

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie  
des HELIOS Klinikum Berlin-Buch

DISSERTATION

Therapieergebnisse des Rektumkarzinoms eines spezialisierten  
Tumorzentrums unter Verwendung spezifischer  
Qualitätsindikatoren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sören Bálint Kneif

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meiner geliebten Ehefrau

**Julia Deborah Kneif, geb. Karaca**

\* 30.12.1971 - † 30.03.2012

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2</b>	<b>Abstrakt .....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>5</b>
3.1	Epidemiologie, Alter- und Geschlechterverteilung .....	5
3.2	Pathologie.....	6
3.3	Tumor-Klassifikation und -Staging.....	6
3.4	Operative Therapie des Rektumkarzinoms .....	8
3.5	Multimodale Therapie.....	10
3.6	Alternative Therapieverfahren .....	13
3.7	Prognose .....	13
3.8	Perioperative Komplikationen.....	14
3.8.1	Intraoperative Komplikationen .....	15
3.8.2	Allgemeine postoperative Komplikationen .....	16
3.8.3	Spezielle postoperative Komplikationen .....	16
3.9	Anastomosen-Insuffizienz .....	17
3.10	Qualitätsindikatoren bei Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms.....	18
<b>4</b>	<b>Herleitung einer Aufgabenstellung .....</b>	<b>20</b>
4.1	Standardisierte Behandlungspfade .....	21
4.2	Neoadjuvantes Therapieregime .....	22
4.3	Tumornachsorge.....	23
4.4	Kontinenzleistung.....	23
4.5	Überleben .....	24
4.6	Qualitätsindikatoren .....	24
<b>5</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>

5.1	Voraussetzungen .....	25
5.2	Fallzahlermittlung und Datenerfassung .....	25
5.3	Statistik .....	26
5.3.1	Quantitative Daten.....	26
5.3.2	Qualitative Daten.....	26
5.3.3	Sonstige Analysen.....	27
5.4	Ausschluss-Kriterien .....	27
5.5	Qualitätsindikatoren .....	27
5.6	Qualitätsindikatoren der Deutschen Krebsgesellschaft.....	28
5.7	Qualitätsindikatoren der Fachgesellschaften.....	31
5.7.1	Indikatoren der klinischen und pathologischen Diagnostik.....	31
5.7.2	Indikatorprofile der Prozessqualität der Therapie.....	33
5.7.3	Surrogatindikatoren der Ergebnisqualität.....	37
5.7.4	Definitive Indikatoren der Ergebnisqualität.....	38
5.7.5	Erläuterungen der Qualitätsindikatoren .....	41
5.8	Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik .....	42
5.9	Therapeutisches Konzept .....	42
5.10	Therapieintention .....	43
5.11	Patientengruppen.....	43
5.11.1	Patientenbezogene Faktoren der Therapiegruppen.....	44
5.11.2	Tumorbezogene Faktoren der Therapiegruppen .....	46
5.11.3	Histopathologischer Befund / Tumorklassifikation der Patientengruppen.....	48
5.11.4	Operative Therapie und perioperativer Verlauf .....	48
5.12	Operatives Verfahren und Stomaversorgung .....	49
5.13	Technik der Anastomose .....	52
5.14	Neoadjuvante Therapie.....	52
5.15	Operative Qualitätskontrolle .....	53
5.16	Postoperativer Therapiestandard .....	54
5.17	Stationäre Liegedauer.....	54

5.18	Mortalität .....	55
5.19	Adjuvante Therapie .....	55
5.20	Kontinenz .....	56
5.21	Tumorrezidiv .....	56
5.22	Überleben .....	56
<b>6</b>	<b>Ergebnisbeschreibung .....</b>	<b>59</b>
6.1	Perioperative Komplikationen .....	59
6.2	Intraoperative Komplikationen .....	59
6.3	Allgemeine postoperative Komplikationen .....	60
6.4	Spezielle postoperative Komplikationen .....	62
6.5	Anastomosen-Insuffizienzen .....	65
6.6	Überleben .....	67
6.7	Overall Survival (OAS) .....	68
6.7.1	Tumor-bezogene Faktoren .....	68
6.7.2	Patienten-bezogene Faktoren .....	70
6.7.3	Therapie-bezogene Faktoren .....	71
6.8	Tumorspezifisches Überleben (DSS) .....	74
6.8.1	Tumor-bezogene Faktoren .....	74
6.8.2	Patienten-bezogene Faktoren .....	76
6.8.3	Therapie-bezogene Faktoren .....	78
6.9	Tumorrezidiv / Rezidiv-freies Überleben (DFS) .....	80
6.9.1	Tumor-bezogene Faktoren .....	81
6.9.2	Patienten-bezogene Faktoren .....	83
6.9.3	Therapie-bezogene Faktoren .....	85
6.9.4	Neoadjuvante / Adjuvante Therapie .....	87
6.10	Subgruppenanalyse: Vergleich zwischen hypofraktionierter und kombinierter neoadjuvanter Therapie .....	88
6.10.1	Postoperative Anastomosen-Insuffizienzen .....	90

6.10.2	Perineale Wundinfekte / Wundheilungsstörungen .....	91
6.10.3	Sonstige perioperative Komplikationen.....	91
6.10.4	Adjuvante Chemotherapie .....	93
6.10.5	Überleben.....	94
6.10.6	Gesamtüberleben (OAS).....	94
6.10.7	Tumor-bedingtes Überleben (DSS) .....	94
6.10.8	Rezidivfreies Überleben (DFS).....	95
6.11	Subgruppenanalyse von Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz in Bezug zur Anlage eines protektiven Ileostoma.....	95
6.11.1	Septischer Verlauf und Mortalität.....	95
6.11.2	Therapie und Therapieverlauf.....	96
6.11.3	Strukturelle und funktionelle Ergebnisse der Anastomosen-Insuffizienz .....	98
6.11.4	Überleben und Rezidiv .....	100
<b>7</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>102</b>
7.1	Voraussetzungen .....	102
7.2	Perioperative Komplikationen.....	103
7.2.1	Intraoperative Komplikationen .....	106
7.2.2	Allgemeine postoperative Komplikationen .....	108
7.2.3	Spezielle postoperative Komplikationen .....	109
7.2.4	Bewertung.....	112
7.3	Anastomosen-Insuffizienz .....	113
7.3.1	Sphincterfunktion nach Anastomosen-Insuffizienz.....	115
7.4	Überleben .....	117
7.4.1	Gesamtüberleben (OAS) und Tumor-spezifisches Überleben (DSS).....	117
7.4.2	Tumorrezidiv / Rezidiv-freies Überleben.....	121
7.5	Ergebnisbeschreibung neoadjuvante Therapie .....	122
7.6	Qualitätsindikatoren .....	127
<b>8</b>	<b>Anhang A: Qualitätsanforderungen der DKG .....</b>	<b>131</b>

<b>9</b>	<b>Anhang B: Patientenkollektiv neoadjuvante Therapie .....</b>	<b>137</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>140</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>161</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>162</b>
<b>13</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>164</b>
<b>14</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>168</b>

## 2 Abstrakt

Die Behandlung des Rektumkarzinoms beinhaltet ein Stadien-adaptiertes multimodales Therapiekonzept einschließlich neoadjuvanter und adjuvanter Therapie sowie komplexer chirurgischer Optionen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung des kurz- und langfristigen Ergebnisses primär und multimodal therapierter Patienten mit Rektumkarzinom. Zudem erfolgte eine Untersuchung auf spezifische Risikofaktoren hinsichtlich des Auftretens perioperativer Komplikationen.

Die vorliegende Untersuchung beinhaltet eine Analyse von 292 Patienten nach Resektion eines Rektumkarzinoms eines spezialisierten Tumorzentrums. Die Patientengruppe setzt sich aus drei Subgruppen zusammen, im Detail 69 Patienten mit primärer Resektion eines Rektumkarzinoms, 86 Patienten mit Rektumresektion nach neoadjuvanter Therapie und 137 Patienten mit Rektumresektion nach neoadjuvanter Therapie im Rahmen klinisch prospektiv randomisierter Studien.

Für die statistische Auswertung kamen Tests nicht-normalverteilter Stichproben zur Anwendung. Die Analyse von Überlebensdaten erfolgte nach Kaplan-Meier mit Testung nach Cox-Mantel. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Als Ergebnis dieser Studie zeigten sich keine quantitativen oder qualitativen signifikanten Unterschiede hinsichtlich perioperativer Komplikationen sowie des frühpostoperativen Verlaufs zwischen Patienten nach primärer Operation oder Resektion nach neoadjuvanter Vorbehandlung.

Ferner zeigten sich nach präoperativer hypofraktionierter Radiotherapie oder kombinierter Radiochemo-Therapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sphinctererhalt, lokaler R0-Rate, Qualität des Mesorektum-Präparates, perioperativer Komplikationen einschließlich Anastomosen-Insuffizienz, der Lokalrezidivrate und des Überlebens. Es fand sich lediglich eine Tendenz einer erhöhten Anastomosen-Insuffizienz nach hypofraktionierter Radiotherapie (OR=1,7 [p=0,0988]).

Durch Anlage eines protektiven Ileostoma im Rahmen der Primäroperation zeigten sich nach Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz geringere Raten an Revisionsoperationen (29,4% vs. 83,9%) und höhere Raten an Stoma-



Rückverlegungen (90,9% vs. 61,9%). Der Einfluss einer Insuffizienz auf die postoperative Sphincterfunktion konnte ausgeschlossen werden, als einziger unabhängiger Risikofaktor zeigte sich eine Tumorage kleiner 4 cm ab ACL [ $p < 0,0000$ ].

Neben bekannten Tumor-bezogenen Faktoren stellen internistische Begleiterkrankungen mit Einschränkung von Makro- und Mikrozirkulation unabhängige Risikofaktoren eines verminderten Überlebens dar [HR=6,6].

Unsere Studie bestätigt, dass im Wesentlichen die radikale Tumorentfernung das weitere Schicksal des Patienten bestimmt. Lediglich die adjuvante Chemotherapie führte zu einer weiteren Steigerung des Tumor-bedingten Überlebens.

Die komplexen Interaktionen Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogener Faktoren hinsichtlich Tumorrezidiv und Überleben erfordern multizentrische Registerstudien, um valide Daten relevanter therapeutischer und prognostischer Faktoren zu erhalten.

## **Abstract**

Treatment of rectal cancer involved a stage adjusted multimodal regimen, including adjuvant and neoadjuvant therapy and advanced surgery. The purpose of this study was to determine the short and long term results of primary surgery and multimodal therapy in patients with rectal cancer. Additionally it was attempted to identify specific risk factors for adverse outcome.

In this study the data of 292 patients with rectal cancer who underwent rectal surgery in a cancer centre were analysed. The study group consisted of three subgroups i.e. 69 patients who had primary resection of rectal cancer, 86 patients with rectal resection after neoadjuvant treatment and 137 patients with rectal resection after neoadjuvant therapy under study conditions.

The statistical analysis was performed using tests for not normally distributed samples. Calculation of survival data was done according to Kaplan-Meier with Cox-Mantel test. The significance level was defined as  $\alpha = 0.05$ .

The results of this study show that there are no significant quantitative or qualitative differences with respect of perioperative complications or early postoperative outcome between patients who had primary surgery or resection after neoadjuvant treatment.

There was no evidence of a difference between preoperative low dose radiotherapy and combined neoadjuvant radiochemotherapy regarding sphincter preservation, local R0-rate, quality of TME (total mesorectal exzision), perioperative complications such as anastomotic leaks or local recurrence and survival. There was a tendency to an enlarged level of anastomotic failure after low dose radiotherapy (OR 1.7 [ $p=0.0988$ ]).

In case of anastomotic leakage creation of a protective ileostomy during the primary operation resulted reduced rates of revisional surgery (29.4% vs. 83.9%), and higher rates of stoma reversal (90.9% vs. 61.9%). There was no evidence for an influence of leaks on subsequent sphincter function. The only independent risk factor for development of anastomotic leaks was tumor distance of less than 4 cm to the anal verge [ $p<0.0000$ ].

Besides well-known tumor related factors the only independent risk factors for decreased survival were impairment of micro- and macrocirculation (HR 6.6).

The results of this study confirm that the outcome of the patients is crucially dependent on radical resection of rectal cancer. Moreover only adjuvant chemotherapy can improve tumor related survival.

The complexity of the interactions of tumor, patient and therapy dependent factors on tumor recurrence and survival make multicenter registry studies necessary to create valid data on relevant therapeutic and prognostic issues.

### **3 Einleitung**

Das Rektumkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Diagnostik und Stadien-adaptierte Therapie sind weitestgehend standardisiert. Mit Zielsetzung einer verbesserten Patientenversorgung hat das Bundesministerium für Gesundheit den Nationalen Krebsplans (NKP) <sup>1</sup> festgeschrieben. Wesentlicher Bestandteil ist die Schaffung onkologischer Zentren und krebspezifischer Qualitätsstandards. Der Ergebnisbeschreibung der onkologischen Therapie des Rektumkarzinoms dienen derzeit konventionelle Parameter und Indikatoren der Deutschen Krebsgesellschaft. Daneben bestehen Indikatoren der Fachgesellschaften, die bisher keine flächendeckende Verbreitung gefunden haben. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand konventioneller Parameter und Qualitätsindikatoren <sup>2</sup> den perioperativen Verlauf und das definitive Ergebnis eines selektionierten Patientenguts abzubilden. Hierbei soll überprüft werden, ob Patienten unter Qualitätskriterien von der Teilnahme an chirurgischen Studien profitieren und ob unterschiedliche neoadjuvante Therapieregime ein differentes Komplikationsspektrum, Therapieregime und funktionelles Ergebnis aufweisen.

#### **3.1 Epidemiologie, Alter- und Geschlechterverteilung**

Darmkrebs ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung mit einem mittleren Erkrankungsrisiko von etwa 6%. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird bei altersabhängiger exponentieller Inzidenz auf über 70.000 geschätzt. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Der Anteil des Rektumkarzinoms von der Gesamtheit der Dickdarmkarzinome beträgt in etwa 40 - 50%. Das männliche Geschlecht ist in etwa 1,5-mal häufiger als das weibliche Geschlecht betroffen <sup>3 4 5</sup>.

Darmkrebs ist darüber hinaus die zweithäufigste Krebstodesursache. Etwa 30% der Patienten befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem nicht mehr kurativ resektablem Stadium und ungefähr 25% der kurativ behandelten Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf ein Lokalrezidiv oder Organmetastasen. Es besteht eine Stadien-abhängige 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) mit 50 – 80% für das Gesamtkollektiv <sup>6 7</sup> (UICC I 70 – 100%, UICC II 51 – 69%, UICC III 30 – 62% und UICC IV 5 – 22%) <sup>8</sup>. Seit

etwa 1990 zeigt sich trotz alterskorrigierter gleichbleibender Inzidenz eine abnehmende Mortalität der Erkrankung.

### **3.2 Pathologie**

An Tumorformen findet man exophytische, ulzerierende und diffus infiltrierend wachsende Karzinome mit insulärem und zirkulärem Ausbreitungsmuster. Histopathologisch ist das Adenokarzinom mit 95% das häufigste Karzinom des Rektum<sup>9</sup>. Die morphologische Graduierung erfolgt nach UICC (2002) in G1: gut, G2: mäßig gut, G3: schlecht und G4: nicht differenziert<sup>10</sup>. Aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit wird von der WHO eine zweistufige Klassifikation in Low-grade- (G1, G2) und High-grade- (G3, G4) Dysplasie-Grade empfohlen<sup>11</sup>. Nach neoadjuvanter Therapie findet sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte Regression des Tumorgewebes mit Nekrose, Fibrose und spezifischen Gefäß- und Zellveränderungen. Die Klassifikation erfolgt nach *Dworak et al.* in: Grad 0 (keine regressiven Veränderungen), Grad 1 (Regression  $\leq 25\%$ ), Grad 2 (Regression  $> 25\% - < 50\%$ ), Grad 3 (Regression  $> 50\%$ ) und Grad 4 (komplette Tumorregression)<sup>12 13</sup>.

### **3.3 Tumor-Klassifikation und -Staging**

Das duale TNM-Klassifikationssystem der UICC (2002)<sup>14</sup> ermöglicht ein prä- und posttherapeutisches klinisches (cTNM) und pathologisches (pTNM) Tumorstaging unter Berücksichtigung von Topographie, Typisierung, Grading, Tumorregression und Residualbefund (R-Faktor)<sup>15</sup>. Es erlaubt eine Stadien-gerechte Therapie und Unterteilung prognostischer Subgruppen. In der vorliegenden Arbeit wurde die 6. Auflage der UICC (Tabelle 3.1) verwendet<sup>16</sup>. Beim Rektumkarzinom ist neben dem oralen und aboralen Absetzungsrand insbesondere die zirkumferentielle Resektionsebene (CRM)<sup>9 17</sup> von entscheidender Bedeutung. Bei synchronen potentiell kurativ resektablen Metastasen erfolgt die Festlegung des R-Faktors erst nach Abschluss der letzten operativen Therapie<sup>18</sup>. Der R-Faktor spiegelt den Effekt der Therapie wider, beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und liefert eine zuverlässige Aussage zur Prognose. Der Parameter ist ein wichtiger Qualitätsindikator chirurgischer Abteilungen<sup>19</sup>.

Daneben bestehen Handlungsempfehlungen der DGVS (2004) und die ‚S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom‘ (2008) <sup>20</sup>. Die adäquate Versorgung von Patienten mit einem Rektumkarzinom erfordert prinzipiell eine fachübergreifende Kooperation <sup>16 21</sup>.

Nach Anamnese einschließlich spezieller Kontinenz-erhebung mit anorektaler Manometrie <sup>22</sup>, klinischer Untersuchung, Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 <sup>23</sup>, Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax folgen Endoskopie mit Höhenlokalisation in Bezug zur Anocutanlinie (ACL), endorektaler Ultraschall (ERUS) und Histologie-Gewinnung. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wird eine erweiterte Diagnostik mittels MRT des kleinen Beckens und CT-Thorax-Abdomen durchgeführt. Das PET hat beim präoperativen Staging des Rektumkarzinoms keinen Stellenwert <sup>20 24 25</sup>.

Der **endorektale Ultraschall** (ERUS) zeigt bezüglich der T-Kategorie eine Genauigkeit von 60% <sup>26</sup>, in unizentrischen Untersuchungen bis 70% <sup>27</sup> und nach neoadjuvanter Therapie um 50% <sup>28</sup>. Bei einer Untersucherfrequenz von > 50 Untersuchungen jährlich kann die Genauigkeit einzelner Untersucher auf bis zu 85% gesteigert werden <sup>29</sup>. Aussagen zum prognostisch relevanten zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) sind nicht möglich, ebenso ist eine Prädiktion pathologischer Lymphknoten allein anhand der Größe nahezu ausgeschlossen <sup>30</sup>. In größeren multizentrischen Studien findet sich eine Genauigkeit des ERUS bezüglich der N-Kategorie von 65%, die einzelner Untersucher bis hin zu 75%. Eine Aufwertung der Methode ist durch die Integration der 3D-Sonographie, Kontrastmittel-Sonographie und Elastographie möglich <sup>31</sup>.

Die **Computertomographie** (CT) mit Multislice-Detektoren (MSDCT) zeigt bezüglich der T-Kategorie eine Genauigkeit um 65%, mit endorektaler Kontrastierung bis 86%. Für die N-Kategorie ergibt sich eine Genauigkeit deutlich unter der von ERUS und MRT, das CT ist zum pararektalen Lymphknoten-Staging daher nicht geeignet. In der Diagnostik von Lungen- und Lebermetastasen bleibt die Computertomographie mit einer Sensitivität bis 95% weiterhin Goldstandard <sup>32</sup>.

Die **Magnetresonanztomographie** (MRT) in Analogie zur MERCURY-Studie mit 3-Tesla-MR-Geräten und der Verwendung von Endorektalspulen zeigt bezüglich der T-Kategorie eine Genauigkeit bis 91% <sup>33</sup>. Die Genauigkeit in Hinblick auf die N-Kategorie ist sehr variabel und liegt zwischen ca. 40% und 85% <sup>32</sup>. Vorteil des

Dünnschicht-MRTs des Rektums ist die exakte Darstellung der Resektionsebene (zirkumferentieller Resektionsrand [CRM]) mit einer Sensitivität von bis zu 92% im Vergleich zur pathologischen Aufarbeitung. Die hohe Genauigkeit ergibt sich jedoch vor allem aus der negativen Prädiktion, d. h. aus dem richtigen Erkennen der bei den meisten Patienten fehlenden Faszieninfiltration<sup>34</sup>. Die Untersuchung mittels perkutaner Spule ist, im Gegensatz zum ERUS, auch bei stenosierenden Tumoren durchführbar.

Die **Positronenemissionstomographie** (PET) ist in der Diagnostik des Rektumkarzinoms lediglich zur Bewertung des Ansprechens einer eventuell durchgeführten neoadjuvanten Therapie geeignet und sollte, sofern erforderlich, mit einer simultanen Ganzkörper-Computertomographie als PET-CT-Untersuchung kombiniert werden. Einen hohen Stellenwert hat das PET-CT hingegen bei der Diagnostik eines rekurrenten Karzinoms<sup>35</sup>. Hier führt die Untersuchung bei 30% der Patienten zu einem geänderten Therapieregime<sup>32 36 37</sup>.

	Gesamt M0			Gesamt-M1
	pN0	pN1	pN2	
pT1	I	IIIA	IIIC	IV
pT2				
pT3	IIB			
pT4		IIB		

Tabelle 3.1: Tumorklassifikation, UICC 2002<sup>16</sup>

### 3.4 Operative Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Behandlung des Rektumkarzinoms beinhaltet stets die en-bloc R0-Resektion<sup>38</sup> des primärtumortragenden Darmabschnitts in „no-touch Isolation“-Technik<sup>39 40</sup> mit zentraler Gefäßligatur und optionaler luminaler Obturation, des Mesorektums<sup>41</sup> mit anschließender Qualitätskontrolle<sup>17 42</sup> einschließlich der regionären Lymphknoten sowie eventuell vorliegender solitärer Organmetastasen<sup>37 43 44 45</sup>.

Operativer Standardeingriff ist die anteriore Rektumresektion (AR) ggf. mit Exstirpation des Sphincters (APRE). Eine lokale Tumorexzision (endoskopisch / transanal) ist unter dem Gesichtspunkt der onkologischen Radikalität lediglich bei low-risk pT1-Karzinomen gerechtfertigt. Lymphknotenmetastasen treten bei dieser Tumorkonstellation in lediglich 3% der Fälle auf und mit einem Lokalrezidiv ist in unter 5% der Fälle zu rechnen. Lokal resezierte pT2- und pT3-Tumoren zeigen hingegen Rezidivraten bis 30%<sup>46</sup>. Durch Etablierung der totalen mesorektalen Exzision (TME) konnte die Lokalrezidivrate nach anteriorer Resektion von über 25% auf unter 10%

gesenkt werden <sup>47</sup>. Die Ausweitung der Lymphknoten-Dissektion in das laterale Kompartiment bringt, bei deutlich erhöhter Morbidität, keinen weiteren Vorteil <sup>48</sup>. Bezüglich der onkologischen Radikalität ist ein tumorfreier Resektionsrand von 1 cm bei pT1- / pT2-Tumoren sowie von 2 cm bei pT3- / pT4-Tumoren ausreichend. Dieses Vorgehen, die Verwendung von Zirkularstaplern sowie die Technik der intersphinctären Resektion mit transanaler Anastomose hat zu einem deutlichen Anstieg kontinenzhaltender Operationen geführt <sup>49 50</sup>.

Die Anlage eines protektiven Ileostoma, insbesondere bei tiefer Anastomose und / oder vorangegangener Radiochemo-Therapie, verringert nicht die Inzidenz einer Anastomosen-Insuffizienz, senkt jedoch die Letalität im Falle eines Auftretens und reduziert das Risiko einer möglichen Re-Operation <sup>51</sup>. Das laparoskopische Verfahren bietet, zumindest beim Kolonkarzinom, keine Nachteile <sup>52</sup> aber auch, trotz günstigerer Präparation des Mesorektums beim Rektumkarzinom, in Anbetracht von Fast-Track-Therapieschemata, keine relevanten Vorteile <sup>53</sup>. Onkologische Langzeitergebnisse in ausreichender Datenlage liegen hierzu bisher nicht vor. Den Patienten kann daher, unter Beachtung der Radikalitätsprinzipien, ein laparoskopisches Vorgehen beim Rektumkarzinom formal nur im Rahmen von Studien empfohlen werden.

Die Resektion der Denonvillier-Faszie, eine Verletzung der Faszienschicht der Nn. hypogastrici und / oder eine Ligatur proximal des Abgangs der A. colica sinistra führen zu einer erhöhten Inzidenz von Störungen der Blasen- und Sexualfunktion. Bei sphincternahen Resektionen, insbesondere nach intersphinctärer Resektion, sind Störungen der Defäkation zu erwarten. Es findet sich eine Korrelation zwischen der Anastomosenhöhe und der postoperativen Kontinenzleistung sowie der lokalen Komplikationsrate <sup>37</sup>. Durch Anlage eines J-Pouches als Motorikbremse bei Anastomosen bis 6 cm ab ACL können Stuhlclustering und Stooling-Sessions als Ausdruck eines low-anterior-Resektion-Syndroms (LARS) vermindert werden. Bei supraanal Karzinomen ist, durch Entfernung der sensorischen Analkanalzone, meist kein Kontinenzhalt mehr möglich. In diesem Fall erfolgt, ebenso bei Sphincterinfiltration, eine abdomino-perineale Exstirpation.

Bei drohender Inkontinenz sollte, insbesondere bei älteren Menschen, die Exstirpation favorisiert werden. Bei jüngeren Patienten kann nach APRE durch Anlage einer seromuskulären Manschette, ggf. in Kombination mit einer Irrigationstherapie, eine



Pseudokontinenz eines perinealen Stomas mit guter Lebensqualität geschaffen werden<sup>54 55</sup>.

### **3.5 Multimodale Therapie**

Rektumkarzinome des unteren und mittleren Drittels in den cUICC-Stadien II / III erfordern eine neoadjuvante Therapie<sup>20</sup>. Die Etablierung einer adjuvanten Radiochemo-Therapie nach Resektion und TME führte zu einer signifikanten Risikoreduktion bezüglich eines Lokalrezidivs im Vergleich zur alleinigen Operation (13% vs. 30%)<sup>23</sup>. Die neoadjuvante Radiochemo-Therapie erbrachte, bei deutlich geringerer therapieassoziierter Komplikationsrate, eine weitere Risikoreduktion auf 6%<sup>56</sup>. Bezüglich der 5-JÜR bestehen zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie hingegen keine Unterschiede<sup>57</sup>. Die hypofraktionierte neoadjuvante Radiotherapie mit 25 Gray (5 x 5 Gray Herddosis) und die fraktionierte Radiochemo-Therapie mit 50,4 Gray (25 x 1,8 Gray Herddosis plus 5,4 Gray Boost) in Kombination mit einer kontinuierlichen 5-FU Chemotherapie gelten hinsichtlich der Rezidivrate als gleichwertig. Aufgrund des potentiellen Tumor-Downsizings bis hin zur kompletten pathologischen Remission (pCR) stellt die kombinierte Therapie in Deutschland das Standardverfahren dar<sup>20</sup>.

Durch technische Fortschritte und multimodale Therapiekonzepte beträgt die Exstirpationsrate, bei ohnehin erhöhter Rezidivrate im Vergleich zur anterioren Resektion<sup>58</sup>, in spezialisierten Zentren aktuell um 15% (10 – 30%)<sup>37</sup>. Ob die neoadjuvante Langzeittherapie die Rate sphinktererhaltender Eingriffe im Vergleich zur Kurzzeittherapie erhöht, ist Fragestellung einer derzeit laufenden prospektiv randomisierten Studie<sup>59</sup>. In einer Studie mit kleiner Patientenzahl konnte keine Senkung der Exstirpationsrate nachgewiesen werden<sup>60</sup>.

Bei 8 – 17% der Langzeit-vorbehandelten Patienten zeigt der Tumor durch die kombinierte Radiochemo-Therapie eine komplette Remission (pCR)<sup>45</sup>. Die 5-JÜR dieser Patienten liegt bei 86%. Durch die Intensivierung der neoadjuvanten Therapie z.B. mittels Oxaliplatin oder Irinotecan kann, bei deutlich erhöhtem Nebenwirkungsspektrum, die Rate einer kompletten Remission (CR) auf bis zu 21% gesteigert werden.

Andererseits zeigen 25% aller neoadjuvant behandelten Patienten keinerlei Zeichen einer Tumorregression. Die Prognose dieser Patienten ist im Vergleich deutlich schlechter und das Risiko für diese Patienten zur Entwicklung von Fernmetastasen beträgt innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre 45%. Mittelfristiges Ziel ist daher eine individuelle Tumorthherapie mit Risiko- und Prognoseabschätzung, auch mittels Gen-Profilings<sup>45</sup>. Ein PET-CT könnte, äquivalent dem Magenkarzinom, nach den ersten Zyklen einer neoadjuvanten Therapie frühzeitig Non-Responder anzeigen. Abbildung 1 zeigt als Flowchart den derzeitigen Therapiestandard<sup>61</sup>.

## Therapie des Rektumkarzinoms

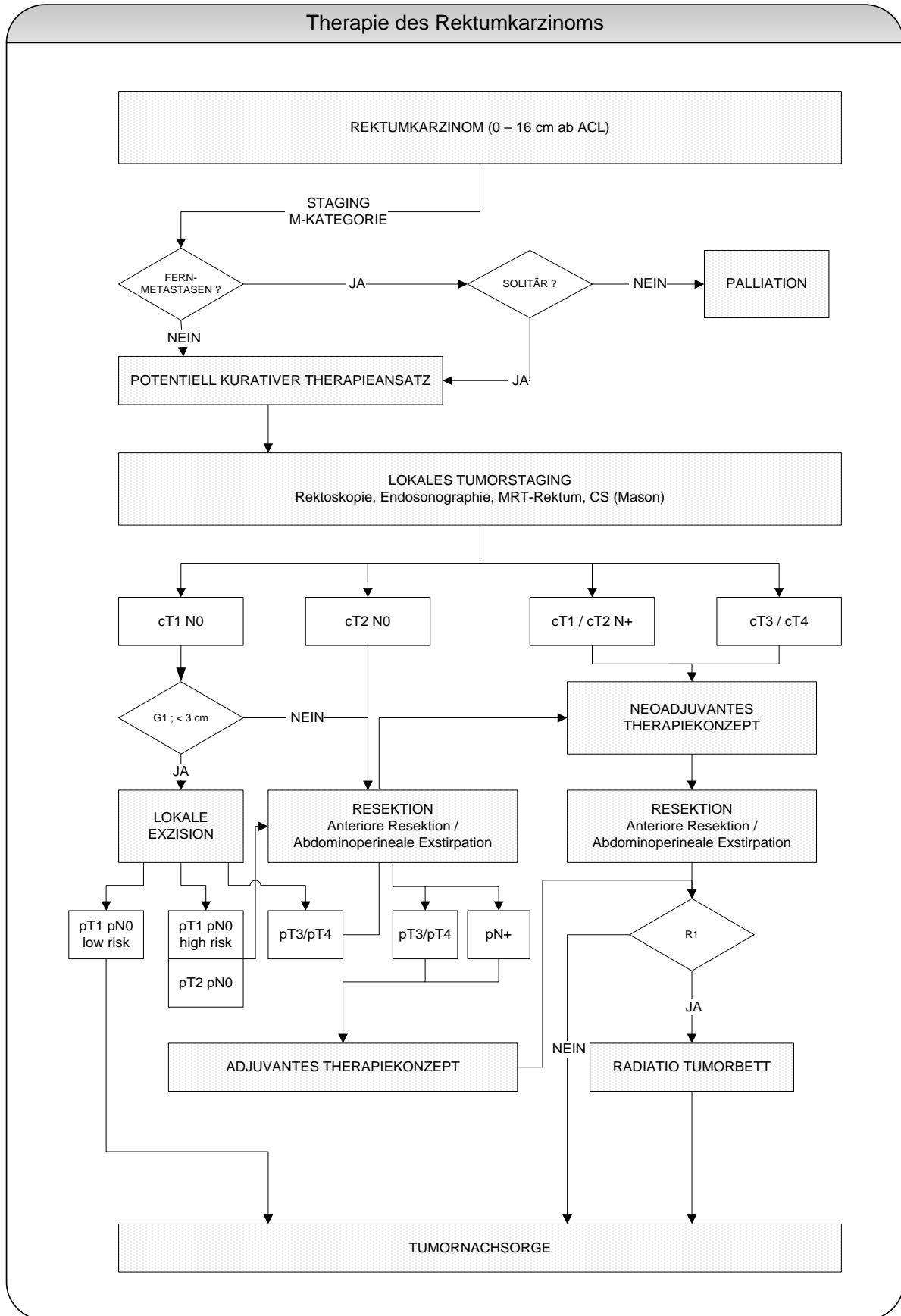


Abbildung 1: Therapie des Rektumkarzinoms<sup>61</sup>

### 3.6 Alternative Therapieverfahren

Bei operativen Kontraindikationen können lokal begrenzte Rektumkarzinome endoluminal mit Dosen bis 100 Gy über 2 Wochen palliativ bestrahlt werden. Bei 90% der so behandelten Patienten ist der Tumor durch diese Maßnahme lokal beherrschbar. Die transanale Resektion von T1-Risikotumoren bzw. T2-Tumoren kann in Kombination mit einer prä- oder postoperativen Radiatio eine vertretbare operative Alternative bei Hochrisikopatienten oder limitierter Lebenserwartung darstellen<sup>46</sup>. Mittels endoskopischer Stentimplantation kann bei hochgradigen Tumorstenosen mit manifestem Ileus selbst in hochpalliativen Situationen die Darmpassage noch über einen längeren Zeitraum gesichert werden<sup>62 63</sup>. Ob eine definitive Radiochemotherapie mit deutlich höheren Strahlendosen in bestimmten Situationen eine vertretbare Alternative zu Tumorresektion darstellt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen<sup>64</sup>.

### 3.7 Prognose

Die überwiegende Anzahl der Rektumkarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen und einer lokalen Therapie nicht mehr zugänglichem Stadium. Die Prognose der Tumorerkrankung korreliert mit der Infiltration des Karzinoms in die Darmwand und seiner Ausdehnung in die benachbarten Strukturen (T-Kategorie), dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N-Kategorie), dem Differenzierungsgrad des Tumors (Grading), der Gefäßinvasion und dem Auftreten von Fernmetastasen (M-Kategorie). Bis zu 20% der ohne neoadjuvante Therapie operierten Patienten zeigen trotz TME einen Befall des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM)<sup>65</sup> und haben damit sowohl eine deutlich höhere Lokalrezidivrate als auch ein verringertes Überleben im Vergleich zu Patienten mit negativem CRM<sup>7 8 41 47</sup>. Nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms besteht für mindestens 5 Jahre ein erhöhtes Risiko eines lokoregionären Rezidivs (3 – 24%), von Fernmetastasen (25%) oder eines metachronen Zweitumors (2 – 10%). In den ersten 2 Jahren treten 80% aller Rezidive auf. Durch die zunehmende Verbreitung des neoadjuvanter Therapieansatzes wird sich die Entwicklung von Rezidiven zeitlich weiter herauszögern<sup>66</sup> und Nachbeobachtungszeiträume von 10 Jahren erscheinen daher sinnvoll<sup>20 67</sup>. Die Rezidivrate wird wesentlich von der operativen Qualität und Verfahrenswahl beeinflusst<sup>20 47</sup>. Ein etablierter Parameter des Überlebens ist die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR). Sowohl Rezidivrate als auch Überlebensrate sind Qualitätsindikatoren der Ergebnisqualität eines behandelnden Zentrums. Historische

Werte, vor Einführung von Chemotherapie, Radiotherapie und der TME (Zeitraum 1928 – 1952), zeigen eine 5-JÜR aller Patienten (OAS) nach Resektion des Primärtumors, in kurativer sowie palliativer Intention, von 48,3% und eine tumorbezogene 5-JÜR (DSS) von 57,4%. Es zeigt sich eine Abhängigkeit sowohl vom Grad der Tumordifferenzierung, vom Ausmaß der Tumordinfiltration des umgebenden Gewebes und der Anzahl vorhandener Lymphknotenmetastasen. Ziele einer Tumornachsorge (Tabelle 3.2) sind, neben Heilung oder Lebensverlängerung im Falle eines Rezidivs, Diagnose und Therapie eines Folgekarzinoms sowie Linderung bzw. Beseitigung von Folgen der Tumorerkrankung bzw. –therapie und somit eine Verbesserung der Lebensqualität<sup>68</sup>. Die Indikation zur Operation bei einem Lokalrezidiv ist immer eine Einzelfallentscheidung. Aufgrund der geringen Datenlage existieren hierzu keine Leitlinien<sup>69</sup>. Weiterhin leistet die standardisierte Nachsorge in der Erfassung der definitiven Indikatoren einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätskontrolle der durchgeführten Therapiemaßnahmen. Patienten profitieren somit von einer qualifizierten Tumornachsorge<sup>20</sup>.

Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge beim KRK UICC II/III (S3-Richtlinie)											
Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperl. Untersuchung, CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X							X		
Abdomen-Sonographie		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoideo- / Rektoskopie		X		X		X		X			
Spiralcomputertomographie	X										
Röntgen-Thoax											

Tabelle 3.2: Empfehlungen zur Standardnachsorge gemäß S3-Richtlinie<sup>20</sup>

### 3.8 Perioperative Komplikationen

Nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen ist mit einer Komplikationsrate von 10% zu rechnen, hiervon entfallen lediglich 15% auf allgemeine Komplikationen, definiert als Störungen der Vitalparameter bei regelrechtem OP-Situs. Chirurgische Komplikationen treten hingegen sechsmal häufiger auf. Dabei sind septische Komplikationen mit 72% führend, gefolgt von Blutungen (17%) und sonstigen Störungen wie Ileus, akute Fasziendehiszenz u.a. (11%). Bei der abdominalen Sepsis steht wiederum die Anastomosen-Insuffizienz mit Prädilektionstermin am 7. bzw. 12. postoperativen Tag in 72% der Fälle im Vordergrund<sup>70</sup>. Nach dem zeitlichen Ablauf können Komplikationen in

präoperative, intraoperative und postoperative Komplikationen unterteilt werden. Während die präoperativen Komplikationen überwiegend schicksalsbedingt sind, spielen die in der Regel beeinflussbaren intraoperativen, jedoch vor allem die postoperativen Komplikationen für den Heilungsverlauf des Patienten eine ausschlaggebende Rolle. So sind die Quoten von u.a. Letalität, Anastomosen-Insuffizienz, Reintervention, Blasenentleerungsstörung und Wundinfekt inzwischen etablierte Qualitätsindikatoren der operativen Prozessqualität.

Neben der Auswertung der Qualitätsindikatoren erfolge in der vorliegenden Arbeit eine Klassifikation der perioperativen Komplikationen in Anlehnung an die ‚Deutsche Multizenterstudie Rektumkarzinom‘<sup>52 71</sup>. Zudem wurden, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, die möglichen Komplikationen nach dem Schweregrad quod vitam in Minor- und Major-Komplikationen unterteilt (Tabelle 3.3, Tabelle 3.4, Tabelle 3.5).

### 3.8.1 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen: 10,7%			
Nr	Komplikation	Schweregrad	Häufigkeit [%]
1	intraoperative Tumorperforation	MAJOR	1,0
2	Blutungen (intraoperativ Gabe > 2 EK)	MAJOR	5,7
3	Verletzung von Nachbarorganen; <i>speziell:</i>		./.
3a	Ureterläsion	MAJOR	0,2
3b	Urethraläsion	MAJOR	0,2
3c	Blasenverletzung	MINOR	0,3
3d	Milzverletzung	MAJOR	0,8
3e	Darmporforation	MINOR	1,3
3f	Verletzungen des inneren Genitale	MINOR	0,4
4	Komplikation bei der Anlage des Pneumoperitoneums,	MINOR	keine Angabe
5	Komplikation bei der Anastomose / Resektion	MINOR	keine Angabe
6	Nachresektion von Darm	MINOR	keine Angabe
7	Abbruch der Operation	MAJOR	keine Angabe
8	sonstige intraoperative Komplikationen	MINOR / MAJOR	keine Angabe

Tabelle 3.3: Intraoperative Komplikationen (Häufigkeit bezogen auf <sup>71</sup>)

### 3.8.2 Allgemeine postoperative Komplikationen

Allgemeine postoperative Komplikationen: 27,9%			
Nr	Komplikation	Schweregrad	Häufigkeit [%]
9	Pulmonale Komplikation (Erguss, Atelektase)	MINOR	4,2
10	Pneumonie	MINOR	5,0
11	Lungenembolie	MAJOR	0,8
12	Beatmung > 72 h	MAJOR	keine Angabe
13	Kardiale Komplikation	MINOR	5,5
14	Kardiopulmonale Reanimation	MAJOR	keine Angabe
15	Exitus letalis	MAJOR	4,7
16	Tiefe Venenthrombose	MAJOR	0,6
17	Temporäre neurologische Komplikation	MINOR	keine Angabe
18	Antibiotika-assoziierte Diarrhöen	MINOR	keine Angabe
19	Akutes Nierenversagen	MAJOR	2,2
20	Unkomplizierter Harnwegs-Infekt	MINOR	5,8
21	Fieber (>38,3° C) > 2 Tage	MINOR	10,2
22	ZVK-Infekt, Port-Infekt, PDK-Infekt	MINOR	keine Angabe
23	Schwere Sepsis; Septischer Schock	MAJOR	keine Angabe
24	Multiorganversagen	MAJOR	1,3
25	Sonstige allg. postop. Komplikationen	MINOR / MAJOR	keine Angabe

Tabelle 3.4: Allgemeine intraoperative Komplikationen (Häufigkeit bezogen auf <sup>1)</sup>)

### 3.8.3 Spezielle postoperative Komplikationen

Spezielle postoperative Komplikationen: 29,1%			
Nr	Komplikation	Schweregrad	Häufigkeit [%]
26	Operationspflichtige Nachblutung	MAJOR	1,8
27	(Operationspflichtiger) mechanischer Ileus	MAJOR	2,9
28	Platzbauch	MAJOR	2,1
29	Aseptische Wundheilungsstörung	MINOR	keine Angabe
30	Infektion der Laparotomie-Wunde	MINOR	5,2
31	Sakrale Wundinfektion (ohne mehrfache Revisionen)	MINOR	4,5
32	Darmatonie > 3 Tage (konservativ beherrschbar)	MINOR	4,8
33	Stuhlfistel	MAJOR	1,5
34	Interventionspflichtiger intraabdominaler Abszess	MAJOR	1,5
35	Interventionspflichtiger retrorektaler Abszess	MINOR	keine Angabe
36	Kolostomiekomplikation	MINOR	1,2
37	Operationspflichtige Anastomosen-Insuffizienz	MAJOR	5,3
38	Anastomosen-Insuffizienz	MAJOR	9,5
39	Operationspflichtige ischämische Kolonnekrose	MAJOR	keine Angabe
40	Rektumstumpf-Insuffizienz	MAJOR	keine Angabe
41	Peritonitis diffusa	MAJOR	keine Angabe
42	High-flow Ileostoma ohne akutes Nierenversagen	MINOR	keine Angabe
43	Anhaltende Harnblasen-Entleerungsstörung	MINOR	keine Angabe
44	Sonstige Komplikation	MINOR / MAJOR	keine Angabe

Tabelle 3.5: Spezielle postoperative Komplikationen (Häufigkeit bezogen auf <sup>1)</sup>)

### 3.9 Anastomosen-Insuffizienz

Die Anastomosen-Insuffizienz stellt die bedeutsamste Komplikation nach tiefer anteriorer Rektumresektion dar und ist Hauptursache postoperativer Morbidität und Mortalität. Eine Anastomosen-Insuffizienz stellt eine Verbindung zwischen extra- und intraluminalen Kompartimenten chirurgisch geschaffener Verbindungen dar. Diese ist durch einen Verlust der Integrität der intestinalen Wand im Bereich der Anastomose, d.h. zwischen Kolon und Rektum bzw. zwischen Kolon und Anus, verursacht.

Mit dem Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz ist nach anteriorer Rektumresektion zwischen 3% und 30% zu rechnen und die Mortalität kann selbst in Zentren der Maximalversorgung bis zu 20% betragen. Die Spanne des Auftretens ist durch die Expertise des Zentrums, durch Unterschiede der operativen Technik, durch Patienten-Selektion, das perioperative Management aber vor allem durch ungleiche Definition des Auftretens und des Schweregrades der Komplikation begründet. Eine etablierte Klassifikation gliedert die Anastomosen-Insuffizienz in 3 klinische Schweregrade <sup>72</sup>:

- A) Anastomosen-Insuffizienz erfordert kein aktiv-therapeutisches Vorgehen
- B) Anastomosen-Insuffizienz erfordert eine aktiv-therapeutische Intervention, ist aber ohne Relaparotomie / Relaparoskopie beherrschbar
- C) Anastomosen-Insuffizienz erfordert eine Relaparotomie / Relaparoskopie.

Abhängig vom Ausmaß der Symptomatik ist ein konservativ antibiotisches Vorgehen, eine interventionelle Drainage-Anlage, eine endoskopische Spül- bzw. VAC-Therapie oder eine transanale Revision und / oder Relaparotomie bzw. Relaparoskopie erforderlich <sup>72</sup>. In der Literatur finden sich, abgesehen von einer Tumorlokalisierung im unteren Rektum, uneinheitliche Angaben von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anastomosen-Insuffizienz nach anteriorer Rektumresektion. Neben Nikotin- und Alkoholabusus <sup>65</sup>, präoperativer Radiatio und intraoperativer Bluttransfusion werden männliches Geschlecht <sup>73</sup>, höheres Lebensalter, Adipositas, internistische Begleiterkrankungen, neoadjuvante Vorbehandlung und Erfahrung des Operateurs als unabhängige Risikofaktoren beschrieben <sup>51</sup>.

Die Anlage eines protektiven Ileostoma bzw. Kolostoma senkt die Reoperationsrate durch Minderung des Schweregrades der Insuffizienz <sup>74</sup>, ist aufgrund potentieller Morbidität nicht unumstritten <sup>75</sup> und stellt einen unabhängigen Risikofaktor in der



Entwicklung postoperativer Morbidität dar<sup>76</sup>. Die klinische Abfolge einer Anastomosen-Insuffizienz und deren Heilungsverlauf kann eine sehr variable Entwicklung annehmen. Aus einem anfänglich lokalisierten Entzündungsprozess im kleinen Becken kann sich eine generalisierte Peritonitis mit schwerem septischem Verlauf bis hin zum Multiorganversagen und Tod des Patienten entwickeln. Dem Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz wird darüber hinaus ein signifikant erhöhtes Risiko schlechter funktioneller Ergebnisse, einer erhöhten Lokalrezidivrate und tumorassoziierter Letalität zugeschrieben.

Trotz Verbesserungen der chirurgischen Technik und erheblichen Fortschritten in der intensivmedizinischen Behandlung septischer Patienten konnte die Insuffizienzrate nicht wesentlich gesenkt werden. Zahlreiche Untersuchungen konnten keine allgemeingültigen Risikofaktoren der Entwicklung einer Insuffizienz liefern. Daher ist der entscheidende Faktor zur Prognoseverbesserung nach Anastomosen-Insuffizienz ein frühzeitiges und effizientes Komplikationsmanagement<sup>77</sup>.

Mögliche **strukturelle Endergebnisse** der Insuffizienz sind eine Ausheilung, eine fortbestehende Insuffizienzhöhle / Fistel oder eine zwischenzeitlich durchgeführte Aufhebung der Anastomose, mögliche **funktionelle Endergebnisse** ein weiterhin bestehendes protektives Stoma, eine zwischenzeitlich durchgeführte Aufhebung der Anastomose oder eine orthograde Darmpassage über das Neorektum mit einer somit möglichen Einteilung der Kontinenzleistung.

