

*AUS DEM INSTITUT FÜR
QUALITÄTSSICHERUNG UND VERSORGUNGSFORSCHUNG
PD DR. KLINKHAMMER-SCHALKE
DES LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. ORTMANN*

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Operative Therapie des Rektumkarzinoms:
Vergleich des offenen und des laparoskopischen Operationszugangs
auf Grundlage von bevölkerungsbezogenen Krebsregisterdaten**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Teresa Maria Cornelia Draeger

2018

*AUS DEM INSTITUT FÜR
QUALITÄTSSICHERUNG UND VERSORGUNGSFORSCHUNG
PD DR. KLINKHAMMER-SCHALKE
DES LEHRSTUHL FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. ORTMANN*

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Operative Therapie des Rektumkarzinoms:
Vergleich des offenen und des laparoskopischen Operationszugangs
auf Grundlage von bevölkerungsbezogenen Krebsregisterdaten**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Teresa Maria Cornelia Draeger

2018

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

1. Berichterstatter: PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 14. September 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	7
1.1 Tod durch Darmkrebs: Zahlen, Risikofaktoren und Früherkennung	7
1.2 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Aktuelle Studienlage	9
1.3 Fragestellung	10
2. Material und Methoden	11
2.1 Datenerfassung	11
2.2 Datengrundlage und Übersicht über alle verwendeten Variablen	12
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3.1 Thematisch begründete Ausschlüsse	17
2.3.2 Ausschluss aufgrund fehlender Daten.....	18
2.3.3 Zusätzliche Ausschlüsse für langfristige Überlebensanalysen	18
2.4 Statistische Auswertung	19
2.4.1 Deskriptive Statistik.....	19
2.4.2 Univariate und multivariable Überlebenszeitanalysen	19
2.4.3 Relatives Überleben	23
2.4.4 Sensitivitätsanalyse	23
2.4.5 Verwendete Software.....	24
2.4.6 Literaturrecherche	24

3. Ergebnisse	25
3.1 Anwendung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika	25
3.1.1 Grundkollektiv (Patientenkollektiv 1)	27
3.1.2 Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2).....	27
3.1.3 Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3).....	27
3.1.4 Auswertekollektiv ab Operationstag (Patientenkollektiv 4)	28
3.1.5 Auswertekollektiv ab 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5).....	34
3.1.6 Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6).....	34
3.2 Epidemiologie und Versorgung im Bezirk Oberpfalz	36
3.3 Qualitätsindikatoren.....	38
3.3.1 Anzahl entnommener Lymphknoten.....	38
3.3.2 Lokaler Residualtumorstatus	39
3.4 Perioperative Mortalität bis einschließlich 90 Tage nach Operation	40
3.5 Überleben ab Operationstag	42
3.5.1 Gesamtüberleben 5 Jahre	42
3.5.2 Relatives Überleben 5 Jahre.....	44
3.6 Überleben ab 91 Tage post operationem	45
3.6.1 Gesamtüberleben 1 Jahr	45
3.6.2 Gesamtüberleben 3 Jahre	46
3.6.3 Gesamtüberleben 5 Jahre	46
3.6.4 Relatives Überleben 5 Jahre.....	52

3.7 Lokal- und Gesamtrezidivfreies Überleben.....	54
3.7.1 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 1 Jahr.....	54
3.7.2 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 3 Jahre.....	55
3.7.3 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 5 Jahre.....	55
3.7.4 Gesamtrezidivfreies Überleben und Gesamtrezidivrate 5 Jahre	61
3.8 Sensitivitätsanalyse.....	64
3.8.1 Gesamtüberleben ab 91 Tage	64
3.8.2 Lokalrezidivfreies Überleben.....	67
4. Diskussion.....	70
4.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms und Laparoskopierate im Zeitverlauf	70
4.2 Literaturrecherche.....	70
4.3 Limitationen der vorliegenden Studie	72
4.4 Diskussion und Einordnung der wichtigsten Ergebnisse	74
4.4.1 Postoperative Qualitätsindikatoren	74
4.4.2 Perioperative Mortalität	75
4.4.3 Langzeitüberleben.....	76
5. Zusammenfassung und Ausblick	81
6. Anhang	83
6.1 Legende	83
6.2 Zusätzliche Tabellen.....	84

6.3 Zusätzliche Abbildungen	90
6.4. Systematische Übersichtsarbeit	140
6.4.1 Hintergrund	140
6.4.2 Methoden der Literaturrecherche	140
6.4.3 Studienevaluation	143
6.4.4 Kurzzusammenfassung der verwendeten Studien	144
6.4.5 Ergebnisse	152
6.4.6 Diskussion	181
7. Veröffentlichungen und Kongressbeiträge zur Dissertation	189
8. Abkürzungsverzeichnis	192
9. Darstellungsverzeichnis	194
10. Literatur	199

1. Hintergrund

1.1 Tod durch Darmkrebs: Zahlen, Risikofaktoren und Früherkennung

Im Jahr 2012 wurde gemäß einer Studie der World Health Organization (WHO) bei 1,4 Millionen Menschen weltweit die Diagnose eines Kolon- oder Rektumkarzinoms gestellt [1]. Auch hierzulande spielt Darmkrebs eine große Rolle. Das Robert-Koch-Institut veröffentlicht regelmäßig den „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ [2]; laut diesem wurden im Jahr 2014 bei etwa 61000 Menschen in der Bundesrepublik bösartige Tumoren im Dickdarm, Enddarm und Analkanal festgestellt. Jeder 15. Mann und jede 18. Frau erkrankt im Laufe des Lebens an einem kolorektalen Karzinom, wobei das Risiko hierfür mit steigendem Alter zunimmt. Karzinome des Enddarms machen bei Frauen 26% und bei Männern 33% der Darmkrebsfälle aus. Über 50% der Patientinnen und Patienten (Pat.)¹ erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, nur 10% vor dem 55. Geburtstag. Insgesamt ist der Darm bei Männern die dritthäufigste Tumorlokalisation, bei Frauen sogar die zweithäufigste (Abb. 1.1-1).

Gemäß Robert-Koch-Institut erhöhen unter anderem Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel sowie regelmäßiger Alkoholkonsum und der häufige Verzehr von rotem Fleisch das Risiko an Darmkrebs zu erkranken. Auch erbliche Faktoren werden diskutiert. Personen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [2].

Seit 2003 ist in Deutschland ein deutlicher Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Darmkrebs zu beobachten, der sich wohl in Zukunft fortsetzen wird. Auffällig ist auch ein Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten bei beiden Geschlechtern um mehr als 20% in den letzten Jahren (Abb. 1.1-2). Ein Grund für diese positive Entwicklung ist sicherlich die Etablierung von Maßnahmen der Sekundärprävention seit 2002. Gesetzlich Versicherte haben in Deutschland Anspruch auf bestimmte Vorsorgeuntersuchungen, zum Beispiel den Test auf okkultes Blut im Stuhl ab 50 Jahren und eine Koloskopie ab 55 Jahren [3]. Die Koloskopie führt dazu, dass Polypen entfernt werden können, ehe sie entarten, und dass bösartige Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei Darmkrebs liegen aktuell bei 62% (Abb. 1.1-3).

¹ Im Folgenden wird stets der geschlechtsneutrale Begriff Patienten verwendet, der sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt

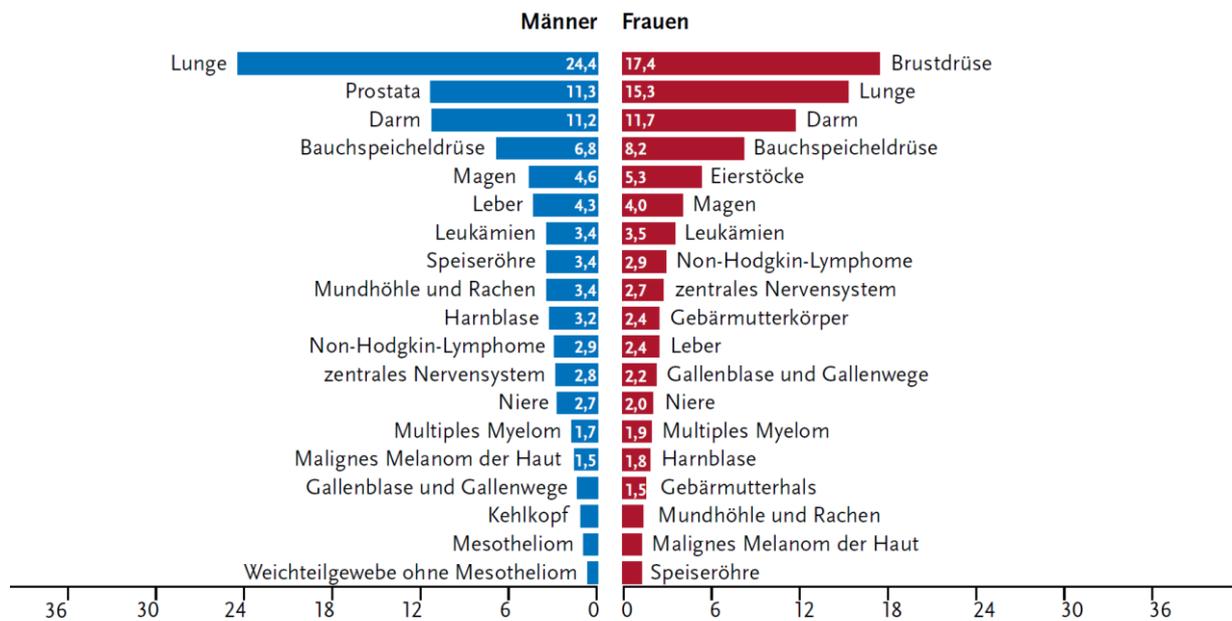


Abb. 1.1-1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014
 (aus Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017), Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe, Berlin)

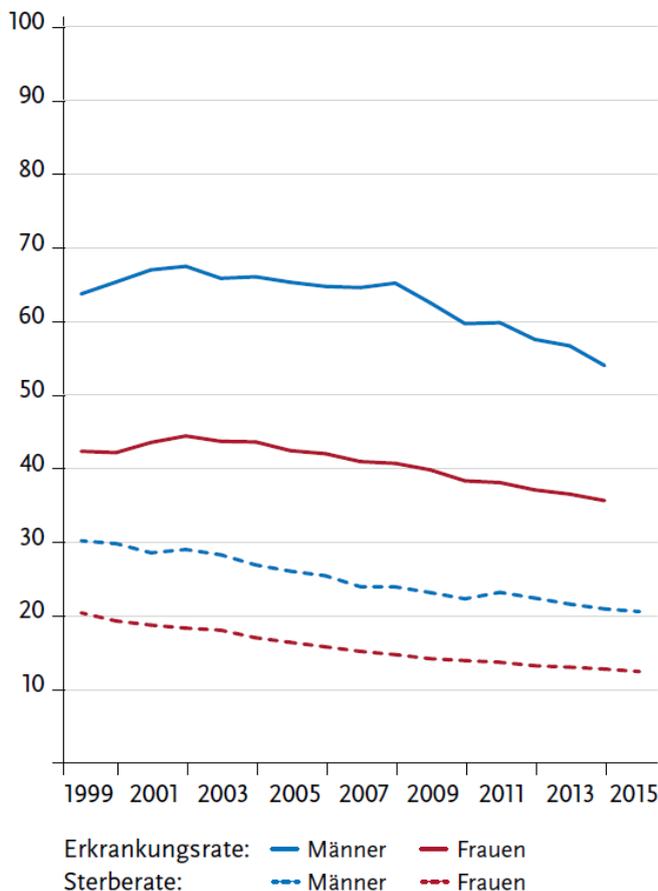


Abb. 1.1-2 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C18 - C21, Deutschland 1999 –2014/2015 je 100.000 (Europastandard)
 (aus Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017), Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe, Berlin)

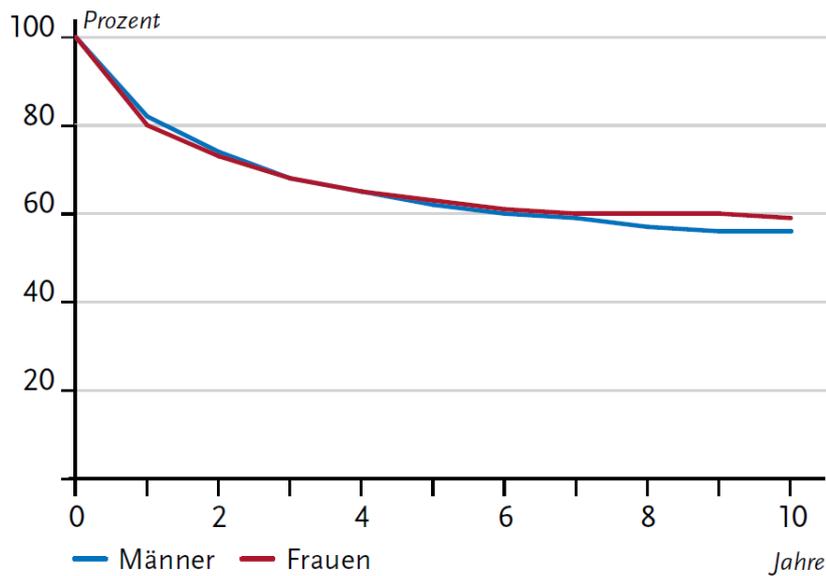


Abb. 1.1-3
Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose,
nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 2013 – 2014
 (aus Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017), Krebs in Deutschland 2013/2014, 11. Ausgabe, Berlin)

1.2 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Aktuelle Studienlage

Die S3-Leitlinie „kolorektales Karzinom“ gibt evidenzbasierte Empfehlungen für die präoperative Diagnostik, die prä- und postoperative Radiochemotherapie sowie für die radikalchirurgische Entfernung des Rektumkarzinoms. Laut Leitlinie kann eine laparoskopische Resektion des Kolon- und Rektumkarzinoms „bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion mit gleichen onkologischen Ergebnissen im Vergleich zur offenen OP-Technik durchgeführt werden“ [4]. Die ersten laparoskopischen Operationen am Dickdarm wurden bereits Anfang der 1990er Jahre durchgeführt [5]. In der Folge begann man, auch bei onkologischen Tumorentfernungen am Rektum immer häufiger das minimalinvasive Verfahren zu nutzen. Mit COST [6], CLASICC [7–10], COLOR-I [11, 12] und COLOR-II [13, 14] wurden randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich des offenen und des laparoskopischen Operationszugangs bei kolorektalen Tumoren durchgeführt. Sie beobachteten eine niedrigere perioperative Morbidität und äquivalente onkologische Langzeitergebnisse nach minimalinvasiven Eingriffen. Dies beweist die prinzipielle onkologische Sicherheit der Laparoskopie. Allerdings wurden sämtliche genannten Studien in hochspezialisierten Kliniken unter Idealbedingungen durchgeführt. Was

fehlt, ist ein Vergleich der Langzeitergebnisse des offenen und des laparoskopischen Zugangs in der „daily clinical practice“. In Vorbereitung auf diese Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Kapitel 6.3). Dabei konnten neun substantielle retrospektive und bevölkerungsbezogene Studien gefunden werden, die laparoskopische und offene Rektumresektionen vergleichen; nur zwei davon beschäftigen sich jedoch mit Langzeitergebnissen. Der Bedarf nach hochwertigen und umfassenden Beobachtungsstudien zu diesem Thema ist also hoch.

1.3 Fragestellung

Primärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit ist der Überlebenszeitvergleich zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten mit einem nicht-metastasierten Rektum-Karzinom. Hierfür werden Gesamtüberlebensraten, lokal- und gesamtrezidivfreie Überlebenszeit sowie relative Überlebensraten im Zeitraum bis fünf Jahre nach der Operation gegenübergestellt. Als sekundäre Endpunkte werden die perioperative Mortalität und die zwei Qualitätsindikatoren Residualtumor-Status (R) und Anzahl entnommener Lymphknoten (LK) betrachtet. Zudem wird die Epidemiologie und Versorgung des kolorektalen Karzinoms im Raum Oberpfalz dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse zur Quantifizierung von Selektions-Bias wird durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerfassung

Die Grundlage für diese retrospektive Kohortenstudie bildet die Datenbank des Tumorzentrums Regensburg, Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Beim Tumorzentrum Regensburg handelt es sich um ein klinisches Krebsregister, das flächendeckend, sektorübergreifend und bevölkerungsbezogen alle Tumorerkrankungen der Region Oberpfalz und Niederbayern (ausgenommen Stadt und Land Landshut) dokumentiert und analysiert. Dafür ist es mit über 50 regionalen Krankenhäusern, dem Universitätsklinikum Regensburg und ca. 1500 niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in der Oberpfalz und in Niederbayern vernetzt. Ziel ist die kontinuierliche Verbesserung der onkologischen Versorgung von Patienten. Das Tumorzentrum Regensburg leistet somit einen unverzichtbaren Beitrag zur externen Qualitätssicherung in der regionalen Gesundheitsversorgung [15].

Speziell ausgebildete Dokumentare erfassen dazu klinische und pathologische Daten der Patienten auf Grundlage von Arztbriefen, Operations-, Pathologie- und Nachsorgeberichten. Sie bedienen sich dazu der Dokumentationssoftware Tudok. Fallweise fehlende Informationen, sofern sie für die Auswertungen in dieser Arbeit nötig waren, wurden unter Einhaltung von hohen Qualitäts- und Datenschutzstandards im Verlauf des Jahres 2016 nachgefordert und dem Tumorzentrum von den behandelnden Krankenhäusern nachträglich zur Verfügung gestellt. Der letzte Abgleich mit Totenscheinen der Gesundheitsämter bzw. die letzte Abfrage bezüglich des aktuellen Lifestatus bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern fand am 31.05.2016 statt. Dieses Datum stellt folglich auch das Ende des Beobachtungszeitraums der vorliegenden Studie dar. Für die Analysen zum Relativen Überleben wurde auf Sterbetafeln der Human-Mortality-Database des Max-Planck-Instituts zurückgegriffen, welche auf Erhebungen des Deutschen Statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2004 bis 2013 basieren [16].

2.2 Datengrundlage und Übersicht über alle verwendeten Variablen

Die grundsätzlichen Informationen zu allen Patienten umfassen Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt und etwaige onkologische Vorerkrankungen.

Allgemeine Patientencharakteristika		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Geschlecht		männlich
		weiblich
Alter	Patientenalter zum Operationszeitpunkt in Jahren; bei der Zuordnung der Patienten in die drei Altersgruppen wurde neben prognostischen Aspekten auf vergleichbare Gruppengrößen geachtet	≤ 64
		65 - 77
		≥ 78
Vorheriger bösartiger Tumor (außer C18, C19, C20)	Diagnose einer anderen malignen Erkrankung im Zeitraum bis fünf Jahre vor Diagnose des Rektumkarzinoms	ja
		nein
Gleichzeitiger bösartiger Tumor (außer C18, C19, C20)	Diagnose einer anderen malignen Erkrankung im Zeitraum von drei Monaten vor und nach Diagnose des Rektumkarzinoms	ja
		nein
Vorheriger kolorektaler Tumor	Diagnose eines kolorektalen Karzinoms in der Anamnese	ja
		nein
Gleichzeitiger kolorektaler Tumor	Diagnose eines weiteren kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von drei Monaten vor und nach Diagnose des Rektumkarzinoms	ja
		nein

Die Operationsparameter umfassen neben dem Operationszugang das Resektionsausmaß, Informationen zur Dringlichkeit des Eingriffs, sowie Angaben zum durchführenden Krankenhaus.

Operationsparameter		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Operationszugang	Gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Schlüssel; Alle Auswertungen erfolgen auf intention-to-treat Basis.	offen
		laparoskopisch
		keine Angabe
Resektionsgruppe	Ort und Ausmaß der Resektion nach dem zum Operationszeitpunkt geltenden OPS-Schlüssel [17]	Rektumresektion unter Sphinktererhalt
		Rektumresektion ohne Sphinktererhalt
		Erweitertes Resektionsausmaß (simultane kolorektale Resektion, (sub)totale (Prokto)kolektomie)
Not-Operation		ja
		nein
Zentrumsfall	Seit 2006 können sich spezialisierte Krankenhäuser von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als Darmkrebszentren zertifizieren lassen. Da in der vorliegenden Studie der Zeitraum von 2004 bis 2013 betrachtet wird, werden Häuser, welche im Verlauf des Beobachtungszeitraums als Zentren ausgewiesen wurden, insgesamt als Zentren klassifiziert [18].	Zentrum
		Nicht-Zentrum

Die Tumorcharakteristika umfassen Tumorhistologie, Rektumdrittel, Grading (G), Stadium gemäß Union internationale contre le cancer (UICC) [19] sowie Angaben zu den Qualitätsindikatoren lokale R-Klassifikation und Anzahl der entnommenen Lymphknoten. Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung dazu dient, die Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse zu beurteilen [20]. Sie sind damit ein wichtiges Element des Qualitätsmanagements.

Tumorcharakteristika		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Tumorhistologie	Die meisten Rektum-Tumoren sind Adenokarzinome. Neuroendokrine Tumoren werden - obwohl es sich bei ihnen auch um Adenokarzinome handelt - nicht jener Gruppe zugeordnet, da es sich hierbei um einen sehr selten auftretenden histologischen Typ handelt.	Adenokarzinome
		Neuroendokrine Tumoren, sonstige bösartigen Neubildungen, benigne Neubildungen
Rektumdrittel	Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie [19]	oberes Drittel (12 - 16 cm)
		mittleres Drittel (6 - 12 cm)
		unteres Drittel (0 - 6 cm)
		keine Angabe
Grading	Differenzierungsgrad des Tumorgewebes	G1/2
		G3/4
		keine Angabe
Stadium	Stadium gemäß UICC [19] Bei Patienten ohne neoadjuvante Vorbehandlung Verwendung des pathologischen Stadiums. Bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten Verwendung des klinischen Stadiums zum Zeitpunkt der Diagnose, da dies das eigentliche „Initialstadium“ darstellt. Vergleiche (vgl.) hierfür auch die Informationen zur Variablen „präoperative Therapie“ in Tab. 2.2-4.	I
		II
		III
		IV
		keine Angabe
Residualtumor	Lokaler Residualtumorstatus	R0
		R1/2
Lymphknoten	Anzahl entnommener Lymphknoten: Gemäß S3-Leitlinie zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms sollen mindestens 12 Lymphknoten entnommen werden [4].	< 12 LK
		≥ 12 LK

Informationen zur ergänzenden perioperativen Therapie liegen vor.

Perioperative Therapie		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Präoperative Therapie	Neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie:	leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie durchgeführt
	Üblicherweise wird in Studien zum Operationszugangs-Vergleich die neoadjuvante Therapie mittels der Ausprägungen „durchgeführt“ oder „nicht durchgeführt“ erfasst, um im Rahmen einer multivariablen Analyse dafür zu adjustieren. Bei einem Patienten mit einem klinischen Tumorstadium I stellt das Unterlassen einer neoadjuvanten Therapie jedoch den Standardfall dar, während es bei einem Patienten im Stadium III möglicherweise zu einer Prognoseverschlechterung führt. Da durch eine multivariable Analyse vor allem für die Auswirkungen der neoadjuvanten Therapie auf die Prognose des Patienten adjustiert werden soll, ist für diese Studie die übliche Einteilungsform nicht sinnvoll.	neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert
	Die Variablenausprägungen in dieser Arbeit orientieren sich daher an den umfangreichen Empfehlungen der S3-Leitlinie zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom [4], die darauf zielen, jedem Patienten die optimale Behandlung zukommen zu lassen. Auf diese Weise können homogene Gruppen bezüglich des Patienten-Outcomes gebildet werden. Darüber hinaus werden die Auswirkungen der neoadjuvanten Vorbehandlung im Sinne eines Up- oder Down-Stagings des pathologischen Tumorstadiums gegenüber der Ausgangslage ebenfalls bei der Definition der Variablenausprägungen berücksichtigt.	neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging
	Die in dieser Arbeit gewählte Einteilung ermöglicht - zusammen mit der Entscheidung, für neoadjuvant vorbehandelte Patienten das klinische UICC-Stadium als faktisches Initialstadium zu verwenden - eine präzise Adjustierung für den konkreten Erfolg oder Misserfolg einer neoadjuvanten Vorbehandlung.	neoadjuvant vorbehandelt, Up-Staging
		keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation
		keine Angabe

Perioperative Therapie - Fortsetzung		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Postoperative Therapie	Adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie: Auch die Ausprägungen dieser Variablen sind an den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom orientiert, um die Bildung homogener Gruppen bezogen auf die Patientenprognose zu ermöglichen.	leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt
		adjuvante Therapie (leitliniengerecht) durchgeführt
		keine adjuvante Therapie trotz Indikation
		keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)
		keine Angabe

Im Beobachtungszeitraum wurden alle Lokal- und Metastasenrezidive erfasst.

Rezidive		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Lokalrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv innerhalb von 1/3/5 Jahren nach Operation	ja
		nein
Gesamtrezidiv	Lokoregionäres- oder Metastasenrezidiv innerhalb von 5 Jahren nach Operation	ja
		nein

Aus dem Operationsdatum und registrierten Todes- bzw. Rezidivereignissen ergeben sich die Überlebenszeiten. Besonderes Augenmerk liegt auf der perioperativen Mortalität.

Überleben		
Variablenname	Erläuterungen	Ausprägungen
Perioperative Mortalität	Tod innerhalb von 90 Tagen nach Operation	ja
		nein
Gesamtüberlebenszeit	Zeitspanne von der Operation bis zum Eintritt eines Todesereignisses bzw. bis zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient gesichert gelebt hat.	
Lokalrezidivfreie Überlebenszeit	Zeitspanne von der Operation bis zum Eintritt eines Todes- oder Lokalrezidivereignisses bzw. bis zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient gesichert gelebt hat.	
Gesamtrezidivfreie Überlebenszeit	Zeitspanne von der Operation bis zum Eintritt eines Todes-, Lokalrezidiv- oder Metastasenrezidivereignisses bzw. bis zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient gesichert gelebt hat.	

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Datengrundlage sind sämtliche im Bezirk Oberpfalz (ca. 1,1 Millionen Einwohner) registrierten kolorektalen Karzinome, welche im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 in radikaler Intention operiert wurden. Für einen Vergleich des laparoskopischen mit dem offenen Operationszugang beim Rektum-Karzinom wurden alle Patienten berücksichtigt, die aufgrund einer ICD-10 (International Classification of Diseases) Diagnose C19 oder C20 einen Eingriff gemäß den OPS-Ziffern 5-484, 5-485 und 5-456 [17] erhielten. Es handelt sich hierbei um Rektumresektionen unter Sphinktererhaltung, Resektionen ohne Sphinktererhaltung und (totale) Kolektomien und Proktokolektomien.

2.3.1 Thematisch begründete Ausschlüsse

Davon ausgehend wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren maligner Tumor kein Adenokarzinom war. Adenokarzinome stellen mit Abstand die häufigste Tumorentität bei Patienten mit kolorektalem Karzinom dar. Bei anderen Histologien, inklusive neuroendokrinen Tumoren, ist von einem potenziell ungewöhnlichen Krankheitsverlauf auszugehen.

Auch wurden Patienten ausgeschlossen, welche bereits zum Operationszeitpunkt Fernmetastasen aufwiesen. Bei metastasierten Patienten spielen neben der Tumoresektion andere, oft palliative Behandlungskonzepte eine große Rolle. In der vorliegenden Arbeit soll jedoch vor allem die operativ-kurative Therapie des Primärtumors untersucht werden.

Es ist davon auszugehen, dass gleichzeitige oder vorherige kolorektale Tumoren, auch wenn sie erfolgreich therapiert wurden, einen großen Einfluss auf die Überlebensprognose haben. Wenn schon einmal eine Tumorentfernung am Dick- oder Enddarm vorgenommen wurde, bestehen zudem mit großer Wahrscheinlichkeit abdominelle Verwachsungen. Dies wiederum beeinflusst möglicherweise die Wahl des Operationszugangs. Zur Vermeidung von indication bias wurden deswegen Patienten mit gleichzeitigen oder vorherigen kolorektalen Tumoren ausgeschlossen. Patienten mit gleichzeitigen oder vorherigen Karzinomen an anderen Organen wurden bewusst in der Auswertung belassen, um maximalen Bevölkerungsbezug zu erhalten.

Auch Notoperationen haben einen großen Einfluss auf die Wahl des Operationszugangs; außerdem ist in derartigen Situationen von einer negativen Beeinflussung der langfristigen Prognose aufgrund vielfacher Komplikationen auszugehen. Deswegen wurden die betreffenden Patienten ebenfalls ausgeschlossen.

2.3.2 Ausschluss aufgrund fehlender Daten

Aus statistischen Gründen mussten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen Daten zu wichtigen Variablen fehlen. Diese Ausschlüsse wurden so wenig restriktiv wie möglich gemacht, um den Bevölkerungsbezug nicht unnötig zu gefährden.

Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche keine Angabe zur Hauptvariablen Operationszugang oder zu anderen wichtigen Kovariablen aufwiesen, die in der multivariablen Analyse verwendet werden. So wurden sämtliche Patienten mit fehlenden Angaben zu Rektumdrittel, Grading, Stadium und perioperativer Therapie ausgeschlossen.

2.3.3 Zusätzliche Ausschlüsse für langfristige Überlebensanalysen

Für die meisten Auswertungen zum Langzeitüberleben wurden alle Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 90 Tagen nach der Operation verstorben sind, um den Einfluss der perioperativen Mortalität zu eliminieren. Zum Vergleich der lokal- und gesamtrezidivfreien Überlebensraten musste das Patientenkollektiv weiter eingeschränkt werden: Definitionsgemäß können nur solche Patienten ein Lokalrezidiv entwickeln, welche R0-reseziert wurden. Es wurden daher alle Patienten ausgeschlossen, bei denen eine R1-Situation vorlag.

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Patientencharakteristika werden getrennt nach Operationszugang und für jedes Kollektiv gesondert in Tabellen (Tab.) beschrieben. Dabei werden sowohl absolute Zahlen als auch die zugehörigen prozentualen Anteile als Spalten- oder Zeilenprozent angegeben. Bei kontinuierlichen Variablen werden die Mittelwerte oder Mediane mit Standardabweichungen (SD) berichtet. Zum Vergleich der kategorial kodierten Patientencharakteristika sowie der unmittelbar postoperativen Qualitätsindikatoren Anzahl entnommener Lymphknoten und Residualtumorstatus zwischen der offenen und laparoskopischen Gruppe kommen Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests zum Einsatz. Bei kleinen Kategoriebesetzungen wurde bewusst von der Durchführung von Fishers exaktem Test abgesehen, da so gewonnene Ergebnisse nicht extern valide wären.

2.4.2 Univariate und multivariable Überlebenszeitanalysen

Das Operationsdatum ($t = 0$) bildet den Ausgangspunkt für alle Überlebenszeitanalysen. Die mediane follow-up-Zeit für alle betrachteten Kollektive beträgt ca. sieben Jahre, der maximale Beobachtungszeitraum fünf Jahre. Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum durchzuführen ist jedoch nur bedingt sinnvoll: Das Kurzzeitüberleben wird vor allem von direkten Komplikationen der Operation oder der Narkose wie z.B. Wundinfektionen beeinflusst, während das Langzeitüberleben besonders vom lokalen Residualtumorstatus oder dem Auftreten von Rezidiven abhängt. Die perioperative Periode bis 90 Tage post operationem und das Langzeitüberleben werden daher – abgesehen von einer initialen Auswertung über den gesamten Beobachtungszeitraum – in allen Auswertungen getrennt betrachtet.

Zunächst werden die Überlebenszeitanalysen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die kumulativen Rezidivraten werden mittels inversem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Anhand von Log-Rank-Tests werden die Überlebenskurven quantitativ verglichen. Um präzise Vergleiche der Operationszugänge über das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben treffen zu können und um die Signifikanztests nicht durch im Zeitverlauf immer schwächer besetzte Überlebenskurven zu verfälschen, wurden diese stets exakt auf den genannten Beobachtungszeitraum beschränkt.

Zum Vergleich der perioperativen Mortalität nach offenen und laparoskopischen Eingriffen werden Odds-Ratios (OR) mit Hilfe von binären logistischen Regressionsanalysen zunächst univariabel, im weiteren Verlauf multivariabel berechnet. Für das zugrunde liegende Modell wurden im ersten Schritt relevante Kovariablen ausgewählt, welche unabhängig von anderen Faktoren wie dem Operationszugang die binäre Zielgröße „Tod innerhalb von 90 Tagen post operationem (ja/ nein)“ beeinflussen. Ob ein potenzieller Einfluss besteht, wurde für jede einzelne Kovariable mittels Evidenz aus der Literatur überprüft.

Einflussvariablen auf die perioperative Mortalität	
Variablenname	Erläuterungen
Allgemeine Patientencharakteristika	
Geschlecht	Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede, die sich auf die perioperative Mortalität auswirken [21].
Alter	Höheres Alter ist mit einer höheren Morbidität verbunden und beeinflusst damit die perioperative Mortalität negativ [22].
Vorheriger und gleichzeitiger bösartiger Tumor (außer C18, C19, C20)	Bösartige Tumoren anderer Organsysteme haben einen Einfluss auf die perioperative Mortalität von Darmkrebspatienten [23, 24].
Operationsparameter	
Resektionsgruppe, Rektumdrittel	Maligne Tumoren des unteren Rektumdrittels werden häufig abdominoperineal operiert. Dieses Operationsverfahren ist äußerst anspruchsvoll und kann mit zahlreichen Komplikationen einhergehen [25]. Somit ist von einem höheren Risiko für perioperative Mortalität auszugehen.
Zentrumsfall	Die Anzahl der behandelten Darmkrebsfälle und damit die Behandlungserfahrung eines Krankenhauses beeinflusst die perioperative Mortalität [26].
Tumorcharakteristika	
Stadium, Grading	Fortgeschrittene Tumoren sind mit einer schlechteren kurzfristigen Überlebensprognose assoziiert [27, 21].
Residualtumor	Für den lokalen Residualtumorstatus wird nicht adjustiert, da dies ein Surrogat-Parameter für die onkologische Qualität des Operationszugangs ist. Ein möglicherweise vorhandener Residualtumor nimmt zudem vor allem Einfluss auf das lang-, weniger auf das kurzfristige Ergebnis [28].
Lymphknoten	Für die Anzahl entnommener Lymphknoten wird nicht adjustiert, da dies ebenfalls ein Surrogat-Parameter für die onkologische Qualität eines Operationszugangs ist. Auch die Anzahl entnommener Lymphknoten nimmt in erster Linie Einfluss auf das langfristige Ergebnis [29].
Perioperative Therapie	
Präoperative Therapie	Die neoadjuvante Therapie ist mit einer erhöhten frühen postoperativen Morbidität assoziiert [30] und kann daher zu einer erhöhten perioperativen Mortalität führen.
Postoperative Therapie	Die postoperative Therapie wird gemäß S3-Leitlinie innerhalb von vier bis acht Wochen nach Operation begonnen. Damit beeinflusst sie vor allem das Langzeitüberleben und nicht die perioperative Mortalität.

Anschließend wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt um zu beurteilen, ob diese Kovariablen in der offenen bzw. der laparoskopischen Gruppe gleich verteilt sind. Kovariablen, welche mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 50% gleich verteilt sind, wurden als tendenziell ungleich verteilt betrachtet und in das multivariable Modell aufgenommen. Damit werden schließlich folgende Kovariablen zur Adjustierung bei der logistischen Regression zur perioperativen Mortalität verwendet: Alter zum Operationszeitpunkt, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe sowie präoperative Therapie. Die Variablen Geschlecht und vorheriger bösartiger Tumor weisen im Chi-Quadrat-Verteilungstest für Kollektiv 4 beide einen p-Wert größer 0,5 auf und wurden daher nicht in das finale Modell aufgenommen. Als Referenzgruppe (Ref.) dienten bei den Odds Ratios (OR) stets die offen operierten Patienten.

Außerdem werden Cox-Regressionsanalysen zur Ermittlung adjustierter Hazard-Ratios (HR) beim Gesamtüberleben und beim Lokalrezidivfreien Überleben durchgeführt. Um für das Modell relevante Kovariablen zu identifizieren, wurde die gleiche Methodik wie bei der logistischen Regression angewandt und zunächst potenzielle Confounder, welche das Langzeitüberleben beeinflussen, anhand externer Studienergebnisse identifiziert.

Einflussvariablen auf das Langzeitüberleben	
Variablenname	Erläuterungen
Allgemeine Patientencharakteristika	
Geschlecht	Das Geschlecht beeinflusst die Langzeitüberlebensraten beim kolorektalen Karzinom [31].
Alter	Ältere Patienten leiden häufiger unter Komorbiditäten als jüngere Patienten. Dies beeinflusst das Langzeitüberleben negativ [32–34].
Vorheriger und gleichzeitiger bösartiger Tumor (außer C18-C20)	Patienten, welche unter mehreren Karzinomen leiden, haben ein höheres Risiko im Langzeitverlauf zu versterben [35].
Operationsparameter	
Resektionsgruppe, Rektumdrittel	Maligne Tumoren des unteren Rektumdrittels werden häufig abdominoperineal operiert. Dieses Operationsverfahren ist mit schlechteren Überlebensraten assoziiert [36, 37]. Eine Tumorlokalisation im unteren Rektumdrittel erhöht möglicherweise außerdem das Risiko für Lokalrezidive [38].
Zentrumsfall	Patienten profitieren von der Expertise an Darmkrebszentren, die sich positiv auf das Langzeitüberleben auswirkt [39–42].

Einflussvariablen auf das Langzeitüberleben - Fortsetzung	
Variablenname	Erläuterungen
Tumorcharakteristika	
Stadium, Grading	Die Tumorausdehnung sowie der Differenzierungsgrad beeinflussen das Langzeitüberleben bei kolorektalem Karzinom maßgeblich [43, 44].
Residualtumor	Eine residualtumorfreie Resektion ist mit überlegenen langfristigen Überlebensraten verbunden [28]. Für den lokalen Residualtumorstatus wird dennoch nicht adjustiert, da dies ein Surrogat-Parameter für die onkologische Qualität des Operationszugangs ist.
Lymphknoten	Eine ausreichende Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten ist mit besseren Überlebensraten assoziiert [29]. Für die Anzahl entnommener Lymphknoten wird jedoch nicht adjustiert, da dies ebenfalls ein Surrogat-Parameter für die onkologische Qualität des Operationszugangs ist.
Perioperative Therapie	
Präoperative Therapie	Die neoadjuvante Therapie beeinflusst das Langzeitüberleben positiv [45].
Postoperative Therapie	Patienten, welche (leitliniengerecht) eine postoperative Therapie erhalten haben, weisen einen Überlebensvorteil auf [46].

In Kollektiv 5, welches als Grundlage für die Gesamtüberlebenszeitvergleiche dient, sind folgende, als relevant erachtete Kovariablen ungleich verteilt und wurden daher in das multivariable Modell aufgenommen: Alter zum Operationszeitpunkt, vorheriger bösartiger Tumor, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe sowie prä- und postoperative Therapie. Die Variable Geschlecht ist in Kollektiv 5 nicht ungleich verteilt und damit nicht Bestandteil des multivariablen Modells.

Den Berechnungen zum Lokalrezidivfreien Überleben liegt das Kollektiv 6 zugrunde. Folgende Variablen sind nach Auswertung des entsprechenden Chi-Quadrat-Verteilungstests Bestandteil des Rechenmodells zum Lokal- und Gesamtrezidivfreien Überleben: Alter zum Operationszeitpunkt, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe sowie prä- und postoperative Therapie. Die Variablen Geschlecht und vorheriger bösartiger Tumor wiesen im Chi-Quadrat-Verteilungstest beide einen p-Wert größer 0,5 auf und sind daher nicht Bestandteil des finalen Modells.

Um den Einfluss der einzelnen Kovariablen auf das Überleben darzustellen, werden für die Cox-Regression zum Gesamtüberleben über den Zeitraum von 91 Tagen bis fünf Jahre nach der Operation exemplarisch sämtliche Hazard Ratios aller eingeschlossenen Kovariablen abgebildet (Tab. 3.6.3-1). Als Referenzgruppe bei den Hazard Ratios für den Operationszugang dienen immer die offen operierten Patienten.

Für potenzielle Effekt-Modifikatoren werden stratifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Es handelt sich dabei um die Variablen Alter, Geschlecht, Rektumdrittel, Stadium, Resektionsgruppe, Zentrumsfall und perioperative Therapie. Zudem wird eine Analyse nur mit Patienten durchgeführt, die ab 2009 operiert wurden, um dadurch den Lernkurven-Effekt der Laparoskopie zu eliminieren. Da diese Gruppe eine mediane Follow-up-Zeit unter fünf Jahren aufweist, können hierfür nur die 3-Jahres-Überlebensraten berechnet werden.

Ein Ergebnis wird als signifikant gewertet, wenn der p-Wert unter 0,05 liegt oder bei Odds Ratios und Hazard Ratios die 1 außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (KI) liegt. Zur Beurteilung des Signifikanzniveaus wird für jedes Ergebnis entweder der p-Wert oder das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

2.4.3 Relatives Überleben

Zur Abbildung der krebisbedingten Mortalität wird sowohl für den Zeitraum vom Operationstag bis fünf Jahre nach Operation und für den Zeitraum 91 Tage bis fünf Jahre nach Operation das Relative Überleben berechnet. Das Konzept des Relativen Überlebens berücksichtigt, dass nur ein Teil der beobachteten Mortalität direkt durch die maligne Tumorerkrankung selbst verursacht wird. Die Überlebensraten des Oberpfälzer Darmkrebs-Kollektivs werden mit den Überlebensraten eines in Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbaren Kollektivs aus der deutschen Allgemeinbevölkerung in Beziehung gesetzt. Durch diese Standardisierung werden die Ergebnisse dieser Arbeit auch international vergleichbar.

2.4.4 Sensitivitätsanalyse

Zur Detektion von selection-bias durch unvermeidliche Ausschlüsse aufgrund fehlender Daten wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei werden die ausgeschlossenen Patienten der offenen Gruppe mit den ausgeschlossenen Patienten der laparoskopischen Gruppe mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rank-Test verglichen. In gleicher Weise werden die ausgeschlossenen Patienten mit unbekanntem Operationszugang den eingeschlossenen Patienten mit bekanntem Operationszugang gegenübergestellt.

2.4.5 Verwendete Software

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., SPSS for Windows, Armonk, NY, USA) und R (Version 3.1.1) bzw. R-Studio (Version 0.99.489) mit den R-packages survival (Version 2.37-7) und relsurv (Version 2.0-4) durchgeführt [47]. Das Layout der mit SPSS-generierten Graphiken und Tabellen wurde teilweise unter Verwendung von Microsoft Excel 2017, Microsoft Publisher 2017 oder Adobe Photoshop CC 2017 angepasst.

2.4.6 Literaturrecherche

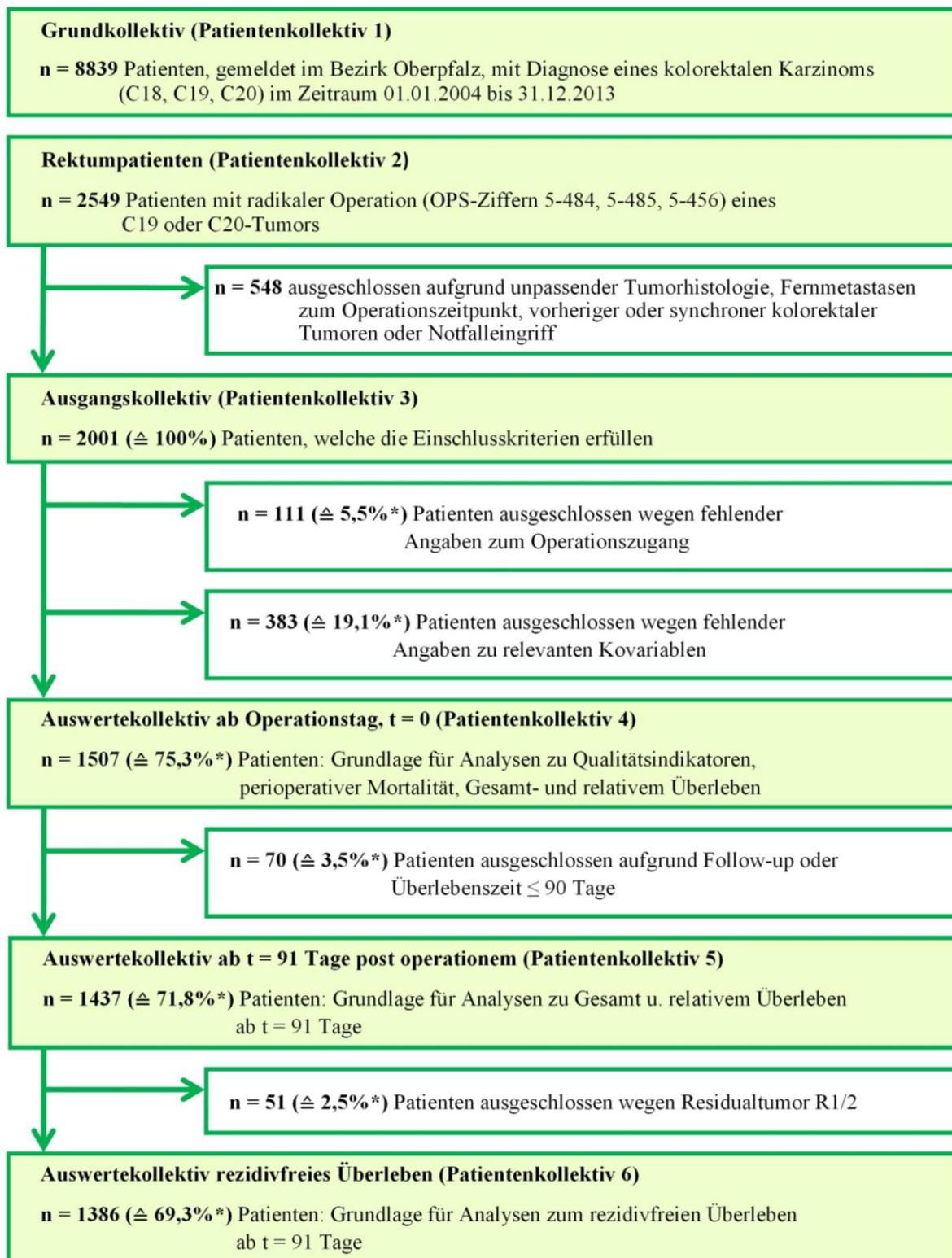
Zur Einordnung der Studienergebnisse in die derzeitige Studienlage wurde zudem eine ausführliche Literaturrecherche in Pubmed und Cochrane Central durchgeführt. Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit sind in Kapitel 6.3 zu finden.

3. Ergebnisse

3.1 Anwendung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika

Der detaillierte Ausschlussverlauf kann dem Flow-Chart (Abb. 3.1-1) entnommen werden. Eine orientierende Beschreibung der Kollektive befindet sich in Tabelle 3.1-1.

Tab. 3.1-1 Übersicht über Patientenkollektive	
Grundkollektiv (Patientenkollektiv 1) n = 8839	Alle Patienten wohnhaft im Regierungsbezirk Oberpfalz, bei welchen im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 ein kolorektales Karzinom (C18, C19, C20) diagnostiziert wurde.
Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2) n = 2549	Alle Patienten wohnhaft im Regierungsbezirk Oberpfalz, welche im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 aufgrund einer ICD-10 Diagnose C19 oder C20 radikal gemäß den OPS-Ziffern 5-484, 5-485 und 5-456 operiert wurden.
Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) n = 2001	Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen, d.h. alle Patienten mit Adenokarzinom, Stadium I-III, ohne gleichzeitige oder vorherige kolorektale Karzinome und elektiver Operation.
Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4) n = 1507	Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen (Rektumdrittel, Grading, Stadium, prä- und postoperative Therapie) aufweisen.
Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5) n = 1437	Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen aufweisen und unter Ausschluss aller Patienten mit einem Überlebenszeitraum/Follow-up kleiner 90 Tage post operationem.
Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6) n = 1386	Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen aufweisen und unter Ausschluss aller Patienten mit einem Überlebenszeitraum/Follow-up kleiner 90 Tage post operationem oder R1/2.



* bezogen auf die n = 2001 Patienten von Patientenkollektiv 3, welche grundsätzlich einschussfähig sind.

Abb. 3.1-1 Flowchart zum Ausschlussverlauf mit Übersicht über die Patientenkollektive

3.1.1 Grundkollektiv (Patientenkollektiv 1)

Im betrachteten Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 wurden unter allen gemeldeten Bewohnern des Bezirks Oberpfalz 8839 Darmkrebsfälle diagnostiziert. Diese umfassen neben Karzinomen im Rektum (C20) auch Karzinome im Kolon (C18) und im rektosigmoidalen Übergang (C19). Eine genaue Beschreibung dieses Kollektivs findet sich im Kapitel 3.2.

3.1.2 Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2)

2549 der 8839 Patienten erhielten im betrachteten Zeitraum eine radikale Operation gemäß den OPS-Ziffern 5-484, 5-485, 5-456 (Rektum-Resektionen und erweiterte Rektum-Resektionen) aufgrund ihrer ICD-10 Diagnose C19 oder C20. Zu diesem Kollektiv finden keine detaillierten Auswertungen statt, es wird folglich nicht ausführlich beschrieben.

3.1.3 Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3)

Gemäß den eingangs definierten Kriterien wurden folgende Patienten aus thematischen Gründen ausgeschlossen (Tab. 3.1.3-1): 18 (0,7%) der 2549 initial zu berücksichtigenden Patienten hatten kein Adenokarzinom, sondern eine andere bösartige Neubildung oder einen neuroendokrinen Tumor. 422 (16,6%) Patienten waren zum Operationszeitpunkt bereits metastasiert (Stadium IV). 88 Patienten (3,5%) wiesen gleichzeitige kolorektale Karzinome auf und 27 Patienten (1,1%) hatten eine positive Darmkrebsanamnese. 39 Patienten (1,5%) wurden notfallmäßig operiert.

Aufgrund dieser thematischen Ausschlusskriterien mussten 548 Patienten ausgeschlossen werden, da bei einigen Patienten mehrere Ausschlusskriterien gleichzeitig zutrafen. Patientenkollektiv 3 besteht damit noch aus 2001 Patienten. Zu diesem Kollektiv finden keine Auswertungen statt, folglich wird es nicht detailliert beschrieben.

Tab. 3.1.3-1 Thematischer Ausschluss - Grundlage Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2)		
Thematischer Ausschluss	Anzahl (n)	Spalten %
Histologie		
Adenokarzinome	2531	99,3%
Sonstige bösartige Neubildungen (inkl. neuroendokrine Tumoren)	18	0,7%
Stadium		
I	503	19,7%
II	585	23,0%
III	865	33,9%
IV	377	14,8%
X	219	8,6%
Gleichzeitiger kolorektaler Tumor		
ja	88	3,5%
nein	2461	96,5%
Vorheriger kolorektaler Tumor		
ja	27	1,1%
nein	2522	98,9%
Notoperation		
ja	39	1,5%
nein	2510	98,5%
Gesamt	2549	100%

3.1.4 Auswertekollektiv ab Operationstag (Patientenkollektiv 4)

Ausgehend davon wurden 111 Patienten ($\cong 5,5\%$ bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) aufgrund fehlender Angaben zum Operationszugang ausgeschlossen (Tab. 3.1.4-1).

Tab. 3.1.4-1 Ausschluss aufgrund fehlender Daten zum Operationszugang - Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3)		
Ausschluss aufgrund fehlendem OP-Zugang	Anzahl (n)	Spalten %
Offen	1336	66,8%
Laparoskopisch	554	27,7%
Unbekannt	111	5,5%
Gesamt	2001	100%

Weitere 383 Patienten mussten wegen fehlender Angaben zu relevanten Kovariablen ausgeschlossen werden (Tab. 3.1.4-2): Bei 124 Patienten (6,6%) war das Rektumdrittel und bei 76 Patienten (4,0%) das Grading unbekannt. 149 (7,9%) Patienten hatten keine Angabe zum Stadium. 234 Patienten (12,4%) hatten keine Angaben zur präoperativen Therapie, 34 Patienten (1,8%) keine Angaben zur postoperativen Therapie. Auch hier trafen manchmal mehrere Ausschlusskriterien auf einen Patienten gleichzeitig zu.

Tab. 3.1.4-2 Ausschluss aufgrund fehlender Daten zu wichtigen Kovariablen - Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit bekanntem Operationszugang								
Ausschluss aufgrund fehlender Daten		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Rektumdrittel fehlend	nein	1238	92,7%	528	95,3%	1766	93,4%	Chi ² = 4,460; p = 0,035
	ja	98	7,3%	26	4,7%	124	6,6%	
Grading fehlend	nein	1299	97,2%	515	93%	1814	96,0%	Chi ² = 18,503; p < 0,001
	ja	37	2,8%	39	7,0%	76	4,0%	
Stadium fehlend	nein	1240	92,8%	501	90,4%	1741	92,1%	Chi ² = 3,058; p = 0,080
	ja	96	7,2%	53	9,6%	149	7,9%	
Präoperative Therapie fehlend	nein	1178	88,2%	478	86,3%	1656	87,6%	Chi ² = 1,292; p = 0,256
	ja	158	11,8%	76	13,7%	234	12,4%	
Postoperative Therapie fehlend	nein	1312	98,2%	544	98,2%	1856	98,2%	Chi ² = 0,000; p = 0,990
	ja	24	1,8%	10	1,8%	34	1,8%	
Gesamt		1336	100%	554	100%	1890	100%	

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Analyse des Ausschlusses wegen fehlender Angaben aufgeschlüsselt nach Operationszugang durchgeführt. Dieser zeigt, dass in der offenen Gruppe signifikant häufiger das Rektumdrittel fehlt (Chi-Quadrat = 4,460, $p = 0,035$), während sich bei den laparoskopisch Operierten signifikant häufiger keine Angaben zum Grading finden (Chi-Quadrat = 18,503, $p < 0,001$). Keine signifikanten Unterschiede zu fehlenden Daten zwischen beiden Gruppen gibt es beim Stadium und der prä- und postoperativen Therapie. Es ist jedoch zu beachten, dass fehlende Angaben, insbesondere in der laparoskopischen Gruppe, ein seltenes Ereignis sind.

Das Patientenkollektiv 4 mit 1507 Patienten ($\cong 75,3\%$ bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) bildet die Grundlage für die Analysen ab Operationstag ($t = 0$), also Auswertungen zu Qualitätsindikatoren (Kapitel 3.3), perioperativer Mortalität (Kapitel 3.4), Gesamtüberleben ab Operationstag (Kapitel 3.5.1) und Relativem Überleben ab Operationstag (Kapitel 3.5.2).

Die Patienten des Kollektivs 4 weisen ein medianes follow-up von 7,132 Jahren auf (Tab. 3.1.4-3). Es werden 1079 Patienten (71,6%) offen und 428 (28,4%) laparoskopisch operiert. Vergleicht man die Patientencharakteristika der laparoskopischen und offenen Gruppe von Kollektiv 4, zeigen sich signifikante Unterschiede. So sind laparoskopisch operierte Patienten jünger als ihre offenen Pendanten ($\text{Chi}^2 = 19,905$; $p < 0,001$). Auch liegen die Karzinome bei laparoskopischem Zugang häufiger im oberen (37,0% offen versus 41,8% laparoskopisch) und mittleren Drittel (30,8% offen versus 36,7% laparoskopisch) als beim offenen Zugang. Die offene Gruppe weist dagegen mehr Karzinome im unteren Drittel auf (32,3% offen versus 21,5% laparoskopisch). Diese unterschiedliche Verteilung bezüglich der Rektumdrittel ist signifikant ($\text{Chi}^2 = 17,321$; $p < 0,001$). Der Anteil der Zentrumsfälle ist bei laparoskopisch operierten Patienten signifikant höher ($\text{Chi}^2 = 16,696$; $p < 0,001$). Während 84,3% der offenen Operationen an Zentren und 15,7% an anderen Krankenhäusern stattfinden, sind es bei laparoskopischen Operationen 92,3% an Zentren und nur 7,7% woanders. Zudem sind Rektumresektionen mit Sphinktererhalt anteilmäßig signifikant häufiger ($\text{Chi}^2 = 37,327$; $p < 0,001$) in der laparoskopischen Gruppe (72,3% offen versus 86,9% laparoskopisch) zu finden, während Resektionen ohne Sphinktererhalt häufiger in der offenen Gruppe stattfinden (23,0% offen versus 11,7% laparoskopisch). Auch der Prozentsatz erweiterter Resektionen ist bei Patienten mit Laparotomien höher (4,7% offen versus 1,4% laparoskopisch).

Vergleicht man die präoperative Therapie zwischen den beiden Gruppen, fällt auf, dass mehr Patienten der offenen Gruppe trotz formal gegebener Indikation keine neoadjuvante Therapie erhalten haben (16,4% offen versus 9,8% laparoskopisch). Kein Unterschied besteht beim Anteil der Patienten, welche leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Der Prozentsatz der neoadjuvant vorbehandelten Patienten ist etwas höher in der laparoskopischen Gruppe. Von den neoadjuvant vorbehandelten Patienten veränderte sich bei 56,3% der offenen und 57,0% der laparoskopischen Gruppe das Stadium im Sinne eines Down-Staging. Damit wirkt sich die neoadjuvante Therapie in beiden Gruppen gleichermaßen positiv aus. Die Patientencharakteristika bezüglich präoperativer Therapie sind insgesamt signifikant ungleich verteilt ($\text{Chi}^2 = 13,193$; $p = 0,010$).

Auch bei der postoperativen Therapie liegt eine signifikante Ungleichverteilung vor ($\text{Chi}^2 = 10,979$; $p = 0,012$). Mehr Patienten der offenen Gruppe erhielten keine adjuvante Therapie trotz Indikation (29,5% offen versus 22,2% laparoskopisch). Der Anteil der Patienten, welche leitliniengerecht keine adjuvante Therapie erhalten haben, ist ungefähr gleich verteilt (27,7% offen versus 28,7% laparoskopisch). Anders stellt es sich bei Patienten dar, welche eine adjuvante Therapie erhalten haben. Der Anteil dieser Gruppe ist beim minimalinvasiven Verfahren größer (40,5% offen versus 47,7% laparoskopisch). Die Patienten der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant bei den Variablen Geschlecht, vorheriger oder gleichzeitiger Tumor, Grading und Stadium.

Tab. 3.1.4-3 Patientencharakteristika Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)

Patientencharakteristika Kollektiv 4		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Geschlecht	männlich	688	63,8%	273	63,8%	961	63,8%	Chi ² = 0,000; p = 0,994
	weiblich	391	36,2%	155	36,2%	546	36,2%	
Alter	≤ 64	385	35,7%	200	46,7%	585	38,8%	Chi ² = 19,905; p < 0,001
	65 - 77	475	44,0%	173	40,4%	648	43,0%	
	≥ 78	219	20,3%	55	12,9%	274	18,2%	
Vorheriger böartiger Tumor	ja	1038	96,2%	409	95,6%	1447	96,0%	Chi ² = 0,328; p = 0,567
	nein	41	3,8%	19	4,4%	60	4,0%	
Gleich- zeitiger böartiger Tumor	ja	1052	97,5%	421	98,4%	1473	97,7%	Chi ² = 1,044; p = 0,307
	nein	27	2,5%	7	1,6%	34	2,3%	
Rektum- drittel	Oberes	399	37,0%	179	41,8%	578	38,4%	Chi ² = 17,321; p < 0,001
	Mittleres	332	30,8%	157	36,7%	489	32,4%	
	Unteres	348	32,3%	92	21,5%	440	29,2%	
Grading	G1/2	922	85,4%	379	88,6%	1301	86,3%	Chi ² = 2,499; p = 0,114
	G3/4	157	14,6%	49	11,4%	206	13,7%	
Stadium	I	264	24,5%	107	25,0%	371	24,6%	Chi ² = 2,725; p = 0,256
	II	348	32,3%	120	28,0%	468	31,1%	
	III	467	43,3%	201	47,0%	668	44,3%	
Zentrumsfall	Zentrum	910	84,3%	395	92,3%	1305	86,6%	Chi ² = 16,696; p < 0,001
	Nicht-Zentrum	169	15,7%	33	7,7%	202	13,4%	
Resektions- gruppe	Rektum- resektion unter Sphinkter- erhalt	780	72,3%	372	86,9%	1152	76,4%	Chi ² = 37,327; p < 0,001
	Rektum- resektion ohne Sphinkter- erhalt	248	23,0%	50	11,7%	298	19,8%	
	Erweitertes Resektions- ausmaß	51	4,7%	6	1,4%	57	3,8%	

Tab. 3.1.4-3 Patientencharakteristika Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)

Patientencharakteristika Kollektiv 4 - Fortsetzung		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Präoperative Therapie	leitlinien- gerecht keine neoadjuvante Therapie durchgeführt	504	46,7%	200	46,7%	704	46,7%	Chi ² = 13,193; p = 0,010
	neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert	146	13,5%	70	16,4%	216	14,3%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging	224	20,8%	106	24,8%	330	21,9%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Up-Staging	28	2,6%	10	2,3%	38	2,5%	
	keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation	177	16,4%	42	9,8%	219	14,5%	
Post- operative Therapie	leitlinien- gerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	299	27,7%	123	28,7%	422	28,0%	Chi ² = 10,979; p = 0,012
	adjuvante Therapie (leitlinien- gerecht) durchgeführt	437	40,5%	204	47,7%	641	42,5%	
	keine adjuvante Therapie trotz Indikation	318	29,5%	95	22,2%	413	27,4%	
	keine adjuvante Therapie (vorher verstorben)	25	2,3%	6	1,4%	31	2,1%	
Gesamt		1079	100 %	428	100 %	1507	100 %	

3.1.5 Auswertekollektiv ab 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Für die Analysen zum Gesamtüberleben ab $t = 91$ Tage (Kapitel 3.6), Lokalrezidivfreiem Überleben (Kapitel 3.7), Gesamtrezidivfreiem Überleben (Kapitel 3.7) und Relativem Überleben ab 91 Tage (Kapitel 3.6.4) mussten nochmals 70 ($\cong 3,5\%$ bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) Patienten ausgeschlossen werden, welche innerhalb von 90 Tagen verstorben waren oder eine Follow-up-Zeit ≤ 90 Tage aufwiesen. Es wurden folglich 59 Patienten der offenen und 11 Patienten der laparoskopischen Gruppe ausgeschlossen. Von diesen 70 Personen sind 69 innerhalb von 90 Tagen verstorben, lediglich eine einzige Person aus der offenen Gruppe musste wegen fehlenden Follow-ups ausgeschlossen werden.

Dieses Patientenkollektiv 5 enthält somit noch 1437 Patienten ($\cong 71,8\%$ bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) mit einem medianen Follow-up von 7,123 Jahren (Tab. 3.1.5-1 siehe Anhang). Vergleicht man die Patientencharakteristika von Kollektiv 5, ergeben sich die qualitativ gleichen Ergebnisse wie bei Kollektiv 4. 1020 Patienten (71,0%) werden offen operiert, 417 (29,0%) laparoskopisch. Die offene und die laparoskopische Gruppe zeigen signifikant unterschiedliche Verteilungen bei Alter, Rektumdrittel, Zentrumsfall, Resektionsgruppe und prä- und postoperativer Therapie. Keine signifikanten Unterschiede können bei der Verteilung von Geschlecht, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Grading und Stadium festgestellt werden. Durch den Ausschluss von nur 70 Patienten ändern sich die Prozentangaben und p-Werte nur marginal. So wurde hier auf genaue Beschreibung der entsprechenden Tabelle verzichtet.

3.1.6 Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Für die Auswertungen zum 1-, 3- und 5-Jahres-lokalrezidivfreiem Überleben mussten weitere Patienten ausgeschlossen werden. Wie schon zuvor angemerkt, können nur solche Patienten ein Lokalrezidiv entwickeln, welche R0-reseziert wurden. Bei 51 Patienten ($\cong 2,5\%$ bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) lag eine lokale R1/2-Situation vor.

Für die Analysen zum Lokalrezidivfreiem Überleben (Patientenkollektiv 6) konnten 1386 Patienten (69,3% bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) ausgewertet werden. Die mediane Follow-up-Zeit für das Kollektiv 6 beträgt 7,121 Jahre (Tab. 3.1.6-1 siehe Anhang).

Vergleicht man die Patientencharakteristika von Kollektiv 6, ergibt sich das gleiche Bild wie bei den vorherigen Kollektiven 4 und 5. Die offene Gruppe besteht aus 979 Patienten (70,6%), die laparoskopische aus 407 Patienten (29,4%). Signifikant unterschiedliche Verteilungen einzelner Variablen zwischen der offenen und der laparoskopischen Gruppe ergeben sich bei Alter, Rektumdrittel, Zentrumsfall, Resektionsgruppe und prä- und postoperativer Therapie. Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich bei der Verteilung von Geschlecht, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Grading und Stadium. Auf eine genauere Beschreibung der entsprechenden Tabelle wird aufgrund der fast identischen Verteilungen im Vergleich zu den Vorkollektiven auch hier verzichtet.

Zusammenfassung Kapitel 3.1 Anwendung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika:

Von den ursprünglich betrachteten 2549 radikal operierten Patienten mit Rektumkarzinom erfüllen 548 (21,5%) aus thematischen Gründen nicht die Einschlusskriterien. Von den verbliebenen 2001 Patienten mussten 111 (5,5% bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) aufgrund fehlender Angaben zum Operationszugang und 383 (19,1% bezogen auf das zugrunde liegende Kollektiv 3) wegen fehlender Angaben zu wichtigen Kovariablen ausgeschlossen werden.

Das Auswertekollektiv für die weiteren Auswertungen ab Operationstag umfasst folglich 1507 Patienten.

Für die Analysen ab $t = 91$ Tage verbleiben nach dem Ausschluss von 70 Patienten mit einer Überlebenszeit oder einem Follow-up ≤ 90 Tage noch 1437 Patienten. 1020 Patienten (71,0%) davon wurden offen operiert, 417 (29,0%) laparoskopisch.

Für die Auswertungen für das Lokal- und Gesamtrezidivfreie Überleben mussten weitere 51 Patienten mit Residualtumor R1/2 ausgeschlossen werden. Folglich bleiben 1386 Patienten in der Auswertung.

3.2 Epidemiologie und Versorgung im Bezirk Oberpfalz

Datengrundlage:

- Grundkollektiv (Patientenkollektiv 1): Alle Patienten wohnhaft im Regierungsbezirk Oberpfalz, bei welchen im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 ein kolorektales Karzinom (C18, C19, C20) diagnostiziert wurde; n = 8839
- Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2): Alle Patienten wohnhaft im Regierungsbezirk Oberpfalz, welche im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 aufgrund einer ICD-10 Diagnose C19 oder C20 radikal gemäß den OPS-Ziffern 5-484, 5-485 und 5-456 operiert wurden; n = 2549

Betrachtet man alle 8839 im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2013 diagnostizierten Darmkrebsfälle (Grundkollektiv), beträgt der Anteil von Männern 59,0% und von Frauen 41,0%. 5573 (63,1%) Karzinome befinden sich im Kolon (C18), 306 (3,4%) im rektosigmoidalen Übergang (C19) und 2960 (33,5%) im Rektum (C20). 16,5% der Darmkrebsfälle haben Stadium I, 21,7% Stadium II, 22,4% Stadium III, 20,7% Stadium IV und bei 18,7% liegt keine Angabe zum Stadium vor. 67% der Patienten wurden an spezialisierten Kliniken, 33% der Fälle an anderen Krankenhäusern behandelt. Das mittlere Diagnosealter beträgt 70,0 Jahre mit einem Minimum von 10 und einem Maximum von 100 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter von Männern ist 68,7 Jahre (SD 11,5 Jahre), während Frauen im Durchschnitt erst mit 72,1 Jahren erkranken (SD 12,5 Jahre).

