

**Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck**

---

**Kolonkarzinom: Retrospektive Datenauswertung von Rechtskolektomien  
zwischen 1995 und 2014 hinsichtlich der Operationstechnik, der Lokalisation  
von Rezidiven und des klinischen Outcomes**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -  
vorgelegt von

Jan Christoph Wagner

aus Lindenfels

Lübeck 2021

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Benecke

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. David Offermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.11.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung .....	6
1.1 Grundlagen .....	6
1.2 Diagnose .....	7
1.3 Therapie .....	9
1.3.1 Operationsverfahren .....	10
1.3.2 Resektionsausmaß .....	11
1.3.3 Weitere Therapiemaßnahmen .....	13
1.4 Fragestellung .....	14
2. Material und Methoden .....	16
3. Ergebnisse .....	21
3.1 Tumorstadien .....	23
3.2 Grading .....	26
3.3 Postoperatives Outcome .....	29
3.3.1 Rezidive .....	30
3.3.2 Weitere postoperative Therapie .....	37
4. Diskussion .....	42
4.1 Vergleich und Einordnung in die aktuelle Studienlage .....	42
4.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	46
4.3 Beantwortung der Fragestellung und Ausblick .....	47
5. Zusammenfassung .....	50
6. Literaturverzeichnis .....	51
7. Anhänge .....	60
8. Danksagungen .....	64
9. Lebenslauf .....	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Anteile der Operationstechniken an den durchgeführten rechtsseitigen Kolektomien, jeweils zwei aufeinanderfolgende Jahre zusammengefasst .....	22
Abbildung 2: Verteilung nach UICC-Stadien, in absoluten Zahlen .....	23
Abbildung 3: UICC-Stadienverteilung nach Eingriffsart, in relativen Anteilen an den Subgruppen.....	24
Abbildung 4: Verteilung der Tumorstadien, zusammengefasst, nach Eingriffsart, in absoluten Zahlen.....	25
Abbildung 5: Verteilung nach histo-pathologischem Grading, in absoluten Zahlen .....	26
Abbildung 6: Histopathologisches Grading nach Eingriffsart, in relativen Anteilen an den Subgruppen nach Operationstechnik .....	27
Abbildung 7: Grading zusammengefasst nach Eingriffsart.....	28
Abbildung 8: Komplikationsraten der Gesamtgruppe sowie der laparoskopisch und der offen operierten Patienten .....	29
Abbildung 9: 30-Tages-Letalität der Gesamtgruppe sowie der laparoskopisch und offen operierten Patienten .....	30
Abbildung 10: Tumorprogress der Gesamtgruppe sowie unter den laparoskopisch und offen operierten Patienten .....	31
Abbildung 11: Tumorprogress nach Lokalisation mit separater Darstellung von Einzel- und Mehrfachmanifestationen .....	33
Abbildung 12: Rezidivlokalisationen mit kumulierten Häufigkeiten .....	34
Abbildung 13: Gesamthäufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen von Lokalrezidiven (intra- und retroperitoneal abzüglich Lebermetastasen, lokoregionär: im Bereich des ursprünglichen Tumorbetts) .....	35
Abbildung 14: Häufigkeiten der Lokalisationen von Lokalrezidiven, nach Eingriffsart .....	36
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Lokalisationen der Lokalrezidive (eigene Darstellung) .....	37
Abbildung 16: Begonnene weitere postoperative Therapie .....	38
Abbildung 17: Verwendete Substanzkombinationen bei Patienten mit Tumorprogress .....	39

Abbildung 18: Begonnene adjuvante Chemotherapie unter Lokalrezidiven .....	40
Abbildung 19: Verwendete Substanzkombinationen bei Patienten mit Lokalrezidiv .....	41
Abbildung 20: Chi-Quadrat-Test der UICC-Stadienverteilung nach Eingriffsart ..	60
Abbildung 21: Chi-Quadrat-Test zu Unterschieden zwischen zusammengefassten niedrigeren (Stadien 0-I) und höheren Stadien (IIA-IVC) nach Eingriffsart.....	60
Abbildung 22: Chi-Quadrat-Test der Verteilung des histopathologischen Gradings nach Eingriffsart .....	60
Abbildung 23: Chi-Quadrat-Test des zusammengefassten Gradings (G1-G2 und G3-G4) nach Eingriffsart .....	61
Abbildung 24: Chi-Quadrat-Test der Komplikationsraten nach Eingriffsart .....	61
Abbildung 25: Chi-Quadrat-Test der 30-Tages-Letalität nach Eingriffsart ohne Konversionen und Rezidiv-OPs.....	61
Abbildung 26: Chi-Quadrat-Test der Anteile mit aufgetretenem Tumorprogress nach Eingriffsart .....	62
Abbildung 27: Votum der Ethikkommission .....	63

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms nach UICC.....	19
Tabelle 2: Grading nach UICC .....	19
Tabelle 3: Rezidivlokalisationen, getrennt nach Lokal- und Fernrezidiven, mit kumulierten Häufigkeiten .....	35

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Grundlagen

Kolorektale Karzinome gehören in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten malignen Tumoren. In Deutschland betrifft etwa jede achte Krebserkrankung Dick- oder Mastdarm. Bei insgesamt ca. 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr sieht sich etwa jede 20. Frau und einer von 17 Männern im Laufe seines Lebens mit dieser Diagnose konfrontiert. Die Inzidenz verdoppelt sich ab dem vierten Lebensjahrzehnt etwa alle 10 Jahre, mit einem Manifestationsgipfel in der siebten Lebensdekade. Darüber hinaus stellt das kolorektale Karzinom bei Frauen die dritt- und bei Männern die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2019).

Ätiologisch werden sporadische und hereditäre kolorektale Karzinome unterschieden, wobei über 95% aller Fälle ersterer Gruppe zugerechnet werden. (Jasperson et al., 2010). Als prädisponierend für das sporadische Auftreten werden eine fett- und fleischreiche, ballaststoffarme Ernährung sowie Alkohol- und Nikotinkonsum, mangelnde körperliche Aktivität, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas angesehen (Botteri et al., 2008; Dahm et al., 2010; Kirkegaard et al., 2010; Moskal et al., 2007; Ning et al., 2010; Sinha et al., 2005; Terry et al., 2002). Auch das Vorliegen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, kolorektaler Adenome und in der Familie vorkommende kolorektale Karzinome erhöhen das Risiko, ohne dass bislang eine konkrete genetische Ursache der Tumorentstehung identifiziert werden konnte (Birkner, 2003; Dignass et al., 2011).

Hereditäre Karzinome treten insbesondere bei familiären Polyposis-Syndromen und dem Hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) auf.

Klinisch zeigen sich in der Regel nur unspezifische Symptome wie plötzlich einsetzende Stuhlgangsveränderungen, Bauchschmerzen, Leistungsabfall und gegebenenfalls weitere Zeichen einer Blutungsanämie. Rektale Blutabgänge sollten deshalb unabhängig von anderen möglichen Ursachen, beispielsweise einem bereits bekannten Hämorrhoidalleiden, grundsätzlich an ein Karzinom denken lassen (Herold et al., 2020).

Ein Großteil aller bösartigen Erkrankungen des Darms geht im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz innerhalb von Monaten bis Jahren aus gutartigen Vorstufen hervor, deshalb stellen koloskopische Vorsorgeuntersuchungen mit Entnahme von Stufenbiopsien eine zentrale Präventionsmaßnahme dar. Da, wie bei Birkner gezeigt, die Inzidenzen ab jenem Alter deutlich ansteigen, werden Vorsorgekoloskopien als Goldstandard in Deutschland der asymptomatischen Bevölkerung ab dem 50. Lebensjahr empfohlen (Birkner, 2003). Die digital-rektale Untersuchung ist im Rahmen der Durchführung obligat. Endoskopische Maßnahmen bieten den Vorteil, diagnostisch und zugleich gegebenenfalls therapeutisch zu sein und auch nicht blutende Karzinome und Adenome mit hoher Sensitivität und Spezifität zu erkennen. Bei unauffälligem Befund sollten sie nach 10 Jahren wiederholt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Auch zur Ausbreitungsdiagnostik ist die komplette Koloskopie wegweisend (Chen und Sheen-Chen, 2000; de Haan et al., 2011). Personen, die die Durchführung einer Vorsorgekoloskopie ablehnen, sollte eine Sigmoidoskopie in Verbindung mit jährlichen Tests auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Zur Unterscheidung zwischen Rektum- und Kolonkarzinomen wird die mit einem starren Rektoskop gemessene Entfernung des aboralen Tumorrands von der Anokutanlinie herangezogen, wobei dieser sich beim Kolonkarzinom definitionsgemäß mehr als 16 cm oral der Anokutanlinie bis einschließlich der Ileozökalklappe befindet. Liegt der aborale Tumorrand dagegen 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt, liegt ein Rektumkarzinom vor (Fielding et al., 1991). Diese Abgrenzung besitzt aufgrund voneinander abweichender Therapieprinzipien eine hohe klinische Relevanz. Weiterhin besteht mittlerweile eine hohe Evidenz für prognostische Unterschiede zwischen kolorektalen Karzinomen verschiedener Lokalisation, wobei Primarien des rechten Kolons verglichen mit denen des linken und auch des Rektums mit der schlechtesten Prognose einhergehen (Schrag et al., 2016).

## **1.2 Diagnose**

Die Häufigkeiten der Tumorlokalisationen in den unterschiedlichen Darmabschnitten haben sich bei insgesamt rückläufigen Erkrankungsraten in den

letzten Jahrzehnten in den Industrieländern verändert, wobei eine sukzessive Verlagerung von Rektum und linkem Kolon in das rechte Kolon beobachtet wurde (Shellenberger, 2011). Etwa zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome entstehen im Kolon, ein Drittel im Rektum (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2019). Die absoluten Inzidenzen nehmen in allen Lokalisationen mit Ausnahme des Colon ascendens ab. 30-40% aller Karzinome werden heute proximal der linken Flexur gefunden (Papagiorgis, 2014).

Die Ursachen der prognostischen Diskrepanz zwischen Kolonkarzinomen unterschiedlicher Lokalisationen sind nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Einen anerkannten Faktor hierfür stellt der *Lead-Time-Bias* dar: Symptome treten im statistischen Mittel bei rechtsseitig lokalisierten Karzinomen im Vergleich zu jenen des linken Kolons erst in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf, weshalb diese später erkannt und einer Therapie zugeführt werden können. Auch wurden histopathologische beziehungsweise molekulargenetische und entwicklungsgeschichtliche Unterschiede zwischen rechts- und linksseitig lokalisierten Kolonkarzinomen als weitere mögliche Ursachen für die schlechtere Prognose der rechtsseitigen Tumore postuliert (Nawa et al., 2008; Salem et al., 2017; Venook et al., 2016). Unter anderem HNPCC-assoziierte Karzinome sind gehäuft im rechtsseitigen Kolon lokalisiert. Zusätzlich weisen Daten von Intervallkarzinomen nach durchgeführter Vorsorgekoloskopie darauf hin, dass Tumore dieser Lokalisation in Vorsorgeuntersuchungen häufiger übersehen werden (Aarnio et al., 1995; Pabby et al., 2005).

Weiterhin weisen die Patienten je nach Lokalisation des Primarius unterschiedliche klinische Charakteristika auf; so sind Patienten mit rechtsseitig lokalisiertem Primarius im Vergleich öfter älter, weiblich, weisen vermehrt okkulte Blutungen auf und bei ihnen liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufiger bereits eine Peritonealkarzinose vor (Nawa et al., 2008).

Neben der Lokalisation hängen Therapieform und -ziel sowie die Prognose maßgeblich vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab. Für dessen Einteilung ist die UICC-Klassifikation, basierend auf der TNM-Klassifikation zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren, weltweit verbreitet und gibt das

Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehungsweise der operativen Therapie wieder (siehe Abb. 1) (Wittekind, 2017).

Der histopathologische Tumordifferenzierungsgrad (siehe 2. *Material und Methoden*) wiederum stellt einen stadienunabhängigen Prognosefaktor dar (Ueno et al., 2012).

Kolonkarzinome metastasieren sowohl lymphogen (insbesondere entlang der den Darm versorgenden Arterien) als auch hämatogen (insbesondere über die V. portae in die Leber) und per continuitatem durch Infiltration in Nachbarorgane beziehungsweise -gewebe oder andere Darmabschnitte.

### 1.3 Therapie

Onkologisches Langzeitergebnis und Lebensqualität stehen im Zentrum der Therapieentscheidung, wobei die Prognose von mit kurativem Anspruch therapierten Patienten durch das Ausbleiben von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bestimmt wird. Chirurgisch-technische Verfahren können die Häufigkeit des Auftretens dieser Faktoren und damit das Gesamt- und Langzeitüberleben entscheidend beeinflussen.

Grundlage der Therapie mit kurativem Anspruch ist nach Möglichkeit die primäre radikale chirurgische Resektion, insbesondere, da es für das Kolon- im Gegensatz zum Rektumkarzinom in der Erstlinientherapie bislang keinen etablierten kurativen neoadjuvanten Therapieansatz gibt. Das Ausmaß der chirurgischen Darmresektion ergibt sich aus der Durchtrennung der zentralen Arterien (siehe 1.3.2 *Resektionsausmaß*) (Lan et al., 2011). Während Tumorstadium und -differenzierung vorgegebene und zum Zeitpunkt der Therapieplanung nicht mehr beeinflussbare Faktoren sind, unterliegt die Radikalität dem Einfluss des Chirurgen. Die Prognose des Patienten wird dabei zuvorderst durch die R-Klassifikation<sup>1</sup> der UICC zur Kategorisierung eines etwaig vorhandenen Residualtumors bestimmt (siehe 1.3.2 *Resektionsausmaß*) (Köckerling et al., 2002). Art und Ausmaß der Resektion sind des Weiteren abhängig von der Lokalisation, den versorgenden Gefäßen und dem hierdurch definierten

<sup>1</sup> R-Klassifikation: R0= mikroskopischer Resektion im Gesunden; R1= mikroskopischer Residualtumor; R2= makroskopischer Residualtumor (R2a= mikroskopisch nicht bestätigt; R2b= mikroskopisch bestätigt); RX= Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden

Lymphabflussgebiet, wobei die Ausbeute an Lymphknoten mit der Prognose korreliert – unabhängig davon, ob das Karzinom nodal primär positiv oder negativ ist (Chang et al., 2007; Le Voyer et al., 2003).

### **1.3.1 Operationsverfahren**

Während die therapeutische Laparoskopie bei onkologischen Sigma- und Rektumresektionen schon lange das Standardverfahren darstellt, hat sie sich bei onkologischen Rechtskolektomien erst deutlich später etabliert. Einer der Gründe hierfür ist die regional kompliziertere Anatomie in Verbindung mit einer hohen Variabilität der Gefäßstrukturen, insbesondere im Bereich des Truncus gastropancreaticocolicus (auch 'Truncus Henle' genannt), welche das Erreichen eines adäquaten Resektionsrandes und der geforderten Anzahl an entnommenen Lymphknoten erschweren (Jurowich et al., 2019).

Demgegenüber stehen die gleichen Argumente, welche auch bei anderen Lokalisationen für ein minimalinvasives Vorgehen sprechen: durchschnittlich frühere postoperative Mobilisierung des Patienten und eine bessere Wundheilung bei geringeren Schmerzen. Zudem kommt in der Regel die Darmtätigkeit postoperativ rascher wieder in Gang, weshalb früher wieder eine volle enterale Ernährung erreicht werden kann (Schwenk et al., 1998).

Aus den genannten Gründen ist die Verweildauer im Krankenhaus nach laparoskopischen Kolektomien statistisch kürzer und die Komplikationsraten sind geringer.

In der gültigen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zum kolorektalen Karzinom werden der laparoskopischen Resektion des Kolonkarzinoms „bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) gleichwertige Ergebnisse im Vergleich zur offenen Operationstechnik attestiert. Eine Gleichwertigkeit suggeriert auch eine bislang nicht erfolgte Standardisierung in den Empfehlungen zum operativen Vorgehen bei Karzinomen des Kolons.

Die Ergebnisse beider Operationsverfahren bei kolorektalen Karzinomen sind in zahlreichen methodisch hochwertigen Studien und zusammenfassenden Meta-

Analysen verglichen worden, wobei sich die Übersichtsarbeiten unter anderem hinsichtlich der verglichenen Tumorlokalisationen unterscheiden (Athanasίου et al., 2017; Kuhry et al., 2008; Liang et al., 2008).

