktion mit Revisions-OP, Strangulationsileus mit Dünndarmperforation (Dindo-/Clavien-Klassifikation Grad-

IVa, Abschnitt 3.6.5) sowie weiteren OPs (Ileocecalresektion, Bauchwandrekonstruktion) infolge einer Sepsis (mit multipler Keimbesiedelung) am Nieren- und Respirationsversagen am 56. Tag (nach Primär-OP) gestorben.

Aufgrund einer AI innerhalb von 14 Tagen nach der Rektumresektion musste bei 5 Patienten (4x TME, 1x PME) eine sekundäre Hartmann-Situation unter Aufhebung der End-zu-End-Kolorektostomie und mit Anlage eines endständigen Kolostomas geschaffen werden. In vier Fällen (Patienten: sHM 1-4; Tabelle 36) hatte eine Minderperfusion / Ischämie des zum Rektumstumpf geführten *colon descendens* das Auftreten der AI nach 2 d, 5 d, 6 d und 14 d bedingt (Tabelle 36). Im fünften Fall (sHM-5) hatte ein intrapelvines, infiziertes Hämatom 6 d *post operationem* eine Arrosion der intraluminal intakten End-zu-End-Anastomose verursacht (Tabelle 36)

Tabelle 36: Rektumresektionen mit Anlage einer sekundären Hartmann-Situation

Interne Fall-Nr.	Patient Nr.	OP Methode	protektives IS	Zeit OP - sekundärer Hartmann	Grund für die Anlage der sekundären Hartmann-Situation
sHM 1 (AI-4)	A 29	TME	ja	2 Tage	AI, proximale Ischämie
sHM 2 (AI-8)	A 39	PME	nein	5 Tage	AI, Vorderwandischämie
sHM 3 (AI-9)	B 34	TME	nein	6 Tage	AI, Kolonischämie
sHM 4 (AI-1)	A 8	TME	ja	14 Tage	AI; Nekrosehöhle als Folge einer proximalen Kolonischämie
sHM 5 (AI-3)	A 18	TME	ja	6 Tage	AI, infiziertes intrapelvines Hämatom hat zu frgl. AI (von außen) geführt
sHM 6 (AI-15)	B 39	PME ► TME	ja	18 Monate (548 Tage)	AI mit Notfallfasziotomie OS u. US li und VAC-Anlage (Fournier'-Gangrän)
sHM 7	B 11	TME	ja	> 2 Jahre (26 Monate)	Sphinkterschwäche, Biofeedback-Training erfolglos; Inkontinenz
sHM 8 (AI-14, pHM-1)	A 46	TME	ja	9 d nach Kontinuitäts-erstellung	auf Pat.-Wunsch erfolgte Kontinuitäts-erstellung 7,5 Mon. nach Hartmann-OP; AI und rektovaginale Fistel

In der Tabelle 36 sind die Patienten aufgelistet, bei denen infolge von Komplikationen unter/nach der Rektumkarzinomresektion eine sekundäre Hartmann-Situation (sHMxy; endständiges Kolostoma und blind abgesetzter Rektumstumpf) geschaffen werden musste. Die Pat. haben als interne Fall-Nr. den Code sHM xy erhalten. Im Fall einer primären Hartmann-Situation war die Abkürzung pHM xy (in Klammern angegeben) gewählt worden. Ebenfalls in Klammern angegeben sind die Patienten mit einer manifesten Anastomoseninsuffizienz (AI-xy). Studienteilnehmer mit den Pat.-Nummern A xy und B xy kennzeichnen die Subgruppen mit Staging-MRT (A) vs. ohne MRT (B).

In zwei weiteren Fällen (sHM 6, sHM 7) fanden 18 und 26 Monate nach initialer TARR + Ileostomanlage sekundäre Hartmann-OPs statt. Im Fall sHM 6 (Tabelle 36) hatte eine späte AI zu einem intrapelvinen Senkungsabszess geführt. Dieser hatte sich unterhalb des Leistenbandes über die linke Oberschenkelinnenseite bis zum Unterschenkel ausgedehnt und entwickelte sich zu einer akut lebensbedrohlichen Fournier-Gangrän. Durch ausgedehnte Fasziotomien, eine Re-Laparotomie mit Diskontinuitätsresektion (Hartmann-OP) sowie Abszessausträumung und weiteren Folgeeingriffen konnte der Patient letztlich saniert werden.

In dem anderen Fall, sHM 7, hatte eine zunehmende Sphinkterschwäche (trotz frühzeitig eingeleiteten Biofeedback-Trainings) nach > 2 Jahren *post operationem* zu progredienten Inkontinenzepisoden geführt. Diese waren für den Patienten zunehmend inakzeptabel und es folgte die Anlage einer Hartmann-Situation mit endständigem Kolostoma (Tabelle 36). In Fall sHM 8 war bei der Karzinomresektion bereits eine primäre Hartmann-Situation angelegt worden. Nach Rückverlagerung trat eine AI (AI-14) auf, in deren Folge eine sekundäre Hartmann-Situation angelegt werden musste.

3.6.4 Beweggründe für die Ablehnung der adCTx

Die adCTx war nicht Gegenstand der vorliegenden Dissertation. Bei 17 von 79 (21,5 %) Studienteilnehmern aus dem Zentrum 1 mit den pUICC-Stadien II und III (Tabelle A5) war keine adCTx eingeleitet worden. Neben dem bereits beschriebenen Todesfall (T1, B 45; Tabelle A1) verweigerten 4 (23,5 %) Patienten die geplante adCTx aufgrund postoperativer Komplikationen. In drei anderen Fällen (A 39, A 38, A 8) hatten Komplikationen (akutes Abdomen, Dünndarmperforation) infolge einer AI zu einem Verzicht auf die adCTx geführt. Bei drei (17,6 %) weiteren Patienten (A 14, A 23, A 25, Tabelle A5) war die Ablehnung am ehesten durch die behandelnden Ärzte in paternalistischer Weise getriggert worden. In 4 (11,7 %) Fällen (A 23, B 15, B 9, A 13) wurde aufgrund kardiopulmonaler Begleiterkrankungen von der adCTx abgesehen. Bei zwei Patienten (B 15, A 23) war zuvor ein Wechsel von der TME auf eine PME erfolgt.

3.6.5 Komplikationen

Nachfolgend werden die peri-/postoperativen Komplikationen nach der Dindo-/Clavien-Klassifikation (Tabelle 37), der Ereignisart (Tabelle 38) sowie nach CTCAE Graden (Tabelle 39) dargestellt. Die CTx-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, d. h. die Akut- und Spättoxizitäten, sowie ihre Folgekomplikationen waren nicht thematischer Bestandteil der vorliegenden Dissertation, sondern sind in einem anderen Promotionsprojekt bearbeitet worden (de Boer 2022).

3.6.5.1 Beurteilung nach der Dindo-/Clavien-Klassifikation

Zusätzlich zur etablierten NCI-CTCAE-Klassifikation sind die in den ersten 4 Wochen auftretenden, OP-assoziierten Ereignisse nach der Dindo-/Clavien-Klassifikation (Abschnitt 2.6.1, Tabelle 11) bewertet worden. Nach dieser Klassifikation konnte ein komplikationsloser Verlauf bei 48 (49,0 %) Patienten festgestellt werden, und zwar in 40,9 % (n = 18) nach einer TME und in 59,3 % (n = 32) nach einer PME.

Tabelle 37: Komplikationen nach Dindo-/Clavien-Klassifikation

GAST-05-Zentrum 1		TME (<i>as-treated</i>)		PME (<i>as-treated</i>)		Σ		
Patienten	n	44	100,0%	54	100,0%	98	100,0%	
Ereignisse	Σ	26	59,1%	22	40,7%	48	49,0%	
Komplikationsgrad (Dindo-/Clavien-Klassifikation)	0 ^{1.)}	18	40,9%	32	59,3%	50	51,0%	
	I	12	27,3%	9	16,7%	21	21,5%	
	II	3	6,8%	6	11,1%	9	9,2%	
	III	10	22,7%	6	11,1%	16	16,3%	
		IIIa	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
		IIIb	10	(100,0%)	6	(100,0%)	16	(100,0%)
		IV	1	2,3%	1	1,8%	2	2,0%
		IVa	1	(2,3%)	1	(1,8%)	2	(2,0%)
		IVb	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
		V	0 [#]	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

^{1.)} Grad 0: keine Komplikation, normaler Verlauf innerhalb der ersten 30 Tage *post operationem*; eigenständig erstellte Tabelle (nach Dindo et al. 2004, Clavien et al. 2009); [#] siehe Tabelle A1

Dementsprechend waren nach einer TME in 59,1 % und nach einer PME in 40,7% Ereignisse aufgetreten. Komplikationen mit Dindo-Graden ≤ 2 waren in jeweils 15 Fällen dokumentiert worden, und zwar in 34,1 % nach einer TME vs. 27,8 % nach einer PME. Grad-1-Abweichungen von einem normalen postoperativen Verlauf

hatten nach der TME in 12 (27,3 %) Fällen und nach der PME in 9 (16,7 %) Fällen vorgelegen (Tabelle 37). Grad-2-Komplikationen, die eine medikamentöse Intervention erfordert hatten und über das Spektrum Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie hinausgegangen waren, waren in 6,8 % (nach der TME; n = 3) und in 11,1 % (nach der PME; n = 6) aufgetreten. Klinisch relevante Komplikationen mit einem chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionsbedarf waren in 22,7% (nach der TME; n = 10) und in 11,1% (nach der PME; n = 6) dokumentiert worden. Lebensbedrohliche Komplikationen (Dindo-/Clavien-Grad-4) waren bei jeweils 1 Patienten nach beiden OP-Prozeduren aufgetreten (Patient B 9: Intensivtherapie wegen akuter respiratorischer Insuffizienz; Patient B 45: Ileus, schwere Sepsis, akutes Nierenversagen). Zwischen den beiden Therapiarmen bestand hinsichtlich der Dindo-/Clavien-Komplikationsgrade kein signifikanter Unterschied ($p = 0,22$). Die häufigsten Komplikationen waren abdominelle Wundheilungsstörungen, Anastomosensuffizienzen und Miktionsbeschwerden in 16,3 %, 10,2 % und 7,1 % (Tabelle 38). In beiden Studienarmen war die Komplikationsrate relativ ausgeglichen. Die Diagnose von Fisteln (vesicovaginale,- rectovaginale- und Dünndarmfistel) und Blasenentleerungsstörungen mit 6,8 % und 11,4 % war im Arm A (TME) deutlich häufiger (Arm B: 0,0 % und 3,7 %).

Tabelle 38: Postoperative Akutkomplikationen (Zentrum 1)

GAST-05-Zentrum 1	TME (as treated)		PME (as treated)		Σ		p-Wert
N der Patienten	44	100,0%	54	100%	98	100%	<i>Fisher's exact test</i>
N der Ereignisse	26	59,1%	22	40,7%	48	48,9%	
Fistel	3	6,8%	0	0,0%	3	3,0%	0,08
kardiale Ereignisse	1	2,2%	3	5,5%	4	4,0%	0,63
Wundheilungsstörung	7	15,9%	9	16,6%	16	16,3%	1,00
AI (Auftreten ≤10d)	5	11,4%	5	9,2%	10	10,2%	0,73
Blasenentleerungsstörung	5	11,4%	2	3,7%	7	7,1%	0,24
Nachblutung	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	0,46
Ileus/Subileus	1	2,2%	2	3,7%	3	3,0%	1,00
Pneumonie	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%	1,00
Sepsis	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	0,46
Intensiv	0	0,0%	1	1,8%	1	1,0%	1,00
Langzeitbeatmung	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	0,46
Nierenversagen	1	2,2%	0	0,0%	1	1,0%	0,46
Chir. Kompl. (binär)	16	36,4%	16	29,6%	32	32,6%	0,39
Chir. Kompl. (AI Auftreten ≤10d)	5	11,4%	5	9,2%	10	10,2%	0,62
Chir. Kompl. (WHS, Ileus, Fistel)	11	25,0%	11	20,4%	22	22,4%	

Insgesamt wurden n = 14 Anastomoseninsuffizienzen dokumentiert, davon sind zehn innerhalb von 10 Tagen aufgetreten (Tabelle 38). In einem Fall (AI 7; Tabellen 39) war eine AI als direkte, postoperative Komplikation vermerkt worden, allerdings ohne ein Zeitintervall zwischen der Primär-OP und dem Auftreten der AI. Im Fall AI 15 (Tabellen 39) war 7 Tage nach Rektumresektion eine AI aufgetreten. Nach der Sanierung wurde 18 Monate später erneut eine AI festgestellt, die zur Anlage einer sekundären Hartmann-Situation führte. Diese AI wurde letztlich den Spät komplikationen zugeordnet.

Tabelle 39: Anastomoseninsuffizienzen (Akut- und Spätinsuffizienzen)

Interne Fall-Nr. der Pat	OP	IS ^{1.)}	Komplikation	Zeit OP - AI	Weiteres Vorgehen
AI 1; sHM 4; A 8	TME	ja	unklare Infektparameter, AI u. Nekrosehöhle infolge einer Kolonischämie	12 d	sek. HM
AI 2; A 12	TME	ja	AI bedingt durch Kolonischämie (<i>high tie</i> der <i>A. mesenterica inferior</i> , d. h. <i>A. colica sinistra</i> war abgesetzt worden)	4 d	Verbleib des IS
AI 3; sHM 5; A 18	TME	ja	AI; infiziertes intrapelvines Hämatom	6 d	sek. HM
AI 4; sHM 1; A 29	TME	ja	AI bei Kolonischämie	3 d	sek. HM
AI 5; A 38	TME	ja	AI, stuhlige Zieldrainage	11 d	Naht ^{2.)}
AI 6; A 5	TME	nein	AI, stuhlige Zieldrainagen	5 d	sek. IS
AI 7; A 24	TME ► PME	nein	V. a. AI	k. A.	-
AI 8; sHM 6; A 39	PME	nein	AI bei vorderwandseitiger Kolonischämie proximal der Anastomose	5 d	sek. HM
AI 9; sHM 3; B 34	PME	nein	AI aufgrund Kolonischämie	6 d	sek. HM
AI 10; sIS 1; B 46	PME	nein	AI	5 d	sek. IS
AI 11; sIS 3; B 51	PME	nein	AI, Naht	2 d	sek. IS
AI 12; A 43	PME	ja	AI, Naht-Dehiszenz (Rektoskopie)	3 m	-
AI 13; A 9	TME	ja	AI bei Kolonischämie mit Striktur	7 m	Verbleib des IS
#AI 14; pHM 1; sHM 8; A 46	TME	ja	AI nach Kontinuitäts-OP (7,5 Monate <i>post operationem</i>)	9 d	sek. HM
AI 15; B 39	PME ► TME	ja	AI (VAC TM) u. Naht; späte AI nach Kontinuitätserstellung (► Fournier-Gangrän ► Notfall-OP u. sek. Hartmann)	7 d, 18 m	Naht ^{3.)} sek. HM

Liste der aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen (AI) im Zentrum 1 der GAST-05-Studie; IS^{1.)}: protektives Ileostoma; ^{2.)}: Übernähung der Anastomose; ^{3.)}: intraluminale Naht (Übernähung per Einzelknopfnah) der Anastomose; p/sHM: primärer/sekundärer Hartmann; # AI 14 wurde letztlich nicht zu den Anastomoseninsuffizienzen gezählt, da AI als Folge der Kontinuitäts-OP nach Hartmann aufgetreten ist.

3.6.5.2 Spätkomplikationen nach den NCI-CTCAE-Kriterien (Vs. 3.0)

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten waren bei 98 Patienten insgesamt 101 Komplikations-/Nebenwirkungsereignisse (*as treated*; n = 57 nach der TME; n = 44 nach der PME) dokumentiert worden (Tabelle 40). Zwischen den Therapiearmen A und B bestand ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit der Ereignisse. Die häufigsten Komplikationen waren rezidivierende Diarrhoen, erektile Dysfunktionen und das Auftreten einer Stuhlinkontinenz in 17 (38,6 %), 12 (27,2 %) und 18 (40,9 %) Fällen nach TME vs. in 20 (37,0 %), 7 (13,0 %) und 10 (18,5 %) Fällen nach einer PME.

Behandlungsbedürftige Nebenwirkungen der CTCAE-Grade > 2 waren als Ileus, Stuhlinkontinenz, Blasenentleerungsstörung oder als erektile Dysfunktion allein nach einer TME dokumentiert worden.

Tabelle 40: Spätkomplikationen nach CTCAE-Graden (GAST-05-Zentrum 1)

GAST-05-Zentrum 1	Spätkomplikationen nach CTCAE-Grad (1 – 4) <i>as treated</i>					
Therapiearme	TME (Arm A)		PME (Arm B)		gesamt	
Patienten (n)	44		54		98	
Komplikationen	57		44		101	
Ileus	2	1,1%	0	0,0%	2	2,0%
CTCAE-Grad ≤ 2	1	(50,0%)	0	(0,0%)	1	(50,0%)
CTCAE-Grad > 2	1	(50,0%)	0	(0,0%)	1	(50,0%)
Stuhlinkontinenz	18	40,9%	10	18,5%	28	28,5%
CTCAE-Grad ≤ 2	16	(88,8%)	10	(100,0%)	26	(92,8%)
CTCAE-Grad > 2	2	(11,1%)	0	(0,0%)	2	(7,1%)
Diarrhoe	17	38,6%	20	37,0%	37	37,8%
CTCAE-Grad ≤ 2	9	(52,9%)	15	(27,7%)	24	(64,9%)
CTCAE-Grad > 2	8	(47,0%)	5	(25,0%)	13	(24,5%)
erektile Dysfunktion	12	27,2%	7	13,0%	19	19,3%
CTCAE-Grad ≤ 2	9	(75,0%)	7	(100,0%)	16	(84,2%)
CTCAE-Grad > 2	3	(25,0%)	0	(0,0%)	3	(15,7%)
Miktion ^{1.)}	4	2,2%	0	0,0%	4	4,0%
CTCAE-Grad ≤ 2	2	(50,0%)	0	(0,0%)	2	(50,0%)
CTCAE-Grad > 2	2	(50,0%)	0	(0,0%)	2	(50,0%)
Hernien	6	13,6%	7	12,9%	13	13,2%
davon operativ versorgt	5	(83,3%)	5	(71,4%)	10	(76,9%)

Darstellung der Spättoxizitäten, die an den geplanten Nachsorgeterminen erfasst werden konnten. Es hatten 95 Patienten den ersten, dokumentationspflichtigen CRF-Nachsorgetermin sechs Monate *post operationem* wahrgenommen. Zum Nachsorgetermin nach 60 Monaten waren noch 67 Patienten erschienen. War ein Ereignis bei einem Patienten an mehreren Nachsorgeterminen dokumentiert worden, so wurde das Ereignis nur 1x gewertet; ^{1.)} postoperative Blasenentleerungsstörung.

Insgesamt waren 13 Hernien innerhalb von 6 bis 60 Monaten aufgetreten; zehn davon waren operativ versorgt worden. Zusätzlich war eine Nabelhernie in den ersten 6 Monaten bei Patient B 30 (Tabelle A4) aufgetreten und mittels Nabelhernioplastik saniert worden. Zehn Hernien wurden als Narben- bzw. parastomale Hernien klassifiziert.

Das Auftreten der Hernien war in beiden Therapiearmen nach *as-treated*-Kriterien gleich verteilt (nach TME: 13,6 %; nach PME: 12,9%). In 76,9 % erfolgte eine operative Versorgung.

Während der Nachbeobachtung von 93 Patienten nach TARR mit erhaltener Darmkontinuität wurde in 44,1 % ein *low anterior resection syndrome* (LARS) diagnostiziert. Dieses LARS wurde in 20,4 % als „gering“, in 12,9 % als „mittelschwer“ und in 10,8 % der Fälle als „schwer“ eingestuft (de Boer 2022).

3.6.6 Nachsorge: Lokalrezidive und Fernmetastasen

Aus dem Studienzentrum 1 traten 97 GAST-05-Teilnehmer in die standardisierte Nachsorgephase ein. Ein Patient war infolge einer Sepsis am 56. Tag *post operationem* verstorben; somit betrug die 60-Tage-Sterblichkeit 1,0 %. Während der Nachbeobachtung von 101 Monaten (Median; 95%-CI: 62,1 - 130,8 Monate) traten bei 23 (23,7 %) Patienten Rezidive auf (Tabelle 41).

Tabelle 41: Lokalrezidive und Fernmetastasen

GAST-05- Zentrum 1 Therapiearme	<i>(as treated)</i>				Σ	
	TME		PME		n	%
Patienten gesamt	44	100,0%	54	100,0%	98	100,0%
60 – Tage-Mortalität	1	2,3%	0	0,0%	1	1,0%
Patienten im <i>follow up</i> ^{1.)}	43	97,7%	54	100,0%	97	100,0%
Rezidive**	11	25,6%	12	22,2%	23	23,7%
FM (allein)	11	25,6%	11	20,4%	22	22,7%
LR (allein)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
LR +FM ^{2.)}	0	0,0%	1	1,9%	1	1,0%
Zweitkarzinome	5	11,6%	2	3,7%	7	7,2%

^{1.)}: Patienten, die > 60 Tage *post operationem* lebten und ≥ 1 Termin in der Nachbeobachtung (*follow-up*) wahrgenommen hatten; ^{2.)}: LR + FM: bei diesen Patienten war neben dem LR zeitgleich auch eine ossäre FM diagnostiziert worden; ** bezogen auf jene 97 Patienten, die in die Nachsorgephase eingetreten waren.

Diese waren nach *as-treated*-Kriterien in beiden Behandlungsarmen nachgewiesen worden. In 22 Fällen wurden ausschließlich FM diagnostiziert. In einem Fall (B 35 in Tabelle A2) wurde 35 Monate nach der Multiviszeralresektion eines fortgeschritte-

nen Rektumkarzinoms (pT4a/b N2a (4/33 Lk)) ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert. Der zeitgleiche radiologische Verdacht auf eine ossäre Metastase im BWK 12 bestätigte sich drei Monate später unter dem zusätzlichen Nachweis einer ausgedehnten Peritonealkarzinose.

3.7 Einflussfaktoren auf das Überleben (Zentrum 1)

In Abbildung 25 werden die von den pUICC-Stadien-abhängigen K-M-Überlebenskurven dargestellt ($p < 0,0001$). Patienten mit den Stadien I und II hatten nach 4 Jahren eine wahrscheinliche Rezidivfreiheit von $> 75\%$; bei Patienten im Stadium III betrug diese 63% . In der weiteren Nachbeobachtung (> 4 Jahre) schien das Rezidivrisiko aufgrund der geringen Ereigniszahl gering zu sein. Der restriktive Mittelwert (rMW) für das RFS lag für Patienten mit einem Stadium pUICC-I bei 107 Monaten (95%-CI: 83,2 - 130,8 Monate) und für das Stadium pUICC-II bei 108,9 Monaten (95%-CI: 95,8 - 122,1 Monate). Die Wahrscheinlichkeit für ein RFS war signifikant höher gegenüber Patienten in den Stadien pUICC-III (rMW: 78,7 Monate; 95%-CI: 62,1 - 95,2 Monate) und IV ($p < 0,001$).

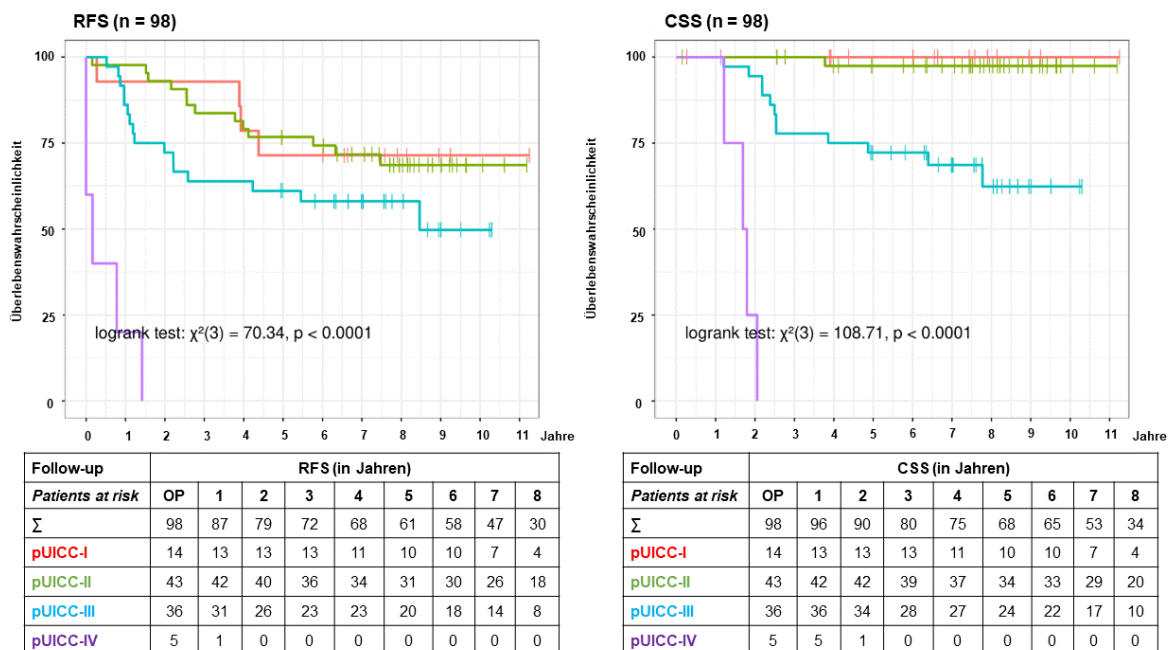


Abbildung 25: RFS und CSS (Zentrum 1) nach UICC-Stadien

Dargestellt sind das rezidivfreie (RFS) und krebspezifische Überleben (CSS) in Jahren. Y-Achse: kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in %; X-Achse: Beobachtungszeit in Monaten. *Patients at risk*: Patienten, bei denen zum angegebenen Untersuchungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war. Die CSS-Darstellung erfolgte ohne Berücksichtigung des *competing risks*.