Im betrachteten Zeitraum wurde in der Oberpfalz im Durchschnitt 884 Mal pro Jahr die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms gestellt (Spannweite 839 bis 935). Berücksichtigt man die Einwohnerzahlen des Regierungsbezirks, erhält man eine Roherkrankungsrate von 82,5 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner. Bei Männern ergibt sich eine Rate von 99,0 Patienten, bei Frauen eine Rate von 66,7 je 100.000 Einwohner.

Bei Patienten mit einem Karzinom des Kolons wurde das minimalinvasive Verfahren im betrachteten Zeitraum nur bei 11% der Patienten angewandt [48]. Bei Rektumpatienten allein betrachtet (Patientenkollektiv 2) stieg die Laparoskopierate im betrachteten Zeitraum von 14,3% im Jahr 2004 auf 38,1% im Jahr 2013. Die mittlere Laparoskopierate beträgt damit 24,4% (Abb. 3.2-1). 2130 Patienten wurden dabei an spezialisierten Krankenhäusern operiert, 419 an anderen Kliniken. Dies entspricht einem Zentrumsanteil von 83,6%.

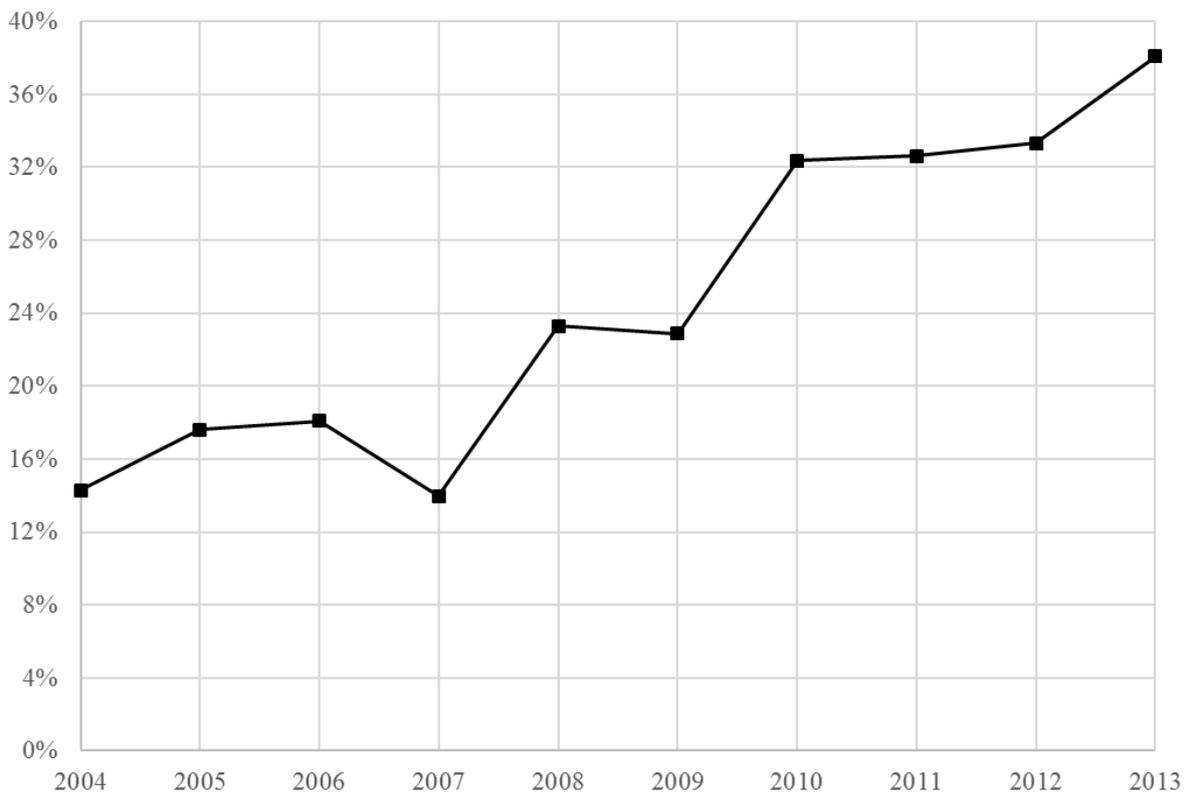


Abb. 3.2-1 Laparoskopierate im Zeitverlauf – Grundlage Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2)

3.3 Qualitätsindikatoren

Datengrundlage:

Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4): Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen (Rektumdrittel, Grading, Stadium, prä- und postoperative Therapie) aufweisen.; n = 1507

3.3.1 Anzahl entnommener Lymphknoten

Die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom fordert eine Entnahme von 12 oder mehr Lymphknoten [4]. Insgesamt wurde bei 1299 (86,2%) Patienten die Leitlinie eingehalten. Bei den offen operierten Patienten wurden 931 (86,3%) leitliniengerecht behandelt, 148 (13,7%) nicht. Bei laparoskopisch operierten Patienten wurden in 368 (86,0%) Fällen mehr als 12 Lymphknoten entnommen, bei 60 (14,0%) weniger. Die beiden Operationszugänge unterscheiden sich damit nicht signifikant in der Einhaltung der Leitlinienempfehlung (Chi-Quadrat = 0,024, p = 0,878) (Tab. 3.3.1-1).

Tab. 3.3.1-1 Anzahl entnommener Lymphknoten - Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)							
Anzahl entnommener LK	Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Leitliniengerecht (≥ 12 LK)	931	86,3%	368	86,0%	1299	86,2%	Chi ² = 0,024; p = 0,878
Nicht leitliniengerecht (< 12 LK)	148	13,7%	60	14,0%	208	13,8%	
Gesamt	1079	100%	428	100%	1507	100%	

3.3.2 Lokaler Residualtumorstatus

Insgesamt konnte bei 1447 Patienten (96,0%) eine lokal Residualtumor-freie Resektion durchgeführt werden. Bei 1029 (95,4%) der offen operierten Patienten waren keine Tumorreste im Resektionsrand nachweisbar, bei 50 (4,6%) lag eine R1/2-Situation zum Residualtumorstatus vor. 418 (97,7%) der laparoskopisch operierten Patienten waren postoperativ lokal tumorfrei, 10 (2,3%) nicht. Ein tumorfreier Resektionsrand wurde folglich signifikant häufiger bei laparoskopisch operierten Patienten erreicht (Chi-Quadrat = 4,231, $p = 0,040$) (Tab. 3.3.2-1).

Tab. 3.3.2-1 Lokaler Residualtumor - Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)							
Lokaler Residualtumor	Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi²
	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
R0	1029	95,4%	418	97,7%	1447	96,0%	Chi ² = 4,231; p = 0,040
R1/2	50	4,6%	10	2,3%	60	4,0%	
Gesamt	1079	100%	428	100%	1507	100%	

Zusammenfassung Kapitel 3.3 Qualitätsindikatoren:

Bei beiden Operationszugängen wird die Empfehlung 12 oder mehr Lymphknoten zu entnehmen in etwa gleich häufig eingehalten. Beim minimalinvasiven Zugang wird jedoch signifikant häufiger ein tumorfreier Resektionsrand erreicht.

3.4 Perioperative Mortalität bis einschließlich 90 Tage nach Operation

Datengrundlage:

Auswertekollektiv ab Operationstag, $t = 0$ (Patientenkollektiv 4): Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen (Rektumdrittel, Grading, Stadium, prä- und postoperative Therapie) aufweisen; $n = 1507$

Hinweis zur multivariablen Analyse:

Adjustiert wird in der multivariablen logistischen Regression für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

90 Tage nach Operation leben noch 94,6% der offenen und 97,4% der laparoskopischen Gruppe. Die univariate logistische Regression ergibt für die laparoskopische Gruppe ein signifikant niedrigeres Risiko innerhalb von 90 Tagen zu versterben (Odds Ratio, OR = 0,464; KI: 0,241 – 0,894; $p = 0,022$). Dieser Vorteil bleibt auch in der multivariablen logistischen Regression bestehen, er ist jedoch nicht mehr signifikant (OR = 0,589; KI: 0,300 – 1,058; $p = 0,125$) (Abb. 3.4-1).

Abb. 3.4-1 Perioperative Mortalität bis 90 Tage nach Operationstag, t = 0

Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)

Univariate Logistische Regression	Ref. offen	OR	KI	p-Wert
	laparoskopisch		0,464	0,241 – 0,894

Multivariable Logistische Regression	Ref. offen	OR	KI	p-Wert
	laparoskopisch		0,589	0,300 – 1,058

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

Zusammenfassung Kapitel 3.4 Perioperative Mortalität:

Laparoskopisch operierte Patienten weisen gegenüber den offen Operierten tendenziell ein niedrigeres Risiko auf, innerhalb von 90 Tagen nach der Operation zu versterben.

3.5 Überleben ab Operationstag

Datengrundlage:

Auswertekollektiv ab Operationstag, $t = 0$ (Patientenkollektiv 4): Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen (Rektumdrittel, Grading, Stadium, prä- und postoperative Therapie) aufweisen.; $n = 1507$

Hinweis:

Wie eingangs beschrieben werden die perioperative Mortalität und das Langzeitüberleben von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Es wird folglich keine multivariable Analyse über den gesamten Zeitraum ab Operationstag, $t = 0$ durchgeführt.

3.5.1 Gesamtüberleben 5 Jahre

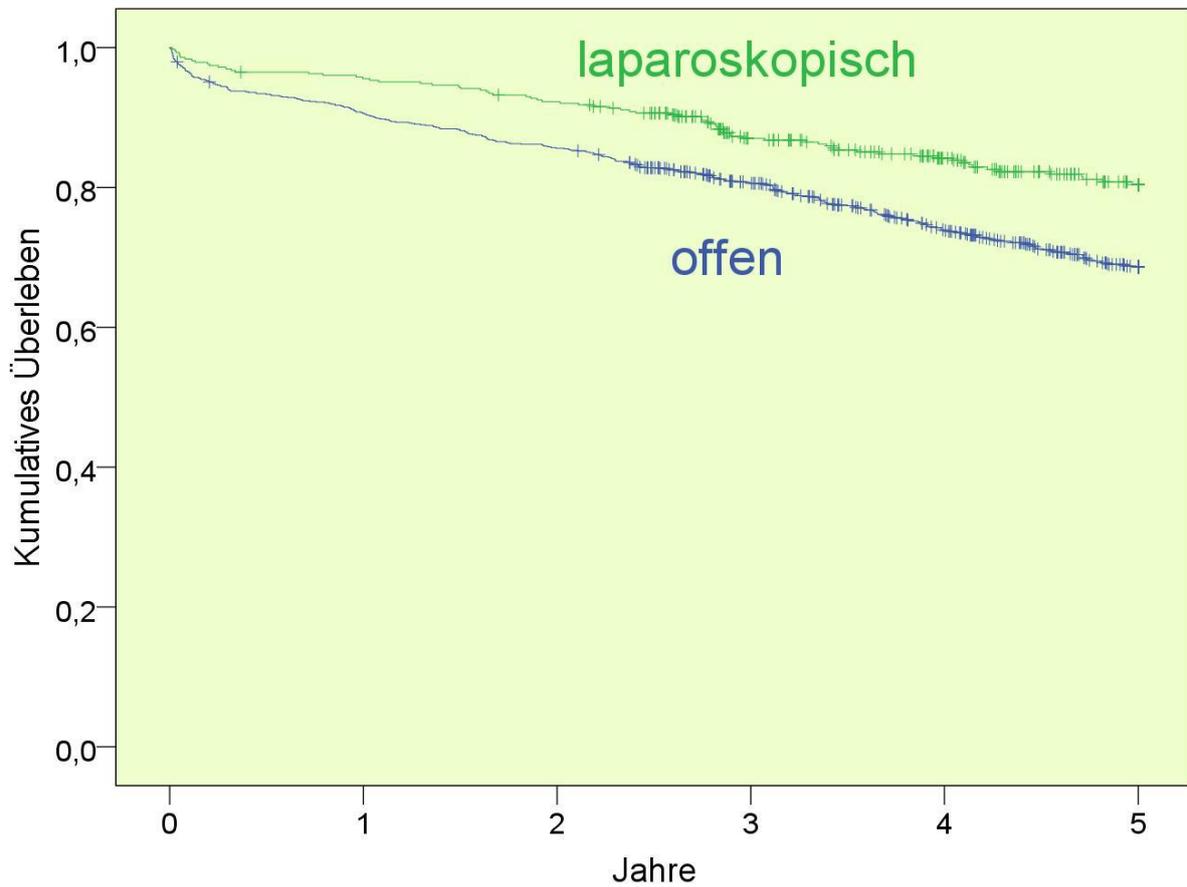
Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum mittels Kaplan-Meier-Analyse, ergeben sich folgende Ergebnisse: Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der offen Operierten beträgt 68,6%, die der laparoskopisch Operierten 80,4%. Die Überlebenskurven unterscheiden sich signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 3.5.1-1).

Abb. 3.5.1-1 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab Operationstag, t = 0

Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)

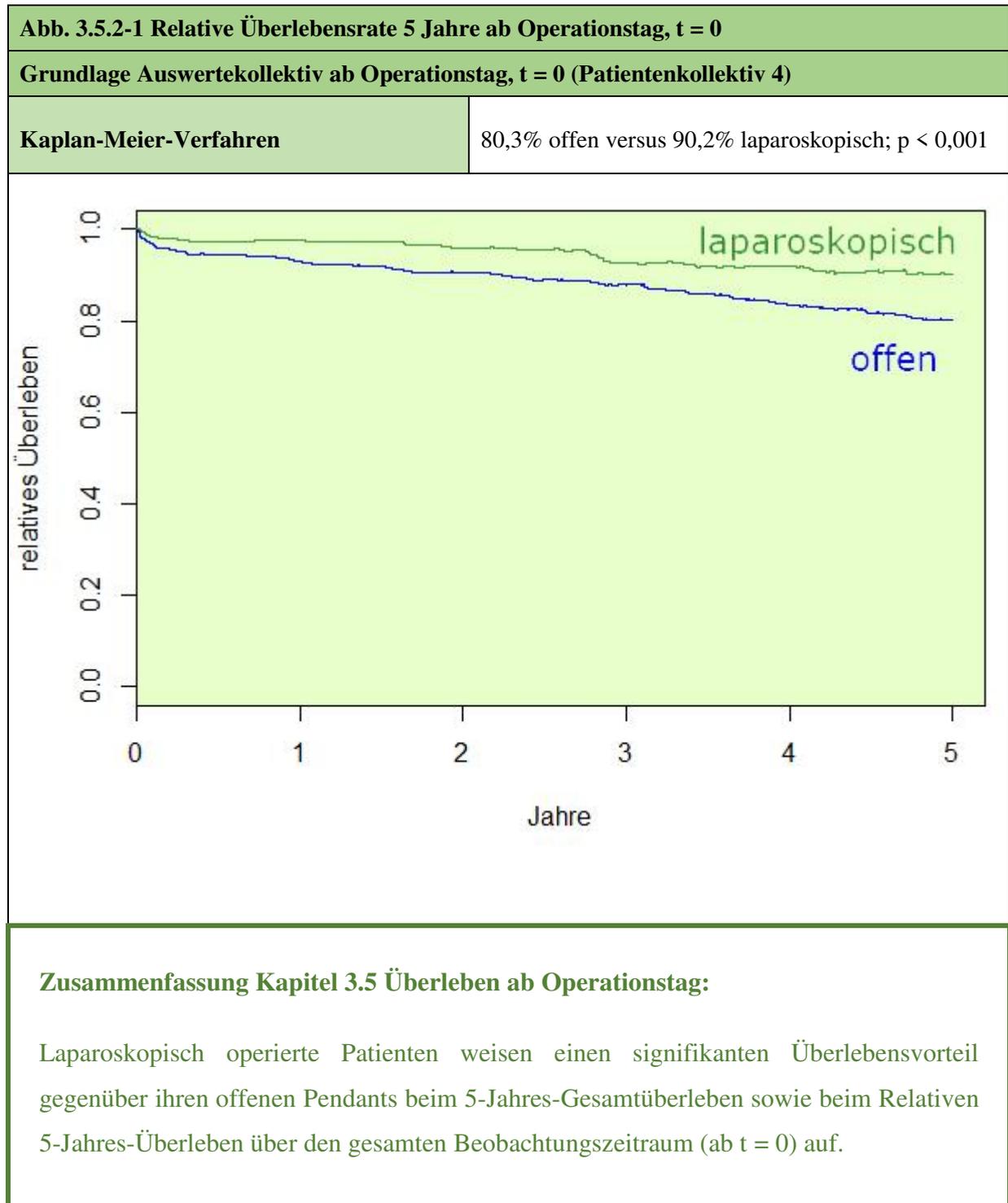
Kaplan-Meier-Verfahren

68,6% offen versus 80,4% laparoskopisch; $p < 0,001$



3.5.2 Relatives Überleben 5 Jahre

Setzt man die 5-Jahres-Überlebensraten des betrachteten Kollektivs mit den 5-Jahres-Überlebensraten eines demographisch vergleichbaren Kollektivs aus der deutschen Allgemeinbevölkerung in Beziehung, ergibt sich eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 80,3% für die offen und von 90,2% für die laparoskopisch Operierten. Dieser Unterschied der relativen Überlebenskurven ist signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 3.5.2-1).



3.6 Überleben ab 91 Tage post operationem

Datengrundlage:

Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5): Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen aufweisen, unter Ausschluss aller Patienten mit einem Überlebenszeitraum/Follow-up kleiner 90 Tage post operationem; n = 1437

Hinweis zur multivariablen Analyse:

Adjustiert wird in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie. In den jeweiligen Subgruppenanalysen wird immer diejenige Variable von der Adjustierung ausgenommen, nach welcher gerade stratifiziert wird.

3.6.1 Gesamtüberleben 1 Jahr

Ein Jahr nach der Operation leben gemäß Kaplan-Meier-Analyse noch 95,7% der offenen und 98,1% der laparoskopisch operierten Patienten. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,028$).

Nach Adjustierung für die zu Kapitelbeginn genannten Kovariablen zeigt sich weiterhin ein Überlebensvorteil für die laparoskopisch Operierten, dieser ist jedoch nicht mehr signifikant (HR = 0,593; KI: 0,272 – 1,292; $p = 0,188$) (Abb. 3.6.1-1 siehe Anhang). Die Abbildungen zu den Überlebenszeitanalysen nach einem und drei Jahren finden sich im Anhang.

3.6.2 Gesamtüberleben 3 Jahre

Drei Jahre nach der Operation leben gemäß Kaplan-Meier-Analyse noch 85,1% der offenen und 89,3% der laparoskopisch operierten Patienten. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,024$).

Nach Adjustierung für die zu Kapitelbeginn genannten Kovariablen bleibt weiterhin ein Überlebensvorteil für die laparoskopisch Operierten, dieser erreicht jedoch das Signifikanzniveau nicht mehr (HR = 0,864; KI: 0,610 – 1,225; $p = 0,413$) (Abb. 3.6.2-1 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse ab 2009

Nach drei Jahren leben noch 83,5% der offenen und 88,2% der laparoskopischen Gruppe. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,049$).

In der multivariablen Cox-Regression ergibt sich ein nicht signifikanter Vorteil für die Laparoskopie (HR = 0,852; KI: 0,554 – 1,311; $p = 0,467$) (Abb. 3.6.2-2 siehe Anhang).

3.6.3 Gesamtüberleben 5 Jahre

Fünf Jahre nach der Operation leben gemäß Kaplan-Meier-Analyse noch 72,5% der offenen und 82,5% der laparoskopisch operierten Patienten. Dieser Unterschied erreicht das Signifikanzniveau ($p < 0,001$).

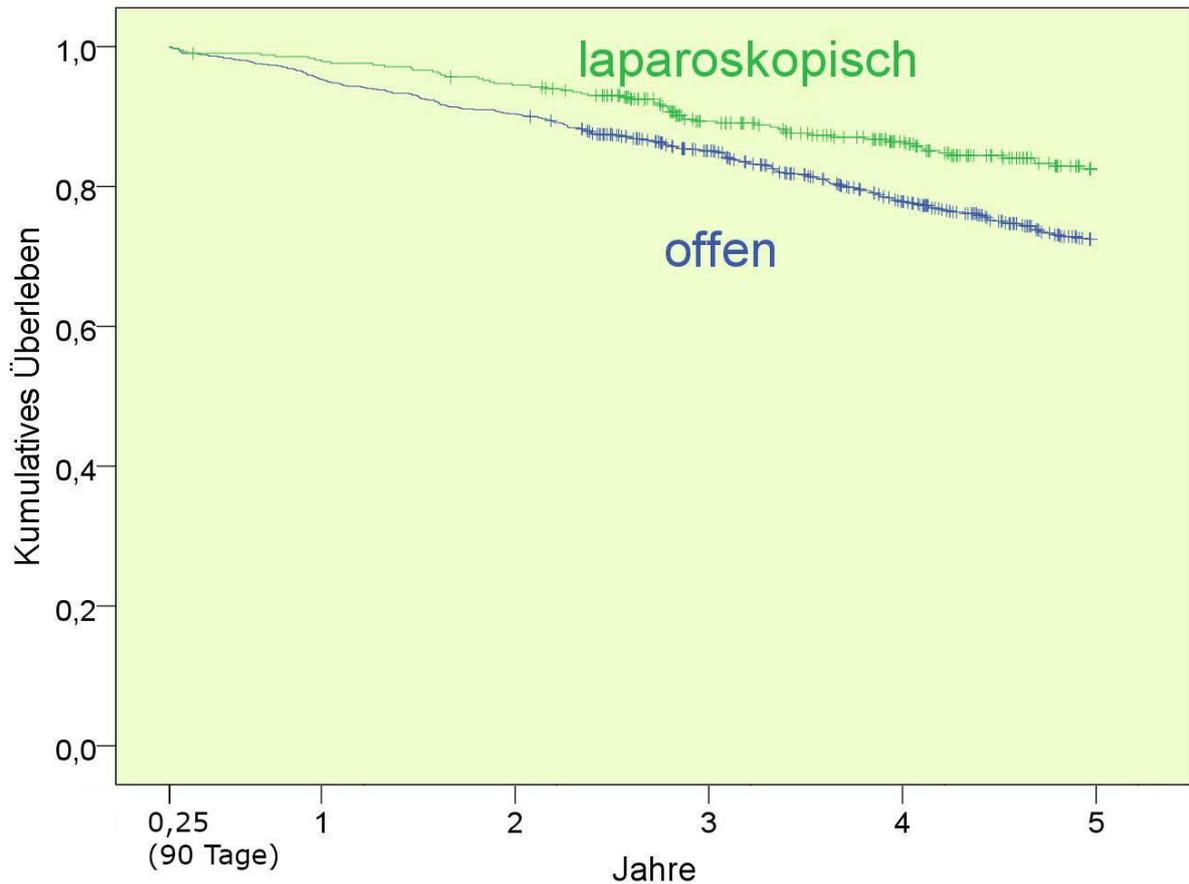
Nach Adjustierung für die eingangs genannten Kovariablen zeigt sich weiterhin ein Überlebensvorteil für die laparoskopisch Operierten, dieser ist jedoch nicht mehr signifikant (HR = 0,773; KI: 0,584 – 1,024; $p = 0,073$) (Abb. 3.6.3-1). Die vollständige Cox-Regression mit Hazard Ratios für alle Kovariablen findet sich im Anhang (Tab. 3.6.3-1).

Abb. 3.6.3-1 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

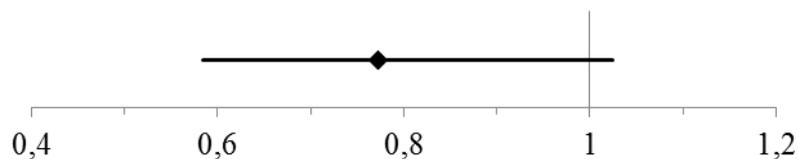
72,5% offen versus 82,5% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,773	0,584 – 1,024	0,073

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie



Subgruppenanalyse nach Altersgruppen

Betrachtet man die jüngste Altersgruppe (≤ 64 Jahre), leben nach fünf Jahren noch 82,8% der offenen und 90,1% der laparoskopischen Patienten ($p = 0,031$). Auch bei der mittleren Altersgruppe der 65- bis 77-jährigen zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Laparoskopie mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 71,4% bei der offenen und 81,4% bei der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,014$). In der ältesten Gruppe (≥ 78 Jahre) beträgt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 54,6% bei den offen und 55,8% bei den laparoskopisch Operierten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,989$).

Auch in der multivariablen Analyse zeigt sich in der jüngsten Altersgruppe ein signifikanter Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten (HR: 0,559; KI: 0,318 – 0,984; $p = 0,044$). In der mittleren (HR: 0,718; KI: 0,468 – 1,100; $p = 0,128$) und der ältesten Altersgruppe (HR: 1,093; KI: 0,656 – 1,821; $p = 0,734$) gibt es keinen signifikanten Vorteil mehr für die Laparoskopie (Abb. 3.6.3-2 bis Abb. 3.6.3-4 siehe Anhang). Die Abbildungen zu allen Subgruppenanalysen finden sich im Anhang.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Unterteilt man das Studienkollektiv nach Geschlecht, erhält man bei den Männern 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 74,1% (offen) und 81,4% (laparoskopisch). Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,021$). Auch bei den Frauen überleben die laparoskopischen Patienten signifikant besser (69,5% offen versus 84,6%, laparoskopisch; $p = 0,002$).

Nach Adjustierung für die genannten Kovariablen zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Die Vorteile für die Laparoskopie sind jedoch weder bei den Männern (HR: 0,769; KI: 0,542 – 1,091; $p = 0,141$), noch bei den Frauen (HR: 0,756; KI: 0,466 – 1,226; $p = 0,257$) signifikant (Abb. 3.6.3-5 und Abb. 3.6.3-6 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Stadium

Bei Patienten mit Stadium I leben nach fünf Jahren noch 82,7% der offen und 91,4% der laparoskopisch Operierten. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,047$). Auch beim Stadium II überleben die laparoskopischen Patienten (79,3%) besser als ihre offenen Pendanten (70,6%). Dieser Vorteil verfehlt jedoch knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,052$). Betrachtet man das Stadium III, beträgt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei den offenen 67,9%, bei

den laparoskopischen Patienten 79,8%. Dieser Unterschied ist angesichts eines p-Werts von 0,010 signifikant.

In der multivariablen Analyse ergibt sich in allen betrachteten Stadien ein nicht signifikanter Vorteil für die Laparoskopie: Stadium I (HR: 0,465; KI: 0,208 – 1,039; $p = 0,062$), Stadium II (HR: 0,829; KI: 0,508 – 1,353; $p = 0,454$), Stadium III (HR: 0,813; KI: 0,550 – 1,204; $p = 0,301$) (Abb. 3.6.3-7 bis Abb. 3.6.3-9 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Rektumdrittel

Patienten, bei denen das obere Rektumdrittel oder der rektosigmoidale Übergang betroffen sind, zeigen eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 71,4% bei der offenen Gruppe versus 83,1% bei der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,002$). Betrachtet man Patienten mit einem Karzinom im mittleren Drittel, sind nach fünf Jahren noch 75,0% der offenen und 80,6% der laparoskopisch Operierten am Leben. Die Kurven unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,324$). Patienten mit bösartigem Tumor im unteren Rektumdrittel haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 71,3% bei den offenen und 79,8% bei den laparoskopischen Patienten. Der Vorteil für die Laparoskopie ist hierbei signifikant ($p = 0,022$).

Nach Adjustierung für die genannten Kovariablen zeigen sich weiterhin Vorteile für die Laparoskopie, das Signifikanzniveau wird jedoch sowohl bei Patienten mit Karzinom im oberen Rektumdrittel (HR: 0,654; KI: 0,412 – 1,038; $p = 0,072$) als auch im unteren Rektumdrittel (HR: 0,697; KI: 0,380 – 1,278; $p = 0,243$) nicht erreicht. Bei Patienten mit betroffenem mittleren Drittel zeigt sich multivariabel geschätzt kein Vorteil mehr für die Laparoskopie (HR: 1,078; KI: 0,676 – 1,720; $p = 0,752$) (Abb. 3.6.3-10 bis Abb. 3.6.3-12 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Resektionsgruppe

Betrachtet man Patienten mit einer Resektion unter Sphinktererhalt, leben nach fünf Jahren noch 74,4% der offen und 84,6% der laparoskopisch Operierten bei einem p-Wert $< 0,001$. Bei Tumorentfernungen ohne Sphinktererhalt ergibt sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 68,4% bei der offenen und 67,0% bei der laparoskopischen Gruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,486$). Über erweiterte Resektionen kann aufgrund geringer Fallzahlen keine Aussage gemacht werden.

Bei multivariabler Analyse ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie bei Patienten mit Resektion unter Sphinktererhalt (HR: 0,701; KI: 0,505 – 0,972; $p = 0,033$). Bei Resektionen ohne Sphinktererhalt (HR: 1,132; KI: 0,635 – 2,021; $p = 0,674$) zeigt sich hingegen ein nicht signifikanter Nachteil der Laparoskopie (Abb. 3.6.3-13 und Abb. 3.6.3-14 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Zentrumsfall

Unterteilt man das Kollektiv in Patienten, welche in einem spezialisierten Krankenhaus (Zentrum), und Patienten, die woanders behandelt wurden, zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie in der Subgruppe der Zentrumsfälle. Hier leben nach fünf Jahren noch 74,1% der offenen und 84,1% der laparoskopisch Operierten ($p < 0,001$). Bei Behandlung in einer nicht zertifizierten Klinik ergibt sich eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 63,2% in der offenen und 62,2% in der laparoskopischen Gruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,867$).

Nach Adjustierung für die genannten Kovariablen zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In Zentren wird ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie beobachtet (HR: 0,704; KI: 0,518 – 0,956; $p = 0,025$). In Nicht-Zentren ist dies nicht der Fall, es zeigt sich im Gegenteil eher ein Nachteil für die Laparoskopie, welcher jedoch kein Signifikanzniveau erreicht (HR: 1,773; KI: 0,855 – 3,678; $p = 0,124$) (Abb. 3.6.3-15 und Abb. 3.6.3-16 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach präoperativer Therapie

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von Patienten, die leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, beträgt in der offenen Gruppe 73,7% und in der laparoskopischen Gruppe 85,2%. Die Kaplan-Meier-Kurven unterscheiden sich signifikant ($p = 0,002$). Patienten mit neoadjuvanter Therapie kann man in weitere Subgruppen unterteilen. Betrachtet man Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie keine Auswirkungen auf das Stadium hatte, leben nach fünf Jahren noch 71,9% der offenen und 75,4% der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,547$). Keine signifikanten Unterschiede im Überleben lassen sich bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie und downstaging feststellen (79,2% offen versus 86,4% laparoskopisch, $p = 0,236$). Zu Patienten mit neoadjuvanter Therapie und upstaging kann wegen der zu geringen absoluten Fallzahl keine Aussage getroffen werden. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten, die trotz Indikation keine neoadjuvante Therapie erhalten

haben, beträgt in der offenen Gruppe 62,1% und bei laparoskopischen Patienten 77,0%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,134$).

Vergleichbare Ergebnisse ergeben sich nach Adjustierung für die genannten Kovariablen. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie bei Patienten, die leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie erhalten haben (HR: 0,587; KI: 0,374 – 0,921; $p = 0,021$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationszugängen ergeben sich in den restlichen Subgruppen: Neoadjuvante Therapie und unverändertes Stadium (HR: 0,991; KI: 0,519 – 1,892; $p = 0,979$), neoadjuvante Therapie und downstaging (HR: 1,064; KI: 0,553–2,047; $p = 0,852$) und keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation (HR: 0,742; KI: 0,355 – 1,551; $p = 0,428$) (Abb. 3.6.3-17 bis Abb. 3.6.3-20 siehe Anhang).

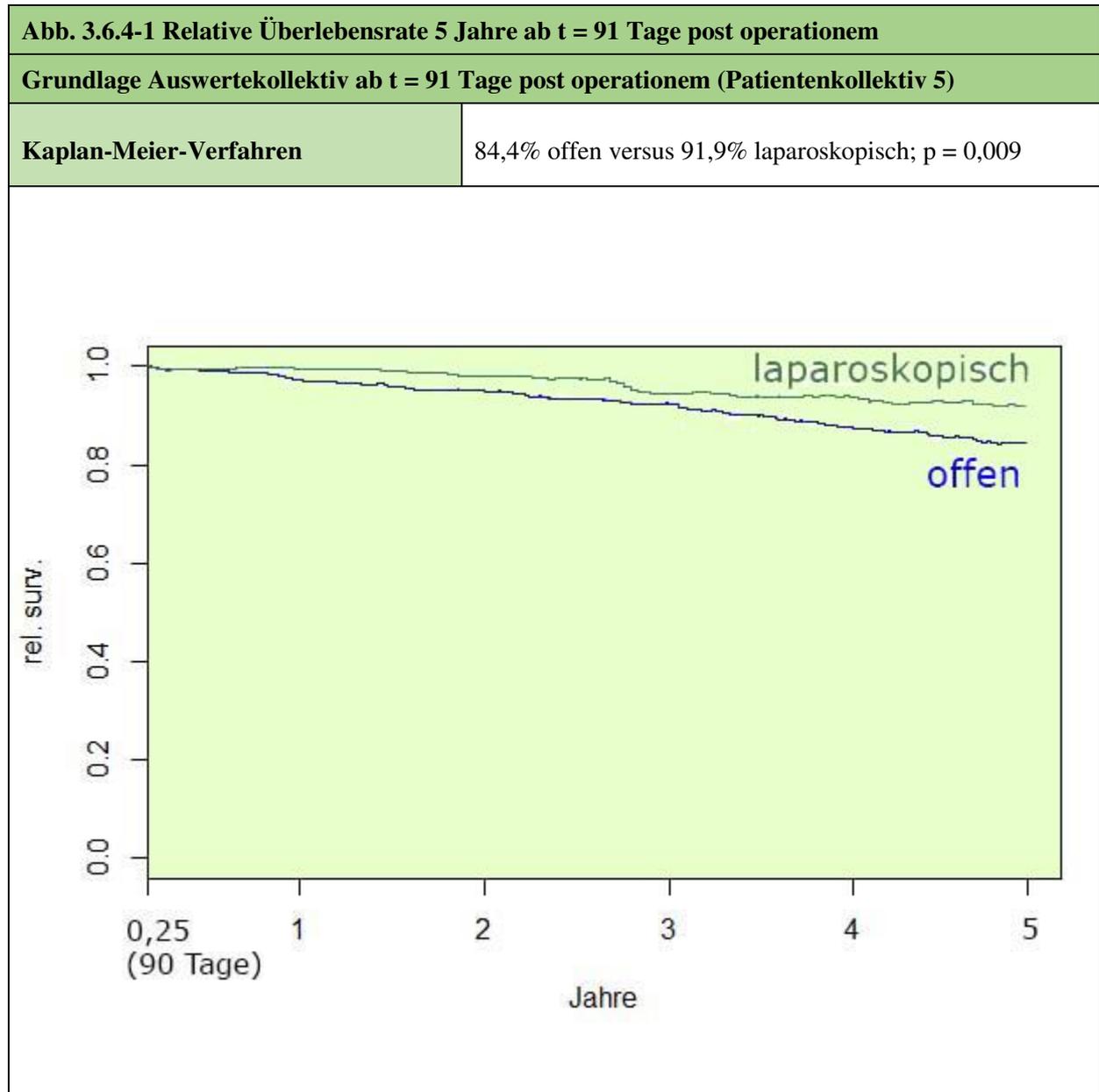
Subgruppenanalyse nach postoperativer Therapie

In der Kaplan-Meier-Analyse ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie bei Patienten, die postoperativ leitliniengerecht keine Therapie erhalten haben (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 80,2% offen versus 91,6% laparoskopisch; $p = 0,009$) und bei Patienten, welche eine adjuvante Therapie erhalten haben (76,4% offen versus 85,8% laparoskopisch; $p = 0,018$). Patienten, die keine adjuvante Therapie trotz Indikation erhalten haben, zeigen eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 59,3% bei offen und 62,2% bei laparoskopisch Operierten. Das Signifikanzniveau wird hier nicht erreicht ($p = 0,444$).

Betrachtet man diese Subgruppe „Postoperative Therapie“ in der multivariablen Analyse, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten, bei denen leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt wurde (HR: 0,354; KI: 0,163 – 0,767; $p = 0,008$). Bei Patienten mit adjuvant durchgeführter Therapie (HR: 0,722; KI: 0,458 – 1,138; $p = 0,131$) und bei Patienten, die keine adjuvante Therapie trotz Indikation erhalten haben (HR: 0,991; KI: 0,638 – 1,542; $p = 0,969$), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Laparoskopie und der offenen Operation (Abb. 3.6.3-21 bis Abb. 3.6.3-23 siehe Anhang).

3.6.4 Relatives Überleben 5 Jahre

Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 84,4% in der offenen und 91,9% in der laparoskopischen Gruppe. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,009$) (Abb. 3.6.4-1).



Zusammenfassung Kapitel 3.6 Überleben ab 91 Tage post operationem:

In den Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben ab $t = 91$ Tage ergibt sich insgesamt sowie bei vielen Subgruppenanalysen ein signifikanter Überlebensvorteil für laparoskopisch operierte Patienten. Nach Adjustierung für potenziell ungleich verteilte Confounder bleibt der Vorteil für die Laparoskopie erhalten, erreicht aber in der Analyse über alle betrachteten Patienten das Signifikanzniveau nicht mehr. Es ist jedoch weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil für die Laparoskopie in einigen Subgruppen zu beobachten. So profitiert beispielsweise vor allem die jüngste Altersgruppe vom minimalinvasiven Zugang. Auch bei den Resektionen mit Sphinktererhalt und bei Zentrumspatienten ist die Laparoskopie dem offenen Verfahren signifikant überlegen. Beim Relativen 5-Jahres-Überleben ab $t = 91$ Tage post operationem zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für den minimalinvasiven Zugang.

3.7 Lokal- und Gesamtrezidivfreies Überleben

Datengrundlage:

Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6): Patienten mit radikaler Operation eines C19- oder C20-Tumors im Zeitraum 01.01.2004 bis 31.12.2013, welche die thematischen Einschlusskriterien erfüllen und keine fehlenden Angaben zum Operationszugang oder zu wichtigen Kovariablen aufweisen und unter Ausschluss aller Patienten mit einem Überlebenszeitraum/Follow-up kleiner 90 Tage post operationem oder R1/2; n = 1386

Hinweis zur multivariablen Analyse:

Adjustiert wird in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie. In den jeweiligen Subgruppenanalysen wird immer diejenige Variable von der Adjustierung ausgenommen, nach welcher gerade stratifiziert wird.

3.7.1 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 1 Jahr

Die Lokalrezidivrate beträgt - geschätzt mittels inversem Kaplan-Meier-Verfahren - nach einem Jahr 1,1% bei offen und 0,5% bei laparoskopisch Operierten mit einem p-Wert von 0,261. Daraus ergibt sich eine lokalrezidivfreie 1-Jahres-Überlebensrate von 95,0% in der offenen und 97,8% in der laparoskopischen Gruppe. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant ($p = 0,019$).

Im multivariablen Modell zeigt sich immer noch ein Vorteil für die Laparoskopie, dieser erreicht jedoch das Signifikanzniveau nicht mehr (HR: 0,557; KI: 0,269 – 1,152; $p = 0,115$) (Abb. 3.7.1-1 siehe Anhang).

3.7.2 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 3 Jahre

4,3% der offenen und 1,8% der laparoskopischen Patienten entwickeln innerhalb von drei Jahren ein Lokalrezidiv. Dieser Unterschied ist signifikant mit einem p-Wert von 0,028. Betrachtet man die lokalrezidivfreie Überlebensrate drei Jahre nach Operation, ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie (84,0% offen versus 89,6% laparoskopisch, $p = 0,005$).

Nach Adjustierung für die eingangs genannten Variablen wird das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht (HR: 0,757; KI: 0,532 – 1,078; $p = 0,123$) (Abb. 3.7.2-1 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse ab 2009

Bei ab 2009 operierten Patienten beträgt die Lokalrezidivrate drei Jahre nach Operation betrachtet 4,6% bei offen und 2,2% bei laparoskopisch Operierten ($p = 0,126$). Die 3-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate ist 82,3% bei der offenen und 88,6% bei der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,015$).

Nach Adjustierung erreicht dieser Vorteil für die Laparoskopie allerdings das Signifikanzniveau nicht mehr (HR: 0,772; KI: 0,499 – 1,192; $p = 0,015$) (Abb. 3.7.2-2 siehe Anhang).

3.7.3 Lokalrezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate 5 Jahre

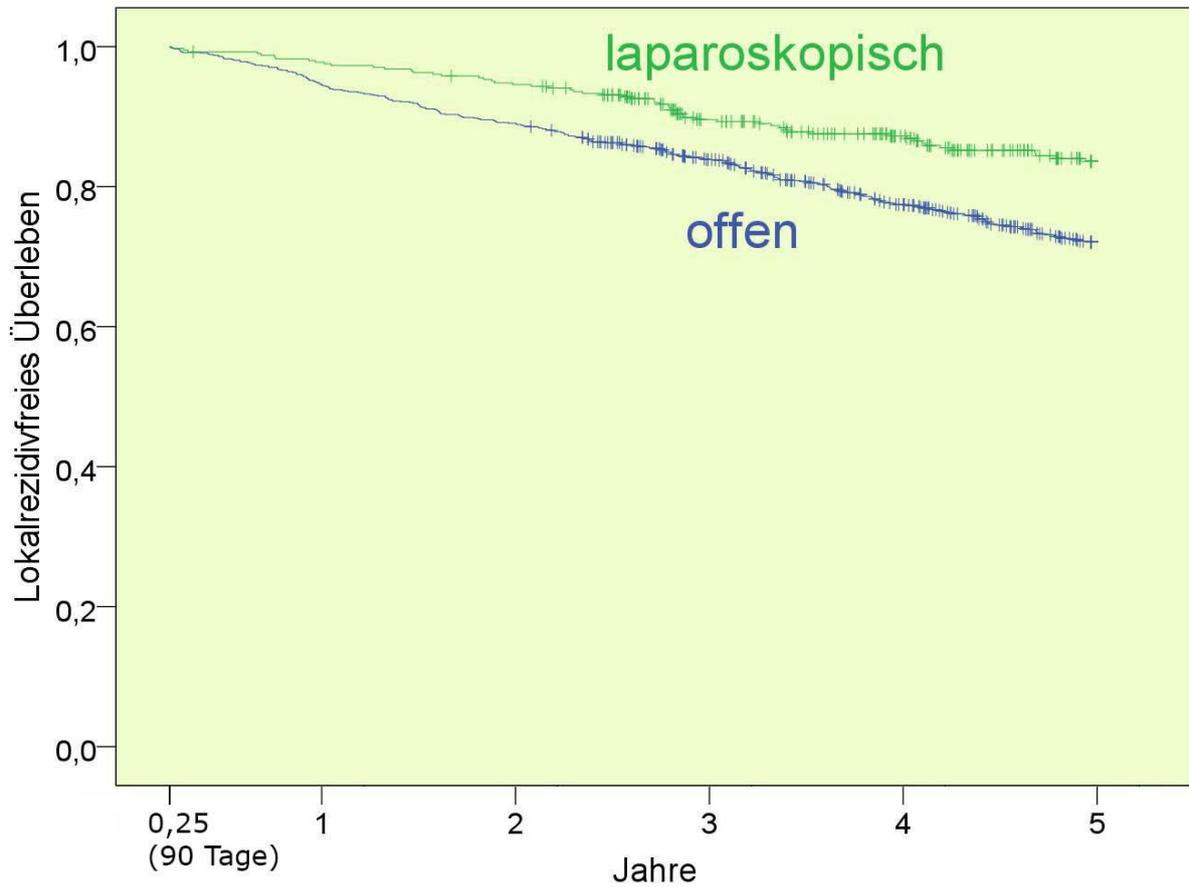
Fünf Jahre nach Operation beträgt die Lokalrezidivrate 5,9% bei offen und 1,8% bei laparoskopisch Operierten mit einem p-Wert von 0,004. Die lokalrezidivfreie Überlebensrate beträgt 72,1% in der offenen und 83,6% in der laparoskopischen Gruppe nach fünf Jahren. Dieser Vorteil für die Laparoskopie ist signifikant ($p < 0,001$) und bleibt auch nach Adjustierung für relevante Kovariablen erhalten (HR: 0,691; KI: 0,517 – 0,924; $p = 0,013$) (Abb. 3.7.3-1).

Abb. 3.7.3-1 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

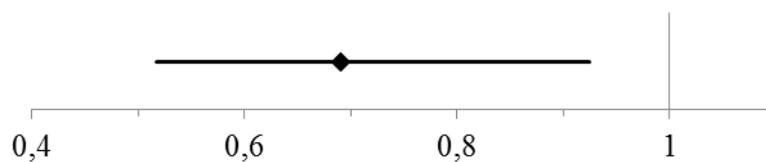
72,1% offen versus 83,6% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

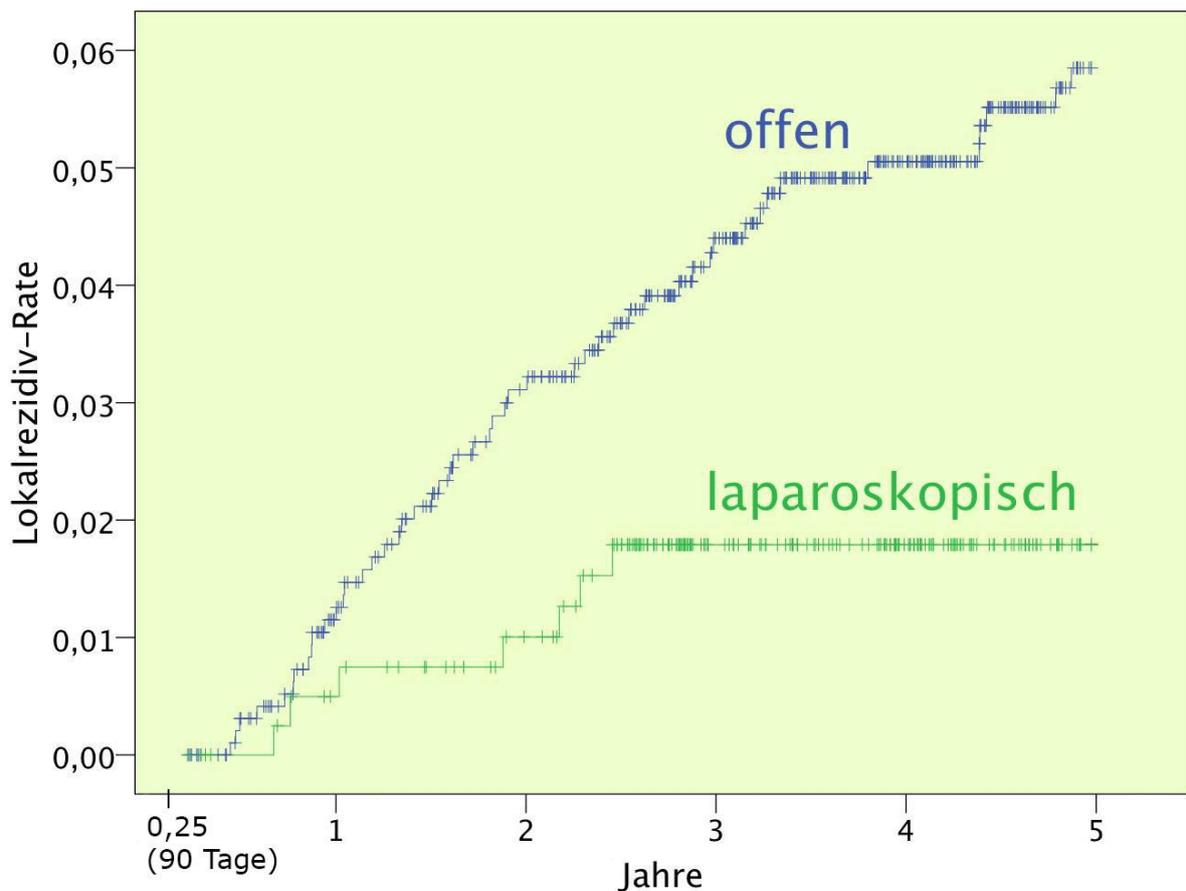
Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,691	0,517 – 0,924	0,013

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie



Lokalrezidivrate 5 Jahre

5,9% offen versus 1,8% laparoskopisch; $p = 0,004$



Subgruppenanalyse nach Altersgruppen

Betrachtet man die jüngste Altersgruppe (≤ 64 Jahre), zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie ($p = 0,005$). Hier beträgt die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate 81,2% bei offen und 91,2% bei laparoskopisch Operierten. Vergleichbare Ergebnisse erhält man auch in der mittleren Altersgruppe der 65- bis 77-jährigen (72,3% offen versus 82,2% laparoskopisch, $p = 0,014$). Bei der höchsten Altersgruppe (≥ 78 Jahre) ist der lokalrezidivfreie Überlebensvorteil für laparoskopisch Operierte nicht signifikant (53,8% offen versus 57,9% laparoskopisch, $p = 0,674$).

Auch nach Adjustierung für die eingangs genannten Variablen zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie in der Altersgruppe der unter 65-jährigen (HR: 0,472; KI: 0,265 – 0,842; $p = 0,011$). In der mittleren Altersgruppe (HR: 0,704; KI: 0,455 – 1,089;

$p = 0,115$) sowie bei den über 77-jährigen (HR: 1,017; KI: 0,596 – 1,734; $p = 0,952$) wird das Signifikanzniveau nicht erreicht (Abb. 3.7.3-2 bis Abb. 3.7.3-4 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht, zeigt sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie. Die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate beträgt bei den Männern 74,2% für offen und 83,2% für laparoskopisch Operierte ($p = 0,005$) und bei Frauen 68,5% in der offenen und 84,4% in der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,001$).

Nach Adjustierung für oben genannte Variablen ergibt sich bei den Männern weiterhin ein signifikanter Vorteil für das minimalinvasive Verfahren bei den 5-Jahres-lokalrezidivfreien Überlebensraten (HR: 0,680; KI: 0,470 – 0,983; $p = 0,040$). Auch bei den Frauen zeigt sich ein Vorteil für die Laparoskopie (HR: 0,714), dieser erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau (KI: 0,441 – 1,156; $p = 0,171$) (Abb. 3.7.3-5 und Abb. 3.7.3-6 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Stadium

Betrachtet man Patienten mit Stadium I, ergibt sich eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate von 81,5% für offen und 90,5% für laparoskopisch operierte Patienten ($p = 0,045$). Auch in Stadium II (69,3% offen versus 79,5% laparoskopisch, $p = 0,028$) und Stadium III (68,5% offen versus 82,6% laparoskopisch, $p = 0,002$) zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie.

In der multivariablen Analyse ergibt sich in allen Stadien ein Vorteil für die Laparoskopie, welcher jedoch nie das Signifikanzniveau erreicht: Stadium I (HR: 0,546; KI: 0,260 – 1,148; $p = 0,110$), Stadium II (HR: 0,774; KI: 0,475 – 1,261; $p = 0,304$) und Stadium III (HR: 0,681; KI: 0,446 – 1,041; $p = 0,076$) (Abb. 3.7.3-7 bis Abb. 3.7.3-9 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Rektumdrittel

Patienten mit einem malignen Tumor im oberen Rektumdrittel weisen eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate von 70,6% in der offenen und 84,3% in der laparoskopischen Gruppe auf. Die Kurven unterscheiden sich signifikant ($p = 0,001$). Liegt das Karzinom im mittleren Drittel, zeigt sich eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate

von 74,4% bei offen und 81,7% bei laparoskopisch Operierten mit einem p-Wert von 0,187. Bei betroffenem unteren Rektumdrittel gibt es ebenfalls einen signifikanten Vorteil für das minimalinvasive Verfahren (71,6% offen versus 85,0% laparoskopisch, $p = 0,015$).

Im multivariablen Modell bleibt der signifikante Vorteil für die Laparoskopie bei Patienten mit einem Karzinom im oberen Rektumdrittel erhalten (HR: 0,580; KI: 0,359 – 0,935; $p = 0,025$). Bei Karzinom im mittleren Drittel zeigt sich kein Unterschied (HR: 0,935; KI: 0,580 – 1,507; $p = 0,783$), bei malignen Tumoren im unteren Rektumdrittel (HR: 0,594; KI: 0,317 – 1,114; $p = 0,104$) ergibt sich ein Vorteil für die minimalinvasive Chirurgie, das Signifikanzniveau wird aber nicht erreicht (Abb. 3.7.3-10 bis Abb. 3.7.3-12 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Resektionsgruppe

Nach Resektionen mit Sphinktererhalt beträgt die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate 73,1% für offen und 84,9% für laparoskopisch Operierte mit einem signifikanten Vorteil für die Laparoskopie ($p < 0,001$). Bei Patienten, bei welchen der Schließmuskel nicht erhalten werden konnte, zeigt sich eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate von 70,3% in der offenen und 71,5% in der laparoskopischen Gruppe. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,805$). Aufgrund niedriger Fallzahlen konnte keine sinnvolle Statistik zu Patienten mit erweitertem Resektionsausmaß berechnet werden.

Bei multivariabler Betrachtung ergibt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie bei Resektionen unter Sphinktererhalt (HR: 0,643; KI: 0,463 – 0,893; $p = 0,008$). Nach Operationen ohne Sphinktererhalt gibt es praktisch keine Unterschiede zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten (HR: 0,999; KI: 0,526 – 1,899; $p = 0,998$) (Abb. 3.7.3-13 und Abb. 3.7.3-14 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach Zentrumsfall

Patienten, welche in einem Darmkrebszentrum behandelt wurden, weisen eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate von 74,1% in der offenen und 85,0% in der laparoskopischen Gruppe auf. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Bei Behandlung in einem anderen Krankenhaus zeigt sich ein nicht signifikanter Vorteil für die Laparoskopie (61,2% offen versus 71,5% laparoskopisch, $p = 0,838$).

Auch nach Adjustierung für die eingangs definierten Variablen zeigen sich gleiche Ergebnisse. Bei Zentrumspatienten gibt es einen signifikanten Überlebens-Vorteil für die

Laparoskopie (HR: 0,624; KI: 0,455 – 0,855; $p = 0,003$). Bei Patienten, welche woanders behandelt wurden, zeigt sich in der multivariablen Analyse eher ein Nachteil für die Laparoskopie (HR: 1,440), welcher jedoch nicht signifikant ist (KI: 0,675 – 3,070; $p = 0,346$) (Abb. 3.7.3-15 und Abb. 3.7.3-16 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach präoperativer Therapie

Patienten, die präoperativ leitliniengerecht keine Therapie erhalten haben, zeigen eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate von 72,3% in der offenen und 85,3% in der laparoskopischen Gruppe. Gemäß Log-Rank-Test unterscheiden sich die beiden Kurven signifikant ($p < 0,001$). Bei Patienten, welche neoadjuvant behandelt wurden, gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem minimalinvasiven und dem offenen Verfahren weder bei neoadjuvanter Behandlung mit gleichgebliebenem Stadium (72,2% offen versus 76,1% laparoskopisch, $p = 0,519$), noch bei neoadjuvanter Therapie und downstaging (79,4% offen versus 88,2% laparoskopisch, $p = 0,112$). Zu Patienten, bei welchen es nach neoadjuvanter Therapie zu einem upstaging kam, kann aufgrund niedriger absoluter Zahlen keine Aussage getroffen werden. Laparoskopische Patienten, welche trotz Indikation keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, weisen eine signifikant ($p = 0,046$) höhere 5-Jahres-lokalrezidivfreie-Überlebensrate auf (81,3%) als die offene Gruppe (61,4%).

Auch nach Adjustierung für relevante Kovariablen zeigt sich in der Gruppe der Patienten, die präoperativ leitliniengerecht keine Therapie erhalten haben, ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie (HR: 0,555; KI: 0,354 – 0,870; $p = 0,010$). In den Gruppen der neoadjuvant Therapierten unterscheiden sich die offene und die laparoskopische Gruppe nicht signifikant (gleiches Stadium: HR: 0,899; KI: 0,466 – 1,734; $p = 0,750$; downstaging: HR: 0,843; KI: 0,423 – 1,683; $p = 0,629$). Patienten, die keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation erhalten haben, zeigen weiterhin einen Vorteil für die Laparoskopie (HR: 0,599). Dieser erreicht jedoch ebenfalls kein Signifikanzniveau (KI: 0,262 – 1,368; $p = 0,224$) (Abb. 3.7.3-17 bis Abb. 3.7.3-20 siehe Anhang).

Subgruppenanalyse nach postoperativer Therapie

Bei Patienten, welche postoperativ leitliniengerecht keine Therapie erhalten haben, zeigt sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie. Die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate beträgt 79,6% in der offenen und 90,7% in der laparoskopischen Gruppe ($p = 0,012$). Auch bei Patienten, welche eine adjuvante Therapie

erhalten haben, ergibt sich ein signifikanter lokalrezidivfreier Überlebensvorteil (76,5% offen versus 87,6% laparoskopisch, $p = 0,005$). Kein signifikanter Unterschied zwischen der offenen (58,2%) und der laparoskopischen Gruppe (64,1%) zeigt sich bei Patienten, welche trotz Indikation keine adjuvante Therapie erhalten haben ($p = 0,208$).

Nach multivariabler Analyse ergibt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil für die Laparoskopie bei Patienten, welche leitliniengerecht keine adjuvante Therapie erhalten haben (HR: 0,490; KI: 0,245 – 0,979; $p = 0,043$) und bei Patienten mit adjuvanter Therapie (HR: 0,587; KI: 0,361 – 0,955; $p = 0,032$). Kein signifikanter Unterschied zwischen der Laparoskopie und der offenen Operation ist bei Patienten feststellbar, die trotz Indikation keine adjuvante Therapie erhalten haben (HR: 0,887; KI: 0,566 – 1,392; $p = 0,603$) (Abb. 3.7.3-21 bis Abb. 3.7.3-23 siehe Anhang).

3.7.4 Gesamtrezidivfreies Überleben und Gesamtrezidivrate 5 Jahre

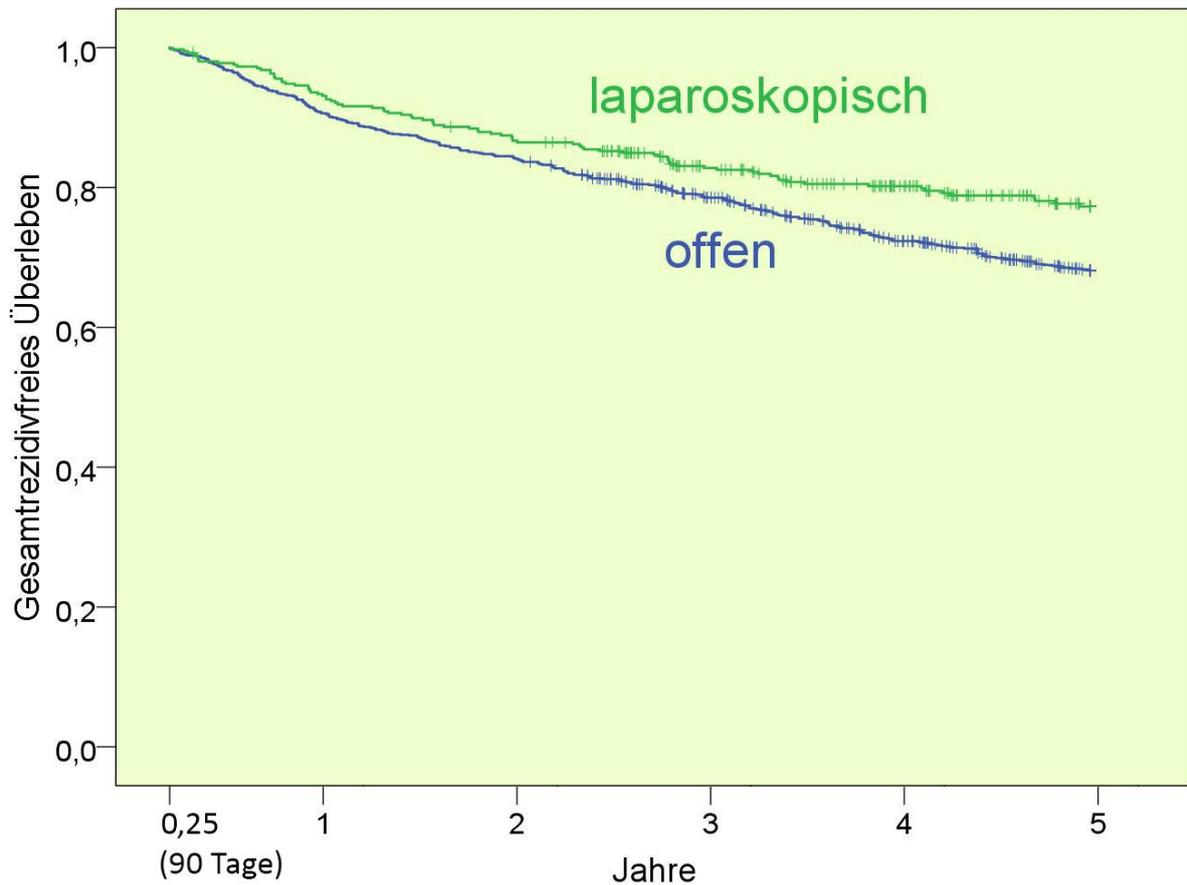
Nach fünf Jahren entwickeln 13,0% der offenen und 10,1% der laparoskopischen Gruppe ein Metastasen- oder Lokalrezidiv. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,203$). Die gesamtrezidivfreie Überlebensrate nach fünf Jahren beträgt 68,1% in der offenen und 77,3% in der laparoskopischen Gruppe. Dieser Vorteil für die Laparoskopie ist zunächst signifikant ($p = 0,003$), verliert jedoch nach Adjustierung für relevante Kovariablen das Signifikanzniveau (HR: 0,842; KI: 0,657 – 1,078; $p = 0,173$) (Abb. 3.7.4-1 siehe Anhang).

**Abb. 3.7.4-1 Gesamtrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

68,1% offen versus 77,3% laparoskopisch; p = 0,003



Multivariable Cox-Regression

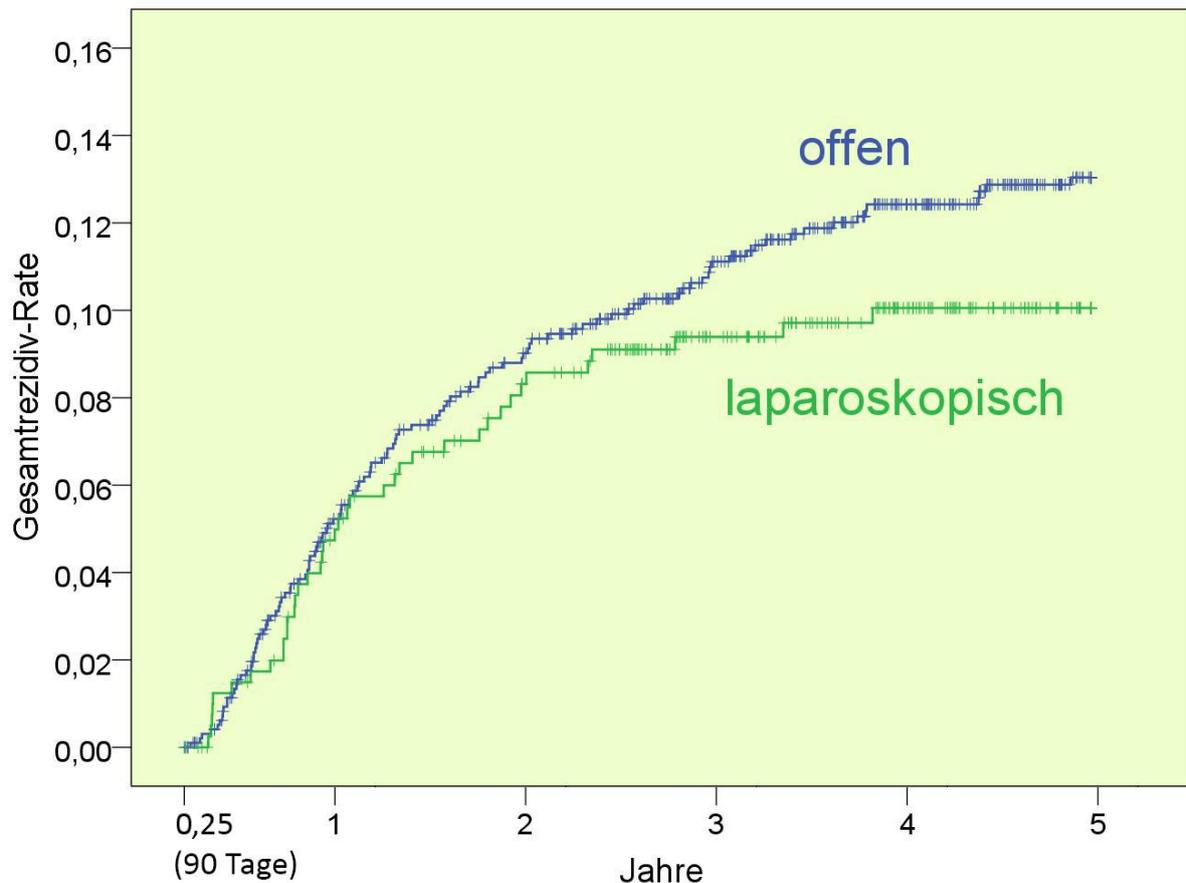
Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,842	0,657 – 1,078	0,173

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie



Gesamtrezidivrate 5 Jahre

13,0% offen versus 10,1% laparoskopisch; $p = 0,203$



Zusammenfassung Kapitel 3.7 Lokal- und Gesamtrezidivfreies Überleben:

Betrachtet man das Lokalrezidivfreie Überleben, fällt der Überlebensvorteil der laparoskopischen Gruppe sogar noch größer aus als beim Gesamtüberleben. Hier zeigt sich sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der multivariablen Cox-Regression über das Gesamtkollektiv ein signifikanter Vorteil für die laparoskopische Gruppe. Gemäß den Subgruppenanalysen profitieren vor allem jüngere Patienten, Männer, Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel, Patienten, die Resektionen mit Sphinktererhalt erhielten, sowie Zentrumspatienten von der Laparoskopie. Die Lokalrezidivrate ist bei offen Operierten nach fünf Jahren fast dreimal so hoch wie bei der laparoskopischen Gruppe.

Auch der Vergleich der gesamtrezidivfreien Überlebensraten ab $t = 91$ Tage zeigt in der Kaplan-Meier Analyse einen signifikanten Vorteil für die laparoskopische Gruppe.

3.8 Sensitivitätsanalyse

Hinweis:

Für die Sensitivitätsanalyse werden zunächst Patienten mit bekanntem offenem oder laparoskopischen Operationszugang gegenübergestellt, welche aufgrund fehlender Angaben zu anderen Variablen von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden mussten. Anschließend werden die Überlebensraten von Patienten mit bekanntem und unbekanntem Operationszugang verglichen.

3.8.1 Gesamtüberleben ab 91 Tage

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten mit offenem Operationszugang, welche aufgrund fehlender Angaben zu wichtigen Kovariablen ausgeschlossen wurden, beträgt 72,9%, die der ausgeschlossenen laparoskopisch Operierten 76,5%. Die Kaplan-Meier-Kurven unterscheiden sich hierbei nicht signifikant ($p = 0,529$) (Abb. 3.8.1-1).