Die systematischen Reviews ergaben, dass sich laparoskopisches und offenes Vorgehen bezüglich Gesamtüberleben, tumorfreiem Überleben und dem Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen nicht signifikant unterscheiden.

Die populationsbasierte Studie von Benz et al. ergab demgegenüber eine Überlegenheit der Langzeitergebnisse laparoskopischer Kolektomien, die sowohl für rechts- als auch für linksseitige Operationen bestand hatte (Benz et al., 2017).

### **1.3.2 Resektionsausmaß**

Neben der Entscheidung über das angewandte Operationsverfahren wird diejenige über das notwendige Resektionsausmaß als entscheidend für die Verbesserung genannter, chirurgisch beeinflussbarer onkologischer Parameter angesehen. Eine ausreichende lokale Radikalität stellt in der chirurgischen Therapie die Voraussetzung für das Erreichen einer postoperativen R0-Situation und somit für eine Verminderung des lokalen Rezidivrisikos dar. Unter dieser Prämisse und in Analogie zum bei Rektumkarzinomen mittlerweile etablierten Konzept der totalen mesorektalen Exzision (TME) wurde in der onkologischen Kolonchirurgie 2009 die komplette mesokolische Exzision (CME) vorgestellt, welche die Entfernung des onkologisch relevanten Mesokolons unter Respektierung von dessen Intaktheit im Präparat beinhaltet und durch die zentrale vaskuläre Ligatur (CVL) mit radikaler Lymphknotendissektion komplettiert wird (Hohenberger et al., 2009).

Aus den angesprochenen Unterschieden zwischen Dickdarmtumoren unterschiedlicher Lokalisationen sowie dem lokal unterschiedlichen Drainage- und Metastasierungsmuster ergeben sich je nach Lokalisation auch Unterschiede für das Vorgehen nach den Prinzipien der kompletten mesokolischen Exzision mit zentraler vaskulärer Ligatur. Karzinome des Zäkums und des Colon ascendens metastasieren nach zentral über die Arteria ileocolica und die Arteria colica dextra, weshalb beide Gefäße – so vorhanden – zentral durchtrennt, Anteile des Omentum majus jedoch nur bei direktem Tumorkontakt mitreseziert werden.

Demgegenüber wird bei Karzinomen der rechten Flexur auch die Arteria colica media zentral ligiert und es werden mit der Gastroepiploica-dextra-Arkade auch rechtsseitige Anteile des Omentum majus reseziert. Diese Rationale ergibt sich aus einer möglichen lymphogenen Metastasierung über das große Netz in Richtung Magenantrum und Pankreaskopf (Toyota et al., 1995).

Die komplette Exzision des die Lymphknoten der versorgenden Arterien beinhaltenden Mesokolons erscheint geeignet, eine größtmögliche lokale Radikalität mit hoher Lymphknotenausbeute und im Vergleich zu konventionellen Verfahren qualitativ höherwertige Präparate zu erreichen (Gouvas et al., 2016; Kontovounisios et al., 2015). Viel beachtete Studien ergaben bei konsequenter Anwendung der Prinzipien ein im Vergleich zum konventionellen Vorgehen längeres krankheitsfreies Überleben (Bertelsen et al., 2015; Siani und Pulica, 2014; Wang et al., 2017). In anschließenden Studien konnten entsprechende Ergebnisse nicht konstant reproduziert werden, weshalb bei weiterhin limitierter Evidenz weitere Forschungsarbeit vonnöten scheint (Alhassan et al., 2019).

Im Vergleich von minimalinvasivem zum offenen Operationsverfahren bei der kompletten mesokolischen Exzision kommen die bereits eingangs angeführten, großangelegten Übersichtsarbeiten zu dem Schluss, dass das laparoskopische Vorgehen bei den perioperativen Resultaten überlegen und in Bezug auf die untersuchten Langzeitergebnisse zumindest gleichwertig ist (Athanasίου et al., 2017; Kuhry et al., 2008, Liang et al., 2008).

Ob dagegen unabhängig von der Operationsmethode mit den mit der kompletten mesokolischen Exzision verbundenen hohen Anforderungen an Technik und operativer Expertise im Vergleich zu Konzepten mit geringerem Resektionsausmaß erhöhte Komplikationsraten einhergehen, ist bislang nicht abschließend geklärt. Aus den vorliegenden Studien ergibt sich diesbezüglich bislang ein uneinheitliches Bild. So folgten auf vielbeachtete Studien, in denen kein Anhalt für vermehrte Komplikationen festgestellt wurde, Übersichtsarbeiten, die zu gegenteiligen Schlüssen kamen (Bertelsen et al., 2011; Wang et al., 2017).

Die Häufigkeit von Lokalrezidiven stellt neben der Komplikations-, Morbiditäts-, Mortalitäts- und 5-Jahres-Überlebensrate einen Maßstab dar, an dem sich die chirurgische Krebstherapie messen lassen muss.

Wie viele Rezidive bei Durchführung einer kompletten mesokolischen Exzision durch das im Vergleich zu anderen Konzepten größere Resektionsausmaß verhindert werden können, ist ebenfalls weiterhin ein aktueller Forschungsgegenstand. Eine Verbesserung hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses, wie sie aufgrund theoretischer Überlegungen anzunehmen wäre, konnte bislang nicht abschließend bewiesen werden. So scheint das Risiko für zentrale Lymphknotenmetastasen nicht signifikant verringert (Bertelsen et al., 2016). Obschon die dem Ansatz zugrundeliegenden anatomischen und onkologischen Grundsätze weithin Akzeptanz finden, scheinen weitere Studien vonnöten, um den prognostischen Einfluss der neuen Operationsprinzipien mit zusätzlicher Evidenz zu untermauern (Emmanuel und Haji, 2016).

### **1.3.3 Weitere Therapiemaßnahmen**

Während im UICC-Stadium I eine adjuvante Therapie im Regelfall nicht indiziert ist, sollte sie im Stadium II in Abhängigkeit von der individuell vorliegenden Risikokonstellation diskutiert werden. Bei Patienten im Stadium III ist eine Adjuvanz laut Leitlinie indiziert, während im Stadium IV – also bei Vorliegen von Fernmetastasen – deren primäre oder, nach vorheriger Durchführung einer neoadjuvanten Therapie, sekundäre Resektabilität zu prüfen ist.

Nach wie vor basieren alle gängigen Chemotherapie-Protokolle auf dem seit 1957 eingesetzten Standard-Zytostatikum 5-Fluorouracil. Studien lieferten Nachweise für eine Lebenszeitverlängerung für Hochrisiko-Patienten in UICC-Stadium II und Patienten in UICC-Stadium III und IV bei Verwendung von Fluorouracil-haltigen Chemotherapie-Protokollen, wobei sich seit den späten 1990er-Jahren die Kombinationen mit Oxaliplatin und Irinotecan, moduliert mit Folinsäure, als sogenannte FOLFOX- bzw. FOLFIRI-Schemata etablierten (André et al., 2009; de Gramont et al., 1997; Goldberg et al., 2004). Durch die Resektion von Lebermetastasen und Kombinationen klassischer Zytostatika mit Biologicals wie monoklonalen Antikörpern konnte die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im UICC-Stadium IV in den letzten Jahren weiter verbessert werden. Aktuelle

Studienergebnisse der FOxTROT Collaborative Group liefern für neoadjuvante Therapieansätze vielversprechende Daten. So zeigte sich für eine sechswöchige neoadjuvante Chemotherapie nach FOLFOX-Schema für Patienten mit operablem Kolonkarzinom eine Verbesserung der perioperativen Morbidität, ein ausgeprägtes pathologisches Downstaging sowie ein Trend hin zu verbesserter Krankheitskontrolle nach 2 Jahren (Morton, 2019).

## **1.4 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Falldaten von 462 in der Lübecker Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein per onkologischer Rechtskolektomie mit radikalem Anspruch operierten Patienten retrospektiv hinsichtlich der Lokalisation von Rezidiven und des klinischen Outcomes analysiert.

Die primäre Fragestellung der Dissertation lautet: Welche statistischen Zusammenhänge und Unterschiede ergeben sich in unserem Studienkollektiv hinsichtlich der Operationstechnik, der Lokalisation von Rezidiven und des klinischen Outcomes bei Rechtskolektomien?

Nachdem der bereits eingangs erwähnten 'Hohenberger-Schule' der Verdienst zukommt, mit der Einführung des Konzepts der CME mit CVL die anatomischen Landmarken für onkologische Rechtskolektomien weiter geklärt zu haben, liegt ein besonderes Augenmerk dieser Arbeit auf der Verteilung der Rezidive, insbesondere der Lokalrezidive. Der zugrundeliegende Ansatz hierfür war die Klärung einer etwaigen, vom Bereich des Truncus gastropancreaticocolicus ausgehenden, Morbidität, die das einhergehende operative Risiko des Vorgehens in diesem Bereich nach den Prinzipien der CME mit CVL rechtfertigt.

Weiterhin wird das Studienkollektiv hinsichtlich klinischen und pathologischen Parametern charakterisiert und es erfolgen vergleichende statistische Analysen zu Unterschieden zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten bezüglich der Verteilung der Tumorstadien, des histopathologischen Gradings und des postoperativen Outcomes. Die durchgeführten postoperativen Therapien werden in ihrer Gesamtheit und hinsichtlich Durchführung bei allen detektierten Rezidiven sowie Lokalrezidiven dargestellt.

Ziel war ferner, durch Erweiterung des Wissensstands auf dem behandelten Themenfeld einen Beitrag zu zukünftig noch stärker evidenzbasierten Therapieentscheidungen zu treffen.

## 2. Material und Methoden

Im Folgenden werden die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Daten, deren Herkunft und Verwendung sowie verwendete Klassifikationssysteme näher beleuchtet und das untersuchte Kollektiv beschrieben.

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Datensatz aus einer prospektiv geführten, institutionellen Datenbank für das kolorektale Karzinom der Klinik für Chirurgie verwendet, der Daten zu 462 Patienten enthält, die zwischen 1995 und 2014 am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein wegen eines Karzinoms am rechtsseitigen Kolon per onkologischer Hemikolektomie operiert wurden. Auf der Grundlage dieses Datensatzes wurden im Rahmen dieser Arbeit im Weiteren näher beschriebene, zusätzliche Daten aus ausgewählten Patientenakten erhoben.

Der verwendete Datensatz enthält Informationen zu Alter und Allgemeinzustand der Patienten, dem Beobachtungszeitraum, prä- und intraoperativ erhobenen Grading und Staging, bekannten Metastasen, Operationsart und -wertigkeit sowie aufgetretenen Komplikationen, 30-Tages-Letalität und Überlebensstatus im Beobachtungszeitraum, durchgeführten postoperativen Therapien und aufgetretenem Tumorprogress. Die Daten wurden mithilfe standardisierter Erfassungs- und Verlaufsbögen erhoben und im Rahmen des Follow-ups erweitert, so wurden im Verlauf aktualisierte Stadieneinteilungen für das Staging eingepflegt und die Überlebensdaten durch Abfrage der Landesregister aktualisiert..

Aus den Patientenakten einschließlich der Operationsberichte und Pathologiebefunde wurden im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich möglichst exakte Angaben zu den Lokalisationen der als Lokalrezidiv gewerteten Tumorrezidive sowie zuvor teilweise lückenhafte Angaben über die Tumorstadien und durchgeführte adjuvante Therapien erhoben. Die Patientenakten lagen zum Teil in Papierform, teilweise digital im am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein verwendeten Krankenhausinformationssystem ORBIS vor. Für die Arbeit an den in analoger Form vorliegenden Akten wurde dem Doktoranden Zugang zum Archiv

des Standorts Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein gewährt und für jene an den digital vorliegenden Akten auf Antrag hin ein ORBIS-Account eingerichtet. Nach dem Einpflegen der zusätzlich erhobenen Daten wurde der Datensatz pseudonymisiert, indem alle Patienten mit einer fortlaufenden Nummer kodiert wurden.

Aufgrund der Nutzung von Patientenakten wurde ein Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck eingeholt. Im verkürzten Verfahren wurde das Vorhaben zustimmend zur Kenntnis genommen (Aktenzeichen: 21-484 vom 08.12.2021 (siehe Anhang, Abb. 27)).

Die Fälle, in denen postoperativ im Beobachtungszeitraum ein Tumorprogress festgestellt wurde, wurden im Rahmen dieser Arbeit weiter unterteilt in Lokal- und Fernrezidive.

Als Lokalrezidive wurden hierbei intra- und retroperitoneal gelegene Tumorrezidive gewertet. Tumorrezidive im Bereich der Ovarien wurden wegen ihrer anatomischen Beziehung zum Resektionsgebiet trotz ihrer Lage im kleinen Becken ebenfalls als Lokalrezidive behandelt, Lebermetastasen hingegen trotz ihrer intraabdominellen Lage nicht mit einbezogen, da diese nach allgemeinem Konsens als Fernmetastasen anzusehen sind.

Von der hier genutzten, relativ weit gefassten Definition eines Lokalrezidivs abzugrenzen sind Rezidive im Bereich des ehemaligen Tumorbetts. Zur semantischen Unterscheidung werden diese im weiteren Verlauf als lokoregionäre Rezidive bezeichnet.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich insgesamt von Januar 1995 bis Juni 2018. Dabei lag der Beobachtungsstart zwischen dem 02.01.1995 und dem 29.12.2014, das Ende des Beobachtungszeitraums zwischen dem 24.12.1995 und dem 27.06.2018.

Die Beobachtungsdauer variierte zwischen zwei und 8063 Tagen beziehungsweise zwischen unter 0,1 und 268,8 Monaten. Im Median lag sie bei 79,5 Monaten beziehungsweise 2385,5 Tagen (für die Angabe in Monaten wurde vereinfachend von einheitlich 30 Tagen pro Monat ausgegangen).

In allen ausgewerteten Fällen wurde per onkologischer segmentaler Rechtskolektomie mit radikalem Anspruch operiert.<sup>2</sup> Die Eingriffswertigkeit wurde postoperativ bei sämtlichen Patienten als radikal (R0) angegeben. Patienten mit primär palliativem Therapiekonzept blieben unberücksichtigt.

Für die Angaben zu den Stadien der Tumorerkrankungen wurde das bereits eingangs erwähnte Klassifikationssystem der Union internationale contre le cancer (UICC) auf dem Stand von 2009 (Deutsche Auflage 2010) verwendet, welches auf der Grundlage der TNM-Systematik elf Stadien in Abhängigkeit von der Eindringtiefe des Primärtumors in die Darmwand, der Anzahl an befallenen Lymphknoten und dem Auftreten von Fernmetastasen unterscheidet (Wittekind und Meyer, 2010)<sup>3</sup>:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a

<sup>2</sup> Wenn im weiteren Text zwischen unterschiedlichen Eingriffsarten bzw. Operationstechniken unterschieden wird, ist damit immer der Vergleich zwischen laparoskopischer und konventionell-offener Operationstechnik gemeint.

<sup>3</sup> Die Stadieneinteilungen nach UICC wurden im Verlauf der Datenerhebung für alle erhobenen Fälle aktualisiert.

Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1c

**Tabelle 1: Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms nach UICC**

*Tis: Tumorausbreitung intraepithelial oder maximal mit Infiltration der Lamina propria*

*T1: Tumor infiltriert Submukosa*

*T2: Tumor infiltriert Muscularis propria*

*T3: Tumor infiltriert die Subserosa oder nicht peritonealisierte perikolische Gewebe*

*T4: Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen und /oder perforiert das viszerale Peritoneum*

*T4a: Tumor perforiert viszerale Peritoneum*

*T4b: Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen*

*N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen*

*N1: Metastase(n) in 1 – 3 regionären Lymphknoten*

*N2: Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten*

*N2a: Metastasen in 4 – 6 regionären Lymphknoten*

*N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten*

*M0: Keine Fernmetastasen*

*M1a: Metastasen auf ein Organ beschränkt*

*M1b: Metastasen in mehr als einem Organ oder Peritonealkarzinose*

*M1c: Fernmetastasen im Peritoneum, mit oder ohne Befall anderer Organe*

Die histopathologische Beurteilung der Gewebeeigenschaften (Grading) erfolgte nach den Regeln der UICC durch die Einteilung in Tumordifferenzierungsgrade anhand des Anteils an noch vorhandenem Drüsengewebe in vier Stufen (Internet-Redaktion des Krebsinformationsdienstes, 2013):

GX	nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

**Tabelle 2: Grading nach UICC**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und –auswahl wurde die elektronische Datenbank PubMed nach dem PICO-Schema durchsucht, zusätzlich wurden nationale und internationale Leitlinien, international verwendete Klassifikationssysteme sowie Material von medizinischen Fachgesellschaften herangezogen (U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine, 2021).