Dieser Eindruck wurde auch beim CSS (ohne *competing-risk*-Analysen) anhand der nahezu identisch verlaufenden K-M-Kurven für Patienten der Stadien I (100 %) und II (> 95%) deutlich vs. den Stadien III und IV ($p < 0,0001$). Für Patienten mit Karzinomen des Stadiums III bestand eine > 75 %-ige und > 60 %-ige Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres- bzw. 10-Jahres-CSS. Demgegenüber lag die 50 %-Wahrscheinlichkeit für ein RFS und CSS im Stadium pUICC-IV bei nur 2 Monaten bzw. 22 Monaten. Während der Nachbeobachtung waren bei den Patienten mit den Stadien \leq II keine Rektumkarzinom-assoziierten Todesfälle eingetreten. Demgegenüber waren 12 (33,3 %) und 5 (100 %) Patienten in den Stadien III und IV gestorben.

3.7.1 Präoperatives Staging und pUICC-Stadien – RFS und CSS

Vergleicht man das RFS und CSS der Patienten mit einer Staging-MRT (Kohorte A) vs. ohne MRT (Kohorte B), so waren in den Stadien III und IV aus Kohorte A 7 (38,9 %) und 2 (66,7 %) Patienten bzw. aus Kohorte B 5 (27,8 %) und 2 Patienten (100 %) tumorbedingt verstorben. Nachfolgend werden die K-M-Kurven zum RFS und CSS (Abbildungen 26 und 27) in Abhängigkeit zu den Stadien I bis IV demonstriert.

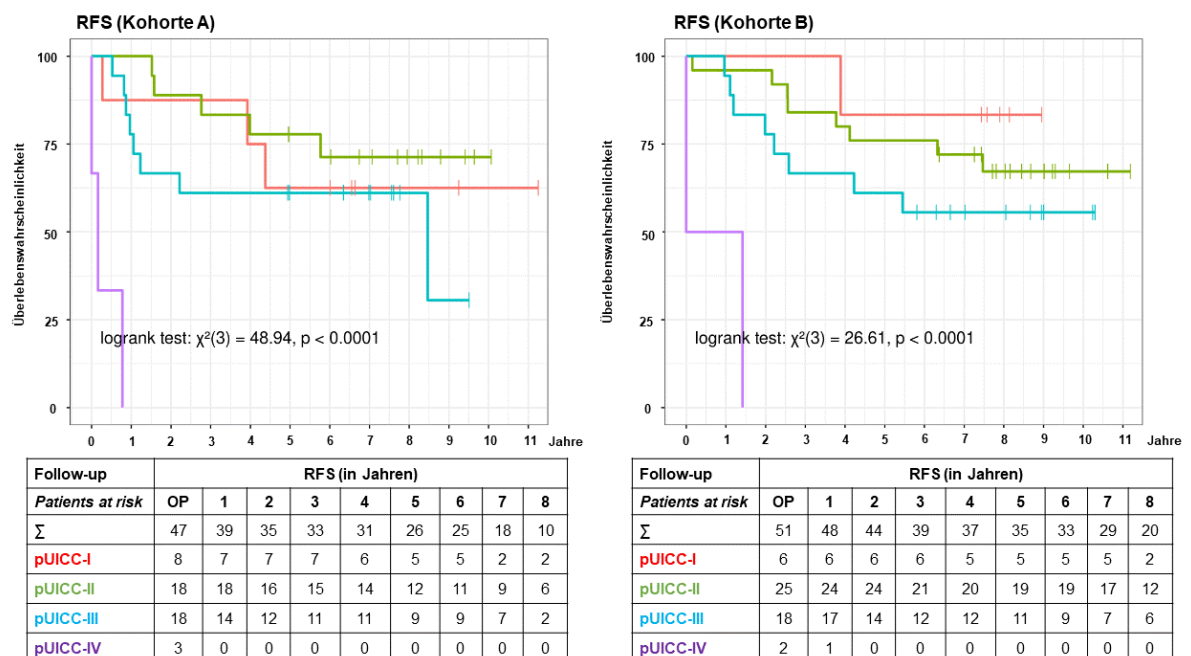


Abbildung 26: RFS der Patienten mit Staging-MRT vs. Patienten ohne MRT

RFS: rezidivfreies, pUICC-Stadien-assoziiertes Überleben in den Kohorten A (mit Staging-MRT) und B (ohne MRT) aus Zentrum 1. *Patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

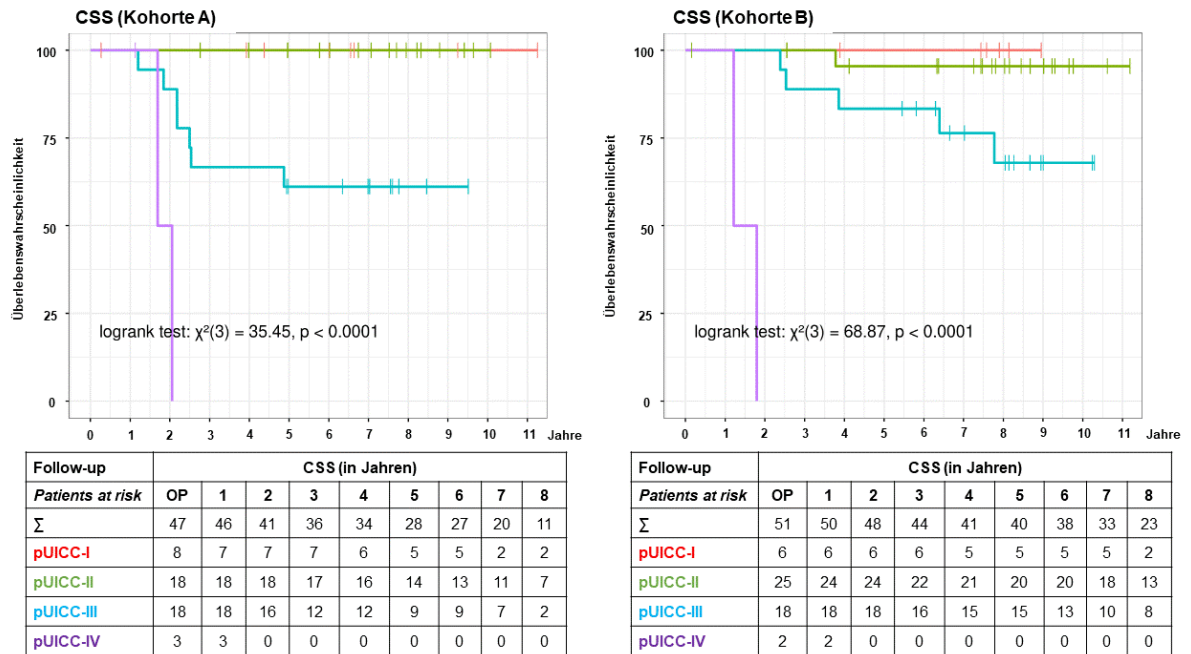


Abbildung 27: CSS aller Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT)

CSS: krebspezifisches, pUICC-Stadien-assoziiertes Überleben in den Kohorten A (mit Staging-MRT) und B (ohne MRT). *Patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

In der Gruppe mit MRT war bei 7 Patienten (14,9 %) mit einem Rektumkarzinom \leq pUICC-II ein FM-Rezidiv diagnostiziert worden, das erfolgreich reseziert (R0-Status) werden konnte. In der Patientenkohorte B erlebten 8 Patienten (15,7 %) mit den Stadien pUICC \leq II ein Rezidiv. Letztlich hatten für die Patienten mit den Stadien I und II nur geringe Unterschiede im RFS bestanden.

3.7.2 Postoperative, akute Komplikationen und Überleben

Weiterhin kontrovers diskutiert werden die Auswirkungen akuter chirurgischer Komplikationen, wie z. B. einer AI und/oder WHS, die innerhalb der ersten 60 Tage nach Rektumkarzinomresektion auftreten.

In Abbildung 28 ist mit 6-Monate-Landmarkanalysen das OS der GAST-05-Studienteilnehmer aus dem Zentrum 1 in Korrelation zu allen dokumentierten Komplikationen (binäre Einteilung: keine Komplikation (n = 67) vs. chir. Komplikationen (n = 29; p = 0,2)) dargestellt. Zwei Patienten blieben bei den Landmarkanalysen unberücksichtigt, da bei ihnen Ereignisse innerhalb der ersten 6 Monate *post operationem* aufgetreten waren. Während der Langzeitnachbeobachtung waren 19 (28,4%) Er-

eignisse bei 67 Patienten (restricted mean survival time: 107,9 Monate) ohne chirurgische Komplikationen und 12 Ereignisse bei 29 Patienten (restricted mean survival time: 95,31 Monate) mit chirurgischen Komplikationen aufgetreten.

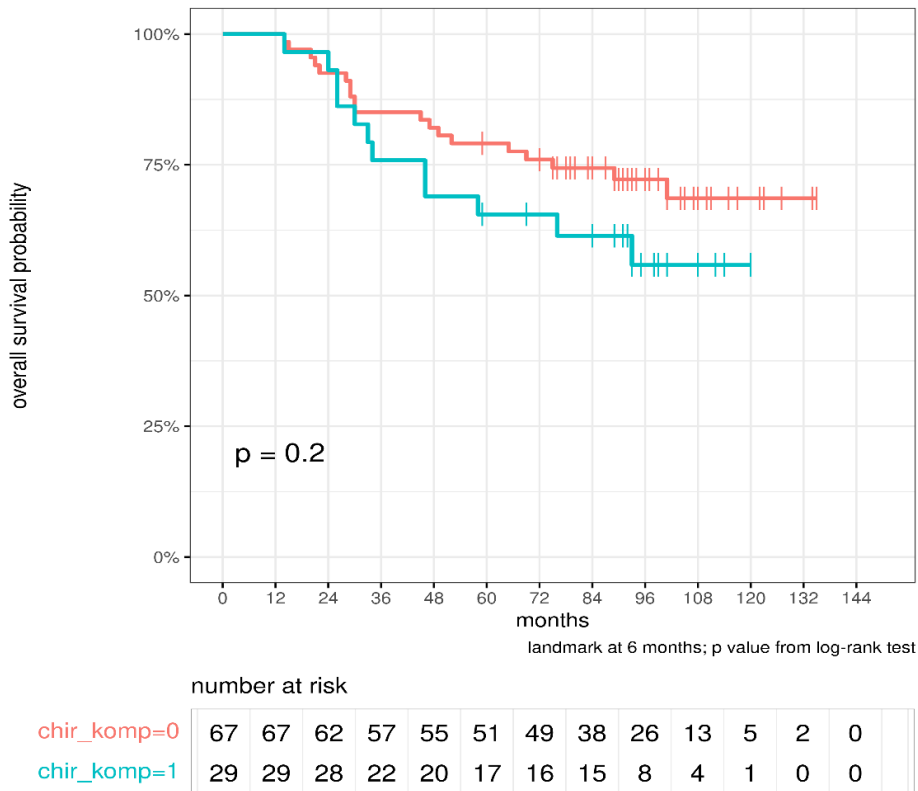


Abbildung 28: OS in Korrelation zum Auftreten chir. Komplikationen (AI und WHS)

OS: Gesamtüberleben bei den GAST-05-Patienten aus Zentrum 1 in Abhängigkeit zu den aufgetretenen chirurgischen Komplikationen (Anastomosensuffizienzen (AI) und Wundheilungsstörungen (WHS) in Landmarkanalysen 6 Monate nach OP; P-Wert nach Logrank-Test; *number at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der AI und WHS auf das OS der Patienten. Auch im COX-Proportional-Hazard-Modell ergab sich für die AI und WHS als chir. Komplikationen kein signifikanter prognostischer Einfluss ($p = 0,308$; HR: 1,5; 95%-CI: 0,70 - 3,10). Eine TME, häufiger assoziiert mit postoperativen Komplikationen, hatte ebenfalls zu keinen signifikanten Einschränkungen im OS der Patienten geführt ($p = 0,538$; HR: 1,3; 95%-CI: 0,59 - 2,79).

Demgegenüber waren das Alter ($p < 0,001$; HR: 1,1; 95%-CI: 1,05 - 1,10) und eine Karzinominfiltrationstiefe von ≥ 5 mm ($p = 0,013$; HR: 2,5; 95%-CI: 1,21 - 5,30) signifikante Faktoren für ein reduziertes OS.

3.8 Uni-/multivariable Analysen - Einflussfaktoren auf das RFS

Nachfolgend sind die klinikopathologischen Variablen aufgelistet, die als potentiell prognostisch relevant für Patienten des Zentrums 1 getestet wurden (Tabelle 42).

Tabelle 42: Potentielle Einflussfaktoren (Auswahl) auf das RFS

Parameter	Level	+ MRT	- MRT	p-Wert	p-Wert	Test
Patienten	N	47	51			
Alter	MW ± SD	68 ± 11	67 ± 10	0,83	1,00	Welch Two Sample t-test
	Median (Min; Max)	71 (39; 87)	69 (38; 86)			
Genus	W	18 (38,3%)	15 (29,4%)	0,40	1,00	Fisher's Exact Test *
	M	29 (61,7%)	36 (70,6%)			
TU-Infiltration **	< 5 mm	34 (72,3%)	29 (56,9%)	0,14	1,00	Fisher's Exact Test *
	≥ 5 mm	13 (27,7%)	22 (43,1%)			
pN [0/1/2]	0	26 (55,3%)	30 (58,8%)	0,96	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
	1	12 (25,5%)	11 (21,6%)			
	2	9 (19,1%)	10 (19,6%)			
pUICC-Status	I / II	26 (55,3%)	31 (60,8%)	0,68	1,00	Fisher's Exact Test *
	≥ III	21 (44,7%)	20 (39,2%)			
pCRM-2 (2 mm)	< 2 mm	14 (29,8%)	17 (33,3%)	0,83	1,00	Fisher's Exact Test *
	≥ 2 mm	33 (70,2%)	34 (66,7%)			
pCRM-1 (1 mm)	< 1 mm	7 (14,9%)	10 (19,6%)	0,60	1,00	Fisher's Exact Test *
	≥ 1 mm	40 (85,1%)	41 (80,4%)			
TPPU	MW ± SD	22 ± 22	31 ± 34	0,12	1,00	Welch Two Sample t-test
	Median (Min; Max)	20 (0; 85)	25 (0; 140)			
Abstand (distal, mm)	MW ± SD	57 ± 21	66 ± 31	0,09	1,00	Welch Two Sample t-test
	Median (Min; Max)	53 (15; 105)	60 (20; 160)			
Abstand (distal, cm)	< 5 cm	17 (36,2%)	12 (23,5%)	0,19	1,00	Fisher's Exact Test *
	≥ 5 cm	30 (63,8%)	39 (76,5%)			
TU-Lage (gruppiert)	zirkulär / ventral	35 (74,5%)	43 (84,3%)	0,32	1,00	Fisher's Exact Test *
	lateral / dorsal	12 (25,5%)	8 (15,7%)			
OP (IIT)	PME	17 (36,2%)	33 (64,7%)	0,01	0,20	Fisher's Exact Test *
	TME	30 (63,8%)	18 (35,3%)			
OP (as treated)	PME	20 (42,6%)	34 (66,7%)	0,02	0,57	Fisher's Exact Test *
	TME	27 (57,4%)	17 (33,3%)			

*: Fisher's Exact Test for Count Data; RFS: recurrence-free survival, rezidivfreies Überleben bei Patienten mit (n = 47) und ohne (n = 51) Staging-MRT; IIT: *intention-to-treat*.

In der initialen Analyse schienen der inferiore Sicherheitsabstand (in mm), das randomisierte OP-Ausmaß (*intention-to-treat*) und die tatsächlich erfolgte OP (*as-treated*) einen (nahezu) signifikanten Einfluss auf das RFS gehabt zu haben. Allerdings bestätigte sich diese Annahme anhand des adjustierten p-Wertes nicht. Es bestanden keine signifikanten Einflüsse der o. g. Parameter auf das RFS (Tabelle 42).

3.9 Univariable Modelle für das RFS

Für die in Tabelle 42 gezeigten Parameter wurde ein univariablen Cox-Regressionsmodell für das RFS und separat für die beiden Patientengruppen (mit vs. ohne MRT) angepasst. Die resultierenden Modellkoeffizienten (HR) sind in Tabelle 43 für die Patientenkohorte A mit einem Staging-MRT aufgeführt worden. Für die Patientenkohorte B ohne Staging-MRT sind die resultierenden Modellkoeffizienten in Tabelle 44 aufgeführt.

Tabelle 43: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Pat. mit Staging-MRT)

Patienten (mit MRT) Variable	Level	N	N-events	HR	95%-CI	p-Wert
Alter		47	19	1,1	[1,00; 1,10]	0,028
Genus	W	18	5	Referenz		0,136
	M	29	14	2,2	[0,78; 6,0]	
Tumordinfiltrationstiefe	< 5 mm	34	11	Referenz		0,013
	≥ 5 mm	13	8	3,3	[1,30; 8,30]	
pUICC-Stadium (gruppiert)	I / II	26	8	Referenz		0,062
	≥ III	21	11	2,4	[0,96; 6,0]	
pCRM-2 (2 mm)	< 2 mm	14	6	Referenz		0,770
	≥ 2 mm	33	13	0,86	[0,33; 2,30]	
pCRM.1 (1 mm)	< 1 mm	7	4	Referenz		0,318
	≥ 1 mm	40	15	0,57	[0,19; 1,70]	
TPPU		47	19	1	[0,98; 1,00]	0,898
Sicherheitsabstand (distal)		47	19	1	[0,97; 1,00]	0,670
Tumorage (gruppiert)	zirkulär / ventral	35	15	Referenz		0,686
	lateral / dorsal	12	4	0,79	[0,26; 2,40]	
OP-Methode (<i>intention-to-treat</i>)	PME	17	6	Referenz		0,716
	TME	30	13	1,2	[0,45; 3,20]	
OP-Methode (<i>as treated</i>)	PME	20	9	Referenz		0,630
	TME	27	10	0,8	[0,32; 2,0]	

Angegeben sind die Hazard Ratios (HR) aus den univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS bei Patienten (n = 47) mit einem Staging-MRT; für jede Variable (bei kategorialen Prädiktoren für jedes Nicht-Referenzniveau jeder Variable) werden die Anzahl der Beobachtungen (N), der beobachteten Ereignisse (N-events) und die HR mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert gezeigt.

Aus den Tabellen 43 und 44 wird deutlich, dass in beiden Patientengruppen (mit vs. ohne Staging-MRT) die intramesorektale Tumordinfiltration (< 5 mm vs. ≥ 5 mm) und das Patientenalter einen signifikanten Einfluss auf das RFS gehabt hatten. Der Status ≥ pUICC-III scheint im univariablen Modell ebenfalls starke negative Auswirkungen auf das RFS gehabt zu haben.

Tabelle 44: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Pat. ohne Staging-MRT)

Patienten ohne MRT Variable	Level	N	N-events	HR	95%-CI	p-Wert
Alter		51	19	1,1	[1,00; 1,10]	0,005
Genus	W	15	3	Referenz		
	M	36	16	2,7	[0,78; 9,30]	0,115
Tumordinfiltrationstiefe		51	19	2,8	[1,10; 7,10]	0,031
pUICC-III-Stadium (gruppiert)	I / II	31	9	Referenz		
	≥ III	20	10	2,3	[0,92; 5,60]	0,075
pCRM-2 (2 mm)	< 2 mm	17	7	Referenz		
	≥ 2 mm	34	12	0,84	[0,33; 2,10]	0,709
pCRM-1 (1 mm)	< 1 mm	10	4	Referenz		
	≥ 1 mm	41	15	0,95	[0,31; 2,90]	0,924
TPPU		51	19	1	[0,98; 1,00]	0,872
Sicherheitsabstand (distal)		51	19	1	[0,99; 1,00]	0,918
Tumorage (gruppiert)	zirkulär / ventral	43	16	Referenz		
	lateral / dorsal	8	3	0,88	[0,26; 3,0]	0,834
OP-Methode (<i>intention-to-treat</i>)	PME	33	10	Referenz		
	TME	18	9	1,9	[0,77; 4,70]	0,166
OP-Methode (<i>as treated</i>)	PME	34	11	Referenz		
	TME	17	8	1,6	[0,63; 3,90]	0,337

Darstellung der Hazard Ratios (HR) aus den univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS der Patienten (n = 51) ohne Staging-MRT; für jede Variable (bei kategorialen Prädiktoren für jedes Nicht-Referenzniveau jeder Variable) sind die Beobachtungen (N), die beobachteten Ereignisse (N-events) und die HR mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert angegeben.

3.9.1 Likelihood-Ratio-Tests in Cox-Regressionsmodellen

Für jedes Modell erfolgten *Likelihood-Quotienten-Tests* (LQT) (Tabelle 45).

Tabelle 45: Likelihood-Ratio-Tests in Cox-Regressionsmodellen für das RFS

Variable	Patienten mit MRT			Patienten ohne MRT		
	Test	df	p-Wert	Test	df	p-Wert
Alter	5,6	1	0,018	8,5	1	0,003
Tumordinfiltrationstiefe	5,6	1	0,018	4,9	1	0,027
pUICC-Status (gruppiert)	3,5	1	0,060	3,1	1	0,076
Genus	2,5	1	0,117	3,1	1	0,081
pCRM-1 (1 mm)	0,89	1	0,345	0,009	1	0,924
OP-Methode (<i>as-treated</i>)	0,23	1	0,631	0,89	1	0,345
distaler Sicherheitsabstand	0,19	1	0,667	0,01	1	0,918
Tumorage (gruppiert)	0,17	1	0,679	0,045	1	0,831
OP-Methode (ITT)	0,14	1	0,713	1,9	1	0,172
pCRM-2 (2 mm)	0,084	1	0,772	0,14	1	0,711
TPPU	0,016	1	0,898	0,026	1	0,871

Spalten: Teststatistik (Test), Freiheitsgrade (df) und resultierende p-Werte; IIT: *intention-to-treat*.

Die Ergebnisse der LQTs sind nachfolgend für die Patienten \pm MRT aus den univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS dargestellt.

3.9.2 Multivariable Modelle für das RFS

Aufgrund der geringen Anzahl aufgetretener Ereignisse wurden die drei prädiktivsten Variablen (bewertet über die LQTs, Tabelle 45) für multivariable Cox-Regressionsmodelle ausgewählt. Diese Variablen waren die Tumordinfiltrationstiefe, das Alter und der pUICC-III-Status. Die Tabellen 46 und 47 zeigen die Koeffizienten (HR).

Tabelle 46: Modellkoeffizienten (HR) des multivariablen Cox-Modells mit MRT

Patienten mit MRT Variable	Level	N	N-events	HR	95%-CI	p-Wert
Tumordinfiltrationstiefe	< 5 mm	34	11	Referenz		
	\geq 5 mm	13	8	2,3	[0,84; 6,2]	0,104
Alter		47	19	1,1	[1,03; 1,1]	0,005
pUICC-Status (gruppiert)	I / II	26	8	Referenz		
	\geq III	21	11	3,8	[1,34; 10,8]	0,012

Für jeden Term im Modell (im Fall von kategorialen Prädiktoren gilt dies für jede Nicht-Referenzstufe des Prädiktors) sind die Anzahl an Beobachtungen (N), die Anzahl beobachteter Ereignisse (N-events) und die Hazard Ratios (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert dargestellt.

Tabelle 47: Modellkoeffizienten (HR) des multivariablen Cox-Modells ohne MRT

Patienten ohne MRT Variable	Level	N	N-events	HR	95%-CI	p-Wert
Tumordinfiltrationstiefe	< 5 mm	29	7	Referenz		
	\geq 5 mm	22	12	2,0	[0,75; 5,50]	0,165
Alter		51	19	1,1	[1,01; 1,10]	0,012
pUICC-Status (gruppiert)	I / II	31	9	Referenz		
	\geq III	20	10	1,8	[0,70; 4,60]	0,221

Für jeden Term im Modell (im Fall von kategorialen Prädiktoren gilt dies für jede Nicht-Referenzstufe des Prädiktors) sind die Anzahl an Beobachtungen (N), die Anzahl der beobachteten Ereignisse (N Events) und die Hazard Ratios (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert dargestellt.