Patienten mit unbekanntem Operationszugang überleben signifikant schlechter als die Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten mit bekanntem Operationszugang (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 62,5% versus 75,0%, $p = 0,003$) (Abb. 3.8.1-2).

Abb. 3.8.1-1 Sensitivitätsanalyse: Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Patienten ohne Angaben zu wichtigen Kovariablen
Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem

Kaplan-Meier-Verfahren 72,9% offen ausgeschlossen versus 76,5% laparoskopisch ausgeschlossen; p = 0,529

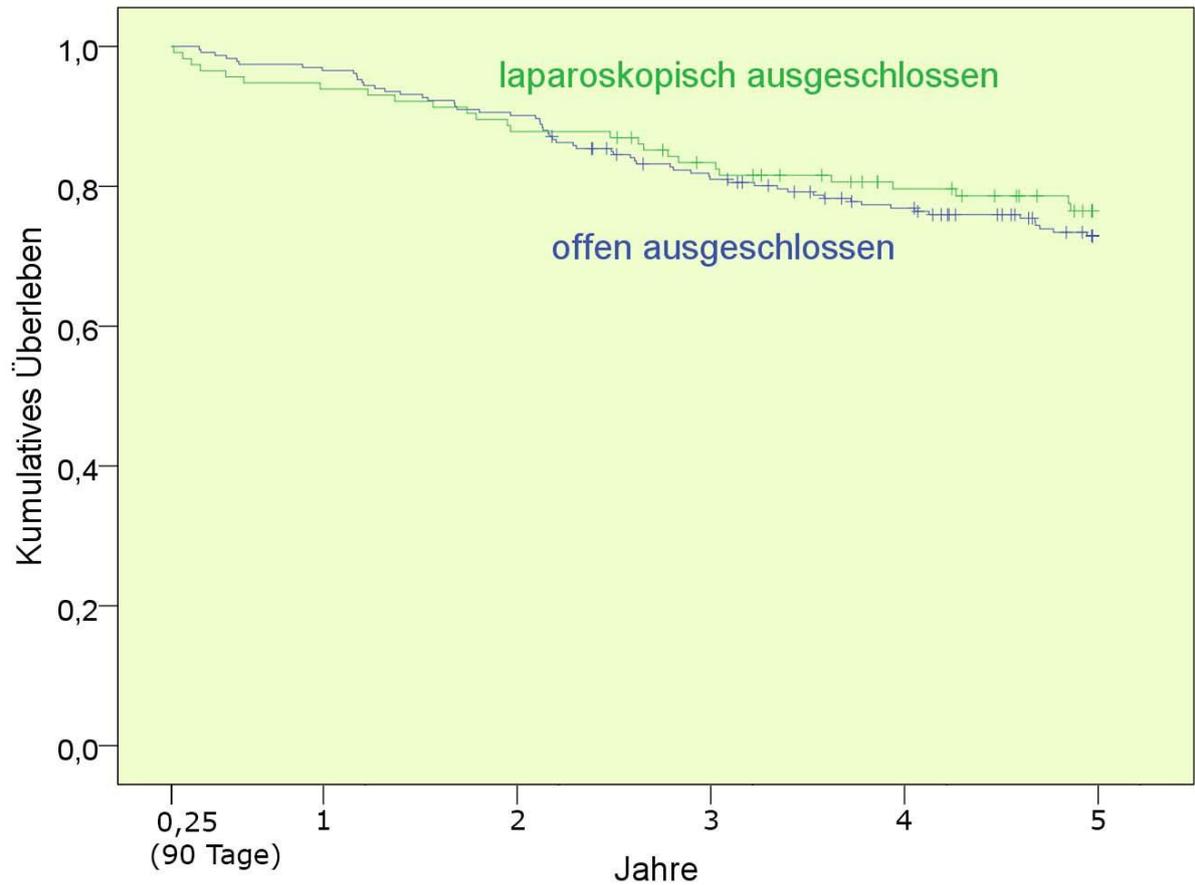
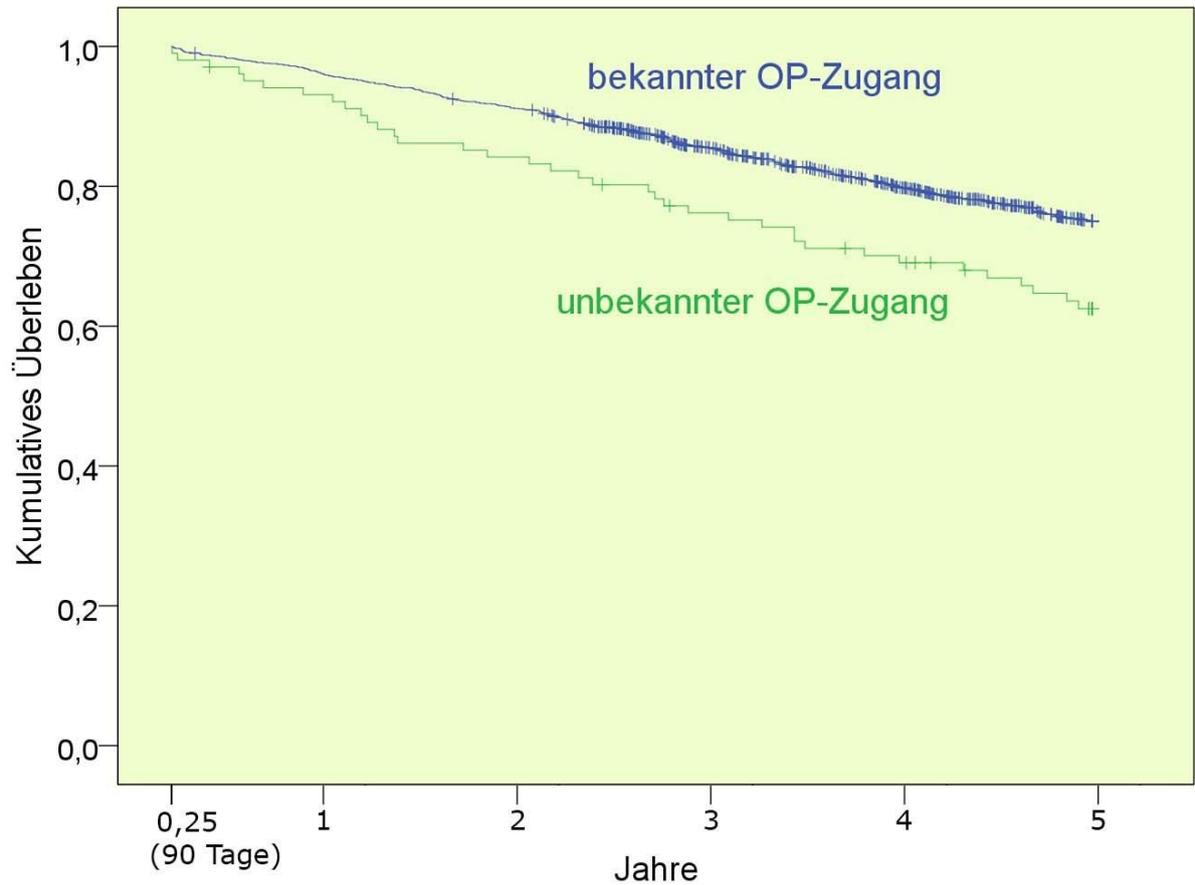


Abb. 3.8.1-2 Sensitivitätsanalyse: Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Patienten ohne Angabe zum Operationszugang
Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem

Kaplan-Meier-Verfahren 62,5% unbekannter Operationszugang versus 75,0% bekannter Operationszugang; p = 0,003



3.8.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Vergleicht man die ausgeschlossenen Patienten mit fehlenden Angaben zu wichtigen Kovariablen, ergibt sich eine 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate von 70,9% für ausgeschlossene Patienten mit offenem Operationszugang und von 74,7% für ausgeschlossene Patienten mit laparoskopischem Operationszugang. Die Kurven unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,527$) (Abb. 3.8.2-1).

Patienten mit unbekanntem Operationszugang weisen eine signifikant schlechtere 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate auf als ihre eingeschlossenen Pendanten mit bekanntem Operationszugang (57,7% versus 74,7%, $p < 0,001$) (Abb. 3.8.2-2).

Zusammenfassung Kapitel 3.8 Sensitivitätsanalyse:

Ausgeschlossene Patienten mit laparoskopischem oder offenem Zugang unterscheiden sich nicht signifikant im 5-Jahres-Gesamtüberleben oder Lokalrezidivfreiem Überleben ab 91 Tage. Im Gegensatz dazu überleben Patienten mit unbekanntem Operationszugang signifikant schlechter als die Gesamtheit ihrer eingeschlossenen Pendanten.

Abb. 3.8.2-1 Sensitivitätsanalyse: Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Patienten ohne Angaben zu wichtigen Kovariablen

Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem ohne R1/2

Kaplan-Meier-Verfahren

70,9% offen ausgeschlossen versus 74,7% laparoskopisch ausgeschlossen; $p = 0,527$

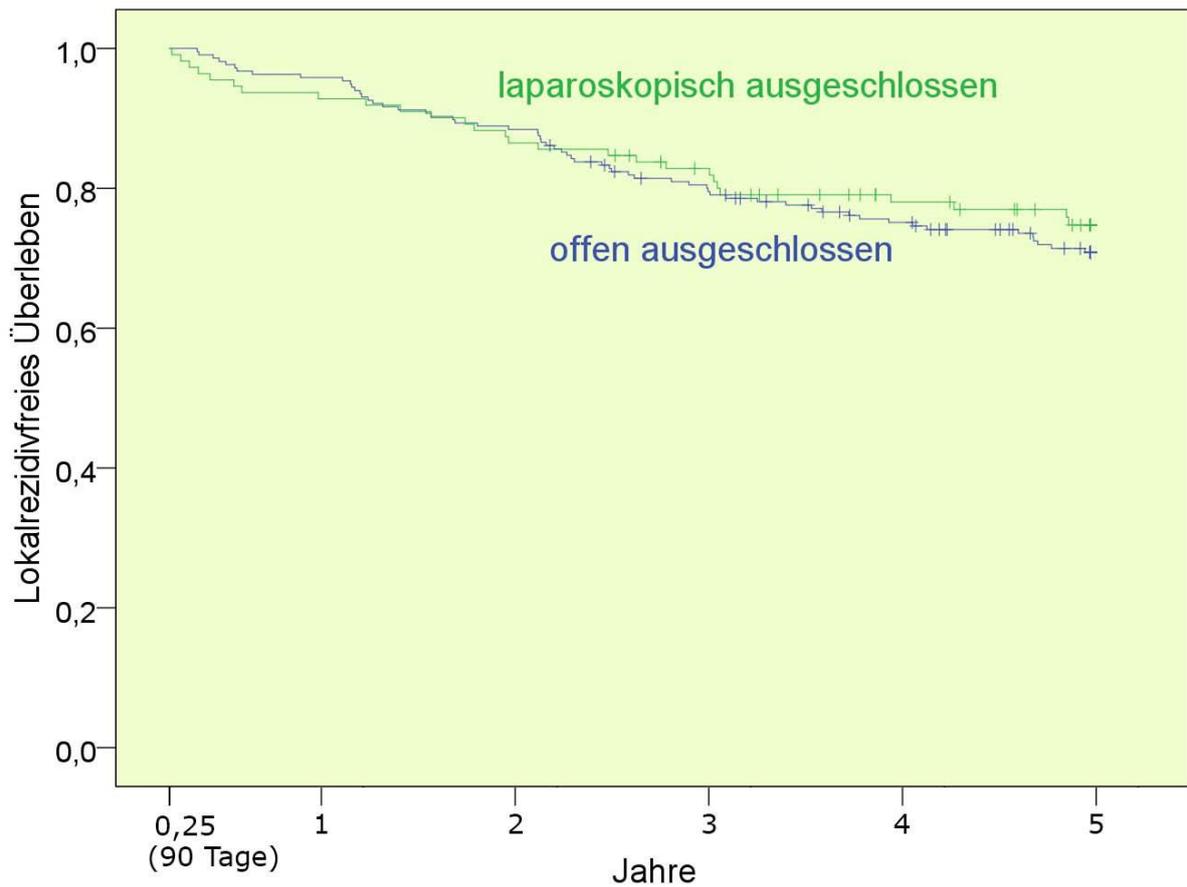


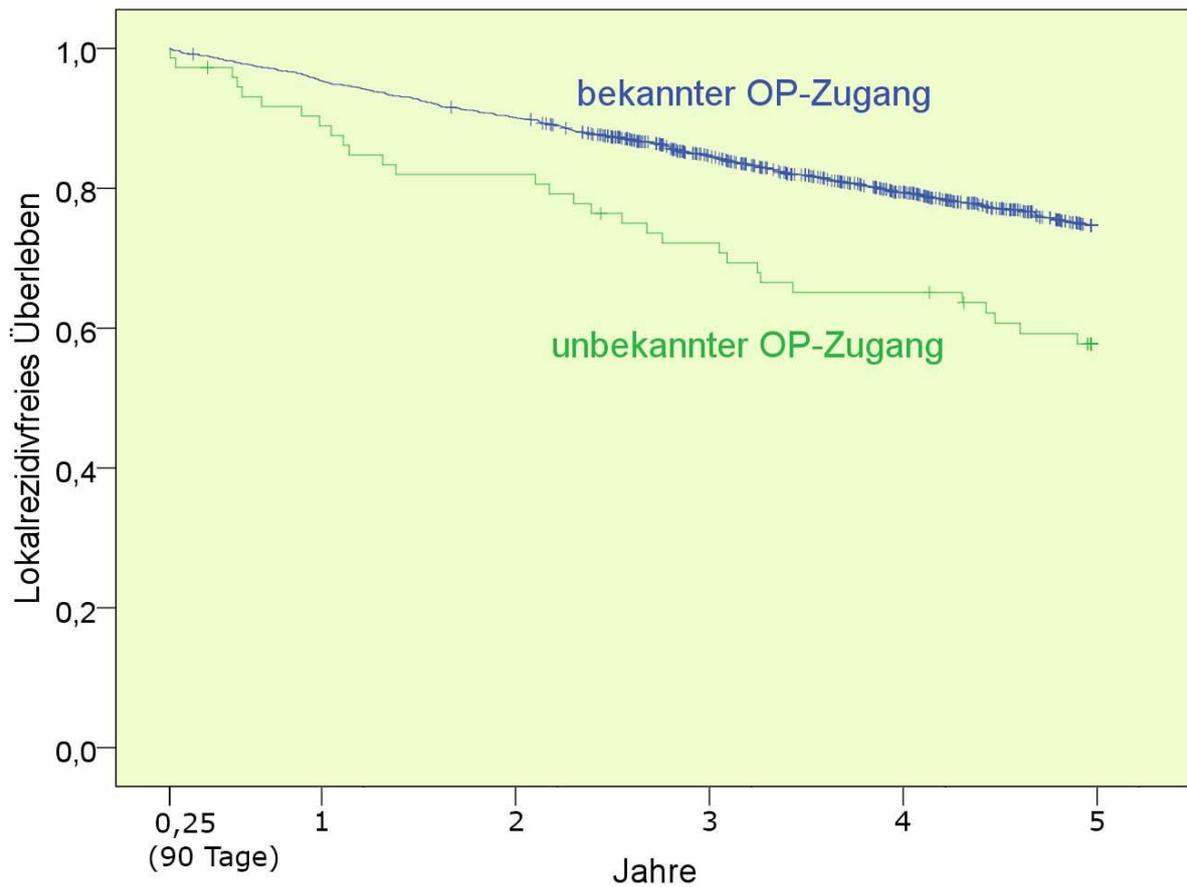
Abb. 3.8.2-2 Sensitivitätsanalyse: Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Patienten ohne Angabe zum Operationszugang

Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem ohne R1/2

Kaplan-Meier-Verfahren

57,7% unbekannter Operationszugang versus 74,7% bekannter Operationszugang; $p < 0,001$



4. Diskussion

4.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms und Laparoskopierate im Zeitverlauf

Die Roherkrankungsrate für ein kolorektales Karzinom beträgt 82,5 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner in der Oberpfalz. Bei Männern ergibt sich eine Rate von 99,0 Patienten, bei Frauen eine Rate von 66,7 je 100.000. Verglichen mit den Zahlen des Robert-Koch-Instituts für Deutschland - nach denen 88,0 Männer versus 71,4 Frauen je 100.000 Einwohner einen Darmkrebs entwickeln - ist die Erkrankungsrate in der Oberpfalz bei Männern etwas höher und bei Frauen etwas niedriger als im bundesweiten Durchschnitt [49]. Immer mehr Patienten mit Rektum-Karzinom werden laparoskopisch operiert. In der Oberpfalz nahm die Laparoskopierate von 14,3% im Jahr 2004 auf 38,1% im Jahr 2013 zu. Damit erhält aktuell mehr als jeder dritte Patient mit Enddarm-Krebs eine laparoskopische Resektion. Auch in anderen Ländern wird das minimalinvasive Verfahren immer häufiger eingesetzt. So beschreibt die Studie von Yeo et al. aus den USA, welche ebenfalls die Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms untersucht, eine vergleichbar starke Zunahme der Laparoskopierate von 14% im Jahr 2006 auf 37% im Jahr 2010 [50]. Gemäß Musselman et al. werden auch im kanadischen Ontario immer mehr Rektumkarzinome laparoskopisch operiert: 2002 betrug der Anteil minimalinvasiver Operationen noch 5,2%, 2008 waren es bereits 19,3% aller Rektum-Eingriffe [51]. Zur immer weiter zunehmenden Akzeptanz der Laparoskopie haben wohl auch die Ergebnisse der randomisierten klinischen COST [6], CLASICC [7-10], COLOR-I [12, 11] und COLOR-II [14, 13] Studien beigetragen, welche die Laparoskopie als sicheres und dem offenen Zugang gleichwertiges Verfahren ausweisen. Derartige randomisierte Studien stellen den Goldstandard klinischer Forschung dar, während Beobachtungsstudien wie der vorliegenden grundsätzlich ein niedrigeres Evidenzlevel zugerechnet wird.

4.2 Literaturrecherche

Retrospektive Arbeiten bieten, sofern sie unter Einhaltung hoher Qualitätsstandards entstanden sind, einige Vorteile gegenüber randomisierten Studien: So sind prospektive Studien nur mit hohem organisatorischen Aufwand durchführbar, zudem sehr kostenintensiv und werden in der Regel nur an hochspezialisierten Kliniken durchgeführt. Vor dem Hintergrund - berechtigterweise - hoher Anforderungen durch die Ethikkommission ist es

außerdem oft schwierig, ausreichend große Patientenkollektive für eine klinische Studie zu rekrutieren. Beispielsweise beinhalteten die Auswertungen der randomisierten COREAN-Studie [52], die ebenfalls offene und laparoskopische Resektionen beim Rektum-Karzinom vergleicht, nur 350 Patienten. Die Folge derartig kleiner Auswertekollektive sind weite Konfidenzintervalle trotz möglicherweise großer Effektstärken. Dank flächendeckender Krebsregisterdatenerfassung können in der vorliegenden Arbeit mehr als 1500 Patienten ausgewertet werden, was präzisere Ergebnisse ermöglicht. In randomisierten Studien wird außerdem aufgrund meist sehr restriktiver und spezieller Ausschlusskriterien – wie beispielsweise von lokal fortgeschrittenen T4-Tumoren bei der COLOR-II-Studie [53] – nicht die komplette Versorgungssituation abgebildet; die Ergebnisse der genannten RCTs können deswegen nicht als uneingeschränkt repräsentativ bezeichnet werden. Durch bevölkerungsbezogene Studien kann die Laparoskopie im klinischen Alltag zuverlässig bewertet werden.

Als Vorbereitung zu dieser Registerstudie wurde eine systematische Literaturrecherche in Pubmed und Cochrane Central durchgeführt (Kapitel 6.3). Dabei konnten nur neun substantielle retrospektive und bevölkerungsbezogene Studien gefunden werden, die thematischen und qualitativen Kriterien genügen und damit grundsätzlich zum Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit herangezogen werden können. Während sich die meisten dieser Studien auf perioperative Endpunkte wie Dauer des Krankenhausaufenthalts, postoperative Mortalität oder die Anzahl entnommener Lymphknoten beschränken, beschäftigen sich lediglich zwei mit dem Langzeitüberleben nach einem bzw. nach drei Jahren. Bei beiden gilt es jedoch, Besonderheiten im Studien-Setting zu beachten: Pennickx et al. betrachten mit abdominoperinealen Resektionen nur einen Teilbereich der Rektumeingriffe [54], Taylor et al. führen keine nach Kolon- und Rektum-Operationen getrennte Auswertungen durch [55]. Die vorliegende Studie stellt dagegen einen umfassenden Langzeit-Überlebensvergleich zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten mit nicht-metastasiertem Rektum-Karzinom an. Dabei werden für beide Operationszugänge das Gesamtüberleben, das Lokal- und Gesamtrezidivfreie Überleben sowie das Relative Überleben im Zeitraum bis fünf Jahre nach der Operation betrachtet. Diese Arbeit leistet somit als eine der ersten hochwertigen bevölkerungsbezogenen Studien auf diesem Gebiet einen wichtigen Beitrag zur Bewertung der minimalinvasiven Chirurgie außerhalb von randomisierten Studien. Hierbei ist neben der großen Fallzahl vor allem der – im Vergleich zu anderen Registerarbeiten – geringe Ausschluss aufgrund fehlender Daten hervorzuheben.

4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Trotz aller beschriebenen Vorteile retrospektiver Kohortenstudien wie dieser muss der durch fehlende Randomisierung entstandene Bias berücksichtigt werden. So sind laparoskopische Patienten in der vorliegenden Arbeit im Mittel jünger als offen Operierte. Dies kommt nicht unerwartet, denn auch die Studien von Nussbaum et al. [56] und Yeo et al. [50] beschreiben ein niedrigeres Durchschnittsalter in der laparoskopischen Gruppe. Mroczkowski et al. [57], McKay et al. [58] und Musselman et al. [51] sehen im Gegensatz dazu interessanterweise keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung. Bei Mroczkowski et al. [57] und Nussbaum et al. [56] ist zudem ein niedrigeres Stadium bzw. eine niedrigere lokale Tumorausbreitung ein signifikanter Prädiktor für die Wahl des laparoskopischen OP-Zugangs. Ein diesbezüglicher Bias wird in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet, da sich bezüglich der Stadienverteilung kaum Unterschiede zwischen der laparoskopischen und der offenen Gruppe zeigen. In dieser, wie auch in mehreren anderen Arbeiten zeigt sich dagegen [58, 57, 59], dass eine neoadjuvante Therapie häufiger bei später laparoskopisch operierten Patienten eingesetzt wird. In der Zusammenschau aller relevanten Items lässt sich sagen, dass nicht nur in dieser Studie laparoskopische Patienten ein etwas günstigeres Risikoprofil aufweisen.

Um diesen Vorteil für den minimalinvasiven Operationszugang statistisch auszugleichen, wurde für alle vorliegenden ungleich verteilten wichtigen Einflussvariablen (Tabellen 3.1.4) in der beschriebenen Weise adjustiert. Hierbei wurde bewusst auf eine Adjustierung für die zwei erfassten Qualitätsindikatoren verzichtet. Die Anzahl entnommener Lymphknoten und der Residualtumor beeinflussen das Langzeitüberleben positiv [28, 29]. Diese beiden Größen werden jedoch maßgeblich von der Radikalität und Qualität der Operation und damit dem Operationszugang beeinflusst [60, 29]. Eine Adjustierung würde somit zu einer Benachteiligung des überlegenen Operationszugangs führen.

Für die Adjustierung lagen keine Informationen zum Body Mass Index (BMI) der operierten Patienten vor. Da ein höheres Gewicht oft auch das perioperative Risiko erhöht und die eigentliche Operation erschwert [61], kann eine vollständige Risikoadjustierung nicht garantiert werden. Auch fehlen Daten zu nicht-onkologischen Begleiterkrankungen, was ebenfalls eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie darstellt. Patienten mit Komorbiditäten weisen unabhängig von ihren malignen Erkrankungen ein höheres Mortalitätsrisiko auf [34, 62]. Hierzu sei jedoch angemerkt: Es gibt Studien, die einen

Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Anzahl an Komorbiditäten postulieren [63, 24]. Eine Adjustierung für das Alter kann damit möglicherweise zumindest einen kleinen Beitrag leisten, die Risikoprofile der offenen und der laparoskopischen Gruppe statistisch anzupassen. Dennoch wären detaillierte Informationen zu allen Komorbiditäten eines Patienten für eine vollständige Risikoadjustierung wünschenswert.

In Hinblick auf die multivariablen Analysen war es nötig, alle Patienten mit fehlenden Angaben zu wichtigen Variablen auszuschließen. Um einen daraus resultierenden etwaigen Selektions-Bias zu quantifizieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass weder die offene noch die laparoskopische Gruppe durch die Ausschlüsse bevorzugt wird. Die Ergebnisse dürfen folglich als sehr stabil eingeordnet werden. Patienten mit unbekanntem Operationszugang überleben jedoch signifikant schlechter als Patienten, für die diese Angabe vorhanden ist. Da der Anteil von Patienten mit unbekanntem Operationszugang aber mit 5,5% sehr gering ist, fällt dieser Sachverhalt nicht groß ins Gewicht.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der im Vergleich zum Bundesdurchschnitt hohe Anteil an Zentrumsfällen im Regierungsbezirk Oberpfalz. Über 90% der laparoskopischen Rektumresektionen und etwa 85% der offenen Operationen fanden an hochspezialisierten Krankenhäusern statt, die sich durch einen hohen Qualitätsstandard auszeichnen. Dies könnte ein Grund für die sehr guten Gesamtüberlebensraten beider Gruppen und die niedrigeren Lokalrezidivraten im Vergleich zu anderen Studien sein.

Bei der Interpretation der Ergebnisse darf zudem eines nie außer Acht gelassen werden: Durch die ungleiche prozentuale Verteilung der Operationszugänge zu Gunsten des offenen Zugangs hat ein einzelnes Ereignis in der laparoskopischen Gruppe einen stärkeren Einfluss auf das Effektmaß als ein entsprechendes Ereignis in der offenen Gruppe. Andererseits sind einige Subgruppenanalysen aufgrund der geringen absoluten Anzahl laparoskopisch operierter Patienten statistisch nicht sinnvoll auswertbar.

4.4 Diskussion und Einordnung der wichtigsten Ergebnisse

4.4.1 Postoperative Qualitätsindikatoren

Gegner der Laparoskopie weisen auf eine mangelhafte Radikalität des minimalinvasiven Verfahrens hin, die häufiger zu tumorpositiven Resektionsrändern führen soll. So berichtet die Publikation von Guillou et al. [7], die 2005 im Rahmen der prospektiven CLASICC Studie veröffentlicht wurde, etwas häufiger von zirkumferentiellen tumorpositiven Resektionsrändern nach laparoskopischen Rektum-Eingriffen (14% bei offenen und 16% bei laparoskopischen Resektionen, KI: -7,6 – 9,8). Bei anterioren Resektionen (AR) isoliert betrachtet, sind gemäß der CLASICC-Studie 6,3% der zirkumferentiellen Resektionsränder nach offenen Operationen positiv und sogar 12,4% nach laparoskopischen Eingriffen (KI: -2,1 – 14,4). Dieses Ergebnis führte, obwohl es das Signifikanzniveau nicht erreicht, zu allgemeinen Bedenken bezüglich der onkologischen Sicherheit der Laparoskopie. In der im Jahr 2013 veröffentlichten randomisierten COLOR-II-Studie zeigt sich mit 3% inkompletten Resektionen sowohl nach offenen als auch nach laparoskopischen Resektionen allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Operationszugängen ($p = 0,250$) [13]. Gemäß der vorliegenden Arbeit wird ein tumorfreier Resektionsrand sogar signifikant häufiger bei laparoskopischen Operationen erreicht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Nussbaum et al., die eine R0-Resektion ebenfalls signifikant häufiger nach minimalinvasiven Eingriffen beobachten (88,9% offen versus 91,6% laparoskopisch, $p < 0,001$) [56]. Die Studie von McKay et al. zeigt ebenfalls einen tendenziell größeren mittleren Abstand nach laparoskopischen Eingriffen (29,3 mm offen versus 33,1 mm laparoskopisch, $p = 0,19$) [58]. Die in der CLASICC-Studie genannte mangelnde Radikalität des minimalinvasiven Zugangs können damit weder die vorliegende noch andere retrospektiven Studien bestätigen, die für beide Operationszugänge vergleichbare Ergebnisse bezüglich des tumorfreien Resektionsrands aufzeigen. Es kommen damit alle genannten Studien – außer der eingangs genannten CLASICC-Studie – zu dem Ergebnis, dass die Laparoskopie verglichen mit dem offenen Zugang einen mindestens gleichwertigen Residualtumorstatus erreicht. Ein Grund, dass sich die Ergebnisse der CLASICC-Studie in keiner Folgearbeit reproduzieren ließen, könnte der weit zurückliegende Beobachtungszeitraum von Juli 1996 bis Ende 2002 sein. Anfang der 1990er-Jahre wurden die ersten minimalinvasiven Abdominal-Operationen durchgeführt und die Laparoskopie etablierte sich zunächst beim Kolonkarzinom, später auch beim Rektumkarzinom. Die Anwendung der Kamerasysteme, insbesondere im engen Becken, bedarf einiges an Übung. Bei allen Studien neueren Datums zum Vergleich der

Operationszugänge könnte sich bereits ein positiver Lernkurveneffekt bemerkbar machen, der die Ergebnisse der Laparoskopie im Vergleich zur CLASICC-Studie verbessert.

Ein weiteres Qualitätsmerkmal ist die Anzahl der entnommenen Lymphknoten. Die beiden Operationszugänge unterscheiden sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant in der Einhaltung der Leitlinienempfehlung, mindestens 12 Lymphknoten zu entfernen. Auch die Studie von Nussbaum et al. kommt mit durchschnittlich 15 entnommenen Lymphknoten nach offenen und laparoskopischen Resektionen zu einem ähnlichen Ergebnis [56]. Gemäß McKay et al. werden bei laparoskopischen Resektionen sogar mehr Lymphknoten entnommen, der Unterschied erreicht jedoch kein Signifikanzniveau (Mittelwert entnommene Lymphknoten: 15,5 offen versus 16,2 laparoskopisch, $p = 0,65$) [58]. Im Gegensatz hierzu beobachten die Autoren der COLOR-II-Studie, dass nach offenen Operationen mit 14 Lymphknoten (SD 10 – 19) minimal mehr entnommen wird als nach laparoskopischen Eingriffen (13 Lymphknoten (SD 10 – 18)). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,085$) [13]. In der Gesamtbetrachtung lässt sich folglich weder in der vorliegenden noch in anderen Arbeiten ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Operationszugängen bei der Anzahl entnommener Lymphknoten feststellen.

Zusammenfassend kann die Laparoskopie bezüglich der postoperativen Qualitätsindikatoren als mindestens gleichwertig zum offenen Verfahren angesehen werden. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte die gute Visualisierung der Strukturen im engen unteren Becken durch den Einsatz moderner Kamerasysteme bei Laparoskopien sein, die den Nachteil der schlechteren Gesamtübersicht durch den fehlenden großen Bauchschnitt ausgleicht. Damit haben laparoskopische Operationen aus pathologischer Sicht die gleiche Radikalität wie Laparotomien, bei gleichzeitig geringerem Operationstrauma durch kleinere Schnitte.

4.4.2 Perioperative Mortalität

Die Ergebnisse einiger Studien wie auch der COLOR-II-Studie deuten auf geringere Mortalitätsraten der Laparoskopie während und direkt nach der Operation hin. Die laparoskopische Gruppe weist auch in dieser Arbeit ein niedrigeres Risiko auf, innerhalb von 90 Tagen zu versterben, als die offene Gruppe. Viele vergleichbare Studien zeigen ebenfalls ein besseres Kurzzeitüberleben nach laparoskopischen Operationen. So ist die 30-Tage-Mortalität nach minimalinvasiven Eingriffen sowohl bei Nussbaum et al. [56] als auch bei Mroczkowski et al. [57] niedriger als nach offenen Operationen. Bei Nussbaum et al. beträgt die 30-Tage-Mortalität 1,7% bei offen und 1,3% bei laparoskopisch operierten Patienten

($p = 0,096$). Mroczkowski et al. können sogar einen signifikanten Vorteil für die laparoskopischen Patienten zeigen (1,9% offen versus 1,1% laparoskopisch, $p = 0,023$). Auch die COLOR-II-Studie und die CLASICC-Studie kommen zu vergleichbaren Ergebnissen (COLOR-II: 28-Tage-Mortalität: 2% offen versus 1% laparoskopisch, $p = 0,409$ [13]; CLASICC: Krankenhaus-Mortalität: 5% offen vs. 4% laparoskopisch, KI: - 3,9 – 2,2, $p = 0,57$ [7]). Nur in der bevölkerungsbezogenen Studie von McKay et al. ist die In-Krankenhaus-Mortalität in der laparoskopischen Gruppe mit 1,9% etwas höher als in der offenen mit 0,8% ($p = 0,25$) [58].

Die Anwendung der minimalinvasiven Technik führt gemäß der COLOR-II-Studie zu weniger intraoperativem Blutverlust, aufgrund der kleineren Schnitte muss weniger häufig eine epidurale Anästhesie durchgeführt werden und die Dauer des Krankenhausaufenthalts kann reduziert werden; jene Ergebnisse sind signifikant [13]. Auch bevölkerungsbezogene Studien von McKay et al. oder Mroczkowski et al. bestätigen positive Kurzzeitergebnisse wie eine signifikant geringere postoperative Komplikationsrate (z.B. weniger Wundinfektionen nach minimalinvasiven Operationen) [58, 57]. All dies trägt zu einem mutmaßlich etwas besseren Kurzzeitüberleben der laparoskopischen Gruppe bei. Insgesamt muss jedoch beachtet werden, dass der unmittelbare postoperative Tod sowohl nach offener als auch nach laparoskopischer Operation ein seltenes Ereignis ist. Ein Todesereignis mehr oder weniger kann dadurch das Gesamtergebnis maßgeblich beeinflussen.

4.4.3 Langzeitüberleben

Den wichtigsten Endpunkt für den Patienten stellt sicherlich das langfristige Gesamtüberleben dar. Wie zuvor beschrieben, ist die Datenlage zum Langzeitüberleben nach laparoskopischen bzw. offenen Resektionen besonders bei bevölkerungsbezogenen Arbeiten spärlich. Nur zwei bevölkerungsbezogene Studien aus der Übersichtsarbeit in Kapitel 6.3 behandeln das Langzeitüberleben [54, 55]; diese können jedoch aufgrund der eingangs genannten erheblichen Unterschiede im Studiendesign nicht zum direkten Vergleich herangezogen werden. Als wichtigste Referenzstudie bleiben damit die erwähnten randomisierten COLOR- II und CLASICC Studien übrig.

Langzeitüberlebensraten im Vergleich zur COLOR-II Studie

Bonjer et al. beschreiben stellvertretend für die COLOR-II-Studiengruppe bis zum jetzigen Zeitpunkt nur die 3-Jahres-Überlebensraten. Diese betragen beim Gesamtüberleben 83,6% für

die offene und 86,7% für die laparoskopische Gruppe (Differenz 3,1; 95% KI: -1,6 – 7,8) [14]. Die vorliegende Studie kommt in der Kaplan-Meier-Analyse mit Überlebensraten von 85,1% für offene versus 89,3% für laparoskopische Patienten zu ähnlichen Ergebnissen, wobei im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bonjer et al. sogar das Signifikanzniveau erreicht wird ($p = 0,024$). Die Patienten der vorliegenden Studie weisen also sowohl für die offene als auch die laparoskopische Gruppe insgesamt etwas höhere 3-Jahres-Überlebensraten sowie eine niedrigere 3-Jahres-Lokalrezidivrate auf als die COLOR-II Patienten. Dies ist bemerkenswert, da in der vorliegenden Untersuchung die Ausschlüsse so wenig restriktiv wie möglich gehalten wurden, um größtmöglichen Bevölkerungsbezug zu erhalten, während die COLOR-II-Studie viele Patienten von vorneherein ausschließt. So werden von den Autoren beispielsweise lokal fortgeschrittene T4-Tumore ausgeschlossen, sowie alle Patienten mit vorbekannten malignen Tumoren (Ausnahme: Basalzellkarzinome der Haut oder in-situ-Karzinome der Cervix uteri) oder Patienten mit hohem Operationsrisiko, definiert durch eine ASA-Klassifikation (Komorbiditätsklassifikation American Society of Anesthesiologists) größer 3 [53]. Ein Grund für die besseren Überlebensraten in der vorliegenden Studie könnten die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sein. Während die COLOR-II-Studie den Zeitraum von 2004 bis Mai 2010 untersucht, wurden die Oberpfälzer Patienten zwischen 2004 und 2013 operiert. Wie bei allen neuen Operationstechniken gibt es auch bei der Laparoskopie den an anderer Stelle bereits beschriebenen Lernkurven-Effekt, welcher die leicht unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. Auch muss in diesem Zusammenhang nochmals auf den außergewöhnlich hohen Zentrenanteil in der Region Oberpfalz hingewiesen werden, der eine mutmaßlich im internationalen Vergleich überdurchschnittlich hohe Behandlungsqualität bedingt.

In den nach Stadium stratifizierten Subgruppenanalysen gibt es weder in der vorliegenden noch in der COLOR-II Studie einen signifikanten Vor- oder Nachteil für die laparoskopische oder offene Technik. Bemerkenswert ist allerdings, dass vor allem die jüngste Altersgruppe signifikant vom minimalinvasiven Zugang profitiert. Auch bei Resektionen unter Sphinktererhalt, die den Großteil der Rektum-Operationen darstellen, weist die laparoskopische Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Bei Resektionen ohne Sphinktererhalt gibt es dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden. Es gilt hierbei zu bedenken, dass bei abdominoperinealen Resektionen die perineale Wunde bei offenem und laparoskopischem Vorgehen gleich groß ist, während

bei Operationen unter Erhalt des Schließmuskels die geringere Invasivität der Laparoskopie voll zum Tragen kommt.

Ein weiterer Gesichtspunkt, den diese Arbeit aufzeigt, ist, dass Patienten mit Rektumkarzinom von der Expertise an Darmkrebszentren profitieren. Die Überlebensrate der offenen Gruppe an Zentren nach fünf Jahren ist um ca. 10% höher als bei ihren Pendanten an nicht zertifizierten Häusern. Die laparoskopische Gruppe an Zentren weist sogar eine mehr als 20% höhere 5-Jahres-Überlebensrate auf. Patienten der Oberpfalz profitieren von diesem Wissen und weisen auch unabhängig vom Operationszugang einen Überlebensvorteil auf [42]. Nur Krankenhäuser, die besonders hohen Anforderungen an Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität [64] in der Behandlung von kolorektalen Tumoren genügen, erhalten diese Zertifizierung [65, 66]. Dabei ist der Aufwand für dieses Gütesiegel immens. So müssen unter anderem operative Mindestmengenregelungen erfüllt, sowie eine wöchentliche interdisziplinäre Tumorkonferenz durchgeführt werden [67]. Neben Darmkrebszentren gibt es auch Krankenhäuser, die auf die Behandlung anderer bösartiger Tumore spezialisiert sind. Internationale Studien beweisen, dass die Behandlung an einem spezialisierten Krankenhaus mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist [41, 68].

Betrachtet man die 3-Jahres-Lokalrezidivrate, entwickeln in der vorliegenden Studie 4,3% der offenen und 1,8% der laparoskopischen Patienten ein Lokalrezidiv ($p = 0,028$). Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei Bonjer et al. kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (5% offen versus 5% laparoskopisch (90% KI: -2,6 – 2,6)) [14]. Die Color-II-Studie untersucht die Rezidivrate für jedes Rektumdrittel gesondert mit folgenden Ergebnissen: Bei Patienten mit einem malignem Tumor im oberen Rektumdrittel gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Operationszugängen (3-Jahres-Lokalrezidivrate geschätzt mittels inversem Kaplan-Meier-Verfahren: 2,9% offen versus 3,5% laparoskopisch; Differenz 0,6 (90% KI: -2,9 – 4,1)). Bei betroffenem mittlerem Drittel zeigt sich eher ein Vorteil für offene operierte Patienten (3-Jahres-Lokalrezidivrate: 2,4% offen versus 6,5% laparoskopisch; Differenz 4,1; 90% KI: 0,7 – 7,5), bei betroffenem unterem Drittel zeigt sich ein signifikanter Vorteil für das minimalinvasive Verfahren (3-Jahres-Lokalrezidivrate: 11,7% offen versus 4,4% laparoskopisch; Differenz -7,3; 90% KI: -13,9 – -0,7) [14]. In der vorliegenden Studie zeigen sich die beiden Operationszugänge ebenfalls gleichwertig beim Lokalrezidivfreien Überleben in der Subgruppe mittleres Rektumdrittel. Bei Patienten mit Karzinomen im oberen Drittel ergibt sich sogar ein signifikanter Vorteil, im unteren Drittel verfehlt der Vorteil für die Laparoskopie das Signifikanzniveau nur knapp. Gerade wegen der engen anatomischen

Verhältnisse im unteren Rektumdrittel werden die Karzinome dort oft nicht vollständig reseziert [69]. Eine R0-Resektion kann durch die Laparoskopie möglicherweise positiv beeinflusst werden, denn besonders im unteren engen Becken werden die Strukturen mithilfe des Kamerasystems gut beleuchtet und vergrößert dargestellt, was eine vollständige Resektion des malignen Tumors begünstigen könnte.

Langzeitüberlebensraten im Vergleich zur CLASICC Studie

Die Arbeit von Jayne et al., die im Rahmen der CLASICC-Studie veröffentlicht wurde, beschäftigt sich mit dem Langzeitverlauf fünf Jahre nach laparoskopischer und offener Rektum-Operation. Fünf Jahre nach der Operation leben in der vorliegenden Studie nach Kaplan-Meier-Verfahren noch 72,5% der offenen und 82,5% der laparoskopisch operierten Patienten ($p < 0,001$). Nach Adjustierung wird das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht (HR = 0,773; KI: 0,584 – 1,024). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Jayne et al, die eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 52,9% in der offenen und 60,3% in der laparoskopischen Gruppe nachweisen (KI: -3,4 – 18,3, log rank = 2,265, $p = 0,132$) [9]. Das im Vergleich zur vorliegenden Arbeit schlechtere Gesamtüberleben der CLASICC-Patienten erklärt sich in erster Linie durch den fehlenden Ausschluss von Patienten, die bereits zum Operationszeitpunkt Metastasen aufwiesen. Patienten mit Stadium IV haben eine viel schlechtere Prognose als Patienten mit Stadium I-III, was auch die Diskrepanz der Überlebensraten um ca. 20% sowohl für die offene als auch für die laparoskopische Gruppe erklärt. Dadurch sind die Ergebnisse der beiden Studien nicht direkt vergleichbar.

In dieser Arbeit beträgt die 5-Jahres-Lokalrezidivrate 5,9% bei offen und 1,8% bei laparoskopisch Operierten mit einem signifikanten p-Wert von 0,004. Im Gegensatz dazu entwickeln in der Studie von Jayne et al. im gleichen Zeitraum 7,5% der offenen Gruppe und 9,4% der laparoskopisch Operierten nach anteriorer Resektion ein Lokalrezidiv (KI: - 9,9 – 6,3, log rank = 0,110, $p = 0,740$) [9]. Eventuell stand bei den ebenfalls im CLASICC-Studienkollektiv befindlichen Patienten mit Fernmetastasen das Ziel, eine lokale R0-Situation zu erreichen, nicht im Vordergrund. Dies könnte eine Erklärung für die hohen Lokalrezidivraten sowohl in der offenen als auch der laparoskopischen Gruppe der CLASICC-Studie sein. Bemerkenswert ist allerdings, dass die in der CLASICC-Studie beobachteten häufigeren positiven Resektionsränder nach minimalinvasiver Resektion offensichtlich zu keinem Überlebensnachteil der laparoskopischen Gruppe führten.

Jayne et al. definieren das disease-free survival als Zeitraum bis zum ersten Rezidiv oder Tod. Die Definition des disease-free survival in der CLASICC-Studie entspricht somit dem Gesamtrezidivfreien Überleben in der vorliegenden Arbeit. Das disease-free survival in der CLASICC-Studie beträgt nach fünf Jahren 52,1% in der offen und 53,2% in der laparoskopischen Gruppe (KI: - 11,2 – 13,4, $p = 0,953$); dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [9]. In der vorliegenden Studie ist hingegen in der Kaplan-Meier-Analyse durchaus ein signifikanter Vorteil für das minimalinvasive Verfahren zu beobachten (Gesamtrezidivfreie Überlebensrate: 68,1% offen versus 77,3% laparoskopisch, $p = 0,003$).

5. Zusammenfassung und Ausblick

Randomisierte Studien haben zur Etablierung der Laparoskopie als anerkannte Option bei Rektumresektionen maßgeblich beigetragen, was durch die weltweit steigenden Laparoskopieraten bewiesen wird. In dieser bevölkerungsbezogenen retrospektiven Kohortenstudie werden die Gesamtüberlebensrate, die lokal- und gesamtrezidivfreie Überlebensrate sowie das Relative Überleben nach fünf Jahren zwischen der laparoskopischen und der offenen Patientengruppe verglichen. Als Grundlage dient das Register des Tumorzentrums Regensburg, welches Tumordaten für die gesamte Region Oberpfalz mit 1,1 Millionen Einwohnern sammelt. Eingeschlossen wurden alle primären rektalen Adenokarzinome mit Stadium I-III, welche zwischen 2004 und 2013 reseziert wurden. Für die statistische Auswertung wurden das Kaplan-Meier-Verfahren, Relative Überlebensmodelle, multivariable Cox-Regression sowie eine Sensitivitätsanalyse zur Detektion von Selektionsbias verwendet. Das Auswertekollektiv umfasst 1507 Patienten mit einem medianen follow-up von 7,1 Jahren. Die mittlere Laparoskopierate beträgt 24,4% und nimmt im betrachteten Zeitraum von 14,3% im Jahr 2004 auf 38,1% im Jahr 2013 zu. Patienten mit Karzinomen im oberen und mittleren Rektumdrittel, jüngere Patienten und Patienten, welche an spezialisierten Darmkrebszentren behandelt werden, werden eher laparoskopisch operiert. Auch bei Rektumresektionen unter Sphinktererhalt wird häufiger das minimalinvasive Verfahren angewendet. Bei beiden Operationszugängen wird die Empfehlung, 12 oder mehr Lymphknoten zu entnehmen, in etwa gleich häufig eingehalten. Ein tumorfreier Resektionsrand wird signifikant häufiger bei laparoskopisch operierten Patienten erreicht ($p = 0,040$). Die laparoskopische Gruppe weist ein niedrigeres Risiko auf, innerhalb von 90 Tagen zu versterben; dieser Vorteil ist in der multivariablen logistischen Regression jedoch nicht mehr signifikant (OR = 0,589; KI: 0,300 – 1,058). Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigt die laparoskopische Gruppe im Vergleich zu den offenen Pendanten in den Kaplan-Meier-Analysen signifikant höhere Raten auf beim Gesamt-, Lokal- und Gesamtrezidivfreien Überleben sowie beim Relativen Überleben auf. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 80,4% in der laparoskopischen und 68,6% in der offenen Gruppe ($p < 0,001$). Beim Lokalrezidivfreien Überleben bleibt dieser Vorteil in der multivariablen Cox-Regression nach Adjustierung für relevante Kovariablen signifikant (HR: 0,691; KI: 0,517 – 0,924). Untersucht man relevante Subgruppen, profitieren vor allem die jüngste Altersgruppe, Patienten mit Resektionen unter Sphinktererhalt und Zentrumspatienten vom minimalinvasiven Zugang.

Während bereits viele Arbeiten einen Vorteil der Laparoskopie bei Kurzzeitergebnissen wie Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Wundinfektionen oder perioperative Mortalität beschreiben, ist diese Arbeit eine der ersten, welche die onkologische Gleichwertigkeit des minimalinvasiven Verfahrens bezogen auf das langfristige Behandlungsergebnis auch in der daily clinical practice belegen konnte. Über die Gründe für die Überlegenheit der Laparoskopie kann bisher nur spekuliert werden. Einen Erklärungsansatz liefert die Studie von Karanika et al. [70]. Diese Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass das Immunsystem durch das größere Trauma des offenen Operationszugangs vor allem intra- und direkt postoperativ stärker aktiviert wird. Nach minimalinvasiven Eingriffen ist die zelluläre Immunität folglich besser erhalten und könnte ein Grund für die guten langfristigen onkologischen Ergebnisse sein. Weitere Studien zu diesem Thema könnten dazu beitragen, diese These zu bestätigen und zu validieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen die Laparoskopie damit als onkologisch sicheres Verfahren zur Therapie des Rektumkarzinoms aus, das eine geeignete Alternative zum offenen Vorgehen darstellt. Es werden jedoch definitiv weitere bevölkerungsbezogene Studien zum Thema benötigt, um möglicherweise vorhandene lokale und temporäre Störgrößen durch das „Gesetz der großen Zahl“ auszutarieren. Natürlich führen bevölkerungsbezogene retrospektive Studien eventuell nicht zu so exakten Ergebnissen wie prospektive randomisierte Studien, sie sind jedoch unverzichtbar, um Trends zur Unter- bzw. Überlegenheit eines neuen (Operations-)Verfahrens in der täglichen klinischen Praxis zu zeigen. Auch bieten sie die einmalige Chance, moderne digitale Datenbanksysteme vorausgesetzt, Auswirkungen nach Einführung neuer Behandlungsmethoden in Echtzeit zu beobachten. Registerstudien sollten damit unbedingt fester Bestandteil der modernen evidenzbasierten Medizin sein.

6. Anhang

6.1 Legende

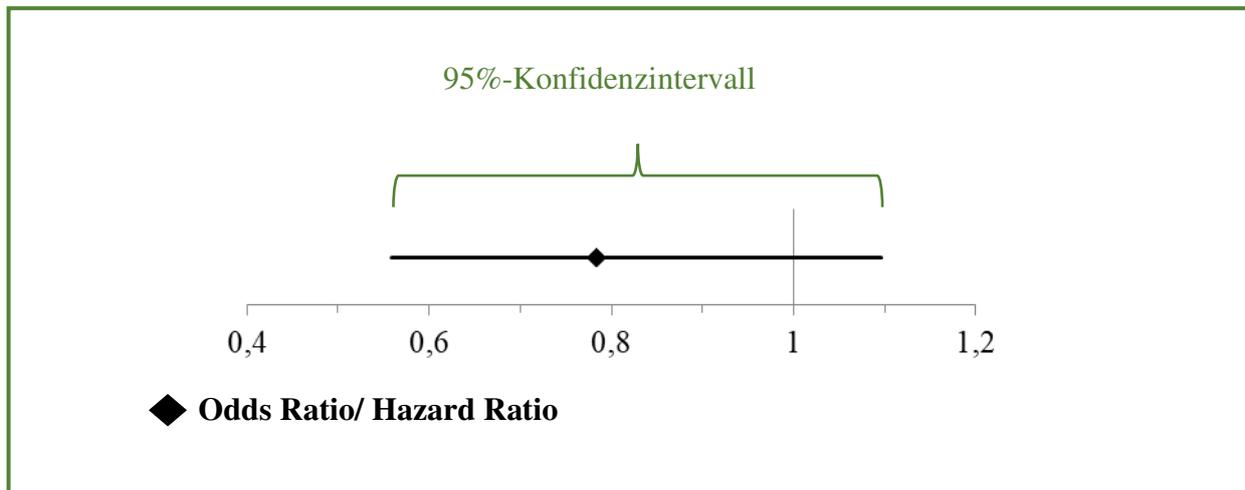


Abb. 3.2-2 Legende forrest plot

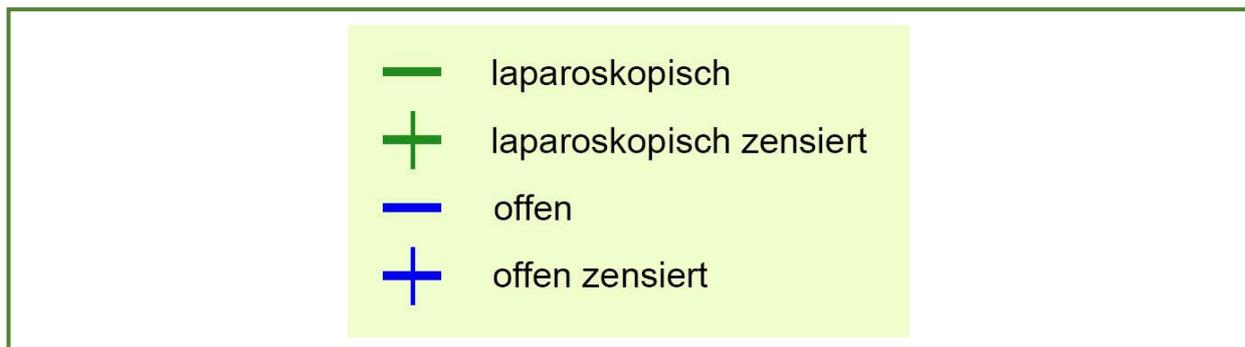


Abb. 3.2-3 Legende Kaplan-Meier-Graph

6.2 Zusätzliche Tabellen

Tab. 3.1.5-1 Patientencharakteristika Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Patientencharakteristika Kollektiv 5		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Geschlecht	männlich	647	63,4%	263	63,1%	910	63,3%	Chi ² = 0,017; p = 0,897
	weiblich	373	36,6%	154	36,9%	527	36,7%	
Alter	≤ 64	379	37,2%	199	47,7%	578	40,2%	Chi ² = 17,691; p < 0,001
	65 - 77	447	43,8%	168	40,3%	615	42,8%	
	≥ 78	194	19,0%	50	12,0%	244	17,0%	
Vorheriger böartiger Tumor	ja	982	96,3%	398	95,4%	1380	96,0%	Chi ² = 0,536; p = 0,464
	nein	38	3,7%	19	4,6%	57	4,0%	
Gleich- zeitiger böartiger Tumor	ja	996	97,6%	410	98,3%	1406	97,8%	Chi ² = 0,638; p = 0,425
	nein	24	2,4%	7	1,7%	31	2,2%	
Rektum- drittel	Oberes	378	37,1%	173	41,5%	551	38,3%	Chi ² = 15,338; p < 0,001
	Mittleres	312	30,6%	152	36,5%	464	32,3%	
	Unteres	330	32,4%	92	22,1%	422	29,4%	
Grading	G1/2	872	85,5%	370	88,7%	1242	86,4%	Chi ² = 2,647; p = 0,104
	G3/4	148	14,5%	47	11,3%	195	13,6%	
Stadium	I	251	24,6%	106	25,4%	357	24,8%	Chi ² = 2,409; p = 0,300
	II	328	32,2%	117	28,1%	445	31,0%	
	III	441	43,2%	194	46,5%	635	44,2%	
Zentrumsfall	Zentrum	866	84,9%	387	92,8%	1253	87,2%	Chi ² = 16,561; p < 0,001
	Nicht-Zentrum	154	15,1%	30	7,2%	184	12,8%	
Resektions- gruppe	Rektum- resektion unter Sphinkter- erhalt	734	72,0%	362	86,8%	1096	76,3%	Chi ² = 36,931; p < 0,001
	Rektum- resektion ohne Sphinkter- erhalt	237	23,2%	49	11,8%	286	19,9%	
	Erw. Resek- tionsausmaß	49	4,8%	6	1,4%	55	3,8%	

Patientencharakteristika Kollektiv 5 - Fortsetzung		Offen-chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Präoperative Therapie	leitlinien- gerecht keine neoadjuvante Therapie durchgeführt	477	46,8%	194	46,5%	671	46,7%	Chi ² = 12,185; p = 0,016
	neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert	140	13,7%	69	16,5%	209	14,5%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging	216	21,2%	105	25,2%	321	22,3%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Up-Staging	25	2,5%	9	2,2%	34	2,4%	
	keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation	162	15,9%	40	9,6%	202	14,1%	
Post- operative Therapie	leitlinien- gerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	283	27,7%	122	29,3%	405	28,2%	Chi ² = 9,187; p = 0,010
	adjuvante Therapie (leitlinien- gerecht) durchgeführt	436	42,7%	204	48,9%	640	44,5%	
	keine adjuvante Therapie trotz Indikation	301	29,5%	91	21,8%	392	27,3%	
Gesamt		1020	100%	417	100%	1437	100%	

Tab. 3.1.6-1 Patientencharakteristika Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Patientencharakteristika Kollektiv 6		Offen- chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Geschlecht	männlich	614	62,7%	257	63,1%	871	62,8%	Chi ² = 0,023; p = 0,881
	weiblich	365	37,3%	150	36,9%	515	37,2%	
Alter	≤ 64	364	37,2%	193	47,4%	557	40,2%	Chi ² = 17,698; p < 0,001
	65 - 77	428	43,7%	167	41,0%	595	42,9%	
	≥ 78	187	19,1%	47	11,5%	234	16,9%	
Vorheriger bösartiger Tumor	ja	941	96,1%	389	95,6%	1330	96,0%	Chi ² = 0,217; p = 0,641
	nein	38	3,9%	18	4,4%	56	4,0%	
Gleich- zeitiger bösartiger Tumor	ja	956	97,7%	400	98,3%	1356	97,8%	Chi ² = 0,538; p = 0,463
	nein	23	2,3%	7	1,7%	30	2,2%	
Rektum- drittel	Oberes	370	37,8%	169	41,5%	539	38,9%	Chi ² = 13,139; p = 0,001
	Mittleres	299	30,5%	148	36,4%	447	32,3%	
	Unteres	310	31,7%	90	22,1%	400	28,9%	
Grading	G1/2	847	86,5%	362	88,9%	1209	87,2%	Chi ² = 1,520; p = 0,218
	G3/4	132	13,5%	45	11,1%	177	12,8%	
Stadium	I	250	25,5%	106	26,0%	356	25,7%	Chi ² = 1,482; p = 0,477
	II	313	32,0%	117	28,7%	430	31,0%	
	III	416	42,5%	184	45,2%	600	43,3%	
Zentrumsfall	Zentrum	831	84,9%	378	92,9%	1209	87,2%	Chi ² = 16,484; p < 0,001
	Nicht-Zentrum	148	15,1%	29	7,1%	177	12,8%	
Resektions- gruppe	Rektum- resektion unter Sphinktererhalt	712	72,7%	356	87,5%	1068	77,1%	Chi ² = 36,676; p < 0,001
	Rektum- resektion ohne Sphinktererhalt	219	22,4%	46	11,3%	265	19,1%	
	Erweitertes Resektions- ausmaß	48	4,9%	5	1,2%	53	3,8%	

Patientencharakteristika Kollektiv 6 - Fortsetzung		Offen- chirurgisch		Laparoskopisch		Gesamt		Chi ²
		Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	Anzahl (n)	Spalten %	
Präoperative Therapie	leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie durchgeführt	470	48,0%	191	46,9%	661	47,7%	Chi ² = 9,854; p = 0,043
	neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert	130	13,3%	66	16,2%	196	14,1%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging	212	21,7%	103	25,3%	315	22,7%	
	neoadjuvant vorbehandelt, Up-Staging	23	2,3%	9	2,2%	32	2,3%	
	keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation	144	14,7%	38	9,3%	182	13,1%	
Post- operative Therapie	leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	279	28,5%	121	29,7%	400	28,9%	Chi ² = 8,324; p = 0,016
	adjuvante Therapie (leitlinien- gerecht) durchgeführt	414	42,3%	197	48,4%	611	44,1%	
	keine adjuvante Therapie trotz Indikation	286	29,2%	89	21,9%	375	27,1%	
Gesamt		979	100%	407	100%	1386	100%	

Tab. 3.6.3-1 Cox-Regression Gesamtüberleben für den Zeitraum 91 Tage bis 5 Jahre nach Operation - Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Operationszugang	Ref. offen	HR	KI	p-Wert
	laparoskopisch	0,773	0,584 – 1,024	0,073
Alter	Ref. ≤ 64	HR	KI	p-Wert
	65 - 77	1,615	1,219 – 2,140	0,001
	≥ 78	2,789	2,019 – 3,854	< 0,001
Vorheriger bösartiger Tumor (außer C18, C19, C20)	Ref. nein	HR	KI	p-Wert
	ja	1,561	0,960 – 2,540	0,073
Gleichzeitiger bösartiger Tumor (außer C18, C19, C20)	Ref. nein	HR	KI	p-Wert
	ja	0,941	0,480 – 1,845	0,860
Resektionsgruppe	Ref. Rektumresektion unter Sphinktererhalt	HR	KI	p-Wert
	Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	1,409	1,007 – 1,971	0,045
	Erweitertes Resektionsausmaß	1,373	0,832 – 2,266	0,214
Zentrumsfall	Ref. Nicht- Zentrum	HR	KI	p-Wert
	Zentrum	0,696	0,520 – 0,930	0,014
Rektumdrittel	Ref. oberes Drittel	HR	KI	p-Wert
	mittleres Drittel	0,964	0,652 – 1,426	0,854
	unteres Drittel	0,896	0,576 – 1,394	0,626
Grading	Ref. G1/2	HR	KI	p-Wert
	G3/4	1,552	1,180 – 2,041	0,002
Stadium	Ref. I	HR	KI	p-Wert
	II	1,540	0,918 – 2,583	0,102
	III	2,160	1,221 – 3,821	0,008

Präoperative Therapie	Ref. keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation	HR	KI	p-Wert
	leitliniengerecht keine neoadjuvante Therapie durchgeführt	1,117	0,700 – 1,785	0,642
	neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert	1,110	0,758 – 1,624	0,592
	neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging	0,669	0,458 – 0,976	0,037
	neoadjuvant vorbehandelt, Up-Staging	2,202	1,140 – 4,252	0,019
Postoperative Therapie	Ref. keine adjuvante Therapie trotz Indikation	HR	KI	p-Wert
	leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt	0,615	0,368 – 1,027	0,063
	adjuvante Therapie (leitliniengerecht) durchgeführt	0 569	0,435 – 0,744	< 0,001

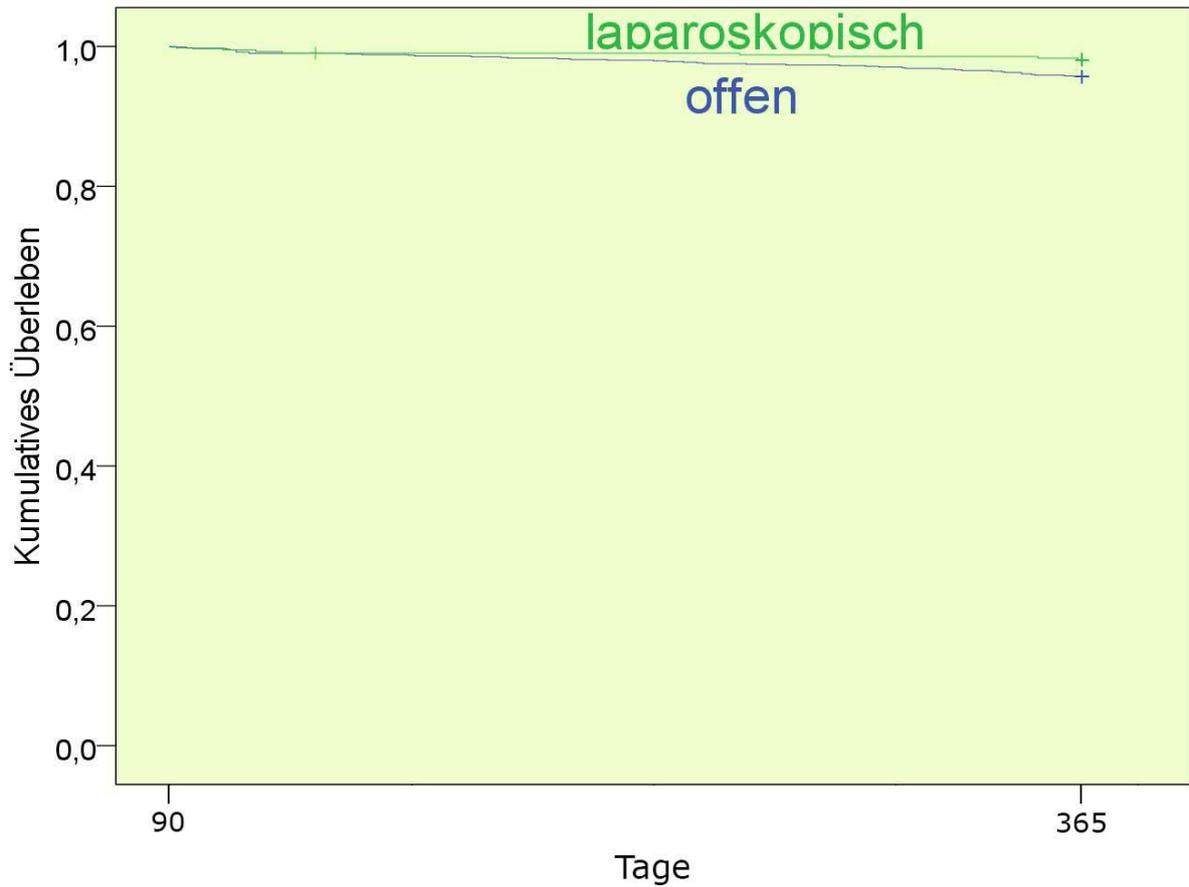
6.3 Zusätzliche Abbildungen

Abb. 3.6.1-1 Gesamtüberlebensrate 1 Jahr ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

95,7% offen versus 98,1% laparoskopisch; p = 0,028



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,593	0,272 – 1,292	0,188

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

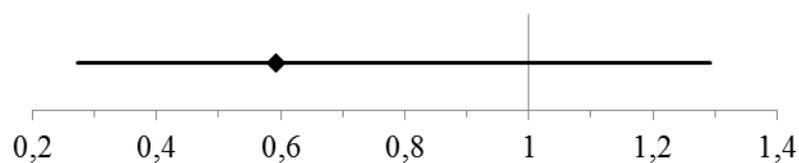
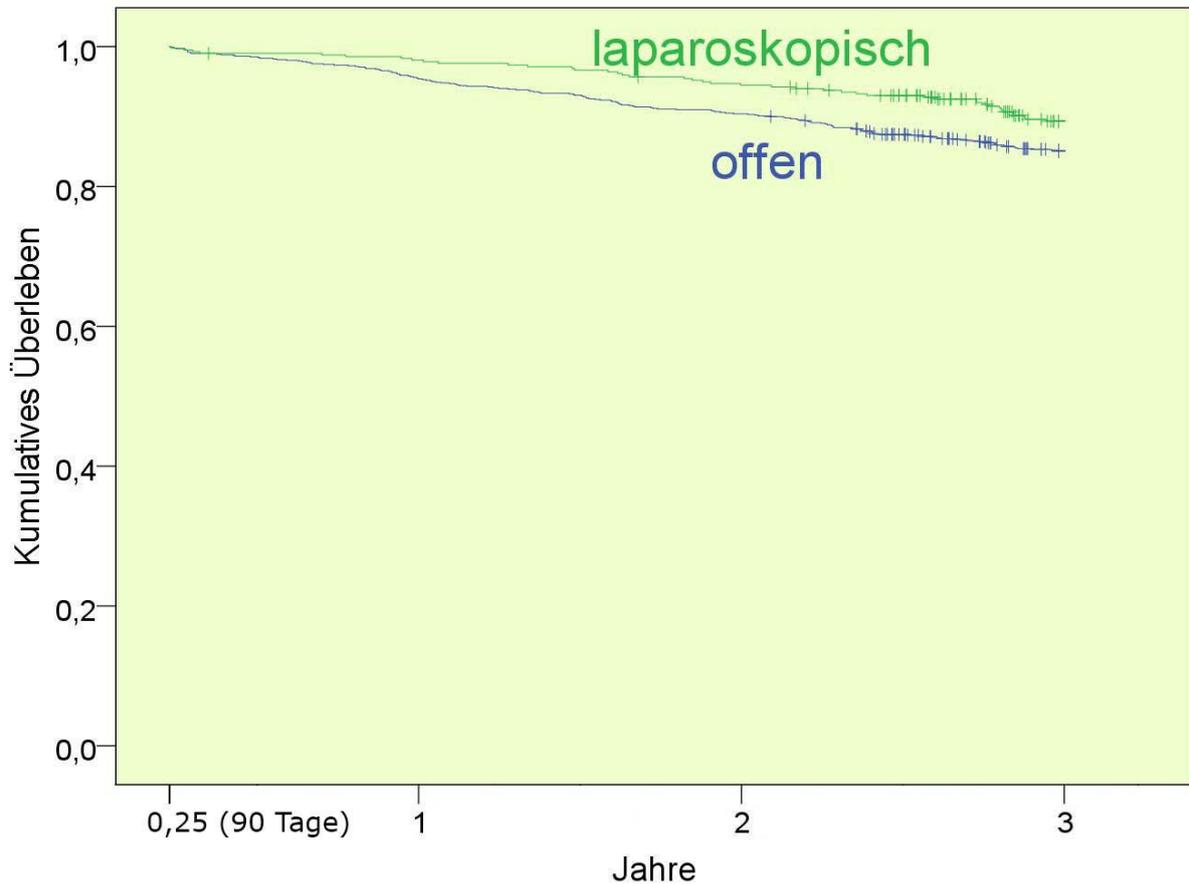