Für die statistische Datenanalyse wurde die Statistik- und Analysesoftware SPSS von IBM benutzt (IBM SPSS Statistics 28.0). Jegliche genannten Statistiken (Signifikanz anhand des Chi-Quadrat-Tests, Mittelwerte, Mediane, Häufigkeitsverteilungen etc.) wurden mit SPSS berechnet. Die in dieser Arbeit verwendeten Diagramme und Abbildungen wurden auf Basis der mit SPSS berechneten Werte mittels Microsoft Office 2010 erstellt.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorgenommenen Statistikanalyse dargestellt, wobei sie chronologisch einem schematischen Therapieverlauf folgend dargestellt werden.

Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten zwischen 29 und 99 Jahren alt, der Mittelwert lag bei 71,6 Jahren, die Standardabweichung betrug 11,87 Jahre.

Im betrachteten Kollektiv waren beide Geschlechter annähernd gleich häufig vertreten (226 weibliche (48,9%) und 236 männliche (51,1%) Patienten).

Der Median des Karnofsky-Index' zur Einschätzung des Allgemeinzustands der Patienten lag präoperativ bei 90% und somit im Bereich geringfügig verminderter Aktivität und Belastbarkeit. Die Spannweite lag hierfür zwischen 30 und 100%.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 437 Patienten (94,6%) ein singuläres Karzinom des Kolons und bei 13 Patienten (2,8%) ein Doppelkarzinom des Kolons vor. Bei 12 Patienten (2,6%) lag zu diesem Zeitpunkt neben dem Kolonkarzinom zusätzlich noch ein Tumor anderer Genese in einem weiteren Organ vor.

In 38,3% der Fälle (177 Patienten) in der untersuchten Stichprobe war der Primarius im Zäkum lokalisiert, bei ähnlich vielen (39,4% beziehungsweise 182 Patienten) im Colon ascendens und bei 22,3% beziehungsweise 103 Patienten im Bereich der Flexura coli dextra.

252 Patienten (54,5%) wurden konventionell offen operiert, 194 (42,0%) laparoskopisch. Bei den übrigen 16 Patienten (3,5%) erfolgte intraoperativ eine Konversion. Letztere wurden in dieser Arbeit bei denjenigen Auswertungen, in welchen Daten von minimalinvasiv und offen operierten Patienten miteinander verglichen werden, außen vor gelassen.

Die absolute Anzahl der im betrachteten Zeitverlauf vorgenommenen Eingriffe am Standort Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein wird der Übersichtlichkeit halber in 2-Jahres-Abschnitten zusammengefasst dargestellt (siehe Abb. 1). Diese bewegte sich zwischen 34 und 53, im Mittel lag sie bei 46,2.

In der Betrachtung der angewandten Operationstechnik nahm der Anteil der laparoskopisch operierten Patienten an den durchgeführten rechtsseitigen Hemikolektomien im Zeitverlauf ab 1997 größtenteils zu. Auffällig hierbei der sprunghafte Anstieg des Anteils minimalinvasiver Eingriffe zwischen 2003/2004 und 2005/2006 von 12,5% auf 60,4%, welcher sich zeitgleich mit dem größten erfassten Anstieg an insgesamt vorgenommenen Eingriffen ereignete (von 40 Eingriffen 2003/2004 auf 53 in den Jahren 2005/2006).

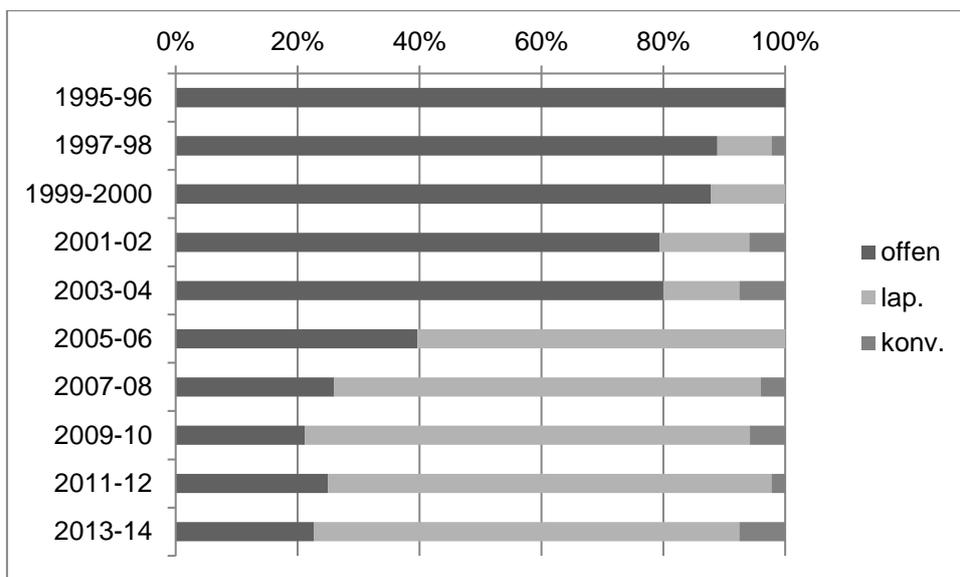


Abbildung 1: Relative Anteile der Operationstechniken an den durchgeführten rechtsseitigen Kolektomien, jeweils zwei aufeinanderfolgende Jahre zusammengefasst

OP-Jahre	offen	laparoskopisch	Konversion	gesamt
1995-96	42	0	0	42
1997-98	40	4	1	45
1999-2000	43	6	0	49
2001-02	27	5	2	34
2003-04	32	5	3	40
2005-06	21	32	0	53
2007-08	13	35	2	50
2009-10	11	38	3	52
2011-12	11	32	1	44
2013-14	12	37	4	53

### 3.1 Tumorstadien

In der grafischen Darstellung der Stadieneinteilung nach UICC (siehe Abb. 2) aller operierter Patienten fällt zunächst eine bimodale Verteilung mit Modi bei den Stadien IIA (34,6%) und IIIB (21,2% aller Fälle) auf, welche auch bei getrennter Betrachtung der laparoskopisch und offen operierten Patienten für beide Gruppen Bestand hat (vgl. Abb. 3).

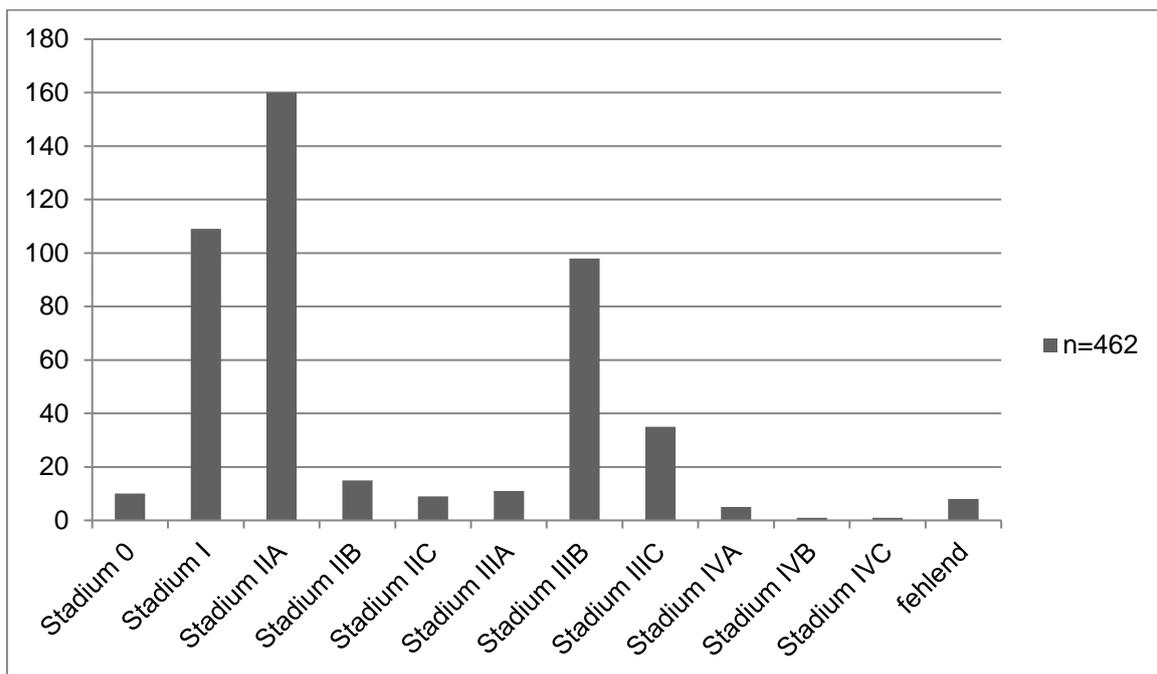


Abbildung 2: Verteilung nach UICC-Stadien, in absoluten Zahlen

Stadium 0: 10 Patienten (2,2%)

Stadium I: 109 Patienten (23,6%)

Stadium IIA: 160 Patienten (34,6%)

Stadium IIB: 15 Patienten (3,2%)

Stadium IIC: 9 Patienten (1,9%)

Stadium IIIA: 11 Patienten (2,4%)

Stadium IIIB: 98 Patienten (21,2%)

Stadium IIIC: 35 Patienten (7,6%)

Stadium IVA: 5 Patienten (1,1%)

Stadium IVB: 1 Patient (0,2%)

Stadium IVC: 1 Patient (0,2%)

Fehlende Stadienzuordnung: 8 Patienten (1,7%)

Bei näherer Betrachtung der Stadienverteilung scheinen die niedrigeren Tumorstadien bei den laparoskopischen Operationen tendenziell überrepräsentiert, respektive die höheren bei den konventionellen (siehe Abb. 3).

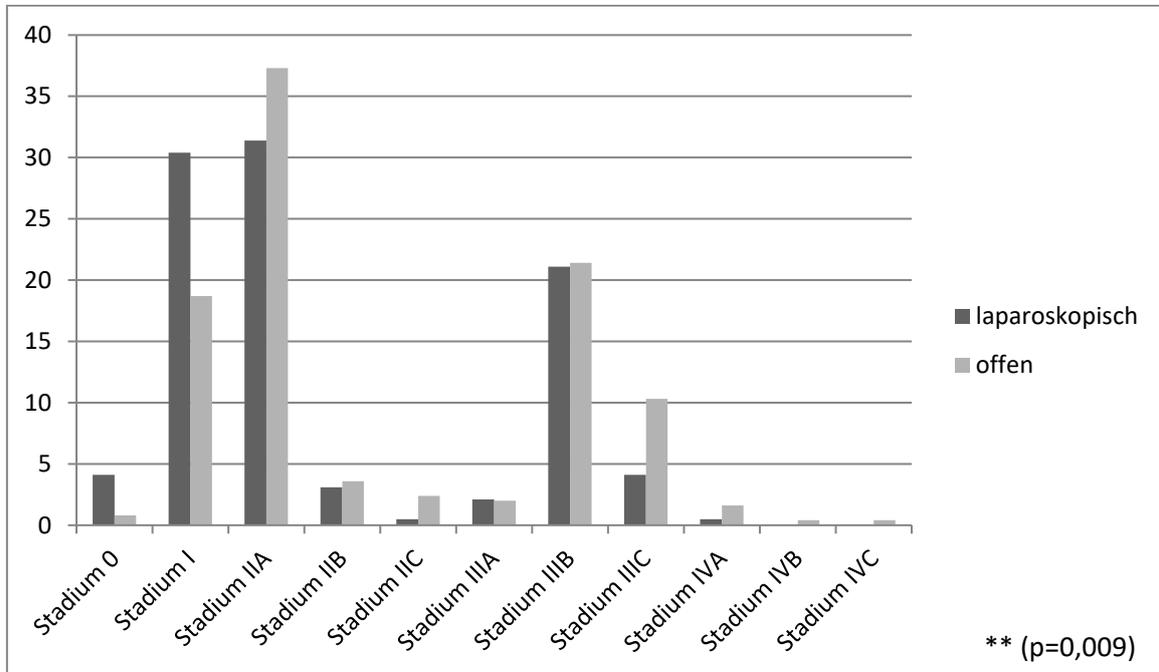


Abbildung 3: UICC-Stadienverteilung nach Eingriffsart, in relativen Anteilen an den Subgruppen

	laparoskopisch (n=194)	offen (n=252)
Stadium 0:	4,1% (8 Patienten)	0,8% (2 Patienten)
Stadium I:	30,4% (59 Patienten)	18,7% (47 Patienten)
Stadium IIA:	31,4% (61 Patienten)	37,3% (94 Patienten)
Stadium IIB:	3,1% (6 Patienten)	3,6% (9 Patienten)
Stadium IIC:	0,5% (1 Patient)	2,4% (6 Patienten)
Stadium IIIA:	2,1% (4 Patienten)	2,0% (5 Patienten)
Stadium IIIB:	21,1% (41 Patienten)	21,4% (54 Patienten)
Stadium IIIC:	4,1% (8 Patienten)	10,3% (26 Patienten)
Stadium IVA:	0,5% (1 Patient)	1,6% (4 Patienten)
Stadium IVB:	-	0,4% (1 Patient)
Stadium IVC:	-	0,4% (1 Patient)
Ohne Zuordnung:	2,6% (5 Patienten)	1,2% (3 Patienten)

\* :  $p \leq 0,05$  ; \*\* :  $p \leq 0,01$  ; \*\*\* :  $p \leq 0,001$

Bei Zugrundelegung des üblichen Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Stadienverteilung zwischen den beiden Eingriffsarten (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(10) = 23,599$ ;  $p = 0,009$  (siehe Anhang, Abb. 20)).

Bei zusammenfassender Betrachtung der niedrigeren bzw. höheren Tumorstadien nach Eingriffsart (siehe Abb. 4) weisen von 189 minimalinvasiv operierten (5 laparoskopische Fälle blieben wegen fehlender exakter Stadienzuordnung unbeachtet) insgesamt 35,5% (67 Fälle) Tumore mit maximaler Infiltration der Muscularis propria auf (entsprechend der UICC-Stadien 0 und I), im Gegensatz zu 19,7% (49 Fälle) der 249 offen operierten Patienten mit exakter Stadienzuordnung (3 blieben in Ermangelung ebenjener unbeachtet). Im UICC-Stadium IIA oder höher, entsprechend einer Tumordinfiltration über die Muscularis propria hinaus beziehungsweise dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, befanden sich demgegenüber von den laparoskopisch operierten Patienten 64,6% (122 Fälle), während von den offen operierten 80,3% (200 Fälle) mindestens Stadium IIA aufwiesen.

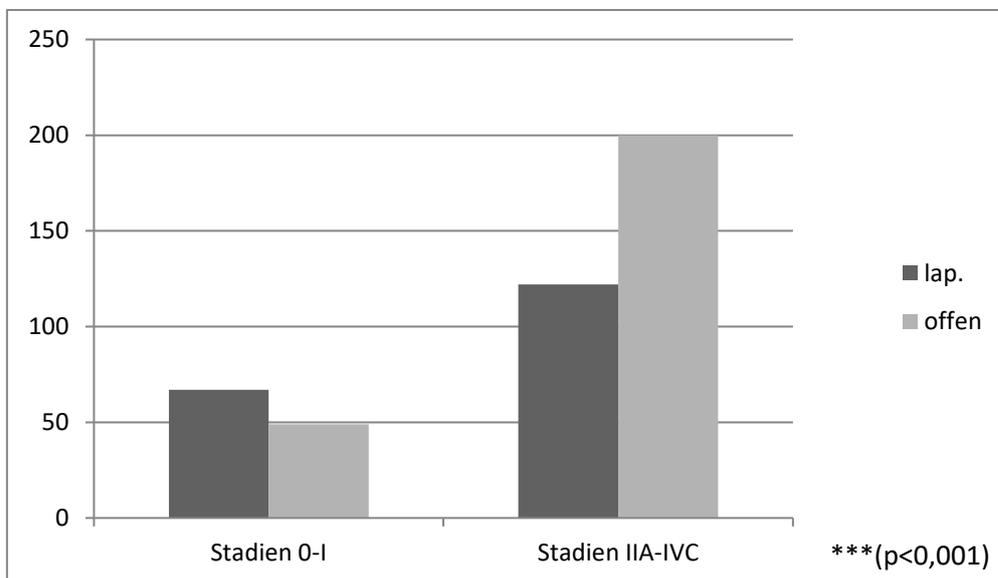


Abbildung 4: Verteilung der Tumorstadien, zusammengefasst, nach Eingriffsart, in absoluten Zahlen

	laparoskopisch	offen	insgesamt
Stadien 0-I	67	49	116
Stadien IIA-IVC	122	200	322
insgesamt	189	249	438

\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,001$

Die Unterschiede zwischen den zusammengefassten niedrigeren und höheren Tumorstadien nach Eingriffsart erwiesen sich als statistisch hoch signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(1) = 13,726$ ;  $p < 0,001$  (siehe Anhang, Abb. 21)).