Diese Ergebnisse wurden nachfolgend in Forest Plots visualisiert (Abbildung 29). Unter den als prognostisch relevant eingeschätzten Parametern hatten das Patientenalter, der Status \geq pUICC-III und die Tumordinfiltrationstiefe einen signifikanten Einfluss auf das RFS der GAST-05-Teilnehmer aus dem Studienzentrum 1. Unabhängig von den anderen Prädiktoren hat das Alter in beiden Patientenkohorten einen signifikanten Einfluss auf das RFS gezeigt.

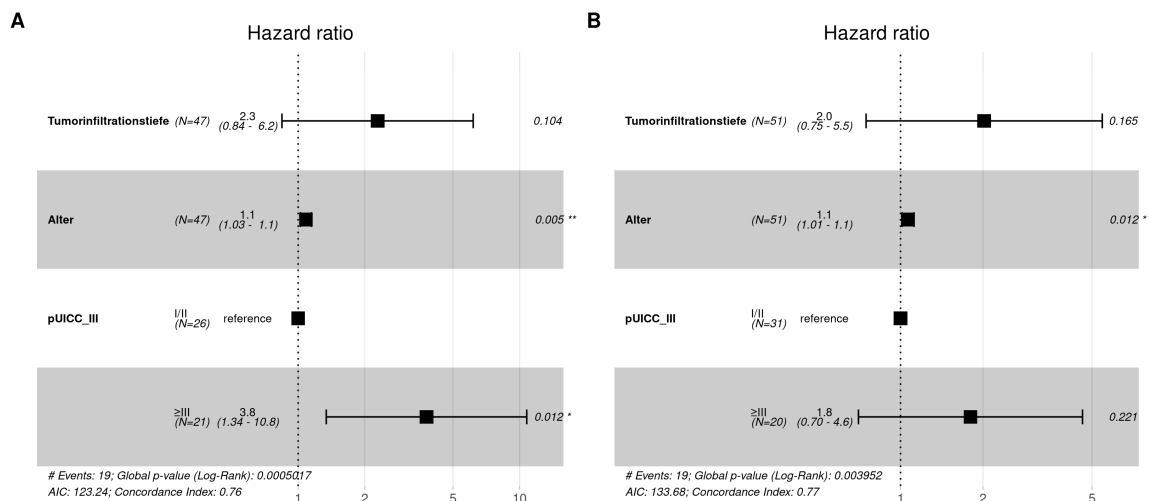


Abbildung 29: Forest-Plot der Koeffizienten (HR) aus multivariablen Modellen

Im Forest-Plot sind die Hazard Ratios (HR) aus den multivariablen Modellen für die Patienten mit einer Staging-MRT (Abbildung 29 A) vs. Patienten ohne MRT (Abbildung 29 B) angegeben.

3.9.3 RFS – in Abhängigkeit vom Staging, der OP und der OP-Qualität

Es waren in beiden Patientengruppen (\pm MRT) jeweils 19 Ereignisse eingetreten (Tabelle 48). Dabei hatten weder die Stagingmethode noch das OP-Ausmaß (TME vs. PME) einen signifikanten Einfluss auf das RFS.

Tabelle 48: RFS – in Abhängigkeit vom Staging und der erfolgten OP

Patienten \pm MRT (Zentrum 1) Variable	Level	N	N-events	HR	95%-Cil	p-Wert
Alle Patienten (n = 98)						
Patienten mit MRT	I	47	19	Referenz		
Patienten ohne MRT	II	51	19	0,82	[0,44; 1,60]	0,550
Patienten mit TME (n = 44) *						
(mit MRT)	I	27	10	Referenz		
(ohne MRT)	II	17	8	1,2	[0,47; 3,0]	0,715
Patienten mit PME (n = 54) *						
(mit MRT)	I	20	9	Referenz		
(ohne MRT)	II	34	11	0,63	[0,26; 1,50]	0,310

*: *as-treated*; für jeden Term im Modell (bei kategorialen Prädiktoren gilt dies für jede Nicht-Referenzstufe des Prädiktors) sind die Anzahl an Beobachtungen (N), die Anzahl der Ereignisse (N-events) und die Hazard Ratios (HR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert dargestellt.

3.9.4 RFS – in Abhängigkeit von der chirurgischen Resektatqualität

In beiden Patientengruppen (\pm MRT) hatte die chirurgische Resektatqualität der PME im univariablen Modell einen Einfluss auf das RFS (Tabelle 49).

Tabelle 49: RFS - chirurgische Resektatqualität

Patienten \pm MRT (Zentrum1) Parameter	Level	Patienten mit MRT	Patienten ohne MRT	p-Wert	Test
Alle Patienten (n = 98)		47	51		
Chirurgische Qualität	schlecht	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,49	Wilcoxon Rangsummentest mit kontinuierlicher Korrektur
	moderat	6 (12,8%)	8 (15,7%)		
	optimal	41 (87,2%)	42 (82,4%)		
Patienten mit TME (n = 44) ^{1.)}		27	17		
Chirurgische Qualität	schlecht	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,25	Wilcoxon Rangsummentest mit kontinuierlicher Korrektur
	moderat	5 (18,5%)	1 (5,9%)		
	optimal	22 (81,5%)	16 (94,1%)		
Patienten mit PME (n = 54) ^{1.)}		20	34		
Chirurgische Qualität	schlecht	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0,08	Wilcoxon Rangsummentest mit kontinuierlicher Korrektur
	moderat	1 (5,0%)	7 (20,6%)		
	optimal	19 (95,0%)	26 (76,5%)		

^{1.)}: *as-treated*, unvariables Modell

3.9.5 RFS – in Abhängigkeit vom distalen Sicherheitsabstand

In Tabelle 50 wird gezeigt, dass der distale Sicherheitsabstand nach der PME in beiden Kohorten einen Einfluss auf das RFS hatte.

Tabelle 50: RFS - absoluter distaler Sicherheitsabstand

Patienten \pm MRT (Zentrum1) Parameter	Level	Patienten mit MRT	Patienten ohne MRT	p-Wert	Test
Alle Patienten (n = 98)		47	51		
Distaler Sicherheitsabstand	MW \pm SD	57 \pm 21	66 \pm 31	0,09	Welch Two Sample t-test
	Median	53	60		
	Min. – Max.	15 - 105	20 - 160		
Patienten mit TME (n = 44) ^{1.)}		27	17		
Distaler Sicherheitsabstand	MW \pm SD	66 \pm 23	69 \pm 30	0,70	Welch Two Sample t-test
	Median	65	65		
	Min. – Max.	15 - 105	30 - 125		
Patienten mit PME (n = 54) ^{1.)}		20	34		
Distaler Sicherheitsabstand	MW \pm SD	46 \pm 12	65 \pm 32	< 0,01	Welch Two Sample t-test
	Median	42	55		
	Min. – Max.	25 - 75	20 - 160		

^{1.)}: *as-treated*; unvariables Modell

4 Diskussion

Innerhalb der letzten vier Dekaden konnte durch die Kombination einer anatomiegerechten, an der Embryonalentwicklung orientierten onkologischen Resektion und einer 5-FU-basierten adCTx das 5-Jahre CSS (ohne *competing risk*) für Patienten mit Kolonkarzinomen (> 16 cm ab ACL) von 65,0 % (von 1981 bis 1986) auf 88,1 % (von 2007 bis 2011) gesteigert werden (Hohenberger et al. 2009).

Für Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien cUICC-II und -III (≤ 16 cm ab ACL) konnte die Prognose durch den Einsatz einer präoperativen, 5-FU-basierten CRT, einer nachfolgenden TME und adCTx (mit 5-FU \pm OX) der Überlebenswahrscheinlichkeit von Kolonkarzinom-Patienten angeglichen werden (Fischer et al. 2015). Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen im unteren oder mittleren Rektum (< 12 cm ab ACL) konnte in den letzten 15 Jahren das 5-Jahre CSS von 53,4 % auf 89,8 % verbessert und die LR-Rate von 34,2 % auf < 2,1 % gesenkt werden (Fischer et al. 2015).

Demgegenüber blieben die optimale chirurgische Behandlung von Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) und das bestmögliche adCTx-Regime umstritten. In der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ aus dem Jahr 2004 wurde zwar die Option einer PME + adCTx als Alternative zum Goldstandard TME genannt (Schmiegel et al. 2005), jedoch war diese Empfehlung ohne Vorliegen einer prospektiv randomisierten, klinischen Multizenterstudie allein anhand retrospektiver Kohortenstudien formuliert worden (Lopez-Kostner et al. 1998; Syk et al 2006).

Die Option einer präoperativen Kurzzeit-RT war für Karzinome im oberen Rektum ebenfalls kontrovers bewertet worden (Pechlivanides et al. 2021). Sie wurde eher als sinnvolle Maßnahme im Fall eines lokoregionären Rezidivs nach Karzinomresektion im oberen Rektum angesehen (Marijnen et al. 2005).

4.1 Rationale der GAST-05-Studie – TME oder PME?

Somit blieb die Frage offen, ob bei Adenokarzinomen im oberen Rektum eine TME überhaupt erforderlich sei oder eine PME mit mesorektaler Transsektion 5 cm unterhalb des Tumors nicht sogar ausreichen könnte. Zudem waren weder der Effekt einer adCTx noch ein zu bevorzugendes CTx-Regime geklärt gewesen (de Boer

2022). Mit der GAST-05-Phase-IIb-Studie sollte diesen Fragen unter Rückbesinnung auf anatomisch begründete Resektionsprinzipien nachgegangen werden. Die vorliegende Dissertation prüfte die Frage, ob die PME der TME hinsichtlich des onkologischen Outcomes gleichwertig oder unterlegen sei.

Bereits im Jahr 1998 war die Notwendigkeit einer TME für Karzinome im oberen Rektum in einer retrospektiven Studie an 991 Patienten hinterfragt worden (Lopez-Kostner et al. 1998). Ziel dieser monozentrischen Studie war der Vergleich von Behandlungsergebnissen (1980 bis 1990) aus der konventionellen Chirurgie (ohne TME) bei Karzinomen im oberen Rektum (10 bis 15 cm ab ACL; n = 229) und Sigma (n = 225) gegenüber den Resultaten bei Karzinomen im mittleren / unteren Rektum (< 10 cm; n = 437) nach einer TME. Alle Patienten waren in kurativer Absicht operiert worden (Tabelle 51). Das Risiko für ein Rezidiv, für den krebsbedingten Tod oder für jedes Rezidiv-/Todesereignis infolge der Malignomerkrankung war für Patienten mit Karzinomen < 10 cm ab ACL um das 3,5-, 2,7-, 2,1- und 1,9-fache höher vs. für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (> 10 cm) und Sigma.

Da sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum vs. Sigma gezeigt hatten, wurde angenommen, dass beide TU-Lokalisationen eine gleich gute Prognose hätten. Zudem hatten sich in der Präparateaufarbeitung keine intramesorektalen Karzinomzellcluster außerhalb des aboralen Sicherheitsabstandes von 5 cm ergeben. Die Autoren postulierten, dass eine TME für Karzinome im oberen Rektum eine Übertherapie darstellen könnte und eine PME onkologisch ausreichend wäre (Tabelle 51).

In einer anderen Untersuchung war bei 457 Patienten der Stockholm-II-Studie (Holm et al. 2001) der Einfluss der präoperativen KRT in Abhängigkeit zur Tumorklassifikation geprüft worden. Alle Patienten (\pm KRT) waren in kurativer Intention konventionell operiert worden. Die KRT reduzierte die LR-Rate der Karzinome im unteren, mittleren und oberen Rektum von 30 % auf 20 %, von 25 % auf 11 % und von 21 % auf 5 %. Es wurde daraus gefolgert, dass die präoperative KRT unabhängig von der Tumorklassifikation die LR-Rate senken könne. Ein Verzicht auf die KRT bei Patienten mit Karzinomen im mittleren und oberen Rektum wurde nicht empfohlen. Die Autoren betonten aber, dass sich ihre Empfehlungen nach Anwendung einer TME ändern könnten. Sie befürworteten die präoperative KRT und TME bei Rektumkarzinomen unabhängig von deren Lokalisation.

Aus einer schwedischen, bevölkerungsbezogenen Erhebungsstudie wurden die LR- und OS-Raten von 4.153 Patienten veröffentlicht (Jörgren et al. 2010), deren Therapieergebnisse zwischen 1995 und 1997 im nationalen Rektumkarzinom-Register erfasst worden waren. Die 5-Jahre OS- und CSS-Raten hatten 45 % und 62 % betragen. Die LR-Rate lag bei 8 % (n = 326). Nach der Rektumresektion (R0-Status) bei Karzinomen der Stadien UICC-I bis -III traten LR in 10 %, 8 % und 6 % im unteren (< 5 cm), im mittleren (6 cm bis 10 cm) und im oberen Rektum (11 cm bis 15 cm ab ACL) auf. Eine präoperative KRT reduzierte die LR-Rate unabhängig von der Höhenlage (< 5 cm, Odds-Ratio: 0,50; 6 cm bis 10 cm, Odds-Ratio: 0,42; 11 cm bis 15 cm, Odds-Ratio: 0,29). Patienten ohne KRT hatten ein deutlich höheres LR-Risiko im Fall einer intraoperativen Rektumperforation (Odds-Ratio: 2,50). Die präoperative KRT verzögerte zwar das Auftreten eines LR, hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben gehabt. In 39 % der Patienten (n = 103) blieb das LR die einzige Tumormanifestation. Die Autoren folgerten daraus, dass eine präoperative Kurzzeit-RT auch bei Karzinomen im oberen Rektum gerechtfertigt sei.

Die Diskussion um das notwendige OP-Ausmaß bei Rektumkarzinomen wurde durch die radiologischen Auswertungen zu 33 LR-Fällen aus den schwedischen TME-Studien verstärkt (Syk et al. 2006, Tabelle 51). Während einer 54-monatigen Nachbeobachtung waren bei 33 (3,8 %) von 880 Patienten LR nach Rektumresektionen (R0-Status) aufgetreten. In zwei (6,1 %) Fällen konnten *in situ* verbliebene, lateralseitige LKM für das Auftreten der LR verantwortlich gemacht werden. Allerdings lag die Hauptursache für die LR-Rate an einer unzureichenden TME. Allein bei 15 (45,5 %) Patienten konnte durch die postoperative CT- und MRT-Diagnostik *in situ* verbliebenes Mesorektum festgestellt werden. In 14 der 33 Fälle (42 %) waren die Rezidive bei Karzinomen des oberen Rektums aufgetreten. Alle LR hatten extraluminal auf Anastomosenhöhe gelegen. In 86 % (12 von 14 Patienten) dieser Rezidive konnte residuelles Mesorektum nach einer PME diagnostiziert werden. Es wurde gefolgert, dass die PME auch unter Einhaltung eines inferioren Sicherheitsabstandes von 5 cm grundsätzlich mit einem erhöhten LR-Risiko einhergehe.

Besonders interessant an dieser Kohortenstudie war, dass die initialen PME- bzw. TME-Verfahren durch speziell in der kolorektalen Chirurgie trainierte Operateure durchgeführt worden waren (von 01/1995 bis 12/1999). Außerdem hatten 528 (60 %) der 880 Patienten eine präoperative KRT erhalten. In 5 Rezidivfällen (35,7 %) war der OP von Karzinomen im oberen Rektum eine KRT vorausge-

gangen. Bei vier Patienten konnte verbliebenes Mesorektum ebenso nachgewiesen werden wie bei acht Patienten ohne KRT. Letztlich hatte die präoperative KRT aber keinen Einfluss auf die LR-Rate bei Karzinomen im oberen Rektum gehabt.

Aus den genannten Studienergebnissen ließ sich vermuten, dass durch eine standardisierte Resektionstechnik der potentielle Nutzen einer KRT (5 x 5 Gy) für Karzinome im oberen Rektum aufgehoben werden könnte. Diese Annahme wurde durch die niederländische TME-Studie für jene Karzinome bestätigt, die > 10 cm ab ACL lokalisiert waren. Während einer Nachbeobachtung von 43 Monaten (Median) hatte die KRT mit nachfolgender TME bei 145 (29,2 %) Patienten vs. der alleinigen TME bei 143 (29 %) Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die LR-Rate gezeigt (Marijnen et al. 2005). Nach KRT + TME waren LR in 23 % und nach alleiniger TME in 18 % der Fälle aufgetreten (Van den Brink et al. 2004).

4.2 Sterblichkeit und Komplikationen in der GAST-05-Studie

In einer retrospektiven Erhebung von Krankenhausabrechnungsdaten (von 2009 bis 2015) wurde eine 1,9 %-ige Sterblichkeit nach viszeralchirurgischen Operationen (n = 3.287.199) für Deutschland angegeben (Baum et al. 2019). In den Analysen waren neben Rektum-, Sigma- und Transversumresektionen auch Hemikolektomien (rechts / links / erweitert) sowie nicht onkologische kolorektale Operationen berücksichtigt worden. Die peri-/postoperative Sterblichkeit infolge der kolorektalen Eingriffe betrug für die hospitalisierten Patienten (n = 577.325) 7,5 % (95%-CI: 7,43 - 7,57) (n=43461). Der Großteil der Patienten (48,8 %) war - wie auch in der GAST-05-Studienpopulation - 55 - 75 Jahre alt gewesen.

Für die GAST-05-Studienpatienten betrug die 60-Tage-Sterblichkeit *post operationem* 2,1 % (Auflistung der Gründe in Tabelle A1). Nach *intention-to-treat*-Kriterien gehörten alle Todesfälle zum Therapiearm A (TME) (p = 0,12).

Ein Grund für die geringere 60-Tage-Sterblichkeit kann gewesen sein, dass an der GAST-05-Studie vorrangig Krankenhäuser der Maximalversorgung (wie z. B. universitäre oder äquivalente Einrichtungen) und von der Dt. Krebsgesellschaft zertifizierte Darmkrebszentren teilgenommen hatten. In diesen Studienzentren waren Maßnahmen zur standardisierten, qualitätskontrollierten MMT von Patienten mit Karzinomen des Kolons und Rektums etabliert. Zudem hatten alle Zentren vor Studienteilnahme ihre jährlichen Fallzahlen und institutionellen SOPs darzulegen.

Die mittlere Krankenhausverweildauer nach kolorektalen OPs hatte in der bereits genannten Erhebungsstudie $20,2 \pm 16,6$ Tage betragen (Baum et al. 2019). Der stationäre Aufenthalt der GAST-05-Patienten lag demgegenüber bei $15,9 \pm 9,67$ Tagen. Gründe für die kürzere Liegedauer könnten die Auswahl der Studienpopulation (ECOG-Status 2 nur bei 5,1% der Studienteilnehmer!), die unter peri-/postoperativer Qualitätskontrolle durchgeführten chirurgischen Eingriffe und die bessere interdisziplinäre Patientenversorgung in (spezialisierten) Studienzentren gewesen sein.

Die allgemeine Komplikationsrate (ohne weitere Spezifikation) hatte in der Erhebungsstudie 24,6 % (95%-CI: 24,49 - 24,71) betragen (Baum et al. 2019). Dabei waren anhand der dokumentierten OPS-Codes retrospektiv alle Behandlungsfälle in Bezug auf die Ereignisse „Peritonitis, Sepsis, Lungenembolie, Herzinfarkt, Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie und GI-Blutung“ ausgewertet worden. Die häufigsten schweren Komplikationen waren die postoperative Sepsis in 14,9 % (95%-CI: 14,81 - 14,99) und / oder eine Peritonitis in 11,3 % (95%-CI: 11,22 - 11,38) der Fälle. Demgegenüber waren im GAST-05-Zentrum 1 unter Anwendung der Dindo-/Clavien-Klassifikation nach einer TME bzw. PME 26 (59,1 %) bzw. 22 (40,7 %) Ereignisse dokumentiert worden (Tabelle 37). Die Protokollvorgabe zur sofortigen Erfassung aller aufgetretenen (peri-/postoperativen) Ereignisse (SAE-Meldesystem) hatte zu einer vermeintlich hohen (allgemeinen) Komplikationsrate von 49 % geführt. Allein 21,5 % der Komplikationen waren als Grad-1-Ereignisse eingestuft worden, und zwar in 12 (27,3 %) Fällen nach einer TME und bei 9 (16,7 %) Patienten nach der PME. Für diese Grad-1-Komplikationen bestand keinerlei Notwendigkeit für eine pharmakologische, operative, endoskopische oder radiologische Intervention. Derartige Grad-1-Auswirkungen (Dindo-/Clavien-Klassifikation) waren in der Veröffentlichung der nationalen Erhebungsstudie (Baum et al. 2019) gar nicht angegeben worden. Postoperative Grad-2-Komplikationen hatten nach der TME bzw. PME in 6,8 % (n = 3) bzw. 11,1 % (n = 6) im Zentrum 1 vorgelegen. Klinisch relevante Grad-3-Komplikationen mit chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention waren in 22,7 % (TME; n = 10) und 11,1 % (PME; n = 6) aufgetreten. Lebensbedrohliche Grad-4-Ereignisse hatten bei jeweils einem Patienten nach TME (Patient B 9: postoperativer ITS-Aufenthalt wegen akuter respiratorischer Insuffizienz) und PME (Patient B 45: postoperativer Ileus, schwere Sepsis, akutes Nierenversagen) vorgelegen.

Der prognostische Einfluss akuter (< 30 Tage) chirurgischer Komplikationen, wie z. B. einer AI und / oder WHS, war ohne Berücksichtigung kardiopulmonaler Komplikationen bei 799 Teilnehmern der CAO/ARO/AIO-94-Studie anhand der LR- und / oder FM-Raten posthoc während einer > 10-jährigen Nachbeobachtung untersucht worden (Sprenger et al. 2018). Das Auftreten einer AI und / oder WHS war mit einem signifikant kürzeren OS (46,6 % vs. 63,8 %, $p < 0,001$), einem geringeren FM-freien Überleben (63,2 % vs. 72,0; $p = 0,030$) und mehr LR (15,5 vs. 6,4 %; $p < 0,001$) assoziiert gewesen. Im multivariablen COX-Regressionsmodell stellten allein die nachgewiesenen LKM ($p < 0,001$) und die chirurgischen Komplikationen ($p = 0,008$) unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes OS dar.

Interessanterweise ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FM und WHS nur bei Studienteilnehmern mit einer präoperativen CRT und TME nachweisen (FM-freie Überlebensrate: 58% vs. 71,9 % bei Patienten mit vs. ohne WHS, $p = 0,025$) (Sprenger et al. 2018). Der einzige Prädiktor für FM war erneut der Nachweis von LKM ((y)pN+ Status); $p < 0,001$). Bei jenen Patienten, die allein eine TME erhalten hatten, waren die LKM ($p = 0,004$) und die chirurgischen Komplikationen ($p = 0,023$) unabhängige Prognosefaktoren für die LR.

Derartige Ergebnisse zeigten sich nicht für die GAST-05-Patienten aus Zentrum 1. Die Ergebnisse aus den eigenen 6-Monate Landmarkanalysen (Abb. 28) bestätigen zwar nach 10 Jahren mit 68,8% vs. 55,0% eine höhere OS-Wahrscheinlichkeit für Patienten ohne eine postoperative AI und / oder WHS; allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,2$). Unabhängige Prädiktoren für ein reduziertes OS unter Berücksichtigung postoperativer Komplikationen waren das Patientenalter und eine intramesorektale Karzinominfiltration von ≥ 5 mm (Tabelle 43), d. h. einem \geq pT3c-Status.

Es bestanden folglich weder signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate (AI und / oder WHS) zwischen den beiden Studienarmen (TME vs. PME; nach *as-treated*-Kriterien) noch für den zusammenfassenden Vergleich (keine vs. chir. Komplikationen).

Diese deutlich diskrepanten Unterschiede können zum einen tumorbiologisch mit der Karzinomlokalisierung im oberen Rektum sowie einer differenzierten Präparatontechnik unter den Anforderungen der perioperativen Qualitätskontrolle resultieren. Zum anderen kann ein besseres, sehr frühzeitiges Komplikationsmanagement der AI und / oder WHS sowie der Verzicht auf eine präoperative Multimodalthera-

pie und die Anwendung von Landmarkanalysen dazu beigetragen haben, dass die akuten chirurgischen Komplikationen zwar für den betroffenen Patienten folgenreich waren, aber die Prognose nicht signifikant negativ beeinflusst hatten.

Diese Aussagen sollten in weiteren Projekten an der GAST-05-Gesamtpopulation im Vergleich zu den bereits genannten anderen aktuellen Studien, z. B. der CAO/ARO/AIO-04-, CAO/ARO/AIO-12- und PETACC-6-Studie analysiert werden.