Abb. 3.6.2-1 Gesamtüberlebensrate 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

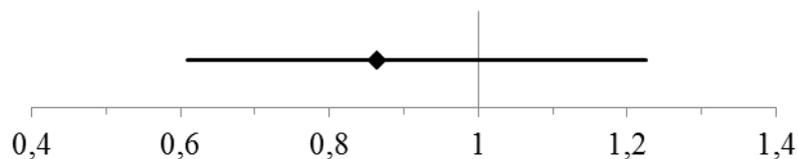
85,1% offen versus 89,3% laparoskopisch; p = 0,024



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,864	0,610 – 1,225	0,413

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

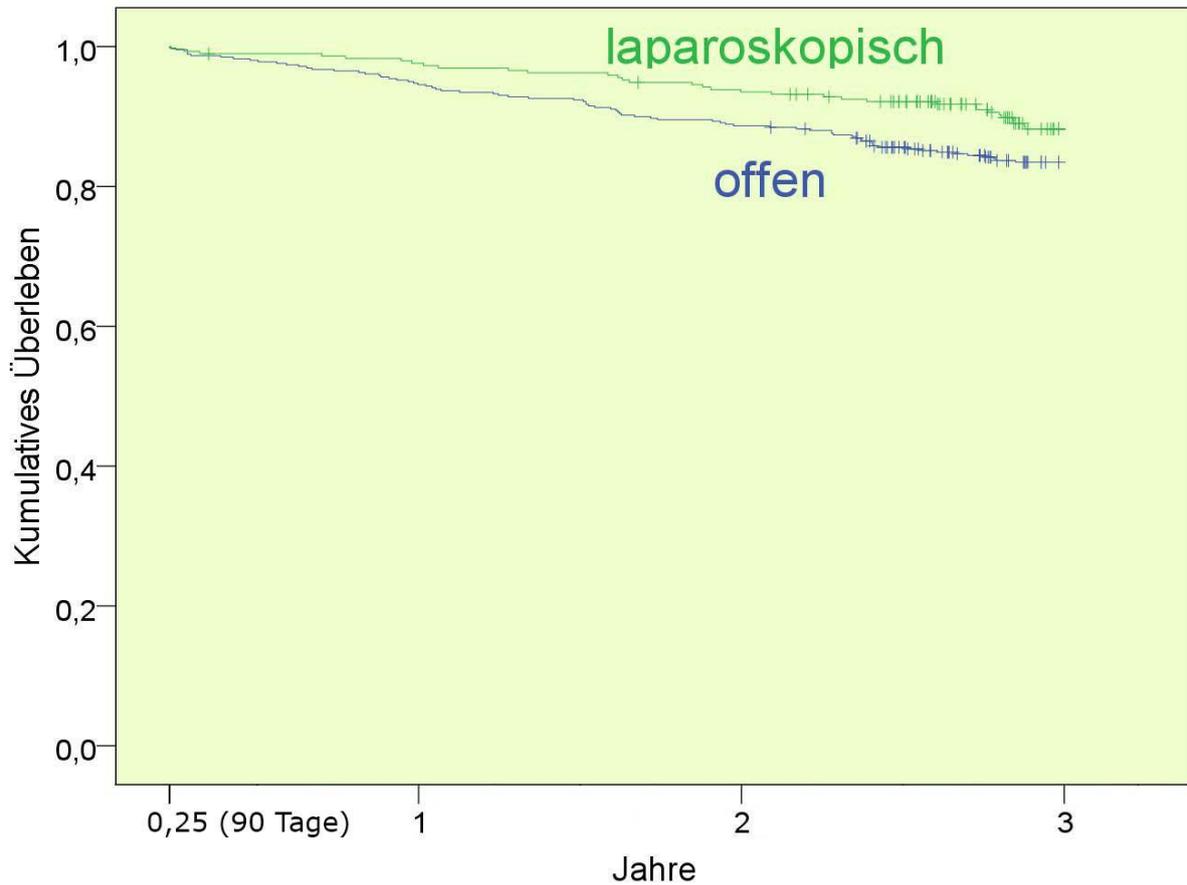


**Abb. 3.6.2-2 Gesamtüberlebensrate 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Patienten ab 2009**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

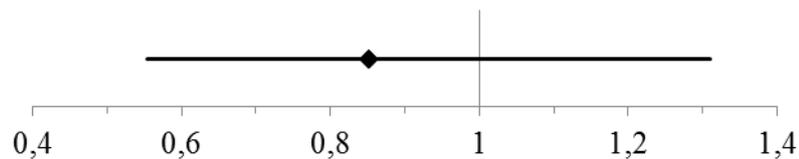
83,5% offen versus 88,2% laparoskopisch; p = 0,049



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,852	0,554 – 1,311	0,467

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

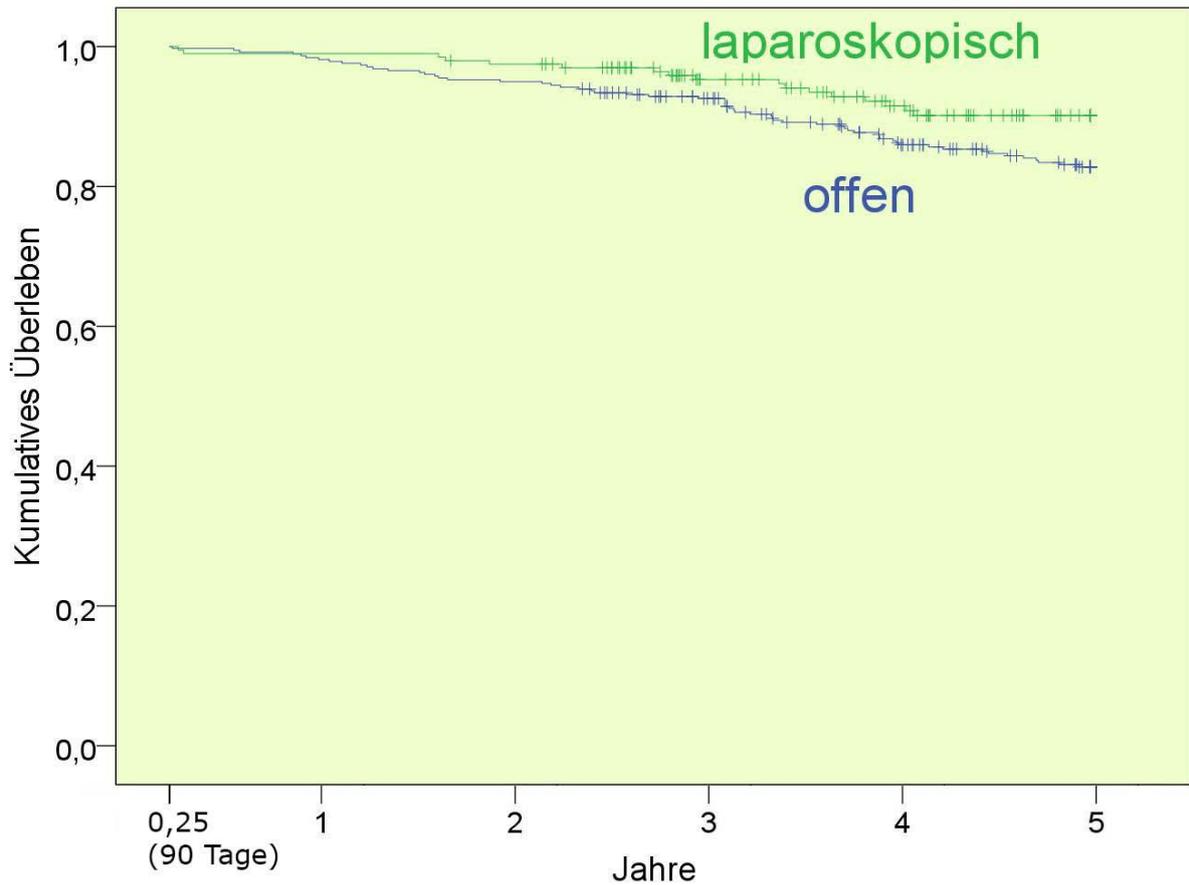


**Abb. 3.6.3-2 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter ≤ 64 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

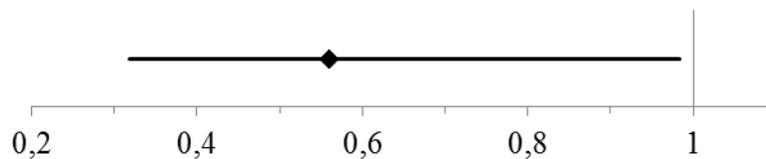
82,8% offen versus 90,1% laparoskopisch; p = 0,031



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,559	0,318 – 0,984	0,044

Adjustiert für: Gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrüsen, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

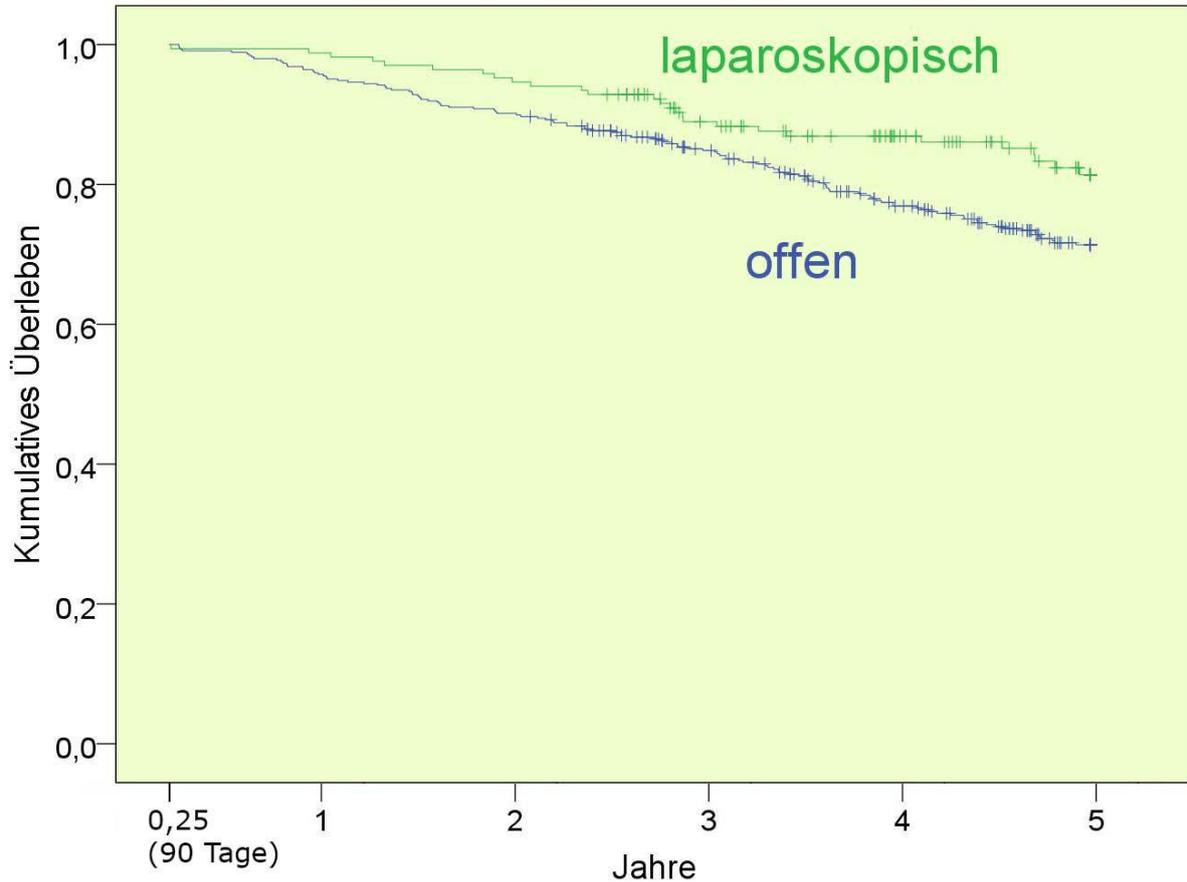


**Abb. 3.6.3-3 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter 65 bis 77 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

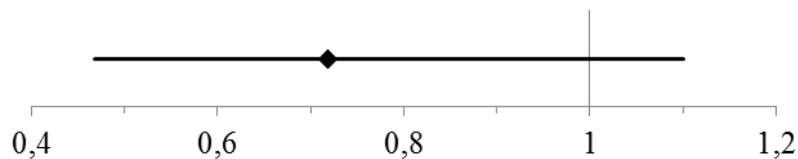
71,4% offen versus 81,4% laparoskopisch; p = 0,014



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,718	0,468 – 1,100	0,128

Adjustiert für: Gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

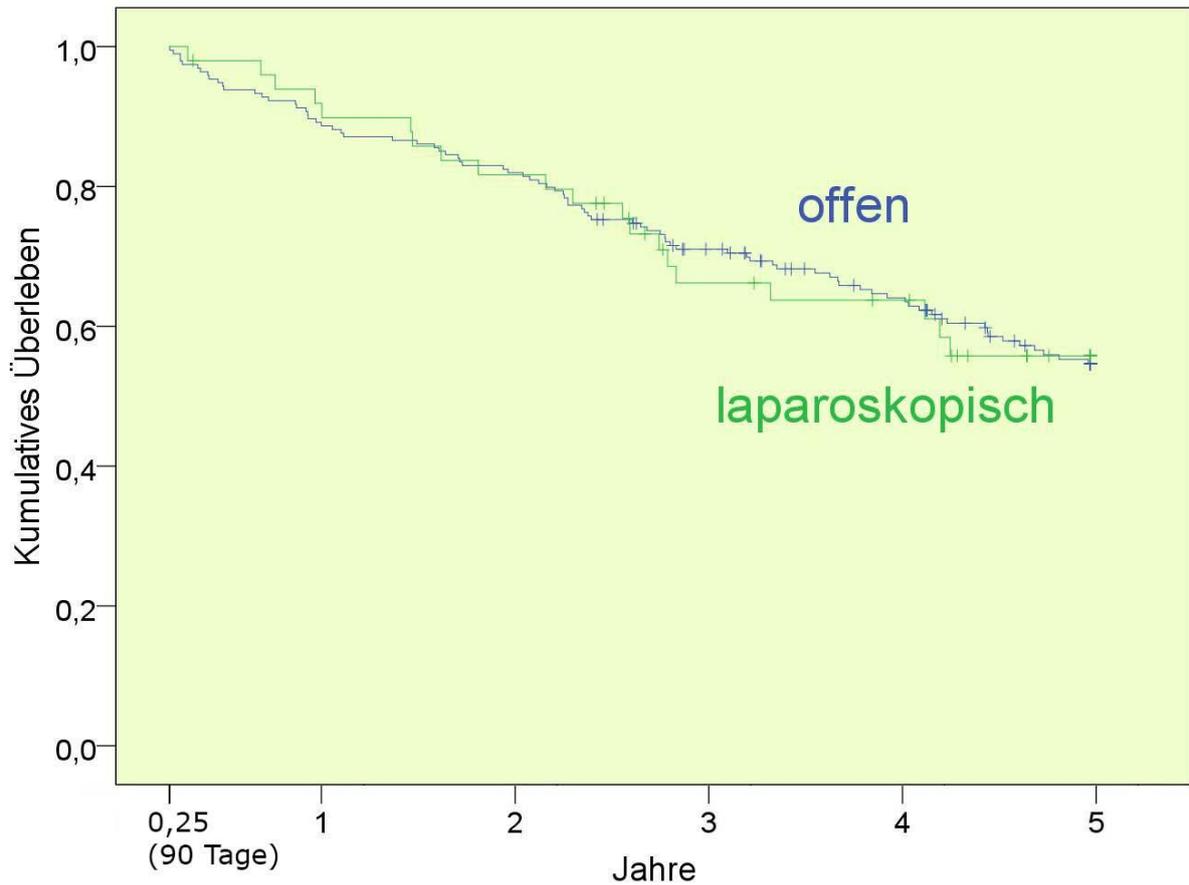


**Abb. 3.6.3-4 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter ≥ 78 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

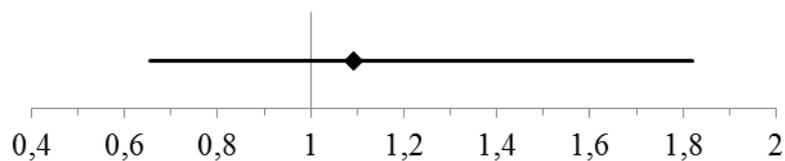
54,6% offen versus 55,8% laparoskopisch; p = 0,989



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,093	0,656 – 1,821	0,734

Adjustiert für: Gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

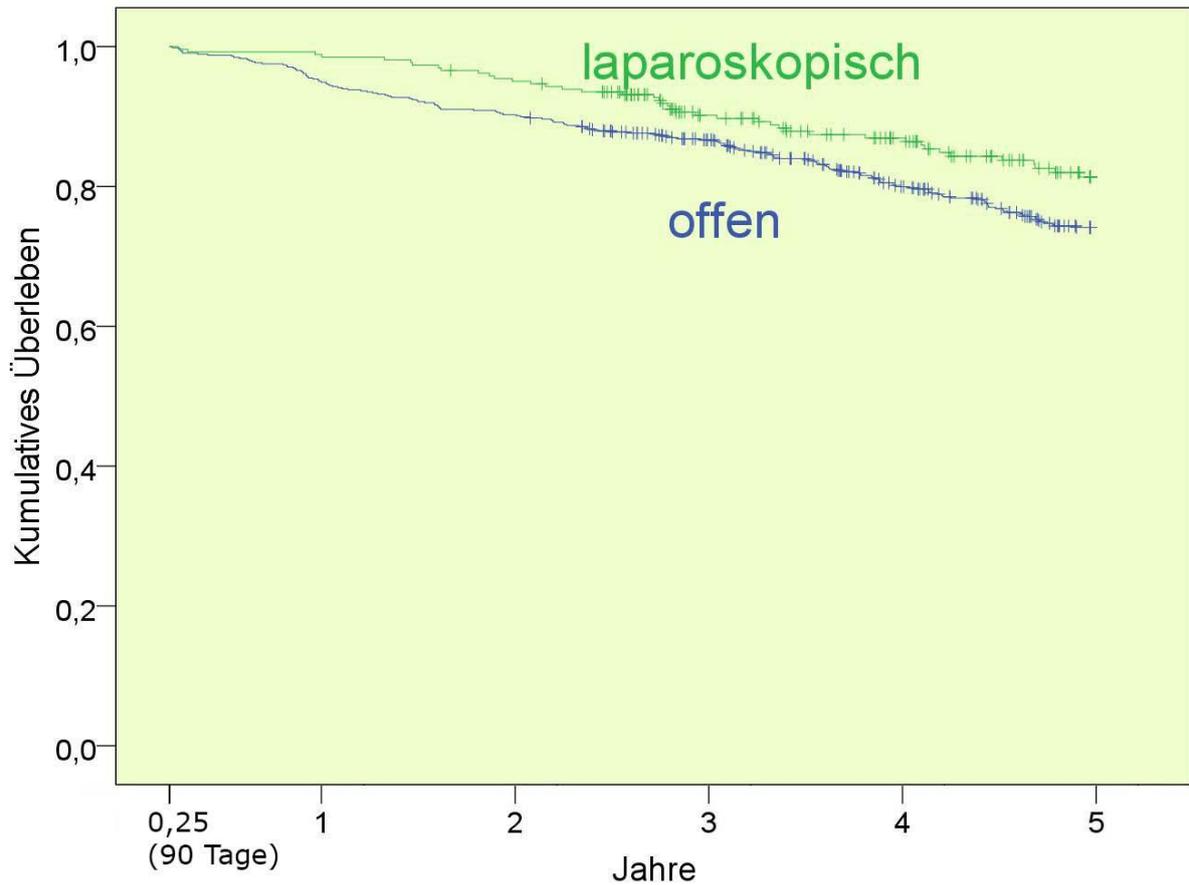


**Abb. 3.6.3-5 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Männer**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

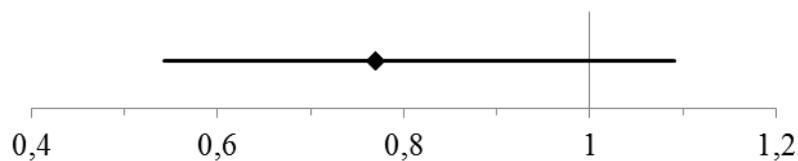
74,1% offen versus 81,4% laparoskopisch; p = 0,021



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,769	0,542 – 1,091	0,141

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrüsen, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

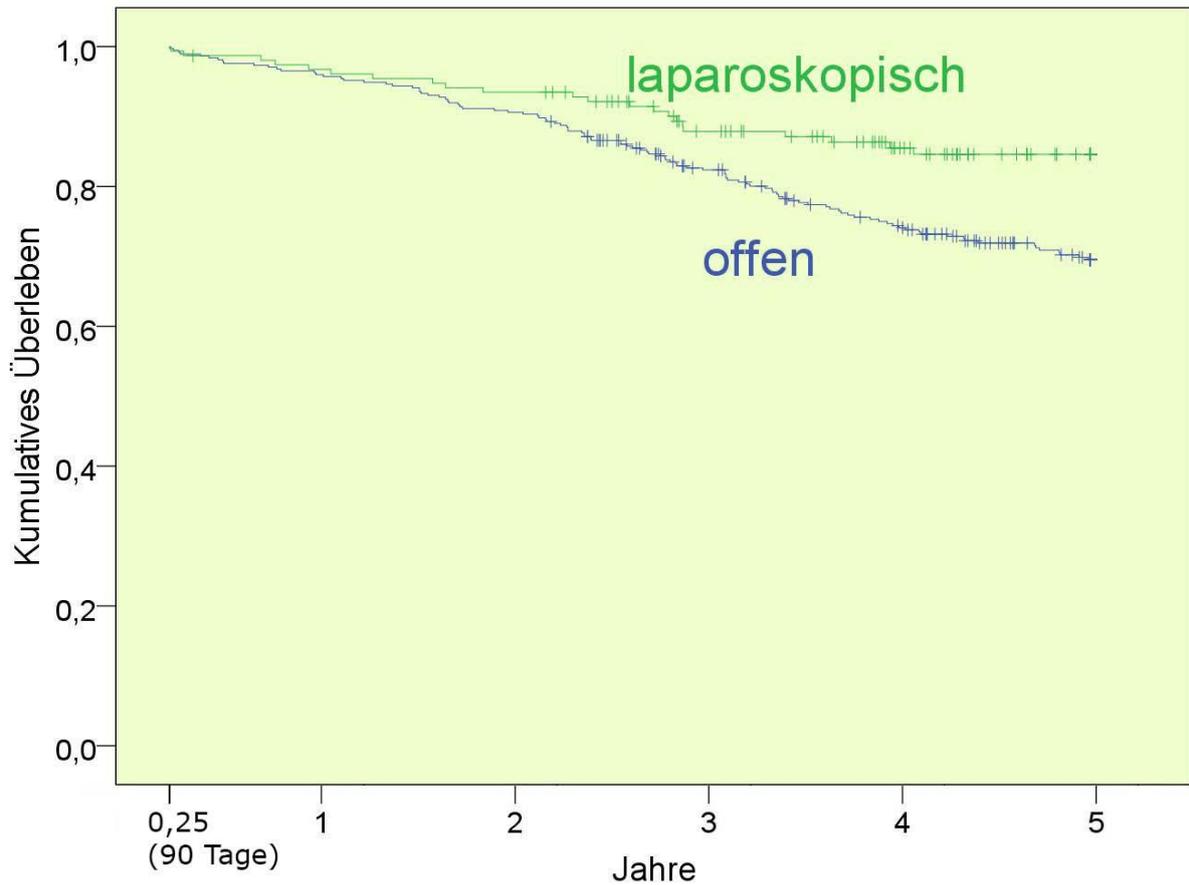


**Abb. 3.6.3-6 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Frauen**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

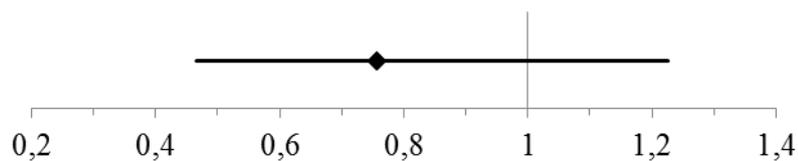
69,5% offen versus 84,6% laparoskopisch; p = 0,002



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,756	0,466 – 1,226	0,257

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrüsen, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

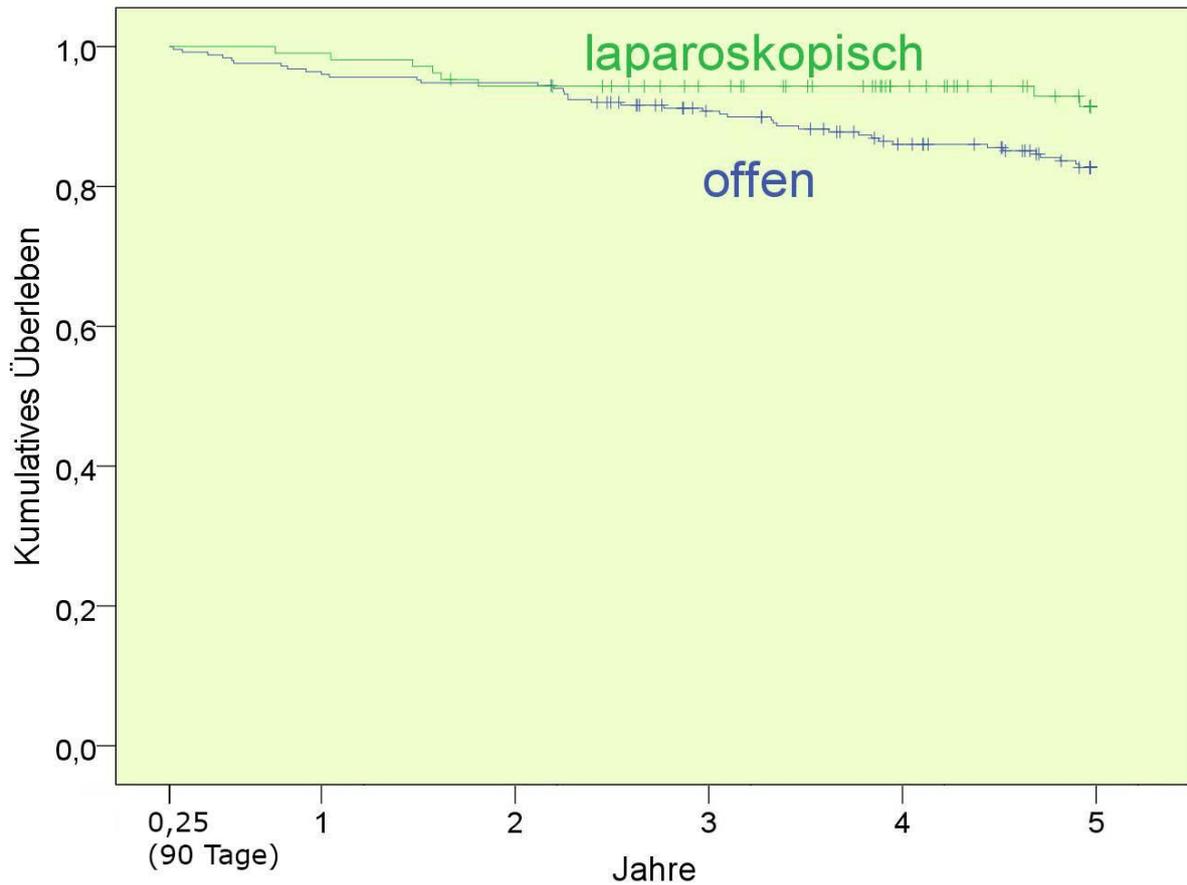


**Abb. 3.6.3-7 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium I**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

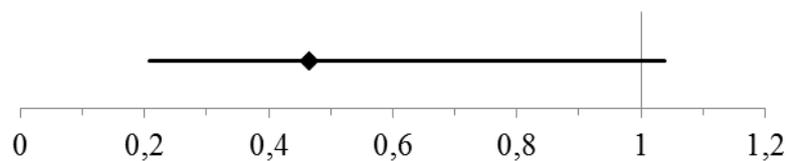
82,7% offen versus 91,4% laparoskopisch; p = 0,047



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,465	0,208 – 1,039	0,062

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrüsen, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

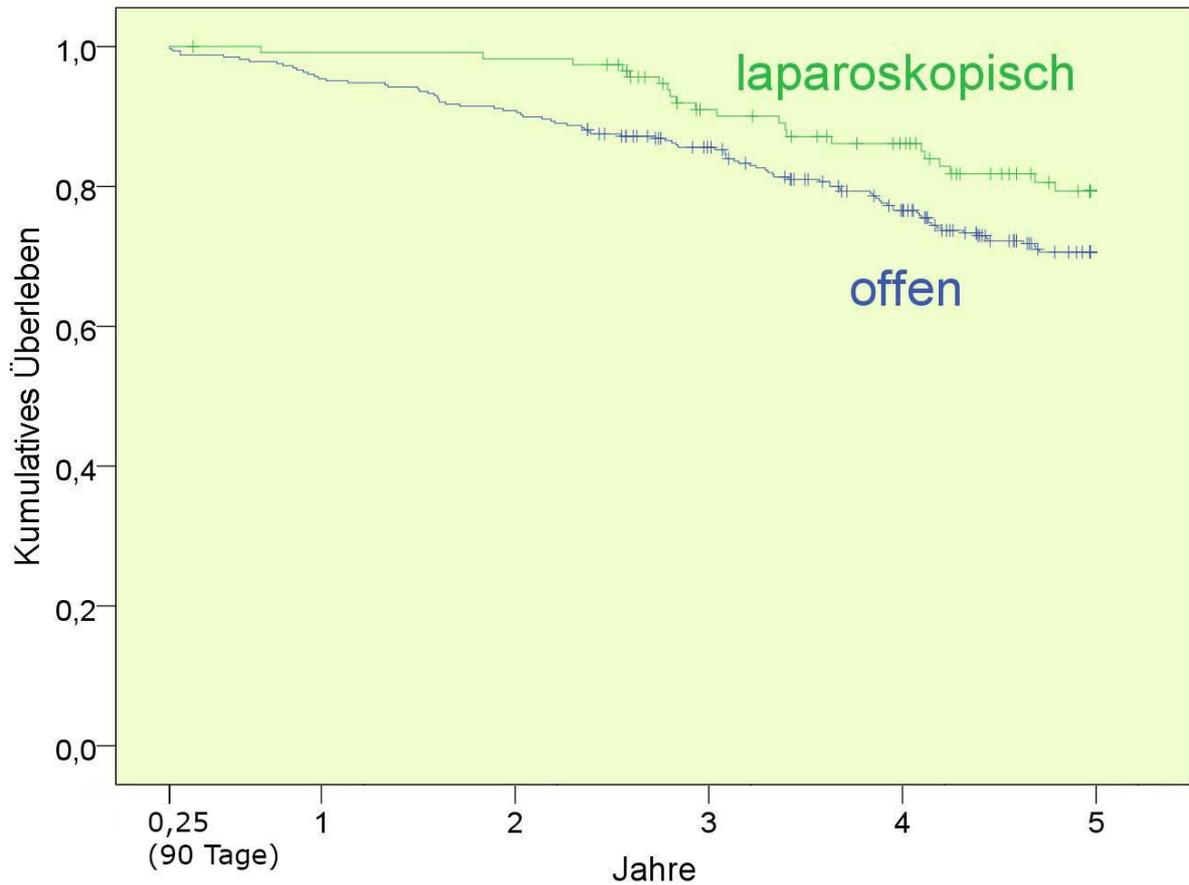


**Abb. 3.6.3-8 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium II**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

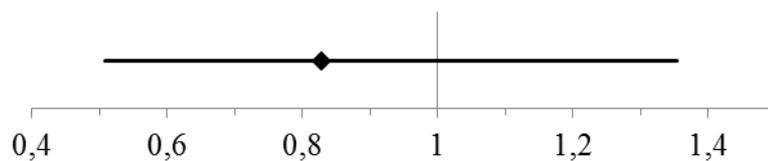
70,6% offen versus 79,3% laparoskopisch; p = 0,052



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,829	0,508 – 1,353	0,454

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

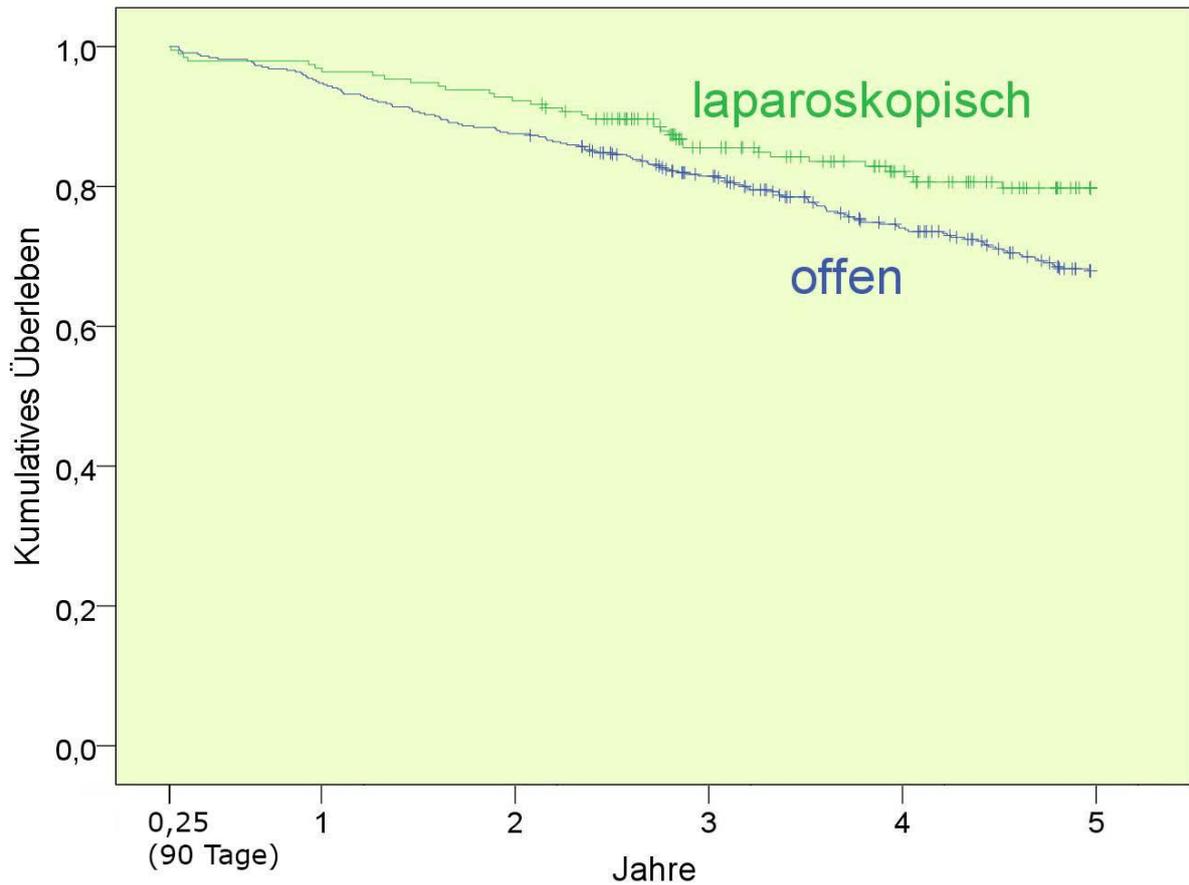


**Abb. 3.6.3-9 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium III**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

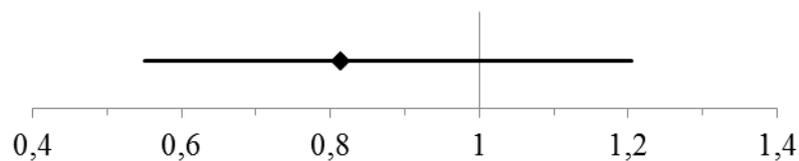
67,9% offen versus 79,8% laparoskopisch; p = 0,010



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,813	0,550 – 1,204	0,301

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

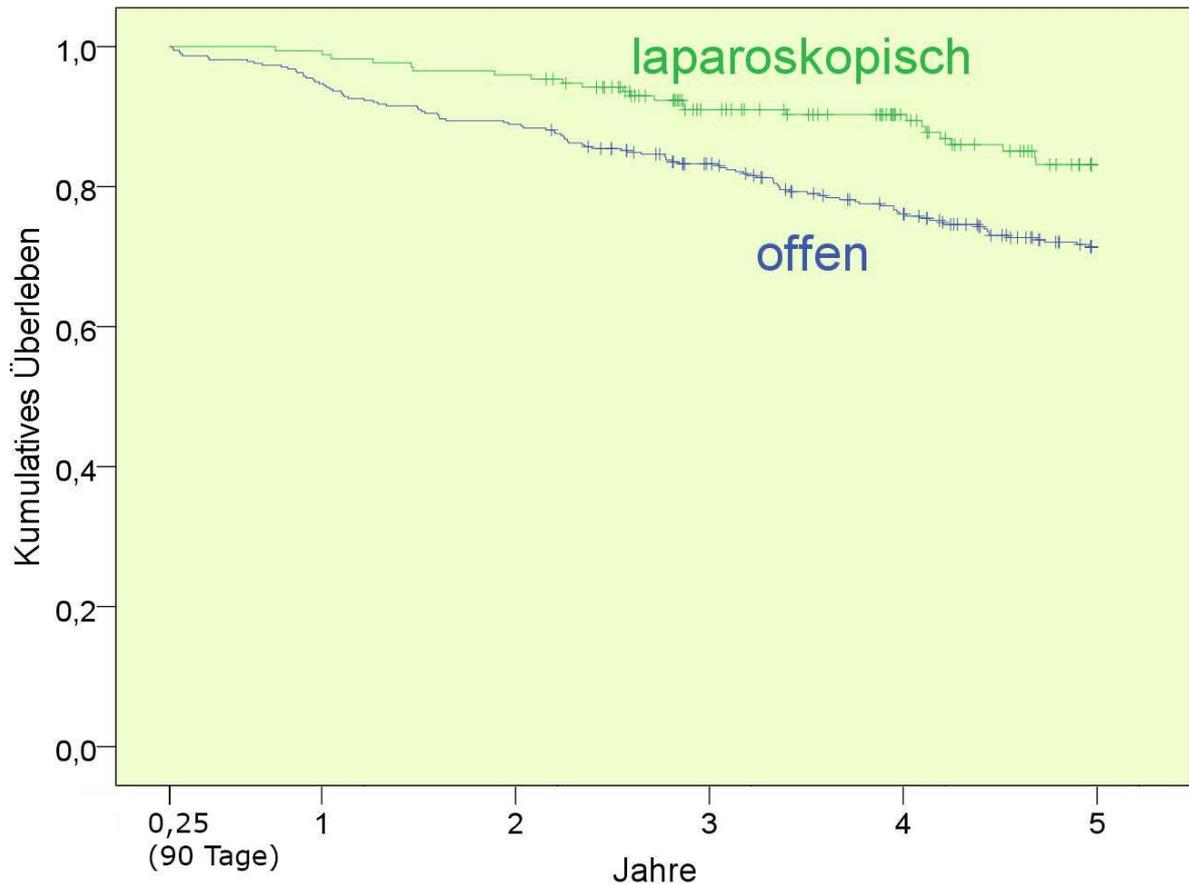


**Abb. 3.6.3-10 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse oberes Rektumdritle**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

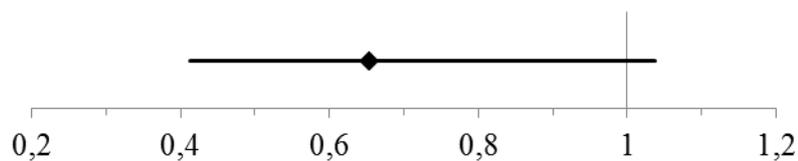
71,4% offen versus 83,1% laparoskopisch; p = 0,002



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,654	0,412 – 1,038	0,072

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

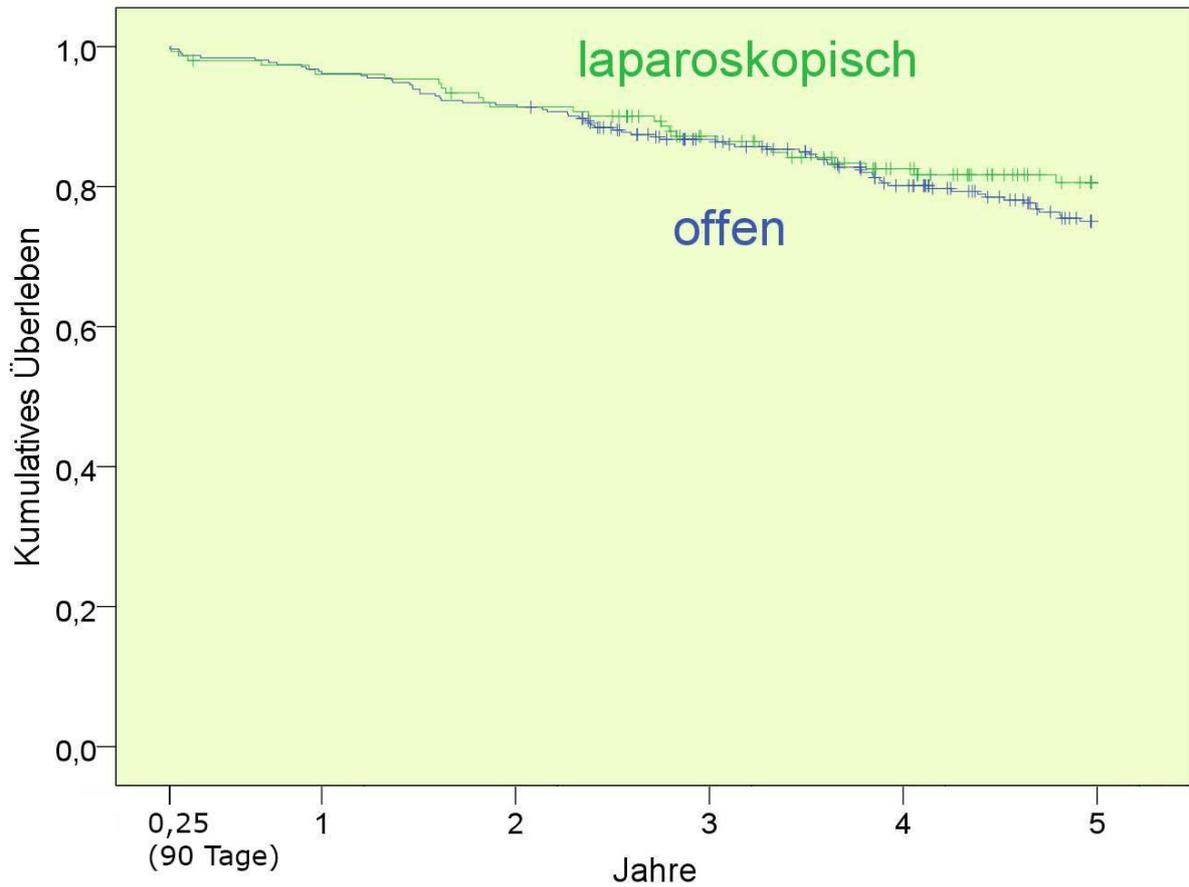


**Abb. 3.6.3-11 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse mittleres Rektumdrittel**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

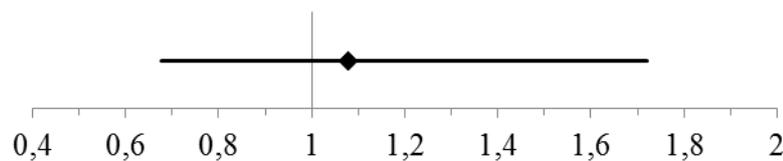
75,0% offen versus 80,6% laparoskopisch; p = 0,324



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,078	0,676 – 1,720	0,752

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

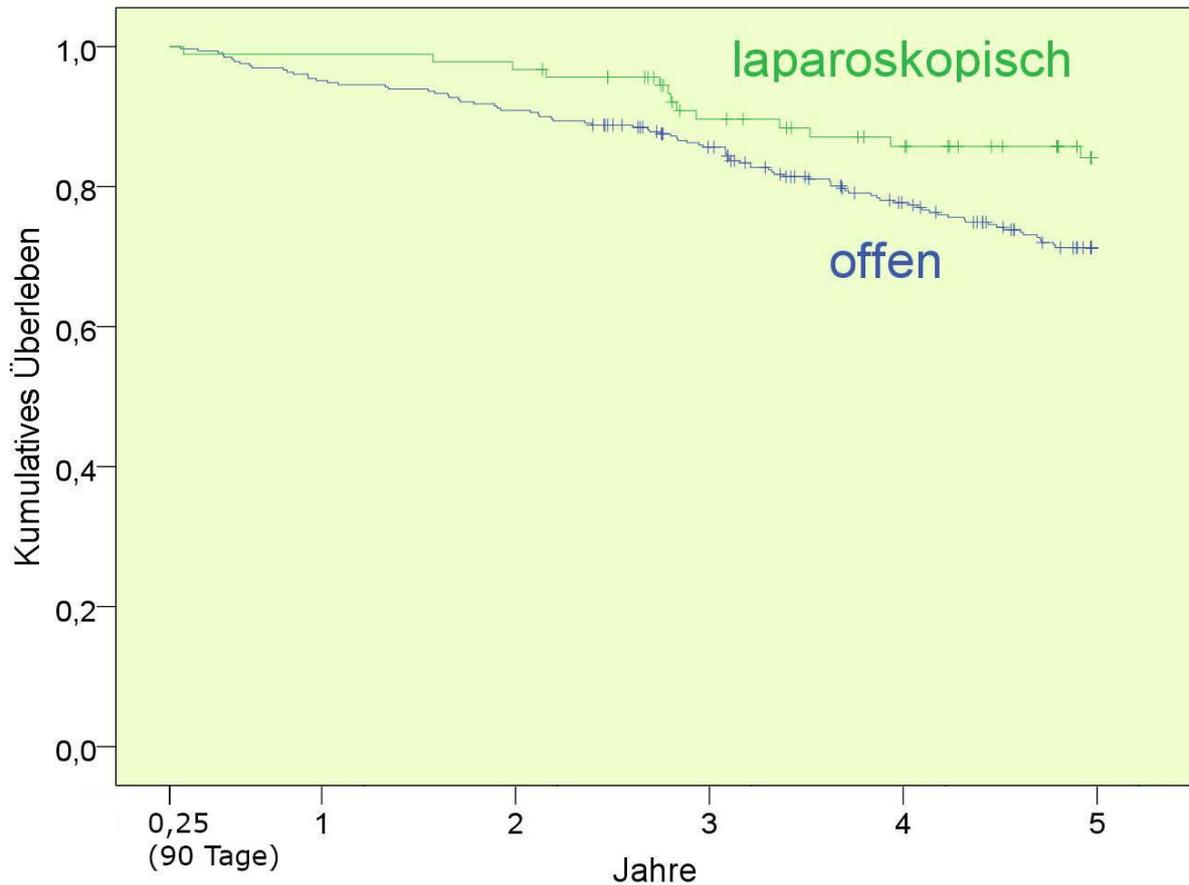


**Abb. 3.6.3-12 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse unteres Rektumdrittel**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

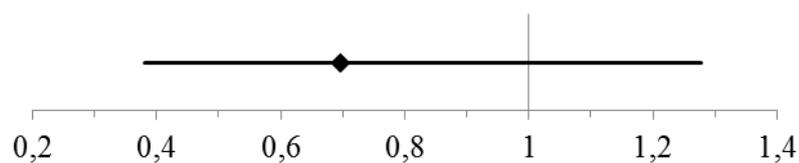
71,3% offen versus 79,8% laparoskopisch; p = 0,022



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,697	0,380 – 1,278	0,243

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

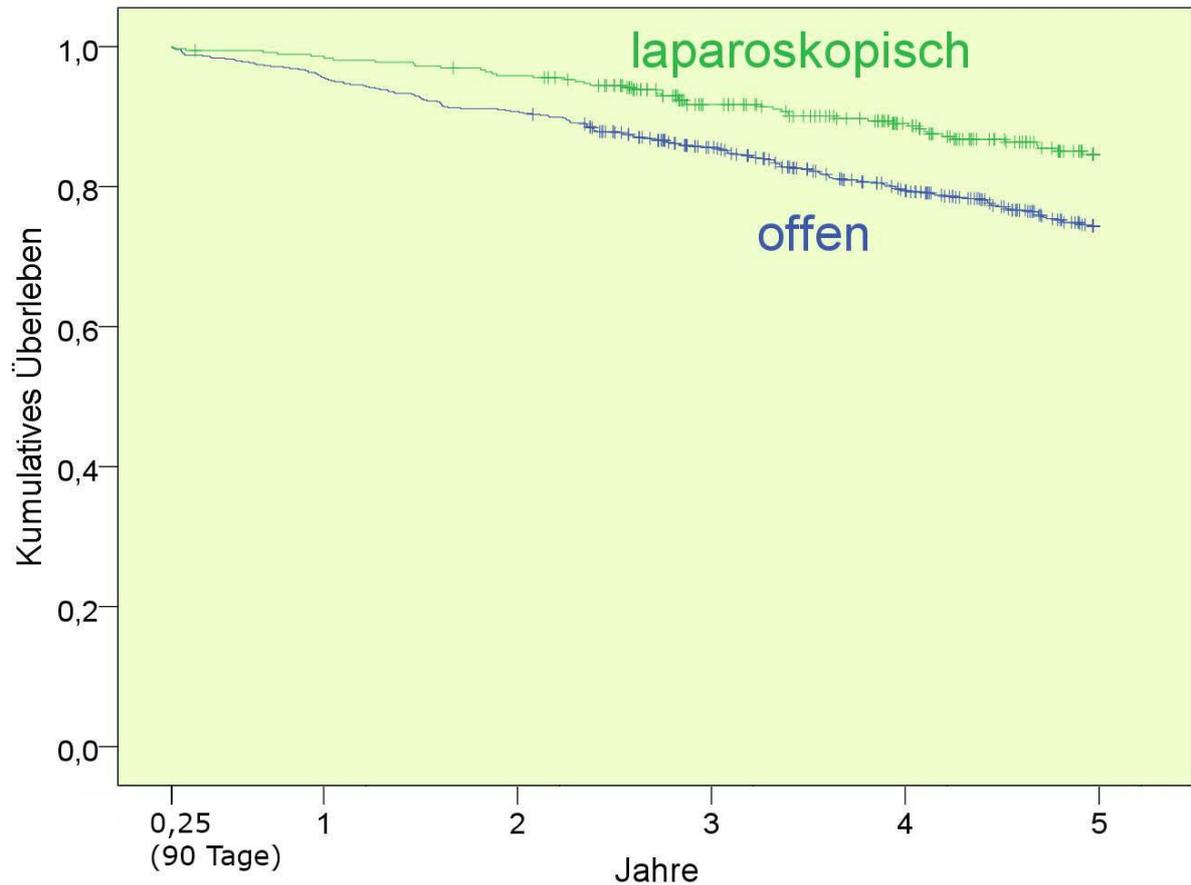


**Abb. 3.6.3-13 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse mit Sphinktererhalt**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

74,4% offen versus 84,6% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen

HR

KI

p-Wert

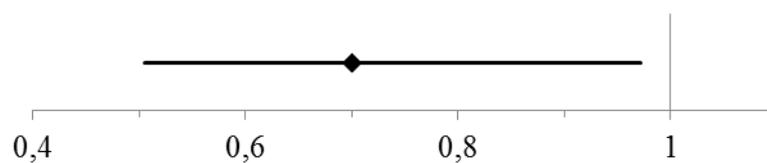
laparoskopisch

0,701

0,505 – 0,972

0,033

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, prä- und postoperative Therapie

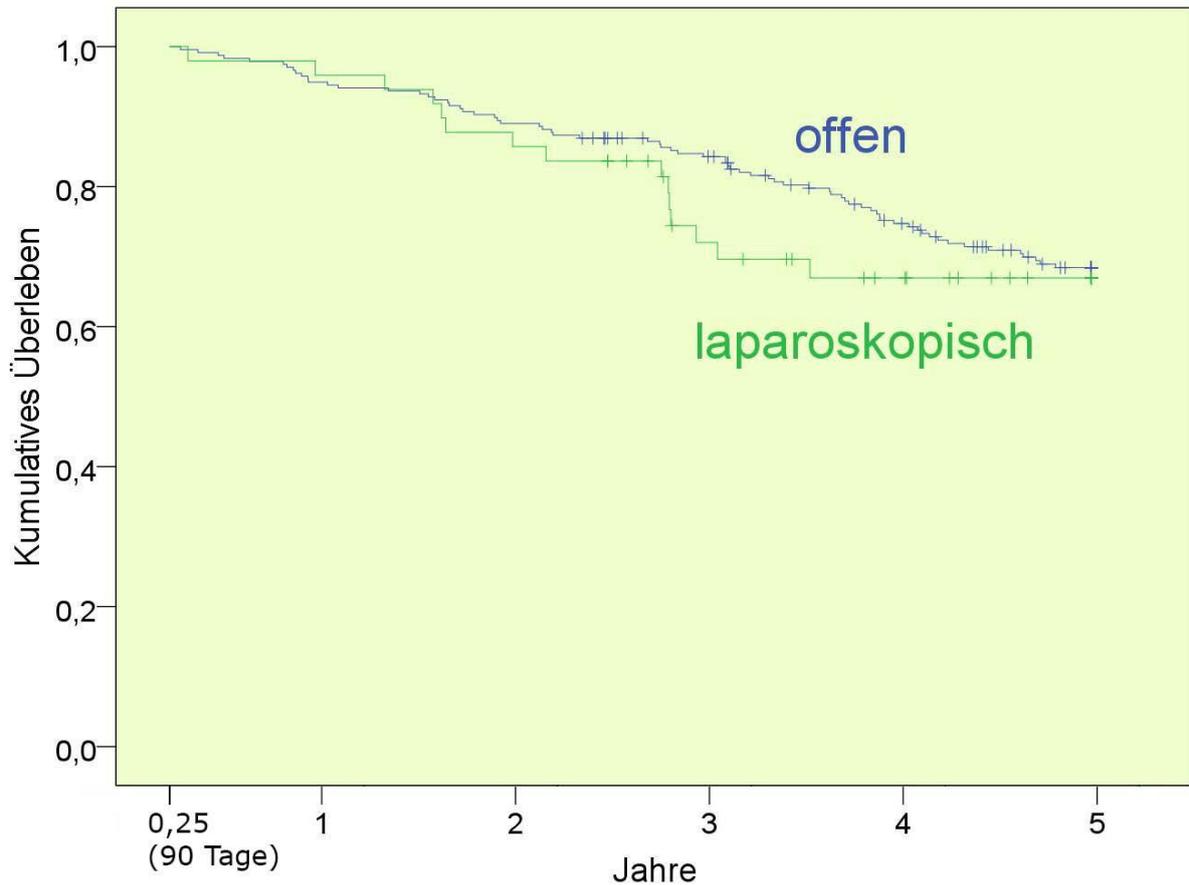


**Abb. 3.6.3-14 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse ohne Sphinktererhalt**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

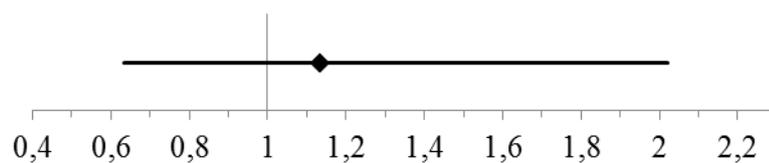
68,4% offen versus 67,0% laparoskopisch; p = 0,486



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,132	0,635 – 2,021	0,674

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, prä- und postoperative Therapie

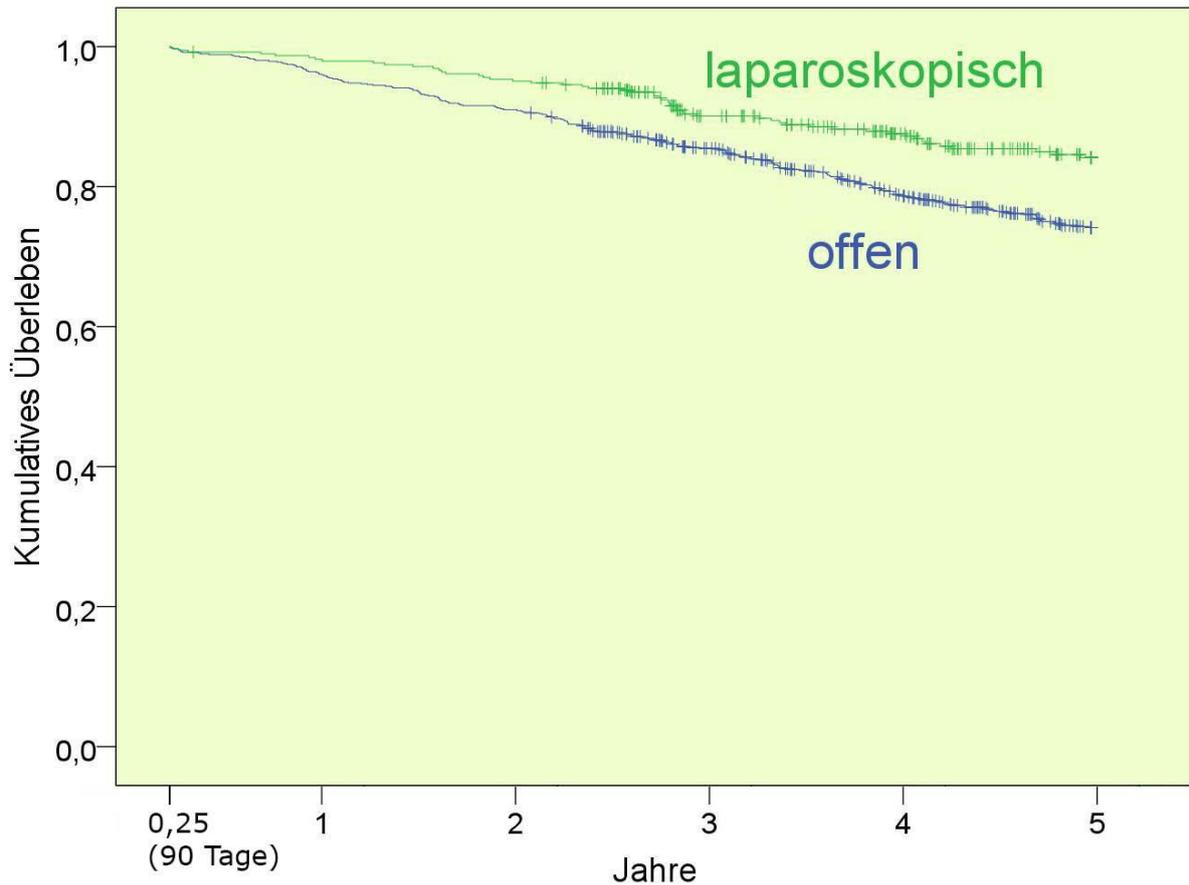


**Abb. 3.6.3-15 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Zentrumsfall**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

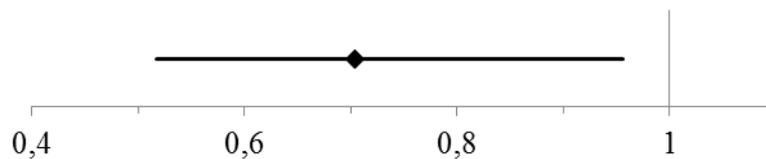
74,1% offen versus 84,1% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,704	0,518 – 0,956	0,025

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

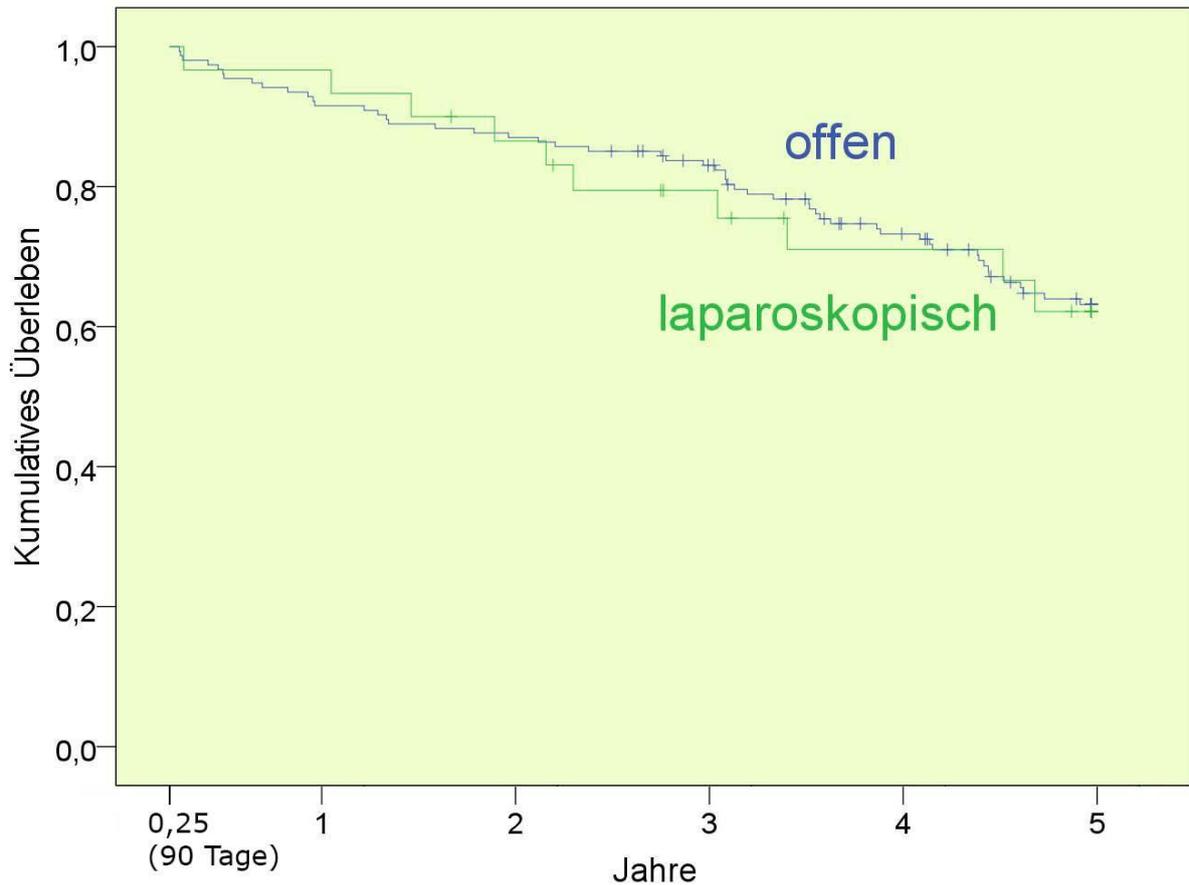


**Abb. 3.6.3-16 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse kein Zentrumsfall**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

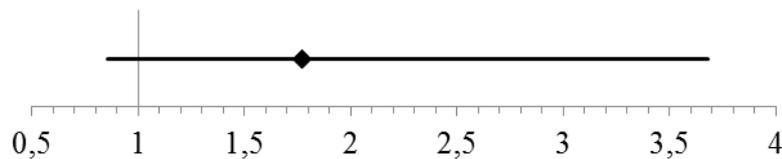
63,2% offen versus 62,2% laparoskopisch; p = 0,867



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,773	0,855 – 3,678	0,124

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

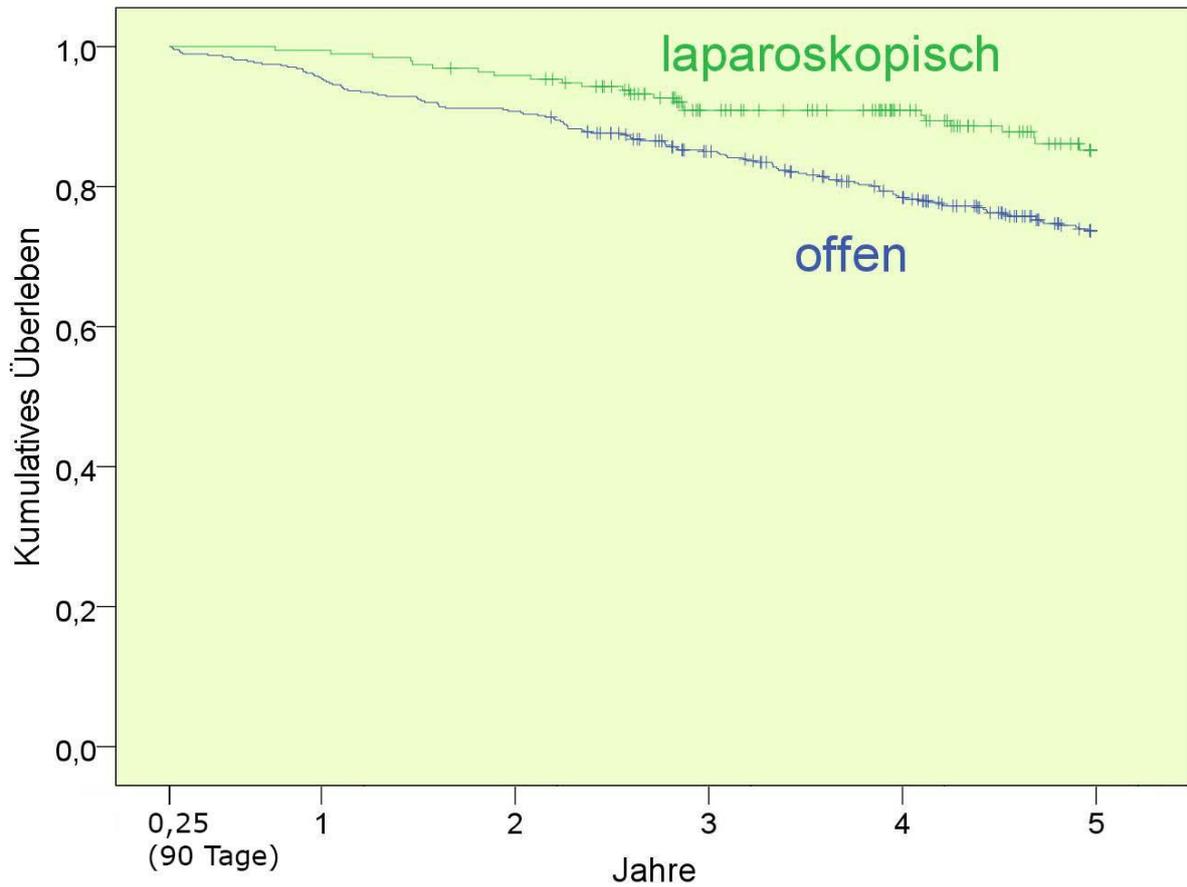


**Abb. 3.6.3-17 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie gemäß Leitlinie**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