### 3.2 Grading

Nach histo-pathologischen Gesichtspunkten wurde mit 288 Fällen (62,3%) die überwiegende Mehrheit der entnommenen Präparate als mäßig differenziert (G2) beurteilt, gefolgt von 152 Präparaten (32,9%), welchen eine schlechte Zelldifferenzierung gemäß G3 attestiert wurde (siehe Abb. 5). Dementsprechend wurden 95,2% (440) der entnommenen Präparate den Stadien G2 und G3 zugeteilt, von den verbliebenen 22 Patienten wurden 19 (4,1% der Gesamtheit) als gut differenziert bezeichnet, was einem Grading von G1 entspricht. Ein Präparat wurde keiner konkreten Gruppe zugeordnet (mäßig bis schlecht differenziert, G2 – G3) und deshalb für die Darstellung nicht berücksichtigt, zwei (0,4%) enthielten undifferenzierte Gewebeanteile (G4).

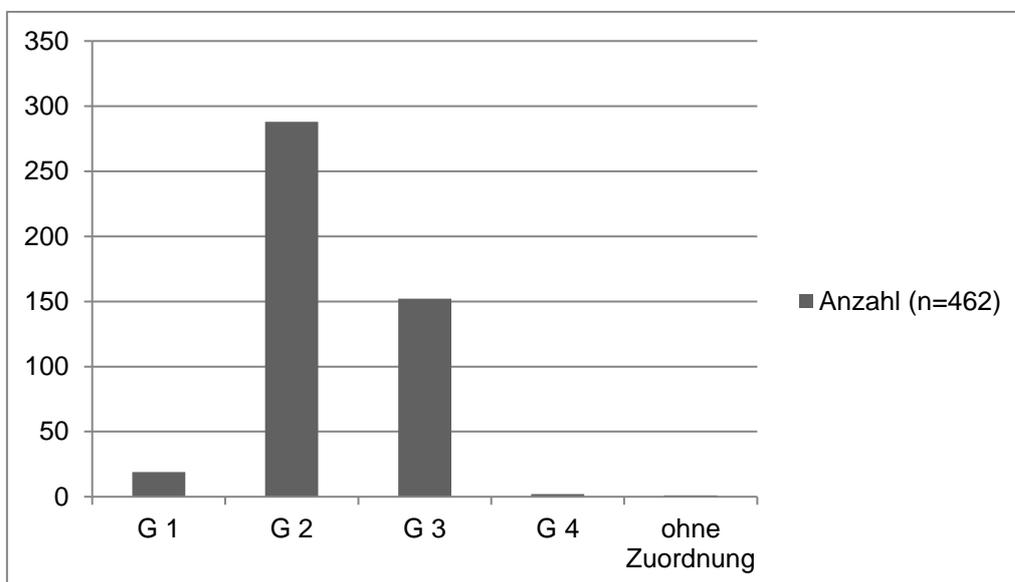


Abbildung 5: Verteilung nach histo-pathologischem Grading, in absoluten Zahlen

G1: 19 Patienten (4,1%)

G2: 288 Patienten (62,3%)

G3: 152 Patienten (32,9%)

G4: 2 Patienten (0,4%)

Ohne exakte Zuordnung: 1 Patient

Bei gesonderter Betrachtung der laparoskopisch und der offen operierten Patienten bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades scheinen die weniger differenzierten Tumore in der Tendenz häufiger offen operiert worden zu sein (siehe Abb. 6).

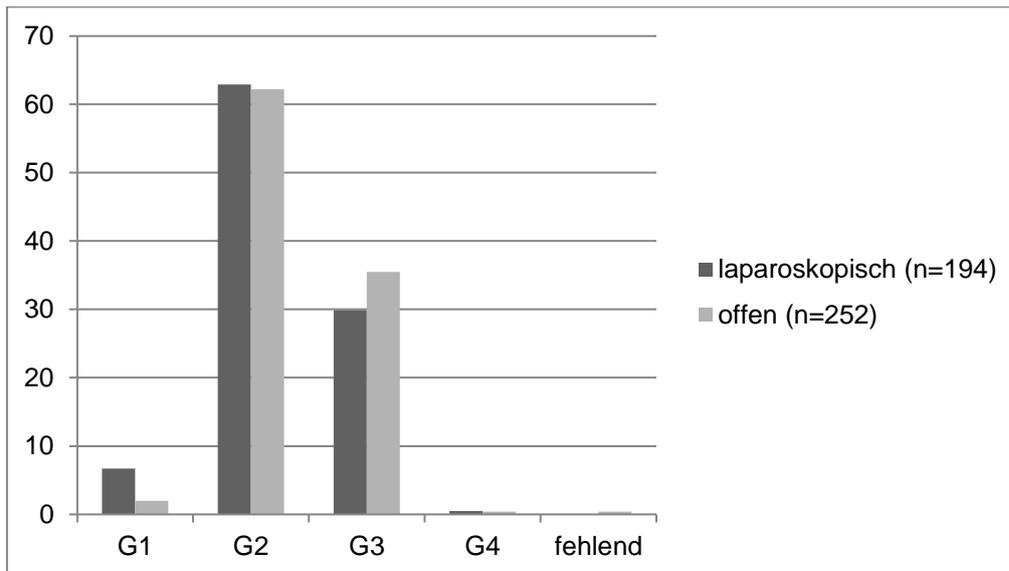


Abbildung 6: Histopathologisches Grading nach Eingriffsart, in relativen Anteilen an den Subgruppen nach Operationstechnik

	<i>laparoskopisch (n=194)</i>	<i>offen (n=251)</i>
G1:	6,7% (13 Patienten)	2,0% (5 Patienten)
G2:	62,9% (122 Patienten)	62,2% (156 Patienten)
G3:	29,9% (58 Patienten)	35,5% (89 Patienten)
G4:	0,5% (1 Patient)	0,4% (1 Patient)

Der Unterschied zwischen den Operationsmethoden beim histopathologischen Grading erwies sich als nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2$  (3)= 7,066; p=0,07 (siehe Anhang, Abb. 22)).

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich die niedriger malignen Grade G1 und G2 bei den minimalinvasiv operierten Patienten mit 69,6% (135 von 194 Fällen) gegenüber den offen operierten mit 61,9% (156 Fälle) relativ überrepräsentiert, während bei den histologisch weniger differenzierten Graden G3 und G4 entsprechend häufiger offen operiert wurde (30,4% bzw. 59 von 194

laparoskopisch im Vergleich zu 35,9% bzw. 90 von 251 konventionell operierten Patienten, bei denen eine exakte histopathologische Zuordnung vorlag) (siehe Abb. 7).

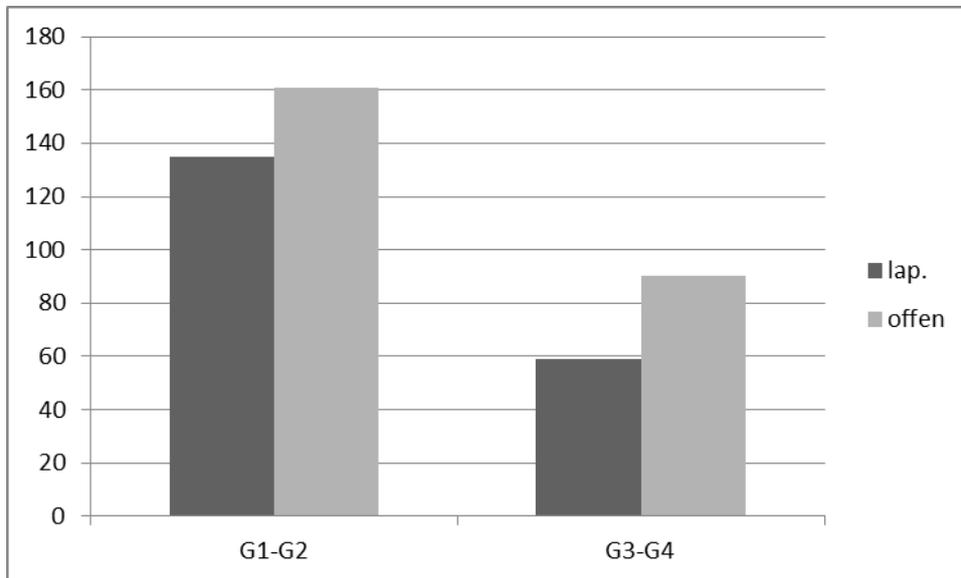


Abbildung 7: Grading zusammengefasst nach Eingriffsart

	<i>laparoskopisch</i>	<i>offen</i>	<i>gesamt</i>
G1-G2	135	161	296
G3-G4	59	90	149
<i>gesamt</i>	194	251	445

Statistisch waren die genannten Unterschiede nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(1) = 1,456$ ;  $p = 0,228$  (siehe Anhang, Abb. 23)).

Während die subgruppenspezifische Betrachtung der minimalinvasiv und der offen operierten Fälle demnach für die konventionell operierten Patienten tendenziell höhere Tumorstadien und weniger differenzierte Tumore ergab, lag der Median des Karnofsky-Index' in beiden Gruppen wie bei der Gesamtheit jeweils bei 90, die Spannweite lag für die Gruppe der offen operierten zwischen 30 und 100, für die laparoskopischen zwischen 40 und 100.

### 3.3 Postoperatives Outcome

Der Überlebensstatus wurde bei 306 Patienten (66,2%) bis zum regulären Ende der Nachbeobachtung dokumentiert, die übrigen 156 Patienten (33,8%) waren vorzeitig aus der Nachbeobachtung ausgeschieden. Von denjenigen mit dokumentiertem Überlebensstatus waren am Ende der Nachbeobachtung noch 46 Patienten (15,0% von 306 Patienten) am Leben, während deren 260 (85,0%) verstorben waren.

Postoperative Komplikationen traten insgesamt bei 119 Patienten auf (25,8%) (siehe Abb. 14). 49 (41,2%) hiervon waren minimalinvasiv operiert worden. Insgesamt traten somit unter den laparoskopisch operierten Patienten in 25,3% (49 von 194) der Fälle Komplikationen auf, bei konventionell operierten Patienten in 27,8% (70 von 252) der Fälle (siehe Abb. 8).

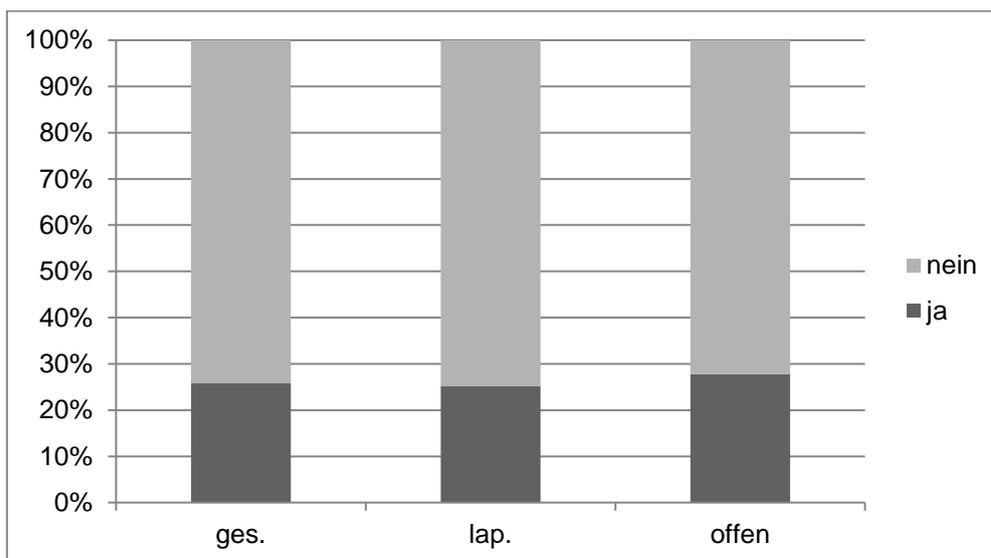


Abbildung 8: Komplikationsraten der Gesamtgruppe sowie der laparoskopisch und der offen operierten Patienten

	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>gesamt</i>
<i>gesamt</i>	119	343	462
<i>laparoskopisch</i>	49	145	194
<i>offen</i>	70	182	252

Statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Eingriffsarten (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(1) = 0,356$ ;  $p = 0,551$  (siehe Anhang, Abb. 24)).

Die 30-Tages-Letalität nach Primär-OP lag insgesamt bei 3,7% (17 von 462), hiervon waren 29,4% (5 Patienten) laparoskopisch operiert worden, die übrigen 70,6% (12 von 17) konventionell offen (siehe Abb. 9). Für letztere ergibt sich daraus eine 30-Tages-Letalität von 4,8% (12 von 252), für die minimalinvasiv operierten von 2,6% (5 von 194).

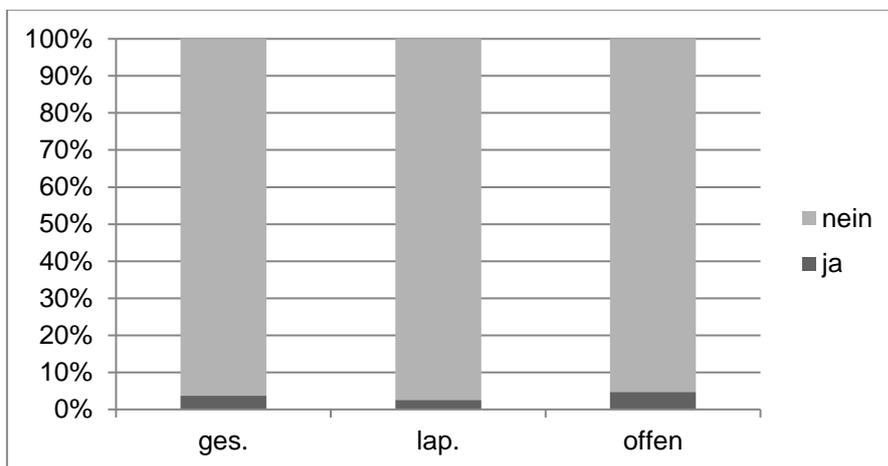


Abbildung 9: 30-Tages-Letalität der Gesamtgruppe sowie der laparoskopisch und offen operierten Patienten

	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>gesamt</i>
<i>gesamt</i>	17	445	462
<i>laparoskopisch</i>	5	189	194
<i>offen</i>	12	240	252

Der Unterschied zwischen den Eingriffsarten war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(1) = 1,446$ ;  $p = 0,229$  (siehe Anhang, Abb. 25)).

### 3.3.1 Rezidive

Bei 64 Patienten (13,9%) wurde postoperativ während des Beobachtungszeitraums ein Tumorprogress festgestellt (siehe Abb. 10). Hierbei wurden sämtliche detektierten Tumorrezidive zusammengezählt. Der Anteil der laparoskopisch operierten an dieser Gruppe lag mit 42,2% (27 Patienten bzw. 13,9% der Subgruppe im Vergleich zu 14,3% auf Seiten der offen operierten) auf dem Niveau ihres Anteils an der Gesamtgruppe (42,0%). In einem Fall mit Progress hatte zuvor intraoperativ eine Konversion stattgefunden, dieser wurde für den Vergleich zwischen minimalinvasiv und konventionell operierten nicht berücksichtigt.