### **3.10 Qualitätsindikatoren bei Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms**

Neben rein deskriptiven etablierten Faktoren des stationären Aufenthaltes und onkologischen Verlaufs kann die Güte der medizinischen Versorgung durch Indikatoren der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität dargestellt werden. Indikatoren dienen dem Aufzeigen auffälliger und defizitärer Bereiche welche Handlungsbedarf im Sinne von Korrekturmaßnahmen in Richtung des Sollwerts signalisieren<sup>78</sup>. Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms bedürfen einer laufenden Qualitätssicherung. Beschreibende Daten wie Aufenthaltsdauer, intensivmedizinische Verweildauer, Patientenalter, ASA-(American Society of Anesthesiologists)-Status u. ä. sind interindividuell und klinikspezifisch höchst verschieden sowie unspezifisch. Ebenso ist die Angabe Stadien-abhängiger Rezidiv- und Überlebensraten aufgrund des inhomogenen Patientengutes wenig aussagekräftig zur Ermittlung der definitiven

Ergebnisqualität. Besser geeignet erscheinen Indikatorprofile zur Beurteilung von:  
(a) der klinischen Diagnostik, (b) der pathologischen Diagnostik, (c) der Prozessqualität der Therapie, (d) der Ergebnisqualität der Therapie sowie (e) des definitiven Ergebnisses.

Bei den Indikatoren der Ergebnisqualität der Therapie wird zwischen sog. Surrogatindikatoren, die schon nach Durchführung der chirurgischen Ersttherapie bestimmt werden können und zu diesem frühen Zeitpunkt starke Hinweise auf den weiteren Krankheitsverlauf geben, und definitiven Indikatoren unterschieden. Als Surrogatindikatoren sind von Bedeutung: die Häufigkeiten von intraoperativer örtlicher Tumorzell dissemination, R1/ 2-Resektion und pathohistologisch CRM-positive Tumorentfernung sowie die Qualität der Mesorektumexzision (Anteil inkompletter Mesorektumexzisionen). Als definitive Indikatoren werden die 5-Jahres-Lokalrezidivrate und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate empfohlen<sup>2 19 79 80</sup>.

## 4 Herleitung einer Aufgabenstellung

In den letzten 10 Jahren hat sich in der Behandlung des Rektumkarzinoms ein Tumorstadien-adaptiertes Regime unter Einbezug von TME und neoadjuvanter Therapie durchgesetzt. Es bestehen nationale Leitlinien<sup>20</sup> hinsichtlich Diagnostik und Therapie. Technische Fortschritte der Rektumchirurgie haben sowohl das onkologische als auch das funktionelle Ergebnis der behandelten Patienten signifikant verbessert. Dennoch erhalten viele Patienten in den UICC-Stadien II / III keine indizierte Vorbehandlung<sup>81</sup>. Vergleiche zwischen spezialisierten Zentren sind anhand publizierter Parameter bei heterogenem Patientengut nur indirekt möglich. Etablierte Parameter der operativen Therapie sind, unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, lediglich der Qualitätsgrad der TME<sup>42</sup>, die Anzahl der resezierten Lymphknoten<sup>30</sup>, das Vorliegen einer vollständigen R0-Tumorresektion und das definitive Ergebnis<sup>15</sup>. Andere Angaben wie stationäre Aufenthaltsdauer, OP-Zeit u. ä. sind häufig nicht reproduzierbar und in aller Regel für das definitive onkologische Ergebnis ohne Relevanz.

In Anbetracht steigender Krebserkrankungen, bedingt durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung, hat die Bundesregierung 2008, unter Bezug auf §137 SGB V, mit dem Nationalen Krebsplan (NKP) Ziele in Richtung einer weiteren Patientenorientierung, den Aufbau onkologischer Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung der onkologischen Diagnostik und Therapie vorgegeben<sup>1</sup>. Der chirurgischen Onkologie als Schnittstelle prätherapeutischer Diagnostik, operativer und zytostatischer Therapie sowie Nachsorge kommt hierbei die entscheidende Rolle zu. Innerhalb der letzten 10 Jahre wurden von den Fachgesellschaften Prinzipien der chirurgischen Onkologie<sup>21</sup> als Qualitätskriterien<sup>78</sup> für die Behandlung des Rektumkarzinoms erarbeitet<sup>80</sup>. Die Qualität der multidisziplinären Therapie des Rektumkarzinoms muss sich an vier definierten Zielen messen lassen<sup>82</sup>:

- eine lokale und systemische Tumorkontrolle,
- das Langzeitüberleben,
- den Erhalt der Kontinenz und der urogenitalen Funktion sowie
- den Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität.

Derzeit wird die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms vom allgemeinen medizinischen Standard, der S3-Leitlinie ‚Kolorektales Karzinom‘ und Vorgaben der Zertifizierungsstellen für Darmkrebszentren geleitet. Daneben liegen Empfehlungen der Fachgesellschaften und Ergebnisse von Qualitätssicherungs-Studien vor. Die Güte der perioperativen chirurgischen Versorgung ist somit anhand definierter Parameter messbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Therapie, welche innerhalb oder außerhalb klinischer Studien einer anterioren Resektion oder abdomino-perinealen Resektion unterzogen wurden. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten die primär, d.h. ohne Vortherapie operiert wurden. Das Gesamtkollektiv wurde einer Analyse bestehender und potentieller Qualitätsindikatoren unterzogen. Die Aussagekraft der Indikatoren sollte hierbei einer Berücksichtigung der Ergebnisse in Richtung klinikübergreifender Vergleichsanalysen Stand halten.

#### **4.1 Standardisierte Behandlungspfade**

Durch die Therapieleitlinien der Fachgesellschaften mit Festlegung standardisierter Behandlungspfade sollte eine national einheitliche Therapie des Rektumkarzinoms in Krankenhäusern aller Versorgungsstufen vorliegen. Aktuelle Untersuchungen ergaben hingegen, insbesondere in Krankenhäusern des Grund- und Regelbedarfs, einen hohen Anteil an Patienten, bei denen in den UICC-Stadien II / III keine neoadjuvante Therapie erfolgte<sup>81</sup>. Ob Patienten im Therapieablauf und Komplikations-Management in Hinblick auf die Ergebnisqualität zusätzlich von der Durchführung klinischer Studien profitieren ist unsicher. Anhand eines selektionierten Patientengutes wurden hierzu Patienten mit neoadjuvanter Therapie und mit neoadjuvanter Therapie im Rahmen von Studienprotokollen untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit primär durchgeführter Operation. Hierbei wurden das operative Ergebnis, der frühpostoperative Verlauf sowie das mittelfristige Outcome anhand von Qualitätsparametern analysiert.

Es wurden folgenden Fragenstellungen untersucht:

- a) Finden sich quantitative und qualitative Unterschiede zwischen Patienten, welche innerhalb und außerhalb klinischer Studien behandelt wurden, in Bezug auf

perioperative Komplikationen im Rahmen der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms?

- b) Zeigen sich zwischen Patienten, die inner- oder außerhalb klinischer Studien therapiert wurden, Unterschiede im frühen und mittelfristigen Verlauf?

#### **4.2 Neoadjuvantes Therapieregime**

Als Vorteile der neoadjuvanten Therapie im Vergleich zur adjuvanten Therapie werden die erhöhte Wirksamkeit aufgrund der besseren Gewebe-Oxygenierung, ein Downstaging und eine bessere Compliance propagiert. Eine verminderte Lokalrezidivrate ist bei beiden Ansätzen gesichert<sup>57</sup>. Die Gleichwertigkeit in der Behandlung zwischen kombinierter Radiochemo-Therapie und hypofraktionierter Radiotherapie erscheint außerhalb von Studienprotokollen, insbesondere in Hinblick auf die Fragestellung der perioperativen Komplikationsrate, des Sphinctererhalts, der Lokalrezidivrate und des Überlebens unsicher. Im potentiell kurativen Ansatz des Stadiums IV besteht eine Tendenz, dem Patienten eine Kurzzeitbestrahlung zum frühzeitigen Beginn einer Chemo-Immuno-Therapie anzubieten. In der vorliegenden Arbeit wird folgende Fragestellung untersucht:

- c) Finden sich signifikante Unterschiede bezüglich der Art der operativen Therapie und perioperativer Komplikationen zwischen Patienten nach Radio- und Radiochemo-Therapie?

Unterschieden wurde hierbei zwischen kombinierter Radiochemo-Therapie (Dosis von 45 bzw. 50,4 Gy / unterschiedliche Chemotherapie-Verfahren) [n=155] und hypofraktionierter Therapie (Radiatio von 5 x 5 Gy) [n=65]. Analysiert wurden Patienten mit neoadjuvanten Therapiekonzept, bei denen eine anteriore Rektumresektion mit Wiederherstellung der Kontinuität (Gruppe A) [n=143; nRT=48; nRCT=95] bzw. eine abdomino-perineale Resektion (Gruppe B) [n=77; nRT=17; nRCT=60] durchgeführt wurden. Hierbei erfolgt eine Beschränkung auf spezifische postoperative Komplikationen: Anastomosen-Insuffizienz (Gruppe A), perineale Wundinfekte / Wundheilungsstörungen (Gruppe B), Blasenentleerungsstörungen (Gruppen A / B), postoperativer Ileus / prolongierte Atonie (Gruppen A / B) und Infekte des Abdomens (Gruppen A / B).

### **4.3 Tumornachsorge**

In den Leitlinien der DGVS wird eine Tumornachsorge, bei gesichertem Nutzen, lediglich in den UICC-Stadien II / III und eingeschränkt für high-risk UICC-Stadien I, empfohlen. Nach eigenen Beobachtungen erscheint jedoch auch in den anderen Tumorstadien eine strukturierte Nachsorge sinnvoll. Zum einen ist aufgrund einer präoperativ durchgeführten kombinierten Radiochemo-Therapie eine prognosebestimmende Aussage bezüglich des initialen Stagings nur eingeschränkt möglich. Zum anderen ist insbesondere das klinische Lymphknotenstaging relativ ungenau und ein Abgleich zum pathologischen Staging nach neoadjuvanter Therapie nicht möglich. Zur Zertifizierung als Darmzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft ist ebenfalls eine Nachbeobachtungquote von > 80% gefordert. Dies unterstreicht die Wertigkeit einer qualifizierten Nachbeobachtung. Bei Patienten, die im Rahmen einer Studie behandelt wurden, erfolgte eine engmaschige Nachsorge obligat im Rahmen des Protokolls. Teil der vorliegenden Arbeit ist die Analyse unter der Fragestellung, ob Patienten der Studiengruppe vom stringenten Nachsorgeprotokoll im Vergleich zu Patienten außerhalb klinischer Studien profitiert haben. An einem selektionierten Patientengut wurde der Prozentsatz von Patienten mit einem Tumorrezidiv, insbesondere der UICC-Stadien I und IV, bestimmt und der onkologische Verlauf nach ggf. erneuter Tumorresektion aufgezeigt. Hierbei soll folgende Frage geklärt werden:

- d) Hat eine intensivierete Tumornachsorge Auswirkungen auf das definitive onkologische Outcome?

### **4.4 Kontinenzleistung**

Die postoperative Lebensqualität ist wesentlich vom Grad der Kontinenzleistung abhängig. Diese wurde, in Analogie zur Erhebung der Lebensqualität (EORTC-QLQ-C-30) standardisiert anhand des Williams-Scores erfasst. Bei Anzeichen einer Stuhlinkontinenz erfolgte eine erweiterte Diagnostik und Erhebung mittels Kelly-Holschneider-Score. Fragestellung der Untersuchung ist zum einen die Abhängigkeit der Kontinenz vom operativen Verfahren und hinsichtlich der Durchführung einer neoadjuvanter Therapie. Hierbei sollen folgenden Fragen untersucht werden:

- e) Besteht eine Abhängigkeit von Kontinenz und Tumorhöhe?
- f) Besteht ein Unterschied zwischen den Therapiegruppen und Art der neoadjuvanter Therapie?

- g) Finden sich relevante Abweichungen zwischen Patienten mit und ohne Anastomosen-Insuffizienz?

#### **4.5 Überleben**

Es erfolgte eine Stadien-abhängige Analyse des Gesamtüberlebens (OAS), des tumorspezifischen Überlebens (DSS) und des rezidivfreien Überlebens(DFS) zusätzlich in Hinblick auf aufgetretene perioperative Komplikationen und der Behandlung innerhalb und außerhalb klinischer Studien. Verglichen wurden die Ergebnisse mit publizierten Daten. Neben der Analyse des Gesamtkollektivs sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- h) Hatte das Auftreten von Komplikationen Auswirkungen auf das Überleben?
- i) Findet sich ein Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die innerhalb und außerhalb klinischer Studien behandelt wurden?

#### **4.6 Qualitätsindikatoren**

Indikatoren bieten den Vorteil der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Kollektive und Behandlungszentren, erfordern aber einen erheblichen Mehraufwand der Dokumentation. Diesbezüglich soll folgende Frage beantwortet werden:

- j) Worin bestehen die Unterschiede zur Angabe der klassischen Ergebnisqualität und lohnt sich der erhebliche Mehraufwand in Dokumentation und Datensammlung für Patient und Institution?

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Voraussetzungen**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine deskriptive retrospektive unizentrische Längsschnitt-Untersuchung an Patienten, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.04.2001 und dem 30.04.2008 unter der Diagnose eines Rektumkarzinoms einem resezierenden Eingriff in der Abteilung für Chirurgie und Chirurgische Onkologie (CCO) der Robert-Rössle-Klinik (RRK) im HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinikdirektor Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Michael Schlag, unterzogen haben. Es erfolgte eine Untersuchung der Therapieergebnisse lokal fortgeschrittener Adenokarzinome des Rektums an einem spezialisierten Tumorzentrum zwischen Patienten mit multimodalem neoadjuvanten Behandlungskonzept innerhalb und außerhalb klinisch randomisierter Studien<sup>59 83</sup>. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten ohne neoadjuvante Therapie. Alle eingeschlossenen Patienten hatten im Rahmen des stationären Behandlungsvertrags der Teilnahme an klinischen Studien und der Verwendung der erhobenen Daten im Sinne eines informed consent zugestimmt. Das Tumorstaging und das operative Vorgehen entsprachen den Qualitätsanforderungen der Fachgesellschaften und den aktuellen Leitlinien. Die jeweiligen klinischen Studien wurden nach den Kriterien der GCP mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission durchgeführt. Aufgrund der retrospektiven Untersuchung war ein Votum einer Ethik-Kommission für die vorliegende Arbeit nicht erforderlich<sup>16,19,84</sup>.

### **5.2 Fallzahlermittlung und Datenerfassung**

Die Anzahl der operativen Eingriffe wurde retrospektiv anhand der Klinikinformationssysteme, KAUZ (GAP-IT), iSOFT GmbH, Mannheim, Deutschland' und , i.s.h. med / SAP, Siemens AG Healthcare, Erlangen, Deutschland' ermittelt. Die Abfrage erfolgte unter Verwendung der Diagnoseschlüssel C18.0 bis C20 der ICD-10-GM (Version 2008). Die gelieferten Eingriffsdaten wurden mit Hilfe des relationalen Datenbankprogramms ,Microsoft® Office Access 2007 / 2010' gesammelt. Anhand der Patientendaten erfolgte dann ein Abgleich mit der elektronischen Akte und der Papierakte bezüglich der Durchführung eines resezierenden kolorektalen Eingriffs nach den unter 5.4 genannten Kriterien.



Mittels der elektronischen Akte und der Papierakte wurden zunächst folgende Daten ermittelt und gesammelt: Diagnose und Tumorlokalisierung nach ICD-10 (Version 2008), operative Prozeduren und Nebenprozeduren nach OPS (Version 2008), Art des operativen Zugangs, Operateur, Operationsdauer sowie, Anhand des Operationsprotokolls, etwaige intraoperative Komplikationen. Anschließend erfolgte die Analyse des ambulanten und stationären perioperativen Verlaufs u.a. mit Erfassung etwaiger Komplikationen. Abschließend wurde ein Follow-Up zur Erfassung des definitiven onkologischen Verlaufs, der Anastomosen-Kontrolle und der Kontinenzenerhebung durchgeführt.

### **5.3 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Computerprogramms Minitab 15 / 16, Minitab Inc., USA sowie WinSTAT für Excel, R. Fitch Software, Deutschland. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Testverfahren mit  $\alpha=0,05$  festgelegt und  $H_0=H_A$  bei  $p<0,05$  verworfen. Bei allen ordinalen Daten erfolgte nachfolgend in Klammern die Angabe des 95%igen Konfidenzintervalls (KI).

#### **5.3.1 Quantitative Daten**

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels des Anderson-Darling-Tests. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0,05$  festgelegt. Bei  $p<0,05$  wurde  $H_0 \neq H_A$  und dementsprechend das Vorliegen einer Normalverteilung verworfen.

Bei nicht normalverteilten Stichproben und grenzwertig normalverteilten Daten kamen nichtparametrische Testverfahren zum Einsatz. Der Vergleich von  $n$  unabhängigen Stichproben erfolgte durch den H-Test von Kruskal-Wallis. Der Vergleich von 2 unabhängigen Stichproben erfolgte durch den U-Test von Mann-Whitney.

#### **5.3.2 Qualitative Daten**

Der Vergleich von zwei unabhängiger Stichproben erfolgte mittels Vierfelder- $\chi^2$ -Test (Fishers exakter Test), multipler Stichproben mittels  $k \times 2$ -Felder- $\chi^2$ -Test bzw.  $k \times m$ -Felder- $\chi^2$ -Test nach Pearson.

### **5.3.3 Sonstige Analysen**

Survivalkurven wurden nach der Methode von Kaplan-Maier berechnet. Die Analyse auf Signifikanz der Daten erfolgte mittels log-rank Test nach Cox-Mantel. Die multivariante Survival-Analyse wurde mittels schrittweiser Cox-Regression numerischer und numerisch codierter Variablen durchgeführt. Der Standardfehler wurde mit 95% festgelegt. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Signifikanz [P] und ggf. der Hazard-Ratio [HR]. Quotenverhältnisse als Ausdruck des unterschiedlichen Risikos zweier Vergleichsgruppen wurden als Odds-Ratio [OR] angegeben. Korrelationen zwischen parametrischen Daten wurden unter Verwendung der Spearman-Rangkorrelation ermittelt.

### **5.4 Ausschluss-Kriterien**

Ausschluss-Kriterien von der Untersuchung der vorliegenden Arbeit waren:

- (a) Patienten mit einem Operationsverfahren aufgrund eines Tumorrezidivs,
- (b) Eingriffe bei denen der Tumor belassen wurde (z. B. intestinale Bypass-Operationen, reine Anlagen eines Stomas, u. ä. Verfahren),
- (c) transanale und posteriore Operationsverfahren,
- (d) Eingriffen nach vorangegangener palliativer (Radio)-Chemotherapie,
- (e) Patienten, bei denen extern eine Radiatio mit klinik-atypischen Strahlendosen (z. B. 30 Gy bzw. 55 Gy) durchgeführt wurde und
- (f) Notfalloperationen (<24 Stunden nach Klinikaufnahme)

Aus der Gesamtheit von 601 Patienten mit einem Primäreingriff eines kolorektalen Karzinoms wurden 337 Patienten (56,1%) mit der Diagnose eines Rektumkarzinoms ermittelt. Oben genannten Kriterien entsprachen 292 Patienten (48,6%).

### **5.5 Qualitätsindikatoren**

Zur Etablierung onkologischer Zentren sind tiefgreifende organisatorische Eingriffe in das Prozessmanagement eines Krankenhauses erforderlich. Neben apparativen und infrastrukturellen Voraussetzungen muss die medizinische Behandlung strukturiert, transparent und definierten Behandlungspfaden folgend, ablaufen. Zur internen Qualitätskontrolle in Hinblick auf die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine Überprüfung der Grundgesamtheit der selektionierten Patienten auf Erfüllung der Qualitätsanforderungen der Fachgesellschaften<sup>80</sup> und der

Zertifizierungsnorm der Deutschen Krebsgesellschaft (Anhang A: Qualitätsanforderungen der DKG). Perioperative Komplikationen wurden in Anlehnung an die ‚Prospektive Multizenterstudie Kolon- / Rektumkarzinome als flächendeckende chirurgische Qualitätssicherung‘ erfasst <sup>71</sup>. Der Schwerpunkt wurde hierbei auf die chirurgischen Indikatoren der Prozess- und Ergebnisqualität gelegt. Durch die Bestandserfassung ergab sich die Fragestellung, inwieweit die Indikatoren der Deutschen Krebsgesellschaft die chirurgische Qualität tatsächlich abbilden und ob die Indikatoren der Fachgesellschaften nicht hierfür besser geeignet erscheinen.

## 5.6 Qualitätsindikatoren der Deutschen Krebsgesellschaft

Zur Auswertung gemäß Vorgabe der DKG und des Erhebungsbogens zur Zertifizierung als Darmkrebszentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (Stand 2011) kamen alle zwischen dem 01.04.2001 und dem 30.04.2008 erstmals an einem Rektumkarzinom operierten Patienten. Mit Ausnahme der Punkte (7) Studienteilnahme und (14) Operative Primärfälle Rektum wurden lediglich die unter 5.11 (Patientengruppen) unter Ausschluss von 5.4 (Ausschluss-Kriterien) genannten Patienten in die Analyse einbezogen. Die Zahlen in runden Klammern beziehen sich auf den Erhebungsbogen im Anhang A.

Eine retrospektive Analyse der Punkte (1) Prätherapeutische Fallvorstellung, (2) Prätherapeutische Fallvorstellung Rezidiv / metachrone Metastasen, (3) Postoperative Fallvorstellung, (4) Psychoonkologische Betreuung und (5) Beratung Sozialdienst war aufgrund des fehlenden Zugriffs auf die Protokolle der Tumorkonferenz (1 – 3) bzw. aufgrund des Ausscheidens von Mitarbeitern (4 – 5) nicht möglich. Eine (6) Patientenbefragung wurde im Verlauf der stationären Behandlung nicht durchgeführt.

Über den Zeitraum von 2001 – 2008 erfolgt bei 40,7% aller Patienten, die an einem Rektumkarzinom operiert wurden, eine (7) Studienteilnahme. Auch in den einzelnen Jahren wurde die geforderte Mindestmenge deutlich übertroffen (Tabelle 5.1).

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Studienpatienten								
alle Fälle	35,5%	27,0%	33,3%	37,1%	44,8%	42,3%	54,8%	35,3%
untersuchte Fälle	40,7%	34,5%	36,4%	43,4%	61,9%	51,2%	60,5%	37,5%

Tabelle 5.1: Anteil von Studienpatienten in Prozent

Eine retrospektive Analyse der Punkte (8) Positive Familienanamnese, (9) Genetische Beratung, (10) MSI-Untersuchung, (11) Komplikationsrate therapeutischer Koloskopien und (12) Vollständige elektive Koloskopien wurde aufgrund eines unverhältnismäßig hohen Aufwandes zur Ermittlung der Daten (8 – 10) bzw. nicht erhobener Datensammlung (11 – 12) nicht durchgeführt.

Die Anzahl der (14) operativen Primärfälle Rektum im Zeitraum 04/2001 – 04/2008 betrug 337. Die Betrachtung der einzelnen Jahre, unter Hochrechnung bezogen auf das Kalenderjahr 2008, zeigte ein deutliches Übertreffen der geforderten Mindestmenge (Tabelle 5.2).

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Primärfälle Rektum	31	37	48	62	58	52	42	17
Untersuchte Fälle	27	29	44	53	42	43	38	16

Tabelle 5.2: Operative Primärfälle 04/2001 - 04/2008 Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie

Eine (16) Revisions-Operation Rektum erfolgte bei 33,2% aller operierten Patienten. Hierbei wurde nicht zwischen geplanten und ungeplanten Revisionen unterschieden. Tabelle 5.3 zeigt die Verteilung über die einzelnen Jahre. Der geforderte Prozentsatz von < 10% wurde überschritten.

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Re-Operationen	22,2%	37,9%	27,3%	35,9%	26,2%	51,2%	36,8%	12,5%

Tabelle 5.3: Revisions-Operationen Rektum 04/2001 - 04/2008

Eine (17) Postoperative Wundinfektion trat bei 23,0% aller operierten Patienten auf. Hierbei wurde nicht zwischen manifestem Infekt und Wundheilungsstörung unterschieden. Tabelle 5.4 zeigt die Verteilung über die einzelnen Jahre.

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Wundinfektionen	11,1%	41,4%	20,5%	24,5%	16,7%	18,6%	29,0%	25,0%

Tabelle 5.4: Wundinfektionen / Wundheilungsstörungen 04/2001 - 04/2008

Der Anteil der Re-Operationsbedürftigen (19) Anastomosen-Insuffizienzen (AI) Rektum betrug im Untersuchungszeitraum 17,2%. Tabelle 5.5 zeigt die Verteilung über die einzelnen Jahre. Über den Zeitraum wurde das geforderte Qualitätsziel  $\leq 15\%$  leicht überschritten. Eine gesonderte Untersuchung der postoperativen Anastomosen-Insuffizienzen erfolgt im Abschnitt 6.5.

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
AI mit OP	4,6%	17,7%	7,7%	20,0%	17,7%	34,5%	20,0%	0,0%

Tabelle 5.5: Re-Operationsbedürftige Anastomosen-Insuffizienzen Rektum 04/2001 - 04/2008

Die (20) Postoperative Mortalität betrug im Untersuchungszeitraum 1,0%. Die Zielvorgabe von < 5% wurden insgesamt und über die einzelnen Jahre (Tabelle 5.6) deutlich unterschritten.

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
post-OP-Mortalität	0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	2,4%	0,0%	2,6%	0,0%

Tabelle 5.6: Postoperative Mortalität elektiver Rektum-Resektionen 04/2001 - 04/2008

Die (22) Lokale R0-Resektionen Rektum betrug im Untersuchungszeitraum 91,8%. Das Zielvorgabe von > 90% wurde lediglich in den Jahren 2006 und 2007 (Tabelle 5.7) leicht unterschritten.

	Jahr							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Lokale R0-Resektion	96,3%	93,1%	90,9%	90,6%	100,0%	86,8%	87,5%	91,8%

Tabelle 5.7: Lokale R0-Resektionen elektiver Rektum-Resektionen 04/2001 - 04/2008

Von 292 untersuchten Patienten zeigten 33 ein Tumorstadium UICC IV. Hiervon hatten 24 Patienten Lebermetastasen, von diesen erhielten 6 (25,0%) eine (23) Primäre Lebermetastasen-Resektion. Von 19 Patienten im Tumorstadium UICC IV mit Lebermetastasen, die als primär nicht resektabel eingestuft wurden, erhielten nach (Induktions-) Chemotherapie im Verlauf 12 Patienten (63,2%) eine (24) Sekundäre Lebermetastasen-Resektion. Beide Indikatoren lagen somit deutlich über den Anforderungen von  $\geq 15\%$  bzw.  $\geq 10\%$ .

Die Anzahl der (26) Neoadjuvanten Radio- oder Radiochemo-Therapien Rektum der Tumorstadien UICC II / III bis 12 cm Tumordicke ab ACL betrug 90,2% und somit deutlich oberhalb der Anforderungen von  $\geq 80\%$ .

Anhand des pathologischen Befundes war bei lediglich 99 von 292 Patienten (33,9%) der Qualitätsgrad der TME retrospektiv sicher zu ermitteln. Hiervon hatten 87 Patienten (87,9%) eine gute oder optimale (27) Qualität des TME-Rektumpräparates. Bezogen auf die ermittelten Daten wurden die Anforderungen der DKG mit  $\geq 70\%$  erfüllt.

Der Anteil von Patienten mit  $\geq 12$  histopathologisch untersuchten (28) Lymphknoten bei resezierten Patienten ohne neoadjuvante Vortherapie betrug 84,1%, womit ein deutliches Unterschreiten der Anforderung von  $\geq 95\%$  vorlag.

## 5.7 Qualitätsindikatoren der Fachgesellschaften

Bei der vorliegenden Arbeit wurde ein selektioniertes Patientengut mit klar definierten Ausschlusskriterien untersucht. Insofern konnten mehrere Indikatoren, die sich auf die Gesamtheit aller Patienten mit diagnostiziertem Rektumkarzinom beziehen, nicht direkt übertragen werden. Die Angaben in runden Klammern, der im Folgenden tabellarisch aufgeführten Indikatoren, beziehen sich auf die Kommentare im Abschnitt 5.7.5.

### 5.7.1 Indikatoren der klinischen und pathologischen Diagnostik

Nr.	Qualitätsindikatoren	Bezugskollektiv	Qualitätsziel, ggf. mit Risikoadaptierung
<b>Klinische Diagnostik</b>			
1	Festlegung der prätherapeutischen klinischen T-, N- und M-Kategorie (1)	alle Patienten	95%
2	Anteil pT1-Karzinome	alle Pat. mit Tumorentfernung (2) eines infiltrativen Karzinoms (3)	5 - 15%
<b>Pathologische Diagnostik</b>			
3	Zahl histologisch untersuchter Lymphknoten	alle Patienten mit radikaler Tumorentfernung (4)	- ohne vorangegangene Langzeit-Radio- oder Langzeit-Radiochemotherapie (5): in 95% mindestens 12 Lymphknoten - nach vorangegangener Langzeit-Radio- oder Langzeit-Radiochemotherapie: in 75% mindestens 12 Lymphknoten
4	Anteil Lymphknoten-positiver Patienten	alle Pat. mit radikaler Tumorentfernung (4) ohne vorangegangene Langzeit-Radio- oder Radiochemo-Therapie	40 - 45%

Tabelle 5.8: Indikatoren der klinischen und pathologischen Diagnostik

#### 5.7.1.1 Festlegung der prätherapeutischen klinischen T-, N- und M-Kategorie

Bei den Indikatoren der klinischen Diagnostik wurde die Vorgabe einer 95%igen präoperativen cTNM-Klassifikation, wohl auch aufgrund des Ausschluss von Patienten die innerhalb von 24 Stunden nach Klinikaufnahme mit dringlicher- oder Notfallindikation operiert wurden, mit 100% (n=292) deutlich übertroffen. Dies wird durch die Vollständigkeit der cTNM-Klassifikation (Tabelle 5.17) dargelegt. Tabelle 5.9 und Tabelle 5.10 zeigen den Anteil der durchgeführten Staging-Untersuchungen.

	Untersuchung					
	Abd.-Sono	Rö-Thorax	CT-Abd.	CT-Thorax	PET-CT	Kolon-KE
Anteil	65,8%	73,0%	23,0%	11,3%	32,2%	19,5%

Tabelle 5.9: Staging-Untersuchungen Tabelle 1

	Untersuchung					
	Rektoskop.	Koloskop.	ERUS	MRT-Rekt.	Manometrie	Laparoskop.
Anteil	89,4%	19,9%	93,8%	64,7%	14,4%	10,3%

Tabelle 5.10: Staging-Untersuchungen Tabelle 2

### 5.7.1.2 Anteil pT1-Karzinome

Der Anteil von Patienten mit pT1-Karzinom, bei denen eine lokale oder radikale Tumoresektion (anteriore Resektion / Exstirpation) erfolgte, wird gemäß Empfehlungen auf 5 – 15% festgelegt. Aufgrund der unsicheren Aussage nach vorangegangener neoadjuvanter Therapie können nur die Patienten in die Auswertung einbezogen werden, bei denen keine Vortherapie erfolgte. Von den untersuchten Patientengruppe (n=292) wurden 69 Patienten (23,6%) ohne neoadjuvante Therapie operiert, hiervon hatten 11 Patienten (15,9%) ein pT1-Karzinom. Ohne Berücksichtigung der endoskopisch abgetragen pT1-Karzinome, über dessen Anzahl retrospektiv keine Auswertung erfolgen konnte, wurden die Anforderungen der Fachgesellschaft knapp erfüllt.

### 5.7.1.3 Anzahl bestimmter Lymphknoten

Die Anteil von Patienten, bei denen  $\geq 12$  Lymphknoten bestimmt wurden, soll bei radikal operierten Patienten ohne Langzeit-Radiatio (n=135) mindestens 95% betragen. Bei 117 (86,7%) dieser Patienten wurden mindestens 12 Lymphknoten untersucht. Die Anteil von Patienten, bei denen  $\geq 12$  Lymphknoten bestimmt wurden soll bei neoadjuvant Langzeit-bestrahlten ( $\geq 45$  Gy GHD) Patienten (n=157) mindestens 75% betragen. Bei 138 (87,9%) dieser Patienten wurden mindesten 12 Lymphknoten untersucht. Die Qualitätsanforderung bezüglich der Anzahl der bestimmten Lymphknoten wurde bei Patienten mit Primäroperation und Kurzzeitvorbehandlung um 8,3% unterschritten, bei Patienten mit Langzeitvorbehandlung um 12,9% überschritten.

### 5.7.1.4 Anzahl befallener Lymphknoten

Der Anteil Lymphknoten-positiver, radikal operierter (anteriore Resektion / Exstirpation) Patienten ohne neoadjuvante Langzeit-Vorbehandlung (mit / ohne Chemotherapie) soll 40 – 45% betragen. Von 135 Patienten ohne Langzeit-Vorbehandlung ( $\geq 45$  Gy GHD) waren 58 (43,0%) Lymphknoten-positiv.

## 5.7.2 Indikatorprofile der Prozessqualität der Therapie

Nr.	Qualitätsindikatoren	Bezugskollektiv	Qualitätsziel, ggf. mit Risikoadaptierung
<b>Indikatorprofile der Prozessqualität der Therapie</b>			
5	Tumorentfernung (chirurgisch oder endoskopisch) (6)	alle Pat. mit infiltrativem Karzinom (3)	alle Pat., alle klin. Stadien: 85–95% klinische Stadien I–II: 90–95%
6	definitive komplette Tumorentfernung (R0) linebreak; durch lokale (chirurgische oder endoskopische) Verfahren	Pat. mit R0-Tumorentfernung	pT1 G1, 2 L 0: >75% pT2 G1, 2 L 0: <10% G3, 4 oder L 1: ~ 0%
7	neoadjuvante Langzeit Radiochemotherapie bei cT3- und/oder cN1/2 cM0-Karzinomen des mittleren und unteren Drittels	– in Institutionen ohne moderne Dünnschicht-MRT: Pat. mit cT3 und/oder cN1/2-Karzinomen – in Institutionen mit moderner Dünnschicht-MRT: Pat. mit MRT-Befund CRM-positiv (7)	>90%
8	adjuvante Therapie bei nicht neoadjuvant behandelten Pat.	R0-Patienten ohne neoadjuvante Therapie	Stadium III: >80% Stadium I oder II mit intraoperativer Tumorzell dissemination (8): >80%
9	totale /partielle Mesorektumexzision (TME/PME) (9)	Pat. mit radikaler R0-Tumorentfernung	Tumoren des mittleren und unteren Drittels (10): TME in >90% Tumoren des oberen Drittels (10): PME in > 90%
10	abdomino-perineale Rektumexstirpation	Pat. mit radikaler Tumorentfernung (4)	oberes Drittel: ~ 0% mittleres Drittel: ≤ 20% unteres Drittel: keine Vorgabe (11)
11	postoperative Letalität (12)	Pat. mit radikaler Tumorentfernung (4)	Elektivoperationen: < 5% Notfalloperationen: < 10–15%
12	klinisch manifeste Anastomosens-Insuffizienz (13)	Pat. mit (hoher oder tiefer) Rektumresektion	Anastomose ≤ 7 cm von ACL: < 20% Anastomose > 7 cm von ACL: < 10%
13	sog. neurogene Blase (bei Entlassung Harnableitung erforderlich)	Pat. mit radikaler Tumorentfernung (4)	<10%

Tabelle 5.11: Indikatoren der Prozessqualität der Therapie

### 5.7.2.1 Tumorentfernung

Die Bestimmung des Prozentsatzes der Tumorentfernung aller Patienten mit Rektumkarzinom (alle Patienten / alle klinischen Stadien: 85–95%; klinische Stadien I–II: 90–95%) war retrospektiv allein aufgrund der fehlenden Daten der endoskopisch resezierten Tumoren nicht möglich.

### 5.7.2.2 Tumorentfernung durch lokale Verfahren

Gefordert wird eine definitive komplette R0-Tumorentfernung durch lokal chirurgische oder endoskopische Maßnahmen bei **(a)** pT1 G1, 2 L 0: >75%; **(b)** pT2 G1, 2 L 0: <10% und **(c)** G3, 4 oder L 1: ~ 0%. Eine Aussage über die definitive komplette R0-Tumorentfernung durch lokal chirurgische oder endoskopische Maßnahmen war aufgrund der retrospektiven Datenanalyse und des fehlenden endoskopischen Registers nicht möglich.



### 5.7.2.3 Neoadjuvante Langzeit-Therapie

Gefordert wird bei Patienten der Kategorien cT3N0M0 (UICC IIA) und / oder cTxN1/2M0 (UICC III) des mittleren und unteren Rektums eine Quote neoadjuvanter Radiochemo-Therapie von > 90%. Es erfolgte eine Auswertung der Patienten der UICC-Stadien IIA und III bei Tumoren mit einem Abstand zur Anocutanlinie < 12 cm. Von 292 Patienten hatten 283 (96,6%) eine Tumorlokalisation unterhalb 12 cm ACL, 82 Patienten im cUICC-Stadium IIA und 130 im -Stadium III. Hiervon (n=212) erhielten 90,6% (n=192) eine neoadjuvante Therapie, 25,5% (n=54) als Radiotherapie und 65,1% (n=138) als kombinierte Radiochemo-Therapie. Die geforderte Quote einer neoadjuvanter Radiochemo-Therapie von > 90% bei Patienten der Stadien UICC IIA und III wurde nicht erreicht. Der Grund war die vergleichsweise hohe Quote von Patienten mit hypofraktionierter neoadjuvanter Radiatio. Zusammengenommen wurde jedoch eine neoadjuvante Therapiequote von >90% erreicht.

### 5.7.2.4 Adjuvante Therapie

Bei Patienten mit R0-Resektion ohne vorangegangene neoadjuvante Therapie wird der Prozentsatz einer adjuvanter Therapie im Stadium III von > 80% und im Stadium I – II mit intraoperativer Tumorzell dissemination von > 80% gefordert.

(a) R0-Resektion im UICC-Stadium III: Von 292 Patienten erhielten 69 keine neoadjuvante Therapie. Ein UICC-Stadium III zeigten 19 (27,5%) Patienten, hiervon 17 (89,5%) als R0-Resektion. Von diesen Patienten erhielten 11 (64,7%) eine adjuvante Therapie. Zwar wurde der Qualitätsindikator nicht erfüllt, jedoch ist aufgrund der geringen Patientenzahl die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Von den 6 Patienten die keine adjuvante Therapie erhielten, hatte ein Patient bei vorbestehendem Prostatakarzinom bereits eine Radiatio erhalten und lehnte eine adjuvante Therapie ab, ein Patient zeigte einen septisch prolongierten Verlauf und war aus dem Therapieintervall, ein Patient verstarb an den Folgen eines ZNS-Tumors im Laufe des stationären Aufenthaltes, ein Patient war nach vorangegangenem ZNS-Tumor uncompliant, ein Patient zeigte einen prolongierten Wundheilungsverlauf und ein Patient lehnte die Therapie ab.

(b) Tumorperforation in den UICC-Stadien I / II: Eine intraoperative Tumorperforation erfuhr 7 von 292 Patienten (2,4%), hiervon 3 ohne vorangegangene Chemotherapie. Von 2 Patienten im UICC-Stadium I / II erhielt einer (50,0%) keine adjuvante Therapie.

Zwar wurde der Qualitätsindikator nicht erfüllt, jedoch ist aufgrund der geringen Patientenzahl die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Der eine Patient, der keine adjuvante Therapie erhielt, hatte anamnestisch bei Prostatakarzinom bereits eine Radiatio erhalten und zeigte postoperativ im ASA-Stadium III einen prolongierten Verlauf mit dekompensierter Herzinsuffizienz und perinealer Wundheilungsstörung und war zum Entlassungszeitpunkt außerhalb des Therapieintervalls.

#### **5.7.2.5 Mesorektumexzision**

Bei Patienten mit radikaler R0-Tumorresektion soll der Anteil der TME bei Tumorage im mittleren und unteren Rektumdrittel bzw. der PME (partiellen mesorektalen Exzision) bei Tumorage im oberen Rektumdrittel > 90% betragen. Von 292 Patienten konnte bei 268 (91,8%) zum Entlassungszeitpunkt klinisch und / oder histopathologisch eine R0-Resektion gesichert werden. Bei allen Patienten (100,0%) wurde, entsprechend dem Klinikstandard, eine TME (Tumorhöhe < 12,0 cm) bzw. eine PME (Tumorhöhe ≥ 12,0 cm) durchgeführt.

#### **5.7.2.6 Rektumexstirpation**

Bei Patienten mit radikaler Tumorresektion wird eine Quote abdomino-perinealer Rektumexstirpationen gefordert, bei Tumorage (a) oberes Drittel: ~0%; (b) mittleres Drittel: < 20% und (c) unteres Drittel: keine Vorgabe. Von 292 Patienten mit radikaler Tumorresektion erhielten 94 Patienten (32,2%) eine abdomino-perineale Rektumexstirpation. Die Erfassung der Tumorlokalisation erfolgte bei dem untersuchten Patientengut in 4 Abstufungen bezogen auf die Anocutanlinie in Anlehnung an die ‚Prospektive Deutsche Multizenterstudie Rektumkarzinom‘<sup>71</sup>: (1) < 4,0 cm; (2) 4,0-7,9 cm; (3) 8,0-11,9 cm; (4) > 12,0 cm. Gemäß UICC wurden Gruppe (4) als oberes Rektum, Gruppe (3) als mittleres Rektum und die Gruppen (2) und (1) als unteres Rektum zusammengefasst. Anhand dieser Einteilung erfolgte die Bestimmung der Exstirpationsquote in Bezug zur Tumorhöhe: oberes Rektum (0/9) 0,0%; mittleres Rektum (1/53) 1,9%; unteres Rektum (93/230) 40,4%.

#### **5.7.2.7 Postoperative Letalität**

Die postoperative Letalität, als Klinikletalität definiert, betrug 1,0% (n=3) bei 292 elektiv operierten Patienten. Alle Todesfälle traten im Rahmen einer Elektivoperation innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage auf; 30-Tage-Letalität und Krankenhausletalität waren somit identisch.

### **5.7.2.8 Klinisch manifeste Anastomosen-Insuffizienz**

Nach hoher oder tiefer Rektumresektion wird eine klinisch manifeste Insuffizienzrate bei (a) Anastomosen  $\leq 7$  cm ab ACL von  $< 20\%$  und (b) Anastomosen  $> 7$  cm ab ACL von  $< 10\%$  gefordert. Von 292 Patienten wurde bei 203 (69,5%) eine Anastomose angelegt. Bei allen Patienten wurde routinemäßig postoperativ die Anastomose endoskopisch kontrolliert und im Rahmen der Untersuchung bei 51 Patienten (25,1%) postoperativ eine Anastomosen-Insuffizienz oder Anastomosenfistel diagnostiziert. Bei 35 von 51 Patienten war ein operativer Folgeeingriff aufgrund der Diagnose erforderlich (68,6%), bei 40 Patienten (78,4%) erfolgte unabhängig eines eventuellen Folgeeingriffs eine endoskopische Therapie. Lediglich Patienten mit operationspflichtiger Insuffizienz wurden in der vorliegenden Arbeit als symptomatisch klinisch manifest klassifiziert ( $35/203 = 17,2\%$ ).

Die Höhe der Anastomose konnte bei 188 der 203 Patienten entweder direkt mittels Endoskopie im Rahmen der Tumornachsorge oder anhand der in der Akte dokumentierten postoperativen Anastomosen-Kontrolle bestimmt werden. Bei 179 Patienten betrug die Höhe  $\leq 7$  cm ab ACL, bei 24 Patienten  $> 7$  cm ab ACL.

(a) Von den 179 Patienten mit einer Anastomosenhöhe  $\leq 7$  cm ab ACL zeigten 41 (23,5%) eine Anastomosen-Insuffizienz, hiervon 29 (16,2%) eine klinisch manifeste symptomatische Insuffizienz.

(b) Bei den 24 Patienten mit einer Anastomosenhöhe  $> 7$  cm ab ACL zeigten 10 (41,7%) eine Anastomosen-Insuffizienz, hiervon 6 (25,0%) eine klinisch manifeste symptomatische Insuffizienz.

Die Quote der klinisch manifesten Anastomosen-Insuffizienz wurde bei somit in der Gruppe der Anastomosen-Höhe  $\leq 7$  cm unterschritten, in der Gruppe der Anastomosen-Höhe  $> 7$  cm, bei eingeschränkter Aussagekraft in Folge geringer Fallzahl, hingegen überschritten.

### **5.7.2.9 Neurogene Blase**

Die neurogene Blase ist definiert als anhaltende Harnblasen-Entleerungsstörung mit der Notwendig einer Harnableitung zum Entlassungszeitpunkt. Der Anteil soll bei allen Patienten mit radikaler Tumorentfernung  $< 10\%$  betragen. Von 292 Patienten trat bei 35

(12,0%) Patienten eine postoperative Harnblasen-Entleerungsstörung auf, hiervon wurden 18 (6,2%) mit einer Harnableitung stationär entlassen.

### 5.7.3 Surrogatindikatoren der Ergebnisqualität

Nr.	Qualitätsindikatoren	Bezugskollektiv	Qualitätsziel, ggf. mit Risikoadaptierung
<b>Surrogatindikatoren der Ergebnisqualität</b>			
14	intraoperative örtliche Tumorzell dissemination (8)	alle Pat. mit primärer radikaler Tumorentfernung und R0 (ohne neoadjuvante Langzeit-Radio-/Radiochemotherapie) (4)	anteriore Resektion (hoch, tief) <5% abdomino-perineale Exstirpation <10%
15	R1, 2-Resektion	alle M0-Pat. mit radikaler Tumorentfernung (4, 14)	<20%
16	pathohistologisch CRM-positive Tumorentfernung	alle Pat. mit radikaler Tumorentfernung in kurativer Intention (4, 15, 16)	<10%
17	Qualität der Mesorektumentfernung: Anteil inkompletter Mesorektumexzisionen (17)	alle R0-Tumorentfernungen mit TME oder PME	≤ 10% inkomplette Mesorektumexzision

Tabelle 5.12: Surrogatindikatoren der Ergebnisqualität

#### 5.7.3.1 Tumorzell dissemination

Von 292 Patienten erhielten 135 keine neoadjuvante kombinierte Radiochemo-Therapie. Hiervon erfolgte bei 4 Patienten eine intraoperative Tumorzell dissemination. Ein Patient erhielt eine anteriore Resektion (1 / 101 = 1,0%), die drei anderen eine Rektumexstirpation (3 / 34 = 8,8%).

#### 5.7.3.2 R1- / R2-Resektion

Von 292 Patienten zeigten 259 ein Tumorstadium UICC 0 / I / II / III (M0). Von diesen konnte bei 243 (93,8%) zum Entlassungszeitpunkt klinisch und / oder histopathologisch eine R0-Resektion gesichert werden.

#### 5.7.3.3 CRM-positive Tumorentfernung

Es wird ein Anteil einer histopathologisch CRM-positiven Tumorentfernung von < 10% gefordert. Von 292 Patienten erfolgte bei 258 eine Resektion in kurativer Intention. Hiervon zeigten 15 Patienten eine lokoregionäre R1- / R2-Resektion. Hiervon wiesen 9 Patienten (3,5%) einen Befall des CRM auf.

#### 5.7.3.4 Inkomplette Mesorektumexzision

Für inkomplette Mesorektumexzisionen aller R0-Tumorentfernungen als TME bzw. PME wird ein Anteil ≤ 10% gefordert. Von 292 Patienten konnten 268 lokal R0-reseziert werden. Bei allen Patienten (100%) erfolgte eine komplette TME / PME.

