

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. med. Alois Fürst  
Viszeralchirurgie

**Langzeitüberleben nach laparoskopischer und offener Resektion  
des Kolon-Karzinoms – eine bevölkerungsbezogene Analyse**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Vinzenz Hugo Friedrich Völkel

**2018**



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. med. Alois Fürst  
Viszeralchirurgie

**Langzeitüberleben nach laparoskopischer und offener Resektion  
des Kolon-Karzinoms – eine bevölkerungsbezogene Analyse**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Vinzenz Hugo Friedrich Völkel

**2018**

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

2. Berichterstatter: PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

Tag der mündlichen Prüfung: 14. September 2018

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	6
1.1	Epidemiologie und Therapie von kolorektalen Karzinomen.....	6
1.2	Operationszugänge beim Kolon-Karzinom - aktuelle Studienlage .....	8
1.3	Fragestellung dieser Arbeit.....	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	10
2.1	Studienpopulation.....	10
2.2	Datenerfassung .....	10
2.3	Datengrundlage und Studienvariablen .....	11
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.5	Statistische Auswertung .....	18
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	24
3.1	Quantitativer Ein- und Ausschlussprozess, Beschreibung der Studienkollektive.....	24
3.1.1	Kollektiv 1: Studienpopulation.....	24
3.1.2	Kollektiv 2: Operierte Patienten mit Kolon- oder Rektum-Karzinom .....	24
3.1.3	Kollektiv 3: Operierte Kolon-Patienten.....	24
3.1.4	Kollektiv 4: Grundsätzlich einschussfähige Patienten .....	27
3.1.5	Kollektiv 5: Patienten mit vollständigen Angaben.....	30
3.1.6	Kollektiv 6: Patienten mit einem Beobachtungszeitraum > 91d post operationem .....	32
3.1.7	Kollektiv 7: Postoperativ residuumtumorfreie Patienten .....	32

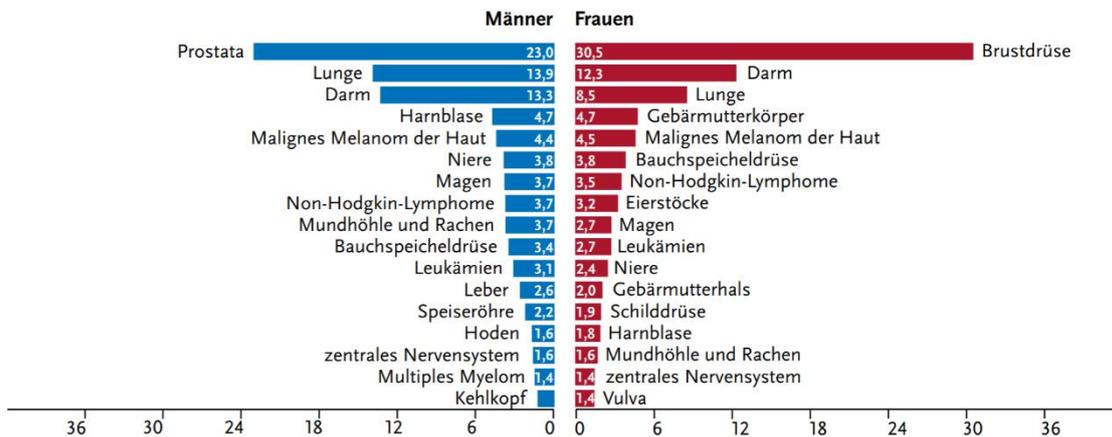
3.2	Die Versorgung des kolorektalen Karzinoms in der Oberpfalz .....	33
3.2.1	Epidemiologie.....	33
3.2.2	Die Behandlung an Darmkrebszentren.....	34
3.2.3	Die Entwicklung der Laparoskopierate .....	35
3.2.4	Leitlinienadhärenz bei der adjuvanten Chemotherapie .....	36
3.3	Perioperative Outcomes.....	37
3.3.1	Anzahl entnommener Lymphknoten .....	37
3.3.2	Lokaler Residualtumorstatus .....	38
3.3.3	Perioperative Mortalität.....	38
3.4	Gesamtüberleben ab dem Operationszeitpunkt ( $t = 0$ ).....	40
3.4.1	Kaplan-Meier Analyse von $t = 0$ bis $t = 5$ Jahre.....	40
3.4.2	Relatives Überleben von $t = 0$ bis $t = 5$ Jahre.....	42
3.5	Gesamtüberleben ab $t = 91$ Tage post operationem .....	43
3.5.1	Gesamtüberleben von $t = 91$ Tage bis $t = 1$ Jahr .....	44
3.5.2	Gesamtüberleben von $t = 91$ Tage bis $t = 3$ Jahre .....	44
3.5.3	Gesamtüberleben von $t = 91$ Tage bis $t = 5$ Jahre .....	44
3.5.4	Relatives Überleben von $t = 91$ Tage bis $t = 5$ Jahre.....	48
3.6	Rezidivfreies Überleben .....	50
3.6.1	Rezidivrate von $t = 91$ Tage bis $t = 5$ Jahre.....	51
3.6.2	Rezidivfreies Überleben von $t = 91$ Tage bis $t = 1$ Jahr.....	52
3.6.3	Rezidivfreies Überleben von $t = 91$ Tage bis $t = 3$ Jahre .....	52
3.6.4	Rezidivfreies Überleben von $t = 91$ Tage bis $t = 5$ Jahre .....	53
3.7	Sensitivitätsanalyse.....	57
3.7.1	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben von Patienten mit unbekanntem Operationszugang .....	57
3.7.2	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben von laparoskopischen und offenen Patienten mit unvollständigen Informationen .....	60

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	63
4.1	Darmkrebstherapie in randomisierten Studien und unter Alltagsbedingungen.....	63
4.2	Limitationen der vorliegenden Studie .....	64
4.3	Einordnung und Interpretation der Studienergebnisse .....	65
4.3.1	Versorgungssituation im nationalen und internationalen Vergleich .....	65
4.3.2	Perioperative Outcomes vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage .....	67
4.3.3	Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich mit relevanten randomisierten Studien .....	68
4.3.4	Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich mit relevanten bevölkerungsbezogenen Studien .....	70
4.3.5	Die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben vor dem Hintergrund relevanter randomisierter und bevölkerungsbezogener Studien.....	72
4.3.6	Behandlung an zertifizierten Darmkrebszentren .....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	74
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	76
6.1	Zusätzliche Tabellen.....	77
6.2	Zusätzliche Abbildungen.....	80
6.3	Bevölkerungsbezogene Studien zum Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs beim Kolon-Karzinom.....	118
	<b>Publikationen und Kongressbeiträge zur Dissertation</b> .....	168
	<b>Verwendete Abkürzungen</b> .....	171
	<b>Darstellungsverzeichnis</b> .....	172
	<b>Referenzen</b> .....	179

# 1 Hintergrund

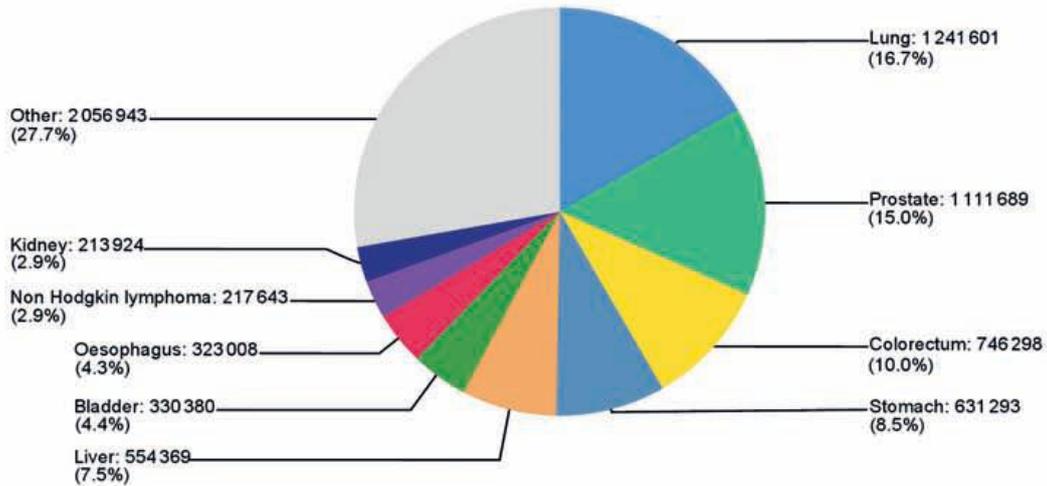
## 1.1 Epidemiologie und Therapie von kolorektalen Karzinomen

Im Jahr 2014 erkrankten deutschlandweit etwa 61.000 Menschen an Karzinomen des Dickdarms, Enddarms oder Analkanals [1]. In der Bundesrepublik wie auch weltweit stellen kolorektale Tumoren die dritthäufigste Krebsursache bei Männern und sogar die zweithäufigste bei Frauen dar (vgl. Abbildung 1.1-1 u. Abb. 1.1-2) [2]. Vor allem in Schwellenländern nimmt die Inzidenz von Darmkrebs noch immer zu. Als mögliche Ursachen von kolorektalen Karzinomen werden unter anderem Ernährungsgewohnheiten, mangelnde körperliche Aktivität und genetische Faktoren diskutiert [3, 4]. Früherkennungsmaßnahmen können als Mittel der Sekundärprävention dazu beitragen, die gesundheitlichen Folgen von Darmkrebs abzumildern [5]: In Deutschland hat jeder gesetzlich versicherte Patient ab einem Alter von 55 Jahren Anrecht auf eine Koloskopie, welche - bei unauffälligem Befund - alle zehn Jahre wiederholt wird [6]. Dahinter steht das Ziel, die momentan bei deutschen Darmkrebspatienten beobachtete relative 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 62% anzuheben.

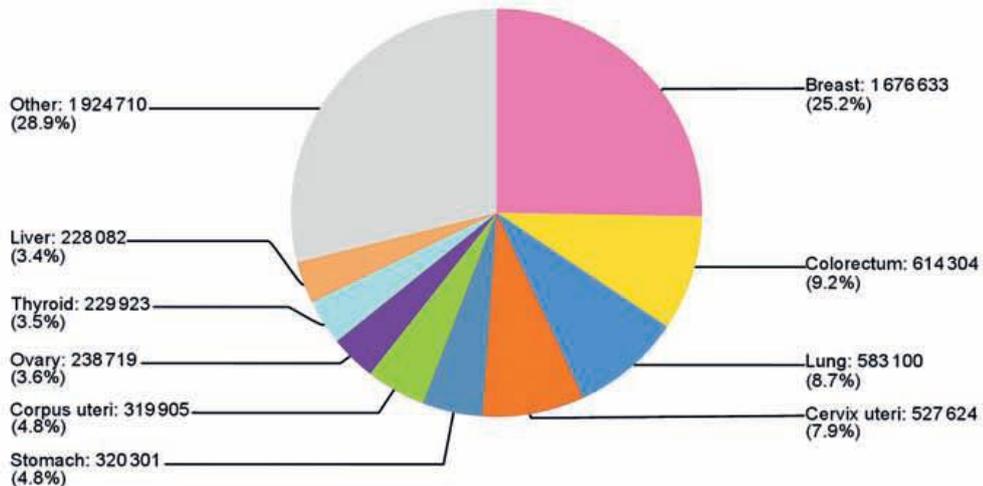


**Abb. 1.1-1** *Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (aus Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2017) Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe, Berlin)*

**Men**  
**Estimated number of cancer cases, all ages (total:7 427 148)**



**Women**  
**Estimated number of cancer cases, all ages (total:6 663 001)**



**Abb. 1.1-2** *Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen weltweit 2012*  
*(aus Stewart BW, Wild CP (2014) World Cancer Report 2014, Online-Ausg. EBL-Schweitzer. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon)*

Betrachtet man explizit das Kolon-Karzinom, ist die Methode der Wahl zur kurativen Therapie eine radikale Tumorentfernung, gegebenenfalls begleitet von einer postoperativen Chemotherapie. Historisch gewachsen wird eine solche Resektion offen-chirurgisch durchgeführt. Der Zugang zum Abdomen erfolgt in der Regel über einen langen Mittelbauch-Schnitt, welcher mit einem relativ hohen Risiko für Nahtinsuffizienz, postoperative Wundinfektionen und Narbenhernien einhergeht. Um die Wahrscheinlichkeit für derartige Komplikationen zu reduzieren, begann man, minimalinvasive Operationstechniken am unteren

Gastrointestinaltrakt einzusetzen. Nachdem man schon Erfahrungen mit laparoskopischen Cholezyst- oder Appendektomien gesammelt hatte, wurde 1990 erstmals ein Abschnitt des Dickdarms in dieser Technik reseziert [7]. Kam die Laparoskopie zunächst bloß bei benignen Befunden zum Einsatz, stellte sich bald die Frage, ob die neue Operationsmethode auch für die Karzinom-Chirurgie geeignet ist.

## **1.2 Operationszugänge beim Kolon-Karzinom - aktuelle Studienlage**

Kann Darmkrebs mithilfe einiger weniger Arbeitszugänge und einer Kamera genauso radikal operiert werden wie mit der konventionellen Methode? Um das herauszufinden, wurde seit Beginn dieses Jahrtausends eine Reihe prospektiv-randomisierter Studien durchgeführt. Die Ergebnis-Synthese der wichtigsten dieser Arbeiten deutet darauf hin, dass beide Verfahren, was das Langzeitüberleben und die Rezidivhäufigkeit betrifft, gleichwertig sind [8]. Offen ist, ob sich diese, unter Idealbedingungen an Laparoskopie-erfahrenen Kliniken gewonnene, Erkenntnis auf den normalen Behandlungsalltag übertragen lässt.

Qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien zum Langzeitüberleben nach laparoskopischer Chirurgie beim Kolon-Karzinom sind allerdings rar. Eine systematische Literaturrecherche zum Thema (vgl. Kapitel 6.3) konnte lediglich fünf im weitesten Sinne bevölkerungsbezogene Publikationen identifizieren, die sich mit dieser Zielgröße beschäftigen. Nur in zwei davon wird auf Rezidivereignisse eingegangen. Insgesamt betrachtet scheint die minimalinvasive Chirurgie auch außerhalb genau geplanter Studien von Überlebensraten gefolgt zu sein, die mit denen nach offenen Eingriffen vergleichbar und ihnen zum Teil sogar überlegen sind. Zu beachten ist jedoch die erhebliche methodische Heterogenität und zum Teil unklare externe Validität dieser Arbeiten, so dass für ein abschließendes Urteil über die Laparoskopie im Behandlungsalltag noch eine breitere Evidenzbasis benötigt wird.

## **1.3 Fragestellung dieser Arbeit**

Die Versorgungssituation in der Bundesrepublik Deutschland ermöglicht es, einen objektiven Überlebenszeitvergleich nach laparoskopischen und offen-chirurgischen Operationen beim Kolon-Karzinom durchzuführen. Jeder Patient erhält orientiert an der S3-Leitlinie zum

kolorektalen Karzinom [9] ohne Ansehen seines sozialen oder finanziellen Status die für ihn geeignete Therapie. Die standardisierten Behandlungskonzepte gepaart mit der detaillierten klinischen Verlaufsdokumentation durch offizielle Krebsregister erlauben es, gezielt den Einfluss des Operationszugangs auf das langfristige onkologische Behandlungsergebnis zu untersuchen. Im Folgenden werden hierzu auf Grundlage aller erfassten Darmkrebsfälle im bayerischen Regierungsbezirk Oberpfalz das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben, jeweils bis fünf Jahre nach dem Operationszeitpunkt, betrachtet. Außerdem soll die perioperative Mortalität, der Residualtumorstatus sowie die Anzahl entnommener Lymphknoten untersucht sowie ein allgemeiner Überblick über die Versorgungssituation beim kolorektalen Karzinom in der Oberpfalz gegeben werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Der bayerische Regierungsbezirk Oberpfalz umfasst insgesamt ca. 1,1 Millionen Einwohner [10], verteilt auf städtisch und ländlich geprägten Wohnraum. Primär werden alle dort gemeldeten Patientinnen und Patienten \* betrachtet, bei denen zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013 ein kolorektales Karzinom bestand (gemäß der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification“, ICD-10-GM, [11] kodiert als: C18, C19, C20). Somit sind die Anforderungen an einen bevölkerungsbezogenen Ansatz erfüllt. Sämtliche Analysen, die über die Darstellung der regionalen Versorgungssituation hinausgehen, beschränken sich auf Patienten, bei denen im genannten Zeitraum eine radikalchirurgische Tumorentfernung gemäß den folgenden Kodierungen des zum Operationszeitpunkt jeweils geltenden Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) [12] vorgenommen wurde: 5-455 („Partielle Resektion des Dickdarmes“), 5-456 („(Totale) Kolektomie und Proktokolektomie“), 5-457 („Andere Rekonstruktion des Darmes, exkl.: Rekonstruktion des Rektums“) und 5-458 („Erweiterte Kolonresektion mit Entfernung von Nachbarorganen“).

### 2.2 Datenerfassung

Grundlage dieser als retrospektive Kohortenstudie angelegten Arbeit ist die Datenbank des Tumorzentrums Regensburg (Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg) [13]. Bei dieser Einrichtung handelt es sich um ein klinisches Krebsregister für den Bereich Oberpfalz und Niederbayern (ausgenommen sind Stadt und Land Landshut), das es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Therapie von Krebspatienten zu dokumentieren und die Behandlungsqualität durch die Etablierung interdisziplinärer Kommunikation zu verbessern. Da neben dem Universitätsklinikum Regensburg über 50 weitere stationäre Einrichtungen aller Größenordnungen und mehr als 1.500 niedergelassene Ärzte mit dem Tumorzentrum Regensburg vernetzt sind, kommt dem Krebsregister zudem eine

---

\* Im Folgenden wird anstelle von „Patientinnen und Patienten“ stets allein der Begriff „Patienten“ verwendet, wobei weiterhin beide Geschlechter gemeint sind.

herausragende Rolle als Basis für verschiedenste Projekte im Bereich der Versorgungsforschung zu.

Für jeden in dieser Studie betrachteten Patienten wurden durch speziell hierfür ausgebildete Dokumentare klinische und pathologische Angaben auf der Grundlage von Arztbriefen, Operations-, Pathologie- und Nachsorgeberichten digital erfasst. Wo initial dennoch Informationen fehlten, wurden diese unter Wahrung hoher Datenschutz- und Qualitätsstandards innerhalb des Jahres 2016 durch umfangreiche Nachrecherche und direkte Anfragen bei Krankenhäusern soweit möglich ergänzt. Die verwendeten demographischen Kenngrößen basieren auf personenbezogenen Abfragen bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern, zuletzt durchgeführt am 31.05.2016. Dieses Datum ist damit zugleich das Cut-off-Datum des Beobachtungszeitraums dieser Studie. Die in einigen Auswertungen verwendeten Angaben zur gesamt-deutschen Mortalität gründen sich auf Erhebungen des deutschen Statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2004 bis 2013 und wurden über die „Human-Mortality-Database“ des Max-Planck-Instituts [14] bezogen.

### **2.3 Datengrundlage und Studienvariablen**

Die für jeden Patienten ermittelte Gesamtüberlebenszeit erstreckt sich vom Operationsdatum bis zum Sterbezeitpunkt. Sofern für eine Person bis zum 31.05.2016 kein Todesereignis gemeldet wurde, endet die Gesamtüberlebenszeit mit dem letzten dokumentierten Lebdatum und wird als zensiert betrachtet. Die rezidivfreie Überlebenszeit entspricht der Zeitspanne zwischen Operation und Sterbe- bzw. letztem Lebdatum oder Diagnosezeitpunkt eines Lokal- oder Metastasenrezidivs.

Weitere patientenbezogene Angaben umfassen Geschlecht, Geburtsdatum sowie Informationen zu sämtlichen malignen Neubildungen, die zwischen Geburt und Ende des Beobachtungszeitraums diagnostiziert wurden. Zur betrachteten Kolon-Krebsdiagnose sind die Tumorlokalisation nach ICD-10-GM [11], die histologische Klassifikation, Grading und das UICC-Stadium gemäß der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) [15] bekannt. Operationszugang und Resektionsausmaß sind unmittelbar aus dem OPS entsprechend der zum Operationszeitpunkt geltenden Version abgeleitet. Informationen über das Krankenhaus, an dem die Tumorsektion vorgenommen wurde und die Dringlichkeits-Einstufung eines Eingriffs sind vorhanden. Angaben zum lokalen und globalen Residualtumorstatus sowie die

Anzahl der entnommenen und positiven Lymphknoten liegen vor. Es ist außerdem dokumentiert, ob eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Sämtliche im postoperativen Verlauf aufgetretenen lokoregionären- oder Metastasenrezidive sind ebenfalls registriert. Aus der beschriebenen Datengrundlage ergeben sich die im Folgenden beschriebenen kategorialen Variablen.

**Alter:** Lebensalter der Patienten zum Operationszeitpunkt in Jahren; eingeteilt in drei - bezogen auf das Patientenkollektiv - zahlenmäßig etwa gleich besetzte Altersgruppen.

Variablenausprägungen	$\leq 64$
	65 - 77
	$\geq 78$

**Geschlecht:**

Variablenausprägungen	männlich
	weiblich

**Tumoranamnese vorher:** Wurde bei dem Patienten in einem Zeitraum bis maximal 5 Jahre (üblicher Nachsorgezeitraum der meisten bösartigen Tumoren) vor der Diagnose seines Kolonkarzinoms bereits eine andere maligne Neubildung diagnostiziert?

Variablenausprägungen	nein
	ja

**Kolorektale Tumoranamnese vorher:** Trat in der Vorgeschichte des Patienten schon einmal ein kolorektales Karzinom auf?

Variablenausprägungen	nein
	ja

**Tumoranamnese synchron:** Wurde bei dem Patienten in einem Zeitraum von 3 Monaten vor bis 3 Monate nach der Diagnose seines Kolon-Karzinoms parallel eine andere maligne Neubildung entdeckt?

Variablenausprägungen	nein
	ja

**Kolorektale Tumoranamnese synchron:** Traten bei dem Patienten innerhalb von 3 Monaten um den Diagnosezeitpunkt des Primärtumors herum weitere, davon unabhängige kolorektale Karzinome auf?

Variablenausprägungen	nein
	ja

**Darmabschnitt:**

Variablenausprägungen	Kolon
	rektosigmoidaler Übergang
	Rektum

**Histologie:** Histologische Klassifikation des Tumorgewebes.

Variablenausprägungen	Adenokarzinom
	andere bösartige Neubildung (inkl. neuroendokrine Tumoren)

**Grading:** Histologischer Differenzierungsgrad des Tumorgewebes.

Variablenausprägungen	G1/2
	G3/4
	kA

**UICC-Stadium:** Stadiengruppierung, eingeteilt gemäß der UICC-Klassifikation, basierend auf pT-, pN-, c/pM-Stadium [15].

Variablenausprägungen	I
	II
	III
	IV
	X/kA

**Resektionsgruppe:** Betroffener Dickdarmabschnitt und Ausmaß der Resektion.

Variablenausprägungen	partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur
	partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens
	Sigmaresektion
	erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie
	Transversumresektion
	sonstige/ kA

**Operationszugang:** Eingeteilt auf intention-to-treat (itt) Basis: Patienten, bei denen es im Verlauf eines Eingriffs zur Konversion kam, werden der laparoskopischen Gruppe zugeordnet.

Variablenausprägungen	offen
	laparoskopisch
	kA

**Notoperation:** Wurde der Eingriff elektiv oder notfallmäßig durchgeführt?

Variablenausprägungen	nein
	ja

**Adjuvante Therapie:** Um im Rahmen einer multivariablen Analyse für die Auswirkungen einer adjuvanten Therapie adjustieren zu können, müssen bezüglich der Überlebens-Prognose homogen besetzte Gruppen gebildet werden. Eine einfache Einteilung in „adjuvante Chemotherapie durchgeführt“ und „adjuvante Chemotherapie nicht durchgeführt“ kann dies nicht leisten. Patienten mit UICC-Stadium III, bei denen keine adjuvante Chemotherapie

durchgeführt wurde, haben mutmaßlich einen Überlebensnachteil [16–19]. Bei Stadium I Patienten stellt der Verzicht auf eine Chemotherapie hingegen den Standardfall dar, da von einer adjuvanten Nachbehandlung keine weitere Prognoseverbesserung zu erwarten ist. Die Lösung des Problems besteht darin, die Variablenausprägungen unmittelbar an der S3-Leitlinie [9] zu orientieren. Diese versucht durch ihre Evidenz-basierten Empfehlungen stets das Patientenwohl zu maximieren. Unabhängig vom UICC-Stadium führt eine leitliniengerechte adjuvante Therapie tendenziell zur Prognose-Verbesserung, während eine Missachtung der Empfehlung eher negative Konsequenzen hat. Dank der gewählten Variablenausprägungen kann die adjuvante Therapie sinnvoll in ein multivariablen Modell aufgenommen werden.

Variablenausprägungen	leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt
	adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt
	keine adjuvante Therapie trotz Indikation
	palliative Therapie durchgeführt
	keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)
	kA

**KH-Status:** Krankenhäuser, die hohen Qualitätsansprüchen genügen, können sich seit 2006 von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als spezialisierte Darmkrebszentren zertifizieren lassen [20, 21]. In dieser Studie werden Patienten, die an Krankenhäusern behandelt wurden, welche während des Beobachtungsraums zertifiziert wurden, insgesamt als „Zentrumsfälle“ definiert.

Variablenausprägungen	Zentrumsfall
	Nicht-Zentrumsfall

**Anzahl entnommener Lymphknoten:** Die Einteilung orientiert sich an der Empfehlung der S3-Leitlinie zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms, mindestens 12 Lymphknoten zu entnehmen. Die Einhaltung dieser Empfehlung stellt gleichzeitig einen von zehn im Rahmen der Leitlinie vorgeschlagenen Qualitätsindikatoren für kolorektale Tumorentfernungen dar.

Variablenausprägungen	< 12 LK
	≥ 12 LK

**Lokaler Residualtumorstatus:** Ein mikro- und makroskopisch tumorfreier Resektionsrand ist ebenso ein wichtiger Qualitätsindikator einer erfolgreichen Karzinomentfernung.

Variablenausprägungen	R0
	R1/2

## 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Um den Bevölkerungsbezug zu wahren, werden von den verschiedenen Auswertungen nur solche Fälle ausgenommen, bei denen dies aufgrund sachlogischer Überlegungen oder statistischer Erfordernisse unbedingt nötig ist. Dabei werden folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien auf die Studienpopulation angewandt:

- Alle Analysen, die über eine Darstellung der regionalen Versorgungssituation hinausgehen, beschränken sich auf Patienten mit einer radikalchirurgischen Tumorentfernung am Kolon gemäß den OPS-Ziffern 5-455, 5-456, 5-457 und 5-458.
- Beschränkung auf Patienten mit Adenokarzinomen ohne neuroendokrine Tumoren: Indem in den Auswertungen zu postoperativen Qualitätsindikatoren, perioperativer Mortalität und in allen Überlebenszeitanalysen nur die häufigste histologische Tumorentität beim kolorektalen Karzinom berücksichtigt wird, sollen Ergebnisverzerrungen durch atypische Behandlungsverläufe vermieden werden.
- Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch prognostisch ungünstige, bereits metastasierte Fälle zu vermeiden, werden die Auswertungen zu postoperativen Qualitätsindikatoren, perioperativer Mortalität und sämtliche Überlebenszeitanalysen auf Patienten mit den UICC-Stadien I - III beschränkt.
- Patienten mit kolorektalen Mehrfachtumoren (Auftreten in einem Zeitraum von drei Monaten vor bis drei Monate nach dem betrachteten Index-Tumor) oder bösartigen kolorektalen Tumoren in der Vorgeschichte werden von den Auswertungen zu postoperativen Qualitätsindikatoren, perioperativer Mortalität und allen Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass die Notwendigkeit zur multifokalen Resektion einerseits und möglicherweise vorhandene abdominelle Verwachsungen aufgrund eines voroperierten Darms andererseits starken Einfluss auf die Wahl des Operationszugangs haben

(indication bias). Patienten mit anderen vorherigen oder gleichzeitigen nicht-kolorektalen Zweitumoren werden bewusst in den entsprechenden Auswertungen belassen, um die ganze Breite der „daily clinical practice“ abzubilden.

- Wird ein Eingriff als Not-Operation durchgeführt, hat dies oft ungünstige Auswirkungen auf die Prognose eines Patienten; außerdem ist auch hier von einem starken Einfluss auf die Wahl des Operationszugangs auszugehen. Dementsprechend werden in die Auswertungen zu postoperativen Qualitätsindikatoren und in die Überlebenszeitanalysen ausschließlich elektiv operierte Patienten eingeschlossen.

- Von allen Auswertungen zu postoperativen Qualitätsindikatoren, perioperativer Mortalität und den Überlebenszeitanalysen werden zusätzlich zu den bisher genannten Selektionskriterien Patienten mit unbekanntem Operationszugang ausgenommen. Des Weiteren ist im Rahmen multivariabler logistischer oder Cox-Regressionsanalysen eine Adjustierung für Kovariablen nur dann sinnvoll und die entstandenen Ergebnisse sind nur dann aussagekräftig, wenn die Ausprägungen der betreffenden Kovariablen für jeden Patienten bekannt sind. Daher werden auch sämtliche Patienten mit fehlenden Angaben zu Grading, UICC-Stadium, Resektionsgruppe und adjuvanter Therapie von den entsprechenden Analysen ausgeschlossen.

- Bei allen Überlebenszeitanalysen, die unter Ausschluss der perioperativen Periode durchgeführt werden, können zusätzlich zur Anwendung der bisherigen Kriterien nur Patienten berücksichtigt werden, deren Überlebens- bzw. Beobachtungszeitraum mindestens 91 Tage post operationem umfasst.

- Für die Auswertungen zum rezidivfreien Überleben müssen zusätzlich Patienten ausgenommen werden, die postoperativ nicht residualtumorfrei waren.

Der aus den beschriebenen Kriterien resultierende quantitative Ausschlussverlauf sowie eine Beschreibung der durch die einzelnen Selektionsschritte entstandenen Patientenkollektive finden sich in Kapitel 3.1.

## 2.5 Statistische Auswertung

Wo immer es möglich und sinnvoll ist, werden relevante Sachverhalte unter Zuhilfenahme detaillierter Tabellen (Tab.) ausführlich beschrieben. Darin werden neben absoluten Zahlen stets auch prozentuale Angaben gemacht. Bei kontinuierlichen Variablen werden gegebenenfalls Mittelwert, Median oder Standardabweichungen angegeben. Für Gruppenvergleiche bezüglich kategorialer Variablen kommt der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Verhindern zu kleine Fallzahlen die Durchführung dieses Verfahrens, wurde bewusst auf den Einsatz von Fisher's exaktem Test verzichtet, da die externe Validität so gewonnener Ergebnisse angezweifelt werden muss.

Der Hauptteil dieser Arbeit befasst sich mit Überlebenszeitanalysen. Sämtliche Zeitangaben der Gestalt „t = (...)“ beschreiben die seit dem Operationstag verstrichene Zeitspanne. Besonderes Augenmerk wird auf den perioperativen Zeitraum gelegt. Während das unmittelbare Überleben nach der Operation stark von Faktoren wie Wundheilungsstörungen, Infektionen oder Ähnlichem beeinflusst wird, spielt beim Langzeitüberleben und vor allem auch beim rezidivfreien Überleben die onkologische Qualität des Operationszugangs die entscheidende Rolle. Wo nicht anders angegeben, werden deshalb der perioperative Zeitraum bis 90 Tage nach der Operation und das weitere Langzeitüberleben getrennt voneinander betrachtet.

Für den Vergleich der perioperativen Mortalitätsraten nach offenen und laparoskopischen Eingriffen wird nicht berücksichtigt, wann genau innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage ein Todesereignis eintrat. Daher kann der Vergleich als logistische Regressionsanalyse mit der binären Zielgröße „perioperative Mortalität innerhalb 90 Tagen post operationem: ja/ nein“ ausgeführt werden. Das Ergebnis wird als Odds Ratio (OR) angegeben, wobei die Gruppe der offen Operierten die Referenz darstellt. Neben einer univariablen wird auch eine multivariable Analyse durchgeführt. Das multivariable Modell soll Kovariablen beinhalten, die - im Sinne eines Confounders - unabhängig von anderen Faktoren wie dem Operationszugang Einfluss auf die perioperative Mortalität haben können. Ob ein solcher Einfluss besteht, wurde daher zunächst für alle zur Verfügung stehenden Kovariablen anhand externer Evidenz überprüft:

- **Alter:** Das Lebensalter eines Patienten korreliert direkt mit seinem Komorbiditäts-Niveau. Auch deshalb ist das Risiko perioperativ zu versterben bei älteren Patienten höher als bei jüngeren. [22, 23]

- **Geschlecht:** Geschlechtsspezifische Besonderheiten scheinen Einfluss auf die perioperative Mortalität zu haben. [24]
- **Tumoranamnese vorher und synchron:** Maligne Tumoren anderer Organe werden in verschiedenen Studien zu den Komorbiditäten mit hohem Einfluss auf die perioperative Mortalität von Darmkrebspatienten gezählt [22, 25].
- **Grading und UICC-Stadium:** Fortgeschrittene Tumoren sind mit einem schlechteren perioperativen Outcome assoziiert. [24, 26]
- **Resektionsgruppe:** Die postoperativen Wundinfektionsraten differieren abhängig vom Resektionsort [27]. Ein Einfluss auf die perioperative Mortalität kann daher nicht ausgeschlossen werden.
- **Adjuvante Therapie:** Üblicherweise wird eine adjuvante Chemotherapie vier bis sechs Wochen nach der Tumoresektion begonnen. Man erhofft sich von einer solchen Anschlussbehandlung vor allem positive Effekte auf das Langzeitüberleben, während die perioperative Mortalität nicht direkt beeinflusst wird.
- **KH-Status:** Die Erfahrung einer Klinik in der Behandlung kolorektaler Karzinome kann einen direkten Einfluss auf die perioperative Mortalität haben [28].
- **Lymphknoten:** Während eine ausreichende Anzahl entnommener Lymphknoten ein Surrogat-Parameter für das langfristige Behandlungsergebnis zu sein scheint [29, 30], wird ein Zusammenhang mit der perioperativen Mortalität nicht beschrieben.
- **Residualtumorstatus:** Die Radikalität einer Resektion ist ebenfalls eher ein langfristiger Prognosefaktor.

Da nur elektiv operierte Patienten mit einem erstmalig aufgetretenen, singulären Adenokarzinom des Kolons für die Auswertungen zur perioperativen Mortalität berücksichtigt werden, erübrigte sich eine Evaluation der Kovariablen „Notoperation“, „Kolorektale Tumoranamnese vorher“, „Kolorektale Tumoranamnese synchron“, „Histologie“ und „Darmabschnitt“.

Ehe die endgültige Entscheidung fiel, für eine der als relevant erachteten Kovariablen zu adjustieren, wurde mittels Chi-Quadrat-Test die Verteilung ihrer Ausprägungen bezogen auf die Vergleichsgruppen untersucht. Sind die Ausprägungen einer Kovariablen mit einer

Wahrscheinlichkeit von unter 50% in der laparoskopischen und offenen Gruppe gleich verteilt, wurde eine Ungleichverteilung als möglich erachtet und diese Kovariable daraufhin in das multivariable Modell aufgenommen. Dieser Entscheidungsprozess kann anhand von Tab. 3.1.5-1 detailliert nachvollzogen werden. Im Rahmen der Ergebnispräsentation wird außerdem überall explizit angegeben, für welche Kovariablen demgemäß adjustiert wurde.

Für die Analysen zum Langzeitüberleben werden, soweit nicht anders angegeben, perioperativ Verstorbene sowie alle Patienten mit einem Beobachtungszeitraum  $\leq 90$  Tage ausgeschlossen. Konsequenterweise wird in den entsprechenden Analysen  $t = 91$  Tage als Startpunkt des Beobachtungszeitraums festgelegt. Dadurch werden die Analysen nicht durch Überlebenskurven verfälscht, die bis zum Zeitpunkt  $t = 90$  Tage deckungsgleich auf einem Niveau von 100% verlaufen. Zudem wird ein maximaler Beobachtungszeitraum festgelegt: Um die Überlebenszeitvergleiche nicht durch mortalitäts- und zensurbedingt schwach besetzte Überlebenskurven für  $t > 5$  Jahre zu verzerren, wird deren Verlauf in den statistischen Analysen nur bis zum Zeitpunkt  $t = 5$  Jahre berücksichtigt. Bei Auswertungen zum 1- bzw. 3-Jahres-Überleben wird analog dazu der Cut-off nach diesen Zeitspannen gesetzt, um in den jeweiligen Vergleichstests präzise Aussagen über genau diesen Zeitraum treffen zu können.

Grundsätzlich erfolgen alle Langzeit-Überlebenszeitanalysen zunächst rein deskriptiv mithilfe von Kaplan-Meier Analysen zur Berechnung kumulativer Überlebensraten. Für eine Gegenüberstellung der reinen Rezidivraten wird auf die inverse Variante dieses Verfahrens zurückgegriffen. Todesfälle vor Eintritt eines Rezidivs werden dabei als Zensurereignisse betrachtet. Ein Vergleich der Überlebens- bzw. Rezidivkurven wird mittels Log-Rank-Tests durchgeführt. Um für Kovariablen zu adjustieren, kommt außerdem das Cox-Regressionsverfahren [31] in seiner multivariablen Form zum Einsatz. Hierfür wurden folgende Variablen aufgrund der aktuellen Studienlage a priori als potenzielle Confounder mit Einfluss auf das Langzeitüberleben identifiziert:

- **Alter:** Die restliche Lebenserwartung eines Patienten hängt nicht nur unmittelbar von der Tumordiagnose, sondern auch wesentlich vom Alter ab. Darüber hinaus ist, wie bereits oben erwähnt, bei älteren Patienten von einem höheren Komorbiditätsniveau auszugehen, was sich ebenfalls negativ auf das Langzeitüberleben auswirkt. [32–34]
- **Geschlecht:** Bezüglich des Langzeitüberlebens beim Kolon-Karzinom werden geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet [35–37].

- **Tumoranamnese vorher und synchron:** Patienten mit mehreren bösartigen Tumordiagnosen in kurzem Abstand sind durch die Karzinome selbst und die dafür jeweils notwendigen Therapien in besonderem Maße belastet. Es gibt Hinweise, dass dies das Langzeitüberleben negativ beeinflusst [38].
- **Grading und UICC-Stadium:** Tumordifferenzierung und -ausbreitung haben einen entscheidenden Einfluss auf die langfristige Prognose eines Darmkrebs-Patienten [39].
- **Resektionsgruppe:** Langfristige Überlebensraten können in Abhängigkeit vom Resektionsort differieren [40, 41].
- **Adjuvante Therapie:** Bei Kolon-Karzinom-Patienten mit UICC-Stadium III, sowie möglicherweise auch bei Patienten mit UICC-Stadium II und bestimmten Risikofaktoren ist ein positiver Effekt einer adjuvanten Therapie auf das Langzeitüberleben beschrieben [16–19].
- **KH-Status:** Die unterschiedlichen Behandlungskonzepte spezialisierter Kliniken einerseits und eher generalistisch orientierter Krankenhäuser andererseits können das langfristige Überleben beeinflussen [42–45].

Die Anzahl entnommener Lymphknoten sowie der Residualtumorstatus korreliert mit dem langfristigen Überleben eines Patienten [29, 30, 46]. Gleichzeitig ist jedoch eine ausreichende Anzahl entnommener Lymphknoten bzw. ein tumorfreier Resektionsrand ein direkter „Verdienst“ des gewählten Operationszugangs, so dass es nicht gerechtfertigt wäre, für den sich ergebenden Überlebensvorteil zu adjustieren.

Auch für die multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurde in einem zweiten Schritt anhand einer Verteilungsanalyse nach dem zuvor beschriebenen Muster entschieden, welche der als relevant eingestuften Kovariablen letztlich in die Modelle zum Gesamtüberleben bzw. rezidivfreien Überleben eingingen (vgl. Tab. 3.1.6-1 u. 3.1.7-1). Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen werden als Hazard-Ratios (HR) berichtet, wobei wiederum die Gruppe der offen Operierten die Referenz darstellt. Um dem Leser eine Plausibilitätsprüfung des gesamten Modells zu ermöglichen, werden in der Cox-Regression zum 5-Jahres-Überleben über alle Patienten neben dem Hazard-Ratio für den Operationszugang auch die Hazard-Ratios für sämtliche anderen eingeschlossenen Kovariablen angegeben (vgl. Tab. 3.5.3-1 im Anhang). Ansonsten wird aus Gründen der Übersichtlichkeit hierauf verzichtet.

Für Kovariablen, welche die Zielgröße mutmaßlich nicht nur als Confounder, sondern gleichzeitig auch als Effekt-Modifikatoren beeinflussen, werden nach Ausprägungen dieser Variablen stratifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei diesen Kovariablen handelt es sich um: „Alter“, „Geschlecht“, „UICC-Stadium“, „Resektionsgruppe“, „KH-Status“ und „Adjuvante Therapie“. Um den Lernkurven-Effekt zu eliminieren, den es bei der Laparoskopie wie bei allen neuen Operationstechniken gibt, wird außerdem eine Subgruppenanalyse nur für Patienten aus der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums ab dem 01.01.2009 durchgeführt. Aufgrund der kürzeren Follow-up-Zeit dieser Fälle wird diese Subgruppenanalyse nur mit einer maximalen Beobachtungszeit von 3 Jahren post operationem durchgeführt.

Bei ausgewählten Analysen wird das relative (tumorspezifische) Überleben berechnet, um standardisierte und damit universell vergleichbare Zahlen zu generieren. Dabei wird die bei den oberpfälzer Patienten beobachtete Mortalität Alters-, Geschlechts- und Diagnosejahr-adaptiert ins Verhältnis zur Mortalität der deutschen Allgemeinbevölkerung gesetzt. Der verhältnismäßig geringe Beitrag von Kolon-Karzinomen zur Mortalität der Gesamtbevölkerung wird dabei vernachlässigt. Die Berechnungen zum relativen Überleben erfolgten mithilfe von R (Version 3.1.1, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich; <http://www.R-project.org/>), R-Studio (Version 0.99.489) und den R-packages „foreign“, „survival“ [47] und „relsurv“ [48].

Zur Sicherung der Validität der Ergebnisse dieser Studie wird für die wichtigsten Auswertungen zum Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei werden die Kaplan-Meier Kurven der eingeschlossenen offenen und laparoskopischen Patienten im Rahmen eines Log-Rank-Tests mit ihren wegen fehlender Daten ausgeschlossenen Pendanten verglichen. Auch werden Patienten mit einem Ausschluss aufgrund fehlender Informationen zum Operationszugang den übrigen Patienten gegenübergestellt.

Sämtliche für diese Arbeit durchgeführte Signifikanztests erfolgten zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05. Die Ergebnisse der Signifikanztests werden entweder mittels p-Werten oder in Form von 95%-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Die Empfehlungen des STROBE-Statements [49] sind vollumfänglich berücksichtigt. Neben der bereits oben erwähnten Software (R, diverse R-Packages) wurde für die Analysen in dieser Studie hauptsächlich auf IBM SPSS 23 (IBM Corp., SPSS for Windows, Armonk, NY, USA) zurückgegriffen. Abbildungen, Tabellen und Graphiken entstanden entweder unter Verwendung der vorgenannten Programme sowie mit Microsoft Excel 2017 und Microsoft

Publisher 2017. Wo notwendig, wurden graphische Anpassungen mithilfe von Adobe Photoshop CC 2017 vorgenommen, wobei streng auf inhaltliche Kongruenz mit den Original-Graphiken geachtet wurde

Um die Ergebnisse dieser Arbeit in einen angemessenen Kontext zur aktuellen Studienlage auf diesem Forschungsgebiet setzen zu können, werden außerdem die Ergebnisse einer im Vorfeld durchgeführten, systematischen Literaturrecherche berücksichtigt. Deren Methoden und Ergebnisse können separat aus Kapitel 6.3 entnommen werden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Quantitativer Ein- und Ausschlussprozess, Beschreibung der Studienkollektive**

Ein Überblick über den gesamten Ausschlussverlauf bietet Abb. 3.1-1 auf der folgenden Seite. Detaillierte Angaben zu den nacheinander vorgenommenen Ausschlüssen sowie eine Beschreibung der nach jedem Selektionsschritt generierten Kollektive können den folgenden Unterkapiteln entnommen werden.

#### **3.1.1 Kollektiv 1: Studienpopulation**

Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 wurden in der Bevölkerung des Regierungsbezirks Oberpfalz 8839 bösartige kolorektale Tumoren (ICD-10-GM: C18 - 20) registriert.

Weitere Informationen zu Zusammensetzung und Kenngrößen von Kollektiv 1 werden in Kapitel 3.2 dargestellt.

#### **3.1.2 Kollektiv 2: Operierte Patienten mit Kolon- oder Rektum-Karzinom**

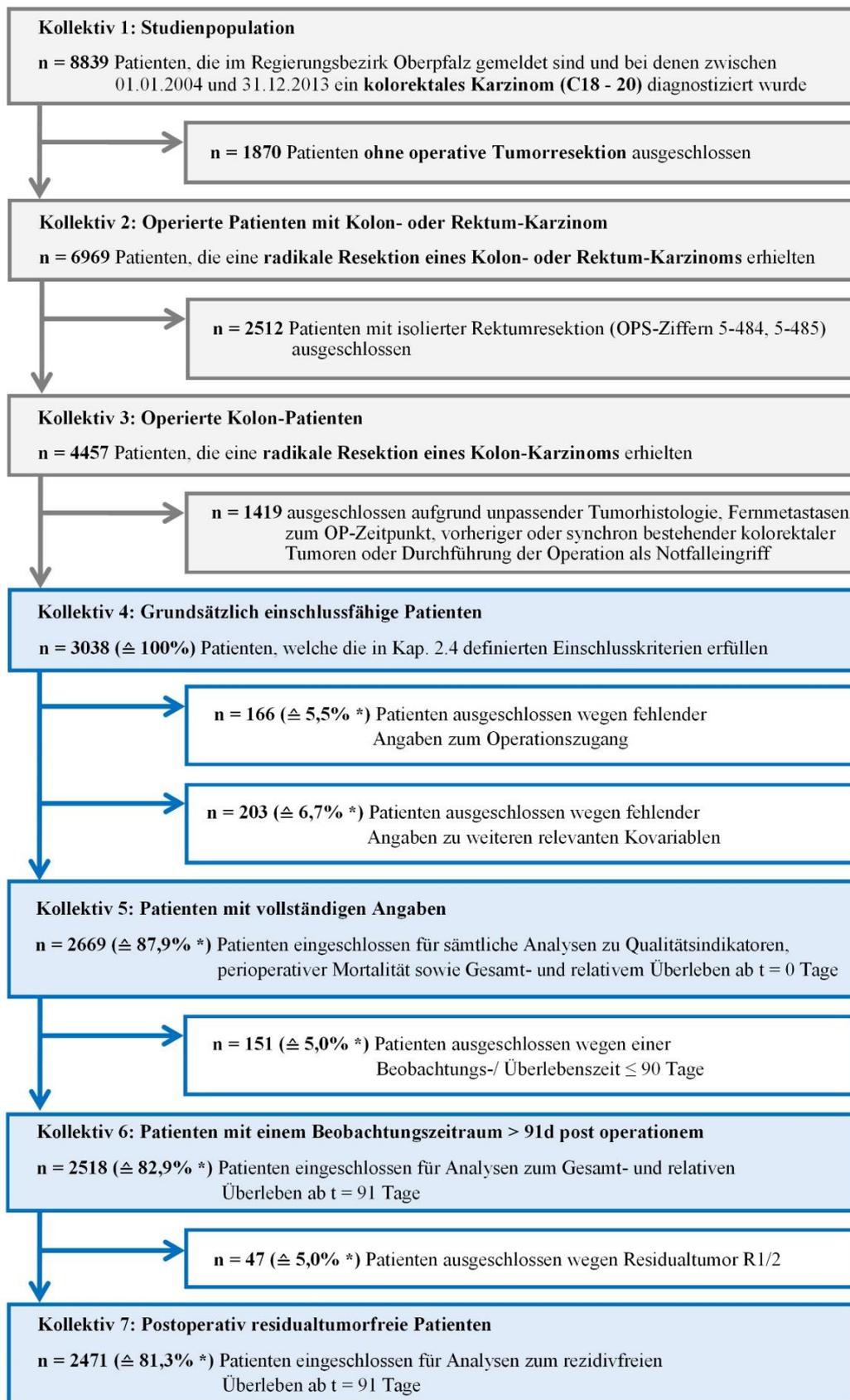
Bei 6969 der 8839 Darmkrebspatienten wurde eine Tumorentfernung in radikaler oder palliativer Intention durchgeführt. Diese Fälle repräsentieren das Kollektiv 2.

Eine genauere Beschreibung von Kollektiv 2 erfolgt ebenfalls in Kapitel 3.2.

#### **3.1.3 Kollektiv 3: Operierte Kolon-Patienten**

4457 der beobachteten 6969 Tumorentfernungen wurden am Dickdarm vorgenommen (OPS-Ziffern 5-455, 5-456, 5-457, 5-458). Diese Fälle entsprechen Kollektiv 3.

4321 der Patienten von Kollektiv 3 zeigten ein primäres Karzinom, während in 136 Fällen zu einem früheren Zeitpunkt schon einmal ein bösartiger kolorektaler Tumor aufgetreten war. Bei 4183 Patienten bestand ein singuläres, d.h. auf eine Lokalisation beschränktes Karzinom, synchrone Tumoren gab es 274-mal. In 4389 Fällen wurde der histologische Subtyp eines Adenokarzinoms (exklusive neuroendokrine Tumoren), 68-mal andere Arten bösartiger Neubildungen diagnostiziert. (*Fortsetzung Seite 26*)



\* bezogen auf die n = 3038 Patienten von Kollektiv 4, welche grundsätzlich einschussfähig sind.

**Abb. 3.1-1** *Ausschlussverlauf: Flow-Chart zur konsekutiven Anwendung der definierten Einschlusskriterien mit einer quantitativen Übersicht über die einzelnen Studienkollektive*

Bei 3255 Patienten lag ein UICC-Stadium I, II oder III vor, 939 Tumoren hatten dagegen zum Operationszeitpunkt bereits Fernmetastasen gebildet (UICC-Stadium IV). 263-mal fehlen genaue Angaben zum UICC-Stadium. 4261 Tumorresektionen erfolgten elektiv, die übrigen 196 Eingriffe fanden als Not-Operationen statt. (vgl. Tab. 3.1.3-1)

**Tab. 3.1.3-1**      *Variablen, relevant für den grundsätzlichen Ein- und Ausschlussprozess  
(auf Basis von Kollektiv 3; n = 4457)*

	n	Spalten %
<b>Gesamt</b>	<b>4457</b>	<b>100%</b>
<b>Kolorektale Tumoranamnese vorher</b>		
nein	4321	96,9%
ja	136	3,1%
<b>Kolorektale Tumoranamnese synchron</b>		
nein	4183	93,9%
ja	274	6,1%
<b>Histologie</b>		
Adenokarzinom	4389	98,5%
andere bösartige Neubildung (inkl. neuroendokrine Tumoren)	68	1,5%
<b>UICC-Stadium</b>		
I	835	18,7%
II	1306	29,3%
III	1114	25,0%
IV	939	21,1%
X/kA	263	5,9%
<b>Notoperation</b>		
nein	4261	95,6%
ja	196	4,4%

### 3.1.4 Kollektiv 4: Grundsätzlich einschussfähige Patienten

Nach Anwendung der in Kapitel 2.4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zu Histologie (nur Adenokarzinome ohne neuroendokrine Tumoren), UICC-Stadium (nur I - III), kolorektalen Zweittumoren (nur primäre Tumoren) und Eingriffspriorität (keine Not-Operationen) auf Kollektiv 3 verbleiben 3038 Patienten in Kollektiv 4.

Von den 3038 Patienten erhielten 2461 einen offen-chirurgischen, 411 einen laparoskopischen Eingriff. 166-mal wurde weder im OPS-Schlüssel noch auf andere Weise der Operationszugang dokumentiert. Letztere Patienten müssen folglich von allen Auswertungen zum Operationszugangvergleich ausgeschlossen werden. (vgl. Tab. 3.1.4-1)

**Tab. 3.1.4-1** Verteilung des Operationszugangs  
(auf Basis von Kollektiv 4; n = 3038)

	n	Spalten %
<b>Gesamt</b>	<b>3038</b>	<b>100%</b>
<b>Operationszugang</b>		
offen	2461	81,0%
laparoskopisch	411	13,5%
kA	166	5,5%

Unter den 2872 Personen mit bekanntem Operationszugang ist in 24 Fällen das Grading unbekannt. Bei 138 Patienten fehlen Angaben zum pathologischen UICC-Stadium. 29-mal sind Resektionsort und Ausmaß (Resektionsgruppe) nicht dokumentiert. Für 119 Personen liegen keine Informationen bezüglich einer grundsätzlich indizierten adjuvanten Chemotherapie vor. (vgl. Tab 3.1.4-2)

**Tab. 3.1.4-2 Kovariablen, relevant für den Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Angaben**  
(auf Basis aller Patienten mit bekanntem Operationszugang aus Kollektiv 4; n = 2872)

	n	Spalten %
<b>Gesamt</b>	<b>2872</b>	<b>100%</b>
<b>Grading</b>		
G1/2	2268	79,0%
G3/4	580	20,2%
kA	24	0,8%
<b>UICC-Stadium</b>		
I	714	24,9%
II	1113	38,8%
III	907	31,6%
X/kA	138	4,8%
<b>Resektionsgruppe</b>		
partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur	1385	48,2%
partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens	540	18,8%
Sigmaresektion	588	20,5%
erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie	253	8,8%
Transversumresektion	77	2,7%
sonstige/ kA	29	1,0%
<b>Adjuvante Therapie</b>		
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	1567	54,6%
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	671	23,4%
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	449	15,6%
keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)	66	2,3%
kA	119	4,1%

Betrachtet man die Verteilung fehlender Angaben aufgeschlüsselt nach Operationszugang, zeigt sich, dass signifikant mehr laparoskopisch operierte Patienten ein unbekanntes Grading aufweisen ( $p < 0,001$ ). Umgekehrt stellt sich die Situation beim UICC-Stadium dar: Hier gibt es signifikant mehr fehlende Angaben bei den offen Operierten ( $p = 0,007$ ). Keine signifikanten Unterschiede finden sich bezüglich Resektionsgruppe ( $p = 0,651$ ) und adjuvanter Chemotherapie ( $p = 0,060$ ). (vgl. Tab 3.1.4-3)

**Tab. 3.1.4-3** Verteilung von fehlenden Angaben zu wichtigen Kovariablen aufgeschlüsselt nach dem Operationszugang (auf Basis aller Patienten mit bekanntem Operationszugang aus Kollektiv 4;  $n = 2872$ )

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2461</b>	<b>100 %</b>	<b>411</b>	<b>100 %</b>	
<b>Grading</b>					Chi <sup>2</sup> = 14,770 p < 0,001
Angaben vorhanden	2447	99,4%	401	97,6%	
fehlende Angaben	14	0,6%	10	2,4%	
<b>UICC-Stadium</b>					Chi <sup>2</sup> = 7,172 p = 0,007
Angaben vorhanden	2332	94,8%	402	97,8%	
fehlende Angaben	129	5,2%	9	2,2%	
<b>Resektionsgruppe</b>					Chi <sup>2</sup> = 0,205 p = 0,651
Angaben vorhanden	2437	99,0%	406	98,8%	
fehlende Angaben	24	1,0%	5	1,2%	
<b>Adjuvante Therapie</b>					Chi <sup>2</sup> = 3,533 p = 0,060
Angaben vorhanden	2352	95,6%	401	97,6%	
fehlende Angaben	109	4,4%	10	2,4%	

### 3.1.5 Kollektiv 5: Patienten mit vollständigen Angaben

Da bei manchen Patienten gleichzeitig Angaben zu mehreren Kovariablen fehlen, werden beim Übergang von Kollektiv 4 auf Kollektiv 5 insgesamt nur 203 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Das so generierte Kollektiv 5 umfasst 2669 Fälle, was 87,9% der die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllenden Patienten von Kollektiv 4 entspricht.

Da Kollektiv 5 Grundlage der Auswertungen in den Kapiteln 3.3 und 3.4 ist, wird es an dieser Stelle detailliert beschrieben:

Signifikante Unterschiede zwischen laparoskopischer und offener Gruppe bestehen in Kollektiv 5 bezüglich der Altersstruktur ( $p < 0,001$ ), dem Vorhandensein früherer Tumoren ( $p = 0,021$ ), dem Grading ( $p = 0,029$ ), dem UICC-Stadium ( $p < 0,001$ ), der Resektionsgruppe ( $p < 0,001$ ), der adjuvanten Therapie ( $p = 0,002$ ) und der Art des behandelnden Krankenhauses ( $p = 0,003$ ). So macht die Gruppe der unter 65-jährigen 39,6% der laparoskopischen Patienten und nur 24,6% der offen operierten Patienten aus. Umgekehrt präsentiert sich die Situation bezüglich der über 77-jährigen: Diese stellen 30,3% der konventionell Operierten, aber lediglich 17,9% der laparoskopischen Patienten. Laparoskopisch operierte Patienten haben seltener andere Karzinome in der Vorgeschichte, wobei dies in beiden Gruppen gleichermaßen eher die Ausnahme ist (offen: 5,0% vs. laparoskopisch: 2,3%). Schlechter differenzierte Tumoren sind marginal häufiger in der offen operierten Gruppe zu finden (G3/4: offen: 20,9% vs. laparoskopisch: 16,1%). Deutlicher fällt der Unterschied bei der Stadienverteilung aus: UICC-Stadium I ist mit einem Anteil von 39,4% die häufigste Einstufung unter den laparoskopischen Patienten, wohingegen nur 23,9% der offen Operierten in diese Kategorie fallen. Bei letzteren ist Stadium II mit 42,6% am häufigsten vertreten, welches wiederum nur 31,1% der laparoskopischen Fälle ausmacht. Der Anteil an Stadium-III-Fällen ist in etwa vergleichbar (offen: 33,5% vs. laparoskopisch: 29,5%). 53,5% der offenen Resektionen sind rechtsseitige Hemikolektomien und damit die häufigste Laparotomie-Prozedur, während Sigmaresektionen mit 51,0% den größten Anteil an den laparoskopischen Eingriffen haben. 17,2% der offen Operierten sind entgegen den Empfehlungen der S3-Leitlinie nicht adjuvant nachbehandelt, bei den laparoskopischen Patienten gilt dies nur für 10,6% der Fälle. Die Quote an Zentrumsfällen ist mit 79,2% in der Gruppe der offen Operierten etwas höher als bei den laparoskopischen Patienten (72,5%). Bezüglich der Geschlechterverteilung und dem Anteil an Patienten mit synchronen Tumoren gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Follow-up-Zeit für dieses Kollektiv beträgt 7,4 Jahre. (vgl. Tab. 3.1.5-1)

**Tab. 3.1.5-1 Übersicht über Kollektiv 5**

(Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen; n = 2669)

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2283</b>	<b>100%</b>	<b>386</b>	<b>100%</b>	
<b>Alter</b>					
≤ 64	561	24,6%	153	39,6%	Chi <sup>2</sup> = 46,426 p < 0,001
65 -77	1030	45,1%	164	42,5%	
≥ 78	692	30,3%	69	17,9%	
<b>Geschlecht</b>					
männlich	1263	55,3%	221	57,3%	Chi <sup>2</sup> = 0,499 p = 0,480
weiblich	1020	44,7%	165	42,7%	
<b>Tumoranamnese vorher</b>					
nein	2169	95,0%	377	97,7%	Chi <sup>2</sup> = 5,322 p = 0,021
ja	114	5,0%	9	2,3%	
<b>Tumoranamnese synchron</b>					
nein	2223	97,4%	380	98,4%	Chi <sup>2</sup> = 1,578 p = 0,209
ja	60	2,6%	6	1,6%	
<b>Grading</b>					
G1/2	1806	79,1%	324	83,9%	Chi <sup>2</sup> = 4,782 p = 0,029
G3/4	477	20,9%	62	16,1%	
<b>UICC-Stadium</b>					
I	546	23,9%	152	39,4%	Chi <sup>2</sup> = 42,457 p < 0,001
II	973	42,6%	120	31,1%	
III	764	33,5%	114	29,5%	
<b>Resektionsgruppe</b>					
partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur	1222	53,5%	85	22,0%	Chi <sup>2</sup> = 289,786 p < 0,001
partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens	429	18,8%	83	21,5%	
Sigmaresektion	349	15,3%	197	51,0%	
erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie	213	9,3%	19	4,9%	
Transversumresektion	70	3,1%	2	0,5%	
<b>Adjuvante Therapie</b>					
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	1292	56,6%	248	64,2%	Chi <sup>2</sup> = 14,393 p = 0,002
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	565	24,7%	95	24,6%	
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	392	17,2%	41	10,6%	
keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)	34	1,5%	2	0,5%	
<b>KH-Status</b>					
Zentrumsfall	1808	79,2%	280	72,5%	Chi <sup>2</sup> = 8,587 p = 0,003
Nicht-Zentrumsfall	475	20,8%	106	27,5%	

### **3.1.6 Kollektiv 6: Patienten mit einem Beobachtungszeitraum > 91d post operationem**

Für alle Auswertungen zum Gesamtüberleben deren Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt  $t = 91$  Tage post operationem beginnt (Kapitel 4.4) müssen ausgehend von Kollektiv 5 nochmals 151 Patienten mit einer kürzeren Überlebens- bzw. Follow-up-Zeit ausgeschlossen werden. Kollektiv 6 (vgl. Tab. 3.1.6-1 im Anhang) umfasst damit noch  $n = 2518$  Patienten, was bezogen auf Kollektiv 4 (enthält alle grundsätzlich einschussfähigen Patienten) einem Anteil von 82,9% entspricht.

Kollektiv 5 und 6 unterscheiden sich bedingt durch den zahlenmäßig geringen Ausschluss des dazwischenliegenden Selektionsschrittes nur marginal voneinander. Die Beschreibung von Kollektiv 5 lässt sich daher ohne weiteres qualitativ auf Kollektiv 6 übertragen. Die mediane Follow-up-Zeit für Kollektiv 6 beträgt ebenfalls 7,4 Jahre.

### **3.1.7 Kollektiv 7: Postoperativ residualtumorfreie Patienten**

Auch für die Auswertungen zum rezidivfreien Überleben (Kapitel 3.6) muss eine Mindest-Beobachtungszeit von 91 Tagen vorliegen. Um verlässliche Aussagen zu postoperativ aufgetretenen Rezidiven treffen zu können, muss zudem sichergestellt sein, dass die betreffenden Patienten initial tumorfrei (d.h. lokal R0-reseziert) waren. Ausgehend von Kollektiv 6 müssen daher weitere 47 Fälle, bei denen diese Voraussetzung nicht oder nur fraglich erfüllt ist, von den entsprechenden Analysen ausgeschlossen werden. Es verbleiben 2471 Fälle in der Auswertung, was einem Anteil von 81,3% an Kollektiv 4 entspricht.