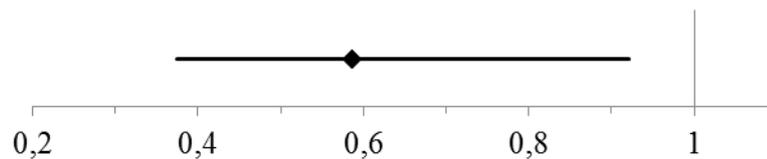
73,7% offen versus 85,2% laparoskopisch; p = 0,002



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,587	0,374 – 0,921	0,021

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

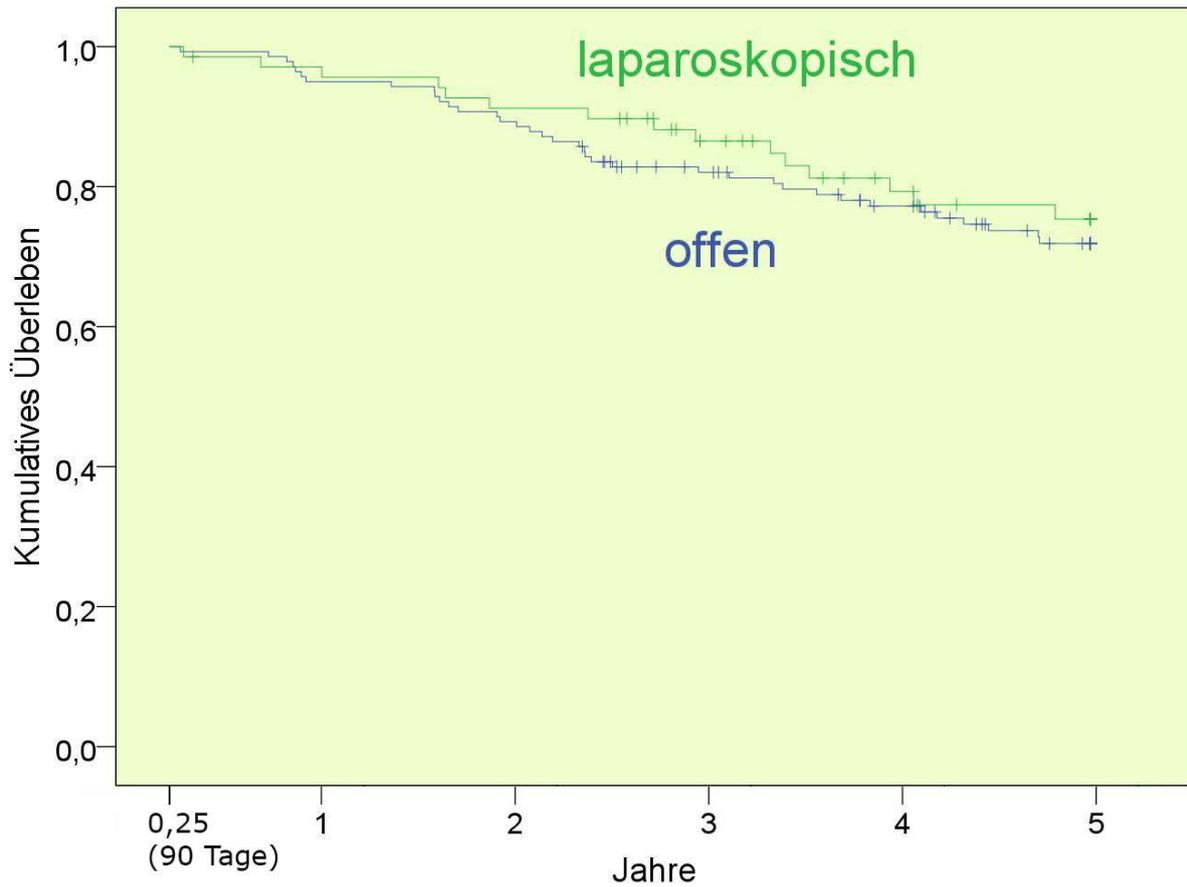


**Abb. 3.6.3-18 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse neoadjuvante Therapie, Stadium unverändert**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

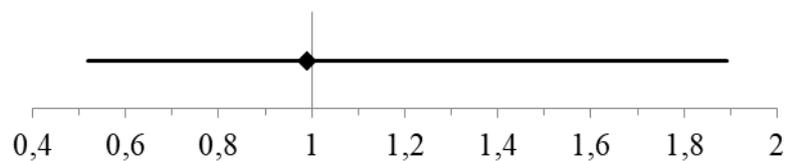
71,9% offen versus 75,4% laparoskopisch; p = 0,547



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,991	0,519 – 1,892	0,979

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

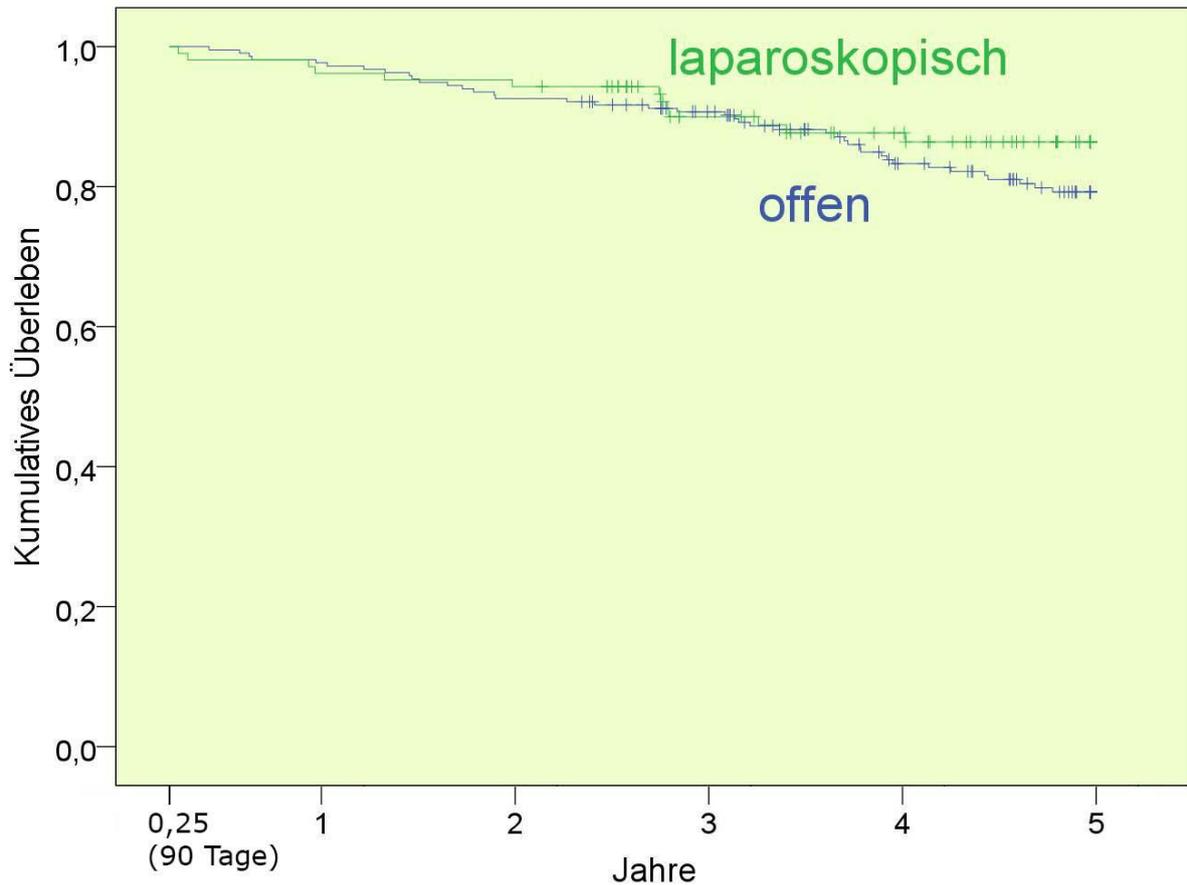


**Abb. 3.6.3-19 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse neoadjuvante Therapie, Down-Staging**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

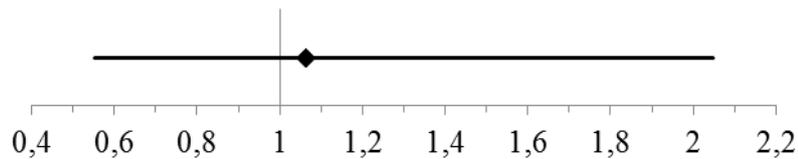
79,2% offen versus 86,4% laparoskopisch; p = 0,236



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,064	0,553 - 2,047	0,852

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

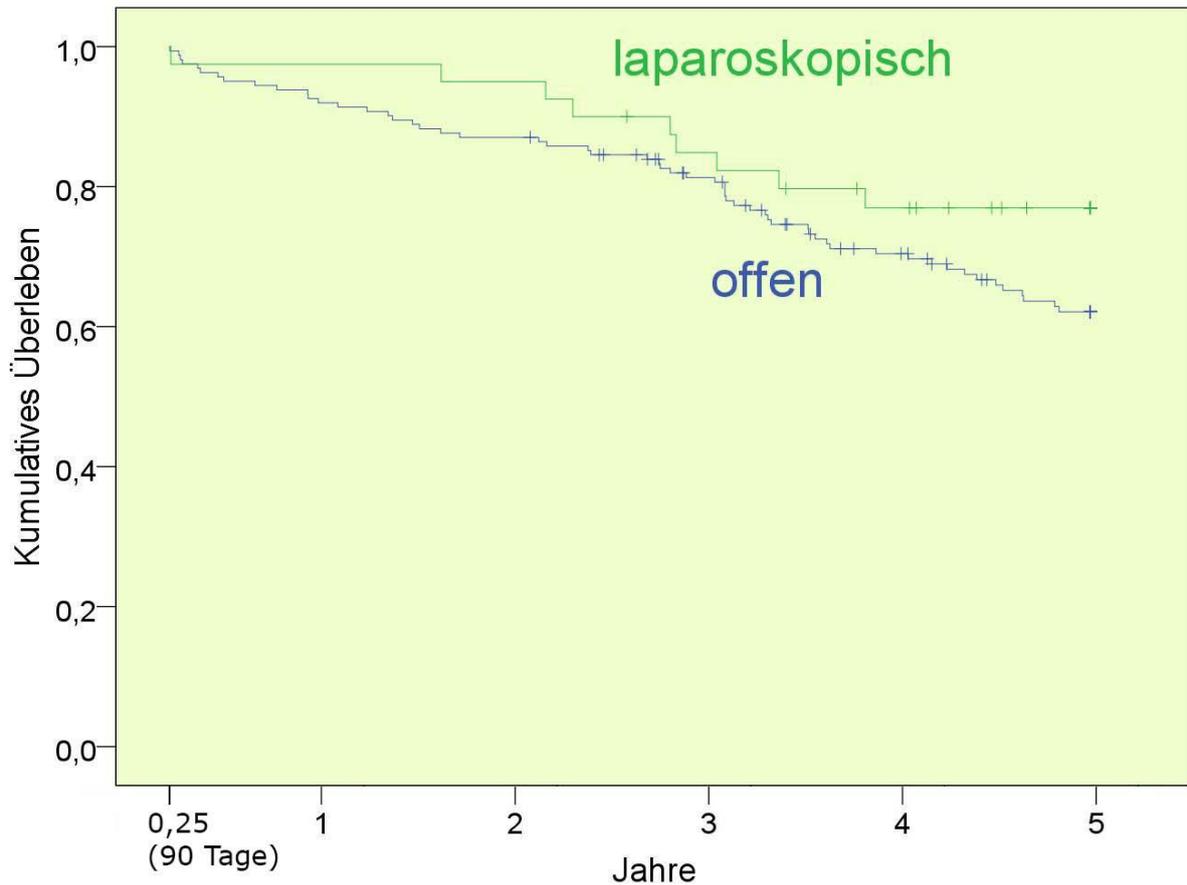


**Abb. 3.6.3-20 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

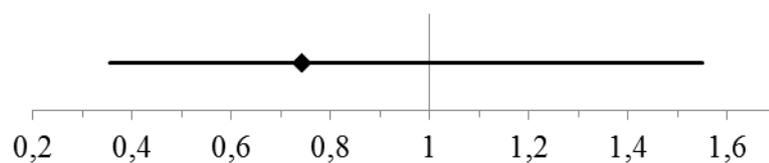
62,1% offen versus 77,0% laparoskopisch; p = 0,134



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,742	0,355 – 1,551	0,428

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

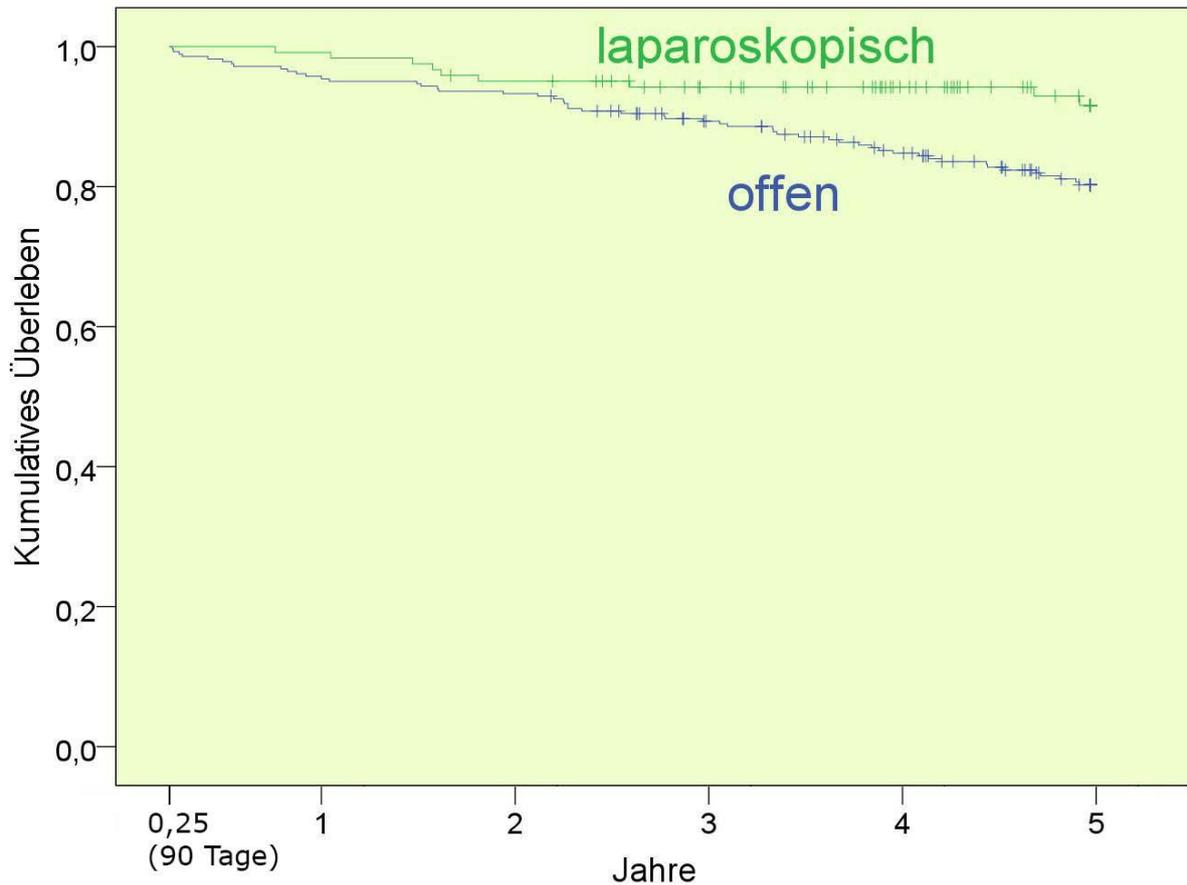


**Abb. 3.6.3-21 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

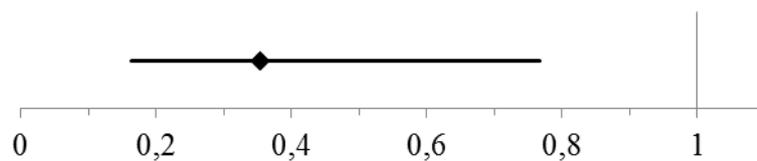
80,2% offen versus 91,6% laparoskopisch; p = 0,009



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,354	0,163 – 0,767	0,008

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

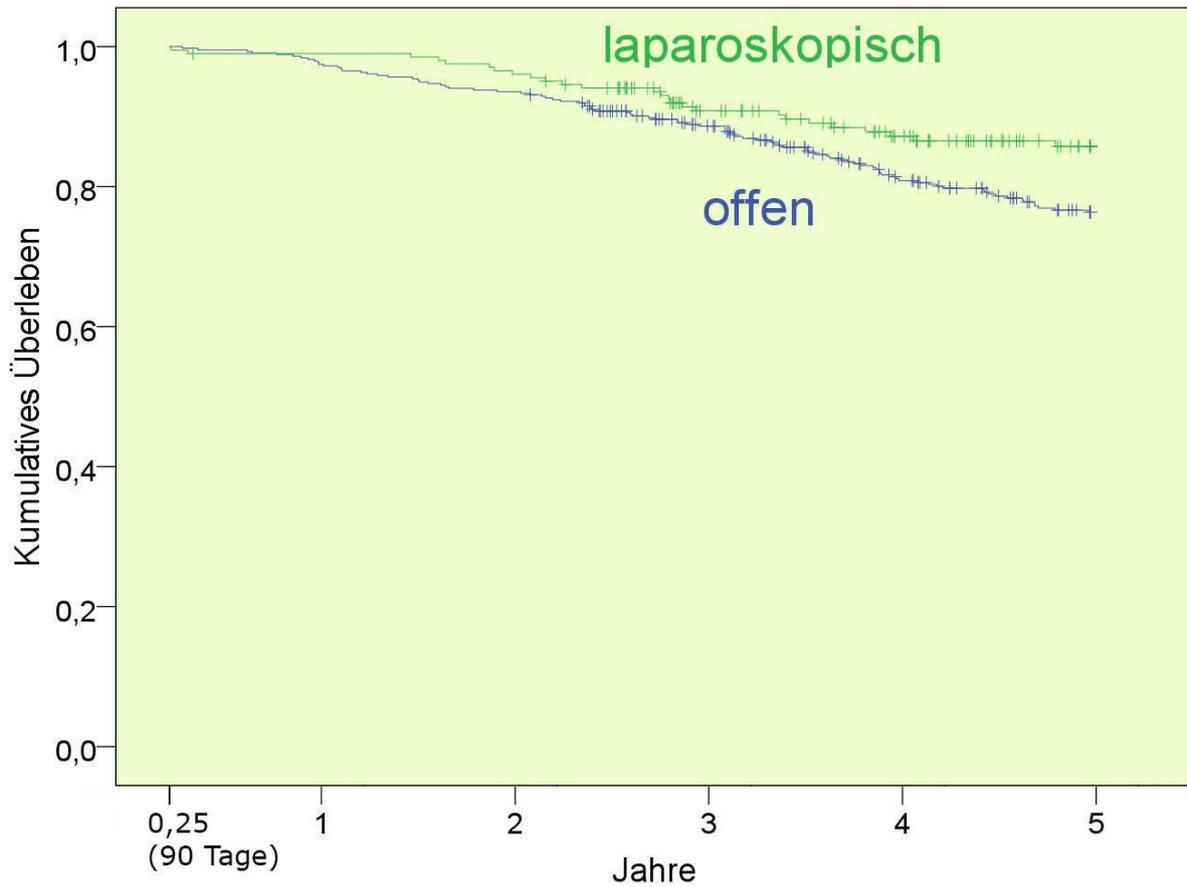


**Abb. 3.6.3-22 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse adjuvante Therapie durchgeführt**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

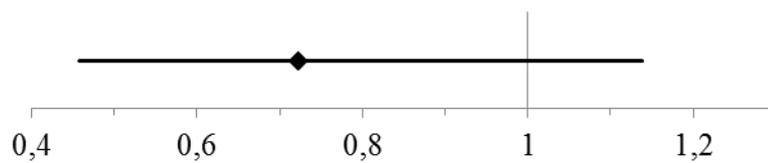
76,4% offen versus 85,8% laparoskopisch; p = 0,018



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,722	0,458 – 1,138	0,131

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

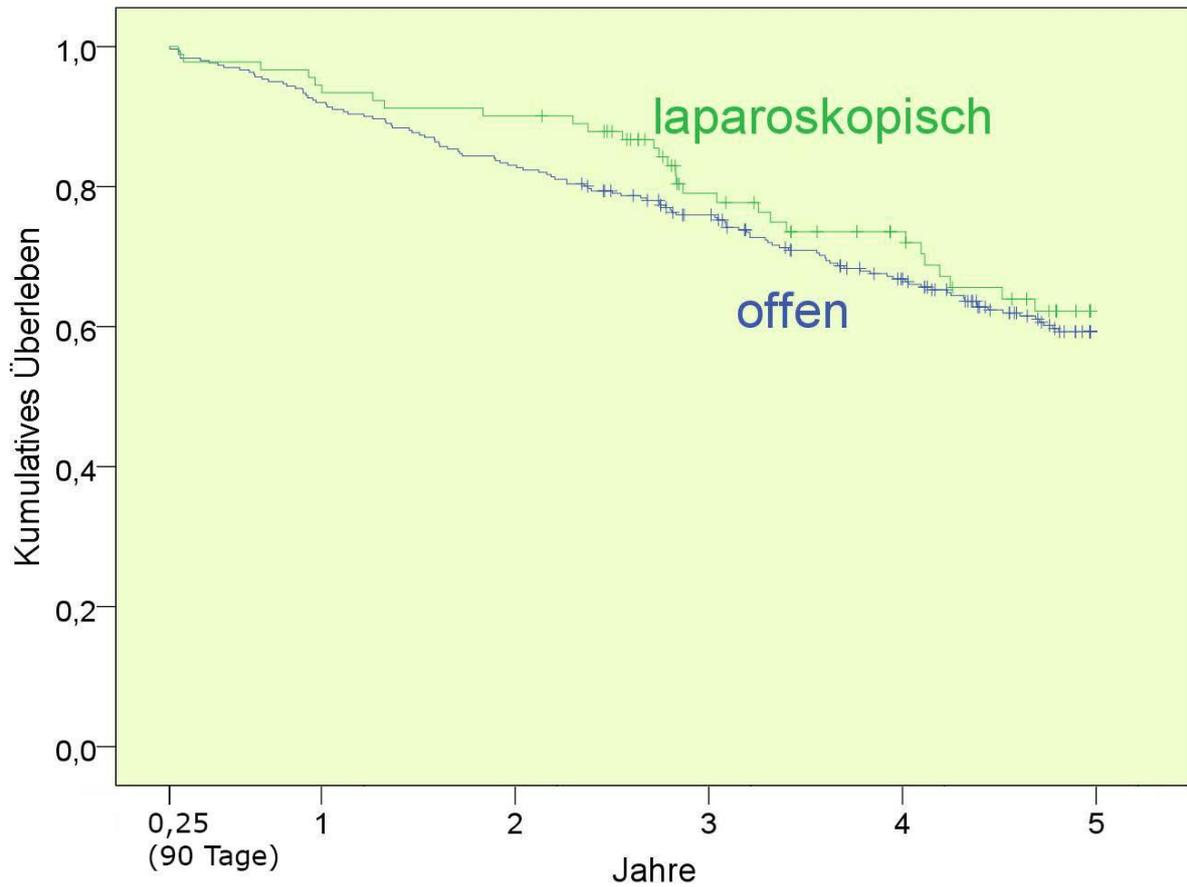


**Abb. 3.6.3-23 Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation**

Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)

Kaplan-Meier-Verfahren

59,3% offen versus 62,2% laparoskopisch; p = 0,444



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,991	0,638 – 1,542	0,969

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger oder vorheriger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

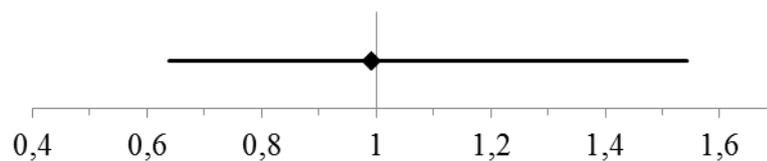
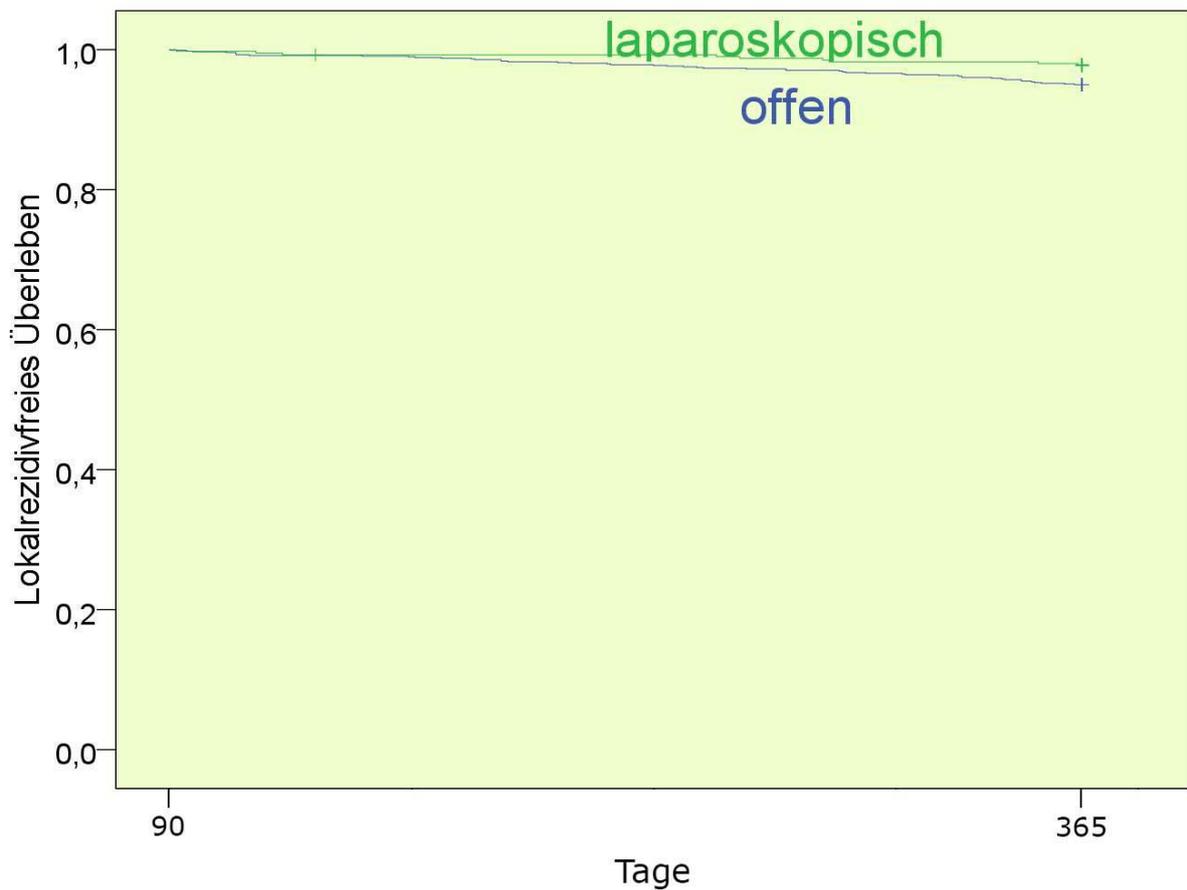


Abb. 3.7.1-1 Lokalrezidivfreies Überleben 1 Jahr ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

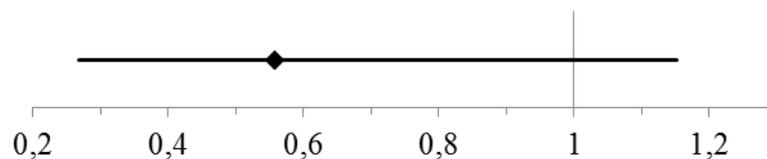
95,0% offen versus 97,8% laparoskopisch; p = 0,019



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,557	0,269 – 1,152	0,115

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie



Lokalrezidivrate 1 Jahr

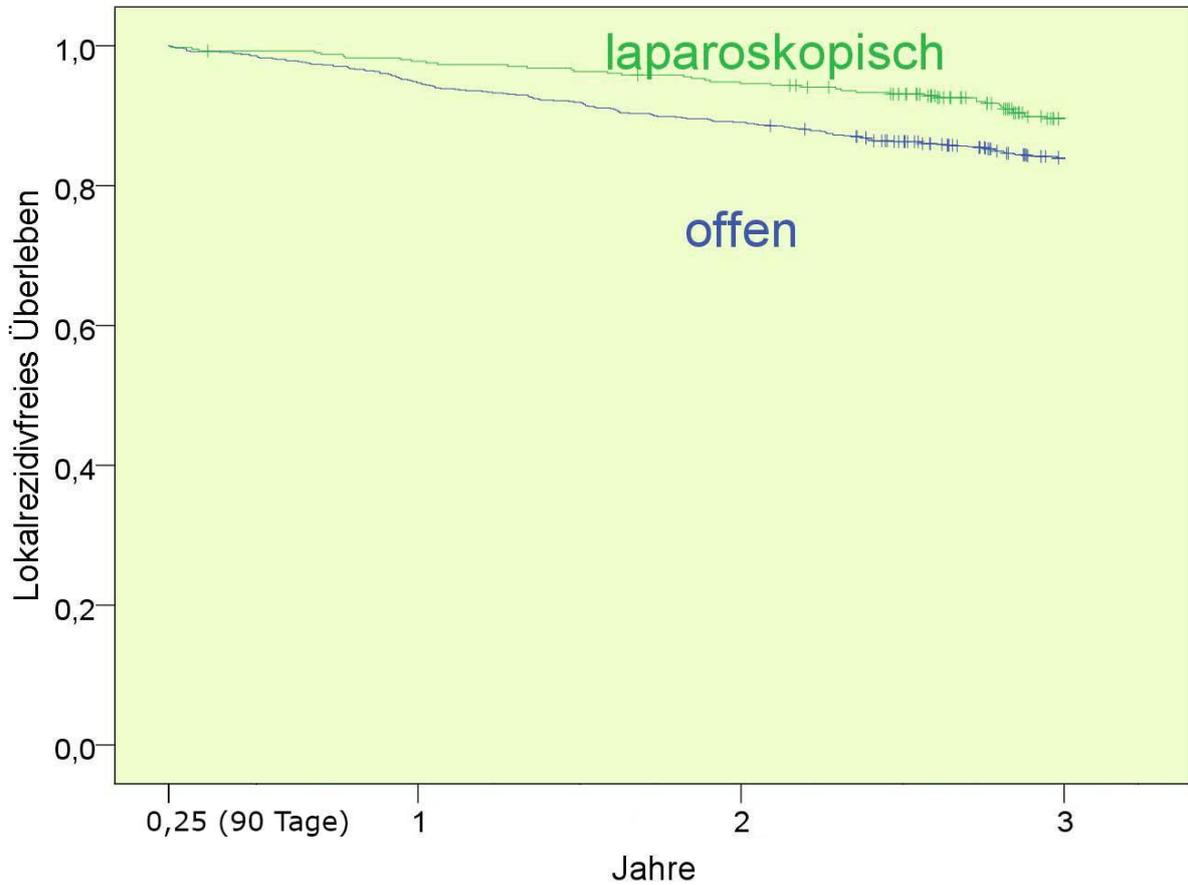
1,1% offen versus 0,5% laparoskopisch, p = 0,261

Abb. 3.7.2-1 Lokalrezidivfreies Überleben 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

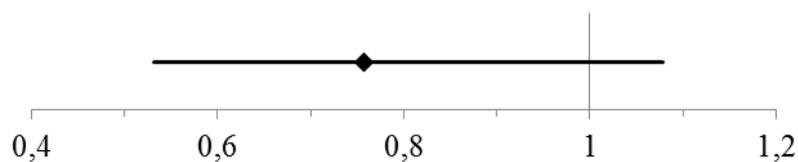
84,0% offen versus 89,6% laparoskopisch; p = 0,005



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,757	0,532 – 1,078	0,123

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie



Lokalrezidivrate 3 Jahre

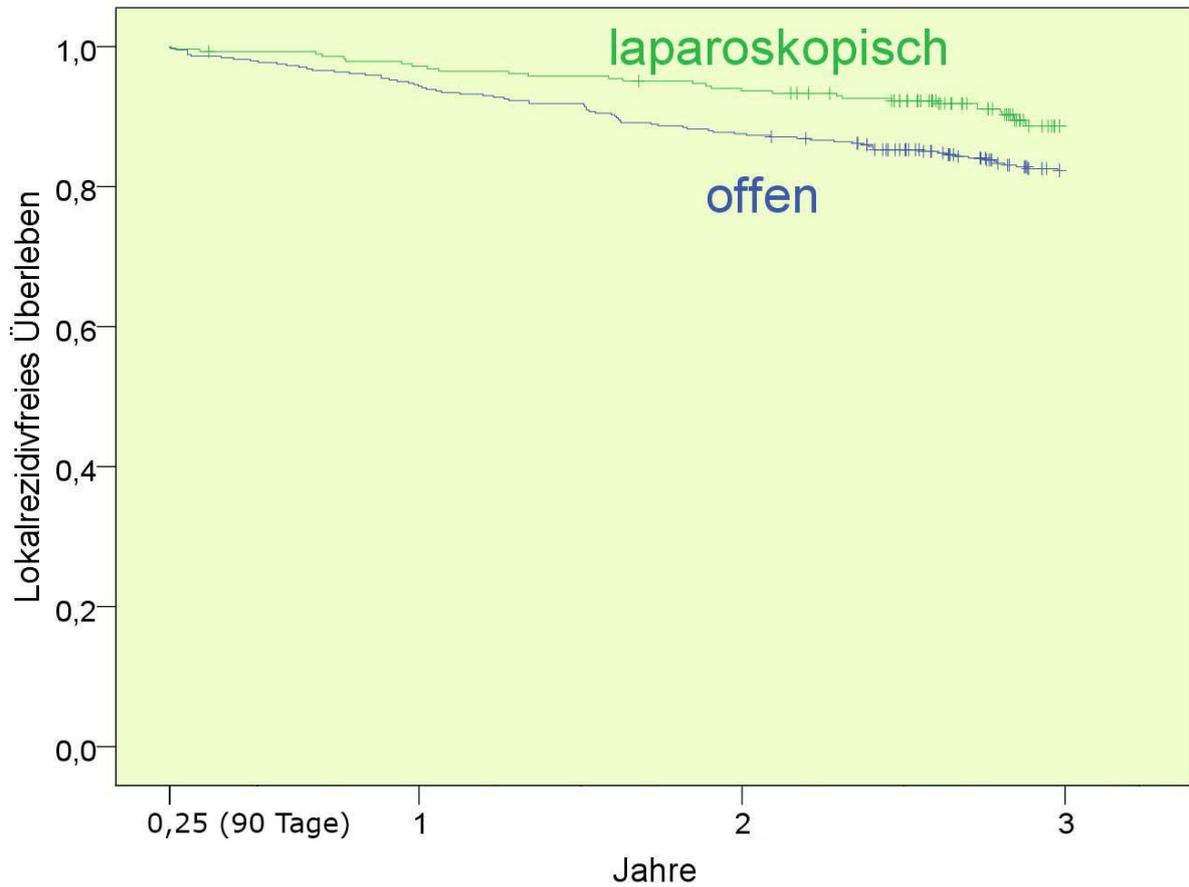
4,3% offen versus 1,8% laparoskopisch; p = 0,028

**Abb. 3.7.2-2 Lokalrezidivfreies Überleben 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Patienten ab 2009**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

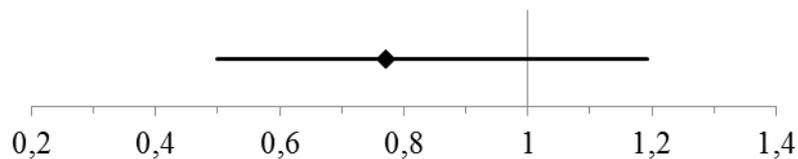
82,3% offen versus 88,6% laparoskopisch; p = 0,015



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,772	0,499 – 1,192	0,015

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie



Lokalrezidivrate 3 Jahre

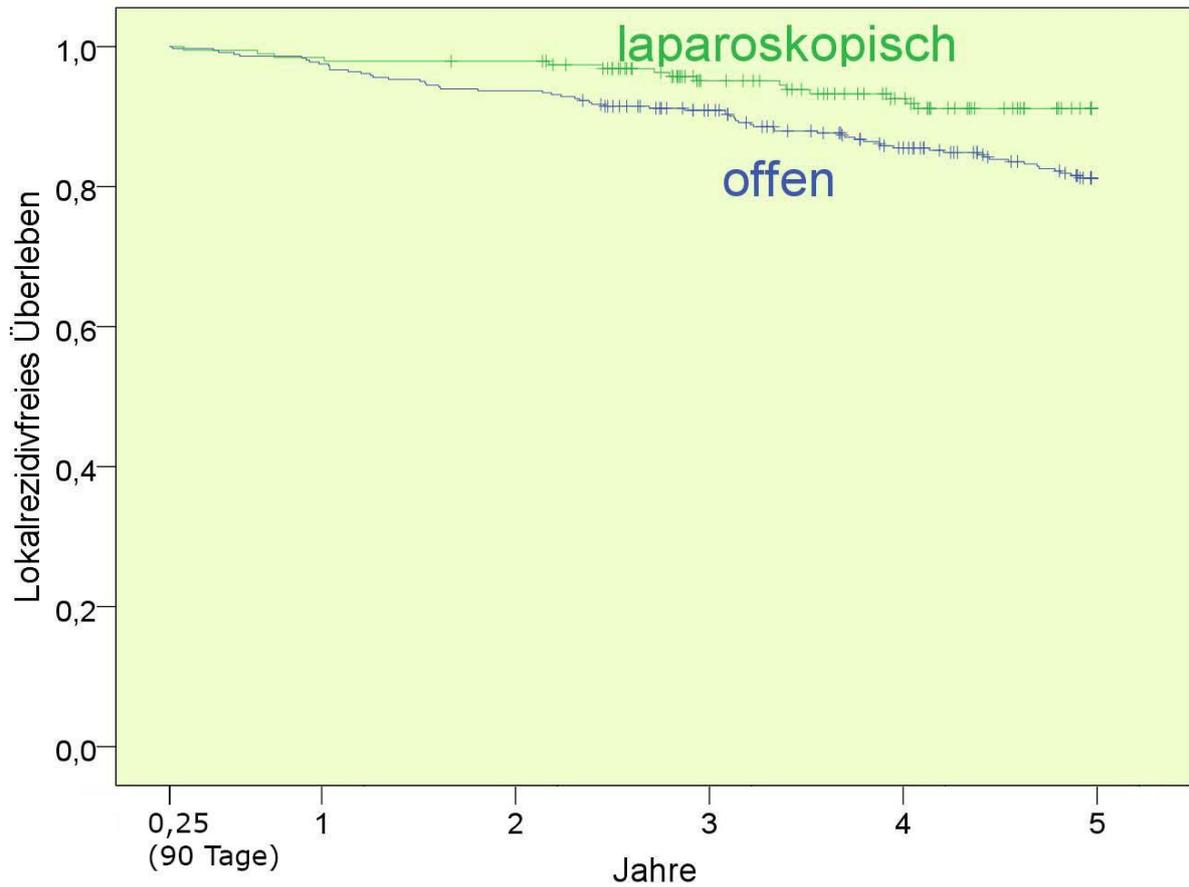
4,6% offen versus 2,2% laparoskopisch; p = 0,126

**Abb. 3.7.3-2 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter ≤ 64 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

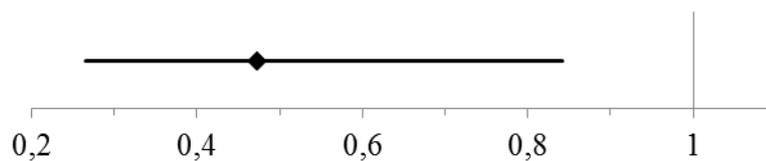
81,2% offen versus 91,2% laparoskopisch; p = 0,005



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,472	0,265 – 0,842	0,011

Adjustiert für: Gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

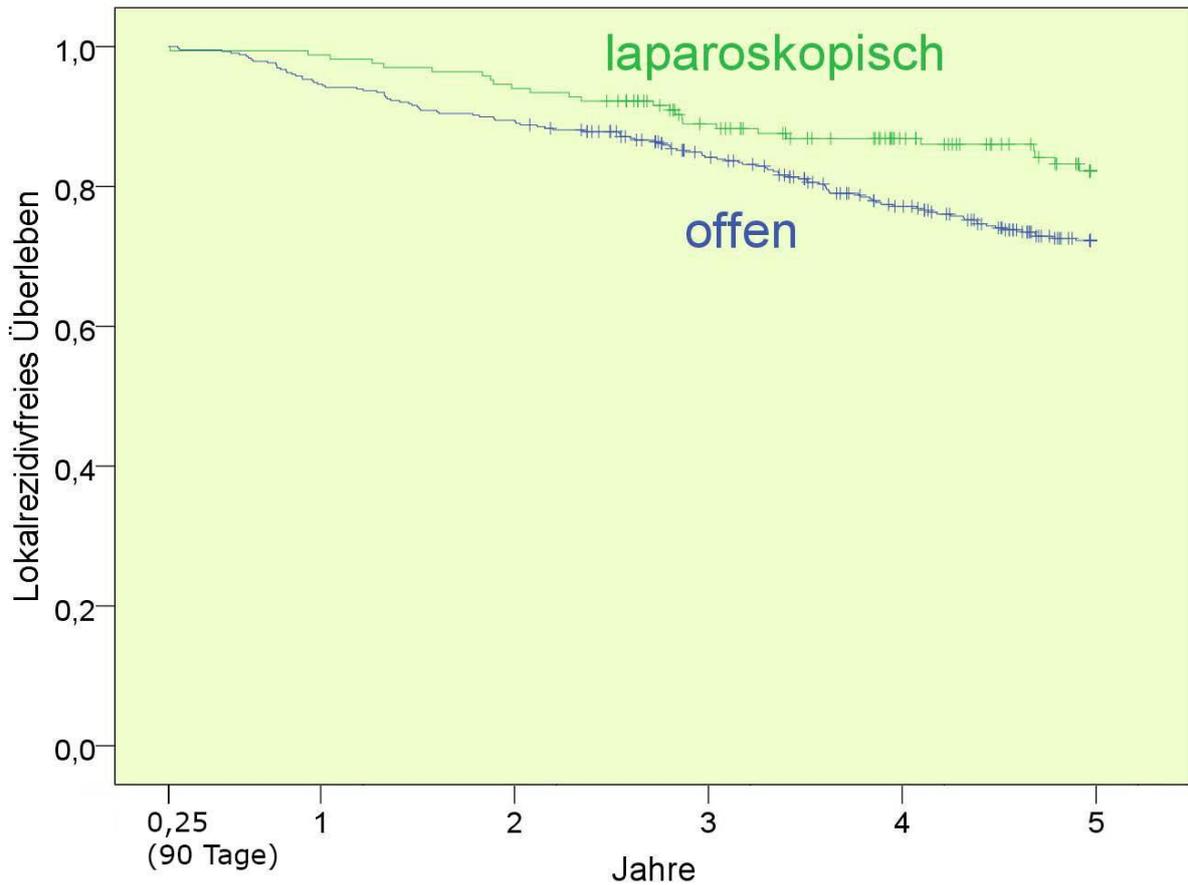


**Abb. 3.7.3-3 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter 65 – 77 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

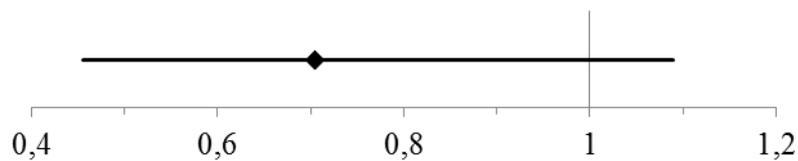
72,3% offen versus 82,2% laparoskopisch; p = 0,014



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,704	0,455 – 1,089	0,115

Adjustiert für: Gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

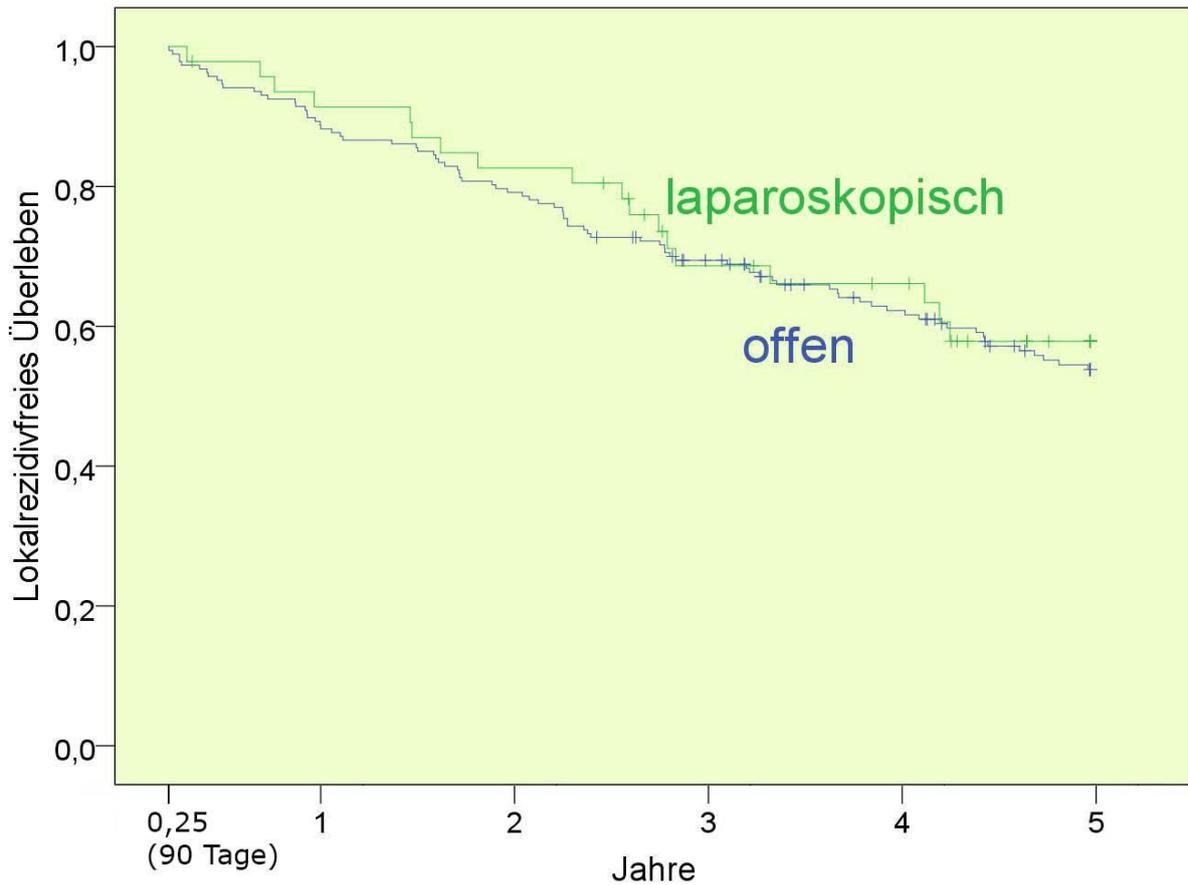


**Abb. 3.7.3-4 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Alter ≥ 78 Jahre**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

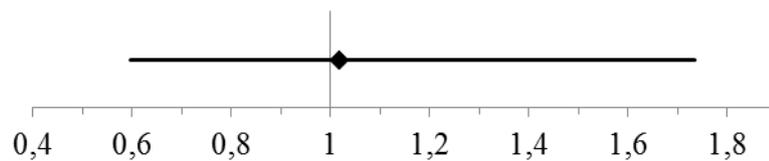
53,8% offen versus 57,9% laparoskopisch; p = 0,674



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,017	0,596 – 1,734	0,952

Adjustiert für: Gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

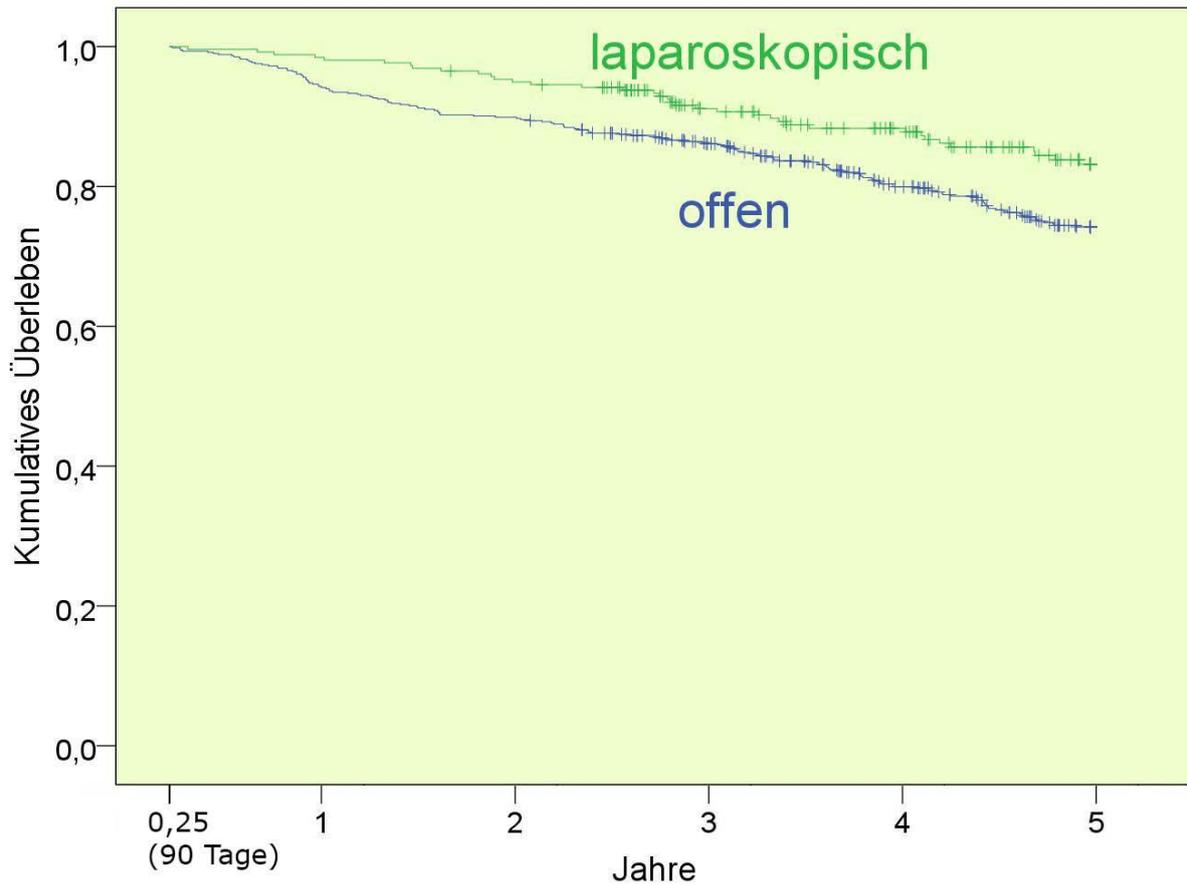


**Abb. 3.7.3-5 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Männer**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

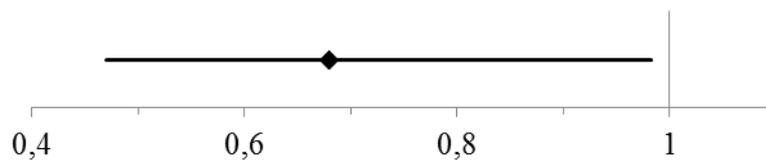
74,2% offen versus 83,2% laparoskopisch; p = 0,005



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,680	0,470 – 0,983	0,040

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

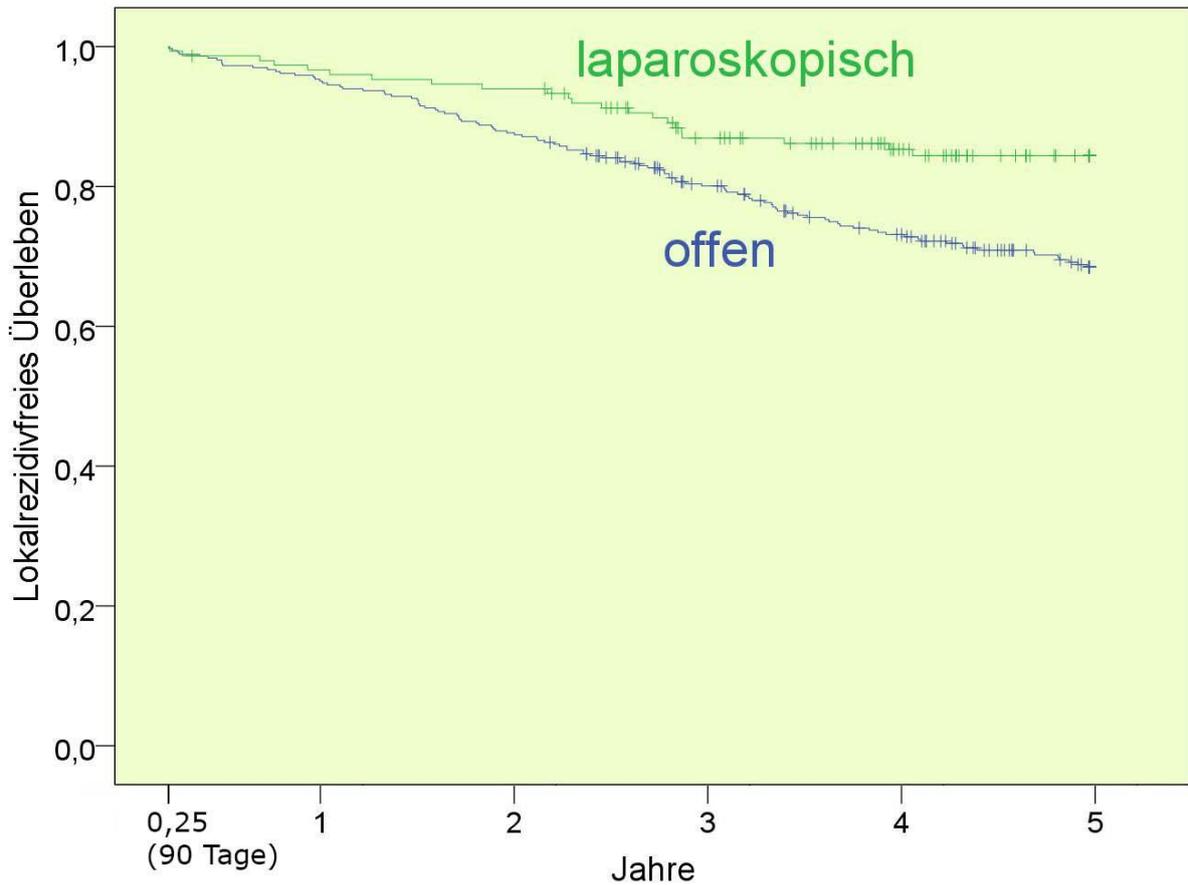


**Abb. 3.7.3-6 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Frauen**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

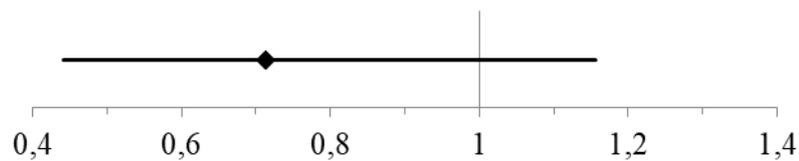
68,5% offen versus 84,4% laparoskopisch; p = 0,001



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,714	0,441 – 1,156	0,171

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

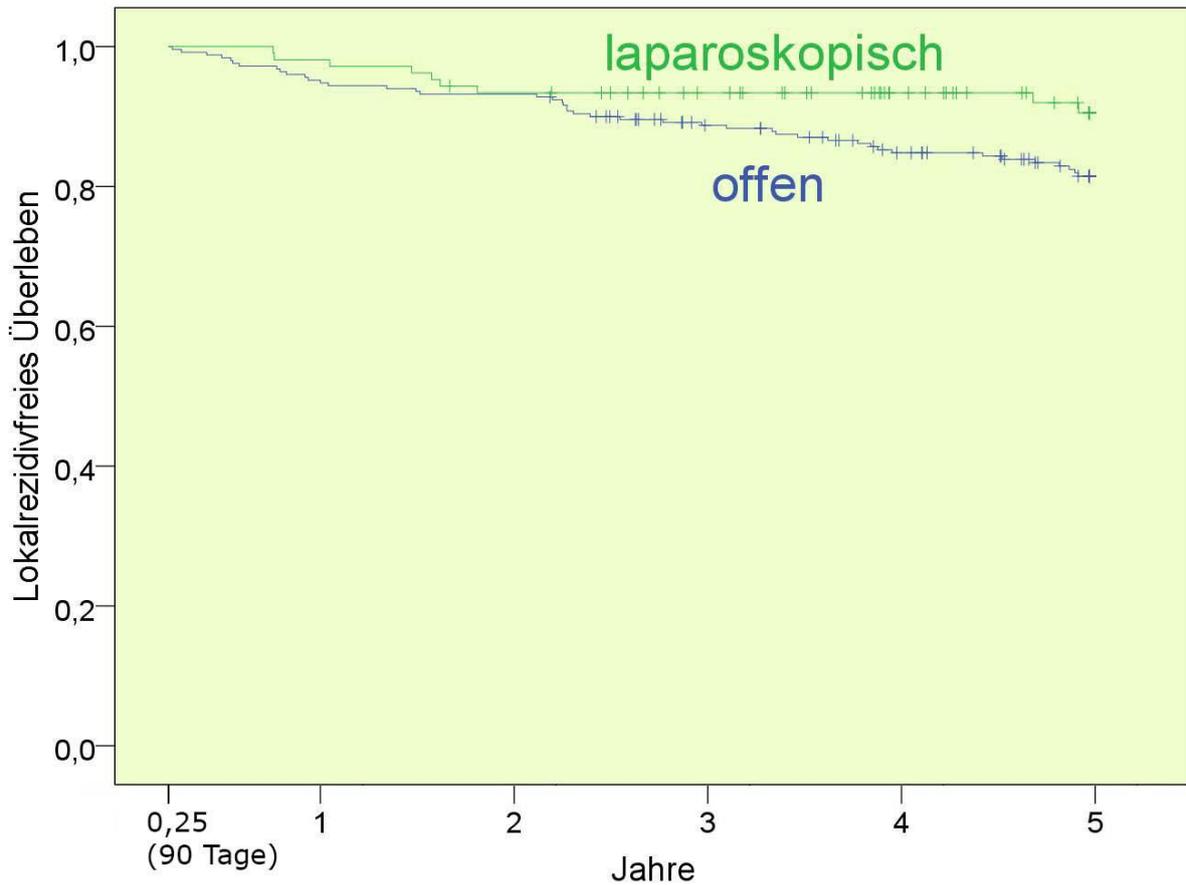


**Abb. 3.7.3-7 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium I**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

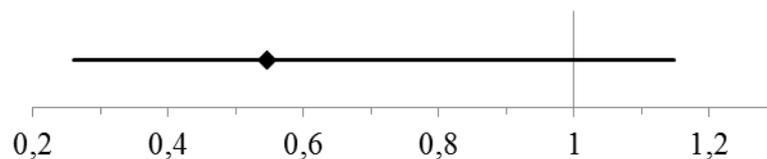
81,5% offen versus 90,5% laparoskopisch; p = 0,045



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,546	0,260 – 1,148	0,110

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

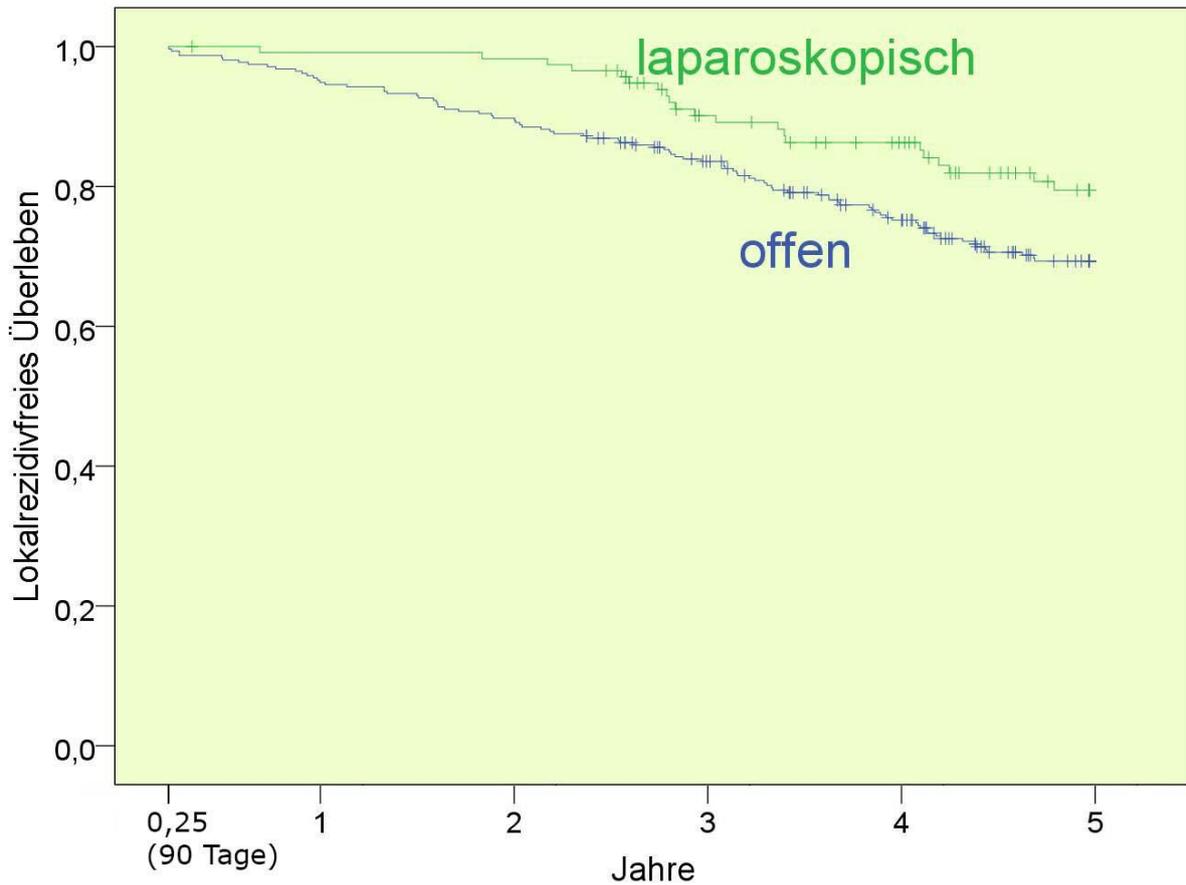


**Abb. 3.7.3-8 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium II**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

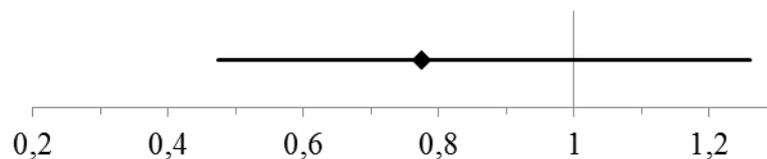
69,3% offen versus 79,5% laparoskopisch; p = 0,028



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,774	0,475 – 1,261	0,304

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

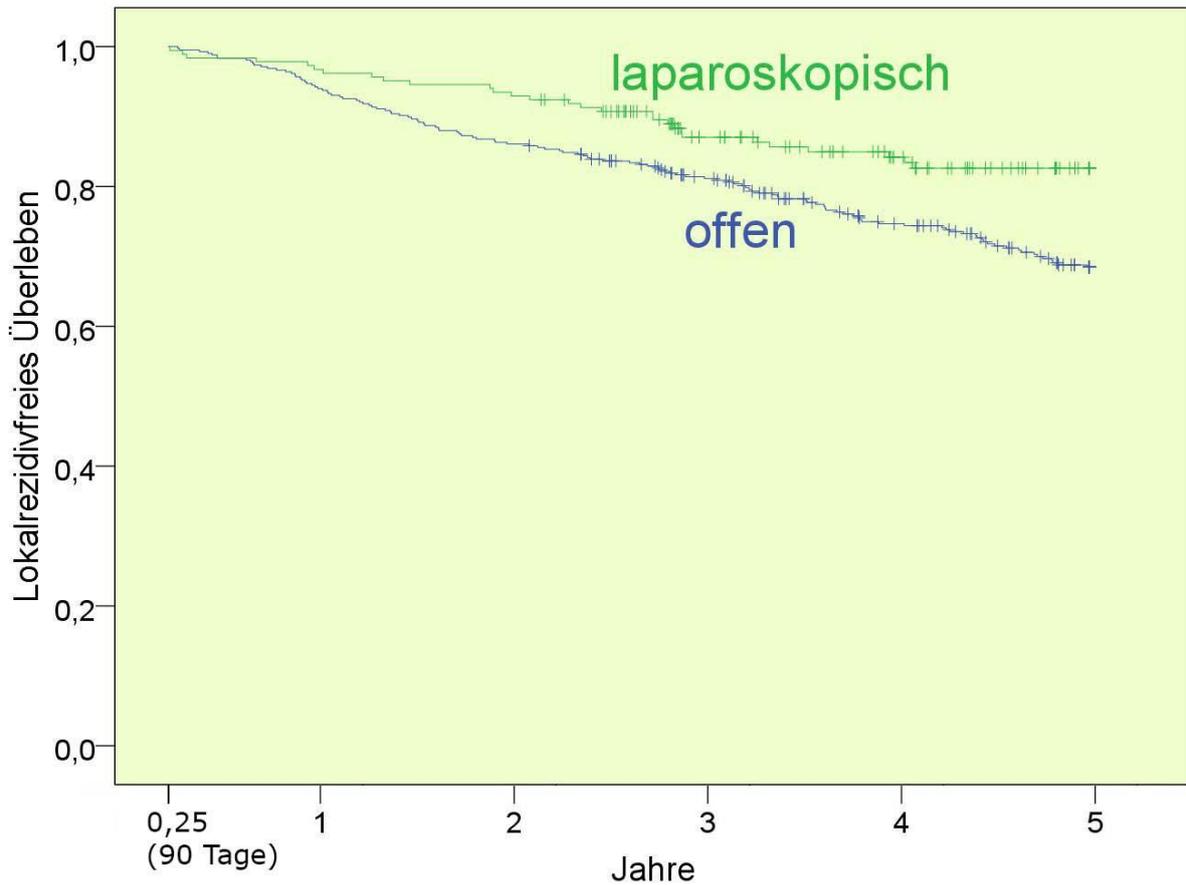


**Abb. 3.7.3-9 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse Stadium III**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