4.3 Einflussfaktoren auf die OP

4.3.1 OP-Strategiewechsel und Komorbidität der Patienten

Der Wechsel des Resektionsausmaßes (TME ► PME und PME ► TME) war allein vom Operateur getroffen worden. Als Gründe für einen Verfahrenswechsel waren intraoperative Komplikationen, kardiale Komorbiditäten, Neubewertungen der Tumorausdehnung/-lage oder bisher unbekannte anatomische Normvarianten dokumentiert worden.

Im rekrutierungsstärksten Studienzentrum 1 (n = 98) hatte in 16 (16,3 %) Fällen eine Änderung des per Random vorgegebenen OP-Ausmaßes stattgefunden. Bei 10 Patienten war statt der TME eine PME durchgeführt worden. Bei 6 Patienten wurde von der geplanten PME auf eine TME gewechselt. Dabei fiel auf, dass Patienten mit einem Wechsel zur TME mit einem Altersmedian von 71 Jahren etwas jünger waren. Das mediane Alter der Verfahrenswechsler von der TME ► PME hatte 75,5 Jahren betragen.

Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen einer bundesweiten, multizentrischen Beobachtungsstudie (Lippert und Gastinger 2006), in der die Etablierung des TME-Konzepts in der Routineversorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen analysiert worden war. Wie in der GAST-05-Studie waren Patienten, die keine TME erhalten hatten, mit 68,4 Jahren signifikant älter als Patienten mit einer TME (66,1 Jahre). Zudem waren den Patienten ohne TME in 38,7 % Komorbiditäten der Grade ASA-III und -IV zugeordnet worden. Die Rate an schweren Komorbiditäten hatte bei den Patienten mit TME 34,1 % betragen. Hinsichtlich des Geschlechts und des *Body-Maß-Index* hatten keine Unterschiede zwischen den Patientenkohorten bestanden.

4.3.2 Konversionsrate, laparoskopisch vs. offen

In der GAST-05-Studie waren 22,8 % der Patienten laparoskopisch und 77,2 % offen per medianer Laparotomie operiert worden. Der relativ geringe Anteil an laparoskopischen Eingriffen resultierte einerseits aus dem Rekrutierungszeitraum der Studie (von 2007 bis 2013), in dem die laparoskopischen Rektumresektionen gegenüber der offenen Vorgehensweise noch nicht von allen Studienzentren als gleichwertig angesehen worden waren. Exemplarisch für diese konservative Haltung ist das Studienzentrum 1, in dem nur in 3 (3,1 %) Fällen (1x TME-Arm, 2x PME-ARM, Tabelle 31) eine Rektumresektion laparoskopisch erfolgt war.

Andererseits war bei der Initiierung der ersten 17 GAST-05-Studienzentren, alleamt chirurgische Institutionen der Maximalversorgung, von Seiten der Studienleitung darauf geachtet worden, führende Institutionen mit großer Expertise in der laparoskopischen Viszeralchirurgie einzubinden. Das vielversprechendste *high-volume*-Zentrum für laparoskopische Rektumchirurgie stoppte allerdings die weitere Patientenrekrutierung nach dem Auftreten einer AI beim ersten eigenen Studienteilnehmer. Im weiteren Verlauf der GAST-05-Studie blieb dieses Zentrum leider inaktiv. Trotz mehrfacher Versuche einer Reaktivierung wurde den lokalen Prüffärzten die weitere Patientenrekrutierung per institutioneller Anweisung untersagt.

Während ab dem Jahr 2012 auch in Deutschland der Einsatz der laparoskopischen Kolon- und Rektumchirurgie zur operativen Behandlung von Karzinomkrankungen Akzeptanz fand, zeigten Erhebungen in den USA (Kang et al. 2012), dass dort im Zeitraum von 2007 bis 2009 die Rate an laparoskopischen Rektumkarzinomresektionen von 7,6 % (n = 78.251) auf 19,5 % (n = 74.050) angestiegen war. Die Konversionsrate von einer laparoskopischen OP zur offenen Rektumresektion war im gleichen Zeitraum von 45,5 % (im Jahr 2007) auf 28,8 % (im Jahr 2009) gesunken. In den europäischen Nachbarländern war die Hinwendung zu laparoskopischen Resektionsverfahren in der Rektumkarzinomtherapie ebenfalls festzustellen. So stieg nach den Angaben des Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) im Zeitraum von 2011 bis 2015 die Rate an laparoskopischen OP-Verfahren von 49 % auf 89 % (im Jahr 2015) (de Neree Tot Babberich et al. 2018). Die anfänglich 13 %ige Konversionsrate von der laparoskopischen zur offenen Resektion war auf 8,0 % gesunken. Insgesamt hatte die Konversion keinen negativen Einfluss auf die 30-Tage-Sterblichkeit gehabt.

4.4 Kontinuitätserstellung nach Rektumresektion

4.4.1 Kontinuitätserstellung, Ileostomaanlage und deren Folgen

Bei den Studienteilnehmern aus dem Zentrum 1 waren in 93,9 % (n = 92) der Fälle End-zu-End-Anastomosen angelegt worden (Tabelle 31), davon in 93,2 % (n = 41) im Arm A (TME) und in 94,4 % (n = 51) im Arm B (PME). Vor der zirkulären Darm-anastomose, die in 89,8 % als Stapler-Anastomose erfolgte, war in nur 5,7 % (n = 5) eine Coloplastie durchgeführt worden zur Reduktion der Darmmotilität und Stuhlfrequenz. Diese Tatsache ist überraschend, zumal die Coloplastie im GAST-05-Studienprotokoll explizit als einfaches und effektives Verfahren zur Senkung der typischerweise nach einer TME erhöhten Stuhlfrequenz empfohlen worden war.

Der Grund für diese Empfehlung lag in den Ergebnissen einer vorausgegangenen prospektiven, randomisierten Pilotstudie bei 40 Patienten (im Zeitraum von 02/2000 bis 06/2001) mit Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel (< 12 cm ab ACL). Bei diesen Patienten war entweder eine J-Pouch- oder Coloplastie-Darmrekonstruktion nach TARR + TME mit koloanaler Anastomose und Ileostomaanlage durchgeführt worden (Z'graggen et al. 2001; Fürst et al. 2003). Sechs Monate nach der OP bzw. nach Verschluss des Stomas hatte die Stuhlfrequenz nach J-Pouch $2,75x \pm 1x$ / Tag betragen vs. nach Coloplastie $2x \pm 2x$ / Tag. Es gab zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede im Sphinkterruhetonus und im willkürlichen Pressdruck bei der Defäkation sowie in der Volumenkapazität des angelegten „Neorektums“. Allerdings war bei den Patienten mit einer Coloplastie die neorektale Sensibilität erhöht gewesen. Für die Patienten des GAST-05-Zentrums 1 konnte aufgrund der geringen Rate an Coloplastie-Fällen leider keine valide Aussage zum Stellenwert der Coloplastie getroffen werden.

Wie in der Gesamtpopulation der GAST-05-Studie, so wurden auch bei den Patienten des Zentrums 1 die meisten Ileostomata im Arm A (TME; 79,6 %) vs. Arm B (PME; 11,1 %) angelegt. Die Entscheidung zur Ileostomaanlage lag in der Anastomosenhöhe, der Lage des Tumorunterrandes, einem positiven Bubble-Test sowie in den perioperativ aufgetretenen Komplikationen oder in der Präferenz des Operateurs begründet. Bei 9 von 41 Patienten (21,9 %) des Zentrum 1, bei denen initial ein protektives Ileostoma angelegt worden war, trat eine AI auf (Tabelle 39:

Patienten AI 1 bis AI 5; AI 12 bis AI 15) und erforderte in 5 Fällen sogar die Anlage einer sekundären Hartmann-Situation.

Zudem wurden postoperativ 14 Hernien diagnostiziert, die in 10 Fällen als Narbenhernien bzw. parastomale Hernien klassifiziert worden waren. Bei 7 dieser Patienten war zuvor ein Ileostoma aufgehoben und der Dünndarm nach intraabdominell zurück verlagert worden. Diese Hernien waren entweder asymptomatisch oder wurden elektiv per Meshplastik (allogenes Material) verschlossen. In einem Fall (B 15) führte eine Inkarzeration bei Nabel-/Bauchwandhernie zu einer ausgedehnten Kolonischämie, die wiederum eine Notfall-OP zur Folge hatte.

Grundsätzlich müssen bei der Bewertung der peri-/postoperativen Komplikationen einer TME vs. PME die mit einer Ileostoma-Anlage einhergehenden Komplikationen berücksichtigt werden.

In diesem Zusammenhang ist auf eine retrospektive Kohortenstudie an 294 Patienten (Zeitraum: von 01/2005 bis 12/2010) hinzuweisen, in der Ileostomie-bedingte Komplikationen während der Behandlung von Rektumkarzinomen der Stadien I bis IV untersucht worden waren (Phatak et al. 2014). In die Studie waren 146 Patienten (pUICC-Stadien: I = 5,3 %; II = 29 %; III = 50 %; IV = 5,4 %) mit Karzinomen, deren distale Tumorränder im Median 7 cm > ACL gelegen hatten, nach einer TARR mit der Anlage von protektiven Ileostomata eingeschlossen worden. Der primäre Studienendpunkt war die Rate an Ileostoma-bedingten Komplikationen gewesen. Innerhalb der < 60 Tage *post operationem* mussten 63 Patienten (21 %) erneut stationär aufgenommen werden wegen progredienter Dehydratation und Exsikkose infolge starker transstomaler Elektrolytverluste (n = 32). Zudem war in der Patientenpopulation bei 41 (13,9 %) Patienten eine AI oder ein intrapelviner Abszess aufgetreten. In 16 (39,0 %) Fällen war die AI asymptomatisch gewesen. Nur durch die üblicherweise vor einer Stomarückverlagerung durchgeführte radiologische Diagnostik (retrograder Kolon-Kontrastmitteleinlauf über den *anus*, siehe Abbildung 21) waren diese inapparenten Anastomosenleckagen entdeckt worden.

Die häufigsten Spätfolgen der Ileostoma-Rückverlagerung waren eine erneute Hospitalisierung wegen WHS, sowie Hernien, die in 18 (6,1 %) Fällen parastomal und bei 12 (4,1 %) Patienten im Verlauf der medianen Laparotomienarbe aufgetreten waren.

Zusammenfassend muss betont werden, dass ein protektives Ileostoma die fatalen Auswirkungen einer Anastomoseninsuffizienz deutlich reduzieren kann. Letztlich

hängt das Auftreten einer AI pathophysiologisch von der Durchblutungssituation des Darms, von den intraluminalen Druckverhältnissen während der Stuhlpassage und vom Nahtmaterial ab. Ein Nahtbruch, ein Klammernahtdefekt und / oder technische Unzulänglichkeiten (Anastomose wurde unter Zugspannung angelegt mit konsekutiver Durchblutungsstörung im proximalen Darmanteil oberhalb der Anastomose), Mikroembolien in den Darmwandgefäßen sowie eine mechanische Kompression von extraluminal (wie z. B. durch ein intrapelvines Hämatom) mit konsekutiver Durchblutungsstörung der Darmwand können Ursachen für eine AI sein. Mit der Ileostoma-Anlage kann eine großflächige Faeces-Kontamination des Bauchraumes, d. h. der Beginn und das Ausmaß einer nachfolgenden Peritonitis, weitgehend verhindert werden (ESCP 2018).

Die sowohl für das Zentrum 1 als auch in der o. g. Studie beschriebenen parastomalen Hernien waren Folge einer mit der Stomaanlage verbundenen Faszienlücke, einer massiven Gewichtszunahme der Patienten oder einer ungünstigen (fehlerhaften) Stomalokalisation. Die Gitterbrüche im Bereich der medianen Laparotomienarben waren ebenfalls das Ergebnis einer zunehmenden Adipositas der Patienten nach der MMT, eines technisch insuffizienten Faszien-/Bauchdeckenverschlusses und / oder einer zu ausgedehnten Medianlaparotomie (Langer und Becker 2006).

4.5 Relevanz der Qualitätssicherung

4.5.1 Chirurgische Qualitätskontrolle

Nach Abgabe des Rektumresektats zur perioperativen Qualitätskontrolle sollte der Operateur in der GAST-05-Studie den *in situ* vorliegenden Residualstatus einschätzen. Dabei war zwischen dem lokalen und einem distanten Residualstatus, z. B. bei intraoperativ nachgewiesenen synchronen Lebermetastasen (LM) oder vermuteten FM in anderen Organsystemen, zu unterscheiden. Ein potentieller R2-Status wurde in 0,8 % der Fälle als lokaler Befund, in 2,7 % als intrahepatische und in 0,5 % als Läsion anderen Ortes (z. B. peritoneal) angegeben. Diese intraoperativen Angaben waren unabhängig vom späteren (histo-)pathologischen Befund, dem Goldstandard, in den CRFs dokumentiert worden.

In der GAST-05-Studie war bei nur einem Patienten (Arm B, PME) ein *Coning* dokumentiert worden. Die Resektatqualität war bei 169 (91,8 %) Patienten nach TME

und bei 168 (90,8 %) Patienten nach PME als optimal eingeschätzt worden. Der distale tumorfreie Resektionsrand nach PME hatte bei 43 (23 %) Patienten < 5 cm betragen. Während der Nachbeobachtung konnte auch bei diesen Patienten kein erhöhtes LR-Risiko beobachtet werden. Die LR-Rate lag nach einer PME wie auch nach einer TME bei 4,7 %; die Rate an FM in der Leber bei jeweils 9,4 %, die Rate an FM in der Lunge nach TME bei 7,6 % und nach PME bei 6,4 % (Tabelle 29).

Inwiefern der distale tumorfreie Sicherheitsabstand und das Ausmaß der Rektumresektion bei Karzinomen im oberen Rektum von prognostischer Bedeutung sein könnten, war in retrospektiven Kohortenstudien an 627 dänischen Rektumkarzinom-Patienten ($n = 296$; ≤ 15 cm ab ACL; von 08/2007 bis 12/2010; $n = 331$, von 2011 bis 2013) untersucht worden (Bondevén et al. 2020). In diesen Studien waren die Prävalenz und Lokalisation an residuellem Mesorektum oberhalb der Anastomosenebene bei 136 Patienten mittels einer 6 Monate *post operationem* durchgeführten, T2-gewichteten MRT überprüft worden (Bondevén et al. 2013). In 54 (39,7 %) Fällen war in der MRT tatsächlich verbliebenes Mesorektum nachweisbar gewesen; eine Übereinstimmung mit den (histo-)pathologischen Befunden hatte in 64,7 % vorgelegen. In der Folge wurde residuelles peri-/mesorektales Weichgewebe oberhalb der Anastomosenebene (in direkter Längsachse zum Darm) als Hinweis auf eine onkologisch inadäquate OP angesehen. Residuelles Mesorektum konnte häufiger nach einer PME (63 %) vs. einer TME (36 %) oder APR (13 %) nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Zudem ergaben die pathologischen und MRT-basierten Befunde, dass der distale Sicherheitsabstand nach einer PME bei 75 % der Patienten < 5 cm und bei 33 % sogar < 3 cm betragen hatte.

In einer weiteren Untersuchung (Bondevén et al. 2015) war bei 10 Rektumkarzinom-Patienten das Ausmaß des distalen Sicherheitsabstandes am nativen (frischen) und fixierten Resektat sowie die Entfernung zur peritonealen Umschlagfalte in der MRT und der (histo-)pathologischen Aufarbeitung bestimmt worden (Bondevén et al. 2015; Bondevén et al. 2016). Am frischen Präparat betrug der mittlere tumorfreie Sicherheitsabstand 4,6 cm (Min. - Max.: 0,6 cm - 10,2 cm) und im fixierten Zustand 3,2 cm (Min. - Max.: 0,5 cm - 6,2 cm); der Schrumpfungsquotient betrug 69 % (IQR: 61 % - 77 %). Unter Berücksichtigung aller Befunde wurde eine allgemeine Gewebeschrumpfung auf 70 % (95 %-CI: 67 % - 73 %) des Ausgangbefundes ermittelt. Die Autoren wiesen darauf hin, dass nach Rektum-OP das initiale Ausmaß des distalen Sicherheitsabstandes aufgrund von Fixierungsmaßnahmen etc. um 30 %

reduziert worden sein kann. Bei 247 Rektumkarzinom-Patienten (2007 bis 2010), die in kurativer Intention einer OP (82 x PME, 97 x TME, 68 x APE) zugeführt worden waren, war die 3-Jahre LR-Rate mit dem K-M-Schätzer (mediane Nachbeobachtung: 36 Monate; Min. - Max.: 0 bis 74 Monate) bestimmt worden (Bondevan et al. 2015). Bei Nachweis von 17 LR (6,9 %) hatte die 3-Jahres-LR-Rate bei 7,0 % (95%-CI: 4,0 - 11,8) gelegen. Ein erhöhtes LR-Risiko war mit einem fortgeschrittenem pUICC-Status ($p = 0,015$), einem positiven CRM ($p = 0,007$) und der Tumorlokalisation ($p = 0,044$) assoziiert. Nach der PME hatte die 3-Jahres-LR-Rate bei 13,5 %; nach einer TME bei 2,9% und nach einer extralevatorischen APR (ELAPE) bei 5,7 % ($p = 0,032$) gelegen (Bondevan et al. 2015) (Tabelle 51). Die Autoren postulierten, dass eine primäre PME (ohne präoperative MMT) bei Karzinomen im oberen Rektum mit einem hohen LR-Risiko assoziiert sei. In allen LR-Fällen nach einer PME waren verbliebenes Mesorektum und unzureichende distale Sicherheitsabstände nachgewiesen worden. Letztere hatten in 66% der Fälle nach der Aufarbeitung $< 3,5$ cm am fixierten Präparat betragen. In 20,3% dieser Fälle war ein LR aufgetreten. Ein positiver CRM hatte nach der PME in 8% und nach TME in 9% vorgelegen. Dabei hing die Nachweisrate eines positiven CRMs von der Qualität der OP, dem UICC-Stadium und dem Ausmaß der Resektataufarbeitung durch den Pathologen ab. LR waren im Median nach 11 Monaten (PME) und 27 Monaten (TME) während der Nachsorgephase diagnostiziert worden. Wie bei der dänischen Arbeitsgruppe beeinflusste bei der PME die chirurgische Resektatqualität, sowie der distale Sicherheitsabstand (im univariablen Modell, Tabelle 49 und Tabelle 50) das RFS ($p = 0,08$ bzw. $p < 0,01$). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einem LR (nur ein Ereignis!) und der qualitätskontrollierten PME mit ihrem reduzierten Resektionsausmaß hergeleitet werden. Aufgrund des postoperativen Ausschlusses eines Conings oberhalb der Anastomosenebene kann von einem onkologisch ausreichenden Ausmaß der PME ausgegangen werden. Unter dieser Voraussetzung scheint auch ein positiver CRM nicht zwangsläufig mit einem erhöhten LR-Risiko einherzugehen. Im Zentrum 1 hatte ein positiver CRM (≥ 2 mm) nach der PME und TME in 33,3% und in 27,3% vorgelegen (siehe Abschnitt 3.6.1; Tabelle 31). Dieser positive CRM hatte nur bei einem Patienten (B 35; 1,9% (Tabelle A2) zu einem extraluminalem, lokoregionärem Lokalrezidiv geführt. Dieses wurde 35 Monate nach Primär-OP diagnostiziert und ging einher mit dem zeitgleichen Nachweis einer ausgedehnten Peritonealkarzinose und einer ossären Metastase.

Tabelle 51: Studienergebnisse zur TME/PME bei Karzinomen im oberen Rektum

Autor	Σ Patienten und Lokalisation		Präop. Therapie	OP	LR	DFS	OS	Kritische Anmerkungen
Lopez-Kostner et al. 1998	> 10 cm	Σ: 991 Sigmoid: 275 OR: 229 MR / UR: 437	keine definiert; 28,3% der Pat. hatten präop. MMT	PME PME TME	5-yrs: 3,9% 4,7% 13,9%	Sigmoid vs. UR: n.s.; OR > MR / UR	Sigmoid vs. UR: ns; OR > MR / UR	nach Aussage der Autoren ist eine TME notwendig bei Karzinomen im OR; es wurden keine Angaben zur Indikationsstellung der präop. RT gemacht
Bokey et al. 1999	> 11 cm	OR: 212 MR / UR: 197	keine	PME TME	8,2% 6,6%	k.A.	k.A.	distaler tumorfreier Sicherheitsabstand am frischen Resektat: 2 cm
Law and Chu 2004	> 10 cm (u. z. T. > 5 cm)	Σ: 563 OR: 375 MR / UR: 188	23 Patienten mit präoperativer Radio (RT)	PME TME	7,4% 10,7%	OR vs. MR / UR: n.s.	k. A.	cave: die Interpretation ist schwierig, da eine PME bei Patienten mit Karzinomen in > 5 cm bis 20 cm Höhe zur ACL erfolgte; 36 Pat. erhielten eine adjuvante RT u. 320 eine adCTx
Kanso et al. 2016	> 10 cm	OR: 172	ja, bei T4- und T3-CRM+	PME	5,3%	79,7% (ohne pUICC-IV)	93,2% (ohne pUICC-IV)	AI-Rate: 7,6%; konsekutiv war in 2,9% ein permanentes Stoma notwendig
GAST-05	≥ 12 cm	Σ: 343 OR: 171 172	keine	PME TME	4,7%# 4,7%	3-yrs PFS: 77,0% 76,0%	5-yrs PFS: 73,0% 67,0%	AI-Rate: 13,7%; nach TME: 14,4%; nach PME: 13,0%
GAST-05, Zentrum 1	≥ 12 cm	OR: 98	keine	PME ¹⁾ TME	1,9% ²⁾ 0,0%	k. A	k. A	AI-Rate: 11,2%; nach TME: 13,6%; nach PME: 9,3%
Syk et al. 2006	> 10 cm	OR: 286	präop. Kurzzeit-RT (5x5 Gy)	PME TME	9,7% # 7,3%	k. A.	k. A.	# inadäquate PME o. verweigerte KRT wurden für LR verantwortlich gemacht
Bondeven et al. 2015	> 10 cm	OR MR / UR: 165	CRT für Karzinome im MR / UR	PME TME	13,5%* 2,9%* **5,7%	k. A.	k. A.	* 3-Jahres LR-Rate; PME vs. TME: p = 0,032; ** ELAPE

Ausgewählte Ergebnisse zur PME vs. TME bei Karzinomen im oberen Rektum (OR) aus klinischen Studien (Pechlivanides et al. 2021). Allein die GAST-05-Studie ist eine prospektiv randomisierte, multizentrische Studie ohne präoperative Multimodaltherapie (MMT); sie ist zudem die einzige klinische Studie mit einer standardisierten peri-/postoperativen Qualitätskontrolle. MR / UR: mittleres / unteres Rektumdr Drittel; ¹⁾: Angaben nach *as-treated*-Kriterien; ²⁾: das lokoregionäre Rezidiv, das von extraluminar in den Rektumstumpf eingebracht wurde, war zeitgleich mit einer synchronen Peritonealkarzinose und ossären Metastase (BWK 12) diagnostiziert worden; #: (siehe Tabelle 29) hier prozentuelle Angabe der LR in Bezug auf die jeweils untersuchte Patientenzahl (PME: n = 171; TME: n = 172); k. A.: keine Angabe.

4.5.2 Was braucht man zur Kontrolle der PME wirklich?

Gegenüber der in der eigenen Arbeitsgruppe favorisierten peri-/postoperativen Kontrolle der TME/PME mittels Methylenblaufärbung und standardisierter (histo-)pathologischer Aufarbeitung am nativen / fixierten Präparat bevorzugte die o. g. dänische Arbeitsgruppe eine MRT zur postoperativen Qualitätskontrolle bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (Bondevén et al. 2020).

Diese Empfehlung zur MRT-Kontrolle ein Jahr *post operationem* resultierte aus dem Vergleich der Behandlungsergebnisse und > 3-Jahres-LR-Raten aus den bereits beschriebenen zwei dänischen Patientenkohorten, d. h. der Kohorte A (n = 296; Zeitraum: von 2007 bis 2010) vs. der Kohorte B (n = 331; Zeitraum: von 2011 bis 2013). Bei diesem Vergleich wurden sowohl die distalen Sicherheitsabstände als auch der (retrospektive) Nachweis von residuellem peri- / mesorektalen Weichgewebe (oberhalb der Anastomosenebene) geprüft. In 381 (60,8 %) Fällen konnte eine postoperativ durchgeführte MRT berücksichtigt werden.

Es zeigte sich, dass die 3-Jahres-LR-Rate von 12,9 % (Kohorte A) auf 5,0 % (Kohorte B) signifikant abgesunken war ($p = 0,012$) und sich die Indikationsstellung zur PME von 90,8 % (Kohorte A) auf 80,2 % (Kohorte B) reduziert hatte ($p = 0,023$). Zudem lagen bei Patienten aus Kohorte B mit 31 % vs. 61,7 % (Kohorte A) signifikant weniger unzureichende distale Sicherheitsabstände vor ($p < 0,001$) (Bondevén et al. 2020). In ihrer Zusammenfassung weisen die Autoren darauf hin, dass aus ihrer Sicht die chirurgische Qualitätskontrolle eine enorme prognostische Bedeutung für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen im oberen Rektum hat.