## 5.7.4 Definitive Indikatoren der Ergebnisqualität

Nr.	Qualitätsindikatoren	Bezugskollektiv	Qualitätsziel, ggf. mit Risikoanpassung
<b>Definitive Indikatoren der Ergebnisqualität</b>			
18	5-Jahres-Lokalrezidivrate (18)	radikale R0-Tumorentfernung (4), Stadium I bis III	insgesamt $\leq 10\%$ Stadien y0 und (y) I: $\leq 5\%$ Stadium (y) II: $\leq 10\%$ Stadium (y) III: $\leq 15\%$ sog. High-risk-Karzinome (<12 cm von Anocutanlinie, Stadien (y) II und (y) III): $\leq 10\%$
19	5-Jahres-Gesamtüberlebensrate	- Pat. mit radikaler R0-Tumorentfernung (4) Karzinom $\leq 16$ cm von Anocutanlinie - sog. High-risk-Karzinome ( $\leq 12$ cm von Anocutanlinie, Stadium (y) II und (y) III)	Stadien y0 und (y) I: $>90\%$ Stadium (y) II: $\geq 75\%$ Stadium (y) III: $\geq 55\%$ Stadien (y) II und (y) III: $\geq 60\%$

Tabelle 5.13: Definitive Indikatoren der Ergebnisqualität

### 5.7.4.1 5-Jahres Lokalrezidivrate

Bei Patienten nach radikaler R0-Tumorentfernung der UICC Stadien I – III wird eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate  $\leq 10\%$  gefordert. Bezüglich einzelner UICC Stadien finden sich spezifische Anforderungen: (a) Stadien y 0 und (y) I:  $\leq 5\%$ , (b) Stadium (y) II:  $\leq 10\%$ , (c) Stadium (y) III:  $\leq 15\%$  und (d) sog. High-risk-Karzinome (<12 cm von Anocutanlinie, Stadien (y) II und (y) III):  $\leq 10\%$ .

Von 292 Patienten wurden 268 (91,8%) radikal lokal R0-tumorreseziert, hiervon 220 Patienten in den UICC Stadien I – III. Hiervon zeigten 41 Patienten (18,6%) im Verlauf ein Rezidiv, davon 5 Patienten (2,3%) ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ (Median 22 Monate).

(a) Stadien y 0 und (y) I: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 102 ein Tumorstadium UICC (y) 0 / I. Hiervon entwickelten 9 Patienten (8,8%) ein Tumorrezidiv, hiervon 1 Patient (1,0%) ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ.

(b) Stadium (y) II: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 70 ein Tumorstadium UICC (y) II. Hiervon entwickelten 13 Patienten (18,6%) ein Tumorrezidiv, hiervon 1 Patient (1,4%) ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ.

(c) Stadium (y) III: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 71 ein Tumorstadium UICC (y) III. Hiervon entwickelten 21 Patienten (29,6%) ein Tumorrezidiv, hiervon 4 Patienten (5,6%) ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ (Median 27 Monate).

(d) sog. High-risk-Karzinome (<12 cm von Anocutanlinie, Stadien (y) II und (y) III): Von

268 Patienten mit R0-Resektion zeigten 139 ein High-Risk-Tumorstadium UICC (y) II / III. Hiervon entwickelten 34 Patienten (24,5%) ein Tumorrezidiv, hiervon 5 Patienten (3,6%) ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ (Median 22 Monate).

#### **5.7.4.2 5-Jahres Gesamtüberlebensrate**

Bei Patienten nach radikaler Tumorentfernung wird eine bezüglich einzelner UICC-Tumorstadien differenzierte 5-Jahres-Überlebensrate gefordert:

(a) Stadien y 0 und (y) I:  $\geq 90\%$ , (b) Stadium (y) II:  $\geq 75\%$ , (c) Stadium (y) III:  $\geq 55\%$  und (d) sog. High-risk-Karzinome (<12 cm von Anocutanlinie) Stadien (y) II / III:  $\geq 60\%$ .

Die Überlebensrate wurde als Overall Survival definiert. Von 292 Patienten mit einer Tumordicke  $\leq 16$  cm ab ACL wurden 268 radikal lokal R0 Tumor-reseziert, hiervon 243 Patienten in den UICC Stadien I – III. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 67 Monate. Abbildung 2 zeigt das Stadien-abhängige Überleben zum Zeitpunkt 60 Monate ( $p=0,0000$ ).

(a) Stadien y0 und (y) I: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 102 ein Tumorstadium UICC (y) 0 / I. Hiervon verstarben 14 Patienten innerhalb einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 75 Monaten. Die 5-JÜR zum Zeitpunkt 60 Monate betrug 88,0%.

(b) Stadium (y) II: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 70 ein Tumorstadium UICC (y) II. Hiervon verstarben 18 Patienten innerhalb einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 70 Monaten. Die 5-JÜR zum Zeitpunkt 60 Monate betrug 77,7%.

(c) Stadium (y) III: Von 268 Patienten mit R0-Resektion hatten 71 ein Tumorstadium UICC (y) III. Hiervon verstarben 22 Patienten innerhalb einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 57 Monaten. Die 5-JÜR zum Zeitpunkt 60 Monate betrug 68,7%.

(d) Stadium (y) II / III: Von 268 Patienten mit R0-Resektion zeigten 139 ein High-Risk-Tumorstadium UICC (y) II / III. Hiervon verstarben 40 Patienten innerhalb einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 64 Monaten. Die 5-JÜR zum Zeitpunkt 60 Monate betrug 73,0%.

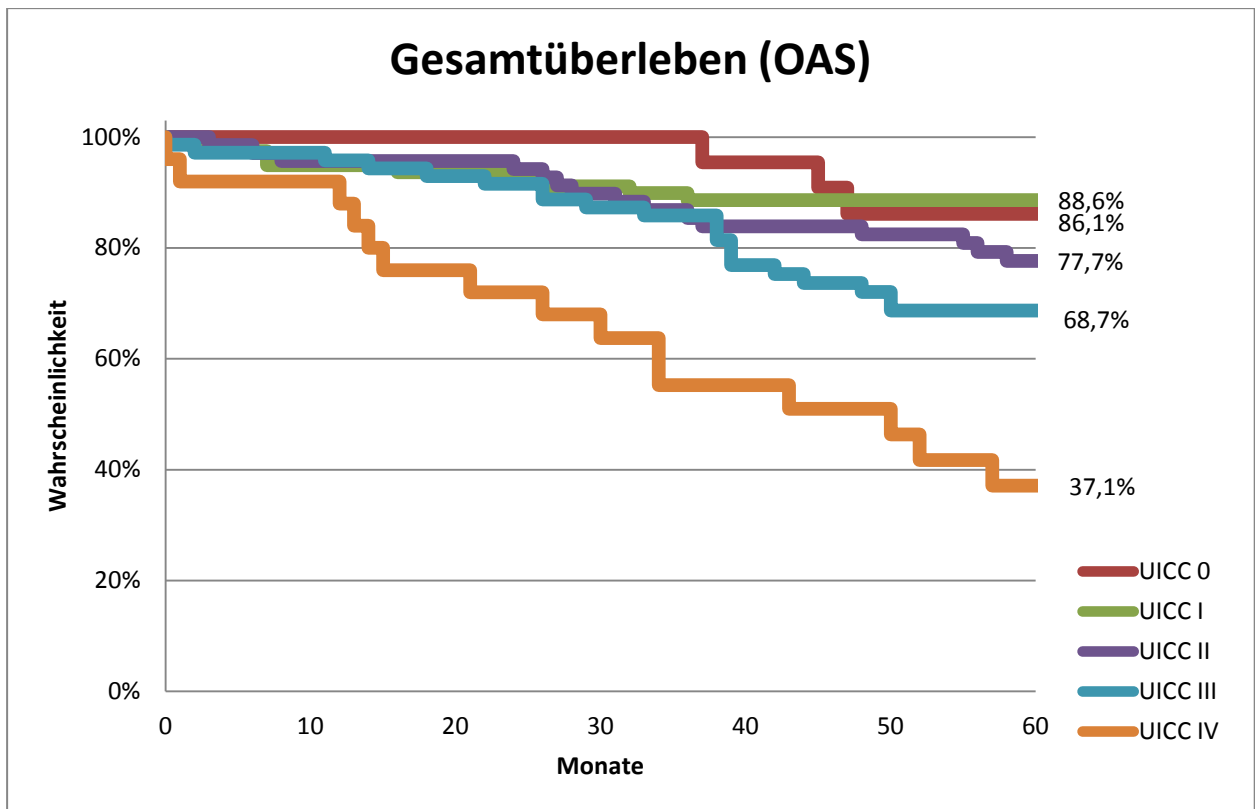


Abbildung 2: Stadien-abhängige 5-JÜR, Tumorhöhe < 16 cm ACL, lokale R0-Resektion

## 5.7.5 Erläuterungen der Qualitätsindikatoren

Erläuterungen:	
(1)	„Festlegung“ schließt die Klassifikation als TX, NX oder MX aus. Als festgelegt gilt somit nur, wenn die T-Kategorie als T1, 2, 3 oder 4, die N-Kategorie als N0 oder N1/2 (N +) und die M-Kategorie als M0 oder M1 angegeben ist.
(2)	Tumorentfernung umfasst sowohl radikales (chirurgisches) als auch lokales Vorgehen.
(3)	Als infiltratives Karzinom werden nur Karzinome mit Infiltration mindestens in die Submukosa verstanden.
(4)	Als radikale Tumorentfernung werden Operationen bezeichnet, bei denen der Primärtumor und sein regionäres Lymphabflussgebiet entfernt werden. Dabei kann entweder R0 oder R1 oder R2 vorliegen.
(5)	In diese Gruppe sind auch jene Patienten einzubeziehen, die eine neoadjuvante Kurzzeit-Radiotherapie erhielten.
(6)	Hier werden Tumorentfernungen jeder Art, d. h. in kurativer wie palliativer Intention und mit jeder (chirurgischen und endoskopischen) Methode erfasst.
(7)	CRM-positiv: Tumor erreicht die Fascia mesorectalis oder ist minimal 1mm oder weniger von ihr entfernt.
(8)	Intraoperative Tumorzell dissemination: Schnitt durch / in Tumorgewebe und / oder iatrogene Tumorperforation während Operation.
(9)	Erfasst wird die vom Chirurgen vorgenommene TME bzw. PME ohne Berücksichtigung der Qualität der Mesorektumexzision TME: totale Mesorektumexzision bis zum Beckenboden. PME: partielle Mesorektumexzision mit einer distalen Resektionsebene in situ mindestens 5 cm, am frischen nicht ausgespannten Resektat mindestens 3 cm, am fixierten Präparat mindestens 2,5 cm vom makroskopischen distalen Tumorrand.
(10)	Einteilung des Rektums in Drittel (UICC 2003 [158]) nach der Entfernung des distalen makroskopischen Tumorrandes von der Anocutanlinie, gemessen mit dem starren Rektosigmoidoskop: – oberes Drittel: Entfernung von Anocutanlinie 12–16 cm – mittleres Drittel: Entfernung von Anocutanlinie 6 bis weniger als 12 cm – unteres Drittel: Entfernung von Anocutanlinie weniger als 6 cm.
(11)	Über das Qualitätsziel bei Tumoren des unteren Drittels konnte kein Konsens erzielt werden (Werte $\leq 60\%$ und $\leq 40\%$ wurden diskutiert).
(12)	Als postoperative Letalität wird der Eintritt des Todes während des Klinikaufenthaltes anlässlich der Ersttherapie (auch wenn der Tod erst nach Ablauf von 30 Tagen eintritt) und auch des Todes außerhalb der Klinik bezeichnet, wenn dieser nach Verlegung in moribundem Zustand oder zur Weiterbehandlung in einer anderen Klinik erfolgt
(13)	Das hier angeführte Qualitätsziel bezieht sich auf eine klinisch manifeste Anastomosen-Insuffizienz und berücksichtigt nicht eine nur radiologisch nachweisbare Leckage.
(14)	Hier nicht einbezogen sind Patienten mit Fernmetastasen, bei denen zunächst der Primärtumor reseziert wird und eine sekundäre komplette Fernmetastasen-Resektion geplant ist, und auch nicht Patienten, bei denen Fernmetastasen erstmalig anlässlich der Primärtumorentfernung entdeckt werden und diese in einer zweiten Sitzung reseziert werden.
(15)	CRM-positiv ist pathohistologisch definiert als minimale Entfernung des Tumors vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) von 1mm oder weniger, einschließlich direktem Tumorbefall. Dabei werden nicht nur kontinuierliche, sondern auch diskontinuierliche Tumorausläufer (Satelliten) sowie Lymphknotenmetastasen und Tumor in Venen oder Lymphgefäßen berücksichtigt, soweit dieser Kontakt mit der Gefäßwand besitzt.
(16)	Eine radikale Tumorentfernung in kurativer Intention liegt dann vor, wenn am Ende der Operation nach Meinung des Operateurs weder lokoregionär noch in Form von Fernmetastasen Residualtumor zurückbleibt.
(17)	Inkomplette Mesorektumexzision: geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, bei quere Lamellierung sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand oder ausgeprägtes Coning
(18)	Als Lokalrezidiv (genauer lokoregionäres Rezidiv) wird das Wiederauftreten von Tumor im kleinen Becken bezeichnet, wobei Darmwand, regionäre Lymphknoten sowie Binde- und Fettgewebe und Muskulatur des kleinen Beckens, nach abdominoperinealer Rektumexstirpation auch perineales Gewebe betroffen sein können. Sowohl isolierte Lokalrezidive als auch solche, bei denen gleichzeitig Fernmetastasen diagnostiziert werden, sind zu erfassen.

Tabelle 5.14: Erläuterungen der Qualitätsindikatoren



## **5.8 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik**

Das Staging erfolgte gemäß Standard: Nach allgemeiner, spezieller und Familien-Anamnese wurde eine gründliche klinische Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung (DRU) durchgeführt. An Routinediagnostik erfolgte die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9, eine Abdomen-Sonographie, ein Röntgen-Thorax in 2 Ebenen sowie eine Rektoskopie mit Histologie-Gewinnung nach vorherigem endorektalem Ultraschall. Die Einteilung der Tumoren nach der Höhenlokalisation erfolgte entsprechend dem Abstand des aboralen Tumorrands von der Anocutanlinie (ACL), gemessen mit dem starren Rektoskop in 4 Gruppen: (a) 0,0 – 3,9 cm, (b) 4,0–7,9 cm, (c) 8,0–11,9 cm und (d) 12,0–16,0 cm. Als tief sitzende Rektumkarzinome wurden Tumoren unterhalb 8,0 cm ab ACL klassifiziert.

Zum Ausschluss eines kolorektalen Zweitkarzinoms wurde präoperativ eine Ileokoloskopie durchgeführt. Bei nicht überwindbarer Tumorstenose wurde die Koloskopie 6 – 12 Wochen postoperativ nachgeholt. Bei Auffälligkeiten in der Abdomen-Sonographie oder im Röntgen-Thorax folgte ein CT-Abdomen bzw. CT-Thorax mit intravenöser Kontrastierung. Zumindest ab einer endosonographisch diagnostizierten Tumordinfiltration der Lamina muscularis propria (uT3), pararektal tumorsuspekten Lymphknoten (uN+) oder einer Tumorstenose wurde das Staging mittels MRT des Beckens in Analogie zum MERCURY-Protokoll vervollständigt. Bei geplantem neoadjuvanten Therapieschema schloss sich bei den Patienten der Studiengruppe eine FDG-PET-CT an. Im Falle eines erhöhten kardiopulmonalen Risikoprofils wurde der Patient den Kollegen der Inneren Medizin zur Risikoeinschätzung und ggf. prätherapeutischen Konditionierung zugeführt. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Infiltration in die Nachbarorgane des kleinen Beckens erfolgte die weiterführende organspezifische Diagnostik durch die Kollegen der Urologie und / oder Gynäkologie.

## **5.9 Therapeutisches Konzept**

Für jeden Patienten wurde nach vollendetem Staging anhand der TNM-Klassifikation (UICC 2002) <sup>16</sup> eine definitive klinische Stadieneinteilung (cTNM) vorgenommen und im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz anschließend ein patientenadaptiertes therapeutisches Konzept schriftlich fixiert. In den UICC-Stadien II und III wurde, außer bei Vorliegen von Kontraindikationen oder ablehnender Patientenhaltung, ein neoadjuvantes Therapiekonzept, möglichst im Rahmen einer klinischen Studie mit

standardisierter Behandlung, empfohlen. Im Tumorstadium UICC IV mit potentiell kurativem Ansatz wurde, ebenfalls interdisziplinär, ein Stadien- und Patienten-adaptiertes Therapieschema festgelegt.

### 5.10 Therapieintention

Unter Berücksichtigung der Staging-Untersuchungen und des intraoperativen Befundes erfolgte die Festlegung der Therapieintention zum Zeitpunkt der Operation. Als kurativ (88,4%) therapierbar wurden alle Tumorsituationen eingeschätzt, die lokal R0-resezierbar erschienen und bei denen keine Organmetastasen vorlagen. Als potentiell kurativ (8,2%) wurden lokal fortgeschrittene Tumorsituationen, die lokal R0-resezierbar erschienen, mit synchron primär oder sekundär komplett resektablen Organmetastasen festgelegt. Alle anderen Situationen wurden als palliativ (3,4%) eingestuft [p=0,0010].

### 5.11 Patientengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten unter Berücksichtigung der unter 5.4 genannten Ausschlusskriterien in drei verschiedene Gruppen eingeteilt. Falls nicht anders angegeben, liegen den Auswertungen immer die unten genannten Gruppengrößen zugrunde:

- a) Primäroperation: Patienten die ohne vorangegangene Therapie primär operiert wurden (n=69; 23,6%)
- b) Neoadjuvans: Patienten die außerhalb einer klinischen Studie nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie operiert wurden (n=86; 29,5%)
- c) Studiengruppe: Patienten die innerhalb verschiedener prospektiv randomisierter klinischer Studien operiert wurden (n=137; 49,6%).

Nachfolgende Tabellen zeigen Gemeinsamkeiten und Unterschiede konventionell deskriptiver Parameter zwischen den Patientengruppen. Angegeben sind jeweils die prozentuale Verteilung, der Median, ggf. das 95%ige-Konfidenzintervall und die Überschreitungswahrscheinlichkeit [p].

### 5.11.1 Patientenbezogene Faktoren der Therapiegruppen

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Patientenbezogene Faktoren</b>					
<b>Alter</b>					
Jahre	66 J (64 - 67)	67 J (66 - 72)	66 J (63 - 70)	64 J (62 - 66)	<b>0,0060</b>
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	69,5%	59,4%	68,6%	75,2%	0,0660
Weiblich	30,5%	40,6%	31,4%	24,8%	
<b>ASA-Score</b>					
1 / 2	80,1%	71,0%	75,6%	87,6%	<b>0,0090</b>
3 / 4	19,9%	29,0%	24,4%	12,4%	
<b>Risiko-Score</b>					
01 - 05	67,8%	59,4%	64,0%	74,4%	0,0610
06 - 10	32,2%	40,6%	36,0%	25,6%	

Tabelle 5.15: Patientenbezogene Faktoren der Therapiegruppen

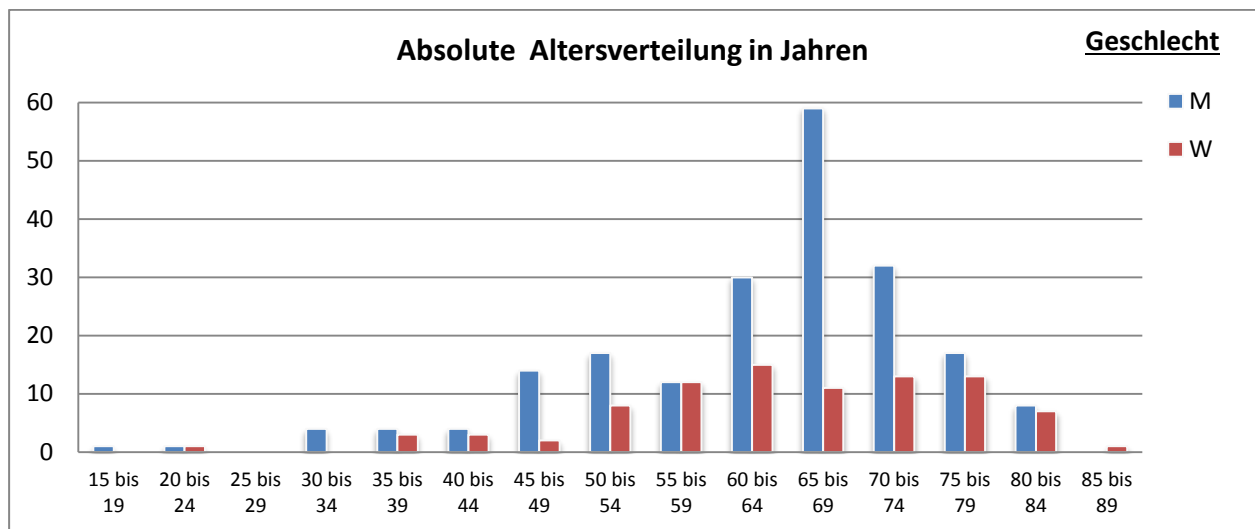


Abbildung 3: Geschlechterspezifische Altersverteilung der untersuchten Patienten (n=292)

Das mediane Alter entsprach den Literaturangaben von 60 – 65 Jahren (68,8 Jahre; *Quelle: Tumorzentrum München*). Die Geschlechterverteilung zeigte mit 2,3:1,0 eine über die zu erwartende Dominanz des männlichen Geschlechts von 1,6:1,0 (63,0% vs. 39,3%; *Quelle: RKI*) hinausgehende Verteilung zu Gunsten des männlichen Geschlechts<sup>5</sup>. ASA-Score (American Association of Anaesthesiologists) und präoperativer Risikoscore zeigten sich klinikspezifisch different<sup>85</sup>.

Patienten der Studiengruppe waren aufgrund des Studiendesigns erwartungsgemäß signifikant jünger (Primäroperation vs. Studiengruppe [p=0,0025]) und gesünder (Primäroperation vs. Studiengruppe [p=0,0291]) als die der anderen Therapiegruppen

59

Eine detaillierte Aufstellung der internistischen Vorerkrankungen zeigt Tabelle 5.16. Hieraus ergibt sich ein signifikant selteneres Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit [p=0,0310] sowie einer Linksherzinsuffizienz NYHA > II [p=0,0450] der Studiengruppe, ein grenzwertig signifikant häufigeres Vorhandensein neurologischer Vorerkrankungen [p=0,0910] bzw. einer COPD [p=0,0620] der primär operierten Patienten sowie eine geringe Prävalenz einer alimentären Adipositas (BMI >30) der neoadjuvanten Therapiegruppe [p=0,0580].

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Internistische Vorerkrankungen</b>					
Arterieller Hypertonus	47,6%	49,3%	43,0%	49,6%	0,5980
BPH (♂)	16,8%	17,1%	22,0%	13,6%	0,3830
Diabetes mellitus	16,4%	18,8%	16,3%	15,3%	0,8130
<b>KHK</b>	<b>15,4%</b>	<b>20,3%</b>	<b>20,9%</b>	<b>9,5%</b>	<b>0,0310</b>
Adipositas	13,7%	13,0%	7,0%	18,3%	0,0580
Neurologische VE	8,2%	14,5%	7,0%	5,8%	0,0910
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>6,5%</b>	<b>11,6%</b>	<b>8,1%</b>	<b>2,9%</b>	<b>0,0450</b>
COPD	5,8%	11,6%	3,5%	4,4%	0,0620
pAVK	5,8%	7,3%	5,8%	5,1%	0,8260
Herzrhythmusstörungen	3,4%	2,9%	4,7%	2,9%	0,7580
Vitamin-K-Antagonist	2,4%	2,9%	2,3%	2,2%	0,9510
Niereninsuffizienz	2,3%	7,1%	0,0%	0,0%	./.
sonstige Vorerkrankungen	21,2%	26,1%	19,8%	19,7%	0,5290

Tabelle 5.16: Internistische Vorerkrankungen der Patientengruppen

### 5.11.2 Tumorbezogene Faktoren der Therapiegruppen

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Prätherapeutischer Befund</b>					
Tumormarker					
CEA [ $\mu\text{g/l}$ ]	2,4 (2,3 - 2,8)	2,1 (1,6 - 2,6)	2,8 (2,3 - 4,6)	2,5 (2,2 - 3,2)	0,0710
CA19-9 [kU/l]	10,0 (8,6 - 11,4)	9,2 (7,3 - 13,5)	10,1 (7,4 - 12,5)	10,5 (8,2 - 12,7)	0,9360
Tumorhöhe ACL					
0,0 - 3,9 cm	47,6%	36,2%	54,6%	48,9%	<b>0,0460</b>
4,0 - 7,9 cm	31,2%	33,3%	33,7%	28,5%	
8,0 - 11,9 cm	18,1%	23,2%	10,5%	20,4%	
12,0 - 16,0 cm	3,1%	7,3%	1,2%	2,2%	
Tumorstadium (ED)					
UICC I	12,7%	53,6%	0,0%	0,0%	<b>0,0000</b>
UICC II	32,5%	20,3%	37,2%	35,8%	
UICC III	45,5%	13,1%	47,7%	60,6%	
UICC IV	9,3%	13,0%	15,1%	3,6%	
T-Kategorie (ED)					
cT1	3,4%	13,0%	0,0%	0,7%	<b>0,0000</b>
cT2	13,4%	46,4%	0,0%	5,1%	
cT3	72,9%	37,7%	75,6%	89,1%	
cT4	10,3%	2,9%	24,4%	5,1%	
N-Kategorie (ED)					
cN0	47,6%	78,3%	36,1%	39,4%	<b>0,0000</b>
cN+	52,4%	21,7%	63,9%	60,6%	
M-Kategorie (ED)					
cM0	91,1%	88,4%	86,1%	95,6%	<b>0,0340</b>
cM1	8,9%	11,6%	13,9%	4,4%	

Tabelle 5.17: Tumorbezogene Faktoren der Therapiegruppen

Die perioperativ erhobenen Tumormarker zeigten erwartungsgemäß zwischen den Therapiegruppen (Tabelle 5.17) keinen signifikanten Unterschied. Die Analyse des Tumormarkers CEA in Bezug zum präoperativen Tumorstadium (Tabelle 5.18) erbrachte hingegen hochsignifikante Unterschiede.

	Prätherapeutisches Tumorstadium (UICC 2002)				p
	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV	
CEA [ $\mu\text{g/l}$ ]	1,7 (1,4 - 2,2)	2,6 (2,3 - 3,6)	2,6 (2,2 - 2,8)	5,5 (3,4 - 11,7)	<b>0,0000</b>
CA19-9 [kU/l]	7,7 (4,8 - 10,0)	11,1 (9,0 - 14,4)	9,8 (7,1 - 12,3)	11,7 (7,0 - 19,5)	0,2030

Tabelle 5.18 Prätherapeutische Tumormarker in Bezug zum prätherapeutischen UICC-Tumorstadium

Innerhalb der Therapiegruppen fand sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung in Bezug auf die Tumorphöhe, die letztlich einen unterschiedlichen operativen Ansatz, d.h. anteriore Resektion vs. Exstirpation, zur Folge haben sollten.

Die Interpretation der Tumorphöhe in Bezug auf die Grundgesamtheit gestaltete sich unter Bezug auf Literaturdaten mit jeweils differentem Verteilungsmuster als schwierig. Nachfolgende Tabelle 5.19 zeigt einen Vergleich mit Zahlen einer multizentrischen Beobachtungsstunde des Zeitraums 2000 – 2004 <sup>86</sup>, aus der eine unterschiedliche Verteilung beider Zentren hervorgeht:

	Tumorphöhe ACL			
	0,0 - 3,9 cm	4,0 - 7,9 cm	8,0 - 11,9 cm	12,0 - 16,0 cm
Eigene Daten	47,6%	31,2%	18,1%	3,1%
Vergleichsdaten	20,5%	33,4%	46,1%	-

Tabelle 5.19: Vergleich der Tumorphöhe ab ACL mit multizentrischen Referenzdaten

Erwartungsgemäß lag zwischen den Therapiegruppen eine signifikant unterschiedliche Verteilung in Bezug auf das prätherapeutische cUICC-Tumorstadium und entsprechend den T-, N- und M-Kategorien vor. Aufgrund einer möglichen Tumorregression infolge der neoadjuvanten Therapie bzw. eines Tumorprogresses zwischen initialem Staging und durchgeführter Operation konnte eine Bewertung des präoperativen Stagings unter Berücksichtigung der definitiven Tumorklassifikation lediglich bei primär operierten Patienten durchgeführt werden.

Die Auswertung der Daten zeigte eine Abweichung zwischen klinischen(cUICC) und pathologischen Tumorstadien (pUICC). In den Stadien UICC II [OR=1,1] und UICC IV [OR=0,8] fanden sich im Gegensatz zu den Stadien UICC I [OR=1,4] und UICC III [OR=0,5] hingegen kaum Unterschiede. Die Abweichung erklärt sich am ehesten durch ein Understaging in Bezug auf die N-Kategorie: Bezüglich der N-Kategorie zeigte sich eine Korrekt-Klassifikationsrate [ $P(\text{richtig klassifiziert}) = (\text{richtig klassifiziert} / \text{alle Fälle})$ ] von P=62,3% bzw. der T-Kategorie von P=68,1% und somit, im Vergleich zur Literaturdaten (N-Kategorie: 64%; T-Kategorie: 63%), eine durchschnittliche Klassifikationsrate <sup>29</sup>. Als Ursache sind die Befunderhebung durch verschiedene Untersucher, auch Ausbildungsassistenten, und ein Selektions-Bias hin zu niedrigen Tumorstadien anzunehmen.

### 5.11.3 Histopathologischer Befund / Tumorklassifikation der Patientengruppen

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Pathologischer Befund</b>					
<b>Tumorstadium</b>					
UICC 0	7,9%	0,0%	12,8%	8,8%	0,0000
UICC I	27,7%	37,7%	14,0%	31,4%	
UICC II	26,4%	18,8%	30,2%	27,7%	
UICC III	26,7%	27,5%	24,4%	27,7%	
UICC IV	11,3%	15,9%	18,6%	4,4%	
<b>T-Kategorie</b>					
(y)pT0	8,6%	0,0%	14,0%	9,5%	0,0000
(y)pT1	5,5%	16,0%	0,0%	3,6%	
(y)pT2	33,2%	39,1%	22,1%	37,2%	
(y)pT3	45,9%	36,2%	53,5%	46,0%	
(y)pT4	6,8%	8,7%	10,4%	3,7%	
<b>N-Kategorie</b>					
(y)pN0	65,4%	60,9%	60,5%	70,8%	0,1440
(y)pN1	24,0%	31,9%	27,9%	17,5%	
(y)pN2	10,6%	7,2%	11,6%	11,7%	
<b>M-Kategorie</b>					
(y)M0	89,0%	84,1%	82,6%	95,6%	0,0030
(y)M1	11,0%	15,9%	17,4%	4,4%	
<b>R-Faktor (gesamt) nach Abschluss der Primäroperation</b>					
R0	85,3%	82,6%	76,7%	92,0%	0,0060
R1/2	14,7%	17,4%	23,3%	8,0%	
<b>Grading (prätherapeutisch)</b>					
G1	4,2%	4,4%	3,6%	4,4%	0,1090
G2	70,2%	62,3%	65,1%	77,4%	
G3	25,6%	33,3%	31,3%	18,2%	

Tabelle 5.20: Histopathologischer Befund / Tumorklassifikation der Patientengruppen

### 5.11.4 Operative Therapie und perioperativer Verlauf

Bis auf die Therapieintention, das Ergebnis ergab sich aus den Ausschlusskriterien der durchgeführten Studien, zeigten die Parameter der operativen Therapie keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. Die Operationsdauer wurde von der Art des operativen Zugangsweges [p=0,0470], der Tumorröhe ab ACL [p=0,0000] und dem Patientengeschlecht [p=0,0010] beeinflusst.

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Operative Therapie</b>					
<b>OP-Zugang (As-treated-Analyse)</b>					
konventionell	82,2%	78,3%	89,5%	79,6%	0,1030
laparoskopisch	17,8%	21,7%	10,5%	20,4%	
<b>Therapieintention</b>					
kurativ	88,4%	84,1%	80,2%	95,6%	<b>0,0010</b>
potentiell kurativ	8,2%	7,2%	15,1%	4,4%	
palliativ	3,4%	8,7%	4,7%	0,0%	
<b>OP-Verfahren</b>					
Anteriore Resektion	65,4%	69,6%	57,0%	68,6%	0,1460
Exstirpation	34,6%	30,4%	43,0%	31,4%	
<b>OP-Dauer</b>					
Minuten	329 (310 - 344)	306 (275 - 346)	335 (309 - 358)	331 (310 - 362)	0,0890

Tabelle 5.21: Daten der operativen Therapie der Therapiegruppen

## 5.12 Operatives Verfahren und Stomaversorgung

Bei neoadjuvanter Vortherapie erfolgte der operative Eingriff nach einer Therapiepause von 4 – 6 Wochen (Radiochemotherapie) oder innerhalb von 5 Tagen nach Therapieende (Radiotherapie). Vor dem Eingriff wurde, nach vorangegangenen neoadjuvanter kombinierter Therapieschema, ein Restaging durchgeführt. Präoperativ erfolgte eine orthograde Darmspülung z. B. mittels Clean-Prep®. Der Eingriff selbst wurde nach intravenöser Single-Shot-Antibiose mit 1,5 g Cefuroxim und 0,5 g Metronidazol durchgeführt. Entsprechend des intraoperativen Befundes wurde die Intention der Operation festgelegt: (a) kurativ, d. h. lokal resektabler Tumor ohne Vorliegen von Fernmetastasen; (b) potentiell kurativ, Tumor lokal resektabel mit primär oder sekundär resektablen Organmetastasen; (c) palliativ, d. h. Tumor lokal nicht komplett resektabel oder nicht komplett resektable Organmetastasen. Der Eingriff erfolgte nach onkologischen Prinzipien in No-Touch-Isolation, mit zentraler Gefäßligatur der A. mesenterica inferior, bei hohem Rektumkarzinom als partielle mesorektale Exzision (PME), bei mittleren und tiefen Karzinom als total mesorektale Exzision (TME) und tumorfreiem Absetzungsrand von mindestens 2 cm kaudal des unteren Tumorrandes (T3- und T4-Karzinome). Der Rektumstumpf wurde mit zytotoxischer Lösung gespült.



Bei der **anterioren Resektion** erfolgte die Wiederherstellung der Kontinuität im Ermessen des Operateurs als Handanastomose in einschichtiger einreihiger Einzelknopf-Technik oder mittels Zirkularstapler. Bei tiefer Anastomose erfolgte, ebenfalls im Ermessen des Operateurs, ggf. die Anlage eines protektiven doppelläufigen Ileostoma im rechten Unterbauch. An die Anastomose wurde zumindest eine flexible Silikon-Zieldrainage eingelegt. Eine transanale Schienung oder Drainage der Anastomose erfolgte hingegen nicht. Der Bauchdeckenverschluss wurde schichtweise durch fortlaufende Peritonealnaht, Faszienschluss in Einzelknopftechnik, subkutane Drainage, ggf. subkutane Adaptationsnähte und Hautverschluss in Einzelknopftechnik durchgeführt.

Im Falle einer **Hartmann-Operation** wurde das Rektum mit ausreichendem Sicherheitsabstand nach aboral mittels Klammernahtgerät verschlossen und der Stumpf übernäht. Es erfolgte abschließend die Anlage eines endständigen Deszend- oder Transversostoma.

Bei der **abdomino-perinealen Exstirpation** wurde der perineale Akt in der Regel von einem zweiten Operationsteam durchgeführt. Nach Vernähen des Anus wurde beim Mann der Sphincter-Apparat spindelförmig, bei der Frau tropfenförmig ausgeschnitten. Die Präparation durch den Beckenboden und entlang des kleinen Beckens erfolgte unter manueller Kontrolle. Zum Ende der Operation erfolgte der Nahtverschluss des Beckenbodens mit Einlage großlumiger Ablaufdrainagen. Der perineale Hautverschluss wurde nach subkutaner Adaptation in Einzelknopftechnik mit monophilem Nahtmaterial durchgeführt. Das definitive Stoma wurde an der präoperativ markierten Stelle unter stumpfen Auseinanderdrängen des M. rectus abdominis angelegt.

Eine abdomino-perineale Exstirpation wurde bei 101 Patienten (34,6%) und eine anteriore Resektion bei 191 Patienten (65,4%) durchgeführt [p=0,1460]. Insgesamt erhielten 69,6% der Patienten eine kontinenzhaltende Operation und 30,4% ein definitives terminales Kolostoma.

Primäre Stomaversorgung		
	Anteriore Resektion n=191	APRE n=101
Kein Stoma	55,0%	1,0%
Protektives Ileostoma	43,4%	13,9%
Definitives Stoma	1,6%	85,1%

Tabelle 5.22: Primäre Stomaversorgung

Bei 13 Patienten erfolgte nach Rektumexstirpation eine Wiederherstellung der Kontinuität mittels Anoproktoplastik als Neosphinkter<sup>55</sup>. Hierdurch erklärt sich der Prozentsatz von lediglich 85,1% mit definitivem Stoma in dieser Patientengruppe.

Das gewählte Operationsverfahren variierte erwartungsgemäß deutlich innerhalb der Tumorstadien (Tabelle 5.23). Während der Anteil sphinktererhaltender Operationen bei einer Tumorstadium  $\geq 4,0$  cm zwischen 96,7% und 100,0% lag, betrug der Anteil bei einer Tumorstadium  $\leq 3,9$  cm lediglich noch 33,8% [p=0,0000]. Bei Berücksichtigung der Rekonstruktion des Sphinkters als seromuskuläre Manschette bei 15 Patienten (Tumorstadium  $\leq 3,9$  cm) verringerte sich der Anteil der Patienten mit primärem definitivem endständigen Bauchwandstoma selbst bei ultratiefem Rektumkarzinom von 64,7% auf 55,4%.

	Tumorstadium ab ACL				p
	$\leq 3,9$ cm n=139	4,0 - 7,9 cm n=91	8,0 - 11,9 cm n=53	12,0 - 16,0 cm n=9	
Operationsverfahren					
Anteriore Resektion	35,3%	96,7%	98,1%	100,0%	0,0000
APRE	64,7%	3,3%	1,9%	0%	

Tabelle 5.23: Operatives Verfahren in Abhängigkeit von der Tumorstadium (alle Patienten)

Die Subgruppenanalyse der neoadjuvant vorbehandelten Patienten zeigte eine nahezu identische Verteilung (Tabelle 5.24).

	Tumorstadium ab ACL				p
	$\leq 3,9$ cm n=114	4,0 - 7,9 cm n=68	8,0 - 11,9 cm n=37	12,0 - 16,0 cm n=4	
Operationsverfahren					
Anteriore Resektion	36,0%	95,6%	97,3%	100,0%	0,0000
APRE	64,0%	4,4%	2,7%	0,0%	

Tabelle 5.24: Operatives Verfahren in Abhängigkeit von der Tumorstadium (neoadjuvant vorbehandelte Patienten)

	Tumorstadium ab ACL				p
	$\leq 3,9$ cm n=139	4,0 - 7,9 cm n=91	8,0 - 11,9 cm n=53	12,0 - 16,0 cm n=9	
Kontinenzhaltung					
Ja	40,3%	86,8%	96,2%	77,8%	0,0000
Kolostoma	59,7%	13,2%	3,8%	22,2%	

Tabelle 5.25: Kontinenzhaltung in Abhängigkeit von der Tumorstadium, Endergebnis (Stand 08/2012)

### 5.13 Technik der Anastomose

Bei 203 von 292 Patienten wurde eine Anastomose angelegt und die durchgeführte Technik konnte aus den Unterlagen entnommen werden. Bei 29,1% erfolgte die Verbindung als Handnaht und bei 70,9% als Klammernaht mittels Zirkularstapler (Tabelle 5.26). Zwischen den Therapiegruppen fand sich ein signifikanter Unterschied [ $p=0,0480$ ].

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=203	Primäroperation n=48	Neoadjuvans n=65	Studiengruppe n=90	
Technik der Anastomose					
Handnaht	29,1%	29,2%	18,5%	36,7%	0,0480
Klammernaht	70,9%	70,8%	81,5%	63,3%	

Tabelle 5.26: Technik der Anastomose

### 5.14 Neoadjuvante Therapie

In dem Zeitraum vom 01.04.2001 bis 30.04.2008 kamen unterschiedliche neoadjuvante Therapiekonzepte zum Einsatz:

- a) 25 Gray GHD über 5 Tage, 5 x 5 Gray. Operative Therapie 3 – 5 Tage unmittelbar folgend (n=66).
- b) 45 Gray GHD über 5 Wochen, 5 x 1,8 Gy / Woche. Simultane Chemotherapie mit 5-FU als Bolus, ggf. in Kombination mit Folinsäure oder Leukovorin. Therapie von Tag 1 - 5, Wiederholung Tag 29 – 33. Operative Therapie nach 5 – 6 Wochen Rekonvaleszenz (n=70).
- c) 50,4 Gray GHD über 5 ½ Wochen, 5 x 1,8 Gy / Woche. Boost-Bestrahlung mit Einengung des Bestrahlungsfeldes nach Erreichen von 45 Gy, 3 x 1,8 Gy. Simultane Chemotherapie mit 5-FU als 24-Stunden-Dauerinfusion, Applikation mittels Baxter-Pumpe. Dosierung 225 mg / QM KOF / Tag. Operative Therapie nach 5 – 6 Wochen Rekonvaleszenz (n=87).

Die Bestrahlung erfolgte durch 18-MEV-Photonen-Energie nach Computersimulation mittels Linearbeschleuniger in 3-Felder-Technik. Die Therapie wurde in der Regel, zur Fernhaltung des Dünndarms aus dem Strahlenfeld, in Bauchlage unter Verwendung eines „belly boards“ durchgeführt.

Von der neoadjuvanten Gruppe erhielten 19,8% eine Radiotherapie und 80,2% eine kombinierte Radio-Chemotherapie, von der Studiengruppe 35,8% bzw. 64,2%. Durch

die deutlich höhere Anzahl von Patienten mit hypofraktionierter Therapie der Studiengruppe (Tabelle 5.27) ergab sich ein signifikanter Unterschied ([OR=1,8]; [p=0,0110]).

Die Art der neoadjuvanten Therapie wurde hingegen nicht von der Tumorphöhe ab ACL beeinflusst [p=0,3690].

	Dosis Radiatio			p
	25,0 Gy n=66	45,0 Gy n=70	50,4 Gy n=87	
Therapiegruppe				
Neoadjuvans	19,8%	33,7%	46,5%	0,0330
Studiengruppe	35,8%	29,9%	34,3%	

Tabelle 5.27: Dosen der Radiatio der Therapiegruppen

### 5.15 Operative Qualitätskontrolle

Nach der Entnahme des Resektats wurde am nativen nicht aufgespannten Präparat die Sichtkontrolle mit Einstufung der Qualität der mesorektalen Exzision nach der Klassifikation des britischen Medical Research Council (Quirke 1998) <sup>42</sup> durchgeführt.

- Qualitätsgrad 1 („poor“): Mesorektum irregulär, mit bis maximal 1 cm<sup>2</sup> großen Defekten oder Inzision der Muscularis propria; unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand mit geringer Menge von Mesorektum und wenig Sicherheitsabstand an der Vorderseite;
- Qualitätsgrad 2 („suboptimal“): mäßige Menge des Mesorektums mit einiger Unregelmäßigkeit; mäßiges distales Coning kann vorhanden sein;
- Qualitätsgrad 3 („optimal“): gute Menge des Mesorektums, glatte Oberfläche, guter Sicherheitsabstand, kein Coning.

Bei den Studienpatienten erfolgte durch Injektion von Chinatusche in die A. rectalis inferior die Dokumentation des Qualitätsgrades der TME (Sterk et al. 2000).

Anhand des Operationsberichtes und des pathologischen Befundes war bei lediglich 99 von 292 Patienten (33,9%) der Qualitätsgrad der TME retrospektiv sicher eruierbar (Tabelle 5.28). Anfragen an das pathologische Institut bezüglich der fehlenden Daten blieben unbeantwortet. Eine sinnvolle statistische Auswertung in Bezug auf Therapiegruppen oder anderer Parameter war aufgrund der zum Teil geringen Fallzahl nicht möglich.

Qualität der TME	OPTIMUM	GOOD	POOR
	56,6%	31,3%	12,1%

Tabelle 5.28: Qualitätsgrad der TME

### 5.16 Postoperativer Therapiestandard

Nach Beendigung der Operation wurde der Patient intensivmedizinisch überwacht. In Absprache mit dem Operateur erfolgte die Festlegung des weiteren Vorgehens bezüglich antibiotischer Therapie und Alimentation. Nach Stabilisierung der Vitalparameter erfolgte die Verbringung auf die periphere Station. Nach einsetzender Darmtätigkeit wurde der schrittweise adaptierte Kostaufbau begonnen. Die Kontrolle der Wunden, der Drainagequalität und ggf. des Stomas erfolgte zweimal täglich im Rahmen der Morgen- und Nachmittagsvisite. Die Zieldrainage wurde bei unkompliziertem Verlauf zwischen dem 7. und 9. postoperativen Tag nach Rücksprache mit dem Operateur entfernt. Der Zug des Fadenmaterials erfolgte nach dem 10. postoperativen Tag in der Regel noch im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

### 5.17 Stationäre Liegedauer

Zum Ausschluss von Abweichungen (z. B. zeitliche Länge des präoperativen Stagings oder Dauer einer vorangehenden Radiotherapie) wurde als Aufenthaltsdauer die postoperative Aufenthaltsdauer festgelegt. Hierbei wurde unterschieden zwischen einer primären Aufenthaltsdauer (Operationstag bis Entlassungstag) und einer sekundären Aufenthaltsdauer (Tag einer möglichen stationären Wiederaufnahme aufgrund einer postoperativen Komplikation bis zum Tag einer erneuten stationären Entlassung). Als Wiederaufnahme definiert wurden alle stationären Aufnahmen bis 30 Tage nach der vorangegangenen stationären Entlassung aufgrund einer mit dem Voraufenthalt in Verbindung stehenden Komplikation. Die Gesamtaufenthaltsdauer ergab sich aus der Summe der primären Liegedauer und der sekundären Aufenthalte.

Als intensivstationäre Liegedauer wurde eine primäre Liegedauer (Zeitpunkt postoperativ bis Rückverlegung auf die periphere Station) von sekundären Liegedauern unterschieden (jede erneute intensivmedizinische Aufnahme bis zur Rückverlegung auf die periphere Station). Einbezogen wurden ebenfalls erneute intensivmedizinische Aufnahmen im Zusammenhang mit einer stationären Wiederaufnahme nach o. g. Kriterien. Die intensivmedizinische Gesamtaufenthaltsdauer ergab sich aus der Summe der primären Liegedauer und der sekundären Aufenthalte.

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
Primäre Aufenthaltsdauer					
Stationär post-OP	17,0 (15,0 - 18,0)	16,0 (13,0 - 18,2)	18,0 (15,0 - 20,5)	16,0 (14,0 - 18,0)	0,1900
Intensivstation	5,0 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,0 - 7,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	0,6850
Gesamtaufenthaltsdauer					
Stationär post-OP	18,0 (17,0 - 20,0)	18,0 (15,0 - 21,0)	20,0 (17,0 - 27,5)	18,0 (15,0 - 21,0)	0,2360
Intensivstation	5,0 (5,0 - 6,0)	5,0 (4,0 - 7,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	5,0 (5,0 - 6,0)	0,6070

Tabelle 5.29: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer

## 5.18 Mortalität

Die Mortalität wurde als Krankenhausmortalität definiert. Von den 292 Patienten verstarben drei Patienten (1,0%) im Verlauf des stationären Aufenthaltes: zwei Patienten im kardiogenen Schock infolge eines transmuralen Myokardinfarktes und ein Patient an den Folgen eines Zweitkarzinoms.

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
Krankenhaus-Mortalität					
JA	1,0%	2,9%	1,2%	0,0%	./.

Tabelle 5.30: Krankenhausmortalität

Eine statistische Auswertung unter Bezug auf die verschiedenen Therapiegruppen war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

## 5.19 Adjuvante Therapie

Nach Vorliegen des histologischen Ergebnisses erfolgte die Wiedervorstellung der Fallgeschichte im interdisziplinären Tumor-Board. Im Falle einer vorangegangenen neoadjuvanten Therapie bestand die Indikation zur adjuvanten Therapie gemäß Protokoll. Im Fall der intraoperativen und / oder histologisch gesicherten Diagnose eines metastasierten Tumorleidens erfolgte, bei potentiell kurativ operativem Ansatz, nach etwa 4-wöchiger häuslicher Roborierung die Wiederaufnahme des Patienten zur zweizeitigen Metastasen-Resektion. Bei fraglicher Resektabilität erfolgte, mit Zielsetzung eines Downstagings, die Durchführung einer Induktions-Chemotherapie. Bei Tumorprogress wurde die Therapie in palliativer Intention weitergeführt, im Fall einer, zumindest partiellen, Remission der Patient, sofern technisch möglich, der operativen Therapie zugeführt. Bei histologisch lokal fortgeschrittenem Tumorleiden

wurde, bei fehlender Vortherapie, die Empfehlung zur adjuvanten Radiochemotherapie ausgesprochen.