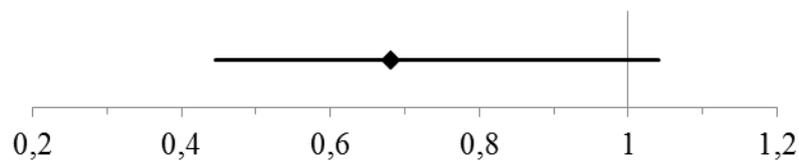
68,5% offen versus 82,6% laparoskopisch; p = 0,002



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,681	0,446 – 1,041	0,076

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

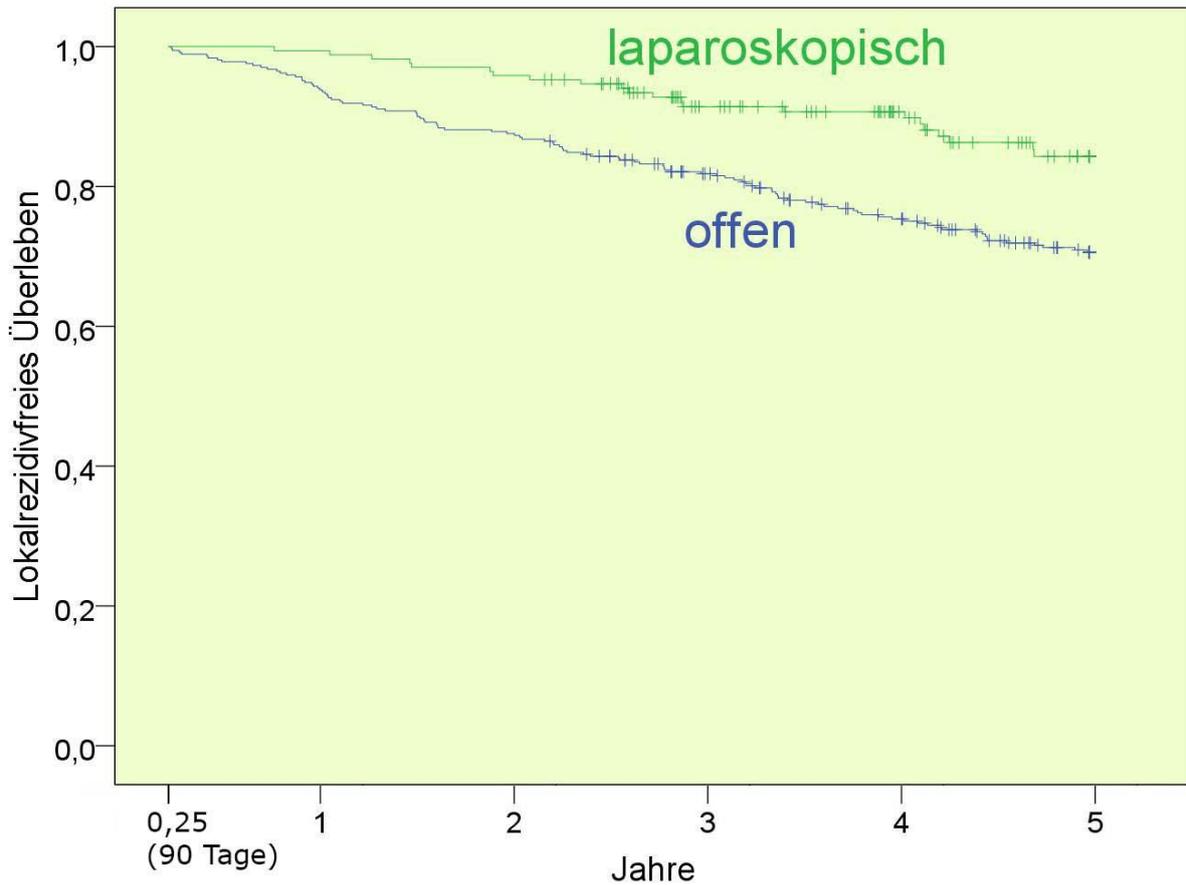


**Abb. 3.7.3-10 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse oberes Rektumdrittel**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

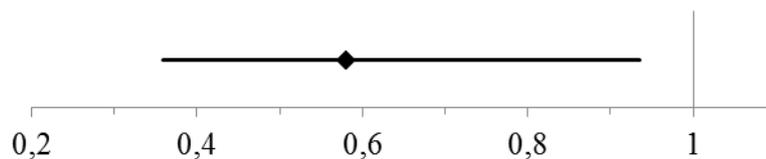
70,6% offen versus 84,3% laparoskopisch; p = 0,001



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,580	0,359 – 0,935	0,025

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

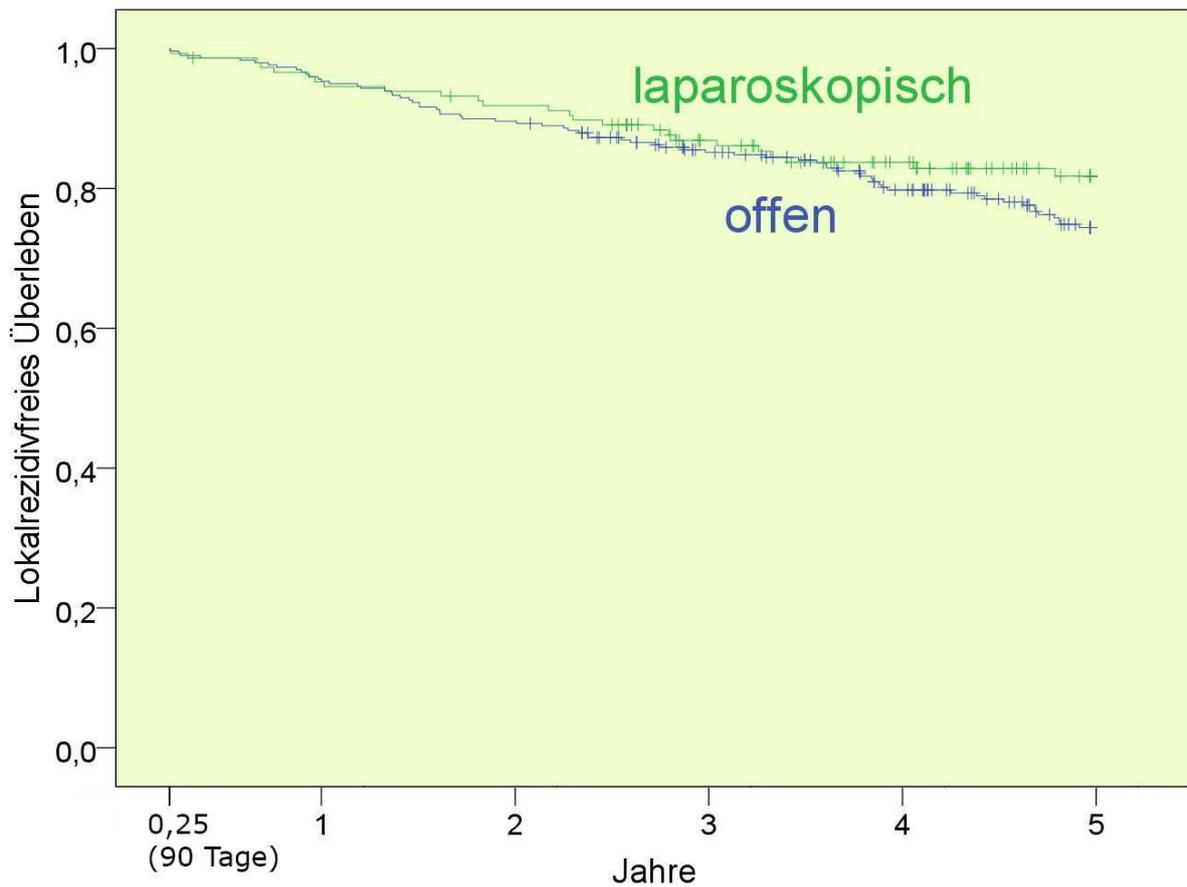


**Abb. 3.7.3-11 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse mittleres Rektumdrittel**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

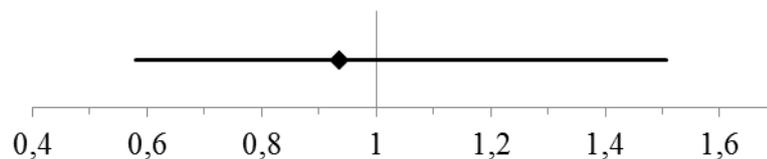
74,4% offen versus 81,7% laparoskopisch; p = 0,187



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,935	0,580 – 1,507	0,783

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

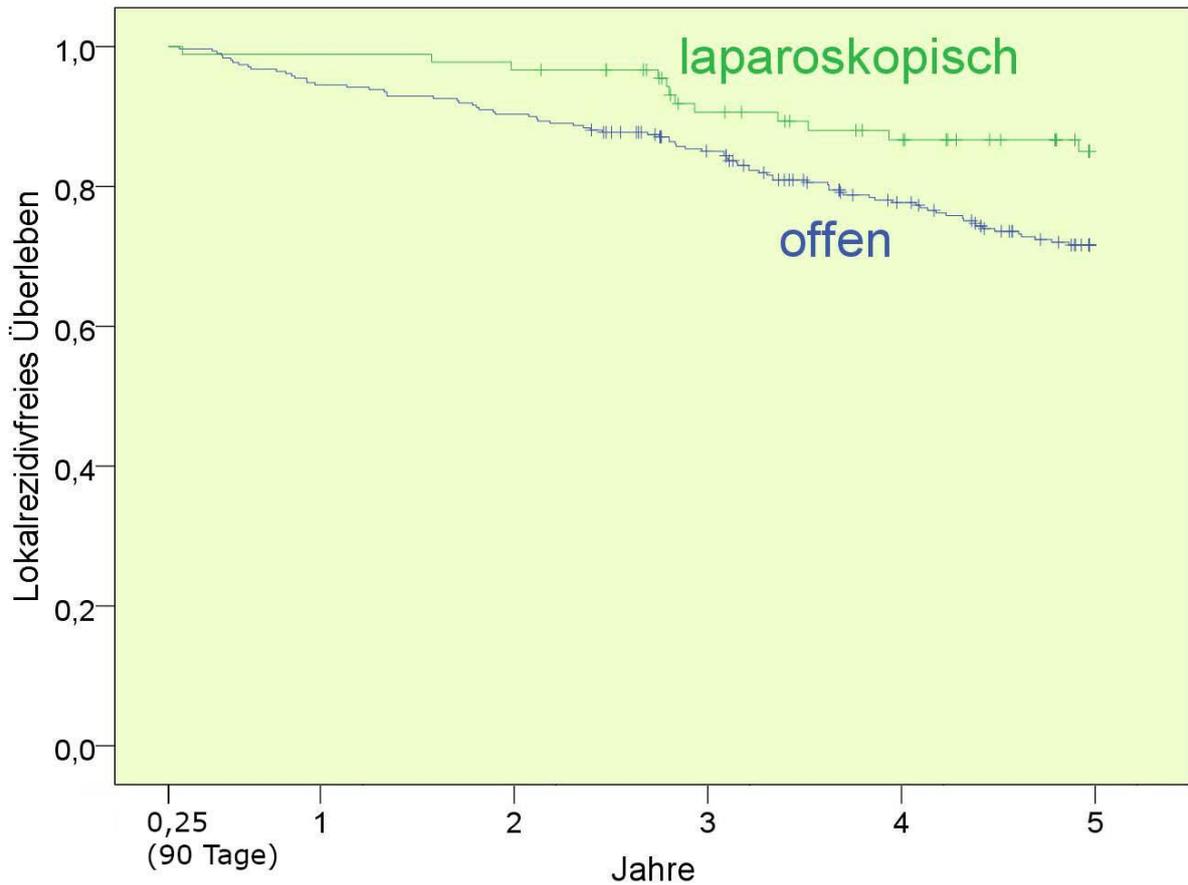


**Abb. 3.7.3-12 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse unteres Rektumdrittel**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

71,6% offen versus 85,0% laparoskopisch; p = 0,015



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,594	0,317 – 1,114	0,104

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

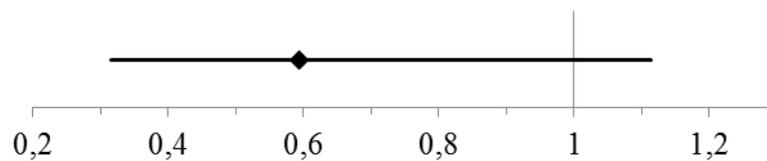
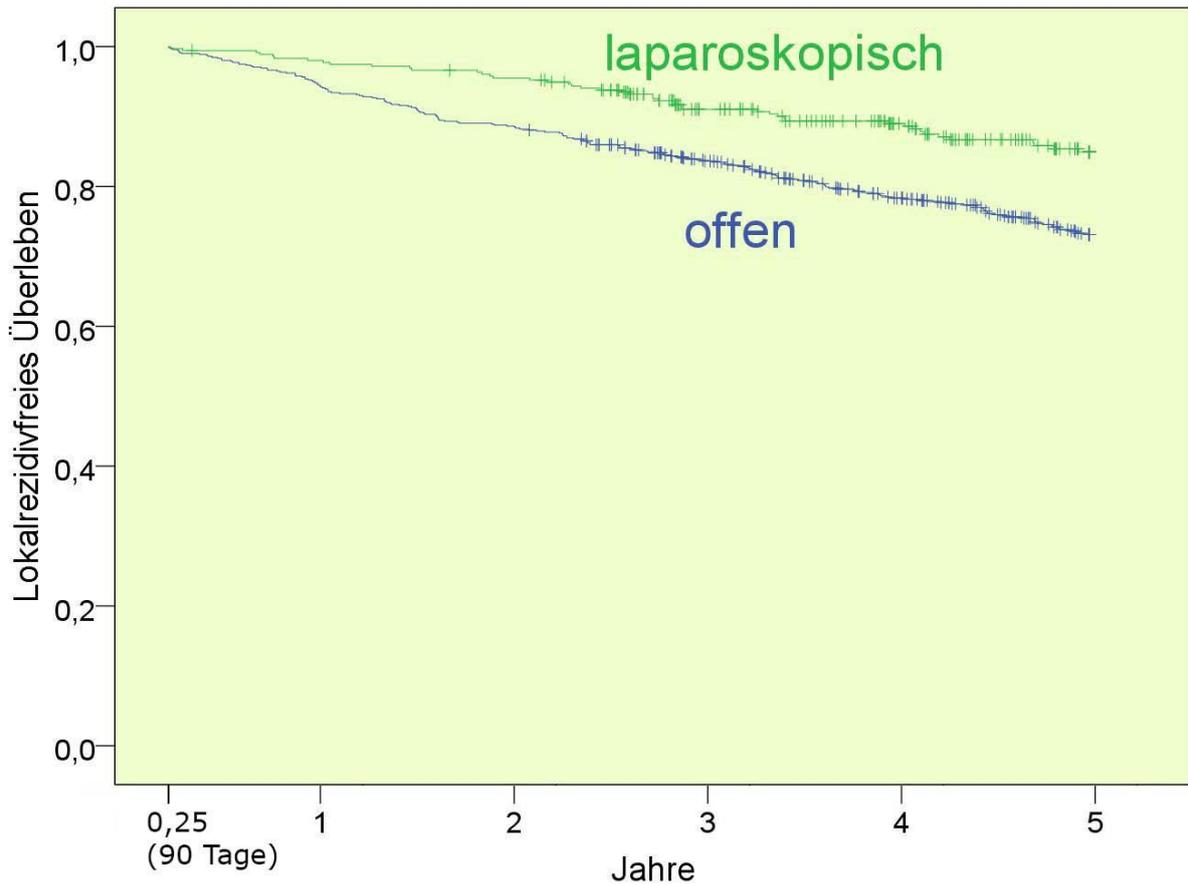


Abb. 3.7.3-13 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse mit Sphinktererhalt

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

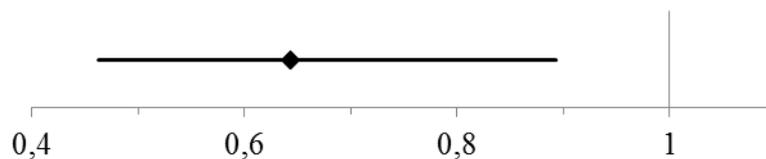
73,1% offen versus 84,9% laparoskopisch; p < 0,001



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,643	0,463 – 0,893	0,008

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, prä- und postoperative Therapie

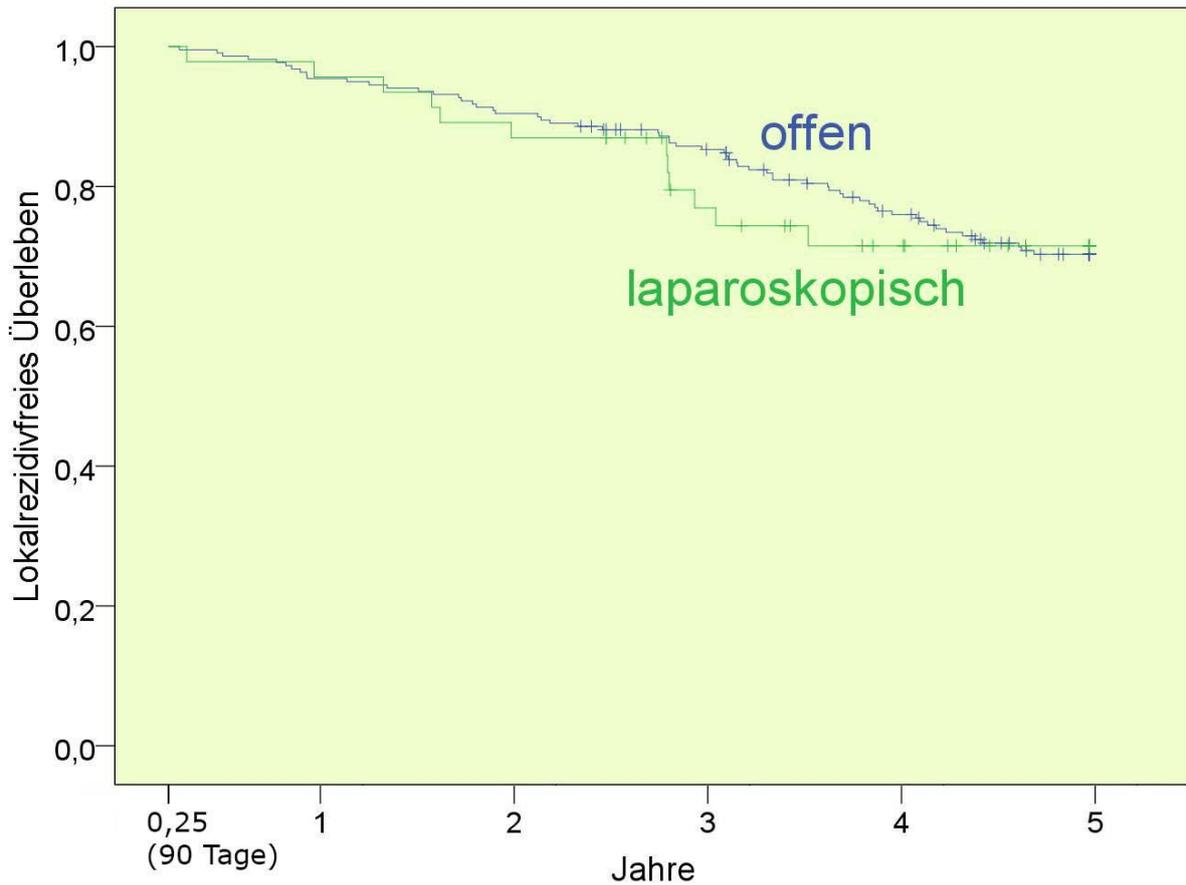


**Abb. 3.7.3-14 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse ohne Sphinktererhalt**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

70,3% offen versus 71,5% laparoskopisch; p = 0,805



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,999	0,526 – 1,899	0,998

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, prä- und postoperative Therapie

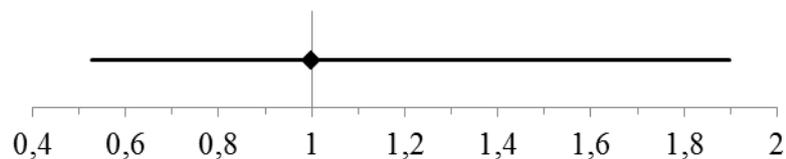
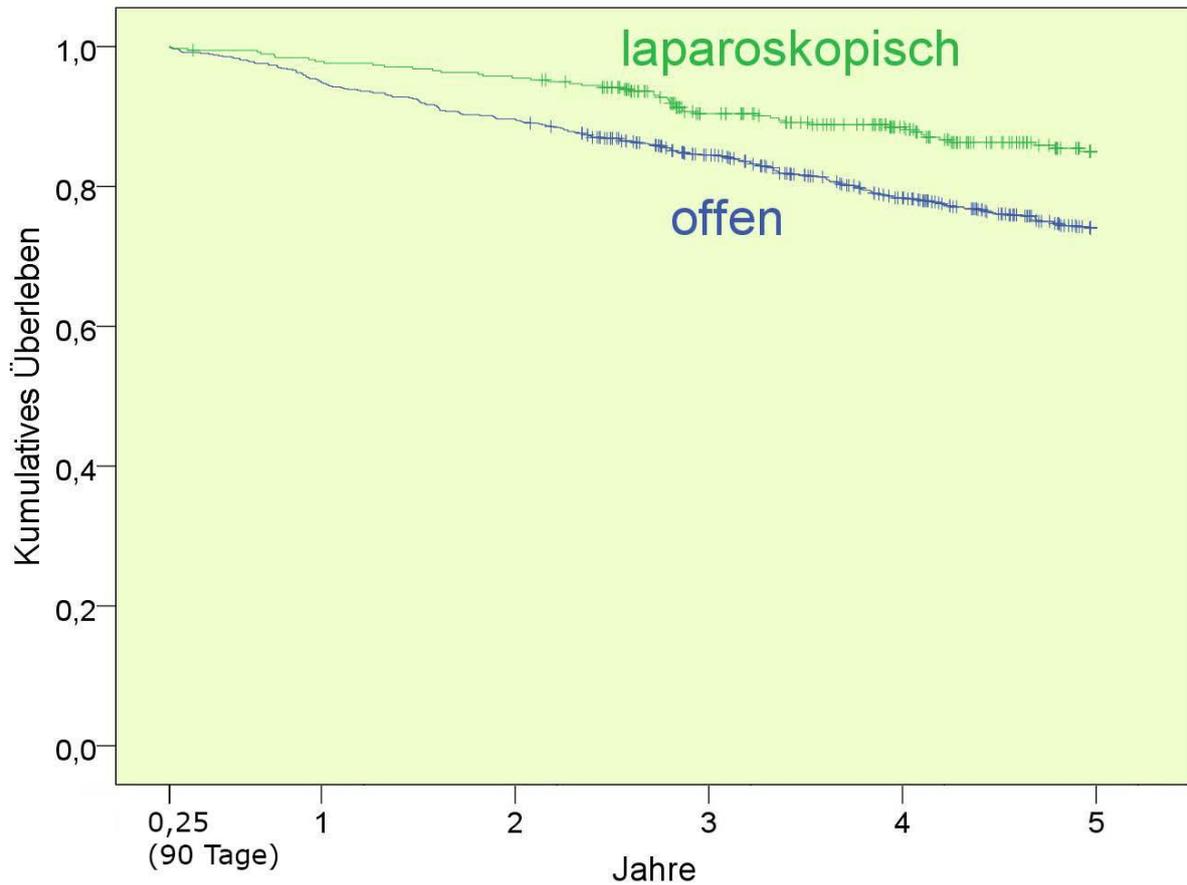


Abb. 3.7.3-15 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Zentrumsfall

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

74,1% offen versus 85,0% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen

HR

KI

p-Wert

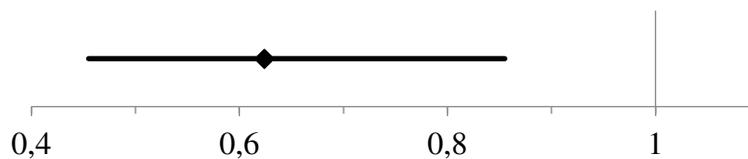
laparoskopisch

0,624

0,455 – 0,855

0,003

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

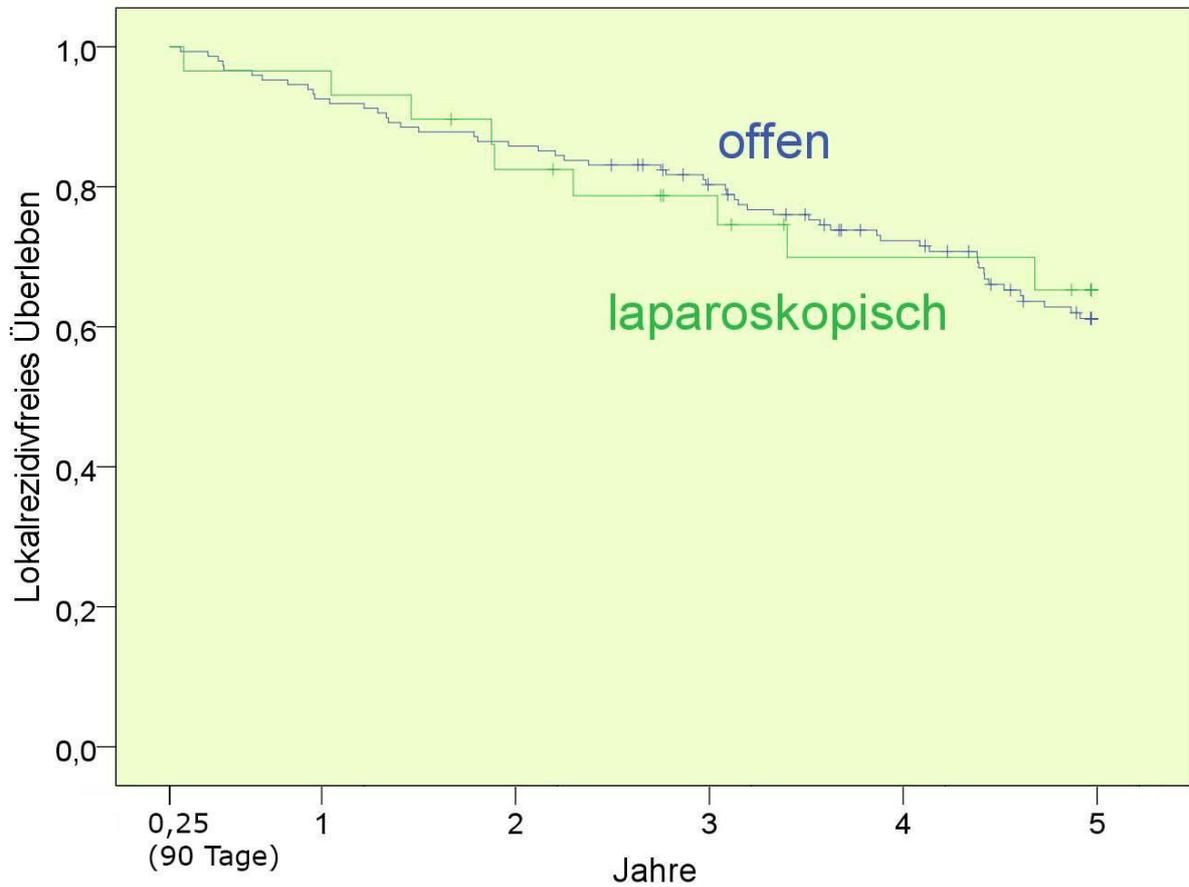


**Abb. 3.7.3-16 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse kein Zentrumsfall**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

61,2% offen versus 71,5% laparoskopisch; p = 0,838



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	1,440	0,675 – 3,070	0,346

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Resektionsgruppe, prä- und postoperative Therapie

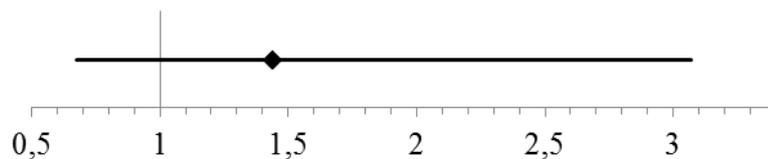
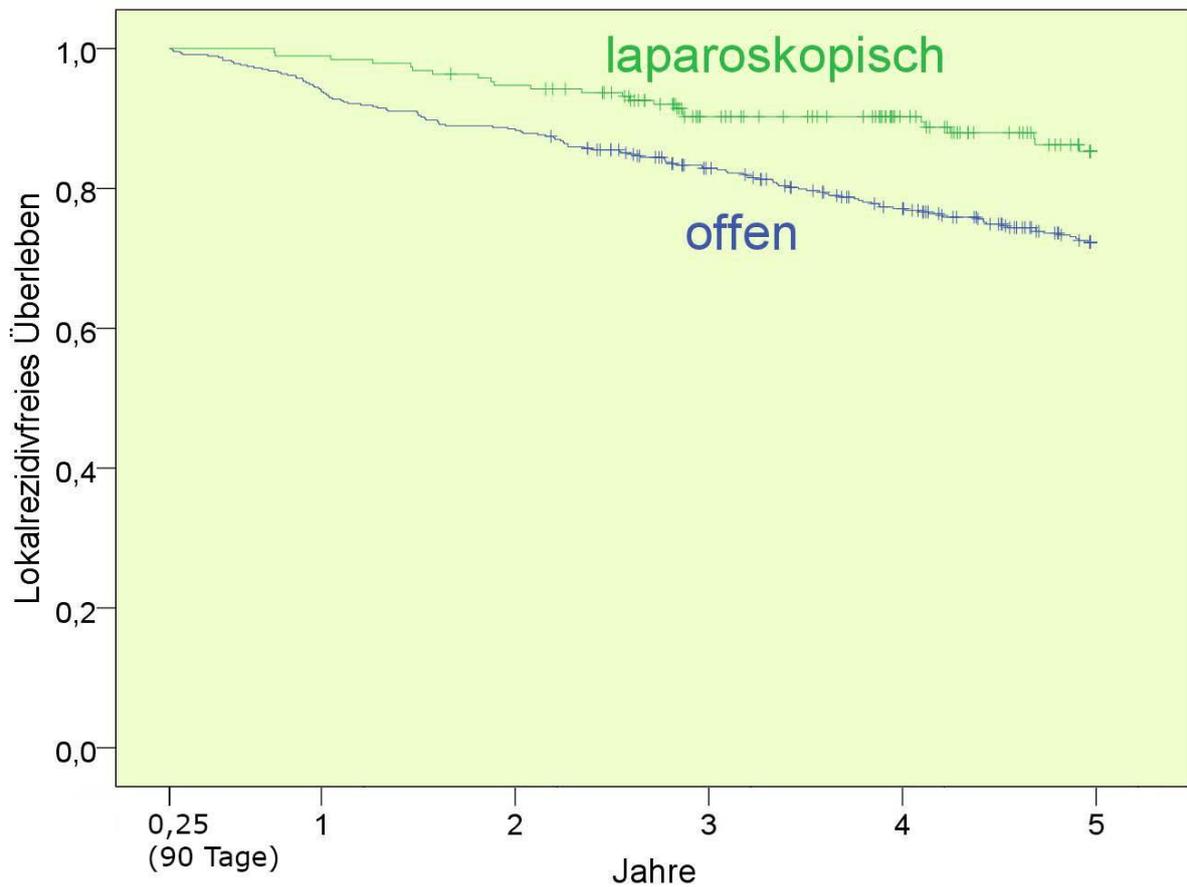


Abb. 3.7.3-17 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie gemäß Leitlinie

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

72,3% offen versus 85,3% laparoskopisch; $p < 0,001$



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,555	0,354 – 0,870	0,010

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

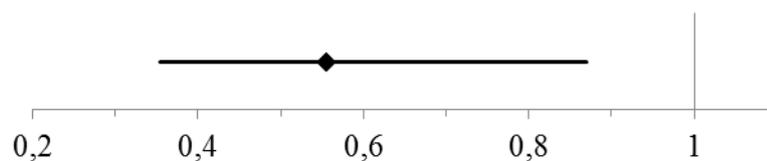
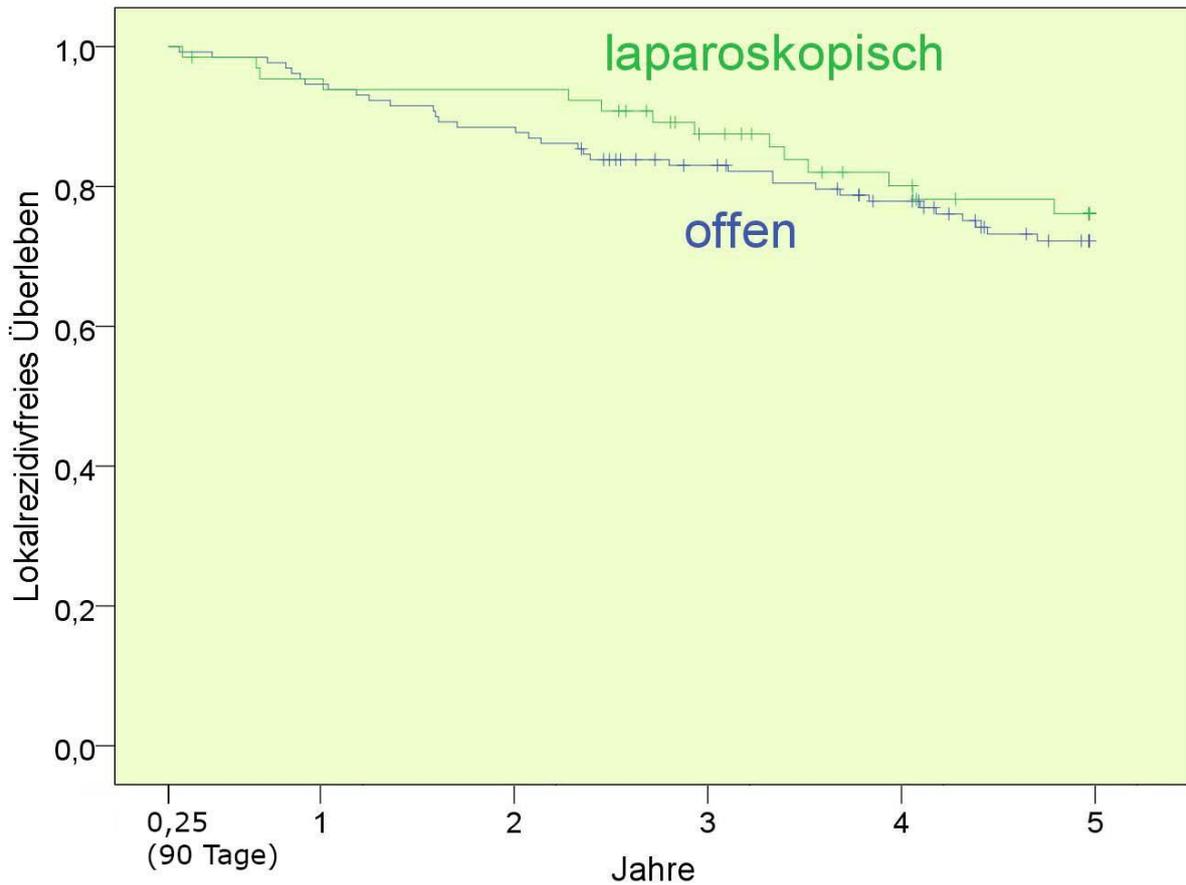


Abb. 3.7.3-18 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

72,2% offen versus 76,1% laparoskopisch; p = 0,519



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,899	0,466 – 1,734	0,750

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

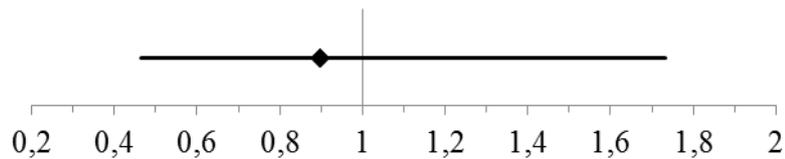
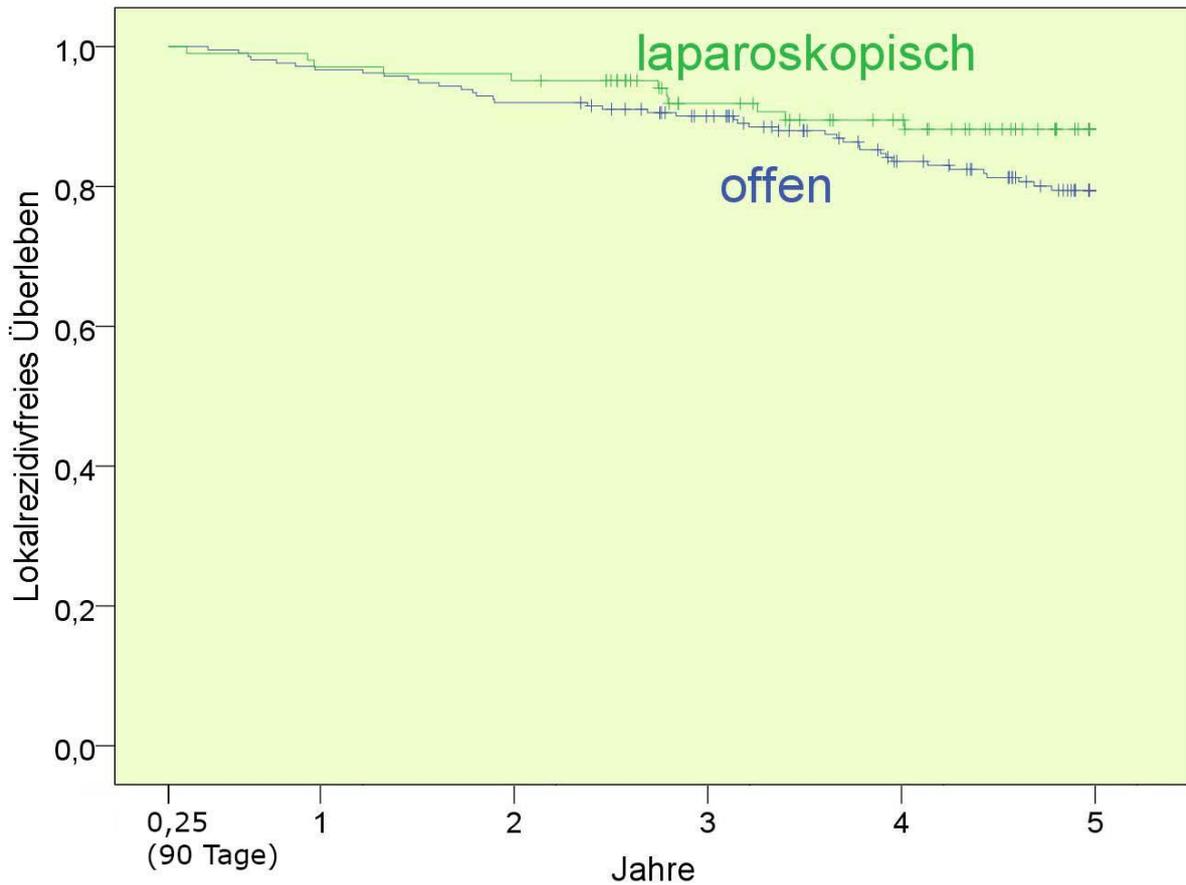


Abb. 3.7.3-19 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

79,4% offen versus 88,2% laparoskopisch; p = 0,112



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,843	0,423 – 1,683	0,629

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

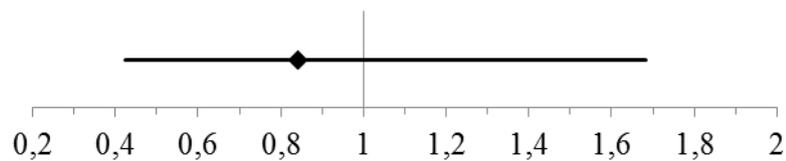
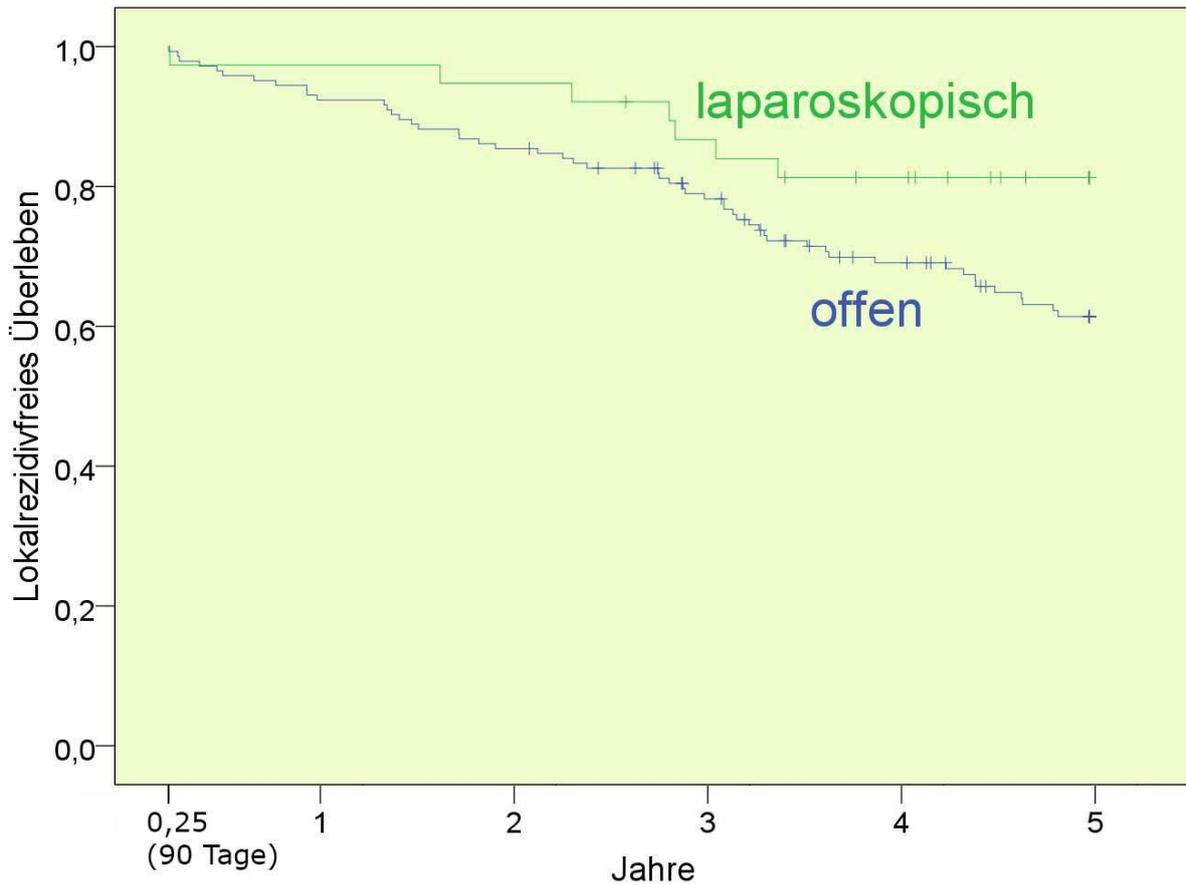


Abb. 3.7.3-20 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

61,4% offen versus 81,3% laparoskopisch; p = 0,046



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,599	0,262 – 1,368	0,224

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, postoperative Therapie

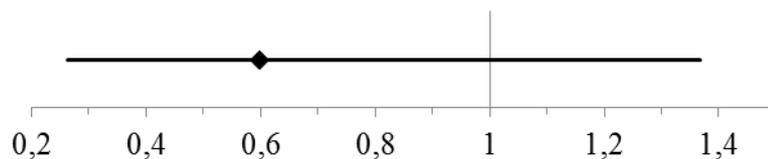
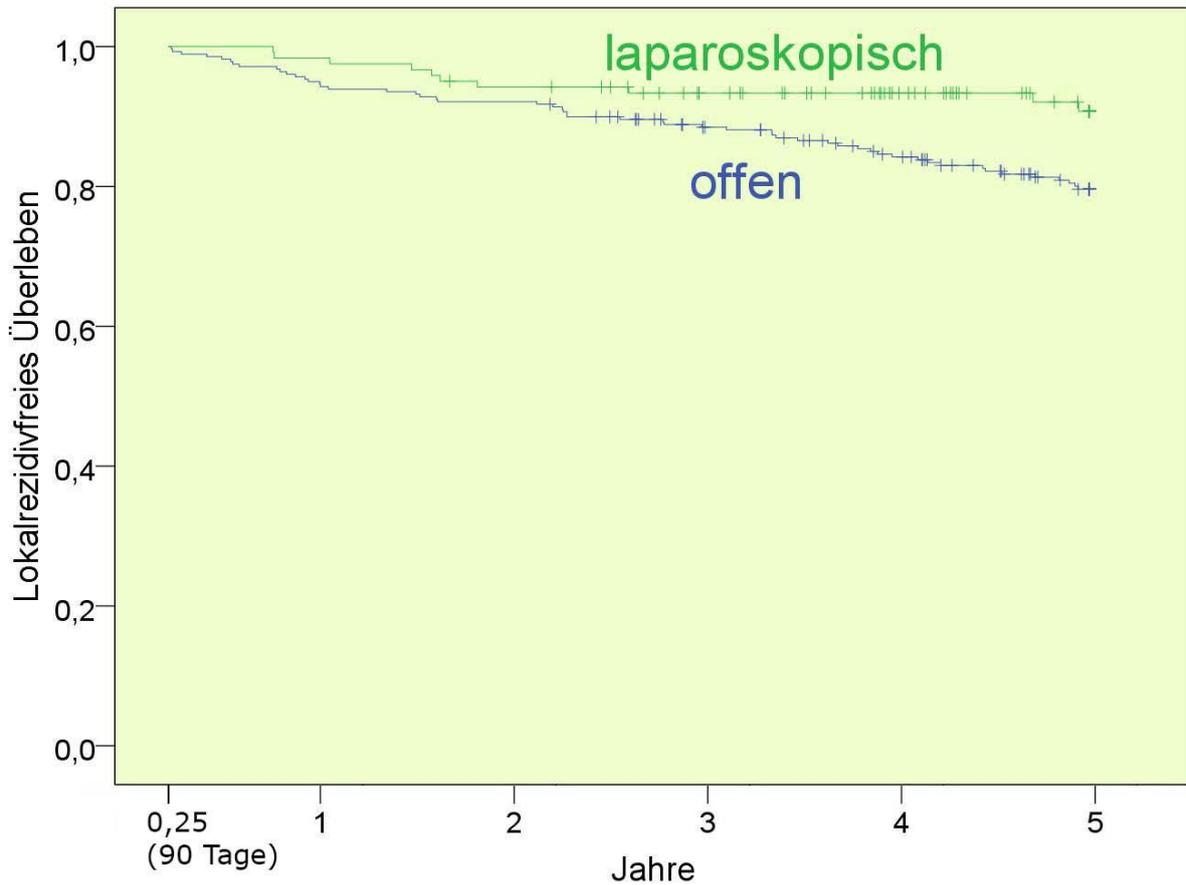


Abb. 3.7.3-21 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

79,6% offen versus 90,7% laparoskopisch; p = 0,012



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,490	0,245 – 0,979	0,043

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

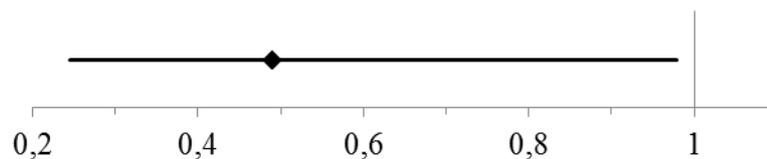
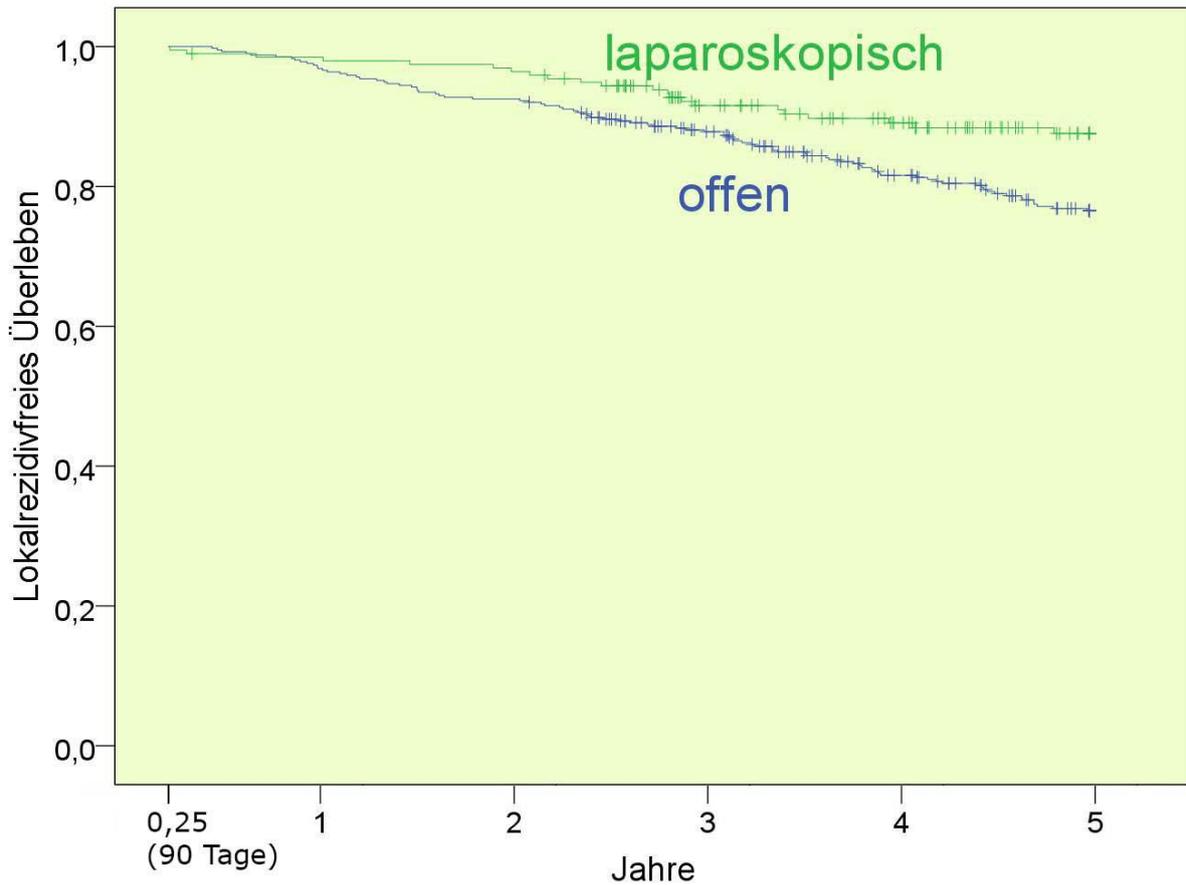


Abb. 3.7.3-22 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse adjuvante Therapie durchgeführt

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

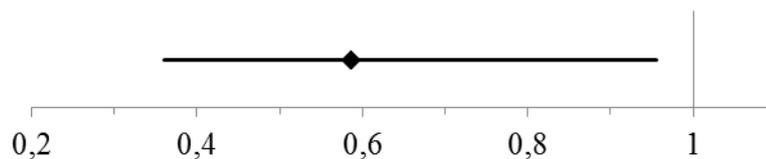
76,5% offen versus 87,6% laparoskopisch; p = 0,005



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,587	0,361 – 0,955	0,032

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie

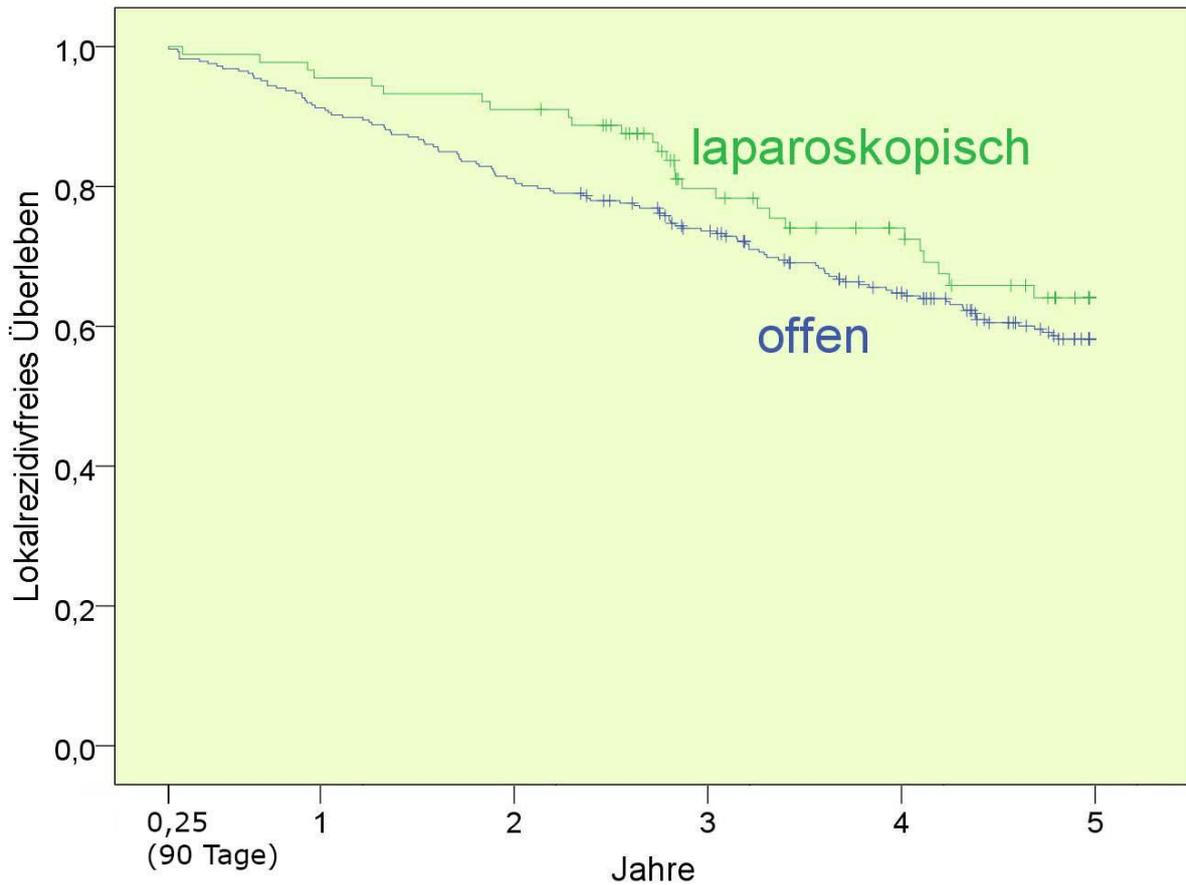


**Abb. 3.7.3-23 Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem
Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation**

Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)

Kaplan-Meier-Verfahren

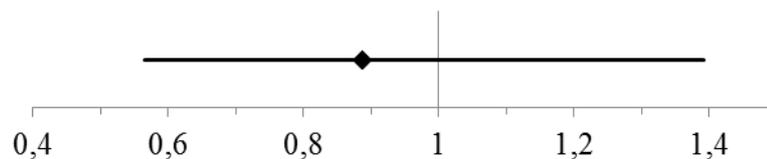
58,2% offen versus 64,1% laparoskopisch; p = 0,208



Multivariable Cox-Regression

Ref. offen	HR	KI	p-Wert
laparoskopisch	0,887	0,566 – 1,392	0,603

Adjustiert für: Alter, gleichzeitiger bösartiger Tumor, Rektumdrittel, Grading, Stadium, Zentrumsfall, Resektionsgruppe, präoperative Therapie



6.4. Systematische Übersichtsarbeit

In Vorbereitung zu dieser Dissertation wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt mit dem Ziel, substantielle retrospektive und bevölkerungsbezogene Studien zu finden, die laparoskopische und offene Rektumresektionen vergleichen. Die Studienanalyse und -auswertung erfolgte zum Teil in Kooperation mit meinem Mit-Doktoranden Herrn Vinzenz Völkel.

6.4.1 Hintergrund

Zahlreiche Studien der letzten Jahre vergleichen den offenen und den laparoskopischen Operationszugang beim Rektumkarzinom. Auf Grundlage der vielversprechenden Ergebnisse für den minimalinvasiven Zugang nimmt die Akzeptanz der Laparoskopie in der täglichen klinischen Praxis – auch außerhalb spezialisierter Krankenhäuser – immer weiter zu. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, relevante Arbeiten zu finden und detailliert zu beschreiben, die einen Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs beim kolorektalen Karzinom aus einer bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Sicht anstellen.

6.4.2 Methoden der Literaturrecherche

Recherchiert wurde in den Datenbanken Pubmed der National Library of Medicine und Cochrane Central.

Ausgangspunkt der Suchanfrage war die Aufteilung in drei Themenbereiche: Kolorektales Karzinom, laparoskopische und offene Chirurgie. Jede inhaltlich passende Arbeit muss notwendigerweise alle drei Themenbereiche gleichermaßen als Kernaspekte umfassen. Um später eine Schnittmenge bilden zu können, wurden zunächst gesonderte Anfragen für die einzelnen Teilbereiche formuliert:

Kolorektales Karzinom: Der zugehörige MESH-term (Medical Subject Heading) lautet „Colorectal Neoplasms/surgery“. Zusätzlich wurde eine Freitextsuche durchgeführt um Artikel zu finden, welche trotz passendem Inhalt nicht mit dem betreffenden MESH-term versehen wurden. Dabei wurden die trunkierten Begriffe „colorectal cancer*“, „colorectal carcinoma*“, „colorectal tumor*“, „colorectal tumour*“ und „colorectal neoplasm*“ in unterschiedlicher Schreibweise (z.B. tumour statt tumor) verwendet. Die Freitextsuche wurde auf den Titel beschränkt um relevante Arbeiten zu finden. Die Gesamtheit der MESH- und

einzelnen Freitext-Suchanfragen ergab verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“ 91.597 Treffer (Stand 22.05.2015).

Laparoskopie: Der zugehörige MESH-term lautet „Laparoscopy“. Zusätzlich wurde eine Freitextsuche durchgeführt um Artikel zu finden, welche trotz passendem Inhalt nicht mit dem betreffenden MESH-term versehen wurden. Der trunkierte Begriff „laparoscop*“ wurde in allen Feldern gesucht. Die Gesamtheit der MESH- und einzelnen Freitext-Suchanfragen ergab verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“ 102.255 Treffer (Stand 22.05.2015).

Offene Chirurgie: Der zugehörige MESH-term lautet „Laparotomy“. Zusätzlich wurde eine Freitextsuche durchgeführt um Artikel zu finden, welche trotz passendem Inhalt nicht mit dem betreffenden MESH-term versehen wurden. Hierzu wurden die Begriffe „open“ und die trunkierten Begriffe „laparotom*“, „celiotom*“ und „coeliotom*“ in allen Feldern gesucht. Die Gesamtheit der MESH- und einzelnen Freitext-Suchanfragen ergab verknüpft mit dem Bool'schen Operator „OR“ 424.689 Treffer (Stand 22.05.2015).

Anschließend wurde mithilfe des Bool'schen Operators „AND“ die Schnittmenge der drei einzelnen Ergebnismengen gebildet und damit 1.831 Arbeiten zum Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs beim kolorektalen Karzinom gefunden. Die Beschränkung der Ergebnisse auf deutsche und englische Titel durch einen benutzerdefinierten Filter ergab eine finale Zahl von 1.613 Titeln (Abb. A). Die beschriebene Suchanfrage wurde am 22.05.2015 erstmalig ausgeführt. Seither wird sie in regelmäßigen Abständen wiederholt und neu erschienene Titel werden gegebenenfalls der Treffermenge hinzugefügt.

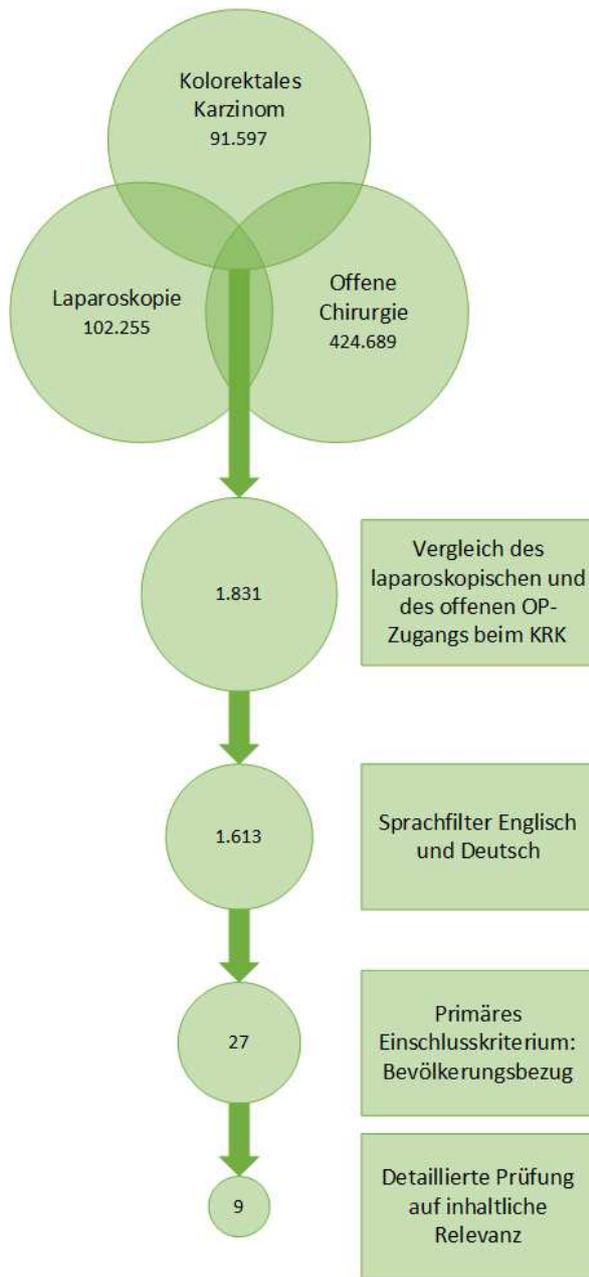


Abb. A (links) Visualisierung der Suchstrategie (Stand 22.05.2015)

Abb. B (rechts) Pubmed Such-Historie (Stand 22.05.2015)

#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

Jede dieser 1.613 primären Studien wurde manuell auf inhaltliche Eignung überprüft. Es wurden nur solche Arbeiten ausgewertet, welche auf Registerdaten basieren (z.B. Krebsregister, klinische Register) oder dem Konzept einer retrospektiven Multizenterstudie entsprechen und dies aus dem Titel oder Abstract eindeutig ersichtlich ist. Es konnten schließlich 27 relevante bevölkerungsbezogene Arbeiten zum Vergleich des laparoskopischen und des offenen Operationszugangs identifiziert werden, von denen sich wiederum 18 mit dem Rektum oder Kolon- und Rektum kombiniert befassen.

Im weiteren Verlauf wurden nach Lektüre der Volltexte noch drei Arbeiten ausgeschlossen, die neben bösartigen auch benigne Erkrankungen berücksichtigen. Eine weitere Veröffentlichung wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl verworfen, drei Arbeiten, da der Ergebnisvergleich zwischen offener und laparoskopischer Operation nur eine Nebenbetrachtung darstellte. Des Weiteren wurden zwei Studien eliminiert, die sich nur mit kombinierten Techniken beschäftigten. Schließlich verblieben neun Studien, von denen sich fünf Arbeiten ausschließlich mit Rektumkarzinom befassen, in der finalen Auswertung (Abb. B).

6.4.3 Studienevaluation

Im nächsten Schritt wurden von den ausgewählten Studien die Volltexte bearbeitet und evaluiert. Es erfolgte eine Einteilung jeder Studie in eine oder mehrere der folgenden drei Kategorien:

- Studien zu Short-term-outcomes („Short-term“): Befassen sich mit unmittelbar post- und perioperativen Outcomes (z.B. Wundinfektionsraten, stationäre Aufenthaltsdauer, 30-Tage-Mortalität)
- Studien zu Mid- und Long-term-outcomes („Mid-term“, „Long-term“): Befassen sich mit mittel- und langfristigen Outcomes (z.B. Gesamtüberleben oder rezidivfreies Überleben mit einem Beobachtungszeitraum größer 1 Jahr)
- Studien zur Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs („Anwendung“): Befassen sich mit Anwendungshäufigkeiten der OP-Zugänge und den Charakteristika der laparoskopisch und offen operierten Patienten

Basierend auf den STROBE-Kriterien [71] wurde eine Checkliste konzipiert und alle Studien auf folgende Aspekte bewertet:

- Studiendesign: Aus welchem Grundkollektiv stammen die jeweiligen Patienten? Wie erfolgte die Datensammlung? Wie viele Teilnehmer wurden über welchen Zeitraum hinweg betrachtet? Ist das Setting repräsentativ?
- Studienteilnehmer: Welche Ein- und Ausschlusskriterien wurden angewandt? Ist der Ein- und Ausschlussverlauf transparent und repräsentativ?
- Studienvariablen: Welche Variablen wurden betrachtet? Ist diese Auswahl sinnvoll? Sind alle verwendeten Variablen eindeutig definiert?
- Methoden: Wurden sinnvolle statistische Methoden angewandt (z.B. multivariable Verfahren, Propensity-Matching, Stratifizierung? Können alle durchgeführten Analysen nachvollzogen werden?

6.4.4 Kurzzusammenfassung der verwendeten Studien

Nussbaum et al., USA 2015, Rektum, Short-Term [56]

Betrachtet werden ca. 18.800 tiefe anteriore Resektionen aufgrund eines malignen Rektumtumors in den Jahren 2010 und 2011. Datengrundlage bilden Registerdaten aus der National Cancer Data Base der Commission on Cancer, gemeinsam verwaltet vom American College of Surgeons und der American Cancer Society, welches derzeit Daten über ca. 30 Millionen Krankenhausaufenthalte enthält [72]. Es kann von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden.