Die Beschreibung von Kollektiv 5 behält qualitativ für Kollektiv 7 (vgl. Tab 3.1.7-1 im Anhang) weiterhin Gültigkeit. Auch für Kollektiv 7 beträgt die mediane Follow-up-Zeit 7,4 Jahre.

## 3.2 Die Versorgung des kolorektalen Karzinoms in der Oberpfalz

Datengrundlage
<p><b>3.2.1:</b> Kollektiv 1: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit kolorektalen Karzinomen aus dem Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 (auch Nicht-Operierte); n = 8839</p> <p><b>3.2.2 u. 3.2.3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kollektiv 2: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Entfernung eines Kolon- oder Rektum-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013; n = 6969</li><li>- Kollektiv 3: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Entfernung eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013; n = 4457</li></ul> <p><b>3.2.2, 3.2.3, 3.2.4:</b> Kollektiv 3</p>
Wichtigste Ergebnisse
<p>Während des Beobachtungszeitraums erkrankten in der Oberpfalz im Mittel 884 Personen pro Jahr an Darmkrebs. Von kolorektalen Tumoren sind insbesondere ältere Männer betroffen, die UICC-Stadien I - IV kommen in etwa gleich häufig vor. Ca. 2/3 der Tumoren wurden an spezialisierten Darmkrebszentren behandelt. Über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen, wurden 11% der Karzinom-Entfernungen am Kolon in laparoskopischer Technik durchgeführt.</p>

### 3.2.1 Epidemiologie

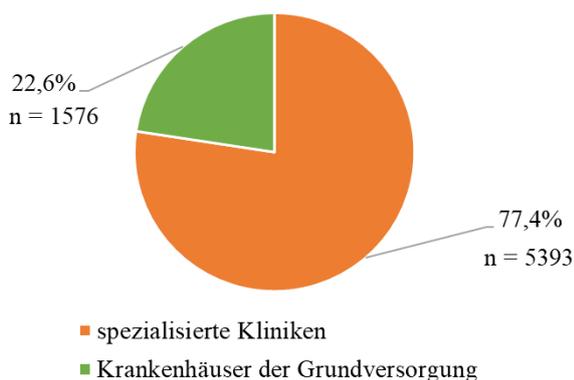
Während des Beobachtungszeitraums von Anfang 2004 bis Ende 2013 wurden in der Oberpfalz 8839 kolorektale Karzinome diagnostiziert, was einem Durchschnitt von 884 Erkrankungsfällen pro Jahr entspricht. Mit 839 Diagnosen war 2013 das Jahr mit den wenigsten und 2006, angesichts von 935 Fällen, das Jahr mit den meisten Erkrankungsfällen im Beobachtungszeitraum. Dabei beträgt das mittlere Diagnosealter 68,7 Jahre bei den Männern (Standardabweichung (SD): 11,5 Jahre) und 72,1 Jahre bei den Frauen (SD: 12,5 Jahre). Der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 10 Jahre, der älteste 100 Jahre alt. 5573 (63,1%) der 8839 Tumoren befanden sich im Kolon, 306 (3,5%) im rektosigmoidalen Übergang und 2960 (33,4%) im Rektum. 1457 (16,5%) wurden als postoperatives UICC-Stadium I, 1921 (21,7%) als UICC-Stadium II, 1977 (22,4%) als UICC-Stadium III und 1834 (20,7%) als UICC-Stadium IV eingestuft. In n = 1650 (18,7%) Fällen liegen keine Angaben zum Staging vor. (vgl. Tab. 3.2.1-1)

**Tab. 3.2.1-1 Tumoreigenschaften**  
(auf Basis von Kollektiv 1; n = 8839)

	n	Spalten %
<b>Gesamt</b>	<b>8839</b>	<b>100%</b>
<b>Tumorlokalisation</b>		
Kolon	5573	63,1%
rektosigmoidaler Übergang	306	3,5%
Rektum	2690	30,4%
<b>UICC-Stadium</b>		
I	1457	16,5%
II	1921	21,7%
III	1977	22,4%
IV	1834	20,7%
X/kA	1650	18,7%

### 3.2.2 Die Behandlung an Darmkrebszentren

Zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013 wurden 5393 der insgesamt 6969 operativ therapierten Karzinome des Dick- oder Enddarms an spezialisierten Krankenhäusern (Kliniken, die ab 2006 von der DKG als offizielle Darmkrebszentren zertifiziert wurden) in radikaler Intention entfernt, 1576 an Einrichtungen der Grundversorgung. Dies entspricht einem Zentrums-Anteil von 77,4% (vgl. Abb. 3.2.2-1). Beschränkt man den Vergleich auf die 4457 Eingriffe am Dickdarm, ergibt sich ein Verhältnis von Zentrums- zu Nicht-Zentrums-Fällen von 3292 (73,9%) zu 1165 (26,1%). (vgl. Abb. 3.2.2-2)



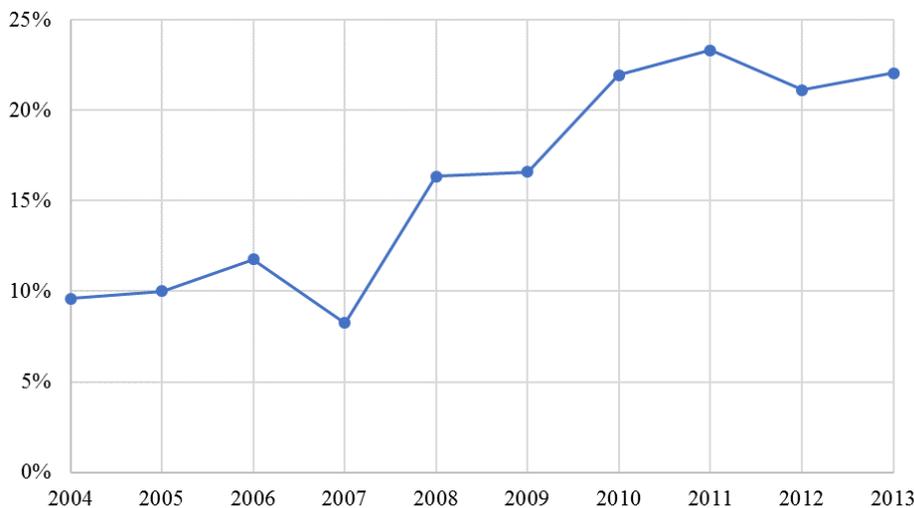
**Abb. 3.2.2-1 Die operative Behandlung des Kolon- und Rektum-Karzinoms, aufgeschlüsselt nach Krankenhaus-Status**  
(auf Basis von Kollektiv 2; n = 6969)



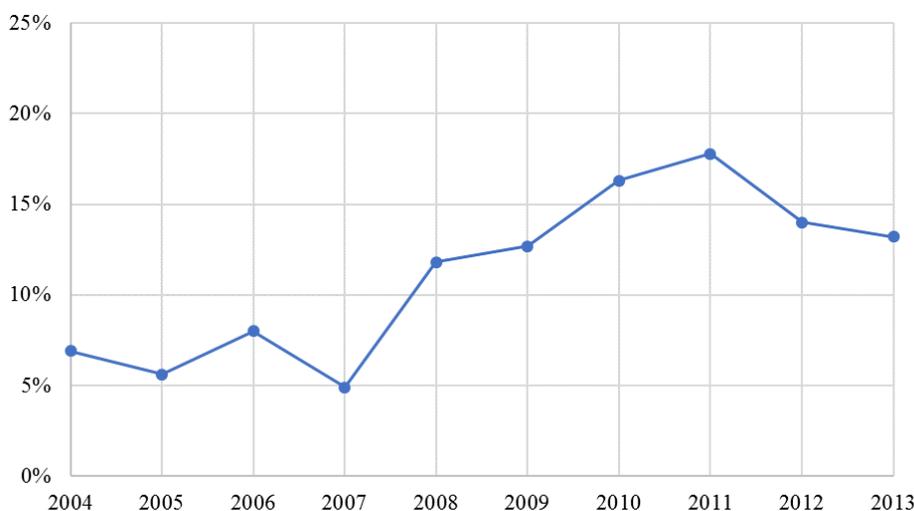
**Abb. 3.2.2-2 Die operative Behandlung des Kolon-Karzinoms, aufgeschlüsselt nach Krankenhaus-Status**  
(auf Basis von Kollektiv 3; n = 4457)

### 3.2.3 Die Entwicklung der Laparoskopierate

Die mittlere Laparoskopierate bei den insgesamt 6969 durchgeführten operativen Tumorentfernungen am Dick- oder Enddarm betrug 16,0%; sie nahm von 9,6% im Jahr 2004 auf 23,3% im Jahr 2011 zu und stabilisierte sich dann in etwa auf diesem Niveau (vgl. Abb. 3.2.3-1). Betrachtet man lediglich die 4457 Eingriffe am Kolon (OPS-Ziffern 5-455, 5-456, 5-457, 5-458), betrug die Laparoskopierate über den gesamten Zeitraum gemittelt 11,0%. Während im Jahr 2004 nur 6,9% der Eingriffe minimalinvasiv durchgeführt wurden, waren es im Jahr 2011 bereits 17,8%. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie im Jahr 2013 sank die Laparoskopierate beim Kolon-Karzinom jedoch wieder auf 13,2%. (vgl. Abb. 3.2.3-2)



**Abb. 3.2.3-1**  
**Laparoskopierate bei Tumorentfernungen am Kolon und Rektum**  
(auf Basis von Kollektiv 2; n = 6969)



**Abb. 3.2.3-2**  
**Laparoskopierate bei Tumorentfernungen am Kolon**  
(auf Basis von Kollektiv 3; n = 4457)

### 3.2.4 Leitlinienadhärenz bei der adjuvanten Chemotherapie

Eine leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie erhielten 820 (18,4%) der 4457 operierten Kolon-Patienten. In 2219 Fällen (49,8%) fand im Einklang mit der S3-Leitlinie keine postoperative Chemotherapie statt und 97 (2,2%) Patienten verstarben, ehe mit einer Nachbehandlung hätte begonnen werden können. 541 (12,1%) Patienten bekamen eine Chemotherapie in palliativer Intention. 565-mal (12,7%) wurde trotz Empfehlung der S3-Leitlinie keine adjuvante Therapie durchgeführt. Bezogen auf Patienten mit UICC-Stadium III bedeutet dies, dass etwa jede dritte - vorbehaltlich des sonstigen allgemeinen Gesundheitszustands eines Patienten - eigentlich indizierte Chemotherapie unterblieb. Für 215 Patienten (4,8%) fehlen entsprechende Angaben zur Chemotherapie. (vgl. Tab. 3.2.4-1)

**Tab. 3.2.4-1 Durchführung einer adjuvanten Therapie**  
(auf Basis von Kollektiv 3; n = 4457)

	n	Spalten %
	4457	100%
<b>Adjuvante Therapie</b>		
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	2219	49,8%
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	820	18,4%
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	565	12,7%
palliative Therapie durchgeführt	541	12,1%
keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)	97	2,2%
kA	215	4,8%

### 3.3 Perioperative Outcomes

Datengrundlage
Kollektiv 5: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen; n = 2669
Wichtigste Ergebnisse
Bei Laparotomien wird signifikant häufiger die von der S3-Leitlinie geforderte Mindestanzahl von 12 Lymphknoten entnommen. Ein positiver Residualtumorstatus ist insgesamt ein sehr seltenes Ereignis, welches nach laparoskopischen Eingriffen minimal seltener auftritt. Die perioperative Mortalitätsrate ist bei laparoskopisch Operierten absolut betrachtet geringer, wobei das Signifikanzniveau nach Adjustierung für mögliche Confounder nicht mehr erreicht wird.

#### 3.3.1 Anzahl entnommener Lymphknoten

Bei 2448 (91,7%) der betrachteten 2669 Patienten wurden entsprechend der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom 12 oder mehr Lymphknoten entnommen, bei 221 (8,3%) weniger. Unter den offen Operierten beträgt dieses Verhältnis 2105 zu 178 (92,2% zu 7,8%), unter den laparoskopischen Patienten 343 zu 43 (88,9% zu 11,1%). Damit wird bei Laparotomien signifikant häufiger die Empfehlung eingehalten, 12 oder mehr Lymphknoten zu entnehmen ( $p = 0,028$ ). (vgl. Tab. 3.3.1-1)

Tab. 3.3.1-1 Anzahl entnommener Lymphknoten (auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2283</b>	<b>100%</b>	<b>386</b>	<b>100%</b>	
<b>Anzahl entnommener Lymphknoten</b>					Chi <sup>2</sup> = 4,859 p = 0,028
< 12 LK	178	7,8%	43	11,1%	
≥ 12 LK	2105	92,2%	343	88,9%	

### 3.3.2 Lokaler Residualtumorstatus

Nach 2613 (97,9%) von 2669 Eingriffen waren die Resektionsränder postoperativ tumorfrei, 56-mal (2,1%) wurde kein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten bzw. keine R-Klassifikation angegeben. Bei offenen Operationen beträgt dieses Verhältnis 2229 zu 54 (97,6% zu 2,4%), bei laparoskopischen 384 zu 2 (99,5% zu 0,5%). Aufgrund der sehr geringen absoluten Anzahl Residualtumor-positiver laparoskopischer Patienten erscheint ein Signifikanztest bezüglich dieses Sachverhalts nicht sinnvoll. (vgl. Tab 3.3.2-1)

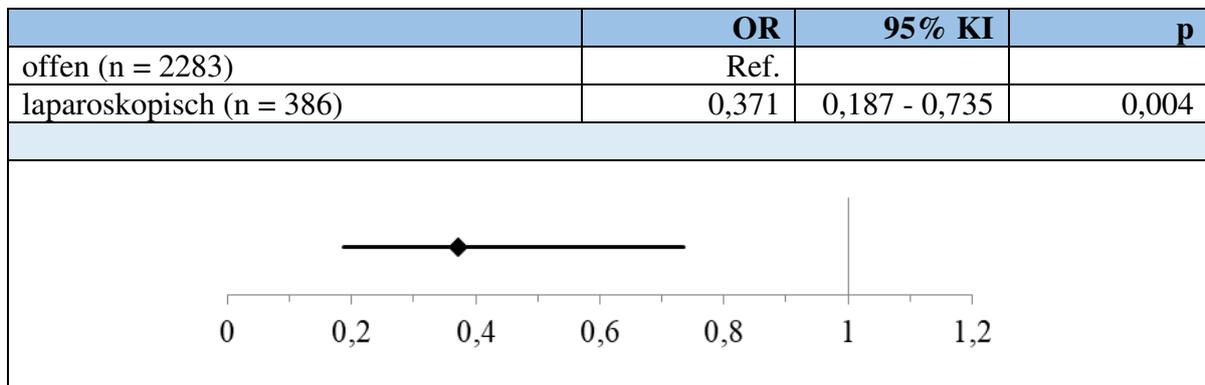
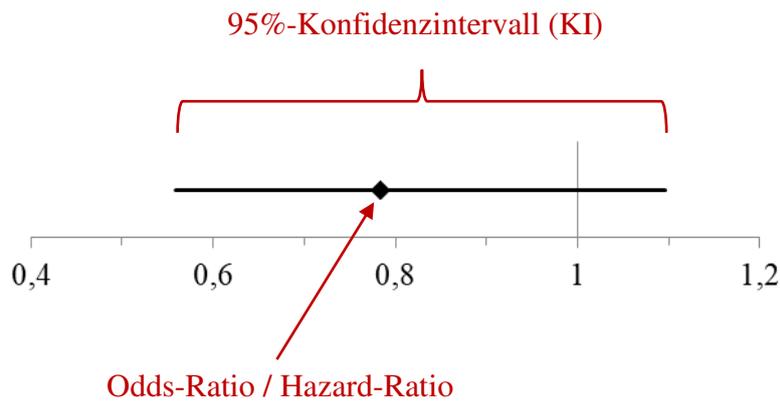
Tab. 3.3.2-1 Lokaler Residualtumorstatus (auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2283</b>	<b>100%</b>	<b>386</b>	<b>100%</b>	
<b>Lokaler Residualtumorstatus</b>					n.a.
R0	2229	97,6%	384	99,5%	
R1/2	54	2,4%	2	0,5%	

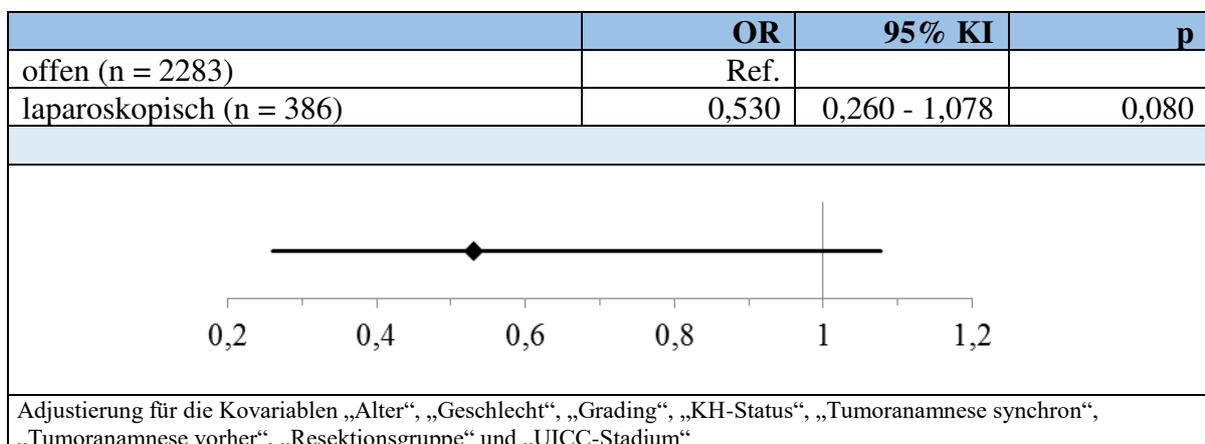
### 3.3.3 Perioperative Mortalität

90 Tage nach der Operation lebten noch 94,0% der offen und 97,7% der laparoskopisch resezierten Patienten. Zur genaueren Untersuchung der perioperativen Mortalität dient eine logistische Regressionsanalyse. Das univariabel berechnete Odds Ratio, innerhalb von 90 Tagen post operationem zu versterben, beträgt für die laparoskopisch Operierten 0,371 (Ref.: offen). Die laparoskopische Gruppe ist damit der offenen signifikant überlegen (KI: 0,187 - 0,735; p = 0,004). Nach Adjustierung für die Kovariablen „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“ zeigt sich der perioperative Überlebensvorteil nach laparoskopischen Eingriffen noch immer (OR: 0,530), verfehlt aber nun knapp das Signifikanzniveau (KI: 0,260 - 1,078; p = 0,080). (vgl. Abb. 3.3.3-1 u. Abb. 3.3.3-2)

**Legende für Abb. vom Typ „forrest plot“**



**Abb. 3.3.3-1 Perioperative Mortalität: Tod innerhalb von 90 Tagen post operationem, univariable logistische Regression (auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)**



**Abb. 3.3.3-2 Perioperative Mortalität: Tod innerhalb von 90 Tagen post operationem, multivariable logistische Regression (auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)**

### 3.4 Gesamtüberleben ab dem Operationszeitpunkt (t = 0)

<b>Datengrundlage</b>
Kollektiv 5: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen; n = 2669
<b>Hinweis</b>
In diesem Kapitel wird einmalig eine kombinierte Analyse über die perioperative Periode bis 90 Tage post operationem und das weitere Langzeitüberleben bis zum Cut-off von 5 Jahren durchgeführt. Da Kurz- und Langzeitüberleben auf unterschiedliche Weise von Confoundern beeinflusst werden (die Kovariable „Adjuvante Therapie“ hat beispielsweise v.a. Auswirkungen auf das langfristige, weniger auf das Kurzzeitüberleben), ist es nicht möglich, ein einheitliches multivariablen Modell über den gesamten Beobachtungszeitraum zu formulieren. Daher wird auf eine multivariable Cox-Regressionsanalyse verzichtet.
<b>Wichtigstes Ergebnis</b>
Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum beginnend von der Operation bis fünf Jahre danach, zeigen sich sowohl in der Kaplan-Meier Analyse als auch in den relativen Überlebensmodellen signifikante Vorteile für die Laparoskopie.

#### 3.4.1 Kaplan-Meier Analyse von t = 0 bis t = 5 Jahre

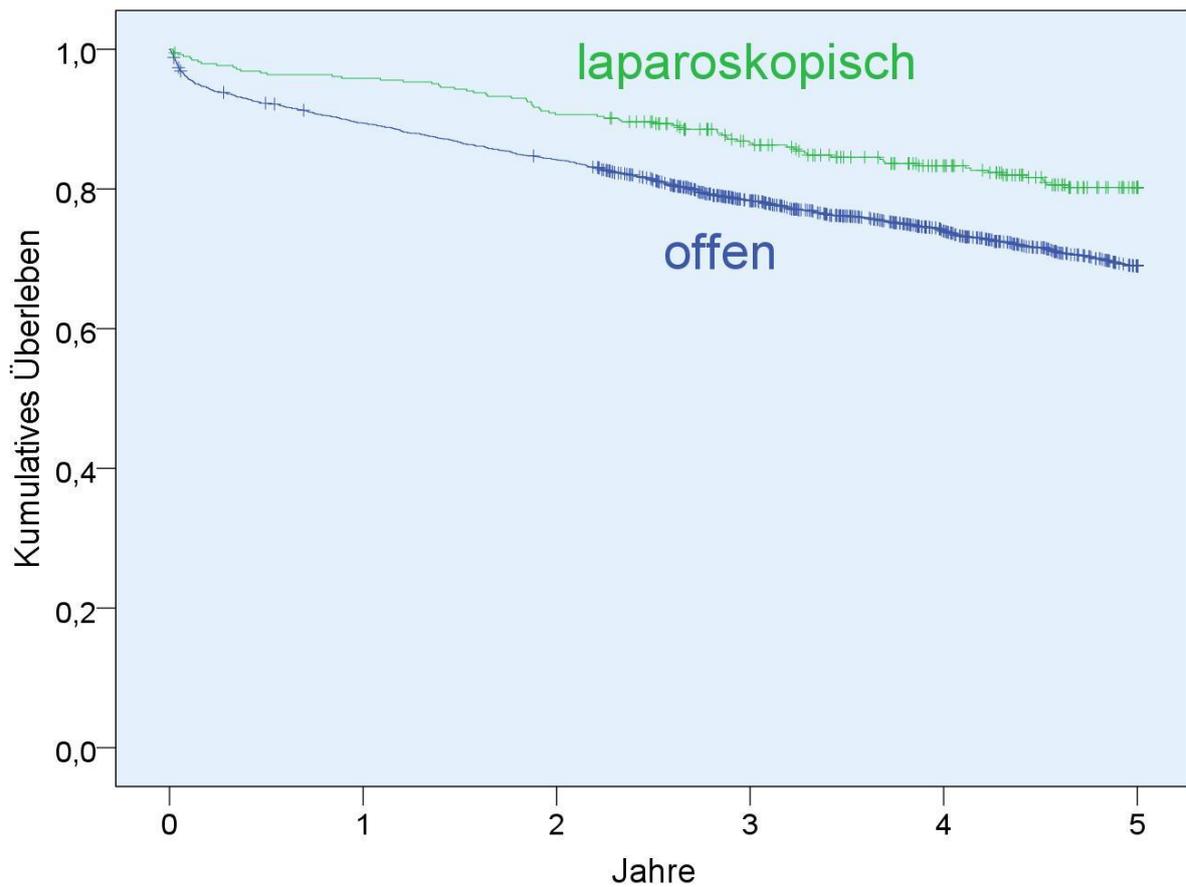
Fünf Jahre nach dem Eingriff leben noch 69,0% der offen und 80,2% der laparoskopisch Operierten. Vergleicht man beide Überlebenskurven mittels Log-Rank-Test, ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die laparoskopische Gruppe ( $p < 0,001$ ). Im Kurvenverlauf fällt der initial starke Abfall der Überlebensrate in der offenen Gruppe auf, welcher der im Kapitel 3.3.3 untersuchten perioperativen Mortalität entspricht (vgl. Abb. 3.4.1-1).

**Legende** für Abb. vom Typ „Kaplan-Meier-Graph“

- laparoskopisch
- + laparoskopisch zensiert
- offen
- + offen zensiert

Cave: Bei den Abb. 3.7.1-1; 3.7.1-2, 3.7.2-1, 3.7.2-2 abweichende Datenreihenbeschriftung

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2283)	69,0%	p < 0,001
laparoskopisch (n = 386)	80,2%	



**Abb. 3.4.1-1** Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von  $t = 0$  bis  $t = 5$  Jahre  
(auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)

### 3.4.2 Relatives Überleben von t = 0 bis t = 5 Jahre

Betrachtet man das postoperative Gesamtüberleben relativ zur deutschen Allgemeinbevölkerung, abgeglichen nach Alter, Geschlecht und Kalenderjahr, nivelliert sich der im klassischen Kaplan-Meier beobachtete Überlebensvorteil etwas, bleibt jedoch grundsätzlich erhalten. Im Verhältnis zu einer entsprechenden Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung lebten nach 5 Jahren post operationem noch 84,4% der offenen und 93,2% der laparoskopischen Patienten. Gemäß Log-Rank-Test ist dieser Unterschied ebenfalls signifikant ( $p = 0,001$ ). (vgl. Abb. 3.4.2-1)

Relative Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2283)	84,4%	p = 0,001
laparoskopisch (n = 386)	93,2%	

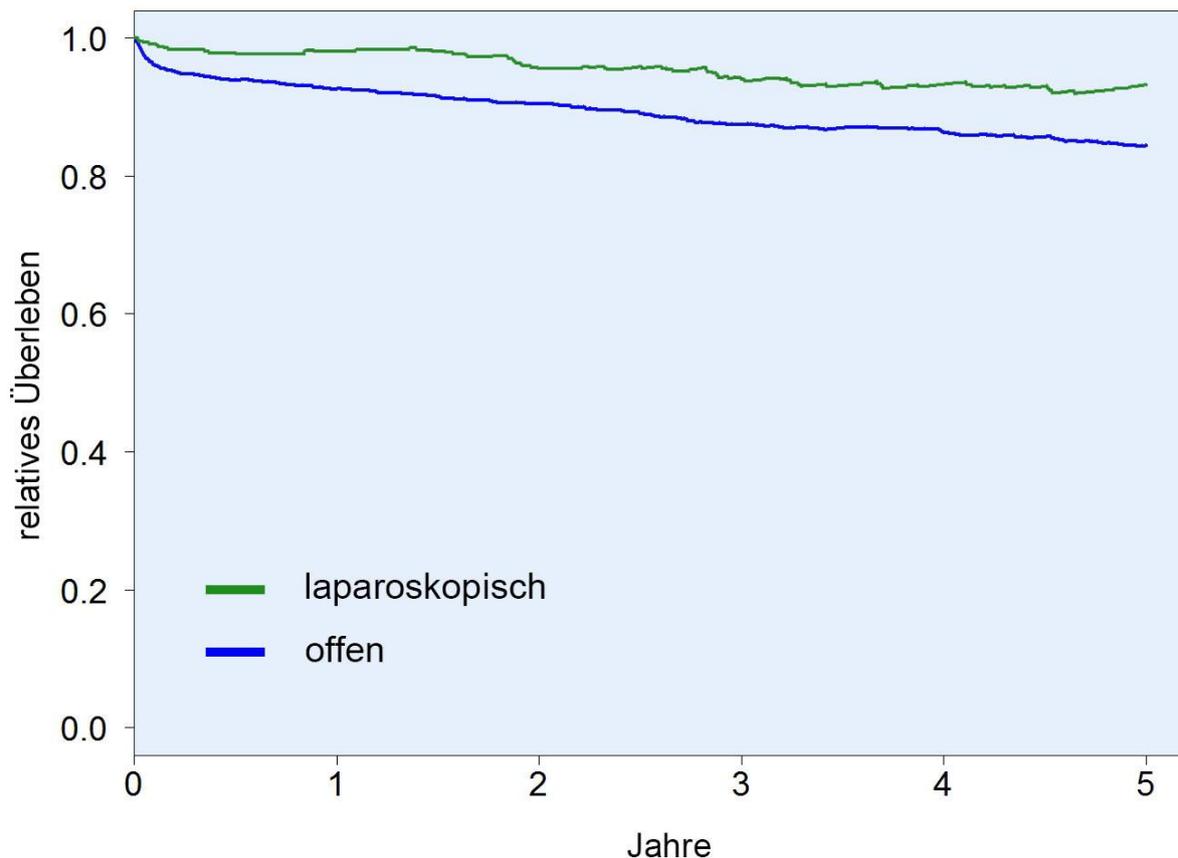


Abb. 3.4.2-1 *relatives Überleben von t = 0 bis t = 5 Jahre*  
(auf Basis von Kollektiv 5; n = 2669)

### 3.5 Gesamtüberleben ab t = 91 Tage post operationem

<b>Datengrundlage</b>
<p>Kollektiv 6: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen, keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen und deren Beobachtungs- bzw. Überlebenszeitraum mehr als 90 Tage post operationem beträgt; n = 2518</p>
<b>Hinweise</b>
<p>Wie bereits im Kapitel 2.5 beschrieben, gilt für alle Analysen in diesem Abschnitt: Der Beobachtungszeitraum beginnt 91 Tage post operationem bei einer Überlebensrate von definitionsgemäß 100% und endet nach der jeweils angegebenen Beobachtungszeit von 1, 3, oder 5 Jahren, ebenfalls post operationem gerechnet. Aus diesem Grund sind Patienten mit einer Überlebens- oder Beobachtungszeit <math>\leq 90</math> Tagen nicht Bestandteil dieser Auswertungen.</p> <p>Bei den multivariablen Cox-Regressionsanalysen in diesem Kapitel wird für folgende Kovariablen adjustiert: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“. Bei den jeweiligen Subgruppenanalysen wird ebenfalls für all diese Kovariablen adjustiert, mit Ausnahme der Variable, nach deren Ausprägungen gerade stratifiziert wird.</p>
<b>Wichtigste Ergebnisse</b>
<p>Beim Vergleich der Kaplan-Meier Gesamtüberlebenskurven ist die Laparoskopie dem offenen Operationszugang signifikant überlegen, sowohl über das ganze Kollektiv 6 gerechnet als auch in einer Vielzahl von Subgruppenanalysen. Nach Adjustierung für potenzielle Confounder nivelliert sich der Unterschied zwischen beiden Verfahren. Signifikante Vorteile für die Laparoskopie sind nur noch in den Subgruppen der 65- bis 77-jährigen und bei UICC-Stadium II Patienten zu beobachten.</p>

### 3.5.1 Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr

In der Kaplan-Meier Analyse ergibt sich eine 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 95,2% für die offen und von 98,1% für die laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich gemäß Log-Rank-Test signifikant voneinander ( $p = 0,010$ ). (vgl. Abb. 3.5.1-1 im Anhang)

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der multivariablen Cox-Regressionsanalyse bleibt dieser Überlebensvorteil grundsätzlich erhalten, ohne allerdings noch das Signifikanzniveau zu erreichen (HR: 0,511, KI: 0,232 - 1,128;  $p = 0,097$ ). (vgl. Abb. 3.5.1-2 im Anhang)

### 3.5.2 Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre

Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier beträgt 83,3% für die offen Operierten und 88,6% für die laparoskopischen Patienten. Im Log-Rank-Test unterscheiden sich die Überlebenskurven signifikant voneinander ( $p = 0,008$ ). (vgl. Abb. 3.5.2-1 im Anhang)

Dieser Überlebensvorteil ist auch nach Adjustierung für potenzielle Confounder zu beobachten, verfehlt dabei allerdings das Signifikanzniveau knapp (HR: 0,783, KI: 0,559 - 1,096;  $p = 0,155$ ). (vgl. Abb. 3.5.2-2 im Anhang).

#### **Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden**

Beschränkt man sich auf die Auswertung der ab 01.01.2009 Operierten, ergibt sich in der Kaplan-Meier Analyse eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 83,0% bei den offen und 88,5% bei den laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich im Log-Rank-Test signifikant voneinander ( $p = 0,031$ ). (vgl. Abb. 3.5.2-3 im Anhang)

Dieser Überlebensvorteil lässt sich auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nach Adjustierung für potenzielle Confounder beobachten, erreicht hier jedoch nicht das Signifikanzniveau (HR: 0,814, KI: 0,529 - 1,253;  $p = 0,349$ ). (vgl. Abb. 3.5.2-4 im Anhang)

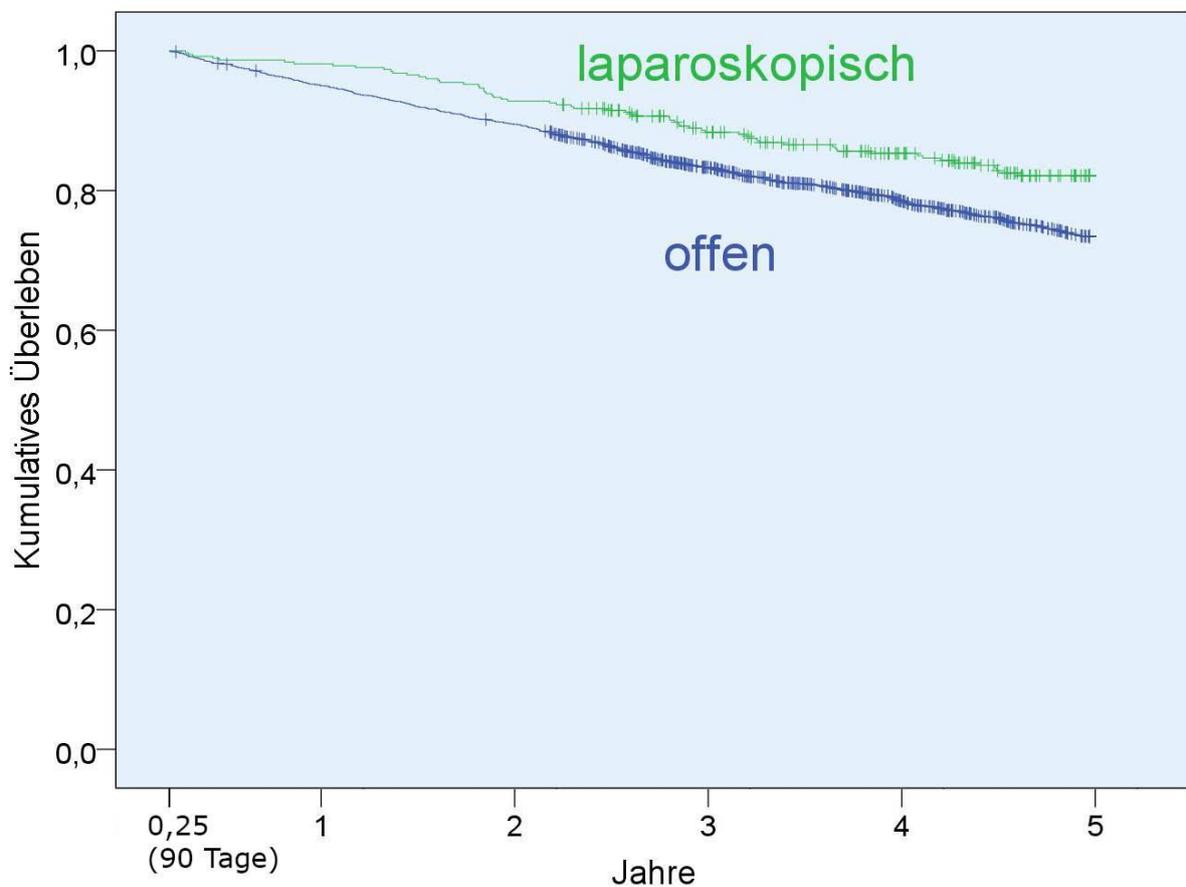
### 3.5.3 Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre

In der Kaplan-Meier Analyse beobachtet man eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 73,4% für die offen und von 82,1% für die laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven

unterscheiden sich gemäß Log-Rank-Test signifikant voneinander ( $p = 0,001$ ). (vgl. Abb. 3.5.3-1)

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder bleibt dieser Überlebensvorteil grundsätzlich erhalten, verfehlt allerdings knapp das Signifikanzniveau (HR: 0,775, KI: 0,587 - 1,022;  $p = 0,071$ ; vgl. Abb. 3.5.3-2; vgl. Tab. 3.5.3-1 im Anhang).

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2142)	73,4%	p = 0,001
laparoskopisch (n = 376)	82,1%	



**Abb. 3.5.3-1** Gesamtüberleben von  $t = 91$  Tage ( $\cong 100\%$ ) bis  $t = 5$  Jahre, Kaplan-Meier (auf Basis von Kollektiv 6;  $n = 2518$ )

	HR	95% KI	p
offen (n = 2142)	Ref.		
laparoskopisch (n = 376)	0,775	0,587 - 1,022	0,071

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.5.3-2** Gesamtüberleben von  $t = 91$  Tage ( $\triangleq 100\%$ ) bis  $t = 5$  Jahre, multivariable Cox-Regression (auf Basis von Kollektiv 6;  $n = 2518$ )

### Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Alter“ (vgl. Abb. 3.5.3-3 - 3.5.3-8 im Anhang)

Weder in der Gruppe der unter 65-jährigen, noch in jener der über 77-jährigen gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier Überlebenskurven der offen und der laparoskopisch Operierten. Bei den 65- bis 77-jährigen hingegen überlebten die laparoskopischen Patienten signifikant besser (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: offen: 76,6% vs. laparoskopisch: 84,9%;  $p = 0,026$ ).

Dieser in der mittleren Altersgruppe beobachtete Überlebensvorteil zeigt sich auch nach Adjustierung für potenzielle Confounder (HR: 0,614, KI: 0,384 - 0,980;  $p = 0,041$ ). Bei den beiden anderen Altersgruppen gibt es auch in der multivariablen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationszugängen.

### Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Geschlecht“

(vgl. Abb. 3.5.3-9 - 3.5.3-12 im Anhang)

Die offene und die laparoskopische Kaplan-Meier Überlebenskurve unterscheiden sich sowohl bei Männern (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: offen: 71,9% vs. laparoskopisch: 81,6%;  $p = 0,007$ ), als auch bei Frauen (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: offen: 75,3% vs. laparoskopisch: 82,8%;  $p = 0,047$ ) signifikant.

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder verliert dieser Überlebensvorteil das Signifikanzniveau - in der Subgruppe der Männer jedoch nur sehr knapp (HR: 0,699, KI: 0,487 - 1,004;  $p = 0,052$ ).

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „UICC-Stadium“**

(vgl. Abb. 3.5.3-13 - 3.5.3-18 im Anhang)

Sowohl bei Patienten mit UICC-Stadium I, als auch mit UICC-Stadium II ergeben sich in der Kaplan-Meier Analyse signifikante Überlebensvorteile für laparoskopisch Operierte. Für das Stadium I beträgt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate offen operierter Patienten 81,3% gegenüber 88,9% bei den laparoskopischen Patienten ( $p = 0,040$ ); für das Stadium II ergibt sich ein Verhältnis offen vs. laparoskopisch von 75,0% zu 84,2% ( $p = 0,046$ ). Auch beim Stadium III ist ein Vorteil für laparoskopische Patienten zu sehen. Dieser erreicht allerdings nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,354$ ).

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder erreicht der Überlebensvorteil für laparoskopische Patienten nur in der Subgruppe der Stadium II Patienten das Signifikanzniveau (HR: 0,565, KI: 0,338 - 0,944;  $p = 0,029$ ).

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Resektionsgruppe“**

(vgl. Abb. 3.5.3-19 - 3.5.3-24 im Anhang)

Bei rechtsseitigen Hemikolektomien und Sigmaresektionen, aber auch bei linksseitigen Hemikolektomien zeigt sich ein Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte, wobei in den ersten beiden Fällen auch das Signifikanzniveau erreicht wird (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: rechtsseitig: offen: 74,0% vs. laparoskopisch: 86,5%;  $p = 0,044$ ; Sigma: offen: 70,4% vs. laparoskopisch: 80,9%;  $p = 0,006$ ). Bei Transversumresektionen und erweiterten Eingriffen ist die Fallzahl in der laparoskopischen Gruppe zu gering für eine sinnvolle statistische Auswertung.

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse bleibt bei rechtsseitigen Hemikolektomien und Sigmaresektionen ein nicht-signifikanter Überlebensvorteil für die Laparoskopie erhalten. Im Falle von linksseitigen Hemikolektomien zeigt sich dagegen zahlenmäßig ein marginaler, jedoch nicht-signifikanter Nachteil für die Laparoskopie (HR: 1,036, KI: 0,599 - 1,793;  $p = 0,899$ ).

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „KH-Status“**

(vgl. Abb. 3.5.3-25 - 3.5.3-28 im Anhang)

Gemäß Kaplan-Meier Analyse überlebten unter den Zentrumspatienten laparoskopisch Operierte mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 82,9% signifikant besser als offen

behandelte Patienten (74,4%;  $p = 0,004$ ). Bei den Nicht-Zentrumsfällen gibt es keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den Operationszugängen, wobei auch hier ein tendenzieller Vorteil für die Laparoskopie zu erkennen ist.

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder bleibt dieses Ergebnis qualitativ erhalten, der Unterschied erreicht jedoch auch in der Subgruppe der Zentrumspatienten nicht mehr das Signifikanzniveau.

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Adjuvanter Therapie“**

(vgl. Abb. 3.5.3-29 - 3.5.3-34 im Anhang)

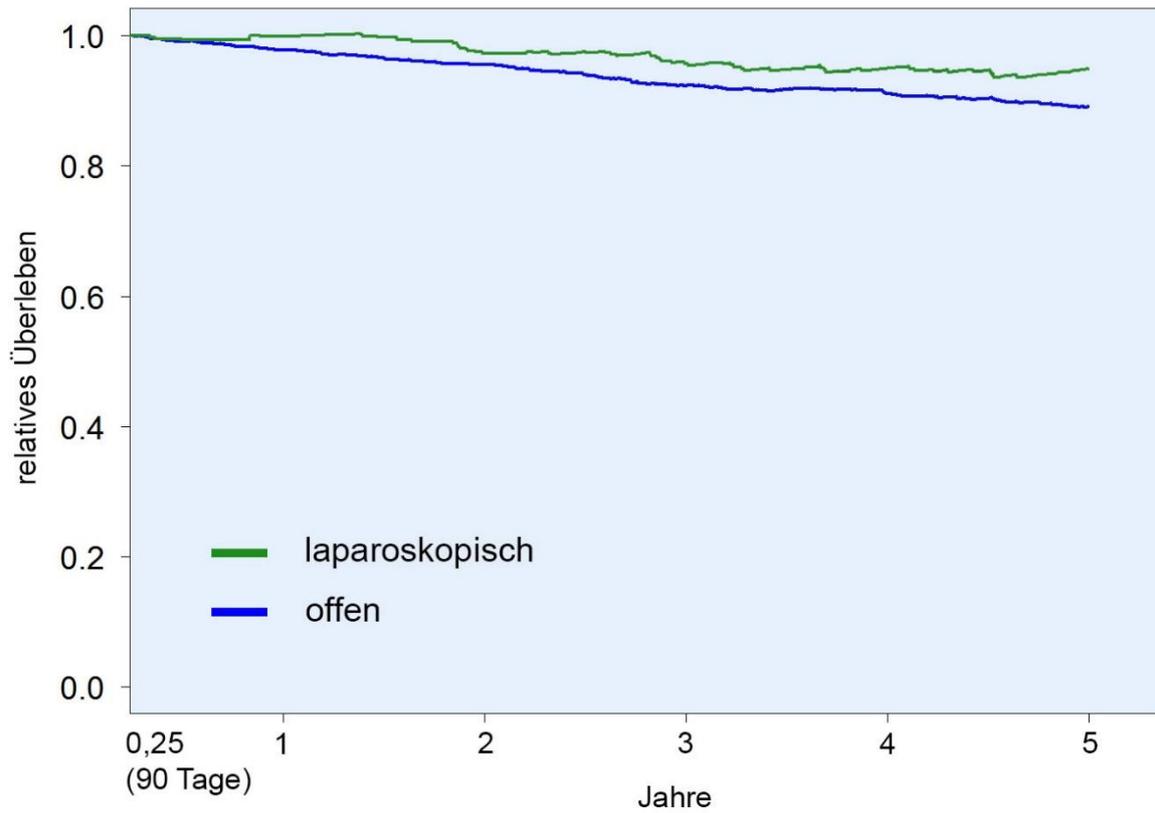
In allen untersuchten Subgruppen (leitliniengerecht keine postoperative Therapie durchgeführt, leitliniengerecht durchgeführte adjuvante Therapie, keine adjuvante Therapie trotz Indikation) zeigen sich in der Kaplan-Meier Analyse Überlebensvorteile für die Laparoskopie. Das Signifikanzniveau wird allerdings nur in der Gruppe der Patienten erreicht, bei denen laut Leitlinie keine adjuvante Therapie erforderlich war (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate offen: 78,1% vs. laparoskopisch: 86,4%;  $p = 0,007$ ).

Dieser Vorteil erreicht jedoch nach Adjustierung für potenzielle Confounder das Signifikanzniveau nicht mehr. In der Subgruppe der Patienten, bei denen leitliniengerecht eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, zeigt sich in der Cox-Regression sogar ein geringfügiger, nicht-signifikanter Nachteil der Laparoskopie (HR: 1,083, KI: 0,642 - 1,828,  $p = 0,766$ ).

### **3.5.4 Relatives Überleben von $t = 91$ Tage bis $t = 5$ Jahre**

Betrachtet man das postoperative Gesamtüberleben relativ zur deutschen Allgemeinbevölkerung abgeglichen nach Alter, Geschlecht und Kalenderjahr und unter Berücksichtigung einer erst 91 Tage post operationem beginnenden Beobachtungszeit, verringert sich der in der klassischen Kaplan-Meier Analyse beobachtete Überlebensvorteil etwas, bleibt jedoch grundsätzlich erhalten. Im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung lebten nach 5 Jahren post operationem noch 89,1% der offenen und 94,9% der laparoskopischen Patienten. Gemäß Log-Rank-Test ist dieser Unterschied signifikant ( $p = 0,042$ ). (vgl. Abb. 3.5.4-1)

Relative Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2142)	89,1%	p = 0,042
laparoskopisch (n = 376)	94,9%	



**Abb. 3.5.4-1** *relatives Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)*

### 3.6 Rezidivfreies Überleben

<b>Datengrundlage</b>
<p>Kollektiv 7: Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen, keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen, deren Beobachtungs- bzw. Überlebenszeitraum mehr als 90d post operationem beträgt und die primär residuumtumorfrei operiert wurden; n = 2471</p>
<b>Hinweise</b>
<p>Wie bereits im Kapitel 2.5 beschrieben, gilt für alle Analysen in diesem Abschnitt: Der Beobachtungszeitraum beginnt 91 Tage post operationem mit einer Überlebensrate von definitionsgemäß 100% und endet nach der jeweils angegebenen Beobachtungszeit von 1, 3, oder 5 Jahren, ebenfalls post operationem gerechnet. Aus diesem Grund sind Patienten mit einer Überlebens- oder Beobachtungszeit <math>\leq 90</math> Tage nicht Bestandteil dieser Auswertungen.</p> <p>Bei den multivariablen Cox-Regressionsanalysen in diesem Kapitel wird für folgende Kovariablen adjustiert: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“. Bei den jeweiligen Subgruppenanalysen wird ebenfalls für all diese Kovariablen adjustiert, mit Ausnahme der Variablen, nach deren Ausprägungen gerade stratifiziert wird.</p>
<b>Wichtigste Ergebnisse</b>
<p>Beim Vergleich der Kaplan-Meier rezidivfreien Überlebenskurven besteht zwischen der Laparoskopie und dem offenen Operationszugang kein signifikanter Unterschied. Dies gilt sowohl über das ganze Kollektiv 7 gerechnet, als auch in den einzelnen Subgruppen. Tendenzielle Vor- oder Nachteile eines Operationszugangs erreichen auch nach Adjustierung für potenzielle Confounder nie das Signifikanzniveau.</p>

### 3.6.1 Rezidivrate von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre

Betrachtet man isoliert die 5-Jahres Rezidivrate, so beträgt diese 10,1% (2,6% alleinige Lokalrezidive) bei den offen und 11,5% (3,7% alleinige Lokalrezidive) bei den laparoskopisch Operierten. Die Rezidivkurven unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander ( $p = 0,391$ ). (vgl. Abb. 3.6.1-1)

Rezidivrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2097)	10,1%	p = 0,391
laparoskopisch (n = 374)	11,5%	

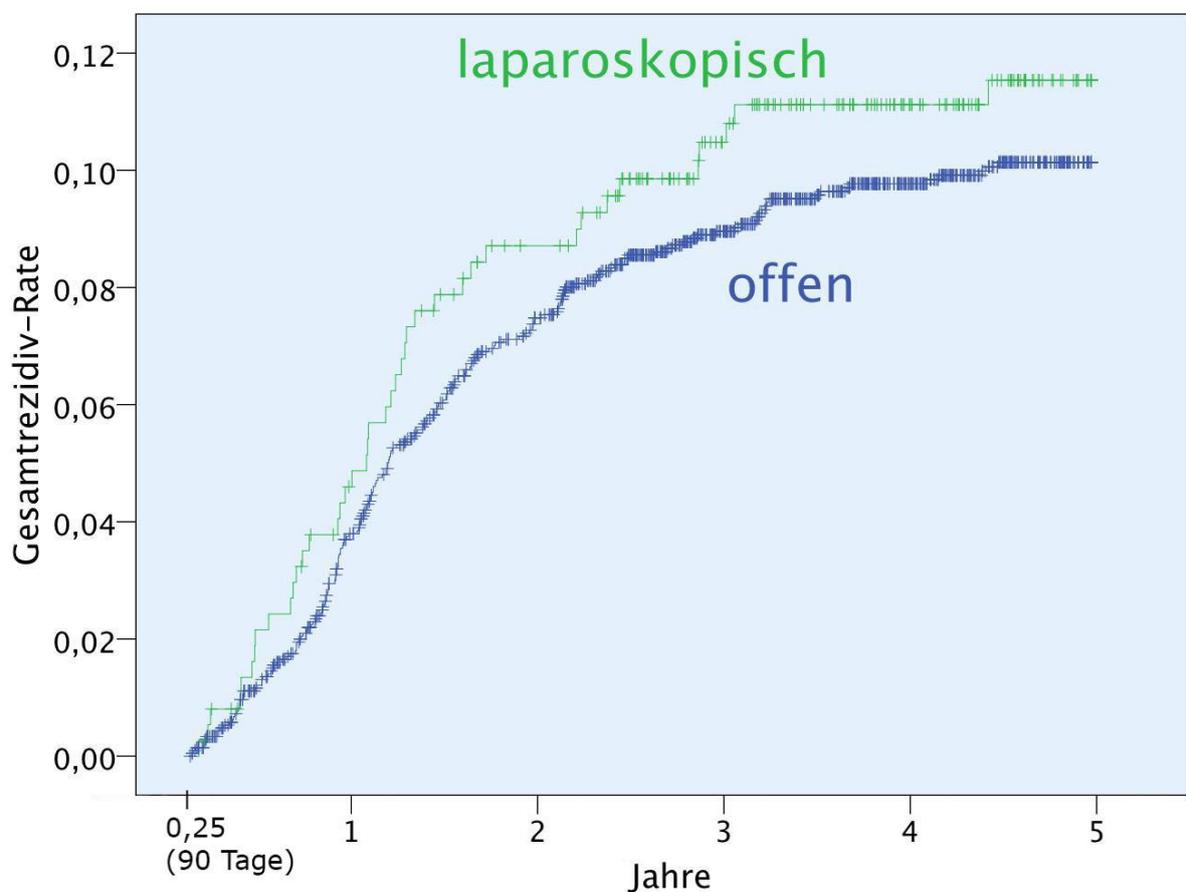


Abb. 3.6.1-1 **Rezidivraten von t = 91 Tage ( $\pm 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

### 3.6.2 Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr

In der Kaplan-Meier Analyse ergibt sich eine 1-Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 92,6% für die offen und von 94,7% für die laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich gemäß Log-Rank-Test allerdings nicht signifikant voneinander ( $p = 0,167$ ). (vgl. Abb. 3.6.2-1 im Anhang)

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der multivariablen Cox-Regressionsanalyse bleibt dieser Überlebensvorteil grundsätzlich erhalten, erreicht jedoch das Signifikanzniveau ebenfalls nicht (HR: 0,848, KI: 0,518 - 1,390;  $p = 0,514$ ). (vgl. Abb. 3.6.2-2 im Anhang)

### 3.6.3 Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre

Die Kaplan-Meier Analyse ergibt eine 3-Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 79,3% für die offen und von 81,7% für die laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich gemäß Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander ( $p = 0,262$ ). (vgl. Abb. 3.6.3-1 im Anhang)

Dieser Überlebensvorteil nivelliert sich nach Adjustierung für potenzielle Confounder weiter (HR: 0,996, KI: 0,758 - 1,308;  $p = 0,977$ ). (vgl. Abb. 3.6.3-2 im Anhang)

#### **Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden**

Beschränkt man sich in der Auswertung auf die ab 01.01.2009 Operierten, zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse eine 3-Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 79,7% bei den offen und 81,2% bei den laparoskopisch Operierten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander ( $p = 0,534$ ). (vgl. Abb. 3.6.3-3 im Anhang)

Auch nach Adjustierung für potenzielle Confounder in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (HR: 1,112; KI: 0,782 - 1,580;  $p = 0,554$ ). (vgl. Abb. 3.6.3-4 im Anhang)

### 3.6.4 Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre

In der Kaplan-Meier Analyse ergibt sich eine 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 70,3% für die offen und von 75,9% für die laparoskopisch Operierten. Der Überlebensvorteil der laparoskopischen Gruppe verfehlt das Signifikanzniveau im Log-Rank-Test nur knapp ( $p = 0,061$ ). (vgl. Abb. 3.6.4-1)

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder ist weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zu beobachten (HR: 0,932, KI: 0,732 -1,185;  $p = 0,564$ ). (vgl. Abb. 3.6.4-2)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2097)	70,3%	p = 0,061
laparoskopisch (n = 374)	75,9%	

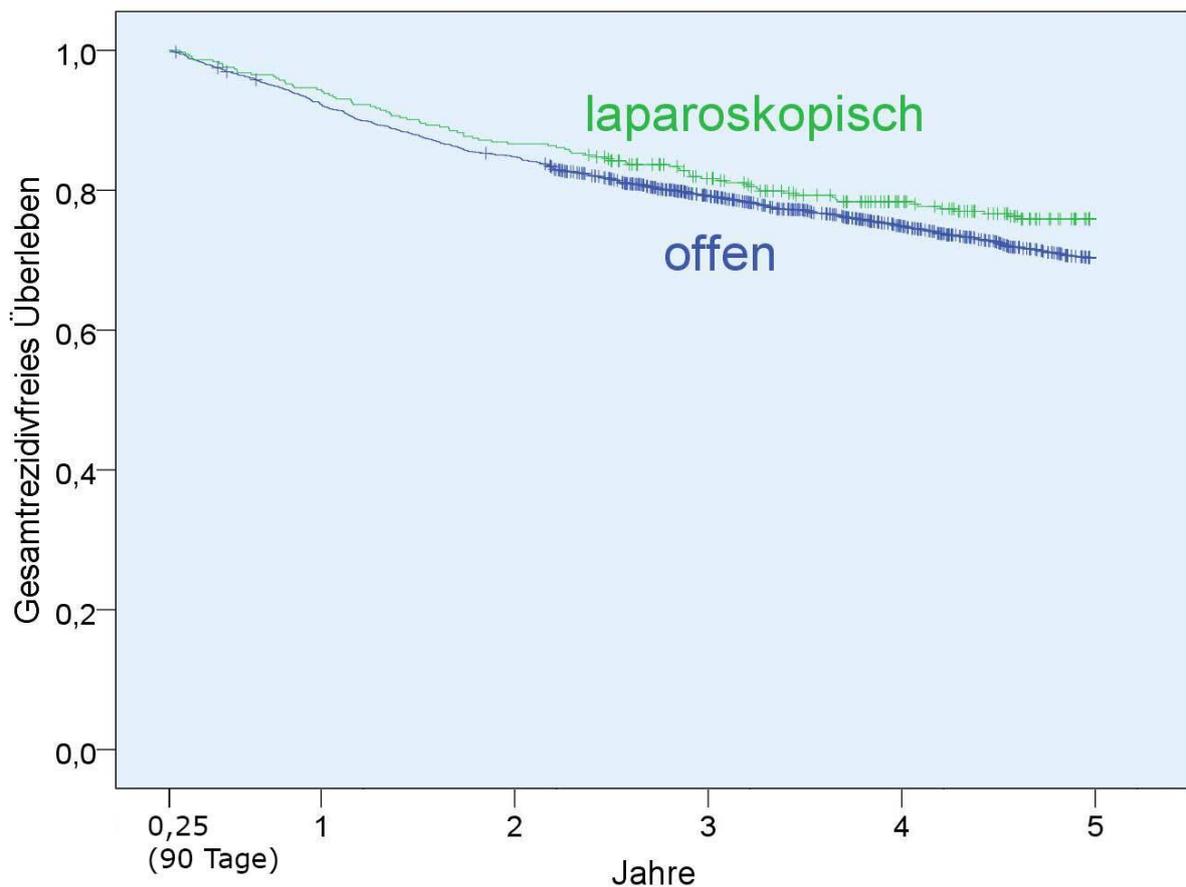


Abb. 3.6.4-1 **Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\pm 100\%$ ) bis t = 5 Jahre, Kaplan-Meier**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

	HR	95% KI	p
offen (n = 2097)	Ref.		
laparoskopisch (n = 374)	0,932	0,732 - 1,185	0,564

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

Abb. 3.6.4-2 **Rezidivfreies Überleben von  $t = 91$  Tage ( $\pm 100\%$ ) bis  $t = 5$  Jahre, multivariable Cox-Regression**(auf Basis von Kollektiv 7;  $n = 2471$ )

### Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Alter“ (vgl. Abb. 3.6.4-3 - 3.6.4-8 im Anhang)

In keiner Altersgruppe gibt es signifikante Unterschiede zwischen der offenen und der laparoskopischen Kaplan-Meier Überlebenskurve. Lediglich bei den 65- bis 77-jährigen ist ein gewisser rezidivfreier Überlebensvorteil der laparoskopisch Operierten zu beobachten. Bei jüngeren Patienten zeigt sich hingegen ein geringfügiger, nicht-signifikanter Nachteil für die laparoskopische Gruppe (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate offen: 80,1% vs. laparoskopisch: 78,5%;  $p = 0,634$ ).

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse ergibt sich ein vergleichbares Bild.

### Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Geschlecht“

(vgl. Abb. 3.6.4-9 - 3.6.4-12 im Anhang)

Stratifiziert man das Patientenkollektiv nach dem Geschlecht, zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse sowohl bei Männern, als auch bei Frauen ein nicht-signifikanter rezidivfreier Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: Männer: offen: 67,7% vs. laparoskopisch: 73,2%;  $p = 0,191$ ; Frauen: offen: 73,7% vs. laparoskopisch: 79,7%;  $p = 0,146$ ).

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse nivelliert sich der rezidivfreie Überlebensvorteil laparoskopischer Patienten bei beiden Geschlechtern fast vollständig und verfehlt das Signifikanzniveau weiterhin deutlich.

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „UICC-Stadium“**

(vgl. Abb. 3.6.4-13 - 3.6.4-18 im Anhang)

In allen betrachteten UICC-Stadien zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse nach fünf Jahren ein nicht-signifikanter rezidivfreier Überlebensvorteil für laparoskopische Patienten. Dieser ist am stärksten beim Stadium I (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen: 80,3% vs. laparoskopisch: 86,8%;  $p = 0,096$ ) und am schwächsten beim Stadium III (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen: 60,0% vs. laparoskopisch: 61,7%;  $p = 0,938$ ) ausgeprägt.

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder bleibt der rezidivfreie Überlebensvorteil für laparoskopische Stadium I Patienten und Stadium II Patienten erhalten, wobei in beiden Fällen das Signifikanzniveau verfehlt wird. Beim Stadium III ergibt sich nunmehr ein geringfügiger, nicht-signifikanter Nachteil für die laparoskopisch Operierten (HR: 1,140, KI: 0,802 - 1,618;  $p = 0,465$ ).

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Resektionsgruppe“**

(vgl. Abb. 3.6.4-19 - 3.6.4-24 im Anhang)

Bei allen Resektionsorten zeigt sich in der Kaplan-Meier Analyse ein nicht-signifikanter rezidivfreier Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte. Dieser Vorteil verfehlt in der Subgruppe der Sigmaresektionen (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen: 66,5% vs. laparoskopisch: 74,2%;  $p = 0,063$ ) das Signifikanzniveau nur knapp.

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse nivellieren sich die beobachteten Vorteile. Im Falle von linksseitigen Hemikolektomien ist sogar ein gewisser, jedoch nicht-signifikanter, Nachteil für die Laparoskopie zu erkennen (HR: 1,165, KI: 0,719 - 1,889;  $p = 0,535$ ).

Analog zu den Analysen zum Gesamtüberleben gilt, dass für Transversumresektionen und erweiterte Resektionen aufgrund zu geringer Fallzahlen keine sinnvolle statistische Auswertung möglich ist.

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „KH-Status“**

(vgl. Abb. 3.6.4-25 - 3.6.4-28 im Anhang)

Gemäß Kaplan-Meier Analyse überlebten bei den Zentrumsfällen laparoskopische Patienten mit einer Rate von 76,4% besser rezidivfrei als offen Operierte (71,0%). Das Signifikanzniveau erreicht dieser Vorteil allerdings nicht ( $p = 0,137$ ). Bei den Nicht-Zentrumsfällen gibt es ebenso

wenig einen signifikanten Unterschied, wobei auch hier ein Vorteil für die laparoskopische Gruppe zu erkennen ist (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen: 67,6% vs. laparoskopisch: 74,3%;  $p = 0,198$ ).

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder nivelliert sich der Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte in beiden Subgruppen noch weiter.

### **Subgruppenanalyse: Stratifiziert nach „Adjuvanter Therapie“**

(vgl. Abb. 3.6.4-29 - 3.6.4-34 im Anhang)

In den Subgruppen „leitliniengerecht keine postoperative Therapie durchgeführt“, „leitliniengerecht durchgeführte adjuvante Therapie“ und „keine adjuvante Therapie trotz Indikation“ zeigen sich in der Kaplan-Meier Analyse nicht-signifikante Überlebensvorteile für die laparoskopisch Operierten. In der Gruppe der Patienten, bei denen leitliniengerecht eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, ist die Laparoskopie hingegen geringfügig, aber nicht signifikant unterlegen (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen: 69,8% vs. laparoskopisch: 67,7%;  $p = 0,438$ ).

Nach Adjustierung für potenzielle Confounder zeigen sich für alle betrachteten Subgruppen der Kaplan-Meier Analyse qualitativ vergleichbare Ergebnisse.