4.5.3 Pathologische Qualitätskontrolle – auch im oberen Rektum?

Die Bedeutung der postoperativen Resektatkontrolle wurde in einer Sekundäranalyse der CAO/ARO/AIO-04-Studie bei Patienten mit LARC des mittleren und unteren Rektumdrittels (< 12 cm ab ACL, Stadien cUICC-II/-III) herausgestellt (Kitz et al. 2018). Unter Anwendung der um OX erweiterten MMT war geprüft worden, ob die Qualität der geforderten TME, d. h. die Unversehrtheit der Präparatoberfläche und der Nachweis einer vollständigen Exzision des peri- / mesorektalen Weichgewebekompartiments, tatsächlich mit einer niedrigen LR-Rate und einem verbesserten Überleben korrelierten.

In dieser Studiendatenanalyse wurden die Qualitätsmerkmale „mesorektal, intramesorektal und *muscularis propria*“ synonym zu den MERCURY-Kategorien „optimal, moderat und schlecht“ zur Bewertung des TME-Präparates verwendet. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der TME-Qualität, d. h. der chirurgischen Resektionsebene, und dem 3-Jahre DFS (mesorektal / optimal vs. intramesorektal / moderat vs. *muscularis propria* / schlecht anhand der 95%-CI: 73,1 - 78,8 vs. 61,6 - 76,0 vs. 55,6 - 81,3; $p = 0,01$).

Die kumulative Inzidenz der LR und FM hing ebenfalls hochsignifikant von der Resektatqualität ab. Für die LR (mesorektal / optimal vs. intramesorektal / moderat vs. *muscularis propria* / schlecht) wurden die 95%-CI 2,0 - 4,5 vs. 1,2 - 8,1 vs. 2,5 - 20,5 ($p < 0,001$) ermittelt. Für die FM-Inzidenz betragen die 95%-CI 17,0 - 22,4 vs. 18,3 - 32,0 vs. 14,2 - 39,0 ($p = 0,03$).

Das Urteil des Pathologen über das Präparat und damit letztlich auch über die Güte der durchgeführten TME war signifikant mit dem Überleben der Patienten verbunden. Die Betrachtung der Qualitätskriterien (mesorektal / optimal vs. intramesorektal / moderat vs. *muscularis propria* / schlecht) in Bezug zum OS ergab einen signifikanten Zusammenhang mit den 95%-CI 88,3 - 92,3 vs. 79,7 - 91,0 vs. 81,6 - 98,7 ($p = 0,02$).

In Analogie zu diesen Resultaten war bei den GAST-05-Studienteilnehmern des Zentrums 1 eine optimale, moderate oder schlechte TME-Präparatequalität in 84,2 % ($n = 37$), 13,6 % ($n = 6$) und in 2,3 % ($n = 1$) vom Pathologen festgestellt worden. Nach einer PME lag eine optimale und moderate Resektatqualität (nach MERCURY-Kriterien) in 85,2 % ($n = 46$) und 14,8 % ($n = 8$) vor. In keinem PME-Fall war die chirurgische Resektatqualität vom Pathologen als unzureichend beurteilt worden. Auch unter Berücksichtigung der Patientengruppen nach den Stagingprozeduren, d. h. \pm MRT, hatte die chirurgische Resektatqualität der PME im univariablen Modell einen starken Einfluss auf das RFS ($p = 0,08$).

Vorausgegangene Studien hatten gezeigt, dass auch die quantitative und qualitative LK-Beurteilung mit der Resektatqualität deutlich assoziiert war. Je größer die Anzahl an bewerteten LKM sowie LK gewesen war und je geringer der Quotient LKM/LK ausgefallen war, desto besser gelang die Einschätzung der UICC-Tumorstadien und der Prognose von LARC-Patienten (Grammatikopoulou 2022).

4.6 Fazit

Diese Inauguraldissertation ist ein Beitrag zur Diskussion über die optimale chirurgische Therapie von Adenokarzinomen im oberen Rektum. Es gibt derzeit außer der GAST-05-Phase-IIb-Studie keine randomisierten klinischen Studien, die das obere Rektumdrittel (und das Rektosigmoid) als eigene Organentität auffassen und das onkologisch notwendige OP-Ausmaßes untersucht haben. Die dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass die PME einer TME unter der Voraussetzung einer peri- / postoperativ guten Qualität nicht unterlegen ist.

Die PME sollte bei cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) als Standardverfahren angewendet werden, da sie bei sehr geringer LR-Rate gegenüber der TME mit weniger Komplikationen einhergeht. Unter der *as-treated*-Auswertung hatte sich für die PME keine 60-Tage-Sterblichkeit *post operationem* gezeigt. Eine TME sollte bei Karzinomen im oberen Rektum nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt werden.

Aufgrund der präsentierten Ergebnisse ist die Notwendigkeit einer von manchen Arbeitsgruppen empfohlenen postoperativen MRT zum Nachweis residuellen peri- / mesorektalen Gewebes auch aus ökonomischen Gründen kritisch zu hinterfragen. Eine gut standardisierte peri- / postoperative Qualitätssicherung der Rektum-OP ermöglicht allein die Abschätzung einer langfristigen lokoregionalen Tumorkontrolle.

Um die ermittelte FM-Rate von 22,7% (*as treated* TME: 25,6%; PME 20,4%; Tabelle 41) reduzieren zu können, bedarf es neben einem optimierten präoperativen Staging (Scheuring 2022) einer individuell angepassten, intensivierten adjuvanten Therapie (de Boer 2022) oder einer präoperativen CTx mit OX (Seymour et al. 2019).

Auch nach einer PME können chirurgische Komplikationen, wie z. B. Anastomoseninsuffizienzen und Wundheilungsstörungen, auftreten. Diese müssen frühzeitig erkannt werden, um eine bestmögliche und umsichtige Sanierung zu erreichen.

In zukünftigen Therapiestudien bei Patienten mit einem LARC im oberen Rektum sollte die PME das chirurgische Standardverfahren sein. Unter Einhaltung ausreichender Sicherheitsabstände (distal: 5 cm *in situ*) und Gewährleistung einer guten Präparatequalität können die bisherigen Daten zum DFS und OS verbessert werden, insbesondere auch unter Verzicht auf eine präoperative CRT. In aktuellen Projekten wird geprüft, inwiefern die PME die Lebensqualität der Patienten beeinflusst (Hoyer 2022v).

5 Zusammenfassung

In der GAST-05-Phase-IIb-Studie (ISRCTN 35198481) sollte unter Rückbesinnung auf anatomische Resektionsprinzipien bei 372 auswertbaren Patienten (Projektteil 1) geklärt werden, ob bei Karzinomen im oberen Rektum eine PME der TME (Standard) im onkologischen Ergebnis (gemessen am PFS) gleichwertig sei.

Im Projektteil 2 wurden bei 98 Teilnehmern aus dem rekrutierungsstärksten Studienzentrum (Zentrum1, UMG) u. a. das OP-Ausmaß (TME vs. PME), die OP-Verfahren, die OP- und Resektatqualität, die Chirurgie-bedingten akuten und chronischen Komplikationen sowie das Auftreten von Lokalrezidiven (LR) und / oder Fernmetastasen (FM) untersucht. Es wurden potentielle Prognoseprädiktoren in Bezug auf das rezidivfreie (RFS) und krebsspezifische Überleben (CSS) per Logrank-Test und Kaplan-Meier-Schätzer analysiert. Mit ausgewählten Variablen (wie z. B. die OP, die chirurgische Resektatqualität, der Sicherheitsabstand, der CRM) wurde ein multiparametrisches Cox-Proportional-Hazard-Regression-Modell entwickelt.

Die Wahrscheinlichkeit für ein 3- bzw. 5-Jahre PFS betrug für die Patienten im Arm A (TME) 76 % und 67 % vs. 77 % und 73% in Arm B ($p = 0,098$; HR: 0,7; 95%-CI: 0,49 - 1,06); die LR-Rate lag nach einer PME / TME bei 4,7%.

Im Zentrum 1 waren Komplikationen nach einer TME bzw. PME in 59,1 % und in 40,7% aufgetreten. Die häufigsten Komplikationen waren abdominelle Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienzen und Miktionsbeschwerden in 16,3 %, 11,2 % und 7,1 %. Als Spät komplikationen zeigten sich rezidivierende Diarrhoen, erektile Dysfunktionen und das Auftreten einer Stuhlinkontinenz nach TME in 17 (38,6 %), 12 (27,2 %) und 17 (38,6 %) Fällen im Vergleich zu 20 (37,0 %), 7 (13,0 %) und 11 (20,3 %) Fällen nach einer PME. Die 60-Tage-Sterblichkeit lag bei 1,0 % (nach TME). Während der Nachbeobachtung von 101 Monate (Median; 95%-CI: 62,1 - 130,8 Monate) traten bei 23 (23,7 %) Patienten FM auf (TME: 25,6% und PME: 22,2%). Die chirurgische Resektatqualität sowie der distale Sicherheitsabstand nach PME wirkten sich auf das RFS aus (im univariablen Modell; $p = 0,08$ bzw. $p < 0,01$); ebenso hatten andere klinisch-pathologische Parameter, wie z. B. die Stadien UICC-II vs. -III (restricted mean RFS: 108,9 vs. 78,7 Monate; $p < 0,001$), die mesorektale Invasionstiefe (< 5 vs. ≥ 5 mm; $p = 0,031$) und das Alter ($p = 0,005$) Einfluss auf das RFS. Klinisch relevante Komplikationen, wie z. B. Anastomoseninsuffizienzen und / oder Wundheilungsstörungen, hatten keinen signifikanten Einfluss auf das OS der Patienten gezeigt ($p = 0,308$).

6 Anhang

Im Anhang werden Zusatzinformationen zur Durchführung der GAST-05-Studie, zu den Patientenkohorten und weitere Detailergebnisse angegeben.

Tabelle A1: Todesfälle

Fall	Pat-Nr.	OP (Random) u. <i>as treated</i>		Verlauf
TP 1	B-45	TME	TME + Ileostoma	Sepsis, akutes Nierenversagen, tachykarde Herzrhythmus- und Gerinnungsstörungen, Tod: 56 Tage <i>post operationem</i> aufgrund der Sepsis
TP 2	anderes Zentrum	TME	TME ► PME + Ileostoma bei AI	Komorbiditäten: COPD, Herzschrittmacher; übernähte AI (Obduktion!); pelvine Durchwanderungspertonitis (E. coli, Pseudomonas, Candida), Stomatitis, ARDS Tod: 26 Tage <i>post operationem</i> auf ITS
TP 3	anderes Zentrum	TME	TME, kein Ileostoma	Multiorganversagen infolge der AI mit Peritonitis, Patient und Angehörige lehnten Re-Laparotomie ab, Tod 7: Tage <i>post operationem</i>
TP 4	anderes Zentrum	TME	TME + Ileostoma	Aspirationspneumonie, ARDS, Multiorganversagen bei septischem Schub, Tod: 31 Tage <i>post operationem</i>

Tabelle A2: Patienten mit primärer Hartmann-OP

Pat. Nr.	Staging, Random und OP	Pathologie (TNM-/UICC-Befund)	Postoperativer Verlauf und Therapie	Nachsorge und Status postop.
pHM 1, (A 46), w, 75 J.	Staging: mrT3dN2, cUICC-III; TU zirkulär, 13 cm ab ACL, TU-Ausdehnung (cc): 70 mm; TU auf Höhe des TPPU Random: TME OP: TME, Hartmann-OP; bei Sphinkterinsuffizienz u. bilobulären LM Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> ; periop. Resektatqualität: optimal; OP-Erweiterung: Ileumteilresektion (bei TU-Adhärenz), Omentumplastik; atypische Leberteilresektion (LTR) Seg. VIII, VII und Seg. VI	Primarius: pT4a pN2b (8/55 LK) L1/V0/Pn0 G2 R0 (lokal) pM1a (hepar, R2b, mT4-Status); pUICC-IVa; (CRM-negativ mit 7 mm; CRM-positiv ventral bei TU-Einbruch in das viszerale Peritoneum TU-Unterrand: auf Höhe des TPPU postop. Präparatequalität: optimal Leberteilresektat: Seg. VII u. Seg. VI bei 2 LM (R0, 10 mm TU-frei); Seg. VIII, 1 LM (R0, 1 mm TU-frei); KRAS Wildtyp	Postop.: oberflächliche WHS, HWI; GAST-05-Tx-Abschluss: pUICC-IVa; weitere Therapie postop.: 6x FOLFIRI + Cetuximab (bei PNP); 4 Monate: atypische LTR Seg VII/1, Seg VI/2, Seg VIII, Seg IV a, R0; CHE; mT4 G2 R0; 7,5 Monate: Darm-Kontinuitätsrestitution (!); 9 d später AI und rektovaginale Fistel; Diskontinuitätsresektion, vaginale Rekonstruktion, temporärer Bauchdeckenverschluss über 3 d	Z.n. Apoplex mit Beteiligung der <i>A. cerebri media</i> re. mit Hemiparese li; akuter Verschluss eines peripheren M2-Astes li. mit Ischämie im Versorgungsgebiet der MCA li., Thrombektomieversuch, ausgedehnte li.-seitige Subarachnoidalblutung; palliative Therapie, Tod: 13,5 Monate; Todesursache: nicht TU-bedingt
pHM 2, (B 32), w, 75 J.	Staging: ctT3N1, cUICC-III, TU zirkulär, 14 cm ab ACL, cc: 40 mm, über TPPU Random: PME OP: PME, ischämische Colitis u. Peritonitis, Hartmann-OP; <i>A. colica sinistra</i> Erhalt periop. Resektatqualität: moderat	Primarius: pT3b pN2b (15/29 LK) L0/V0/Pn1 G3 R0, pUICC-III; CRM-positiv; d. h. 1 mm TU-frei ventral; TU-Unterrand: 55 mm über TTPU postop. Präparatequalität: optimal	Postop.: Port-Implantation; adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX; GAST-05-Tx-Abschluss: protokollgemäß; weitere Therapie postop.: 7,5 Monate: Kontinuitätsrestitution, Anastomose bei 6 cm; exzellente Stuhlkontrolle	Pat. lebt und ist TU-frei
pHM 3, (B 35), w, 85 J.	Staging: ctT4N1, cUICC-III, TU ventral, 13 cm ab ACL, cc: 80 mm, über TPPU Random: PME OP: PME, Hysterektomie u. Adnexektomie (multiviszeral), Hartmann-OP; Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> ; periop. Resektatqualität: optimal; Anmerkung zur OP: T4-TU mit Abszess u. Fistel in den Uterus; Sphinkter-/Analstenose; EEA 29 nicht einsetzbar; Hartmann-OP mit Rektumstumpf von 6 cm; ca. 2 cm Mesorektum verblieben; OP-Erweiterung: Omentumplombe, iliaceale LK-Dissektion re., AE, Ureterolyse, Multiviszeralresektion	Primarius: pT4b (TU-Einbruch in <i>corpus uteri</i>) pN2a (4/33 LK sowie TU-freie 10 Lk <i>A. iliaca dextra</i> und 3 Lk <i>A. mesenterica inferior</i> oberhalb der <i>A. colica sinistra</i>) L0V0Pn0 G3 R0, pUICC-III; siegelringzellartiges Adenokarzinom! CRM-positiv, d. h. 0 mm TU-frei ventral, dort Einbruch in <i>corpus uteri</i> (<i>en bloc</i> Resektion); TU-Länge: 70 mm TU-Unterrand: 30 mm über TTPU postop. Präparatequalität: optimal	Postop.: passagerer Subileus; Ablehnung der adCTx durch Pat. und Angehörige wegen kardialer Komorbidität und Alter; GAST-05-Tx-Abschluss: keine adCTx weitere Therapie postop.: 24 Monate: Blutabgänge aus dem sklerosierten Rektumstumpf; 31 Monate: Rektumstumpfbioptat mit peritonealem Rezidiv des schleimbildenden Adenokarzinoms, G3, und Osteolyse BWK 12; 40 Monate: RT pelvin 39,0 Gy; BWK 11/12 und Sicherheitsabstand bis 30,0 Gy	Pat. mobil am Gehstock (Alten-/Pflegeheim) Tod: 46 Monate; Todesursache: TU-bedingt
pHM 4, (B 36), m, 56 J.	Staging: uT3N0, cUICC-II, TU zirkulär, 16 cm ab ACL; stenosierend; TU-Ausdehnung (cc): 120 mm, TU über TPPU Random: PME OP: PME, Entscheid zur Hartmann-OP, Multiviszeralresektion mit Harnblasendach 9 x 9 x 4,5 cm bei TU-Infiltration/Fistel; <i>A. colica sinistra</i> erhalten; periop. Resektatqualität: optimal	Primarius: pT4a (viszerales Peritoneum) + pT4b (Einbruch in das Harnblasendach mit Fistel) pN0(0/25 LK) L0V0Pn0 G2 R0 CRM-positiv, 0 mm ventral, <i>en-bloc</i> Resektion; TU-Länge: 95 mm TU-Unterrand: 100 mm über TTPU postop. Präparatequalität: optimal,	Postop.: Darmatonie, kleine WHS; Port-Implantation; adCTx mit 8 Gaben FOLFOX; GAST-05-Tx-Abschluss: protokollgemäß; weitere Therapie: 7 Monate: Kontinuitätsrestitution mit Descendorectostomie, Adhäsioolyse, Omentumplastik, End-zu-End-Anastomose (EEA 29) 7 cm ab ano	Pat. lebt, ist in einem guten AZ und EZ, leistungsfähig und TU-frei. Anmerkung: reduzierte Erektions- u. Ejakulationsleistung, Pat. wünscht keine medikamentöse Therapie; ist unter urologischer Kontrolle.

(Fortsetzung Tabelle A2)

pHM 5, (B 37), m, 55 J.	<p>Staging: ctT4ctN1, cUICC-III, TU zirkulär stenosierend, 12 cm ab ACL, cc: 110 mm, auf gleicher Höhe wie TPPU</p> <p>Random: TME,</p> <p>OP: TME, Entscheid zur Hartmann-OP bei TU-Einbruch in die Harnblase, Ureterolyse, <i>en bloc</i>-Multiviszeralresektat; Vasektomie; Rektumstumpf 5 cm, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i>;</p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>Primarius: pT3c pN1b (3/41 LK) ITC+ L1V0/Pn0 G2 R1, 3,5 cm x 4 cm Harnblasenresektat CRM-positiv, 0 mm ventral, dort Kontakt zum Blasendach (<i>en bloc</i> Resektion);</p> <p>TU-Länge: 100 mm</p> <p>TU-Unterrand: gleiche Höhe wie TTPU</p> <p>postoperative Präparatequalität: optimal</p>	<p>Postop.: temporäre Urin-Inkontinenz, Cystitis; Port-Implantation; adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX;</p> <p>GAST-05-Tx-Abschluss: protokollgemäß;</p> <p>weitere Therapie: 7 Monate nach Primär-OP: Kontinuitätserstellung mit End-zu-End-Anastomose (EEA 33), 27 Monate: CHE + LM-Resektion Seg. VIII, mT2 (3,1 x 3 x 2,8 cm), R0; keine weitere CTx!</p>	<p>Pat. lebt, ist in einem guten AZ und EZ, leistungsfähig und TU-frei;</p> <p>Anmerkung: gute Stuhlregulation; erektile Dysfunktion Grad 2; der Pat. wünscht keine Medikation; keine Inkontinenz</p>
-------------------------	---	---	---	--

pHM xy: Patienten mit primär angelegter Hartmann-Situation; cc: craniocaudale Tumorausdehnung; WHS: Wundheilungsstörung; TPPU: tiefster Punkt der peritonealen Umschlagfalte; A xy: Studienteilnehmer mit Staging-MRT; B xy: interne Fall-Nummer eines Patienten ohne Staging-MRT.

Tabelle A3: Anlage der sekundären Ileostomata

Pat.	Staging, Random und OP	Pathologie (TNM-/UICC-Befund)	Postoperativer Verlauf und Therapie	Nachsorge und Status
sIS 1, (A 7); w, 47 J.	<p>Staging: mrT3bN1, cUICC-III; 13 cm ab ACL, TU-Ausdehnung (cc): 30 mm;</p> <p>Random: TME</p> <p>OP: TME mit TARR,</p> <p>periop. Resektatqualität: moderat</p> <p>OP-Erweiterung: Ileocoecalresektion bei entzündlichem Prozess/TU (DD: Adenom); initial kein Ileostoma</p>	<p>Primarius: pT2 pN2a (6/42) L0V0Pn0 G3 R0, pUICC-IVa; CRM-negativ</p> <p>TU-Unterrand: oberhalb des TPPU</p> <p>postop. Präparatequalität: moderat</p>	<p>Postop.: 1 d Platzbauch, sekundäre Naht; 6 Wochen: Port-Implantation u. 8 Gaben FOLFOX</p> <p>14 Monate: Peritonealkarzinose mit Einbruch ins <i>colon descendens</i> 10 cm prox. der Anastomose, Multiviszeralresektion mit HE, Ovarrektomie, Transversorektostomie, Ileostoma</p> <p>16 Monate: Ileostoma-Rückverlagerung, WHS</p> <p>17 Monate: Fortsetzung der CTX (FOLFIRI + Cet)</p> <p>20 Monate: Relap.; FM-Exzision, sek. Hartmann</p>	<p>Urosepsis, TU-bedingte Harnleiterstriktur, Pneumonie und ARDS;</p> <p>Tod: 2 Jahre nach primärer OP aufgrund einer Pneumonie bei metastasiertem KRK; Sepsis mit Multiorganversagen</p>
sIS 2, (B 46), m, 80 J.	<p>Staging: ctT3N0, cUICC-II; 12 cm ab ACL, TU-Ausdehnung (cc): 25 mm</p> <p>Random: PME</p> <p>OP: PME mit TARR</p> <p>periop. Resektatqualität: moderat</p> <p>OP-Erweiterung: initial kein Ileostoma</p>	<p>Primarius: pT2 pN0(0/20) L0V0Pn0 G2 R0, pUICC-I CRM-negativ</p> <p>TU-Unterrand: oberhalb des TPPU</p> <p>postop. Präparatequalität: moderat</p>	<p>Coloplastie-Pouch 3 cm prox. der Andruckplatte Inzision (!), initial Übernähung 2x 3.0 PDS, End-zu-End-Ana (EEA 29)</p> <p>Postop.: 5 d AI, Re-Laparotomie, Lavage u. Übernähung der Anastomose, Ileostoma-Anlage, WHS, 6 Monate nach Anlage des sek. Ileostomas erfolgte die Rückverlagerung; keine adCTx indiziert bei pUICC-I</p>	<p>Tod: 4 Jahre nach Primarius-OP, Tod nicht tumorbedingt, sondern kardialer Ursache (Belastungsdyspnoe, Myokardrevaskularisation bifasz. Block, DDDR Schrittmacher)</p>
sIS 3, (B 51), m, 57 J.	<p>Staging: ctT3N0, cUICC-II, 14 cm ab ACL; TU-Ausdehnung (cc): 80 mm</p> <p>Random: PME mit Seit-zu-End-Ana.</p> <p>OP: PME; subtotale Kolektomie</p> <p>periop. Resektatqualität: moderat</p>	<p>Primarius: pT3b (5 mm) pN2a(5/54) L1V1Pn0 G3 R0, pUICC-IIIc, CRM-negativ; Colitis ulcerosa</p> <p>TU-Unterrand: oberhalb des TPPU</p> <p>postop. Präparatequalität: moderat</p>	<p>Postop.: 2 d Relaparotomie bei AI, Übernähung, Ileostoma-Anlage; persistierende AI, drainiert, konservatives Abwarten (!); 8 Gaben FOLFOX, seit OP Erektions- und Ejakulationsstörung; 7 Monate: Ileostomarückverlagerung</p>	<p>Patient lebt, tumorfrei</p>