In die statistische Auswertung eingeschlossen werden Patienten mit tiefer anteriorer Rektumresektion aufgrund eines Tumors des Rektums oder des rektosigmoidalen Übergangs (C 19.9, C 20.9), einem relevanten histologischen Subtyp (ICD-O-3: 8140, 8210-1, 8261-3, 8480-1: Adenokarzinome), bösartigem Verhalten des Tumors, primärer Krebsdiagnose und vorhandenen Angaben über präoperative Radio-/Chemotherapie. Dezierte Ausschlusskriterien (Not-OP, fehlende Daten etc.) sind entweder nicht vorhanden oder nicht angegeben. Angesichts von 40.000 Rektum-Karzinom-Fällen USA-weit pro Jahr, (von denen tiefe anteriore Resektionen mutmaßlich einen großen Teil darstellen) und nur 18.800 eingeschlossenen Patienten in zwei Jahren stellt sich die Frage nach nicht dokumentierten

Ausschlüssen bzw. einem Abdeckungsgrad <70% für Rektum-Karzinome mit tiefer anteriorer Rektumresektion. Die Laparoskopierate beträgt 34%, davon 20% Konversion.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben sehr detailliert beschrieben. Diverse Faktoren werden auf ihre Tauglichkeit als signifikante Prädiktoren für den OP-Zugang angegeben und es werden v.a. die präoperativen Tumorcharakteristika verglichen. Außerdem werden postoperative Qualitätsindikatoren (Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Qualität der Resektionsränder) und Short-term-outcomes (30-d-Mortalität, 30-d-Wiederaufnahmerate im Krankenhaus, Krankenhausaufenthaltsdauer) untersucht. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen. Der Umgang mit fehlenden Daten ist etwas unklar.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi²-Test, Varianzanalyse) kommt auch multivariable Statistik (Logistische Regression) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, die bei der Erstellung des Propensity-Scores verwendet wurden, sind detailliert beschrieben (1:1 nearest-neighbour-matching). Die Short-term-outcomes-Analyse erfolgt nur auf Grundlage der Propensity-gematchten Patienten (noch ca. 12.900 eingeschlossene Patienten). Konversionen werden auf intention-to-treat-Basis betrachtet. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich z.T. tabellarisch mit Angabe von p-Werten, Interquartilabstand (IQR) oder 95% KI, absolute Zahlen werden i.d.R. angegeben.

[Yeo et. al., USA 2015, Kolon und Rektum, Anwendung \[50\]](#)

Betrachtet werden ca. elektive 4.000 Eingriffe wegen eines kolorektalen Karzinoms der UICC-Stadien I-IV im Zeitraum September 2005 bis Dezember 2010. Grundlage bilden Daten aus dem National Comprehensive Cancer Network Centers Outcomes Project, an dem sich acht amerikanische Krankenhäuser inklusive der zwei größten Krebskliniken der USA beteiligen. Es kann nicht von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit totaler oder partieller Beckenexenteration, rein exploratorischer Laparoskopie, Appendektomie, Proktokolektomie, transanal durchgeführter Exzision, synchronen Kolon- und Rektum-Karzinomen, Hartmann OP sowie alle Patienten mit fehlenden Angaben z.B. zum Stadium; der exakte Ausschlussverlauf ist jedoch nicht genauer beschrieben oder dargestellt und kann so nicht nachverfolgt werden. Die Auswertung erfolgte getrennt nach Kolon und Rektum, in der Rektum-Gruppe befanden sich ca. 1.500 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 19%.

Das Kollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben detailliert beschrieben. Die Laparoskopierate wird im Zeitverlauf dargestellt und es werden unabhängige Prädiktoren für den laparoskopischen OP-Zugang ermittelt.

Es kommen sowohl deskriptive Verfahren (Chi²-Test, Wilcoxon-Rangsummentest, univariate logistische Regression) als auch multivariable Statistik (multivariable logistische Regression) zum Einsatz. Alle Kovariablen, für welche kontrolliert wird, sind aufgeführt. Auch die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wird angewandt. Die Daten werden nach Diagnosejahr und behandelndem Haus stratifiziert um den Zeitverlauf darzustellen und einen anonymisierten Häuservergleich durchzuführen. Zu Konversionen finden sich keine Angaben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Graphiken und Tabellen, p-Werte und Konfidenzintervalle sind aber nicht immer angegeben.

Kolfschoten et al., Niederlande 2013, Kolon und Rektum, Short-Term [73]

Betrachtet werden ca. 7.400 Eingriffe wegen eines kolorektalen Karzinoms im Jahr 2010. Grundlage bilden Daten aus dem Dutch Surgical Colorectal audit, welches Daten von insgesamt 90 Krankenhäusern enthält. Damit werden laut Angaben der Autoren 93% aller primären, elektiven kolorektalen Resektionen in den Niederlanden abgebildet. Es kann von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden.

Der Ausschlussverlauf einzelner Patienten aufgrund Not-Operationen, Rezidiveingriffen, multiplen synchronen kolorektalen Tumoren und Behandlung in Krankenhäusern mit < 10 Patienten ist transparent mit genauer Angabe der Zahlen dargestellt. Schließlich werden ca. 7.400 Patienten (davon ca. 2.400 mit Rektum-Karzinom) ausgewertet mit einem Laparoskopie-Anteil von ca. 41% (darunter auch kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch) und einer Konversionsrate von 15%. Kolon und Rektum werden gemeinsam betrachtet.

Das Auswertekollektiv wird detailliert beschrieben. Es werden postoperative Qualitätsindikatoren (Anzahl der entnommenen Lymphknoten, irradikale Resektionen) und Short-term-outcomes (Mortalität im Krankenhaus, 30-d-Mortalität, Komplikationen) sowie die Anwendung des laparoskopischen Verfahrens (Abhängigkeit von der Fallzahl eines Krankenhauses) untersucht und die Laparoskopierate für jedes einzelne Krankenhaus ermittelt. Auch werden Prädiktoren für Konversion untersucht. Die Variablen sind genau definiert.

Es werden sowohl deskriptive Verfahren (Chi²-Test, t-Test) als auch multivariable Statistik (Logistische und lineare Regression) verwendet. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Konversionen werden auf intention-to-treat-Basis betrachtet. Die Darstellung aller Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Tabellen und Grafiken unter Angabe von Konfidenzintervallen oder p-Werten.

[Penninckx et al., Belgien 2013, Rektum, Short-Mid- und Long-Term \[54\]](#)

Betrachtet werden ca. 2.700 Eingriffe wegen Rektum-Karzinom im Zeitraum Januar 2006 bis Oktober 2011. Dabei handelt es sich um Daten des PROCARE-Registers, welches seit 2006 existiert und auf der freiwilligen Teilnahme von 82 Kliniken basiert. Die Daten werden mithilfe mit Hilfe der „Belgian crossroads bank for social security“, Belgian Cancer Registry und anderen Datenbanken ergänzt [74]. Eine Überprüfung der PROCARE-Daten mit „administrative databases“ hat ergeben, dass nur ca. 43% der Patienten, die im Beobachtungszeitraum wegen eines bösartigen Tumors des Rektums operiert wurden, auch in PROCARE registriert wurden. Damit ist keine Repräsentativität gegeben.

Eingeschlossen werden Patienten mit Rektum-Karzinom bis 10 cm ab der Anokutanlinie, einem Histologie-Typ vom invasiven Adenokarzinom und Totaler Mesorektaler Exzision (TME). Abgesehen von diesen primären Einschlusskriterien wurden keine weiteren Ausschlüsse gemacht. Die Laparoskopierate beträgt 29% (darunter auch kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch), die Konversionsrate 11,5%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen, sozioökonomischen und klinischen Angaben recht detailliert beschrieben. Es werden Short-term-outcomes (Krankenhausaufenthaltsdauer, 30-d-, 60-d- und 90-d-Mortalität, postoperative-Morbidität), Long-term-outcomes (3-Jahres-Überleben) und postoperative Qualitätsindikatoren (TME-Qualität, Qualität der Resektionsränder, Anzahl der entnommenen Lymphknoten) untersucht. Zusätzlich wird die Anwendung der Laparoskopie im Zeitverlauf betrachtet und ein Vergleich zwischen einzelnen Krankenhäusern vorgenommen. Bezüglich der Variablendefinitionen bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi²-Test, Mann-Whitney-U-Test) kommt auch multivariable Statistik (logistische Regression, Cox-Regression) zum Einsatz. Sämtliche Kovariablen, für die kontrolliert wurde, sind angegeben. Es wird ein Propensity-Score ermittelt, welcher als weitere Kovariable ins multivariable Modell eingearbeitet wird. Der

Propensity-Score wurde mithilfe mit Hilfe des C-Index auf seine Gruppenunterscheidungsfähigkeit hin überprüft.

Fehlende Daten wurden unter der „missing-at-random-Annahme“ durch multiple Imputation nachträglich ergänzt. Konversionen wurden teilweise als eigene Gruppe, teils auf Intention-to-treat-Basis betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt weitgehend übersichtlich und nachvollziehbar mit Konfidenzintervallen und p-Werten. Zu einigen wichtigen Outcomes wie dem Langzeitüberleben gibt es jedoch keine Tabellen oder Graphen.

[Taylor et al., England 2013, Kolon und Rektum, Short-, Mid-Term \[55\]](#)

Betrachtet werden ca. 58.100 radikale Eingriffe wegen eines bösartigen kolorektalen Tumors im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2008, mit einem Follow-up bis ins Jahr 2010. Datengrundlage bildet das Register des National Cancer Data Repository, welches aus einem Zusammenschluss dreier Datenbanken entstanden ist (Cancer Registry, Hospital Episode Statistics und National Bowel Cancer Audit Project). Laut Autorenangaben enthält dieses Register Informationen über jeden englischen Krebspatienten und ist repräsentativ für die Gesundheitsversorgung in England. Insgesamt erscheint eine Gesamtzahl von 58.100 operationswürdigen kolorektalen Karzinomen aller Stadien in drei Jahren angesichts einer Inzidenzrate für England von ca. 34.000 Fällen im Jahr 2011 (C18 - C20 kombiniert) [75] als sehr gering.

Der Studie kann nicht entnommen werden, ob abgesehen von dem primären Einschlusskriterium „radikale Operation wegen eines kolorektalen Karzinoms“ weitere Ausschlüsse vorgenommen wurden. Kolon und Rektum werden gemeinsam betrachtet. Die Laparoskopierate beträgt ca. 19%, die Konversionsrate ca. 15%.

Das Auswertekollektiv wird ausführlich beschrieben. Es werden Short-term-outcomes (30d-Mortalität, Aufenthaltsdauer), Mid-term-outcomes (1-Jahres-Gesamtüberleben) und die Anwendung der Laparoskopie im Zeitverlauf sowie Ursachen und Folgen von Konversionen beleuchtet. Die Variablen sind genau definiert.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren wird auch multivariable Statistik (logistische Regression, Cox-Regression) verwendet. Sämtliche verwendeten Kovariablen sind angegeben. Fehlende Daten wurden unter der „missing-at-random-Annahme“ durch multiple Imputation in einem zweiten Schritt ergänzt. Die hierfür verwendeten Variablen sind transparent dargestellt. Es werden jedoch stets die entsprechenden Ergebnisse ohne

Imputation angegeben. Konversionen wurden sowohl auf Intention-to-treat-Basis als auch gesondert ausgewertet. Die Darstellung aller Ergebnisse erfolgt in Tabellen, stets unter Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

McKay et al., Australien 2012, Kolon und Rektum, Short-Term, Anwendung [58]

Betrachtet werden ca. 2.100 Eingriffe wegen eines kolorektalen Karzinoms im Jahr 2001 bis 2008. Grundlage bilden die Daten von sechs großen australischen Kliniken, welche im Sydney South West Area Health Service Register, gespeichert werden. Dieses Register erfasst nur demographische und klinische, d.h. unmittelbar postoperative Daten. Diese sechs australischen Kliniken stellen die gesamte Gesundheitsversorgung für eine ca. 750.000 Einwohner umfassende Region sicher. Es handelt sich um ein repräsentatives Setting.

Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund im OP-Verlauf nicht stattgefundenen Resektionen, Not-Operationen, unverhältnismäßig großem Operationsumfang (gleichzeitige plastisch-rekonstruktive Eingriffe, synchrone Organentfernungen) und fehlenden Daten. Dieser Ausschlussverlauf ist weitgehend transparent dargestellt. Ausgewertet werden ca. 1.700 Patienten, davon ca. 500 mit Rektum-Karzinom. Die Auswertungen zu Kolon und Rektum erfolgten getrennt. Bei Rektum-Patienten beträgt der Laparoskopie-Anteil ca. 28,8% (darunter auch kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch), die Konversionsrate 8,3%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben detailliert beschrieben. Die Short-term-outcomes umfassen intraoperative Parameter (OP-Dauer, benötigte Bluttransfusionen), postoperative Qualitätsindikatoren (Resektionsränder) und direkte postoperative Komplikationen. Zusätzlich wird die Anwendung des laparoskopischen Zugangs detailliert dargestellt. Alle Variablen sind genau definiert.

Es werden sowohl deskriptive Verfahren (Chi²-Test, Fishers exakter Test) als auch multivariable Statistik verwendet. Sämtliche Kovariablen sind transparent dargestellt. In der univariaten Statistik wird mit Stratifizierung gearbeitet. Fehlende Daten der einzelnen Variablen sind angegeben. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt in Tabellen mit Angabe von absoluten Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

Mroczkowski et al., Deutschland 2012, Rektum, Short-Term [57]

Betrachtet werden ca. 18.800. Patienten mit Rektum-Karzinom und Stadium I-III im Behandlungszeitraum Januar 2000 bis Dezember 2009. Es handelt sich um eine große

Multicenterstudie (International Quality Assurance in Colorectal Cancer). Die Datenbank umfasst 346 freiwillig teilnehmende Kliniken jeder Größenordnung ohne Angabe von lokaler Verteilung. Die Laparoskopierate beträgt 9,2% (darunter auch kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch), die Konversionsrate 12,1%. Da keine standardisierten bzw. qualitätskontrollierten Verfahren zur Datenerhebung Anwendung fanden und die Teilnahme freiwillig war, kann nicht von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden. Durchschnittlich ergeben sich 5 Patienten pro Krankenhaus und Jahr, davon wurden im Schnitt 0,5 (10%) laparoskopisch operiert.

In die statistische Auswertung eingeschlossen werden Patienten mit Stadium I-III, Behandlung in Deutschland, R0-Situation, anteriorer Resektion mit TME oder abdominoperineale Resektion mit TME. Der Ausschluss einzelner Patienten erfolgt auf Grund von R1- oder R2-Status, Stadium IV, Behandlung außerhalb Deutschlands, Anwendung anderer OP-Verfahren als oben genannt und fehlender Daten bezüglich des Operationszugangs. Zu den Ausschlüssen werden keine genauen Zahlen angegeben.

Die laparoskopische und die offene Gruppe werden bezüglich diverser Faktoren miteinander verglichen (Demographie, Risikofaktoren, Tumorcharakteristika). Außerdem werden intra- und postoperative-Komplikationen und Short-term-outcomes (30-d-Mortalität) untersucht. Alle Variablen und Kovariablen sind klar und umfassend definiert, es bleiben keine Fragen offen.

Es kommen ausschließlich deskriptive Verfahren (Chi²-Test, Fishers exakter Test) zum Einsatz. Konversionen werden auf intention-to-treat-Basis bzw. als eigene Gruppe betrachtet. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich in Form von absoluten Zahlen und p-Werten.

[Musselman et al., Kanada 2012, Rektum \[51\]](#)

Betrachtet werden ca. 9.300 Patienten mit Rektum-Karzinom im Zeitraum April 2002 bis März 2009. Es handelt sich dabei um Registerdaten, die durch die Fusion dreier Datenbanken (Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database (Klinikdaten), Ontario Cancer Registry (präoperativer pathologischer Befund bzw. Bestätigung, dass tatsächlich ein Tumor vorlag) und Registered Persons Database (diverse Zensusdaten: Alter, Geschlecht etc.)) entstanden sind. Hierbei kann von einer vollständigen Erfassung aller

10,5 Millionen volljährigen Einwohner der Region Ontario und damit von einem repräsentativen Setting ausgegangen werden.

Eingeschlossen werden alle volljährigen Patienten mit Rektum-Karzinom und elektiver Operation, ausgeschlossen werden Operationen bei gutartigem Tumor und Not-Operationen. Zu den Ausschlüssen werden keine genauen Zahlen angegeben. Die Studie umfasst 9.300 Patienten mit einem Laparoskopie-Anteil von 12% (darunter auch kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch).

Die laparoskopische und die offene Gruppe werden bezüglich diverser Faktoren verglichen. Auch wird die Abhängigkeit des Zugangs vom Resektionstyp (anteriore Resektion, abdominoperineale Resektion) und in Abhängigkeit der Anlage eines Stomas untersucht. Zudem erfolgt eine Betrachtung des Zugangs im Zeitverlauf in Abhängigkeit vom Resektionstyp.

Um ausreichende Fallzahlen zu generieren wurden die stattgefundenen Resektionen zu vierteljährlichen Blöcken zusammengefasst. Zum Vergleich von Patientencharakteristika zwischen den Gruppen wurde auf einen Vergleich der standardisierten Mittelwerte zurückgegriffen. Die standardisierten Mittelwerte sowie die p-Werte wurden stets angegeben.

[Stewart et al., USA 2011, Rektum, Short-Term \[59\]](#)

Betrachtet werden ca. 1.300 Patienten mit abdominoperinealer Resektion wegen eines Rektum-Karzinoms in den Jahren 2005 bis 2008. Es handelt sich hierbei um Registerdaten des National Surgical Quality Improvement Program's Participant User File, des American College of Surgeons. Dieses enthält zum Studienzeitpunkt Daten von 211 Krankenhäusern mit Angaben zu demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten und Outcomes bis 30 Tage nach Operation. Die Repräsentativität ist schlecht abschätzbar.

In die statistische Auswertung eingeschlossen werden alle Patienten mit Rektum-Karzinom und abdominoperinealer Resektion. Detaillierte Ausschlusskriterien sind entweder nicht vorhanden oder nicht angegeben. Die Laparoskopierate beträgt 11%.

Das Auswertekollektiv wird mit demographischen und klinischen Angaben sehr detailliert beschrieben und diverse Faktoren werden auf ihre Tauglichkeit als signifikante Prädiktoren für den Zugang angegeben. Auch wird das Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit vom Zugang untersucht und diese signifikanten

Prädiktoren für das Entwickeln von postoperativen Komplikationen werden - stratifiziert nach Zugang - untersucht. Die Studienvariablen sind sehr detailliert definiert, es bleiben keine Fragen offen.

Neben adäquaten deskriptiven Verfahren (Chi²-Test, t-Test) kommt auch multivariable Statistik (Logistische Regression) zum Einsatz. Die Kontrollvariablen sind genau angegeben. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt übersichtlich zum Teil tabellarisch mit Angabe absoluter Zahlen, Konfidenzintervallen und p-Werten.

6.4.5 Ergebnisse

Anwendung des laparoskopischen Operationszugangs (Tafel 1)

Alle Studien geben den Anteil der laparoskopischen Operationen an allen durchgeführten Eingriffen an. Bei Studien, welche sich ausschließlich mit Rektum-Karzinomen beschäftigen, schwankt die über den Beobachtungszeitraum gemittelte Laparoskopierate zwischen 9% (Mroczkowski et al.) und 34% (Nussbaum et al.). Dabei unterscheidet sich der zugrunde liegende Zeitraum: Während Mroczkowski et al. Behandlungen in den Jahren 2000 bis 2009 betrachten, untersuchen Nussbaum et al. die Jahre 2010 bis 2011.

Des Weiteren geben einige Studien die Laparoskopierate im Zeitverlauf an (Yeo et al., Penninckx et al., Taylor et al. und Musselman et al.). Bei allen nimmt die Zahl laparoskopischer Eingriffe über die Jahre hinweg zu. Diese Steigerung gilt nach Yeo et al. jedoch nicht für Stadium IV; hier bleibt der Anteil der laparoskopischen OPs über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant. Nach Musselman et al. gibt es eine signifikante Zunahme der Laparoskopierate nur für anteriore Resektionen. Für abdominoperineale Resektionen hingegen lässt sich im betrachteten Zeitraum keine signifikante Zunahme beobachten.

Drei Studien (Yeo et al., Kolfshoten et al. und Penninckx et al.) führen einen anonymisierten Vergleich der einzelnen Krankenhäusern durch und kommen zu dem Ergebnis, dass es beträchtliche Anwendungsunterschiede beim minimalinvasiven Zugang gibt. So schwankt nach Yeo et al. die Laparoskopierate zwischen 15% und 86%. Kolfshoten et al. identifizieren sogar Unterschiede im Bereich von 0% und 96%. Penninckx et al. zeigen, dass 30% der untersuchten Häuser gar keine Laparoskopie durchführen und 25% eine Laparoskopierate unter 3,7% vorweisen; im Gegensatz dazu wenden 25% der Kliniken den minimalinvasiven Zugang in über 53% aller Fälle an.

Kolfschoten et al. beschäftigen sich zudem mit der Korrelation zwischen Fallvolumina und Laparoskopierate, finden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang ($r = 0,07$, $p = 0,52$). McKay et al. resümieren, dass die Wahrscheinlichkeit den laparoskopischen Zugang anzuwenden mit der Spezialisierung des Chirurgen steigt: So werden 96,2% der laparoskopischen Rektum-Operationen von spezialisierten Viszeralchirurgen durchgeführt und lediglich 3,8% von Allgemeinchirurgen.

Tafel 1 Anwendung des laparoskopischen Operations-Zugangs	
Yeo et al. Rektum, 97% LAR, 1.500 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2005 - 2010	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Laparoskopierate: 14% in 2006 → 37% in 2010; für UICC Stadium IV über den Beobachtungs- Zeitraum weitgehend konstant</p> <p>Haus mit der niedrigsten Lap.-Rate: 15% Haus mit der höchsten Lap.-Rate: 86%</p>
Kolfschoten et al. Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv: Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Laparoskopierate: 41% (Range 0% - 96%)</p> <p>33% der Krankenhäuser weisen Laparoskopieraten signifikant über dem Durchschnitt auf, 26% unter dem Durchschnitt.</p> <p>Korrelation Fallvolumina-Laparoskopierate: $r = - 0,07$, $p = 0,52$</p>
Penninckx et al. Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 – 2011	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Laparoskopierate: 22,5% in 2006 → 38,1% in 2011 30% der betrachteten Häuser: 0% Lap.</p> <p><i>Logistische Regression:</i> 25% der betrachteten Häuser: < 3,7% Lap. 25% der betrachteten Häuser: > 53% Lap.</p>
Taylor et al. Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I - IV, 2006 - 2008	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Laparoskopierate 10% in 2006 → 28% in 2008</p>
McKay et al. Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001- 2008	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Laparoskopierate 28,8%</p> <p>Nicht näher quantifizierte Zunahme der Laparoskopie im Studienzeitraum 2001 bis 2008</p> <p>Offene Chirurgie: 25,0% (Allgemeinchirurg), 75,0% (Viszeralchirurg)</p> <p>Lap. Chirurgie: 3,8% (Allgemeinchirurg), 96,2% (Viszeralchirurg)</p>

Musselman et al.
Rektum, AR u. APR,
9.300 Pat., 12% Lap.,
k.A. Stadium, 2002 -
2009

Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Laparoskopierate 5,2% in 2002 → 19,3% in 2008 (**p < 0,01**);
starke Zunahme ab 2005

Dieser Trend ist v.a. für anteriore Resektionen zu beobachten (p < 0,01), für
abdominoperineale Resektionen lässt sich keine signifikante Zunahme der
Laparoskopierate ab 2006 beobachten.

Patientencharakteristika (Tafel 2)

Alle der neun Publikationen vergleichen die Patienten-Eigenschaften der laparoskopischen und der offenen Gruppe nach beispielsweise demographischen, soziökonomischen oder klinischen Kenngrößen. Nussbaum et al., Penninckx et al. und Mroczkowski et al. untersuchen zudem Unterschiede in den Tumorcharakteristika zwischen den beiden Operationsmethoden. Die eben genannten Studien kommen zu dem Ergebnis, dass man signifikante Unterschiede bezüglich der Tumorlokalisation und des Stadiums beobachten kann. Einige Studien (Nussbaum et al., Penninckx et al., Mroczkowski et al. und Kolfshoten et al.) zeigen, dass niedrigere Stadien eher laparoskopisch und höhere eher offen operiert werden: So finden Nussbaum et al. und Penninckx et al. zum Beispiel mehr cT1-Stadien und weniger cT4-Stadien in der laparoskopischen Gruppe und Penninckx et al. ein niedrigeres pathologisches Stadium und eine niedrigere pathologische Tumorkategorie bei laparoskopisch operierten Patienten. Eine Ausnahme bildet das pathologische Stadium 0 mit T0 N0: Dieses ist minimal häufiger bei offenen Operationen vertreten.

Mit der Tumorlokalisation befassen sich zwei Arbeiten (Penninckx et al. und Mroczkowski et al.). Die Autoren stellen fest, dass es in diesem Kontext signifikante Unterschiede in der Operationsmethode gibt. So werden Tumoren im oberen Rektumdrittel (> 12 cm) eher laparoskopisch operiert (Mroczkowski et al.), während Tumoren des unteren Rektumdrittels eher offen operiert werden (< 5 cm Penninckx et al. und < 6 cm Mroczkowski et al.). Bezüglich Tumoren des mittleren Drittels kommen die beiden Arbeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach Penninckx et al. werden diese häufiger laparoskopisch operiert, während gemäß Mroczkowski et al. das offene Verfahren dominiert.

Des Weiteren sind laparoskopisch operierte Patienten signifikant jünger (Nussbaum et al., Yeo et al. und Kolfshoten et al.) und weisen einen niedrigeren Charlson Score, weniger Komorbiditäten, eine niedrigere ASA-Klassifikation (Yeo et al., Kolfshoten et al.) sowie einen niedrigeren BMI auf (Yeo et al., Stewart et al.). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung

kommen einige Arbeiten zu unterschiedlichen Resultaten; es finden sich jedoch tendenziell mehr Frauen in der laparoskopischen Gruppe.

Häufig beeinflussen auch der Versicherungsstatus, ein höheres Einkommen und ein überdurchschnittlicher Bildungsstatus die Entscheidung für den laparoskopischen OP-Zugang (Nussbaum et al., Yeo et al.). Laparoskopisch operierte Patienten sind zudem weniger häufig abdominal voroperiert (Kolfshoten et al.) und weisen weniger Risikofaktoren auf (Mroczkowski et al.).

Nussbaum et al. finden bei Patienten, welche laparoskopisch operiert wurden, in der deskriptiven Statistik ein signifikant niedrigeres mittleres Carcinoembryonales Antigen (CEA)-Level (24 ng/ml bei Laparoskopie intention-to-treat (Lap. itt) vs. 31 ng/ml bei offener OP). Dieser Unterschied zwischen den Patientenkollektiven bleibt auch nach Propensity-Score-Adjustierung signifikant ($p = 0,007$).

Die meisten dieser in der deskriptiven Statistik signifikanten Unterschiede können durch multivariable Analyse nicht bestätigt werden. Einige Studien finden dennoch signifikante Prädiktoren für die Laparoskopie wie jüngeres Alter, höherer Bildungs- und Einkommensstatus, weniger abdominale Voroperationen und einen BMI unter 25 kg/m^2 . Dem gegenüber stellen ein höheres Stadium, Alter und ASA-Score sowie eine niedrigere Einkommensklasse bei einigen Studien signifikante Prädiktoren für den offenen Zugang dar.

Tafel 2 Patientencharakteristika

Nussbaum et al.
Rektum, LAR, 19.000
Pat., 34% Lap.,
UICC 1-IV, 2010 -
2011

Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Vergleich der Tumorcharakteristika:

cT Stadium: **p < 0,001**
 1: 22,9% aller lap. itt vs. 16,7% aller offenen OPs
 2: 20,6% aller lap. itt vs. 17,2% aller offenen OPs
 3: 52,7% aller lap. itt vs. 58,7% aller offenen OPs
 4: 3,9% aller lap. itt vs. 7,4% aller offenen OPs

cN Stadium: **p < 0,001**
 0: 74,0% aller lap. itt vs. 69,6% aller offenen OPs
 1: 21,7% aller lap. itt vs. 24,3% aller offenen OPs
 2: 4,3% aller lap. itt vs. 6,1% aller offenen OPs

Keine signifikanten Unterschiede beim Grading und Größe in mm.

Medianes Alter: 61 Jahre (Lap. itt) vs. 62 Jahre (offen), **p < 0,001**

Rasse: **p = 0,001**
 Weiß: 87,5% aller lap. itt vs. 85,8% aller offenen OPs
 Schwarz: 7,3% aller lap. itt vs. 8,9% aller offenen OPs
 Andere: 5,2% aller lap. itt vs. 5,3% aller offenen OPs

Bildungsstatus über dem Durchschnitt: 63,3% aller lap. itt vs. 55,9% aller offenen OPs, **p < 0,001**

Einkommen über dem Durchschnitt: 72,4% aller lap. itt vs. 65,4% aller offenen OPs, **p < 0,001**

Versicherungsstatus (Beispiele): **p < 0,001**
 Privat: 53,6% aller lap. itt vs. 46,4% aller offenen OPs
 Medicare: 37,4% aller lap. itt vs. 41,1% aller offenen OPs

Mittleres CEA-Level (ng/ml): 24 (Lap. itt) vs. 31 (offen), **p < 0,001**

Tage bis zur OP: 37 (Lap. itt) vs. 49 (offen), **p < 0,001**

Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Charlson Score und Geschlecht.

Propensity-Score-Adjustierung:

Höherer Versicherungsstatus ist ein signifikanter Unterschied (**p < 0,001**).

Mittleres CEA-Level (ng/ml): 24 (Lap. itt) vs. 29 (offen), **p = 0,007**

→CEA-Angaben lt. eigenen Angaben nur bei ca. 50% aller beteiligten Patienten

Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Signifikante Prädiktoren für den laparoskopischen OP-Zugang:

Mittelmäßig (1) und schlecht (2) differenzierte Tumore
 (Ref. = gut differenzierte Tumore)
 (1) OR = 1,32; KI: 1,12 - 1,55, **p = 0,0001**
 (2) OR = 1,40; KI: 1,14 - 1,72, **p = 0,001**

Jüngeres Alter (Ref. unbekannt)

	<p>OR = 0,94; KI: 0,90 – 0,97, p < 0,001 Bildungsstatus über dem Median (Ref. = durchschnittlicher Bildungsstatus) OR = 1,21; KI: 1,09 - 1,35, p = 0,001</p> <p>Einkommen über dem Median (Ref. = durchschnittliches Einkommen) OR = 1,13; KI: 1,00 - 1,27, p = 0,047</p> <p>Daraus ergeben sich folgende signifikante Prädikatoren für den offenen OP-Zugang:</p> <p>Tumoren > 5 cm (Ref. = < 1 cm)</p> <p>T3 u. T4-Stadium (Ref. = T1)</p> <p>N2 (Ref. = N0)</p>
<p>Yeo et al. <i>Rektum, 97% LAR, 1.500 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2005 - 2010</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Alter (median) bei Diagnose: 54,1 (Lap. itt) vs. 56,6 (offen), p = 0,02</p> <p>Charlson Score 0: 83% aller lap. itt vs. 74% aller offenen OPs, p = 0,01</p> <p>Private Versicherung: 74% aller lap. itt vs. 65% aller offenen OPs, p = 0,01</p> <p>BMI (median): 26,7 aller lap. itt vs. 27,3 aller offenen OPs, p = 0,04</p> <p>Für weitere Variablen wurden lediglich Zahlenwerte angegeben, aber keine statistischen Tests zum Vergleich der Patientenkollektive durchgeführt.</p> <p><i>Keine Multivariable Analyse für Rektum-Karzinom.</i></p>
<p>Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Alter >70: 48% aller lap. itt vs. 53% aller offenen OPs, p < 0,001</p> <p>Männliches Geschlecht: 57% aller lap. itt vs. 54% aller offenen OPs, p = 0,01</p> <p>TNM-Stadium UICC III u. IV: 38% aller lap. itt vs. 44% aller offenen OPs, p < 0,01</p> <p>Komorbiditäten: CCI 2+ (Charlson Comorbidity Index): 16% aller lap. itt vs. 20% aller offenen OPs, p < 0,01</p> <p>ASA 3+: 19% aller lap. itt vs. 23% aller offenen OPs, p < 0,01</p> <p>Abdominal voroperiert: 30% aller lap. itt vs. 36% aller offenen OPs, p < 0,01</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Signifikante Prädikatoren für den laparoskopischen OP-Zugang:</p> <p>Abdominal voroperiert OR = 0,82; KI: 0,74 - 0,91, Ref. = nicht abdominal voroperiert</p>

Signifikante Prädiktoren für den offenen OP-Zugang:

Alter > 60 Jahre:	61-70: OR = 0,86; KI: 0,75 - 1,00 , Ref. < 60 71-80: OR = 0,75; KI: 0,65 - 0,87 , Ref. < 60 81+: OR = 0,67; KI: 0,57 - 0,80 , Ref. <60
TNM-Stadium ≥ 2:	II: OR = 0,80; KI: 0,70 - 0,91 , Ref. TNM I III: OR = 0,77; KI: 0,68 - 0,88 , Ref. TNM I IV: OR = 0,54; KI: 0,45 - 0,65 , Ref. TNM I
ASA = IV – V:	OR = 0,61; KI: 0,40 - 0,94 , Ref. ASA I – II
Komorbiditäten: CCI ≥ 2:	OR = 0,83; KI: 0,72 - 0,94 , Ref. CCI ≤ 1

Penninckx et al.
*Rektum, APR mit
TME, 2.700 Pat., Lap.
29%, UICC I-IV,
2006 – 2011*

Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Vergleich der Tumorcharakteristika:	p = 0,049
Lokalisation:	47,1% aller lap. itt vs. 42,9% aller offenen OPs
Mittleres Drittel (> 5 - 10 cm):	52,9% aller lap. itt vs. 57,1% aller offenen OPs
Unteres Drittel (< 5cm):	
UICC-Stadium:	p < 0,001
I:	15,4% aller lap. itt vs. 9,7% aller offenen OPs
II:	16,7% aller lap. itt vs. 16,1% aller offenen OPs
III:	57,2% aller lap. itt vs. 61,9% aller offenen OPs
IV:	10,7% aller lap. itt vs. 12,3% aller offenen OPs
T-Stadium:	p < 0,001
cT1:	4,0% aller lap. itt vs. 2,1% aller offenen OPs
cT2:	19,4% aller lap. itt vs. 15,6% aller offenen OPs
cT3:	69,4% aller lap. itt vs. 69,9% aller offenen OPs
cT4:	7,1% aller lap. itt vs. 12,4% aller offenen OPs
Pathologisches Stadium (yp):	p = 0,042
0 (T0 N0):	9,5% aller lap. itt vs. 10,3% aller offenen OPs
I:	30,5% aller lap. itt vs. 26,3% aller offenen OPs
II:	20,8% aller lap. itt vs. 24,4% aller offenen OPs
III:	27,9% aller lap. itt vs. 25,3% aller offenen OPs
IV:	11,3% aller lap. itt vs. 13,7% aller offenen OPs
Pathologische Tumorkategorie:	p = 0,022
ypT0:	9,7% aller lap. itt vs. 10,7% aller offenen OPs
ypTis:	1,3% aller lap. itt vs. 0,7% aller offenen OPs
(y)pT1:	10,0% aller lap. itt vs. 8,3% aller offenen OPs
(y)pT2:	29,5% aller lap. itt vs. 25,9% aller offenen OPs
(y)pT3:	45,2% aller lap. itt vs. 47,4% aller offenen OPs
(y)pT4:	4,3% aller lap. itt vs. 7,1% aller offenen OPs

Mehr Frauen in der laparoskopischen Gruppe, **p < 0,001**

Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, ASA und BMI.

c-Index: 0,635 (0,5 = kein Unterschied, 1 = deutlicher Unterschied)

<p>Taylor et al. Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I - IV, 2006 - 2008</p>	<p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i> Signifikante Prädiktoren für den offenen OP-Zugang:</p> <p>Alter (pro 10 a älter) OR = 0,98; KI: 0,96 - 1,00, Ref.?</p> <p>Not-Operation OR = 0,15; KI: 0,13 - 0,17, Ref. elektive OP</p> <p>TNM-Stadium \geq Dukes B 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</p> <p>Einkommensklasse niedrig (n) o. sehr niedrig (sn): n: OR = 0,89; KI: 0,83 - 0,97, Ref. sehr hoch sn: OR = 0,85; KI: 0,78 - 0,93, Ref. sehr hoch</p> <p>CCI > 0 1: OR = 0,77; KI: 0,72 - 0,83, Ref. CCI 0 2: OR = 0,74; KI: 0,66 - 0,84, Ref. CCI 0 \geq3: OR = 0,69; KI: 0,58 - 0,82, Ref. CCI 0</p>
<p>McKay et al. Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I - IV, 2001 - 2008</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, ASA, DUKES Stadium, Tumorgroße</p>
<p>Mroczkowski et al. Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Vergleich der Tumorcharakteristika:</p> <p>Tumorlokalisation: p < 0,0001 Obere Rektumdrittel (>12 cm): 19,5% aller lap. itt vs. 12,4% aller offenen OPs Mittlere Rektumdrittel (6 - 12 cm): 52,0% aller lap. itt vs. 55,9% aller offenen OPs Unteres Rektumdrittel (< 6 cm): 28,5% aller lap. itt vs. 31,7% aller offenen OPs</p> <p>Stadium: p < 0,0001 UICC I: 43,4% aller lap. itt vs. 35,4% aller offenen OPs UICC II: 26,0% aller lap. itt vs. 29,1% aller offenen OPs UICC III: 30,6% aller lap. itt vs. 35,5% aller offenen OPs</p> <p>Vergleich anderer Eigenschaften:</p> <p>Geschlecht: p = 0,006 Männlich: 57,5% aller lap. itt vs. 61,0% aller offenen OPs Weiblich: 42,5% aller lap. itt vs. 39,0% aller offenen OPs</p> <p>Minimum ein Risikofaktor: 77,5% aller lap. itt vs. 79,8% aller offenen OPs, p = 0,026</p> <p>Respiratorische Risikofaktoren: 10,2% aller lap. itt vs. 13,1% aller offenen OPs, p = 0,001</p> <p>Kardiovaskuläre Risikofaktoren: 60,7% aller lap. itt vs. 63,2% aller offenen OPs, p = 0,047</p> <p>Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter, BMI und ASA.</p>
<p>Musselman et al. Rektum, AR u. APR, 9.300 Pat., 12% Lap., k.A. Stadium, 2002 - 2009</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Charlson Score und sozioökonomischem Status</p>

Stewart et al.
Rektum, APR, 1.300
Pat., 11% Lap., k.A.
Stadium, 2005 - 2008

Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Geschlecht:	
Weiblich:	47,6% aller lap. itt vs. 36,4% aller offenen OPs, p = 0,009
Männlich:	52,5% aller lap. itt vs. 63,6% aller offenen OPs, p = 0,009
Rasse:	
Weiß:	38,5% aller lap. itt vs. 48,7% aller offenen OPs, p = 0,020
Nicht-Weiß:	61,5% aller lap. itt vs. 51,2% aller offenen OPs, p = 0,020
BMI (Durchschnitt in kg/m²):	
	26,25 aller lap. itt vs. 27,82 aller offenen OPs, p < 0,0102
BMI 18,5 - 24,9:	41,3% aller lap. itt vs. 32,2% aller offenen OPs, p = 0,029
BMI 30+:	21,7% aller lap. itt vs. 29,7% aller offenen OPs, p = 0,044

Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Vorerkrankungen, ASA und präoperativen Laborwerten

Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:

Signifikante Prädiktoren für den **laparoskopischen** OP-Zugang:

Weibliches Geschlecht = Ref.
Männliches Geschlecht: OR = 0,61;
KI: 0,42 - 0,88, **p = 0,008**

Nicht-Kaukasische Rasse = Ref.
Kaukasische Rasse: OR = 0,65; KI: 0,45 - 0,94,
p = 0,020

BMI < 25 kg/m² = Ref.
BMI > 25 kg/m²: OR = 0,67; KI: 0,47 - 0,98,
p = 0,038

Daraus ergeben sich folgende **signifikanten** Prädiktoren für den **offenen** OP-Zugang:
Männliches Geschlecht, Kaukasische Rasse und BMI > 25 kg/m²

OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz

OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz

Neoadjuvante Chemo- und Radiotherapie (Tafel 3)

Fünf der betrachteten Studien beschäftigen sich mit neoadjuvanter Chemo- und Radiotherapie. Die in diesem Kontext gewonnenen Resultate sind sehr unterschiedlich: Nussbaum et al. und Penninckx et al. kommen mittels univariater Analyse zu dem Ergebnis, dass vor offenen Operationen signifikant häufiger eine neoadjuvante Therapie (Chemotherapie und Bestrahlung) stattfindet. Für neoadjuvante Chemotherapie können Nussbaum et al. diese Erkenntnis auch in multivariabler Analyse bestätigen (OR = 0,76;

KI: 0,62 - 0,94, $p = 0,011$). Bezüglich der neoadjuvanten Bestrahlung kann im multivariablen Model jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden (OR = 0,99; KI: 0,80 - 1,22, $p = 0,943$). Penninckx et al. führen keine multivariable Analyse durch.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen beobachten McKay et al., Mroczkowski et al. und Stewart et al. eine erhöhte neoadjuvante Therapierate vor laparoskopischen Eingriffen. Dieses Ergebnis ist jedoch nur bei McKay et al. für neoadjuvante Radiotherapie in univariater Analyse signifikant ($p = 0,022$). Mroczkowski et al. und Stewart et al. können Signifikanz weder in der univariaten noch in der multivariablen Analyse nachweisen (Stewart et al.: Chemotherapie: OR = 0,87; KI: 0,48 - 1,59, $p = 0,6540$ und Radiotherapie: OR = 0,71; KI: 0,49 - 1,04, $p = 0,0780$). Bezüglich des Ansprechens auf neoadjuvante Therapie konnte kein Unterschied nachgewiesen werden (Nussbaum et al.).

Tafel 3 Neoadjuvante Therapie	
Nussbaum et al. Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Neoadjuvante Chemotherapie: 31,1% aller lap. itt vs. 39,9% aller offenen OPs, $p < 0,001$ Neoadjuvante Bestrahlung: 30,4% aller lap. itt vs. 37,8% aller offenen OPs, $p < 0,001$ Anmerkung: Zahlenwerte zwischen Tabelle und Text in Studie vertauscht. Signifikante Prädiktoren für den laparoskopischen OP-Zugang: Neoadjuvante Chemotherapie: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 0,76; KI: 0,62 - 0,94, $p = 0,011$ Neoadjuvante Bestrahlung: OR = 0,99; KI: 0,80 - 1,22, $p = 0,943$ Kein signifikanter Unterschied beim Ansprechen auf neoadjuvante Therapie.
Penninckx et al. Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Neoadjuvante Radio/(Chemo-) Therapie: 66,5% aller lap. itt vs. 73,5% aller offenen OPs, $p < 0,001$
McKay et al. Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Neoadjuvante Radiotherapie: 48,8% aller lap. itt vs. 35,2% aller offenen OPs, $p = 0,022$
Mroczkowski et al. Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Neoadjuvante Therapie: 22,4% aller lap. at (Laparoskopie as-treated) 20,1% aller offenen OPs, 22,4% Konversion (Konv.), nicht signifikant (kein p-Wert angegeben)

Stewart et al. Rektum, APR, 1.300 Pat., 11% Lap., k.A. Stadium, 2005 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	Chemotherapie: Bestrahlung:	10,49% aller lap. itt vs. 9,02% aller offenen OPs, p = 0,5660 46,15% aller lap. itt vs. 39,93% aller offenen OPs, p = 0,1520
	<i>Prädiktoren für offen nach multivariabler Analyse:</i>	
Chemotherapie:	OR = 0,87; KI: 0,48 - 1,59, p = 0,6540 Referenz (Keine Chemotherapie) = 1	
Radiotherapie:	OR = 0,71; KI: 0,49 - 1,04, p = 0,0780 Referenz (Keine Radiotherapie) = 1	
OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz		
OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz		

Intraoperative Kenngrößen (Tafel 4)

Bei sechs Studien stehen Daten zu intraoperativen Kenngrößen bzw. zur Art der Resektion zur Verfügung. Drei Studien (McKay et al., Mroczkowski et al., Stewart et al.) beobachten, dass laparoskopische Operationen länger dauern als offene. Die OP-Dauer schwankt zwischen 227 min und 270 min für Laparoskopie und zwischen 201 min und 260 min für offene Operationen.

Spezielle Operationsvariablen finden sich nur in der Studie von McKay et al. Diese weisen einen signifikant höheren Hämoglobinabfall während der offenen Resektion im Vergleich zur laparoskopischen Resektion nach (20,5 g/L bei laparoskopischer vs. 24,8 g/L bei offener Operation).

Mehrere Studien untersuchen die Art der Resektion. Kolfshoten et al. und Musselman et al. kommen zu dem Ergebnis, dass anteriore Resektionen signifikant häufiger laparoskopisch operiert werden. Der gleiche Trend gilt nach Kolfshoten et al. auch für Sigmoid-Resektionen. McKay et al. und Musselman et al. finden heraus, dass abdominoperineale Resektionen eher offen operiert werden; hierfür kann jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Penninckx et al. stellen fest, dass es signifikante Unterschiede bei der Rekonstruktion nach Sphinktererhalt gibt (p = 0,015). Kolon-Pouch-Anale-Anastomososen werden beispielsweise eher laparoskopisch angelegt, während Seit-zu-End-Koloanale-Anastomososen vermehrt offen angelegt werden. Überdies wird eine koloanale Anastomose nach Sphinktererhaltender laparoskopischer Operation signifikant häufiger gestapelt als nach offener Operation (86,8% aller lap. itt vs. 77,9% aller offenen Operationen, p < 0,001). Des Weiteren erhalten offen operierte Patienten signifikant häufiger ein Stoma (Musselman et al. und McKay et al.).

Tafel 4 Intraoperative Kenngrößen	
Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Zusätzliche Resektionen: 4% aller lap. itt vs. 11% aller offenen OPs, p < 0,01</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Rechte Hemikolektomie: OR = 1 (Ref.) Linke Hemikolektomie: OR = 0,95; KI: 0,79–1,15 Sigmoidektomie: OR = 2,06; KI: 1,78 – 2,38</p> <p>Zusätzliche Resektionen Ref. = Keine zusätzliche Resektion Lokal: OR = 0,32; KI: 0,25 – 0,40 Von Metastasen OR = 0,22; KI: 0,14 – 0,36</p>
Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 – 2011</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Art der Resektion: Rekonstruktion nach Sphinktererhalt: p = 0,015 Direkte Koloanale Anastomose (KAA): 37,0% aller lap. itt vs. 34,8% aller offenen OPs Koloplastie + KAA: 3,8% aller lap. itt vs. 3,6% aller offenen OPs Kolon-Pouch-Anale-Anastomose: 41,0% aller lap. itt vs. 35,9% aller offenen OPs Seit-zu-End-KAA: 17,6% aller lap. itt vs. 25,1% aller offenen OPs Ileo-Pouch-Anale-Anastomose: 0,6% aller lap. itt vs. 0,6% aller offenen OPs</p> <p>Gestapelte Koloanale Anastomose nach einer Sphinkter-erhaltenden OP: 86,8% aller lap. itt vs. 77,9% aller offenen OPs, p < 0,001</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bei kombinierter Abdominoperinealer Resektion (APR) plus Hartmannresektion.</p>
McKay et al. <i>Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>OP-Dauer (min): 227 (Lap. itt) vs. 201 (offen), p < 0,0001 Hämoglobinabfall: 20,5 g/L (Lap. itt) vs. 24,8 g/L (offen), p = 0,029 Anlage eines Stomas: 52,2% aller lap. itt vs. 65,7% aller offenen OPs, p = 0,0081</p> <p>Vorübergehendes Stoma: 33,8% aller lap. itt vs. 40,2% aller offenen OPs, p = 0,17</p> <p>Abdominoperineale Resektion: 18,1% aller lap. itt vs. 21,7% aller offenen OPs, p = 0,35</p>
Mroczkowski et al. <i>Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>OP-Dauer: p < 0,0001 OP-Dauer < 1 h: 0,1% aller lap. itt vs. 0,3% aller offenen OPs OP-Dauer 1 – 3 h: 39,3% aller lap. itt vs. 55,3% aller offenen OPs OP-Dauer > 3 h: 60,6% aller lap. itt vs. 44,4% aller offenen OPs</p>

Musselman et al. Rektum, AR u. APR, 9.300 Pat., 12% Lap., k.A. Stadium, 2002 - 2009	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Art der Resektion: Anteriore Resektion (AR): 86,7% aller lap. vs. 75,2% aller offenen OPs, Standard Mean Deviation (SMD) = 0,27 Abdominoperineale Resektion: 13,3% aller lap. vs. 24,8% aller offenen OPs, SMD = ? Anlage eines Stomas (gesamt): 23,2% aller lap. vs. 44,9% aller offenen OPs, SMD = 0,44 Stoma (nach AR): 13,7% aller lap. vs. 23,2% aller offenen OPs, SMD = 0,23
Stewart et al. Rektum, APR, 1.300 Pat., 11% Lap., k.A. Stadium, 2005 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> OP Dauer (min): 270 (Lap.) vs. 260 (offen), p = 0,36 < 4 h: 42,7% aller lap. vs. 55,0% aller offenen OPs, p = 0,0050 4 - 7:59 h: 56,6% aller lap. vs. 40,2% aller offenen OPs, p = 0,0000 8 - 11:59 h: 0,7% aller lap. vs. 4,5% aller offenen OPs, p = 0,4890 12 + h: 0,0% aller lap. vs. 0,33% aller offenen OPs, p = 0,4890
OR > 1 → Mehr laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenz	

Aufenthaltsdauer und Wiederaufnahmerate, Reintervention (Tafeln 5 und 6)

Bei sechs Studien stand Datenmaterial zur Aufenthaltsdauer der Patienten zur Verfügung. Demnach bleiben laparoskopisch operierte Patienten mit 5 bis 10 Tagen Liegezeit kürzer im Krankenhaus als offen operierte (6 bis 12 Tage). Diese Beobachtung ist nur bei McKay nicht signifikant. Kolfschoten et al. können hingegen auch nach Risikoadjustierung einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie nachweisen (Lap. itt: OR = 0,71; KI: 0,62 - 0,82). McKay et al. erfassen zudem den Anteil postoperativer intensivpflichtiger Patienten und belegen einen signifikant kürzeren Verbleib auf der Intensivstation für laparoskopisch operierte Patienten (p = 0,032).

Zwei Studien befassen sich mit der 30-d-Wiederaufnahmerate. Nussbaum et al. finden nach Propensity-Score-Adjustierung eine signifikant niedrigere Wiederaufnahmerate für laparoskopisch operierte Patienten (6,0% aller lap. itt vs. 6,9% aller offenen OPs, p = 0,037). Dieser Vorteil ist bei McKay et al. nicht signifikant (p = 0,094). Bezüglich der Wiederaufnahmerate existiert nach Penninckx et al. kein Unterschied zwischen Krankenhäusern mit niedrigen und hohen Fallzahlen.

Kolfschoten et al., Penninckx et al. und McKay et al. erfassen auch Reoperationen. Bei Kolfschoten et al. zeigen sich in deskriptiver Statistik weniger Reinterventionen bei Kolon und Rektum nach laparoskopischer Operation; dieser Vorteil bestätigt sich auch in der risikoadjustierten Statistik (Lap. itt: OR = 0,79; KI: 0,68 - 0,92). Penninckx et al. finden keinen Unterschied bezüglich der Reoperationsrate. McKay et al. befassen sich hauptsächlich mit notfallmäßigen Reoperationen und stellen fest, dass nach laparoskopischen Operationen tendenziell mehr Reinterventionen nötig sind (10,8% aller lap. itt vs. 6,4% aller offenen OPs, p = 0,082).

Tafel 5 Aufenthaltsdauer	
Nussbaum et al. Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011	<i>Propensity-Score-Adjustierung (über ca. 12.900 der 19.000 Patienten):</i> Aufenthaltsdauer (d): 5 (Lap. itt) vs. 6 (offen), p < 0,001
Kolfschoten et al. Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Patienten mit verlängertem Aufenthalt: 17% aller lap. itt vs. 24% aller offenen OPs, 26% aller Konv. vs. 24% aller offenen OPs <i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Patienten mit verlängertem Aufenthalt: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,71; KI: 0,62 - 0,82, Konv: OR = 1,09; 0,86 - 1,39
Penninckx et al. Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Aufenthaltsdauer (d): 10 (Lap. itt) vs. 12 (offen), p < 0,001
Taylor et al. Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 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> Aufenthaltsdauer: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 0,65 (Lap. at); KI: 0,64 - 0,66 OR = 0,93 (Konversionen); KI: 0,89 - 0,96
McKay et al. Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Aufenthaltsdauer (d): 9,0 (Lap. itt) vs. 10,0 (offen), p = 0,69 Anteil post-OP intensivpflichtiger Patienten: 26,8% aller lap. itt vs. 36,3% aller offenen OPs, p = 0,032
Stewart et al. Rektum, APR, 1.300 Pat., 11% Lap., k.A. Stadium, 2005 - 2008	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Aufenthaltsdauer (d): 8,1 (Lap.) vs. 10,3 (offen), p = 0,002
OR > 1 → Aufenthaltsdauer länger im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Aufenthaltsdauer kürzer im Vergleich zur Referenz	

Tafel 6 Wiederaufnahme/ Reintervention	
Nussbaum et al. <i>Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011</i>	<i>Propensity-Score-Adjustierung (über ca. 12.900 der 19.000 Patienten):</i> 30d-Wiederaufnahmerate: 6,0% aller lap. itt vs. 6,9% aller offenen OPs, p = 0,037 Kein Unterschied zwischen Krankenhäusern mit niedrigen und hohen Fallzahlen
Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Reintervention: 13% aller lap. itt vs. 17% aller offenen OPs, 15% aller Konv. vs. 37% aller offenen OPs <i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Reintervention: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,79; KI: 0,68 - 0,92 Konv.: OR = 0,78; KI: 0,58 - 1,05
Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011</i>	Kein Unterschied in der Reoperationsrate zwischen lap. und offen (keine Zahlenwerte angegeben).
McKay et al. <i>Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> 30d-Wiederaufnahmerate: 9,6% aller lap. itt vs. 14,9% aller offenen OPs, p = 0,094 Notfallmäßige Reoperation: 10,8% aller lap. itt vs. 6,4% aller offenen OPs, p = 0,082
OR > 1 → Mehr Reinterventionen im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger Reinterventionen im Vergleich zur Referenz	

Postoperative Qualitätsindikatoren (Tafel 7)

Vier Studien liefern Informationen zu Qualitätsindikatoren. Nussbaum et al., Penninckx et al. und McKay et al. zeigen mittels deskriptiver Statistik, dass bei laparoskopischen Operationen tendenziell mehr Lymphknoten entnommen werden können. Nur bei Nussbaum et al. wird hierfür das Signifikanzniveau erreicht (15 (IQR 11 - 21) bei Lap. itt vs. 15 (IQR 11 - 20) bei offener Operation (p < 0,001). Im Gegensatz dazu zeigen Kolfschoten et al., dass beim laparoskopischen Operationszugang bei Kolon und Rektum weniger Lymphknoten entnommen werden, als bei offener Operation (mehr als 10 entnommene LKs: OR = 0,80; KI: 0,76 - 1,00). Außerdem finden Penninckx et al. heraus, dass die Anzahl der entnommenen Lymphknoten bei minimalinvasiv operierten Patienten mit neoadjuvanter Therapie signifikant niedriger ist als bei offen operierten Patienten (p = 0,021). Auch Nussbaum et al. setzen sich mit einer speziellen Fragestellung auseinander: Sie zeigen mit Hilfe von Propensity-Score-

Adjustierung, dass die bei laparoskopischer Operation geborgenen Lymphknoten signifikant weniger häufig positiv sind ($p < 0,001$). Dies gilt auch für die Anzahl der entnommenen Lymphknoten bei Patienten mit positiven Lymphknoten ($p = 0,035$).

Irradikale Resektionen gibt es gemäß Kofschoten et al. bei 2,1% der laparoskopisch operierten Patienten und bei 3,8% der offen operierten. Dieser Unterschied bleibt auch nach multivariabler Analyse bestehen (Lap. itt: OR = 0,68; KI: 0,48 - 0,98). Nussbaum et al. zeigen, dass nach laparoskopischer Operation signifikant häufiger eine R0-Situation vorliegt (91,6% bei Lap. itt vs. 88,9% bei offener Operation, $p < 0,001$).

Nussbaum et al., Penninckx et al. und McKay et al. gehen zusätzlich auf die Qualität der Resektionsränder ein. Nussbaum et al. beobachten, dass nach laparoskopischer Operation insgesamt signifikant weniger positive Ränder nachgewiesen werden können ($p < 0,001$). Der gleiche Vorteil ergibt sich für distale Resektionsränder und zirkumferentielle Ränder. Auch eine nachträgliche Adjustierung mittels logistischer Regression unterstreicht dieses Ergebnis (OR = 0,86; KI: 0,75 - 0,99, $p < 0,041$). Penninckx et al. beobachten nach laparoskopischer Sphinkter-erhaltender Operation etwas mehr positive zirkumferentielle Resektionsränder als nach offener Sphinkter-erhaltender Operation. Nach APR hingegen zeigen sich bei Laparoskopie weniger häufig positive zirkumferentielle Ränder. Beide Ergebnisse sind nicht signifikant; dies gilt auch für die Statistik über das Propensity-gematchte Kollektiv. Auch bezüglich der distalen Ränder-Beteiligung bei Sphinkter-erhaltender Operation existiert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden. Die Länge des Resektionsrandes bei jenen Operationen ist bei offener OP minimal, wenn auch signifikant länger ($p = 0,023$). McKay et al. beobachten einen tendenziell größeren Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand nach Laparoskopie, für diesen Unterschied wird jedoch kein Signifikanzniveau erreicht.

Des Weiteren berücksichtigen Penninckx et al. in ihrer Arbeit die Qualität der TME und beobachten, dass es hier minimal mehr vollständige Exzisionen bei laparoskopischen Operationen gibt. Dieser Vorteil ist jedoch weder in der deskriptiven Statistik noch nach Propensity-Score-Adjustierung signifikant.

Penninckx et al. kommen überdies zu dem Schluss, dass Erfahrung mit TME (unabhängig vom OP-Zugang; gemessen an Fallvolumina) zu signifikant besserem Überleben ($p < 0,001$), weniger positiven zirkumferentiellen Rändern ($p = 0,017$) und höherer TME-Qualität ($p < 0,001$) führt.

Die einzige Studie, welche detailliert auf das postoperative Stadium eingeht, ist die Arbeit von Nussbaum et al. Trotz präoperativ vergleichbarem cT-Stadium unterscheiden sich beide Operationsmethoden signifikant im postoperativen Stadium. So liegt nach laparoskopischer Operation öfter eine T0-Situation (6,5% aller lap. itt vs. 5,4% aller offenen Operationen) und weniger häufig eine T4-Situation vor (4,5% aller lap. itt vs. 6,9% aller offenen Operationen). Das gleiche Resultat gilt für N0 und N2. Zudem lassen sich signifikant weniger Metastasen nachweisen (4,5% aller lap. itt vs. 6,6% aller offenen Operationen, $p < 0,001$).

Tafel 7 Postoperative Qualitätsindikatoren	
Nussbaum et al. Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011	<i>Propensity-Score-Adjustierung (über ca. 12.900 der 19.000 Patienten):</i>
	Entnommene LKs: 15 (IQR 11 - 21) (Lap. itt) vs. 15 (IQR 11 - 20) (offen), $p < 0,001$
	Positive LK: 36,4% aller lap. itt vs. 38,7% aller offenen OPs, $p < 0,001$
	Anzahl positiver LKs bei Patienten mit N+: 2 (Lap. itt) vs. 3 (offen), $p = 0,035$
	R0-Resektion: 91,6% aller lap. itt vs. 88,9% aller offenen OPs, $p < 0,001$
	Postoperatives Stadium:
	Pathologisches T: $p < 0,001$
	T0/is: 6,5% aller lap. itt vs. 5,4% aller offenen OPs
	T1: 18,0% aller lap. itt vs. 15,8% aller offenen OPs
	T2: 25,1% aller lap. itt vs. 24,7% aller offenen OPs
	T3: 45,8% aller lap. itt vs. 47,2% aller offenen OPs
	T4: 4,5% aller lap. itt vs. 6,9% aller offenen OPs
	Pathologisches N: $p < 0,001$
	N0: 63,6% aller lap. itt vs. 61,3% aller offenen OPs
	N1: 24,7% aller lap. itt vs. 24,5% aller offenen OPs
N2: 11,7% aller lap. itt vs. 14,2% aller offenen OPs	
Metastasen: 4,5% aller lap. itt vs. 6,6% aller offenen OPs, $p < 0,001$	
Positive Ränder (gesamt): 8,4% aller lap. itt vs. 11,2% aller offenen OPs, $p < 0,001$	
Distale Resektionsränder: $p < 0,001$	
Negativ: 95,0% aller lap. itt vs. 93,1% aller offenen OPs	
Positive Mikroskopieränder: 2,9% aller lap. itt vs. 3,5% aller offenen OPs	
Positive Makroskopieränder: 2,2% aller lap. itt vs. 3,4% aller offenen OPs	
Zirkumferentielle Ränder (1 mm): 5,7% aller lap. itt vs. 7,9% aller offenen OPs, $p < 0,001$	
<i>Nachträgliche Adjustierung mittels logistischer Regression post-OP pathologischen TNM-Parameter anstelle der klinischen TN:</i>	
Auftreten positiver Resektionsränder:	OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 0,86; KI: 0,75 - 0,99, $p < 0,041$

<p>Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Iradikale Resektion: 2,1% aller lap. itt vs. 3,8% aller offenen OPs 4,7% aller Konv. vs. 3,8% aller offenen OPs</p> <p>Entnommene Lymphknoten > 10: 73% aller lap. itt vs. 73% aller offenen OPs 74% aller Konv. vs. 73% aller offenen OPs</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Irradikale Resektion: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,68; KI: 0,48 - 0,98, Konv.: OR = 1,30; KI: 0,76 - 2,23</p> <p>Entnommene Lymphknoten > 10: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,80; KI: 0,76 - 1,00, Konv.: OR = 0,90; KI: 0,70 - 1,16</p>
<p>Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Qualität der TME: p = 0,288 vollständig: 62,0% aller lap. itt vs. 60,6% aller offenen OPs fast vollständig: 24,8% aller lap. itt vs. 28,0% aller offenen OPs unvollständig: 13,2% aller lap. itt vs. 11,4% aller offenen OPs</p> <p>Entnommene LKs: Alle Patienten: 11 (IQR 7-16)(Lap. itt) vs. 11 (IQR 7-15)(offen), p = 0,636</p> <p>Patienten mit neoad. Therapie: 9 (IQR 6-14)(Lap. itt) vs. 10 (IQR 7-14)(offen), p = 0,021</p> <p>Resektionsränder: (y)p zirkumferentielle Beteiligung der Resektionsränder (CRM) ≤ 1 mm: 18,1% aller lap. itt vs. 18,1% aller offenen OPs, p = 0,993</p> <p>CRM positiv bei Sphinkter-erhaltender-OP (SSO): 14,1% aller lap. itt vs. 13,6% aller offenen OPs, p = 0,822</p> <p>CRM-positiv bei APR: 26,9% aller lap. itt vs. 27,7% aller offenen OPs, p = 0,854</p> <p>Distale Ränder-Beteiligung (≤ 1 mm) bei SSO: 1,3% aller lap. itt vs. 1,2% aller offenen OPs, p = 0,860</p> <p>Länge des distalen Resektionsrandes bei SSO (cm): 2,0 (1,0-3,0)(Lap. itt) vs. 2,0(1,2-3,2)(offen), p = 0,023</p> <p>Erfahrung mit TME (unabhängig vom OP-Zugang; gemessen an Fallvolumina) führt zu signifikant besserem Überleben (p < 0,001, aber keine genaue Definition von Überleben), weniger positiven zirkumferentiellen Rändern (p = 0,017) und signifikant besserer TME-Qualität (p < 0,001).</p> <p><i>Propensity-Score-Adjustierung:</i> Unvollständige TME: OR = 0,83; KI: 0,60 - 1,15, p = 0,273 Positive CRM: OR = 1,19; KI: 0,91 - 1,56, p = 0,212 Distaler Rand positiv: OR = 1,20; KI: 0,44 - 3,28, p = 0,726 Entnommene LKs: OR = 0,98; KI: 0,93 - 1,04, p = 0,525</p>

McKay et al. <i>Rektum, u.a. APR,</i> <i>500 Pat., 28,8% Lap.,</i> <i>UICC I-IV, 2001 -</i> <i>2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i>	
	Abstand Tumor - Resektionsrand in der Mukosa (Mittelwert):	33,1 mm (Lap. itt) vs. 29,3 mm (offen), p = 0,19
	Radiärer Abstand Tumor - Resektionsrand (Mittelwert):	13,5 mm (Lap. itt) vs. 13,0 mm (offen), p = 0,83
	Anzahl untersuchter Lymphknoten (Mittelwert):	16,2 (Lap. itt) vs. 15,5 (offen), p = 0,65
OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz		

Komplikationen (Tafel 8)

Fünf Arbeiten befassen sich mit intra- oder direkt postoperativen Komplikationen. Bezüglich allgemeiner postoperativer Komplikationen zeigen sich in der deskriptiven Statistik bei Kolfshoten et al., McKay et al. und Mroczkowski et al. signifikante Vorteile für die Laparoskopie. Kolfshoten et al. können dieses Ergebnis auch nach multivariabler Analyse bestätigen (Lap. itt: OR = 0,74; KI: 0,66 - 0,84). McKay et al. nehmen eine Unterscheidung nach Altersklassen vor und beobachten, dass Patienten über 70 Jahre sowohl eine höhere Komplikationsrate als auch mehr Komplikationen pro Patient aufweisen. Dennoch kann man auch für dieses Patientenkollektiv größtenteils signifikant bessere Ergebnisse für den laparoskopischen im Vergleich zum offenen Zugang feststellen.

Stewart et al. beschreiben einige spezielle 30-d-postoperative Komplikationen mit signifikanten Vorteilen für laparoskopisch operierte Patienten bezüglich Sepsis-Rate und Herzstillstands-Rate. Nach multivariabler Analyse lässt sich kein signifikanter Unterschied mehr belegen. Die Anzahl der postoperativen Komplikationen unterscheidet sich nicht zwischen den verschiedenen OP-Zugängen. Der einzige nachgewiesene Vorteil beim laparoskopischen Vorgehen besteht darin, dass der postoperative Wundzustand signifikant häufiger mit „sauber“ angegeben werden kann (2,10% aller lap. itt vs. 0,08% aller offenen Operationen, p = 0,0000). Nach offenen Operationen kommt es außerdem gemäß Penninckx et al. zu einem signifikant häufigeren Funktionsausfall des Stomas (56,2% aller lap. itt vs. 62,2% aller offenen Operationen, p = 0,012).

Mit intraoperativen Komplikationen beschäftigen sich Penninckx et al. und Mroczkowski et al. Die Arbeit von Penninckx et al. stellt eine signifikant häufigere Rektumperforation während einer offenen Operation fest (6,2% aller lap. itt vs. 9,4% aller offenen Operationen, p = 0,012). Bezüglich Anastomosensuffizienz lässt sich kein signifikanter Unterschied

belegen. Mroczkowski et al. berichten über mehr offen Operierte mit mindestens einer Komplikation ($p = 0,020$) und mehr Blutungen und Milzverletzungen verglichen mit dem laparoskopischen Vorgehen.

Hinsichtlich der postoperativen Morbidität lässt sich nach Kolfshoten et al. und Penninckx et al. ein Vorteil für die Laparoskopie feststellen, welcher in der Arbeit von Kolfshoten et al. nach risikoadjustierter Statistik das Signifikanzniveau behält (Lap. itt: OR = 0,72; KI: 0,63 - 0,83).