## 3.7 Sensitivitätsanalyse

### 3.7.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben von Patienten mit unbekanntem Operationszugang

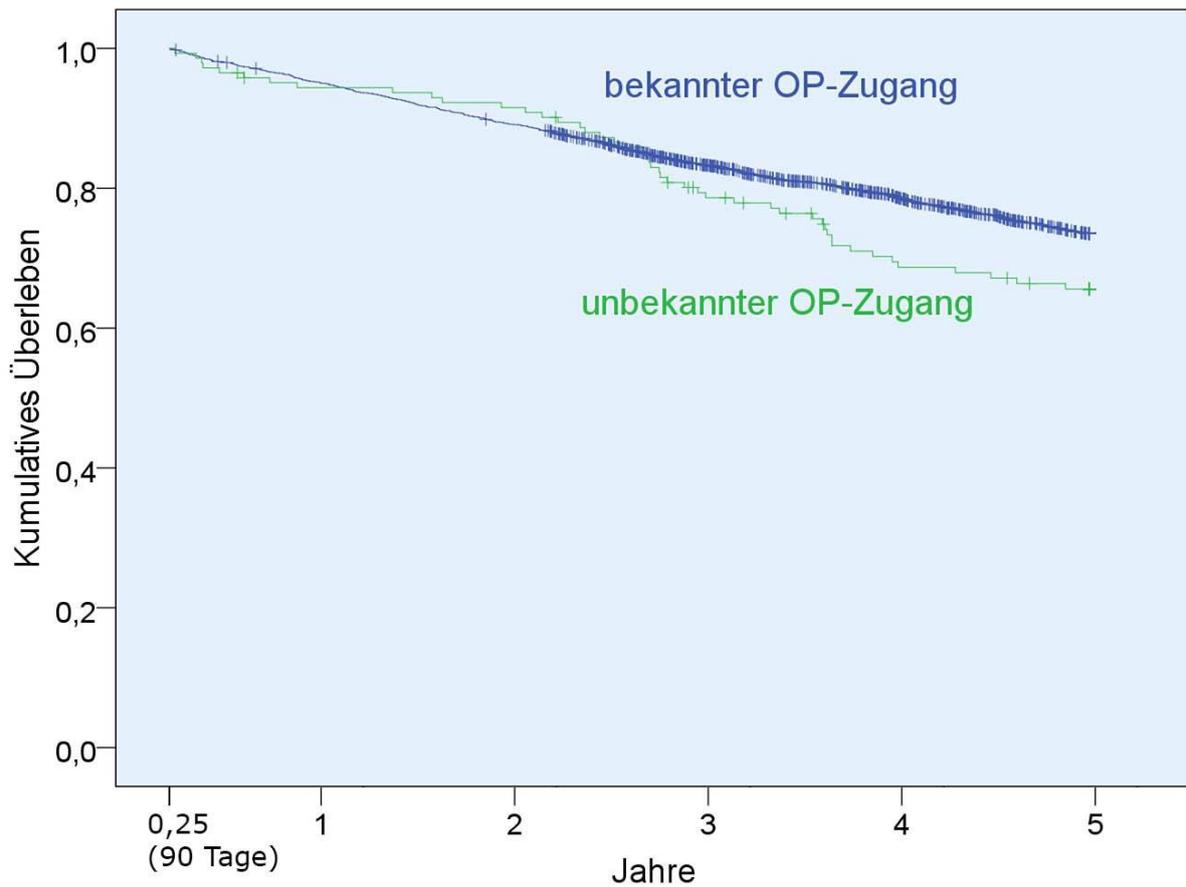
Von den 166 Patienten, die wegen fehlender Informationen zum Operationszugang von allen Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen wurden, verstarben zwei während der ersten 90 postoperativen Tage, bei 21 war die Follow-up Periode kürzer als dieser Zeitraum.

Die Sensitivitätsanalyse zum Gesamtzeitüberleben betrachtet analog zu den Auswertungen in Kapitel 3.5.3 den Zeitraum von 91 Tagen bis 5 Jahre post operationem. Hier überlebten die aufgrund eines unbekanntem OP-Zugangs ausgeschlossenen Patienten schlechter als die Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten, wobei dieser Unterschied das Signifikanzniveau knapp verfehlt (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: unbekannter OP-Zugang - ausgeschlossen: 65,6%, vs. bekannter OP-Zugang - eingeschlossen: 73,5%;  $p = 0,052$ ; vgl. Abb. 3.7.1-1).

28 Patienten ohne bekannten Operationszugang waren postoperativ nicht residualtumorfrei. Diese müssen für die Sensitivitätsanalyse zum rezidivfreien Überleben, entsprechend dem Vorgehen in Kapitel 3.6.4, zusätzlich ausgeschlossen werden.

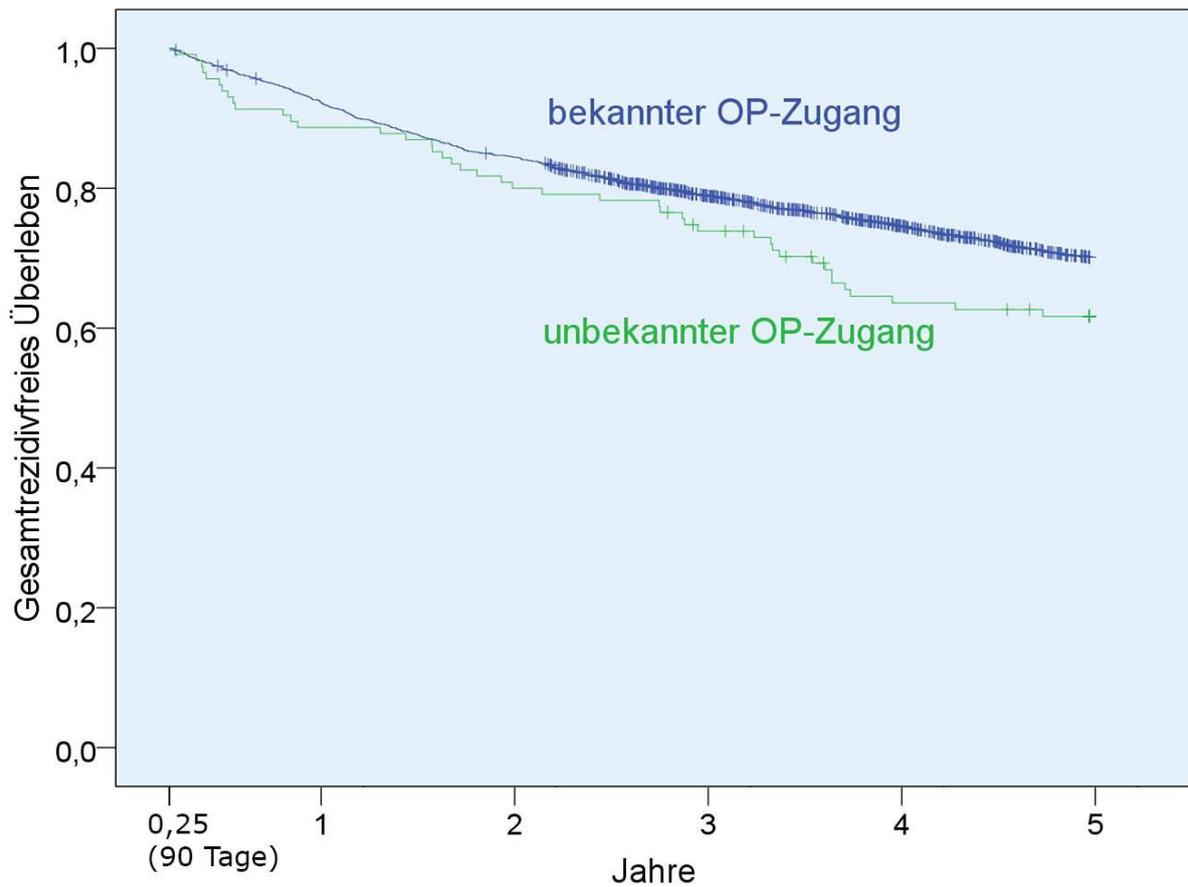
Insgesamt zeigt sich, dass die wegen unbekanntem OP-Zugangs ausgeschlossenen Patienten schlechter rezidivfrei überlebten als die Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten, wobei dieser Unterschied das Signifikanzniveau knapp verfehlt (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: unbekannter OP-Zugang -ausgeschlossen: 61,7% vs. bekannter OP-Zugang -eingeschlossen: 70,1%;  $p = 0,052$ ; vgl. Abb. 3.7.1-2)

Kumulierte Gesamtüberlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
unbekannter OP-Zugang –ausgeschlossen (n = 143)	65,6%	p = 0,052
bekannter OP-Zugang –eingeschlossen (n = 2674)	73,5%	



**Abb. 3.7.1-1**     *Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Gesamtüberlebensraten der wegen unbekanntem Operationszugangs ausgeschlossenen Patienten mit ihren eingeschlossenen Pendanten*  
*Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre*

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
unbekannter OP-Zugang –ausgeschlossen (n = 115)	61,7%	p = 0,052
bekannter OP-Zugang –eingeschlossen (n = 2618)	70,1%	



**Abb. 3.7.1-2** *Sensitivitätsanalyse: Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten der wegen unbekanntem Operationszugangs ausgeschlossenen Patienten mit ihren eingeschlossenen Pendanten*

*Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage ( $\pm 100\%$ ) bis t = 5 Jahre*

### **3.7.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben von laparoskopischen und offenen Patienten mit unvollständigen Informationen**

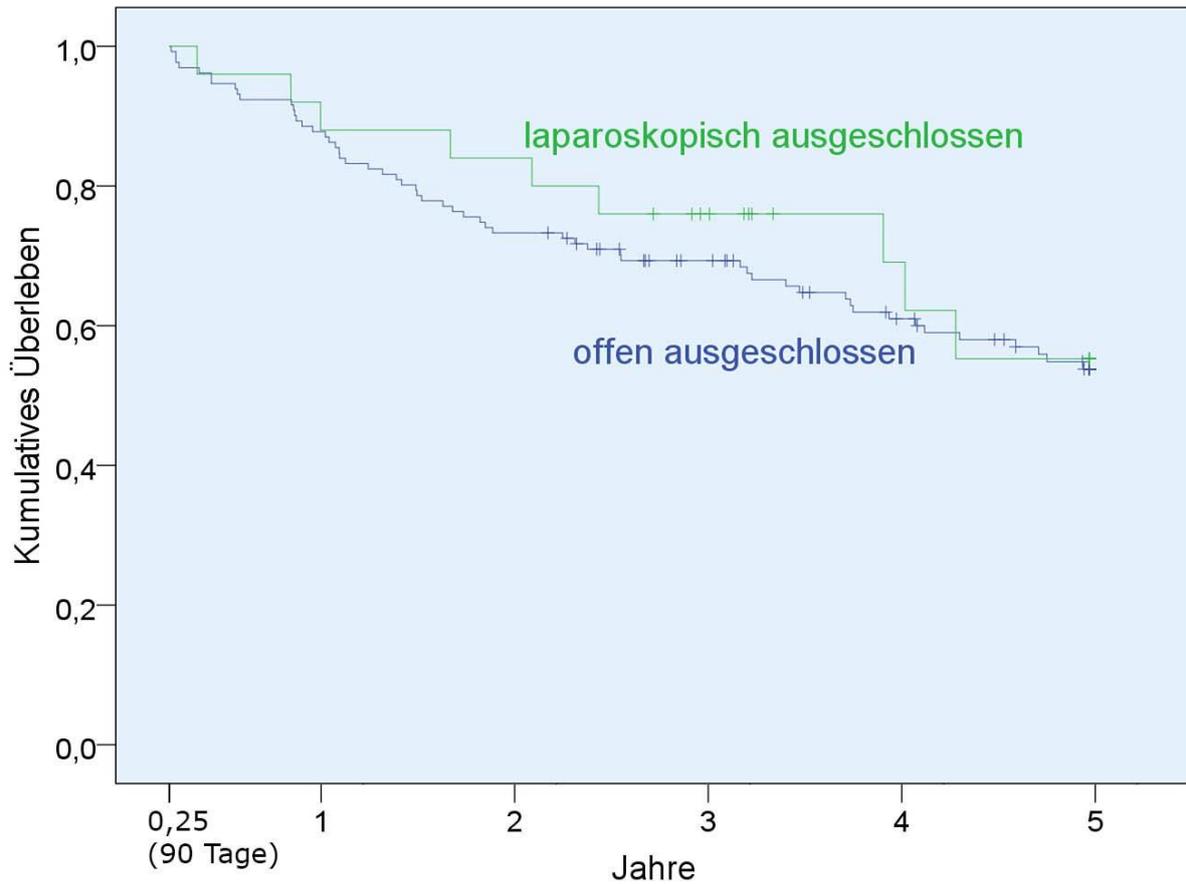
178 Patienten mit offenem Operationszugang wurden von allen Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen, da Angaben zu wichtigen Kovariablen fehlten. 45 davon verstarben während eines postoperativen Zeitraums von 90 Tagen, bei 2 war die Follow-up Periode kürzer. Bei den 25 aus demselben Grund ausgeschlossenen laparoskopischen Fällen war die Überlebens- bzw. Beobachtungszeit ausnahmslos länger als 90 Tage.

In der Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben werden die Kaplan-Meier Überlebenskurven der ausgeschlossenen offenen und laparoskopischen Patienten im Zeitraum von 91 Tagen bis 5 Jahre post operationem miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass beide Gruppen beinahe identische Überlebensraten aufweisen (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: offen ausgeschlossen: 53,8% vs. laparoskopisch ausgeschlossen: 55,3%;  $p = 0,646$ ; vgl. Abb. 3.7.2-1).

Ein laparoskopisch und 8 offen operierte Patienten, die initial wegen fehlender Angaben zu Kovariablen ausgeschlossen wurden, waren postoperativ nicht residualtumorfrei und konnten für die Sensitivitätsanalyse zum rezidivfreien Überleben nicht berücksichtigt werden.

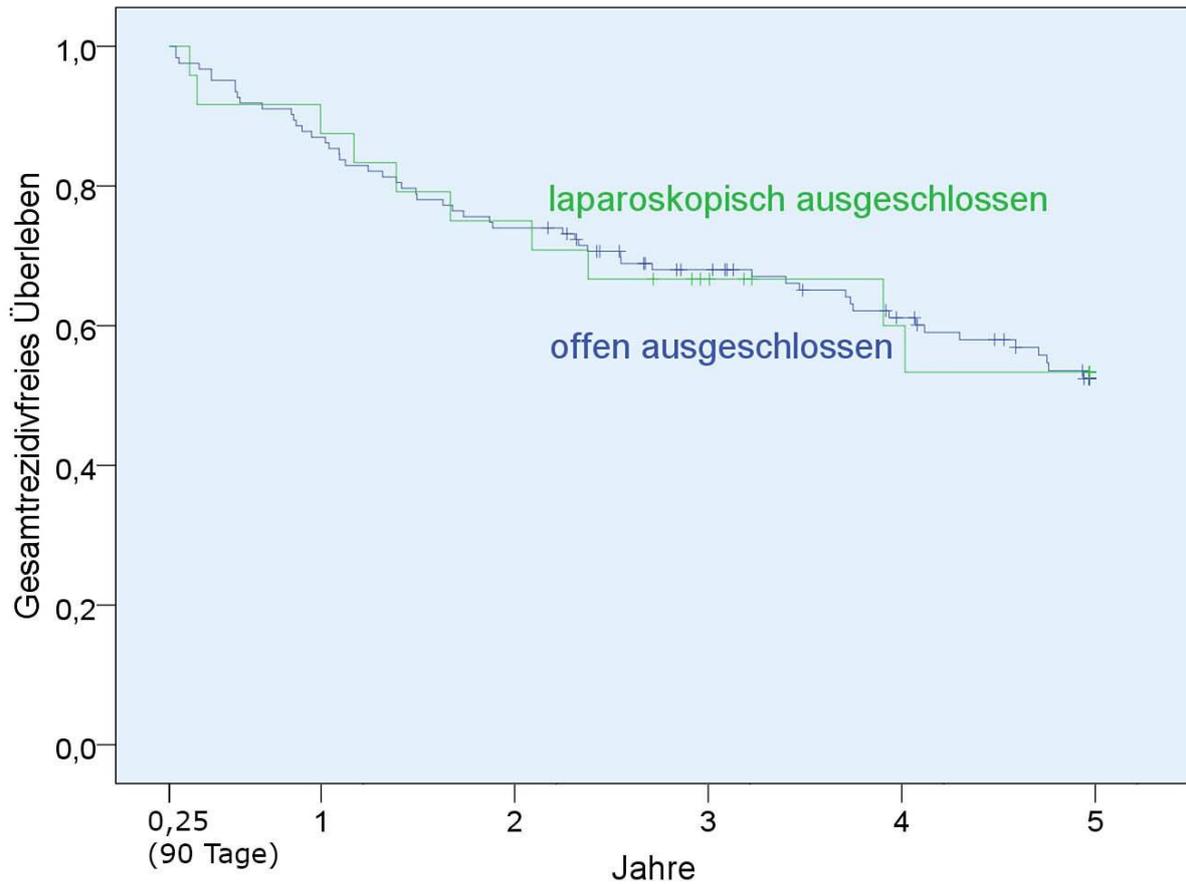
Aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossene laparoskopische Patienten überlebten etwas besser rezidivfrei als offene Ausschlüsse (5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate: offen ausgeschlossen: 52,4% vs. laparoskopisch ausgeschlossen: 53,3%;  $p = 0,988$ ), wobei dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreicht (vgl. Abb. 3.7.2-2).

Kumulierte Gesamtüberlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen ausgeschlossen (n = 131)	53,8%	p = 0,646
laparoskopisch ausgeschlossen (n = 25)	55,3%	



**Abb.3.7.2-1**     *Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Gesamtüberlebensraten der jeweils wegen fehlender Daten zu relevanten Kovariablen ausgeschlossenen laparoskopischen und offenen Patienten*  
*Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre*

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen ausgeschlossen (n = 123)	52,4%	p = 0,988
laparoskopisch ausgeschlossen (n = 24)	53,3%	



**Abb. 3.7.2-2** *Sensitivitätsanalyse: Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten der jeweils wegen fehlender Daten zu relevanten Kovariablen ausgeschlossenen laparoskopischen und offenen Patienten*

*Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage ( $\pm 100\%$ ) bis t = 5 Jahre*

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit vergleicht den laparoskopischen und offenen Operationszugang zur kurativen Therapie des nicht metastasierten Kolon-Karzinoms und geht dabei besonders auf langfristige Ergebnisse ein. Im Folgenden sollen verschiedene Aspekte im Zusammenhang mit dieser Thematik genauer beleuchtet werden.

### 4.1 Darmkrebstherapie in randomisierten Studien und unter Alltagsbedingungen

Randomisierte Studien stellen den Gold-Standard der klinischen Forschung dar, weil sie objektive Gruppenvergleiche, weitgehend frei von Indikationsbias, ermöglichen. Sie werden jedoch selten an Krankenhäusern der Grundversorgung, sondern eher an Spezial- und Universitätskliniken durchgeführt, die besonders an wissenschaftlicher Tätigkeit interessiert sind. Es ist oft unklar, ob sich zunächst erfolgsversprechende Studienergebnisse nach breiter klinischer Implementierung eines neuen Verfahrens reproduzieren lassen. Die verlässlichste Methode, um die gesamte Versorgungssituation bei der operativen Darmkrebstherapie unter Alltagsbedingungen abzubilden, besteht in einer regionalen Vollerhebung durch retrospektive Beobachtungsstudien. In einer im Vorfeld zu dieser Arbeit angefertigten systematischen Literaturrecherche in „Pubmed“ (vgl. Kapitel 6.3) konnten weltweit lediglich 13 solche Multizenter- und Registerstudien identifiziert werden, welche glaubhafterweise die „daily clinical practice“ in der von ihnen betrachteten Region abbilden und grundsätzlichen Qualitätsstandards genügen. Nur fünf davon haben das Langzeitüberleben als primäre Zielgröße. Um den Einfluss regionaler Unterschiede in der Bevölkerungszusammensetzung auszubalancieren und eine verlässliche Beurteilung des laparoskopischen Operationszugangs unter international durchaus unterschiedlichen Alltagsbedingungen zu ermöglichen, muss der Pool hochwertiger Registerstudien auf diesem Gebiet wachsen. Der in dieser Arbeit angestellte Überlebenszeitvergleich von laparoskopisch und offen operierten Kolon-Karzinom Patienten, welcher repräsentativ für eine Region von über einer Million Einwohnern steht, soll hierzu einen Beitrag leisten.

## 4.2 Limitationen der vorliegenden Studie

Bisherige Studien identifizierten eine geringere Tumorausbreitung [50–55] oder ein niedrigeres Alter [56, 57] als signifikante Prädiktoren für die Wahl des laparoskopischen OP-Zugangs. Auch die in dieser Arbeit betrachteten laparoskopischen Patienten sind jünger und haben ein niedrigeres Tumor-Stadium. Außerdem scheint die Gesamttherapie bei laparoskopischen Patienten bisweilen sorgfältiger durchgeführt zu werden als bei offenen. Die Wahrscheinlichkeit, eine postoperative Chemotherapie gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie zu erhalten, ist bei den in dieser Studie betrachteten minimalinvasiv Operierten höher. Damit weisen sie gegenüber der offenen Gruppe ein etwas günstigeres Risikoprofil auf. Das angewandte multivariable Regressionsverfahren ermöglicht es, für diesen Indikations-Bias zu adjustieren. Da jedoch keine Informationen zu nicht-onkologischen Begleiterkrankungen vorliegen, kann ein gewisser Residual-Bias nicht ausgeschlossen werden. Es gibt allerdings Hinweise, dass dieser methodische Mangel durch eine Adjustierung für das Alter eines Patienten zum Operationszeitpunkt bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden kann. Je älter ein Patient ist, desto mehr potentiell lebensbedrohliche Begleiterkrankungen liegen bei ihm vor [58]. Auch eine Studie des niederländischen Krebsregisters für kolorektale Karzinome beobachtete einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter eines Darmkrebspatienten und seiner Anzahl an Komorbiditäten [25]. Ungeachtet dessen ist für zukünftige Arbeiten zu dem Thema eine systematische Erhebung der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA)-Klassifikation oder eines anderen Komorbidität-Scores für eine präzisere Risikoadjustierung wünschenswert.

Werden 12 oder mehr Lymphknoten untersucht, ist dies gemäß diverser Studien mit besseren Überlebensraten assoziiert [29, 30]. Sollte es seitens der untersuchenden Pathologen eine Tendenz geben, die Resektate des einen oder anderen Operationszugangs weniger gründlich zu untersuchen, wäre ein systematisches Under-Staging die Konsequenz. Patienten mit unentdeckten Lymphknotenmetastasen erhielten keine adäquate adjuvante Therapie und ein schlechteres langfristiges Outcome wäre die Folge. Anders als bei vielen bisherigen Studien zum Kolon-Karzinom wurde in dieser Arbeit im Rahmen der multivariablen Cox-Regression dennoch auf eine Adjustierung für die Anzahl entnommener bzw. untersuchter Lymphknoten verzichtet. Die Anzahl untersuchter Lymphknoten hängt nämlich nicht nur vom Pathologen, sondern auch ganz maßgeblich von der Arbeit des Chirurgen ab [59, 60]. Nur wenn im Rahmen einer radikalen Resektion ausreichend Gewebe entnommen wird, kann später die geforderte Anzahl an Lymphknoten untersucht werden. Um den diesbezüglich überlegenen

Operationszugang nicht zu benachteiligen und für den mit einer qualitativ hochwertigeren Lymphadenektomie verbundenen Überlebensvorteil zu adjustieren, erfolgte die Entscheidung, die Anzahl entnommener Lymphknoten nicht in die multivariablen Modelle aufzunehmen.

Für eine hohe statistische Integrität wurden sämtliche Patienten mit fehlenden Angaben zu einem der potenziellen Confounder ausgeschlossen. Natürlich birgt dieses Vorgehen die Gefahr einer Ergebnisverzerrung im Sinne von Selektions-Bias, doch der prozentuale Anteil der aus diesem Grund ausgeschlossenen Patienten ist im Verhältnis zur grundsätzlich einschlussfähigen Studienpopulation sehr gering. Mit der durchgeführten Sensitivitätsanalyse konnte zudem für die wichtigsten Auswertungen gezeigt werden, dass keine der Vergleichsgruppen durch den Ausschluss bevorzugt wurde. Die berichteten Ergebnisse dürfen somit als sehr stabil eingeordnet werden.

Bei allen durchgeführten Analysen ist schließlich das Verhältnis von laparoskopisch zu offen operierten Patienten zu beachten. Es beträgt je nach betrachtetem Kollektiv zwischen 1 zu 5 und 1 zu 6. Ein Ereignis mehr oder weniger in der laparoskopischen Gruppe hat deswegen stärkere Auswirkungen auf das beobachtete Effektmaß als ein Ereignis in der offenen Gruppe. Gleichzeitig muss ein beobachteter Gruppenunterschied relativ groß sein, ehe das Signifikanzniveau erreicht wird.

## **4.3 Einordnung und Interpretation der Studienergebnisse**

### **4.3.1 Versorgungssituation im nationalen und internationalen Vergleich**

Im Jahr 2011 wurde für den Regierungsbezirk Oberpfalz ein Zensus durchgeführt [10]. Setzt man die Zahlen zur oberpfälzer Darmkrebsinzidenz vom selben Jahr in Beziehung zur ermittelten Bevölkerungsgröße, ergibt sich näherungsweise eine Darmkrebs-Roherkrankungsrate von 81 Fällen je 100.000 Einwohner. Angesichts von etwa 99 Karzinompatienten je 100.000 männliche und 64 je 100.000 weibliche Einwohner unterscheiden sich die Geschlechts-spezifischen Erkrankungsraten in der oberpfälzer Studienpopulation etwas stärker als im Rest Deutschlands (bundesweite Darmkrebsinzidenz für 2014: 83,4 Karzinompatienten je 100.000 männliche und 67,6 je 100.000 weibliche Einwohner [1]).

Während inzwischen mehr als jeder dritte oberpfälzer Patient mit einem bösartigen Rektum-Tumor laparoskopisch operiert wird [61], ist der in der vorliegenden Studie beobachtete Anteil minimalinvasiver Eingriffe am Kolon deutlich geringer. Insbesondere der gegen Ende des Beobachtungszeitraums sichtbare Rückgang der Laparoskopierate von 17,8% im Jahr 2011 auf 13,2% im Jahr 2013 deutet darauf hin, dass die Implementierung der minimalinvasiven Chirurgie beim Kolon-Karzinom ins Stocken geriet. Hierbei handelt es sich allerdings keineswegs um ein lokales Phänomen im betrachteten Regierungsbezirk Oberpfalz. Auch in der 2016 veröffentlichten Studie von Benz et al. [57], die auf bundesdeutschen Krebsregisterdaten aufbaut und laut eigener Aussage etwa 28% der Bevölkerung abdeckt, war die beobachtete Laparoskopierate im Zeitraum von 2002 bis 2011 mit 10,7% auf einem vergleichbar niedrigen Niveau. Verschiedene ähnlich konzipierte Studien z.B. aus Vereinigten Staaten oder Australien zeigen im Kontrast dazu, dass anderswo Laparoskopieraten von bis zu 50% vorkommen [51, 62, 63]. Möglicherweise könnten mehr bevölkerungsbezogene Studien dazu beitragen, auch hierzulande die Skepsis gegenüber dem minimalinvasiven Operationszugang abzubauen.

Eine interessante Erkenntnis dieser Studie ist, dass in der Oberpfalz die Laparoskopieraten an zertifizierten Darmkrebszentren keinesfalls höher, sondern sogar etwas niedriger als an kleineren Häusern sind. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen verschiedener internationaler Beobachtungsstudien, die ebenfalls unterschiedliche Krankenhaus-Kategorien in ihren Analysen berücksichtigten. So fanden beispielsweise Stormark et al. [64] heraus, dass in Norwegen Häuser mit höheren Fallvolumina oder dem Status eines Lehrkrankenhauses signifikant häufiger laparoskopisch operieren. Laut Fox et al. [54] und Steele et al. [55] ist die Laparoskopierate in den Vereinigten Staaten an städtischen Krankenhäusern höher als an solchen in ländlicher Umgebung. Ein möglicher Erklärungsansatz für die offensichtliche Diskrepanz zwischen der Behandlungssituation an diversen internationalen Standorten und der in der Oberpfalz könnte die hohe Dichte und einfache Erreichbarkeit der hochspezialisierten Darmkrebszentren in Südostbayern sein. Es ist in der Oberpfalz ohne weiteres möglich, sämtliche komplexeren Fälle an ein nahe gelegenes Zentrum zu überweisen. Bei solchen Patienten bestehen oft Kontraindikationen für einen laparoskopischen Operationszugang, wodurch sich der prozentual geringere Anteil minimalinvasiver Eingriffe an Darmkrebszentren erklären ließe. Ohne genauere Informationen über vorliegende Komorbiditäten lässt sich diese Hypothese jedoch nicht zweifelsfrei belegen.

### 4.3.2 Perioperative Outcomes vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage

Verfechter des minimalinvasiven Operationsverfahrens postulieren, dass die Laparoskopie dank moderner Kamerasysteme und Darstellungstechniken dem Chirurgen eine bessere Detailauflösung bietet und so radikalere, doch für das restliche Gewebe gleichzeitig schonendere Resektionen ermöglicht. Die in Kapitel 3.3.2 präsentierten Ergebnisse unterstützen diese These prinzipiell: Tumorfremde Resektionsränder traten tatsächlich häufiger nach laparoskopischen Eingriffen auf, wobei aufgrund der insgesamt niedrigen Ereignishäufigkeit Residualtumor-positiver Operationen keine Aussage über eine etwaige Signifikanz dieses Unterschieds getroffen werden kann. Die 2005 im Rahmen der prospektiven CLASSIC Studie veröffentlichte Arbeit von Guillou et al. [65] beobachtete dagegen nach laparoskopischen Eingriffen häufiger tumorpositive Resektionsränder. Dieses Ergebnis verfehlte jedoch das Signifikanzniveau weit ( $p = 0,45$ ). Die korrespondierenden Ergebnisse der bis dato auf diesem Gebiet durchgeführten Beobachtungsstudien ergeben kein einheitliches Bild: Eine unvollständige Resektion zeigt sich bei Zheng et al. [51] in der rein deskriptiven Betrachtung signifikant seltener bei laparoskopischen Operationen (laparoskopisch 3,4% vs. offen 5,5%;  $p < 0,001$ ). Nach Risikoadjustierung und Propensity-Matching ist dieser Vorteil allerdings verschwunden, während er bei Kolfshoten et al. [52] auch nach Risikoadjustierung erhalten bleibt (OR: 0,68, KI: 0,48 - 0,98, Ref. offen). McKay et al. [62] beobachten dagegen tendenziell einen geringeren mittleren Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand bei laparoskopisch resezierten Patienten, wobei allerdings das Signifikanzniveau nicht erreicht wird.

Bei den in dieser Studie betrachteten oberpfälzer Patienten wurden nach offen durchgeführten Eingriffen signifikant mehr Lymphknoten entnommen. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die Übersichtsarbeit von Kuhry et al. [8]. Unter Berücksichtigung von sechs RCTs [66–71] ergab sich, dass beim offenen Verfahren im Mittel ein Lymphknoten mehr entfernt wird (mean difference = -1,00, KI: (-1,65) - (-0,35)). Auch seitens der zu diesem Thema vorliegenden Beobachtungsstudien geht die Tendenz dahin, dass beim laparoskopischen Operationszugang eher etwas weniger Lymphknoten entnommen werden, als beim offenen (Kolfshoten et al. [52]: Mehr als 10 entnommene Lymphknoten: OR: 0,8, KI: 0,76 - 1,00, Ref. offen bzw. McKay et al. [62]: Mittlere Anzahl entnommener Lymphknoten: lap. itt: 17,4 vs. offen: 18,2;  $p = 0,38$ ). Dies würde zu der von einigen vertretenen These passen, dass beim offenen Bauchschnitt ein intuitiveres Operieren mit besserem Überblick möglich ist.

Laparoskopische Eingriffe produzieren naturgemäß geringere Wundflächen. Für den Patienten bedeutet das weniger Schmerzen, ein geringeres Risiko für postoperative Wundinfektionen und eine schnellere Rekonvaleszenzphase im Vergleich zur Laparotomie [52, 56, 63, 72]. Folge davon sind kürzere Liegezeiten [53, 55] und damit eine geringere Wahrscheinlichkeit für Krankenhaus-assoziierte Infektionen. All das müsste zu einer niedrigeren perioperativen Sterblichkeit führen. In der Tat bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese Hypothese. In der in Kapitel 3.3.3 durchgeführten univariablen logistischen Regression ist das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage bei laparoskopischen Patienten sogar signifikant geringer als bei offen Operierten. Dieses Ergebnis passt qualitativ gut zu den Erkenntnissen anderer Studien, die ihrerseits die In-Krankenhaus-Mortalität, einen postoperativen 30-Tage- oder ebenfalls einen postoperativen 90-Tage-Zeitraum betrachten. Dabei zeigen sich Kurzzeit-Überlebensvorteile für laparoskopisch Operierte. Die von Kube et al. [56] (In-Krankenhaus-Mortalität, lap. itt: 0,7% vs. offen: 12,7%;  $p = 0,001$ ) und Steele et al. [55] (In-Krankenhaus-Mortalität, lap. itt: 0,6% vs. offen: 1,4%;  $p = 0,001$ ) durchgeführten Vergleiche erreichen diesbezüglich das Signifikanzniveau, während das bei Sammour et al. [63] (30d-Mortalität: lap. itt: 0,7% vs. offen: 1,6%;  $p = 0,172$ ) und McKay et al. [62] (In-Krankenhausmortalität: lap. itt: 0,9% vs. offen: 1,6%;  $p = 0,32$ ) nicht der Fall ist. Bei drei anderen Studien ergeben sich auch nach Risikoadjustierung signifikante Kurzzeit-Überlebensvorteile für laparoskopische Patienten (Zheng et al. [51]: OR: 0,59, KI: 0,49 - 0,69, Ref. offen; Kolfschoten et al. [52]: OR: 0,63, KI: 0,47 - 0,86, Ref. offen; Taylor et al. [53]: OR: 0,55, KI: 0,48 - 0,64, Ref. offen). Fox et al. [72] können in ihrer risikoadjustierten Korrelationsanalyse dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem laparoskopischen OP-Zugang und der In-Krankenhaus-Mortalität nachweisen, wobei Häuser mit kleinen Fallzahlen von der Analyse ausgenommen waren.

#### **4.3.3 Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich mit relevanten randomisierten Studien**

Die meisten Patienten messen die Qualität einer chirurgischen Krebstherapie am langfristigen Ergebnis. Auf den ersten Blick scheint der laparoskopische Operationszugang diesbezüglich deutlich überlegen zu sein: Wie in Kapitel 3.5.1 beschrieben, lebten im betrachteten oberpfälzer Studienkollektiv fünf Jahre nach der Operation nur noch 69,0% der offen, aber 80,2% der laparoskopisch operierten Patienten. Bei Beobachtungs-Beginn nach 91 Tagen und Ausschluss von Patienten mit kürzerem Überlebens- oder Beobachtungszeitraum reduziert sich dieser Unterschied von 11,2% auf 8,7%. Da bei der Analyse des Kurzzeitüberlebens andere

Confounder berücksichtigt werden müssen als beim Langzeitüberleben, konnte keine multivariable Cox-Regressionanalyse über den gesamten Zeitraum von der Operation bis fünf Jahre danach durchgeführt werden. Die Kombination der kurz- und langfristigen Überlebensvorteile nach laparoskopischen Eingriffen kann also nicht abschließend quantitativ beurteilt werden. Doch auch in den zum Zeitpunkt  $t = 91$  Tage startenden Kaplan-Meier Analysen zum isolierten Langzeitüberleben sind oft signifikante Vorteile für die Laparoskopie zu beobachten. Dass sich dieser Unterschied in der multivariablen Analyse in fast allen betrachteten Subgruppen nivelliert, macht allerdings deutlich, dass die Überlebensvorteile wenigstens zum Teil auf ein günstigeres Risikoprofil des laparoskopischen Patientenkollektivs zurückzuführen sind. Eine „Nicht-Unterlegenheit“ des minimalinvasiven Operationszugangs steht jedoch aus Sicht dieser Arbeit außer Frage.

Dieses Ergebnis ist gut mit bisherigen Forschungsergebnissen vereinbar. Das qualitativ hochwertige systematische Cochrane-Review von Kuhry et al. [8], welches in der Metaanalyse zum Langzeitüberleben nach operativer Therapie von Kolon-Karzinomen vier RCTs [68, 69, 73, 74] berücksichtigt, kommt zu dem Schluss: „Mortality turned out to be equal in patients who had undergone laparoscopic surgery as compared to patients who underwent open surgery“ (OR: 0,82, KI: 0,62 - 1,09, Ref. offen). Auch die viel beachtete randomisierte COLOR I Studie resümiert 2016 nach einem außerordentlich langen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren: „Laparoscopic surgery for non-metastatic colon cancer is associated with similar rates of disease-free survival, overall survival and recurrences as open surgery“ [75].

Die in der vorliegenden Arbeit angewandten Einschlusskriterien ähneln in vielerlei Hinsicht denen der COLOR I Studie, so dass sich eine genauere Gegenüberstellung der jeweiligen Ergebnisse lohnt. Nach der Hälfte des Beobachtungszeitraums sind die 5-Jahres Gesamtüberlebensraten in der COLOR I Studie mit 73,8% (SD 69,7 – 77,9) für laparoskopische und 74,2 % (SD 70,1 – 78,2) für offen operierte Patienten in etwa miteinander vergleichbar [76]. Die in der Oberpfalz beobachtete Überlebensrate für laparoskopische Patienten ist ca. 6% über, die für offen Operierte ca. 5 % unter dem Niveau von COLOR I. - Eine Diskrepanz, die sich auf die durch den retrospektiven Ansatz nicht mögliche Randomisierung in der vorliegenden Arbeit zurückführen lässt

Vergleicht man die nach UICC-Stadium stratifizierten Analysen, zeigt sich in dieser wie auch in der COLOR I Studie der deutlichste Überlebensvorteil für Stadium-II Patienten. Anders als bei COLOR I erreicht dieser Unterschied in der vorliegenden Studie das Signifikanzniveau und

behält es auch nach Adjustierung für Confounder. Die Laparoskopie kann ihre Vorteile also vor allem bei lokal ausgedehnteren Befunden (T3, T4) ohne Lymphknotenbeteiligung ausspielen.

Hierbei soll noch auf ein anderes interessantes Ergebnis der Subgruppenanalyse aus Kapitel 3.5.3 hingewiesen werden: Auch in der Subgruppe der 65- bis 77-jährigen ist der minimalinvasive Operationszugang mit signifikanten Überlebensvorteilen assoziiert. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass es sich bei jüngeren Senioren mit intermediärem UICC-Staging gewissermaßen um die „Kernklientel“ unter den Darmkrebspatienten handelt, für die gewiss die größte Expertise besteht.

#### **4.3.4 Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Vergleich mit relevanten bevölkerungsbezogenen Studien**

Aus Sicht der Versorgungsforschung ist es aufschlussreich, die Ergebnisse der vorliegenden Studie vor dem Hintergrund anderer bevölkerungsbezogener Studien einzuordnen. Hierfür bietet sich in erster Linie die bereits erwähnte Studie von Benz et al. [57] an, da sie ebenfalls auf deutschen Krebsregisterdaten aufbaut. Bei allen in dieser Publikation gezeigten Überlebenszeitvergleichen wurde der Operationszugang an den Resektionsort gekoppelt („laparoscopic left“, „laparoscopic right“, „Open left“, „open right“). Dies ist aufgrund der aktuellen Diskussion, ob sich die Überlebensraten nach rechts- und linksseitigen Hemikolektomien unterscheiden [40, 77, 78], besonders interessant. Es stellt sich die Frage, ob die Laparoskopie für bestimmte Tumorlokalisationen besonders gut oder schlecht geeignet ist. Bei Benz et al. bestehen sowohl in der Kaplan-Meier als auch in der multivariablen Analyse signifikante langfristige Überlebensvorteile für die Laparoskopie, unabhängig davon, ob links- oder rechtsseitige Resektionen betrachtet werden.

Dieses Ergebnis kann in der vorliegenden Arbeit tendenziell reproduziert werden. In den nach Resektionsort stratifizierten Kaplan-Meier Analysen über das oberpfälzer Studienkollektiv zeigen sich bei rechtsseitigen Hemikolektomien und Sigmaresektionen signifikante Vorteile für den minimalinvasiven Operationszugang, nur bei linksseitigen Hemikolektomien erreicht der Überlebensvorteil das Signifikanzniveau nicht. Nach Adjustierung für Confounder verbleiben im Falle von rechtsseitigen und Sigmaresektionen weiterhin nicht signifikante Vorteile für die Laparoskopie, bei linksseitigen Resektionen kehrt sich der Vorteil in einen geringfügigen, doch ebenfalls nicht signifikanten Nachteil um. Da bei keinem der betrachteten Resektionsorte ein signifikanter Vor- oder Nachteil für einen der beiden Operationszugänge besteht, handelt es

sich bei der Resektionsgruppe aus Sicht dieser Arbeit definitionsgemäß nicht um einen Effekt-Modifizier. Angesichts kleiner Fallzahlen in der entsprechenden Subgruppenanalyse (nur 81 Patienten erhielten eine laparoskopische linksseitige Hemikolektomie) sind trotz nachgewiesener Non-Inferiorität des minimalinvasiven Operationszugangs weitere Auswertungen zum Thema laparoskopische linksseitige Hemikolektomien wünschenswert.

Einen Punkt gilt es in diesem Zusammenhang explizit zu erwähnen: In der Studie von Benz et al. wird nicht zwischen Sigmaresektionen und linksseitigen Hemikolektomien unterschieden. Daher könnte das von den Autoren beobachtete positive Ergebnis für linksseitige laparoskopische Tumorentfernungen maßgeblich durch die darin enthaltene hohe Zahl von isolierten Sigmaresektionen geprägt sein, bei denen die Laparoskopie schon einen hohen Routinegrad erreicht hat. Aktuell gibt es lediglich sehr wenige isolierte Operationszugangsvergleiche zum Langzeitüberleben bei linksseitigen Hemikolektomien unter Einschluss der linken Flexur und diese wurden zudem nur mit kleinen Patientenkollektiven durchgeführt [79].

Für einen Vergleich Laparoskopie versus offene Chirurgie auf allgemeinerer Ebene steht die Studie von Stormark et al. [64] zur Verfügung. Diese schließt im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit metastasierte Patienten in ihre Auswertungen ein, führt allerdings auch eine Subgruppenanalyse für UICC-Stadium I - III Fälle durch, in der keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Resektionsverfahren beobachtet werden. Die von den Norwegern ermittelten relativen Überlebensraten nach fünf Jahren sind mit 77,7% für laparoskopische und 80,6% für offen operierte Patienten etwas niedriger als in der vorliegenden Studie. Das könnte möglicherweise auf den bei Stormark et al. fehlenden Ausschluss von Notoperationen und Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen, wie beispielsweise kolorektalen Mehrfachtumoren, zurückzuführen sein. Ein Vergleich der multivariablen Hazard-Ratios ist aufgrund zu großer methodischer Diskrepanzen zu dieser Arbeit nicht sinnvoll.

In der auf australischen Registerdaten aufbauenden Arbeit von Sammour et al. [63] ergibt sich in der deskriptiven Statistik zunächst ein signifikanter 5-Jahres-Gesamtüberlebens-Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten (lap. itt: 75,9% vs. offen: 69,2%;  $p = 0,015$ ). Nach Risikoadjustierung mittels Cox-Regression wird, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht.

Die bereits erwähnte Publikation von Kube et al. [56] schließlich beobachtete beim Gesamtüberleben signifikante Vorteile für laparoskopisch operierte Patienten (5-Jahres-

Gesamtüberleben: lap. at: 82,8% vs. offen: 66,9%;  $p = 0,005$ ), wobei die Teilnahme an dieser vor mehr als 15 Jahren in Deutschland durchgeführten Studie auf freiwilliger Basis erfolgte und Konversionen der offenen Gruppe zugerechnet wurden. Hierdurch ist die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit oder anderen Studien stark eingeschränkt.

#### **4.3.5 Die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben vor dem Hintergrund relevanter randomisierter und bevölkerungsbezogener Studien**

Neben den Gesamtüberlebensraten interessieren im Zusammenhang mit dem langfristigen onkologischen Ergebnis auch Rezidivereignisse und das daraus abgeleitete rezidivfreie Überleben. Da Lokalrezidive beim Kolon-Karzinom nur einen vergleichsweise geringen Anteil an allen Rezidivereignissen haben, wurde in dieser Studie auf eine gesonderte Betrachtung von lokoregionären und Metastasenrezidiven verzichtet. Festzuhalten ist, dass die in der oberpfälzer Studienbevölkerung beobachtete Rezidivrate nach laparoskopischen Eingriffen um 1,4 Prozentpunkte höher ist als nach offenen Operationen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist. Betrachtet man die Kaplan-Meier und Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben, bleibt in den meisten Gesamtauswertungen und stratifizierten Vergleichen ein Vorteil für den minimalinvasiven Operationszugang bestehen. Dieser ist jedoch noch weniger deutlich ausgeprägt als beim Gesamtüberleben.

Der von der COLOR I Studie angestellte Vergleich zum „disease free survival“ entspricht gemäß der von den Autoren gegebenen Definition („Disease free survival was defined as time from surgery to a recurrence or death from any cause as the event of interest.“) den in dieser Arbeit angestellten Analysen zum rezidivfreien Überleben, weswegen sich auch hier eine Gegenüberstellung der Ergebnisse anbietet. Nach 5 Jahren beträgt die rezidivfreie Überlebensrate der laparoskopischen COLOR I Patienten 66,5 % (SD 62,2 – 70,7) und die der offenen 67,9 % (SD 63,6 – 72,2) [76]. Hier zeigt sich also ein geringfügiger, aber nicht signifikanter Vorteil für den offenen Operationszugang. Für einen aussagekräftigeren Vergleich empfiehlt es sich, die risikoadjustierten Hazard Ratios (HR) heranzuziehen. Praktischerweise entschieden sich die Autoren der COLOR I Studie, trotz des a priori randomisierten Studiendesigns zusätzlich eine multivariable Cox-Regression mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und UICC-Stadium durchzuführen. Dabei ergab sich für den laparoskopischen Operationszugang ein Hazard Ratio von 0,92 (KI 0,74 – 1,15, Ref.: offen), was fast exakt dem in dieser Arbeit ermittelten korrespondierenden Wert entspricht (HR 0,93, KI 0,73 - 1,19, Ref.: offen).

In der Metanalyse von Khury et al. [8] werden Lokal- und Metastasenrezidive jeweils als gesonderte Ereignisse, losgelöst vom Überleben, betrachtet, wobei in der Zusammenschau von vier RCTs [68, 69, 71, 80] diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationszugängen zu beobachten sind.

Seitens der bevölkerungsbezogenen Studien beobachten Sammour et al. [63] die inverse Lokalrezidivrate (von den Autoren etwas irreführend als „local recurrence free survival“ bezeichnet) sowie das tumorspezifische Überleben. Kube et al. untersuchen das tumorfreie Überleben, jedoch ohne genauer anzugeben, was sie darunter verstehen. In keinem dieser Vergleiche zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Operationszugängen, wobei angesichts des z.T. unklaren methodischen Hintergrunds ein detaillierter Ergebnisvergleich mit der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist.

#### **4.3.6 Behandlung an zertifizierten Darmkrebszentren**

Abschließend soll noch auf eine relevante Entwicklung in der deutschen Gesundheitspolitik eingegangen werden. Es gibt seit Mitte des letzten Jahrzehnts Bestrebungen, die Behandlung kolorektaler Karzinome an zertifizierten Darmkrebszentren zu konzentrieren. Tatsächlich werden, wie die vorliegende Studie zeigt, in der Oberpfalz bereits vier von fünf Kolonkarzinomen an solchen Darmkrebszentren operiert. Dabei ist zwar der relative Anteil laparoskopischer Eingriffe an allen Resektionen in spezialisierten Zentren etwas geringer als an den übrigen Krankenhäusern, absolut gesehen werden aber zwei Drittel aller minimalinvasiven Operationen an Darmkrebszentren durchgeführt.

Die größere Expertise im Umgang mit der Laparoskopie an Zentren scheint sich jedoch nicht als Effekt-Modifikator auf den Vergleich der Operationszugänge auszuwirken. Nach Adjustierung für Confounder verbleibt sowohl in der Subgruppe der Zentrums- als auch in der der Nicht-Zentrumspatienten ein nicht signifikanter Gesamtüberlebens- und rezidivfreier Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte.

Unabhängig vom gewählten Operationszugang gilt, dass die Behandlung an zertifizierten Darmkrebszentren in der Oberpfalz auch nach Adjustierung für maßgebliche Confounder mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ist [45]. Weitere internationale Studien, die sich im weitesten Sinne mit diesem Themengebiet befassen, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [42–44].

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Über 20 Jahre nach der Einführung von laparoskopischer Chirurgie für Kolon-Karzinome bevorzugen viele Chirurgen noch immer den offenen Operationszugang, obwohl verschiedene randomisierte Studien zu dem Schluss kamen, dass die Laparoskopie ein onkologisch sicheres Verfahren ist. Das geringe Vertrauen in die minimalinvasive Chirurgie ist möglicherweise Ergebnis eines Mangels an hochwertigen retrospektiven Arbeiten, die das Langzeitüberleben von Darmkrebspatienten nach laparoskopischen und offenen Routine-Eingriffen vergleichen.

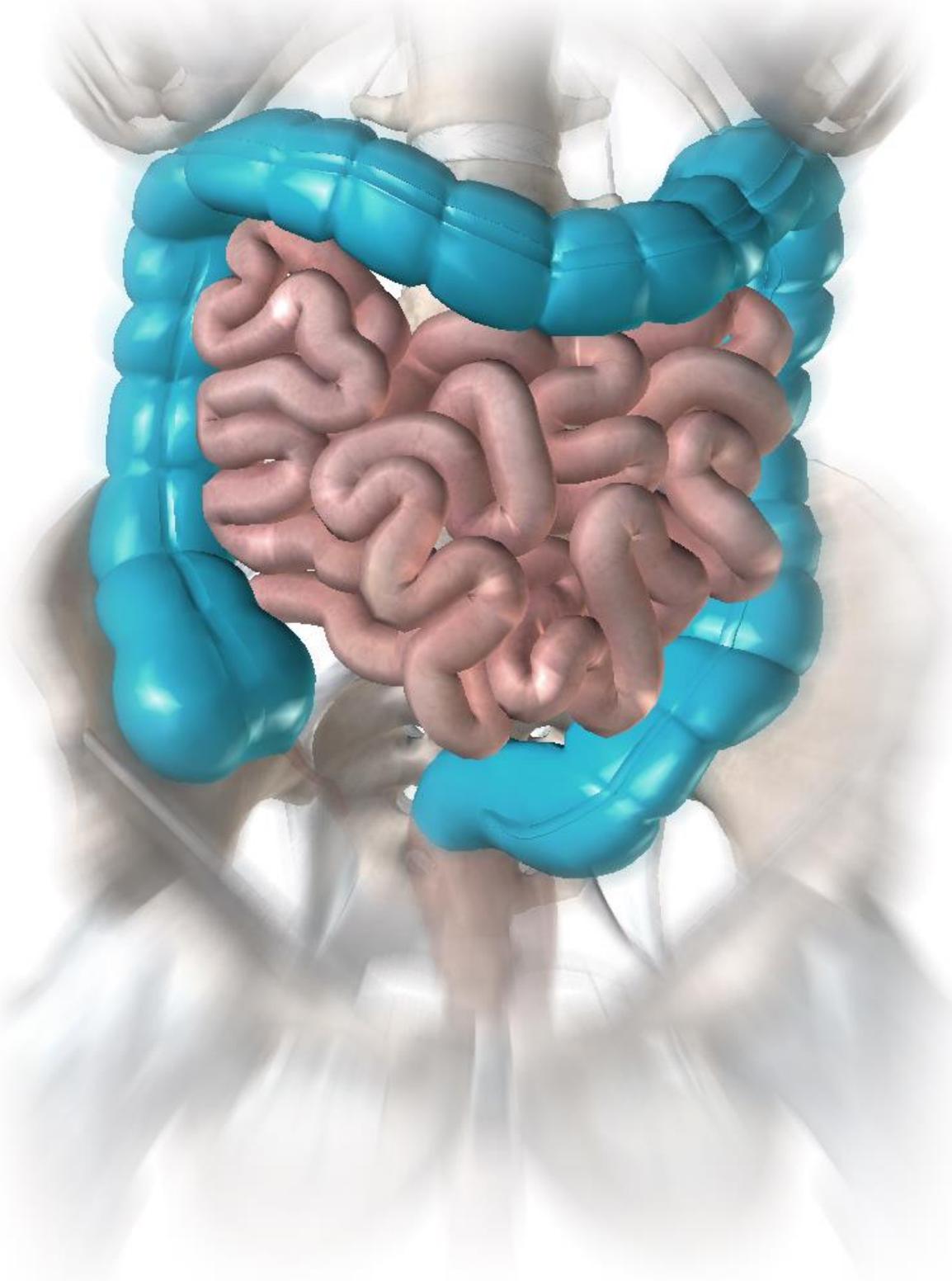
Diese bevölkerungsbezogene Kohortenstudie vergleicht 5-Jahres-Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensraten nach laparoskopischen und offenen Kolon-Karzinom Resektionen. Die Daten dafür stammen aus einem deutschen klinischen Krebsregister, welches sämtliche Tumordiagnosen innerhalb eines 1,1 Millionen Einwohner umfassenden süddeutschen Regierungsbezirks erfasst. Insgesamt wurden etwa 2700 Patienten mit elektiver chirurgischer Resektion eines primären, nicht metastasierten Adenokarzinom des Kolons zwischen Januar 2004 und Dezember 2013 in die Auswertungen eingeschlossen. Zum Überlebenszeitvergleich wurde unter anderem auf Kaplan-Meier Analysen, relative Überlebensmodelle und multivariable logistische und Cox-Regressionsanalysen zurückgegriffen.

Während des Beobachtungszeitraums nahm die Laparoskopierate zunächst von 6,9% auf 17,8% zu, um dann 2013 wieder auf ein Niveau von 13,2% zu sinken. Laparoskopisch operierte Patienten sind im Durchschnitt jünger, haben ein niedrigeres UICC-Stadium und erhalten häufiger eine adjuvante Chemotherapie. Die perioperative Mortalitäts-Rate ist nach minimalinvasiven Operationen geringer, wobei diesbezüglich in der multivariablen Analyse das Signifikanzniveau knapp verfehlt wird. Über alle eingeschlossenen Patienten gerechnet weisen die laparoskopischen Patienten im Vergleich zur offenen Gruppe signifikant höhere 5-Jahres-Gesamtüberlebens- und relative Überlebensraten auf. Die Rezidivrate laparoskopischer Patienten ist marginal höher. Bei Betrachtung der rezidivfreien Überlebensraten minimiert sich dementsprechend der Vorteil der laparoskopisch Operierten und verfehlt das Signifikanzniveau knapp. Nach Adjustierung für eine Reihe wichtiger Confounder ist ein signifikanter Überlebensvorteil der laparoskopischen Patienten nur noch beim Gesamtüberleben in den Subgruppen der UICC-Stadium II Patienten sowie bei den 65- bis 77-jährigen zu beobachten.

Gerade bei diesen im klinischen Alltag äußerst relevanten Subgruppen ist daher aus Sicht dieser Studie ein verstärkter Einsatz minimalinvasiver Operationstechniken anzustreben. Doch auch was andere Patientengruppen betrifft, deuten die Ergebnisse dieser Arbeit auf ein mindestens gleichwertiges Outcome im Vergleich zum offenen Zugang hin. In Anbetracht kürzerer Liegezeiten, geringerer Reinterventionsraten und besserer kosmetischer Ergebnisse [51, 52, 56, 62, 63] nach laparoskopischen Eingriffen kann daher für jeden Patienten ohne spezifische Kontraindikationen die Empfehlung zum minimalinvasiven Eingriff ausgesprochen werden - die notwendige Expertise des Operateurs vorausgesetzt. Dennoch sind weitere bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudien zum Thema nötig. Der auf repräsentativen klinischen Registern aufbauende Forschungsansatz des „real-time monitorings“ der „daily clinical practice“ profitiert stark von der Digitalisierung im Gesundheitssystem und dem Big-Data-Ansatz. - Eine Chance, die es zu nutzen gilt. Je mehr Patienten aus repräsentativen Settings unterschiedlicher Gesundheitssysteme weltweit untersucht werden, desto verlässlicher ist die Evidenz, die aus der Zusammenschau aller Ergebnisse entsteht.

Was diese Arbeit schuldig bleiben muss, ist eine Antwort auf die Frage, wieso nach laparoskopischen Eingriffen tendenziell bessere Langzeit-Überlebensraten zu beobachten sind. Diese lassen sich nicht statistisch belegbar auf eine höhere operative Radikalität zurückführen. Einen potenziellen Erklärungsansatz liefert jedoch die Publikation von Karanika et al. [81]. Demgemäß könnte eine besser erhaltene zelluläre Immunität ursächlich für das beobachtete bessere langfristige Ergebnis sein. Eine weitere Validierung dieser These trüge wesentlich dazu bei, unser Verständnis für die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms zu verbessern.