Tabelle A4: Wechsel der per Random festgelegten OP – Gründe / Folgen

Pat.-Nr.	Staging	Änderung der Random-OP	TNM-/UICC-Status, Präp.-Qualität	Verlauf
A 4, m, 82 J., ECOG 1	Staging: mrT3b N1, CRM -; uT3 N0, ctT3 N0, cUICC-II o. -III, TU-Lage: ventral; 15 cm ab ACL TU-Rand oberhalb TPPU	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 2) nach TU-Lage (20 mm über TTPU), Alter, kardi-ale Comorbidität (Herzinsuffizienz) OP: PME, TARR, End-zu-End-Anastomose bei 8 cm, EEA 31; kein Ileostoma, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Qualität: moderat	TNM-/UICC-Befund: pT1 pN0 (0/25 LK) L0/V0/Pn0 G3 R0; pUICC-I TU-Länge: 30 mm TU-Unterrand: 20 mm über TTPU Resekatlänge: 420 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (5 mm ventral) TU-freie Distanz (distal): 40 mm TU-Dicke: 8 mm; MSI: stabil	Komplikationen: keine Therapie: keine adCTx bei pUICC-I Stadium, GAST-05-Therapieabschluss: alleinige Nachbeobachtung Status: Tod nicht TU-bedingt; OS: 47 Monate, TU-Status: TU-frei Ursache: septischer/kardiogener Schock bei Z.n. mehrfa-cher kardio-pulmonaler Reanimation (auf Intensivstation)
A 22, w, 54 J., ECOG 0	Staging: mrT3b N1, CRM -; uT3 N0, ctT3 N0, cUICC-II o. -III, TU-Lage: ventral; 15 cm ab ACL TU-Rand oberhalb TPPU	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 1) nach TU-Lage und eminenzbasiert OP: PME, ARR, End-zu-End-Anastomose per Handnaht (3.0 Monocryl) bei 10 cm, kein Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: moderat	TNM-/UICC-Befund: pT3b pN1b (3/39 LK) L1/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIIb TU-Länge: 35 mm TU-Unterrand: 5 mm über TTPU Resekatlänge: 170 mm Präparatequalität: moderat CRM: positiv (1 mm ventral) TU-freie Distanz (distal): 35 mm TU-Dicke: 10 mm; MSI: stabil	Komplikationen: limitierte WHS Therapie: Port-Implantation, 6 Gaben adCTx FOLFOX, 50% OX bei 6. Gabe wegen CTCAE Grad 3 Sensorium, Schlaflo-sigkeit u. Neuralgie; kein 4. Zyklus FOLFOX (!); GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß; Status: lebt, guter AZ, EZ und gute Belastbarkeit; OS: 91 Monate, TU-Status: TU-frei
A 23, w, 81 J., ECOG 1	Staging: mrT3b N0; CRM -; uT3 N0; ctT3 N0, cUICC-II, ste-nosierend TU-Lage: zirkulär; 15 cm ab ACL TU-Rand oberhalb TPPU; Komorbidität: Mitral- (III°) u. A-orteninsuffizienz II°, Vorhofflim-mern, Marcumar; HE und AE	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 6) nach TU-Lage, Comorbidität u. eminenzbasiert OP: PME, ARR, End-zu-End-Anastomose per Handnaht (3.0 Monocryl) bei 12 cm ab ano (laut CHIR 6); bei Rektoskopie bei 9-10 cm!); kein Ileostoma, Omentumplombe, Er-halt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: moderat	TNM-/UICC-Befund: pT3b pN0 (0/12 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIa TU-Länge: 55 mm TU-Unterrand: 20 mm über TTPU Resekatlänge: 170 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (5 mm, ventral) TU-freie Distanz (distal): 35 mm TU-Dicke: 8 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: WHS Therapie: adCTx wurde von Pat. abgelehnt GAST-05-Therapieabschluss: alleinige Nachbeobachtung Status: nicht TU-bedingter Tod (Myokardinfarkt), OS: 69 Mo-nate nach OP TU-Status: TU-frei
A 24, w, 76 J., ECOG 1	Staging: mrT3d N1; CRM +; ctT3 N1, uT3 N1, cUICC-III, ste-nosierend wachsend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand gleiche Höhe mit TPPU; Komorbidität: Z.n. HE	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 10) bei TU-bedingten Ileus und nach TU-Lage OP: PME, ARR, OP im TU-bedingten Ileus, End-zu-End-Anastomose der Descendorek-tostomie per Handnaht (3.0 Monocryl) bei 10 cm ab ano; kein Ileostoma, Omen-tumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: moderat	TNM-/UICC-Befund: pT3d pN1b (2/20 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIIb TU-Länge: 60 mm TU-Unterrand: 20 mm über TTPU Resekatlänge: 350 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (10 mm, lateral) TU-freie Distanz (distal): 30 mm TU-Dicke: 30 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: WHS, V.a. AI (CT: o.B.), keine Revision Therapie: Port, verzögerte Gabe der adCTx, 8x FOLFOX GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß; 26 Monate: RF <i>colon descendens</i> ; CEA: 15,7 (< 5.0), OP: Multiviszeral-OP; TARR mit EEA 29 Pathologie: Adeno-Ca (11 cm) infiltriert Darmwand extralu-minal; G2 R0; Urteil: Rezidiv / FM; KRAS Wildtyp Therapie: 8 Zyklen FOLFIRI + Cetuximab 46 Monate: pulmo FM bds. (CEA-Wert o.B.!) 54 Monate: cerebelläre FM, OP + RT; 57 Monate: FM in BWK 9 u. S1, 08/2015 cerebrale FM, Status: TU-bedingter Tod, OS: 59 Monate

(Fortsetzung Tabelle A4)

B 15, m, 84 J., ECOG 1	Staging: uT3 N1, ctT3 N1, cUICC-III, stenosierend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand gleiche Höhe mit TPPU Komorbidität: Mitralklappeninsuffizienz, Kardiomyopathie, LV-EF: 20%	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 1) bei OP aufgrund TU-Lage und kardialer Co-Morbidität OP: PME, TARR, EEA 33, End-zu-End-Anastomose bei 7 cm ab ano; kein Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: optimal	TNM-/UICC-Befund: pT3c pN1b (3/15 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIIb TU-Länge: 55 mm TU-Unterrand: 20 mm über TPPU Resekatlänge: 270 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (8 mm, lateral) TU-freie Distanz (distal): 70 mm TU-Dicke: 6 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: Nicht-ST-Hebungsinfarkt Therapie: adCTx wurde von Pat. wegen kardialer Komorbidität abgelehnt GAST-05-Therapieabschluss: Nachsorge 27 Monate nach Primär-OP: Mitralklappenrepair 11/2012, Kardiomyopathie, LV-EF: 15% 58 Monate: Bauchwandhernie (Grad 2), elektive OP von Pat. abgelehnt, ECOG 2 65 Monate: Inkarzeration und Kolonischämie bei Nabel-/Bauchwandhernie, Notfall-OP (ultima ratio, CHIR 3), intraop. Linksherzversagen therapierefraktär, LV-EF: < 15%, metabolische Azidose, Sepsis; exitus letalis Status: nicht TU-bedingter Tod, OS: 65 Monate; TU-Status: TU-frei
B 23, m, 73 J., ECOG 1	Staging: uT3 N1, ctT3 N1, cUICC-III, stenosierend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU Komorbidität: Mitralklappeninsuffizienz, Kardiomyopathie, LV-EF: 25%	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3) aufgrund von LM (mT4-Status!) und TU-Lage (intraop. Kontrolle zur TU-Lage); OP: PME, TARR, EEA 33, End-zu-End-Anastomose bei 8 - 9 cm ab ano; kein Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> ; linker LL: atypische Resektion Seg. I und II periop. Resektatqualität: optimal	TNM-/UICC-Befund: pT3c pN2a (5/26 LK) L1/V0/Pn0 G2 R0 (lokal) M1 (hepar, R2b); Leber-Seg I u. II: 2 bis 1,6 und 0,3 cm LM, G2 R0; pmT2, aber klinisch mT4 bei LM Seg. IV, V u. VIII; pUICC-IVa; AE: <i>high-grade</i> Neoplasie der Appendix LM: KRAS Punktmutation in Exon 1 (p.G12D; c.35G>A), Exon 2 (WT) TU-Länge: 50 mm TU-Unterrand: 30 mm über TPPU Resekatlänge: 300 mm Präparatequalität: optimal, kein <i>Coning</i> CRM: negativ (5 mm, ventral) TU-freie Distanz (distal): 70 mm TU-Dicke: 20 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: passagere Darmatonie Therapie: pUICC-IVa R2b-Status GAST-05-Therapieabschluss: palliative CTx aufgrund LM re. LL: 6 Gaben FOLFOX 6 3,5 Monate: Re-Staging: partielle Remission 4,5 Monate: PET-CT: LM re; li. V.a. intrahep. Rezidiv; ► OP: Seg. II u. III; atyp. LTR IVb, V/VI; CHE; LM/Mittelvene R2b (!), Patho: R0 (0,3 cm) resezierte LM; multiple LM > 2 cm, G2, Seg. II/III nur Nekrose (s. Vor-OP); Status: (y)pmT4 R2b; 6 Monate nach Primär-OP: 5 Gaben FOLFOX + Avastin 8 Monate, PET-CT: Lungenembolie (LE) bds; 2 stoffwechsellaktive LM Seg VI/VII; NEU: 3 pulmonale FM re. OL und ML; TU-Progress; Nahrungsverweigerung des Patienten; Versorgung heimatnah; Tod im auswärtigen Krh. Status: TU-bedingter Tod, OS: 14,5 Monate
B 24, m, 86 J., ECOG 0	Staging: uT3 N0, ctT3 N1, cUICC-II/-III, stenosierend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 1) bei OP aufgrund der TU-Lage, des Alters und eminenzbasiert; OP: PME, ARR, End-zu-End-Anastomose der Descendorektostomie per Handnaht (3.0 Monocryl) bei 10 cm (ab ano); kein Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: moderat	TNM-/UICC-Befund: pT3b pN0 (0/18 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIa TU-Länge: 40 mm TU-Unterrand: 15 mm über TPPU Resekatlänge: 180 mm Präparatequalität: moderat CRM: negativ (2 mm, ventral) TU-freie Distanz (distal): 20 mm (laut Chir 1 betrug die Distanz 50 mm <i>in situ</i>) TU-Dicke: 10 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: Pneumonie, Antibiose, WHS Therapie: adCTx wurde von Pat. abgelehnt GAST-05-Therapieabschluss: Nachsorge 43 Monate nach Primär-OP: Aszites, V.a. Peritonealcarcinose; CT: RF li. Oberbauch mit Verdrängung der Kolonflexur, 44 Monate: stationäre Aufnahme bei Subileus, rez. Erbrechen; Pat. / Angehörige verweigern Diagnostik/Maßnahmen, Palliativstation Status: TU-bedingter Tod, OS: 55 Monate TU-Status: TU-bedingter Tod

(Fortsetzung Tabelle A4)

B 28, w, 73 J., ECOG 0	Staging: uT3 N0, ctT3 Nx, cUICC-II, stenosierend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3) bei OP aufgrund der TU-Lage, und eminenzba- siert; OP: PME, ARR, AE, Adnexektomie li., da V.a. TU-Infiltration; EEA 33, End-zu-End-A- nastomose bei 10 cm (ab ACL); kein Ileos- toma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: optimal	TNM-/UICC-Befund: pT3c pN0 (0/20) L0/V0/Pn0 G3 R0; pUICC-IIa TU-Länge: 50 mm TU-Unterrand: 60 mm über TTPU Resektatlänge: 300 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (3 mm, ventral) TU-freie Distanz (distal): 90 mm) TU-Dicke: 10 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: keine Therapie: Port-Implantation, adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß, Nachbe- obachtung; 43 Monate nachj Primär-OP: Myokardinfarkt, ASS, Ticagrelor für 12 Monate Status: lebt, guter AZ und EZ, ECOG 1, OS: 101 Monate; TU-Status: TU-frei
B 47, m, 56 J., ECOG 0	Staging: uT3 N0, ctT2 N1, cUICC-II/-III, stenosierend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU Comorbidität: Pat. wünscht größtmöglichen Erhalt der Sexu- alfunktion	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 11; Chir 3) bei OP aufgrund der TU-Lage, Adi- positas; OP: PME, ARR, AE (bei Appendizitis!), EEA 33, End-zu-End-Anastomose bei 9 - 10 cm (ab ACL); positiver bubble-Test, Übernä- hung der Anastomose, Ileostoma, Omen- tumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> perioperative Resektatqualität: optimal	TNM-/UICC-Befund: pT2 pN1b (2/33 LK nach Aceton, initial 2/20 LK) L0/V0/Pn0 G3 R0; pUICC-IIIa TU-Länge: 50 mm TU-Unterrand: 50 mm über TTPU Resektatlänge: 260mm Präparatequalität: optimal (MERCURY) CRM: negativ (5 mm, lateral) TU-freie Distanz (distal): 53 mm TU-Dicke: 25 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: keine Therapie: Port-Implantation, adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß, Nachbe- obachtung 5,5 Monate nach Primär-OP: Ileostoma Rückverlagerung (End-zu-End Anastomose), Verschluss einer parastomalen Hernie 11,5 Monate: Re-Laparotomie bei Narbenhernie (Mesh-Sub- lay-Hernioplastik); Sexualfunktion o. B., Defäkation o. B. 22 Monate: Hernioplastik in IPOM-Technik bei Narbenher- nienrezidiv im Oberbauch 33 Monate: Hernioplastik (IPOM) bei Re-Rezidiv in der Medi- anlinie (Oberbauch) Status: lebt, guter AZ u. EZ, leistungsfähig; OS: 84 Monate; TU-Status: TU-frei
A 49, w, 75 J., ECOG 0	Staging: uT3 Nx, ctT3 N1, PET/CT, cUICC-III/-III, stenosie- rend TU-Lage: zirkulär; 16 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU	OP-Switch: TME zu PME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 11, Chir 10) aufgrund der TU-Lage; OP: PME, lap. assistierte TARR, EEA 29, End-zu-End-Anastomose bei 7 cm (ab ACL); KEIN Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> perioperative Resektatqualität: optimal	TNM-/UICC-Befund: T3b pN0 (0/21 LK mit AC, vorher 0/9 LK) L1/V0/Pn0 M0 G2 R0; pUICC-IIa TU-Länge: 60 mm TU-Unterrand: 120 mm über TTPU Resektatlänge: 280 mm Präparatequalität: optimal (MERCURY) CRM: negativ (20 mm, lateral) TU-freie Distanz (distal): 140 mm TU-Dicke: 10 mm, subtotal stenosierend MSI: stabil	Komplikationen: keine Therapie: keine Port-Implantation, Pat. lehnt i.v. adCTx mit 8 Gaben FOLFOX ab (iatrogen getriggert); 6 Zyklen oral Cape- citabine (Xeloda® 500: 2-0-2) GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß, Nachbe- obachtung; Status: lebt, befriedigender AZ und EZ, Demenz-Symptome, ECOG 1, OS: 76 Monate; TU-Status: TU-frei

(Fortsetzung Tabelle A4)

A 42, w, 57 J., ECOG 0	<p>Staging: mrT3aN3 (!), uT3 N2, ctT3 N1, cUICC-III, stenosierend</p> <p>TU-Lage: zirkulär; 13 cm ab ACL</p> <p>TU-Rand oberhalb des TPPU</p> <p>Komorbidität: Z.n. Sectio; Adipositas</p> <p>Anmerkung: kontrollbedürftiger Lungenrundherd</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME</p> <p>Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3, Chir 12 bei OP aufgrund der TU-Lage und dem tiefen TPPU;</p> <p>OP: TME, TARR, EEA 33, End-zu-End Anastomose bei 5 cm (ab ACL); AE, Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt der <i>A. colica sinistra</i></p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: pT3a pN0 (0/73 LK mit AC, vorher 0/38 LK) V0/L0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIa (aber nach pulFM (13 mm) li. UL unter adCTx reseziert: pUICC-IVa)</p> <p>TU-Länge: 62 mm</p> <p>TU-Unterrand: 120 mm über TPPU</p> <p>Resekatlänge: 260 mm</p> <p>Präparatequalität: optimal</p> <p>CRM: negativ (5 mm, lateral)</p> <p>TU-freie Distanz (distal): 70 mm</p> <p>TU-Dicke: 10 mm, subtotal stenosierend</p> <p>MSI: stabil, KRAS WT</p>	<p>Komplikationen: WHS, verzögerte Einleitung der adCTx (8 Wochen nach Primär-OP)</p> <p>Therapie: Port-Implantation, adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX</p> <p>GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß, Nachbeobachtung</p> <p>4,5 Monate nach Primär-OP: Ileostoma-Rückverlagerung und Lungenteilresektion li. UL; pathol. Befund: Lungen-Seg. VI mit 1,7 cm PM, G2, R0; KRAS-WT;</p> <p>Status: lebt, guter AZ und EZ, ECOG 1, OS: 60 Monate; TU-Status: TU-frei</p>
B 6, m, 73 J., ECOG 1	<p>Staging: uT3 N1, ctT3 N1, cUICC-III, stenosierend</p> <p>TU-Lage: zirkulär; 12 cm ab ACL</p> <p>TU-Rand auf gleicher Höhe mit TPPU</p> <p>Komorbidität: kompensierte Niereninsuffizienz, art. Hypertonie; Prostatahyperplasie, prätherapeutisch komplette erektile Dysfunktion (!)</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME</p> <p>Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3, Chir 13) aufgrund der TU-Lage (Höhe TPPU) und Ausdehnung (T4a Peritoneum);</p> <p>OP: TME, TARR, EEA 33, End-zu-End Anastomose bei 3 cm (ab ACL); Adhäsilyse; AE, Ileostoma, Omentumplombe, suprapubischer Katheter, LK-Dissektion <i>A. iliaca rechts</i>; Erhalt der <i>A. colica sinistra</i></p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: pT4a (visz. Peritoneum) pN1c (3/37 LK + ITC) L0/V0/Pn1 G3 R0; pUICC-IIIc</p> <p>TU-Länge: 45 mm</p> <p>TU-Unterrand: 120 mm über TPPU</p> <p>Resekatlänge: 280 mm</p> <p>Präparatequalität: moderat*</p> <p>CRM: positiv (0 mm, ventral)</p> <p>TU-freie Distanz (distal): 70 mm</p> <p>TU-Dicke: 25 mm, subtotal stenosierend</p> <p>MSI: stabil, KRAS WT</p> <p>*Anmerkung: bei Umstieg von PME auf TME, 1x Läsion des Mesorektems lateral re. (Qualitätsgrad: moderat)</p>	<p>Komplikationen: temporäre Blasenentleerungstörung</p> <p>Therapie: Port-Implantation, adCTx mit 8 Gaben FOLFOX; nach 6. Applikation IL-6 Syndrom durch OX, generalisierte Urtikaria unter OX (SAE); 7. Zyklus reduziert (75%), 8. Applikation ohne OX</p> <p>GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß, Nachbeobachtung;</p> <p>1 Monat nach Primär-OP: Ileostoma-Rückverlagerung; danach adCTx</p> <p>Status: lebt, guter AZ und EZ, ECOG 1, OS: 122 Monate; TU-Status: TU-frei</p>
B 8, w, 58 J., ECOG 0	<p>Staging: uT3 Nx, ctT3 N1, cUICC-II/-III, stenosierend</p> <p>TU-Lage: zirkulär; 15 cm ab ACL</p> <p>TU-Rand auf gleicher Höhe mit TPPU</p> <p>Komorbidität: Z.n. HE, vorbekannte rektovaginale Fistel bei TU-Einbruch</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME</p> <p>Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3) bei OP mit Urologen aufgrund der TU-Lage (Höhe TPPU) und Ausdehnung (T4a Peritoneum);</p> <p>OP: TARR, TME mit <i>en bloc</i> Vagina- u. Blasendachteilresektion, EEA 33 End-zu-Anastomose bei 5 cm (ab ACL), Ileostoma, Omentumplombe, Nabelplastik, Erhalt <i>A. colica sinistra</i></p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: pT4b (viszerales Peritoneum + Harnblase) pN1a (1/22) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIlb</p> <p>TU-Länge: 80 mm</p> <p>TU-Unterrand: 1 mm über TPPU (Z.n. HE)</p> <p>Resekatlänge: 330 mm</p> <p>Präparatequalität: optimal</p> <p>CRM: * negativ (> 2 mm, 15 mm am Blasendach)</p> <p>TU-freie Distanz (distal): 120 mm</p> <p>TU-Dicke: 25 mm, subtotal stenosierend</p> <p>MSI: stabil, KRAS WT</p> <p>*: <i>en bloc</i> Multiviszeralresektat</p>	<p>Komplikationen: vesico-vaginale Fistel über 4 Wochen,</p> <p>Therapie: Port-Implantation, adCTx mit 8 Gaben FOLFOX</p> <p>GAST-05-Therapieabschluss: protokollgemäß</p> <p>8,5 Monate nach Primär-OP: Ileostoma-Rückverlagerung;</p> <p>37 Monate: Hemikolektomie rechts bei endoskopisch nicht abtragbarem <i>adenoma serratum</i> (1,5 x 10 cm, high-grade intraepithelialer Neoplasie; keine genetische Aberration!);</p> <p>61 Monate: Port-Explantation</p> <p>65 Monate bis 70 Monate: In-/Exzision eines perianalen Abszess re. (4 x 5cm) (auswärtig) mit offener Wundbehandlung;</p> <p>7 cm langer Fistelgang 08.00 SSL;</p> <p>87 Monate: Narbenhernioplastik mit Ultrapro-Mesh in Sublay-Technik, post-operative WHS</p> <p>Status: lebt, guter AZ und EZ, ECOG 0, OS: 108 Monate; TU-Status: TU-frei</p>

(Fortsetzung Tabelle A4)

B 19, m, 73 J., ECOG 1	<p>Staging: uT3 N1, ctT3 N1, cUICC-III, stenosierend</p> <p>TU-Lage: zirkulär; 12 cm ab ACL</p> <p>TU-Rand oberhalb des TPPU</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME</p> <p>Grund: Entscheid Operateur (CHIR 1) aufgrund der TU-Lage (Höhe TPPU), Ausdehnung und bei Adenomen distal des Karzinoms; Sicherheitsabstand zum Adenom: 25 mm;</p> <p>OP: TARR, TME, Coloplastie, EEA 33 End-zu-Anastomose bei 5 - 6 cm (ab ACL), KEIN Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt A. <i>colica sinistra</i></p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: pT3c pN0 (0/46 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-IIb b</p> <p>TU-Länge: 70 mm</p> <p>TU-Unterrand: 10 mm über TPPU</p> <p>Resektatlänge: 280 mm</p> <p>Präparatequalität: optimal</p> <p>CRM: * negativ (7 mm, lateral); positiv (1 mm ventral)</p> <p>TU-freie Distanz (distal): 45 mm</p> <p>TU-Dicke: 60 mm, subtotal stenosierend</p> <p>MSI: stabil,</p> <p>*Anmerkung: CRM!</p>	<p>Komplikationen: postop. Durchgangssyndrom, resp. Insuffizienz und Langzeitbeatmung</p> <p>Therapie: keine adCTx</p> <p>GAST-05-Therapieabschluss: keine adCTx wegen Komplikationen, Nachbeobachtung;</p> <p>12 Monate nach Primär-OP: MALT-Lymphom des Magens, Marginalzonen-B-Zell-Lymphom, Stad. II, 1 regionärer LK;</p> <p>13 Monate: Port-Implantation, Vincristin-CTx</p> <p>14 Monate: CTx nach CHOP-21-Regime, CTx-Abbruch nach 6 Wochen; 17 Monate: Laparotomie (auswärtiges Krh.) bei Ileus u. febriler Neutropenie, Adhäsioolyse / Bridenlösung, kein TU-Nachweis,</p> <p>33 Monate: Port-Explantation; ECOG 2</p> <p>Status: nicht TU-bedingter Tod, kardio-pulmonal bedingt; progrediente neurodegenerative Erkrankung, OS: 75 Monate; TU-Status: TU-frei bzgl. des Rektumkarzinoms</p>
B 30, m, 76 J., ECOG 1	<p>Staging: uT3 N1, ctT3 N1, PET-CT; cUICC-III, stenosierend, Z.n. endoluminaler Abtragung eines villösen Adenoms (> 8 cm) (low grade intra-epitheliale Neoplasie)</p> <p>TU-Lage: zirkulär; 12 cm ab ACL</p> <p>TU-Rand oberhalb des TPPU</p> <p>Komorbidität: Adipositas, Z. n. der 4x OP wegen Subduralhämatom</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME</p> <p>Grund: Entscheid Operateur (CHIR 14, Chir 3) aufgrund der TU-Lage (Höhe TPPU), Ausdehnung und schlechten Darstellung des <i>spatium retrorectale</i> und der <i>fascia praesacralis</i> aufgrund der vorausgegangenen transluminalen, endoskopischen Laserresektion bei langstreckiger TU-Stenose (koloskopisch: 8 cm bis 18 cm; rektoskopisch: 12 cm ab ACL) mit starker Entzündungsreaktion;</p> <p>OP: TARR, TME, EEA 33 End-zu-Anastomose bei 4 cm (ab ACL), Ileostoma, Omentumplombe, AE, Nabelhernienverschluss, SPK, Erhalt A. <i>colica sinistra</i></p> <p>periop. Resektatqualität: optimal</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: * pT2 pN0 (0/67 LK) L0/V0/Pn0 G2 R0; pUICC-I</p> <p>TU-Länge: 80 mm</p> <p>TU-Unterrand: 25 mm über TPPU</p> <p>Resektatlänge: 355 mm</p> <p>Präparatequalität: optimal</p> <p>CRM: negativ (5 mm, ventral)</p> <p>TU-freie Distanz (distal): 35 mm</p> <p>TU-Dicke: 15 mm, subtotal stenosierend</p> <p>MSI: stabil,</p> <p>*Anmerkung: rez. Appendizitis, Z.n. TU-Abtragung eines 8 cm villösen Adenoms (low-grade intraepitheliale Neoplasie); Übergang in traditionelles serratiertes Adenom (TSA) u. mikroacinär differenziertes, nicht-muzinöses Adeno-Ca.</p>	<p>Komplikationen: primär keine</p> <p>Therapie: wegen pUICC-I Status keine adCTx</p> <p>GAST-05-Therapieabschluss: alleinige Nachbeobachtung;</p> <p>2 Monate nach Primär-OP: Fistel mit Sekretion im Nabelbereich, stationäre Aufnahme im (auswärtigen) Krh.; dort Narbenexzision und Vakuumversiegelung der Wunde; mehrfache Verbandwechsel und Nekrosenabtragungen</p> <p>17 Monate: Ileostoma-Rückverlagerung</p> <p>Status: lebt, guter AZ und EZ, Pat. fühlt sich leistungsfähig, OS: 98 Monate; Status: TU-frei</p>