### **5.20 Kontinenz**

Im Rahmen der Tumornachsorge erfolgte mit der speziellen Tumoranamnese bei allen Patienten ohne Stoma die Erfassung des Kontinenzstatus. Hierzu wurde zunächst eine grobe Erfassung anhand des Williams-Scores durchgeführt. Bei Hinweisen auf eine Kontinenzstörung wurde die ausführlichere Stuhlanamnese mittels des Kelly-Holschneider-Scores in der Modifikation nach Herold erhoben. Dieser Score beinhaltet die Beurteilungskriterien Stuhlhäufigkeit, Stuhlkonsistenz, Sensibilität, Diskrimination, Warnungsperiode, Stuhlschmierer, erschwerte Entleerung und Einnahme von Antidiarrhoika. Jeder Frage wird ein bestimmter Punktwert zugeordnet: die Summe der Punktwerte ergibt den Kontinenzscore. Definitionsgemäß liegt bei 16 – 12 Punkten eine vollständige Kontinenz, bei 11 – 7 Punkten eine eingeschränkte Kontinenz und bei 6 – 0 Punkten eine Inkontinenz vor<sup>87 88</sup>.

### **5.21 Tumorrezidiv**

Ein Lokalrezidiv wurde definiert als bildgebend und / oder histologisch gesicherter, im postoperativen Verlauf neu aufgetretener Tumor im kleinen Becken mit Beziehung zum ehemaligen Operationsgebiet. Ein Tumorrezidiv wurde definiert als Lokalrezidiv oder als das Auftreten von Fernmetastasen ohne Anhalt für eine metachrone zweite Tumorerkrankung. Das rezidivfreie Intervall (Disease Free Survival [DFS]) wurde als Zeit zwischen der operativ bedingten Tumorfreiheit und dem bestätigten Rezidiv definiert<sup>52</sup>.

### **5.22 Überleben**

Anfang August 2012 erfolgte die letztmalige Verlaufskontrolle der eingeschlossenen Patienten. Wenn sich die Patienten nicht in der eigenen Nachsorge befanden und auch nicht telefonisch zur Wahrnehmung eines Nachsorge-Termins motiviert werden konnten, wurden die Hausärzte telefonisch oder schriftlich zu dem Patienten um Auskunft befragt. Hierbei wurde das Datum des letzten Kontakts zum Patienten, der Tumorstatus (tumorfrei / Tumorrezidiv), der Vitalstatus (lebend / tod) und ggf. die Todesursache (tumorbedingt / andere Gründe) eruiert. Konnten sowohl Patient als auch Hausarzt nicht kontaktiert werden, erfolgte die Klassifikation als „lost to follow up“.

Ansonsten ergaben sich die Situationen: Tumorfrei, Tumorrezidiv oder Tod. Als Überlebensintervall wurde die Zeit zwischen Operationsdatum und Tod bzw. letztem lebenden Kontakt festgelegt.

Folgende Parameter werden bestimmt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival = OAS)
- Tumorspezifische Überleben (Disease Specific Survival = DSS)
- Tumorfrees Überleben (Disease Free Survival = DFS)

Die Analyse der einzelnen Parameter erfolgte unter Berücksichtigung von:

- TNM-Klassifikation: pUICC, pT-Kategorie, pN-Kategorie, pM-Kategorie
- Tumor-spezifischer Daten: Residualklassifikation, Grading, Lymphangiainvasion, Venoleninvasion, Tumordicke ab ACL
- Patienten-bezogener Daten: Alter (25 – 49 Jahre, 50 – 74 Jahre, 75 – 99 Jahre), Geschlecht, ASA-Score, HELIOS Risiko-Score
- Internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16)
- Perioperativer Faktoren: OP-Zugang, Therapieintention, OP-Verfahren, Adjuvanter Chemotherapie
- Perioperativer Komplikationen: intraoperative, allgemeine postoperative und spezielle postoperative Komplikationen

Tabelle 5.31 zeigt das Überleben der einzelnen Therapiegruppen nach den Kriterien der DKG unter Ausschluss von Patienten mit vorausgegangenem Tumor und Vorliegen eines Stadium IV.

Überleben	Alle Patienten n=220	Primäroperation n=40	Neoadjuvans n=56	Studiengruppe n=124	[p]
<b>Überleben, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
Overall Survival	77,3%	69,8%	61,6%	86,8%	<b>0,0000</b>
Disease Specific Survival	85,4%	83,4%	67,6%	94,0%	<b>0,0000</b>
Disease Free Survival	78,4%	84,3%	58,1%	85,3%	<b>0,0000</b>

Tabelle 5.31: Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) nach Kriterien der DKG



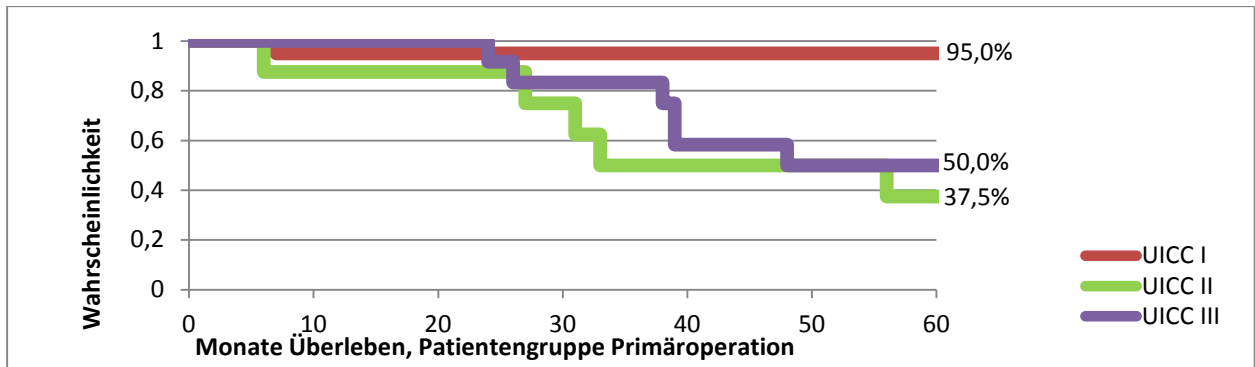


Abbildung 4: OAS (pUICC) Patientengruppe Primäroperation. Analyse nach Kriterien der DKG

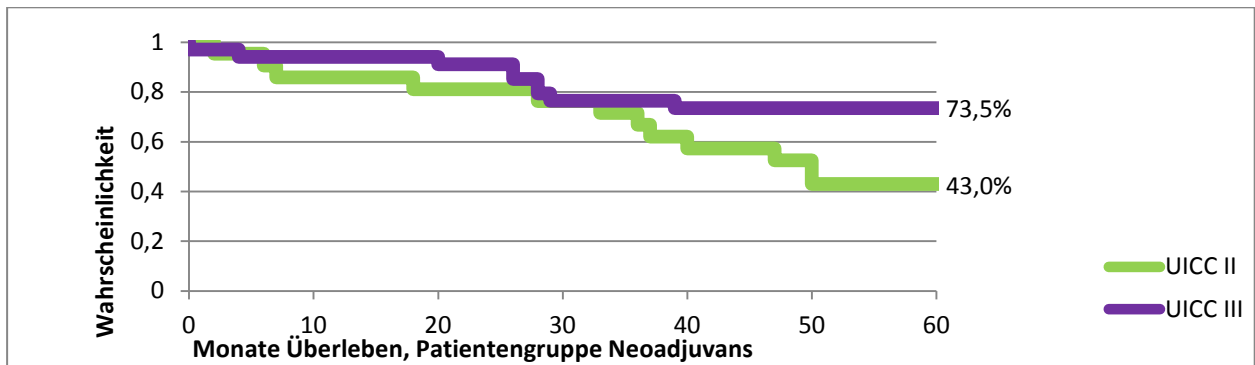


Abbildung 5: OAS (cUICC) Patientengruppe Neoadjuvans. Analyse nach Kriterien der DKG

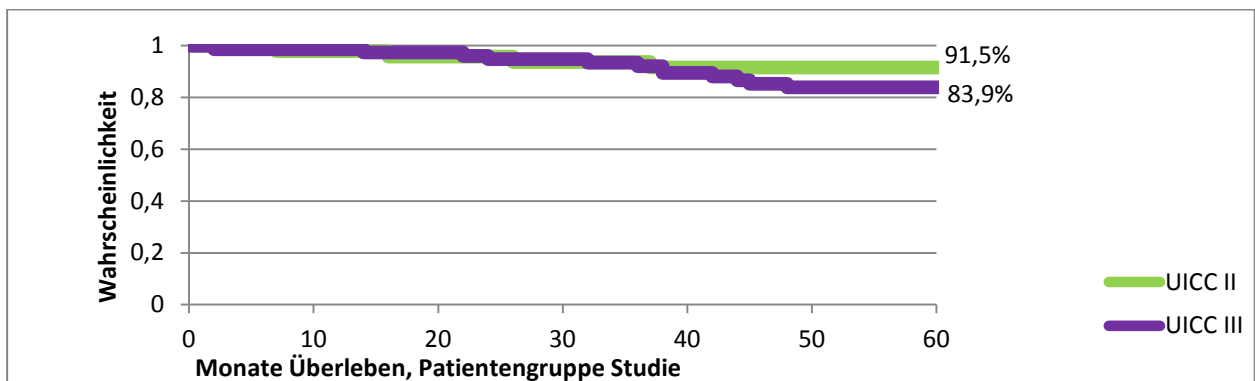


Abbildung 6: OAS (cUICC) Patientengruppe Studie. Analyse nach Kriterien der DKG

## 6 Ergebnisbeschreibung

### 6.1 Perioperative Komplikationen

Perioperative Komplikationen treten nach Rektumresektion mit einer Wahrscheinlichkeit bis über 50% und damit häufig auf. Für den weiteren Verlauf des Patienten sind ein zeitnahes adäquates und zielgerichtetes Management entscheidend. Gemäß Literatur ist mit einem höheren Auftreten nach neoadjuvanter Therapie zu rechnen. Es erfolgte eine Analyse der Gesamtzahl der Patienten (n=292) mit Abgleich zwischen den unter 5.11 definierten Patientengruppen. Unterschieden wurde zwischen dem intraoperativen und postoperativen Auftreten und beim postoperativen Auftreten nach allgemeinen und speziellen, chirurgisch bedingten, Komplikationen.

### 6.2 Intraoperative Komplikationen

Unter Erfassung von Mehrfachnennungen traten bei 18,8% aller Patienten intraoperative Komplikationen auf. Zwischen den Therapiegruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Art und Anzahl der Komplikationen (Tabelle 6.1). Aufgrund der Patientenzahl war bei Komplikationen mit einem Auftreten unterhalb von 2,0% keine statistische Auswertung zwischen den Patientengruppen mehr möglich.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Intraoperative Komplikationen</b>					
<b>Häufigkeit Komplikation</b>	<b>18,8%</b>	<b>17,4%</b>	<b>19,8%</b>	<b>19,0%</b>	0,9300
Resektion / Anastomose	5,5%	7,3%	4,7%	5,1%	0,7530
Verletz. Nachbarorgane	5,5%	1,5%	4,7%	8,0%	0,1360
Nachresektion	4,1%	2,9%	2,3%	5,8%	0,3690
Tumorperforation	2,4%	4,4%	2,3%	1,5%	0,4410
Sonstige Kompl.	2,1%	1,5%	4,7%	0,7%	0,1220
Blutung > 2 EK's	0,7%	0,0%	1,2%	0,7%	./.
Abbruch der Operation	0,7%	1,5%	0,0%	0,7%	./.

Tabelle 6.1: Intraoperative Komplikationen, Vergleich der Therapiegruppen

Unter Anwendung der Regel von Pareto beschränkte sich die Auswertung auf 80% der häufigsten Ereignisse (bis 15,6%):

- a) Komplikationen bei der Resektion / Anlage der Anastomose traten bei 16 Patienten (5,5% bezogen auf die Grundgesamtheit) auf. Ursächlich hierfür waren

überwiegend Fehlfunktionen des Klammernahtgerätes, technisch aufwendige Präparationen bei ausgedehnter Tumorlast und Blutungsneigung unter therapeutischer Antikoagulation.

- b) Eine Verletzung von Nachbarorganen trat bei 16 Patienten (5,5%) auf. Hierbei standen Verletzungen des Darmes und Milzverletzungen an erster Stelle, gefolgt von Verletzungen des inneren Genitales (Ovar / Uterus / Vagina / Dc. Deferens) sowie der Harnwege.
- c) Eine Nachresektion von Darm wurde bei 12 Patienten (4,1%) entweder aufgrund eingeschränkter Durchblutung des aboralen Schenkels, unvollständiger Anastomosenringe oder unzureichendem oralem / aboralem Sicherheitsabstand erforderlich.
- d) Eine akzidentielle intraoperative Tumorperforation, damit zumindest eine R1-Resektion, erfolgte bei 7 Patienten (2,4%). Ursächlich hierfür waren überwiegend aufwendige Präparationen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren.

In univariaten Analysen unter Berücksichtigung internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16) zeigten sich die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus ([OR=1,8]; [p=0,0190]), der OP-Zugang (konventionell vs. laparoskopisch: [OR=3,7]; [p=0,0080]) sowie die intraoperative Anlage eines Stoma (Ileostoma [OR=3,3] / Kolostoma [OR=2,5]; [p=0,0020]) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten intraoperativer Komplikationen. OP-Verfahren [p=0,9250], Geschlecht [p=0,9390], Tumorböhe ab ACL [p=0,7900], Neoadjuvante Vortherapie [p=0,7260] und applizierte Strahlendosis [p=0,9350] sowie pUICC-Tumorstadium [p=0,3730] konnten in jeweils univarianter Analyse als Risiko ausgeschlossen werden.

Die **Detailanalyse** erbrachte bzgl. eines arteriellen Hypertonus ein höheres Auftreten einer intraoperativen Blutung [p=0,0050] und bzgl. der Anlage eines Stomas vermehrt aufgetretene Verletzungen von Nachbarorganen [p=0,0060] und Komplikationen bei der Anlage der Anastomose [p=0,0010].

### 6.3 Allgemeine postoperative Komplikationen

Unter Erfassung von Mehrfachnennungen traten bei 24,7% aller Patienten allgemeine postoperative Komplikationen auf. Abgesehen von dem Auftreten einer Pneumonie [p=0,0010] fanden sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede in Art und Anzahl der Komplikationen (Tabelle 6.2). Aufgrund der

Patientenanzahl war bei Komplikationen mit einem Auftreten unterhalb von 2,0% keine statistische Auswertung zwischen den Patientengruppen mehr möglich.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Allgemeine postoperative Komplikationen</b>					
<b>Häufigkeit Komplikation</b>	<b>24,7%</b>	<b>26,1%</b>	<b>23,3%</b>	<b>24,8%</b>	0,9190
kardiale Kompl.	4,8%	4,4%	5,8%	4,4%	0,8700
neurologische Kompl.	4,8%	5,8%	2,3%	5,8%	0,4430
Harnwegeinfekt	4,5%	5,8%	4,7%	3,7%	0,7750
Sepsis	4,5%	5,8%	3,5%	4,4%	0,7850
Fieber > 2 Tage (FUO)	4,1%	4,4%	3,5%	4,4%	0,9420
Erguss / Atelektase	3,4%	4,4%	3,5%	2,9%	0,8670
Pneumonie	2,7%	8,7%	2,3%	0,0%	<b>0,0010</b>
Beatmung > 72 h	1,4%	2,9%	0,0%	1,5%	./.
ZVK-/Port-/PDK-Infekt	1,4%	2,9%	2,3%	0,0%	./.
Reanimation	1,0%	1,5%	2,3%	0,0%	./.
Exitus	1,0%	1,2%	2,9%	0,0%	./.
TVT ± LAE	1,0%	0,0%	0,0%	2,2%	./.
Multiorganversagen	0,7%	1,5%	0,0%	0,7%	./.
ABX assoziierte Diarrhöe	0,3%	0,0%	1,2%	0,0%	./.
Sonstige Kompl.	./.	./.	./.	./.	./.

Tabelle 6.2: Allgemeine postoperative Komplikationen, Vergleich der Therapiegruppen

Unter Anwendung der Regel von Pareto beschränkte sich die Auswertung auf 80% der häufigsten Ereignisse (bis 19,5%):

- a) Bei 14 Patienten (4,8%) traten, überwiegend postoperativ, kardiale Komplikationen wie hypertensive Entgleisungen, Herzrhythmusstörungen sowie akute Koronarsyndrome auf. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied [p=0,8700].
- b) Ebenfalls bei 14 Patienten (4,8%) traten neurologische Komplikationen, überwiegend delirante Durchgangssyndrome auf. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich [p=0,4430] kein signifikanter Unterschied.
- c) Bei 13 Patienten (4,5%) traten behandlungsbedürftige Harnwegeinfekte ohne klinische Zeichen einer schweren Sepsis auf. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied [p=0,7750].
- d) Ebenfalls bei 13 Patienten (4,5%) traten schwere septische Komplikationen bis hin zum septischen Schock auf. Dieser endete für 2 Patienten (0,7%) im

septischen Multiorganversagen. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied [p=0,7850].

- e) Pulmonale Komplikationen in Form eines Ergusses oder einer Atelektase, unter Ausschluss interventionspflichtiger pulmonaler Infekte (2,7%), traten bei 10 Patienten (3,4%) auf. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied [p=0,8670].

In univariaten Analysen unter Berücksichtigung internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16) zeigte sich lediglich die Prävalenz eines Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten allgemeiner postoperativer Komplikationen ([OR=1,8]; [p=0,0090]). Vorbeschriebene Faktoren wie OP-Verfahren [p=0,2250], OP-Zugang [p=0,9500], Geschlecht [p=0,5440], ASA-Score [p=0,1739], Tumorthöhe ab ACL [p=0,4680], Neoadjuvante Vortherapie [p=0,7530] und applizierte Strahlendosis [p=0,3740], pUICC-Tumorstadium [p=0,8200] sowie Anlage eines Stomas [p=0,4910] konnten in jeweils univariater Analyse als Risiko ausgeschlossen werden.

In der **Detailanalyse** traten bei Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikant häufiger pulmonologische Komplikationen wie Pleuraergüsse oder Atelektasen ([OR=1,3]; [p=0,0410]) auf.

#### **6.4 Spezielle postoperative Komplikationen**

Unter Erfassung von Mehrfachnennungen traten bei 60,6% aller Patienten spezielle postoperative Komplikationen auf. Aufgrund der klinischen Relevanz und der Komplexität der Komplikation erfolgte die Analyse der postoperativen Anastomosen-Insuffizienz gesondert in Abschnitt 6.5. Abgesehen von einem grenzwertigen Befund des Eintretens eines Infektes der Laparotomiewunde [p=0,0580] fanden sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede in Art und Anzahl der Komplikationen (Tabelle 6.3, Tabelle 6.4). Aufgrund der Patientenzahl war bei Komplikationen mit einem Auftreten unterhalb von 1,7% keine statistische Auswertung zwischen den Patientengruppen mehr möglich.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Spezielle postoperative Komplikationen: Anteriore Resektion und Rektumexstirpation</b>					
<b>Häufigkeit Komplikation</b>	<b>60,6%</b>	<b>59,4%</b>	<b>57,0%</b>	<b>63,5%</b>	0,6070
Harnentleerungsstörung	12,0%	8,7%	12,8%	13,1%	0,6270
Infekt Laparotomie	9,9%	17,4%	7,0%	8,0%	0,0580
Ileus	7,5%	4,4%	10,5%	7,3%	0,3540
Abszess Abdomen	6,9%	4,4%	7,0%	8,0%	0,6130
HF-Ileostoma (alle)	5,1%	2,9%	9,3%	3,7%	0,1110
(IS)	15,6%	18,2%	22,2%	11,1%	0,4410
retrorektaler Abszess	4,1%	4,4%	3,5%	4,4%	0,9420
Darmatonie	3,1%	4,4%	0,0%	4,4%	0,1440
Diffuse Peritonitis	3,1%	4,4%	3,5%	2,2%	0,6760
Nachblutung	2,7%	4,4%	0,0%	3,7%	0,1720
Wundheilungsstörung	2,4%	1,5%	2,3%	2,9%	0,8080
Kolonnekrose	1,7%	2,9%	1,2%	1,5%	0,6760
Platzbauch	1,4%	1,5%	2,3%	0,7%	./.
Fistel	1,4%	1,5%	2,3%	0,7%	./.
Stumpfinsuffizienz	0,3%	0,0%	1,2%	0,0%	./.
Sonstige Kompl.	4,8%	4,4%	3,5%	5,8%	0,7120

Tabelle 6.3: Spezielle postoperative Komplikationen, Vergleich der Therapiegruppen (AR + APRE)

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=94	Primäroperation n=17	Neoadjuvans n=34	Studiengruppe n=43	
<b>Spezielle postoperative Komplikationen: Rektumexstirpation</b>					
Sakrale Wundinfektion	12,0%	8,7%	12,8%	13,1%	0,0680
Kolostomie Kompl.	4,3%	5,9%	5,9%	2,3%	./.

Tabelle 6.4: Spezielle postoperative Komplikationen, Vergleich der Therapiegruppen (APRE)

Unter Anwendung der Regel von Pareto beschränkte sich die Auswertung auf 80% der häufigsten Ereignisse (bis 48,5%):

- a) Bei 35 Patienten (12,0%) traten postoperativ Harnblasenentleerungsstörungen auf, die bei 29 Patienten im Verlauf komplett rückläufig war. Bei 6 Patienten (2,1%) zeigte sich eine anhaltende Schädigung, die zur dauerhaften transurethralen oder suprapubischen Harnableitung führte. Zwischen den Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied [p=0,6270].
- b) Eine sakrale Wundinfektion trat bei 31 Patienten (10,6% der Grundgesamtheit) auf. Der Anteil betrug in der Bezugsgruppe einer durchgeführten Exstirpation

(n=94) 33,0%. Eine operative Wundrevision mit / ohne VAC-Therapie wurde bei 19 Patienten (61,3%) erforderlich. Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied zu Gunsten der Primäroperation [p=0,0680].

- c) Eine Infektion der (Mini)-Laparotomiewunde trat bei 29 Patienten (9,9%) auf. Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Primäroperation [p=0,0680], jedoch kein Unterschied in Hinsicht auf den tatsächlichen operativen Zugangsweg [p=0,2680].
- d) Ein interventionspflichtiger postoperativer Ileus trat bei 22 Patienten (7,5%) auf. Bezüglich der Therapiegruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied [p=0,3540], in der univarianten Analyse fand sich jedoch das Vorhandensein eines Stomas als unabhängiger Risikofaktor [p=0,0030].
- e) Intraabdominale oder retrorektale Abszesse traten postoperativ bei 32 Patienten (11,0%) auf, hiervon intraabdominale Abszesse bei 20 Patienten (6,9%) und retrorektale Abszesse bei 12 Patienten (4,1%). Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich keine Unterschiede [p=0,6130] bzw. [p=0,9420].

In univarianten Analysen unter Berücksichtigung internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16) zeigte sich die Prävalenz einer neurologischen Erkrankung als grenzwertig unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten spezieller postoperativer Komplikationen ([OR=1,3]; [p=0,0520]). Signifikante Unterschiede ergaben sich in Hinblick auf OP-Verfahren (APRE vs. AR: [OR=1,3]; [p=0,0210]), Anlage eines Stoma (Ileostoma [OR=1,2] / Kolostoma [OR=1,4]; [p=0,0270]) und Auftreten intraoperativer Komplikationen ([OR=1,4]; [p=0,0080]). Weitere beschriebene Faktoren wie OP-Zugang [p=0,9500], Geschlecht [p=0,4430], Alter [p=0,8530], ASA-Score [p=0,2490], Tumorstadium ab ACL [p=0,8160], Neoadjuvante Vortherapie [p=0,8880], applizierte Strahlendosis [p=0,5990] und pUICC-Tumorstadium [p=0,6220] konnten in jeweils univarianter Analyse als Risiko ausgeschlossen werden.

In der **Detailanalyse** zeigten Patienten mit neurologische Erkrankungen signifikant häufiger Wundinfekte [OR=2,0]; [p=0,0230]. Durch das Operationsverfahren (APRE vs. AR) ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich von Stomakomplikationen ([OR=8,4]; [p=0,0210]), einer ischämischen Kolonnekrose ([OR=8,4]; [0,0210]), einer

Peritonitis ([OR=4,6]; [p=0,0360]), von Wundinfekten / Wundheilungsstörungen ([OR=3,8]; [p=0,0000]) und eines postoperativen Ileus ([OR=2,5]; [p=0,0200]) zu Ungunsten einer APRE. Die Anlage eines Stoma ergab signifikante Unterschiede bzgl. eines postoperativen Ileus ([OR=11,9]; [p=0,0060]), einer akuten Fasziendehiszenz (Kolostoma [OR=4,5]; [p=0,0100]) und von Wundinfekten / Wundheilungsstörungen (Kolostoma [OR=4,4]; [p=0,0000]). Nach Auftreten intraoperativer Komplikationen fanden sich signifikant häufiger Wundinfekte und Wundheilungsstörungen ([OR=2,1]; [p=0,0010]).

## 6.5 Anastomosen-Insuffizienzen

Bei 188 von 292 Patienten (64,4%) erfolgte eine anteriore Rektumresektion mit Wiederherstellung der Kontinuität. Hiervon erhielten 83 Patienten (44,1%) ein doppelläufiges protektives Ileostoma im Rahmen des Primäreingriffs mit deutlichem Unterschied in Bezug zur Tumorphöhe (Tabelle 6.5).

	Tumorphöhe ab ACL				[p]
	0,0 - 3,9 cm n=45	4,0 - 7,9 cm n=83	8,0 - 11,9 n=52	12,0 - 16,0 cm n=8	
Protektives Ileostoma	84,4%	37,4%	23,1%	25,0%	<b>0,0000</b>

Tabelle 6.5: Anlage eines protektiven Ileostoma in Abhängigkeit von der Tumorphöhe (Primäroperation)

Eine Anastomosen-Insuffizienz trat bei 25,5% aller Patienten auf, signifikante Unterschiede fanden sich weder in Bezug auf die Therapiegruppen [p=0,7930] (Tabelle 6.6) noch in Hinsicht auf die Anlage eines protektiven Ileostoma [p=0,1580] (Tabelle 6.7, Tabelle 6.8).

Grad der Insuffizienz	Alle Patienten n=188	Therapiegruppe			[p]
		Primäroperation n=48	Neoadjuvans n=46	Studiengruppe n=94	
AI A/B/ C	25,5%	27,1%	21,7%	26,6%	0,7930
AI Grad A	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
AI Grad B	9,0%	8,3%	10,9%	8,5%	
AI Grad C	16,5%	18,8%	8,7%	19,2%	

Tabelle 6.6: Häufigkeit und Schweregrad aller Patienten nach AR mit Wiederherstellung der Kontinuität



Grad der Insuffizienz	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=83	Primäroperation n=11	Neoadjuvans n=27	Studiengruppe n=45	
AI A/B/ C	20,5%	18,2%	22,2%	20,0%	0,9550
AI Grad A	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
AI Grad B	14,5%	18,2%	22,2%	8,9%	
AI Grad C	6,0%	0,0%	0,0%	11,1%	

Tabelle 6.7: Häufigkeit und Schweregrad nach AR mit Wiederherstellung der Kontinuität mit protektivem IS

Grad der Insuffizienz	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=105	Primäroperation n=37	Neoadjuvans n=19	Studiengruppe n=49	
AI A/B/ C	29,5%	29,7%	21,1%	32,7%	0,6420
AI Grad A	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
AI Grad B	4,8%	5,4%	0,0%	6,1%	
AI Grad C	24,8%	24,3%	21,1%	26,5%	

Tabelle 6.8: Häufigkeit und Schweregrad nach AR mit Wiederherstellung der Kontinuität ohne protektives. IS

Insuffizienzen Grad A wurden nicht beobachtet, da jeder Verdacht bzw. jede Diagnose einer Insuffizienz ein endoskopisch-therapeutisches Regime nach sich zog. Der Anteil der Insuffizienzen Grad B betrug 9,0%, der von Grad C (symptomatische operationspflichtige Insuffizienzen) 16,5%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Therapiegruppe, jedoch zeigten sich in Bezug auf die Anlage eines protektiven Ileostoma und dem Grad der Insuffizienz (Tabelle 6.9), somit der Reoperationsrate, signifikante Unterschiede [p=0,0003]. Eine detaillierte Auswertung des Auftretens einer Anastomosen-Insuffizienz in Hinsicht auf die intraoperative Anlage eines doppeläufigen findet sich als Subgruppenanalyse in Abschnitt 6.11.

Anlage eines protektiven Ileostoma	Insuffizienzgrad			[p]
	AI n=48	AI Grad B n=17	AI Grad C n=31	
Protektives Ileostoma	35,4%	70,6%	16,1%	<b>0,0003</b>
kein Ileostoma	64,6%	29,4%	83,9%	

Tabelle 6.9: Schweregrad der AI in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines protektiven Ileostoma

Die Auswertung vorbeschriebener Risikofaktoren der Insuffizienz zeigte keine Unterschiede bzgl. Alter [p=0,0920], Geschlecht [p=0,8370], Technik der Anastomose [p=0,2010], Tumorthöhe ab ACL [p=0,6010], neoadjuvante Vorbehandlung [p=0,7750], applizierter Strahlendosis [p=0,0920] noch Höhe der Anastomose [p=0,3110].

Univariate Analysen unter Berücksichtigung internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16) ergaben für Patienten mit Vorerkrankungen signifikant häufiger eine postoperative Anastomosen-Insuffizienz ([OR=2,0]; [p=0,0320]). Die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus ([OR=1,7]; [p=0,0290]) sowie eines Diabetes mellitus ([OR=1,8]; [p=0,0470]) zeigten sich als unabhängige Risikofaktoren. In der Analyse des Insuffizienzgrades (B / C) konnte keine internistische Vorerkrankung als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

## 6.6 Überleben

Die Ergebnisqualität als definitiver Qualitätsindikator wird durch das Gesamtüberleben (Tabelle 6.10) (Overall Survival = OAS), das tumorspezifische Überleben (Disease Specific Survival = DSS) und das rezidivfreie Überleben (Disease Free Survival = DFS) (Tabelle 6.11) beschrieben. Es erfolgte eine Auswertung aller unter 5.11 beschriebenen Patienten.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Survival (Prozentsatz bezogen auf 60 Monate)</b>					
Überleben (Monate)	65,0 (60,0 - 67,0)	64,0 (47,4 - 72,2)	54,5 (45,9 - 66,0)	67,0 (64,0 - 73,0)	<b>0,0050</b>
OAS (Prozent)	71,5%	62,0%	56,1%	85,8%	<b>0,0000</b>
DSS (Prozent)	78,6%	72,9%	60,0%	93,0%	<b>0,0000</b>

Tabelle 6.10: Überleben (OAS / DSS)

Erwartungsgemäß lag das tumorspezifische Überleben (DSS) über dem Gesamtüberleben (OAS). Die Neoadjuvante Therapiegruppe zeigte eine deutlich geringe Überlebensrate als die der Studiengruppe [p=0,0000].

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=247	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
<b>Disease Free Survival (Prozentsatz bezogen auf 60 Monate)</b>					
Überleben (Monate)	56,5 (50,8 - 59,2)	59,0 (37,2 - 67,0)	34,5 (19,0 - 52,6)	60,0 (58,0 - 65,0)	<b>0,0000</b>
DFS (Prozent)	71,9%	70,1%	51,7%	85,1%	<b>0,0000</b>

Tabelle 6.11: Überleben (DFS)

Das tumorfreie Überleben (DFS) lag, wie zu erwarten, unter dem tumorspezifischen Überleben mit wiederum höchster Überlebensrate der Studiengruppe [p=0,0000].

## 6.7 Overall Survival (OAS)

### 6.7.1 Tumor-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Overall Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>Tumorstadium (pTNM)</b>					
UICC 0	86,1%	-	90,0%	81,8%	0,2678
UICC I	88,9%	92,3%	91,7%	86,0%	0,6766
UICC II	74,5%	53,8%	59,5%	92,0%	<b>0,0017</b>
UICC III	62,4%	51,0%	35,4%	83,1%	<b>0,0003</b>
UICC IV	30,9%	18,2%	24,6%	66,7%	0,2677
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0005</b>	0,1666	[p]
<b>T-Kategorie</b>					
(y)pT0	86,7%	-	90,0%	83,3%	0,3004
(y)pT1	87,1%	81,8%	-	100,0%	0,3554
(y)pT2	85,4%	88,7%	83,5%	84,3%	0,4448
(y)pT3	64,4%	36,0%	45,8%	90,2%	<b>0,0000</b>
(y)pT4	20,0%	16,7%	11,1%	40,0%	0,2843
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0282</b>	[p]
<b>N-Kategorie</b>					
(y)pN0	81,7%	76,1%	73,6%	88,5%	<b>0,0133</b>
(y)pN1	58,6%	48,5%	34,5%	91,5%	<b>0,0026</b>
(y)pN2	36,5%	0,0%	15,0%	61,9%	<b>0,0018</b>
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0285</b>	[p]
<b>M-Kategorie</b>					
(y)M0	76,2%	68,6%	62,9%	86,7%	<b>0,0000</b>
(y)M1	34,1%	27,3%	24,6%	66,7%	0,4430
	<b>0,0000</b>	<b>0,0028</b>	<b>0,0087</b>	<b>0,0248</b>	[p]

Tabelle 6.12: Overall Survival, bezogen auf pUICC-Tumorstadien / pTNM-Kategorien

Mit Ausnahme der pUICC-Stadien der Studiengruppe zeigten höhere Tumorstadien bzw. fortgeschrittene pT-, pN- und pM-Kategorien ein geringeres 5-Jahres Gesamtüberleben (Tabelle 6.12). Patienten der Gruppe Neoadjuvans in den Stadien pUICC II / III bzw. der pT3-, der pN0 / 1 / 2 und pM0-Kategorie zeigten eine signifikant geringere Überlebensrate als Patienten der Studiengruppe.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Overall Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>R-Faktor (lokal) nach Abschluss der Primäroperation</b>					
R0	75,7%	66,3%	63,1%	87,4%	<b>0,0001</b>
R1/2	25,0%	16,7%	9,1%	57,1%	0,1248
	<b>0,0000</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0076</b>	[p]
<b>Grading (prätherapeutisch)</b>					
G1	66,7%	33,3%	66,7%	83,3%	0,2156
G2	79,1%	69,3%	64,0%	90,4%	<b>0,0000</b>
G3	52,4%	52,2%	38,5%	68,0%	0,0547
	<b>0,0006</b>	0,0823	0,1185	0,0634	[p]
<b>Lymphangi invasion</b>					
L0	75,8%	73,3%	60,4%	85,2%	<b>0,0002</b>
L1	49,6%	30,0%	30,0%	91,7%	<b>0,0033</b>
	<b>0,0004</b>	<b>0,0038</b>	<b>0,0088</b>	0,5034	[p]
<b>Venolen invasion</b>					
V0	73,8%	68,8%	57,9%	85,0%	<b>0,0000</b>
V1	58,1%	45,5%	41,7%	84,6%	0,0853
V2	33,3%	-	50,0%	-	-
	0,0787	-	0,9124	0,7840	[p]
<b>Tumorhöhe ACL</b>					
0,0 - 3,9 cm	67,7%	56,0%	51,1%	83,3%	<b>0,0000</b>
4,0 - 7,9 cm	73,9%	64,7%	68,3%	84,3%	0,2682
8,0 - 11,9 cm	76,3%	62,5%	32,4%	96,4%	<b>0,0032</b>
12,0 - 16,0 cm	77,8%	80,0%	-	66,7%	-
	0,5330	0,7612	-	0,3875	[p]

Tabelle 6.13: Overall Survival, bezogenen auf tumorspezifische Daten

In univarianter Analyse tumorspezifischer Daten (Tabelle 6.13) zeigten eine unvollständige lokale Tumorresektion (R0 vs. R1/2 [OR=3,0]; [p=0,0000]), eine unterschiedliche Differenzierung (G1: 66,7% vs. G2: 79,1% vs. G3: 52,4%; [p=0,0006]) und eine Lymphangi invasion (L0 vs. L1 [OR=1,5]; [p=0,0004]) ein geringeres Overall Survival. Wiederum fanden sich in der Studiengruppe eine im Vergleich signifikant höhere 5-Jahres Gesamtüberlebensrate (R0, G2, L0/1, V0, Tumorhöhe 0,0 - 3,9 cm / 8,0 - 11,9 cm). In multivarianter Analyse aller Tumor-bezogenen Faktoren konnten eine pT4-Kategorie ([HR=4,3; CI ± 0,75]; [p=0,0001]), eine unvollständige lokale (R1/2-) Tumorresektion ([HR=3,6; CI ± 0,60]; [p=0,0000]), vorhandene Fernmetastasen ([HR=2,1; CI ± 0,55]; [p=0,0077]), ein pathologisch erhöhter Tumormarker CA 19-9 ([HR=1,9; CI ± 0,61]; [p=0,0393]), eine pT3-Kategorie ([HR=1,9; CI ± 0,53]; [p=0,0214])

und positive Lymphknotenmetastasen ([HR=1,6; CI ± 0,49]; [p=0,0482]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten OAS identifiziert werden.

### 6.7.2 Patienten-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Overall Survival (OAS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>Alter</b>					
25 - 49 Jahre	72,2%	66,7%	66,7%	77,8%	0,7046
50 - 74 Jahre	73,2%	64,6%	51,2%	88,0%	<b>0,0000</b>
75 - 99 Jahre	62,7%	64,6%	67,3%	77,8%	0,7075
	0,1984	0,7601	0,5818	0,4422	[p]
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	70,7%	52,9%	56,6%	86,0%	<b>0,0000</b>
Weiblich	73,5%	75,0%	55,6%	85,3%	0,0543
	0,8638	0,0731	0,8388	0,4178	[p]
<b>ASA-Score</b>					
1 / 2	75,8%	73,4%	54,2%	88,1%	<b>0,0000</b>
3 / 4	54,6%	33,0%	61,5%	69,7%	0,1037
	<b>0,0000</b>	<b>0,0006</b>	0,4743	0,0730	[p]
<b>Risiko-Score</b>					
01 - 05	76,2%	70,7%	55,6%	89,0%	<b>0,0000</b>
06 - 10	61,7%	49,0%	57,1%	76,3%	<b>0,0470</b>
	<b>0,0005</b>	0,0586	0,2798	<b>0,0494</b>	[p]

Tabelle 6.14: OAS, Patienten-bezogene Risikofaktoren

Univariante Analysen des Gesamtüberlebens (OAS) in Hinblick auf Patienten-bezogene Risikofaktoren zeigten eine höhere Überlebensrate für Patienten mit niedrigerem Risiko gemessen als ASA-Score (ASA 1/2 vs. AS 3/4 [OR=1,4]; [p=0,0000]) sowie als HELIOS-Risikoscore (01 – 05 vs. 06 – 10 [OR=1,2]; [p=0,0005]). Der Unterschied war innerhalb der Therapiegruppen nur teilweise nachzuweisen. Zwischen den Gruppen dominierte die signifikant geringere Überlebensrate der neoadjuvanten Therapiegruppe [p=0,0000], welche jedoch in multivariater Analyse nicht bestätigt werden konnte.

Univariante Analysen des Gesamtüberlebens (OAS) in Hinblick auf vorbestehende internistische Erkrankungen zeigten das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit ([OR=1,2]; [p=0,0062]), neurologischer Vorerkrankungen ([OR=1,4]; [p=0,0114]), einer Herzinsuffizienz ([OR=2,1]; [p=0,0000]), einer pAVK ([OR=1,9]; [p=0,0002]) sowie einer

höhergradigen Niereninsuffizienz ([OR=2,5]; [p=0,0003]) als unabhängige Risikofaktoren eines verkürzten Überlebens.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Internistische Vorerkrankungen: Overall Survival (OAS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
Art. Hypertonus	72,0%	-	-	-	0,6960
BPH (♂)	76,4%	-	-	-	0,6017
Diabetes mellitus	63,8%	-	-	-	0,2039
KHK	59,8%	-	-	-	<b>0,0062</b>
Adipositas	78,5%	-	-	-	0,1511
Neurologische VE	52,8%	-	-	-	<b>0,0114</b>
Herzinsuffizienz	36,1%	-	-	-	<b>0,0000</b>
COPD	70,6%	-	-	-	0,3425
pAVK	38,2%	-	-	-	<b>0,0002</b>
Herzrhythmusstörung	14,5%	-	-	-	0,3633
Vit.-K-Antagonist	71,4%	-	-	-	0,5401
Niereninsuffizienz	28,6%	-	-	-	<b>0,0003</b>
sonstige Vorerkr.	58,7%	-	-	-	<b>0,0342</b>

Tabelle 6.15: OAS, internistische Vorerkrankungen

In multivarianter Analyse aller Patienten-bezogenen Faktoren konnten eine Herzinsuffizienz ([HR=4,3; CI ± 0,76]; [p=0,0002]), das Vorliegen neurologischer Vorerkrankungen ([HR=3,1; CI ± 0,74]; [p=0,0031]) und ein Risiko-Score > 5 ([HR=2,0; CI ± 0,60]; [p=0,0266]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten OAS identifiziert werden.

### 6.7.3 Therapie-bezogene Faktoren

In univarianter Analyse zeigte sich ein höheres OAS in Abhängigkeit vom operativen Zugang (konventionell vs. laparoskopisch [OR=0,8]; [p=0,0253]), am ehesten durch die Studiengruppe getriggert: zwischen den Therapiegruppen zeigte die Studiengruppe die höchste 5-Jahres Gesamtüberlebensrate. Die Therapieintention, eine Interpretation des Metastasenstatus, zeigte signifikante Unterschiede der Überlebensrate (kurativ: 76,9% vs. potentiell kurativ: 38,5% vs. palliativ: 10,0%; [p=0,0000]. Wiederum fanden sich deutliche Unterschiede des Gesamtüberlebens der kurativ operierten Patienten zwischen den Therapiegruppen. Ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Operationsverfahren ließ sich lediglich innerhalb der Gruppe Neoadjuvans nachweisen (Tabelle 6.16).

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Overall Survival (OAS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>OP-Zugang (As-treated-Analyse)</b>					
konventionell	69,0%	66,0%	55,4%	82,4%	<b>0,0000</b>
laparoskopisch	83,4%	60,7%	59,3%	100,0%	<b>0,0044</b>
	<b>0,0253</b>	0,6701	0,4744	<b>0,0208</b>	[p]
<b>Therapieintention</b>					
kurativ	76,9%	70,3%	63,9%	86,7%	<b>0,0001</b>
potentiell kurativ	38,5%	40,0%	21,5%	66,7%	0,5094
palliativ	10,0%	33,3%	25,0%	-	0,5470
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0082</b>	<b>0,0248</b>	[p]
<b>OP-Verfahren</b>					
Anteriore Resektion	74,4%	64,9%	63,1%	85,8%	<b>0,0037</b>
Exstirpation	65,3%	52,9%	45,1%	85,9%	<b>0,0004</b>
	0,0624	0,2882	<b>0,0457</b>	0,9901	[p]
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>					
ja	78,2%	47,1%	63,5%	88,6%	<b>0,0000</b>
nein	61,3%	67,0%	48,2%	71,1%	0,0571
	<b>0,0003</b>	0,2731	0,0923	<b>0,0053</b>	[p]

Tabelle 6.16: Overall Survival, operative Faktoren und postoperativer Verlauf

In uni- und multivariater Analyse konnte kein Unterschied im 5-Jahres Gesamtüberleben (OAS) in Abhängigkeit von perioperativen Komplikationen (intraoperative, allgemeine postoperative und spezielle postoperative Komplikationen) nachgewiesen werden (Tabelle 6.17). In multivariater Analyse aller Therapiebezogenen Faktoren konnten eine potentiell kurative Therapieintention ([HR=3,0; CI ± 0,58]; [p=0,0002]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=1,9; CI ± 0,46]; [p=0,0074]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten OAS identifiziert werden.

	Alle Patienten n=292				[p]
	Perioperative Komplikationen	Intraoperative Komplikationen	Allgemeine postoperative Komplikationen	Spezielle postoperative Komplikationen	
<b>Overall Survival (OAS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
JA	69,8%	66,6%	71,3%	71,6%	-
NEIN	75,2%	72,7%	71,6%	71,4%	-
	0,1719	0,4913	0,5297	0,7948	[p]

Tabelle 6.17: Overall Survival, perioperative Komplikationen

Die multivariante Analyse unter Einschluss aller o. g. Tumor-, Patienten- und Therapiebezogener Faktoren zeigte als unabhängige Risikofaktoren des OAS das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ([OR=8,0; CI ± 0,71]; [p=0,0000]), einer pT4-Kategorie ([OR=3,8; CI ± 0,95]; [p=0,0055]), einer neurologischen Erkrankung ([OR=3,3; CI ± 0,74]; [p=0,0016]), positiver Lymphknotenmetastasen ([OR=2,9; CI ± 0,59]; [p=0,0004]) und einer nicht durchgeführten adjuvanten Chemotherapie ([OR=2,5; CI ± 0,57]; [p=0,0018]).