6 Anhang



## 6.1 Zusätzliche Tabellen

**Tab. 3.1.6-1 Übersicht über Kollektiv 6** (Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen, keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen und deren Beobachtungs- bzw. Überlebenszeitraum mehr als 90 Tage post operationem beträgt; n = 2518)

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2142</b>	<b>100%</b>	<b>376</b>	<b>100%</b>	
<b>Alter</b>					
≤ 64	555	25,9%	152	40,4%	Chi <sup>2</sup> = 41,267 p < 0,001
65 -77	974	45,5%	161	42,8%	
≥ 78	613	28,6%	63	16,8%	
<b>Geschlecht</b>					
männlich	1188	55,5%	219	58,2%	Chi <sup>2</sup> = 1,004 p = 0,316
weiblich	954	44,5%	157	41,8%	
<b>Tumoranamnese vorher</b>					
nein	2036	95,1%	367	97,6%	Chi <sup>2</sup> = 4,791 p = 0,029
ja	106	4,9%	9	2,4%	
<b>Tumoranamnese synchron</b>					
nein	2086	97,4%	371	98,7%	Chi <sup>2</sup> = 2,233 p = 0,135
ja	56	2,6%	5	1,3%	
<b>Grading</b>					
G1/2	1689	78,9%	318	84,6%	Chi <sup>2</sup> = 6,476 p = 0,011
G3/4	453	21,1%	58	15,4%	
<b>UICC-Stadium</b>					
I	519	24,2%	148	39,4%	Chi <sup>2</sup> = 39,126 p < 0,001
II	909	42,4%	117	31,1%	
III	714	33,3%	111	29,5%	
<b>Resektionsgruppe</b>					
partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur	1149	53,6%	81	21,5%	Chi <sup>2</sup> = 281,171 p < 0,001
partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens	396	18,5%	81	21,5%	
Sigmaresektion	331	15,5%	193	51,3%	
erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie	203	9,5%	19	5,1%	
Transversumresektion	63	2,9%	2	0,5%	
<b>Adjuvante Therapie</b>					
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	1218	56,9%	241	64,1%	Chi <sup>2</sup> = 10,688 p = 0,005
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	564	26,3%	95	25,3%	
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	360	16,8%	40	10,6%	
<b>KH-Status</b>					
Zentrumsfall	1698	79,3%	276	73,4%	Chi <sup>2</sup> = 6,502 p = 0,011
Nicht-Zentrumsfall	444	20,7%	100	26,6%	

**Tab. 3.1.7-1 Übersicht über Kollektiv 7**

(Umfasst alle oberpfälzer Patienten mit operativer Therapie eines Kolon-Karzinoms zwischen 01.01.2004 und 31.12.2013, die gleichzeitig die grundsätzlichen Einschlusskriterien erfüllen, keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder einer anderen relevanten Kovariablen aufweisen, deren Beobachtungs- bzw. Überlebenszeitraum mehr als 90d post operationem beträgt und die primär residualtumorfrei operiert wurden; n = 2471)

	offen		laparoskopisch		Chi-Quadrat
	n	Spalten %	n	Spalten %	
<b>Gesamt</b>	<b>2097</b>	<b>100%</b>	<b>374</b>	<b>100%</b>	
<b>Alter</b>					Chi <sup>2</sup> = 40,657 p < 0,001
≤ 64	541	25,8%	151	40,4%	
65 -77	960	45,8%	160	42,8%	
≥ 78	596	28,4%	63	16,8%	
<b>Geschlecht</b>					Chi <sup>2</sup> = 0,996 p = 0,318
männlich	1164	55,5%	218	58,3%	
weiblich	933	44,5%	156	41,7%	
<b>Tumoranamnese vorher</b>					Chi <sup>2</sup> = 5,017 p = 0,025
nein	1991	94,9%	365	97,6%	
ja	106	5,1%	9	2,4%	
<b>Tumoranamnese synchron</b>					Chi <sup>2</sup> = 2,244 p = 0,126
nein	2041	97,3%	369	98,7%	
ja	56	2,7%	5	1,3%	
<b>Grading</b>					Chi <sup>2</sup> = 5,268 p = 0,022
G1/2	1664	79,4%	316	84,5%	
G3/4	433	20,6%	58	15,5%	
<b>UICC-Stadium</b>					Chi <sup>2</sup> = 35,736 p < 0,001
I	519	24,7%	147	39,3%	
II	889	42,4%	117	31,3%	
III	689	32,9%	110	29,4%	
<b>Resektionsgruppe</b>					Chi <sup>2</sup> = 278,617 p < 0,001
partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur	1126	53,7%	81	21,7%	
partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens	388	18,5%	81	21,7%	
Sigmaresektion	321	15,3%	191	51,1%	
erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie	199	9,5%	19	5,1%	
Transversumresektion	63	3,0%	2	0,5%	
<b>Adjuvante Therapie</b>					Chi <sup>2</sup> = 11,050 p = 0,004
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	1196	57,0%	240	64,2%	
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	541	25,8%	94	25,1%	
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	360	17,2%	40	10,7%	
<b>KH-Status</b>					Chi <sup>2</sup> = 6,482 p = 0,011
Zentrumsfall	1665	79,4%	275	73,5%	
Nicht-Zentrumsfall	432	20,6%	99	26,5%	

**Tab. 3.5.3-1 Gesamtüberleben von  $t = 91$  Tage ( $\cong 100\%$ ) bis  $t = 5$  Jahre**  
**Multivariable Cox-Regression unter Angabe der Hazard Ratios**  
**für alle eingeschlossenen Kovariablen**  
*(auf Basis von Kollektiv 6;  $n = 2518$ )*

	HR	KI	p
offen	Ref.		
laparoskopisch	0,775	0,587 - 1,002	0,071
Alter $\leq 64$	Ref.		
Alter 65-77	1,636	1,278 - 2,095	< 0,001
Alter $\geq 78$	3,585	2,764 - 4,650	< 0,001
männlich	Ref.		
weiblich	0,783	0,663 - 0,925	0,004
Tumoranamnese synchron nein	Ref.		
Tumoranamnese synchron ja	2,214	1,474 - 3,327	< 0,001
Tumoranamnese vorher nein	Ref.		
Tumoranamnese vorher ja	1,450	1,056 - 1,991	0,022
partielle Kolektomie rechts: ileocäcaler Übergang, Cäcum, C. ascendens, re. Flexur	Ref.		
partielle Kolektomie links: li. Flexur, C. descendens	1,100	0,880 - 1,376	0,401
Sigmaresektion	1,213	0,973 - 1,514	0,086
erweiterte Kolektomie, simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie	1,219	0,909 - 1,634	0,185
Transversumresektion	1,116	0,663 - 1,877	0,680
G1/2	Ref.		
G3/4	1,143	0,937 - 1,393	0,187
UICC-Stadium I	Ref.		
UICC-Stadium II	1,403	1,097 - 1,794	0,007
UICC-Stadium III	2,256	1,544 - 3,296	< 0,001
Nicht-Zentrumsfall	Ref.		
Zentrumsfall	0,926	0,765 - 1,121	0,429
keine adjuvante Therapie trotz Indikation	Ref.		
leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	0,751	0,553 - 1,021	0,068
adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt	0,639	0,499 - 0,819	< 0,001

## 6.2 Zusätzliche Abbildungen

Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 1 Jahr  
(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 1 Jahr post operationem		Log-Rank
offen (n = 2142)	95,2%	p = 0,010
laparoskopisch (n = 376)	98,1%	

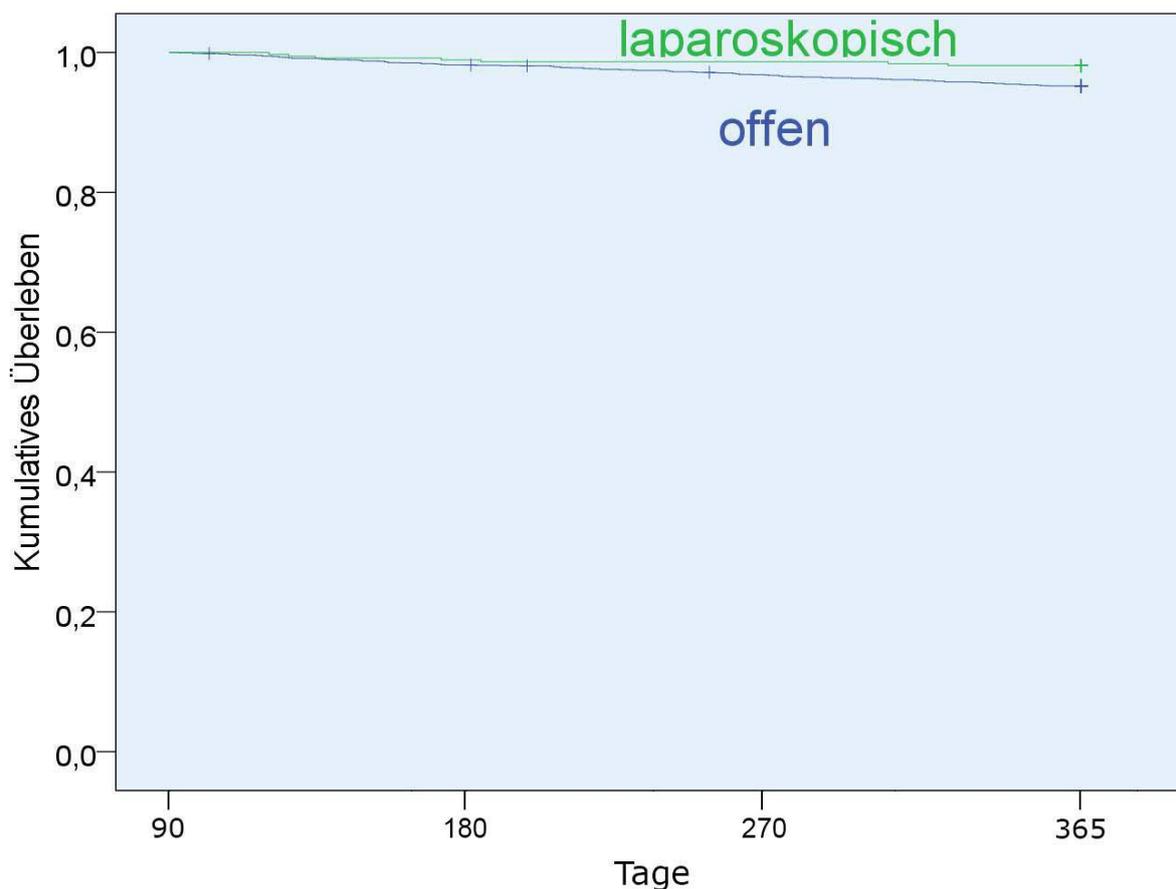


Abb. 3.5.1-1 Kaplan-Meier

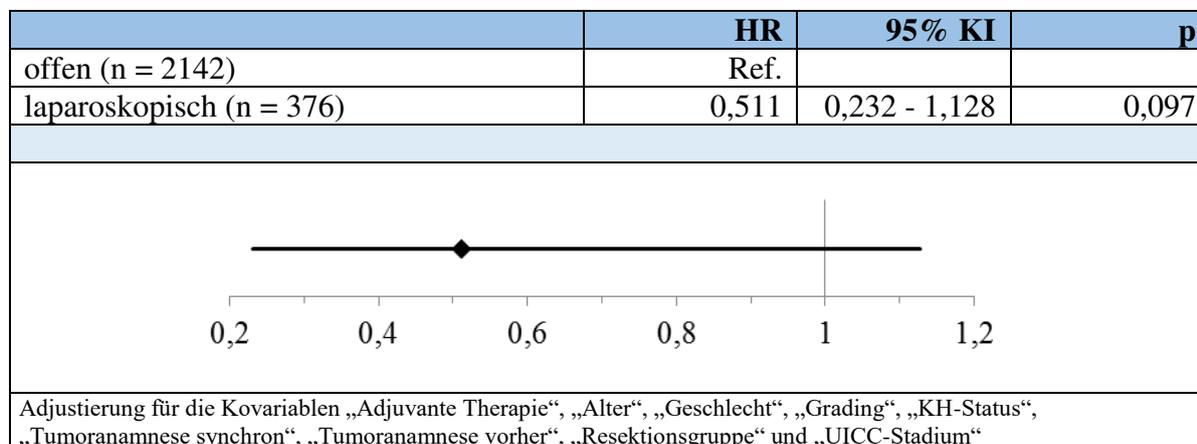
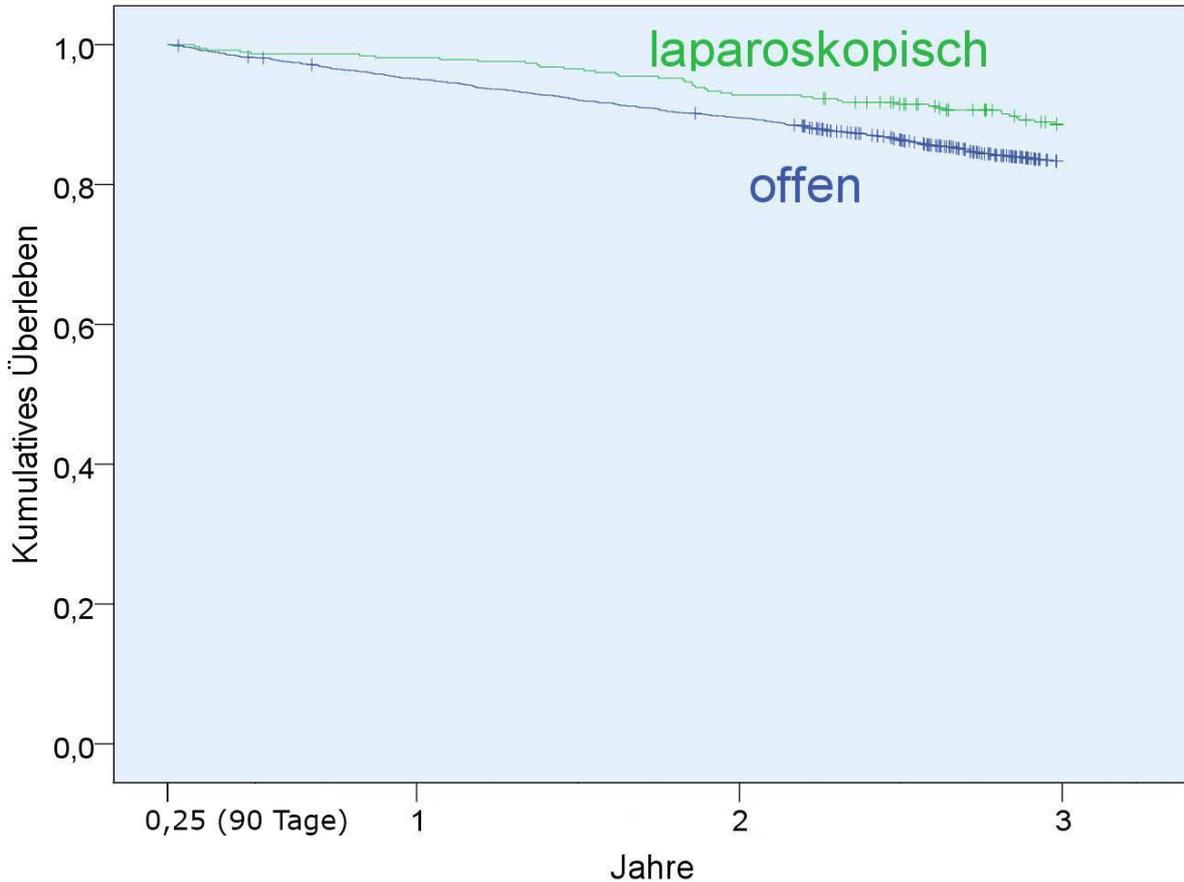


Abb. 3.5.1-2 multivariable Cox-Regression

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 3 Jahre**  
(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 3 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2142)	83,3%	p = 0,008
laparoskopisch (n = 376)	88,6%	



**Abb. 3.5.2-1 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 2142)	Ref.		
laparoskopisch (n = 376)	0,783	0,559 - 1,096	0,155

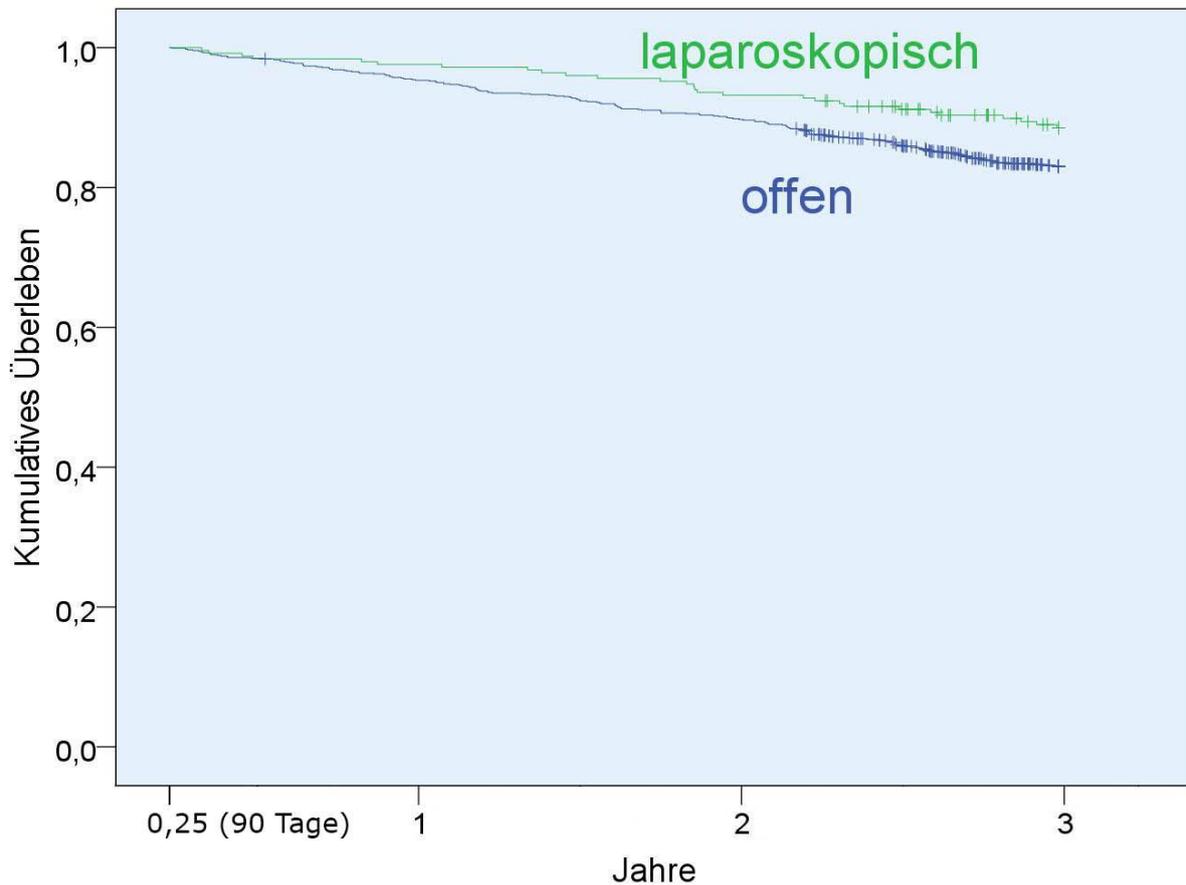
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

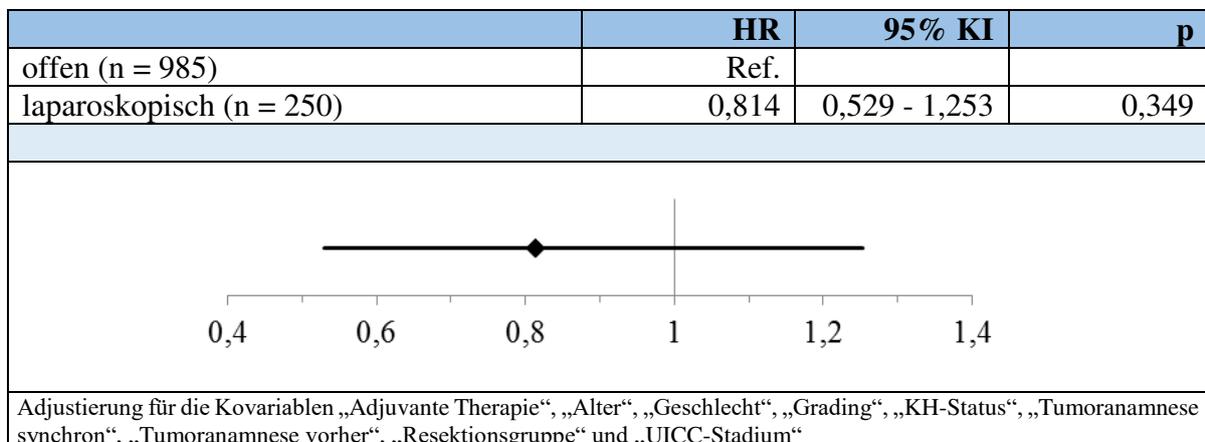
**Abb. 3.5.2-2 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 3 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden**  
 (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 3 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 985)	83,0%	p = 0,031
laparoskopisch (n = 250)	88,5%	



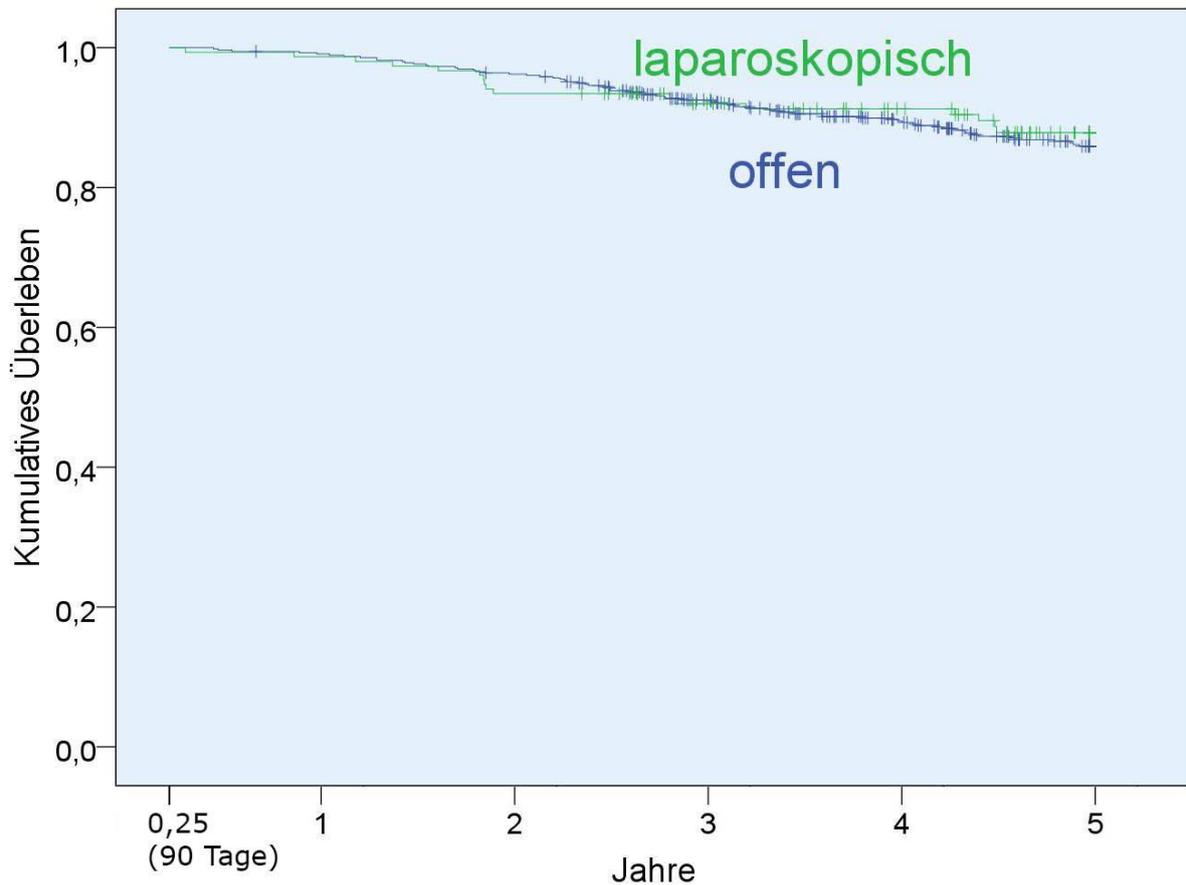
**Abb. 3.5.2-3 Kaplan-Meier**



**Abb. 3.5.2-4 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre**  
(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 555)	85,9%	p = 0,625
laparoskopisch (n = 152)	87,9%	



**Abb. 3.5.3-3 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 555)	Ref.		
laparoskopisch (n = 152)	1,065	0,597 - 1,899	0,831

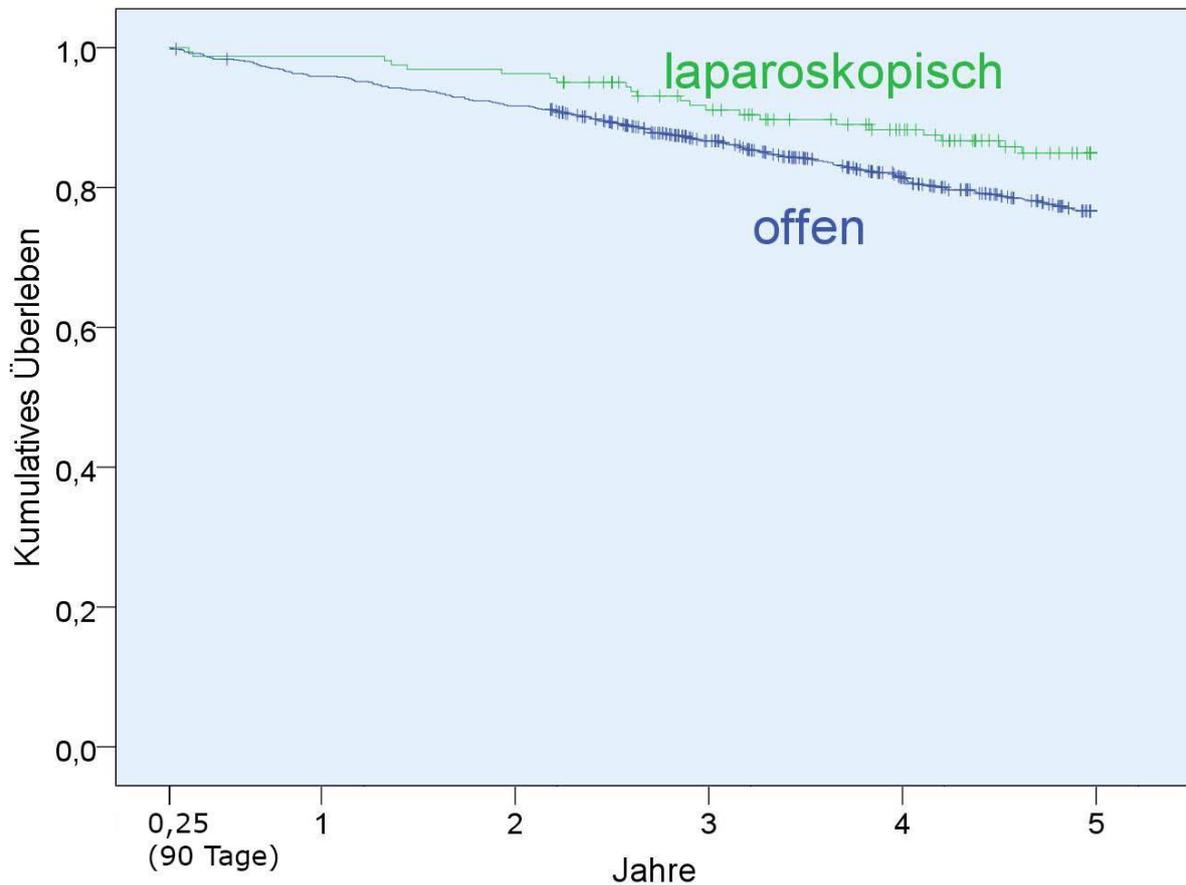
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

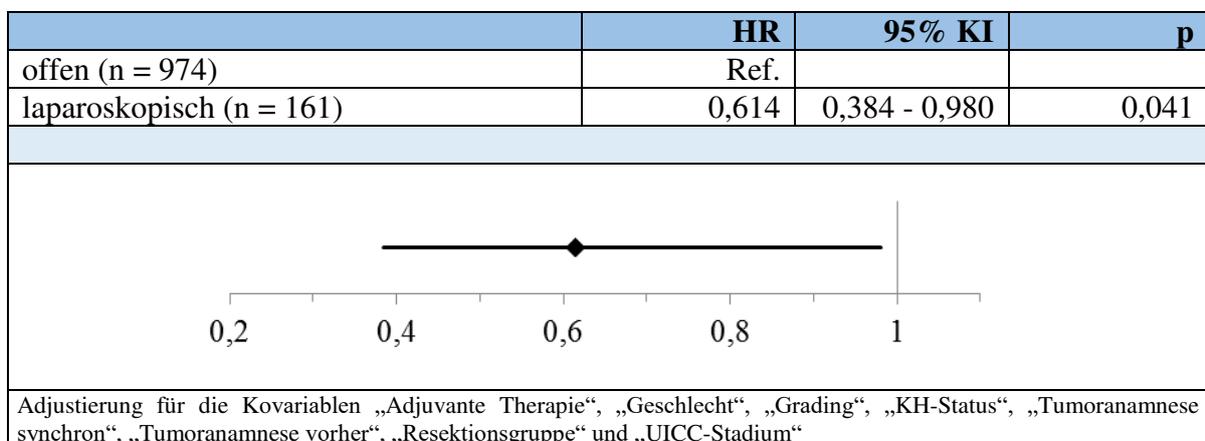
**Abb. 3.5.3-4 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren**  
 (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 974)	76,6%	p = 0,026
laparoskopisch (n = 161)	84,9%	



**Abb. 3.5.3-5 Kaplan-Meier**



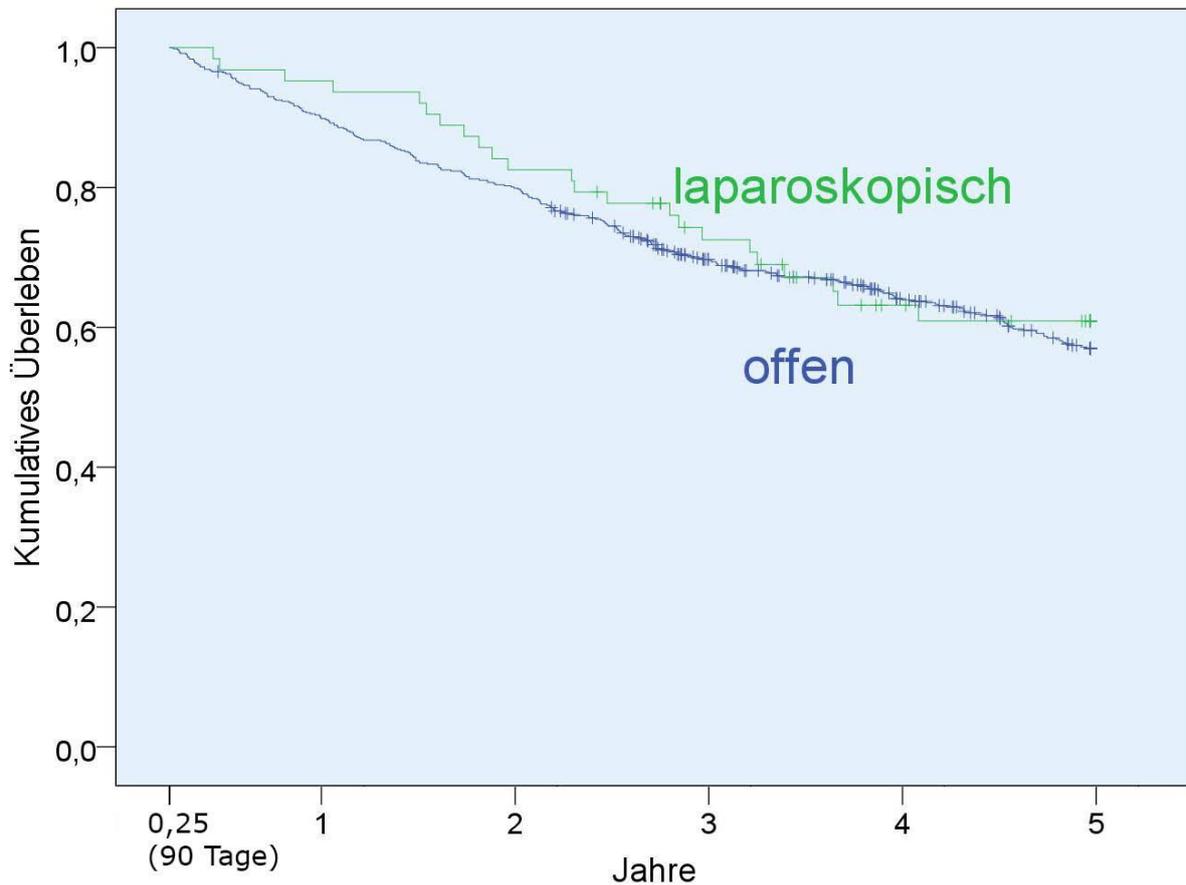
**Abb. 3.5.3-6 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 613)	57,0%	p = 0,569
laparoskopisch (n = 63)	60,9%	



**Abb. 3.5.3-7 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 613)	Ref.		
laparoskopisch (n = 63)	0,815	0,524 - 1,269	0,365

The forest plot shows the Hazard Ratio (HR) for the laparoscopic group compared to the open group. The point estimate is 0.815, represented by a diamond. The 95% confidence interval (CI) is shown as a horizontal line extending from 0.524 to 1.269. A vertical line at HR = 1.0 indicates the reference point. The CI crosses the HR = 1.0 line, which is consistent with the p-value of 0.365.

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

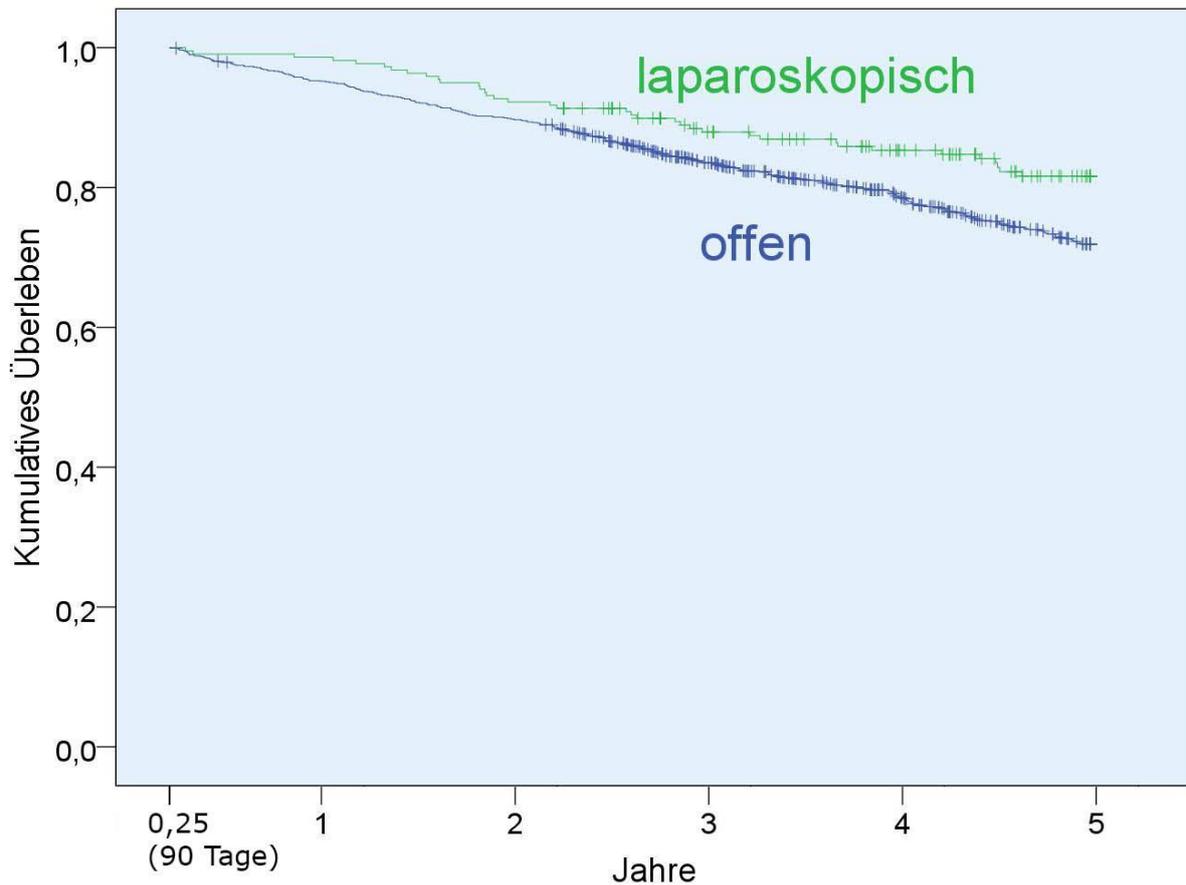
**Abb. 3.5.3-8 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Männliche Patienten**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1188)	71,9%	p = 0,007
laparoskopisch (n = 219)	81,6%	



**Abb. 3.5.3-9 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1188)	Ref.		
laparoskopisch (n = 219)	0,699	0,487 - 1,004	0,052

The forest plot shows the HR for the laparoscopic group as a diamond centered at 0.699, with a horizontal line representing the 95% confidence interval from 0.487 to 1.004. The x-axis is labeled with values 0,4, 0,6, 0,8, and 1.

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

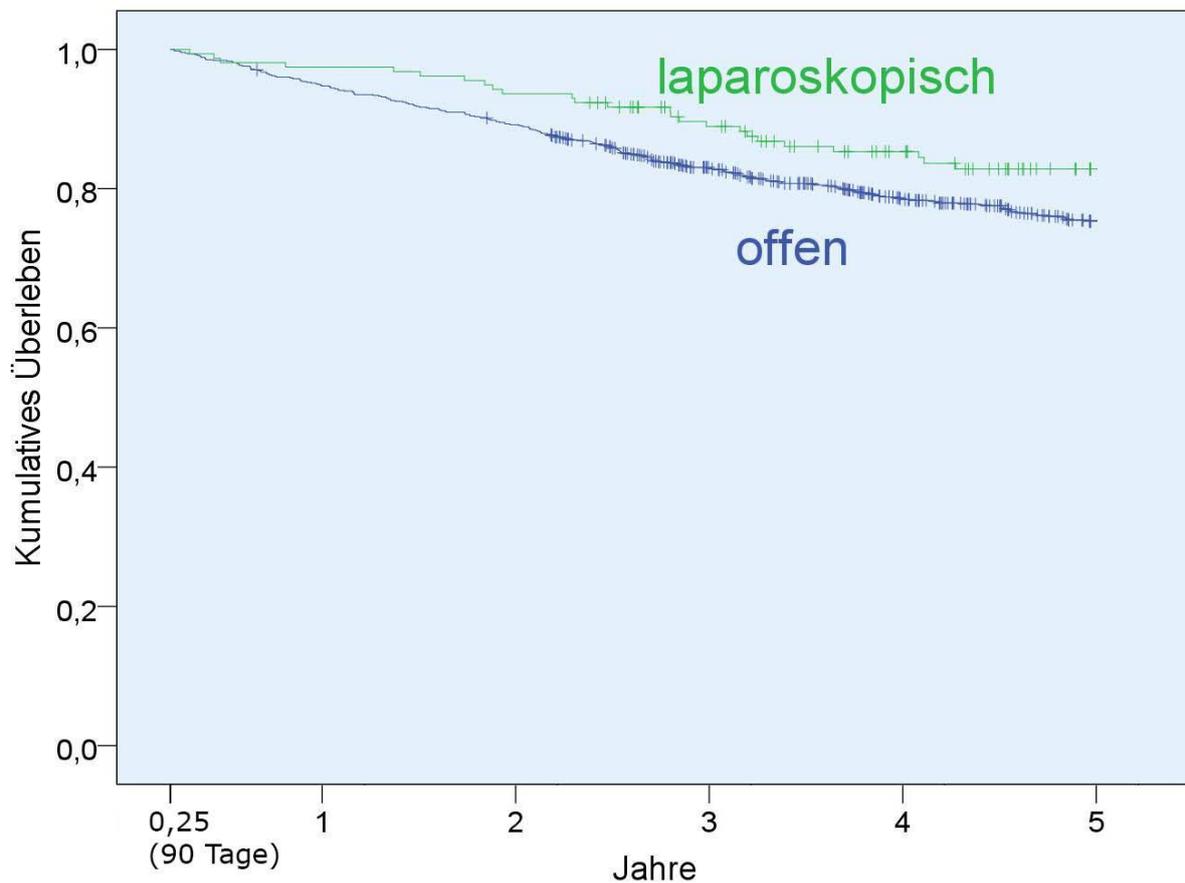
**Abb. 3.5.3-10 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 954)	75,3%	p = 0,047
laparoskopisch (n = 157)	82,8%	



**Abb. 3.5.3-11 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 954)	Ref.		
laparoskopisch (n = 157)	0,912	0,590 - 1,411	0,680

The forest plot shows the hazard ratio (HR) for laparoscopic surgery compared to open surgery. The HR is 0.912, with a 95% confidence interval (KI) of 0.590 to 1.411. The plot includes a vertical line at HR = 1.0 and a horizontal line representing the 95% CI, which crosses the vertical line, indicating that the difference is not statistically significant (p = 0.680).

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

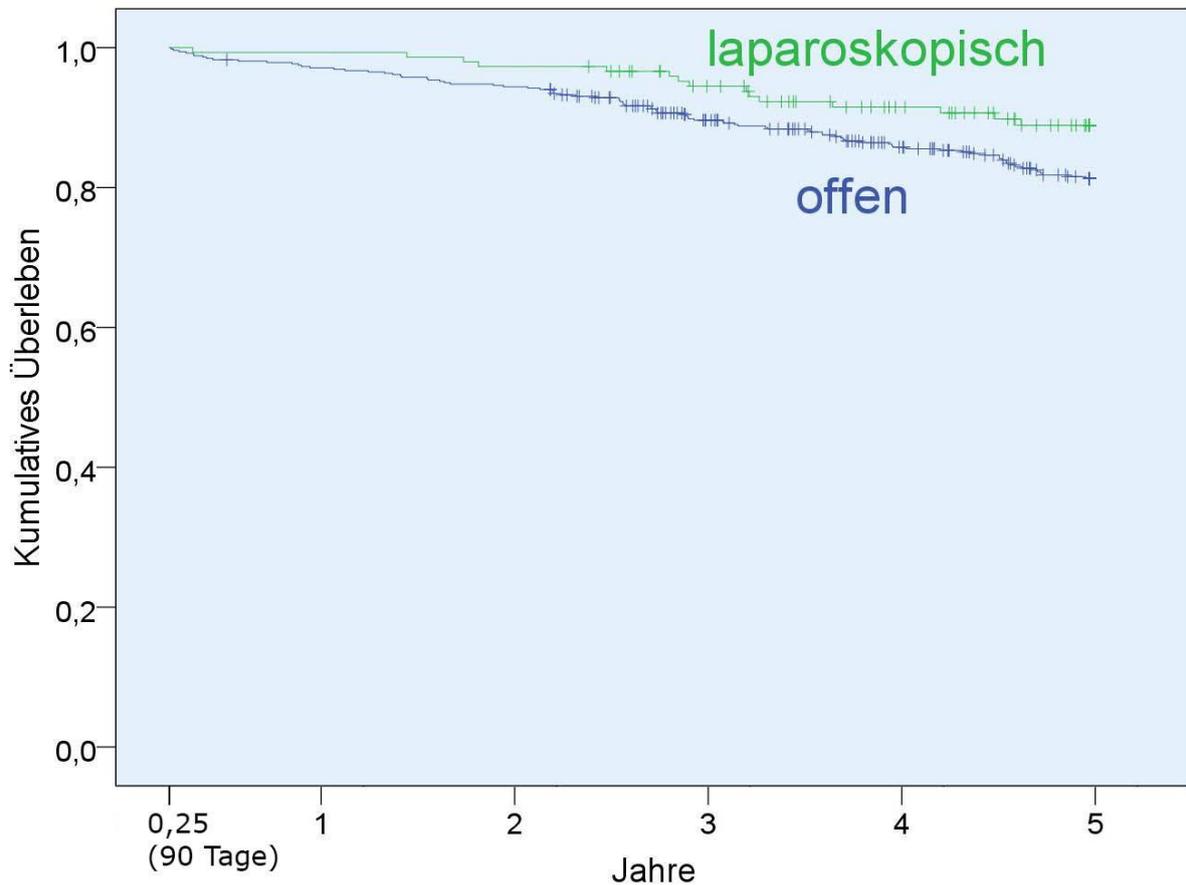
**Abb. 3.5.3-12 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 519)	81,3%	p = 0,040
laparoskopisch (n = 148)	88,9%	



**Abb. 3.5.3-13 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 519)	Ref.		
laparoskopisch (n = 148)	0,653	0,361 - 1,182	0,159

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „Resektionsgruppe“

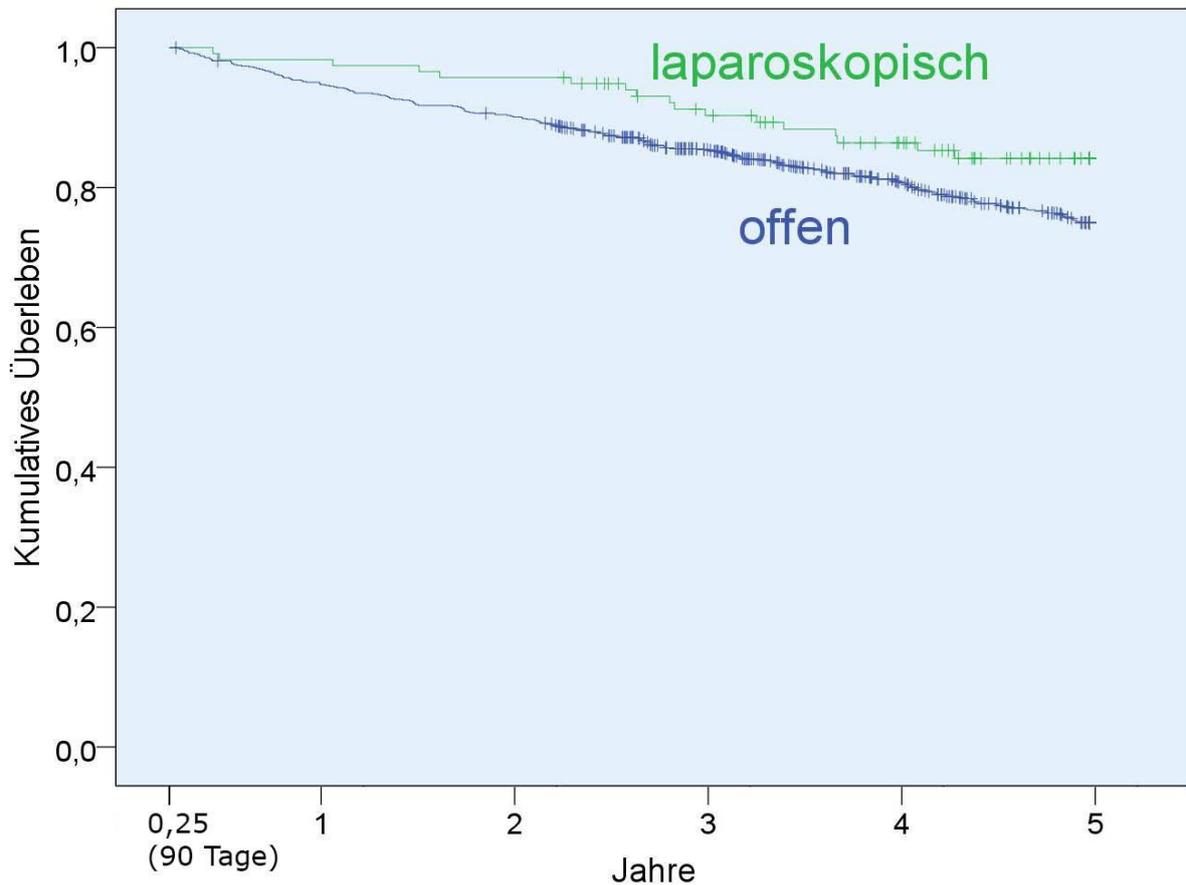
**Abb. 3.5.3-14 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

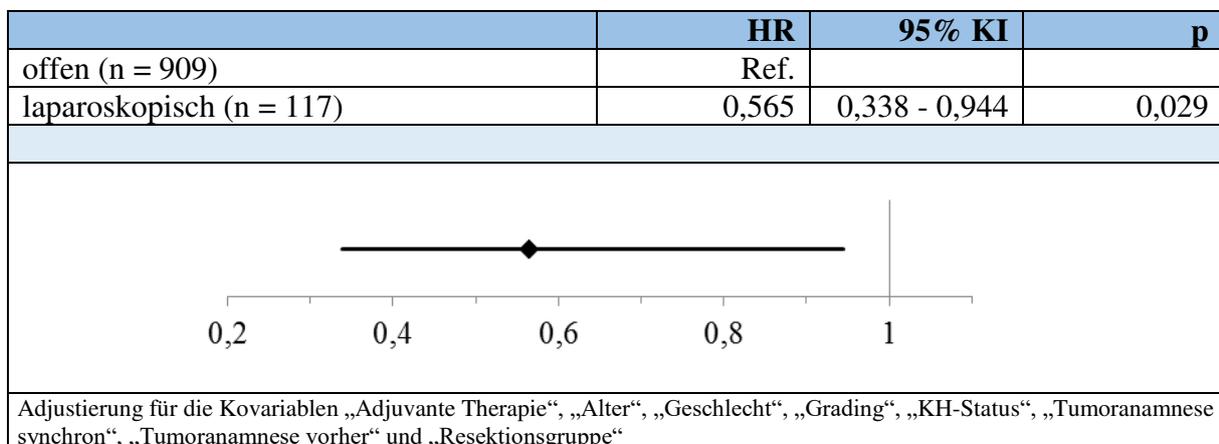
**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 909)	75,0%	p = 0,046
laparoskopisch (n = 117)	84,2%	



**Abb. 3.5.3-15 Kaplan-Meier**



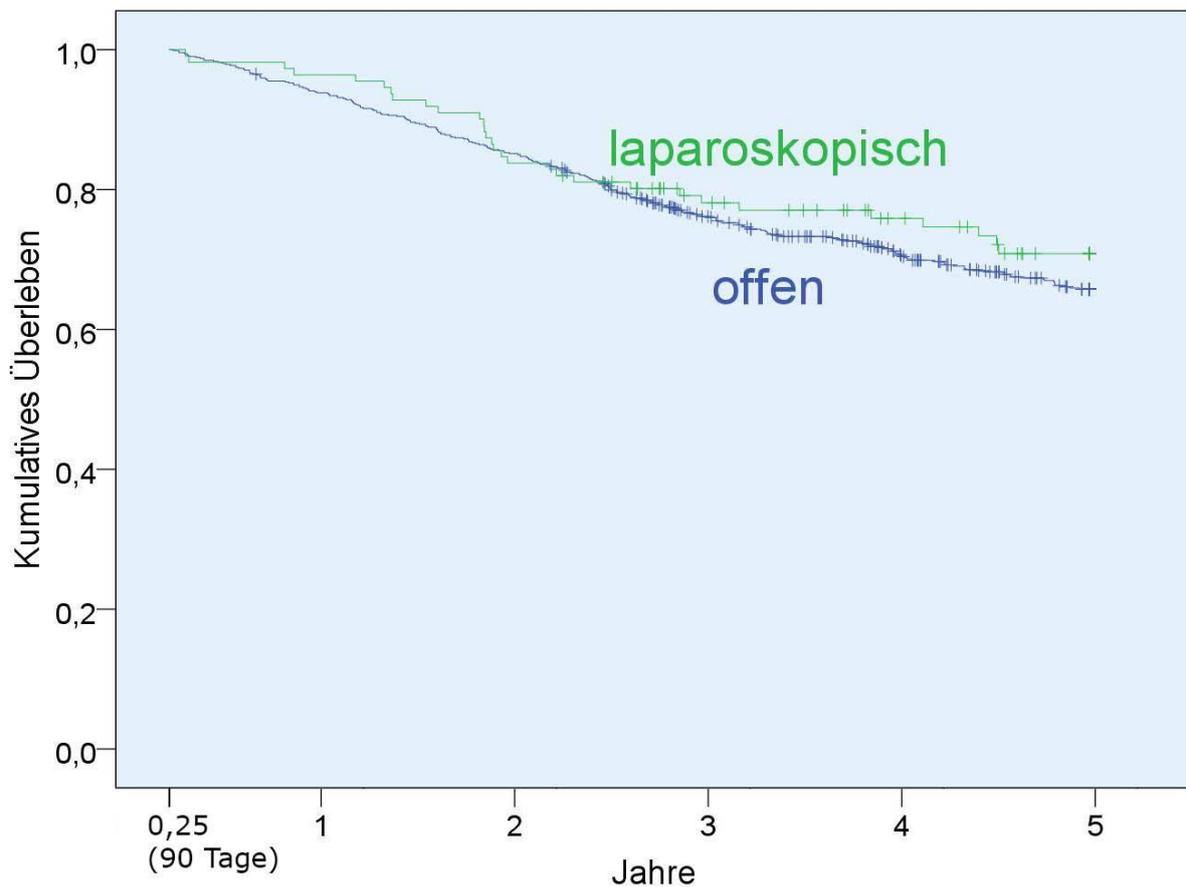
**Abb. 3.5.3-16 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 714)	65,7%	p = 0,354
laparoskopisch (n = 111)	70,8%	



**Abb. 3.5.3-17 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 714)	Ref.		
laparoskopisch (n = 111)	1,060	0,708 - 1,586	0,778

The forest plot shows the adjusted Hazard Ratio (HR) for the laparoscopic group compared to the open group. The HR is 1.060, with a 95% confidence interval (KI) of 0.708 to 1.586. The plot is adjusted for several covariables: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ and „Resektionsgruppe“.

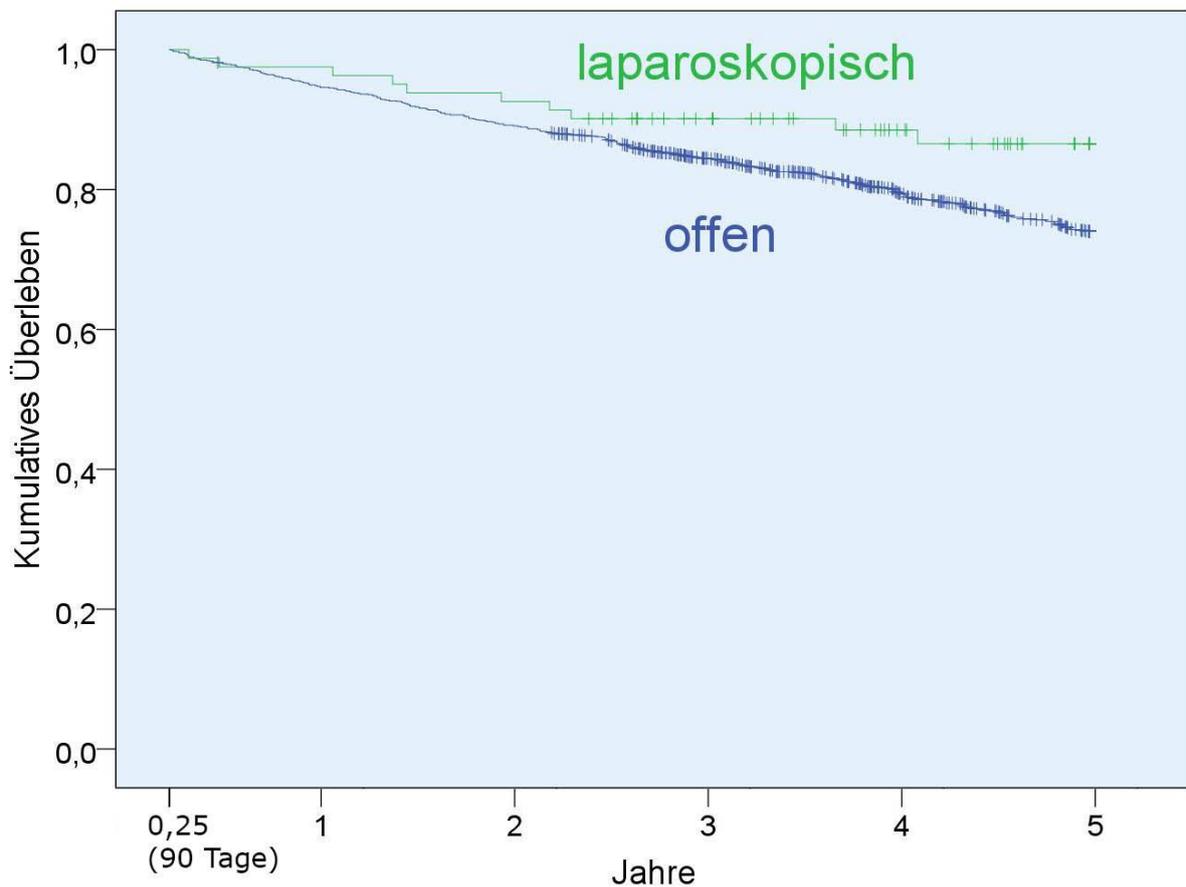
**Abb. 3.5.3-18 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1149)	74,0%	p = 0,044
laparoskopisch (n = 81)	86,5%	



**Abb. 3.5.3-19 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1149)	Ref.		
laparoskopisch (n = 81)	0,650	0,344 - 1,227	0,184

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „UICC-Stadium“

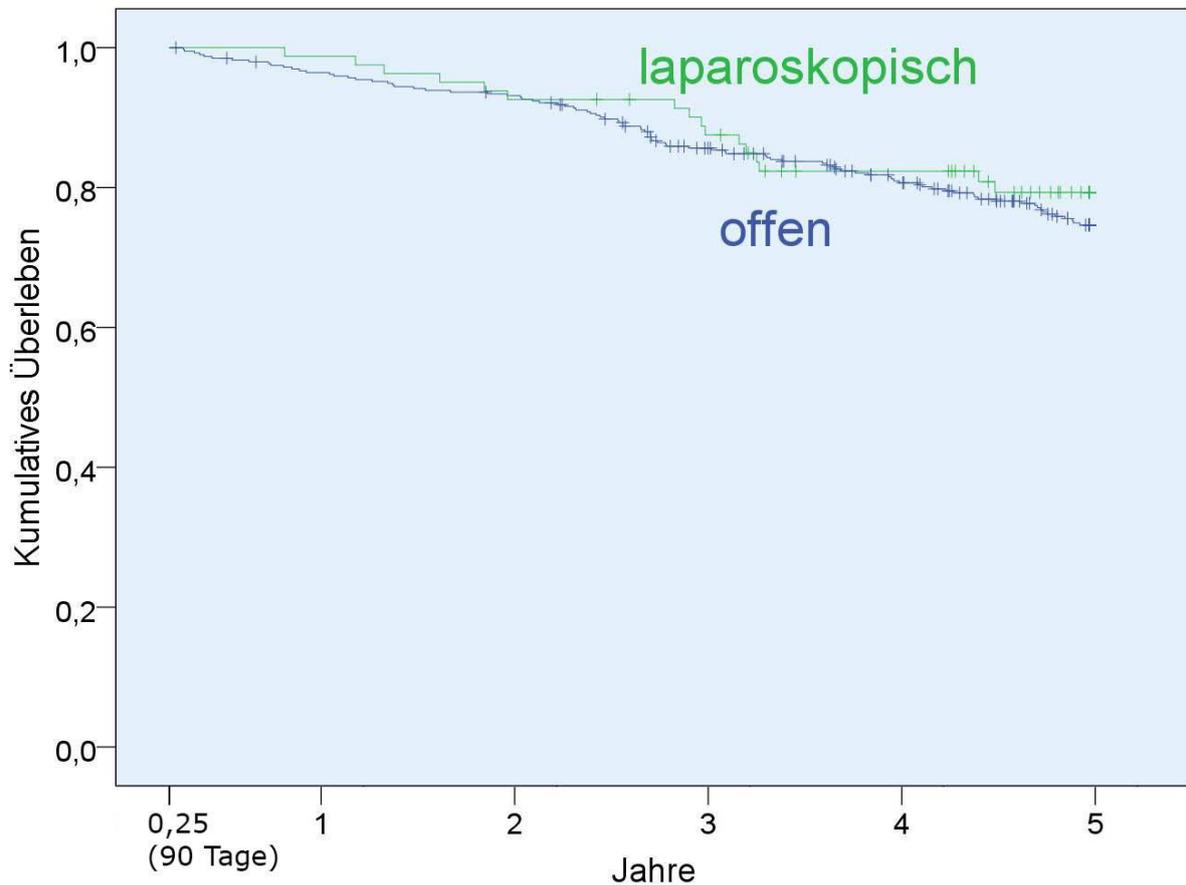
**Abb. 3.5.3-20 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 396)	74,6%	p = 0,455
laparoskopisch (n = 81)	79,3%	



**Abb. 3.5.3-21 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 396)	Ref.		
laparoskopisch (n = 81)	1,036	0,599 - 1,793	0,899

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „UICC-Stadium“

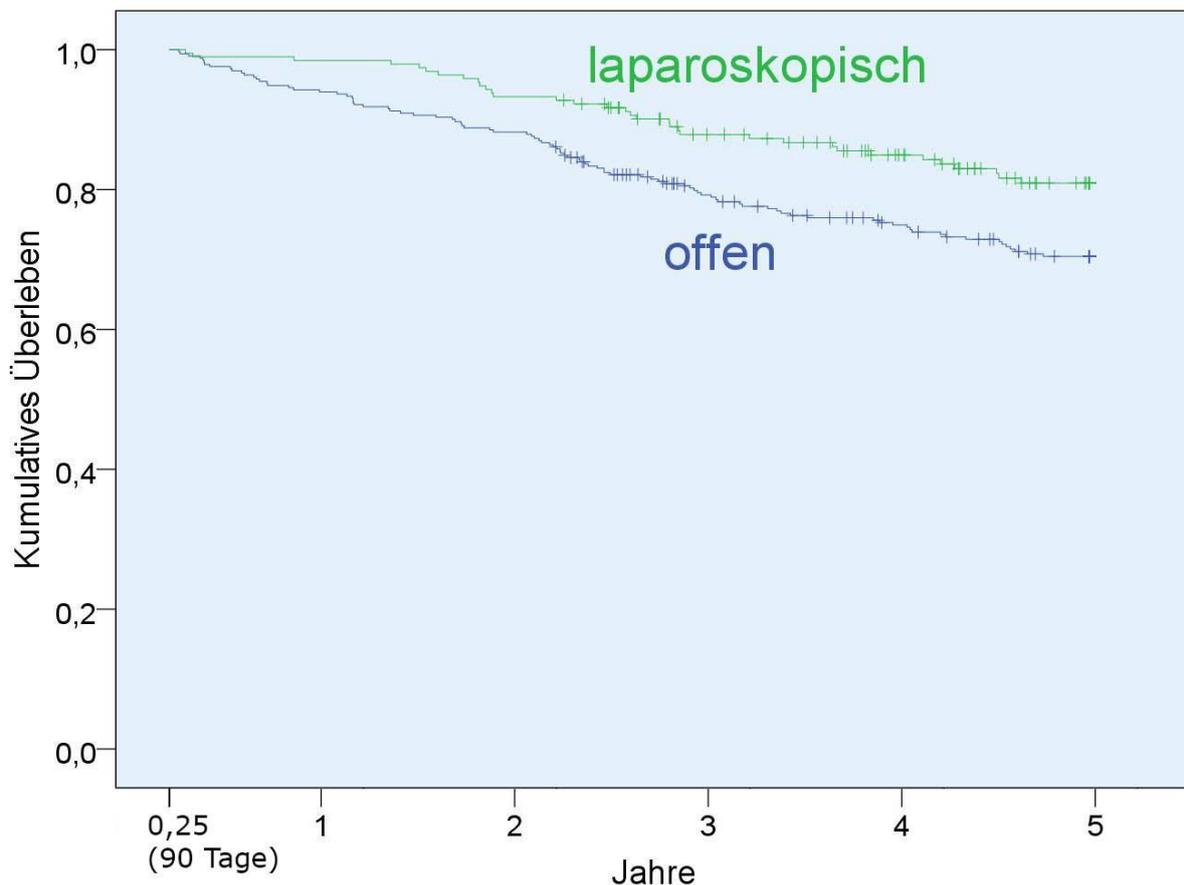
**Abb. 3.5.3-22 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Sigmaresektion**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 331)	70,4%	p = 0,006
laparoskopisch (n = 193)	80,9%	



**Abb. 3.5.3-23 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 331)	Ref.		
laparoskopisch (n = 193)	0,782	0,521 - 1,174	0,236

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „UICC-Stadium“

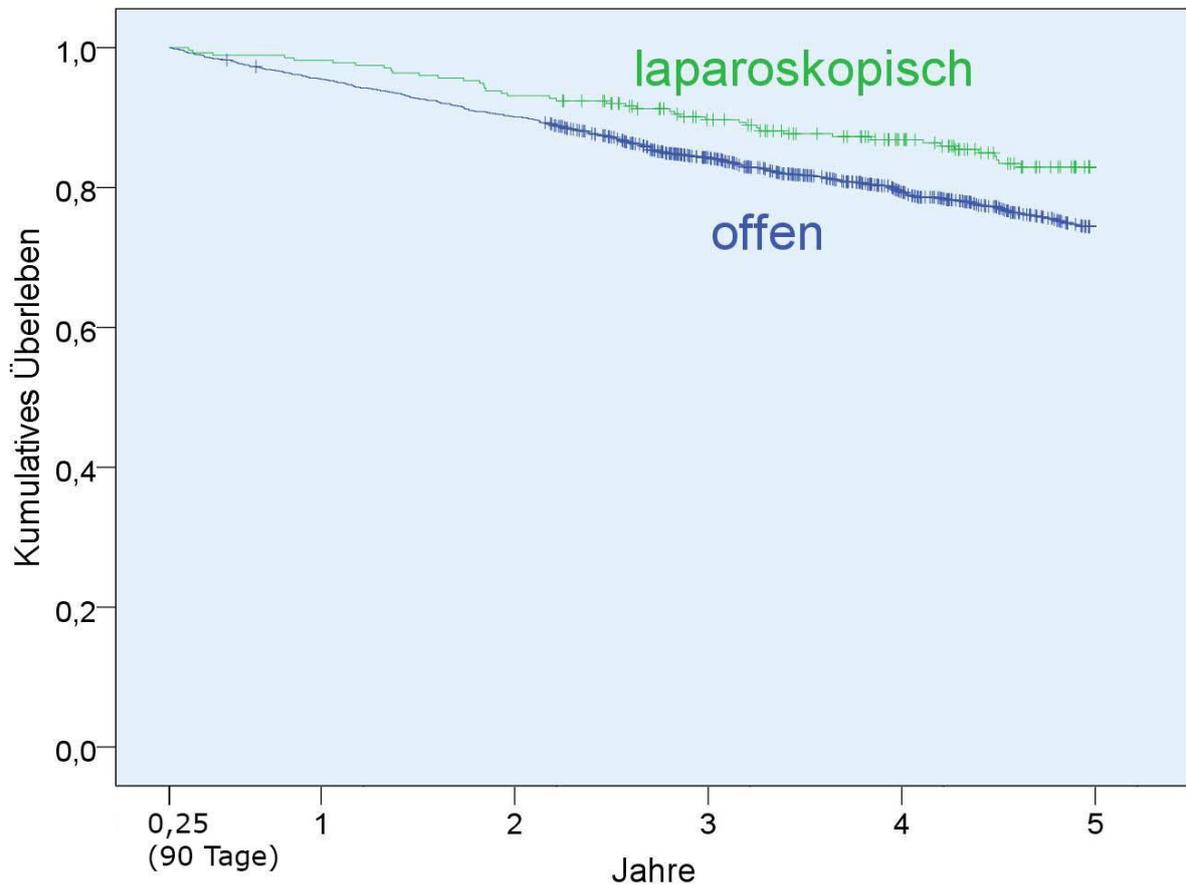
**Abb. 3.5.3-24 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1698)	74,4%	p = 0,004
laparoskopisch (n = 276)	82,9%	



**Abb. 3.5.3-25 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1698)	Ref.		
laparoskopisch (n = 276)	0,753	0,537 - 1,056	0,101