(Fortsetzung Tabelle A4)

<p>B 49, m, 69 J., ECOG 1</p>	<p>Staging: uT3 N1, ctT3 N1, PET-CT; cUICC-III, stenosierend wachsend, TU-Lage: ventral; 12 cm ab ACL TU-Rand oberhalb des TPPU Komorbidität: ECOG 1; symptomatische Cholezystolithiasis</p>	<p>OP-Switch: PME zu TME Grund: Entscheid Operateur (CHIR 3) aufgrund der TU-Lage (Höhe zum TPPU), der ventralen TU-Ausdehnung, Pseudodivertikeln sowie der Abszessformation im Mesorektum; tastbare TU-Formation 3 cm kranial der <i>M. levator</i>-Ebene OP: TARR, TME, CholezystektomieColoplastie, EEA 33 End-zu-Anastomose bei 4 cm (ab ACL), SPK, Ileostoma, Omentumplombe, Erhalt <i>A. colica sinistra</i> periop. Resektatqualität: optimal (ventral punktförmiger Farbaustritt, dort Qualitätsgrad 2)</p>	<p>TNM-/UICC-Befund: * pT3c pN1c (3/23) L1/V1/Pn0 G3 R0, pUICC-IIIb TU-Länge: 40 mm TU-Unterrand: 40 mm über TPPU Resektatlänge: 370 mm Präparatequalität: optimal CRM: negativ (3 mm, ventral; 10 mm, dorsal) TU-freie Distanz (distal): 35 mm TU-Dicke: 15 mm, ventral MSI: stabil, *: Pseudodivertikel u. 2,5 x 3x 3 cm Abszesshöhle im peri-/mesorektalen Fettgewebe</p>	<p>Komplikationen: AI (ED: 7 Tage postop., Sekundärnaht; Einsatz endoluminaler VAC-Systeme über 3 Wochen) Therapie: Port-Implantation; verzögerte Einleitung (7 Wo.) der adCTx; Abbruch der adCTx nach 4 Gaben FOLFOX aufgrund rez. Elektrolytentgleisungen, Infektzeichen, Diarrhoe Grad 2; Verweigerung der weiteren adCTx GAST-05-Therapieabschluss: adCTx-Abbruch; Nachbeobachtung; 2,2 Monate nach Primär-OP: Ileostoma-Rückverlagerung; 3 Monate: Port-Explantation; 5 Monate: Notfall-OP (CHIR 3) bei AI-Spätin-suffizienz mit Senkungsabszess linker Ober- und Unterschenkel; Four-nier-Gangrän drohend, bestehende Clostridieninfektion (!); Notfallfasziotomie li. OS und US; VAC-Anlage, Re-Laparotomie mit Diskontinuitätsresektion (Hartmann-OP; sekundäres Kolostoma), Omentumplombe; über 6 Wochen Wunddebridement OS und US mit VAC-Verbandswechseln; Sekundärnaht 24 Monate: ED einer solitären, 3 cm durchmessenden LM Seg. VII/VIII, Hemihepatektomie rechts; Patho-Befund: mT2 G2 R0 (14 mm), Exon 1 KRAS Gen: Punktmutation (c.35G>Tp.G12V), Exon 2 WT; 48 Monate: ECOG 1, erektile Dysfunktion Grad 1, Narbenhernie Grad 2, 60 Monate: ECOG 1, Haut parastomal Grad 2, erektile Dysfunktion Grad 1, Narbenhernie Grad 2; mikrozytäre hypochrome Anämie bei Fe-Mangel; Behandlung: 2x EK substituiert, orale Fe-Substitution; Kontroll-Koloskopie o.B.; Pat. lehnt weiterhin die chir. Sanierung der Narbenhernie u. Faszien dehissenz zum Kolostomaareal ab; Koloskopie etc. o.B.; KG-Reduktion um 20 kg wäre notwendig (!) 63 Monate: ED noduläres Basalzell-Karzinom, Tumordicke, > 4mm, sternal; R0-Status Status: lebt, guter AZ und EZ, Pat. fühlt sich leistungsfähig, ECOG 1, OS: 68 Monate; TU-Status: TU-frei</p>
-------------------------------	---	--	--	--

Patienten mit einem intraoperativen Wechsel der Random-OP; aufgelistet werden kliniko-pathologische Parameter und weitere Gründe für den Verfahrenswechsel sowie der Verlauf während der Nachbeobachtung. Die Angaben resultieren aus der OP-Dokumentation (wie z. B. den chir. Pendelbögen), den OP-Berichten und der Dokumentation in den CRFs des GAST-05-Studienprotokolls, Version 1.0; cc: craniocaudale Ausdehnung des Tumors (TU); Tx: Therapie; WHS: Wundheilungsstörung; TPPU: tiefster Punkt der peritonealen Umschlagfalte; A xy: interne Fall-Nummer eines Studienteilnehmers mit Staging-MRT; B xy: interne Fall-Nummer eines Patienten ohne Staging-MRT.

Tabelle A5: Gründe für den Verzicht auf eine adCTx

Pat.	Resektion	OP	pUICC	Grund für Verzicht auf adCTx-Verlauf	Nachsorge – Status	RFS	OS
B 45, w., 80 J.	TARR + Ileostoma	TME	Ila	keine adCTx wegen Subileus; Strangulationsileus, Dünndarmperforation; weitere OP-Interventionen; Sepsis, akutes Nierenversagen	nicht TU-bedingter Tod	56 d	56 d
A 8, m, 67 J.	TARR + Ileostoma, AE, SPK	TME	Ila	postoperative Komplikationen, Ablehnung der adCTx durch den Patienten auch aus privaten Gründen	TU-frei, lebt	112 m	112 m
A 36, m, 52 J.	TARR	PME	Ilb	postoperative Komplikationen mit mehreren OP-Interventionen im Verlauf; keine adCTx, Ablehnung durch den Patienten	TU-frei	78 m	78 m
A 39, m, 73 J.	TARR, AE	PME	Ilb	keine adCTx aufgrund von Folgeoperationen und Ablehnung durch den Patienten	TU-bedingter Tod (FM: pulmo, hepar)	14 m	26 m
A 23, w, 81 J.	ARR, Z.n. HE und AE	TME ► PME	Ila	Mitralinsuffizienz III°, Aorteninsuffizienz II°, Vorhofflimmern, unter Marcumar; Ablehnung der adCTx durch die Patientin und Behandler	nicht TU-bedingter Tod (Myokardinfarkt)	69 m	69 m
B 15, m, 84 J.	TARR, AE, SPK	TME ► PME	IIIb	Ablehnung der adCTx durch den Patienten, bei Mitralklappeninsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie mit einer LVEF 15%	nicht TU-bedingter Tod (Kolonischämie)	65 m	65 m
B 19, m, 73 J.	TARR + Coloplastie	PME ► TME	Ilb	keine adCTx aufgrund prothrazierter respiratorischer Insuffizienz, progrediente ALS	nicht TU-bedingter Tod (kardiopulmonal)	75 m	75 m
B 24, m, 86 J.	ARR	TME ► PME	Ila	Ablehnung durch den Patienten	TU / NTU-bedingter Tod (V.a. Peritonealkarzinose, Ileus)	43 m	45 m
A 14, w, 76 J.	TARR, AE	TME	Ila	Ablehnung durch die Patienten (iatrogen getriggert!)	TU-frei, lebt	98 m	98 m
A 25, m, 81 J.	ARR	PME	Ila	Ablehnung der adCTx durch Patienten und Operateur	TU-frei, lebt	72 m	72 m
A 47, w, 63 J.	TARR, Zystektomie, AE	PME	Ilc	keine adCTx aufgrund der Zeitverzögerung bei V.a. Blasenkarzinom; Z. n. multiviszeraler OP mit Ileumconduit	TU-frei, lebt	99 m	99 m
B 9, m, 79 J.	TARR, SPK, Fibribrinklebung Milz	PME	Ila	keine adCTx wegen kardiopulmonaler Situation mit persistierenden Bradykardien	nicht TU-bedingter Tod (Pneumonie)	30 m	30 m
A 13, m, 78 J.	TARR, re. Samenblase	TME	IIIc	Ablehnung durch den Patienten aufgrund kardialer Problematik; im Verlauf CTx mit FOLFOXIRI bei hepatischer Metastasierung	TU-bedingter Tod	6 m	14 m

(Fortsetzung Tabelle A5)

A 35, w, 75 J.	TARR, AE, Ileo- stoma	TME	Ila	Ablehnung durch die Patientin, u.a. aufgrund leichter Polyneuropathie und rheumatoider Arthritis	TU-frei, lebt	98 m	98 m
B 43, w, 52 J.	ARR	PME	Ila	Ablehnung durch die Patientin, u.a. wegen rheumatoider Arthritis	TU-frei, lebt	89 m	89 m
B 34, w, 84 J.	ARR, OP im Ko- lonileus	PME	IIb	Ablehnung durch die Patientin	TU-frei, lebt	92 m	92 m
B 35, w, 85 J.	TARR, Multivis- zeralresektion	PME	IIIc	Ablehnung durch die Patienten; AE, HE + Adnexektomie, iliacaie LK-Dissektion, endständiges Kolostoma	TU-bedingter Tod, (peritoneale FM; Siegelringzell-Ca.)	31 m	34 m

Abbildung A1: CRF- Bogen 4

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (I)	4
<i>WiSP/GO02</i>	

Zeitpunkt: perioperativ

 Klinik/Pat.-Nr.:

 Geburtsmonat/-jahr: /

OPERATION
 TME
 PME

Datum der Operation	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Operateur (klinikerne Schlüsselnummer):	<input style="width: 40px;" type="text"/>
Beziehung zur Peritonealumschlagfalte?	aboraler Tumorrand	oberhalb <input type="checkbox"/>	unterhalb <input type="checkbox"/>
Intraoperativ lokoregionärer Resttumor (klinisch R2-Resektion)?	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	
Lebermetastasen?	nein <input type="checkbox"/>	ja, komplett entfernt <input type="checkbox"/>	
		ja, nicht (komplett) entfernt <input type="checkbox"/>	
	wenn ja, Beschreibung der Op.:		
Andere Fernmetastasen?	nein <input type="checkbox"/>	ja, komplett entfernt <input type="checkbox"/>	
		ja, nicht (komplett) entfernt <input type="checkbox"/>	
Operationsmethode:	anteriore Resektion: tiefe anteriore Resektion:		
	laparoskopisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	offen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kommentar:		
Kontinuitätserschaffung:	nein <input type="checkbox"/>	ja, Stapler <input type="checkbox"/>	ja, Doppelstapler <input type="checkbox"/>
		ja, Handnaht <input type="checkbox"/>	ja, perianale Handnaht <input type="checkbox"/>
Art der Anastomose:	gerade <input type="checkbox"/>	End-zu-Seit <input type="checkbox"/>	J-Pouch <input type="checkbox"/> Coloplastie <input type="checkbox"/>
Synchroner protektiver Anus praeter?	nein <input type="checkbox"/>	Kolon <input type="checkbox"/>	Ileum <input type="checkbox"/>
Operationserweiterung:	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	
	falls ja, Grund und mit entfernte Organe angeben:		

Abbildung A2: CRF- Bogen 5

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (II)	5 <i>WiSP/GO02</i>
---	----------------------------------

Zeitpunkt: perioperativ Klinik/Pat.-Nr.: Geburtsmonat/-jahr: /

OPERATION TME PME

Methylenblaufärbung des Resektats?	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Falls Farbstoffmarkierung am Tumorresektat über A. rectalis sup durchgeführt:		
kein Farbaustritt <input type="checkbox"/>	punktförmiger Farbaustritt <input type="checkbox"/>	flächenhafter Farbaustritt <input type="checkbox"/>
Lokalisation des Farbaustritts, falls erfolgt:		
ventral <input type="checkbox"/>	dorsal <input type="checkbox"/>	lateral <input type="checkbox"/> an der distalen Absetzung <input type="checkbox"/>
Zusätzliche Angaben bei TME:		
Komplette Entfernung des Mesorektums bis Beckenboden?	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
TME-Qualität nach M.E.R.C.U.R.Y. :		
<input type="checkbox"/> Komplette Mesorektumexzision („good“): Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm		
<input type="checkbox"/> Nahezu komplette Mesorektumexzision („moderate“): Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar (abgesehen von der Ansatzstelle der Levatormuskulatur)		
<input type="checkbox"/> Inkomplette Mesorektumexzision („poor“): geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand		
Zusätzliche Angaben bei PME:		
Coning?	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Sicherheitsabstand intraoperativ?	< 5cm <input type="checkbox"/>	≥ 5cm <input type="checkbox"/> ⇒ <input type="text"/> cm
PME-Qualität nach M.E.R.C.U.R.Y. bis zur distalen Absetzung:		
<input type="checkbox"/> Komplette PME („good“): Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm; kein Coning		
<input type="checkbox"/> Nahezu komplette PME („moderate“): Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar; mäßiges Coning erlaubt		
<input type="checkbox"/> Inkomplette PME („poor“): geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand; starkes Coning		

Abbildung A3: CRF- Bogen 6

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (II)	6 WiSP/GO02
---	-----------------------


Zeitpunkt: peri-/postoperativ Klinik/Pat.-Nr.: [][][][][][] Geburtsmonat/-jahr: [][] / [][][][][]

WEITERE INFORMATIONEN ZUR OPERATION

Stationäre Behandlung post Op: [][] Tage

Postoperativer Verlauf? komplikationslos mit Komplikationen

falls Komplikationen, bitte spezifizieren (gemäß NCI CTCAE):

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gr. 5
Nachblutung	---	---	≥2 Transfusionen über das Standardmäßige hinaus; interventionelle radiologische, endoskop. oder op. Maßnahme	lebensbedrohende Folgen	Tod
Wundheilungsstörung, abdominell	Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie	Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptotische Hernie	symptom. Hernie ohne Einklemmung; Riss der Faszie ohne Eviszeration; Op. Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbeh.	symptom. Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszeration; größere Rekonstruktion mit Klappe, Transplant., Resektion o. Amput.	Tod
Wundheilungsstörung, sakral	Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie	Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptotische Hernie	symptom. Hernie ohne Einklemmung; Riss der Faszie ohne Eviszeration; Op. Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbeh.	symptom. Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszeration; größere Rekonstruktion mit Klappe, Transplant., Resektion o. Amput.	Tod
Ileus	asymptotisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbedürftig	symptomatisch mit GI-Funktionseinschr. invasive oder endoskop. Intervention	lebensbedrohende Folgen	Tod
Fistel zur Harnblase	asymptotisch, nur radiologisch nachweisbar	symptom.; Einfluss auf GI-Funktion (z.B. Diät, Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr <24h erford.	symptomatisch; grav. Einfluss auf GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus oder TPN ≥24h erforderlich	lebensbedrohende Folgen	Tod
Dünndarmfistel	dito	dito	dito	dito	Tod
Rektumscheidenfistel	dito	dito	dito	dito	Tod
Anastomosensinsuffizienz	asymptotisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch; behandlungsbedürftig	symptomatisch und GI-Funktionseinschr.; invasive oder endoskop. Intervention	lebensbedrohende Folgen	Tod
Kardio-pulmonale Komplikationen	<input type="checkbox"/>	minimal <input type="checkbox"/>	Intensivstation <input type="checkbox"/>	Operation <input type="checkbox"/>	
Andere Komplikationen	<input type="checkbox"/>	minimal <input type="checkbox"/>	Intensivstation <input type="checkbox"/>	Operation <input type="checkbox"/>	
Art der Komplikation:					
Postoperativer Exitus <input type="checkbox"/>					
 Bei vorzeitiger Beendigung der protokollgemäßen Therapie bzw. postoperativem Exitus bitte den Bogen "Therapieabschluss" ausfüllen!					

[][][][][][]
Datum

.....
Unterschrift des Arztes / Klinikstempel

Abbildung A4: CRF- Bogen 11

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch THERAPIEABSCHLUSS	11 <small>WiSP/GO02</small>
--	---------------------------------------

Zeitpunkt: Therapieabschluss	Klinik/Pat.-Nr.: <input style="width: 80px;" type="text"/>	Geburtsmonat/-jahr: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>
---------------------------------	--	---

THERAPIEABSCHLUSS: am <input style="width: 80px;" type="text"/> letzte Dosis Chemotherapie am <input style="width: 80px;" type="text"/>
Abschlussgrund: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Protokollgemäße Beendigung nach vollständiger adjuvanter Chemotherapie <input type="checkbox"/> Modifikation der Chemotherapie wegen R1/R2-Resektion <input type="checkbox"/> Progression unter Therapie am <input style="width: 80px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Tod durch Tumorerkrankung am <input style="width: 80px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Tod durch andere Ursache als Tumor/Toxizität am <input style="width: 80px;" type="text"/> Ursache: <input type="checkbox"/> Tod durch Toxizität (.....) am <input style="width: 80px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Starke Nebenwirkungen : <input type="checkbox"/> Postoperative Komplikationen <input type="checkbox"/> Verweigerung des Patienten (nicht toxizitätsbedingt) <input type="checkbox"/> Grobe Protokollverletzung: <input type="checkbox"/> Kontaktverlust <input type="checkbox"/> Sonstiges:
Anmerkungen:
Lebensqualität mit Modul EORTC QLQ-c30 /-CR38 / Wexner-Score erhoben am: <input style="width: 80px;" type="text"/>
Folgetherapie eingeleitet? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wenn ja, welche?

Datum

.....
 Unterschrift des Arztes / Klinikstempel

Abbildung A5: CRF- Bogen 12

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch FOLLOW-UP	12
WISP/GO02	

Zeitpunkt nach Therapieabschluss: (bitte ankreuzen!)
 6.Mo 12.Mo (mit Lebensqual.) 18.Mo 24.Mo 36.Mo (mit LQ) 48.Mo 60.Mo (mit LQ) Mo.

Klinik/Pat.-Nr.: Geburtsmonat/-jahr: /

STATUS am: Rezidiv/Progression bereits früher dokumentiert? ja nein
 (falls ja, weiter mit "Klinischer Status")

rezidiv/progressionsfrei Rezidiv/Progreß am:

Beschreibung: Lokalrez. Fernmetastasen: Leber Lunge Sonstiges

KLINISCHER STATUS: Allgemeinzustand (ECOG) (s. Umschlagseite):

SONSTIGE FOLLOW-UP-INFORMATIONEN: ggf. Spättoxizität, bitte spezifizieren (gemäß NCI CTCAE):

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gr. 5
Anastomosens- stenose		asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomat.; Einfluss auf GI-Funktion (z. B. Diät, Erbr., Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr <24h erforderlich	symptomat.; grav. Einfluss auf GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus oder TPN ≥24h erforderlich; chirurg. Intervention indiziert	lebensbedrohende Folgen; operative Intervention, die die Resektion eines voll- ständigen Organs erfordert (z. B. totale Kolektomie)	Tod
Ileus	kein	asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbe- dürftig	symptomatisch mit GI- Funktionseinschr.; invasi- ve oder endosk. Intervent.	lebensbedrohende Folgen	Tod
Haut	normal	geringes, blasses Erythem; trockene Desquamation	mäßiges Erythem; fleckförmig feuchte Desquamation, meist in Hautfalten; mäßiggrad. Ödem	feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten; Blutung durch leichtes Trauma o. Schürfung	Hautnekrose oder tiefgehende Ulzeration; spontane Blutung in der betroffenen Region	Tod
Stuhlinkontinenz	keine	gelegentlich Vorla- gen nötig	täglich Vorlagen nötig	Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; op. Intervention indiziert	permanente Darmablei- tung indiziert	Tod
Neurotoxizität (Sensorium)	keine (Änderun- gen)	Verlust der tiefen Sehnenreflexe od. Parästhesien ohne Funktionseinbuße	obj. Verlust od. funk- tionsbeeinträchtigt. Parästhesien ohne Behind. des tägl. Leb.	Sensibilitätsverlust od. Parästhesie, die das tägliche Leben beeinträchtigen	permanenter Sen- sibilitätsverlust mit Funktionseinbußen	Tod
Diarrhoe	nicht vorhanden	vermehrte Stühle (<4 /Tag); geringe Zunahme an Stoma- ausfluss	um 4-6 vermehrte Stühle/ Tag) parenter. Flüssigkeit <24h; moderate Zunahme an Stomaausfluss; kein Einfluss auf die tägl. Aktivitäten	um ≥7 vermehrte Stühle/ Tag); Inkontinenz; parenter. Flüssigk. ≥24h; Hospitalisierg.; schwere Zunahme an Stoma- ausfluss; Einfluss auf die tägl. Aktivität	lebensbedrohliche Folgen (z. B. hämodynamischer Kollaps)	Tod
Cystitis	keine	asymptomatisch	Harndrang mit Dysurie; makroskop. Hämaturie	Transfusion; iv- Schmerzmed.; Blasen- spülung indiziert	massive Blutung; nicht- elektive Intervention erford.	Tod

ggfs. **Folgetherapie:** palliative system. Therapie:
 neoadj. Chemoth. vor Op der Fernmetastasen:
 Operation Ergebnis: R0 R1/2
 Radiotherapie
 Sonstiges:

Patient lebt verstorben am:

Todesursache: Tumor sonstige:
 Kontaktverlust

Datum

.....
 Unterschrift des Arztes / Klinikstempel

7 Literaturverzeichnis

- A'Hern RP (2016): Restricted mean survival time: An obligatory end point for time-to-event analysis in cancer trials? *J Clin Oncol* 34, 3474–3476
- Aitken RJ (1996): Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83, 214–216
- Balfour DC (1910): A Method of Anastomosis between Sigmoid and Rectum. *Ann Surg* 51, 239–241
- Basten O, Bandorski D, Bismarck C, Neumann K, Fisseler-Eckhoff A (2010): Acetonkompression: Schnelle, standardisierte Methode zur Untersuchung von Lymphknoten im Gastrointestinaltrakt. *Pathol* 31, 218–224
- Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer C-T, Wiegering A (2019): Mortality and complications following visceral surgery: A nationwide analysis based on the diagnostic categories used in German hospital invoicing data. *Dtsch Aerzteblatt Int* 116, 739-746
- Birgisson H, Wallin U, Holmberg L, Glimelius B (2011): Survival endpoints in colorectal cancer and the effect of second primary other cancer on disease free survival. *BMC Cancer* 11, 438
- Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G (1999): Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: Role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 86, 1164–1170
- Bondeven P (2016): Cancer of the upper rectum. *Dan Med J* 3 (19), B5227
- Bondeven P, Hagemann-Madsen RH, Laurberg S, Pedersen BG (2013): Extent and completeness of mesorectal excision evaluated by postoperative magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 100, 1357–1367
- Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Ginnerup Pedersen B (2015): Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence. *Colorectal Dis* 17, 216–224
- Bondeven P, Hagemann-Madsen RH, Bro L, Moran BJ, Laurberg S, Pedersen BG (2016): Objective measurement of the distal resection margin by MRI of the fresh and fixed specimen after partial mesorectal excision for rectal cancer: 5 cm is not just 5 cm and depends on when measured. *Acta Radiol Stockh Swed 1987* 57, 789–795
- Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Pedersen BG (2020): Impact of a multidisciplinary training programme on outcome of upper rectal cancer by critical appraisal of the extent of mesorectal excision with postoperative MRI. *Br J Surg* 4, 274–283
- Bonnet S, Berger A, Hentati N, Abid B, Chevallier JM, Wind P, Delmas V, Douard R (2012): High tie versus low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses. *Dis Colon Rectum* 55, 515-521