## 6.8 Tumorspezifisches Überleben (DSS)

### 6.8.1 Tumor-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Disease Specific Survival (DSS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>Tumorstadium (pTNM)</b>					
UICC 0	95,5%	-	100,0%	90,9%	0,3173
UICC I	94,9%	96,0%	91,7%	95,0%	0,8345
UICC II	84,4%	79,5%	67,5%	97,3%	<b>0,0029</b>
UICC IIA	87,3%	87,5%	72,1%	97,1%	<b>0,0225</b>
UICC IIB	57,1%	50,0%	0,0%	100,0%	0,1601
UICC III	72,4%	69,9%	39,8%	91,0%	<b>0,0000</b>
UICC IIIA	87,3%	88,9%	83,3%	88,9%	0,5322
UICC IIIB	68,2%	66,7%	26,7%	100,0%	<b>0,0022</b>
UICC IIIC	61,0%	0,0%	20,0%	84,6%	<b>0,0001</b>
UICC IV	28,0%	18,2%	20,3%	66,7%	0,1538
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0424</b>	[p]
<b>T-Kategorie</b>					
(y)pT0	91,7%	-	91,7%	91,7%	0,9755
(y)pT1	92,9%	90,0%	-	100,0%	0,5271
(y)pT2	93,3%	96,2%	80,8%	93,6%	0,2985
(y)pT3	71,4%	48,2%	49,2%	96,6%	<b>0,0000</b>
(y)pT4	27,0%	33,3%	16,7%	40,0%	0,4897
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	[p]
<b>N-Kategorie</b>					
(y)pN0	88,8%	87,0%	78,1%	95,6%	<b>0,0009</b>
(y)pN1	66,4%	64,3%	40,3%	91,5%	<b>0,0023</b>
(y)pN2	39,7%	0,0%	10,0%	78,6%	<b>0,0000</b>
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	0,0751	[p]
<b>M-Kategorie</b>					
(y)pM0	84,9%	82,6%	69,6%	94,2%	<b>0,0000</b>
(y)pM1	31,2%	27,3%	20,3%	66,7%	0,2290
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0029</b>	[p]

Tabelle 6.18: DSS, bezogen auf pUICC-Tumorstadien / pTNM-Kategorien

In univarianter Analyse zeigte sich ein signifikant unterschiedliches Überleben bezogen auf das pUICC-Stadium sowie der pT-, pN- und pM-Kategorie. Zwischen den Therapiegruppen fanden sich signifikante Unterschiede innerhalb der Stadien II / III, der Kategorie pT3, der Kategorien pN0/1/2 und der Kategorie pM0 zu Gunsten der Studiengruppe.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Disease Specific Survival (DSS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>R-Faktor (lokal) nach Abschluss der Primäroperation</b>					
R0	82,9%	78,7%	67,8%	93,5%	<b>0,0000</b>
R1/2	28,1%	16,7%	9,1%	83,3%	<b>0,0188</b>
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	0,1995	[p]
<b>Grading (prätherapeutisch)</b>					
G1	81,5%	66,7%	66,7%	100,0%	0,2845
G2	84,2%	80,2%	67,4%	94,1%	<b>0,0000</b>
G3	61,9%	60,7%	41,2%	86,5%	<b>0,0021</b>
	<b>0,0008</b>	0,2052	0,0671	0,4169	[p]
<b>Lymphangi invasion</b>					
L0	82,6%	81,7%	65,0%	92,7%	<b>0,0000</b>
L1	57,2%	40,5%	37,4%	91,7%	<b>0,0068</b>
	<b>0,0000</b>	<b>0,0068</b>	<b>0,0044</b>	0,9315	[p]
<b>Venolen invasion</b>					
V0	82,0%	77,8%	65,0%	93,4%	<b>0,0000</b>
V1	60,4%	53,0%	41,7%	84,6%	0,1195
V2	33,3%	-	50,0%	-	-
	<b>0,0011</b>	-	0,5756	0,2160	[p]
<b>Tumorhöhe ACL</b>					
0,0 - 3,9 cm	74,5%	67,6%	52,8%	92,0%	<b>0,0000</b>
4,0 - 7,9 cm	84,1%	75,7%	77,8%	94,3%	0,0729
8,0 - 11,9 cm	79,9%	74,0%	32,4%	96,4%	<b>0,0001</b>
12,0 - 16,0 cm	77,8%	80,0%	-	66,7%	-
	0,4270	0,9320	-	0,2149	[p]
<b>Tumormarker</b>					
CEA ≥ 3,6 µg/l	67,1%	54,7%	41,7%	89,6%	<b>0,0000</b>
CEA < 3,6 µg/l	85,0%	80,1%	72,7%	95,0%	<b>0,0009</b>
	<b>0,0001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,0013</b>	0,2371	[p]
CA 19-9 ≥ 40 kU/l	59,8%	50,0%	33,3%	93,2%	0,0912
CA 19-9 < 40 kU/l	80,5%	76,2%	63,0%	93,2%	<b>0,0000</b>
	<b>0,0025</b>	0,0615	<b>0,0130</b>	0,5757	[p]

Tabelle 6.19: DSS, bezogenen auf Tumor-spezifische Daten

In univarianter Analyse tumorspezifischer Daten (Tabelle 6.19) zeigten eine unvollständige Tumorresektion (R0 vs. R1/2 [OR=3,0]; [p=0,0000]), eine unterschiedliche Differenzierung (G1: 81,5% vs. G2: 84,2% vs. G3: 61,9%; [p=0,0008]) und eine Lymphangi invasion (L0 vs. L1 [OR=1,4]; [p=0,0000]), eine Venolen invasion (V0: 82,0% vs. V1: 60,4% vs. V2: 33,3% ; [p=0,0011]) sowie eine pathologische Erhöhung der Tumormarker CEA [p=0,0001] bzw. CA 19-9 [p=0,0025] ein geringeres

Overall Survival. Wiederum fand sich in der Therapiegruppe Studie eine im Vergleich signifikant höhere 5-Jahres Gesamtüberlebensrate (R0, R1/2, G2, G3, L0/1, V0, Tumorböhe 0,0 - 3,9 cm / 8,0 - 11,9 cm, CEA, CA 19-0).

In multivariater Analyse konnten vorhandene Fernmetastasen ([HR=2,6; CI ± 0,57]; [p=0,0000]), eine von pT2 abweichende T-Kategorie ([HR=3,5; CI ± 0,81]; [p=0,0022]), positive Lymphknotenmetastasen ([HR=2,6; CI ± 0,57]; [p=0,0009]), ein pathologisch erhöhter Tumormarker CA 19-9 ([HR=2,6; CI ± 0,72]; [p=0,0092]) und eine Tumorböhe < 4,0 cm ab ACL ([HR=2,2; CI ± 0,54]; [p=0,0041]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DDS identifiziert werden.

### 6.8.2 Patienten-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Disease Specific Survival (DSS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>Alter</b>					
25 - 49 Jahre	79,8%	80,0%	75,0%	82,6%	0,8164
50 - 74 Jahre	78,4%	72,8%	52,6%	94,3%	<b>0,0000</b>
75 - 99 Jahre	78,3%	70,5%	78,7%	100,0%	0,3669
	0,9501	0,9155	0,1059	0,1832	[p]
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	80,0%	69,3%	63,4%	93,7%	<b>0,0000</b>
Weiblich	75,3%	77,9%	52,5%	90,7%	<b>0,0026</b>
	0,4371	0,4445	0,3713	0,5032	[p]
<b>ASA-Score</b>					
1 / 2	80,9%	80,6%	59,8%	92,1%	<b>0,0000</b>
3 / 4	68,4%	51,2%	60,3%	100,0%	<b>0,0125</b>
	<b>0,0199</b>	<b>0,0123</b>	0,8467	0,2842	[p]
<b>Risiko-Score</b>					
01 - 05	81,5%	79,2%	61,6%	92,9%	<b>0,0000</b>
06 - 10	71,9%	63,1%	58,5%	93,3%	<b>0,0029</b>
	<b>0,0472</b>	0,1498	0,6531	0,9283	[p]

Tabelle 6.20: DSS, Patienten-bezogene Risikofaktoren

Univariate Analysen des Tumor-spezifischen Überlebens (DSS) in Hinblick auf patientenbezogene Risikofaktoren (Tabelle 6.20) zeigten eine höhere Überlebensrate für Patienten mit niedrigerem Risiko gemessen als ASA-Score (ASA 1/2 vs. 3/4 [OR=1,2]; [p=0,0199]) sowie als HELIOS-Risikoscore (01 – 05 vs. 06 – 10 [OR=1,1]; [p=0,0472]). Der Unterschied war lediglich innerhalb der Therapiegruppe

Primäroperation nachweisbar. Zwischen den Gruppen dominierte die signifikant bessere Überlebensrate der Therapiegruppe Studie [ $p=0,0000$ ], welche in multivarianter Analyse bestätigt werden konnte ([HR=0,2]; [ $p=0,0000$ ]).

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>OAS: Internistische Vorerkrankungen</b>					
Art. Hypertonus	79,3%	-	-	-	0,7213
BPH (♂)	89,8%	-	-	-	0,4632
Diabetes mellitus	73,7%	-	-	-	0,3557
KHK	68,0%	-	-	-	<b>0,0313</b>
Adipositas	85,6%	-	-	-	0,1719
Neurologische VE	62,7%	-	-	-	0,0805
Herzinsuffizienz	61,8%	-	-	-	0,1211
COPD	81,1%	-	-	-	0,8076
pAVK	58,3%	-	-	-	0,1450
Herzrhythmusstörungen	80,0%	-	-	-	0,8782
Vit.-K-Antagonist	100,0%	-	-	-	0,2162
Niereninsuffizienz	57,1%	-	-	-	0,1479
sonstige Vorerkrankungen	66,7%	-	-	-	<b>0,0177</b>

Tabelle 6.21: DSS, internistische Vorerkrankungen

Univariante Analysen des Tumor-spezifischen Überlebens (DSS) in Hinblick auf vorbestehende internistische Erkrankungen (Tabelle 6.21) zeigten das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit ([HR=2,08]; [ $p=0,0173$ ]) sowie sonstiger Vorerkrankungen ([HR=2,04]; [ $p=0,0104$ ]) als unabhängige Risikofaktoren eines verkürzten Überlebens.

In multivarianter Analyse aller Patienten-bezogenen Faktoren konnten das Vorliegen neurologischer Vorerkrankungen ([HR=4,1; CI  $\pm$  0,91]; [ $p=0,0025$ ]), das Vorliegen sonstiger Vorerkrankungen ([HR=3,0; CI  $\pm$  0,74]; [ $p=0,0040$ ]) und eine koronare Herzkrankheit ([HR=2,8; CI  $\pm$  0,82]; [ $p=0,0136$ ]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DSS identifiziert werden.

### 6.8.3 Therapie-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Disease Specific Survival (DSS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>OP-Zugang (As-treated-Analyse)</b>					
konventionell	77,1%	72,7%	60,1%	91,2%	<b>0,0000</b>
laparoskopisch	85,1%	73,3%	58,3%	100,0%	<b>0,0019</b>
	0,1478	0,9435	0,5905	0,1213	[p]
<b>Therapieintention</b>					
kurativ	85,7%	84,5%	70,6%	94,2%	<b>0,0000</b>
potentiell kurativ	34,5%	40,0%	17,1%	66,7%	0,2723
palliativ	10,0%	0,0%	25,0%	-	0,5470
	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0029</b>	[p]
<b>OP-Verfahren</b>					
Anteriore Resektion	81,4%	76,8%	66,8%	92,1%	<b>0,0003</b>
Exstirpation	72,4%	60,3%	49,5%	95,1%	<b>0,0000</b>
	0,0576	0,1855	0,0672	0,5677	[p]
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>					
ja	83,6%	63,3%	65,7%	93,6%	<b>0,0000</b>
nein	70,6%	76,6%	53,8%	89,2%	<b>0,0086</b>
	<b>0,0164</b>	0,3346	0,4497	0,5012	[p]

Tabelle 6.22: DSS, operative Faktoren und postoperativer Verlauf

Zwischen den operativen Faktoren der Therapie fanden sich deutliche Unterschiede des Gesamtüberlebens zu Ungunsten der Patientengruppe Neoadjuvans (Tabelle 6.22). In univarianter Analyse zeigte, als Interpretation des Metastasenstatus, die Therapieintention (kurativ: 85,7% vs. potentiell kurativ: 34,5% vs. palliativ: 10,0%; [p=0,0000]) sowie eine durchgeführte postoperative adjuvante Chemotherapie ([OR=1,2]; [p=0,0164]) signifikante Unterschiede der Überlebensraten.

In multivarianter Analyse aller Therapie-bezogenen Faktoren konnte eine potentiell kurative Therapieintention ([HR=6,0; CI ± 0,60]; [p=0,0000]) als unabhängiger Risikofaktor eines verminderten DSS identifiziert werden.

	Alle Patienten n=292				[p]
	Perioperat. Komplikation	Intraoperat. Komplikation	Allg. postop. Komplikation	Spez. postop. Komplikation	
<b>Disease Specific Survival (DSS), alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
JA	76,8%	74,2%	81,4%	79,7%	-
NEIN	82,3%	79,6%	77,7%	77,1%	-
	0,3617	0,2830	0,4260	0,5793	[p]

Tabelle 6.23: DSS, perioperative Komplikationen

In uni- und multivarianter Analyse konnte kein Unterschied im 5-Jahres Tumorspezifischen Überleben (DSS) in Anhängigkeit von perioperativen Komplikationen [p=0,3617] nachgewiesen werden (Tabelle 6.23): intraoperative ([HR=1,4]; [p=0,2553]), allgemeine postoperative ([HR=0,8]; [p=0,5799]) und spezielle postoperative ([HR=0,9]; [p=0,5800]) Komplikationen.

Die multivariante Analyse unter Einschluss aller o. g. Tumor-, Patienten- und Therapiebezogener Faktoren zeigte als unabhängige Risikofaktoren des DSS das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung ([HR=3,7; CI ± 0,92]; [p=0,0049]), positiver Lymphknotenmetastasen ([HR=3,1; CI ± 0,77]; [p=0,0036]), einer koronaren Herzkrankheit ([HR=2,5; CI ± 0,83]; [p=0,0317]), einer nicht durchgeführten adjuvanten Chemotherapie ([OR=2,5; CI ± 0,78]; [p=0,0244]) und sonstiger Vorerkrankungen ([OR=2,3; CI ± 0,76]; [p=0,0348]).

## 6.9 Tumorrezidiv / Rezidiv-freies Überleben (DFS)

Die Ermittlung des Rezidiv-freien Überlebens (DFS) erfolgte anhand aller im Rahmen der Primäroperation R0-resezierten Patienten (n=249; Tabelle 6.24).

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
UICC 0	9,2%	0,0%	16,7%	9,5%	<b>0,0060</b>
UICC I	31,7%	43,9%	18,2%	33,3%	<b>0,0080</b>
UICC II	28,1%	22,8%	33,3%	27,8%	0,4290
UICC IIA	26,5%	19,3%	33,0%	26,2%	
UICC IIB	1,6%	3,5%	0,0%	1,6%	
UICC III	28,1%	28,1%	25,8%	29,4%	0,8700
UICC IIIA	10,8%	17,6%	10,6%	8,0%	
UICC IIIB	10,4%	10,5%	10,6%	10,3%	
UICC IIIC	6,8%	0,0%	4,6%	11,1%	
UICC IV	2,8%	5,3%	6,1%	0,0%	<b>0,0240</b>

Tabelle 6.24: R0-resezierte Patienten (n=249), Verteilung nach UICC-Stadien

Von diesen entwickelten 47 Patienten (18,9%) im Verlauf der Zeit (Erhebungszeitpunkt 08/2012) ein Tumorrezidiv. Ein Lokalrezidiv ( $\pm$  Metastasen) entwickelten 2,4% und Metastasen ( $\pm$  Lokalrezidiv) 18,1% aller Patienten. In der Analyse der Metastasen dominierten mit 10,0% Lebermetastasen und 10,4% Lungenmetastasen (Mehrfachnennungen möglich).

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
Rezidiv	18,9%	17,5%	30,3%	13,5%	<b>0,0180</b>
DFS (60 M), Rezidiv alle	80,2%	83,3%	66,7%	85,6%	<b>0,0082</b>
Lokalrezidiv	2,4%	1,8%	3,0%	2,4%	0,8990
DFS (60 M), Lokalrezidiv	97,2%	98,2%	95,8%	97,3%	0,8367
Metastasen (MTS)	18,1%	17,5%	28,8%	12,7%	<b>0,0230</b>
DFS (60 M), Metastasen	81,0%	83,3%	68,1%	86,3%	<b>0,0104</b>
Lebermetastasen	10,0%	12,3%	12,1%	7,9%	0,5350
DFS (60 M), Leber-MTS	88,8%	86,5%	84,9%	91,5%	0,3848
Lungenmetastasen	10,4%	7,0%	18,2%	7,9%	0,0550
DFS (60 M), Lungen-MTS	88,1%	92,2%	78,0%	91,0%	<b>0,0258</b>

Tabelle 6.25: Rezidivraten und DFS, Vergleich zwischen den Therapiegruppen

In der Therapiegruppe Neoadjuvans fanden sich signifikant häufiger Tumorrezidive [ $p=0,0180$ ], welche durch das Auftreten von Metastasen [ $p=0,0230$ ], hiervon grenzwertig speziell Lungenmetastasen [ $p=0,0550$ ], und einem damit bedingt signifikant kürzerem krankheitsfreien Überleben (DFS) verursacht (Tabelle 6.25) waren.

Zum Erhebungszeitpunkt 08/2012 waren 31 von 47 Patienten (66,0%) mit Tumorrezidiv verstorben, 8 Patienten (17,0%) hatten ein fortbestehendes Tumorrezidiv und 8 Patienten (17,0%) waren nach erneuter operativer Therapie tumorfrei. Der mediane Zeitraum zwischen primärer Operation und eingetretenen Tumorrezidiv ( $n=47$ ) betrug 19,0 (13,8 – 22,0) Monate. Zwischen den einzelnen Therapiegruppen fanden sich nicht signifikante Unterschiede im medianen Zeitintervall (Tabelle 6.26).

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=47	Primäroperation n=10	Neoadjuvans n=20	Studiengruppe n=17	
DFS (Monate)	19,0 (13,8 – 22,0)	14,5 (7,7 - 27,1)	19,0 (8,0 - 23,1)	20,0 (13,0 - 29,9)	0,7490

Tabelle 6.26: Medianes Zeitintervall zwischen Operation und Rezidiv in Monaten

Die Zeitspanne zwischen diagnostiziertem Rezidiv und eingetretenem Tod betrug Median 19,0 Monate [9,9 – 31,1].

### 6.9.1 Tumor-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
UICC (alle Stadien)	18,9%	17,5%	30,3%	13,5%	<b>0,0180</b>
UICC 0	8,7%	-	9,1%	8,3%	./.
UICC I	8,9%	12,0%	8,3%	7,1%	0,7930
UICC II	18,6%	23,1%	31,8%	8,6%	0,0800
UICC IIA	18,2%	18,2%	31,8%	9,1%	
UICC IIB	25,0%	50,0%	-	0,0%	
UICC III	31,4%	18,8%	52,9%	27,0%	0,0750
UICC IIIA	25,9%	20,0%	28,6%	30,0%	
UICC IIIB	30,8%	16,7%	71,4%	15,4%	
UICC IIIC	41,2%	-	66,7%	35,7%	
UICC IV	42,9%	33,3%	50,0%	-	0,6590
	<b>0,0020</b>	./.	<b>0,0410</b>	<b>0,0410</b>	[p]

Tabelle 6.27: Tumorrezidiv, bezogen auf pUICC-Tumorstadien



	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
<b>Disease Free Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
Tumorstadium (pTNM)					
UICC 0	90,9%	-	90,0%	91,7%	0,9755
UICC I	92,0%	91,7%	90,9%	92,4%	0,8474
UICC II	79,5%	70,7%	63,8%	91,3%	0,0528
UICC III	66,2%	81,3%	43,8%	69,0%	<b>0,0290</b>
UICC IV	51,4%	66,7%	37,5%	-	0,5375
	<b>0,0009</b>	0,6435	<b>0,0109</b>	<b>0,0372</b>	[p]
T-Kategorie					
(y)pT0	87,6%	-	82,5%	92,3%	0,4982
(y)pT1	86,2%	78,8%	-	75,0%	0,8367
(y)pT2	86,4%	88,5%	77,8%	88,8%	0,5088
(y)pT3	74,7%	73,7%	58,6%	83,9%	<b>0,0338</b>
(y)pT4	50,0%	66,7%	0,0%	66,7%	0,4152
	<b>0,0157</b>	0,5298	<b>0,0081</b>	0,6978	[p]
N-Kategorie					
(y)pN0	85,6%	83,6%	74,1%	92,1%	<b>0,0267</b>
(y)pN1	70,3%	82,4%	50,9%	72,9%	0,1040
(y)pN2	56,3%	-	33,3%	61,5%	0,2483
	<b>0,0017</b>	0,9296	<b>0,0373</b>	<b>0,0031</b>	[p]
M-Kategorie					
(y)pM0	80,9%	84,0%	68,3%	85,6%	<b>0,0162</b>
(y)pM1	58,3%	50,0%	37,5%	-	0,5860
	<b>0,0126</b>	0,1421	0,1859	./.	[p]
Grading (prätherapeutisch)					
G1	88,9%	100,0%	66,7%	100,0%	0,3679
G2	82,3%	86,5%	66,2%	87,2%	<b>0,0206</b>
G3	71,3%	74,0%	60,0%	76,7%	0,3743
	0,1934	0,6946	0,7430	0,3512	[p]
Lymphangioinvasion					
L0	82,1%	84,7%	68,5%	87,3%	<b>0,0238</b>
L1	71,0%	83,3%	45,0%	83,3%	0,1094
	0,1520	0,7951	0,0888	0,7353	p
Venoleninvasion					
V0	80,5%	84,8%	64,3%	86,2%	<b>0,0061</b>
V1	87,0%	83,3%	83,3%	90,9%	0,8930
V2	0,0%	-	-	-	./.
	<b>0,0000</b>	0,9919	0,4131	0,7025	[p]
Tumorhöhe ACL					
0,0 - 3,9 cm	74,3%	76,7%	55,6%	84,6%	<b>0,0073</b>
4,0 - 7,9 cm	86,3%	84,2%	85,4%	88,0%	0,6738
8,0 - 11,9 cm	83,5%	92,3%	55,6%	84,0%	0,2350
12,0 - 16,0 cm	87,5%	80,0%	-	100,0%	./.
	0,2425	0,7759	0,0816	0,9074	[p]

Tabelle 6.28.: Disease Free Survival, histopathologische / definitive Tumordaten

Erwartungsgemäß zeigte sich ein deutlich häufigeres Tumorrezidiv in höheren Tumorstadien [ $p=0,0020$ ] (Tabelle 6.27). Sowohl in univarianter [ $p=0,0180$ ] als auch in multivarianter Analyse ([OR=2,4]; [ $p=0,0035$ ]) konnte die Patientengruppe Neoadjuvans als unabhängiger Risikofaktor für ein Tumorrezidiv gesichert werden: Bei ähnlicher Gruppenverteilung der Stadien II / III (Tabelle 6.24) zeigte sich, bei grenzwertig signifikantem Ergebnis, unerwartet häufiger ein Tumorrezidiv (Tabelle 6.27). Die Interpretation der Daten ließ ein häufigeres Rezidiv in den Stadien UICC IIA, IIIB und IIIC als ursächlich erscheinen. In univarianter Analyse der Therapiegruppe Neoadjuvans in Bezug zur Tumorklassifikation zeigten Patienten der pT3-Kategorie [ $p=0,0338$ ], der pN0-Kategorie [ $p=0,02670$ ], der pM0-Kategorie [ $p=0,0162$ ], der G2-Differenzierung [ $p=0,0206$ ], der L0-Lymphangiainvasion [ $p=0,0238$ ], der V0-Venoleninvasion [ $p=0,0061$ ] und einer Tumorphöhe  $< 4,0$  cm [ $p=0,0073$ ] signifikant häufiger die Entwicklung eines Tumorrezidivs als in der Vergleichsgruppe Studie (Tabelle 6.28).

In multivarianter Analyse der Tumor-spezifischen Daten aller R0-resezierten Patienten konnten vorhandene Fernmetastasen ([HR=5,6; CI  $\pm$  1,08]; [ $p=0,0018$ ]), eine pT4-Kategorie ([HR=5,4; CI  $\pm$  1,10]; [ $p=0,0026$ ]), ein pUICC III-Stadium ([HR=2,9; CI  $\pm$  0,60]; [ $p=0,0006$ ]) und eine Tumorphöhe  $< 4,0$  cm ab ACL ([HR=2,2; CI  $\pm$  0,62]; [ $p=0,0116$ ]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

### **6.9.2 Patienten-bezogene Faktoren**

In univarianter Analyse der Patienten-bezogenen Faktoren (Tabelle 6.29) zeigte sich ein höheres krankheitsfreies Überleben bei Vorliegen eines ASA-Scores 1 / 2 bzw. eines HELIOS-Risikoscores 01 – 05, teilweise bis in die Subgruppenanalyse der Patientengruppen. Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich jedoch in der Altersklasse 50 – 74 Jahre [ $p=0,0021$ ] und bei Vorliegen eines HELIOS-Scores 06 – 10 [ $p=0,0377$ ].

Die univariante Analyse internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 6.30) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tumorrezidivs identifizierte das Vorliegen neurologischer Vorerkrankungen [ $p=0,0030$ ] und einer Niereninsuffizienz [ $p=0,0030$ ].

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
<b>Disease Free Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>Alter</b>					
< 50 Jahre	80,4%	100,0%	80,0%	76,0%	0,5925
50 - 74 Jahre	79,2%	79,4%	60,5%	86,3%	<b>0,0021</b>
≥ 75 Jahre	84,6%	87,8%	75,2%	100,0%	0,5002
	0,8711	0,6319	0,3433	0,3274	[p]
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	80,1%	77,3%	67,2%	86,6%	<b>0,0295</b>
Weiblich	80,4%	91,3%	64,9%	82,2%	0,1391
	0,8544	0,3021	0,7656	0,5400	[p]
<b>ASA-Score</b>					
1 / 2	84,7%	90,1%	75,1%	86,6%	0,1571
3 / 4	60,1%	62,7%	42,1%	78,3%	0,1215
	<b>0,0001</b>	<b>0,0196</b>	<b>0,0092</b>	0,4193	[p]
<b>Risiko-Score</b>					
01 - 05	85,1%	87,7%	77,6%	87,4%	0,2508
06 - 10	69,1%	76,7%	46,0%	80,3%	<b>0,0377</b>
	<b>0,0018</b>	0,1051	<b>0,0169</b>	0,3001	[p]

Tabelle 6.29: Disease Free Survival, Patienten-bezogene Faktoren

	Therapiegruppe								
	Alle Patienten n=249	[p]	Primäroperation n=57	[p]	Neoadjuvans n=66	[p]	Studiengruppe n=126	[p]	[p]
<b>Disease Free Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate: Internistische Vorerkrankungen</b>									
Art. Hypertonus	77,3%	0,3871	83,4%	0,8135	50,6%	<b>0,0354</b>	85,6%	0,9505	<b>0,0008</b>
BPH (♂)	77,0%	0,7014	66,7%	0,3954	76,2%	0,7832	81,3%	0,8586	0,5486
Diabetes mellitus	76,0%	0,2401	77,8%	0,2233	64,8%	0,7832	80,0%	0,3854	0,5849
KHK	69,6%	0,0584	69,3%	0,1563	46,2%	0,0808	91,7%	0,5775	0,1015
Adipositas	87,9%	0,1955	83,3%	0,8398	100,0%	0,1850	87,0%	0,8166	0,7046
Neurologische VE	53,2%	<b>0,0003</b>	33,3%	<b>0,0000</b>	25,0%	<b>0,0006</b>	85,7%	0,9279	<b>0,0222</b>
Herzinsuffizienz	65,9%	0,4080	80,0%	0,4267	50,0%	0,7544	100,0%	0,5552	0,5486
COPD	73,3%	0,3976	50,0%	<b>0,0119</b>	66,7%	0,9901	100,0%	0,3416	0,1348
pAVK	58,8%	0,2750	75,0%	0,6530	37,5%	0,4533	66,7%	0,6911	0,6749
Herzrhythmusstörung	85,7%	0,6774	0,0%	0,0681	100,0%	0,3592	100,0%	0,4455	<b>0,0498</b>
Vit.-K-Antagonist	50,0%	0,0731	100,0%	0,6364	0,0%	<b>0,0261</b>	66,7%	0,3910	0,2498
Niereninsuffizienz	37,5%	<b>0,0003</b>	0,0%	<b>0,0429</b>	0,0%	<b>0,0197</b>	-	./.	./.
sonstige Vorerkrankung	72,6%	0,0835	86,2%	0,6671	30,8%	<b>0,0002</b>	87,4%	0,8670	<b>0,0002</b>

Tabelle 6.30: Disease Free Survival, Internistische Vorerkrankungen

In multivariater Analyse der Patienten-spezifischen Daten aller R0-resezierten Patienten konnten das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ([HR=4,1; CI ± 1,29]; [p=0,0314]), neurologischer Vorerkrankungen ([HR=3,0; CI ± 0,77]; [p=0,0051]) und eines ASA-Score 3/4 ([HR=2,2; CI ± 0,66]; [p=0,0174]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

### 6.9.3 Therapie-bezogene Faktoren

Univariante Analysen der operativen Faktoren (Tabelle 6.31) erbrachten ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs bei potentiell kurativer Therapieintention (pUICC IV), nach Durchführung einer Rektumexstirpation und fehlender adjuvanter Chemotherapie. In multivariater Analyse konnten die Durchführung einer Exstirpation ([HR=2,0]; [p=0,0205]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie als unabhängige Risikofaktoren ([HR=1,9]; [p=0,0221]) bestätigt werden.

	Therapiegruppe				[p]
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
<b>Disease Free Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>					
<b>OP-Zugang (As-treated-Analyse)</b>					
konventionell	78,3%	80,9%	64,7%	85,1%	<b>0,0166</b>
laparoskopisch	87,3%	91,7%	85,7%	84,9%	0,9209
	0,2046	0,8378	0,4165	0,5971	[p]
<b>Therapieintention</b>					
kurativ	81,0%	84,3%	68,3%	85,6%	<b>0,0187</b>
potentiell kurativ	51,4%	66,7%	37,5%	-	0,5375
	<b>0,0474</b>	0,5318	0,1859	./.	[p]
<b>OP-Verfahren</b>					
Anteriore Resektion	83,6%	86,0%	75,5%	86,0%	0,3519
Exstirpation	72,0%	72,7%	52,5%	85,1%	<b>0,0295</b>
	<b>0,0303</b>	0,4259	<b>0,0377</b>	0,7593	[p]
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>					
JA	84,5%	84,6%	75,6%	87,3%	0,2402
NEIN	72,8%	82,9%	55,3%	75,2%	0,0678
	<b>0,0318</b>	0,8896	0,1589	0,2856	[p]

Tabelle 6.31: Disease Free Survival, Therapie-bezogene Faktoren

Mittels univariater Analyse konnten das Auftreten intraoperativer, allgemeiner und spezieller postoperativer Komplikation als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Tumorrezidivs ausgeschlossen werden (Tabelle 6.32).

In multivarianter Analyse aller Therapie-bezogenen Faktoren der R0-resezierten Patienten konnten eine durchgeführte abdomino-perineale Rektumexstirpation ([HR=2,0; CI ± 0,59]; [p=0,0205]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=2,0; CI ± 0,57]; [p=0,0220]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

	Alle Patienten n=249			
	Perioperative Komplikationen	Intraoperative Komplikationen	Allg. postoperat. Komplikationen	Spez. postoperat. Komplikationen
<b>Disease Free Survival, alle Daten bezogen auf 60 Monate</b>				
JA	78,4%	74,4%	79,5%	79,2%
NEIN	83,9%	81,4%	80,5%	81,8%
	0,4417	0,2594	0,9001	0,7939

Tabelle 6.32: Disease Free Survival, perioperative Komplikationen

Die multivariante Analyse unter Einschluss aller o. g. Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogener Faktoren der R0-resezierten Patienten zeigte als unabhängige Risikofaktoren des DFS das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ([HR=11,2; CI ± 1,40]; [p=0,0007]), positiver Fernmetastasen ([HR=10,0; CI ± 1,30]; [p=0,0005]), eines Tumorstadiums pUICC III ([HR=7,3; CI ± 0,89]; [p=0,0000]), einer pT4-Kategorie ([HR=3,4; CI ± 1,13]; [p=0,0331]), eines Tumorstadiums pUICC II ([HR=2,6; CI ± 0,92]; [p=0,0440]), eines ASA-Scores 3/4 ([HR=2,3; CI ± 0,66]; [p=0,0154]), einer Tumorphöhe < 4,0 cm ACL ([HR=2,1; CI ± 0,62]; [p=0,0204]), einer nicht durchgeführten adjuvanten Chemotherapie ([OR=2,1; CI ± 0,65]; [p=0,0271]) und eines pathologisch erhöhten Tumormarkers CEA ([OR=2,0; CI ± 0,63]; [p=0,0378]).

## 6.9.4 Neoadjuvante / Adjuvante Therapie

	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=249	Primäroperation n=57	Neoadjuvans n=66	Studiengruppe n=126	
<b>Neoadjuvante Therapie</b>					
NEIN	17,5%	-	-	-	-
JA	19,3%	-	-	-	-
	0,7700	-	-	-	-
<b>5 x 5 Gy (KURZ)</b>					
	13,2%	-	11,1%	13,6%	0,8380
<b>LANG</b>	21,6%	-	33,3%	13,4%	<b>0,0050</b>
50,4 Gy	19,6%	-	31,3%	11,1%	<b>0,0280</b>
45,0 Gy	24,2%	-	36,0%	16,2%	0,0740
	0,1880	-	0,1780	0,9720	[p]
<b>Adjuvante Therapie</b>					
Adj. Th. erhalten	61,9%	22,8%	50,8%	83,8%	<b>0,0000</b>
Adj. CT +: 5x5 Gy	75,5%	-	11,1%	88,1%	<b>0,0000</b>
Adj. CT +: 45,0 / 50,4 Gy	72,7%	-	57,1%	81,3%	<b>0,0030</b>
<b>Tumorrezidiv: alle Patienten</b>					
Chemo +	14,9%	15,4%	24,2%	11,2%	0,0660
Chemo -	25,3%	18,2%	37,5%	21,1%	0,2210
	<b>0,0430</b>	0,8160	0,2170	0,2950	[p]
<b>Tumorrezidiv: 5 x 5 Gy</b>					
Chemo +	15,0%	-	0,0%	15,4%	./.
Chemo -	7,7%	-	12,5%	0,0%	./.
	<b>0,4990</b>	-	./.	./.	[p]
<b>Tumorrezidiv: 45,0 / 50,4 Gy</b>					
Chemo +	14,9%	-	24,2%	10,3%	0,0640
Chemo -	39,5%	-	45,8%	28,6%	0,2940
	<b>0,0020</b>	-	0,0880	0,0680	[p]

Tabelle 6.33: Rezidivraten Neoadjuvante / Adjuvante Therapie

Zwischen Patienten mit bzw. ohne neoadjuvante Therapie zeigte sich kein Unterschied in den Rezidivraten [p=0,7700]. Innerhalb der Therapiegruppen Neoadjuvans und Studie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten nach Radio- bzw. Radiochemo-Therapie [p=0,1880]. Auffallend war eine erhöhte Rezidivrate der Gruppe Neoadjuvans nach kombinierter Radiochemo-Therapie im Vergleich zu Patienten der Studiengruppe ([OR=2,5]; [p=0,0050]). Eine adjuvante Chemotherapie erhielten lediglich 51,5% der Neoadjuvanten Therapiegruppe (Studiengruppe 83,3%; [p=0,0000]), nach hypofraktionierter Radio sogar nur 11,1% (Studiengruppe 88,1%; [p=0,0000]). Patienten ohne postoperative Chemotherapie zeigten deutlich häufiger ein Tumorrezidiv ([OR=1,7]; [p=0,0430]), wobei der Effekt sich innerhalb und zwischen den

Therapiegruppen als statistisch nicht signifikant erwies. Die Rezidivhäufung konnte für Patienten nach kombinierter Radiochemo-Therapie ([OR=2,7]; [p=0,0020]), nicht jedoch nach hypofraktionierter Radiatio [p=0,4990] bestätigt werden. In multivarianter Analyse der Faktoren neoadjuvante / adjuvante Therapie konnte lediglich eine adjuvante Therapie als protektiver unabhängiger Faktor für die Entwicklung eines Tumorrezidivs bestätigt werden ([HR=0,5]; [p=0,0287]).

Die multivariante Analyse unter Einschluss aller o. g. Tumor-, Patienten- und Therapiebezogener Faktoren zeigte als unabhängige Risikofaktoren des Gesamtüberlebens eine chronische Niereninsuffizienz ([OR=6,5]; [p=0,0193]), positive Lymphknotenmetastasen ([OR=6,1]; [p=0,0000]), ein höherer ASA-Score 3/4 ([OR=3,3]; [p=0,0037]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([OR=3,1]; [p=0,0015]).

#### **6.10 Subgruppenanalyse: Vergleich zwischen hypofraktionierter und kombinierter neoadjuvanter Therapie**

Als Teilauswertung der unter 5.11 beschriebenen Patientengruppen erfolgte eine Subgruppenanalyse des neoadjuvanten Therapieregimes zwischen Patienten nach Radiotherapie und Radiochemo-Therapie entsprechend Fragestellung 4.2. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Patientengruppen findet sich in Anhang B: Patientenkollektiv neoadjuvante Therapie. In der folgenden Analyse wurden Patienten nach kombinierter Radiochemo-Therapie (n=223) mit einer Strahlendosis von 45,0 Gray (n=70) und von 50,4 Gray (n=87) zusammengefasst. Bezüglich der Wiederherstellung einer Kontinuität wurden Patienten mit Rekonstruktion mittels Neosphincter nach abdomino-perinealer Exstirpation (n=12) berücksichtigt.

Die Patienten-bezogenen Faktoren zeigten weder in Hinblick auf Alter [p=0,0750], Geschlecht [p=0,5220], ASA-Score [p=0,9230] noch Risikoscore [p=0,4280] zwischen den Patientengruppen Radiotherapie (n=66) und Radiochemo-Therapie (n=157) signifikante Unterschiede (Tabelle 9.1).

Bei den Tumor-bezogenen Faktoren fanden sich sowohl im prätherapeutischen Staging in Hinblick auf die cUICC-Stadien (Tabelle 9.2) als auch im definitiven Staging (Tabelle 9.4) signifikante Unterschiede. Diese wurden durch abweichende Verteilungen der T-

Kategorie [p=0,0090] mit ypT2 / 3 (RT 91,0% vs. RCT 75,8%) und ypT4 (RT 3,0% vs. RCT 7,6%), der N-Kategorie [p=0,0180] mit ypN0 (RT 54,5% vs. RCT 72,0%) und der M-Kategorie [p=0,0070] mit ypM1 (RT 18,2% vs. RCT 6,4%) verursacht.

Beide Therapiegruppen zeigten nach neoadjuvanter Therapie eine Tumorregression (Tabelle 9.3) mit einer Verschiebung der T- und N-Kategorie hin zu niedrigeren Werten. Erwartungsgemäß war der Therapieerfolg der mittels kombinierter Radiochemo-Therapie vorbehandelten Patienten, bis hin zur kompletten Remission, deutlich höher ([OR=9,78]; [p=0,0000]).

Die systemische Tumorresektion unter Berücksichtigung aller Organmetastasen erfolgte im Rahmen der Primäroperation bei 13,9% aller Patienten unvollständig (Tabelle 9.4). Die Analyse der lokoregionären Resektion erbrachte lediglich einen Tumorverbleib bei 8,1% aller Patienten (Tabelle 9.5), der trotz höherer Regressionsrate (Tabelle 9.3) durch die häufigere Anzahl von ypT4-Karzinomen der mittels Radiochemo-Therapie behandelten Patienten bedingt war. Insbesondere in Hinblick auf die höhere Anzahl von ypT4-Karzinomen fanden sich, jedoch nicht signifikante, Unterschiede der TME-Qualität des Resektats hin zu optimalerer Qualität [p=0,5480] bei mittels Radiochemo-Therapie behandelten Patienten (Tabelle 9.6).

Die Analyse der Faktoren der operativen Therapie zeigte, dass Patienten nach hypofraktionierter Radiotherapie signifikant häufiger laparoskopisch ([OR=2,8]; [p=0,0000]) operiert wurden. Als einzig unabhängiger Faktor konnte das OP-Jahr, möglicherweise Ausdruck der Expertise einzelner Operateure, als ursächlich identifiziert werden [p=0,0000]. In Folge der Abweichungen der Tumorkategorien fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Therapieintention [p=0,0180].

Differenzen in Hinsicht des Auftretens perioperativer Komplikationen konnten nicht nachgewiesen werden [p=0,6160].

Der zu erwartende Unterschied hinsichtlich des Sphinktererhalts zugunsten der Gruppe der mittels kombinierter Radiochemo-Therapie behandelten Patienten zeigte sich nicht, es fand sich sogar eine niedrigere Exstirpationsrate bei den mittels Radiotherapie behandelten Patienten ([OR=1,2]; [p=0,0740]). Auch unter Berücksichtigung der Wiederherstellung der Kontinuität mittels Neosphincter fanden sich keine Unterschiede ([OR=1,1]; [p=0,2060]). Die geringe Verschiebung zu Gunsten der Patienten nach



hypofraktionierter Therapie mag an dem, statistisch nicht signifikanten, Unterschied in der Tumorphöhe  $\leq 4$  cm ACL und dem höheren Anteil von cT4-Karzinomen [ $p=0,0000$ ] zu Ungunsten der kombiniert therapierten Patienten gelegen haben.

Wie dargelegt, unterschieden sich die Patientengruppen in nur einigen, für den perioperativen Verlauf nicht relevanten, Punkten. Somit kann auf die unter 4.2 hergeleitete Fragestellung eingegangen werden. Trotz nachgewiesenen fehlenden Unterschiedes bezüglich perioperativer Komplikationen ( $p=0,6160$ ) wurden im Folgenden die Fragestellungen: (6.10.1) Anastomosen-Insuffizienz nach anteriorer Resektion, (6.10.2) perineale Wundinfekte / Wundheilungsstörungen nach Rektumexstirpation sowie (6.10.3) Blasenentleerungsstörungen, postoperativer Ileus / prolongierte Atonie und Infekte des Abdomens nach anteriorer Resektion oder Rektumexstirpation erörtert. Abschließend erfolgte eine Analyse bezüglich des Anteils einer adjuvanten Therapie sowie des Überlebens in Form des OAS und DSS.

### 6.10.1 Postoperative Anastomosen-Insuffizienzen

Von 292 Patienten erfolgte bei 140 nach neoadjuvanter Therapie eine anteriore Resektion mit Wiederherstellung der Kontinuität (47 Radiotherapie; 93 Radiochemotherapie). Tabelle 6.34 zeigt die Häufigkeit postoperativer Anastomosen-Insuffizienzen in Bezug auf die Art der Vortherapie.

	Therapiegruppe			[p]
	Alle Patienten n=140	Radiotherapie n=47	Radio- Chemotherapie n=93	
Anteriore Resektion nach neoadjuvanter Therapie mit Wiederherstellung der Kontinuität				
AI (Grad A / B / C)	25,0%	34,0%	20,4%	0,0988
AI mit OP (Grad C)	15,7%	21,3%	12,9%	0,2236

Tabelle 6.34: Postoperative Anastomosen-Insuffizienz nach TAR neoadjuvant therapierten Patienten

Trotz augenscheinlich deutlich höherem Anteil einer Anastomosen-Insuffizienz in der Patientengruppe nach hypofraktionierter Radiotherapie war der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant [ $p=0,0988$ ]. Zusammenhänge zur Tumorphöhe [ $p=0,6110$ ], pT-Kategorie [ $p=0,3990$ ], pN-Kategorie [ $p=0,3250$ ] und pM-Kategorie [ $p=0,5860$ ] konnten nicht dargelegt werden. Ein intraoperativ angelegtes protektives Ileostoma (72 / 140 Patienten: 51,4%) bot keinen Schutz vor Entwicklung einer Anastomosen-Insuffizienz [ $p=0,2410$ ], führte jedoch signifikant seltener ([OR=3,3];

[p=0,0064]) zur Entwicklung einer symptomatischen operationspflichtigen Anastomosen-Insuffizienz (Abbildung 7).

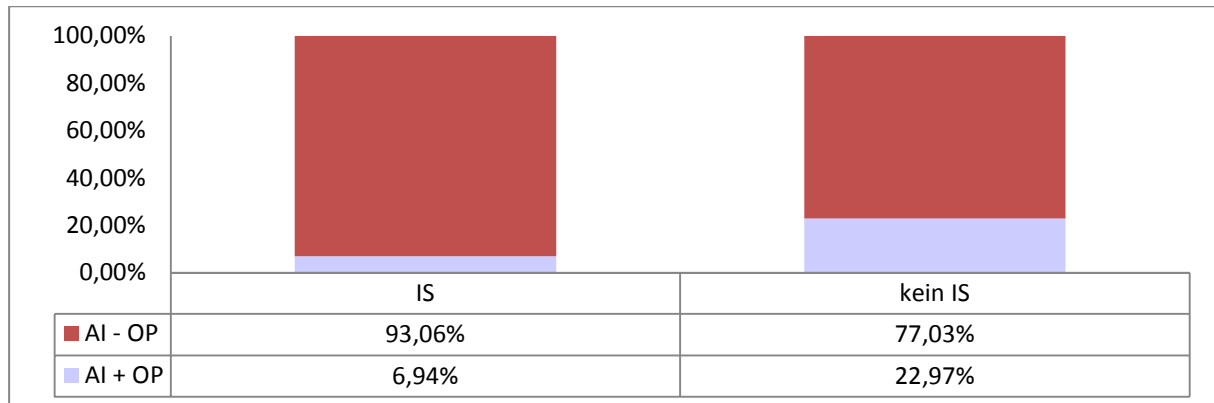


Abbildung 7: Operationspflichtige Anastomosen-Insuffizienzen in Abhängigkeit eines protekt. Ileostoma

### 6.10.2 Perineale Wundinfekte / Wundheilungsstörungen

Von 292 Patienten erfolgte bei 65 nach neoadjuvanter Therapie eine abdomino-perineale Exstirpation mit Anlage eines definitiven Kolostoma (15 Radiotherapie; 50 Radiochemo-Therapie). Tabelle 6.35 zeigt die Häufigkeit postoperativer perinealer Wundinfekte / Wundheilungsstörungen in Bezug auf die Art der Vortherapie. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

	Therapiegruppe			[p]
	Alle Patienten n=65	Radiotherapie n=15	Radio- Chemotherapie n=50	
Abdominoperineale Exstirpation nach neoadjuvanter Therapie ohne Wiederherstellung der Kontinuität				
Sakrale Wundinfektion	33,9%	26,7%	36,0%	0,7565
Wundinfekte / WHS	49,2%	40,0%	52,0%	0,5579

Tabelle 6.35: Postoperative Wundinfekte / WHS nach APRE neoadjuvant therapierter Patienten

### 6.10.3 Sonstige perioperative Komplikationen

Von 292 Patienten erfolgte bei 223 nach neoadjuvanter Therapie eine anteriore Resektion oder Rektumexstirpation (66 Radiotherapie; 157 Radio-Chemotherapie). Abgesehen von Ereignissen eines thrombembolischen Geschehens (Thrombose / Embolie) fanden sich signifikante Unterschiede, Mehrfachnennungen möglich, weder in Bezug auf intraoperative (Tabelle 6.36), allgemeine (Tabelle 6.37) noch spezielle postoperative (Tabelle 6.38) Komplikationen.

	Therapiegruppe			[p]
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Intraoperative Komplikationen</b>				
<b>Alle Ereignisse</b>	<b>19,3%</b>	<b>19,7%</b>	<b>19,1%</b>	0,9190
<i>Komplikation Anastomose</i>	4,9%	6,1%	4,5%	0,7357
<i>Verletzung v. Nachbarorganen</i>	4,0%	1,5%	5,1%	0,2871
<i>Nachresektion</i>	4,0%	6,1%	3,2%	0,4554
<i>Darmperforation</i>	3,1%	4,6%	2,6%	0,4249
<i>Tumorperforation</i>	1,8%	1,5%	1,9%	0,8390
<i>Blutungskomplikation</i>	0,9%	0,0%	1,3%	./.
<i>OP-Abbruch wg. Komplikation</i>	0,5%	0,0%	0,6%	./.
<i>sonstige OP-Komplikationen</i>	2,2%	3,0%	1,9%	0,6340

Tabelle 6.36: Intraoperative Komplikationen neoadjuvant vortherapierter Patienten (AR u. APRE)

	Therapiegruppe			[p]
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Allgemeine postoperative Komplikationen</b>				
<b>Alle Ereignisse</b>	<b>24,2%</b>	<b>30,3%</b>	<b>21,7%</b>	0,1750
<i>FUO / Sepsis ± MOV</i>	7,6%	9,1%	7,0%	0,5883
<i>Kardiale Komplikationen</i>	4,9%	6,1%	4,5%	0,7357
<i>Harnwegsinfekt</i>	4,0%	4,6%	3,8%	0,7262
<i>Neurologische Komplikationen</i>	4,0%	3,0%	4,5%	0,6210
<i>Pulmonolog. Komplikationen</i>	4,0%	4,6%	3,8%	0,7262
<i>Thrombose / Embolie</i>	1,5%	4,6%	0,0%	<b>0,0251</b>
<i>Beatmung &gt; 72 Stunden</i>	0,9%	1,5%	0,6%	0,5053
<i>CPR</i>	0,9%	0,0%	1,3%	./.
<i>Exitus letalis</i>	0,5%	0,0%	0,6%	./.
<i>Diarrhoen</i>	0,5%	0,0%	0,6%	./.
<i>sonstige Komplikationen</i>	1,8%	3,0%	1,3%	0,5836

Tabelle 6.37: Allgemeine postoperative Komplikationen neoadjuvant vortherapierter Patienten (AR u. APRE)

	Therapiegruppe			[p]
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Spezielle postoperative Komplikationen</b>				
<b>Alle Ereignisse</b>	<b>61,0%</b>	<b>63,6%</b>	<b>59,9%</b>	<b>0,6533</b>
<i>Blasenentleerungsstörung</i>	13,0%	15,2%	12,1%	0,5210
<i>Ileus / Atonie</i>	10,8%	9,1%	11,5%	0,8132
<i>Abszess Abdomen</i>	10,3%	13,6%	8,9%	0,3358
<i>High-Flow-Stoma</i>	5,8%	3,0%	7,0%	0,3538
<i>Peritonitis diffusa</i>	2,7%	4,6%	1,9%	0,3644
<i>OP-relevante Nachblutung</i>	2,2%	3,0%	1,9%	0,6340
<i>Stoma-Komplikation</i>	1,8%	4,6%	0,6%	0,0788
<i>Kolonnekrose</i>	1,4%	3,0%	0,6%	0,2098
<i>sonstige Komplikationen</i>	5,8%	9,1%	4,5%	0,2124

Tabelle 6.38: Spezielle postoperative Komplikationen neoadjuvant vortherapierter Patienten (AR u. APRE)

Hinsichtlich der Fragestellung konnten signifikante Unterschiede bezogen auf postoperative Blasenentleerungsstörungen ([OR=1,3]; [p=0,5210]), eines postoperativern Ileus / einer prolongierte Atonie ([OR=0,8]; [p=0,8132]) und Infekten des Abdomens ([OR=1,5]; [p=0,3358]) zwischen Patienten nach hypofraktionierter bzw. kombinierter neoadjuvanter Therapie ausgeschlossen werden.