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

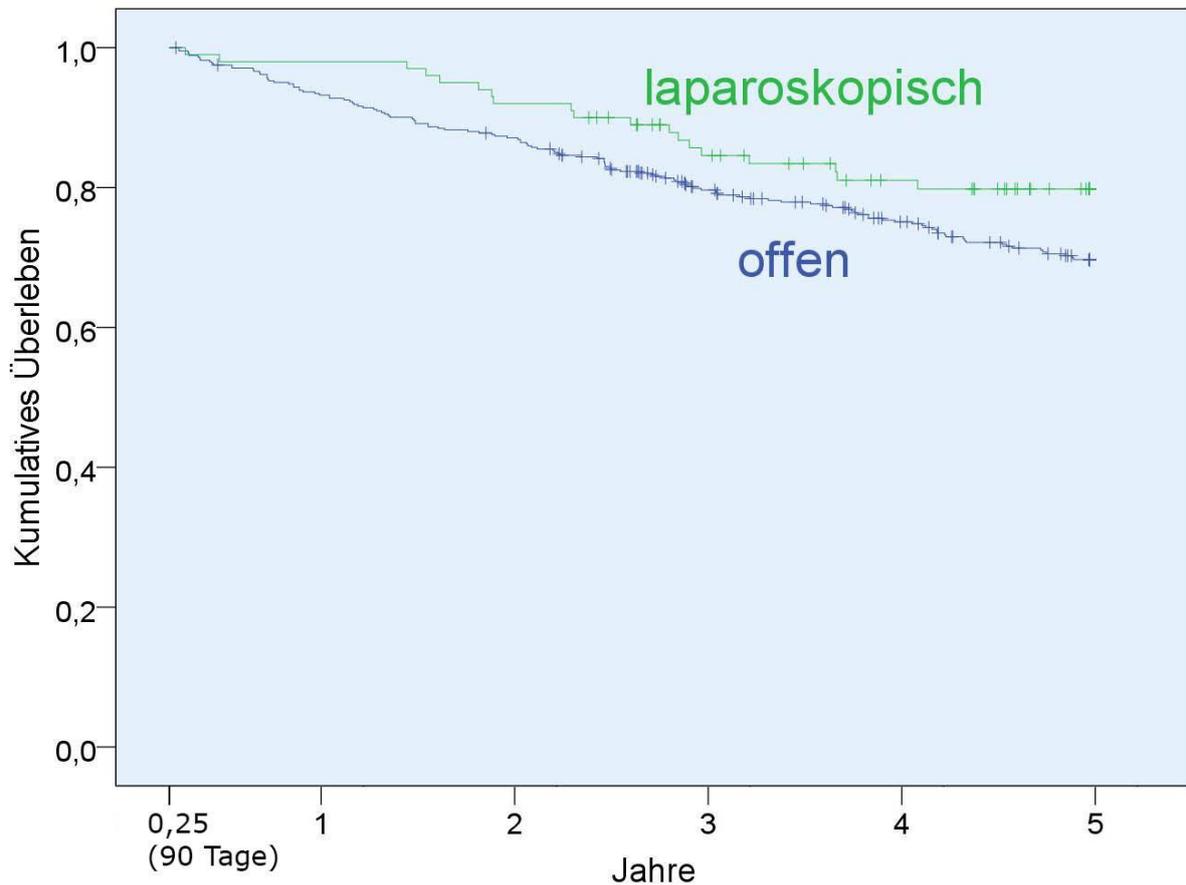
**Abb. 3.5.3-26 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle**

(auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 444)	69,7%	p = 0,064
laparoskopisch (n = 100)	79,8%	



**Abb. 3.5.3-27 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 444)	Ref.		
laparoskopisch (n = 100)	0,808	0,491 - 1,330	0,402

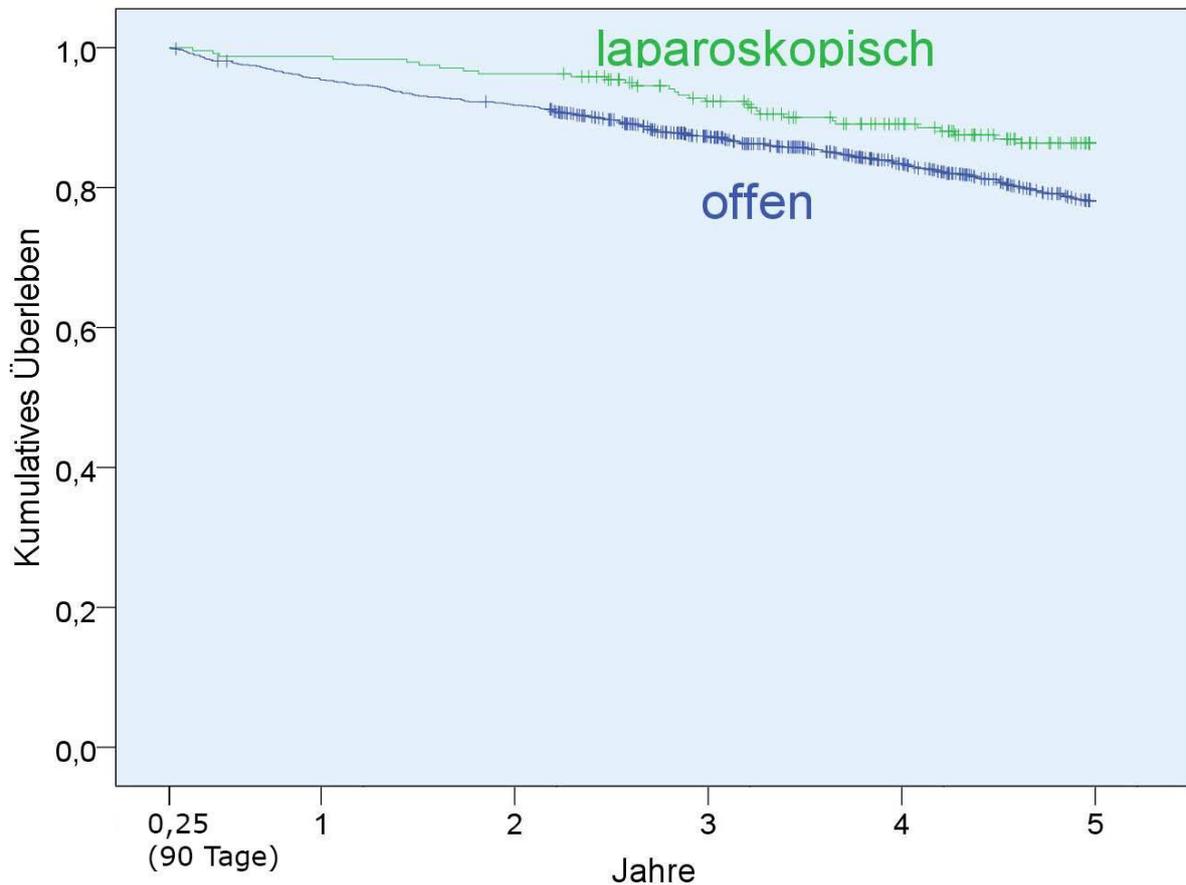
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.5.3-28 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt**  
 (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1218)	78,1%	p = 0,007
laparoskopisch (n = 241)	86,4%	



**Abb. 3.5.3-29 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1218)	Ref.		
laparoskopisch (n = 241)	0,698	0,467 - 1,042	0,079

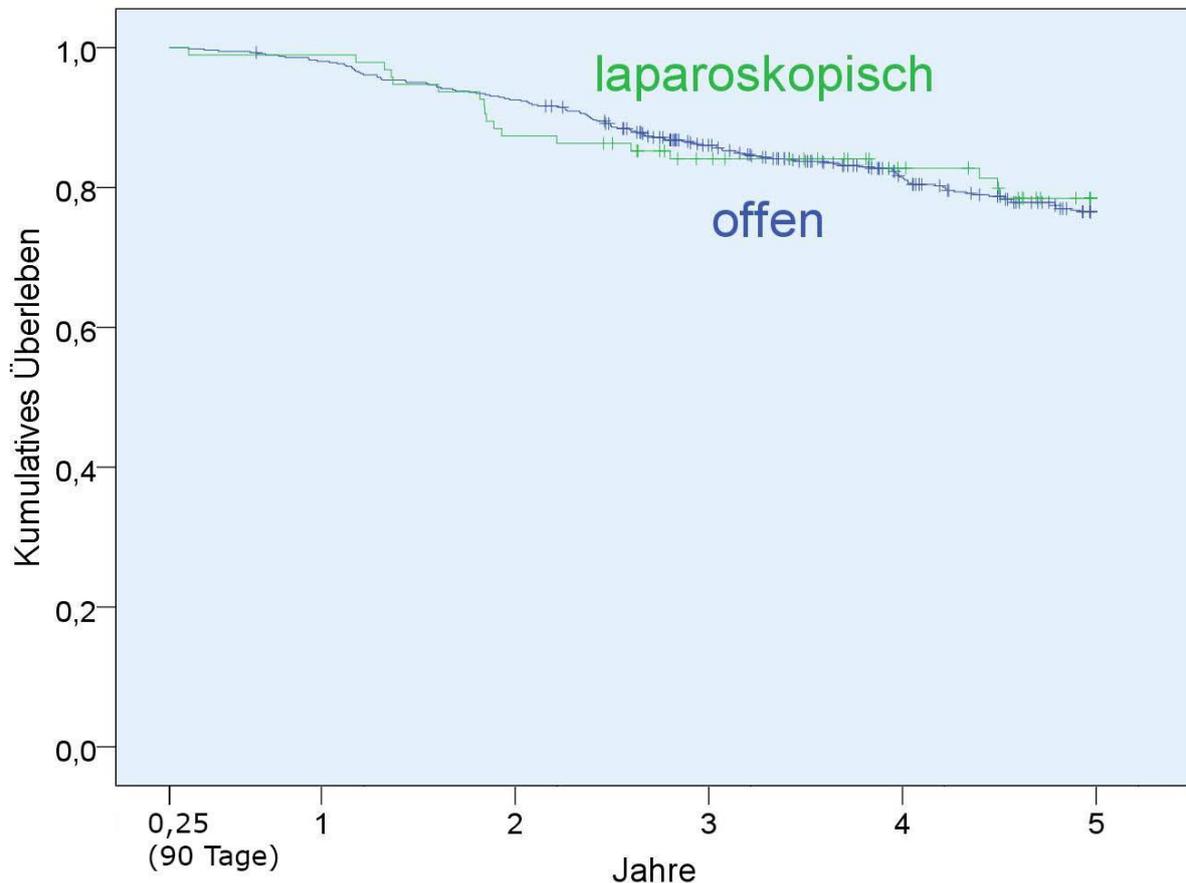
  

Adjustierung für die Kovariablen „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

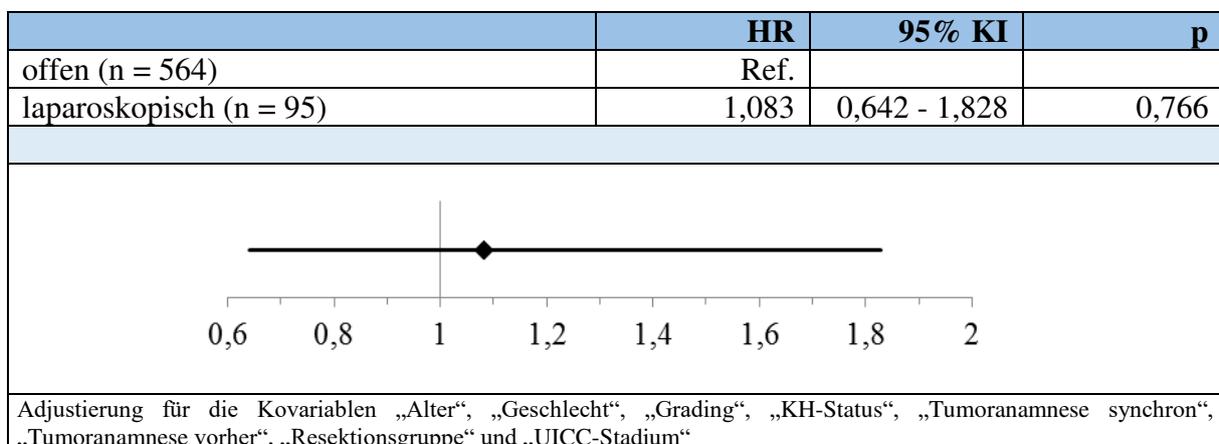
**Abb. 3.5.3-30 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt**  
 (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 564)	76,5%	p = 0,835
laparoskopisch (n = 95)	78,5%	



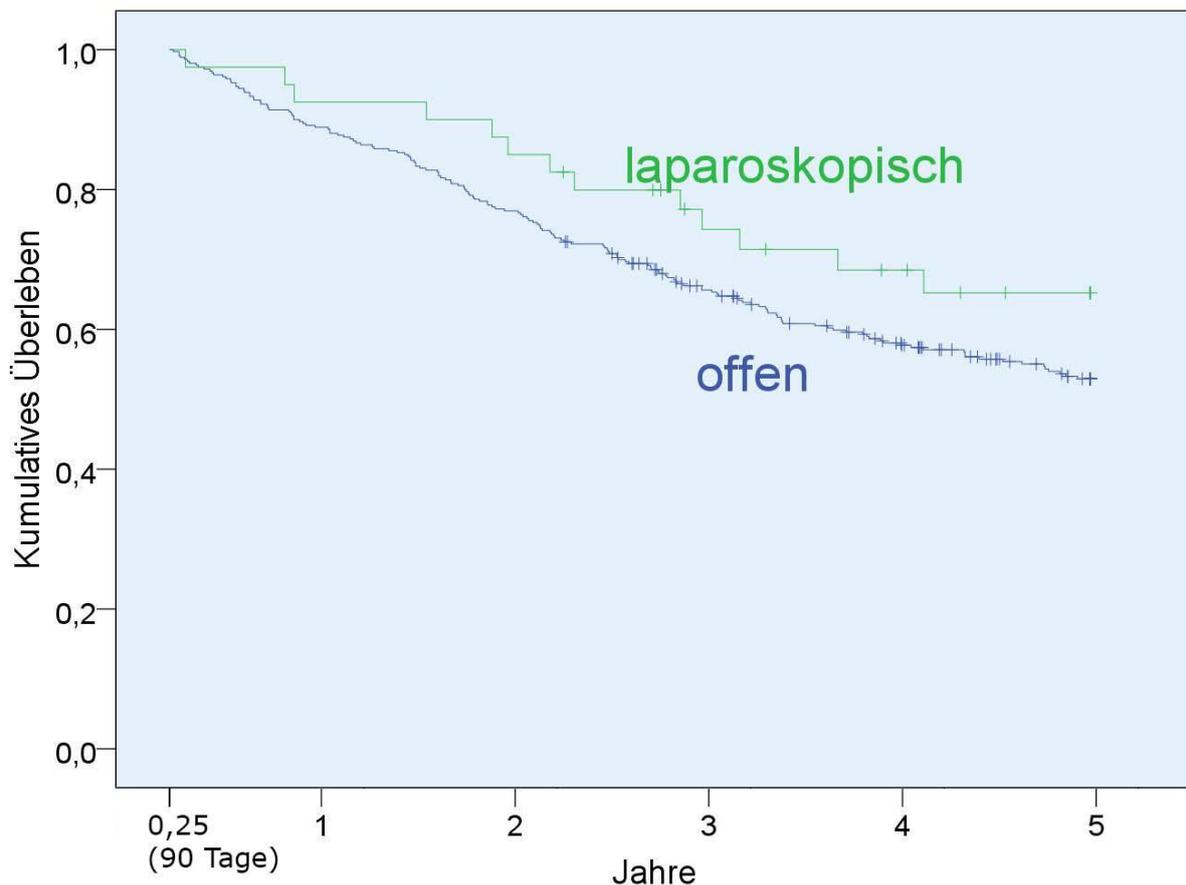
**Abb. 3.5.3-31 Kaplan-Meier**



**Abb. 3.5.3-32 multivariable Cox-Regression**

**Gesamtüberleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Keine Adjuvante Therapie trotz Indikation**  
 (auf Basis von Kollektiv 6; n = 2518)

Kumulierte Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 360)	52,9%	p = 0,155
laparoskopisch (n = 40)	65,2%	



**Abb. 3.5.3-33 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 360)	Ref.		
laparoskopisch (n = 40)	0,710	0,394 - 1,280	0,255

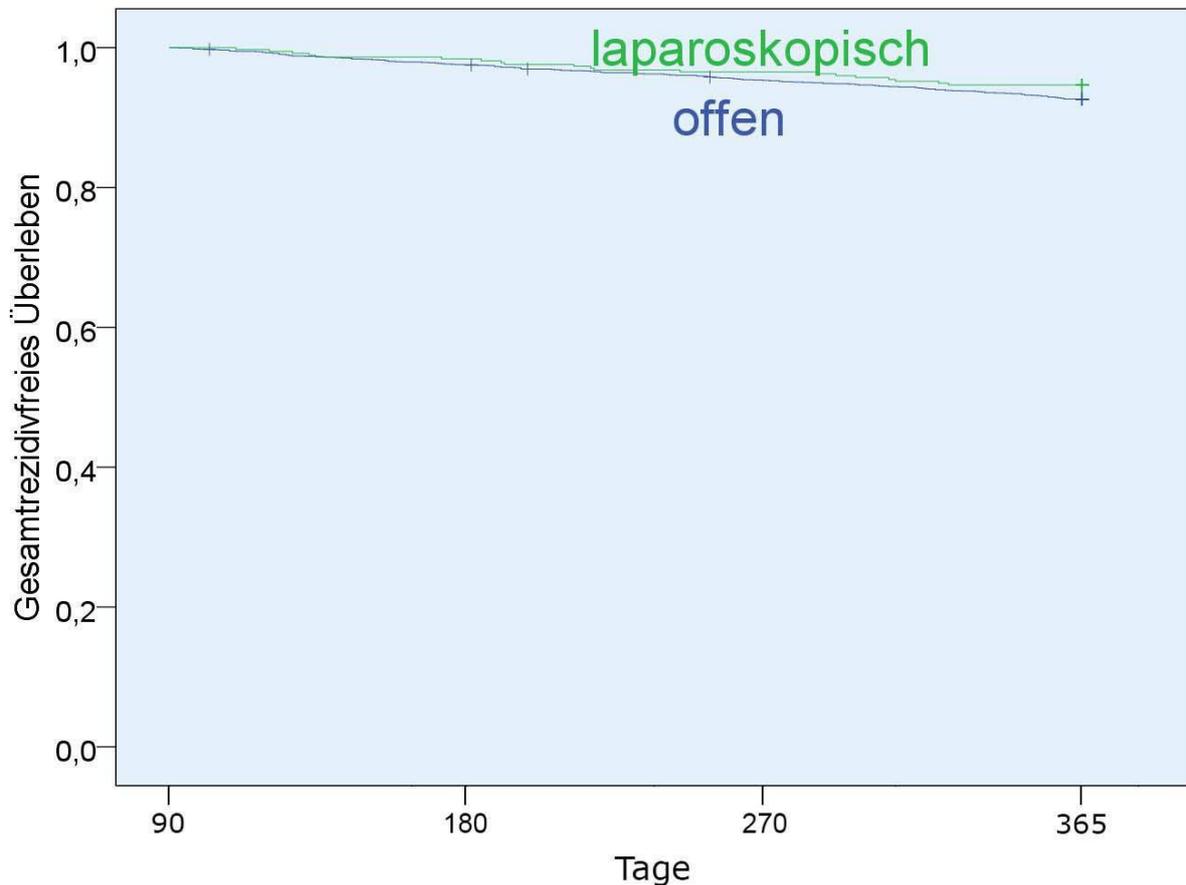
  

Adjustierung für die Kovariablen „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.5.3-34 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 1 Jahr**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 1 Jahr post operationem		Log-Rank
offen (n = 2097)	92,6%	p = 0,167
laparoskopisch (n = 374)	94,7%	



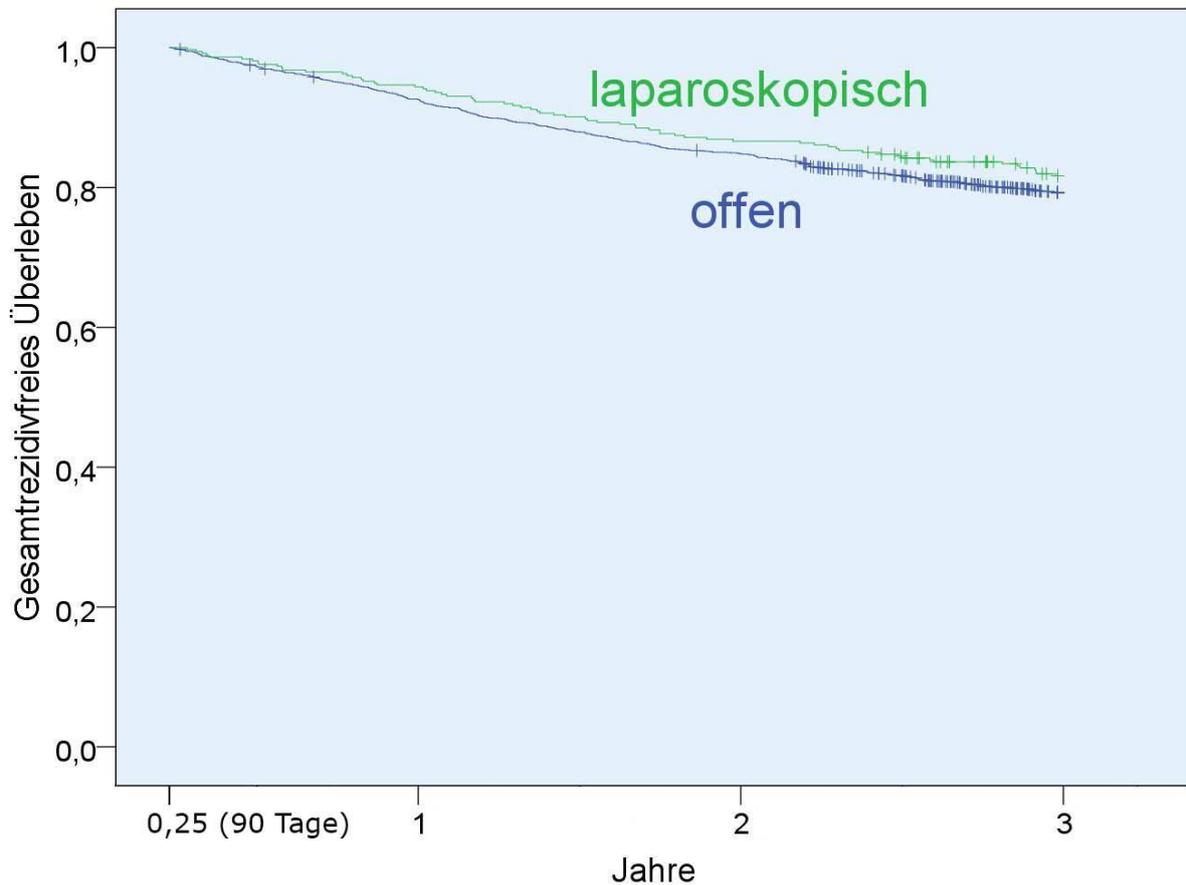
**Abb. 3.6.2-1 Kaplan-Meier**



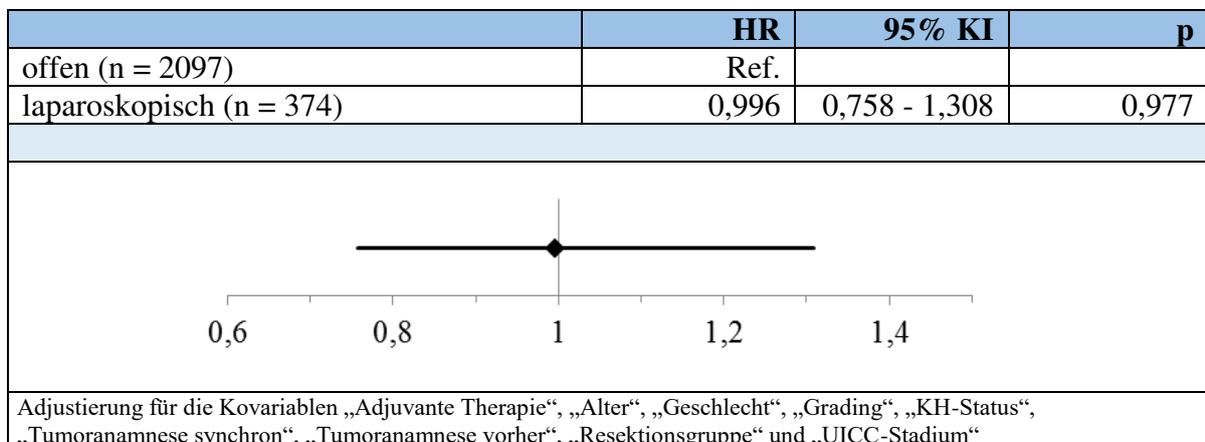
**Abb. 3.6.2-2 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 3 Jahre**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 3 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 2097)	79,3%	p = 0,262
laparoskopisch (n = 374)	81,7%	



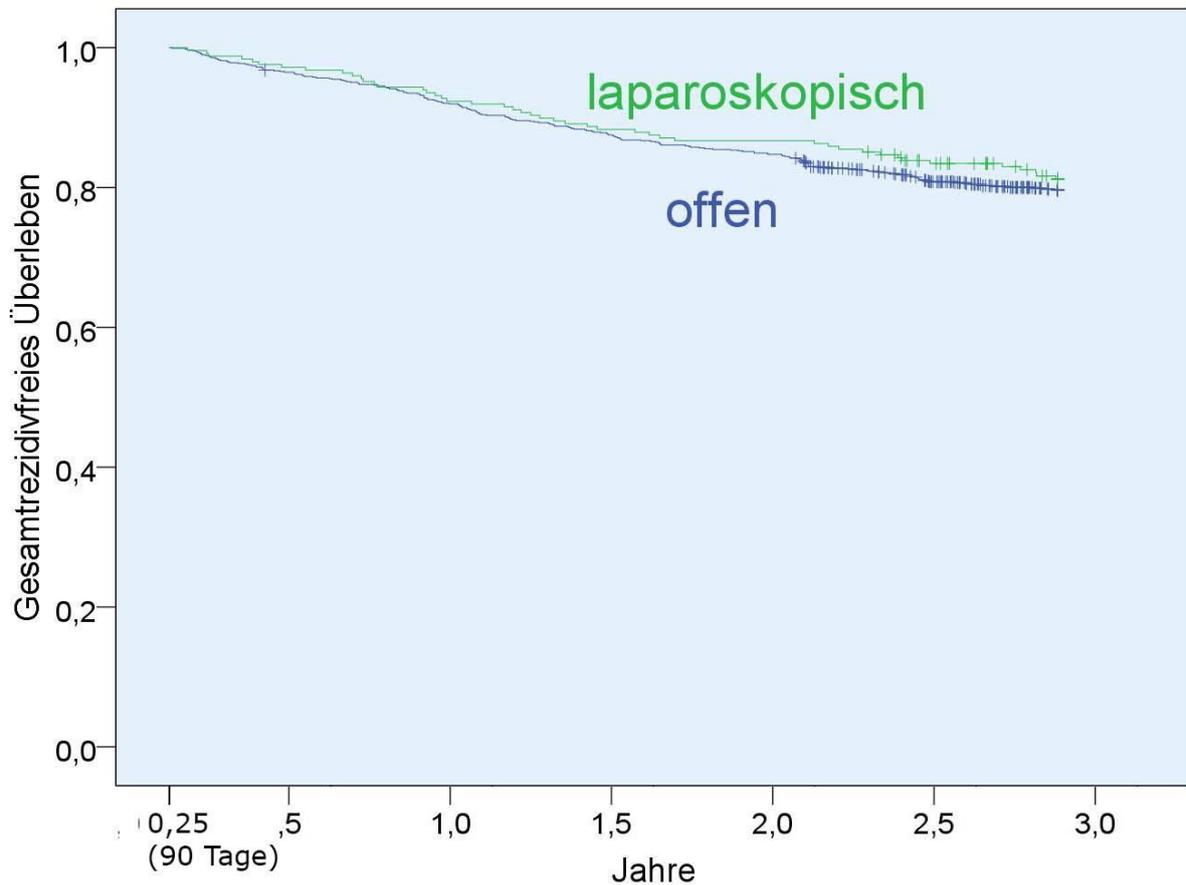
**Abb. 3.6.3-1 Kaplan-Meier**



**Abb. 3.6.3-2 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 3 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 3 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 970)	79,7%	p = 0,534
laparoskopisch (n = 248)	81,2%	



**Abb. 3.6.3-3 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 970)	Ref.		
laparoskopisch (n = 248)	1,112	0,782- 1,580	0,554

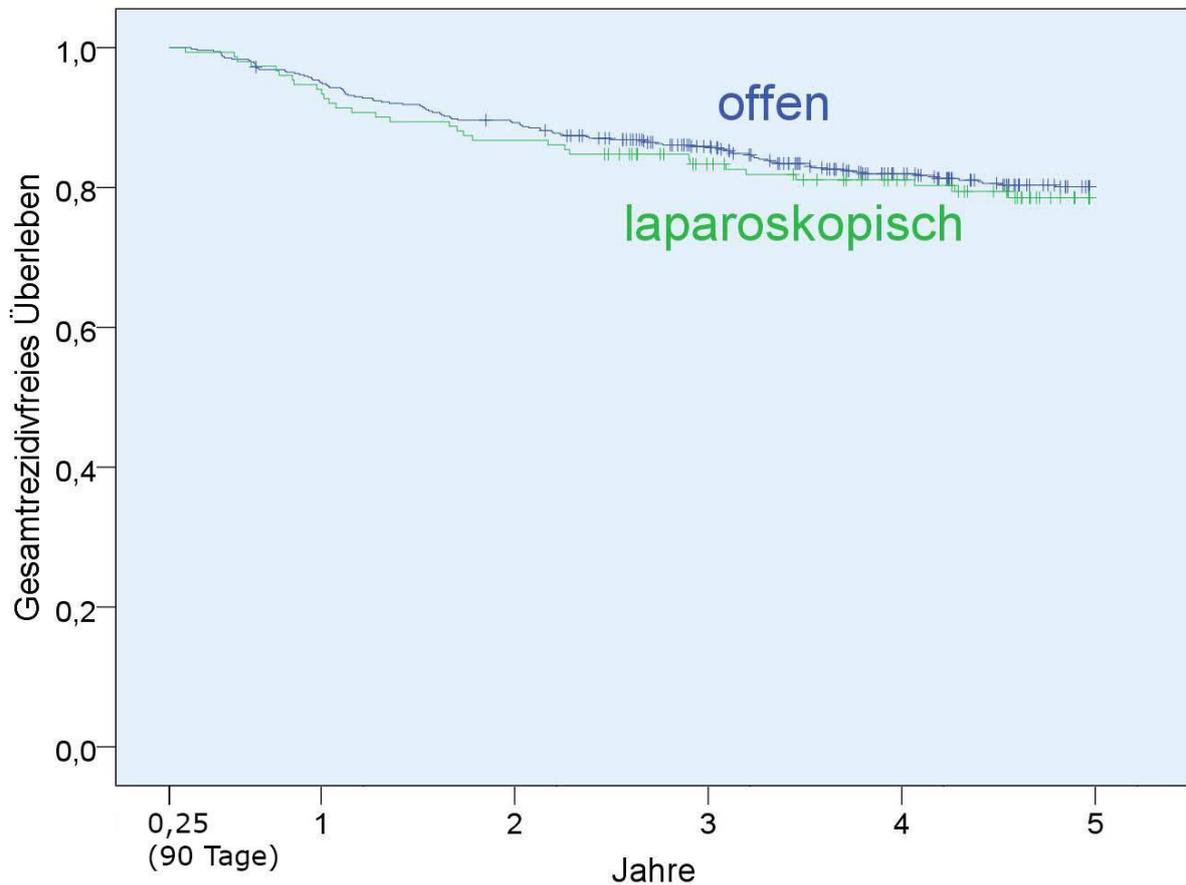
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

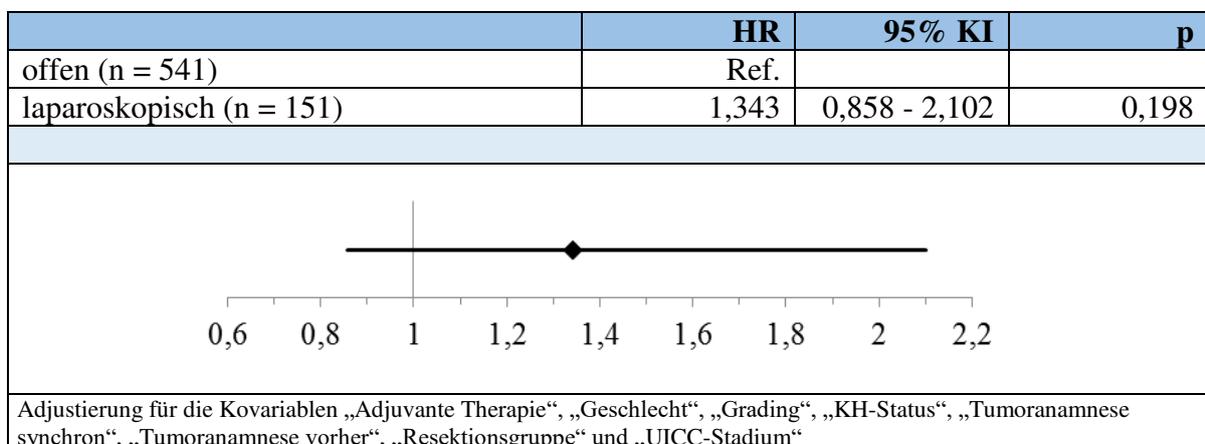
**Abb. 3.6.3-4 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 541)	80,1%	p = 0,634
laparoskopisch (n = 151)	78,5%	



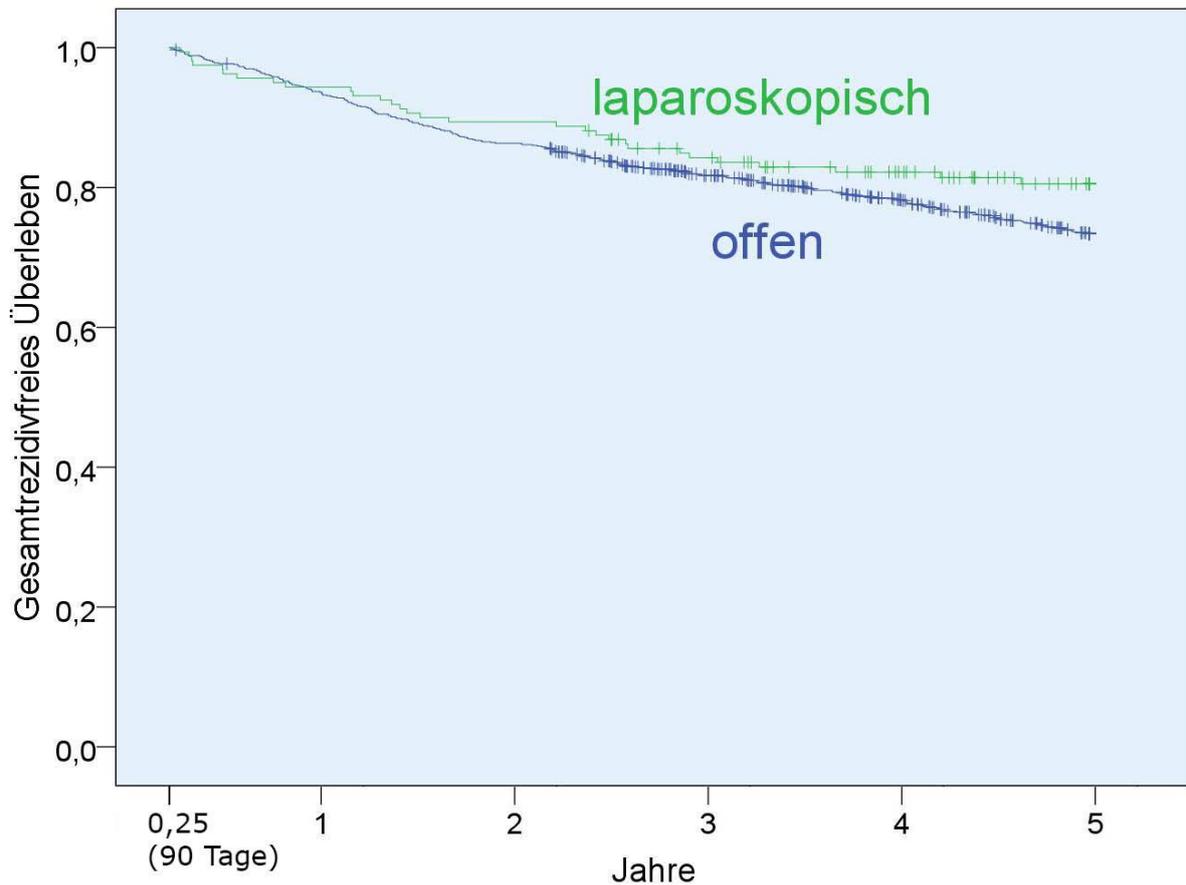
**Abb. 3.6.4-3 Kaplan-Meier**



**Abb. 3.6.4-4 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 960)	73,4%	p = 0,110
laparoskopisch (n = 160)	80,5%	



**Abb. 3.6.4-5 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 960)	Ref.		
laparoskopisch (n = 160)	0,751	0,500 - 1,128	0,167

The forest plot illustrates the multivariable Cox regression results. The Hazard Ratio (HR) for the laparoscopic group is 0.751, with a 95% confidence interval (KI) of 0.500 to 1.128. The plot is adjusted for several covariables: „Adjuvante Therapie“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ and „UICC-Stadium“.

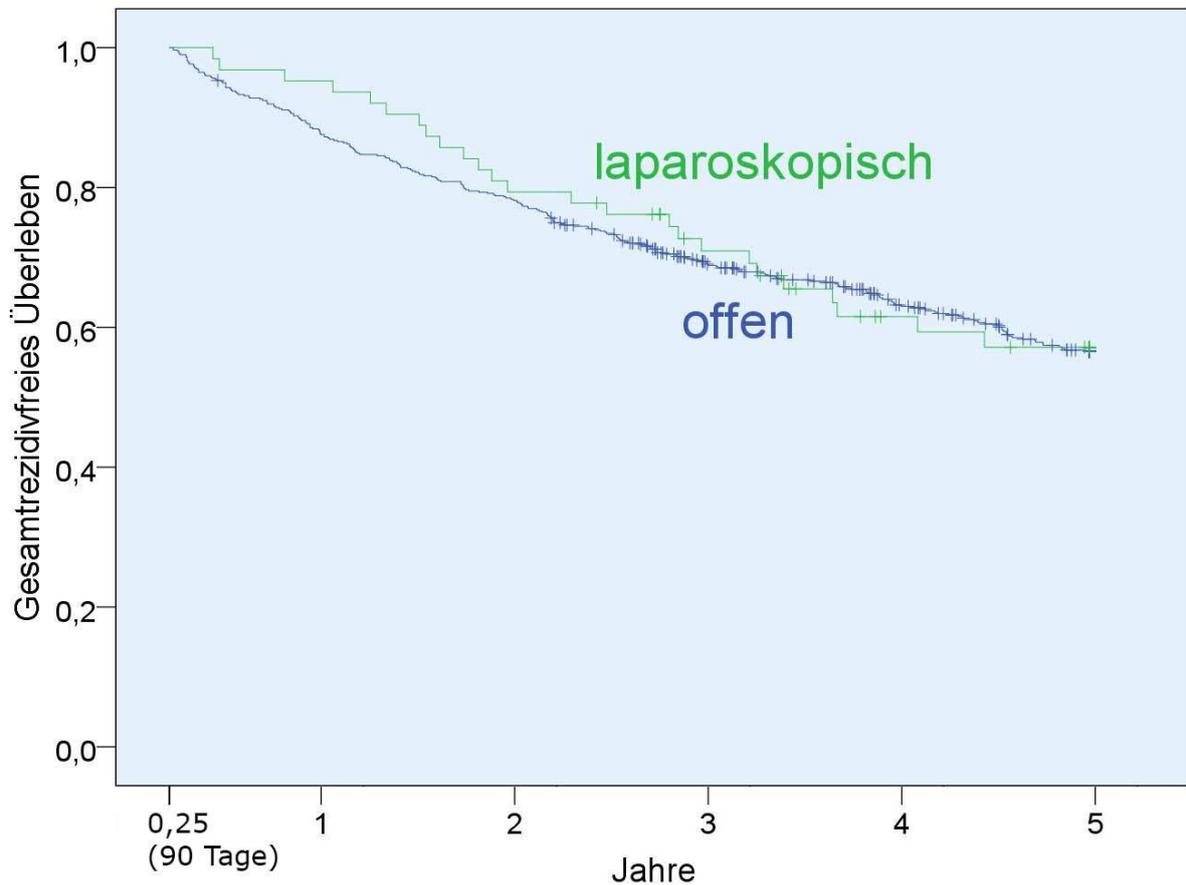
**Abb. 3.6.4-6 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 596)	56,5%	p = 0,823
laparoskopisch (n = 63)	57,1%	



**Abb. 3.6.4-7 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 596)	Ref.		
laparoskopisch (n = 63)	0,877	0,572 - 1,346	0,549

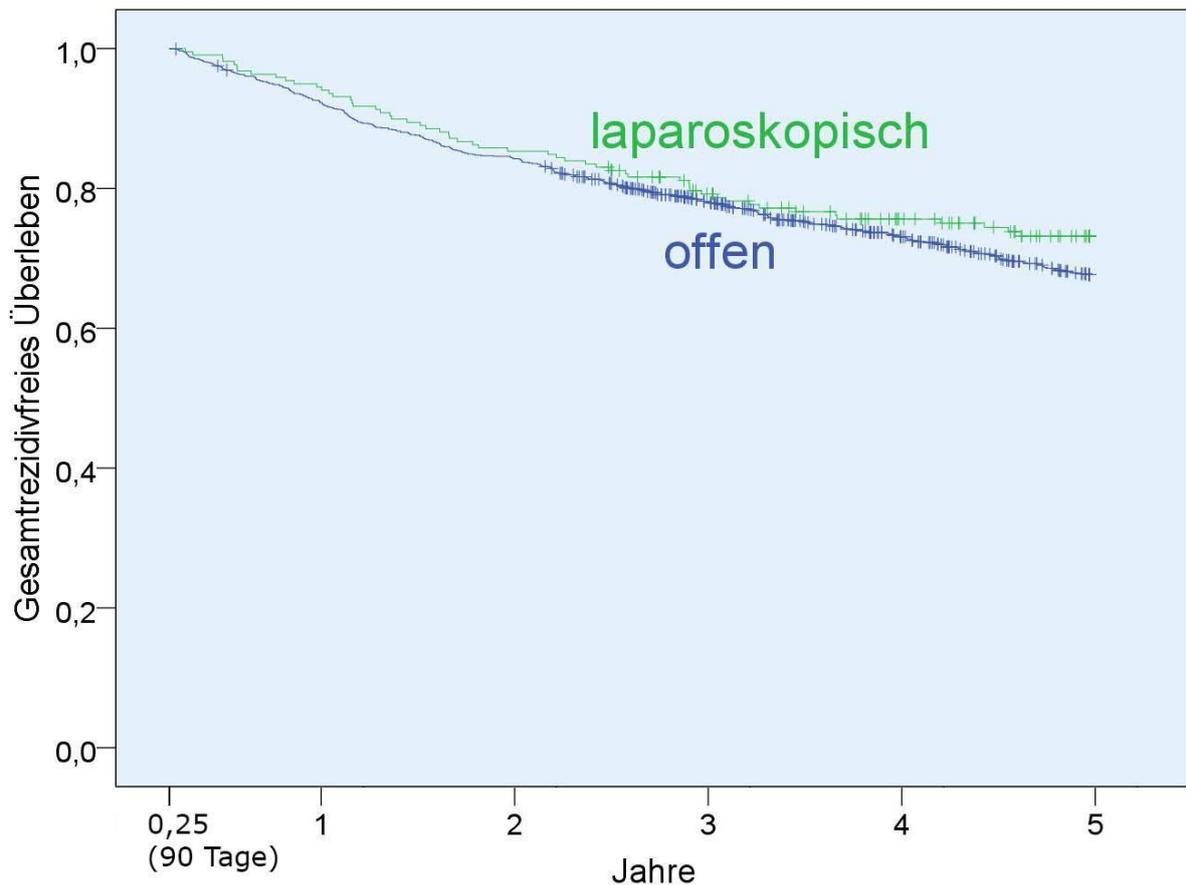
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

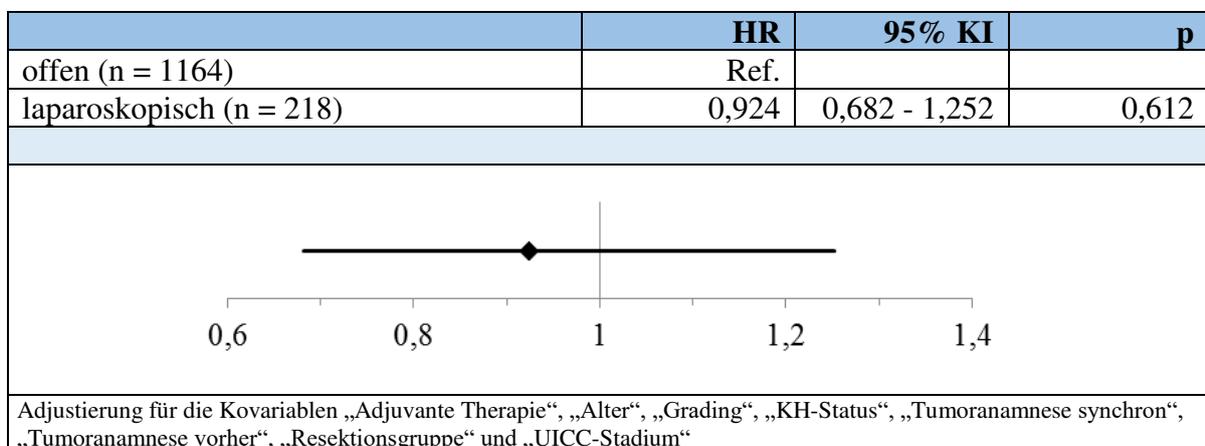
**Abb. 3.6.4-8 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Männliche Patienten**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1164)	67,7%	p = 0,191
laparoskopisch (n = 218)	73,2%	



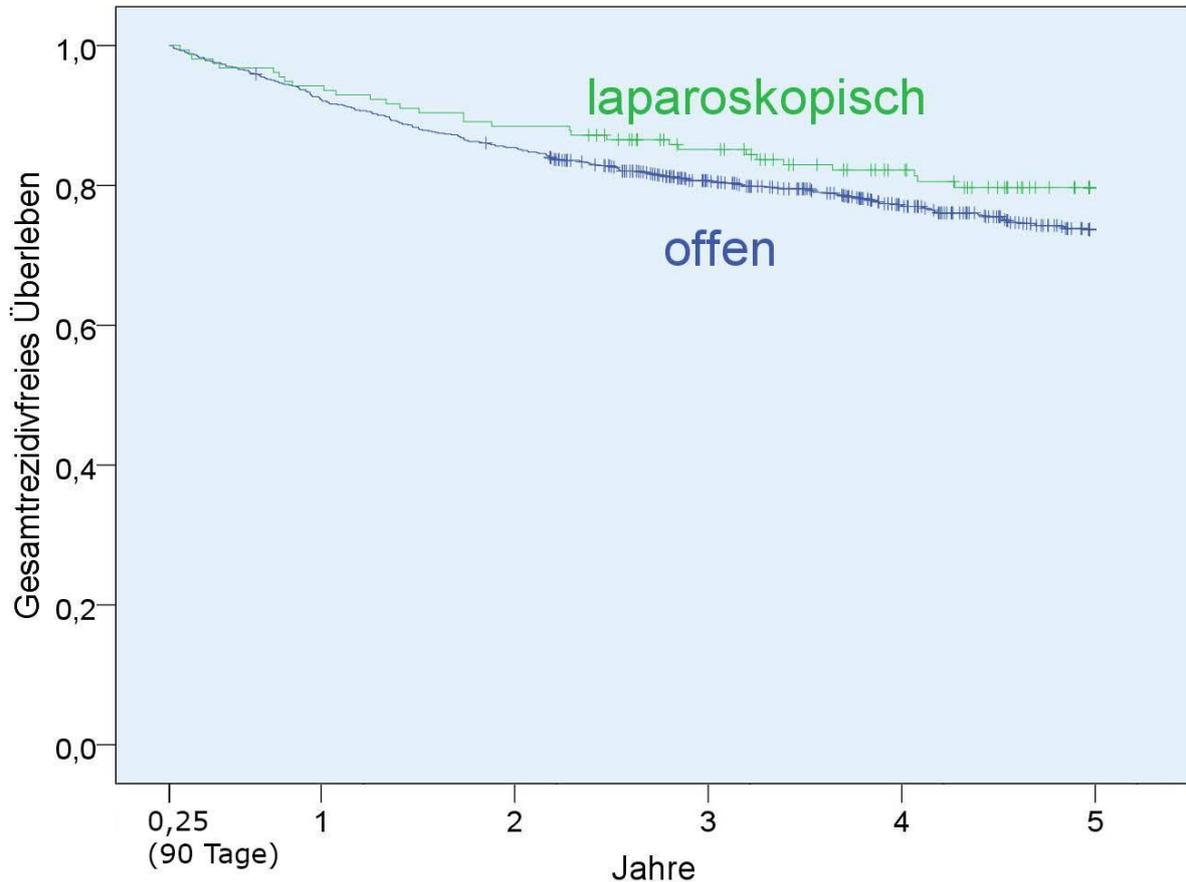
**Abb. 3.6.4-9 Kaplan-Meier**



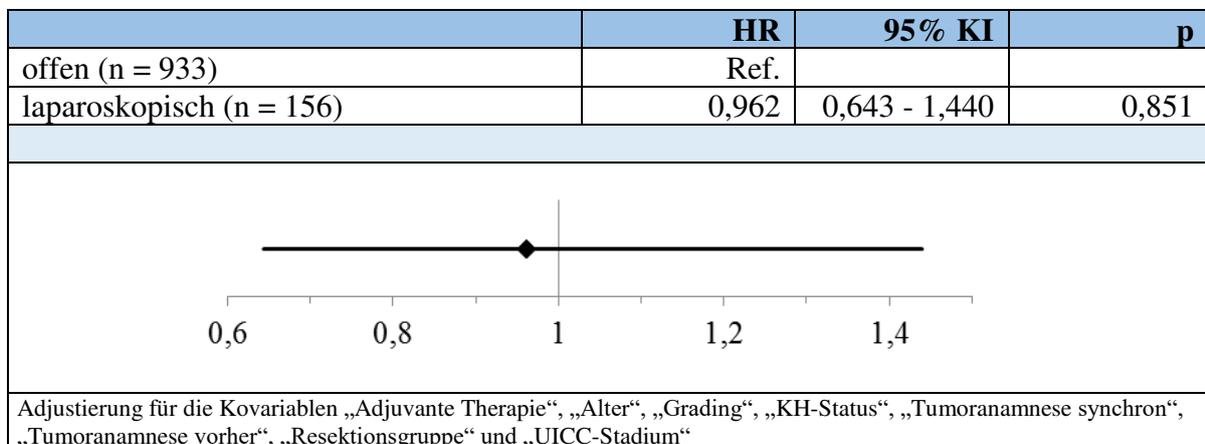
**Abb. 3.6.4-10 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 933)	73,7%	p = 0,146
laparoskopisch (n = 156)	79,7%	



**Abb. 3.6.4-11 Kaplan-Meier**



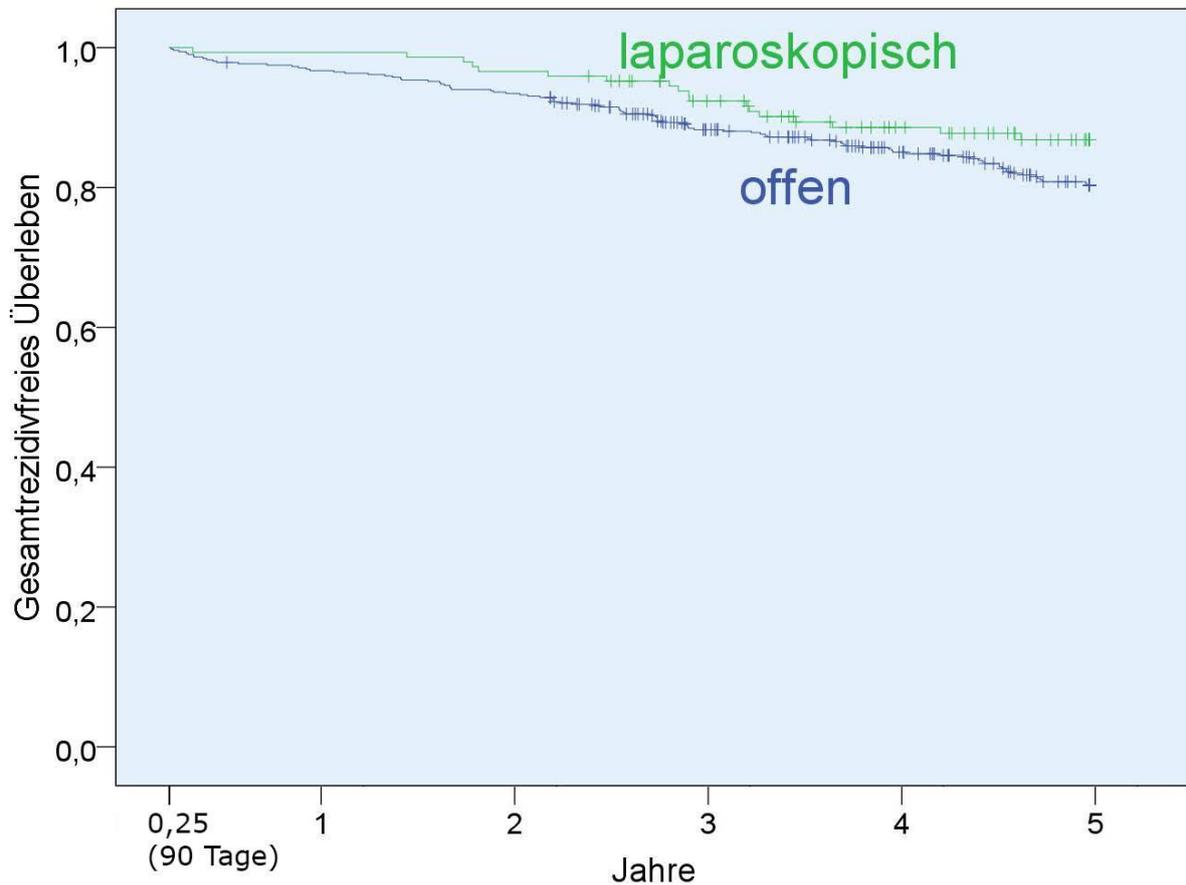
**Abb. 3.6.4-12 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 519)	80,3%	p = 0,096
laparoskopisch (n = 147)	86,8%	



**Abb. 3.6.4-13 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 519)	Ref.		
laparoskopisch (n = 147)	0,732	0,423 - 1,268	0,266

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „Resektionsgruppe“

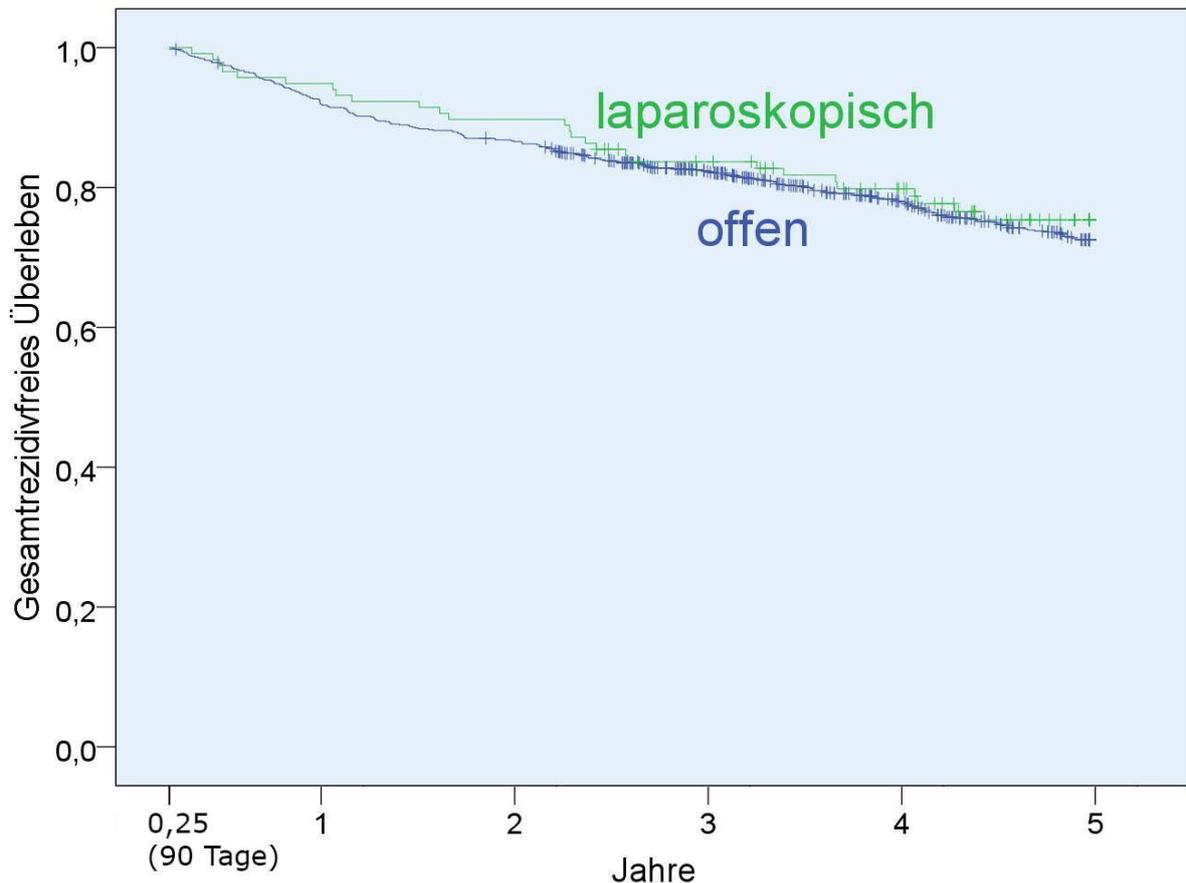
**Abb. 3.6.4-14 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 889)	72,5%	p = 0,572
laparoskopisch (n = 117)	75,4%	



**Abb. 3.6.4-15 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 889)	Ref.		
laparoskopisch (n = 117)	0,801	0,526 - 1,220	0,301

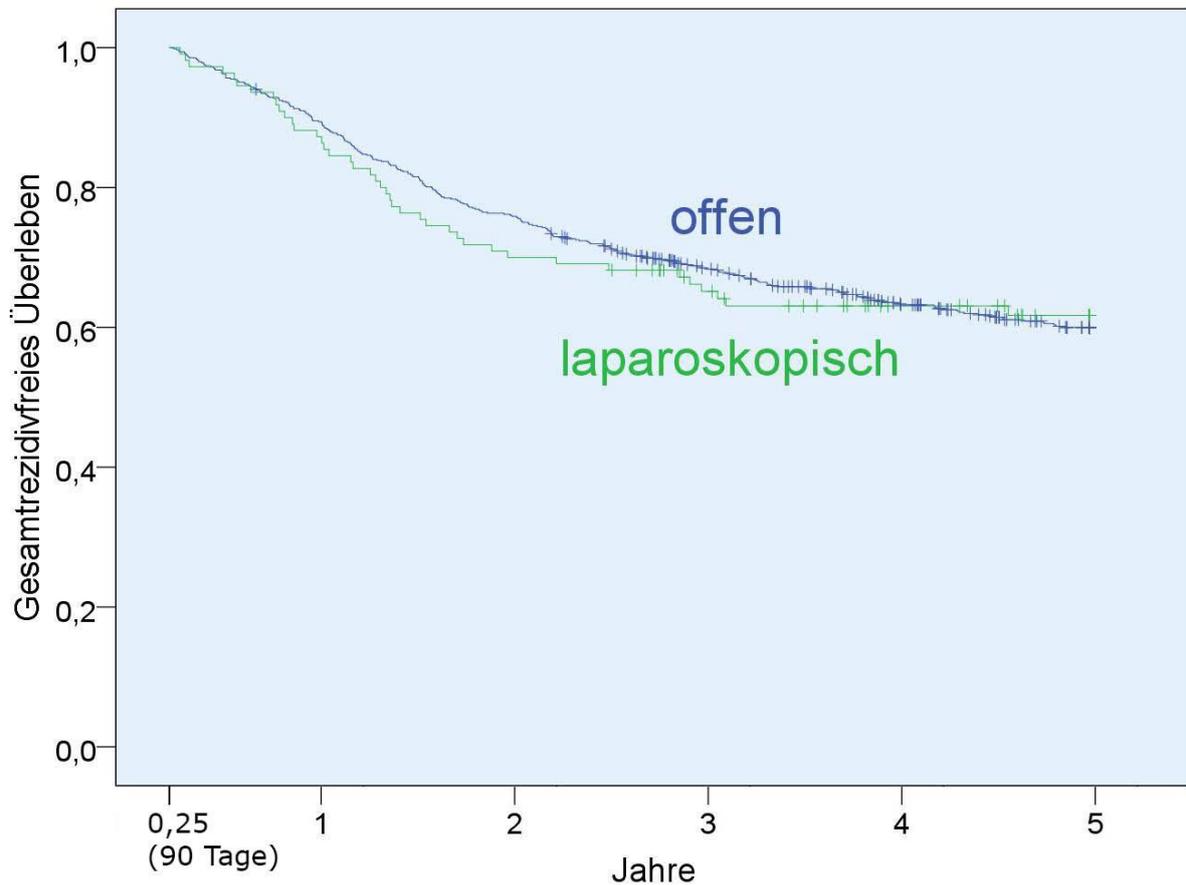
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „Resektionsgruppe“

**Abb. 3.6.4-16 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 689)	60,0%	p = 0,938
laparoskopisch (n = 110)	61,7%	



**Abb. 3.6.4-17 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 689)	Ref.		
laparoskopisch (n = 110)	1,140	0,802 - 1,618	0,465