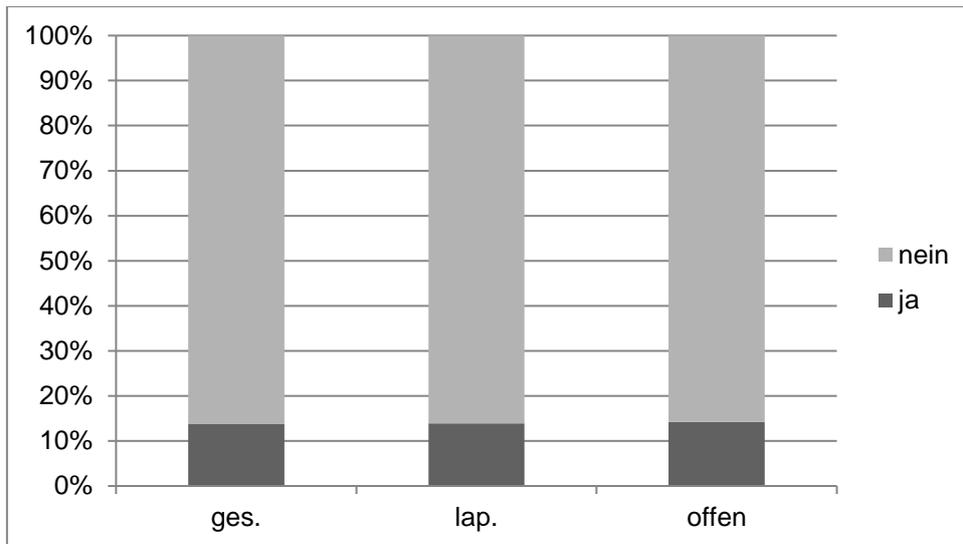


Abbildung 10: Tumorprogress der Gesamtgruppe sowie unter den laparoskopisch und offen operierten Patienten

	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>gesamt</i>
<i>gesamt</i>	64	398	462
<i>laparoskopisch</i>	27	167	194
<i>offen</i>	36	216	252

Die Unterschiede zwischen den Eingriffsarten waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $\chi^2(1) = 0,012$ ;  $p = 0,912$  (siehe Anhang, Abb. 26)).

Bei 30 der 64 Patienten mit Tumorprogress (6,5% der Gesamt- bzw. 46,9% der Subgruppe mit Progress) war dieser nach den angewandten Kriterien als Lokalrezidiv zu werten. Von diesen waren wiederum 40,0% (12 Patienten) laparoskopisch operiert worden, in einem Fall erfolgte intraoperativ eine Konversion, dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

Bei getrennter Betrachtung der Einzel- und Mehrfachmanifestationen der Rezidive (siehe Abb. 11), kam bei den Lokalrezidiven die Peritonealkarzinose am häufigsten vor (zehnmal bzw. 14,7% aller Rezidive und 33,3% aller Fälle mit Lokalrezidiv), gefolgt von Lymphknotenmetastasen ohne weitere Manifestationen, welche bei 8 Patienten festgestellt wurden (11,8% aller Rezidive und 26,7% der Fälle mit Lokalrezidiv). Zwei Patienten, entsprechend 2,9% der Gesamtrezidiv- bzw. 6,7% der Lokalrezidivgruppe, hatten das Tumorrezidiv in unmittelbarer Nähe

zum operierten Darmabschnitt (hier als lokoregionäres Rezidiv bezeichnet), ebenso hatten jeweils zwei Patienten kombiniert Peritoneal- und Lymphknotenmetastasen, kombiniert lokoregionäres und Peritonealrezidiv sowie die Kombination aus lokoregionärem, Peritoneal- und Lymphknotenrezidiv. Je einmal beziehungsweise bei 1,5% aller Rezidive und 3,3% der Fälle mit Lokalrezidiv kamen kombiniert lokoregionäres und Lymphknotenrezidiv, zugleich lokoregionäre und am Dünndarm vorliegende Metastasen, die Kombination aus Metastasen im Lymphabflussgebiet und am Dünndarm sowie das kombinierte Vorliegen von lokoregionären, Lymphknoten-, Dünndarm- und Ovarialmetastasen vor.

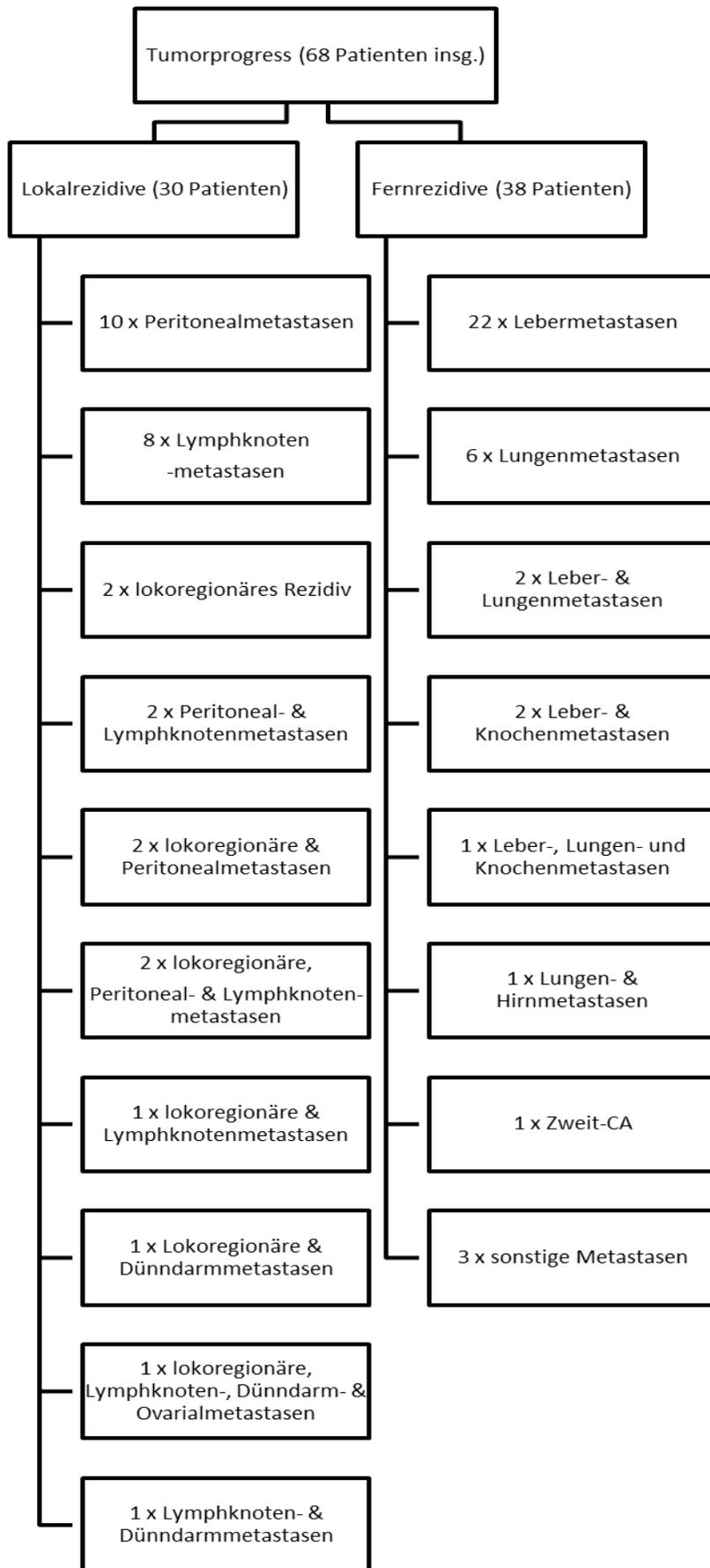


Abbildung 11: Tumorprogress nach Lokalisation mit separater Darstellung von Einzel- und Mehrfachmanifestationen

Bei den als Fernrezidiv gewerteten Manifestationen waren Lebermetastasen sowohl insgesamt als auch bei separater Erfassung von Einzel- und Mehrfachmanifestationen die häufigste Organmanifestation (siehe Abb. 11, 12 und Tabelle 3). Sie traten insgesamt in 27 von 38 Fällen mit Fernrezidiv (71,1%) bzw. 39,1% aller 68 erfassten Rezidive auf, davon 22 Mal als einzige Manifestation (32,4% aller Tumorrezidive und 57,9% der Fernrezidive). Lungenmetastasen traten in insgesamt 10 Fällen auf (26,3% der Fern- und 14,7% aller Rezidive), in 6 Fällen (8,8% aller Rezidive und 15,8% der Fernrezidive) als einzige und in 4 Fällen in Kombination mit weiteren Manifestationen. Zweimal (2,9 bzw. 5,3%) traten Leber- und Lungenmetastasen in Kombination auf, einmal (1,5/2,6%) zusätzlich zu beidem noch Knochenmetastasen. Leber- und Knochenmetastasen wurden zweimal kombiniert detektiert (2,9 bzw. 5,3%), einmal (1,5 und 2,6%) traten Lungenmetastasen in Verbindung mit einer Metastasierung des Gehirns auf. Drei Fälle von Fernrezidiven wurden nicht genauer charakterisiert.

Zweitkarzinome waren von der Betrachtung der Tumorprogression ausgenommen. Diese traten insgesamt bei 56 Patienten (12,1%) auf.

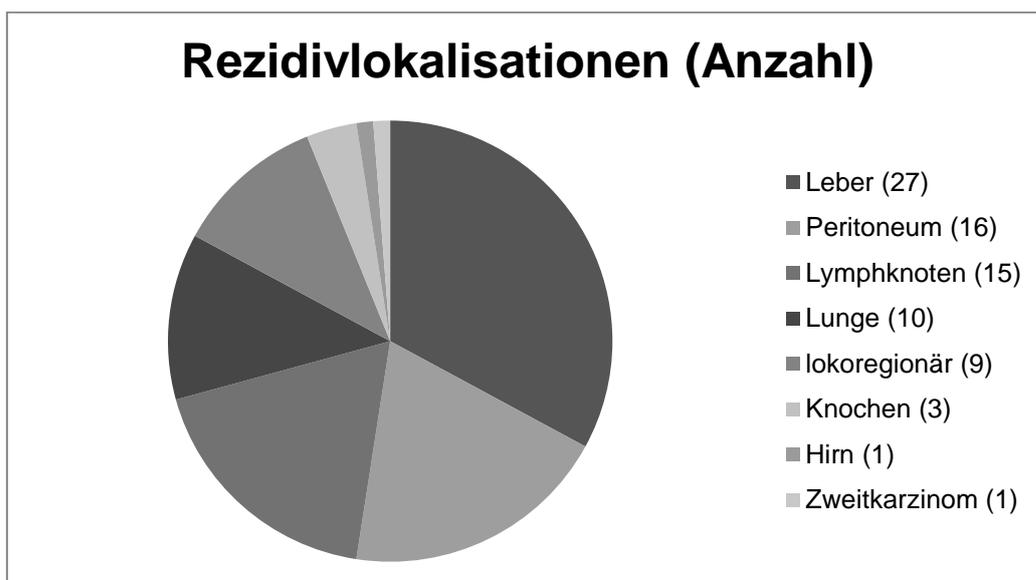


Abbildung 12: Rezidivlokalisationen mit kumulierten Häufigkeiten

Lokalrezidive (30)	Fernrezidive (38)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Peritonealmetastasen</u>, 16 Mal</li> <li>• Lymphknotenmetastasen, 15 Mal</li> <li>• <u>Lokoregionäre Metastasen</u>, 9 Mal</li> <li>• Dünndarmmetastasen, 3 Mal</li> <li>• Ovarialmetastasen, 1 Mal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebermetastasen, 27 Mal</li> <li>• Lungenmetastasen, 10 Mal</li> <li>• Knochenmetastasen, 3 Mal</li> <li>• Hirnmetastasen, 1 Mal</li> <li>• Zweit-Karzinom, 1 Mal</li> <li>• Nicht näher charakterisiert, 3 Mal</li> </ul>

Tabelle 3: Rezidivlokalisationen, getrennt nach Lokal- und Fernrezidiven, mit kumulierten Häufigkeiten

Bei Betrachtung der Gesamthäufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen der intraabdominellen Rezidive (einzelne und kombinierte Manifestationen zusammengezählt, siehe Abb. 13) hatten 16 der 30 Patienten mit Lokalrezidiv eine Peritonealkarzinose, entsprechend 53,3% der Lokal- bzw. 23,5% aller Rezidive. 14 Fälle mit Lymphknotenmetastasen (46,7% der intraabdominellen und 20,6% aller Rezidive) wurden detektiert, neun lokoregionäre Rezidive (30 bzw. 13,2%) und dreimal (10/4,4%) traten Metastasen am Dünndarm auf. Bei einer Patientin lag zusätzlich eine Metastasierung des Ovars vor.

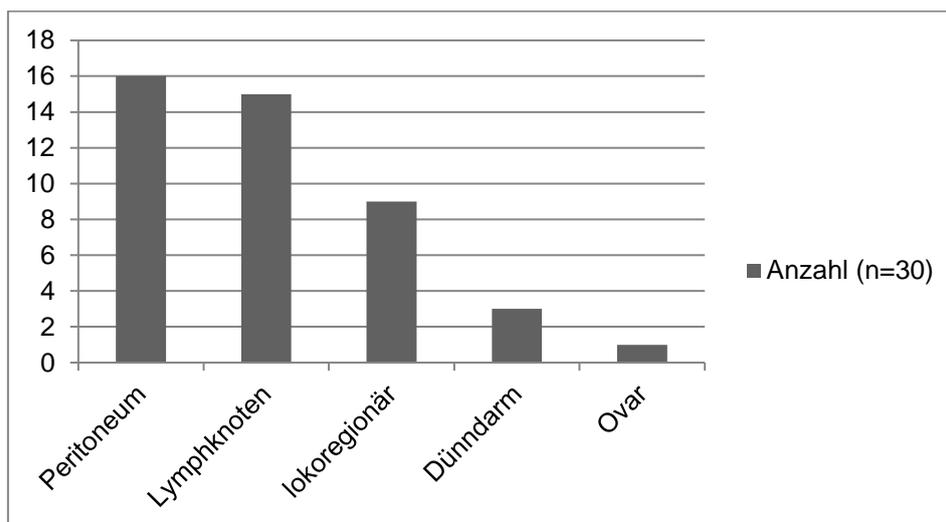


Abbildung 13: Gesamthäufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen von Lokalrezidiven (intra- und retroperitoneal abzüglich Lebermetastasen, lokoregionär: im Bereich des ursprünglichen Tumorbetts)

In der nach Operationsmethode getrennten Darstellung der Häufigkeiten der Lokalrezidivlokalisationen (siehe Abb. 14 und 15) zeigt sich, dass einzig bei lokoregionären Rezidiven zuvor häufiger eine laparoskopische Operation erfolgt war. Rezidive der Lymphknoten traten wesentlich häufiger bei offen operierten Patienten auf und Metastasen an Dünndarm und Ovar wurden ausschließlich nach offenen Operationen detektiert. Eine Peritonealkarzinose hingegen trat nach minimalinvasiver und konventioneller Operation gleich häufig auf.