- Bonnetain F, Borg C, Adams RR, Ajani JA, Benson A, Bleiberg H, Chibaudel B, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Fuchs CS, et al. (2017): How health-related quality of life assessment should be used in advanced colorectal cancer clinical trials. *Ann Oncol* 28, 2077–2085
- Booth CM, Eisenhauer EA (2012): Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 30, 1030-1033
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 394–424
- Breen RE, Garnjobst W (1983): Surgical procedures for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 26, 680–685
- Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, Newell R, Sinnatamby C, Heald RJ (2004): High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *Am J Roentgenol* 182, 431–439
- Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Elst WV der, Burzykowski T (2016): Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J* 58, 104–132
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE (1995): The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 75, 2269–2275
- Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, Desiderio J, Vettoretto N, Parisi A, Boselli C, Noya G (2012): High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A RCT is needed. *Surg Oncol* 21, e111-e123
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, et al. (2009): The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg* 250, 187–196
- Coffey JC, Dillon M, Sehgal R, Dockery P, Quondamatteo F, Walsh D, Walsh L (2015): Mesenteric-based surgery exploits gastrointestinal, peritoneal, mesenteric and fascial continuity from duodeno-jejunal flexure to the anorectal Junction: A review. *Dig Surg* 32, 291–300
- Cohen R, Vernerey D, Bellera C, Meurisse A, Henriques J, Paoletti X, Rousseau B, Alberts S, Aparicio T, Boukovinas I, et al. (2020): Guidelines for time-to-event end-point definitions in adjuvant randomised trials for patients with localised colon cancer: Results of the DATECAN initiative. *Eur J Cancer* 130, 63-71
- Coller FA, Kay E, Macintyre R (1940): Regional lymphatic metastases of carcinoma of the rectum. *Surgery* 8, 294–311
- Cox DR (1972): Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 34, 187–220
- Crane CH, Skibber JM, Feig BW, Vauthey JN, Thames HD, Curley SA, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Ellis LM, Delclos ME, et al. (2003): Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 97, 517–524
- Dafni U (2011): Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4, 363–371

- Dattani M, Santiago I, Mahadevan V, Heald RJ (2016): The mesorectum and mesocolon - Making sense of words. *Int J Surg Lond Engl* 36, 390–391
- De Boer C: Stellenwert der postoperativen FOLFOX-CTx beim primär operierten pUICC-II/-III-Karzinom des oberen Rektums: Erste Ergebnisse aus der GAST-05-Studie. Med. Diss. Göttingen 2022
- De Neree Tot Babberich MPM, van Groningen JT, Dekker E, Wiggers T, Wouters MWJM, Bemelman WA, Tanis PJ, Dutch Surgical Colorectal Audit (2018): Laparoscopic conversion in colorectal cancer surgery; is there any improvement over time at a population level? *Surg Endosc* 32, 3234–3246
- Denonvilliers CP (1836): Anatomie du périnée. *Bull Soc Anat Paris* 11, 105–107
- Devine H (1937): Excision of the rectum. *Br J Surg* 25, 351–38
- DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21. September 2018: Köln 2018, Seite 75, Köln. www.dimidi.de - Klassifikation - Downloads - ICD-10-GM - Version 2019; abgerufen am 20.11.2021
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004): Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 240, 205–213
- Dixon CF (1939): Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid. *Am J Surg* 46, 12–17
- Dixon CF (1940): Resection without permanent colostomy for carcinoma of the rectosigmoid and lower portion of the pelvic colon. *Pack GT EM Livingston Treat Cancer Allied Dis N Y Paul B Hoeber Inc* 367–377
- Dixon CF (1944): Anterior resection for carcinoma low in the sigmoid and the rectosigmoid. *Surgery* 15, 367–377
- Dixon CF (1948): Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid. *Ann Surg* 128, 425–442
- Dixon CF (1984): Claude F. Dixon 1893–1968. *Dis Colon Rectum* 27, 419–429
- D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, Lord A, Shaw A, Abulafi M, Tekkis P, Wiggers T, Brown G (2018): The rectosigmoid problem. *Surg Oncol* 27, 521–525
- D'Souza N, Robinson PD, Branagan G, Chave H (2019): Enhanced recovery after anterior resection: earlier leak diagnosis and low mortality in a case series. *Ann R Coll Surg Engl* 101, 495–500
- Dukes CE (1930): The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg* 17, 643–648
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12, 19–23
- Enker WE (1997): Total mesorectal excision-the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29, 127–133

- ESCP (The 2017 European Society of Coloproctology collaborating group) (2018): Safety of primary anastomosis following emergency left sided colorectal resection: An international, multi-centre prospective audit. *Colorectal Dis* 20, 47–57
- Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759–767
- Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: An international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 6, 325–344
- Fischer J, Hellmich G, Jackisch T, Puffer E, Zimmer J, Bleyl D, Kittner T, Witzigmann H, Stelzner S (2015): Outcome for stage II and III rectal and colon cancer equally good after treatment improvement over three decades. *Int J Colorectal Dis* 30, 797–806
- Fokas E, Conradi L, Weiss C, Sprenger T, Middel P, Rau T, Dellas K, Kitz J, Rödel F, Sauer R, et al. (2013): Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: Long-term results of a prospective phase 1/2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87, 992–999
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005): Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23, 5644–5650
- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gérard JP (1999): Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17, 2396
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L (1993): Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36, 564–572
- Fürst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch K-W (2003): Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 46, 1161–1166
- Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR (1935): Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* 23, 395–41
- Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi L-C, Bismarck C, Bandorski D, Merkelbach-Bruse S, Schneider-Stock R, Stoehr R, Wirtz RM, et al. (2012): Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC Stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy: Acetone compression is a new and highly efficient method. *Am J Surg Pathol* 36, 202–213
- Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C (1988): Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208, 606–614

- Gérard JP, Glynne-Jones R, Blackstock W, Aschele C, van de Velde C (2003): Radiochemotherapy in rectal cancer: The role of oxaliplatin. *Colorectal Dis* 3, 29–35
- Gilchrist RK, David VC (1938): Lymphatic spread of carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 108, 621–64
- Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ (1996): Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 106, 209–216
- Goldstein NS, Soman A, Sacksner J (1999): Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements: The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 111, 349–35
- Goligher JC (1951): Resection with Restoration of Continuity in the Treatment of Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid. *Postgrad Med J* 27, 568–575
- Goligher JC (1979): Use of circular stapling gun with peranal insertion of anorectal purse-string suture for construction of very low colorectal or coloanal anastomoses. *Br J Surg* 66, 501–504
- Grammatikopoulou T: Chirurgie des Rektumkarzinoms: Peri- und postoperative Qualitätskontrolle mit Beurteilung klinikopathologischer Risikofaktoren nach präoperativer Multimodaltherapie vs. Primärer OP in IIT Studien. Med. Diss. Göttingen 2022 (in Vorbereitung)
- Grinnell RS (1954): Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 99, 421–430
- Halim H, Askari A, Nunn R, Hollingshead J (2019): Primary resection anastomosis versus Hartmann's procedure in Hinchey III and IV diverticulitis. *World J Emerg Surg* 14, 32
- Hartmann H: Nouveau procédé d'ablation des cancers de la partie terminale du colon. Strasbourg 1921
- Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J (1996): Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 182, 495–50
- Heald RJ (1980): Towards fewer colostomies: The impact of circular stapling devices on the surgery of rectal cancer in a district hospital. *Br J Surg* 67, 198–200
- Heald RJ, Ryall RDH (1986): Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 327, 1479–1482
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69, 613–61
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998): Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 133, 894–899
- Heald RJ, Santiago I, Pares O, Carvalho C, Figueiredo N (2017): The perfect total mesorectal excision obviates the need for anything else in the Management of most rectal cancers. *Clin Colon Rectal Surg* 30, 324–332
- Hermanek P (1999): Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 42, 559–562

- Hill GL, Rafique M (1998): Extrafascial excision of the rectum for rectal cancer. *Br J Surg* 85, 809–812
- Hochenegg J (1900): Bericht über 121 eigene sacrale Mastdarmoperationen wegen Carcinom und über die durch die Operation erzielten Resultate. *Verhandl Dtsch Gesellsch Chir* 29, 14–31
- Hofheinz RD, von Gerstenberg-Helldorf B, Wenz F, Gnad U, Kraus-Tiefenbacher U, Müldner A, Hehlmann R, Post S, Hochhaus A, Willeke F (2005): Phase I Trial of Capecitabine and Weekly Irinotecan in Combination With Radiotherapy for Neoadjuvant Therapy of Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 23, 1350–1357
- Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, Fietkau R, Hohenberger W, Ghadimi M, Liersch T, et al. (2018): Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: A post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 29, 1793–1799
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S (2009): Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 11, 354–364
- Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B (2001): Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *BJS Br J Surg* 88, 839–843
- Hoyer P: Auftreten und Auswirkungen des LARS (Low anterior resection syndroms) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen unter multimodaler Therapie in IIT- Studien: Eine Monozentrische Betrachtung. *Med. Diss. Göttingen 2022 (in Vorbereitung)*
- Hughes ESR, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR (1983): Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 26, 571–572
- Jauch KW, Ilesalnieks I, Kreis ME, Fürst A (2005): Prätherapeutische Diagnostik und operative Therapiestrategien beim Rektumkarzinom. *Onkol* 11, 814–821
- Jörgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G (2010): Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 12, 977–986
- Kang CY, Halabi WJ, Luo R, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ (2012): Laparoscopic colorectal surgery: a better look into the latest trends. *Arch Surg Chic Ill 1960* 147, 724–731
- Kanso F, Lefevre JH, Svrcek M, Chafai N, Parc Y, Tired E (2016): Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome. *Clin Colorectal Cancer* 15, 82-90.e1
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, et al. (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345, 638–646
- Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457–481
- Karnofsky DA, Buchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Hrsg.): *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia Univ Press, New York 1949, 196

- Keighley MRB, Williams NS: Surgery of the anus, rectum and colon. W.B. Saunders, London 1993
- Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Ströbel P, Wittekind C, Hartmann A, Rüschoff J, Papadopoulos T, Rösler E, Ortloff-Kittredge P, et al. (2018): Association of Plane of Total Mesorectal Excision with Prognosis of Rectal Cancer. *JAMA Surg* 153
- Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P: Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2003
- Knight CD, Griffen FD (1980): An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 88, 710–714
- Knippschild S, Baulig C, Hirsch J, Krummenauer F (2015): Das CONSORT-Statement zur standardisierten Berichterstattung Randomisierter Klinischer Prüfungen – Evidenz durch Transparenz. *Z Zahnärztl Impl* 31
- Kocher T (1874): Die Exstirpatio recti nach vorheriger Excision des Steissbeins. *Chir* 10, 145–7
- Koh DM, Brown G, Temple L, Blake H, Raja A, Toomey P, Bett N, Farhat S, Norman AR, Daniels I, Husband JE (2005): Distribution of mesorectal lymph nodes in rectal cancer: In vivo MR imaging compared with histo- pathological examination - Initial observations. *Eur Radiol* 15, 1650–1657
- Kraske P: Erfahrungen über den Mastdarmkrebs. In: Volkmann R (Hrsg.): Sammlung klinischer Vorträge. Breitkopf und Härtel, Leipzig 1897, 183-184
- Kraske P: Diskussion auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1900. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: 29. Kongress abgehalten zu Berlin, 18.-21. April 1900. Berlin 1900, 31–34
- Kreis ME, Straßburg J: Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. Springer, Berlin 2015
- Lambrichts DPV, Vennix S, Musters GD, Mulder IM, Swank HA, Hoofwijk AGM, Belgers EHJ, Stockmann HBAC, Eijsbouts QAJ, Gerhards MF, et al. (2019): Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis: A multi-centre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4, 599–610
- Lane RH, Parks AG (1977): Function of the anal sphincters following colo-anal anastomosis. *Br J Surg* 64, 596–599
- Langer C, Becker H (2006): Treatment of abdominal wall defects, including abdominal relaxation. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* 77, 414–423
- Law WL, Chu KW (2004): Anterior Resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision. *Ann Surg* 240, 260–268
- Lenth, R (2019): Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package version 1.4.2. <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
- Liersch T, Langer C, Jakob C, Müller D, Ghadimi BM, Siemer A, Markus PM, Füzesi L, Becker H (2003): Präoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ($\geq T3$ oder N+): Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? *Chirurg* 74, 224–234

- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 76, 309–334
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Kulle B, Aust DE, Baretton GB, Schwabe W, Häusler P, Becker H, Jakob C (2006): Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 24, 4062–4068
- Lippert H, Gastinger I (2006): Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Dtsch Ärztebl* 103, 2704–2709
- Lisfranc J: Die Lehre von der Krebskrankheit. G Fischer Verlag, Jena 1883, 241–25
- Lloyd-Davies OV (1939): Lithotomy-Trendlenburg position for resection of rectum and lower pelvic colon. *Lancet* 234, 74–76
- Lockhart-Mummery JP (1926): Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br J Surg* 14, 110–124
- Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW (1998): Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124, 612–618
- Mandl F (1929): Über 1000 sakrale Mastdarmkrebsexstirpationen. *Dtsch Z Für Chir* 219, 3–40
- Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer J-WH, Stiggelbout AM (2005): Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 23, 1847–1858
- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B (2000): Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet Lond Engl* 356, 93–96
- Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedemark B, Group SCCS (2001): The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Cancer* 92, 896–902
- Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B (2005): Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg* 92, 225–229
- Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA (2015): Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials: Intermediate Clinical Endpoints. *Cancer* 121, 1737–1746
- Mayo CH (1904): Cancer of the large bowel. *Med Sentin* 12, 466–473
- Mayo CH (1906): Cancer of the sigmoid and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 3, 236–241
- MERCURY Study Group (2007): Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 243, 132–139
- Miles WE (1908): A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 172, 1812–1813
- Miles WE (1914): Technique of the radical operation for cancer of the rectum. *Br J Surg* 2, 292–305
- Morgan CN (1965): Carcinoma of the rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 36, 73–97

- Morson BC (1962): Precancerous Lesions of the Colon and Rectum: Classification and Controversial Issues. *JAMA* 179, 316–321
- MRCRC Working Party (1996): Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet Lond Engl* 348
- Nagtegaal ID, Quirke P (2008): What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 26, 303–312
- Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM, Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group (2002): Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *Am J Clin Oncol* 20, 1729–1734
- Nagtegaal ID, Knijn N, Huguenin N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P (2017): Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 35, 1119–1127
- NCI, National Cancer Institute (2006): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm; abgerufen am: 25.07.2022
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D, National Cancer Institute Expert Panel (2001): Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93, 583–596
- Otto HF, Wanke M, Zeitlhofer J, Töndury G: Embryologie des Darmes. In: Otto HF, Wanke M, Zeitlhofer J, Töndury G (Hrsg.): *Darm und Peritoneum: Hernien (Spezielle pathologische Anatomie)*. Springer, Berlin, Heidelberg 1976, 1–9
- Påhlman L, Glimelius B (1984): Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 150, 331–335
- Parks AG (1972): Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med* 65, 975–976
- Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser ED, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, Holm T, Harris CC, Link KH, Kornmann M (2018): Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 19, 2577
- Pechlivanides G, Gourtsoyianni S, Gouvas N, Sougklakos J, Xynos E (2021): Management of the adenocarcinoma of the upper rectum: a reappraisal. *Updates Surg* 73, 513-526
- Peinemann F, Labeit AM (2018): Issues possibly associated with misinterpreting survival data: A method study. *J Evid-Based Med* 11, 208-215
- Phatak UR, Kao LS, You YN, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Feig BW, Nguyen S, Cantor SB, Chang GJ (2014): Impact of ileostomy-related complications on the multidisciplinary treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 21, 507–512
- Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984): Local recurrence following „curative“ surgery for large bowel cancer: The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 71, 17–20

- Polk HC (1965): Surgical Treatment of Carcinoma of Colon and Rectum: Its Evolution in One University Hospital. *Arch Surg* 91, 958–962
- Pollett WG, Nicholls RJ (1983): The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 198, 159–163
- Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC (1998): Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 227, 157–167
- Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F (2013): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Version 1.0. *Z Gastro- enterol* 51, 753-854
- Prentice RL (1989): Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 8, 431– 440
- Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A, Douillard JY (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *JNCI J Natl Cancer Inst* 99, 998–1003
- Quirke P (2003): Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 4, 695-70
- Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet Lond Engl* 2, 996–999
- Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O’Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC et al. (2009): Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl* 373, 821–828
- Ravitch MM, Steichen FM (1972): Technics of staple suturing in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 175, 815–837
- Reifferscheid M: Rektumkarzinom. 1983. Auflage; Thieme, Stuttgart, Stuttgart 1983
- Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM (1996): Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83, 1112–1115
- Rödel C, Sauer R (2007): Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 183, 227–235
- Rödel C, Grabenbauer GG, Schick C, Papadopoulos T, Hohenberger W, Sauer R (2000): Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 176, 161–167
- Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll HJ, Sauer R (2003): Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21, 3098–3104
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C (2005): Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23, 8688–8696

- Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, Fürst A, Schwella N, Bieker M, Hellmich G, et al. (2007): Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25, 110–117
- Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, et al. (2012): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 679–687
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16, 979–989
- Rodríguez-Luna MR, Guarneros-Zárate JE, Tueme-Izaguirre J (2015): Total Mesorectal Excision, an erroneous anatomical term for the gold standard in rectal cancer treatment. *Int J Surg Lond Engl* 23, 97–100
- Royston P, Parmar MK (2013): Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 13, 1–15
- Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E (2009): Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: A rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 101, 1543–1552
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, et al. (2004): Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 351, 1731–1740
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva MT, Witzigmann H, et al. (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30, 1926–1933
- Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. *J Clin Pathol* 68, 458–464
- Scheuring A: Staging-Prozeduren (MRT, CT und rES) beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL): Erste Ergebnisse aus der GAST-05-Phase-IIb-Studie. Med. Diss. Göttingen 2022
- Schiebler TH, Korf H-W: Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10. Auflage; Steinkopff-Verlag Heidelberg 2007
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T (2004): S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma". *Z Gastroenterol* 42, 1129-1177

- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T, et al. (2005): S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 130, 5–53
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, et al. (2008): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Z Für Gastroenterol* 46, 799-840
- Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ (1995): Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82, 1031-1033
- Seymour MT, Morton D (2019): FOxTROT: An international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 37, 3504–3504
- Sobin LH, Wittekind C (2002): TNM classification of malignant tumors. Springer Berl Heidelb N Y 94, 2511–2516
- Søreide O, Norstein J, Fielding LP, Silen W: International Standardization and Documentation of the Treatment of Rectal Cancer. In: Søreide O, Norstein J (Hrsg.): *Rectal Cancer Surgery: Optimisation - Standardisation - Documentation*. Springer, Berlin, Heidelberg 1997, 405–445
- Sprenger T, Rothe H, Conradi LC, Beissbarth T, Kauffels A, Kitz J, Homayounfar K, Wolff H, Ströbel P, Ghadimi M, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch T (2016): Stage- dependent frequency of lymph node metastases in patients with rectal carcinoma after preoperative chemoradiation: Results from the CAO/ARO/AIO-94 trial and from a comparative prospective evaluation with extensive pathological workup. *Dis Colon Rectum* 59, 377-385
- Sprenger T, Beißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Staib L, Gaedcke J, Raab H-R, et al. (2018): Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94: Prognostic impact of surgical complications in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Surg* 105, 1510-1518
- Steliarova-Foucher E, O’Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, Bray F, Comber H (2015): The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer* 51, 1131–1143
- Stelzner F (1998): Über 50 Jahre persönliche Erfahrungen mit der Radikaloperation des Rektumkarzinoms. *Rektumkarzinom Konzept Total Mesorektalen Exzision*, 248–259
- Stelzner F (2001): Anatomie und Entwicklungsgeschichte des anorektalen Kontinenzorgans. *Visc Med* 17, 194–201
- Stelzner F, Ruhlmann J (2001): PET studies of recurrent rectal carcinoma. Fundamental aspects of lymphatic metastasis of visceral and somatic carcinomas. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* 72, 537–546
- Stelzner F (2016): Chirurgie ohne Anatomie? *Chir* 87, 683–687
- Sunder-Plassmann P, Kümmerle F, Brünner H, Dietrich KF, Menges G, Schink W, Hernández-Richter HJ, Schnepfer E: *Lehrbuch der Chirurgie*. 18. Auflage 1968. Softcover reprint of the original 18th ed. 1968 edition; Springer 1968

- Swedish Rectal Cancer Trial (1996): Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of pre-operative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg Acta Chir* 162, 397–402
- Swedish Rectal Cancer Trial (1997): Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336, 980–987
- Swords DS, Skarda DE, Sause WT, Gawlick U, Cannon GM, Lewis MA, Scaife CL, Gygi JA, Tae Kim H (2019): Surgeon-Level Variation in Utilization of Local Staging and Neoadjuvant Therapy for Stage II-III Rectal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 23, 659–669
- Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, Ljungqvist O, Glimelius B (2006): Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 93, 113–119
- Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007): Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25, 4562–4568
- Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010): The Origins of Colorectal Carcinoma. *Dtsch Aerzteblatt* 43, 760-766
- Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, Sebag-Montefiore D, Tekkis P, Brown G, Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study Study Group (2014): Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 32, 34–43
- Therneau TM (2015): Mixed Effects Cox Models. *BMC Genetics* 6, 127.
- Therneau TM, Grambsch PM: Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York 2000
- Tobin CE, Benjamin JA (1945): Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia. *Surg Gynecol Obstet* 80, 272–288
- Tobin CE, Benjamin JA, Wells JC (1946): Continuity of the fasciae lining the abdomen, pelvis, and spermatic cord. *Surg Gynecol Obstet* 83, 575–596
- Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R (2016): Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 1813–1819
- Van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Rutten HJT, Wiggers T, van de Velde CJH (2004): Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 22, 3958–3964
- Van Kuilenburg ABP (2004): Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 40, 939–950

- Van Kuilenburg ABP, Vreken P, Abeling NGGM, Bakker HD, Meinsma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, Smeitink JAM, Kayserili H, Apak MY, et al. (1999): Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 104, 1–9
- Van Kuilenburg ABP, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH (2000): Clinical Implications of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency in Patients with Severe 5-Fluorouracil-associated Toxicity: Identification of New Mutations in the DPD Gene. *Clin Cancer Res* 6, 4705–4712
- Verger E, Salamero M, Conill C (1992): Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer* 28, 1328–1330
- Wagner G, Hermanek P (Hrsg.): *Organspezifische Tumordokumentation: Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. Springer, Berlin 2013
- Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P (1996): Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 98, 610–615
- Westhues H (1934): *Die Pathologisch-anatomischen Grundlagen der Chirurgie des Rektum Karzinoms*. Thieme 68
- Whittaker M, Goligher JC (1976): The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 63, 384–388
- Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Søreide O, Norwegian Rectal Cancer Group (2002): A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway: A national audit. *Dis Colon Rectum* 45, 857–86
- Williams NS, Dixon MF, Johnston D (1983): Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 70, 150–154
- Willis S, Schumpelick V (2004): Rekonstruktion nach Rektumresektion. *Chir* 75, 13–2
- Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, Kaye S, Parmar MKB, Sydes MR, Tannock IF, Oza AM (2015a): Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol* 16, 43-52
- Wilson MK, Karakasis K, Oza AM (2015b): Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol* 16, 32-42
- Wittekind C (Hrsg.): *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2017
- Wittekind C, Meyer H (Hrsg.): *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2010
- Wittekind C, Meyer H (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren (UICC International Union Against Cancer)*. 7. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2013

Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, Sobin LH (2009): A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 115, 3483–3488

Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS (1999): Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 17, 2896–2896

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, abgerufen am 17.01.2022

Z'graggen K, Maurer C, Birrer S, Giachino D, Kern B, Büchler M (2001): A New Surgical Concept for Rectal Replacement After Low Anterior Resection: The Transverse Coloplasty Pouch. *Ann Surg* 234, 780–787

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival analysis. *Dtsch Aerztebl Int* 108, 163-169

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch, für die Konzeption des Promotionsprojektes, die vielen Besprechungen via Zoom-Meetings während der COVID-Pandemie, die konstruktiven Anmerkungen, zahlreichen, anregenden Diskussionen und Korrekturen. Ich möchte dabei besonders seine sehr freundliche und unermüdliche Betreuung hervorheben, mit der er mir das wissenschaftliche Arbeiten gelehrt hat.

Mein weiterer Dank gilt Frau PD Dr. med. Friederike Braulke für ihre sehr guten Ergänzungen und Anregungen im 1. und 2. Progress-Report.

Ebenfalls spreche ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Ghadimi (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) meinen Dank aus, dieses Promotionsprojekt an seiner Klinik bearbeitet haben zu dürfen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Andreas Leha, dem Leiter der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ am Institut Medizinische Statistik und Biometrie der UMG für die stets freundliche Beratung und intensive Betreuung bei den multivariablen Analysen und der Entwicklung der Überlebenszeitmodelle.

Ebenfalls sehr dankbar bin ich Herrn Heiko Sülberg, dem Projektleiter und späteren CEO der Wisp-GmbH, für seine ständige Bereitschaft, Fragen bezüglich der GAST-05-Phase-IIb-Studie zu beantworten.

Viel Unterstützung habe ich auch durch unsere Arbeitsgruppe, bestehend aus Anastasia Scheuring, Charlotte de Boer, Tatiana Grammatikopoulou, Timotheus Ritter, Philine-Sophie Hoyer und Johannes Martens, im Rahmen unserer gemeinsamen (Zoom-)Besprechungen, persönlichen Austausche und des gegenseitigen Korrekturlesens erhalten. Insbesondere unsere gemeinsamen und sehr erfolgreichen Posterpräsentationen beim 35. Deutschen Krebskongress (13. – 16.11.2022) in Berlin werden nachhaltig in Erinnerung bleiben.

Herzlich danke ich Frau Johanna Kreutzer und dem gesamten Team des Chirurgischen Studiensekretariats mit Frau Elke Stauffer (*in memoriam*), Frau Susanne Klie, Frau Larissa Geier und Frau Birgit Jünemann für Ihre stets freundliche Unterstützung.