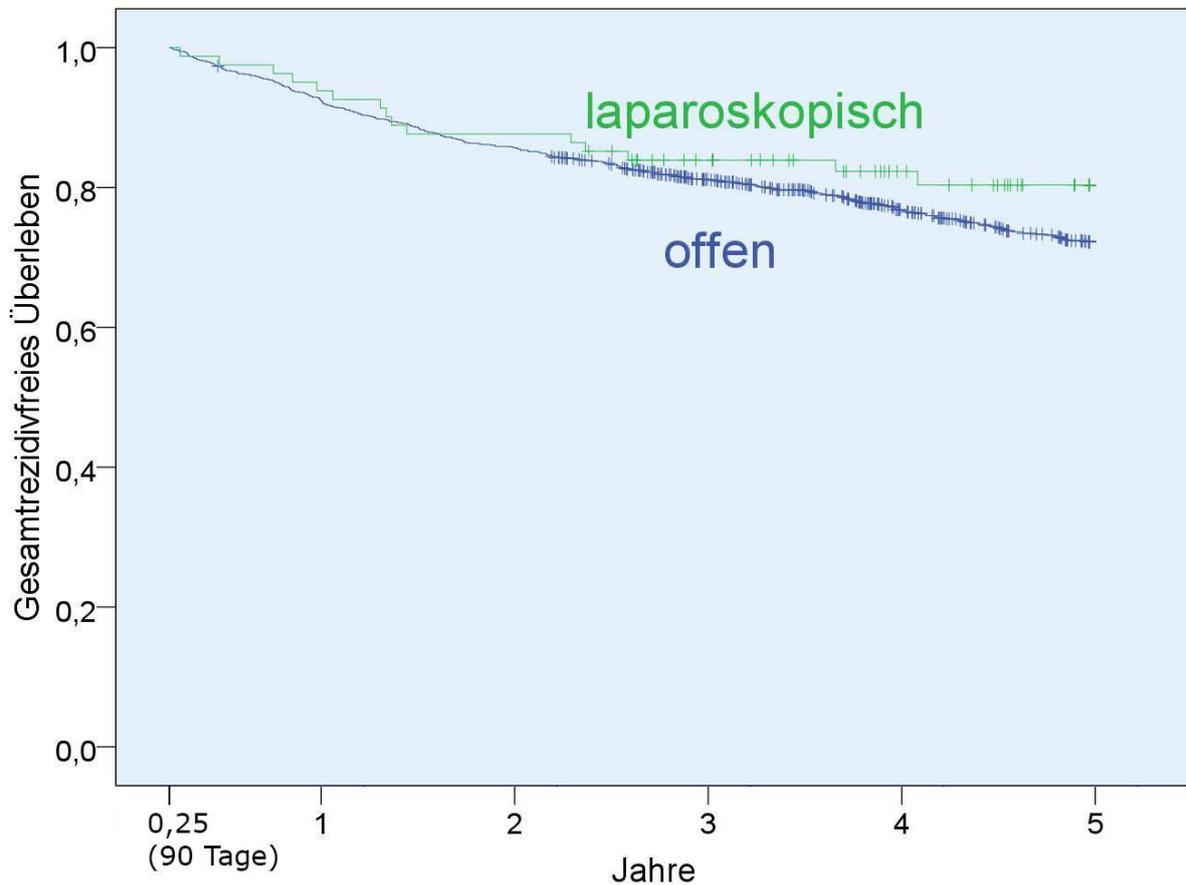
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „Resektionsgruppe“

**Abb. 3.6.4-18 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1126)	72,2%	p = 0,240
laparoskopisch (n = 81)	80,3%	



**Abb. 3.6.4-19 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1126)	Ref.		
laparoskopisch (n = 81)	0,900	0,532 - 1,521	0,694

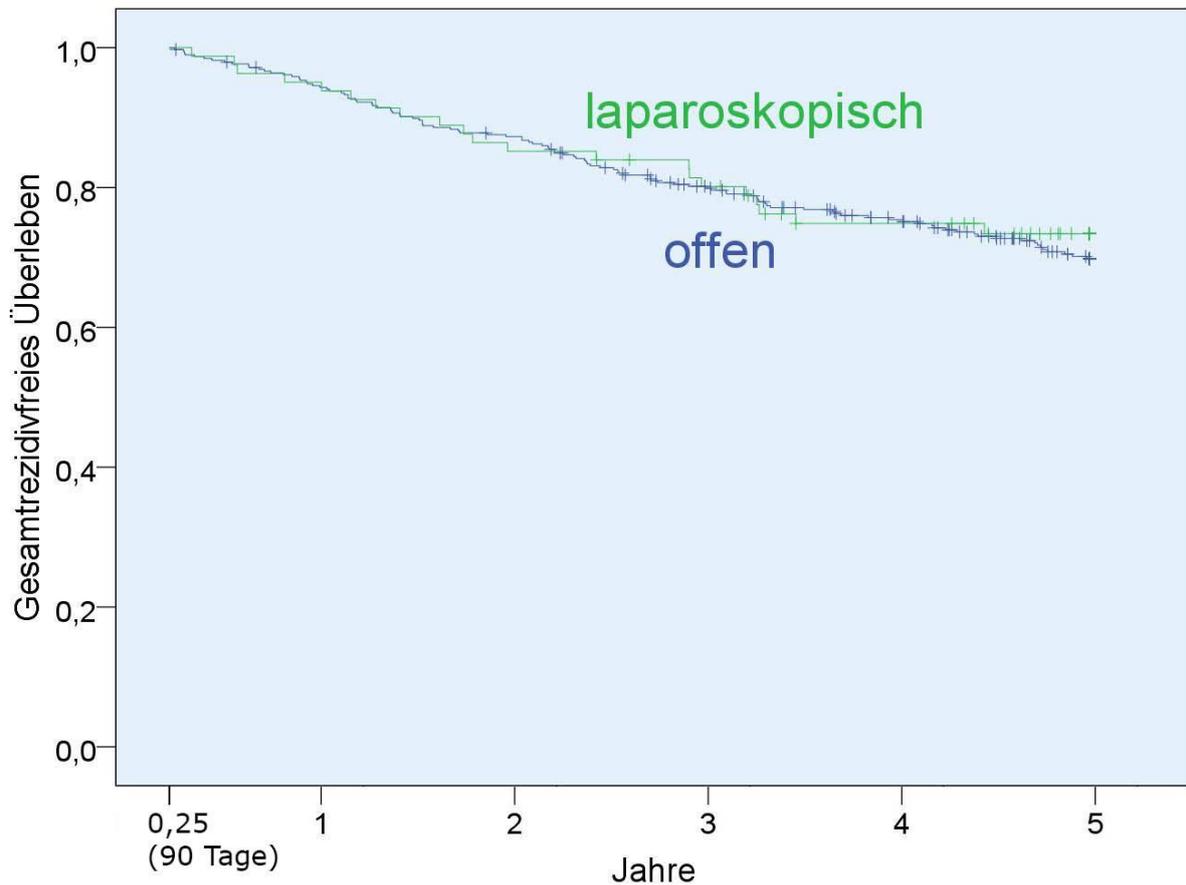
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.6.4-20 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links**  
(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 388)	69,8%	p = 0,654
laparoskopisch (n = 81)	73,4%	



**Abb. 3.6.4-21 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 388)	Ref.		
laparoskopisch (n = 81)	1,165	0,719 - 1,889	0,535

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ und „UICC-Stadium“

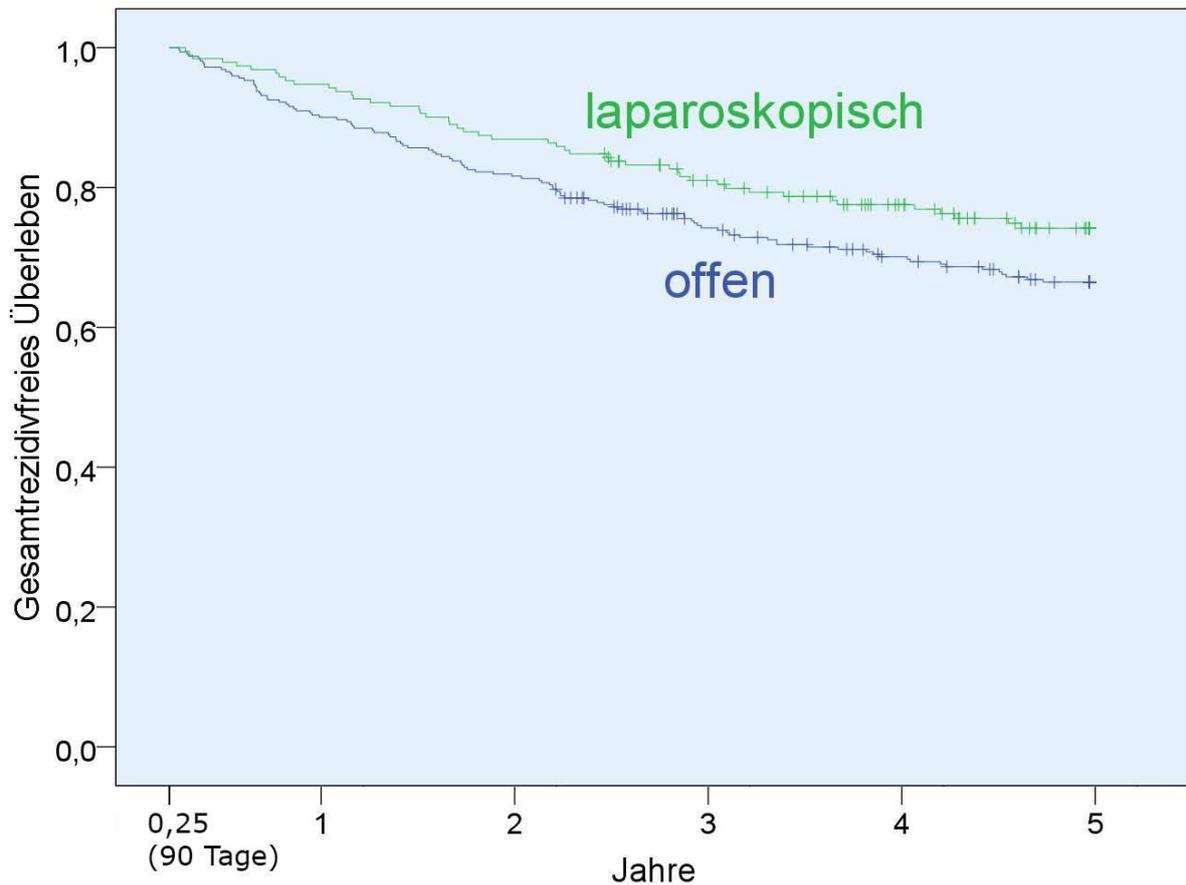
**Abb. 3.6.4-22 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong 100\%$ ) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Sigmaresektion**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 321)	66,5%	p = 0,063
laparoskopisch (n = 191)	74,2%	



**Abb. 3.6.4-23 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 321)	Ref.		
laparoskopisch (n = 191)	0,942	0,659 - 1,346	0,742

The forest plot shows the adjusted hazard ratio for the laparoscopic group compared to the open group. The point estimate is 0.942, and the 95% confidence interval is 0.659 to 1.346. The plot is adjusted for the following covariables: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“ and „UICC-Stadium“.

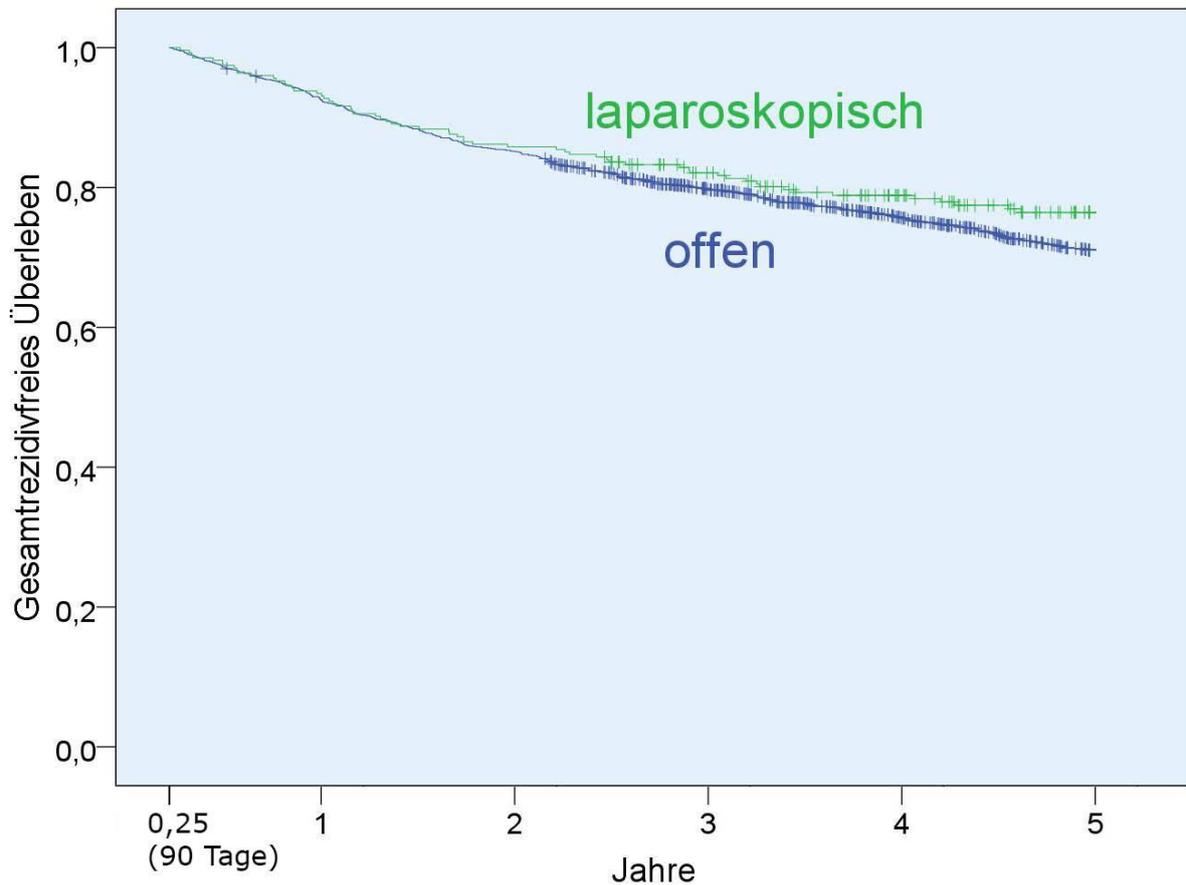
**Abb. 3.6.4-24 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1665)	71,0%	p = 0,137
laparoskopisch (n = 275)	76,4%	



**Abb. 3.6.4-25 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1665)	Ref.		
laparoskopisch (n = 275)	0,937	0,702 - 1,250	0,657

The forest plot shows the Hazard Ratio (HR) for the laparoscopic group compared to the open group. The HR is 0.937, with a 95% confidence interval (CI) of 0.702 to 1.250. The plot is adjusted for several covariables: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ and „UICC-Stadium“.

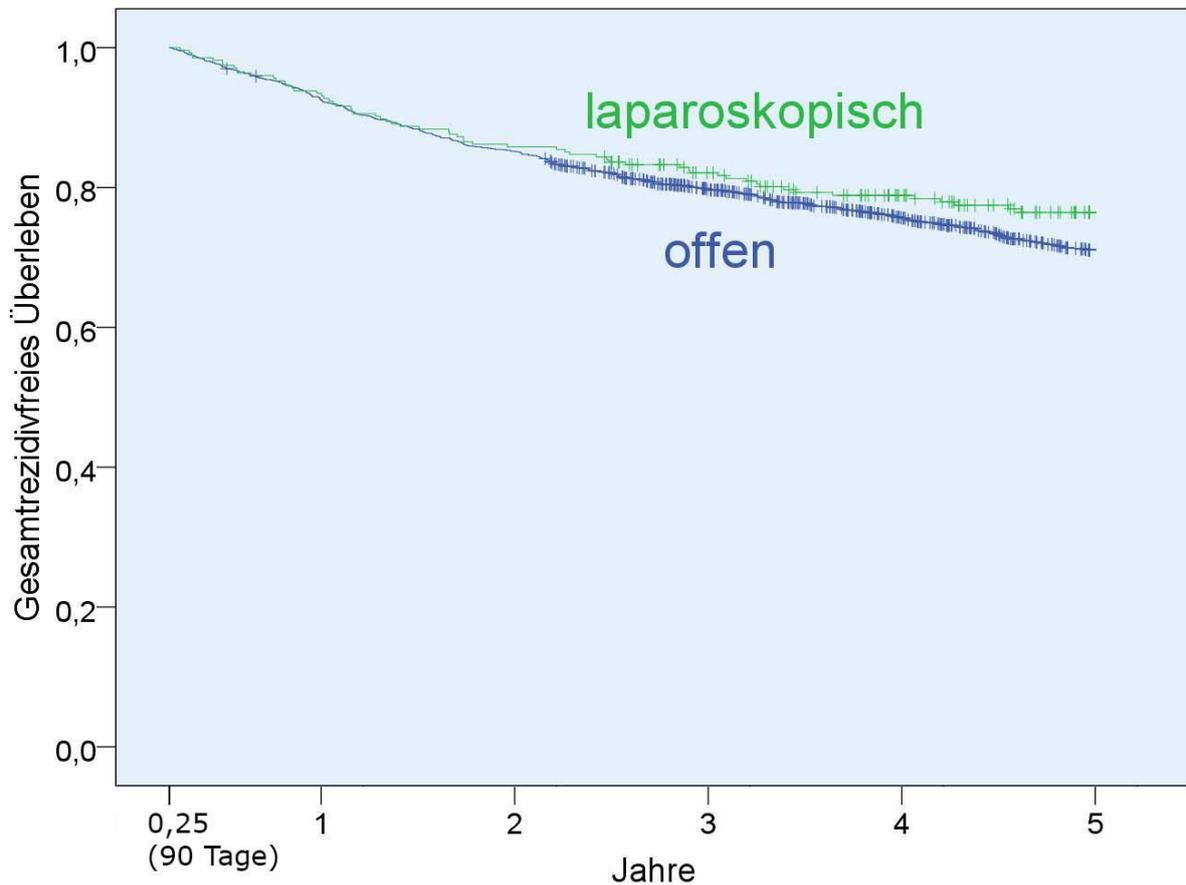
**Abb. 3.6.4-26 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**

**Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle**

(auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 432)	67,6%	p = 0,198
laparoskopisch (n = 99)	74,3%	



**Abb. 3.6.4-27 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 432)	Ref.		
laparoskopisch (n = 99)	0,928	0,591 - 1,457	0,744

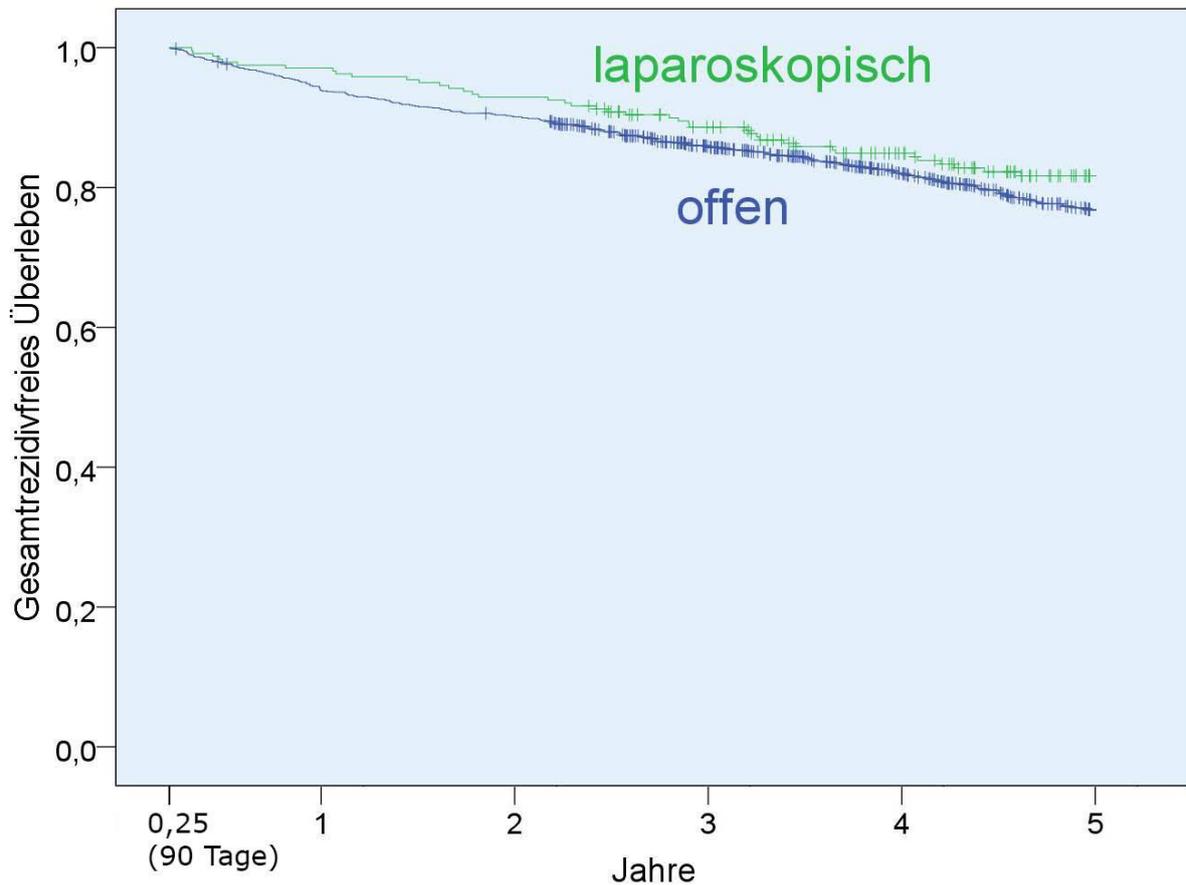
  

The forest plot shows the adjusted Hazard Ratio (HR) for laparoscopic surgery compared to open surgery. The HR is 0.928, with a 95% confidence interval (KI) of 0.591 to 1.457. The plot is adjusted for several covariables: „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ and „UICC-Stadium“.

**Abb. 3.6.4-28 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 1196)	76,9%	p = 0,144
laparoskopisch (n = 240)	81,7%	



**Abb. 3.6.4-29 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 1196)	Ref.		
laparoskopisch (n = 240)	0,848	0,596 - 1,207	0,361

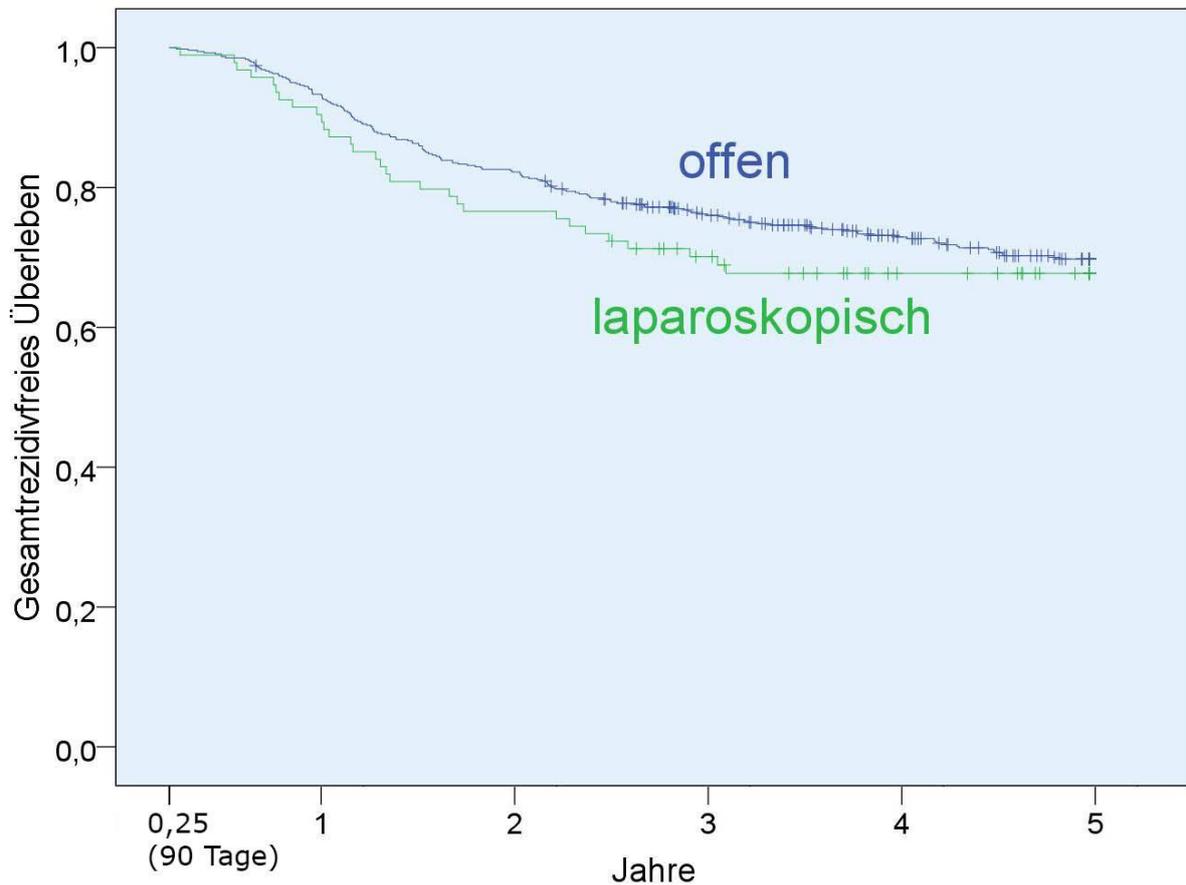
The forest plot illustrates the multivariable Cox regression results. The x-axis represents the Hazard Ratio (HR) on a scale from 0.4 to 1.2. A vertical reference line is positioned at HR = 1.0. The point estimate for the laparoscopic group is 0.848, with a 95% confidence interval (KI) of 0.596 to 1.207. The plot shows a diamond representing the HR and a horizontal line representing the 95% CI.

Adjustierung für die Kovariablen „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.6.4-30 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 541)	69,8%	p = 0,438
laparoskopisch (n = 94)	67,7%	



**Abb. 3.6.4-31 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 541)	Ref.		
laparoskopisch (n = 94)	1,195	0,780 - 1,832	0,413

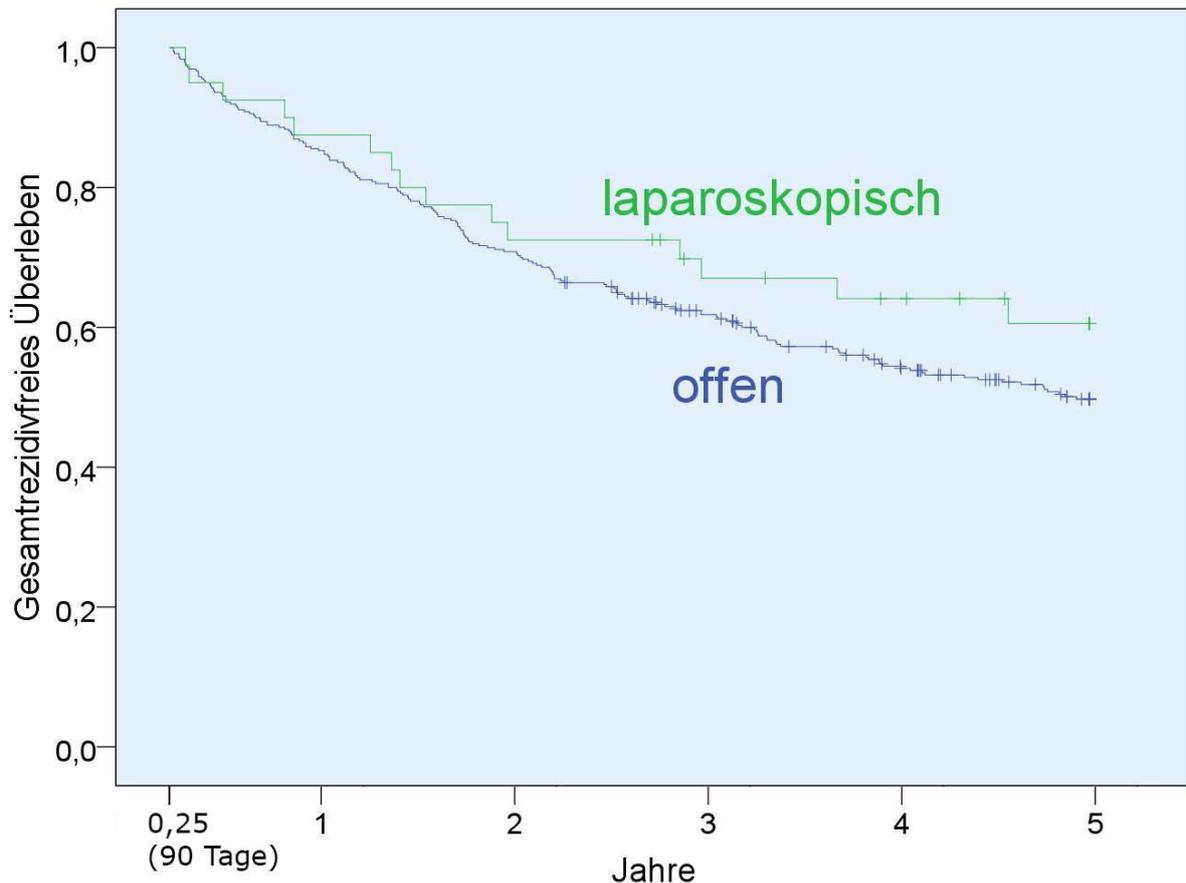
  

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.6.4-32 multivariable Cox-Regression**

**Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage ( $\cong$  100%) bis t = 5 Jahre**  
**Subgruppenanalyse: keine Adjuvante Therapie trotz Indikation**  
 (auf Basis von Kollektiv 7; n = 2471)

Kumulierte rezidivfreie Überlebensrate 5 Jahre post operationem		Log-Rank
offen (n = 360)	49,7%	p = 0,250
laparoskopisch (n = 40)	60,5%	



**Abb. 3.6.4-33 Kaplan-Meier**

	HR	95% KI	p
offen (n = 360)	Ref.		
laparoskopisch (n = 40)	0,786	0,453 - 1,363	0,391

Adjustierung für die Kovariablen „Adjuvante Therapie“, „Alter“, „Geschlecht“, „Grading“, „KH-Status“, „Tumoranamnese synchron“, „Tumoranamnese vorher“, „Resektionsgruppe“ und „UICC-Stadium“

**Abb. 3.6.4-34 multivariable Cox-Regression**

## 6.3 Bevölkerungsbezogene Studien zum Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs beim Kolon-Karzinom

Im Vorfeld zu dieser Dissertation wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Ziel war es, sämtliche Publikationen zu finden, welche den laparoskopischen und den offenen Operationszugang bei der chirurgischen Behandlung des Kolon-Karzinoms vergleichen und dabei den hohen Anforderungen an ein bevölkerungsbezogenes Studiendesign genügen. Die Analyse von Studien, welche Kolon- und Rektum-Karzinome gemeinsam betrachten, erfolgte in Kooperation mit meiner Mit-Doktorandin Frau Teresa Draeger.

### **Inhalt:**

6.3.1	Hintergrund.....	119
6.3.2	Ablauf der Literaturrecherche .....	119
6.3.3	Prinzipien der Studienevaluation.....	122
6.3.4	Übersicht über die betrachteten Publikationen.....	123
6.3.5	Studienergebnisse, sortiert nach thematischen Gesichtspunkten .....	133
6.3.6	Diskussion .....	158
6.3.7	Update 12/2016 .....	165

### 6.3.1 Hintergrund

Seit Anfang des vergangenen Jahrzehnts sind zahlreiche Studien entstanden, die sich mit den Vor- und Nachteilen des laparoskopischen Operationszugangs beschäftigen. Auf Grundlage der größtenteils vielversprechenden Ergebnisse nimmt die Akzeptanz der Laparoskopie immer weiter zu. Wählten zunächst nur erfahrene Chirurgen an spezialisierten Häusern bei Darmkrebs das minimalinvasive Operationsverfahren, entscheiden sich inzwischen auch immer mehr Ärzte an kleinen Häusern dafür, die oft nur ein oder zwei derartige Operationen pro Jahr durchführen. Daher wird zunehmend die Frage interessant, ob die Laparoskopie im klinischen Alltag vergleichbare Ergebnisse erzielt wie unter kontrollierten Studienbedingungen. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, relevante Arbeiten, die einen bevölkerungsbezogenen Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs beim kolorektalen Karzinom anstellen, detailliert zu beschreiben.

### 6.3.2 Ablauf der Literaturrecherche

Als Grundlage der im Folgenden beschriebenen Literaturrecherche diente die Datenbank „Pubmed“ der „National Library of Medicine“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), bei der es sich um die weltweit führende Plattform für Veröffentlichungen aus dem Gesundheitsbereich handelt. Initial wurde die Suchanfrage in drei Themenbereiche aufgeteilt:

Kolorektales Karzinom: Der zugehörige „medical subject heading“ (MESH)-term lautet „colorectal neoplasms/surgery“. Da es auch Publikationen gibt, die trotz inhaltlicher Kongruenz nicht mit diesem MESH-term versehen sind, wurde zusätzlich eine Freitextsuche durchgeführt. Um hierbei verschiedene mögliche Schreibweisen abzudecken, wurden die trunkierten Begriffe „colorectal cancer\*“, „colorectal carcinoma\*“, „colorectal tumor\*“, „colorectal tumour\*“ und „colorectal neoplasm\*“ verwendet. Aus Gründen der Relevanz beschränkte sich diese Freitextsuche auf den Titel. Die Gesamtheit der MESH- und einzelnen Freitext-Suchanfragen, verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“, erzielte am 22. Mai 2015 insgesamt 91.597 Treffer.

Laparoskopie: Der zugehörige MESH-term lautet „laparoscopy“. Um auch Artikel zu erfassen, die trotz inhaltlicher Kongruenz nicht mit diesem MESH-term versehen sind, wurde zusätzlich eine Freitextsuche durchgeführt. Der trunkierte Begriff „laparoscop\*“ wurde in allen verfügbaren Feldern gesucht. Die Gesamtheit der MESH- und einzelnen Freitext-Suchanfragen,

verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“, erzielte am 22. Mai 2015 insgesamt 102.255 Treffer.

Offene Chirurgie: Der zugehörige MESH-term lautet „laparotomy“. Um auch Artikel zu erfassen, die trotz inhaltlicher Kongruenz nicht mit diesem MESH-term versehen sind, wurde zusätzlich eine Freitextsuche durchgeführt. Dabei wurden die Begriffe „open“ und die trunkierten Begriffe „laparotom\*“, „celiotom\*“ und „coeliotom\*“ in allen Feldern gesucht. Die Gesamtheit der MESH- und einzelnen Freitext-Suchanfragen, verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“, erzielte am 22. Mai 2015 insgesamt 424.689 Treffer.

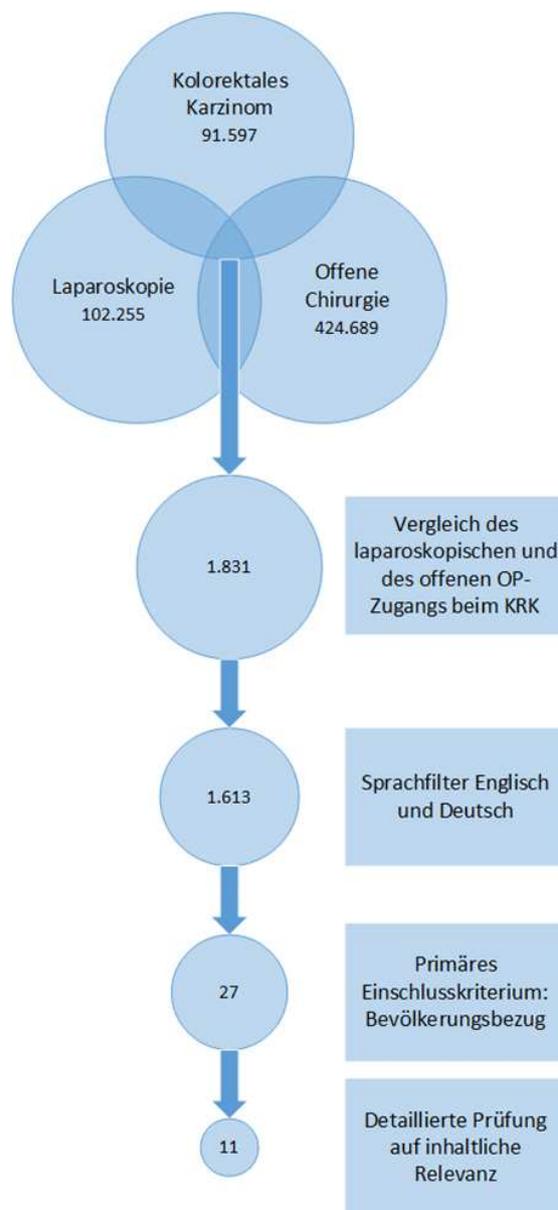
Im Anschluss wurde mithilfe des Bool'schen Operators „AND“ die Schnittmenge der drei Treffermengen gebildet. Übrig blieben 1.831 Arbeiten. Schließlich wurde die Treffermenge mithilfe eines benutzerdefinierten Filters auf Veröffentlichungen in englischer und deutscher Sprache beschränkt. Damit ergab sich eine Anzahl von 1.613 Titeln. (vgl. Abb. A)

Um aus dem so generierten Suchergebnis jene Arbeiten mit bevölkerungsbezogenem Hintergrund zu extrahieren, existiert kein standardisiertes Verfahren. Beispielsweise ist nicht jeder in Frage kommende Titel mit dem MESH-term „epidemiology“ versehen und auch verschiedene Freitext-Suchanfragen mit Begriffen wie „retrospective“ brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Folglich war es notwendig, jeden der 1.613 primären Treffer individuell auf seine Relevanz zu überprüfen. Nur wenn aus Titel und Abstract eindeutig hervorging, dass eine Arbeit auf Registerdaten (Krebsregister, klinische Register etc.) oder dem Konzept einer retrospektiven Multizenterstudie basiert, wurde sie in die engere Auswahl aufgenommen. So konnten zunächst 27 bevölkerungsbezogene Arbeiten zum Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs identifiziert werden.

14 Studien wurden aus verschiedenen Gründen im weiteren Verlauf ausgeschlossen, da sie zum Beispiel außer neoplastischen Erkrankungen noch andere Pathologien (entzündliche Darmerkrankungen etc.) berücksichtigen. Von den 13 verbliebenen Veröffentlichungen wurden schließlich nochmals zwei eliminiert: Bei einer Publikation handelte es sich um ein inhaltlich deckungsgleiches Paper desselben Autors. Bei der anderen war lediglich von „laparoskopisch assistierten“ Eingriffen die Rede, was nicht ohne weiteres mit klassisch-laparoskopischen Eingriffen verglichen werden kann. Somit blieben elf Arbeiten, die sich exklusiv mit dem Kolonkarzinom oder Kolon- und Rektumkarzinom kombiniert befassen. (vgl. Abb. B)

#21	Search (#9 AND #12 AND #18) Filters: English; German	1.613
#20	Search (#9 AND #12 AND #18) Filters: English	1549
#19	Search (#9 AND #12 AND #18)	1.831
#18	Search (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	424.689
#17	Search coeliotom*	86
#16	Search celiotom*	1082
#15	Search open	378.746
#14	Search laparotom*	48.877
#13	Search "Laparotomy"[Mesh	15.851
#12	Search (#10 OR #11)	102.255
#11	Search laparoscop*	102.255
#10	Search "Laparoscopy" [Mesh]	71.986
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	91.597
#8	Search ("anal cancer*" [TI] OR "anal carcinoma*" [TI] OR "anal tumor*" [TI] OR "anal tumour*" [TI] OR "anal neoplasm*" [TI])	816
#7	Search ("anus cancer*" [TI] OR "anus carcinoma*" [TI] OR "anus tumor*" [TI] OR "anus tumour*" [TI] OR "anus neoplasm*" [TI])	12
#6	Search ("colonic cancer*" [TI] OR "colonic carcinoma*" [TI] OR "colonic tumor*" [TI] OR "colonic tumour*" [TI] OR "colonic neoplasm*" [TI])	1.665
#5	Search ("colon cancer*" [TI] OR "colon carcinoma*" [TI] OR "colon tumor*" [TI] OR "colon tumour*" [TI] OR "colon neoplasm*" [TI])	16.544
#4	Search ("rectum cancer*" [TI] OR "rectum carcinoma*" [TI] OR "rectum tumor*" [TI] OR "rectum tumour*" [TI] OR "rectum neoplasm*" [TI])	161
#3	Search ("rectal cancer*" [TI] OR "rectal carcinoma*" [TI] OR "rectal tumor*" [TI] OR "rectal tumour*" [TI] OR "rectal neoplasm*" [TI])	11.334
#2	Search ("colorectal cancer*" [TI] OR "colorectal carcinoma*" [TI] OR "colorectal tumor*" [TI] OR "colorectal tumour*" [TI] OR "colorectal neoplasm*" [TI])	42.104
#1	Search "Colorectal Neoplasms/surgery"[mesh]	33.354

**Abb. A** Pubmed Suchhistorie vom 22.05.2015 inkl. Treffermengen (von unten nach oben zu lesen.)



**Abb. B** Visualisierung der Suchstrategie und Treffermengen (22.05.2015)

### 6.3.3 Prinzipien der Studienevaluation

Im nächsten Schritt fand anhand der zugehörigen Volltexte eine ausführliche Evaluation der 11 als relevant identifizierten Publikationen statt. Jede Studie wurde anhand der betrachteten Zielgrößen in eine oder mehrere der folgenden drei Kategorien eingeteilt:

- Studien zu Short-term-outcomes („Short-term“): Befassen sich mit unmittelbar post- und perioperativen Outcomes, wie Wundinfektionsraten, stationärer Aufenthaltsdauer oder 30-Tage-Mortalität.
- Studien zu Mid- und Long-term-outcomes („Mid-term“, „Long-term“): Befassen sich mit mittel- oder langfristigen Outcomes, wie Gesamt- oder rezidivfreiem Überleben unter Berücksichtigung einer Follow-up-Zeit von einem Jahr oder mehr.
- Studien zur Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs („Anwendung“): Befassen sich mit Anwendungshäufigkeiten der OP-Zugänge und vor allem mit der Frage: „Wer wird unter welchen Umständen wie operiert?“

Mithilfe einer speziell zur Bewertung bevölkerungsbezogener Arbeiten konzipierten Checkliste, basierend auf dem STROBE-Statement [49], wurden sämtliche Arbeiten auf folgende Punkte hin untersucht:

- Studiendesign: Aus welcher Grundgesamtheit stammen die betrachteten Patienten? Wie fand die Datensammlung statt? Wie viele Teilnehmer wurden über welchen Zeitraum hinweg betrachtet? Ist das gesamte Setting repräsentativ?
- Studienteilnehmer: Welche Ein- und Ausschlusskriterien wurden angewandt? Ist der Ein- und Ausschlussprozess transparent dargestellt und wahrt die Anforderungen an Repräsentativität?
- Studienvariablen: Welche Items wurden betrachtet? Ist die Item-Auswahl sinnvoll? Sind alle Variablen eindeutig definiert?
- Methoden: Wurden angemessene statistische Methoden angewandt (z.B. multivariable Verfahren oder Propensity-Matching zur Kontrolle von Störvariablen, Stratifizierung um vergleichbare Patientengruppen zu erhalten etc.)? Wurden alle durchgeführten Analysen sauber und umfassend dokumentiert?

### 6.3.4 Übersicht über die betrachteten Publikationen

#### **Sammour et al., Australien 2015, Kolon, Short- u. Long-term [63]**

Betrachtet werden ca. 1.400 Eingriffe wegen Kolon-CA der UICC-Stadien I - IV im Zeitraum von 2003 bis 2009 mit einer Follow-up-Zeit von mindestens fünf Jahren. Dabei handelt es sich um sämtliche derartige Fälle dreier großer australischer Kliniken, gesammelt in einem privat unterhaltenen Register, welches offensichtlich hohen Qualitätsstandards genügt. Man kann jedoch nicht davon ausgehen, dass die so gesammelten Daten repräsentativ die Gesamtversorgung einer ganzen Region abbilden, wie es für einen bevölkerungsbezogenen Ansatz wünschenswert wäre.

Der Ausschluss einzelner Patienten aufgrund eines notfallmäßigen Eingriffscharakters oder fehlenden Daten zum OP-Zugang wird transparent beschrieben. In der statistischen Auswertung verbleiben ca. 1.100 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 51%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und zahlreichen klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden sowohl Short-term-outcomes (Anzahl entnommener Lymphknoten, Krankenhausaufenthaltsdauer, postoperative Komplikationen, 30d-Überlebensrate, adjuvante Chemotherapie), als auch Long-term-outcomes (5a-Gesamtüberleben, 5a-tumorfrees Überleben, 5a-lokalrezidivfreies Überleben) betrachtet. Auch die Entwicklung der OP-Zugänge im Zeitverlauf wurde dokumentiert. Bezüglich der Variablendefinitionen (insbesondere Komplikationen) bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, etc.) kommt auch multivariable Statistik (Cox-Regression) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Neben Auswertungen über das gesamte Patientenkollektiv erfolgt auch eine stratifizierte Betrachtung für die einzelnen Tumorstadien. Konversionen werden auf Intention-to-treat-Basis behandelt. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich mittels Graphen und Tabellen, stets unter Angabe von absoluten Zahlen und p-Werten.

#### **Yeo et. al., USA 2015, Kolon und Rektum, Anwendung [50]**

Betrachtet werden ca. 4.000 elektive Eingriffe wegen Kolon-CA und Rektum-CA der UICC-Stadien I- IV im Zeitraum 09/2005 - 12/2010. Es handelt sich dabei um Daten aus dem

„National Comprehensive Cancer Network Centers Outcomes Project“, an dem sich acht amerikanische Krankenhäuser, darunter die zwei größten spezialisierten Krebskliniken der USA, beteiligten. Es kann jedoch nicht von einem repräsentativen Setting im Sinne eines Bevölkerungsbezugs ausgegangen werden.

A priori erfolgte ein Ausschluss bei totaler oder partieller Beckenexenteration, rein exploratorischer Laparoskopie, Appendektomie, Prokterektomie, transanal durchgeführter Exzision, synchronem Kolon- und Rektum-CA, Hartmann OP, unvollständigen Patienteninformationen oder inkompletter Stadienangabe. Der zahlenmäßige Ausschlussverlauf ist jedoch nicht genauer beschrieben oder dargestellt. Die Auswertung erfolgte getrennt nach Kolon und Rektum, in der Kolon-Gruppe befanden sich ca. 2.500 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 36%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben sehr detailliert beschrieben. Es erfolgt eine Betrachtung der Laparoskopierate im Zeitverlauf. Die Studie versucht unabhängige Prädiktoren für den laparoskopischen OP-Zugang zu ermitteln. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Rangsummentest, univariate logistische Regression) kommt auch multivariable Statistik (multivariable logistische Regression) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Da die multivariable Analyse mehrmals auf Grundlage derselben Daten durchgeführt wird, wenden die Autoren eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen an. Für die Betrachtung des Zeitverlaufs und für einen anonymisierten Häuservergleich bezüglich der Laparoskopierate werden die Daten nach Diagnosejahr und behandelndem Haus stratifiziert. Konversionen werden vermutlich auf Intention-to-treat-Basis betrachtet, die Autoren machen hierzu jedoch keine Angabe. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Graphiken und Tabellen, p-Werte und Konfidenzintervalle sind nicht immer angegeben.

### **Zheng et al., USA 2015, Kolon, Short-term, Anwendung [51]**

Betrachtet werden ca. 55.400 elektive Eingriffe bei 18- bis 84-jährigen wegen Kolon-CA der UICC-Stadien I - III im Zeitraum von 2010 bis 2011. Dabei handelt es sich um US-amerikanische Krebsregisterdaten der „National Cancer Data Base“. Diese erfasst laut eigenen Angaben ca. 1.500 Krankenhäuser und 70% aller US-Krebsfälle. Angesichts dessen erscheint

jedoch eine Gesamtzahl von 55.400 Kolon-CA-Fällen der Stadien I - III in zwei Jahren bei einer Inzidenzrate von ca. 40 Fällen invasiver Kolon-CAs pro 100.000 Einwohnern in den Jahren 2010 und 2011 (entspricht ca. 120.000 Fällen pro Jahr) zu gering (vgl. hierzu auch: SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/)).

Der Ausschluss einzelner Patienten aufgrund von Tumorhistologie (nur Adenokarzinome), synchroner Entfernung von Nachbarorganen, fehlenden Daten zu bestimmten Items wie dem OP-Zugang, oder zu geringer Fallzahlen des behandelnden Hauses ist sehr transparent dargestellt. In der statistischen Auswertung verbleiben ca. 45.900 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 41% und einer Konversionsrate von ca. 6%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, zahlreichen sozioökonomischen und klinischen Angaben sehr detailliert beschrieben. Es werden Short-term-outcomes (30d-Mortalität, 30d-Wiederaufnahmerate, Aufenthaltsdauer etc.) und die Anwendungshäufigkeit des laparoskopischen OP-Zugangs (Abhängigkeit von Fallvolumina der behandelnden Häuser und Chirurgen) betrachtet. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben deskriptiven Verfahren kommen multivariable logistische Regressionen und Propensity-Matching (1:1 Matching, jeweils 18.230 Patienten in der laparoskopischen und der offenen Gruppe) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, die bei der Erstellung des Propensity-Scores verwendet wurden, sind angegeben. Die Ergebnisse sind stets für das Gesamtkollektiv und das Propensity-gematchte Kollektiv angegeben. Auch für einzelne Tumorstadien oder Fallvolumina stratifizierte Auswertungen werden durchgeführt. Konversionen werden stets auf Intention-to-treat-Basis behandelt. Um die Stabilität der Ergebnisse zu überprüfen, wird eine Sensitivitäts-Analyse unter Einbeziehung von Patienten älter als 85 Jahre und Ausschluss von Konversionen durchgeführt. Dadurch ergeben sich keine wesentlichen Änderungen bezüglich der betrachteten Outcomes. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen, stets unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

### **Kolfschoten et al., Niederlande 2013, Kolon und Rektum, Short-Term [52]**

Betrachtet werden ca. 7.400 Eingriffe wegen Kolon-CA und Rektum-CA im Jahr 2010. Es handelt sich dabei um Daten aus dem „Dutch Surgical Colorectal Audit“, welches Daten von 90 Krankenhäusern enthält. Dies entspricht laut eigenen Angaben 93 % aller primären,

elektiven kolorektalen Resektionen in den Niederlanden. Hierbei kann von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden.

Der Ausschluss einzelner Patientendaten aufgrund Not-OP, Rezidiveingriffen, multiplen synchronen kolorektalen Tumoren und Behandlung in Krankenhäusern mit weniger als 10 Patienten ist transparent mit genauer Angabe der Zahlen dargestellt. In der statistischen Auswertung verbleiben ca. 7.400 Patienten (davon ca. 2.400 mit Rektum-CA, ca. 5.000 mit Kolon-CA, wobei keine getrennte Betrachtung erfolgt) mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 41% und einer Konversionsrate von 15%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden postoperative Qualitätsindikatoren (Anzahl der entnommenen Lymphknoten, irradikale Resektionen) und Short-term-outcomes (Mortalität im Krankenhaus, 30-d-Mortalität, Komplikationen) untersucht. Außerdem wird die Laparoskopierate insgesamt sowie in Abhängigkeit von den Fallzahlen einer Klinik betrachtet. In diesem Zusammenhang erfolgt auch ein Vergleich der Krankenhäuser. Zusätzlich werden Prädiktoren für Konversionen untersucht. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben fast keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, t-Test) kommt auch multivariable logistische und lineare Regression zum Einsatz. Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Konversionen werden auf Intention-to-treat-Basis betrachtet. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen und Graphiken, stets unter Angabe von Konfidenzintervallen oder p-Werten.

### **Taylor et al., England 2013, Kolon und Rektum, Short-, Mid-Term [53]**

Betrachtet werden ca. 58.100 radikale Eingriffe wegen Kolon-CA und Rektum-CA im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2008, mit einem Follow-up bis ins Jahr 2010. Dabei handelt es sich um Registerdaten des „National Cancer Data Repository“, generiert aus einem Zusammenschluss dreier Datenbanken („Cancer Registry“, „Hospital Episode Statistics“ und „National Bowel Cancer Audit Project“). Diese Datenbank enthält laut eigenen Angaben umfassende Informationen über jeden englischen Krebspatienten und könnte somit grundsätzlich als repräsentativ für die ganze Gesundheitsversorgung der Region England gesehen werden; allerdings erscheint eine Gesamtzahl von 58.100 operationswürdigen Kolon-CA und Rektum-CA-Fällen mutmaßlich aller Stadien in drei Jahren angesichts einer

Inzidenzrate für England von ca. 34.000 Fällen pro Jahr (2011, C18 - C20 kombiniert) etwas zu gering. (vgl. hierzu: Cancer Research UK, Bowel Cancer 2011, [http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/cases\\_rates\\_bowel.pdf](http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/cases_rates_bowel.pdf))

Aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, ob abgesehen von dem primären Einschlusskriterium „radikale Operation wegen Kolon-CA o. Rektum-CA“ weitere Voraussetzungen erfüllt werden mussten. Es erfolgt keine getrennte Auswertung von Kolon und Rektum. Der Laparoskopie-Anteil beträgt ca. 19%, die Konversionsrate ca. 15%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden Short-term-outcomes (30d-Mortalität, Aufenthaltsdauer), das 1a-Gesamtüberleben (Mid-term-outcome) und die Anwendungshäufigkeit der Laparoskopie im Zeitverlauf betrachtet. Auch Ursachen und Folgen von Konversionen werden beleuchtet. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben fast keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren kommt auch multivariable Statistik (logistische Regression, Cox-Regression) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Fehlende Daten wurden unter der „missing-at-random-Annahme“ durch multiple Imputation nachträglich ergänzt, wobei stets der Vergleich zu den entsprechenden Ergebnissen ohne Imputation gegeben ist. Sämtliche Variablen, die für die multiple Imputation verwendet werden, sind angegeben. Konversionen werden teilweise als eigene Gruppe betrachtet, teils auf Intention-to-treat-Basis. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen, meist unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

### **McKay et al., Australien 2012, Kolon und Rektum, Short-Term, Anwendung [62]**

Betrachtet werden ca. 2.100 Eingriffe wegen Kolon-CA und Rektum-CA im Zeitraum von 2001 bis 2008. Dabei handelt es sich um sämtliche derartige Fälle sechs großer australischer Kliniken, gesammelt im „Sydney South West Area Health Service Register“, welches offensichtlich hohen Qualitätsstandards genügt, jedoch nur demographische und klinische, d.h. unmittelbar postoperative Daten, erfasst. Da die erwähnten sechs Kliniken offensichtlich die gesamte Gesundheitsversorgung für eine ca. 750.000 Einwohner umfassende Region sicherstellen, handelt es sich aus epidemiologischer Sicht um repräsentative Daten.

Der Ausschluss einzelner Patienten aufgrund im OP-Verlauf nicht stattgefundener Resektion, Not-OP, unverhältnismäßig großem Operationsumfang (gleichzeitige plastisch-rekonstruktive Eingriffe, synchrone Organentfernungen) und fehlenden Daten ist weitgehend transparent dargestellt. In der statistischen Auswertung verbleiben ca. 1.700 Patienten, davon ca. 1.200 mit Kolon-CA (Kolon und Rektum wurden getrennt ausgewertet.); unter den Kolon-Patienten beträgt der Laparoskopie-Anteil ca. 37%, die Konversionsrate 6,4%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden intraoperative Parameter (OP-Dauer, benötigte Bluttransfusionen) postoperative Qualitätsindikatoren (Resektionsränder) und - sehr ausführlich - postoperative Komplikationen als Short-term-outcomes untersucht. Außerdem wird die Anwendungshäufigkeit des laparoskopischen OP-Zugangs (Abhängigkeit von der Expertise des behandelnden Chirurgen, Entwicklung im Zeitverlauf) beleuchtet. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, Fisher's exakter Test) kommt auch multivariable Statistik zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die dabei kontrolliert wurde, sind angegeben. Die Aussagekraft der univariablen Statistik wird an vielen Stellen mittels Stratifizierung erhöht. Positiv fällt ein transparenter Umgang mit fehlenden Daten bezüglich einzelner Variablen auf. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen, stets unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

### **Chan et al., Kanada 2012, Kolon, Anwendung [82]**

Betrachtet werden ca. elektive 17.000 Eingriffe wegen Kolon-CA aller Stadien im Zeitraum von 4/2002 bis 3/2009. Dabei handelt es sich um Daten der „Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database“, welche gesundheitsbezogene Daten über sämtliche der ca. 10,5 Millionen volljährigen Einwohner der kanadischen Provinz Ontario enthält, ergänzt um Informationen aus dem Ontario Cancer Registry. Somit liegen vollständige und repräsentative Daten für eine Region vor. Es kann von einem sehr guten Bevölkerungsbezug ausgegangen werden.

A priori wurden benigne Tumoren und Not-OPs ausgeschlossen. Der Ausschlussverlauf ist jedoch nicht genauer beschrieben oder dargestellt. Der Laparoskopie-Anteil der ca. 17.000 in der Auswertung befindlichen Patienten beträgt ca. 23%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben beschrieben und Unterschiede in der Zusammensetzung der laparoskopisch und der offen operierten Gruppe herausgearbeitet. Es erfolgt außerdem eine Betrachtung der Laparoskopierate im Zeitverlauf. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Es kommen ausschließlich deskriptive statistische Methoden zum Einsatz. Einzig eine Extrapolation der OP-Zahlen bis ins Jahr 2015 stellt ein induktives Verfahren dar. Die Operationen werden in Quartalen stratifiziert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt übersichtlich unter Angabe von p-Werten.

### **Fox, Gross et al., USA 2012, Kolon, Anwendung [54]**

Betrachtet werden ca. 12.600 elektive Eingriffe wegen Kolon-CA bei Erwachsenen im Zeitraum von 10/2008 bis 12/2009. Dabei handelt es sich um Fälle aus den „Nationwide Inpatient Sample Databases“ des „Health Care Utilization Project“ der „Association for Healthcare Research and Quality“. Diese registrieren laut eigenen Angaben ca. acht Millionen Krankenhausaufenthalte jährlich. Hierbei wird durch eine repräsentative Auswahl von ca. 1.000 Krankenhäusern sichergestellt, dass Rückschlüsse auf 95 % aller Krankenhausbehandlungen in den USA gemacht werden können. Es werden präklinische und intraklinische Daten erhoben, der Follow-up endet mit der Entlassung.

Der Ausschluss von Patienten erfolgt aufgrund totaler Kolektomie, Operationen am Kolon-transversum, Operationen, die nur der Stomaeinrichtung dienen, gleichzeitigen Operationen an anderen Organen (z.B. Leber oder Pankreas), Vorliegen einer Schwangerschaft, Peritonitis, Obstruktion, Metastasen, Appendix-CA oder fehlenden Daten bezüglich Alter, Geschlecht und OP. Der Ausschluss ist weitgehend transparent dargestellt. In der statistischen Auswertung verbleiben ca. 9.000 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 50%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben sehr detailliert beschrieben und Unterschiede in der Zusammensetzung der laparoskopisch und der offen operierten Gruppe herausgearbeitet. Auch die behandelnden Häuser werden in der Anwendungshäufigkeit des laparoskopischen OP-Zugangs verglichen. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test) kommt auch multivariable Statistik zum Einsatz. Zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für den OP-Zugang wird eine logistische Regression durchgeführt, wobei die verwendeten Kovariablen zunächst mithilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten auf Multikollinearität überprüft wurden. Zur Durchführung verschiedener Vergleiche wird stratifiziert. Konversionen werden auf Intention-to-treat-Basis behandelt. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen, stets unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

### **Fox, Desai et al., USA 2012, Kolon, Short-term-outcomes, Anwendung [72]**

Betrachtet werden ca. 6.800 elektive Eingriffe wegen Kolon-CA bei Erwachsenen im Zeitraum von 10/2008 bis 10/2009. Dabei handelt es sich um Fälle aus den „Nationwide Inpatient Sample Databases“ des „Health Care Utilization Project“ der „Association for Healthcare Research and Quality“. Diese registrieren laut eigenen Angaben ca. acht Millionen Krankenhausaufenthalte jährlich. Hierbei wird durch eine repräsentative Auswahl von ca. 1.000 Krankenhäusern sichergestellt, dass Rückschlüsse auf 95 % aller Krankenhausbehandlungen in den USA gemacht werden können. Es werden präklinische und intraklinische Daten erhoben, der Follow-up endet mit der Entlassung.

Der Ausschluss von Patienten erfolgte a priori aufgrund totaler Kolektomie, Operationen am Kolon-transversum, gleichzeitigen Operationen an anderen Organen (z.B. Leber oder Pankreas), Vorliegen einer Schwangerschaft, Patienten aus Krankenhäusern mit weniger als 12 Fällen. Ausgeschlossen wurden auch Fälle aus Krankenhäusern, die nur offen operieren. Der Ausschlussverlauf ist jedoch nicht zahlenmäßig dargestellt. Der Laparoskopie-Anteil beträgt ca. 50% bei einer Konversionsrate von ca. 12%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden vor allem verschiedene Short-term-outcomes (Intra- und postoperative Komplikationen, In-Krankenhaus-Mortalität) betrachtet. Diese Short-term-outcomes werden auch abhängig von den Fallvolumina der behandelnden Häuser untersucht. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, t-Test) kommt auch multivariable Statistik zum Einsatz. Zur Risikoadjustierung wird eine logistische Regression durchgeführt, wobei sämtliche Kovariablen, für die adjustiert wird, angegeben sind. Nach Fallvolumina-

basierter Stratifizierung werden Korrelationskoeffizienten für Laparoskopie in Verbindung mit diversen Outcomes berechnet. Konversionen werden auf Intention-to-treat-Basis behandelt. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen und Graphiken, stets unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

### **Kube et al., Deutschland 2008, Kolon, Short-, Long-Term, Anwendung [56]**

Betrachtet werden ca. 21.700 Eingriffe wegen Kolon-CA im Stadium I -IV im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2003. Dabei handelt es sich um Fälle aus der Datenbank der „Bundesweiten Qualitätssicherungsstudie Kolon-/ Rektumkarzinome (Primärtumor)“, an der sich ca. 340 deutsche Kliniken jeder Art und Größenordnung auf freiwilliger Basis beteiligten. Folglich können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht als repräsentativ betrachtet werden.

Ein Ausschluss aufgrund klinischer Kriterien (z.B. Not-OP) scheint nicht stattgefunden zu haben oder wurde nicht dokumentiert. Es wird jedoch angegeben, dass nur für die ca. 13.000 Patienten (ausschließlich UICC I - III), die in den Jahren 2000 - 2003 behandelt wurden, Langzeitdaten zur Verfügung stehen. Da unter diesen die Follow-up-Rate ca. 73% beträgt, stehen zur Betrachtung des Langzeitüberlebens Daten von ca. 9.400 Patienten zur Verfügung. Insgesamt beträgt der Laparoskopie-Anteil 4,4% bei einer Konversionsrate von ca. 19%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden sowohl Short-term-outcomes (allgemeine und spezifische Komplikationsraten, Verweildauer, Krankenhaussterblichkeit), als auch Long-term-outcomes (5a-tumorfrees Überleben, 5a-Gesamtüberleben) untersucht. Besonders intensiv wird auf Konversionen eingegangen. Manche Variablen-Definitionen, wie beispielsweise die der einzelnen Komplikationsarten, sind unklar. Möglicherweise wurden diese Definitionen jedoch vorab im Rahmen einer gesonderten Veröffentlichung zu den Methoden der „Bundesweiten Qualitätssicherungsstudie „Kolon-/ Rektumkarzinome (Primärtumor)“ geliefert. Diese ist jedoch leider nicht öffentlich zugänglich.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, t-Test, ANOVA) wird zur Kontrolle von Baseline-Unterschieden der Vergleichsgruppen vor allem auf Stratifizierung (z.B. bezüglich Tumorstadien) gesetzt. Multivariable Verfahren werden nicht eingesetzt, obgleich Angaben über offensichtliche Störvariablen wie Alter, BMI, ASA vorliegen. Die

Überlebenszeit wird mithilfe der Kaplan-Meier Methode errechnet und mit dem Log-Rank-Test geprüft. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Graphiken und Tabellen, p-Werte werden meist angegeben.