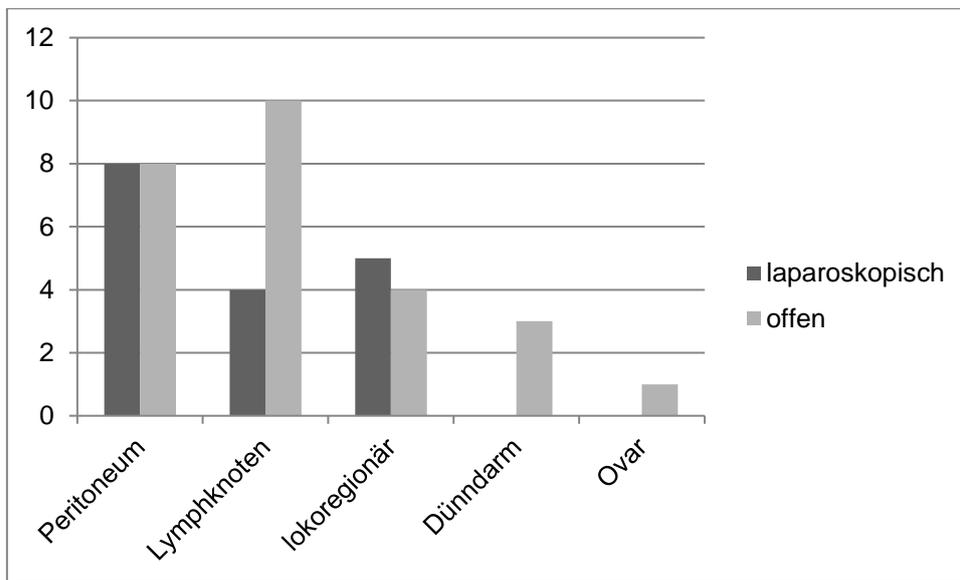


Abbildung 14: Häufigkeiten der Lokalisationen von Lokalrezidiven, nach Eingriffsart

	<i>laparoskopisch</i>	<i>offen</i>	<i>insgesamt</i>	<i>Konversion</i>
<i>Peritoneum</i>	8	8	16	0
<i>Lymphknoten</i>	4	10	15	1
<i>lokoregionär</i>	5	4	9	0
<i>Dünndarm</i>	0	3	3	0
<i>Ovar</i>	0	1	1	0

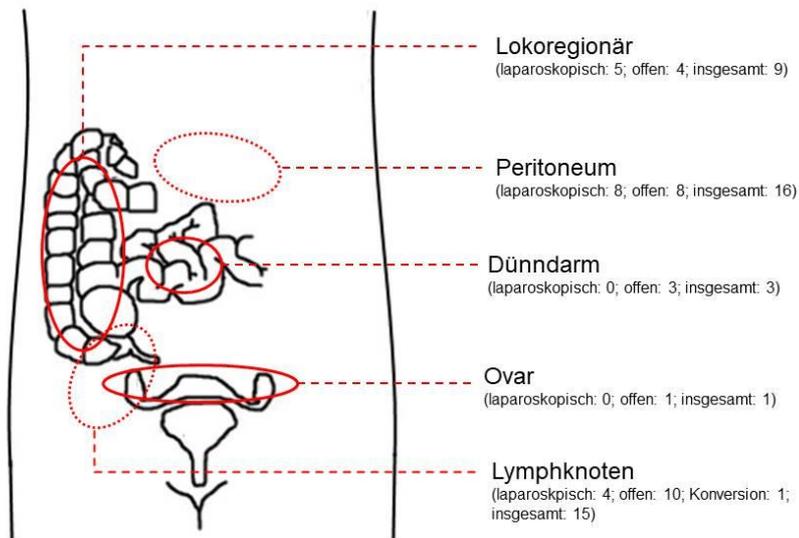


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Lokalisationen der Lokalrezidive (eigene Darstellung)

### 3.3.2 Weitere postoperative Therapie

Eine weitere postoperative Therapie wurde in der gesamten Beobachtungsgruppe bei 133 der 462 Patienten begonnen (28,8%) (siehe Abb. 16). In 110 Fällen (82,7% aller begonnenen postoperativen Therapien) bestand diese in einer adjuvanten Chemotherapie, welche somit insgesamt 23,8% aller Patienten erhielten. In 13 Fällen (2,8% der Gesamt- und 9,8% der Subgruppe mit postoperativer Therapie) wurde eine immunmodulatorische Therapie durchgeführt, sechsmal begleitend zu einer Chemotherapie und siebenmal als einzige postoperative Therapie.

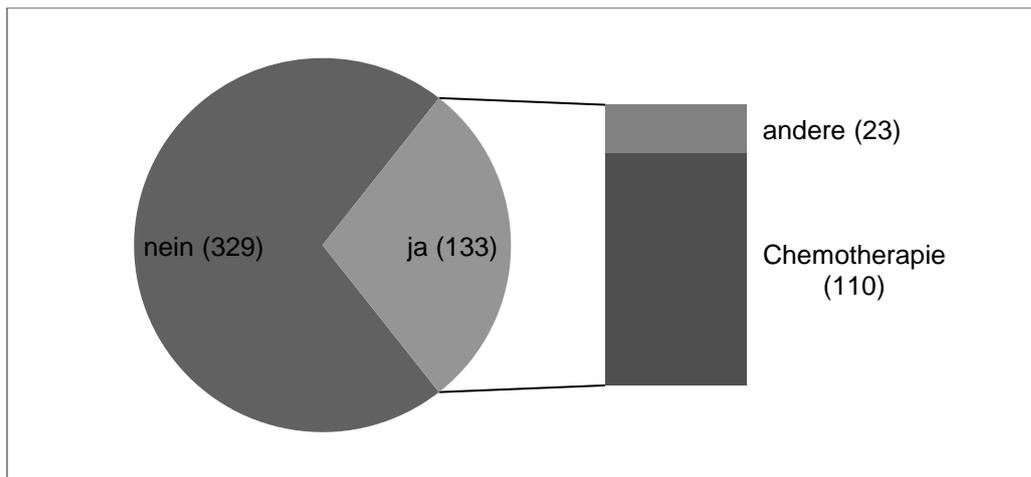


Abbildung 16: Begonnene weitere postoperative Therapie

Von den insgesamt 110 begonnenen adjuvanten Chemotherapien wurde bei 87 eine Kumulativdosis im therapeutischen Bereich erreicht (79,1%), bei den anderen 23 wurde die Therapie zuvor aufgrund von Komplikationen abgebrochen (siehe Abb. 17).

In der Subgruppe mit postoperativem Tumorprogress liegt der Anteil derer, die eine postoperative Therapie erhalten haben, bei 44,1% (30 der 68 Fälle). 29 Mal bestand diese in einer Chemotherapie, in einem Fall in Kombination mit einer Immuntherapie und einmal ausschließlich in einer Immuntherapie.

Von den 29 begonnenen Chemotherapien in dieser Subgruppe wurde in 21 Fällen (72,4%) eine Kumulativdosis im therapeutischen Bereich erreicht.

Sämtliche hierbei angewendeten Substanzkombinationen enthielten 5-Fluorouracil oder dessen oral verfügbare Vorstufe Capecitabin (siehe auch Abb. 17).

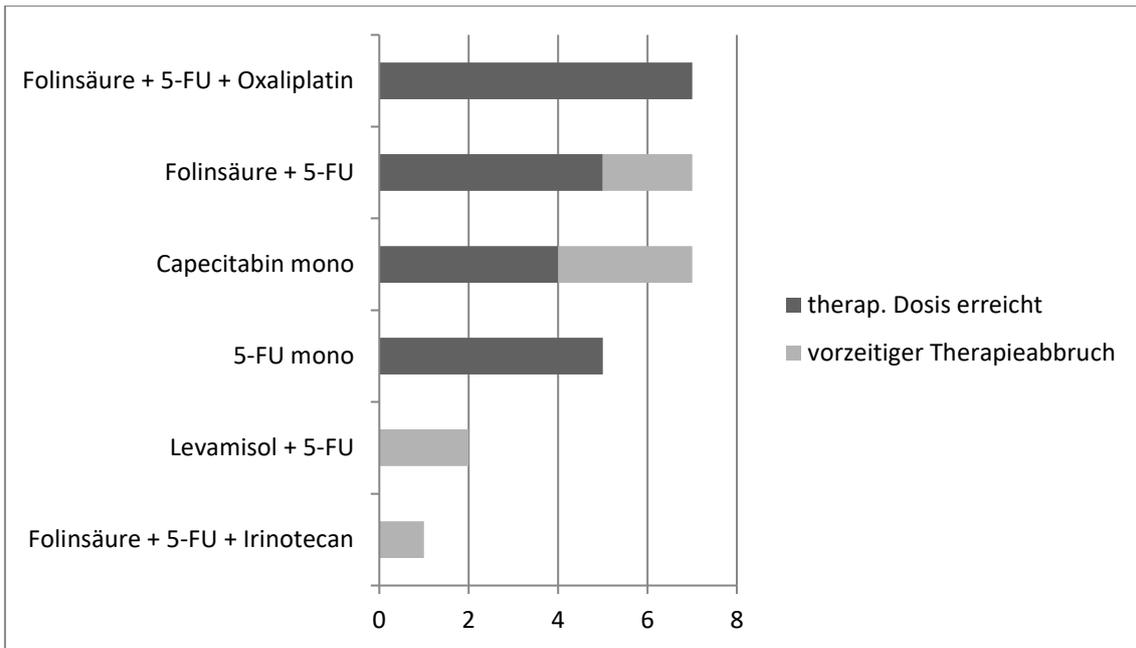


Abbildung 17: Verwendete Substanzkombinationen bei Patienten mit Tumorprogress

Grenzt man den Betrachtungsbereich weiter ein auf die Subgruppe der in dieser Arbeit als Lokalrezidive definierten Fälle, so erhielten von diesen 30 Patienten 14 eine postoperative Therapie (46,7%), wobei es sich hierbei in sämtlichen Fällen um eine Chemotherapie handelte (siehe Abb. 18). Eine therapeutische Gesamtdosis wurde hierbei in 9 Fällen (64,3%) erreicht.

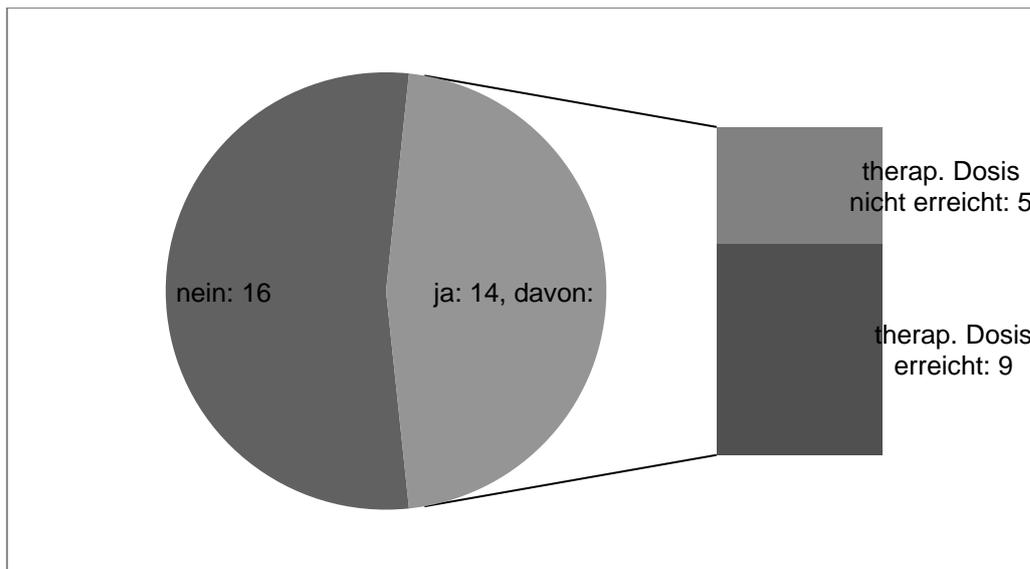


Abbildung 18: Begonnene adjuvante Chemotherapie unter Lokalrezidiven

In Bezug auf die verwendeten Zytostatika erhielten alle 14 Patienten aus der Gruppe der Lokalrezidive eine 5-Fluorouracil-haltige Adjuvanz, viermal in Kombination mit Folinsäure und Oxaliplatin („FOLFOX“-Schema) (siehe Abb. 19). In allen vier Fällen wurden therapeutische Kumulativdosen erreicht. Weiteren vier Patienten wurde das oral verfügbare Prodrug von Fluorouracil, Capecitabin, verabreicht. Hierbei wurde in zwei Fällen eine therapeutische Gesamtdosis erreicht. In jeweils zwei Fällen wurde 5-Fluorouracil kombiniert mit Folinsäure (hierbei erfolgte bei einem der beiden Patienten vor Erreichen einer therapeutischen Dosis der Therapieabbruch) sowie in Monotherapie eingesetzt. Die beiden letztgenannten erreichten jeweils eine therapeutische Dosis. Je einmal wurde eine Dreifachkombination mit Folinsäure und Irinotecan („FOLFIRI“) sowie mit Levamisol verabreicht, wobei in beiden Fällen die Therapie aufgrund von Komplikationen vorzeitig abgebrochen wurde.

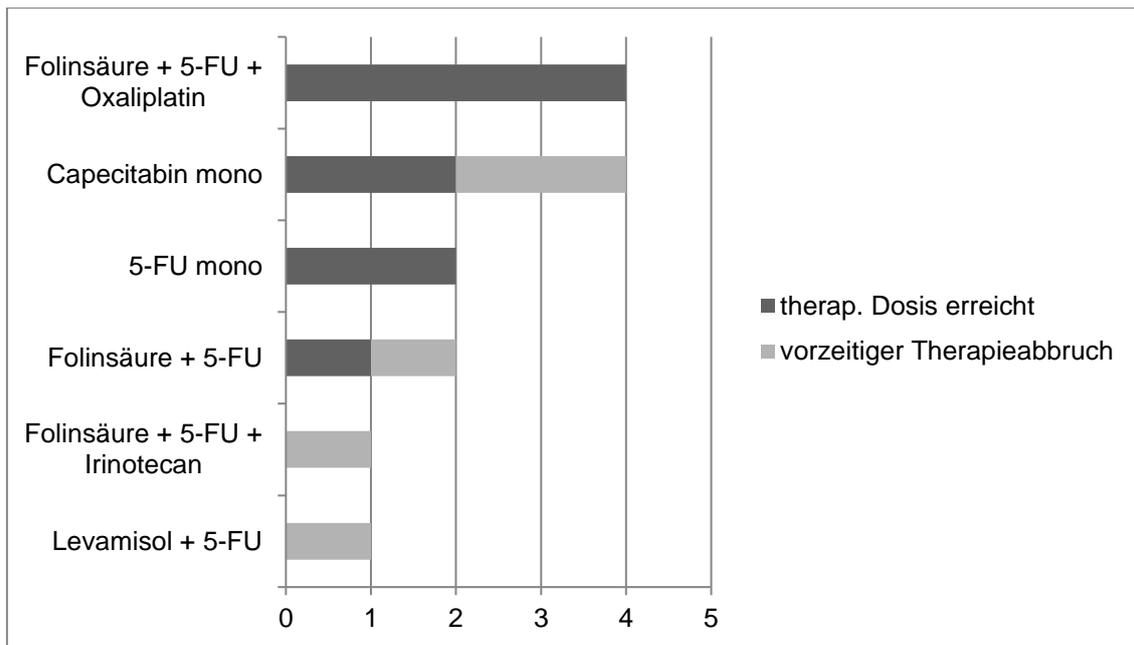


Abbildung 19: Verwendete Substanzkombinationen bei Patienten mit Lokalrezidiv

Die Darstellung der Ergebnisse in diesem Kapitel erfolgte chronologisch nach einem schematisierten Therapieverlauf. Im folgenden Abschnitt werden die gewonnenen Ergebnisse in Beantwortung der zugrundeliegenden Fragestellung diskutiert.

## **4. Diskussion**

Im Folgenden sollen die Kernpunkte der Arbeit (Stadienverteilung, Tumorprogress, und Komplikationen, jeweils auch unter Berücksichtigung der Eingriffsart, sowie die Verteilung der Rezidivlokalisationen und weitere postoperative Therapien) diskutiert werden. Dies erfolgt anhand einer vergleichenden Einordnung in die aktuelle Studienlage, es werden Limitationen der Arbeit aufgezeigt und abschließend die Fragestellung beantwortet sowie ein Ausblick auf mögliche zukünftige Arbeiten im behandelten Gebiet gegeben.

### **4.1 Vergleich und Einordnung in die aktuelle Studienlage**

Die Stadienverteilung nach UICC weist in dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Kollektiv Modi bei den Stadien IIA und IIIB auf, wobei die niedrigeren Stadien 0 und I bei den minimalinvasiv operierten Patienten signifikant häufiger vorlagen, als bei den offen operierten.