#### 6.10.4 Adjuvante Chemotherapie

Einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen sich 72,2% aller Patienten. Zwischen beiden Therapiegruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede ([OR=1,0]; [p=0,8705]). Ursächlich bezogen auf die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie zeigten sich, ohne Berücksichtigung der Art der neoadjuvanten Therapie, die Therapieintention (kurativ 74,0%; potentiell kurativ 47,4%; palliativ 100,0%; [p=0,0210]), die Teilnahme an einer klinischen Studie ([OR=1,6]; [p=0,0000]) und der ASA-Score ([ASA 1/2 76,2% vs. ASA 3/4 52,6%; [p=0,0030]). Bei der Betrachtung perioperativer Komplikationen mit operativen Komplikationen ([OR=0,9]; [p=0,4390]), allgemeinen postoperativen Komplikationen ([OR=0,9]; [p=0,1640]) und speziellen postoperativen Komplikationen ([OR=0,9]; [p=0,3290]) fanden sich keine Unterschiede. Dieser zeigte sich jedoch bei isolierter Betrachtung einer postoperativen Anastomosen-Insuffizienz mit ([OR=0,8]; [p=0,0220]), welcher durch Insuffizienzen Grad A / B ([OR=0,5]; [p=0,0050]) begründet war.

### 6.10.5 Überleben

In Bezug auf die Durchführung einer Radiotherapie oder einer Radiochemo-Therapie fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben (Tabelle 6.39).

	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
Medianes Überleben	65,0 [60,0 - 68,0] M	64,5 [58,6 - 69,2] M	65,0 [58,0 - 72,0] M	0,5103
Outcome, alle Daten bezogen auf 60 Monate				
Disease Free Survival	72,4%	75,8%	71,0%	0,4587
Overall Survival	74,5%	81,0%	71,8%	0,3436
Tumorbedingtes Survival	80,3%	84,8%	78,4%	0,1664

Tabelle 6.39: Überlebensdaten neoadjuvant vorthespiertter Patienten (AR u. APRE)

### 6.10.6 Gesamtüberleben (OAS)

In multivariater schrittweiser Cox-Regressionsanalyse aller Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogenen Faktoren konnten das Vorliegen einer pAVK ([HR=5,5; CI ± 0,82]; [p=0,0000]), eine Venoleninvasion ([HR=3,6; CI ± 1,19]; [p=0,0339]), positiver Lymphknotenmetastasen ([HR=3,6; CI ± 0,70]; [p=0,0003]), eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=3,3; CI ± 0,72]; [p=0,0010]), ein pathologisch erhöhter Tumormarker CA 19-9 ([HR=2,9; CI ± 0,99]; [p=0,0334]) und die Zugehörigkeit zur Gruppe Neoadjuvans ([HR=2,0; CI ± 0,70]; [p=0,0480]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten OAS identifiziert werden.

### 6.10.7 Tumor-bedingtes Überleben (DSS)

Die univariante Untersuchung des DSS erbrachte signifikante Unterschiede in Hinsicht auf: die Therapiegruppe (Studie / Neoadjuvans [OR=1,6]; [p=0,0000]); pUICC-Stadium [p=0,0000]; die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (JA / NEIN [OR=1,3]; [p=0,0016]); Grading [p=0,0019]; Lymphangiainvasion (L0 / L1 [OR=1,3]; [p= 0,0018]); pM-Kategorie (pM0 / pM1 [OR=2,6]; [p=0,0000]), pN-Kategorie (pN0: 89,4% vs. pN1: 67,6% vs. pN2: 48,0% [p=0,0000]); pT-Kategorie (pT0: 91,7% vs. pT1: 100,0% vs. pT2: 92,2% vs. pT3: 76,3% vs. pT4: 25,7% [p=0,0000]); Vorhandensein eines primären Enterostomas (kein Stoma: 85,9% vs. Ileostoma: 84,8% vs. Kolostoma: 69,4% [p= 0,0063]), Entwicklung eines Rezidivs (NEIN / JA [OR=3,2]; [p=0,0000]), lokale Tumorresektion [p=0,0000] und Therapieintention (kurativ: 86,1% vs. potentiell kurativ: 32,9% vs. palliativ: 25,0% [p=0,0000]).

In multivariater Analyse schrittweiser Cox-Regressionsanalyse aller Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogenen Faktoren konnten eine pT4-Kategorie ([HR=7,2; CI ± 1,55]; [p=0,0126]), die Zugehörigkeit zur Gruppe Neoadjuvans ([HR=6,3; CI ± 0,92]; [p=0,0000]), das Vorliegen neurologischer Erkrankungen ([HR=3,9; CI ± 1,25]; [p=0,0322]) und ein Tumorstadium pUICC III ([HR=2,8; CI ± 0,84]; [p=0,0171]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DSS identifiziert werden.

#### **6.10.8 Rezidivfreies Überleben (DFS)**

In multivariater schrittweiser Cox-Regressionsanalyse aller Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogenen Faktoren konnten das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ([HR=6,5; CI ± 1,57]; [p=0,0193]), positiver Lymphknotenmetastasen ([HR=6,1; CI ± 0,75]; [p=0,0000]), eines ASA-Scores 3/4 ([HR=3,3; CI ± 0,81]; [p=0,0037]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=3,1; CI ± 0,70]; [p=0,0015]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

### **6.11 Subgruppenanalyse von Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz in Bezug zur Anlage eines protektiven Ileostoma**

Die Diagnose der Anastomosen-Insuffizienz erfolgte Median am Tag 7,5 postoperativ [5,0 – 10,2], wobei sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne protektivem Ileostoma (protektives Stoma 13,0 Tage [7,0 – 21,0]; kein protektives Stoma 5,0 Tage [4,0 – 8,0]) [p=0,0350] sowie dem Schweregrad der Insuffizienz (Grad B 21,0 Tage [13,0 – 28,0]; Grad C 4,0 Tage [3,7 – 5,6]) [p=0,0000] zeigten.

Patienten mit Anastomosen-Insuffizienz ohne primär angelegtes protektives Stoma erhielten im Rahmen einer Revision nicht häufiger ein Kolostoma als Patienten mit primär angelegtem Stoma ([OR=1,1], zudem war in 25,8% keine Anlage eines Stoma erforderlich [p=0,0000]).

#### **6.11.1 Septischer Verlauf und Mortalität**

Untersucht wurde der septische Verlauf entsprechend der Leitlinie Sepsis<sup>89</sup>. Es erfolgte eine Einteilung in a) keine Sepsis, b) Sepsis und c) septischer Schock. Untersucht wurde der Verlauf in Abhängigkeit auf Vorhandensein eines protektiven Ileostoma

(Tabelle 6.40). Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu Ungunsten eines häufigeren Auftretens einer Sepsis mit septischem Schock bei fehlender Anlage eines protektiven Ileostoma [ $p=0,0150$ ] im Rahmen der Primäroperation.

	Alle Patienten n=48	keine Sepsis n=23	Sepsis n=15	Sept. Schock n=10	[p]
protektives IS	17	70,6%	29,4%	0,0%	<b>0,0150</b>
kein protektives IS	31	35,5%	32,3%	32,3%	

Tabelle 6.40: Septische Verlaufsform der Anastomosen-Insuffizienz in Bezug zum protektiven IS

Bei insgesamt 48 Patienten mit der Diagnose einer Anastomosen-Insuffizienz betrug die Krankenhaus-Mortalität 0,0%. Weitere Untersuchungen diesbezüglich waren daher weder möglich noch indiziert.

### 6.11.2 Therapie und Therapieverlauf

Im Heilungsverlauf der Anastomosen-Insuffizienz erfolgte bei 64,6% der betroffenen Patienten mit Diagnosestellung eine operative Therapie (Grad C). Hiervon erhielten 54,8% ein sekundäres Ileostoma, 29,0% eine Aufhebung der Anastomose mit Anlage eines terminalen Kolostoma, 12,9% eine Übernähung der Anastomose und 3,2% eine Neuanlage der Anastomose.

Wesentlicher Pfeiler der Therapie einer Insuffizienz stellte, unabhängig von einer durchgeführten operativen Therapie, ein endoskopisches Regime dar: Grad B 94,1%; Grad C 71,0% (Tabelle 6.41).

	CLIP	STENT	SPÜLUNG	NAHT	ENDOVAC	FIBRIN
AI TYP B	0,0%	29,4%	82,4%	0,0%	29,4%	29,4%
AI TYP C	3,2%	9,7%	58,1%	9,7%	22,6%	9,7%

Tabelle 6.41: Durchgeführte endoskopische Therapieverfahren bei Anastomosen-Insuffizienz (Mehrfachnennungen)

In Abhängigkeit des endoskopischen Befundes erfolgte eine adaptierte Änderung des Therapieregimes. Eine dezidierte Untersuchung in Bezug auf das verwendete endoskopische Verfahren bezüglich des Heilungsverlaufes war aufgrund der zum Teil kleinen Patientengruppen und der partiell fehlenden Daten von Größenausdehnung der Insuffizienz in Bezug zum Darmlumen retrospektiv nicht möglich.

Unter Ausschluss der Patienten, bei denen im Rahmen der Revisionsoperation eine Aufhebung der Anastomose erfolgte ( $n=9$ ), zeigten 82,1% der Patienten eine Ausheilung der Anastomose (Grad B 82,4%; Grad C 81,8%; [ $p=0,9660$ ]). Unter

Einbezug der Patienten mit Aufhebung der Anastomose ergab sich eine Ausheilung in 75,0% (Grad B 82,35%; Grad C 70,97%; [p=0,3840]).

Die kumulative mediane postoperative Krankenhaus-Verweildauer war bei Vorliegen einer Anastomosens-Insuffizienz signifikant länger im Vergleich zu den übrigen Patienten ([OR=2,3]; [p=0,0000]), nicht hingegen der Vergleich der Insuffizienz-Grade untereinander (OR=1,2; [p=0,1850]). Ebenfalls signifikant verlängert war die kumulative postoperative ITS-Verweildauer bei Vorliegen einer Anastomosens-Insuffizienz ([OR=2,1]; [p=0,0000]), auch im Vergleich der Insuffizienzgrade untereinander ([OR=2,0]; [p=0,0020]) (Tabelle 6.42).

Durch Anlage eines protektiven Ileostoma im Rahmen der Primäroperation verlängerte sich, verglichen zu Patienten ohne Stoma, im Falle einer Insuffizienz die postoperative Verweildauer Median um 2,0 Tage ([33,0 vs. 31,0 Tage]; [p=0,3320]), verkürzte jedoch die intensivmedizinische Verweildauer um 6,0 Tage ([6,0 vs. 12,0 Tage]; [p=0,0720]), ohne dass hierfür eine Signifikanz nachzuweisen war.

Verweildauer postoperativ	keine AI n=140	AI n=48	AI Grad B n=17	AI Grad C n=31	[p]
KH-Verweildauer	14,0 [13,0 - 15,0]	32,0 [27,8 - 34,2]	28,0 [27,0 - 33,0]	33,0 [27,4 - 40,3]	<b>0,0000</b>
ITS-Verweildauer	4,0 [4,0 - 5,0]	8,5 [6,0 - 12,2]	6,0 [4,0 - 7,0]	12,0 [8,0 - 16,0]	

Tabelle 6.42: Postoperative Verweildauer in Abhängigkeit des Vorliegens einer Anastomosens-Insuffizienz

Im Therapieverlauf erhielten insgesamt 64,6% aller Patienten mit Anastomosens-Insuffizienz ein doppeläufiges protektives Ileostoma und 18,8% der Patienten eine Aufhebung der Anastomose mit Anlage eines terminalen definitiven Kolostoma (Tabelle 6.43). Hiermit ergab sich, im Vergleich zu der Anzahl zum Zeitpunkt der Primäroperation (55,9% ohne Stoma), eine Steigerung um 12,8%. Von insgesamt 97 Patienten mit protektivem Ileostoma (der Gesamtheit der Patienten; n=188) erfolgte eine Rückverlegung bei anamnestisch fehlender Insuffizienz in 89,4% nach Median 197,0 Tagen [157,5 – 241,2] und nach Vorliegen einer Insuffizienz in 74,2% nach Median 367,0 Tagen [250,7 – 398,4] [p(RV)=0,0540; p(t)=0,0000] (Tabelle 6.44).



	Alle Patienten n=188	keine AI n=140	AI n=48	[p]
kein Stoma	43,1%	52,1%	16,7%	<b>0,0000</b>
protektives IS	51,6%	47,1%	64,6%	
<i>Rückverlegung IS</i>	43,6%	42,1%	47,9%	
<i>keine Rückverlegung IS</i>	8,0%	5,0%	16,7%	
terminales Kolostoma	5,3%	0,7%	18,8%	

Tabelle 6.43: Therapieverlauf Stoma nach anteriorer Resektion

Als Ursache einer nicht erfolgten Ileostoma-Rückverlagerung ergaben sich: der Tod des Patienten (26,7%), Tumorrezidiv / -progress (33,3%), ablehnende Patientenhaltung (20,0%), nicht verheilte Anastomosen-Insuffizienz (13,3%) und schlechter Allgemeinzustand des Patienten (6,7%). Aufgrund der geringen Patientenzahl war eine statistische Auswertung in Bezug auf das Vorliegen einer Insuffizienz nicht möglich.

### 6.11.3 Strukturelle und funktionelle Ergebnisse der Anastomosen-Insuffizienz

Im Verlauf der Behandlung zeigten 75,0% der Patienten eine Ausheilung der Anastomose und je 12,5% eine bestehende Insuffizienzhöhle / Fistel bzw. eine im Verlauf durchgeführte Aufhebung der Anastomose. In univariaten Analysen ergaben sich keine Abhängigkeiten bezüglich des Schweregrades der Insuffizienz [p=0,3840], einer begleitenden Sepsis [p=0,0660], dem Vorhandensein eines primären protektiven Stoma [p=0,6720], den Begleiterkrankungen gemäß ASA-Score [p=0,0750], dem Alter, einer neoadjuvanten Therapie [p=0,1950], dem Geschlecht [p=0,2090] bzw. der Therapiegruppe [p=0,2430].

Die Ausheilung der Anastomose (75,0% der Patienten) dauerte Median 119,0 Tage [89,6 – 139,8]. Hierfür war eine mediane intermittierende endoskopische Therapiedauer von 41,5 Tagen [16,5 – 50,0] mit Median 5 Behandlungen [2,0 – 9,3] erforderlich. Die endoskopische Therapiedauer bei fehlender Heilung betrug hingegen Median 75,0 Tage [12,2 – 372,3] mit Median 4 Behandlungen [0,0 – 14,4].

Zum Erhebungszeitraum 08/2012 hatten von 48 Patienten nach anamnestischer Anastomosen-Insuffizienz 58,3% kein Stoma, 16,7% ein doppeläufiges Ileostoma und 25,0% ein terminales Kolostoma. Zwischen den beiden Gruppen, Insuffizienzen Grad B bzw. C, ergab sich kein signifikanter Unterschied ([OR=1,4]; [p=0,2810]), dieser bestand jedoch in Bezug zur Gesamtheit aller Patienten nach anteriorer Rektumresektion

[p=0,0000] (Tabelle 6.44). Die Anlage eines primären Ileostoma zeigte im Vergleich zur fehlenden Anlage diesbezüglich keinen Unterschied [p=0,2090].

Stoma	Alle Patienten n=188	keine AI n=140	AI Grad B n=17	AI Grad C n=31	[p]
kein Stoma	82,5%	90,7%	70,6%	51,6%	<b>0,0000</b>
doppelläufiges IS	8,0%	5,0%	5,9%	22,6%	
terminales Kolostoma	9,6%	4,3%	23,5%	25,8%	

Tabelle 6.44: Endergebnis bezüglich der Darmpassage nach anteriorer Rektumresektion

Die Einteilung der Kontinenz erfolgte nach Williams in die Stufen 1 – 5. Es erfolgte ferner eine Unterteilung in kontinent: Williams 1, teilkontinent. Williams 2 u. 3 sowie inkontinent: Williams 4 u. 5. Von ursprünglich 188 Patienten zeigten 157 im Untersuchungszeitraum 08/2008 – 07/2009 eine perianale Darmpassage und standen somit einer Erfassung der Kontinenz potentiell zur Verfügung. Von diesen konnten 141 Patienten (89,8%) zur Kontinenz mittels standardisiertem Fragebogen direkt befragt werden (Tabelle 6.45).

Kontinenzgrad (Williams)	Alle Patienten n=141	keine AI n=114	AI n=27	[p]
Grad 1	48,9%	50,9%	40,7%	0,6150
Grad 2	2,1%	1,8%	3,7%	
Grad 3	28,5%	27,2%	33,3%	
Grad 4	9,2%	10,5%	3,7%	
Grad 5	11,4%	9,7%	18,5%	

Tabelle 6.45: Kontinenzgrad (Williams) nach anteriorer Resektion (Endergebnis)

In der Auswertung ergab sich, unter Verwendung o.g. dreistufigen Systems, kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne anamnestischer Anastomosen-Insuffizienz [p=0,6150]. In univariaten Analysen ergab sich ferner kein Unterschied der Kontinenz in Bezug auf das Geschlecht [p=0,1360], den operativen Zugangsweg [p=0,2010], die Tumorformel pUICC [p=0,2370], einer neoadjuvanten Therapie [p=0,2270] und der ASA-Klassifikation [p=0,1930]. Signifikante Unterschiede in der Kontinenz fanden sich in Bezug auf die Tumorböhe ab ACL [p=0,0000] (Tabelle 6.46), der Höhe der Anastomose ab ACL [p=0,0000], der Anlage eines protektiven Ileostoma [p=0,0170] (Tabelle 6.47) und dem Auftreten perioperativer Komplikationen [p=0,0320]. Die weitere Untersuchung letzteren Punktes ergab keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten intraoperativer [p=0,8580] und allgemeiner postoperativer [p=0,3300]

Komplikationen, jedoch auf das Auftreten spezieller postoperativer Komplikationen [p=0,0120]. Weitere Subgruppenanalysen erbrachten diesbezüglich nur grenzwertige Befunde. Der Unterschied in Hinsicht auf die Anlage eines protektiven Ileostoma könnte eine Verfälschung aus dem Unterschied in der Häufigkeit der Anlage in Bezug zur Tumorböhe (Tabelle 6.48) darstellen.

Kontinenzklasse	Tumorböhe ab ACL				[p]
	0,0 - 3,9 cm n=31	4,0 - 7,9 cm n=61	8,0 - 11,9 n=42	12,0 - 16,0 cm n=7	
kontinent	19,4%	55,7%	59,5%	57,1%	<b>0,0000</b>
teilkontinent	29,0%	29,5%	33,3%	28,6%	
inkontinent	51,6%	14,8%	7,1%	14,3%	

Tabelle 6.46: Kontinenzklasse in Bezug zur Tumorböhe ab ACL

Kontinenzklasse	alle Patienten n=141	protektives IS n=60	kein IS n=81	[p]
kontinent	48,9%	40,0%	55,6%	<b>0,0170</b>
teilkontinent	30,5%	28,3%	32,1%	
inkontinent	20,6%	31,7%	12,4%	

Tabelle 6.47: Kontinenzklasse in Bezug zur Anlage eines protektiven Ileostoma

Protektives Ileostoma	Tumorböhe ab ACL				[p]
	0,0 - 3,9 cm n=31	4,0 - 7,9 cm n=61	8,0 - 11,9 n=42	12,0 - 16,0 cm n=7	
ja	87,1%	36,1%	21,4%	28,6%	<b>0,0000</b>
nein	12,9%	63,9%	78,6%	71,4%	

Tabelle 6.48: Anlage eines protektiven Ileostoma in Bezug zur Tumorböhe ab ACL (Kontinenzklasse)

#### 6.11.4 Überleben und Rezidiv

Wir führten eine Auswertung zwischen Patienten nach anteriorer Rektumresektion unter dem Gesichtspunkt einer Anastomosen-Insuffizienz durch. Unter Verwendung der Methode nach Kaplan-Maier und Testung der Signifikanz mittels log-rank-Test (Cox-Mantel) fanden sich weder im Gesamtüberleben (OAS, Abbildung 8) [p=0,7711], im tumorspezifischen Überleben (DSS) [p=0,8228] noch im rezidivfreien Überleben (DFS) [p=0,9786] Unterschiede in Bezug des Auftretens einer postoperativen Anastomosen-Insuffizienz.

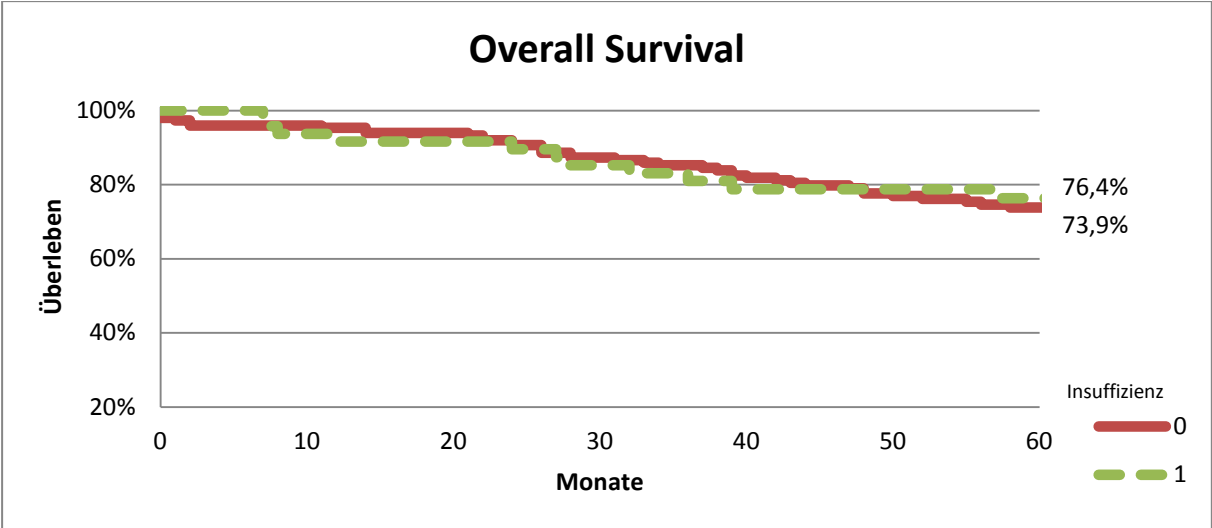


Abbildung 8: OAS zwischen Patienten nach AR mit / ohne Anastomosen-Insuffizienz

## 7 Diskussion

### 7.1 Voraussetzungen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Untersuchung zwischen Patienten mit neoadjuvanter Therapie innerhalb und außerhalb klinischer Studien. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit primärer Operation. Eine ausführliche Beschreibung der Patientengruppen findet sich unter 5.11: Patientengruppen. Zur Diskussion kommen die Auswertung der perioperativen Komplikationen (7.2) einschließlich Anastomosen-Insuffizienz mit Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit und ohne protektivem Ileostoma (7.3) sowie das definitiv qualitative Ergebnis in Form des Gesamtüberlebens, des tumorspezifischen Überlebens sowie des rezidivfreien Überlebens (7.4). Aufgrund der heterogenen Zusammensetzung der Therapiegruppen Neoadjuvans und Studie in Hinsicht auf die neoadjuvante Therapieform erfolgte zusätzlich eine Subgruppen-Analyse der Patientengruppen Neoadjuvans und Studie in Hinsicht auf therapieinduzierte Ergebnisse (7.5). Abschließend erfolgt der Vergleich der unter 5.5 - 5.7 beschriebenen Qualitätsindikatoren in Bezug zum untersuchten Kollektiv (7.6).

Die Bewertung der vorliegenden Untersuchung in Hinblick auf eine Verallgemeinerung der Ergebnisse erbringt mehrere Einschränkungen:

- Von einer repräsentativen Stichprobe kann allein aufgrund der unizentrischen Untersuchung und der geringen Patientenzahl in Bezug auf die Grundgesamtheit nicht ausgegangen werden. Bei zweiseitigen Testverfahren mit  $\alpha=0,05$  und der Annahme eines signifikanten Unterschiedes von 15% zwischen den einzelnen Therapiegruppen ist die Untersuchung mit einer Patientenzahl von  $n=292$  (Gesamtkollektiv) bzw. von  $n=223$  (Radio- vs. Radiochemo-Therapie) unterrepräsentiert.
- Der Vergleich der untersuchten Therapiegruppen Primäroperation, Neoadjuvans und Studie zeigte aufgrund des retrospektiven Designs bezüglich statistischer Auswertung und Diskussion der Ergebnisse signifikante Abweichungen untereinander:

- 1) Patienten der Gruppe Studie waren jünger [p=0,0060] und gesünder [p=0,0090] als die der anderen Gruppen,
- 2) Patienten der Gruppen Neoadjuvans und Studie wiesen mehr ultratiefe Rektumkarzinome  $\leq 3,9$  cm ACL [p=0,0460] auf,
- 3) Patienten der Gruppe Primäroperation zeigten seltener lokal fortgeschrittene [p=0,0000] und nodal-positive [p=0,0000] Karzinome,
- 4) Patienten der Gruppen Neoadjuvans zeigten häufiger T4-Tumoren [p=0,0000] und Fernmetastasen [p=0,0030],
- 5) Patienten der Gruppe Studie wurden häufiger R0-reseziert [p=0,0060] und wiesen entsprechend häufiger eine kurative Therapieintention auf [p=0,0010],
- 6) Patienten der Gruppe Neoadjuvans erhielten nach AR mit Wiederherstellung der Kontinuität häufiger eine Handnaht und
- 7) Patienten der Gruppe Neoadjuvans erhielten häufiger eine hypofraktionierte Radiatio von 5 x 5 Gray im Vergleich zur Gruppe Studie.

Eine prospektive randomisierte Untersuchung zum Zwecke einheitlicher Patientengruppen wäre zur Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse erforderlich. Derartige Untersuchungen sind jedoch, zum einen hinsichtlich der Indikationsstellung neoadjuvante Therapie aufgrund des etablierten Standards pro neoadjuvante Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome, und zum anderen hinsichtlich der Art der neoadjuvanten Therapie aufgrund des deutschlandweit etablierten kombinierten Therapieschemas, nicht realisierbar. Somit bleibt für künftige Untersuchungen lediglich der institutionelle Vergleich oder der mit historischen Patientenkollektiven.

## 7.2 Perioperative Komplikationen

Perioperative Morbidität wird im Wesentlichen durch Komplikationen, welche durch Risikofaktoren getriggert werden, verursacht. In Übersichtsarbeiten findet sich eine Rate perioperativer Morbidität nach elektiver Rektumresektion im Rahmen einer Tumorerkrankung zwischen 28,2% und 60,0%<sup>90 91 92 93</sup>. Wir analysierten ein selektioniertes elektives Patientengut hinsichtlich perioperativer Komplikationen im Gefolge einer Tumorresektion eines Rektumkarzinoms nach den Kriterien der ‚Deutschen Qualitätssicherungs-Multizenterstudie Rektumkarzinome‘ mit Endpunkt des prozentualen Anteils perioperativer Komplikationen<sup>71</sup>. Hierzu wurde zwischen Patienten

mit neoadjuvanten Therapieregime innerhalb und außerhalb der Durchführung klinischer Studien unterschieden. Als institutionelle Vergleichsgruppe dienten Patienten ohne neoadjuvantes Therapieregime. Eine Unterteilung erfolgte zwischen intraoperativen (18,8%) und postoperativen Auftreten mit allgemeinen (24,7%) und speziellen (60,6%), chirurgisch bedingten, Komplikationen. Im Ergebnis fanden sich, abgesehen von einem häufigeren Auftreten einer Pneumonie der Gruppe Primäroperation ([OR=8,7- 3,7]; [p=0,0010]), keine signifikanten Unterschiede in der Art und Häufigkeit des Auftretens perioperativer Komplikationen. Die Abweichung in Hinsicht Pneumonien zu Ungunsten der Gruppe Primäroperation mit 8,7% (bei 2,7% über alle Therapiegruppen) stellt, bei zu erwartender Inzidenz von bis 13,0%<sup>94</sup> keine eigentliche Abweichung dar. Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens konnte lediglich mit einem größeren ASA-Score, als Ausdruck einer höheren Morbidität dieser Patientengruppe [p=0,0090], in Verbindung gebracht werden; einem bekannten Aspekt der alters- und geschlechtsspezifischen Auftreten einer postoperativen Pneumonie<sup>94</sup>.

Aus der Vielzahl perioperativer Komplikationen fassen wir die zehn häufigsten zusammen. Zur Diskussion kommen, gemäß dem Prinzip von Pareto, lediglich die 80% des Auftretens bedingenden perioperativen Komplikationen (Tabelle 7.1).

Komplikation	Therapiegruppe				p
	Alle Patienten n=292	Primäroperation n=69	Neoadjuvans n=86	Studiengruppe n=137	
<b>Perioperative Komplikationen</b>					
Harnentleerungsstörung	12,0%	8,7%	12,8%	13,1%	0,6270
Wundinfekt	9,9%	17,4%	7,0%	8,0%	0,0580
Ileus	7,5%	4,4%	10,5%	7,3%	0,3540
Abszess Abdomen	6,9%	4,4%	7,0%	8,0%	0,6130
Resektion / Anastomose	5,5%	7,3%	4,7%	5,1%	0,7530
Verletz. Nachbarorgane	5,5%	1,5%	4,7%	8,0%	0,1360
kardiale Kompl.	4,8%	4,4%	5,8%	4,4%	0,8700
neurologische Kompl.	4,8%	5,8%	2,3%	5,8%	0,4430
Harnwegeinfekt	4,5%	5,8%	4,7%	3,7%	0,7750
Sepsis	4,5%	5,8%	3,5%	4,4%	0,7850

Tabelle 7.1: Die zehn häufigsten perioperativen Komplikationen

Unter Verweis auf Fragestellung (a) kommen wir zu folgendem Ergebnis: Es fanden sich keine quantitativen und qualitativen Unterschiede zwischen Patienten innerhalb und außerhalb klinischer Studien hinsichtlich perioperativer Komplikationen im Rahmen der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter Therapie. In

Bezug auf die Vergleichsgruppe Primäroperation zeigte sich, abgesehen von einem häufigeren Auftreten einer Pneumonie der Gruppe Primäroperation ([OR=8,7- 3,7]; [p=0,0010]), ebenfalls keine unterschiedliche Komplikationsrate. Ob Patienten der Gruppen Primäroperation und Neoadjuvans von der Expertise in der Behandlung von Studienpatienten hinsichtlich des Auftretens perioperativer Komplikationen profitiert haben bleibt zu vermuten, konnte aber aufgrund fehlender Randomisierung und somit unterschiedlicher Zusammensetzung in Bezug auf z. B. Tumorstadium und ASA-Score retrospektiv nicht beantwortet werden. Dennoch schließen wir aus unseren Ergebnissen, dass eine neoadjuvante Therapie zu keiner erhöhten perioperativen Morbidität als die primäre Operation führt. Eine neoadjuvante Therapie kann somit, sofern indiziert, Patienten uneingeschränkt empfohlen werden kann.

Unter Bezug auf Fragestellung (b) kommen wir zu dem Ergebnis, dass sich zwischen Patienten, die inner- und außerhalb klinischer Studien therapiert wurden, keine Unterschiede im frühen postoperativen Verlauf, definiert als Unterschiede in Morbidität und Mortalität, ergaben. Es fanden sich keine Hinweise für eine erhöhte Komplikationsrate; die Mortalität lag insgesamt derartig niedrig, dass diesbezüglich keine statistischen Aussagen getroffen werden konnten. Der Aspekt des mittelfristigen Verlaufs, definiert als 5-Jahres Überlebensrate (OAS / DSS / DFS) wird gesondert in Abschnitt 7.4 diskutiert.

In unserer Untersuchung zeigten sich folgende Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und perioperativen Komplikationen:

- ein arterieller Hypertonus führte häufiger zu intraoperativen Blutungskomplikationen,
- ein Diabetes mellitus führte häufiger zu pulmonologischen Komplikationen,
- neurologische Vorerkrankungen führten häufiger zu Wundinfekten / Wundheilungsstörungen,
- intraoperative Komplikationen wie Verletzung von Nachbarorganen und Probleme bei der Herstellung der Anastomose führten häufiger zur Anlage eines Stoma und zu Wundinfekten / Wundheilungsstörungen,
- Die Anlage eines Stoma führte häufiger zu einem Ileus, zu einer akuten Faszien dehiscenz und zu Wundinfekten / Wundheilungsstörungen,



- Nach Durchführung einer Rektumexstirpation zeigten sich häufiger Stomakomplikationen, ischämische Kolonnekrosen, Peritonitiden, Ileus und Wundinfekte / Wundheilungsstörungen

### 7.2.1 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten bei den von uns untersuchten Patienten in 18,8% aller operativen Eingriffe und damit oberhalb vorbeschriebener Raten von 7,9% - 11,8%<sup>71 92 95</sup> auf. Zwischen den Therapiegruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens. Bei den intraoperativen Komplikationen entfielen 5,5% auf Komplikationen bei der Resektion / Anlage der Anastomose, 5,5% auf Verletzungen von Nachbarorganen, 4,1% auf Nachresektion von Darm zur Vergrößerung des tumorfreien Resektionsrandes und 2,4% auf akzidentielle intraoperative Tumorperforation.

Das Risiko des Auftretens von **Komplikationen bei der Anlage der Anastomose**, von **Nachresektion von Darm**, einer **Tumorperforation** oder einer **Verletzung von Nachbarorganen** steigt mit der Größenausdehnung des Tumors, vorangegangener abdominaler Eingriffe und der Nähe zum Sphincter. Die Punkte ‚Komplikationen bei der Resektion / Anlage der Anastomose‘ und ‚Nachresektion von Darm‘ sind bekannte Problematiken und stellen u. E. lediglich Abweichungen des optimalen intraoperativen Ablaufs dar, aus denen sich kein Hinweis für eine relevante Veränderung des früh- und spätpostoperativen Verlaufs ergeben. Die Bezeichnung als Komplikation im engeren Sinne erscheint somit fraglich und ohne Einbezug der genannten Parameter lag die Rate intraoperativer Komplikationen mit 9,2% innerhalb der zu erwartenden Spannbreite<sup>92 95</sup>. Während Verletzungen von Nachbarorganen mit 2,2% - 2,8%<sup>92 96</sup> klar definierte und publizierte Parameter darstellen, finden sich in der Literatur keine explizite Angaben in Bezug auf Größenausdehnung und Tumorlokalisierung. Die Komplikationsrate der von uns untersuchten Patienten lag hinsichtlich Verletzungen von Nachbarorganen mit 5,5% ebenso wie Komplikationen bei der Anlage der Anastomose oberhalb der Literaturangaben. Als ursächlich hierfür sehen wir in erster Linie ein, im Vergleich zu anderen Institutionen, differentes Patientengut mit häufigerem Auftreten lokal fortgeschrittener T4-Karzinomen sowie supraanaler Höhenlokalisierung < 4,0 cm ACL.

Mit einer **intraoperativen Tumorperforation** ist in Abhängigkeit von der Höhenlokalisation, der T-Kategorie und des Operationsverfahrens in 6,7%<sup>97</sup> zu rechnen, womit wir unter Einbezug der erfüllten Qualitätsindikatoren von DGK und Fachgesellschaften keine Abweichung feststellen konnten.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von intraoperativen Komplikationen fanden sich:

- ein arterieller Hypertonus ([OR=1,8]; [p=0,0190]), welchem ein erhöhtes intraoperatives Blutungsrisiko [p=0,0050] zugeordnet werden konnte sowie
- die intraoperative Anlage eines Stoma (Ileostoma [OR=3,3] / Kolostoma [OR=2,5]; [p=0,0020]), der vermehrt Verletzungen von Nachbarorganen [p=0,0060] und Komplikationen bei der Anlage der Anastomose [p=0,0010] zugeordnet werden konnten.

Die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus, insbesondere mit Co-Inzidenz eines Diabetes mellitus, gilt als gesicherter unabhängiger Risikofaktor sowohl für das Auftreten perioperativer Komplikationen<sup>98</sup> als auch, in Co-Inzidenz eines Diabetes mellitus, eines verringertes Gesamtüberlebens<sup>99</sup>. Unsere Patientengruppe zeigte mit 47,6% eine oberhalb publizierter Vergleichsdaten von 22,0% - 34,9%<sup>95 98 94</sup> liegende Prävalenz des arteriellen Hypertonus, wodurch dieser Nebenerkrankung u. U. mehr statistische Bedeutung zukam als in Vergleichsuntersuchungen. Die in unserer Untersuchung nachgewiesene Assoziation mit einem intraoperativen Blutungsrisiko könnte einem intraoperativ relativ erhöhten Blutdruck und konsekutiv aufwendiger Blutstillung, Komplikation bei der Anlage der Anastomose und erhöhtem Nachblutungsrisiko geschuldet sein. Da wir in unserer Untersuchung nicht den Gerinnungsstatus, eine begleitende Medikation und die Anzahl applizierter Transfusionseinheiten für die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes aufgenommen haben, bleibt diese Annahme hypothetisch und nur durch aufwendige prospektiv randomisierte Untersuchungen zu klären.

Die Anlage eines Stoma stellt für sich genommen einen bekannten Faktor erhöhter perioperativer Morbidität dar<sup>100</sup>. Durch die Prozedur kann es durchaus aufgrund einer ggf. erforderlichen aufwendigen Präparation zu Verletzungen von Nachbarorganen kommen, vielmehr handelt es sich u. E. jedoch, wie der Zusammenhang des Auftretens

von Komplikationen auch, um eine Umkehrkausalität: durch die sog. schwierige Anastomose wird, ebenso durch das Auftreten von Verletzungen der Nachbarorgane, die Anlage eines Stomas, insbesondere eines Ileostoma, getriggert <sup>101</sup>.

## 7.2.2 Allgemeine postoperative Komplikationen

Allgemeine postoperative Komplikationen traten bei den von uns untersuchten Patienten in 24,7% aller postoperativen Verläufe und damit innerhalb der Grenzen vorbeschriebener Raten von 24,3% - 30,5% <sup>71 94 92 92</sup> auf. Hiervon entfielen 4,8% auf kardiale Komplikationen, 4,8% auf neurologische Komplikationen, 4,5% auf Harnwegeinfekte, 4,5 % auf septische Komplikationen und 3,4% auf pulmonale Komplikationen. Zwischen den Therapiegruppen fanden sich, abgesehen von häufiger aufgetretenen Pneumonien der Gruppe Primäroperation, zwischen den Patientengruppen Primäroperation, Neoadjuvans und Studie keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens.

Das Auftreten **kardialer Komplikationen** ist untrennbar mit dem patienteneigenen Risikoprofil assoziiert, mit einem Auftreten ist von 3,5% - 5,9% <sup>91 94 95 92</sup> zu rechnen. Mit der von uns beobachteten Komplikationsrate von 4,8% ergab sich kein Hinweis für eine relevante Abweichung von der im Durchschnitt zu erwartenden Rate.

Für **neurologische Komplikationen**, subsummiert überwiegend aus aufgetretenen Durchgangssyndromen und zerebrovaskulären Ereignissen, finden sich in Übersichtsarbeiten zu perioperativen Komplikationen nach tumorbedingter Rektumresektion so gut wie keine Angaben. Unter Verwendung von Vergleichsdaten zu Komplikationen nach größeren viszeralchirurgischen Eingriffen ergab sich, im Vergleich zu der zu erwartenden Inzidenz von 0,4% - 5,7% <sup>94 102</sup>, mit 4,8% keine Abweichung.

Eine perioperative **Infektion der Harnwege** nach Rektumresektion wird im Wesentlichen durch transurethrale Blasenverweilkatheter (BVK) und postoperative Harnblasendysfunktionen nach Läsionen des autonomen Nervenplexus im Rahmen der TME verursacht. Durch die etablierte Verwendung eines Periduralkatheters zur Schmerztherapie nahezu aller größeren viszeralchirurgischen Eingriffe ergibt sich die Notwendigkeit zur Anlage des Blasenkatheters. Laparoskopische Eingriffe helfen den perioperativen Schmerzmittelbedarf zu reduzieren und den Zeitraum der Notwendigkeit des Blasenkatheters zu reduzieren. Durch die Verwendung eines suprapubischen

Katheters an Stelle eines transurethralen Katheters kann eine weitere Reduktion der Infektionsrate erreicht werden. Mit den von uns untersuchten Patienten zeigte sich, im Vergleich zur Literatur, bei einem zu erwartenden Auftreten von 11,2% - 12,9%<sup>91 94 92</sup>, mit 4,5% ein sehr gutes Ergebnis.

Das Auftreten einer postoperativen **Sepsis** nach Resektion des Rektums wird im Wesentlichen von abdominalen, pulmonalen, urologischen und Katheter-assoziierten Infektionen verursacht. Mit dem Auftreten einer Sepsis ist, in Abhängigkeit vom Operationsverfahren, von 1,4% - 5,1%<sup>94 95 92</sup> zu rechnen. Bei der uns beachteten Rate von 4,5% ergibt sich ein Ergebnis im oberen Normbereich.

Als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten allgemeiner postoperativer Komplikationen fand sich:

- ein Diabetes mellitus ([OR=1,8]; [p=0,0090]), welchem pulmonologische Komplikationen (Erguss / Atelektase) ([OR=1,3]; [p=0,0410]) zugeordnet werden konnten.

Unsere Patientengruppe zeigte mit 16,4% eine innerhalb publizierter Vergleichsdaten von 6,8% - 20,8%<sup>95 94 96</sup> liegende Prävalenz eines Diabetes mellitus. Obwohl ein präexistenter Diabetes mellitus ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten von perioperativen Komplikationen darstellt<sup>103</sup>, ergaben sich aus der Literatur keine direkten Hinweise für einen Zusammenhang zu pulmonologischen Erkrankungen<sup>94 104</sup>.

### 7.2.3 Spezielle postoperative Komplikationen

Spezielle postoperative Komplikationen traten bei 60,6% aller postoperativen Verläufe und damit deutlich oberhalb vorbeschriebener Raten von 23,7% – 33,1%<sup>71 92 92</sup> auf. Hiervon entfielen 12,0% auf postoperative Harnblasenentleerungsstörungen, 10,6% auf sakrale Wundinfektionen, 9,9% auf abdominale Wundinfektionen, 7,5% auf interventionspflichtige Ileus und 11,0% auf intraabdominale / retrorektale Abszesse. Zwischen den Therapiegruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens. Während die Gesamthäufigkeit, möglicherweise bedingt durch die Mehrfachzählung, deutlich oberhalb der Vergleichsliteratur lag, zeigten sich Spektrum und jeweilige Inzidenz den publizierten Daten vergleichbar.

**Harnentleerungsstörungen** nach anteriorer Rektumresektion sind trotz TME eine häufig auftretende Komplikationen geblieben und mit dem männlichen Geschlecht sowie der Tumorrhöhe ab ACL, aufgrund der tiefen Präparation mit höherem Risiko der Verletzung des autonomen Nervenplexus, assoziiert<sup>95 105</sup>. Mit einer temporären Dysfunktion zum Zeitpunkt der stationären Entlassung ist von 11,7% - 39,0<sup>95 105 106</sup> zu rechnen, eine anhaltende Schädigung in 3,8% - 6,6%<sup>107 108</sup> zu erwarten. Bei unseren Patienten zeigte sich eine temporäre Dysfunktion von 12,0% und eine anhaltende Schädigung von 2,1%, somit ein sehr gutes postoperatives Ergebnis.

**Wundinfekte** und **intraabdominale Abszesse** stellen typische Komplikationen der kolorektalen Chirurgie dar. Während Wundinfekte mit einer Prävalenz von 12,5% - 34,0%<sup>91 92 95 109</sup> sehr häufig sind, wird das Auftreten intraabdominaler Abszesse mit 2,1% - 2,4%<sup>91 94</sup> deutlich seltener angegeben. Die Rate der von uns untersuchten Patienten lag bzgl. der abdominalen Wundinfekte mit 9,9% bzw. der sakralen Wundinfekte mit 10,6% im unteren Durchschnitt, der Anteil der intraabdominalen Abszesse mit 6,9% jedoch darüber. Ursächlich hierfür könnte die Einbeziehung retrorektaler Abszesse gewesen sein, welche mit zunehmender Nähe der Anastomose zur ACL gehäuft auftreten. Wie unter 5.11.2 dargelegt, zeigen unsere Patienten eine, im Vergleich zu Reverenzliteratur, doppelt so häufige Verteilung in der Tumorrhöhe 0,0 – 3,9 cm ab ACL, wodurch die höhere Rate zu erklären wäre. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes gehen wir von keiner relevanten Abweichung des Auftretens intraabdominaler Abszesse aus.

Die Entwicklung eines postoperativen **Ileus**, definiert als prolongierte Atonie > 3 Tage und operationspflichtige Ereignisse, ist ein multifaktorielles komplexes Geschehen und u.a. von die Ausweitung des operativen Eingriffs mit zum Teil aufwendiger Adhäsioolyse und multiviszeraler Resektion bedingt. Prävalenzdaten sind daher ohne Kenntnis der weiteren perioperativen Umstände nur bedingt verwendbar, in Übersichtsarbeiten werden Daten von 2,2% - 7,0%<sup>95 94 92 96</sup> angegeben. Bei den von uns untersuchten Patienten zeigte sich mit 7,5% eine knapp oberhalb der zu erwartenden Häufigkeit. Eine direkte Kausalität, bezogen auf den höheren Anteil, ließ sich bei den von uns untersuchten Patienten nicht herstellen. Eine mögliche Ursache wäre der höhere Anteil supraanaler Karzinome unsere Patientengruppe, bei denen wir im Vergleich häufiger

eine Wiederherstellung der Kontinuität und, damit verbunden, Anlage eines protektiven Ileostoma, durchführten.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von speziellen postoperativen Komplikationen fanden sich:

- neurologische Vorerkrankungen ([OR=1,3]; [p=0,0520]), welchen häufiger Wundinfekte [OR=2,0]; [p=0,0230] zugeordnet werden konnten,
- die Durchführung einer Rektumexstirpation ([OR=1,3]; [p=0,0210]), welcher häufiger Stomakomplikationen ([OR=8,4]; [p=0,0210]), ischämische Kolonnekrosen ([OR=8,4]; [0,0210]), Peritonitiden ([OR=4,6]; [p=0,0360]), Wundinfekte / Wundheilungsstörungen ([OR=3,8]; [p=0,0000]) und postoperativen Ileus ([OR=2,5]; [p=0,0200]), [p=0,0360]) zugeordnet werden konnte,
- die Anlage eines Stoma (Ileostoma [OR=1,2] / Kolostoma [OR=1,4]; [p=0,0270]), welcher häufiger postoperativen Ileus ([OR=11,9]; [p=0,0060]), akute Fasziendehiszenzen (Kolostoma [OR=4,5]; [p=0,0100]) und Wundinfekte / Wundheilungsstörungen (Kolostoma [OR=4,4]; [p=0,0000]) zugeordnet werden konnten sowie
- intraoperative Komplikationen ([OR=1,4]; [p=0,0080]), nach denen häufiger Wundinfekte und Wundheilungsstörungen ([OR=2,1]; [p=0,0010]) auftraten.