### **Steele et al., USA 2008, Kolon, Short-Term, Anwendung [55]**

Betrachtet werden ca. 98.900 rechte und linke Hemikolektomien wegen Kolon-CA im Zeitraum von 2003 bis 2004. Dabei handelt es sich um Fälle aus den „Nationwide Inpatient Sample Databases“ des „Health Care Utilization Project“ der „Association for Healthcare Research and Quality“. Diese registrieren laut eigenen Angaben ca. acht Millionen Krankenhausaufenthalte jährlich. Hierbei wird durch eine repräsentative Auswahl von ca. 1.000 Krankenhäusern sichergestellt, dass Rückschlüsse auf 95% aller Krankenhausbehandlungen in den USA gemacht werden können. Es werden präklinische und intraklinische Daten erhoben, der Follow-up endet mit der Entlassung.

Einschlusskriterien (re. u. li. Hemikolektomie, Sigmaresektion) und Ausschlusskriterien (Transversum-Resektion, totale Kolektomie, Alter unter 18 Jahren, Not-OP, diverse präoperative Diagnosen, die einen laparoskopischen Zugang a priori unwahrscheinlicher machen) sind detailliert beschrieben, lediglich der numerische Ausschlussverlauf ist nicht dargestellt. Von den 98.900 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nur 3% laparoskopisch operiert.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben und Unterschiede in der Zusammensetzung der laparoskopisch und der offen operierten Gruppe herausgearbeitet. Als Short-term-outcomes werden Aufenthaltsdauer, die Notwendigkeit professioneller Nachbehandlung, In-Krankenhaus-Komplikationen (vorbildliche Definition der Komplikationen anhand sämtlicher ICD-Codes) und die In-Krankenhaus-Mortalität betrachtet. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi-Quadrat-Test, t-Test, Mann-Whitney-U-Test) kommt zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für den OP-Zugang mit der logistischen Regression auch ein multivariables Verfahren zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wird, sind angegeben. Es erfolgt jedoch keine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Bei fehlenden Daten bezüglich einer Outcome-Variablen wurden die betreffenden

Patienten zunächst auf „significant variance from the study population“ überprüft; dabei konnte offensichtlich stets von der „missing-at-random-Annahme“ ausgegangen werden. Daraufhin wurden die Patienten von der Analyse in diesem Punkt ausgeschlossen. Konversionen werden auf intention-to-treat-Basis betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse ist übersichtlich, absolute Zahlen und p-Werte werden meistens angegeben.

### **6.3.5 Studienergebnisse, sortiert nach thematischen Gesichtspunkten**

#### **Anwendung des laparoskopischen Operationszugangs (vgl. Tafel 1)**

Sämtliche Studien betrachten den Anteil laparoskopischer Operationen an allen durchgeführten Kolon-Resektionen. Die über den jeweiligen Beobachtungszeitraum gemittelte Laparoskopie-Rate schwankt zwischen 3,3% (Steele et al.) und 51% (Sammour et al.). Fünf Studien (Sammour et al., Yeo et al., Taylor et al., McKay et al., Chan et al.) stellen die Entwicklung ihrer Laparoskopie-Rate im Zeitverlauf dar; dabei ist ausnahmslos eine Zunahme zu verzeichnen.

Yeo et al., Kofschoten et al., sowie Fox, Gross et al. und Fox, Desai et al. zeigen im Rahmen eines anonymisierten Häuservergleichs, dass sich die Anwendungshäufigkeit des laparoskopischen Operationszugangs von Klinik zu Klinik stark unterscheidet: So gibt es Häuser, die ausschließlich laparoskopisch operieren, und solche, die fast immer den offenen Zugang wählen (vgl. Fox, Desai et al.). Laut Fox, Gross et al. und Steele et al. ist die Laparoskopie-Rate an städtischen Krankenhäusern signifikant höher als an ländlichen. Zheng et al. berichten darüber hinaus, dass sog. „High-volume“-Chirurgen (Durchführung von mehr als 6 Kolektomien pro Jahr) und sog. „High-volume“-Häuser (Durchführung von mehr als 36 Kolektomien pro Jahr) signifikant häufiger den laparoskopischen OP-Zugang wählen, als andere. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei Fox, Gross et al. Die Wahrscheinlichkeit minimalinvasiver Eingriffe steigt zudem mit dem Spezialisierungsgrad und akademischen Niveau der Kliniken (Zheng et al., Steele et al.) und der behandelnden Chirurgen (McKay et al.).

Tafel 1 Die Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs							
<b>Sammour et al.</b> AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009	Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:						
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Laparoskopierate:</b></td> <td>7% in 2003 → 67% in 2009</td> </tr> </table>	<b>Laparoskopierate:</b>	7% in 2003 → 67% in 2009				
	<b>Laparoskopierate:</b>	7% in 2003 → 67% in 2009					
Keine signifikanten Unterschiede bei der Laparoskopierate bezüglich der Art des behandelnden Hauses (privat/ öffentlich finanziert)							
<b>Yeo et al.</b> USA, Kolon, 2.500 Pat., 36% Lap., UICC I-IV, 2005 - 2010	Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:						
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Laparoskopierate:</b></td> <td>35% in 2006 → 51% in 2010 für UICC I - III; für UICC Stadium IV über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant (ca. 15%)</td> </tr> <tr> <td><b>Haus mit der niedrigsten Lap.-Rate:</b></td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td><b>Haus mit der höchsten Lap.-Rate:</b> (jeweils über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen)</td> <td>86%</td> </tr> </table>	<b>Laparoskopierate:</b>	35% in 2006 → 51% in 2010 für UICC I - III; für UICC Stadium IV über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant (ca. 15%)	<b>Haus mit der niedrigsten Lap.-Rate:</b>	15%	<b>Haus mit der höchsten Lap.-Rate:</b> (jeweils über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen)	86%
	<b>Laparoskopierate:</b>	35% in 2006 → 51% in 2010 für UICC I - III; für UICC Stadium IV über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant (ca. 15%)					
<b>Haus mit der niedrigsten Lap.-Rate:</b>	15%						
<b>Haus mit der höchsten Lap.-Rate:</b> (jeweils über den gesamten Beobachtungszeitraum gesehen)	86%						
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:						
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Laparoskopierate:</b></td> <td>41%</td> </tr> </table>	<b>Laparoskopierate:</b>	41%				
	<b>Laparoskopierate:</b>	41%					
<p><b>Wo und durch wen werden lap. und offene OPs durchgeführt?</b></p> <p>„Low-volume“ Chirurgen*          an „Low-volume“ Häusern**:          „High-volume“ Chirurgen*          an „Low-volume“ Häusern**:          „Low-volume“ Chirurgen*          an „High-volume“ Häusern**:          „High-volume“ Chirurgen*          an „High-volume“ Häusern**:</p> <p><b>Verteilung der OP-Zugänge auf Krankenhaus-Arten:</b>        Community cancer program:        Comprehensive com. cancer prog.:        Teaching / research center:        NCI-designated Center:</p>	<p>p &lt; 0,001</p> <p>42,0% aller lap. itt, 54,3% aller offenen OPs</p> <p>23,9% aller lap. itt, 17,0% aller offenen OPs</p> <p>15,2% aller lap. itt, 16,6% aller offenen OPs</p> <p>18,9% aller lap. itt, 12,0% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001</p> <p>11,6% aller lap. itt, 17,8% aller offenen OPs</p> <p>52,5% aller lap. itt, 51,0% aller offenen OPs</p> <p>19,8% aller lap. itt, 19,3% aller offenen OPs</p> <p>5,8% aller lap. itt, 3,5% aller offenen OPs</p>						
<p>* Höchstens bzw. mehr als 6 Kolektomien / a          ** Höchstens bzw. mehr als 36 Kolektomien / a</p>							

Tafel 1 (Fortsetzung) Die Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs		
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> <b>Logistische Regression zur Anwendung der Laparoskopie</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Unterschiede i. d. Lap.-Rate nach:</b>  <b>Fallvolumina:</b> „Low-volume“ Chirurg* am „Low-volume“ Haus**: „High-volume“ Chirurg* am „Low-volume“ Haus**: „Low-volume“ Chirurg* am „High-volume“ Haus**: „High-volume“ Chirurg* am „High-volume“ Haus**:  <b>Krankenhausart:</b> Community cancer program: Comprehensive com. cancer prog.: Teaching / research center: NCI-designated Center:	Referenz  OR: 1,62 (KI: 1,53 - 1,70)  OR: 1,08 (KI: 1,01 - 1,14)  OR: 1,68 (KI: 1,58 - 1,78)  Referenz OR: 1,35 (KI: 1,26 - 1,43) OR: 1,34 (KI: 1,24 - 1,43) OR: 1,98 (KI: 1,77 - 2,20)
	* Höchstens bzw. mehr als 6 Kolektomien / a ** Höchstens bzw. mehr als 36 Kolektomien / a	
<b>Kolfschoten et al.</b> NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:            Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>  <b>Korrelation Fallvolumina- Lap.-Rate:</b>	41% variiert hausabhängig zwischen 0% und 96%  33 der KH haben Laparoskopieraten über dem Durchschnitt. 26% der KH haben Laparoskopieraten unter dem Durchschnitt.  $r = -0,07; p = 0,52$
<b>Taylor et al.</b> GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	10% in 2006 → 28% in 2008
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>  <b>Qualifikation der Operateure:</b> Offene Chirurgie: lap. Chirurgie	37% Nicht näher quantifizierte Zunahme der Laparoskopie über den Studienzeitraum (2001 - 2008)  42,5% Allg.chirurgen, 57,5% Viszeralchirurgen 8,1% Allg.chirurgen, 91,9% Viszeralchirurgen
<b>Chan et al.</b> CAN, Kolon, 17.000 Pat., 23% Lap., UICC I-IV, 2002 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	13% in 2002, 2003, 2004 → 37% in 2009 Extrapolation: Vermutlich 41% in 2015

<b>Tafel 1 (Fortsetzung) Die Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs</b>		
<b>Fox, Gross et al.</b> USA, Kolon, 9.000 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	50%
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Logistische Regression zur Anwendung der Laparoskopie</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Unterschiede i. d. Lap.-Rate nach:</b>	
	<b>jährlichen Fallvolumina:</b> >10: 11-18: 19-33: 34+:  <b>Krankenhausregion:</b> „Städtisches KH“: „Ländliches KH“:	Referenz OR: 1,31 (KI: 1,13 - 1,50) OR: 1,40 (KI: 1,21 - 1,61) OR: 1,41 (KI: 1,22 - 1,63)  OR: 1,00 (Ref.) OR: 0,76 (KI: 0,64 - 0,90)
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	50% variiert hausabhängig zwischen 3,8 % und 100%
<b>Kube et al.</b> D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	4,4%
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Laparoskopierate:</b>	3,3%
	<b>Wo werden lap. und offene OPs durchgeführt?</b> „Städtisches KH“: „Ländliches KH“:	p < 0,001 96% aller lap.itt, 86% aller offenen OPs 4% aller lap.itt, 14% aller offenen OPs
<b>An welchen KH werden lap. und offene OPs durchgeführt?</b> Lehrkrankenhaus: Kein Lehrkrankenhaus:	p < 0,001 41% aller lap.itt, 43% aller offenen OPs 59% aller lap.itt, 57% aller offenen OPs	

### Wer wird laparoskopisch operiert? (vgl. Tafel 2)

Alle Studien befassen sich mit der Frage, welche Patienten-Eigenschaften, seien sie demographischer (Alter, Geschlecht), sozioökonomischer (Versicherungsstatus, Haushaltseinkommen etc.) oder klinischer (Komorbiditäten, BMI etc.) Natur, und welche Tumor-Charakteristika (Stadium, Lokalisation etc.) eher mit dem laparoskopischen und welche eher mit dem offenen OP-Zugang assoziiert sind.

Alle Arbeiten mit Ausnahme der von Chang et al. untersuchen die - postoperativ ermittelte - Stadienverteilung innerhalb der Operationszugänge. In jedem Fall zeigen sich in der deskriptiven Betrachtung signifikante Unterschiede zwischen der laparoskopisch und der offen operierten Gruppe. Der Anteil fortgeschrittener Stadien ist bei den laparoskopisch Operierten meist niedriger als bei den offen Operierten. Anders beobachten das nur McKay et al.: Patienten mit den Dukes-Stadien C und D machen bei ihnen 47,5% der laparoskopischen, aber nur 43,1% der offenen Eingriffe aus. In der risikoadjustierten Analyse, durchgeführt von Yeo et al., Zheng et al., Kolfshoten et al., Taylor et al., Fox, Gross et al., Steele et al., sind niedrigere Tumorstadien signifikante Prädiktoren für einen laparoskopischen Operationszugang bzw. höhere Tumorstadien für einen offenen Operationszugang.

Sieben Studien beleuchten Komorbiditäten, häufig gemessen durch den Charlson Comorbidity-Index (CCI). In der deskriptiven Statistik zeigen sich oft signifikante Unterschiede bezüglich der Verteilung des CCI innerhalb der Operationsgruppen. Ein CCI von 0 findet sich bei Yeo et al. häufiger in der Laparoskopie-Gruppe (68% vs. 64%;  $p = 0,04$ ) und bei Fox, Desai et al. ist der Anteil von Patienten mit drei oder mehr Komorbiditäten unter den laparoskopisch Operierten geringer (lap. itt: 28,6% vs. offen: 37,9%;  $p < 0,001$ ). Bei Zheng et al. zeigen sich dagegen trotz erreichtem Signifikanzniveau nur geringe Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Chan et al. beobachten zwar einen geringeren Anteil an CCI 3 unter den laparoskopischen Patienten (lap. itt: 39,1% vs. offen: 47,8%;  $SD = 0,26$ ), ein CCI  $> 3$  kommt jedoch in der Laparoskopie-Gruppe signifikant häufiger vor (lap. itt: 52,9% vs. offen: 49,5%;  $SD = 0,18$ ). In der risikoadjustierten Analyse (durchgeführt von Yeo et al., Zheng et al., Kolfshoten et al., Taylor et al.) ist ein niedriger Komorbiditätsindex ein signifikanter Prädiktor für den laparoskopischen bzw. ein hoher Komorbiditätsindex für den offenen Operationszugang. Steele et al. befassen sich darüber hinaus mit den verschiedenen Komorbiditäts-Entitäten: Herzinsuffizienz, COPD, Diabetes, Adipositas und Nierenversagen finden sich signifikant häufiger bei offen operierten Patienten.

Die ASA-Klassifikation wird nur in zwei Studien untersucht: In der deskriptiven Statistik zeigt sich bei Kolfshoten et al. ein signifikant höherer Anteil an  $ASA \geq 3$  unter den offen Operierten (lap. itt: 19% vs. offen: 23%;  $p < 0,01$ ). ASA 4 - 5 ist laut dieser Veröffentlichung auch ein signifikanter Prädiktor für den offenen Operationszugang. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Kube et al.: ASA 1 u. 2 finden sich häufiger in der Laparoskopie-Gruppe (69,4% vs. offen: 57,8%;  $p < 0,001$ ).

Bezüglich Alter und Geschlecht sehen die Ergebnisse wie folgt aus: Während die laparoskopischen Patienten bei vier Studien (Zheng et al., Kolfshoten et al., Kube et al. und Steele et al.) in der deskriptiven Statistik signifikant jünger sind, bzw. jüngeres Alter in der multivariablen Betrachtung einen signifikanten Prädiktor für Laparoskopie darstellt, wird bezüglich dieser Korrelation bei Taylor et al. und Fox, Gross et al. das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Sammour et al., McKay et al. und Chan et al. sehen bei der Altersverteilung überhaupt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationszugängen. Bei Yeo et al. sind die laparoskopisch operierten Patienten sogar signifikant älter. Manche Studien (Yeo et al., Kolfshoten et al., Fox, Gross et al.) beobachten, dass Männer eher laparoskopisch operiert werden, während das Geschlecht bei den restlichen Veröffentlichungen keinen Unterschied macht oder nicht untersucht wurde. Soweit das Haushaltseinkommen miterfasst wird (Yeo et al., Taylor et al., Fox, Gross et al., Steele et al.), ist eine höhere Kaufkraft signifikant häufiger mit einem laparoskopischen Operationszugang assoziiert.

Signifikante Prädiktoren in der risikoadjustierten Analyse für einen offenen Operationszugang sind beispielsweise ein größerer Tumordurchmesser, schwarze Hautfarbe, Tumorlokalisation im Kolon transversum oder im linken Kolon, ein niedrigerer Versicherungsstatus und vorausgegangene abdominale Eingriffe (Zheng et al., Kolfshoten et al.).

<b>Tafel 2 Wer wird laparoskopisch operiert?</b>		
<b>Sammour et al.</b> AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Verteilung der OP-Zugänge auf die UICC-Stadien:</b> UICC I: UICC II: UICC III: UICC IV:	p = 0,001 25,2% aller lap. itt, 19,4% aller offenen OPs 31,8% aller lap. itt, 37,0% aller offenen OPs 31,3% aller lap. itt, 25,6% aller offenen OPs 11,8% aller lap. itt, 27,9% aller offenen OPs
Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, ASA		
<b>Yeo et al.</b> USA, Kolon, 2.500 Pat., 36% Lap., UICC I-IV, 2005 - 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Alter (Median)</b>  <b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den folgenden Subgruppen durchgeführt?</b>  <b>Männliches Geschlecht</b> <b>UICC-Stadium = IV</b> <b>Komorbiditäten: CCI = 0</b> <b>Haushaltseinkommen ≥ 80.000\$</b>	64,0a (lap. itt) vs. 61,5a (offen); p < 0,001  51% aller lap. itt, 47% aller offenen OPs; p = 0,06 11% aller lap. itt, 32% aller offenen OPs; p < 0,001 68% aller lap. itt, 64% aller offenen OPs; p = 0,04 11% aller lap. itt, 8% aller offenen OPs; p < 0,001
Keine signifikanten Unterschiede bezüglich BMI, Versicherungsstatus		

Tafel 2 (Fortsetzung) Wer wird laparoskopisch operiert?		
<b>Yeo et al.</b> USA, Kolon, 2.500 Pat., 36% Lap., UICC I-IV, 2005 - 2010	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> <b>Signifikante Prädikatoren für den laparoskopischen OP-Zugang</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>UICC-Stadium = 0 / I</b> <b>Haushaltseinkommen ≥ 80.000\$</b>	OR: 1,71 (KI: 1,29 - 2,28), Ref. UICC III OR: 2,17 (KI: 1,55 - 3,03), Ref. < 40.000\$
	<b>Signifikante Prädikatoren für den offenen OP-Zugang</b> OR < 1 → Mehr offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Weniger offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Weibliches Geschlecht</b> <b>UICC-Stadium = IV</b> <b>Komorbiditäten: CCI ≥ 2</b>	OR: 0,85 (KI: 0,72 - 1,00), Ref. männl. OR: 0,29 (KI: 0,22 - 0,38), Ref. UICC III OR: 0,68 (KI: 0,50 - 0,91), Ref. CCI 0
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt?</b>  <b>Altersgruppen:</b> 18 - 49: 50 - 64: 65 - 74: 75 - 84:  <b>UICC-Stadien:</b> UICC I: UICC II: UICC III:  <b>Grading:</b> Gut bis mäßig differenziert: Schlecht bis undifferenziert:  <b>Tumorgröße:</b> <30mm: 30 - 41 mm: 42 - 59mm: >60mm:  <b>Tumorlokalisation</b> Rechtes Kolon: C. transversum: Linkes Kolon:  <b>Komorbiditäten:</b> CCI 0: CCI 1: CCI 2+:  <b>Rasse / Ethnizität:</b> Weiß: Hispanic: Schwarz: andere:  <b>Krankenversicherungsstatus:</b> Nicht versichert Medicaid Medicare (neuer) Medicare (älter) Privat:	<p>p &lt; 0,001            10,1% aller lap.itt, 10,1% aller offenen OPs            32,9% aller lap.itt, 30,9% aller offenen OPs            29,5% aller lap.itt, 29,1% aller offenen OPs            27,6% aller lap.itt, 29,9% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            32,6% aller lap.itt, 23,8% aller offenen OPs            33,0% aller lap.itt, 37,4% aller offenen OPs            34,5% aller lap.itt, 38,8% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            80,5% aller lap.itt, 79,3% aller offenen OPs            16,3% aller lap.itt, 17,9% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            28,6% aller lap.itt, 21,2% aller offenen OPs            24,4% aller lap.itt, 23,8% aller offenen OPs            21,9% aller lap.itt, 23,7% aller offenen OPs            19,5% aller lap.itt, 27,2% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            53,7% aller lap.itt, 50,1% aller offenen OPs            12,4% aller lap.itt, 13,9% aller offenen OPs            33,9% aller lap.itt, 35,1% aller offenen OPs</p> <p>p = 0,005            67,2% aller lap.itt, 67,4% aller offenen OPs            24,1% aller lap.itt, 23,2% aller offenen OPs            8,7% aller lap.itt, 9,5% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            75,1% aller lap.itt, 71,3% aller offenen OPs            4,6% aller lap.itt, 5,4% aller offenen OPs            11,4% aller lap.itt, 14,1% aller offenen OPs            5,9% aller lap.itt, 6,2% aller offenen OPs</p> <p>p &lt; 0,001            2,5% aller lap.itt, 4,8% aller offenen OPs            3,9% aller lap.itt, 5,5% aller offenen OPs            3,8% aller lap.itt, 4,6% aller offenen OPs            48,1% aller lap.itt, 48,9% aller offenen OPs            40,9% aller lap.itt, 34,5% aller offenen OPs</p>
Keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts		

**Tafel 2 (Fortsetzung) Wer wird laparoskopisch operiert?**

<p><b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011</p>	<p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p>	
	<p><b>Signifikanter Prädiktor für den laparoskopischen OP-Zugang</b> OR &gt; 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR &lt; 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz</p>	
	<p><b>Komorbiditäten: CCI 1</b></p>	<p>OR: 1,09 (KI: 1,03 - 1,13), Ref. CCI 0</p>
	<p><b>Signifikante Prädiktoren für den offenen OP-Zugang</b> OR &lt; 1 → Mehr offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR &gt; 1 → Weniger offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz</p>	
	<p><b>Alter ≥ 65a :</b> <b>UICC-Stadium &gt; UICC I</b> <b>Tumor &gt; 30mm</b> <b>Tumor im C. transversum und im li. Kolon</b> <b>Schwarze Hautfarbe</b> <b>Versicherungsstatus nicht privat</b></p>	<p>65-74: OR: 0,83 (KI: 0,75 - 0,90), Ref. 50a-64a 75-84: OR: 0,75 (KI: 0,67 - 0,82), Ref. 50a-64a II: OR: 0,83 (KI: 0,78 - 0,88), Ref. UICC I III: OR: 0,80 (KI: 0,75 - 0,84), Ref. UICC I 30-41: OR: 0,86 (KI: 0,80 - 0,90), Ref. &lt; 30 42-59: OR: 0,78 (KI: 0,73 - 0,82), Ref. &lt; 30 ≥60: OR: 0,63 (KI: 0,59 - 0,67), Ref. &lt; 30 OR: 0,80 (KI: 0,75 - 0,84), Ref. re. Kolon OR: 0,79 (KI: 0,75 - 0,83), Ref. re. Kolon OR: 0,88 (KI: 0,82 - 0,93), Ref. weiß OR &lt; 1, signifikant für nicht privat versicherte, Ref. Privat</p>
<p><b>Kolfschoten et al.</b> NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p>	
	<p><b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den folgenden Subgruppen durchgeführt?</b></p>	
	<p><b>Alter &gt;70:</b> <b>Männliches Geschlecht:</b> <b>UICC-Stadium UICC III u. IV:</b> <b>Komorbiditäten: CCI 2+:</b> <b>ASA 3+</b> <b>Abdominal voroperiert:</b></p>	<p>48% aller lap. itt, 53% aller offenen OPs; p &lt; 0,001 57% aller lap. itt, 54% aller offenen OPs; p = 0,01 38% aller lap. itt, 44% aller offenen OPs; p &lt; 0,01 16% aller lap. itt, 20% aller offenen OPs; p &lt; 0,01 19% aller lap. itt, 23% aller offenen OPs; p &lt; 0,01 30% aller lap. itt, 36% aller offenen OPs; p &lt; 0,01</p>
	<p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p>	
	<p><b>Signifikante Prädiktoren für den offenen OP-Zugang</b> OR &lt; 1 → Mehr offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR &gt; 1 → Weniger offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz</p>	
<p><b>Alter &gt; 60</b> <b>UICC-Stadium ≥ UICC 2</b> <b>ASA = 4 - 5</b> <b>Komorbiditäten: CCI ≥ 2</b> <b>Abdominal voroperiert</b></p>	<p>61-70: OR: 0,86 (KI: 0,75 - 1,00), Ref. &lt; 60 71-80: OR: 0,75 (KI: 0,65 - 0,87), Ref. &lt; 60 81+: OR: 0,67 (KI: 0,57 - 0,80), Ref. &lt;60 II: OR: 0,80 (KI: 0,70 - 0,91), Ref. UICC I III: OR: 0,77 (KI: 0,68 - 0,88), Ref. UICC I IV: OR: 0,54 (KI: 0,45 - 0,65), Ref. UICC I OR: 0,61 (KI: 0,40 - 0,94), Ref. ASA I - II OR: 0,83 (KI: 0,72 - 0,94), Ref. CCI ≤ 1 OR: 0,82 (KI: 0,74 - 0,91), Ref. nicht abd. vorop</p>	

Tafel 2 (Fortsetzung) Wer wird laparoskopisch operiert?		
<b>Taylor et al.</b> GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i>	
	<b>Signifikante Prädikatoren für den offenen OP-Zugang</b> OR < 1 → Mehr offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Weniger offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
<b>Alter (pro 10 a älter)</b> <b>Not-OP</b> <b>Stadienklassifikation ≥ Dukes B</b>  <b>Einkommensklasse niedrig (n) o. sehr niedrig (sn):</b>  <b>CCI &gt; 0</b>	OR: 0,98 (KI: 0,96 - 1,00) OR: 0,15 (KI: 0,13 - 0,17), Ref. elektive OP B: OR: 0,74 (KI: 0,69 - 0,79), Ref. Dukes A C: OR: 0,66 (KI: 0,62 - 0,71), Ref. Dukes A D: OR: 0,45 (KI: 0,40 - 0,50), Ref. Dukes A  n: OR: 0,89 (KI: 0,83 - 0,97), Ref. sehr hoch sn: OR: 0,85 (KI: 0,78 - 0,93), Ref. sehr hoch 1: OR: 0,77 (KI: 0,72 - 0,83), Ref. CCI 0 2: OR: 0,74 (KI: 0,66 - 0,84), Ref. CCI 0 ≥3: OR: 0,69 (KI: 0,58 - 0,82), Ref. CCI 0	
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Verteilung der OP-Zugänge auf die Dukes-Stadien:</b> Dukes A: 8,8% aller lap. itt, 7,6% aller offenen OPs; p = 0,56 Dukes B: 44,9% aller lap. itt, 48,1% aller offenen OPs; p = 0,34 Dukes C: 37,2% aller lap. itt, 29,5% aller offenen OPs; p = 0,02 Dukes D: 10,3% aller lap. itt, 13,6% aller offenen OPs; p = 0,15  <b>Tumorgröße:</b> 42,6 mm (lap. itt) vs. 47,8mm (offen); p = 0,011	
Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, ASA		
<b>Chan et al.</b> CAN, Kolon, 17.000 Pat., 23% Lap., UICC I-IV, 2002 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Verteilung der OP-Zugänge auf die Komorbiditätsklassen:</b> Keine Hospitalisierung: 3,1% (lap. itt) vs. 0,4% (offen)* CCI 0: 3,8% (lap. itt) vs. 1,8% (offen)* CCI 1: 1,1% (lap. itt) vs. 0,5% (offen)* CCI 2: 52,9% (lap. itt) vs. 49,5% (offen)* CCI >3: 39,1% (lap. itt) vs. 47,8% (offen)*	
Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status * signifikanter Unterschied		
<b>Fox, Gross et al.</b> USA, Kolon, 9.000 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Signifikante Prädikatoren für den laparoskopischen OP-Zugang</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Haushaltseinkommen &gt; 48.000\$</b>	>48.000\$: OR: 1,07 (KI: 1,01 - 1,14), Ref. ≤ 38.999\$ >63.000\$: OR: 1,08 (KI: 1,02 - 1,16), Ref. ≤ 38.999\$
	<b>Signifikante Prädikatoren für den offenen OP-Zugang</b> OR < 1 → Mehr offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Weniger offene Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
<b>Alter &gt; 70</b> <b>Weibliches Geschlecht</b> <b>UICC-Stadium = invasiv, LK-pos.</b> <b>Tumorlokalisatiion: Li. Kolon</b> <b>Versicherungsstatus: Medicaid</b> <b>Komorbiditäten: Elixhauser-Score &gt;3</b>	OR: 0,93 (KI: 0,87 - 1,00), Ref. <60 OR: 0,96 (KI: 0,92 - 0,99), Ref. männl. OR: 0,87 (KI: 0,77 - 0,98), Ref. in situ OR: 0,90 (KI: 0,86 - 0,94), Ref. re. Kolon OR: 0,84 (KI: 0,73 - 0,97), Ref. private KV OR: 0,84 (KI: 0,79 - 0,89), Ref. 0	

Tafel 2 (Fortsetzung) Wer wird laparoskopisch operiert?		
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt?</b>  <b>UICC-Stadium: UICC III u. IV:</b> <b>Komorbiditäten:</b> Keine Pathologien: 1-2 Pathologien: 3+ Pathologien: <b>Krankenversicherung:</b> Medicare: Medicaid:	23,0% aller lap itt, 32,0% aller offenen OPs; p < 0,001 p < 0,001 18,6% aller lap itt, 14,6% aller offenen OPs 52,9% aller lap itt, 47,5% aller offenen OPs 28,6% aller lap itt, 37,9% aller offenen OPs  57,7% aller lap itt, 60,0% aller offenen OPs; p = 0,05 1,8% aller lap itt, 3,2% aller offenen OPs; p < 0,001
<b>Kube et al.</b> D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Mittleres (medianes) Alter:</b>  <b>Verteilung der OP-Zugänge auf die UICC-Stadien:</b> UICC I: UICC II: UICC III: UICC IV: <b>Verteilung der OP-Zugänge auf die ASA-Gruppen:</b> 1 o. 2: 3 o. 4:	66,7a (67,0a) (Lap.itt) vs. 69,6a (71,0a) (offen); p < 0,001  p < 0,001 34,1% aller lap. itt, 18,2% aller offenen OPs 23,7% aller lap. itt, 32,5% aller offenen OPs 23,0% aller lap. itt, 28,6% aller offenen OPs 9,9% aller lap. itt, 18,1% aller offenen OPs  p < 0,001 69,4% aller lap. itt, 57,8% aller offenen OPs 30,3% aller lap. itt, 41,9% aller offenen OPs
	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich BMI	
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Alter (Mittelwert):</b>  <b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt?</b>  <b>Geschlecht:</b> Männlich: Weiblich: <b>Stadienklassifikation:</b> Lokalisiert (AJCC I): Lokal fortgeschritten (AJCC II): Regionäre LKs betroffen (AJCC III): Fernmetastasen (AJCC IV): <b>Komorbiditäten:</b> Herzinsuffizienz: COPD: Diabetes: Adipositas: Nierenversagen: Hypertension: Periphere Gefäßerkrankungen:	67,6a (lap. itt) vs. 69,2a (offen); p < 0,05  p = 0,02 50% aller lap. itt, 52% aller offenen OPs 50% aller lap. itt, 48% aller offenen OPs p < 0,001 73% aller lap. itt, 63% aller offenen OPs 2% aller lap. itt, 2% aller offenen OPs  16% aller lap. itt, 19% aller offenen OPs 9% aller lap. itt, 16% aller offenen OPs  3,3% (lap. itt) vs. 7,1% (offen); p < 0,01 11,4% (lap. itt) vs. 14,1% (offen); p < 0,01 13,5% (lap. itt) vs. 16,6% (offen); p < 0,01 3,1% (lap. itt) vs. 4,7% (offen); p < 0,01 0,8% (lap. itt) vs. 1,4% (offen); p = 0,02 48,9% (lap. itt) vs. 49,3% (offen); p = 0,65 2,8% (lap. itt) vs. 2,8% (offen); p = 0,67

Tafel 2 (Fortsetzung) Wer wird laparoskopisch operiert?		
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt?</b>  <b>Rasse:</b> Kaukasisch: Nicht-Kaukasisch: <b>Haushaltseinkommen:</b> \$1–24,999: \$25,000–34,999: \$35,000–44,999: ≥\$45,000	p = 0,04 79% aller lap. itt, 81% aller offenen OPs 21% aller lap. itt, 19% aller offenen OPs  p < 0,001 17% aller lap. itt, 22% aller offenen OPs 23% aller lap. itt, 27% aller offenen OPs 27% aller lap. itt, 26% aller offenen OPs 33% aller lap. itt, 25% aller offenen OPs
	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Versicherungsstatus	
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Signifikante Prädikatoren für den laparoskopischen OP-Zugang</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Alter &lt; 70</b> <b>Stadienklassifikation &lt; AJCC IV</b>  <b>Haushaltseinkommen ≥ \$35.000</b>	OR: 1,2 (KI: 1,1 - 1,3), Ref. > 70 I: OR: 2,5 (KI: 2,2 - 2,9), Ref. AJCC IV II: OR: 1,5 (KI: 1,1 - 2,1), Ref. AJCC IV III: OR: 1,7 (KI: 1,4 - 2,0), Ref. AJCC IV 35k-45k: OR: 1,3 (KI: 1,26 - 1,61), Ref. 0 -25k ≥45k: OR: 1,4 (KI: 1,4 - 2,0), Ref. 0 -25k

### Intraoperative Kenngrößen (vgl. Tafel 3)

Sechs Arbeiten befassen sich explizit mit dem Operationsgeschehen an sich. McKay et al. zufolge dauern laparoskopisch im Vergleich zu offen durchgeführten Eingriffen im Schnitt ca. 24 Minuten länger (175 min vs. 121min;  $p < 0,0001$ ). Gleichzeitig muss mit 0,4 vs. 0,7 Transfusionen pro Operation ( $p = 0,003$ ) weniger Blut substituiert werden.

Bei Sammour et al., Zheng et al., Kolfshoten et al. und Fox, Desai et al. bestehen bezüglich des Resektionsausmaßes signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Erweiterte Hemikolektomien, (sub-)totale Kolektomien, Hartmann-Operationen, zusätzliche Metastasen-Entfernungen etc. werden demnach eher offen durchgeführt. Gemäß Zheng et al. sind die (sub)totale Kolektomie und die Proktokolektomie in der risikoadjustierten Betrachtung sogar signifikante Prädikatoren für einen offenen Operationszugang (OR: 0,86, KI: 0,81 - 0,90 bzw. OR: 0,52, KI: 0,37 - 0,71). Laut Sammour et al., McKay et al. und Chan et al. wird ein Stoma häufiger im Zuge einer laparoskopisch durchgeführten Operation angelegt. Bei Sammour et al. wird hierbei jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Tafel 3 Intraoperative Kenngrößen		
<b>Sammour et al.</b> AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Resektionsgruppen durchgeführt?</b>  Rechte Hemikolektomie: 39,1% aller lap. itt, 39,6% aller offenen OPs Erweiterte rechte Hemikolektomie: 5,0% aller lap. itt, 11,2% aller offenen OPs Transversektomie: 0,5% aller lap. itt, 0,9% aller offenen OPs Linke Hemikolektomie: 8,4% aller lap. itt, 6,6% aller offenen OPs Hohe anteriore Resektion*: 42,0% aller lap. itt, 33,1% aller offenen OPs Hartmann-OP: 1,3% aller lap. itt, 2,2% aller offenen OPs Totale Kolektomie: 3,8% aller lap. itt, 6,4% aller offenen OPs	
	<b>Bei wieviel % aller lap. und offenen OPs kommt es zur Stomaanlage?</b> 5,8% aller lap. itt, 9,7% aller offenen OPs; p = 0,071	
* bezieht sich auf Entfernung linksseitiger Tumoren mit Anastomose zum oberen Rektum		
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Resektionsgruppen durchgeführt?</b>  Partielle Kolektomie: 37,0% aller lap. itt, 34,7% aller offenen OPs (Sub)totale Kolektomie: 62,6% aller lap. itt, 64,9% aller offenen OPs Totale Proktokolektomie: 0,3% aller lap. itt, 0,5% aller offenen OPs	
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Signifikante Prädikatoren für den laparoskopischen OP-Zugang</b> OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
<b>Resektionsausmaß:</b> Partielle Kolektomie: Referenz (Sub)totale Kolektomie: OR: 0,86 (KI: 0,81 - 0,90) Totale Proktokolektomie: OR: 0,52 (KI: 0,37 - 0,71)		
<b>Kolfschoten et al.</b> NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	<b>Zusätzliche Resektionen (wegen Tumorinvasion o. Metastasen):</b> 4% (lap. itt) vs. 11% (offen); p < 0,01	
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Rechte Hemikolektomie:</b> <b>Linke Hemikolektomie:</b> <b>Sigmoidektomie:</b>  <b>Zusätzliche Resektionen</b> von lokalen Tumorinfiltrationen: von Metastasen	OR: 1.00 (Referenz) OR: 0.95 (KI: 0.79–1.15) OR: 2.06 (KI: 1.78 – 2.38)  OR: 0,32 (KI: 0,25 – 0,40), Ref. keine zus. Res. OR: 0,22 (KI: 0,14 – 0,36), Ref. keine zus. Res.

<b>Tafel 3 (Fortsetzung) Intraoperative Kenngrößen</b>		
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>OP-Dauer:</b> <b>Mittlere Anzahl Bluttransfusionen:</b> <b>Bei wieviel % aller lap. und offenen OPs kommt es zur Stomaanlage?</b>	175 min (lap. itt) vs. 151 min (offen); p < 0,0001 0,4 (lap. itt) vs. 0,7 (offen); p = 0,003 1,6% aller lap. itt, 7,0% aller offenen OPs; p = 0,02
<b>Chan et al.</b> CAN, Kolon, 17.000 Pat., 23% Lap., UICC I-IV, 2002 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt?</b>	
	Segmentale Resektionen: Totale Resektionen:  <b>Bei wieviel % aller lap. und offenen OPs kommt es zur Stomaanlage?</b>	99,3% aller lap. itt, 99,2% aller offenen OPs 0,7% aller lap. itt, 0,8% aller offenen OPs*  2,3% aller lap. itt, 5,9% aller offenen OPs*
* signifikanter Unterschied		
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Wieviel % aller lap. und offenen OPs werden in den verschiedenen Resektionsgruppen durchgeführt?</b>	p < 0,001  Rechte Hemikolektomie: Linke Hemikolektomie: Transversum-Resektion o. totale Kolektomie:
		62,2% aller lap. itt, 52,6% aller offenen OPs 30,1% aller lap. itt, 32,6% aller offenen OPs  7,7% aller lap. itt, 14,9% aller offenen OPs

### **Aufenthaltsdauer und Wiederaufnahmerate, Reintervention (vgl. Tafeln 4 u. 5)**

Acht Studien erfassen die Krankenhausaufenthaltsdauer der beobachteten Patienten. Diese schwankt für laparoskopisch operierte Patienten zwischen 5 und 14,2 Tagen, für offen operierte zwischen 6 und 16,4 Tagen. Bei ausnahmslos allen Studien ist die Aufenthaltsdauer für laparoskopisch operierte Patienten signifikant geringer.

McKay et al. betrachten darüber hinaus den Anteil postoperativ intensivpflichtiger Patienten, ohne dass diesbezüglich ein signifikanter Unterschied zwischen den Operationszugängen zu beobachten wäre. Anders stellt sich bei Steele et al. die Situation bezüglich professioneller postoperativer Nachsorge dar. Laparoskopisch und offen durchgeführte Eingriffe unterscheiden sich hier signifikant. Es werden mehr laparoskopische Patienten nach Hause (lap. itt: 81% vs. offen: 76%) und weniger in Pflegeeinrichtungen (lap. itt: 5% vs. offen: 11%) entlassen. Relativ ausgewogen ist dagegen das Verhältnis bei Entlassung in häusliche Pflege oder ein Hospiz (lap. itt: 14% vs. offen: 13%). (p über alles < 0,001)

Drei Arbeiten beschäftigen sich mit der postoperativen Wiederaufnahmerate bzw. der Notwendigkeit zur (unmittelbaren) Reintervention. Bei Zheng et al. ist die 30d-Wiederaufnahmerate nach offenen Eingriffen rein deskriptiv betrachtet zunächst signifikant höher als bei laparoskopischen (lap. itt: 4,8% vs. offen: 5,5%; p = 0,003). Dieser ohnehin schon geringe Unterschied egalisiert sich jedoch nach Risikoadjustierung und Propensity-Matching weiter (lap. itt: 4,8% vs. offen: 5,1%; p = 0,052). Kolfshoten et al. untersuchen die Reinterventionsraten. Dabei ergibt sich eine signifikant geringere Notwendigkeit zur Reintervention bei laparoskopisch operierten Patienten (OR: 0,79, KI: 0,68 - 0,92). McKay et al. beobachten mehr notfallmäßige Reoperationen bei offen operierten Patienten, wobei hier das Signifikanzniveau nicht erreicht wird. Bezüglich der 30d-Wiederaufnahmerate sind jedoch in dieser Studie sehr wohl signifikante Vorteile für die Laparoskopie zu beobachten (lap. itt: 7,8% vs. offen: 13,6%; p = 0,003).

<b>Tafel 4 Aufenthaltsdauer</b>	
<b>Sammour et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer (Median):</b> 7d (lap. itt) vs. 8d (offen); p < <b>0,001</b>
<b>Zheng et al.</b> <i>USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer (Median):</b> 5d (lap. itt) vs. 6d (offen); p < <b>0,001</b>
	Ganz ähnliche Werte ergeben sich bei der risikoadjustierten Betrachtung des Propensity-gematchten Kollektivs. Stratifiziert nach Fallvolumina von Chirurgen und Häusern ergibt sich dann nochmals eine signifikant geringere Aufenthaltsdauer von Patienten, die von „High-volume“-Chirurgen* operiert wurden.  * Mehr als 6 Kolektomien / a
<b>Kolfshoten et al.</b> <i>NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	<b>Patienten mit verlängertem Aufenthalt:</b> 17% (lap. itt) vs. 24 % (offen) 26% (Konversion) vs. 24 % (offen)
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>Patienten mit verlängertem Aufenthalt:</b> lap. itt: OR: 0,71 (KI: 0,62 - 0,82), Ref. offen Konv: OR: 1,09 (0,86 - 1,39), Ref. offen

Tafel 4 (Fortsetzung) Aufenthaltsdauer	
<b>Taylor et al.</b> GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv,            Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i> OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>Aufenthaltsdauer:</b> Referenz: offen OR: 0,65 (lap. at), KI: 0,64-0,66 OR: 0,93 (Konversionen), KI: 0,89-0,96
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer</b> <b>Anteil post-OP intensivpflichtiger Patienten:</b> 7d (lap. itt) vs. 10d (offen); p = 0,0011 20,0% (lap. itt) vs. 24,9% (offen); p = 0,055
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer (Mittelwert):</b> 6,0d (lap. itt) vs. 8,1d (offen); p < 0,001
	<i>Risikoadjustierte Statistik, Korrelationsanalyse:</i> <b>Korrelation Laparoskopie-Rate u. Aufenthaltsdauer:</b> Gesamtes Patientenkollektiv: r = - 0,23; p < 0,001 > 15 lap. Kolon-Resektionen/a: r = - 0,24; p = 0,03 > 30 Kolon-Resektionen/a: schwache, aber signifikante Korrelation
<b>Kube et al.</b> D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer:</b> 14,2d (lap. itt) vs. 16,4d (offen); p < 0,001
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Aufenthaltsdauer:</b> <b>Wieviel % der lap. und offenen Patienten werden jeweils wohin entlassen?</b> Nach Hause In eine Pflegeeinrichtung In häusl. Pflege / Hospiz <b>In Rechnung gestellte Behandlungskosten (Mittelwert):</b> 6d (lap. itt) vs. 7,6d (offen); p = 0,006 p < 0,001 81% aller lap. itt, 76% aller offenen OPs 5% aller lap. itt, 11% aller offenen OPs 14% aller lap. itt, 13% aller offenen OPs 34.700\$ (lap. itt) vs. 34.200\$ (offen); p = 0,187

Tafel 5 Wiederaufnahme/ Reintervention	
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>30d-Wiederaufnahmerate:</b> 4,8% (lap. itt) vs. 5,5% (offen); p = 0,003
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das Propensity-gematchte Patientenkollektiv:</i>
<b>30d-Wiederaufnahmerate:</b> 4,8% (lap. itt) vs. 5,1% (offen); p = 0,052	

<b>Tafel 5 (Fortsetzung) Wiederaufnahme/ Reintervention</b>		
<b>Kolfschoten et al.</b> <i>NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	<b>Reinterventionsraten:</b>	13% (lap. itt) vs. 17 % (offen) 15% (Konversion) vs. 17 % (offen)
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>Reinterventionsraten:</b>	lap. itt: OR: 0,79 (KI: 0,68 - 0,92), Ref. offen Konv.: OR: 0,78 (KI: 0,58 - 1,05), Ref. offen
<b>McKay et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>30d-Wiederaufnahmerate:</b> <b>Notfallmäßige Reoperationsraten:</b>	7,8% (lap. itt) vs. 13,6% (offen); p = 0,0027 3,7% (lap. itt) vs. 5,3% (offen); p = 0,22

### Postoperative Qualitätsindikatoren (vgl. Tafel 6)

Nur vier Studien geben Informationen zur Qualität der Resektionsränder oder der Anzahl entnommener Lymphknoten. Bei Zheng et al. zeigt sich eine unvollständige Resektion in der rein deskriptiven Betrachtung signifikant seltener bei laparoskopischen Operationen (3,4% vs. 5,5%; p < 0,001). Nach Risikoadjustierung und Propensity-Matching ist dieser Vorteil allerdings verschwunden, während er bei Kolfschoten et al. auch nach Risikoadjustierung erhalten bleibt (OR: 0,68, KI: 0,48 - 0,98). McKay et al. beobachten dagegen tendenziell einen geringeren mittleren Abstand Tumor - Resektionsrand bei laparoskopisch resezierten Patienten, wobei allerdings das Signifikanzniveau nicht erreicht wird.

Bezüglich der Anzahl entnommener Lymphknoten treten bei keiner Studie signifikante Unterschiede auf. Bei zwei der drei Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, geht die Tendenz jedoch dahin, dass beim laparoskopischen Operationszugang eher etwas weniger Lymphknoten entnommen werden, als beim offenen (Kolfschoten et al.: Mehr als 10 entnommene LKs: OR: 0,8, KI: 0,76 - 1,00 bzw. McKay et al.: Mittlere Anzahl entnommener LKs: lap. itt 17,4 vs. offen 18,2; p = 0,38).

<b>Tafel 6 Postoperative Qualitätsindikatoren</b>		
<b>Sammour et al.</b> AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Anzahl untersuchter Lymphknoten (Median):</b>	14 (lap. itt) vs. 14 (offen); p = 0,142
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Deskriptive [bzw. risikoadjustierte] Statistik über das gesamte [Propensity-gematchte] Patientenkollektiv:</i>	
	<b>positive Resektionsränder:</b>	3,4% [3,4%] (lap. itt) vs. 5,5% [3,4%](offen); p < 0,001 [p = 0,96]
<b>Kolfschoten et al.</b> NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	<b>unvollständige Resektion:</b>	2,1% (lap. itt) vs. 3,8 % (offen) 4,7% (Konversion) vs. 3,8% (offen)
	<b>Entnommene Lymphknoten &gt; 10:</b>	73% (lap. itt) vs. 73 % (offen) 74% (Konversion) vs. 73% (offen)
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>	
	OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
	<b>unvollständige Resektion:</b>	lap. itt: OR: 0,68 (KI: 0,48 - 0,98), Ref. offen Konv.: OR: 1,30 (KI: 0,76 - 2,23), Ref. offen
<b>Entnommene Lymphknoten &gt; 10:</b>	lap. itt: OR: 0,8 (KI: 0,76 - 1,00), Ref. offen Konv.: OR: 0,90 (KI: 0,70 - 1,16), Ref. offen	
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Abstand Tumor - Resektionsrand in der Mukosa (Mittelwert):</b>	54,8 mm (lap. itt) vs. 57,2 mm (offen); p = 0,34
	<b>Radiärer Abstand Tumor - Resektionsrand (Mittelwert):</b>	21,0 mm (lap. itt) vs. 24,9 mm (offen); p = 0,74
	<b>Anzahl untersuchter Lymphknoten (Mittelwert):</b>	17,4 (lap. itt) vs. 18,2 (offen); p = 0,38

### Postoperative (adjuvante) Chemotherapie (vgl. Tafel 7)

Sowohl Sammour et al., als auch Zheng et al. beschäftigen sich mit postoperativer (adjuvanter) Chemotherapie. Sammour et al. beobachten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Zheng et al. fokussieren sich auf Patienten im UICC-Stadium III und sehen nach Risikoadjustierung und Propensity-Matching mittels multivariabler Verfahren durchaus eine signifikant erhöhte Chemotherapie-Rate nach laparoskopischen Eingriffen (lap. itt: 72,3% vs. offen: 67,0%; p < 0,001).

<b>Tafel 7 Postoperative Chemotherapie</b>		
<b>Sammour et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Adjuvante Chemotherapierate:</b>	30,5% (lap. itt) vs. 28,8% (offen); p = 0,554
<b>Zheng et al.</b> <i>USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Adjuvante Chemotherapie (UICC III):</b>	72,4% (lap. itt) vs. 64,9% (offen); p < 0,001
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das Propensity-gematchte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Adjuvante Chemotherapie (UICC III):</b>	72,3% (lap. itt) vs. 67,0% (offen); p < 0,001

### **Komplikationen (vgl. Tafel 8)**

Sechs Arbeiten befassen sich mit dem Auftreten von intra- und/ oder postoperativen Komplikationen. Ausnahmslos sind die allgemeinen postoperativen Komplikationsraten bei den laparoskopisch Operierten, sowohl deskriptiv als auch auf Intention-to-treat-Basis betrachtet, geringer. Dabei wird allerdings das Signifikanzniveau nicht immer erreicht. Bei Sammour et al. besteht beispielsweise lediglich für postoperativen Ileus ein signifikanter Zusammenhang mit dem offenen Operationszugang (lap. itt: 6,6% vs. offen: 11,0%; p = 0,011).

Kolfschoten et al., McKay et al. und Fox, Desai et al. führen eine multivariable Analyse durch. Bei den ersten beiden ist das adjustierte Risiko für laparoskopisch operierte Patienten, allgemeine postoperative Komplikationen bzw. ernsthafte postoperative Morbidität zu entwickeln, jeweils signifikant geringer (Kolfschoten et al.: OR: 0,74, KI: 0,66 - 0,84; McKay et al.: adjustiertes Risiko für offen: OR: 2,94, KI: 1,28 - 6,83). Auch Fox, Desai et al. beobachten eine schwache, aber signifikant negative Korrelation zwischen der Laparoskopie-Rate eines Krankenhauses und seiner postoperativen Komplikationsrate (r = -0,12; p = 0,04). Bei der intraoperativen Komplikationsrate zeigt sich dagegen eine schwache, signifikant positive Korrelation zur Laparoskopie-Rate (r = 0,19; p < 0,001).

McKay et al. beleuchten darüber hinaus auf deskriptiver Basis die mittlere Anzahl an Komplikationen pro Patient: Hier gibt es signifikante Vorteile für die Laparoskopie (lap. itt: 0,57 vs. offen: 1,31; p < 0,001).

Tafel 8 Komplikationen	
<b>Sammour et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> <b>Postoperative Komplikationsrate:</b> 34,1% (lap. itt) vs. 38,8% (offen); p = 0,105
	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Subanalyse nach Komplikationsarten:</i> <b>Postoperativer Ileus:</b> → Einzige betrachtete Komplikations-Entität mit signifikantem Unterschied zwischen den OP-Zugängen. 6,6% (lap. itt) vs. 11,0% (offen); p = 0,011
	<b>Kolfschoten et al.</b> <i>NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>
<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> <b>Postoperative Komplikationsrate:</b> 29% (lap. itt) vs. 37% (offen) 39% (Konversion) vs. 37% (offen) <b>Ernsthafte postoperative Morbidität*:</b> 19% (lap. itt) vs. 26% (offen) 28% (Konversion) vs. 26% (offen)	
<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	
<b>Auftreten einer Komplikation:</b> lap. itt: OR: 0,74 (KI: 0,66 - 0,84), Ref. offen Konv.: OR: 1,05 (0,84 - 1,31), Ref. offen <b>Auftreten ernsthafte postoperative Morbidität*:</b> lap. itt: OR: 0,72 (KI: 0,63 - 0,83), Ref. offen Konv.: OR: 1,07 (KI: 0,85 - 1,36), Ref. offen	
*Aufenthaltsdauer > 14d, Notwendigkeit zur Reintervention, Tod	
<b>McKay et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> <b>Postoperative Komplikationsrate:</b> Gesamt: 28,8% (lap. itt) vs. 54,4% (offen); p < 0,0001 23,9% (lap. at) vs. 54,4% (offen); p < 0,0001 39,3% (Konv.) vs. 54,4% (offen); p = 0,11 < 70 Jahre: 24,9% (lap. itt) vs. 45,2% (offen); p < 0,0001 19,3% (lap. at) vs. 45,2% (offen); p < 0,0001 20,0% (Konv.) vs. 45,2% (offen); p = 0,055 ≥ 70 Jahre: 32,7% (lap. itt) vs. 63,3% (offen); p < 0,0001 28,8% (lap. at) vs. 63,3% (offen); p < 0,0001 61,5% (Konv.) vs. 63,3% (offen); p = 0,9 <b>Komplikationen pro Patient:</b> Gesamt: 0,57 (lap. itt) vs. 1,31 (offen); p < 0,0001 0,48 (lap. at) vs. 1,31 (offen); p < 0,0001 1,0 (Konv.) vs. 1,31 (offen); p = 0,33 < 70 Jahre: 0,39 (lap. itt) vs. 0,95 (offen); p < 0,0001 0,31 (lap. at) vs. 0,95 (offen); p < 0,0001 0,60 (Konv.) vs. 0,95 (offen); p = 0,4 ≥ 70 Jahre: 0,74 (lap. itt) vs. 1,66 (offen); p < 0,0001 0,64 (lap. at) vs. 1,66 (offen); p < 0,0001 1,38 (Konv.) vs. 1,66 (offen); p = 0,63
→ Auch bei detaillierter Aufschlüsselung nach den einzelnen Komplikationsentitäten (z.B. postoperativer Ileus, tiefe Venenthrombose, Sepsis etc.) sind sehr häufig signifikante Vorteile für die Laparoskopie zu beobachten.	

<b>Tafel 8 (Fortsetzung) Komplikationen</b>	
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>Auftreten einer Komplikation:</b> Referenz: lap. itt offen: OR: 2,94 (KI: 1,28 - 6,83)
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Intraoperative Komplikationsrate:</b> 3,0% (lap. itt) vs. 3,3% (offen); p = 0,55 <b>Postoperative Komplikationsrate:</b> 23,3% (lap. itt) vs. 32,1% (offen); p < 0,001
	<i>Risikoadjustierte Statistik, Korrelationsanalyse:</i>
	<b>Korrelation Laparoskopie-Rate u. intraoperative Komplikationsrate:</b> Gesamtes Patientenkollektiv: r = 0,19; p < 0,001 > 15 lap. Kolon-Resektionen/a: keine signifikante Korrelation > 30 Kolon-Resektionen/a: keine signifikante Korrelation <b>Korrelation Laparoskopie-Rate u. postoperative Komplikationsrate:</b> Gesamtes Patientenkollektiv: r = -0,12; p = 0,04 > 15 lap. Kolon-Resektionen/a: r = -0,23; p = 0,047 > 30 Kolon-Resektionen/a: schwache, aber signifikante Korrelation
<b>Kube et al.</b> D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Intraoperative Komplikationsrate:</b> 4,4% (lap. itt) vs. 4,0% (offen); p = 0,555 1,6% (lap. at) vs. 4,0% (offen); p < 0,001 16,7% (Konv.) vs. 4,0% (offen); p < 0,001 <b>Postoperative Komplikationsrate:</b> 14,0% (lap. itt) vs. 22,0% (offen); p < 0,001 12,5% (lap. at) vs. 22,0% (offen); p < 0,001 20,6% (Konv.) vs. 22,0% (offen); p < 0,001
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>In-Krankenhaus-Komplikationen:</b> 18% (lap. itt) vs. 22% (offen); p < 0,001

## Perioperative Mortalität (vgl. Tafel 9)

Acht Veröffentlichungen befassen sich mit der perioperativen Mortalität. Je nach Studie wird dabei die In-Krankenhaus-Mortalität, ein postoperativer 30-Tage- oder ein postoperativer 90-Tage-Zeitraum betrachtet.

Vier Studien führen einen Vergleich auf Grundlage rein deskriptiver Daten durch. Dabei zeigen sich Kurzzeit-Überlebensvorteile für laparoskopisch Operierte. Kube et al. (In-Krankenhaus-Mortalität, lap. itt: 0,7% vs. offen: 12,7%; p = 0,001) und Steele et al. (In-Krankenhaus-Mortalität, lap. itt: 0,6% vs. offen: 1,4%; p = 0,001) erreichen diesbezüglich das Signifikanzniveau, während dies bei Sammour et al. (30d-Mortalität: lap. itt: 0,7% vs. offen: 1,6%; p = 0,172) und McKay et al. (In-Krankenhausmortalität: lap. itt: 0,9% vs. offen: 1,6%; p = 0,32) nicht der Fall ist.

Die verbleibenden vier Studien bedienen sich darüber hinaus verschiedener multivariabler Verfahren. Bei drei davon ergeben sich auch nach Risikoadjustierung signifikante Überlebensvorteile für laparoskopische Patienten (Zheng et al.: OR: 0,59 KI: 0,49 - 0,69; Kolfshoten et al.: OR: 0,63 KI: 0,47 - 0,86; Taylor et al.: OR: 0,55 KI: 0,48 - 0,64).

Fox, Desai et al. führen eine risikoadjustierte Korrelationsanalyse nur für Häuser mit größeren Fallzahlen durch und können dabei keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem laparoskopischen OP-Zugang und In-Krankenhaus-Mortalität nachweisen.

<b>Tafel 9 Perioperative Mortalität</b>	
<b>Sammour et al.</b> AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>30d-Mortalität:</b> 0,7% (lap. itt) vs. 1,6% (offen); p = 0,172
<b>Zheng et al.</b> USA, Kolon, 45.900 Pat., 41% Lap., UICC I-III, 2010 - 2011	<i>Deskriptive [bzw. teilweise risikoadjustierte] Statistik über das gesamte [Propensity-gematchte] Patientenkollektiv:</i>
	<b>30d-Mortalität:</b> 1,3% [1,3%] (lap. itt) vs. 2,8% [2,3%] (offen)
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte [Propensity-gematchte] Patientenkollektiv:</i> OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>30d-Mortalität:</b> OR: 0,54 (KI: 0,47 - 0,63), Ref. offen [OR: 0,59 (KI: 0,49 - 0,69)]
<b>Kolfshoten et al.</b> NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	<b>30d-Mortalität:</b> 2,4% (lap. itt) vs. 4,0% (offen) 4,7% (Konversion) vs. 4,0 % (offen)
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>30d-Mortalität:</b> lap. itt: OR: 0,63 (KI: 0,47 - 0,86), Ref. offen Konv.: OR: 1,09 (KI: 0,66 - 1,80), Ref. offen
<b>Taylor et al.</b> GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i>
	OR < 1 → Vorteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR > 1 → Nachteil für laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz
	<b>30d-Mortalität:</b> Referenz: offen OR: 0,55 (KI: 0,48 - 0,64) für lap. at OR: 0,68 (KI: 0,52 - 0,90) für Konversionen
<b>McKay et al.</b> AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>In-Krankenhaus-Mortalität:</b> 0,9% (lap. itt) vs. 1,6% (offen); p = 0,32

<b>Tafel 9 (Fortsetzung) Perioperative Mortalität</b>	
<b>Fox, Desai et al.</b> USA, Kolon, 6.800 Pat., 50% Lap., UICC I-IV, 2008 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>In-Krankenhaus-Mortalitätsrate:</b> 0,7% (lap. itt) vs. 1,2% (offen); p = 0,05
	<i>Risikoadjustierte Statistik, Korrelationsanalyse stratifiziert nach Fallvolumina:</i>
Korrelation Laparoskopie-Rate u. In-Krankenhaus-Mortalität an Häusern m. mehr als 30 Kolon-Resektionen/a:	Keine signifikante Korrelation
<b>Kube et al.</b> D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>In-Krankenhaus-Mortalitätsrate:</b> 0,7% (lap. itt) vs. 2,7% (offen); p = 0,001
	<b>Konversionen getrennt betrachtet:</b> 0,5% (lap. at) vs. 2,7% (offen) vs. 1,7% (Konversion); p = 0,001
<b>Steele et al.</b> USA, Kolon, 98.000 Pat., 3% Lap., UICC I-IV, 2003- 2004	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>In-Krankenhaus-Mortalität:</b> 0,6% (lap. itt) vs. 1,4% (offen); p < 0,001

### Mittelfristiges und Langzeit-Überleben (vgl. Tafel 10)

Nur bei drei Studien stand ausreichendes Datenmaterial zur Analyse des Langzeit-Überlebens zur Verfügung. Während Sammour et al. und Kube et al. einen 5-Jahres-Zeitraum betrachten, beschränken sich Taylor et al. auf das erste postoperative Jahr.

Bei Sammour et al. ergibt sich in der deskriptiven Statistik zunächst ein signifikanter 5a-Gesamtüberlebens-Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten (lap. itt: 75,9% vs. offen: 69,2%; p = 0,015); nach Risikoadjustierung mittels Cox-Regression besteht das Signifikanzniveau jedoch nicht fort. Beim 5a- lokalrezidivfreien und beim 5a-tumorspezifischen Überleben treten weder in der deskriptiven, noch in der risikoadjustierten Analyse signifikante Unterschiede zu Tage.

Auch bei Taylor et al. zeigen sich bezüglich des risikoadjustiert untersuchten 1a-Gesamtüberlebens signifikante Vorteile für laparoskopisch operierte Patienten (HR: 0,60, KI: 0,55 - 0,65). Hier sind allerdings ausschließlich Patienten gemeint, bei denen die Operation auch laparoskopisch, d.h. ohne Umstieg, vollendet wurde (lap. at). Die Analyse erfolgt nicht auf Intention-to-treat-Basis.

Gleiches gilt für Kube et al. Sie beobachten sowohl beim Gesamt- als auch beim tumorfreien Überleben signifikante Vorteile für laparoskopisch operierte (wiederum lap. at) Patienten (5a-Gesamtüberleben: lap. at: 82,8% vs. offen: 66,9%; p = 0,005; 5a-tumorfrees Überleben: lap. at: 83,2% vs. offen: 72,5%; p < 0,001); bei einer nach UICC-Stadien stratifizierten

Betrachtung für das Gesamtüberleben erreichen diese zunächst beobachteten Unterschiede das Signifikanzniveau nicht mehr.