Die festgestellten, signifikant niedrigeren UICC-Stadien der laparoskopisch operierten Patienten im Vergleich zu den offen operierten korrespondieren mit Ergebnissen vorheriger Arbeiten (vgl. Benz et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wies ein Drittel der minimalinvasiv behandelten Patienten Stadium 0 oder I auf, während bei knapp vier Fünftel der offen operierten Stadium IIA oder höher (entsprechend einer über die Muscularis propria hinausreichenden Tumorf infiltration oder dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) vorlag. In der Vergleichsstudie von Tiefenthal et al. stellten sich die laparoskopisch operierten rechtsseitigen Kolonkarzinome im Vergleich zu den offen operierten kleiner, mit niedrigerem T-Stadium und öfter im Zäkum oder Aszendens lokalisiert dar (Tiefenthal et al., 2016). Niedrigere Tumorstadien könnten auch einer der Gründe für die schon bei Tiefenthal et al. konstatierten und in aktuelleren Meta-Analysen bestätigten, geringeren Raten an Wundinfektionen in Verbindung mit kürzerer Hospitalisierungszeit bei ansonsten nicht signifikant unterschiedlichen postoperativen Ergebnissen und Komplikationsraten im Vergleich zu offenen Rechtskolektomien sein (Li et al., 2020). Letztgenannte Ergebnisse können jedoch ebenso als Beleg für die Sinnhaftigkeit laparoskopischen Vorgehens bei gegebenen anatomischen Voraussetzungen und entsprechender chirurgischer

Expertise gelesen werden. Weiterhin legen diese Erkenntnisse nahe, dass sich durch Maßnahmen zur verbreiteteren Wahrnehmung von Früherkennungsmaßnahmen (insbesondere Vorsorgekoloskopien) zukünftig noch mehr Dysplasien in Stadien erkennen ließen, die endoskopisch oder minimalinvasiv therapierbar sind. Infolgedessen kämen die obengenannten, damit einhergehenden Vorteile gegenüber konventionellen Verfahren vermehrt zum Tragen. Zudem unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung sowohl eines vollständigen Stagings als auch fächerübergreifender Zusammenarbeit, beispielweise im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards, für die Auswahl der individuell geeignetsten Therapie.

Ein postoperativer Tumorprogress trat in der untersuchten Kohorte in 13,9% aller Fälle auf. Zwischen den laparoskopisch und den offen operierten Patienten zeigte sich hinsichtlich des Auftretens eines Tumorprogresses kein signifikanter Unterschied. Die Progresse traten zu 46,9% als Lokal- und zu 53,1% als Fernrezidive auf.

In der Studie zu Langzeitergebnissen von 813 onkologisch per segmentaler Rechtskolektomie operierten Patienten in 7 Jahren ergab sich bei Elias et al. eine Rezidivrate von 12%, wobei in dieser Arbeit 73,9% als Fernrezidive gewertet wurden (Elias et al, 2020).

In einer Veröffentlichung von Cho et al. von 2015 zu Langzeitergebnissen nach modifizierter kompletter mesokolischer Exzision mit zentraler vaskulärer Ligation bei rechtsseitigen Kolonkarzinomen lag die Gesamtrezidivrate mit 13,7% auf sehr ähnlichem Niveau wie in vorliegender Auswertung. Lokalrezidive wurden bei Cho et al. in 4,9% der Fälle erfasst (etwa 36% aller Rezidive) (Cho et al., 2015).

Als Lokalrezidive gewertete Befunde traten in dieser Arbeit bei 6,5% der Gesamtgruppe beziehungsweise 46,9% aller detektierten Rezidive auf. Die angewandten Kriterien eines lokoregionären Rezidivs wurden bei 1,9% aller Patienten erfüllt, dies entspricht 13,2% aller Rezidive, respektive 30% der Fälle mit Lokalrezidiv. Im Vergleich der unterschiedlichen Operationstechniken zeigte sich, dass lokoregionäre Rezidive als einzige Lokalisation unter den Lokalrezidiven nach laparoskopischen Eingriffen häufiger auftraten als nach konventionell offenen. Gründe hierfür könnten in der bereits in der Einführung erwähnten,

komplizierten Anatomie des rechten Kolons mit hoher Variabilität der Gefäßstrukturen liegen, die das Erreichen eines adäquaten Resektionsrandes erschwert (siehe 1.3.1 *Operationsverfahren*). Die geringen Gesamtfallzahlen lokoregionärer Rezidive – insgesamt fünf nach laparoskopischer versus vier nach offener Operation – schränken jedoch die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Daten deutlich ein.

Peritonealmetastasen waren in der hier untersuchten Kohorte die insgesamt am häufigsten detektierten Lokalrezidive und traten bei laparoskopisch und offen operierten Patienten gleich häufig auf (je 8 Mal). Rezidive der Lymphknoten wurden bei offen operierten Patienten 10 Mal, bei den laparoskopisch operierten hingegen nur 4 Mal beobachtet und Metastasen an Dünndarm (drei Mal) und Ovar (ein Fall) traten ausschließlich nach offenen Operationen auf.

Die Aussagekraft der Verteilung der Lokalrezidive wird durch die insgesamt geringen Fallzahlen ebenso eingeschränkt wie die Vergleichbarkeit mit anderen Studien im Hinblick auf voneinander abweichende Kriterien für die Einteilung in Lokal- bzw. lokoregionäre Rezidive. Bei den einheitlicher definierten Befunden allgemeiner Tumorrezidive und durchgeführter adjuvanter Chemotherapien zeigen sich jedoch über die unterschiedlichen Studien hinweg ähnliche Raten, welche sich auch zwischen jenen, bei denen das Gros der Patienten vor Einführung der CME mit CVL operiert wurde (wie in der vorliegenden sowie bei Elias et al., 2019) und jener mit regelhafter Durchführung einer kompletten mesokolischen Exzision mit zentraler vaskulärer Ligatur bei Cho et al. nicht wesentlich unterscheiden.

Die Befunde letztgenannter Autoren (Cho et al., 2015; Elias et al., 2019) und dieser Arbeit decken sich diesbezüglich mit denen systematischer Übersichtsarbeiten, in welchen keine konsistente Evidenz für signifikante Unterschiede bei krankheitsfreiem Überleben und Lokalrezidiven zwischen Rechtskolektomien vor und nach regelhafter Durchführung von CME mit CVL gefunden wurde (Alhassan et al., 2019; Emmanuel und Haji, 2016; Kontovounisios et al., 2015). Infolgedessen wurde konstatiert, dass eine weitergehende Standardisierung anatomischer Definitionen sowie chirurgischer und pathologischer Beurteilungen Voraussetzung für eine bessere Vergleichbarkeit von Auswertungen zum untersuchten Gegenstand wäre (Bertelsen et al., 2016).

Letzteres gilt sicherlich auch für die hier gezogenen Vergleiche mit anderen Autoren.

Weiterhin zeigen Datenvergleiche von Hemikolektomien unterschiedlicher Kolonsegmente wie bei Lavy et al., dass die Optimierung häufig zur Qualitätskontrolle herangezogener chirurgischer Parameter wie 'Anzahl der entfernten Lymphknoten' oder 'Länge des Präparats' nicht zwingend auch mit einer Verbesserung onkologisch entscheidender Parameter wie der absoluten Anzahl oder Rate an positiven Lymphknoten einhergeht (Lavy et al., 2015). Folglich wäre nicht nur eine weitergehende Standardisierung der erfassten Parameter vonnöten, sondern auch verstärkte Bemühungen um das kritische Hinterfragen der gemessenen Parameter und deren Aussagekraft.

Die häufigsten Lokalisationen der Tumorrezidive waren im hier untersuchten Kollektiv in absteigender Reihenfolge die Leber, das Peritoneum, die Lymphknoten, die Lunge sowie das Auftreten eines Tumorrezidivs im unmittelbaren Bereich des vormaligen Tumorbetts (lokoregionär). Lebermetastasen machten 39,1% aller Rezidive und 71,1% der detektierten Fernrezidive aus, auf Lungenmetastasen als zweithäufigste Lokalisation der Fernrezidive entfielen 14,7% aller, respektive 26,3% der Fernrezidive.

Die deutsche Studiengruppe „Kolorektales Karzinom“ kam in Bezug auf die Häufigkeiten des Vorkommens unterschiedlicher Metastasenlokalisationen mit über 70% Anteil von Lebermetastasen, gefolgt von 20-30% Lungenmetastasen in ihrer bereits länger zurückliegenden Arbeit auf vergleichbare Größenordnungen (Hermanek et al., 1994).

Komplikationen traten in dieser Arbeit postoperativ bei 25,8% aller beobachteten Patienten auf, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten zeigten.

Letzteres korrespondiert mit den Ergebnissen der bereits erwähnten, prospektiven multizentrischen Studie von Tiefenthal et al., in der die Komplikationsraten mit 18,7% respektive 21,3% etwas niedriger lagen, wobei hier mit einem Erfassungszeitraum von 2011 bis 2012 durchschnittlich deutlich kürzer

zurückliegende Operationen erfasst wurden als in dieser Arbeit (Tiefenthal et al., 2016).

Die 30-Tages-Letalität lag im hier beobachteten Studienkollektiv bei 3,7%. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der systematischen Übersichtsarbeit von Kuhry et al. ergaben sich auch in dieser Arbeit zwischen den laparoskopisch und den offen operierten Patienten keine signifikanten Unterschiede (Kuhry et al., 2008).

Eine weitere postoperative Therapie erhielten 28,8% aller hier behandelten Patienten, 23,8% erhielten eine adjuvante, immer 5-FU-haltige, Chemotherapie. In der Gruppe mit postoperativem Tumorprogress erhielten 44,1% eine weitere postoperative Therapie, die abgesehen von einem Fall immer eine adjuvante Chemotherapie umfasste.

Eine adjuvante Chemotherapie wurde in der bereits angeführten Studie von Elias et al. bei 28% der Patienten durchgeführt (Elias et al., 2020). Im gesamten in vorliegender Arbeit beobachteten Kollektiv wurden 31,0% aller Patienten dem UICC-Stadium III zugeordnet, in dem die gültige S3-Leitlinie grundsätzlich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie empfiehlt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Aufgrund der angewandten Methodik dieser Arbeit kann eine Untererfassung bezüglich der weiteren postoperativen Therapien nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin lassen die ausgewerteten Daten keine Aussage darüber zu, ob bei den 30 Patienten, die nach aufgetretenem Tumorprogress eine weitere postoperative Therapie erhielten, diese in kurativer oder palliativer Absicht erfolgte.

## **4.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Es sind noch weitere Limitierungen der Aussagekraft der vorliegenden Daten zu konstatieren. So waren die exakten Lokalisationen der Lymphknoten-Rezidive aus den ausgewerteten sowie neu erhobenen Daten größtenteils nicht zu ermitteln, wobei aktuelle Ergebnisse von Zenger et al. Hinweise dafür liefern, dass diese unabhängig von der angewandten Operationstechnik eine entscheidende Rolle für sowohl krankheitsfreies, als auch Gesamtüberleben darstellen (Zenger et al., 2021). Auch im Hinblick auf Dünndarm und Ovar als Rezidivlokalisationen ließen

sich weder aus dem verwendeten Datensatz, noch aus den zusätzlich ausgewerteten analogen und digitalen Patientenakten exaktere Angaben ermitteln, weshalb offen bleibt, ob die beschriebenen Dünndarmmetastasen möglicherweise im Sinne einer Peritonealkarzinose vorlagen und ob die Formation des Ovars histologisch als Metastase gesichert wurde oder eventuell ein Zweitkarzinom vorlag.

Diesbezüglich ergäbe sich für zukünftige, weitergehende Auswertungen ein Anknüpfungspunkt, indem durch die zusätzliche Auswertung beispielsweise von Daten bildgebender Untersuchungen die Lokalisationen der Lymphknoten-Rezidive genauer bestimmt werden könnten. Hierdurch ließen sich möglicherweise auch weitere Indizien dafür finden, welche Rezidive bei Durchführung einer kompletten mesokolischen Exzision gegenüber weniger radikalen Konzepten hätten verhindert werden können.

Entsprechende direkte Rückschlüsse lässt das dieser Arbeit zugrundeliegende Kollektiv nicht zu, da die Operationen größtenteils vor der Einführung des Konzepts der CME mit CVL stattfanden.

Nichtsdestoweniger ließe auch in Bezug auf die aufgetretenen Komplikationen eine noch detailliertere Aufschlüsselung die Generierung weiterer Hypothesen, auch in Bezug auf unterschiedliche Operationstechniken, zu. Weiterhin blieben beim Vergleich von laparoskopischem und offenem Vorgehen die Konversionen unberücksichtigt.

Im langen Rekrutierungszeitraum dürften sich zudem geänderte technische Voraussetzungen ausgewirkt und beispielsweise Einfluss auf den im beobachteten Zeitraum steigenden Anteil laparoskopisch durchgeführter Operationen genommen haben.

### **4.3 Beantwortung der Fragestellung und Ausblick**

Das Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Auswertung von Rechtskolektomien hinsichtlich der Lokalisation von Rezidiven und des klinischen Outcomes. Hierzu wurden die Daten von 462 Patienten ausgewertet, die zwischen 1995 und 2014 am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein per onkologischer Rechtskolektomie mit radikalem Anspruch operiert wurden.

Die Auswertung ergab signifikante Unterschiede zwischen minimalinvasiv und konventionell operierten Patienten bezüglich der vorliegenden Tumorstadien, wobei bei offen operierten Patienten höhere Tumorstadien vorlagen. Im klinischen Outcome waren keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen zu ermitteln.

Unter den aufgetretenen Tumorrezidiven waren Leber-, Peritoneal-, Lymphknoten- und Lungenmetastasen am häufigsten, gefolgt von lokoregionären Rezidiven.

In der Weiterentwicklung der onkologischen Kolonchirurgie stellte die Einführung der kompletten mesokolischen Exzision mit zentraler vaskulärer Ligatur von Hohenberger et al. insbesondere auch insofern einen bedeutenden Meilenstein dar, als hiermit eine Standardisierung hinsichtlich der anatomischen Landmarken gelang, an denen sich der Operateur bei der Bestimmung des onkologisch sinnvollen Resektionsausmaßes orientiert (siehe *1.3.2 Resektionsausmaß*). Das hierbei geforderte, hohe Absetzen der Gefäße im Bereich des Truncus gastropancreaticocolicus wirft die Frage nach einer relevanten Zahl an Lokalrezidiven auf, die bei unterbleiben ebenjener in dieser Lokalisation auftraten.

Weiterhin sei in diesem Zusammenhang explizit darauf verwiesen, dass die vor der Vorstellung des Konzepts der CME mit CVL durchgeführten Rechtskolektomien mit onkologischem Anspruch regelhaft natürlich ebenfalls keinesfalls tubuläre Resektionen waren. Die durch Hohenberger et al. geleistete Arbeit ermöglichte jedoch unter anderem eine exaktere beziehungsweise weniger umständliche Beschreibung des chirurgischen Vorgehens anhand vereinheitlichter Begrifflichkeiten.

Die für die vorliegende Arbeit ausgewerteten Operationsberichte und weiteren Patientendaten ließen eine Bestimmung der Rezidivlokalisationen in einer Genauigkeit, die eine hinreichend sichere Aussage über deren Beziehung zum Truncus gastropancreaticocolicus zugelassen hätte, in der weit überwiegenden Zahl nicht zu. Ein Grund hierfür könnte sein, dass eine die räumliche Lage der Tumorrezidive in Bezug zu genannter Struktur setzende Dokumentation vor Einführung der kompletten mesokolischen Exzision nicht notwendig erschien. Weiterhin wurden die entsprechenden Begrifflichkeiten eben erst durch Hohenberger et al. geprägt. Die dargestellten Ergebnisse weisen jedoch nicht auf

eine hohe Morbidität mit unmittelbarem Bezug zum 'Truncus Henle' (Truncus gastropancreaticocolicus) hin.

Die Frage, inwieweit das Risiko, welches das operative Vorgehen nach den Prinzipien der CME mit CVL in diesem Bereich mit sich bringt, gerechtfertigt ist, lässt sich auf dieser Grundlage nicht abschließend beantworten und lässt somit Raum für weitere Forschungsarbeit in diesem Kontext.

Weiterhin bestätigen die Daten eine Gleichwertigkeit der Ergebnisse laparoskopischer und offener onkologischer Rechtshemikolektomien.

Für künftige Entwicklungen in der chirurgischen Therapie des rechten Kolons könnte zudem eine stärkere Verzahnung mit konservativen Behandlungen, beispielsweise im Rahmen neoadjuvanter Konzepte, eine Rolle spielen und noch stärker individualisierte Therapieansätze ermöglichen.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte eine retrospektive Auswertung von Rechtshemikolektomien zwischen 1995 und 2015 hinsichtlich der Lokalisation von Rezidiven und des klinischen Outcomes.