Aufgrund der Immobilität von Patienten mit **neurologischen Vorerkrankungen** ergibt sich, insbesondere nach Rektumexstirpation, eine verringerte Gewebedurchblutung mit konsekutivem Wundinfekt. Unsere Patientengruppe zeigte mit 8,2% eine oberhalb publizierter Vergleichsdaten von 2,5% - 4,0%<sup>95 94</sup> liegende Prävalenz neurologischer Vorerkrankungen. Bei einer durchschnittlichen Prävalenz wäre mit einer noch geringeren Infektionsrate zu rechnen gewesen.

Der **Durchführung einer Rektumexstirpation** haften, im Vergleich zur anterioren Resektion, immanent mehr Komplikationen u. a. durch Anlage eines Stoma an. Bedingt durch eine deutlich größere Wundfläche, vergleichsweise verlängerte Operationszeit und bakterielle Kontamination sind Wundinfekte, Peritonitiden und Passagestörungen bekannte häufige Folgen, die durch unsere Untersuchung gestützt werden.

Durch **Anlage eines Stoma** treten vermehrt postoperative Komplikationen in Form eines Ileus, von Wundinfekten und einer konsekutiven akuten Fasziendehiszenz,

insbesondere nach Medianlaparotomie, auf. Durch ein laparoskopisches Vorgehen können insbesondere Wundinfekte und akute Fasziendehiszenzen reduziert werden, einen Effekt den wir, wahrscheinlich aufgrund einer zu geringen Anzahl und Überwiegen in der Gruppe Neoadjuvans, nicht bestätigen konnten.

Nach **intraoperativen Komplikationen** traten, in Übereinstimmung mit Literaturdaten, bedingt durch verlängerte Operationszeiten, Wundkontaminationen und patienteneigenen Risikofaktoren, vermehrt Wundinfekte und aseptische Wundheilungsstörungen auf.

#### **7.2.4 Bewertung**

Die zusammenfassende Bewertung perioperativer Komplikationen gestaltet sich aufgrund heterogener Patientengruppen, unterschiedlichster Definitionen und lediglich selektiver Angabe einzelner Komplikationen aus der Literatur als schwierig. Der Zusammenhang zwischen internistischen Vorerkrankungen und perioperativen Komplikationen wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert <sup>94</sup>, rückt jedoch in jüngerer Zeit im Zuge einer individualisierten risikoadaptierten Therapie unter der Suche präoperativer Prognosefaktoren <sup>98 99</sup> erneut in den Fokus.

Wie von uns dargestellt (7.4), definieren perioperative Komplikationen nur in Ausnahmefällen den definitiven Ausgang; eine durch Komplikationen bedingte Minderung des Überlebens konnten wir nicht feststellen. Während lediglich die Minderheit der erhobenen Parameter der Deutschen Krebsgesellschaft <sup>110</sup> der chirurgischen Qualitätssicherung dienen, stellen die Indikatoren der Fachgesellschaften <sup>2</sup> eine sinnvolle Ergänzung mit Erfassung von Surrogatindikatoren dar. Ein wesentlicher Aspekt zur Verwendung beider genannter Erhebungsverfahren stellt die Vorgabe von Benchmarks und klar definierter Einschlusskriterien dar. Eine unizentrische Erfassung von perioperativen Komplikationen in Analogie zur ‚Prospektiven Multizenterstudie Kolon-/Rektumkarzinome‘ <sup>71</sup> halten wir hingegen, ungeachtet des sich aus unserer Analyse ergebenden fehlenden Hinweises auf Änderungen im Überleben, aufgrund des fehlenden Abgleichs zur Grundgesamtheit für wenig sinnvoll. Der Einfluss patienteneigener Vorerkrankungen, relevanter Abweichungen physiologischer Parameter und kataboler Stoffwechselsituationen auf den perioperativen Verlauf ist zwar gesichert, wird bisher aber nicht berücksichtigt <sup>94 111 112</sup>. Zur Erfassung perioperativer Komplikationen ist eine einheitliche Nomenklatur und Klassifikation, auch

unter Berücksichtigung des Funktionszustandes des Patienten zum Entlassungszeitpunkt, z.B. nach Clavien-Dindo <sup>113</sup>, erforderlich. Unabhängig von der Erfüllung der Qualitätskriterien der DRG fordern wir einen Einschluss aller chirurgischen Patienten in prospektive Qualitätssicherungsstudien, wobei der Ansatz der DGAV <sup>114</sup> derzeit besonders hervorzuheben ist.

### **7.3 Anastomosen-Insuffizienz**

Die Häufigkeit der Diagnosestellung einer Anastomosen-Insuffizienz ist unweigerlich von der Definition, dem Umfang der Einbeziehung im zeitlichen Verlauf sowie der Konsequenz in der diagnostischen Abklärung abhängig <sup>116</sup>. Bei den von untersuchten Patienten erfolgte im Laufe des stationären und ambulanten Heilungsverlaufs bereits bei geringstem Verdacht auf Vorliegen einer Insuffizienz eine endoskopische und / oder radiologische Abklärung und ggf. Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurden, entgegen sonstigen Untersuchungen <sup>101</sup>, als Insuffizienz alle Schweregrade zu jeglichem diagnostiziertem Zeitpunkt gewertet. Aus der gezielten Diagnostik und Einschluss aller Insuffizienzen erklärt sich die vergleichsweise erhöhte Rate von 25,5%. Unter Einschluss lediglich operationspflichtiger Insuffizienzen lag die Inzidenz nach anteriorer Resektion mit 16,5% im publizierten Durchschnitt von 7,5% - 30,0% <sup>92 93 101</sup> und erfüllte die Vorgaben der DKG <sup>110</sup> bzw. der Fachgesellschaften <sup>80</sup>. Abweichend von den publizierten Vergleichszahlen <sup>92 101</sup> fand sich in der von uns untersuchten Patientengruppe ein höherer Anteil von Patienten mit einem ultratiefen Rektumkarzinom  $\leq 3,9$  cm ab ACL von 47,6% bei einer Anastomosierungsrate von 33,8%.

Die Anlage eines protektiven Ileostoma senkte, in Analogie anderer Publikationen <sup>117 118</sup> <sup>119</sup>, bei den von uns untersuchten Patienten nicht die Häufigkeit einer Insuffizienz. Nach Ausbildung einer Insuffizienz erfolgte die Rückverlegung eines protektiven Ileostoma im Median 170,0 Tage später und grenzwertig signifikant seltener als bei unkompliziertem postoperativen Verlauf. Bei einer pessimistischen Schätzung einer Insuffizienzrate von 25,0% benötigten rechnerisch 75,0% aller Patienten kein Stoma. Laut Literatur führt eine Anastomosen-Insuffizienz zu einer signifikant höheren Rate eines definitiven Stoma bzw. zu einer unterlassenen Rückverlegung eines doppelläufigen Ileostoma <sup>120</sup>. Unsere Untersuchung zeigte, in Übereinstimmung publizierter Daten, dass die primäre Anlage eines protektiven Ileostoma bei tiefer Anastomose einer anterioren Resektion im



Fälle einer Anastomosen-Insuffizienz jedoch zu einer Minderung von Inzidenz und Schweregrad der abdominalen Sepsis <sup>117</sup>, einer geringeren Re-Operationsrate <sup>121 122</sup> <sup>123</sup>, zu einem verzögerten Auftreten im zeitlichen Verlauf, einer kürzeren intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer sowie zu einer höheren Rückverlegungsrate eines doppelläufigen protektiven Ileostoma mit definitivem Endpunkt einer peranal Stuhlpassage führte. Die Anlage eines protektiven Ileostoma im Rahmen der Primäroperation führte, im Vergleich zur sekundären Anlage bei Insuffizienz, jedoch zu keinem Unterschied bezüglich der Ausheilungsrate der Anastomose.

Obwohl endoskopische Verfahren, insbesondere die Anlage eines Endo-VAC-Systems, etablierte Bestandteile in der Behandlung der Anastomosen-Insuffizienz darstellen <sup>77 124</sup> <sup>125</sup>, konnte dieser Effekt aufgrund der geringen Anzahl in Relation zu Patienten, bei denen keine derartige Therapie durchgeführt wurde, bei den von uns untersuchten Patienten nicht nachgewiesen werden. In Folge einer Anastomosen-Insuffizienz erhielten 4,8% der ehemals von uns kontinenzhaltend operierten Patienten nach anteriorer Resektion ein terminales Kolostoma. Bezüglich des Anteils der Anlage eines terminalen Kolostoma zeigten sich hingegen bezüglich des Vorhandenseins eines protektiven Ileostoma keine Unterschiede, was einer in beiden Patientengruppen gleich häufigen analen Inkontinenzrate mit konsekutiver Anlage / Verbleib eines Stomas geschuldet sein könnte.

In Analogie mit anderen Untersuchungen <sup>126</sup> ergab sich aus univarianten Analysen unter Berücksichtigung internistischer Vorerkrankungen (Tabelle 5.16) für Patienten ohne Vorerkrankungen signifikant seltener eine postoperative Anastomosen-Insuffizienz ([OR=2,0]; [p=0,0320]). Insbesondere ein Diabetes mellitus ([OR=1,8]; [p=0,0470]) und ein arteriellen Hypertonus ([OR=1,7]; [p=0,0290]) konnten als unabhängige Risikofaktoren einer verminderten Mikroperfusion <sup>127 128</sup> gesichert werden. Grenzwertige Befunde ergaben sich bezüglich eines höheren Patientenalter > 75 Jahre und einer hypofraktionierten Radiatio von 25 Gray. Andere Faktoren, insbesondere eine Tumorrhöhe < 4 cm und das männliche Geschlecht konnten wider Erwarten in jeweils univarianter Analyse ausgeschlossen werden. Ursächlich hierfür könnte der, im Vergleich zu anderen Untersuchungen, statistisch überrepräsentierte Anteil tiefer Karzinome unserer Patientengruppe gewesen sein. Zur Klärung der Frage wäre eine prospektiv randomisierte Untersuchung unter Einbezug der Tumorrhöhe erforderlich.

Das Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz führte, entgegen anderweitiger Publikationen<sup>115 129 130 131 132</sup>, bei Patienten mit einem Rektumkarzinom nach anteriorer Resektion mit Wiederherstellung der Kontinuität (n=188) weder zu einem verringerten Überleben noch zu einer höheren Tumorrezidivrate. Lediglich in der Subgruppenanalyse neoadjuvante Therapie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Anastomosen-Insuffizienz und einer nicht durchgeführten adjuvanten Chemotherapie. Dies steht im Einklang mit einigen anderen Untersuchungen<sup>133 134</sup>, eine abschließende Gesamtbewertung zu dieser Fragestellung ist derzeit nicht möglich. Im untersuchten Patientengut fanden sich, nach aufgetretener Insuffizienz, mit einer Mortalität von 0,0%, einer Ausheilungsrate von 75,0% und einer Umwandlung als terminales Kolostoma von 18,8% mit perianaler Darmpassage von 83,5% aller Patienten nach tiefer anteriorer Resektion, der gesamten Patientengruppe von 64,5%, im Vergleich<sup>129 135 136 137</sup> jedoch exzellente Ergebnisse.

Zusammenfassend sind am ehesten der hohe Anteil ultratiefer Karzinome die eine tiefe anteriore Rektumresektion mit Wiederherstellung der Kontinuität erhalten haben sowie der hohe Anteil von Patienten nach hypofraktionierter Radiatio von 25,3% für die vergleichsweise angehobene Insuffizienzrate, ohne das sich hierfür aufgrund der unzureichenden Power der Untersuchung signifikante Beweise fanden, verantwortlich.

### **7.3.1 Sphincterfunktion nach Anastomosen-Insuffizienz**

Der Zusammenhang zwischen einer verminderten Kontinenzleistung nach anteriorer Rektumresektion und dem Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz wird kontrovers diskutiert. Wir untersuchten eine Gruppe von 27 Patienten nach Anastomosen-Insuffizienz unter Verwendung eines dreistufigen Kontinenzscores in Anlehnung an *Williams et al.* und verglichen die Ergebnisse mit 114 Patienten ohne postoperative Anastomosen-Insuffizienz. Wenn auch einige Autoren einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Anastomosen-Insuffizienz<sup>138 139</sup> und einer durchgeführten neoadjuvanten Radio(chemo)-Therapie<sup>140 141 142</sup>, darlegten, konnten wir diesen, unter Beantwortung der Fragestellung (g) in Einklang mit anderen Publikationen<sup>143 144</sup>, ebenso wenig wie hinsichtlich des Geschlechts [p=0,1360], des ASA-Score [p=0,1930], des operativen Zugangsweges [p=0,2010] und des pUICC-Stadiums [p=0,2370] nachweisen. Die Untersuchung ergab unter Berücksichtigung von Fragestellung (f)

keine Unterschiede der Kontinenzleistung zwischen Patienten nach hypofraktionierter Radiatio und kombinierter Radiochemo-Therapie.

Unterschiede der Kontinenzleistung zeigten sich bei unseren Patienten hingegen, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen und Beantwortung der Fragestellung (d), hinsichtlich der Tumorphöhe mit verminderter Kontinenz bei tiefen Karzinomen < 4,0 cm ab ACL [p=0,0000] und dementsprechend tiefer Anastomose<sup>145</sup><sup>146</sup><sup>147</sup> [p=0,0000], ebenso wie nach protektiver Ileostomie [p=0,0170]. In wie weit die Anlage eines protektiven Ileostoma in Koinzidenz einer tiefen Anastomose, mit gesicherter verminderter Kontinenz, als eigenständiger Risikofaktor ins Gewicht fällt, konnte abschließend nicht geklärt werden. Als weiterer Risikofaktor einer verringerten postoperativen Kontinenzleistung ergab sich das Auftreten spezieller postoperativer Komplikationen. Dies erklärte sich am ehesten aus der Entwicklung eines postoperativen Ileus bei grenzwertig signifikanten Befunden.

Für die Anastomosierung von Karzinomen ≤ 3,9 cm liegen seitens der Fachgesellschaften keine Empfehlungen vor<sup>2</sup>. Bei der an unseren Patienten ermittelten analen Inkontinenz von 51,6% bleibt diese, insbesondere unter Kenntnis einer guten Lebensqualität nach Anlage eines terminalen Kolostoma<sup>148</sup>, kritisch zu hinterfragen. In wie weit unsere Patienten mit dem funktionellen Endergebnis hinsichtlich ihrer Lebensqualität zufrieden waren wurde im Zuge der Untersuchung nicht erfasst, so dass hierüber keine Aussage getroffen werden konnte. Im Falle einer Sphincterschwäche, bis hin zum funktionell perinealen Stoma, verhelfen anale Irrigation, stuhlregulierende Medikation und eine adaptierte Kostform speziell jüngeren Patienten zu einem geringeren Verlust der Lebensqualität. Dennoch bleibt letztlich das operative Vorgehen bei Tumorphöhe ≤ 3,9 cm eine Einzelfallentscheidung, die einen intensiven präoperativen Dialog zwischen Patient und Operateur unter Anwendung etablierter Kontinenzscores, einer analen Manometrie und / oder Funktionstestung bedarf. Ob bei Verzicht einer Wiederherstellung der Kontinuität der Exstirpation oder einer tiefen Hartmann-Resektion der Vorzug gegeben werden sollte, ist, bei höchst widersprüchlicher publizierter Datenlage, letztlich akademischer Natur und zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu entscheiden. Für eine Exstirpation spricht der hohe zu erwartende Anteil einer Rektumstumpf-Insuffizienz bei tiefer Hartmann-Resektion mit konsekutiver Pelviperitonitis und einer über 50% liegenden Mortalität. Multizentrische

prospektiv randomisierte Untersuchungen von Patienten nach neoadjuvanten Therapieregime fehlen jedoch diesbezüglich.

Bei allen anderen Tumorhöhen ( $\geq 4,0$  cm) ist das Risiko der Entwicklung einer analen Inkontinenz vertretbar und die Anlage eines terminalen Kolostoma sollte einer begründeten Einzelfallentscheidung vorbehalten bleiben. Durch Anlage eines Ileostoma im Rahmen einer anterioren Resektion zeigte sich bei unseren Patienten eine geringere Re-Operationsrate hinsichtlich der Insuffizienz, es stieg jedoch auch das Risiko der Entwicklung eines interventionspflichtigen Ileus signifikant ([OR=5,5]; [p=0,0125]). Da sich deutliche Hinweise für eine schlechtere Sphincterfunktion durch die Anlage eines protektiven Ileostoma ergaben, sollte u. E. eine frühestmögliche Rückverlegung in Erwägung gezogen werden. Zur Überprüfung der Fragestellung sind prospektive randomisierte Studien, die eine Rückverlegung nach Ende der kritischen Phase von etwa 10 Tagen untersuchen, erforderlich. Obwohl diesbezüglich bereits 2011 eine Studie angekündigt wurde (COCSTOM-Trial), ist aufgrund höherer Kosten infolge erneuter Operation ohne Gegenvergütung im derzeitigen DRG-System mit der Realisierung in absehbarer Zukunft eher nicht zu rechnen.

## **7.4 Überleben**

Bezüglich Gesamtüberleben [OAS; p=0,0000], tumorspezifischen Überleben [DSS; p=0,0000] als auch tumorfreiem Überleben [DFS; p=0,0000] zeigten Patienten der Gruppe Neoadjuvans signifikant geringe Überlebens-Wahrscheinlichkeiten, sowohl im Vergleich zur Gruppe Studie als auch zur Gruppe Primäroperation. Als Ausdruck dessen zeigte die Gruppe Neoadjuvans ein 12,5 Monate geringes Überleben [p=0,0050] bzw. ein 25,5 Monate geringes rezidivfreies Überleben [p=0,0000] im Vergleich zur Gruppe Studie.

### **7.4.1 Gesamtüberleben (OAS) und Tumor-spezifisches Überleben (DSS)**

Bei den Tumor-bezogener Faktoren erfolgte eine Analyse nach UICC-Stadium, T-/N-/M-Kategorie, R-Status, L-/V-Faktor, Differenzierung, Tumorhöhe (ACL) und Tumormarkern CEA / CA 19-9. Als Ergebnis zeigten höhere pUICC-Tumorstadien eine geringere OAS und DSS, ein Effekt der durch lokal fortgeschrittene Tumorkategorien, Lymphknotenmetastasierungen und Fernmetastasen begründet war. In multivarianter

Analyse konnten als Risikofaktoren eine Tumorkategorie pT3 / pT4, ein positiver Lymphknotenbefall und das Vorhandensein von Fernmetastasen gesichert werden. Insbesondere in diesen Konstellationen zeigte die Therapiegruppe Neoadjuvans ein signifikant geringes Überleben im Vergleich zur Gruppe Studie. Patienten der Stadien pUICC 0 / I hatten eine nahezu identische Überlebenschance. Außer in der Kategorie UICC IV lag die Tumor-spezifische Überlebensrate im Schnitt 10% oberhalb der Gesamtüberlebensrate, ein Hinweis, dass das Überleben im Stadium IV im Wesentlichen durch den Tumor bedingt wird. An weiteren tumorspezifischen Daten zeigten sich signifikant unterschiedliche Überlebenschancen bei unvollständiger Tumoresektion R1/2, schlecht differenziertem Tumor G3 (nur DSS), Lymphangiainvasion L1 (nur OAS), Venoleninvasion V1/2 und pathologisch erhöhtem Tumormarker CEA. Bezüglich der Tumorklassifikation ab ACL fanden sich keine Unterschiede im Überleben.

Bei den Patienten-bezogenen Faktoren erfolgte eine Analyse nach Alter, Geschlecht, ASA-Score, HELIOS-Score und internistischer Begleiterkrankungen. Als Ergebnis zeigte sich ein vermindertes Gesamtüberleben bei höherem ASA-Score III / IV (OAS), höherem HELIOS Risiko-Score 06 – 10 (DSS), Vorliegen neurologischer Vorerkrankungen (OAS), einer Herzinsuffizienz NYHA III / IV (OAS) und einer koronaren Herzkrankheit (DSS).

Bei den Therapie-bezogenen Faktoren erfolgte eine Analyse von OP-Zugang, Therapieintention, OP-Verfahren, perioperativen Komplikationen und adjuvanter Chemotherapie. Als Ergebnis zeigten Patienten mit kurativer Therapieintention und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie (nur OAS) ein signifikant höheres Überleben. Die Art der Operation ergab ebenso wenig wie die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie oder das Vorliegen perioperativer Komplikationen Unterschiede. Ein Unterschied im Überleben bzgl. Art der Operation und Patientenalter konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

In der multivariaten Analyse der Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogenen Faktoren zeigten sich als unabhängige Risikofaktoren in Hinsicht auf das Überleben das Vorliegen einer pAVK (nur OAS) ([HR=6,6]; [p=0,0000]), eine Venoleninvasion (nur OAS) ([HR=5,4]; [p=0,0133]), positive Fernmetastasen (nur OAS) ([HR=5,3]; [p=0,0499]), eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=4,0 - 4,3];

[p=0,0014 - 0,0000]), ein pathologisch erhöhter Tumormarker CA 19-9 (nur OAS) ([HR=3,3]; [p=0,0197]), positive Lymphknotenmetastasen ([HR=2,4 - 2,9]; [p=0,0046 - 0,0037]), das Vorliegen sonstiger Vorerkrankungen (nur DSS) ([HR=2,4]; [p=0,0462]) und eine G3-Tumordifferenzierung (nur OAS) ([HR=2,0]; [p=0,0367]). Unter Verweis auf Fragestellung (h) hatte das Auftreten perioperativer Komplikationen keine Auswirkungen auf das Überleben der Patienten.

Unsere Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die publizierte Datenlage. Internistische Begleiterkrankungen mit Einschränkung von Makro- und Mikrozirkulation stellen einen Risikofaktor eines verminderten Überlebens unabhängig von der Krebserkrankung dar und beinhalten in der Regel Kontraindikationen hinsichtlich der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. An therapeutisch beeinflussbaren Variablen führte, neben einer vollständigen Tumorresektion<sup>149</sup>, lediglich die adjuvante Therapie zu einer erheblichen Risikoreduktion eines Tumor-assoziierten Todes<sup>150 151</sup>. So stellt die Induktion einer postoperativen Chemotherapie bei Patienten der Stadien UICC II / III eine zentrale Aufgabe spezialisierter Zentren zur Steigerung des Tumor-bedingten Überlebens dar<sup>152</sup>. Überraschend zeigte sich ein wesentlich stärkerer Zusammenhang [HR=4,0] hinsichtlich der Durchführung der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer lediglich geringen Risikoreduktion von 4,0% für das Gesamtüberleben in der Vorlageuntersuchung<sup>153</sup>. Patienten nach kombinierter Radiochemo-Therapie der Gruppe Neoadjuvans zeigten ohne folgende adjuvante Chemotherapie ein deutlich verringertes Überleben, dieser Effekt war für Patienten nach hypofraktionierter Radiatio in dieser Form nicht nachweisbar<sup>154</sup>. Dies würde das wesentlich schlechtere Überleben der Therapiegruppe Neoadjuvans im Vergleich zur Gruppe Studie erklären. Hierbei zeigte sich als Schwachpunkt der Untersuchung die Erfassung des Überlebens erst ab dem Zeitpunkt der Operation. Zur Untersuchung der Fragestellung, ob eine schnelle Tumorresektion und folgende adjuvante Therapie die entscheidenden Variablen des Überlebens darstellen, wäre die Erfassung ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, äquivalent epidemiologischer Krebsregister, sinnvoll gewesen. Diese Hypothese könnte erklären, warum Patienten nach neoadjuvanter Therapie lediglich hinsichtlich der Lokalrezidivrate von der Vorbehandlung profitieren, ein Vorteil im Überleben konnte bis heute nicht nachgewiesen werden.

An weiteren Ursachen eines verminderten Überlebens fanden sich ein höheres Patientenalter <sup>151</sup>, ein höherer ASA-Score mit häufigerer Prävalenz einer KHK bzw. Herzinsuffizienz sowie lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren <sup>151</sup>. An Tumorspezifischen Parametern des Überlebens konnten wir eine Venoleninvasion, Fernmetastasen, Lymphknotenmetastasen und eine schlechte Tumordifferenzierung als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten Überlebens nachweisen. Die erhöhten Tumormarker CA 19-9 bzw. CEA als Risikofaktoren interpretieren wir als Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorleidens und aggressiver Tumorbiologie <sup>151 155</sup>. Diese Annahme konnte durch einen allenfalls schwachen Zusammenhang zwischen Serumspiegel der Tumormarker und dem Überleben im Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman mit CEA -0,27 bzw. CA 19-9 -0,16 bestätigt werden.

Die Interpretation der 5-Jahres-Überlebensraten gestaltet sich auf Grund der fehlenden Vergleichbarkeit ohne Einbezug von u. a. Tumorstadium, Alter, Risikofaktoren und Anteil einer kompletten Tumoresektion im interinstitutionellen Vergleich als außerordentlich schwierig. Als wertvolles Instrument dienen die Indikatoren der DKG bzw. der Fachgesellschaften. Wesentlicher Unterschied zwischen beiden Indikatoren ist die Analyse der Fachgesellschaften nach pathologischer Tumorformel, die der DKG, in Abhängigkeit einer eventuellen neoadjuvanten Therapie, in einer Kombination von pathologischer und klinischer Tumorformel.

Aufgrund der Spezifität der Indikatoren der Fachgesellschaften halten wir diese für eine Diskussion als geeigneter: Wir konnten lediglich eine geringe Abweichung des Überlebens von -2,0% der Stadien UICC 0 / I feststellen. Alle übrigen Indikatoren wurden erfüllt. In den Stadien UICC III bzw. high-risk UICC II / III konnten wir die Anforderungen sogar um 13% bzw. 14% übertreffen. Die Analyse beeinflussbarer Faktoren zeigt Verbesserungspotential für Patienten nach Rektumexstirpation mit signifikantem Unterschied im Vergleich zu Patienten nach anteriorer Resektion. In den Stadien ypUICC II / III erfolgte nach APRE lediglich in 52,4% bzw. 77,3% eine adjuvante Chemotherapie. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu Ungunsten der Patientengruppe Neoadjuvans. Alle anderen ermittelten Faktoren waren auf Grund der Tumorbiologie nicht steuerbar, zeigten keinen Einfluss auf das Überleben oder stellten unter Verwendung der Qualitätsindikatoren keine Abweichung dar.

#### 7.4.2 Tumorrezidiv / Rezidiv-freies Überleben

Im Unterschied zu OAS und DSS erfolgte die Analyse des DFS lediglich an Hand aller R0-resezierten Patienten.

Bei den Tumor-bezogener Faktoren erfolgte eine Analyse nach UICC-Stadium, T-/N-/M-Kategorie, R-Status, L-/V-Faktor, Differenzierung, Tumordicke (ACL) und Tumormarkern CEA / CA 19-9. In multivariater Analyse konnten vorhandene Fernmetastasen ([HR=5,6; CI ± 1,08]; [p=0,0018]), eine pT4-Kategorie ([HR=5,4; CI ± 1,10]; [p=0,0026]), ein pUICC III-Stadium ([HR=2,9; CI ± 0,60]; [p=0,0006]) und eine Tumordicke < 4,0 cm ab ACL ([HR=2,2; CI ± 0,62]; [p=0,0116]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

Bei den Patienten-bezogenen Faktoren erfolgte eine Analyse nach Alter, Geschlecht, ASA-Score, HELIOS-Score und internistischen Begleiterkrankungen. In multivariater Analyse konnten das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ([HR=4,1; CI ± 1,29]; [p=0,0314]), neurologischer Vorerkrankungen ([HR=3,0; CI ± 0,77]; [p=0,0051]) und eines ASA-Score 3/4 ([HR=2,2; CI ± 0,66]; [p=0,0174]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

Bei den Therapie-bezogenen Faktoren erfolgte eine Analyse von OP-Zugang, Therapieintention, OP-Verfahren, perioperativen Komplikationen und adjuvanter Chemotherapie. In multivariater Analyse konnten eine durchgeführte abdominoperineale Rektumexstirpation ([HR=2,0; CI ± 0,59]; [p=0,0205]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([HR=2,0; CI ± 0,57]; [p=0,0220]) als unabhängige Risikofaktoren eines verminderten DFS identifiziert werden.

Die multivariante Analyse aller Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogenen Faktoren zeigte als unabhängige Risikofaktoren des Rezidiv-freien Überlebens eine chronische Niereninsuffizienz ([OR=6,5]; [p=0,0193]), positive Lymphknotenmetastasen ([OR=6,1]; [p=0,0000]), ein höherer ASA-Score 3/4 ([OR=3,3]; [p=0,0037]) und eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie ([OR=3,1]; [p=0,0015]).

Unsere Ergebnisse bestätigen erneut im Wesentlichen die publizierte Datenlage. An Therapie-bezogenen Risikofaktoren der Entwicklung eines Tumorrezidivs konnten die Durchführung einer Rektumexstirpation<sup>58</sup> und ein Unterbleiben einer adjuvanten Chemotherapie<sup>156</sup> bestätigt werden. An Patienten-bezogenen Faktoren zeigte sich ein



erhöhter ASA-Score 3 / 4 als Ausdruck des Vorliegens internistischer Begleiterkrankungen, speziell einer chronischen Niereninsuffizienz und neurologischer Vorerkrankungen, als unabhängiger Risikofaktor. Die identifizierten Komorbiditäten der Patienten stellten in erster Linie Hindernisgründe Bezug auf die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie dar. Hinsichtlich der Tumorbiologie konnten ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und eine Tumorlokalisation < 4,0 cm ACL als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden <sup>157 158</sup>  
159

Unter Verweis auf Fragestellung c) ergibt sich folgende Antwort: Die Auswirkungen einer intensivierten Tumornachsorge, bezogen auf das definitive onkologische Ergebnis, konnte mit der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. Mutmaßlich erhielten Patienten im Rahmen eines Studienprotokolls eine intensivere und strukturiere Tumornachsorge <sup>160</sup>. Aufgrund fehlender Daten bzgl. der wahrgenommenen Untersuchungstermine, der Frequenz der durchgeführten Untersuchungen und des Anteils frühzeitig entdeckter Rezidive konnte diesbezüglich jedoch keine Aussage getroffen werden.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass im Wesentlichen die komplette Tumorentfernung das weitere Schicksal des Patienten bestimmt <sup>47</sup>. Unter Verweis auf Fragestellung (i) zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten welche innerhalb und außerhalb klinischer Studien behandelt wurden, welcher jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Patienten mit weiter fortgeschrittenem Tumorleiden und seltener durchgeführter adjuvanter Therapie zu Ungunsten der Therapiegruppe Neoadjuvans bedingt war. Zur definitiven Klärung dieser Fragestellung wären aufwendige prospektiv randomisierte Studien erforderlich.

## **7.5 Ergebnisbeschreibung neoadjuvante Therapie**

Aufgrund der heterogenen Zusammensetzung der Therapiegruppen Neoadjuvans und Studiengruppe führten wir zusätzlich eine Subgruppenanalyse einer unizentrische Untersuchung eines selektionierten Patientenguts unter der Fragestellung der Gleichwertig von neoadjuvanter Radio- und Radiochemo-Therapie durch. Im Unterschied zu den bisher publizierten Patientenkollektiven erfolgte zunächst eine

umfassende Qualitätskontrolle des Gesamtkollektivs anhand etablierter Qualitätskriterien. Wir erweiterten das Spektrum durch Einschluss von Patienten mit Fernmetastasen, mutmaßlicher Sphincterinfiltration, Beachtung des prätherapeutischen Lymphknotenbefalls und fehlendem Ausschluss internistischer Begleiterkrankungen. Wir untersuchten hierzu den frühpostoperativen Verlauf unter besonderer Beachtung des Auftretens einer Anastomosen-Insuffizienz sowie das definitive onkologische Ergebnis in Form des OAS, DSS und DFS unter Akzentuierung des Auftretens eines Lokalrezidivs. Wir konnten zeigen, dass die Ergebnisqualität unseres Gesamtkollektivs sowohl die formalen Anforderungen der DKG als auch die spezifischeren Anforderungen der Fachgesellschaft erfüllt. Hieraus schließen wir, dass die Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten perioperativer Komplikationen sowie des definitiven onkologischen Ergebnisses Ausdruck der Spannbreite des erwartenden Verlaufs und nicht eines vermeintlichen institutionellen Problems darstellen.

Die Analyse der eigenen Ergebnisse zur publizierten Datenlage zeigte, dass nur wenige Studien eine direkte Analyse zwischen hypofraktionierter Radiatio (GHD 5 x 5 Gy) und kombinierter Radiochemo-Therapie (GHD 45,0 / 50,4 Gy) durchführten, nur einige prospektiv randomisiert. Somit erschien der Abgleich zu einer großen Metaanalyse, mit der Einschränkung, dass diese lediglich Karzinome der UICC-Stadien II / III zur Untersuchung hatte, sinnvoll <sup>161</sup>. Der Vergleich der Endpunkte Sphincter-erhaltende Operation, Lokalrezidiv und krankheitsspezifisches Überleben (DSS) erfolgte zusätzlich an zwei prospektiv randomisierten Studien <sup>162 163</sup>, der Endpunkte Lokalrezidiv und OAS an bedeutenden Untersuchungen nach hypofraktionierter <sup>164 165 166 167</sup> und kombinierter Therapie <sup>57</sup> unter Berücksichtigung deren jeweiliger Verlaufsdaten.

Die vorliegende Untersuchung ergab, bei identischer Verteilung in Hinsicht auf Alter, Geschlecht, perioperativem Risiko (ASA-Score, HELIOS-Score), Höhenlokalisierung sowie Differenzierungsgrades des Rektumkarzinoms, unter der Annahme eines einheitlichen Tumorstaging von Radio- und Radiochemo-Therapie-Gruppe, lediglich eine Abweichung in der Tumorausdehnung in Hinsicht auf cT4-Karzinome zu Ungunsten der Gruppe Radiotherapie und von cM1-Fernmetastasen zu Ungunsten der Gruppe Radiochemo-Therapie ([OR=17,8] bzw. [OR=6,3];[p=0,0000]). Signifikante Unterschiede waren weder in Bezug auf Operationsdauer, stationärer postoperativer Aufenthalt noch intensivmedizinischer Aufenthalt nachzuweisen. Patienten der

unterschiedlichen neoadjuvanten Therapieregime zeigten keinerlei Unterschied in Hinblick auf die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ([OR=1,02]; [p=0,8705]).

In Einklang mit der Metaanalyse und Vergleichsstudien ([OR=3,75 – 23,00]; [p=0,0010]) zeigte sich nach kombinierter Radiochemo-Therapie ein höherer Anteil einer pathologischen kompletten Remission ([OR=9,75]; [p=0,0000]). Entsprechend deutlich fand sich eine Abnahme des Anteils von T3- / T4-Tumoren (RCT: -47,2% vs. RT: -27,3%) und eines positiven Lymphknotenstatus (RCT: -32,5% vs. RT: -19,6%) im Vergleich zum prätherapeutischen Staging. Durch neoadjuvante Therapie ergaben sich so zum Operationszeitpunkt signifikante Unterschiede in Hinblick auf lokale Tumorausbreitung [p=0,0090], Lymphknotenbefall [p=0,0180] und Fernmetastasen [p=0,0070] zwischen den beiden Therapiegruppen.

Das bessere Ansprechen des Tumors auf eine kombinierte Radiochemo-Therapie zeigte weder Auswirkungen auf die Qualität des mesorektalen Exzidates (TME / PME) [p=0,5480] als Ausdruck einer verbesserten Resektabilität, noch auf die tatsächlich vollständige Tumorentfernung. Unterschiede in Hinblick auf eine Gesamt-R0-Resektion ([OR=1,10]; [p=0,0130]) wurden durch verbliebende Metastasen der Patienten nach Radiotherapie verursacht, ein Unterschied bezüglich des lokalen R0-Status war nicht nachzuweisen ([OR=0,95]; [p=0,2100]).

Zwischen Patienten nach Radiochemo-Therapie und Radiotherapie zeigte sich weder in Metaanalyse ([OR=1,10]; [p=0,2900]), Vergleichsstudien ([OR=0,97]; [p=0,8700]) noch in der eigenen Patientengruppe (RCT 61,8% vs. RT 74,2%; [OR=0,83]; [p=0,0740]) eine signifikant höhere Rate eines Sphinctererhalts. Die eigenen Daten zeigten zudem einen höheren Anteil bei Einschluss aller Tumorhöhen; unter Hinzunahme der mittels Neosphincter rekonstruierten Patienten ergab sich sogar ein Kontinenzserhalt von 68,2% (RCT 65,6% vs. RT 74,2%; [p=0,2060]). Die Betrachtung der Tumoren  $\leq 3,9$  cm ab ACL zeigte mit einem Kontinenzserhalt von 36,0% ([OR=0,66]; [p=0,1100]) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapieregimen.

Ohne nähere Angaben zu den Tumorstadien ergibt sich aus der Metaanalyse<sup>161</sup>, in Unterschied zu den Vergleichsstudien<sup>60 163</sup>, eine differente 5-Jahres-Lokalrezidivrate in Abhängigkeit zur Art der neoadjuvanten Vorbehandlung (RCT 9,4% vs. RT 16,5%;

[OR=0,53]; [p=0,0010]). Statistisch signifikante Unterschiede in der Entwicklung eines Lokalrezidivs fanden sich, in Einklang mit den Vergleichsstudien (RCT 14,2% vs. RT 9,0%; [p=0,1700])<sup>60</sup> bzw. (RCT 5,7% vs. RT 7,5%; [p=0,5100])<sup>163</sup>, in dem Patientengut der vorliegenden Arbeit weder in Hinsicht auf die Gesamtanzahl der vorbehandelten Patienten (RCT 7,64% vs. RT 1,52%; [OR=0,20]; [p=0,0750]), noch in Hinsicht auf vorbehandelte und R0-resezierte Patienten (RCT 2,88%; RT 1,89%; [OR=0,66]; [p=0,7000]). Somit kann zum einen der publizierte Unterschied der Metaanalyse nicht bestätigt werden, zum anderen zeigen die von uns therapierten Patienten eine geringere Lokalrezidivrate, auch unter Berücksichtigung der Studien von *Sauer et al.*<sup>57</sup> mit 6,0% bzw. von *Peeters et al.*<sup>166</sup> mit 5,6%.

Trotz verbesserter lokaler Tumorkontrolle, im Vergleich zu primär operierten Patienten, konnten dadurch bedingte positive Auswirkungen auf das definitive Therapieergebnis in Form des DFS ([HR=0,99]; [p=0,8900]) bzw. des OAS ([HR 1,02]; [p=0,7900]) durch die Metaanalyse ausgeschlossen werden<sup>161</sup>. Die Vergleichsstudien zeigen ebenfalls keinen Unterschied in Bezug auf das OAS ([HR=0,95]; [p=0,8200])<sup>60</sup> bzw. ([HR=0,95]; [p=0,6200])<sup>163</sup>. Die erhobenen eigenen Daten ergaben bei einem medianen Überleben von 65,0 Monaten, trotz tendenziell besserem Abschneiden der Radiotherapie-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede von DFS ([HR=1,25]; [p=0,4613]), OAS ([HR=1,32]; [p=0,3460]) und DSS ([HR=1,67]; [p=0,1719]) zwischen beiden Therapieoptionen.

Als unabhängige Faktoren in Hinsicht auf ein reduziertes krankheitsspezifisches Überleben (DSS) fanden sich in absteigender Reihenfolge, bezogen auf die Hazard-Ratio, die Entwicklung eines Tumorrezidivs [HR=93,2]; ein Tumorstadium pUICC IV [HR=10,5], Behandlung innerhalb der neoadjuvanten Therapiegruppe [HR=7,5], Vorhandensein von Fernmetastasen pM1 [HR=6,8], die Entwicklung von Leber- [HR=4,0]) bzw. Lungenmetastasen [HR=3,3], positive Lymphknotenmetastasen [HR=3,3], eine Tumorkategorie ≠ pT2 [HR=3,3], ein Tumorstadium pUICC III [HR=3,0], eine schlechte Tumordifferenzierung G3 [HR=2,9], ein pathologischer prätherapeutischer CEA-Wert [HR=2,6] bzw. CA 19-9-Wert [HR=2,5], die fehlende Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie [HR=2,5], eine präoperative Tumorstenose [HR=2,2] und eine Lymphangiainvasion [HR=2,1]. Eine detaillierte Analyse der Ergebnisqualität des Gesamtkollektivs erfolgt im Abschnitt 7.4.

Die postoperative 30-Tage-Mortalität der Metaanalyse <sup>161</sup> zeigte zwischen beiden Therapieoptionen keine signifikanten Unterschiede (RCT 2,8% vs. RT 1,9%; [OR=1,48]; [p=0,1700], welchen wir bei den eigenen Patienten jedoch aufgrund einer zu geringen Anzahl statistisch nicht testen konnten (RCT 0,6% vs. RT 0,0%). Die eigenen Daten lagen im Bereich der Vergleichsstudien von etwa 1% <sup>162 57</sup>. Ebenso konnten wir, analog der Metaanalyse <sup>161</sup> ([OR=0,68–1,03]; [p=0,1000]) bzw. ([OR=0,57–1,85]; [p=0,9300]) und der polnischen Vergleichsstudie <sup>162</sup> keine signifikanten Unterschiede bzgl. postoperativer Morbidität ([OR=1,05]; [p=0,6160]) bzw. Rate einer Anastomosen-Insuffizienz ([OR=1,67]; [p=0,0988]) nachweisen. Die Anlage eines protektiven Ileostoma führte bei beiden Therapiegruppen zu einer Minderung des Schweregrades der Insuffizienz, konnte das Auftreten jedoch nicht verhindern. Eine detaillierte Analyse der postoperativen Anastomosen-Insuffizienz erfolgte im Abschnitt 7.3.

Sowohl sakrale Wundinfektionen ([OR=1,35]; [p=0,7565]) als auch Wundheilungsstörungen ([OR=1,30]; [p=0,5579]) traten, jedoch ohne statistische Signifikanz, nach kombinierter Radiochemo-Therapie häufiger als nach isolierter Radiatio auf. Die bei den eigenen Patienten erhobene Rate perinealer Komplikationen nach hypofraktionierter Radiatio und Rektumexstirpation entsprach mit 26,7% nahezu dem Anteil von *Kapiteijn et al.* <sup>164</sup>, der Anteil nach kombinierter Radiochemo-Therapie lag mit 36,0% hingegen deutlich über den von *Sauer et al.* <sup>57</sup> publizierten Daten von 10,0%. Eine detaillierte Analyse der perioperativen Komplikationen erfolgt im Abschnitt 7.2.

Unter Verweis auf Fragestellung c) ergab sich folgende Antwort: Die Durchführung einer kombinierten Radiochemo-Therapie primär resektabler Tumoren an Stelle einer hypofraktionierten Radiotherapie wird mit Downsizing und Downstaging des Tumors zwecks möglichem Sphinctererhalts sowie höherer R0-Resektionsrate, speziell eines negativen zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM), begründet. An einem selektionierten Patientengut eines spezialisierten Tumorzentrum, unter Einschlusskriterien der DKG, konnten wir zwischen den Patienten nach hypofraktionierter Radiotherapie und kombinierter Radiochemo-Therapie keinerlei signifikante Unterschiede in Hinsicht auf Sphinctererhalt, lokaler R0-Rate, Qualität des TME-Präparates, perioperativer Komplikationen einschließlich der Anastomosen-Insuffizienz, der Lokalrezidivrate und des Überlebens nachweisen. Es zeigten sich

keine Abweichungen im Vergleich zu Langzeitergebnissen etablierter Studien<sup>57 164 47</sup><sup>166</sup>. Somit sind beide Therapieoptionen unter chirurgisch onkologischen Kriterien als gleichwertig zu erachten. Der eigenen Untersuchung kritisch anzumerken gilt, dass es sich um keine randomisierte prospektive Untersuchung handelte, der Anteil von T4- und M1-Tumoren zwischen den beiden Patientengruppen abweicht und keine durch die Radio-/ Radiochemo-Therapie indizierten Toxizitäten erfasst wurde. Hierfür wären Untersuchungen u.a. zur postoperativen Sexual- und Sphincterfunktion sowie radiogener Nervenläsionen des kleinen Beckens erforderlich gewesen. Bezüglich der postoperativen Anastomosen-Insuffizienz zeigte sich für die Gruppe nach hypofraktionierter Therapie eine Tendenz zur höheren Rate einer Insuffizienz [OR=1,67]. Möglicherweise bestand diesbezüglich tatsächlich ein Unterschied, welcher sich jedoch aufgrund der vergleichsweise geringen Fallzahl als nicht signifikant darstellte. Ferner bestand die Radiochemo-Therapie-Gruppe aus einem unterschiedlichen Patientengut, welche entweder lokal 45,0 oder 50,4 Gy und ein jeweils eigenes Chemotherapie-Regime (Bolustherapie vs. kontinuierliche Therapie) erhielten.

Patienten mit synchroner Metastasierung im potentiell kurativen Ansatz sollten, unter der Vorstellung eines verringerten Risikos eines Lokalrezidivs, von einer neoadjuvanten Therapie profitieren. Unsere Untersuchung zeigt, dass eine hypofraktionierte Therapie, bei statistisch identischem Risikoprofil, bei Patienten mit Durchführung der Operation als APRE oder AR mit Wiederherstellung der Kontinuität die gleiche Wirksamkeit wie eine kombinierte Therapie aufwies. Für die vielerorts geübte Praxis der Hartmann-Resektion fehlen valide Daten zur Inzidenz einer Rektumstumpf-Insuffizienz mit konsekutiver Pelvipерitonitis nach neoadjuvanten Therapieregime. Untersuchungen vor flächendeckender Etablierung von neoadjuvanter Therapie und TME zeigen eine hohe Inzidenz von bis zu 33%<sup>168</sup>. Weiterführende Untersuchungen zu Inzidenz und Verlauf nach neoadjuvanter Therapie erscheinen diesbezüglich sinnvoll.

## 7.6 Qualitätsindikatoren

Unter Verweis auf Fragestellung (j) ergibt sich folgende Antwort: Von 28 Qualitätsindikatoren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) betreffen lediglich 10 direkt oder indirekt die operative Qualität des Rektumkarzinoms. Von diesen wurde die

überwiegende Anzahl von dem untersuchten Zentrum erfüllt. Die übrigen Indikatoren erfassen operative Mindestmenge, Teilnahme an klinischen Studien und die Versorgungsqualität der Einrichtung unter Berücksichtigung interdisziplinärer Zusammenarbeit, paramedizinischer Strukturen und Evaluation interindividueller Risikofaktoren.

Perioperative Komplikationen werden durch die Indikatoren der DKG nur unzureichend erfasst. Lediglich Todesfälle, postoperative Anastomosen-Insuffizienzen, Revisionsoperation und Wundinfekte werden aufgezeigt. Zudem bezieht sich die Erfassung auf die ersten 30 Tage postoperativ, wodurch Patienten mit kompliziertem septischen Verlauf und häufig ungünstigem Ausgang quod vitam nicht erfasst werden. Ob eine Steigerung von Struktur-, Versorgungs- und Ergebnisqualität durch eine Zertifizierung der DKG erreicht werden kann wird zunehmend kritischer hinterfragt<sup>169</sup><sup>170</sup>. Die Auswahl der Indikatoren ist nicht immer nachvollziehbar und die Vorgabe von Grenzwerten ohne Erfassung vorhandener Begleiterkrankungen und Risikokonstellationen erscheint nicht immer sinnvoll. So sind z. B. Wundinfekte nach abdominoperinealer Resektion gemäß Literatur zwischen 10% und 26% zu erwarten<sup>57</sup><sup>171</sup><sup>164</sup>, jedoch für das definitive Ergebnis in der Regel ohne Relevanz und die Bestimmung als Indikator somit fragwürdig. Ebenso könnte die Erfüllung der Qualitätsindikatoren mit Einhaltung einer niedrigen Insuffizienzrate, institutionell bedingt, zu einem geringeren Anteil der Wiederherstellung der Kontinuität führen, des Weiteren zu einem geringeren Anteil einer abdominoperinealen Exstirpation in Richtung einer tiefen Hartmann-Resektion mit unklarem onkologischen Ergebnis und, insbesondere bei kurzem Rektumstumpf, hoher Inzidenz (33%) und Mortalität (60%) einer Pelvipерitonitis<sup>172</sup><sup>168</sup>.