McKay et al. beschäftigen sich überdies mit dem Risiko für offen operierte Patienten, mindestens eine Komplikation zu entwickeln und zeigen hier im Vergleich zum laparoskopischem Vorgehen ein fast fünffach erhöhtes Risiko auf (OR = 1 für laparoskopische Chirurgie (Referenz), OR = 4,77; KI: 1,07 - 21,27, $p = 0,040$).

Der Artikel von Stewart et al. zeigt signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen mit Hilfe von multivariabler Analyse auf. Für offene Operationen sind dies das Rauchen, ein vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis und ein Gewichtsverlust von über 10% in den letzten sechs Monaten. Für Laparoskopie kann kein signifikanter Prädiktor nachgewiesen werden.

Tafel 8 Komplikationen	
Kolfshoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Ernsthafte postoperative Morbidität: 19% aller lap. itt vs. 26% aller offenen OPs 28% aller Konv. vs. 26% aller offenen OPs</p> <p>Postoperative Komplikationen (allg.): 29% aller lap. itt vs. 37% aller offenen OPs 39% aller Konv. vs. 37% aller offenen OPs</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Ernsthafte postoperative Morbidität: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,72; KI: 0,63 - 0,83 Konv.: OR = 1,07; KI: 0,85 - 1,36</p> <p>Postoperative Komplikationen (allg.): OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,74; KI: 0,66 - 0,84 Konv.: OR = 1,05; 0,84 - 1,31)</p>

Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 – 2011</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Post-OP-Morbidität: 31,8% aller lap. itt vs. 40,6% aller offenen OPs, p < 0,001</p> <p>Major surgical Morbidität: 7,3% aller lap. itt vs. 5,8% aller offenen OPs, p = 0,140</p> <p>Nicht funktionierendes Stoma: 56,2% aller lap. itt vs. 62,2% aller offenen OPs, p = 0,012</p> <p>Intraoperative Rektumperforation: 6,2% aller lap. itt vs. 9,4% aller offenen OPs, p = 0,012</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bezüglich Anastomososeninsuffizienz.</p>
McKay et al. <i>Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Postoperative Komplikationsrate:</p> <p>Gesamt: 41,4% aller lap. itt vs. 60,3% aller offenen OPs, p < 0,0001 36,1% aller lap. at vs. 60,3% aller offenen OPs, p < 0,0001 53,8% aller Konv. vs. 60,3% aller offenen OPs, p = 0,64</p> <p>< 70 Jahre: 30,6% aller lap. itt vs. 53,9% aller offenen OPs, p = 0,0002 25,9% aller lap. at vs. 53,9% aller offenen OPs, p < 0,0001 0% aller Konv. vs. 53,9% aller offenen OPs, p < 0,032</p> <p>≥ 70 Jahre: : 54,2% aller lap. itt vs. 69,4% aller offenen OPs, p = 0,025 47,6% aller lap. at vs. 69,4% aller offenen OPs, p = 0,0023 77,8% aller Konv. vs. 69,4% aller offenen OPs, p = 0,6</p> <p>Komplikationen/ Patient: :</p> <p>Gesamt: 1,17 (Lap. itt) vs. 1,64 (offen), p = 0,025 0,87 (Lap. at) vs. 1,64 (offen), p = 0,0001 3,6 (Konv.) vs. 1,64 (offen), p = 0,0013</p> <p>< 70 Jahre: 0,40 (Lap. itt) vs. 0,95 (offen), p < 0,0001 0,68 (Lap. at) vs. 0,95 (offen), p = 0,0085 0,0 (Konv.) vs. 0,95 (offen), p = 0,019</p> <p>≥ 70 Jahre: : 1,80 (Lap. itt) vs. 2,03 (offen), p = 0,4 1,10 (Lap. at) vs. 2,03 (offen), p = 0,0027 5,22 (Konv.) vs. 2,03 (offen), p < 0,0001</p> <p>→ Bei detaillierter Aufschlüsselung nach 26 einzelnen Komplikationsentitäten (z.B. postoperativer Ileus, tiefe Venenthrombose, Sepsis etc.) gab es bei 16 Komplikationen einen zum Teil signifikanten Vorteil für Lap. (z.B. Wundinfektion, Lungenentzündung und Blutung) und bei neun Komplikationen einen leichten Nachteil für Lap. (z.B. bei Mortalität im Krankenhaus und notfallmäßige Reoperation), welcher jedoch nicht signifikant war. Aszites trat in keiner der beiden Gruppen auf. Zu beachten sind jedoch die kleinen Fallzahlen (157 Lap. vs. 388 offen).</p>

	<p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Risiko für offen im Vergleich zu laparoskopisch operierten, mindestens eine Komplikation zu entwickeln:</p> <p style="text-align: right;">OR = 1 für laparoskopische Chirurgie (Referenz) OR = 4,77; KI: 1,07 - 21,27, p = 0,040</p>
<p>Mroczkowski et al. <i>Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Intra-OP-Komplikationen:</p> <p>Minimum eine Komplikation: 5,4% aller lap. vs. 7,0% aller offenen OPs, p = 0,020</p> <p>Blutung: 1,0% aller lap. itt vs. 2,1% aller offenen OPs, p = 0,003</p> <p>Milzverletzung: 0,3% aller lap. itt vs. 1,0% aller offenen OPs, p = 0,009</p> <p>Post-OP-Komplikationen:</p> <p>Minimum eine allg. Komplikation: 20,5% aller lap. itt vs. 25,8% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Pulmonale Komplikationen: 2,2% aller lap. itt vs. 4,0% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Kardiale Komplikationen: 2,7% aller lap. itt vs. 4,1% aller offenen OPs, p = 0,003</p> <p>Minimum eine spezielle Post-OP-Komplikation: 28,2% aller lap. itt vs. 30,5% aller offenen OPs, p = 0,053</p>
<p>Stewart et al. <i>Rektum, APR, 1.300 Pat., 11% Lap., k.A. Stadium, 2005 - 2008</i></p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Post-OP-Wundzustand: Sauber: 2,10% aller lap. vs. 0,08% aller offenen OPs, p = 0,0000</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wundverschmutzung.</p> <p>30d-postoperative Komplikationsrate:</p> <p>Sepsis: 2,10% aller lap. vs. 6,27% aller offenen OPs, p = 0,0440</p> <p>Herzstillstandrate, die CPR benötigt: 1,40% aller lap. vs. 0,08% aller offenen OPs, p = 0,0020</p> <p>Keine weiteren statistischen Unterschiede bezüglich postoperativer Komplikationen zwischen lap. und offenen Operationen (z.B. hinsichtlich Wundinfektionsrate). Auch unterscheidet sich die Anzahl der postoperativen Komplikationen zwischen den verschiedenen OP-Zugängen nicht signifikant.</p> <p><i>Multivariable Analyse für die Wahrscheinlichkeit eine postoperative Komplikationen zu entwickeln bei offener OP und bei laparoskopischer OP:</i></p> <p>Sepsis: offen OR = 2,51; KI: 0,75 - 8,40, p = 0,1350 laparoskopisch: OR = 0,40; KI: 0,12 - 1,33, p = 0,1350</p> <p>Herzstillstandrate, die CPR benötigt: offen: OR = 0,33; KI: 0,05 - 2,05, p = 0,2370 laparoskopisch: OR = 2,99; KI: 0,49 - 18,33, p = 0,2370</p>

In keiner Gruppe gab es signifikant höhere oder niedrigere Odds eine bestimmte postoperative Komplikation zu entwickeln (z.B. Wundinfektionen).

Signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen bei offener OP nach multivariabler Analyse:

Raucher: Referenz: Nichtraucher
OR = 1,82; KI: 1,34 - 2,47, **p = 0,0000**

Vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis: Referenz: Kein Ereignis
OR = 2,41; KI: 1,05 - 5,56, **p = 0,0390**

Gewichtsverlust > 10% in sechs Monaten: Referenz: Kein Gewichtsverlust
OR = 1,64; KI: 1,10 - 2,46, **p = 0,0160**

Signifikante Prädiktoren für post-OP-Komplikationen bei laparoskopischer OP nach multivariabler Analyse:

Systemische Hypertension: Referenz: Keine Hypertension
OR = 2,53; KI: 0,98 - 6,53, p = 0,0550

Komplikationsrate: Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation gemäß der jeweiligen Definition auftrat.

OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz

OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz

Perioperative Mortalität (Tafel 9)

Sechs Veröffentlichungen befassen sich mit der perioperativen Mortalität. Je nach Studie wird dabei die 30d-, 60d- oder 90d-Mortalität betrachtet. Eine Studie beschränkt sich auf einen Vergleich auf Grundlage rein deskriptiver Daten zum Vergleich der 30d-Mortalität. Dabei zeigen sich nach Mroczkowski et al. signifikante Kurzzeit-Überlebensvorteile für laparoskopisch operierte Patienten (1,1% aller lap. itt vs. 1,9% aller offenen Operationen, p = 0,023).

Die verbleibenden fünf Studien bedienen sich zusätzlich verschiedener multivariabler Verfahren. Meist zeigt sich ein Vorteil der Laparoskopie gegenüber dem offenen Operationsverfahren; diese besseren Überlebenschancen sind jedoch nur bei zwei Arbeiten (Kolfshoten et al. und Taylor et al.) auch nach Risikoadjustierung signifikant.

Lediglich bei Penninckx et al. ergibt sich ein minimaler Nachteil für Laparoskopie bei der 30d-Gesamtmortalität, der jedoch nicht signifikant ist.

Tafel 9 Perioperative Mortalität	
Nussbaum et al. <i>Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011</i>	<i>Propensity-Score-Adjustierung (über ca. 12.900 der 19.000 Patienten):</i> 30d-Mortalität: 1,3% aller lap. itt vs. 1,7% aller offenen OPs, p = 0,096 (unterschiedliche p-Werte in Text und Tabelle! p ₂ = 0,062)
Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> 30d-Mortalität: 2,4% aller lap. itt vs. 4,0% aller offenen OPs, 4,7% aller Konv. vs. 4,0% aller offenen OPs <i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> 30d-Mortalität: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) Lap. itt: OR = 0,63; KI: 0,47 - 0,86 Konv.: OR = 1,09; KI: 0,66 - 1,80
Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> 30d-Gesamtmortalität: 1,5% (jeweils aller lap. itt und offenen OPs) 60d-Gesamtmortalität: 2,1% (jeweils aller lap. itt und offenen OPs) 90d-Gesamtmortalität: 2,8% (jeweils aller lap. itt und offenen OPs) <i>Propensity-Score-Adjustierung:</i> 30d-Gesamtmortalität: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 1,04; KI: 0,50 - 2,14
Taylor et al. <i>Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 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> 30d-Mortalität: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 0,55; KI: 0,48 - 0,64 für Lap. at OR = 0,68; KI: 0,52 - 0,90 für Konversionen
McKay et al. <i>Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> In-Krankenhaus-Mortalität: 1,9% aller lap. itt vs. 0,8% aller offenen OPs, p = 0,25
Mroczkowski et al. <i>Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> 30d-Mortalität: 1,1% aller lap. itt vs. 1,9% aller offenen OPs, p = 0,023
OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz	

Mittelfristiges und Langzeit-Überleben (Tafel 10)

Ausreichendes Datenmaterial zur Analyse des Langzeit-Überlebens steht nur bei zwei der vorliegenden Studien zur Verfügung. Penninckx et al. betrachten einen 3-Jahres-Zeitraum und Taylor et al. einen 1-Jahres-Zeitraum.

Bei Penninckx et al. ergeben sich weder in der deskriptiven noch in der risikoadjustierten Statistik mit oder ohne Propensity-Score als Kovariable signifikante Unterschiede für das 3-Jahres-Gesamtüberleben (z.B. 3-Jahres-Gesamtüberleben mit Propensity-Score als Kovariable: HR 1,06; KI: 0,89 - 1,25, $p = 0,527$). Nur bei Taylor et al. lassen sich beim risikoadjustiert untersuchten 1-Jahres-Gesamtüberleben signifikante Vorteile für laparoskopisch operierte Rektum und Kolon-Patienten feststellen (OR = 0,60; KI: 0,55 - 0,65). Diese Analyse erfolgt jedoch nicht auf Intention-to-treat-Basis

Tafel 10 Mittelfristiges und Langzeit-Überleben	
Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 - 2011</i>	<p><i>Deskriptive Statistik, über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>3a-Gesamtüberleben: p = 0,589 80,8% aller lap. itt; KI: 77,7 - 83,6 79,4% aller offenen OPs; KI: 77,4 - 81,2</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik (multivariabel) über das gesamte Patientenkollektiv ohne Propensity-Score als Kovariable:</i></p> <p>3a-Gesamtüberleben: HR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) HR 1,05; KI: 0,88 - 1,24, $p = 0,599$</p> <p><i>mit Propensity-Score als Kovariable:</i></p> <p>3a-Gesamtüberleben: HR 1,06; KI: 0,89 - 1,25, $p = 0,527$</p>
Taylor et al. <i>Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I - IV, 2006 - 2008</i>	<p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i></p> <p>1a-Gesamt mortalität: OR = 1 für offene Chirurgie (Referenz) OR = 0,60; KI: 0,55 - 0,65 für Lap. at OR = 0,84; KI: 0,71 - 1,00 für Konversionen</p>
<p>OR > 1 → häufiger im Vergleich zur Referenz OR < 1 → seltener im Vergleich zur Referenz</p>	

Konversionen (Tafeln 8 - 11)

Sechs Veröffentlichungen liefern Informationen zu Konversionen. Bei den Studien, welche sich ausschließlich mit Rektum beschäftigen, schwankt die Konversionsrate zwischen 8,3% (McKay et al.) und 20% (Nussbaum et al.). Kolfshoten et al. zeigen, dass die Konversionsrate bei Kolon und Rektum nicht zuletzt hausabhängig ist und zwischen 0% und 73% variiert. Zudem gibt es 4,7% hohe und 5,9% niedrige Ausreißer, definiert als Krankenhäuser, welche signifikant über bzw. unter dem Durchschnitt für die Laparoskopierate sind. Auch Taylor et al. finden Unterschiede in der Konversionsrate, welche je nach Krankenhaus zwischen 0% und 46% beträgt. In der Arbeit von Mroczkowski et al. wird eine höhere Konversionsrate bei Männern, adipösen Patienten, Operationen über 3h und bei Patienten mit pulmonalen Risikofaktoren beobachtet.

Penninckx et al. kommen zu dem Ergebnis, dass es signifikante Unterschiede in der Tumorlokalisierung gibt. Die Tumore, bei welchen eine Konversion nötig wird, finden sich signifikant häufiger im mittleren Drittel (> 5 - 10 cm, 57,0% aller Konversionen vs. 42,9% aller offenen Operationen) und seltener im unteren Drittel (< 5cm; 43,0% aller Konversionen vs. 57,1% aller offenen Operationen).

Kolfshoten et al. und Taylor et al. finden durch multivariable Analyse unter anderem die folgenden signifikanten Prädiktoren für Konversion: Männliches Geschlecht, ausgeprägtes Risikoprofil (BMI \geq 25, ASA IV-V, TNM \geq Dukes B, größeres Resektionsausmaß) und niedrigere Einkommensklassen. Bei McKay et al. hingegen erreicht kein einziger Prädiktor das Signifikanzniveau. Bezüglich der neoadjuvanten Therapie bei Patienten, bei welchen auf das offene Verfahren umgestiegen wurde, liegen keine Informationen vor.

Nur zwei Studien (Kolfshoten et al. und Taylor et al.) erfassen die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach Konversion. Taylor et al. können einen signifikanten Vorteil einer Konversion bei Kolon und Rektum gegenüber der primär offenen Operation nachweisen (OR = 0,93 bei Konversion; KI: 0,89 - 0,96). Im Gegensatz hierzu beobachten Kolfshoten mehr Patienten mit verlängertem Krankenhausaufenthalt nach Konversion bei Kolon und Rektum im Vergleich zu offen operierten Patienten. Dieser Unterschied ist jedoch nach Risikoadjustierung nicht signifikant (OR = 1,09 bei Konversion; KI: 0,86 - 1,39). Kolfshoten et al. beleuchten die Reinterventions-Rate mit dem Ergebnis, dass eine Reoperation nach Konversion tendenziell weniger häufig nötig ist, als nach offener Operation (Konversion: OR = 0,78, KI: 0,58 – 1,05).

Nur Kolfshoten et al. befassen sich mit Qualitätsindikatoren hinsichtlich Konversion: Sie zeigen, dass es verglichen mit offen Operierten nach Konversion mehr irradikale Resektionen gibt und belegen dies in multivariabler Analyse (Konversion: OR = 1,30; KI: 0,76 - 2,23). Bezüglich der Variable „mehr als 10 entnommenen Lymphknoten“ zeigen Patienten mit Konversion einen Vorteil gegenüber offen operierten. Dieses Ergebnis kann jedoch mit Hilfe von risikoadjustierter Statistik nicht mehr nachgewiesen werden (Konversion: OR = 0,90; KI: 0,70 - 1,16).

Des Weiteren setzen sich Kolfshoten et al. und McKay et al. mit postoperativen Komplikationen bei Konversion auseinander. Hier zeigt sich in der deskriptiven Statistik ein Nachteil gegenüber laparoskopisch beendeten und primär offen operierten Patienten. Signifikanzniveau wird nach multivariabler Analyse nicht erreicht (Kolfshoten et al.: Konversion: OR = 1,05; 0,84 - 1,31). Penninckx et al. finden signifikant häufiger eine intraoperative Rektumperforation bei Konversion (21%) im Vergleich zur offenen Operation (9,4%). Besonders ausführlich beschäftigen sich Mroczkowski et al. mit intra- oder postoperativen Komplikationen bei Konversionen: So gibt es beispielsweise signifikant häufiger Blutungen, Verletzungen von Organen und pulmonale und kardiale Komplikationen bei Patienten mit Konversion im Vergleich zu offen Operierten oder solchen mit Laparoskopie at.

Eine ernsthafte postoperative Morbidität lässt sich bei 28% der Patienten beobachten, bei welchen während der Operation auf das offene Vorgehen umgestiegen wurde; dem Gegenüber steht eine Rate von 26% bei offenen Patienten (Kolfshoten et al.). Dieser Nachteil egalisiert sich in der risikoadjustierten Statistik und ist nun nicht mehr signifikant (Konversion: OR = 1,07; KI: 0,85 - 1,36).

Hinsichtlich der perioperativen Mortalität stellen Taylor et al. bei Patienten mit Konversion einen signifikanten Überlebensvorteil im Gegensatz zu offen Operierten fest (OR = 0,68; KI: 0,52 - 0,90). Andererseits zeigt sich bei Kolfshoten et al. ein minimaler Nachteil für Konversionen, welcher allerdings nicht signifikant ist (OR = 1,09; KI:0,66 -1,80). Nach Mroczkowski et al. ist die 30d-Mortalität bei Konversion signifikant erhöht (2,0% aller Konversionen vs. 1,0% aller lap. at vs. 1,9% aller offenen Operationen, $p = 0,043$).

Für Patienten, bei welchen während der Operation auf das offene Verfahren umgestiegen wurde, zeigt sich nach Taylor et al. ein Überlebensvorteil im 1-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber offen Operierten. Dieser ist jedoch nicht signifikant (OR = 0,84; KI: 0,71 - 1,00).

Tafel 11 Konversionen	
Nussbaum et al. <i>Rektum, LAR, 19.000 Pat., 34% Lap., UICC I-IV, 2010 - 2011</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Konversionsrate: 20%
Kolfschoten et al. <i>Kolon u. Rektum, u.a. LAR u. APR, 7.400 Pat., 41% Lap., UICC I-IV, 2010</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Konversionsrate: 15% variiert hausabhängig zwischen 0% und 73% 4,7% der Krankenhäuser weisen Konversionsraten signifikant über dem Durchschnitt auf, 5,9% unter dem Durchschnitt. Korrelation Laparoskopierate - Konversionsrate: $r = -0,065, p = 0,56$ <i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i> Signifikante Prädiktoren für Konversion: Männliches Geschlecht → Weibliches Geschlecht: Ref. = männl. Geschlecht OR = 0,69; KI: 0,55 - 0,86 Abdominell voroperiert Ref. = nicht abdominal voroperiert OR = 0,82; KI: 0,74 - 0,91, BMI ≥ 25 Ref. = BMI < 25 25-30: OR = 1,58; KI: 1,21 - 2,06 > 30: OR = 2,67; KI: 2,20 - 4,01 ASA = IV – V Ref. = ASA I – II OR = 3,05; KI: 1,37 - 6,81 Linke Hemikolektomie: Ref. = rechte Hemikolektomie OR = 1,73; KI: 1,18 - 2,54 Zusätzliche Resektionen: Ref. = Keine zusätzlichen Resektionen Lokal: OR = 6,45; KI: 4,24 - 9,81 Von Metastasen OR = 2,91; KI: 1,06 - 7,95
Penninckx et al. <i>Rektum, APR mit TME, 2.700 Pat., Lap. 29%, UICC I-IV, 2006 – 2011</i>	<i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i> Konversionsrate: 11,5% Intraoperative Rektumperforation: 21% aller Konv. vs. 9,4% aller offenen OPs, p = 0,001 Tumorlokalisation: p = 0,010 Mittlere Drittel (> 5 - 10 cm): 57,0% aller Konv. vs. 42,9% aller offenen OPs Untere Drittel (< 5 cm): 43,0% aller Konv. vs. 57,1% aller offenen OPs Sonst keinerlei signifikante Unterschiede/ Nachteile gegenüber offen – auch nicht nach Propensity-Adjustierung.

<p>Taylor et al. Kolon u. Rektum, k.A. zu OP, 58.100 Pat., 19% Lap., UICC I-IV, 2006 - 2008</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet:</i></p> <p>Konversionsrate: 15,1% konstant über den Beobachtungszeitraum variiert hausabhängig zwischen 0% und 46%</p> <p><i>Risikoadjustierte Statistik über das gesamte Patientenkollektiv, Kolon und Rektum gemeinsam betrachtet, Daten durch multiple Imputation ergänzt:</i> Signifikante Prädikatoren für Konversion:</p> <p>Männliches Geschlecht → Weibliches Geschlecht: Ref. = männl. Geschlecht OR = 0,65 (KI: 0,58 - 0,73)</p> <p>Not-OP Ref. = elektive OP OR = 2,05; KI: 1,54 - 2,76</p> <p>TNM-Stadium ≥ Dukes B Ref. = Dukes A B: OR = 1,28; KI: 1,08 - 1,51 C: OR = 1,30; KI: 1,10 - 1,54 D: OR = 1,56; KI: 1,20 - 2,03</p> <p>Einkommensklasse niedrig (n) o. sehr niedrig (sn): Ref. = sehr hohes Einkommen n: OR = 1,25; KI: 1,05 - 1,50, sn: OR = 1,42; KI: 1,17 - 1,42</p>
<p>McKay et al. Rektum, u.a. APR, 500 Pat., 28,8% Lap., UICC I-IV, 2001 - 2008</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv:</i></p> <p>Konversionsrate: 8,3% In der risikoadjustierten Betrachtung ergaben sich keine signifikanten Prädikatoren für Konversion.</p>
<p>Mroczkowski et al. Rektum, AR/APR mit TME, 18.800 Pat., 9% Lap., UICC I-III, 2000 - 2009</p>	<p><i>Deskriptive Statistik über das gesamte Patientenkollektiv</i></p> <p>Konversionsrate: 12,1%</p> <p>Höhere Konversionsrate bei männlichen Patienten (14,0%), BMI > 30 (21,6%), pulmonalen Risikofaktoren (16,0%) und bei OPs > 3h (14,9%)</p> <p>Intra-OP-Komplikationen:</p> <p>Minimum eine Komplikation: 18,9% aller Konv. vs. 3,6% aller lap. at vs. 7,0% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Blutung: 5,5% aller Konv. vs. 0,4% aller lap. at vs. 2,1% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Ureterverletzung: 3,0% (aller Konv. vs. 0,3% aller lap. at vs. 0,4% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Milzverletzung: 1,0% aller Konv. vs. 0,2% aller lap. at vs. 1,0% aller offenen OPs, p = 0,015</p> <p>Verletzung innerer Genitalorgane: 2,5% aller Konv. vs. 0,4% aller lap. at vs. 0,4% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Minimum eine allg. Post-OP-Komplikation: 32,3% aller Konv. vs. 18,9% aller lap. at vs. 25,8% aller offenen OPs, p < 0,0001</p> <p>Pulmonale Komplikationen: 4,0% (aller Konv. vs. 1,9% aller lap. at vs. 4,0% aller offenen OPs, p < 0,0001</p>

	Kardiale Komplikationen:	3,5% (aller Konv. vs. 2,5% aller lap. at vs. 4,0% aller offenen OPs, p = 0,011)
	Minimum eine spezielle Post-OP-Komplikation:	40,3% aller Konv. vs. 26,5% aller lap. at vs. 30,5% aller offenen OPs, p < 0,0001
	30d-Mortalität:	2,0% aller Konv. vs. 1,0% aller lap. at vs. 1,9% aller offenen OPs, p = 0,043
OR > 1 → Mehr Konversionen im Vergleich zur Referenz OR < 1 → Weniger Konversionen im Vergleich zur Referenz		

6.4.6 Diskussion

Alle neun Studien, welche die Grundlage dieser Übersichtsarbeit bilden, variieren sehr stark bezüglich der zugrunde liegenden Datenbanken, im Umfang der betrachteten Patientenkollektive, in den untersuchten Operationsmethoden und in der Anwendung verschiedener statistischer Verfahren.

Den Datenbanken der einzelnen Studien liegen Patientenkollektive aus verschiedenen Ländern zugrunde. So werden u.a. Patienten aus den USA, Kanada, Australien, England und Deutschland betrachtet. Durch diese Heterogenität lassen sich einige Unterschiede z.B. bezüglich der Laparoskopierate erklären. Während nach Mroczkowski et al. die Laparoskopierate in Deutschland 9% beträgt, ist dieser Operationszugang in den USA nach Nussbaum et al. beim Rektum-Karzinom schon viel etablierter und die Rate beträgt 34%. Ein Grund für die Variationen zwischen den einzelnen Ländern, die sich im Standard der Gesundheitsversorgung wohl recht ähnlich sind, könnten unterschiedliche Empfehlungen der spezifischen Leitlinien sein. Obwohl alle untersuchten Studien einen Bevölkerungsbezug aufweisen, ist Repräsentativität nicht immer gegeben.

Ein weiterer Unterschied ist der beobachtete Zeitraum aller Studien, welcher von 2000 bis 2011 reicht. Auch die Beobachtungs-Zeitspannen variieren zwischen einem und zehn Jahren. Dieser lange Beobachtungszeitraum ermöglicht detaillierte Aussagen über die Entwicklung der Anwendungshäufigkeit des offenen und des laparoskopischen Operationszugangs und zeigt einen grundlegenden Wandel in der Chirurgie des Rektum-Karzinoms zugunsten der Laparoskopie. Mögliche Gründe sind vor allem der technische Fortschritt, wie der Einsatz von 3D-Bildschirmen, aber auch Lernprozesse bei den durchführenden Chirurgen, die heutzutage ein laparoskopisches Vorgehen z.B. auch bei fortgeschrittenem Stadium ermöglichen.

Den Beobachtungen von McKay et al. liegen die Daten von 500 Patienten zu Grunde, bei Taylor et al. werden 58.000 Eingriffe beschrieben. Bei einem so kleinen Patientenkollektiv wie im ersten Fall ist die Aussagekraft der Studienergebnisse natürlich fraglich, da sehr schnell das Signifikanzniveau erreicht wird. Des Weiteren bedienen sich die einzelnen Arbeiten unterschiedlicher statistischer Verfahren. Während Mroczkowski et al. nur rein deskriptive Statistik anwenden, kommen bei den anderen acht Studien auch verschiedene multivariable Verfahren wie die logistische Regression oder Cox-Regression zum Einsatz. Durch diese Verfahren sollen Risikounterschiede ausgeglichen werden, damit allgemein gültige und im klinischen Alltag anwendbare Studienergebnisse ableitbar werden, was bei Ergebnissen auf rein deskriptiver Basis kaum möglich ist.

Die Vergleichbarkeit der betrachteten Studien leidet besonders unter der Vielfalt der verschiedenen Operationsmethoden. So betrachten beispielsweise Nussbaum et al. ausschließlich tiefe anteriore Resektionen, Penninckx et al. nur abdominoperineale Resektionen mit TME und Mroczkowski et al. sowohl anteriore Resektionen als auch abdominoperineale Resektionen mit TME. Man muss hierbei betonen, dass man bei abdominoperinealen Resektionen nur von laparoskopisch assistierten Operationen sprechen kann und sich die beiden Operationszugänge im perinealen Zugang nicht unterscheiden. Dem gegenüber steht der rein laparoskopische Zugang bei anterioren Resektionen. Bei Taylor et al. und Kofschoten et al. wird außerdem keine Unterscheidung zwischen Rektum und Kolon vorgenommen. Trotz dieser massiven Unterschiede ist es ein Anliegen der vorliegenden Übersichtsarbeit, die einzelnen Ergebnisse so gut es geht zu vergleichen. Um die Transparenz zu erhöhen sind hinter jeder Studie in den Tabellen die wichtigsten Parameter z.B. Größe des Patientenkollektivs und Operationsmethode angeführt.

Bei bevölkerungsbezogenen Arbeiten werden die Daten nicht unter Idealbedingungen wie in randomisierten Studien großer Kliniken generiert. Darin sollte man jedoch keinen Nachteil, sondern sogar eine Stärke dieser Arbeiten sehen. Nur wenn man Ergebnisse aller behandelnden Krankenhäuser, in denen die laparoskopische Rektum-Operation durchgeführt werden, untersucht – und zwar auch von nicht-spezialisierten Chirurgen und in Krankenhäusern der Grundversorgung – erhält man repräsentative Ergebnisse und kann eine allgemeingültige Evaluation dieses Operationszugangs vornehmen sowie Handlungsempfehlungen für die Zukunft geben. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien kritisch bewertet und gegenübergestellt werden.

Anwendung des laparoskopischen OP-Zugangs

Ausnahmslos stellen alle Studien eine Zunahme der durchschnittlichen Laparoskopierate im Zeitverlauf fest. Dabei zeigen sich jedoch beträchtliche Anwendungsunterschiede zwischen den einzelnen Krankenhäusern: Während manche Kliniken fast ausschließlich laparoskopisch operieren, führen andere nur offene Operationen durch. Kofschoten et al. setzen die Laparoskopierate in Korrelation zu den Fallvolumina, finden hier jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Da dieser Bezug bei anderen Studien nicht vorgenommen wird, lässt sich keine generelle Aussage ableiten.

Interessant ist, dass die Zunahme der Laparoskopierate nur für anteriore Resektionen (Musselman et al.) und für Stadium I bis III (Yeo et al.) festzustellen ist, während die Laparoskopierate bei abdominoperinealen Resektionen und Stadium IV konstant bleibt. Mögliche Gründe könnten notwendige zusätzliche Resektionen bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium, eine mangelnde Expertise des behandelnden Chirurgen und Empfehlungen wie die deutsche S3-Leitlinie sein, die bei dieser Technik bis jetzt Zurückhaltung in der Anwendung des minimalinvasiven Verfahrens aufgrund fehlender onkologischer Langzeitergebnisse empfiehlt.

Patientencharakteristika

Diejenigen Studien, welche die Tumorcharakteristika zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten vergleichen, kommen zu dem Ergebnis, dass niedrigere Stadien eher minimalinvasiv und höhere Stadien eher offen operiert werden. Dieser Trend lässt sich trotz unterschiedlicher Stadienverteilung der einzelnen Studien für alle untersuchten Stadien (z.B. UICC, cT, cN) beobachten. Drei Arbeiten bestätigen ein weiter fortgeschrittenes Stadium auch in multivariabler Analyse als unabhängigen Prädiktor für die offene Methode. Hinsichtlich der Tumorlokalisation werden Tumore des oberen Rektumdrittels häufiger laparoskopisch und Tumore des unteren Rektumdrittels öfter offen operiert. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von McKay et al., die zeigen, dass abdominoperineale Resektionen häufiger offen durchgeführt werden. Bezüglich des mittleren Rektumdrittels ist keine generelle Aussage zur Art des bevorzugten Operationszugangs möglich, da die beiden Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, zu gegenteiligen Ergebnissen kommen (Penninckx et al. und Mroczkowski et al.). Zu beachten ist hierbei, dass beide Studien eine unterschiedliche Einteilung der Rektumdrittels in cm vornehmen, was möglicherweise ein Grund für das heterogene Ergebnis darstellt.

Betrachtet man die vorliegenden Komorbiditäten, kann man trotz unterschiedlicher Verteilungen in den Patientenkollektiven der einzelnen Studien feststellen, dass Patienten mit minimalinvasiver Operation tendenziell weniger Vorerkrankungen und weniger Risikofaktoren aufweisen. Zwei Studien bestätigen mehr vorliegende Komorbiditäten auch in multivariabler Analyse als unabhängigen Prädiktor für die offene Methode.

Bezüglich der Geschlechterverteilung lässt sich keine generelle Aussage zur Operationsmethode treffen. Anders sieht es bei BMI und CEA-Level aus: Hier zeigt sich ein niedrigerer Wert in der Laparoskopie-Gruppe. Die drei Studien, welche sich mit Einkommen und Versicherungs- sowie Bildungsstatus beschäftigen, kommen zu dem Ergebnis, dass eher eine Entscheidung zur Laparoskopie gefällt wird, wenn diese Variablen überdurchschnittlich hoch sind (Nussbaum et al., Yeo et al. und Taylor et al.). Die allgemeine Gültigkeit dieser Aussage ist trotz mehrfacher Bestätigung in der multivariablen Analyse jedoch fraglich, da sich die Versicherungssysteme zwischen den einzelnen Ländern stark unterscheiden und die genannten Studien in den USA und in England durchgeführt wurden. Des Weiteren finden zwei Studien (Musselman et al. und McKay et al.) in der deskriptiven Statistik keinen einzigen signifikanten Unterschied bezüglich aller untersuchten Variablen zwischen den Patientenkollektiven.

Zusammenfassend zeigt sich, dass offen und laparoskopisch operierte Patienten unterschiedliche Tumor- und Patientencharakteristika und damit auch ein anderes Risikoprofil aufweisen. Laparoskopische Patienten weisen dabei ein etwas günstigeres Risikoprofil auf. Dies muss bei sämtlichen deskriptiven Outcome-Betrachtungen beachtet werden, besonders bei Studien, welche keinerlei risikoadjustierte Verfahren anwenden.

Neoadjuvante Chemo- und Radiotherapie

Fünf Arbeiten beschäftigen sich mit neoadjuvanter Chemo- und Radiotherapie und kommen zu sehr heterogenen Ergebnissen. Zwei Studien (Nussbaum et al. und Penninckx et al.) beobachten häufiger eine neoadjuvante Therapie vor einer offenen Operation, drei Studien (McKay et al., Mroczkowski et al. und Stewart et al.) eine erhöhte neoadjuvante Therapierate vor laparoskopischen Eingriffen. Eine Erklärungsmöglichkeit für häufigere Therapie vor offener Operation könnte das höhere Stadium sein, welches oft mit dieser Operationsmethode assoziiert ist.

Penninckx et al. kommen auch beim Langzeitüberleben zum Ergebnis, dass es hier weder in deskriptiver noch nach risikoadjustierter Statistik signifikante Unterschiede zwischen laparoskopisch oder offen Operierten gibt. Laparoskopisch operierten Patienten entsteht folglich durch die seltener durchgeführte neoadjuvante Therapie zumindest kein Nachteil hinsichtlich des Überlebens.

Intraoperative Kenngrößen

Die drei Studien, welche die Operationslänge betrachten, kommen zu dem Ergebnis, dass laparoskopische Operationen länger dauern als offene (McKay et al., Mroczkowski et al. und Stewart et al.). Da der Unterschied jedoch je nach Studie nur 26 bzw. 10 Minuten beträgt, kann kein relevanter Nachteil für die Laparoskopie abgeleitet werden.

Spezielle Operationsvariablen werden nur von McKay et al. untersucht. Allgemeine Aussagen über diesen Themenbereich sind somit nicht möglich. Interessant sind hingegen die Ergebnisse hinsichtlich des Operationszugangs bei unterschiedlichen Resektionen: Anteriore Resektionen werden signifikant häufiger laparoskopisch operiert (Kolfshoten et al.), während bei abdominoperinealen Resektionen das offene Verfahren bevorzugt wird (McKay et al.). Wenn zusätzliche Resektionen nötig sind, wird auch das offene Verfahren bevorzugt (Kolfshoten et al.). Zu beachten ist jedoch, dass die betreffende Studie keine Trennung zwischen Rektum und Kolon vornimmt. Da bei offenen Operationen signifikant häufiger ein Stoma angelegt wird, könnte man daraus ableiten, dass leichtere Fälle, bei welchen kein (protektives) Stoma angelegt werden muss, eher laparoskopisch behandelt werden.

Aufenthaltsdauer, Wiederaufnahmerate und Reintervention

Ohne Ausnahme kommen die Studien zu dem Ergebnis, dass laparoskopisch operierte Patienten kürzere Liegezeiten aufweisen als offen operierte. Die Aufenthaltsdauer variiert hierbei zwischen 5 und 10 Tagen. Diese Spannweite lässt sich möglicherweise durch Unterschiede zwischen einzelnen Ländern sowie die verschiedenen untersuchten Operationen begründen (5d bei tiefer anteriorer Resektion (LAR), 10d bei abdominoperinealer Resektion (APR)). Der Vorteil der minimalinvasiven Operation wird noch deutlicher, wenn man bedenkt, dass bei abdominoperinealer Resektion die perineale Wunde bei offenem und laparoskopischem Vorgehen dieselbe ist.

Nur zwei Studien machen Angaben zur Wiederaufnahmerate: Tendenziell gibt es einen Vorteil für die Laparoskopie. Hinsichtlich der Reoperationsrate ist kein einheitliches Ergebnis

festzustellen; es finden sich sowohl Vor- als auch Nachteile für die Laparoskopie, wodurch man keine allgemeingültige Aussage treffen kann.

Postoperative Qualitätsindikatoren

Bezüglich der entnommenen Lymphknoten kommen die Arbeiten zu unterschiedlichen Resultaten. Drei Arbeiten beschreiben, dass mehr Lymphknoten bei laparoskopischen Operationen entnommen werden können, wohingegen eine Studie nach Propensity-Score-Adjustierung das Gegenteil misst (Penninckx et al.). Zu bedenken ist hierbei, dass sich die Anzahl der entnommenen Lymphknoten häufig nur im Interquartilsbereich unterscheiden und der Unterschied minimal ist. Betrachtet man das Resektionsausmaß, kann man einen Vorteil für die Laparoskopie erkennen: Bei minimalinvasiven Operationen zeigen sich signifikant weniger irradikale Resektionen (Kolfshoten et al.) und es liegt häufiger eine R0-Situation vor (Nussbaum et al.). Zudem sind die Resektionsränder insgesamt seltener positiv (Nussbaum et al., McKay et al.). Nur Penninckx et al. beobachten eher mehr positive Ränder nach Laparoskopie; dieser Unterschied erreicht jedoch kein Signifikanzniveau. Die Ergebnisse belegen, dass die laparoskopische der offenen Operation bezüglich des Resektionsausmaßes keinesfalls unterlegen oder weniger radikal ist.

Komplikationen

Fünf Arbeiten befassen sich mit teils sehr unterschiedlichen intra- oder postoperativen Komplikationen. Während Kolfshoten et al. nur von allgemeinen postoperativen Komplikationen sprechen ohne diese näher zu definieren, unterscheiden Stewart et al. zwischen fast 20 genau beschriebenen Komplikationen. Neben fehlender Variablendefinition spielt auch die geringe Fallzahl bei McKay und Stewart et al. eine Rolle, wodurch eine Komplikation nur bei einem oder zwei Patienten auftritt. So ist eine allgemeine Aussage zu dieser Thematik nicht möglich, tendenziell weisen Patienten nach minimalinvasivem Vorgehen aber weniger Komplikationen auf.

Hinsichtlich der postoperativen Morbidität lässt sich nach Kolfshoten et al. und Penninckx et al. ein Vorteil für die Laparoskopie feststellen. Man muss jedoch beachten, dass Morbidität zumindest bei Penninckx et al. nicht genau definiert ist und man so keine weiteren Schlüsse daraus ziehen kann. Nach Kolfshoten et al. versteht man unter Morbidität ein ungünstiges Outcome mit erheblichen Konsequenzen, welches z.B. zum Tod führt oder eine Reintervention nötig macht.

Perioperative Mortalität

Fünf der sechs Veröffentlichungen, welche sich mit Mortalität nach der Operation befassen, stellen einen Überlebensvorteil für die Laparoskopie fest, welcher bei zwei Arbeiten sogar nach Risikoadjustierung signifikant ist. Lediglich bei Penninckx et al. ergibt sich ein minimaler Nachteil für Laparoskopie bei der 30d-Gesamtmortalität, welcher jedoch nach Propensity-Score-Adjustierung nicht mehr das Signifikanzniveau erreicht. Zu beachten ist hierbei, dass der direkte Tod sowohl nach laparoskopischer als auch nach offener Operation ein sehr seltenes Ereignis ist. Besonders bei Studien, welche ein kleines Patientenkollektiv betrachten, kann ein einziger Todesfall das Gesamtergebnis maßgeblich bestimmen. Da bei vier Studien ein sehr großes Patientenkollektiv zugrunde liegt und in vier Studien eine multivariable Analyse zum Einsatz kommt, kann man dennoch zusammenfassend einen Vorteil der Laparoskopie bezüglich der perioperativen Mortalität feststellen.

Mittelfristiges und Langzeit-Überleben

Nur zwei Studien besitzen ausreichend Datenmaterial zur Analyse des Langzeit-Überlebens. Taylor et al., welche auch nach Risikoadjustierung einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie im 1-Jahres-Gesamtüberleben aufzeigen, unterscheiden dabei jedoch nicht zwischen Rektum und Kolon und die Analyse erfolgt ebenso wenig auf Intention-to-treat-Basis. Penninckx et al. betrachten das 3-Jahres-Gesamtüberleben und kommen zu dem Ergebnis, dass es hierbei weder Vor- noch Nachteile für die Laparoskopie gibt. Zum Langzeit-Überleben existieren nur wenige Daten, was wohl auf den großen Arbeitsaufwand und die lange Follow-up-Zeit zurückzuführen ist. Durch diese mangelnde Repräsentativität kann man zum Rektumkarzinom hinsichtlich des Langzeit-Überlebens keine Aussage machen. Betrachtet man die vorliegende Datenlage, wird die unbedingte Notwendigkeit neuer bevölkerungsbezogener Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassen, ersichtlich.

Konversionen

Die Konversionsrate schwankt bei den betrachteten Studien sehr stark und liegt zwischen 8,3% (McKay et al.) und 20% (Nussbaum et al.). Auch zeigen sich hausabhängige Variationen zwischen 0% und 73%. Man kann keine definitiven Ursachen für diese starken Unterschiede benennen, da, wie bereits besprochen, weder Informationen zur Art der betreffenden Häusern noch zu Ort oder Fallvolumina vorliegen.

Die meisten Arbeiten führen ihre Untersuchungen auf Intention-to-treat-Basis durch. Nur drei Studien ziehen einen direkten Vergleich zwischen laparoskopisch beendeten, umgestiegenen und offenen Operationen (McKay et al., Mroczkowski et al. und Taylor et al.). Dabei stellen alle drei Arbeiten Nachteile z.B. hinsichtlich Komplikationen, Aufenthaltsdauer oder 30d-Mortalität gegenüber laparoskopisch beendeten Operationen fest. Vergleicht man aber die Konversion mit dem offenen Operationszugang, zeigt sich kein eindeutiges Ergebnis: Tendenziell überwiegen bei einigen Studien sogar die Vorteile gegenüber einer offenen Operation. Andere Arbeiten stellen hingegen auch eindeutige Nachteile fest. Beispielsweise zeigen Taylor et al. einen signifikant kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus bei Konversion auf (OR = 0,93; KI: 0,89 - 0,96), während Kolfshoten et al. bei Patienten, bei welchen auf das offene Verfahren umgestiegen wurde, mehr irradikale Resektionen beobachten (OR = 1,30; KI: 0,76 - 2,23). Vor allem die Studie von McKay et al. setzt sich mit postoperativen Komplikationen bei Konversion auseinander und weist mittels deskriptiver Statistik Nachteile gegenüber den anderen zwei Patientengruppen nach. Anzumerken sind in diesem Kontext Unstimmigkeiten in den absoluten Zahlen dieser Studie: Die Summe der Patienten mit Konversion zuzüglich derjenigen mit Laparoskopie at. entspricht häufig nicht den Patienten mit Laparoskopie itt. Außerdem muss abermals die niedrige Anzahl der betrachteten Fälle betont werden (388 offen operierte Patienten, 144 mit Laparoskopie at und 13 mit Konversion), die allgemeingültige Aussagen unmöglich macht.

Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass Patienten mit Konversion keine schlechteren Resultate aufweisen, als von vorneherein offen operierte. So kann die Empfehlung von Mroczkowski et al., offene Operationen wegen der schlechten Outcomes bei Konversion zu bevorzugen, nicht bestätigt werden.

7. Veröffentlichungen und Kongressbeiträge zur Dissertation

Wichtige Ergebnisse dieser Dissertation wurden publiziert und auf Kongressen als Poster oder Vortrag präsentiert. Im Folgenden sind sie thematisch aufgelistet. Die leichten zahlenmäßigen Abweichungen sind dem geschuldet, dass die Präsentationen während des Entstehungsprozesses der Doktorarbeit gestaltet wurden und die Datenauswertung noch nicht vollständig abgeschlossen war. Eine weitere Publikation ist ein Überlebenszeitvergleich von Patienten, welche an Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern behandelt wurden. Das Patientenkollektiv für dieses Thema wurde aus dem Grundkollektiv generiert.

Zeitschriftenaufsätze:

Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open rectal cancer resection. A high-quality population-based analysis in a Southern German district [76].

Draeger Teresa, Völkel Vinzenz, Gerken Michael, Klinkhammer-Schalke Monika, Fürst Alois
Erschienen in: Surgical endoscopy (04/2018); doi: 10.1007/s00464-018-6148-6

Volltext online verfügbar unter:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-018-6148-6>

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen. Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern [42].

Völkel Vinzenz, Draeger Teresa, Gerken Michael, Fürst Alois, Klinkhammer-Schalke Monika
Erschienen in: Das Gesundheitswesen (04/2018); doi: 10.1055/a-0591-3827.

Volltext online verfügbar unter:

<https://www.thiemeconnect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0591-3827>

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

Posterpräsentationen:

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

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

Präsentiert auf: 3. Interdisziplinärer Kongress „Quality of Cancer Care“ der Deutschen

Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, 2017 in Berlin

Das Poster wurde mit dem Posterpreis prämiert.

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 24.05.2018)

**Behandlungsqualität beim kolorektalen Karzinom: Ein Überlebenszeitvergleich vor und
nach Etablierung zertifizierter Darmkrebszentren [77]**

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

Präsentiert auf: 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks

Versorgungsforschung e.V., 2017 in Berlin; doi: 10.3205/17dkvf369

Das Abstract zum Poster ist online verfügbar unter:

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

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

**Laparoscopic vs. open rectal cancer resection: Oncological long-term outcomes of a
high-quality population-based analysis in a southern German district [78]**

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

Präsentiert auf: 33. Deutscher Krebskongress der Deutschen Krebsgesellschaft, 2018 in Berlin

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

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

https://www.dkk2018.de/files/content/Programm_Downloads/AbstractbandV2.pdf

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

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

[78]

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

Präsentiert auf: 33. Deutscher Krebskongress der Deutschen Krebsgesellschaft, 2018 in Berlin

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

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

https://www.dkk2018.de/files/content/Programm_Downloads/AbstractbandV2.pdf

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

Kongressvortrag:

Wie beeinflusst die Tumorlokalisierung das lokalrezidivfreie Überleben nach laparoskopischer und offener Rektumresektion? – Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Analyse aus Süddeutschland

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

Präsentiert auf: 135. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2018 in Berlin

Das Abstract zum Vortrag ist online verfügbar unter:

<http://h2041619.stratoserver.net/chirurgie2018/timetable/abstract.php?id=172>

(zuletzt abgerufen am 24.05.2018)

8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
a	Jahr(e)
Abb.	Abbildung
APR	Abdominoperineale Resektion
AR	Anteriore Resektion
ASA	Komorbiditätsklassifikation American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CA	Karzinom
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
d	Tag(e)
erw.	erweitert
LAR	Tiefe anteriore Resektion
G	Grading
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IQR	Interquartilabstand
KAA	Koloanale Anastomose
KI	Konfidenzintervall
Konv.	Konversion
Lap.	Laparoskopie
Lap. at	Laparoskopie as-treated
Lap. itt	Laparoskopie intention-to-treat
LK	Lymphknoten
MESH	Medical Subject Heading
min	Minute(n)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio

p	Wahrscheinlichkeit p
Pat.	Patient
r	Korrelationskoeffizient r
R	Residualtumor
Ref.	Referenz
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standard Deviation
SMD	Standard Mean Deviation
Tab.	Tabelle
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization

9. Darstellungsverzeichnis

Tabellen		Seite
Tab. 3.1-1	Übersicht über Patientenkollektive	25
Tab. 3.1.3-1	Thematischer Ausschluss – Grundlage Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2)	28
Tab. 3.1.4-1	Ausschluss aufgrund fehlender Daten zum Operationszugang – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3)	29
Tab. 3.1.4-2	Ausschluss aufgrund fehlender Daten zu wichtigen Kovariablen – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit bekanntem Operationszugang	29
Tab. 3.1.4-3	Patientencharakteristika Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	32
Tab. 3.1.5-1	Patientencharakteristika Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	84
Tab. 3.1.6-1	Patientencharakteristika Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	86
Tab. 3.3.1-1	Anzahl entnommener Lymphknoten – Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	38
Tab. 3.3.2-1	Lokaler Residualtumor – Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	39
Tab. 3.6.3-1	Tab. 3.6.3-1 Cox-Regression Gesamtüberleben für den Zeitraum 91 Tage bis 5 Jahre nach Operation – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	88
Abbildungen		
Abb. 3.2-2	Legende forrest plot	83
Abb. 3.2-3	Legende Kaplan-Meier-Graph	83
Abb. 1.1-1	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014	8
Abb. 1.1-2	Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD- 10 C18 – C21, Deutschland 1999 – 2014/2015 je 100.000 (Europastandard)	8
Abb. 1.1-3	Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C18 – C21, Deutschland 2013 – 2014	9
Abb. 3.1-1	Abb. 3.1-1 Flowchart zum Ausschlussverlauf mit Übersicht über die Patientenkollektive	26
Abb. 3.2-1	Laparoskopierate im Zeitverlauf – Grundlage Rektumpatienten (Patientenkollektiv 2)	37
Abb. 3.4-1	Perioperative Mortalität bis 90 Tage nach Operationstag, t = 0 – Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	41
Abb. 3.5.1-1	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab Operationstag, t = 0 – Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	43
Abb. 3.5.2-1	Relative Überlebensrate 5 Jahre ab Operationstag, t = 0 – Grundlage Auswertekollektiv ab Operationstag, t = 0 (Patientenkollektiv 4)	44

Abb. 3.6.1-1	Gesamtüberlebensrate 1 Jahr ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	90
Abb. 3.6.2-1	Gesamtüberlebensrate 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	91
Abb. 3.6.2-2	Gesamtüberlebensrate 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Patienten ab 2009 – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	92
Abb. 3.6.3-1	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	47
Abb. 3.6.3-2	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter ≤ 64 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	93
Abb. 3.6.3-3	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter 65 bis 77 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	94
Abb. 3.6.3-4	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter ≥ 78 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	95
Abb. 3.6.3-5	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Männer – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	96
Abb. 3.6.3-6	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Frauen – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	97
Abb. 3.6.3-7	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium I – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	98
Abb. 3.6.3-8	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium II – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	99
Abb. 3.6.3-9	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium III – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	100
Abb. 3.6.3-10	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse oberes Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	101
Abb. 3.6.3-11	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse mittleres Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	102
Abb. 3.6.3-12	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse unteres Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	103
Abb. 3.6.3-13	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse mit Sphinktererhalt – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	104
Abb. 3.6.3-14	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse ohne Sphinktererhalt – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	105
Abb. 3.6.3-15	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Zentrumsfall – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	106
Abb. 3.6.3-16	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse kein Zentrumsfall – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	107

Abb. 3.6.3-17	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie gemäß Leitlinie – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	108
Abb. 3.6.3-18	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvante Therapie, Stadium unverändert – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	109
Abb. 3.6.3-19	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvante Therapie, Down-Staging – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	110
Abb. 3.6.3-20	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	111
Abb. 3.6.3-21	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	112
Abb. 3.6.3-22	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse adjuvante Therapie durchgeführt – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	113
Abb. 3.6.3-23	Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	114
Abb. 3.6.4-1	Relative Überlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv ab t = 91 Tage post operationem (Patientenkollektiv 5)	52
Abb. 3.7.1-1	Lokalrezidivfreies Überleben 1 Jahr ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	115
Abb. 3.7.2-1	Lokalrezidivfreies Überleben 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	116
Abb. 3.7.2-2	Lokalrezidivfreies Überleben 3 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Patienten ab 2009 – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	117
Abb. 3.7.3-1	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	56
Abb. 3.7.3-2	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter ≤ 64 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	118
Abb. 3.7.3-3	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter 65 – 77 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	119
Abb. 3.7.3-4	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Alter ≥ 78 Jahre – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	120
Abb. 3.7.3-5	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Männer – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	121
Abb. 3.7.3-6	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Frauen – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	122

Abb. 3.7.3-7	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium I – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	123
Abb. 3.7.3-8	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium II – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	124
Abb. 3.7.3-9	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Stadium III – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	125
Abb. 3.7.3-10	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse oberes Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	126
Abb. 3.7.3-11	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse mittleres Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	127
Abb. 3.7.3-12	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse unteres Rektumdrittel – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	128
Abb. 3.7.3-13	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse mit Sphinktererhalt – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	129
Abb. 3.7.3-14	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse ohne Sphinktererhalt – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	130
Abb. 3.7.3-15	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse Zentrumsfall – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	131
Abb. 3.7.3-16	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse kein Zentrumsfall – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	132
Abb. 3.7.3-17	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie gemäß Leitlinie – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	133
Abb. 3.7.3-18	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvant vorbehandelt, Stadium unverändert – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	134
Abb. 3.7.3-19	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse neoadjuvant vorbehandelt, Down-Staging – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	135
Abb. 3.7.3-20	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine neoadjuvante Therapie trotz Indikation – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	136
Abb. 3.7.3-21	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse leitliniengerecht keine adjuvante Therapie durchgeführt – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	137
Abb. 3.7.3-22	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse adjuvante Therapie durchgeführt – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	138
Abb. 3.7.3-23	Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	139
Abb. 3.7.4-1	Gesamtrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Subgruppenanalyse keine adjuvante Therapie trotz Indikation – Grundlage Auswertekollektiv rezidivfreies Überleben (Patientenkollektiv 6)	62

Abb. 3.8.1-1	Sensitivitätsanalyse: Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Patienten ohne Angaben zu wichtigen Kovariablen – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem	65
Abb. 3.8.1-2	Sensitivitätsanalyse: Gesamtüberlebensrate 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Patienten ohne Angabe zum Operationszugang – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem	66
Abb. 3.8.2-1	Sensitivitätsanalyse: Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Patienten ohne Angaben zu wichtigen Kovariablen – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem ohne R1/2	68
Abb. 3.8.2-2	Sensitivitätsanalyse: Lokalrezidivfreies Überleben 5 Jahre ab t = 91 Tage post operationem Patienten ohne Angabe zum Operationszugang – Grundlage Ausgangskollektiv (Patientenkollektiv 3) mit Überlebenszeitraum/Follow-up größer 90 Tage post operationem ohne R1/2	69
Abb. A	Visualisierung der Suchstrategie	142
Abb. B	Pubmed Such-Historie	142
Tafeln		
Tafel 1	Anwendung des laparoskopischen Operations-Zugangs	153
Tafel 2	Patientencharakteristika	156
Tafel 3	Neoadjuvante Therapie	161
Tafel 4	Intraoperative Kenngrößen	163
Tafel 5	Aufenthaltsdauer	165
Tafel 6	Wiederaufnahme/ Reintervention	166
Tafel 7	Postoperative Qualitätsindikatoren	168
Tafel 8	Komplikationen	171
Tafel 9	Perioperative Mortalität	175
Tafel 10	Mittelfristiges und Langzeit-Überleben	176
Tafel 11	Konversionen	179

10. Literatur

1. Stewart BW, Wild CP (2014) World Cancer Report 2014, Online-Ausg. EBL-Schweitzer. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon
2. 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
3. Bundesministerium für Gesundheit Krebsfrüherkennung.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/online-ratgeber-krankenversicherung/medizinische-versorgung-und-leistungen-der-krankenversicherung/frueherkennung/krebsfrueherkennung.html>
4. 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]
5. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS (1991) Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surgical laparoscopy & endoscopy* 1(3): 144–150
6. Fleshman J, Sargent DJ, Green E et al. (2007) Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 246(4): 655. doi: 10.1097/SLA.0b013e318155a762
7. 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
8. 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
9. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ (2010) Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted

- versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 97(11): 1638–1645. doi: 10.1002/bjs.7160
10. Green BL, Marshall HC, Collinson F et al. (2013) Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 100(1): 75–82. doi: 10.1002/bjs.8945
 11. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WCJ et al. (2005) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 6(7): 477–484. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7
 12. 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
 13. van der Pas, Martijn Hgm, Haglind E, Cuesta MA et al. (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(3): 210–218. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0
 14. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. (2015) A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 372(14): 1324–1332. doi: 10.1056/NEJMoa1414882
 15. Tumorzentrum Regensburg. <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/tumorzentrum-regensburg.html>
 16. Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at www.mortality.org or www.humanmortality.de
 17. Deutschen 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>
 18. OnkoZert Zertifizierung Darmkrebszentren. <http://www.onkozert.de/darmzentren.htm>
 19. Christian Wittekind TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. <http://www.uicc.org/resources/tnm>

20. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) et al. Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. Dt. Ärzte-Verlag 2008(3. Edition)
21. 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
22. 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 surgery* 149(6): 557–564. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4930
23. 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
24. 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
25. Perry WB, Connaughton JC (2007) Abdominoperineal Resection: How Is It Done and What Are the Results? *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 20(3): 213–220. doi: 10.1055/s-2007-984865
26. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky AM, Wright WE, Ayanian JZ (2006) Relation of Surgeon and Hospital Volume to Processes and Outcomes of Colorectal Cancer Surgery. *Annals of surgery* 244(6): 1003–1011. doi: 10.1097/01.sla.0000231759.10432.a7
27. van Eeghen EE, den Boer FC, Loffeld RJLF (2015) Thirty days post-operative mortality after surgery for colorectal cancer: a descriptive study. *Journal of gastrointestinal oncology* 6(6): 613–617. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.079
28. Perron L, Daigle JM, Vandal N, Guertin MH, Brisson J (2015) Characteristics affecting survival after locally advanced colorectal cancer in Quebec. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 22(6): e485-92. doi: 10.3747/co.22.2692
29. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY (2012) Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World journal of gastrointestinal surgery* 4(1): 9–19. doi: 10.4240/wjgs.v4.i1.9

30. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist L-E, Cedermark B (1996) Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 78(5): 968–976. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<968:AID-CNCR5>3.0.CO;2-8
31. 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
32. Li J, Wang Z, Yuan X, Xu L, Tong J (2015) The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer. *BMC cancer* 15. doi: 10.1186/s12885-015-1071-x
33. Li Q, Cai G, Li D, Wang Y, Zhuo C, Cai S (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
34. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJLF (2015) Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 6(6): 605–612. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.070
35. Lv M, Zhang X, Shen Y et al. (2017) Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine* 96(17). doi: 10.1097/MD.00000000000006799
36. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu C-Y et al. (2010) Long-Term Survival and Recurrence Outcomes Following Surgery for Distal Rectal Cancer. *Annals of surgical oncology* 17(11): 2863–2869. doi: 10.1245/s10434-010-1119-8
37. Konn M, Morita T, Hada R et al. (1993) Survival and recurrence after low anterior resection and abdominoperineal resection for rectal cancer. The results of a long-term study with a review of the literature. *Surg Today* 23(1): 21–30
38. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O (2004) Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum. Anterior vs. abdominoperineal resection. *Diseases of the colon and rectum* 47(1): 48–58. doi: 10.1007/s10350-003-0012-y

39. Wolfson JA, Sun C-L, Wyatt LP, Hurria A, Bhatia S (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
40. Paulson EC, Mitra N, Sonnad S et al. (2008) National Cancer Institute designation predicts improved outcomes in colorectal cancer surgery. *Annals of surgery* 248(4): 675–686. doi: 10.1097/SLA.0b013e318187a757
41. Onega T, Duell EJ, Shi X, Demidenko E, Gottlieb D, Goodman DC (2009) Influence of NCI cancer center attendance on mortality in lung, breast, colorectal, and prostate cancer patients. *Medical care research and review : MCRR* 66(5): 542–560. doi: 10.1177/1077558709335536
42. Völkel V, Draeger T, Gerken M, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M (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 (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. doi: 10.1055/a-0591-3827
43. Cancer Research UK: Bowel cancer survival statistics.
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/survival#heading-Three>
44. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. (2004) Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer. A pooled analysis. *J Clin Oncol* 22(10): 1785–1796. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
45. Wu Y, Liu H, Du XL et al. (2017) Impact of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy on disease-specific survival in patients with stages II-IV rectal cancer. *Oncotarget* 8(63): 106913–106925. doi: 10.18632/oncotarget.22460
46. Mokdad A, Huerta S, Minter RM, Mansour JC, Choti MA, Polanco P (2017) Effect of adjuvant chemotherapy following pathologic complete response on long-term survival in rectal cancer. A propensity score matched analysis. *JCO* 35(4_suppl): 717. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.717

47. Pohar M, Stare J (2006) Relative survival analysis in R. *Computer methods and programs in biomedicine* 81(3): 272–278. doi: 10.1016/j.cmpb.2006.01.004
48. Völkel V, Draeger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Füst A (2018) Long-term oncologic outcomes after laparoscopic vs. open colon cancer resection. A high-quality population-based analysis in a Southern German district. *Surgical endoscopy*. doi: 10.1007/s00464-018-6158-4
49. Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung für den Regierungsbezirk Oberbayern Zensus 2011: Daten zur Altersstruktur der Bevölkerung
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. Musselman RP, Gomes T, Chan BP et al. (2012) Changing trends in rectal cancer surgery in Ontario: 2002-2009. *Colorectal Dis* 14(12): 1467–1472. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03044.x
52. Kang S-B, Park JW, Jeong S-Y et al. (2010) Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11(7): 637–645. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70131-5
53. Buunen M, Bonjer HJ, Hop WCJ et al. (2009) COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull* 56(2): 89–91
54. Penninckx F, Kartheuser A, van de Stadt J et al. (2013) Outcome following laparoscopic and open total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 100(10): 1368–1375. doi: 10.1002/bjs.9211
55. 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
56. Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM et al. (2015) Laparoscopic versus open low anterior resection for rectal cancer: results from the national cancer data base. *J Gastrointest Surg* 19(1): 124. doi: 10.1007/s11605-014-2614-1

57. Mroczkowski P, Hac S, Smith B, Schmidt U, Lippert H, Kube R (2012) Laparoscopy in the surgical treatment of rectal cancer in Germany 2000-2009. *Colorectal Dis* 14(12): 1473–1478. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03058.x
58. 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
59. Stewart DB, Hollenbeak C, Boltz M (2011) Laparoscopic and open abdominoperineal resection for cancer: how patient selection and complications differ by approach. *J Gastrointest Surg* 15(11): 1928–1938. doi: 10.1007/s11605-011-1663-y
60. Stracci F, Bianconi F, Leite S et al. (2016) Linking surgical specimen length and examined lymph nodes in colorectal cancer patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42(2): 260–265. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.017
61. Smith RK, Broach RB, Hedrick TL, Mahmoud NN, Paulson EC (2014) Impact of BMI on postoperative outcomes in patients undergoing proctectomy for rectal cancer. A national surgical quality improvement program analysis. *Dis Colon Rectum* 57(6): 687–693. doi: 10.1097/DCR.0000000000000097
62. Sterbefälle 2015 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. In www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum: 10.01.2018
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>
63. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW (2008) The Changing Prevalence of Comorbidity Across the Age Spectrum. *Critical reviews in oncology/hematology* 67(2): 124–132. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.013
64. Donabedian A (2005) Evaluating the Quality of Medical Care. *The Milbank Quarterly* 83(4): 691–729. doi: 10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x

65. 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
66. Winter A, Seufferlein T, Post S, Wesselmann S (2013) Entwicklung der Behandlungsqualität. *Forum* 28(4): 243–246. doi: 10.1007/s12312-013-0937-6
67. Deutsche Krebsgesellschaft Erhebungsbogen für Darmkrebszentren.
http://www.onkoziert.de/downloads/eb_darm-G3%28161118%29.doc
68. Beckmann MW, Brucker C, Hanf V et al. (2011) Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie* 34(7): 362–367. doi: 10.1159/000329601
69. Marr R, Birbeck K, Garvican J et al. (2005) The modern abdominoperineal excision. The next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 242(1): 74–82
70. Karanika S, Karantanos T, Theodoropoulos GE (2013) Immune response after laparoscopic colectomy for cancer: a review. *Gastroenterology report* 1(2): 85–94. doi: 10.1093/gastro/got014
71. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (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
72. The American College of Surgeons (2018) National Cancer Database.
<https://www.facs.org/quality%20programs/cancer/ncdb>
73. Kolfshoten 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
74. (2018) PROCARE Belgian Cancer Registry.
<http://www.kankerregister.org/procare.aspx?url=Procare>
75. Cancer Research UK (2011) Bowel cancer incidence statistics.
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence#heading-Two>

76. Draeger T, Völkel V, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Fürst A (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
77. Völkel V, Draeger T, Gerken M, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M (2017) Behandlungsqualität beim kolorektalen Karzinom. Ein Überlebenszeitvergleich vor und nach Etablierung zertifizierter Darmkrebszentren
78. 33. Deutscher Krebskongress - Perspektiven verändern Krebs - Krebs verändert Perspektiven. Diagnose - Therapie - (Über-)Leben. Berlin, 21.-24. Februar 2018. Abstracts. *Oncology research and treatment* 41 Suppl 1: 1–221. doi: 10.1159/000487109

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke und Herrn Prof. Dr. Alois Fürst für die Vergabe des Themas sowie die intensive Unterstützung während der gesamten Dissertationsphase bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. Michael Gerken für die zahlreichen wertvollen Ratschläge und Anmerkungen aussprechen, welche maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Großer Dank gilt Herrn Vinzenz Völkel für die äußerst konstruktive Zusammenarbeit und unermüdliche Stärkung und Motivierung.

Dem Team des Tumorzentrums Regensburg sowie allen hilfsbereiten Mitarbeitern der involvierten Krankenhäuser bin ich sehr dankbar für die gute Zusammenarbeit, welche die Grundlage für die hohe Qualität des Datensatzes geschaffen hat.

Herrn Dr. Helge Knüttel, Fachreferent für Medizin an der Universitätsbibliothek Regensburg, danke ich für die Unterstützung bei der systematischen Literaturrecherche und Herrn Florian Zeman vom Zentrum für klinische Studien für die wertvollen Anregungen im Bereich der Statistik.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie für die Unterstützung während meines gesamten Studiums danken.

Bad Abbach, 12.06.2018

Teresa Draeger

Erklärung

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Anleitung von Frau PD Dr. med. Klinkhammer-Schalke.

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.

Bad Abbach, 12.06.2018

Teresa Draeger