Hierzu wurden Daten von 462 onkologischen, mit radikalem Anspruch durchgeführten Rechtskolektomien am Standort Lübeck der Universitätskliniken Schleswig-Holstein statistisch analysiert und zusätzliche Daten zu den Lokalisationen der Lokalrezidive erhoben sowie zuvor teils lückenhafte Angaben zu Tumorstadien und weiteren postoperativen Therapien ergänzt.

Korrespondierend zu Ergebnissen vorangegangener Arbeiten zeigte sich das Vorliegen signifikant niedrigerer Tumorstadien bei den laparoskopisch operierten Patienten im Vergleich zu den offen operierten.

Im klinischen Outcome gab es zwischen den minimalinvasiv und den konventionell operierten Fällen hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Die Gesamtrezidivrate lag bei 13,9%, welche sich nach den festgelegten Kriterien zu 53,1% auf Fern- und zu 46,9% auf Lokalrezidive verteilte. Letztere traten damit insgesamt bei 6,5% aller eingeschlossenen Patienten auf.

Die häufigsten Rezidivlokalisationen waren im beobachteten Kollektiv in absteigender Reihenfolge Leber, Peritoneum, Lymphknoten und Lunge, gefolgt von Rezidiven im Bereich des vormaligen Tumorbetts, die in vorliegender Arbeit als lokoregionäre Rezidive definiert wurden. Diese machten 13,2% aller beobachteten Rezidive aus, entsprechend 30% aller Lokalrezidive. Die Rezidivraten bewegten sich damit auf einem ähnlichen Niveau, wie es in vergleichbaren Studien in der Literatur beschrieben wird.

Postoperative Komplikationen wurden in 25,8% aller Fälle beobachtet. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 23,8% aller Patienten und 42,6% derer, bei denen es zu einem Tumorrezidiv kam.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ (1995): Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *International Journal of Cancer* 64, 430-433.
- Alhassan N, Yang M, Wong-Chong N, Liberman AS, Charlebois P, Stein B, Fried GM, Lee L (2019): Comparison between conventional colectomy and complete mesocolic excision for colon cancer: a systematic review and pooled analysis: A review of CME versus conventional colectomies. *Surgical Endoscopy Journal* 33, 8-18.
- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A (2009): Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III coloncancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 27, 3109-3116.
- Athanasiou CD, Robinson J, Yiasemidou M, Lockwood S, Markides GA (2017): Laparoscopic vs open approach for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis of short and long term outcomes. *International Journal of surgery* 41, 78-85.
- Benz S, Barlag H, Gerken M, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M (2017): Laparoscopic surgery in patients with colon cancer: a population-based analysis. *Surgical Endoscopy* 31, 2586-2595.
- Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J (2011): Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Disease* 13, 1123-1129.

- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Bols B, Ingeholm P, Rasmussen LA, Jepsen LV, Iversen ER, Kristensen B, Gögenur I (2015): Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *The Lancet Oncology* 16, 161-168.
- Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SM, Daisuke F, Gögenur I (2016): Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. *Diseases of the Colon and Rectum* 59, 1209-1221.
- Birkner BR (2003): Evidenz-basierte Prävention des kolorektalen Karzinoms. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 128, 2598-2603.
- Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P (2008): Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 300, 2765-2778.
- Chang, GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA (2007): Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *Journal of the National Cancer Institute* 99, 433-441.
- Chen HS, Sheen-Chen SM (2000): Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Diseases of the Colon and Rectum* 43, 1093-1099.
- Cho MS, Baek SJ, Hur H, Soh Min B, Baik SH, Kyu Kim N (2015): Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Annals of Surgery* 261, 708-715.
- Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA (2010): Dietary fiber and

colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *Journal of the National Cancer Institute* 102, 614-626.

de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L (1997): Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 15, 808-815.

de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J (2011): Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *European Radiology* 21, 1747-1763.

Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49, 1276-1341.

Elias AW, Merchea A, Moncrief S, Wise KB, Colibaseanu DT, Dozois EJ, Mathis KL (2020): Recurrence and Long-Term Survival Following Segmental Colectomy for Right-Sided Colon Cancer in 813 Patients: a Single-Institution Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 24, 1648-1654.

Emmanuel A, Haji A (2016): Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *International Journal of Colorectal Disease* 31, 797-804.

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC, (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an

International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 6, 325-344.

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR (2004): A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 22, 23-30.

Gouvas N, Agalianos C, Papaparaska K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E (2016): Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *International Journal of Colorectal Disease* 31, 1577-1594.

Herold G (Hrsg.) (2020): Innere Medizin 2020. 1. Auflage. Gerd Herold Verlag, Köln.

Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D (1994): Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK). *Der Chirurg* 65, 287-297.

Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S (2009): Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Disease* 11, 354-365.

Internet-Redaktion des Krebsinformationsdienstes (2013, 19.08.): Mikroskopische Diagnostik in der Krebsmedizin: Der Blick auf Gewebe und Zellen. Histologische und zytologische Befunde verstehen. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gesellschaft (DKFZ). Zugriff: <https://preview.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/mikroskopische-diagnostik.php> [13.11.2021]

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW (2010): Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138, 2044-2058.

- Jurowich C, Lichthardt S, Kastner C, Haubitz I, Prock A, Filser J, Germer CT, Wiegering A (2019): Laparoscopic versus open right hemicolectomy in colon carcinoma: A propensity score analysis of the DGAV StuDoQ|ColonCancer registry. *PLoS One* 14.
- Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A (2010): Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *The BMJ* 341.
- Köckerling F, Lippert H, Gastinger I (2002): Fortschritte in der kolorektalen Chirurgie. 1. Auflage. Science Med Dr. Sperber, Hannover.
- Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, Brown G, Rasheed S, Tekkis P (2015): Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Disease* 17, 7-16.
- Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J (2008): Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer treatment reviews* 34, 498-504.
- Lan YT, Lin JK, Jiang JK, Chang SC, Liang WY, Yang SH (2011): Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers. *Annals of Surgical Oncology* 18, 146-152.
- Lavy R, Madjar-Markovitz H, Hershkovitz Y, Sandbank J, Halevy A (2015): Influence of colectomy type and resected specimen length on number of harvested lymph nodes. *International Journal of Surgery* 24,91-94.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003): Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *Journal of Clinical Oncology* 21, 2912-2919.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF

Registrierungsnummer: 021/007OL. Zugriff: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [13.11.2021]

Li YS, Meng FC, Lin JK (2020): Procedural and post-operative complications associated with laparoscopic versus open abdominal surgery for right-sided colonic cancer resection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99.

Liang Y, Li G, Chen P, Yu J (2008): Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *European journal of surgical oncology* 34,1217-1224.

Morton D (2019): FOxTROT: An international randomised controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. On behalf of the FOxTROT Collaborative Group. *Annals of Oncology* 30, v198–v252.

Moskal, A., Norat T, Ferrari P, Riboli E (2007): Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International Journal of Cancer* 120, 664-671.

Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y (2008): Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23, 418-423.

Ning Y, Wang L, Giovannucci EL (2010): A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obesity Reviews* 11, 19-30.

Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Lanza E, Schatzkin A (2005): Analysis of colorectal cancer occurrence during

surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 61, 385-391.

Papagiorgis PC, Oikonomakis I, Delaportas D, Myoteri D, Arkoumani E, Thalassinos N, Zizi-Sermpetzoglou A (2014): Proximal shift of colorectal cancer. A persistent phenomenon with multiple causes, patterns and clinical implications. *Journal of the Balkan Union of Oncology* 19, 605-617.

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 12. Auflage. Robert Koch-Institut, Berlin.

Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, El-Deiry WS, Hwang JJ, Gatalica Z, Philip PA, Shields AF, Lenz HJ, Marshall JL (2017): Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget* 8.

Schrag D, Shicheng W, Brooks GA, Meyerhardt JA, Venook AP (2016): The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 34, 3505-3505.

Schwenk W, Böhm B, Haase O, Junghans T, Müller JM (1998): Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbeck's Archives of Surgery* 383, 49-55.

Shellenberger MJ, Komar MJ, Makhdoom ZA (2011): A shift to the right. Colonic cancer 10 years later. *Journal of Clinical Gastroenterology* 45, 739-740.

Siani LM, Pulica C (2014): Stage I-IIIc right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery. *Minerva Chirurgica* 69, 199-208.

- Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF, Rothman N, Hayes RB (2005): Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Research* 65, 8034-8041.
- Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, Fenoglio-Preiser CM, Potter JD (2002): Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11, 622-629.
- Tiefenthal M, Asklid D, Hjern F, Matthiessen P, Gustafsson UO (2016): Laparoscopic and open right-sided colonic resection in daily routine practice. A prospective multicentre study within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. *Colorectal Disease* 18, 187-194.
- Toyota S, Ohta H, Anazawa S (1995): Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* 38, 705-711.
- Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, Maekawa K, Katsurada Y, Nakamura T, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K (2012): New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *The American Journal of Surgical Pathology* 36, 193-201.
- U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM) (Hrsg.) (2021). Zugriff: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> [13.11.2021]
- Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil B, Shaw J, Atkins J, Horvath L, Polite B, Meyerhardt J, O'Reilly E, Goldberg R, Hochster H, Blanke C, Schilsky R, Mayer R, Bertagnoli M, Lenz HJ (2016): Impact of primary (1<sup>o</sup>) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 34.

Wang C, Gao Z, Shen K, Shen Z, Jiang K, Liang B, Yin M, Yang X, Wang S, Ye Y (2017): Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Disease* 19, 962-972.

Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.) (2010): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim.

Wittekind C (Hrsg.) (2017): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim.

Zenger S, Aytac E, Gurbuz B, Ozben V, Ozoran E, Baca B, Balik E, Hamzaoglu I, Karahasanoglu T, Bugra D (2021): Metastasis to lymph nodes around the vascular tie worsens long-term oncological outcomes following complete mesocolic excision and conventional colectomy for right-sided colon cancer. *Techniques in Coloproctology* 25, 309-317.

## 7. Anhänge

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	23,599 <sup>a</sup>	10	,009
Likelihood-Quotient	25,247	10	,005
Anzahl der gültigen Fälle	438		

a. 10 Zellen (45,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,43.

Abbildung 20: Chi-Quadrat-Test der UICC-Stadienverteilung nach Eingriffsart

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	13,726 <sup>a</sup>	1	<,001		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	12,928	1	<,001		
Likelihood-Quotient	13,643	1	<,001		
Exakter Test nach Fisher				<,001	<,001
Zusammenhang linear-mit-linear	13,695	1	<,001		
Anzahl der gültigen Fälle	438				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 50,05.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 21: Chi-Quadrat-Test zu Unterschieden zwischen zusammengefassten niedrigeren (Stadien 0-I) und höheren Stadien (IIA-IVC) nach Eingriffsart

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,066 <sup>a</sup>	3	,070
Likelihood-Quotient	7,117	3	,068
Zusammenhang linear-mit-linear	3,673	1	,055
Anzahl der gültigen Fälle	445		

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,87.

Abbildung 22: Chi-Quadrat-Test der Verteilung des histopathologischen Gradings nach Eingriffsart

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,456 <sup>a</sup>	1	,228		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	1,222	1	,269		
Likelihood-Quotient	1,463	1	,227		
Exakter Test nach Fisher				,265	,134
Zusammenhang linear-mit-linear	1,453	1	,228		
Anzahl der gültigen Fälle	445				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 64,96.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

**Abbildung 23: Chi-Quadrat-Test des zusammengefassten Gradings (G1-G2 und G3-G4) nach Eingriffsart**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,356 <sup>a</sup>	1	,551		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,239	1	,625		
Likelihood-Quotient	,357	1	,550		
Exakter Test nach Fisher				,590	,313
Zusammenhang linear-mit-linear	,355	1	,551		
Anzahl der gültigen Fälle	446				

a. 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 51,76.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

**Abbildung 24: Chi-Quadrat-Test der Komplikationsraten nach Eingriffsart**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,446 <sup>a</sup>	1	,229		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,909	1	,341		
Likelihood-Quotient	1,503	1	,220		
Exakter Test nach Fisher				,320	,171
Zusammenhang linear-mit-linear	1,443	1	,230		
Anzahl der gültigen Fälle	445				

a. 0 Zellen (0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,41.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

**Abbildung 25: Chi-Quadrat-Test der 30-Tages-Letalität nach Eingriffsart ohne Konversionen und Rezidiv-OPS**

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,012 <sup>a</sup>	1	,912		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,012	1	,912		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,512
Zusammenhang linear-mit-linear	,012	1	,912		
Anzahl der gültigen Fälle	446				

a. 0 Zellen (.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 27,40.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 26: Chi-Quadrat-Test der Anteile mit aufgetretenem Tumorprogress nach Eingriffsart



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Dr. med. Claudia Benecke  
Klinik für Chirurgie

im Hause

Claudia.Benecke@uksh.de

#### Ethik-Kommission

**Vorsitzender:**  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
**Stellv. Vorsitzender:**  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

**Geschäftsstelle:**  
Dr. phil. Angelika Hüppe  
Dr. rer. nat. Inga Kaufhold  
Janine Kurvaj-Frohman  
Doris Seuthe

**E-Mail:** ethikkommission@uni-luebeck.de

**Website:** [www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission](http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission)

**Aktenzeichen:** 21-484  
**Datum:** 08. Dezember 2021/J.E./MK

#### Verkürztes Verfahren - Anzeige

**Titel: Anzeige einer retrospektiven Datenerhebung und -auswertung zur Identifizierung statistischer Zusammenhänge und Unterschiede hinsichtlich Operationstechnik, Lokalisation von Rezidiven und klinischem Outcome bei onkologischen Rechtshemikolektomien**

**Hier: Ihre E-Mail vom 02. Dezember 2021**

Sehr geehrte Frau Dr. Benecke,

mit der o.g. E-Mail informieren Sie die Ethik-Kommission über das o.g. Vorhaben.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Ihre E-Mail vom 02. Dezember 2021
- Antrag auf Einschreibung
- Studienprotokoll in der Version 1.0 vom 03. Dezember 2021.

Die Ethik-Kommission nimmt das Vorhaben **zustimmend zur Kenntnis**. Patienten, die einer Verwendung Ihrer Behandlungsdaten zu wissenschaftlichen Zwecken widersprochen haben, sind auszuschließen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

Abbildung 27: Votum der Ethikkommission

## 8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei dem Leiter der Klinik für Chirurgie des Campus' Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Prof. Dr. med. Tobias Keck für die Bereitstellung des der Arbeit zugrundeliegenden Datensatzes sowie die Schaffung der Voraussetzungen, die die Erhebung der weiteren Daten möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. Claudia Benecke für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Themenfindung sowie die Betreuung und Ratschläge bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Dr. Rüdiger Braun bedanken, welcher mir stets mit seiner Fachexpertise, Geduld und produktiven Gesprächen unterstützend und begleitend zur Seite stand.

Weiterer Dank gilt Frau Claudia Killaitis für ihre kompetente administrative und organisatorische Unterstützung.

Für den Zugang zum Archiv möchte ich den Archivaren der Universitätsklinik zu Lübeck meinen Dank aussprechen, welche mir das Aktenstudium erleichtert haben.

Meiner Familie, meiner Lebensgefährtin und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld und Ermutigung während der Arbeit an dieser Dissertation.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Jan Christoph Wagner  
Alter: 30 Jahre



### Hochschulstudium

Mai 2020	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3) (Note: 1)
Dezember 2019 - April 2020	Drittes Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie der Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sportmedizin am Agaplesion Elisabethenstift Darmstadt
September 2019 - Dezember 2019	Zweites Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Innere Medizin am Agaplesion Elisabethenstift Darmstadt
Mai 2019 - September 2019	Erstes Tertial des Praktischen Jahres in der hausärztlichen Gemeinschaftspraxis Dr. Wegner, Dr. von der Ohe und Mommsen in Stockelsdorf (Wahlfach: Allgemeinmedizin)
April 2019	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2) (Note: 2)
April 2016 - April 2019	Klinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
März 2016	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1) (Note: 3)
Oktober 2013 - März 2016	Vorklinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
Oktober 2012 - September 2013	Vorklinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der Universität Regensburg

### Beruflicher Werdegang

Oktober 2020 - heute Assistenzarzt der Inneren Medizin in der Kreisklinik Groß-Umstadt

### Dissertation

seit Mai 2018 Arbeit an der Disseration zum Thema „Kolonkarzinom: Retrospektive Datenauswertung von Rechtskolektomien zwischen 1995 und 2014 hinsichtlich der Lokalisation von Rezidiven und des klinischen Outcomes“