Demgegenüber beinhalten die Empfehlungen der Fachgesellschaften 19 Indikatoren, von denen 15 direkt oder indirekt die operative Qualität erfassen. Die Indikatoren sind im Vergleich umfassender und berücksichtigen, u.a. die Forderung einer hohen Rate der Wiederherstellung der Kontinuität bei Tumoren  $\geq 4,0$  cm, die postoperative Lebensqualität der Patienten wesentlich stärker. Als Bezugsgröße werden häufig lediglich komplette R0-Tumorresektionen einbezogen. In Erweiterung zu den Indikatoren der DKG werden Ergebnisse der therapeutischen Endoskopie einbezogen, das definitive Tumorstadium und die funktionelle Ergebnisqualität in Abhängigkeit zur

Tumorlokalisation berücksichtigt sowie die lokale Tumorresektion in Hinblick auf Zelldissemination und zirkumferentiellen Resektionsrand stärker beachtet. Zwischen beiden Indikatorprofilen gibt es Überschneidungen hinsichtlich Anzahl resezierter / untersuchter Lymphknoten, TME-Qualität, R0-Resektionrate, neoadjuvante / adjuvante Therapie, postoperativer Letalität und Anastomosen-Insuffizienz. Im Unterschied zu den Indikatoren der DKG sind die der Fachgesellschaften besser auf die spezifischen Anforderungen der onkologischen Rektumchirurgie ausgerichtet, berücksichtigen das Rektumkarzinom als eigenständige Entität gegenüber dem Kolonkarzinom und stellen, zumindest für die interne Qualitätskontrolle, eine sinnvolle Erweiterung dar.

Der Abgleich des untersuchten Patientengutes mit den Indikatoren der Fachgesellschaften erbrachte lediglich eine Abweichung bezüglich der Bestimmung der Anzahl tumorbefallenen Lymphknoten bei primär operierten Patienten und zeigte somit ein Verbesserungspotential bei der pathologischen Diagnostik auf. Die übrigen Indikatoren wurden deutlich erfüllt, hierunter u.a. die Indikatoren Mesorektumexzision, Exstirpationsrate, Letalität, lokale Resektionsqualität, spezifische postoperative Komplikationsraten, Rezidivrate und Überleben. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften haben bisher keinen Weg in die Versorgungsqualität gefunden. In wieweit dies die initiierte ‚Qualitätssicherungsstudie Rektumkarzinom‘ der DGAV<sup>173</sup> erzielen wird, bleibt abzuwarten.

Ungeachtet der eingeschränkten Aussagekraft der Indikatoren der DKG profitieren die Patienten mutmaßlich von der Zertifizierung einer Institution als Darmzentrum durch eine verbesserte Versorgungsqualität u. a. mit obligater prätherapeutischer und postoperativer Tumorkonferenz, psychoonkologischer Intervention, Betreuung durch qualifizierte Stomatherapeuten und Leistungsgewährung unter Unterstützung durch den Sozialdienst. In Hinblick auf die den Nationalen Krebsplan sind die Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft als Prozess zu verstehen und weitere sinnvolle Qualitätsindikatoren sind zu erwarten.

Allen vorhandenen Qualitätsprofilen kritisch anzumerken ist die mangelnde Einbeziehung des Patienten in den Qualitätsprozess. Eine prospektive und begleitende Erfassung der Lebensqualität mittels standardisierter etablierter Fragebögen wie dem QLQ-C30 und QLQ-CR38 erscheint angeraten. Dies wäre ein entscheidender Schritt zu einem partnerschaftlichen Behandlungsmodell unter Einbeziehung des



Patientenwillens. Aufgrund des erheblichen Mehrbedarfs institutioneller Ressourcen wird diese Forderung in der flächendeckenden Krankenversorgung nicht umgesetzt werden können.

Mit der vorliegenden Arbeit haben wir zeigen können, dass die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften, bei deutlich verbesserter Aussagekraft in Hinblick auf die chirurgische Versorgungsqualität des Rektumkarzinoms, ebenso unkompliziert wie die der DKG für eine retrospektive Untersuchung zur Anwendung kommen können. Aufgrund des gesicherten Einflusses patienteneigener Risikofaktoren auf den perioperativen Verlauf wie z.B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, pAVK, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Ernährungsstatus u. A. und der komplexen Interaktion Tumor-, Patienten- und Therapie-bezogener Faktoren auf Überleben und Entwicklung eines Rezidivs halten wir die Teilnahme an multizentrischen Registerstudien unter Erfassung o. g . Faktoren für zwingend erforderlich.

## 8 Anhang A: Qualitätsanforderungen der DKG

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe	Zähler: Nenner: %:	Ist-Wert
1	Prätherapeutische Fallvorstellung	Prätherapeutische Vorstellung aller Pat. mit einem Rektumkarzinom u. Kolonkarzinom UICC Stad. IV	Alle Patienten mit einem Rektumkarzinom [...], die in der präoperativen Konferenz vorgestellt wurden	Alle Primärfallpatienten mit einem Rektumkarzinom [...]	≥ 95% prätherapeutische Vorstellung	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
2	Prätherapeutische Fallvorstellung Rezidiv/metachrone Metastasen	Prätherapeutische Vorstellung aller Pat. mit Rezidiv / metachronen Metastasen	Alle Pat. mit Rezidiv bzw. neu aufgetretenen Metastasen, die in der präoperativen Konferenz vorgestellt wurden	Alle Pat. mit Rezidiv bzw. neu aufgetretenen Metastasen	≥ 95% prätherapeutische Vorstellung	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
3	Postoperative Fallvorstellung	Postoperative Vorstellung aller Primärfallpatienten	Alle operativen und endoskopischen Primärfälle, die in der postoperativen Konferenz vorgestellt wurden	Operative und endoskopische Primärfälle	≥ 95% postoperative Vorstellung	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
4	Psychoonkologische Betreuung	Adäquate Rate an psychoonkologischer Betreuung	Anzahl der Patienten, die psychoonkologisch betreut wurden (Gesprächsdauer > 25 min.)	Gesamtprimärfälle	Derzeit keine Vorgaben	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
5	Beratung Sozialdienst	Möglichst hohe Rate an Patienten, die durch den Sozialdienst beraten wurden	Anzahl der Patienten, die durch den Sozialdienst beraten wurden	Gesamtprimärfälle	Derzeit keine Vorgaben	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe		Ist-Wert
6	Rücklaufquote Patientenbefragung	> 50 % Rücklaufquote zur Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse	Anzahl an ausgefüllten, zurückerhaltenen Fragebögen	Primärfälle operativ während des Befragungszeitraumes	> 50% Rücklaufquote (mind. 30 Fragebögen)	Zähler: Nenner: %:	keine Patientenbefragung durchgeführt
7	Studienteilnahme	Einbringen von möglichst vielen Patienten in Studien	Alle Patienten des DZ, die in eine Studie oder kolorektale Präventionsstudie eingebracht wurden	Primärfälle gesamt	Erstzertifizierung ≥ 1 Patient, nach 1 Jahr ≥ 10%	Zähler: Nenner: %:	40,7%
8	KRK-Patienten mit pos. Familienanamnese	-----	Anzahl der Primärfallpatienten mit einem KRK und pos. Familienanamnese	Primärfälle gesamt	Derzeit keine Vorgaben	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
9	Genetische Beratung	Möglichst hohe Rate an Beratungen	Anzahl der Primärfallpatienten, die in einem Zentrum für familiärem Darmkrebs vorgestellt wurden	Primärfälle gesamt	Derzeit keine Vorgaben	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
10	MSI-Untersuchung	Möglichst hohe Rate an MSI-Untersuchung bei Pat. mit KRK < 50 Jahre	MSI-Untersuchung bei Pat. mit Erstdiagnose KRK < 50J.	Alle Patienten mit der Erstdiagnose KRK < 50 Jahre	≥ 90%	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe		Ist-Wert
11	Komplikationsrate therapeutische Koloskopien	Möglichst geringe Komplikationsrate bei therapeutischen Koloskopien	Anzahl der therapeutischen Koloskopien mit Komplikationen (Blutung u./o. Perforation)	Alle therapeutischen Koloskopien je koloskopierende Einheit (nicht nur Pat. DZ)	≤ 1% Komplikationsrate (Blutung u./o. Perforation)	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
12	Vollständige elektive Koloskopien	Möglichst vollständige elektive Koloskopien des Darmkrebszentrums	Anzahl der vollständigen elektiven Koloskopien	Alle elektiven Koloskopien je koloskopierende Einheit des Darmkrebszentrums (nicht nur Pat. DZ)	≥ 95% vollständige elektive Koloskopien	Zähler: Nenner: %:	keine retrospektive Angabe möglich
13	Operative Primärfälle <b>Kolon</b>	siehe Sollvorgabe	Operative Primärfälle Kolon (anhängende Primärfalldefinition beachten)	-----	Mind. 30 Kolon-Op's pro Jahr und Standort	Anzahl	nicht untersucht
14	Operative Primärfälle Rektum	siehe Sollvorgabe	Operative Primärfälle Rektum (anhängende Primärfalldefinition beachten)	-----	Mind. 20 Rektum-OP's pro Jahr und Standort	Anzahl	337
15	Revisions-OP's <b>Kolon</b>	Möglichst niedrige Rate an Revisionsoperationen nach elektiven Operationen	Anzahl an Revisionsoperationen infolge von perioperativen Komplikationen innerhalb von 30 d nach elektiver OP	Anzahl aller elektiven <b>Kolon</b> -Eingriffe	< 10% Revisions-OP's nach elektiven <b>Kolon</b> -OP's	Zähler: Nenner: %:	nicht untersucht

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe		Ist-Wert
16	Revisions-OP's <b>Rektum</b>	Möglichst niedrige Rate an Revisionsoperationen nach elektiven Operationen	Anzahl an Revisionsoperationen infolge von perioperativen Komplikationen innerhalb von 30 d nach elektiver OP	Anzahl aller elektiven <b>Rektum</b> -Eingriffe	< 10% Revisions- OP's nach elektiven <b>Rektum</b> -OP's	Zähler: Nenner: %:	97 292 33,2%
17	Postoperative Wundinfektion	Möglichst niedrige Rate an postoperativen Wundinfektionen	Anzahl an postoperativen Wundinfektionen innerhalb von 30 d nach elektiver OP	Anzahl aller operativen Eingriffe des DZ	Derzeit keine Vorgaben	Zähler: Nenner: %:	67 292 23,0%
18	Anastomosen- insuffizienzen <b>Kolon</b>	Möglichst niedrige Rate an Anastomoseninsuff. nach elektiven Eingriffen an Kolon u. Rektum	Re-Interventionsbedürftige Anastomoseninsuffizienzen <b>Kolon</b> nach elektiven Eingriffen	Anzahl aller elektiven <b>Kolon</b> -OP's, bei denen eine Anastomose durchgeführt wurde	≤ 6% Anastomosen- Insuffizienzen Kolon	Zähler: Nenner: %:	nicht untersucht
19	Anastomosen- insuffizienzen <b>Rektum</b>	Möglichst niedrige Rate an Anastomosen-insuffizienzen nach elektiven Eingriffen an Kolon u. Rektum	Re-Operationsbedürftige Anastomoseninsuffizienzen <b>Rektum</b> nach elektiven Eingriffen	Anzahl aller elektiven <b>Rektum</b> -OP's, bei denen eine Anastomose durchgeführt wurde	≤ 15% Anastomosen- insuffizienzen Rektum	Zähler: Nenner: %:	35 168 17,2%
20	Mortalität postoperativ	Möglichst niedrige Rate an postoperativ verstorbenen Patienten nach elektiven Eingriffen	Anzahl der postoperativ verstorbenen Patienten nach elektiven Eingriffen innerhalb von 30 d	Anzahl aller elektiv operierten Patienten	< 5% postoperativ verstorbene Pat.	Zähler: Nenner: %:	3 292 1,0%

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe		Ist-Wert
21	Lokale R0-Resektionen <b>Kolon</b>	Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen	Anzahl der lokalen R0- Resektionen <b>Kolon</b> nach Abschluss der operativen Therapie	Anzahl aller operativen <b>Kolon</b> - OP's gemäß Primärfalldefinition (operativ)	≥ 90% R0-Resektionen Kolon	Zähler:  Nenner:  %:	nicht untersucht
22	Lokale R0-Resektionen <b>Rektum</b>	Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen	Anzahl der lokalen R0- Resektionen <b>Rektum</b> nach Abschluss der operativen Therapie	Anzahl aller operativen <b>Rektum</b> - OP's gemäß Primärfalldefinition (operativ)	≥ 90% R0-Resektionen Rektum	Zähler:  Nenner:  %:	268  292  91,8%
23	Primäre Leber- metastasenresektion (KRK UICC Stad. IV)	≥15% primäre Lebermetastasenresektion bei Pat. mit KRK UICC Stad. IV	Alle Pat. mit KRK UICC Stad. IV, die eine Lebermetastasenresektion erhalten	Alle Pat. mit Lebermetastasen bei KRK UICC Stad. IV	≥ 15% primäre Lebermetastasen- resektionen	Zähler:  Nenner:  %:	6  24  25,0%
24	Sekundäre Leber- metastasenresektion (KRK UICC Stad. IV)	≥ 10% sekundäre Lebermetastasenresektion bei Pat. mit KRK UICC Stad. IV	Anzahl der Patienten mit KRK im UICC Stad. IV, bei denen nach Chemotherapie eine sekundäre Lebermetastasenresektion durchgeführt wurde	Alle Patienten mit KRK UICC Stad. IV mit primär nicht resektablen Lebermetastasen, die eine Chemotherapie erhalten haben	≥ 10% sekundäre Lebermetastasen- resektionen	Zähler:  Nenner:  %:	12  19  63,2%
25	Adjuvante Chemotherapien Kolon (UICC Stad. III)	Möglichst hohe Rate an Chemotherapien bei Patienten mit einem Kolonkarzinom UICC Stad. III	Patienten mit einem Kolonkarzinom UICC Stad. III, die eine Chemotherapie erhalten haben	Alle Patienten mit einem Kolonkarzinom UICC Stad. III	≥ 80% Chemotherapien bei Pat. mit Kolonkarzinom UICC Stad. III	Zähler:  Nenner:  %:	nicht untersucht

Nr.	Kennzahl (EHB)	Kennzahlenziel	Zähler	Grundgesamtheit (=Nenner)	Sollvorgabe		Ist-Wert
26	Neoadjuvante Radio- o. Radiochemotherapien Rektum (UICC Stad. II u. III)	Möglichst hohe Rate an neoadjuvanter Radio- o. Radiochemotherapien bei Pat. mit einem Rektumkarzinom UICC Stad. II u. III (klinisch)	Patienten mit einem Rektumkarzinom bis 12cm ab ano UICC Stad. II u. III (klinisch), die eine neoadjuvante Radio- u. Radiochemotherapie erhalten	Alle Patienten mit einem Rektumkarzinom bis 12cm ab ano UICC Stad. II u. III (klinisch)	≥ 80% neoadj. Radio- u. Radiochemotherapien bei Pat. mit einem Rektumkarzinom UICC Stad. II u. III (klinisch)	Zähler: Nenner: %:	202 224 90,2%
27	Qualität des TME-Rektumpräparates (Angabe Pathologie)	Möglichst hohe Rate an TME-Rektumpräparaten mit guter Qualität	TME-Rektumpräparate mit guter Qualität (MERCURY Grad 1 und 2)	Alle TME-Rektumpräparate	≥ 70% der TME-Rektumpräparate mit guter Qualität (MERCURY Grad 1 u. 2)	Zähler: Nenner: %:	87 99 87,9%
28	Lymphknotenuntersuchung	Bei ≥95% der Pat. mit Lymphadenektomie u. ohne neoadjuvante Behandlung werden ≥ 12 Lymphknoten pathologisch untersucht	Anzahl der Patienten mit ≥ 12 pathologisch untersuchten Lymphknoten und ohne neoadjuvante Vorbehandlung	Anzahl aller Patienten mit KRK, die eine Lymphadenektomie erhalten und nicht neoadjuvant vorbehandelt waren	≥ 95%	Zähler: Nenner: %:	58 69 84,1%
29	Follow-Up Quote	Möglichst hohe Follow-Up Quote	Anzahl Primärfälle mit Nachsorgedaten (DFS / OAS); Daten nicht älter als 12 Monate	Alle im Tumordokumentationssystem erfassten Primärfälle	≥ 60%		separate Untersuchung

## 9 Anhang B: Patientenkollektiv neoadjuvante Therapie

		Therapiegruppe			[p]
		Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Patientenbezogene Faktoren</b>					
<b>Alter</b>					
	Jahre	65,0 J (63,0 - 66,0)	66,0 J (65,0 - 69,0)	64,0 J (61,0 - 66,0)	<b>0,0750</b>
<b>Geschlecht</b>					
	Männlich	72,6%	69,7%	73,9%	<b>0,5220</b>
	Weiblich	27,4%	30,3%	26,1%	
<b>ASA-Score</b>					
	1 / 2	83,0%	83,3%	82,8%	<b>0,9230</b>
	3 / 4	17,0%	16,7%	17,2%	
<b>Risiko-Score</b>					
	01 - 05	70,4%	66,7%	72,0%	<b>0,4280</b>
	06 - 10	29,6%	33,3%	28,0%	

Tabelle 9.1: Patientenbezogene Faktoren (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

		Therapiegruppe			p
		Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Prätherapeutischer Befund</b>					
<b>Tumorhöhe ACL</b>					
	0,0 - 3,9 cm	51,1%	43,9%	54,1%	0,3160
	4,0 - 7,9 cm	30,5%	39,4%	26,8%	
	8,0 - 11,9 cm	16,6%	15,2%	17,2%	
	12,0 - 16,0 cm	1,8%	1,5%	1,9%	
<b>Tumorstadium (ED)</b>					
	cUICC I	0,0%	0,0%	0,0%	0,0020
	cUICC II	36,3%	33,3%	37,6%	
	cUICC III	55,6%	48,5%	58,6%	
	cUICC IV	8,1%	18,2%	3,8%	
<b>T-Kategorie (ED)</b>					
	cT1	0,5%	1,5%	0,0%	./.
	cT2	3,1%	3,0%	3,2%	
	cT3	83,9%	95,5%	79,0%	
	cT4	12,5%	0,0%	17,8%	
<b>N-Kategorie (ED)</b>					
	cN0	38,1%	34,9%	39,5%	0,5150
	cN+	61,9%	65,1%	60,5%	
<b>M-Kategorie (ED)</b>					
	cM0	91,9%	80,0%	96,8%	0,0000
	cM1	8,1%	20,0%	3,2%	

Tabelle 9.2: Prätherapeutische Tumorklassifikation (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)



	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=168	Radiotherapie n=50	Radio- Chemotherapie n=118	
<b>Regressionsgrad (Dworak)</b>				
0	8,9%	22,0%	3,4%	0,0000
1	25,6%	58,0%	11,9%	
2	25,6%	14,0%	30,5%	
3	25,6%	4,0%	34,7%	
4	14,3%	2,0%	19,5%	

Tabelle 9.3: Regression nach neoadjuvanter Therapie (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Pathologischer Befund</b>				
<b>Tumorstadium</b>				
UICC 0	10,3%	1,5%	14,0%	0,0080
UICC I	24,7%	24,2%	24,8%	
UICC II	28,7%	27,3%	29,3%	
UICC III	26,4%	28,8%	25,5%	
UICC IV	9,9%	18,2%	6,4%	
<b>T-Kategorie</b>				
(y)pT0	11,2%	3,0%	14,7%	0,0090
(y)pT1	2,2%	3,0%	1,9%	
(y)pT2	31,4%	25,8%	33,8%	
(y)pT3	48,9%	65,2%	42,0%	
(y)pT4	6,3%	3,0%	7,6%	
<b>N-Kategorie</b>				
(y)pN0	66,8%	54,5%	72,0%	0,0180
(y)pN1	21,5%	25,8%	19,7%	
(y)pN2	11,7%	19,7%	8,3%	
<b>M-Kategorie</b>				
(y)M0	90,1%	81,8%	93,6%	0,0070
(y)M1	9,9%	18,2%	6,4%	
<b>R-Faktor (gesamt) nach Abschluss der Primäroperation</b>				
R0	86,1%	80,3%	88,5%	0,0130
R1	5,4%	3,0%	6,4%	
R2	8,5%	16,7%	5,1%	
<b>Grading (prätherapeutisch)</b>				
G1	4,1%	4,6%	3,9%	0,6080
G2	72,7%	68,2%	74,7%	
G3	23,2%	27,3%	21,4%	

Tabelle 9.4: Tumorklassifikation (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>R-Faktor (lokoregionär)</b>				
R0	91,9%	95,5%	90,5%	0,2100
R1/2	8,1%	4,5%	9,5%	

Tabelle 9.5: Lokoregionäre Tumorresektion (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=92	Radiotherapie n=37	Radio- Chemotherapie n=55	
<b>TME-Qualität</b>				
Poor	10,9%	10,8%	10,9%	0,5480
Good	31,5%	37,8%	27,3%	
Optimal	57,6%	51,4%	61,8%	

Tabelle 9.6: TME-Qualität (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

	Therapiegruppe			p
	Alle Patienten n=223	Radiotherapie n=66	Radio- Chemotherapie n=157	
<b>Operative Therapie</b>				
<b>OP-Zugang (As-treated-Analyse)</b>				
konventionell	83,4%	69,7%	89,2%	0,0000
laparoskopisch	16,6%	30,3%	10,8%	
<b>Therapieintention</b>				
kurativ	89,7%	81,8%	93,0%	0,0180
potentiell kurativ	8,5%	16,7%	5,1%	
palliativ	1,8%	1,5%	1,9%	
<b>OP-Verfahren</b>				
Anteriore Resektion	65,5%	74,2%	61,8%	0,0740
Extirpation	34,5%	25,8%	38,2%	
<b>Kontinenserhalt</b>				
Ja	68,2%	74,2%	65,6%	0,2060
Nein	31,8%	25,8%	34,4%	
<b>OP-Dauer</b>				
Minuten	330 (310 - 350)	313 (297 - 339)	343 (321 - 362)	0,2030
<b>Aufenthalt</b>				
Verweildauer post-OP	19,0 (17,0 - 21,0)	19,5 (16,0 - 22,0)	18,0 (15,0 - 22,0)	0,7540
Verweildauer ITS	5,0 (5,0 - 6,0)	6,0 (4,0 - 6,0)	5,0 (5,0 - 6,0)	0,6510
<b>Perioperative Komplikationen (MAJOR / MINOR)</b>				
Ja	67,3%	69,7%	66,2%	0,6160
Nein	32,7%	30,3%	33,8%	

Tabelle 9.7: Operative Therapie (Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie)

## 10 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan. 2011.

Ref Type: Online Source

2. Junginger T, Kneist W, Sultanov F et al. Qualitätsindikatoren der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg* 2003; 74:444-450.
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Krebs in Deutschland. 6. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. 2008.

Ref Type: Report

4. Sterk P. Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: *Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Jena: Urban & Fischer; 2003:51-92.
5. Sarbia M. Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathologie des Rektumkarzinoms. *Der Onkologe* 2005;807-813.
6. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; **35**:323-332.
7. Dukes CE, Bussey HJR. The Spread of Rectal Cancer and its Effect on Prognosis. *British Journal of Cancer* 1958; 12:309.
8. Link KH, Staib L, Kreuser ED et al. Adjuvant treatment of colon and rectal cancer: impact of chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy on routine postsurgical patient management. *Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren (FOGT)*. *Recent Results Cancer Res* 1996; 142:311-352.

9. Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind Ch. Organspezifische Tumordokumentation. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [3.]. 2007. Heidelberg.

Ref Type: Online Source

10. Broders AC. The grading of cancer. Minn Med 1925.
11. Tischoff I, Tannapfel A. Die Pathologie in Therapiekontrolle und-planung beim Rektumkarzinom. Der Onkologe 2010; 16:764-770.
12. Wittekind C, Tannapfel A. Regressionsgrading des präoperativ-radiochemotherapierten Rektumkarzinoms. Der Pathologe 2003; 24:61-65.
13. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997; 12:19-23.
14. Wittekind Ch., Meyer H-J. TNM Klassifikation maligner Tumoren (2010). Willey-Blackwell; 2010.
15. Wittekind C. Residualtumorklassifikation in der Onkologie. Der Onkologe 2006; 12:803-814.
16. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F. et al. TNM Klassifikation maligner Tumoren (2002). Springer, Berlin Heidelberg New York, Tokyo; 2002.
17. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Lancet 2009; 373:821-828.

18. Wittekind C. Probleme der Residualtumorklassifikation. *Der Chirurg* 2007; 78:785-791.
19. Link KH, Kornmann M, Bittner R et al. [Quality criteria for treatment of colorectal cancer. From a surgeon's viewpoint]. *Chirurg* 2010; 81:222-230.
20. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46:799-840.
21. Siewert JR, Vogelsang HE. Grundlagen der onkologischen Chirurgie. In: Hiddemann W, Bartram CR eds. *Die Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2010:469-479.
22. Lange J, Mölle B, Girona J. Anale Inkontinenz. In: *Chirurgische Proktologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006:277-324.
23. Chapman MA, Buckley D, Henson DB et al. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:1346-1349.
24. Mason AY. President's address. Rectal cancer: the spectrum of selective surgery. *Proc R Soc Med* 1976; 69:237-244.
25. Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC et al. The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1982; 69:404-409.
26. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2002; 34:385-390.

27. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-15.
28. Rau B, Hunerbein M, Barth C et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999; 13:980-984.
29. Jurgensen C, Dietrich CF. [Role of endoscopic ultrasound (EUS) in the staging of rectal cancer]. *Z Gastroenterol* 2008; 46:580-589.
30. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 1989; 3:96-99.
31. Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5:402-405.
32. Juchems MS, Aschoff AJ. [Current imaging for rectal cancer]. *Chirurg* 2009; 80:274-280.
33. Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165:58-74.
34. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333:779.
35. Schlag PM, Dresel S, Gebauer B. Bildgebende Verfahren in der Primär- und Rezidivdiagnostik. *Der Onkologe* 2009; 15:487-495.

36. Schäfer AO, Baumann T, Pache G et al. Präoperatives Staging des Rektumkarzinoms. *Der Radiologe* 2007; 47:635-652.
37. Bruch HP, Schwandner O, Keller R et al. Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg* 2003; 74:905-914.
38. Kasperk R, Willis S, Riesener KP et al. Evidence-based Chirurgie des Rektumkarzinoms. *Zentralbl Chir* 2001; 126:295,301.
39. Turnbull RB, Jr., Kyle K, Watson FR et al. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166:420-427.
40. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75:409-415.
41. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-1482.
42. Quirke P, Dixon MF, Durdey P et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision. *The Lancet* 1986; 328:996-999.
43. Bechstein WO, Gog C, Wullstein C. Therapie des synchron metastasierten Rektumkarzinoms. *Viszeralchirurgie* 2006; 41:338,341.
44. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM et al. Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg* 2005; 76:309-334.
45. Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM et al. Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. *Der Chirurg* 2009; 80:281-293.

46. Beral DL, Monson JR. Is local excision of T2/T3 rectal cancers adequate?  
Recent Results Cancer Res 2005; 165:120-135.
47. Hermanek P, Jr., Wiebelt H, Riedl S et al. [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. Chirurg 1994; 65:287-297.
48. Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K et al. Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of node metastases by the clearing method. J Am Coll Surg 1997; 184:475-480.
49. Schumpelick V, Braun J. [Rectum resection with colo-anal anastomosis. Results of continence with radical surgery]. Chirurg 1991; 62:25-31.
50. Schumpelick V, Braun J. [Intersphincteric rectum resection with radical mesorectum excision and colo-anal anastomosis]. Chirurg 1996; 67:110-120.
51. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998; 85:355-358.
52. Ptok H, Steinert R, Meyer F et al. Operative Behandlung von Rektumkarzinomen im Vergleich. Der Chirurg 2006; 77:709-717.
53. Schwenk W, Neudecker J, Raue W et al. Fast-track rehabilitation after rectal cancer resection. International journal of colorectal disease 2006; 21:547-553.
54. Schaube J, Scharf P, Herz R. Lebensqualität nach karzinombedingter Rektumexstirpation. Dtsch med Wochenschr 1996; 121:153,157.



55. Hirche C, Mrak K, Kneif S et al. Perineal colostomy with spiral smooth muscle graft for neosphincter reconstruction following abdominoperineal resection of very low rectal cancer: long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1272-1279.
56. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM et al. Technik der mesorektaler Exzision beim Rektumkarzinom - immer noch ein aktuelles Thema? *Viszeralchirurgie* 2006; 41:313,323.
57. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
58. Law WL, Chu KW. Abdominoperineal resection is associated with poor oncological outcome. *Br J Surg* 2004; 91:1493-1499.
59. Siegel R, Burock S, Wernecke KD et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9:50.
60. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215-1223.
61. Buhr HJ, Dommisch K, Fleischer GM et al. Klinischer Ablaufpfad (Workflow) zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Rektumkarzinoms. *Zentralbl Chir* 2006; 131:285,297.

62. Hünerbein M, Krause M, Moesta KT et al. Palliation of malignant rectal obstruction with self-expanding metal stents. *Surgery* 2005; 137:42-47.
63. Dohmoto M, Hünerbein M, Schlag PM. Application of rectal stents for palliation of obstructing rectosigmoid cancer. *Surgical Endoscopy* 1997; 11:758-761.
64. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009; 96:125-127.
65. Rau B, Hohenberger P, Gellermann J et al. [T4 rectal carcinoma. Surgical and multimodal therapy]. *Chirurg* 2002; 73:147-153.
66. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer in patients followed for a minimum of ten years. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50:1362-1366.
67. Hoerske C, Weber K, Goehl J et al. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg* 2010; 97:1295-1303.
68. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Journal of clinical oncology* 2006; 24:386-393.
69. Troja A, Raab HR. [Locally recurrent rectal cancer]. *Chirurg* 2010; 81:889-896.
70. Bartels H. [Special aspects of postoperative complications following visceral surgery]. *Chirurg* 2009; 80:780-789.

71. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Prospektive Multizenterstudie Kolon-/Rektumkarzinome als flächendeckende chirurgische Qualitätssicherung. *Der Chirurg* 2002; 73:138-146.
72. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147:339-351.
73. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76:579-585.
74. Ulrich A, Weitz J, Büchler MW. Protektives Stoma nach tiefer anteriorer Rektumresektion: *Pro. coloproctology* 2011; 33:354-360.
75. Kasperek MS, Jauch KW. Stoma bei tiefer anteriorer Resektion: *Kontra. Chirurg* 2010; 81:968-973.
76. Platell C, Barwood N, Dorfmann G et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9:71-79.
77. Wiecken T. Die endoluminale Vakuumtherapie zur Behandlung der Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion im Vergleich zur konventionellen endoskopischen Therapie. 2009.

Ref Type: Thesis/Dissertation

78. Zorn U, Ollenschläger G. Qualitätsbestimmung in der medizinischen Versorgung - ein universelles Entwicklungsschema für Qualitätsindikatoren. *Z ärztl Fortbild Quallsich* 1999; 93:123,128.

79. Merkel S, Klossek D, G÷hl J et al. Quality management in rectal carcinoma: what is feasible? *International journal of colorectal disease* 2009; 24:931-942.
80. Bittner R, Burghardt J, Gross E et al. [Quality indicators for diagnostic and therapy of rectal carcinoma]. *Zentralbl Chir* 2007; 132:85-94.
81. Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K. Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei Rektumkarzinom in der Praxis. Wieviele Patienten gelangen tatsächlich in multimodale Therapiekonzepte? Eine Analyse des Tumorzentrums Schwerin. *Zentralbl Chir* 2009; 134:450,454.
82. Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 2002; 41:229-237.
83. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012; 255:534-539.
84. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46:799-840.
85. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation* 2007; 116:1971-1996.
86. Lippert H, Gastinger I. Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Dtsch Arztebl International* 2006; 103:2704--2709.
87. Lange J, Mölle B, Girona J. Anale Inkontinenz. In: *Chirurgische Proktologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006:277-324.

88. Stadelmaier U, Bittorf B, Meyer M et al. Kann die Kontinenzfunktion nach Rectumresektion prognostiziert werden? *Der Chirurg* 2000; 71:932-938.
89. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Intensivmed* 2010; 47:185-207.
90. Longo W, Virgo K, Johnson F et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:83-91.
91. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C et al. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:480-487.
92. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Stellenwert der Rektumexstirpation im Therapiekonzept des tief sitzenden Rektumkarzinoms. *Chirurg* 2003; 74:341-352.
93. Scheuerlein H, Schneider C, Scheidbach H et al. Komplikationen der laparoskopischen kolorektalen Chirurgie unter besonderer Berücksichtigung der Anastomoseninsuffizienzrate. Literaturüberblick und Ergebnisse der Multizenterstudie 'Laparoskopische Kolorektale Chirurgie'. *Viszeralmedizin* 2001; 17(suppl 2):21-27.
94. Böhm B, Nouchirvani K, Hucke HP et al. [Morbidity and mortality after elective resections of colorectal cancers]. *Langenbecks Arch Chir* 1991; 376:93-101.
95. Pollard CW, Nivatvongs S, Rojanasakul A et al. Carcinoma of the rectum. Profiles of intraoperative and early postoperative complications. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:866-874.

96. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Welche Faktoren beeinflussen die postoperative Letalität beim kolorektalen Karzinom? Zentralblatt für Chirurgie 2002.
97. Merkel S, Hohenberger W, Hermanek P. Intraoperative lokale Tumorzell dissemination in der Rektumkarzinomchirurgie. Chirurg 2010; 81:719-727.
98. Puig-La CJ, Jr., Quayle J, Thaler HT et al. Favorable short-term and long-term outcome after elective radical rectal cancer resection in patients 75 years of age or older. Dis Colon Rectum 2000; 43:1704-1709.
99. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. Br J Surg 2005; 92:615-623.
100. Duchesne JC, Wang YZ, Weintraub SL et al. Stoma complications: a multivariate analysis. Am Surg 2002; 68:961-966.
101. Tan WS, Tang CL, Shi L et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. Br J Surg 2009; 96:462-472.
102. Ebert KH, Meyer HJ. Operative Strategie beim kolorektalen Karzinom des alten Menschen. coloproctology 2000; 22:99-103.
103. Junginger T, Menke H. Die präoperative Vorbehandlung von Stoffwechsel und endokrinologischen Erkrankungen zur Vermeidung postoperativer Komplikationen. Acta Chir Austriaca 1992; 24:148-153.

104. Tonus C, Keller O, Kropp R et al. Kolorektales Karzinom. Langenbecks Arch Chir 1996; 381:251-257.
105. Junginger T, Kneist W, Heintz A. Influence of Identification and Preservation of Pelvic Autonomic Nerves in Rectal Cancer Surgery on Bladder Dysfunction After Total Mesorectal Excision. Dis Colon Rectum 2003; 46:621-628.
106. Mannaerts GHH, Schijven MP, Hendriks A et al. Urologic and sexual morbidity following multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2001; 27:265-272.
107. Kneist W, Heintz A, Junginger T. Major urinary dysfunction after mesorectal excision for rectal carcinoma. Br J Surg 2005; 92:230-234.
108. Del Rio C, Sanchez-Santos R, Oreja V et al. Long-term urinary dysfunction after rectal cancer surgery. Colorectal Disease 2004; 6:198-202.
109. Hildebrandt J, Levantin O. Die perineale Wundheilung nach abdominoperinealer Rektumexstirpation. Viszeralchirurgie 2006; 41:342-346.
110. OnkoZert, Deutsche Krebsgesellschaft. Darmkrebszentren der DKG. 2013.

Ref Type: Online Source

111. Lehr L. Pathophysiologische Folgen, Vorbehandlung und Nachbehandlung bei operativen Eingriffen und Traumen. In: Chirurgie. Springer; 2006:35-73.
112. Müller JM, Dienst T, Arndt M et al. Der Einfluß der präoperativen hochkalorischen parenteralen Ernährung auf die postoperative Komplikationsrate

in der Tumorchirurgie. In: Müller J, Pichlmaier H eds. Hochkalorische parenterale Ern+ñhrung. Springer Berlin Heidelberg; 1981:163-173.

113. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240:205-213.

114. DGAV. Qualitätssicherung Rektumkarzinome. 2013.

Ref Type: Online Source

115. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1150-1154.

116. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis* 2005; 7:576-581.

117. Wong NY, Eu KW. A Defunctioning Ileostomy Does Not Prevent Clinical Anastomotic Leak After a Low Anterior Resection: A Prospective, Comparative Study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2076-2079.

118. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *The American journal of surgery* 2008; 196:592-598.

119. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Value of a Protective Stoma in Low Anterior Resections for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1164-1171.

120. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:313-320.



121. Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg* 1994; 160:293-297.
122. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246:207-214.
123. Gastinger I, Marusch F, Steinert R et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92:1137-1142.
124. Chopra SS, Mrak K, Hunerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. *Surgery* 2009; 145:182-188.
125. Kasperk R, Philipps B, Vahrmeyer M et al. [Risk factors for anastomosis dehiscence after very deep colorectal and coloanal anastomosis]. *Chirurg* 2000; 71:1365-1369.
126. Kube R, Mroczkowski P, Steinert R et al. Anastomoseninsuffizienzen nach Kolonkarzinomresektionen. *Chirurg* 2009; 80:1153-1159.
127. Cong Zj, Fu Cg, Wang Ht et al. Influencing Factors of Symptomatic Anastomotic Leakage After Anterior Resection of the Rectum for Cancer. *World J Surg* 2009; 33:1292-1297.
128. Kasperk R, Philipps B, Vahrmeyer M et al. Risk factors for anastomosis dehiscence after very deep colorectal and coloanal anastomosis]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2000; 71:1365.

129. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on longterm survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1150-1154.
130. Law W, Choi H, Lee Y et al. Anastomotic Leakage is Associated with Poor Long-Term Outcome in Patients After Curative Colorectal Resection for Malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:8-15.
131. Boccola M, Buettner P, Rozen W et al. Risk Factors and Outcomes for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery: A Single-Institution Analysis of 1576 Patients. *World J Surg* 2011; 35:186-195.
132. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K et al. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery* 2011; 253.
133. Lee WS, Yun S, Roh YN et al. Risk Factors and Clinical Outcome for Anastomotic Leakage After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *World J Surg* 2008; 32:1124-1129.
134. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Disease* 2005; 7:51-57.
135. Khan AA, Wheeler JMD, Cunningham C et al. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Disease* 2008; 10:587-592.

136. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:313-320.
137. Lindgren R, Hallböök O, Rutten HJ et al. What Is the Risk for a Permanent Stoma After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer? A Six-Year Follow-Up of a Multicenter Trial. *Diseases of the Colon & Rectum* 2011; 54.
138. Hallböök O, Sjødahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 1996; 83:60-62.
139. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1021-1026.
140. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007; 94:1278-1284.
141. Bruheim K, Guren MG, Skovlund E et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2010; 76:1005-1011.
142. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U et al. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer-a systematic overview. *Acta Oncol* 2007; 46:504-516.
143. Bittorf B, Stadelmaier U, Merkel S et al. Does anastomotic leakage affect functional outcome after rectal resection for cancer? *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387:406-410.
144. Pietsch A, Fietkau R, Klautke G et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on postoperative fecal continence and anal sphincter function in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1311-1317.

145. Rasmussen OO, Petersen IK, Christiansen J. Anorectal function following low anterior resection. *Colorectal Disease* 2003; 5:258-261.
146. Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79:114-116.
147. Fritzmann J, Hünerbein M, Slisow W et al. [Influence of preoperative (hyperthermic) radiochemotherapy on manometric anal sphincter function in locally advanced rectal cancer]. *Strahlenther Onkol* 2004; 180:281-288.
148. How P, Stelzner S, Branagan G et al. Comparative quality of life in patients following abdominoperineal excision and low anterior resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:400-406.
149. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Annals of Surgery* 2005; 241:829.
150. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ et al. Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57:168-185.
151. Tonus C, Appel P, Kasperek S et al. Klinische Prognosefaktoren für das kolorektale Karzinom. *Viszeralchirurgie* 2002; 37:309-318.
152. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Disease* 2009; 11:291-295.
153. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Collette L. Preoperative radiation (Preop RT) in rectal

cancer: Effect and timing of additional chemotherapy (CT). 5-year results of the EORTC 22921 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 23, 3505. 2005.

Ref Type: Conference Proceeding

154. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. New England Journal of Medicine 2004; 351:1731-1740.
155. Chapman MA, Buckley D, Henson DB et al. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. British Journal of Cancer 1998; 78:1346.
156. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. New England Journal of Medicine 2006; 355:1114-1123.
157. Troja A, Raab HR. Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms. Chirurg 2010; 81:889-896.
158. Lehnert T, Golling M, Buchholz J. Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms. Der Chirurg 2004; 75:38-44.
159. Compton CC. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. Clinical colorectal cancer 2002; 2:149-160.
160. Castells A, Bessa X, Daniels M et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer. Diseases of the Colon & Rectum 1998; 41:714-723.

161. Ceelen W, Fierens K, Van NY et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:2966-2972.
162. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72:15-24.
163. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30:3827-3833.
164. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
165. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2269-2275.
166. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693-701.
167. van GW, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of

- the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582.
168. Töttrup A, Frost L. Pelvic Sepsis After Extended Hartmann's Procedure. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:251-255.
169. Vowinkel T, Senninger N. Hilft die Zertifizierung zur Eliminierung von Fehlversorgung? *Onkologe* 2008; 14:715-720.
170. Glattacker M, Jäckel WH. Evaluation der Qualitätssicherung-aktuelle Datenlage und Konsequenzen für die Forschung. *Das Gesundheitswesen* 2007; 69:277-283.
171. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Postoperative Wundinfektionen nach kolorektalen Eingriffen. *Viszeralchirurgie* 2004; 39:188-196.
172. Freys S, Strube C, Friedemann A et al. Zentrenbildung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie - Notwendigkeit oder Trend? *Zentralbl Chir* 2013; 138:29-32.
173. DGAV. Qualitätssicherung Rektumkarzinome. <http://www.dgav.de/studoq/qs-rektum-karzinome.html> 2013; Available from: <http://www.dgav.de/studoq/qs-rektum-karzinome.html>.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sören Kneif, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapieergebnisse des Rektumkarzinoms eines spezialisierten Tumorzentrums unter Verwendung spezifischer Qualitätsindikatoren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Publikationen zu dieser Dissertation: keine

19.07.2013

Unterschrift



## 12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 13 Publikationsliste

- Intraoperative localization of occult colorectal tumors during laparoscopic surgery by magnetic ring markers – a pilot study  
P Warnick, S. Chopra, M Raubach, S. Kneif, M Hünerbein  
International Journal of Colorectal Disease, June 2013, Volume 28, Issue 6, pp 795-800
- Vaginaler Dünndarmprolaps nach Zystektomie  
S Kneif, M Steinbach, M Hünerbein, M. Strik  
130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 30.04.-03.05.2013  
München
- Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green  
Ch Hirche, Z Mohr, S Kneif, S Doniga, D Murawa, M Strik, M Hünerbein  
International Journal of Colorectal Disease, March 2012, Volume 27, Issue 3, pp 319-324
- Transgastrale Nekrosektomie und Splenektomie bei Pankreatitis  
S Kneif, M Steinbach, C Kurz, M Strik, M Hünerbein  
36. Tagung der „Berliner Chirurgischen Gesellschaft“, 1. – 2. September 2011  
Berlin
- Management of esophageal anastomotic leaks, perforations and fistulae with self-expanding stents  
Y Dai, S Chopra, S Kneif, M Hünerbein  
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 141, Issue 5, May 2011, Pages 1213-1217

- Esophageal Stents for Leaks and Perforations.  
Y Dai, S Chopra, M Steinbach, S Kneif, M Hünnerbein  
Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 23, Issue 2, Summer 2011, Pages 159-162
- Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green  
Ch Hirche, Z Mohr, S Kneif, S Doniga, D Murawa, M Strik, M Hünnerbein  
International Journal of Colorectal Disease , DOI: 10.1007/s00384-011-1306-5, Springer-Verlag 2011
- Kontrastverstärkte 3D-Ultraschall Cholangiographie im Vergleich zu ERCP und MRCP  
S Kneif, M Steinbach, M Baur, M Hünnerbein  
41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV); 17.-19.03.2011 München
- NIR Fluoreszenzgestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei gastrointestinalen Tumoren  
S Kneif, Ch Hirche, M Strik, M Hünnerbein  
41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV); 17.-19.03.2011 München
- High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer  
Ch Hirche, Z Mohr, S Kneif, D Murawa, M Hünnerbein  
Journal of Surgical Oncology, DOI: 10.1002/jso.22075; 2011 - Wiley Online Library
- The role of nodal staging in breast cancer: past, present and future  
Hirche Ch, Mohr Z, Kneif S, Hünnerbein M  
Minerva Chir 2010; 65: 537-46

- Perineal colostomy with spiral smooth muscle graft for neosphincter reconstruction following abdominoperineal resection of very low rectal cancer: long-term outcome.  
Hirche Ch, Mrak K, Kneif S, Mohr Z, Slisow W, Hünenbein M, Gretschel S.  
Dis Colon Rectum. 2010 Sep;53(9):1272-9
- NIR Fluoreszenzgestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei gastrointestinalen Tumoren  
S Kneif, C Hirche, M Strik, M Hünenbein  
Posterpreis der 185. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen;  
3. – 5. Juni 2010, Lübeck
- ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer.  
Hirche Ch, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünenbein M.  
Breast Cancer Res Treat. 2010 Jun;121(2):373-8. Epub 2010 Feb 7
- Kombinierte laparoskop. minimal -invasive Therapie bei einem Patienten mit einem metastasierten Rektumkarzinom.  
Kneif S, Mohr Z., Gebauer B., Strik M, Hünenbein M.  
34. Tagung der „Berliner Chirurgischen Gesellschaft“, 3. – 4. September 2009, Berlin
- Natural orifice surgery (NOS) in der Viszeralchirurgie  
Hünenbein M, Kneif S, Anders S, Strik M  
European Surgery, Suppl 230/09
- Three-Dimensional Ultrasound in Soft Tissue Tumor Imaging  
Kneif S, Hirche Ch, Mohr Z, Hünenbein M  
Current Medical Imaging Reviews, 2009, 5, 210-215

- Staging des Magen- und Ösophaguskarzinoms  
Kneif S, Hünnerbein M  
Der Gastroenterologe, 2009, Volume 4, Number 3, Pages 202-208
- Expression-patterns of the RNA component (hTR) and the catalytic subunit (hTERT) of human telomerase in nonneoplastic prostate tissue, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostate cancer.  
Bettendorf O, Heine B, Kneif S, Eltze E, Semjonow A, Herbst H, Stein H, Böcker W, Poremba C.  
Prostate. 2003 May 1;55(2):99-104.
- Telomerase as a prognostic marker in breast cancer: high-throughput tissue microarray analysis of hTERT and hTR.  
Poremba C, Heine B, Diallo R, Heinecke A, Wai D, Schaefer KL, Braun Y, Schuck A, Lanvers C, Bánkfalvi A, Kneif S, Torhorst J, Zuber M, Köchli OR, Mross F, Dieterich H, Sauter G, Stein H, Fogt F, Boecker W.  
J Pathol. 2002 Oct;198(2):181-9.
- Telomerase is a strong indicator for assessing the proneness to progression in neuroblastomas.  
Poremba C, Hero B, Heine B, Scheel C, Schaefer KL, Christiansen H, Berthold F, Kneif S, Stein H, Juergens H, Boecker W, Dockhorn-Dworniczak B.  
Med Pediatr Oncol. 2000 Dec;35(6):651-5.
- Telomerase expression in uveal melanoma.  
Heine B, Coupland SE, Kneif S, Demel G, Bornfeld N, Hummel M, Stein H.  
Br J Ophthalmol. 2000 Feb;84(2):217-23.

## 14 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Hünerbein für die Bereitstellung des Themas und für die Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Insbesondere aber bedanke ich mich für die jahrelange konsequente medizinische Ausbildung und wissenschaftliche Förderung.

Ich danke meinen Schwiegereltern Erdem und Regina Karaca für ihre jahrzehntelange Unterstützung und Förderung.

Ich danke meiner Ehefrau für ihre Liebe, Freundschaft und Unterstützung.

Ich vermisse Dich unendlich.