<b>Tafel 10 Mittelfristiges und Langzeit-Überleben</b>	
<b>Sammour et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.100 Pat., 51% Lap., UICC I-IV, 2003 - 2009</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>5a-Gesamtüberleben:</b> 75,9% (lap. itt) vs. 69,2% (offen); p = 0,015 <b>5a-tumorspezifisches Überleben:</b> 82,7% (lap. itt) vs. 78,3% (offen); p = 0,074 <b>5a-lokalrezidivfreies Überleben (cave: Tod kein Ereignis!):</b> 95,2% (lap. itt) vs. 93,8% (offen); p = 0357
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv und stratifiziert nach Stadien (multivariabel, Cox-Regression):</i>
	5a-Gesamtüberleben 5a-tumorspezifisches Überleben 5a-lokalrezidivfreies Überleben <span style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</span> lap. itt vs. offen: Keine signifikanten Unterschiede, weder gesamt, noch stratifiziert nach Stadien
<b>Taylor et al.</b> <i>GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008</i>	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i>
	HR > 1 → Höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Referenz HR < 1 → Niedrigeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Referenz
	<b>1a-Gesamtmortalität:</b> Referenz: offen HR: 0,60 (KI: 0,55 - 0,65) für lap. at HR: 0,84 (KI: 0,71 - 1,00) für Konversionen
<b>Kube et al.</b> <i>D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003 CAVE: In dieser Auswertung nur ca. 9.400 Pat.</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>5a-Gesamtüberleben:</b> 82,8% (lap. at) vs. 66,9% (offen) vs. 68,7% (Konversionen); p = 0,005  <b>5a-tumorfrees Überleben:</b> 83,2% (lap. at) vs. 72,5% (offen) vs. 67,6% (Konversionen); p < 0,001
	<i>Deskriptive Statistik, stratifiziert nach UICC-Stadium (UICC I - III):</i>
	<b>5a-tumorfrees Überleben:</b> lap. at vs. offen vs. Konversionen: Innerhalb der einzelnen UICC-Stadien keine signifikanten Unterschiede

### Konversionen (vgl. Tafeln 8 - 11)

Soweit sie angegeben ist, schwankt die Konversionsrate zwischen 6,5% (McKay et al.) und 19% (Kube et al.). Laut Kolfshoten et al. ist die Konversionsrate hausabhängig. So gibt es 4,7% „hohe“ und 5,9% „niedrige Ausreißer“ (Häuser signifikant über/ unter dem Durchschnitt für die Konversionsrate). Laut Kube et al. hängt die Konversionsrate eines Hauses invers mit seinem Fallvolumen zusammen.

In der multivariablen Betrachtung ergeben sich bei Kolfshoten et al. bzw. bei Taylor et al. unter anderem folgende signifikante Prädikatoren für Konversion: Männliches Geschlecht,

ausgeprägteres Risikoprofil (BMI  $\geq$  25, ASA 4 - 5, Stadienklassifikation  $\geq$  Dukes B, größeres Resektionsausmaß etc.) und niedrigere Einkommensklassen. Bei McKay et al. hingegen erreichte kein einziger getesteter Prädiktor das Signifikanzniveau.

Soweit Konversionen bezüglich der postoperativen Aufenthaltsdauer gesondert betrachtet werden (Kolfshoten et al. und Taylor et al.), sind im Vergleich zum primär offenen Zugang keine signifikanten Nachteile zu beobachten. Reinterventionen sind laut Kolfshoten et al. bei Konversionen im Vergleich zum offenen Zugang marginal öfter notwendig, hierbei handelt es sich aber um keinen signifikanten Unterschied.

Drei Veröffentlichungen betrachten gesondert Komplikationen bei Konversionen. Bei McKay et al. ergeben sich im Vergleich zum primär offenen OP-Zugang sowohl eine niedrigere Komplikationsrate (Konv.: 39,3% vs. offen: 54,4%;  $p = 0,11$ ), als auch weniger Komplikations-Ereignisse pro Patient (Konv.: 1,0 vs. offen: 1,31;  $p = 0,33$ ); das gilt sowohl für das gesamte Patientenkollektiv, als auch für eine nach Alter über/ unter 70 Jahre stratifizierte Betrachtung. Diese Ergebnisse erreichen allerdings das Signifikanz-Niveau nicht. Laut Kolfshoten et al. sind postoperative Komplikationen und ernsthafte postoperative Morbidität bei Patienten, bei denen während des Eingriffs auf ein offenes Verfahren umgestiegen wurde, zwar tendenziell häufiger zu beklagen, aber nicht auf einem signifikanten Niveau. Kube et al. hingegen sehen in ihrem Patientenkollektiv bei Konversionen signifikant häufiger intra- (Konversionen: 16,7% vs. offen: 4,0%;  $p < 0,001$ ) und postoperative Komplikationen (Konversionen: 20,6% vs. offen: 22,0%;  $p < 0,001$ ).

Anders verhält es sich bei der perioperativen Mortalität: Hier berichten Kube et al. nicht nur von signifikanten Vorteilen für tatsächlich laparoskopisch (lap. at) operierte Patienten. Selbst Konversionen weisen bezüglich der In-Krankenhaus-Mortalität Vorteile auf (lap. at: 0,5% vs. offen 2,7% vs. Konversion 1,7%;  $p = 0,001$ ). Auch Taylor et al. beobachten bei Patienten, bei denen während der Operation auf das offene Verfahren umgestiegen wurde, einen signifikanten Überlebensvorteil (OR: 0,68, KI: 0,52 - 0,90). Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Kolfshoten et al. ein minimaler Nachteil für Konversionen, der allerdings weit davon entfernt ist, signifikant zu sein.

Beim Langzeitüberleben beobachten Taylor et al. bei Patienten, bei denen während der Operation auf das offene Verfahren umgestiegen wurde, ebenfalls einen Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Eingriffen, jedoch ist dieser nicht signifikant. Kube et al. sehen je nach betrachteter Zielgröße geringe, doch signifikante Vor- bzw. Nachteile für Patienten mit

Konversion (5a-Gesamtüberleben: Konversionen: 68,7% vs. offen: 66,9%; p = 0,005; 5a-tumorfreies Überleben: Konversionen: 67,6% vs. offen: 72,5%; p <0,001).

<b>Tafel 11 Konversionen</b>	
<b>Kolfschoten et al.</b> <i>NL, Kolon u. Rektum, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	<b>Konversionsrate:</b> 15% variiert hausabhängig zwischen 0% und 73% 4,7% „hohe Ausreißer“* 5,9% „niedrige Ausreißer“*
	<b>Korrelation Lap.-Rate - Konversionsrate:</b> r = -0,065; p = 0,56
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	<b>Signifikante Prädiktoren für eine Konversion</b> OR > 1 → Höheres Konversionsrisiko im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Niedrigeres Konversionsrisiko im Vergleich zur Referenz
<b>Männliches Geschlecht:</b> OR für weibliches Geschlecht: 0,69 (KI: 0,55 - 0,86), Ref. männl. <b>Abdominell voroperiert:</b> OR: 0,82 (KI: 0,74 - 0,91), Ref. nicht abd. vorop <b>BMI ≥ 25:</b> 25-30: OR: 1,58 (KI: 1,21 - 2,06), Ref. BMI < 25 > 30: OR: 2,67 (KI: 2,20 - 4,01), Ref. BMI < 25 <b>ASA = 4 - 5:</b> OR: 3,05 (KI: 1,37 - 6,81), Ref. ASA I - II <b>Linke Hemikolektomie:</b> OR: 1,73 (KI: 1,18 - 2,54), Ref. re. Hemi <b>Zusätzliche Resektionen:</b> von lokalen Tumortinfiltrationen: OR: 6,45 (KI: 4,24 - 9,81), Ref. keine zus. Res. von Metastasen: OR: 2,91 (KI: 1,06 - 7,95), Ref. keine zus. Res.	
* Häuser signifikant über / unter dem Durchschnitt für die Konversionsrate	
<b>Taylor et al.</b> <i>GB, Kolon u. Rektum, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i>
	<b>Konversionsrate:</b> 15,1% konstant über den Beobachtungszeitraum variiert hausabhängig zwischen 0% und 46%
	<i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i>
	<b>Signifikante Prädiktoren für eine Konversion</b> OR > 1 → Höheres Konversionsrisiko im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Niedrigeres Konversionsrisiko im Vergleich zur Referenz
	<b>Männliches Geschlecht:</b> OR für weibliches Geschlecht: 0,65 (KI: 0,58 - 0,73), Ref. männl. <b>Not-OP:</b> OR: 2,05 (KI: 1,54 - 2,76), Ref. elektive OP <b>Stadienklassifikation ≥ Dukes B:</b> B: OR: 1,28 (KI: 1,08 - 1,51), Ref. Dukes A C: OR: 1,30 (KI: 1,10 - 1,54), Ref. Dukes A D: OR: 1,56 (KI: 1,20 - 2,03), Ref. Dukes A <b>Einkommensklasse niedrig (n) o. sehr niedrig (sn):</b> n: OR: 1,25 (KI: 1,05 - 1,50), Ref. sehr hoch sn: OR: 1,42 (KI: 1,17 - 1,42), Ref. sehr hoch
<b>McKay et al.</b> <i>AUS, Kolon, 1.200 Pat., 37% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>
	<b>Konversionsrate:</b> 6,5% <i>In der risikoadjustierten Betrachtung ergaben sich keine signifikanten Prädiktoren für Konversionen.</i>

<b>Tafel 11 (Fortsetzung) Konversionen</b>		
<b>Kube et al.</b> <i>D, Kolon, 21.700 Pat., 4% Lap., UICC I-IV, 2000 - 2003</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	<b>Konversionsrate:</b>	19% für Tumoren im Bereich des Kolon transversum und der beiden Flexuren: ca. 28%.
	<b>Konversionsrate bei:</b> Kliniken <10 lap. itt /a: Kliniken 10 - 19 lap, itt /a: Kliniken >20 lap. itt /a:	p = 0,021 24,6%, 17,1%, 3,6%

### 6.3.6 Diskussion

#### Weit gespreizter Beobachtungszeitraum

Wie sich bei der Recherche für diese Übersichtsarbeit gezeigt hat, gibt es seit ca. 15 Jahren immer wieder bevölkerungsbezogene Arbeiten, die sich mit dem Thema Laparoskopie vs. offener Operationszugang beschäftigen. Eineinhalb Jahrzehnte sind eine lange Zeitspanne, in der sich viel ändern kann. Das kann man anhand von Studien wie der von Sammour et al. gut nachvollziehen: Die Laparoskopie-Rate betrug im Jahr 2003, zu Beginn des Beobachtungszeitraums, lediglich 7% und nahm dann bis 2009 auf 67% zu. Das ist Ausdruck einer beachtlichen Lernkurve. Der Beobachtungszeitraum aller Studien zusammengenommen ermöglicht es, diesen Prozess zu begleiten und die Adaption der Laparoskopie rückblickend zu beurteilen.

Andererseits können die Ergebnisse von Arbeiten, deren Beobachtungszeiträume weiter auseinander liegen, nicht unreflektiert miteinander verglichen werden. Das gesamte Setting von Kube et al. mit einer über die Jahre 2000 - 2004 gemittelten Laparoskopie-Rate von 4,4% unterscheidet sich von den Bedingungen, die 2010 - 2011 bei Zheng et al. (gemittelte Laparoskopie-Rate von 41%) geherrscht haben. Solche Differenzen, die sich durch den breiten temporären Gesamt-Horizont ergeben, muss man sich beim Vergleich der einzelnen Ergebnisse stets bewusst machen.

#### Große regionale Heterogenität

Unter den betrachteten Arbeiten befinden sich u.a. Studien aus Deutschland (Kube et al.), den USA (z.B. Zheng et al.) und Australien (Sammour et al.). Bedingt durch

Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen (z.B. Lebensumstände und Ernährungsgewohnheiten) gibt es Unterschiede in der Prävalenz des Kolon-Karzinoms. Zwar genügen sämtliche betrachteten Gesundheitssysteme hohen - westlichen - Standards, doch gibt es bei Vorsorgemaßnahmen, Diagnosemöglichkeiten und Behandlungsstrategien so manche relevante regionale Eigenart. Auch bezüglich der Laparoskopie im Speziellen ist vor diesem Hintergrund von erheblichen Unterschieden in Adaption und Anwendung auszugehen. Ein Anteil des laparoskopischen Operationszugangs von 41% an allen betrachteten Eingriffen, wie von Kolfshoten et al. 2010 aus den Niederlanden berichtet, ist in Deutschland derzeit noch in weiter Ferne.

### **Große Unterschiede in Studiendesign und Methoden**

Mehrere Größenordnungen liegen auch zwischen den betrachteten Patientenkollektiven. Während bei Sasmour et al. ca. 1.100 Patienten in die Auswertung eingehen, sind es bei Steele et al. ca. 98.000. Das hat natürlich erhebliche Auswirkungen auf die angewandten statistischen Verfahren. Allgemein gesagt, erreichen bei entsprechend vielen Beobachtungseinheiten selbst kleine Unterschiede das Signifikanzniveau schnell, unabhängig von der damit verbundenen klinischen Relevanz. Umgekehrt ist vor allem bei Betrachtungen auf Grundlage einiger weniger Personen (z.B. verstorbene Patienten, bei denen intraoperativ eine Konversion erfolgte) zu beachten, dass das Signifikanzniveau rein rechnerisch nur schwer erreicht werden kann bzw. signifikante Ergebnisse nicht überbewertet werden sollten. In diesem Zusammenhang muss auch konstatiert werden, dass die Heterogenität der angewandten statistischen Verfahren zu einer erheblichen Verzerrung bei einer Gesamtbetrachtung führen kann. Teilweise wird die Laparoskopie auf Intention-to-treat-Basis betrachtet, teilweise werden Konversionen gesondert analysiert. Manche Arbeiten, wie die von Kube et al. beschränken sich auf rein deskriptive Verfahren, während bei anderen sehr elaborierte multivariable Methoden (adjustierte Risiken, Propensity-Matching, multiple Imputation bei fehlenden Daten) zum Einsatz kommen. Diese sind darauf ausgerichtet, Baseline-Ungleichgewichte, wie es sie bei nicht-randomisierten Studien zwangsläufig geben muss, so gut wie möglich auszugleichen und so die Vergleichbarkeit mit prospektiven klinischen Untersuchungen zu ermöglichen. Außerdem bestehen erhebliche Unterschiede, was die Qualität der verschiedenen Register betrifft.

## **Abbild des klinischen Alltags**

Vor dem Hintergrund großer methodischer Vielfalt ist eine Zusammenfassung auf dem Niveau eines systematischen Reviews über randomisierte klinische Studien oder gar eine mathematische Synthese der Einzelergebnisse natürlich nicht möglich. Stattdessen wurde der Versuch unternommen, die Ergebnisse, so wie sie von den Autoren präsentiert wurden, möglichst übersichtlich einander gegenüberzustellen. Damit bietet diese Übersichtsarbeit ein breites Bild der „daily clinical practice“. Im Folgenden soll korrespondierend zu den im vorherigen Abschnitt dargestellten Ergebnissen eine Zusammenfassung und differenzierte Einordnung der wichtigsten Erkenntnisse vorgenommen werden.

## **Die Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs**

Unter Beachtung aller regionalen und temporären Unterschiede zeigt sich ein gemeinsamer Trend: Die Laparoskopie findet mehr und mehr Eingang in den klinischen Alltag. Darüber hinaus gehende Aussagen sind schwierig. Städtischer und ländlicher Raum, Fallvolumina-Strata, Art der behandelnden Häuser etc. sind in jeder Studie anders definiert. Nur weil z.B. an einem von Zheng et al. - anhand willkürlicher Kriterien - definierten „High-volume“-Haus in den USA überdurchschnittlich viele laparoskopische Eingriffe durchgeführt werden, muss dies nicht bedeuten, dass an jedem größeren deutschen Krankenhaus Ähnliches beobachtet werden kann. Derartige Assoziationen sind oft stark regional beeinflusst und sind vor allem in Zusammenhang mit ihrem Gesamt-Setting interessant.

## **Wer wird laparoskopisch operiert?**

Auch wenn die Tumorstadien im Einzelfall sehr unterschiedlich beschrieben werden (UICC, AJCC, Dukes oder komplett eigene Einteilung) und sich auch die Gesamt-Stadienverteilung zwischen den Studien z.T. erheblich unterscheidet, zeigt sich recht deutlich, dass weniger fortgeschrittene Tumorstadien eher minimalinvasiv angegangen werden, während sich bei hohen Stadien das offene Verfahren immer noch hoher Beliebtheit erfreut.

Schwieriger gestaltet sich die Situation bezüglich Komorbiditäten. Nicht alle Autoren verwenden den Charlson-Index und bei denen, die ihn verwenden, herrscht große Heterogenität in seiner Verteilung. Während bei Zheng et al. in beiden Vergleichsgruppen ein CCI von 0 mit jeweils ca. 67% die häufigste Ausprägungsform ist, entfallen bei Chan et al. in beiden Gruppen

jeweils über 90% auf einen CCI  $\geq 2$ . Dies deutet entweder auf in ihrem Risikoprofil grundlegend unterschiedliche Patientenkollektive oder auf fundamentale Unterschiede in der Bewertung von Komorbiditäten hin. Unter solchen Umständen ist es schwierig, eine allgemeingültige Aussage zum präoperativen Risikoprofil der laparoskopischen und der offenen Gruppe zu treffen. Lediglich die Tatsache, dass vier voneinander unabhängige Studien (darunter auch solche mit sehr großem Kollektiv und einigermaßen repräsentativem Setting) einen niedrigen bzw. hohen CCI als signifikanten Prädiktor für den laparoskopischen bzw. offenen Operationszugang ermittelt haben, deutet auf ein möglicherweise günstigeres Risikoprofil laparoskopischer Patienten hin.

Bezüglich Alter und Geschlecht ist die Datenlage nicht eindeutig. Wieder andere Variablen, wie Versicherungsstatus, durchschnittliches Einkommen oder Ethnizität werden nur von wenigen Arbeiten betrachtet und sind oft untrennbar mit dem betrachteten Patientenkollektiv verbunden. So sind Medicare und Medicaid beispielsweise ein Spezifikum der Vereinigten Staaten und es kann auch nicht ohne weiteres davon ausgegangen werden, dass die Assoziation zwischen höherem Einkommen und einer höheren Wahrscheinlichkeit, laparoskopisch operiert zu werden, weltweit generalisierbar ist.

Neben der Beantwortung der Frage „Wer wird laparoskopisch operiert?“ weisen die Ergebnisse aus diesem Themenbereich noch auf etwas anderes hin: Es gibt zwischen den einzelnen Patientenkollektiven massive Baseline-Unterschiede. Dies beeinflusst sämtliche deskriptiven Outcome-Betrachtungen. Offen bleibt, inwieweit selbst eine vorbildlich durchgeführte Risikoadjustierung diese enorme Bandbreite an Differenzen ausgleichen kann.

### **Intraoperative Kenngrößen**

Nur etwas mehr als die Hälfte der Studien beschäftigt sich mit diesem Themenfeld. Auch hier steht man vor dem Problem unterschiedlicher Definitionen. Die Resektionsgebiete werden unterschiedlich genau gegeneinander abgegrenzt. In einem Fall ist z.B. von einer „hohen anterioren Resektion“ die Rede. Das dahinterstehende Resektionsausmaß deckt sich allerdings nicht mit der klassischen Definition dieses eigentlich eher der Rektum-Chirurgie zuzuordnenden Begriffs. Wenn aus dieser Betrachtung überhaupt etwas ableitbar ist, dann, dass ausgedehntere Resektionen (erweiterte Hemikolektomien, Hartmann-OP, zusätzliche Entfernung von Nachbarorganen etc.) eher offen durchgeführt werden. Dieser Zusammenhang

zeigt sich nicht nur bei kleinen Studien, sondern durchaus auch bei solchen mit mehreren zehntausend Patienten; er ist jedoch nicht besonders stark ausgeprägt.

Parameter wie die Operationsdauer oder der Blutverlust werden nur in einer Studie untersucht. Eine Gesamtbetrachtung dieses Themenbereichs ist folglich nicht möglich.

### **Aufenthaltsdauer und Wiederaufnahmerate, Reintervention**

Laparoskopisch operierte Patienten weisen signifikant kürzere Liegezeiten auf - hier herrscht absoluter Konsens zwischen den Studien. Die großen Spannweiten von 5 bis 14,2 Tagen für laparoskopisch und von 6 bis 16,4 Tagen für offen operierte Patienten lassen sich durch die oben beschriebenen temporären und regionalen Differenzen erklären. Bezüglich der Wiederaufnahme- und Reinterventionsraten zeichnen sich gewisse Vorteile für die Laparoskopie ab, wobei drei Arbeiten (auch wenn sich darunter zwei mit großen Patientenzahlen befinden) gewiss nicht zur definitiven Verifizierung dieses Zusammenhangs genügen.

### **Postoperative Qualitätsindikatoren**

Leider erfassen nur sehr wenige Studien Items wie die Anzahl entnommener Lymphknoten oder den Zustand der Resektionsränder. Signifikante Vorteile, im Sinne von größeren Abständen von den Resektionsrändern zum Tumor sind für die Laparoskopie nur in zwei großen Studien zu beobachten. Umgekehrt lässt sich auch der häufig geäußerte Vorwurf geringerer Radikalität (im Sinne einer geringeren Anzahl entnommener Lymphknoten) nicht signifikant beweisen. Da tumorpositive Resektionsränder insgesamt sehr selten sind, und sich die mittlere Anzahl entnommener Lymphknoten offensichtlich nicht deutlich unterscheidet, darf insgesamt an der klinischen Relevanz dieser Erkenntnisse gezweifelt werden.

### **Postoperative Chemotherapie**

Insgesamt zwei Studien betrachten die postoperative Chemotherapie. Mit Zheng et al. stellt auch eine sehr große Studie eine erhöhte Rate an adjuvanter Chemotherapie bei laparoskopisch operierten Patienten im Stadium UICC III fest. Dies gilt auch für das Propensity-gematchte Kollektiv. Möglicherweise ist dies auf eine höhere Rate R0-resezierter Patienten im Stadium

UICC III zurückzuführen, was ja - zumindest in Deutschland - grundsätzliche Voraussetzung für eine leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie ist. Auf das Propensity-gematchte Gesamtkollektiv bezogen, gibt es in diesem Punkt jedoch keine Unterschiede.

## **Komplikationen**

Der Begriff „Komplikation“ ist studienabhängig sehr unterschiedlich definiert. Teils sind die dahinterstehenden Diagnosen äußerst detailliert mit ICD-Code angegeben, teils fehlt eine genauere Beschreibung völlig. Soweit konkrete Angaben gemacht werden, besteht kein Konsens, welche Krankheitsbilder unter „Komplikationen“ zu subsumieren sind. Insgesamt deutet die Datenlage auf einen mäßig bis deutlich ausgeprägten Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten bezüglich postoperativer Komplikationen hin. Lediglich Fox, Desai et al. beobachten eine signifikante, schwach positive Korrelation zwischen der Laparoskopie- und Komplikationsrate eines Hauses. Dieser Nachteil relativiert sich jedoch bei einer Stratifizierung der Daten nach Hausgröße.

## **Perioperative Mortalität**

Unmittelbare Todesereignisse nach einer Operation sind ein vergleichsweise seltenes Ereignis. Hinter einer 30d-Mortalität laparoskopischer Patienten von 0,7% bei Sasmour et al. stehen beispielsweise gerade einmal vier Patienten. So generierte Ergebnisse sollten generell nicht überbewertet werden. Dennoch ergeben sich in keinem Fall Nachteile für minimalinvasiv Operierte (auch keine nicht-signifikanten!) und bei allen größeren Studien sind sogar signifikante Kurzzeit-Überlebensvorteile für laparoskopische Patienten zu erkennen. Auch hier ist von wenigen hundert Ereignissen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg die Rede, aber die Tatsache, dass sich bei drei recht großen und einigermaßen repräsentativen Studien auch in der risikoadjustierten Statistik signifikante Überlebensvorteile ergeben, deutet durchaus auf gewisse diesbezügliche Vorteile für die Laparoskopie hin.

## **Mittelfristiges und Langzeit-Überleben**

Vermutlich aufgrund der langen und arbeitsaufwändigen Follow-up-Dokumentation existieren nur wenig bevölkerungsbezogene Arbeiten, die sich mit dem Thema Langzeitüberleben

beschäftigen. Darunter befinden sich immerhin zwei große Studien mit zumindest akzeptabler Repräsentativität.

Bei Sammour et al. verschwinden die in der Kaplan-Meier Analyse beobachteten Überlebensvorteile für laparoskopisch Operierte (itt) nach Risikoadjustierung und bei Taylor et al. erreichen sie nur für tatsächlich laparoskopisch Operierte (at) das Signifikanzniveau. Gemäß Kube et al. sind nach Stratifizierung nach Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationszugängen feststellbar. In der Zusammenschau aller mittel- und langfristigen Überlebenszeitanalysen, die im Rahmen dieser Übersichtsarbeit betrachtet wurden, ist die Laparoskopie eine mindestens gleichwertige Alternative zum offenen Operationszugang.

### **Konversionen**

Nur eine zwar sehr große, aber relativ alte und nur bedingt repräsentative Studie (Kube et al.) sieht signifikante Nachteile für Konversionen bei Komplikationsraten und Langzeitüberleben. Dabei handelt es sich aber um Ergebnisse einer rein deskriptiven Betrachtung; Eine multivariable, risikoadjustierte Analyse erfolgt nicht. Bezüglich des Langzeitüberlebens verliert der Nachteil für Konversionen nach Stratifizierung nach Tumorstadien das Signifikanzniveau.

Insgesamt scheinen sich für Patienten, bei denen eine Konversion notwendig wird, keine substantiellen Nachteile gegenüber primär offen Operierten zu ergeben. Da aber die meisten Studien ihre Untersuchungen nur auf Intention-to-treat-Basis durchführen, also Konversionen nicht gesondert betrachten, ist eine abschließende Aussage zu diesem Thema nicht möglich.

### 6.3.7 Update 12/2016

Die in den vorherigen Kapiteln präsentierten Ergebnisse basieren auf einer am 22.05.2015 durchgeführten Literaturrecherche in Pubmed. Diese wurde seither regelmäßig wiederholt, zuletzt im Dezember 2016. In diesem Rahmen konnten zwei weitere Studien identifiziert werden, die den in Kapitel 6.3.2 (Ablauf der Literaturrecherche) definierten Kriterien entsprechen. Diese beiden Arbeiten werden im Folgenden vorgestellt.

#### **Benz et al., Deutschland 2016, Kolon, Long-term [57]**

Initial wurden ca. 217.000 Fälle eines kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von 2003 bis 2011 betrachtet. Dabei handelt es sich um die Patienten von 30 regionalen Krebsregistern, die nach eigenen Angaben 28% aller Darmkrebspatienten in der Bundesrepublik Deutschland erfassen. In der Auswertung verbleiben schließlich ca. 37.000 Patienten mit einem Kolon-Karzinom im UICC-Stadium I - III, bei denen eine links- oder rechtsseitige Hemikolektomie durchgeführt wurde. Der prozentual größte Teil des weitgehend gut nachvollziehbaren Ausschlussprozesses erfolgte aufgrund fehlender Angaben. - Die Datenqualität lässt folglich zu wünschen übrig. Das methodische Vorgehen an sich ist dagegen sehr transparent dargestellt, die Patientenkollektive werden im Rahmen der vorhandenen Angaben gut beschrieben.

Die von Benz et al. beobachtete Laparoskopierate (itt) beträgt im Mittel 10,7% und nahm von 4,3% im Jahr 2003 auf 15,4 % im Jahr 2011 zu. Vergleicht man die einzelnen in die Studie eingeflossenen Krebsregister, schwankt die Laparoskopierate regional zwischen 1,2% und 35,4%.

In dieser Studie ist das mittlere Alter laparoskopischer Patienten um ca. 2,7 Jahre niedriger und der Anteil von Männern in dieser Gruppe etwas größer als in der offenen Gruppe. Der Anteil von Patienten mit UICC-Stadium I ist bei laparoskopisch Operierten mit ca. 43% höher als bei offen Operierten (25%). Niedrigere Stadien wurden gemäß Benz et al. eher laparoskopisch, fortgeschrittenere eher offen operiert.

In den nach Tumorlokalisierung stratifizierten univariablen Kaplan-Meier Analysen zeigen sich, sowohl insgesamt als auch nach Stadien stratifiziert, signifikante Überlebensvorteile für die Laparoskopie. Bei den multivariablen Regressionsanalysen zur perioperativen Mortalität und zum Gesamtüberleben ist eine Besonderheit zu beachten: Es gibt eine Koppelung von Operationszugang und Tumorlokalisierung. Infolgedessen sind nur Aussagen der Gestalt

„linksseitige laparoskopische Hemikolektomien ziehen ein signifikant besseres Überleben nach sich, als rechtsseitige offene Eingriffe“ möglich. Dennoch lässt sich anhand der Ergebnisse eine signifikante Überlegenheit für die Laparoskopie konstatieren.

Inwieweit die Risikoadjustierung ihren Zweck erfüllte, ist schwer zu sagen. Zwar wurde für einige wichtige Kovariablen (Alter, Geschlecht, T-Stadium, N-Stadium etc.) adjustiert, jedoch nicht für etwaige Komorbiditäten. Eine einfache Adjustierung für adjuvante Chemotherapie ist ebenfalls problematisch, da die Indikation für eine solche direkt abhängig von anderen Faktoren wie dem TNM- Stadium ist, und eine simple Einteilung in Chemo ja/ nein bezüglich der Überlebensprognose äußerst inhomogene Gruppen hervorbringt.

### **Stormark et al., Norwegen 2016, Kolon, Mid-, Long-term [64]**

Betrachtet werden ca. 8.700 Patienten mit der Resektion eines Kolon-Karzinoms und UICC-Stadium I - IV im Zeitraum von 2007 bis 2010. Dabei handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Vollerfassung des norwegischen Krebsregisters.

Der Ausschluss aufgrund fehlender Daten zu Tumorstadium und Operationszugang ist soweit gut nachvollziehbar. Betrachtet man jedoch anstelle des gesamten Studienkollektivs nur Patienten, die eine chirurgische Therapie erhielten, erhöht sich der angegebene relative Anteil von Fällen mit fehlendem Operationszugang von 14,9% auf etwas mehr als 18%. Die statistischen Methoden und verwendeten Patientenkollektive werden ausführlich beschrieben. Der von den Autoren gewählte Weg, sämtliche Überlebenszeitanalysen auf Basis des relativen Überlebens durchzuführen, ist sehr innovativ. Die errechneten Excess Hazard Ratios sind jedoch für den mit dem Konzept nicht vertrauten Leser schwer interpretierbar. Darüber hinaus wurde in den multivariablen Regressionsanalysen weder für Komorbiditäten noch die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie adjustiert.

Die mittlere Laparoskopierate beträgt 27%, wobei sie von 17% im Jahr 2002 auf 35% im Jahr 2011 zunahm. Kliniken mit 25 oder mehr Kolon-CA-Resektionen pro Jahr, sowie Lehrkrankenhäuser führen signifikant häufiger laparoskopische Operationen durch. Als Prädiktoren für die Wahl des laparoskopischen Operationszugangs werden linksseitige Tumoren, höhere Tumorstadien und ein notfallmäßiger Eingriffscharakter identifiziert. Bei laparoskopisch operierten Patienten trat darüber hinaus signifikant seltener eine Anastomoseninsuffizienz auf.

Stormark et al. berechneten, wie bereits erwähnt, ausschließlich relative Überlebensraten. In der univariablen Analyse ergibt sich über das gesamte Kollektiv betrachtet ein signifikanter Überlebensvorteil für laparoskopische Patienten. Nach Ausschluss von metastasierten Fällen sowie nach Stratifizierung für die einzelnen Stadienklassifikationen sind für beide Operationszugänge vergleichbare Überlebensraten zu beobachten. In der zeitlich fraktionierten multivariablen Analyse des relativen Überlebens sind über alle Patienten gerechnet signifikante Überlebensvorteile für laparoskopische Patienten nur im ersten postoperativen Jahr zu beobachten. Später zeigt sich sogar eher eine - nicht signifikante - geringfügige Unterlegenheit der Laparoskopie.

## Publikationen und Kongressbeiträge zur Dissertation

Die im Folgenden aufgelisteten Publikationen und Kongressbeiträge entstanden während der Arbeit an dieser Dissertation und sollen Einblick in die wichtigsten Ergebnisse der in Kapitel 3 präsentierten Auswertungen bieten. Geringfügige zahlenmäßige Diskrepanzen zu den in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnissen sind kleineren konzeptionellen Modifikationen geschuldet, die erst später durchgeführt wurden. Teilweise vorhandene methodische Abweichungen ergaben sich direkt aus dem Review-Prozess. Der Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern entstand in Anlehnung an das eigentliche Thema dieser Dissertation und basiert auf dem gleichen Patientenkollektiv.

### **Fachzeitschriftenaufsätze:**

*Long-term oncologic outcomes after laparoscopic vs. open colon cancer resection. A high-quality population-based analysis in a Southern German district.*

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Klinkhammer-Schalke, Monika;  
Fürst, Alois

In: *Surgical endoscopy* (2018). DOI: 10.1007/s00464-018-6158-4.

Abstract und der unter Open Access Lizenz veröffentlichte Volltext sind online verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-018-6158-4>  
(zuletzt abgerufen am 08.05.2018)

*Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen. Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern.*

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Fürst, Alois;  
Klinkhammer-Schalke, Monika

In: *Das Gesundheitswesen* (2018). DOI: 10.1055/a-0591-3827.

Abstract und Volltext sind online verfügbar unter:  
<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0591-3827>  
(zuletzt abgerufen am 08.05.2018)

**Poster:**

***Oncological Outcomes after Laparoscopic vs. Open Colorectal Cancer Resection: A High-Quality Population-Based Analysis in a Southern German District***

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Klinkhammer-Schalke, Monika;  
Fürst, Alois

3. Interdisziplinärer Kongress „Quality of Cancer Care“ (QoCC 2017) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), 30. bis 31. März 2017 in Berlin

Das Poster wurde von der Kongressjury mit einem **Posterpreis** ausgezeichnet.

Das Abstract zum Poster wurde in Forum 32 (1), S. 80–102 veröffentlicht und ist online verfügbar unter: <http://www.qocc.de/files/2017/abstracts.pdf>

(zuletzt abgerufen am 02.05.2018)

***Behandlungsqualität beim kolorektalen Karzinom: Ein Überlebenszeitvergleich vor und nach Etablierung zertifizierter Darmkrebszentren***

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Fürst, Alois;  
Klinkhammer-Schalke, Monika

16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung e.V. (DNVF), 4. bis 6. Oktober 2017 in Berlin

Das Abstract zum Poster ist online verfügbar unter:

<http://www.egms.de/static/de/meetings/dkvf2017/17dkvf369.shtml>

(zuletzt abgerufen am 02.05.2018)

DOI: 10.3205/17dkvf369

***Oncological long-term outcomes after laparoscopic vs. open colon cancer resection:  
A high-quality population-based analysis in a southern German district***

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Klinkhammer-Schalke, Monika;  
Fürst, Alois

33. *Deutscher Krebskongress 2018* der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), 21. Bis 24.  
Februar 2018 in Berlin

Das Abstract zum Poster wurde in *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 1), S. 56-57

(DOI: 10.1159/000487109) veröffentlicht und ist online verfügbar unter:

[https://www.dkk2018.de/files/content/Programm\\_Downloads/AbstractbandV2.pdf](https://www.dkk2018.de/files/content/Programm_Downloads/AbstractbandV2.pdf)

(zuletzt abgerufen am 02.05.2018)

***Colorectal Cancer Centers in Germany: Does certification yield to a survival benefit?***

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Fürst, Alois;  
Klinkhammer-Schalke, Monika

33. *Deutscher Krebskongress 2018* der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), 21. Bis 24.  
Februar 2018 in Berlin

Das Abstract zum Poster wurde in *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 1), S. 57

(DOI: 10.1159/000487109) veröffentlicht und ist online verfügbar unter:

[https://www.dkk2018.de/files/content/Programm\\_Downloads/AbstractbandV2.pdf](https://www.dkk2018.de/files/content/Programm_Downloads/AbstractbandV2.pdf)

(zuletzt abgerufen am 02.05.2018)

**Freier Vortrag:**

***Wie beeinflusst die Tumorlokalisation das Langzeitüberleben nach laparoskopischer und  
offener partieller Kolektomie? - Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Analyse aus  
Süddeutschland.***

Völkel, Vinzenz; Draeger, Teresa; Gerken, Michael; Klinkhammer-Schalke, Monika;  
Fürst, Alois

135. *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*, 17. Bis 20. April 2018 in Berlin

Das Abstract zum Vortrag ist online verfügbar unter:

<http://h2041619.stratoserver.net/chirurgie2018/timetable/abstract.php?id=171>

(zuletzt abgerufen am 02.05.2018)

## Verwendete Abkürzungen

<b>a</b>	Jahr(e)
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>at</b>	as-treated
<b>ASA</b>	Komorbiditätsklassifikation der American Society of Anesthesiologists
<b>C.</b>	Kolon
<b>CA</b>	Karzinom
<b>CCI</b>	Charlson Comorbidity Index
<b>d</b>	Tag(e)
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>itt</b>	intention-to-treat
<b>kA</b>	keine Angabe
<b>Kap.</b>	Kapitel
<b>KH</b>	Krankenhaus
<b>KI</b>	95%-Konfidenzintervall
<b>Konv.</b>	Konversion
<b>KRK</b>	kolorektales Karzinom
<b>lap.</b>	laparoskopisch
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>MESH</b>	medical subject heading
<b>n.a.</b>	nicht anwendbar
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>Ref.</b>	Referenz
<b>SD</b>	Standard Deviation (Standardabweichung)
<b>OPS</b>	Operationen- und Prozedurenschlüssel
<b>p</b>	Wahrscheinlichkeit p
<b>Pat.</b>	Patienten
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient r
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer

## Darstellungsverzeichnis

Tab. 3.1.3-1	Variablen, relevant für den grundsätzlichen Ein- und Ausschlussprozess.....	26
Tab. 3.1.4-1	Verteilung des Operationszugangs.....	27
Tab. 3.1.4-2	Kovariablen, relevant für den Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Angaben.....	28
Tab. 3.1.4-3	Verteilung von fehlenden Angaben zu wichtigen Kovariablen, aufgeschlüsselt nach dem Operationszugang.....	29
Tab. 3.1.5-1	Übersicht über Kollektiv 5.....	31
Tab. 3.1.6-1	Übersicht über Kollektiv 6.....	77
Tab. 3.1.7-1	Übersicht über Kollektiv 7.....	78
Tab. 3.2.1-1	Tumoreigenschaften.....	34
Tab. 3.2.4-1	Durchführung einer adjuvanten Therapie.....	36
Tab. 3.3.1-1	Anzahl entnommener Lymphknoten.....	37
Tab. 3.3.2-1	Lokaler Residualtumorstatus.....	38
Tab. 3.5.3-1	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre, Multivariable Cox-Regression unter Angabe der Hazard Ratios für alle eingeschlossenen Kovariablen.....	79
	<b>Legende für Abb. vom Typ „forrest plot“</b> .....	39
	<b>Legende für Abb. vom Typ „Kaplan-Meier-Graph“</b> .....	41
Abb. 1.1-1	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014.....	6
Abb. 1.1-2	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen weltweit 2012.....	7
Abb. 3.1-1	Ausschlussverlauf: Flow-Chart zur konsekutiven Anwendung der definierten Einschlusskriterien mit einer quantitativen Übersicht über die einzelnen Studienkollektive....	25
Abb. 3.2.2-1	Die operative Behandlung des Kolon- und Rektum-Karzinoms aufgeschlüsselt nach Krankenhaus-Status.....	34
Abb. 3.2.2-2	Die operative Behandlung des Kolon-Karzinoms aufgeschlüsselt nach Krankenhaus-Status..	34
Abb. 3.2.3-1	Laparoskopierate bei Tumorentfernungen am Kolon und Rektum.....	35
Abb. 3.2.3-2	Laparoskopierate bei Tumorentfernungen am Kolon.....	35
Abb. 3.3.3-1	Perioperative Mortalität: Tod innerhalb von 90 Tagen post operationem, univariable logistische Regression.....	39
Abb. 3.3.3-2	Perioperative Mortalität: Tod innerhalb von 90 Tagen post operationem, multivariable logistische Regression.....	39
Abb. 3.4.1-1	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von t = 0 bis t = 5 Jahre, Kaplan-Meier.....	41
Abb. 3.4.2-1	relatives Überleben von t = 0 bis t = 5 Jahre.....	42
Abb. 3.5.1-1	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr, Kaplan-Meier.....	80
Abb. 3.5.1-2	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr, multivariable Cox-Regression.....	80

Abb. 3.5.2-1	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre, Kaplan-Meier.....	81
Abb. 3.5.2-2	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre, multivariable Cox-Regression.....	81
Abb. 3.5.2-3	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden Kaplan-Meier.....	82
Abb. 3.5.2-4	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden multivariable Cox-Regression.....	82
Abb. 3.5.3-1	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre, Kaplan-Meier.....	45
Abb. 3.5.3-2	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre, multivariable Cox-Regression.....	46
Abb. 3.5.3-3	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre Kaplan-Meier.....	83
Abb. 3.5.3-4	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre multivariable Cox-Regression.....	83
Abb. 3.5.3-5	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren Kaplan-Meier.....	84
Abb. 3.5.3-6	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren multivariable Cox-Regression.....	84
Abb. 3.5.3-7	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre Kaplan-Meier.....	85
Abb. 3.5.3-8	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre multivariable Cox-Regression.....	85
Abb. 3.5.3-9	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Männliche Patienten Kaplan-Meier.....	86
Abb. 3.5.3-10	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Männliche Patienten multivariable Cox-Regression.....	86
Abb. 3.5.3-11	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten Kaplan-Meier.....	87
Abb. 3.5.3-12	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten multivariable Cox-Regression.....	87
Abb. 3.5.3-13	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I Kaplan-Meier.....	88
Abb. 3.5.3-14	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I multivariable Cox-Regression.....	88

Abb. 3.5.3-15	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II Kaplan-Meier.....	89
Abb. 3.5.3-16	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II multivariable Cox-Regression.....	89
Abb. 3.5.3-17	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III Kaplan-Meier.....	90
Abb. 3.5.3-18	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III multivariable Cox-Regression.....	90
Abb. 3.5.3-19	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts Kaplan-Meier.....	91
Abb. 3.5.3-20	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts multivariable Cox-Regression.....	91
Abb. 3.5.3-21	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links Kaplan-Meier.....	92
Abb. 3.5.3-22	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links multivariable Cox-Regression.....	92
Abb. 3.5.3-23	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Sigmaresektion Kaplan-Meier.....	93
Abb. 3.5.3-24	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Sigmaresektion multivariable Cox-Regression.....	93
Abb. 3.5.3-25	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle Kaplan-Meier.....	94
Abb. 3.5.3-26	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle multivariable Cox-Regression.....	94
Abb. 3.5.3-27	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle Kaplan-Meier.....	95
Abb. 3.5.3-28	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle multivariable Cox-Regression.....	95
Abb. 3.5.3-29	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt Kaplan-Meier.....	96
Abb. 3.5.3-30	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt multivariable Cox-Regression.....	96

Abb. 3.5.3-31	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt Kaplan-Meier.....	97
Abb. 3.5.3-32	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt multivariable Cox-Regression.....	97
Abb. 3.5.3-33	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Keine Adjuvante Therapie trotz Indikation Kaplan-Meier.....	98
Abb. 3.5.3-34	Gesamtüberleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Keine Adjuvante Therapie trotz Indikation multivariable Cox-Regression.....	98
Abb. 3.5.4-1	relatives Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	49
Abb. 3.6.1-1	Rezidivraten von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	51
Abb. 3.6.2-1	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr, Kaplan-Meier.....	99
Abb. 3.6.2-2	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 1 Jahr multivariable Cox-Regression.....	99
Abb. 3.6.3-1	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre, Kaplan-Meier.....	100
Abb. 3.6.3-2	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre multivariable Cox-Regression.....	100
Abb. 3.6.3-3	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden Kaplan-Meier.....	101
Abb. 3.6.3-4	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 3 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten, die nach dem 01.01.2009 operiert wurden multivariable Cox-Regression.....	101
Abb. 3.6.4-1	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre; Kaplan-Meier.....	53
Abb. 3.6.4-2	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre multivariable Cox-Regression.....	54
Abb. 3.6.4-3	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre Kaplan-Meier.....	102
Abb. 3.6.4-4	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten jünger als 65 Jahre multivariable Cox-Regression.....	102
Abb. 3.6.4-5	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren Kaplan-Meier.....	103
Abb. 3.6.4-6	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten zwischen 65 und 77 Jahren multivariable Cox-Regression.....	103
Abb. 3.6.4-7	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre Kaplan-Meier.....	104
Abb. 3.6.4-8	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Patienten älter als 77 Jahre multivariable Cox-Regression.....	104

Abb. 3.6.4-9	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Männliche Patienten Kaplan-Meier.....	105
Abb. 3.6.4-10	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Männliche Patienten multivariable Cox-Regression.....	105
Abb. 3.6.4-11	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten Kaplan-Meier.....	106
Abb. 3.6.4-12	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Weibliche Patienten multivariable Cox-Regression.....	106
Abb. 3.6.4-13	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I Kaplan-Meier.....	107
Abb. 3.6.4-14	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium I multivariable Cox-Regression.....	107
Abb. 3.6.4-15	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II Kaplan-Meier.....	108
Abb. 3.6.4-16	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium II multivariable Cox-Regression.....	108
Abb. 3.6.4-17	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III Kaplan-Meier.....	109
Abb. 3.6.4-18	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: UICC-Stadium III multivariable Cox-Regression.....	109
Abb. 3.6.4-19	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts Kaplan-Meier.....	110
Abb. 3.6.4-20	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie rechts multivariable Cox-Regression.....	110
Abb. 3.6.4-21	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links Kaplan-Meier.....	111
Abb. 3.6.4-22	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Partielle Kolektomie links multivariable Cox-Regression.....	111
Abb. 3.6.4-23	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Sigmaresektion Kaplan-Meier.....	112
Abb. 3.6.4-24	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Sigmaresektion multivariable Cox-Regression.....	112

Abb. 3.6.4-25	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle Kaplan-Meier.....	113
Abb. 3.6.4-26	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Zentrumsfälle multivariable Cox-Regression.....	113
Abb. 3.6.4-27	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle Kaplan-Meier.....	114
Abb. 3.6.4-28	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Nicht-Zentrumsfälle multivariable Cox-Regression.....	114
Abb. 3.6.4-29	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt Kaplan-Meier.....	115
Abb. 3.6.4-30	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Leitliniengerecht keine Adjuvante Therapie durchgeführt multivariable Cox-Regression.....	115
Abb. 3.6.4-31	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt Kaplan-Meier.....	116
Abb. 3.6.4-32	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: Adjuvante Therapie leitliniengerecht durchgeführt multivariable Cox-Regression.....	116
Abb. 3.6.4-33	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: keine Adjuvante Therapie trotz Indikation Kaplan-Meier.....	117
Abb. 3.6.4-34	Rezidivfreies Überleben von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre Subgruppenanalyse: keine Adjuvante Therapie trotz Indikation multivariable Cox-Regression.....	117
Abb. 3.7.1-1	Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Gesamtüberlebensraten der wegen unbekanntem Operationszugang ausgeschlossenen Patienten mit ihren eingeschlossenen Pendanten Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	58
Abb. 3.7.1-2	Sensitivitätsanalyse: Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten der wegen unbekanntem Operationszugang ausgeschlossenen Patienten mit ihren eingeschlossenen Pendanten Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	59
Abb. 3.7.2-1	Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Gesamtüberlebensraten der jeweils wegen fehlender Daten zu relevanten Kovariablen ausgeschlossenen laparoskopischen und offenen Patienten Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	61
Abb. 3.7.2-2	Sensitivitätsanalyse: Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten der jeweils wegen fehlender Daten zu relevanten Kovariablen ausgeschlossenen laparoskopischen und offenen Patienten Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier von t = 91 Tage bis t = 5 Jahre.....	62
Abb. A	Pubmed Suchhistorie vom 22.05.2015 inkl. Treffermengen.....	121
Abb. B	Visualisierung der Suchstrategie und Treffermengen.....	121

Tafel 1	Die Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs.....	134
Tafel 2	Wer wird laparoskopisch operiert?.....	138
Tafel 3	Intraoperative Kenngrößen.....	144
Tafel 4	Aufenthaltsdauer.....	146
Tafel 5	Wiederaufnahme/ Reintervention.....	147
Tafel 6	Postoperative Qualitätsindikatoren.....	149
Tafel 7	Postoperative Chemotherapie.....	150
Tafel 8	Komplikationen.....	151
Tafel 9	Perioperative Mortalität.....	153
Tafel 10	Mittelfristiges und Langzeit-Überleben.....	155
Tafel 11	Konversionen.....	157

## Referenzen

1. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017
2. Stewart BW, Wild CP (2014) World Cancer Report 2014, Online-Ausg. EBL-Schweitzer. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon
3. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al. (2013) Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control* 24(6): 1207–1222. doi: 10.1007/s10552-013-0201-5
4. Marley AR, Nan H (2016) Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 7(3): 105–114
5. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R et al. (2010) Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 105(7): 1627–1632. doi: 10.1038/ajg.2010.83
6. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a, in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, zuletzt geändert am 20. Juli 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 07.11.2017 B3, in Kraft getreten am 8. November 2017
7. Fowler DL, White SA (1991) Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1(3): 183–188
8. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R et al. (2008) Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD003432. doi: 10.1002/14651858.CD003432.pub2
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 08.2014]

10. Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung (2014) Zensus 2011: Daten zur Altersstruktur der Bevölkerung für den Regierungsbezirk Oberpfalz, München
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2017) ICD-10-GM Version 2017 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification. <http://www.icd-code.de/ops/code/OPS.html>. Accessed 19 Nov 2017
12. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: OPS-Klassifikation. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/index.htm>. Accessed 15 Feb 2018
13. Tumorzentrum Regensburg. <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/tumorzentrum-regensburg.html>. Accessed 15 Feb 2018
14. Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at [www.mortality.org](http://www.mortality.org) or [www.humanmortality.de](http://www.humanmortality.de). Accessed 02 Sep 2017
15. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2017) TNM classification of malignant tumours, Eighth edition. John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ
16. Dube S, Heyen F, Jenicek M (1997) Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 40(1): 35–41
17. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al. (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 106(4): 899–906
18. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al. (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15(1): 246–250. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.246
19. Gramont A de, Boni C, Navarro M et al. (2007) Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *JCO* 25(18\_suppl): 4007. doi: 10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.4007

20. Wesselmann S (2012) Entwicklung der Zertifizierungsverfahren für Organkrebszentren und Onkologische Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft. *Onkologie* 18(6): 511–516. doi: 10.1007/s00761-012-2211-4
21. Winter A, Seufferlein T, Post S et al. (2013) Entwicklung der Behandlungsqualität. *Forum* 28(4): 243–246. doi: 10.1007/s12312-013-0937-6
22. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG et al. (1998) Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients. *Cancer* 82(11): 2123–2134. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980601)82:11<2123:AID-CNCR6>3.0.CO;2-W
23. Jafari MD, Jafari F, Halabi WJ et al. (2014) Colorectal Cancer Resections in the Aging US Population: A Trend Toward Decreasing Rates and Improved Outcomes. *JAMA Surg* 149(6): 557–564. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4930
24. Morris EJA, Taylor EF, Thomas JD et al. (2011) Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut* 60(6): 806–813. doi: 10.1136/gut.2010.232181
25. van Leersum NJ, Janssen-Heijnen M, Wouters M et al. (2013) Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995–2010. *International Journal of Cancer* 132(9): 2157–2163. doi: 10.1002/ijc.27871
26. van Eeghen EE, den Boer FC, Loffeld RJLF (2015) Thirty days post-operative mortality after surgery for colorectal cancer: a descriptive study. *J Gastrointest Oncol* 6(6): 613–617. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.079
27. Kwaan MR, Al-Refaie WB, Parsons HM et al. (2013) Are right-sided colectomy outcomes different from left-sided colectomy outcomes?: study of patients with colon cancer in the ACS NSQIP database. *JAMA Surg* 148(6): 504–510. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1205
28. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky AM et al. (2006) Relation of Surgeon and Hospital Volume to Processes and Outcomes of Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg* 244(6): 1003–1011. doi: 10.1097/01.sla.0000231759.10432.a7
29. Prandi M, Lionetto R, Bini A et al. (2002) Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 235(4): 458–463

30. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. (2003) Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21(15): 2912–2919. doi: 10.1200/JCO.2003.05.062
31. Cox D Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* 1972(34): 187–220
32. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A et al. (2015) Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 6(6): 605–612. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.070
33. Li J, Wang Z, Yuan X et al. (2015) The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer. *BMC Cancer* 15. doi: 10.1186/s12885-015-1071-x
34. Li Q, Cai G, Li D et al. (2014) Better Long-Term Survival in Young Patients with Non-Metastatic Colorectal Cancer after Surgery, an Analysis of 69,835 Patients in SEER Database. *PLoS One* 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0093756
35. Quirt JS, Nanji S, Wei X et al. (2017) Is there a sex effect in colon cancer? Disease characteristics, management, and outcomes in routine clinical practice. *Curr Oncol* 24(1): e15-23. doi: 10.3747/co.24.3410
36. Majek O, Gondos A, Jansen L et al. (2013) Sex Differences in Colorectal Cancer Survival: Population-Based Analysis of 164,996 Colorectal Cancer Patients in Germany. *PLoS One* 8(7): e68077. doi: 10.1371/journal.pone.0068077
37. Purim O, Gordon N, Brenner B (2013) Cancer of the colon and rectum: Potential effects of sex-age interactions on incidence and outcome. *Med Sci Monit* 19: 203–209. doi: 10.12659/MSM.883842
38. Lv M, Zhang X, Shen Y et al. (2017) Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)* 96(17). doi: 10.1097/MD.00000000000006799
39. Cancer Research UK: Bowel cancer survival statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/survival#heading-Three>. Accessed 17 Feb 2018

40. Lim DR, Kuk JK, Kim T et al. (2017) Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome? *Medicine (Baltimore)* 96(42). doi: 10.1097/MD.00000000000008241
41. Benedix F, Kube R, Meyer F et al. (2010) Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 53(1): 57–64. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4
42. Wolfson JA, Sun C-L, Wyatt LP et al. (2015) Impact of care at comprehensive cancer centers on outcome: Results from a population-based study. *Cancer* 121(21): 3885–3893. doi: 10.1002/cncr.29576
43. Onega T, Duell EJ, Shi X et al. (2009) Influence of NCI cancer center attendance on mortality in lung, breast, colorectal, and prostate cancer patients. *Med Care Res Rev* 66(5): 542–560. doi: 10.1177/1077558709335536
44. Paulson EC, Mitra N, Sonnad S et al. (2008) National Cancer Institute designation predicts improved outcomes in colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 248(4): 675–686. doi: 10.1097/SLA.0b013e318187a757
45. Völkel V, Draeger T, Gerken M et al. (2018) Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen: Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern (Long-Term Survival of Patients with Colon and Rectum Carcinomas: Is There a Difference Between Cancer Centers and Non-Certified Hospitals?). *Gesundheitswesen*. doi: 10.1055/a-0591-3827
46. Hermanek P, Wittekind C (1994) Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 10(1): 12–20
47. Therneau TM, Grambsch PM (2001) Modeling survival data: Extending the Cox model, 2. ed. *Statistics for biology and health*. Springer, New York
48. Pohar M, Stare J (2006) Relative survival analysis in R. *Comput Methods Programs Biomed* 81(3): 272–278. doi: 10.1016/j.cmpb.2006.01.004

49. Elm E von, Altman DG, Egger M et al. (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *The Lancet* 370(9596): 1453–1457. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X
50. Yeo H, Niland J, Milne D et al. (2015) Incidence of minimally invasive colorectal cancer surgery at National Comprehensive Cancer Network centers. *J Natl Cancer Inst* 107(1): 362. doi: 10.1093/jnci/dju362
51. Zheng Z, Jemal A, Lin CC et al. (2015) Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 107(3). doi: 10.1093/jnci/dju491
52. Kofschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA et al. (2013) Successful and safe introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in Dutch hospitals. *Ann Surg* 257(5): 916–921. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825d0f37
53. Taylor EF, Thomas JD, Whitehouse LE et al. (2013) Population-based study of laparoscopic colorectal cancer surgery 2006-2008. *Br J Surg* 100(4): 553–560. doi: 10.1002/bjs.9023
54. Fox J, Gross CP, Longo W et al. (2012) Laparoscopic colectomy for the treatment of cancer has been widely adopted in the United States. *Dis Colon Rectum* 55(5): 501–508. doi: 10.1097/DCR.0b013e318249ce5a
55. Steele SR, Brown TA, Rush RM et al. (2008) Laparoscopic vs open colectomy for colon cancer: results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 12(3): 583–591. doi: 10.1007/s11605-007-0286-9
56. Kube R, Ptok H, Steinert R et al. (2008) Clinical value of laparoscopic surgery for colon cancer (Stellenwert der laparoskopischen Chirurgie des Kolonkarzinoms in der klinischen Routine). *Chirurg* 79(12): 1145–1150. doi: 10.1007/s00104-008-1585-8
57. Benz S, Barlag H, Gerken M et al. (2016) Laparoscopic surgery in patients with colon cancer: a population-based analysis. *Surg Endosc*. doi: 10.1007/s00464-016-5266-2

58. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB et al. (2008) The Changing Prevalence of Comorbidity Across the Age Spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* 67(2): 124–132. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.013
59. Stracci F, Bianconi F, Leite S et al. (2016) Linking surgical specimen length and examined lymph nodes in colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 42(2): 260–265. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.017
60. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST et al. (2012) Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World J Gastrointest Surg* 4(1): 9–19. doi: 10.4240/wjgs.v4.i1.9
61. Draeger T, Völkel V, Gerken M et al. (2018) Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open rectal cancer resection: A high-quality population-based analysis in a Southern German district. *Surg Endosc*. doi: 10.1007/s00464-018-6148-6
62. McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC et al. (2012) Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 55(1): 42–50. doi: 10.1097/DCR.0b013e318239341f
63. Sasmour T, Jones IT, Gibbs P et al. (2015) Comparing oncological outcomes of laparoscopic versus open surgery for colon cancer: Analysis of a large prospective clinical database. *J Surg Oncol* 111(7): 891–898. doi: 10.1002/jso.23893
64. Stormark K, FSoreide K et al. (2016) Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. *Surg Endosc*. doi: 10.1007/s00464-016-4819-8
65. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al. (2005) Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365(9472): 1718–1726. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2
66. Araujo SEA, da Silva eSousa, Afonso Henrique Jr, de Campos, Fabio Guilherme Caserta Marysael et al. (2003) Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 58(3): 133–140

67. Braga M, Frasson M, Vignali A et al. (2005) Laparoscopic vs. open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum* 48(12): 2217–2223. doi: 10.1007/s10350-005-0185-7
68. Kaiser AM, Kang J-C, Chan LS et al. (2004) Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 14(6): 329–334. doi: 10.1089/lap.2004.14.329
69. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359(9325): 2224–2229. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09290-5
70. Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW et al. (2004) Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 363(9416): 1187–1192. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15947-3
71. Liang J-T, Huang K-C, Lai H-S et al. (2007) Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 14(1): 109–117. doi: 10.1245/s10434-006-9135-4
72. Fox JP, Desai MM, Krumholz HM et al. (2012) Hospital-level outcomes associated with laparoscopic colectomy for cancer in the minimally invasive era. *J Gastrointest Surg* 16(11): 2112–2119. doi: 10.1007/s11605-012-2018-z
73. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al. (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350(20): 2050–2059. doi: 10.1056/NEJMoa032651
74. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE et al. (2000) Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: perioperative results and long-term outcome. *Surg Endosc* 14(11): 1062–1066
75. FDeijen CL, Deijen CL, FVasmel JE et al. (2016) Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc*. doi: 10.1007/s00464-016-5270-6

76. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ et al. (2009) Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10(1): 44–52. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3
77. Nfonsam V, Aziz H et al. (2016) Analyzing clinical outcomes in laparoscopic right vs. left colectomy in colon cancer patients using the NSQIP database. *Cancer Treat Commun* 8: 1–4. doi: 10.1016/j.ctrc.2016.03.006
78. Campana JP, Pellegrini PA, Rossi GL et al. (2017) Right versus left laparoscopic colectomy for colon cancer: does side make any difference? *Int J Colorectal Dis* 32(6): 907–912. doi: 10.1007/s00384-017-2776-x
79. Desiderio J, Trastulli S, Ricci F et al. (2014) Laparoscopic versus open left colectomy in patients with sigmoid colon cancer: prospective cohort study with long-term follow-up. *Int J Surg* 12(8): 745–750. doi: 10.1016/j.ijvsu.2014.05.074
80. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al. (2007) Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 25(21): 3061–3068. doi: 10.1200/JCO.2006.09.7758
81. Karanika S, Karantanos T, Theodoropoulos GE (2013) Immune response after laparoscopic colectomy for cancer: a review. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 1(2): 85–94. doi: 10.1093/gastro/got014
82. Chan BP, Gomes T, Musselman RP et al. (2012) Trends in colon cancer surgery in Ontario: 2002–2009. *Colorectal Dis* 14(10): 12. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03166.x

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich Frau PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke und Herrn Professor Alois Fürst für die Vergabe des Themas und ihre in jeglicher Hinsicht intensive Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Herrn Dr. Michael Gerken für die vielen fruchtbaren Diskussionen und die Fülle wertvoller Hinweise, ohne die die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Von unschätzbarem Wert war die Zusammenarbeit mit Frau Teresa Draeger. Sie unterstützte mich in der Datenaufbereitung, wann immer ein Augenpaar zu wenig war, lieferte viele wertvolle Anregungen und war nicht zuletzt stets eine moralische Stütze.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Helge Knüttel, Fachreferent für Medizin an der Universitätsbibliothek Regensburg, für seine bereitwillige Hilfestellung bei der systematischen Literaturrecherche, sowie Herrn Florian Zeman vom Zentrum für klinische Studien am Universitätsklinikum Regensburg für seine Unterstützung in statistischen Fragen danken. Besonders zu erwähnen ist die Arbeit des gesamten Teams des Tumorzentrums Regensburg, welche letztlich die Grundlage für diese Dissertation darstellt. Danken möchte ich in diesem Zusammenhang auch den vielen hilfsbereiten Mitarbeitern der von mir im Rahmen der Datenaufbereitung angeschriebenen Krankenhäuser. Ihre prompte Auskunftsbereitschaft trug maßgeblich zur hohen Datenqualität dieser Arbeit bei.

Schließlich möchte ich noch meinen Eltern danken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mich auch bei der Anfertigung dieser Arbeit mit so manchem Ratschlag unterstützten.

Vinzenz Völkel, im Juni 2018

## **Erklärung**

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 02.06.2018

Vinzenz Völkel