

Vergleich von laparoskopischer und offener Chirurgie bei Patienten mit Rektumkarzinom - Eine populationsbasierte Analyse von 16 378 Fällen in Deutschland

Valentin Schnitzbauer¹, Alois Fürst², Michael Gerken³, Stefan Benz^{4,5}, Monika Klinkhammer-Schalke^{3,5}

¹Universität Regensburg, Medizinische Fakultät, Regensburg

²Caritas-Krankenhaus St. Josef, Darmkrebszentrum, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Regensburg

³Tumorzentrum Regensburg - Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg,

⁴Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Klinikum Sindelfingen-Böblingen,

⁵Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin

Hintergrund und Fragestellung der Studie

Das Rektumkarzinom ist eine häufige Krebserkrankung sowohl in Deutschland als auch weltweit. Es gibt einige Studien, die die onkologische Qualität der laparoskopischen versus offenen Rektumchirurgie untersuchten. Die langfristige onkologische Sicherheit der beiden chirurgischen Herangehensweisen ist bis heute ein kontroverses Thema. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den onkologischen Langzeitergebnissen wie Gesamtüberleben (OS), rezidivfreiem Überleben (RFS) und relativem Überleben nach laparoskopischer vs. offener Rektumkarzinomchirurgie auf der Grundlage von umfangreichen Registerdaten aus Deutschland.

Tab.1: Charakteristika der Patienten mit Rektumkarzinom unter Ausschluss der 90 Tage nach OP Verstorbenen (n = 16.378)

		Art des Operationszugangs				X ²	p-Wert	
		Laparoskopisch		Offen				Gesamt
		N	%	N	%	N	%	
Geschlecht	Männer	2731	60,2%	7627	64,4%	10358	63,2%	<0,001
	Frauen	1809	39,8%	4211	35,6%	6020	36,8%	
Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	0-49	392	8,6%	680	5,7%	1072	6,5%	<0,001
	50-59	1015	22,4%	2164	18,3%	3179	19,4%	
	60-69	1319	29,1%	3424	28,9%	4743	29,0%	
	70-79	1376	30,3%	4067	34,4%	5443	33,2%	
	80+	438	9,6%	1503	12,7%	1941	11,9%	
Tumorlokalisation	Unteres Rektum	601	13,2%	2076	17,5%	2677	16,3%	<0,001
	Mittleres Rektum	1347	29,7%	3863	32,6%	5210	31,8%	
	Oberes Rektum	1228	27,0%	2969	25,1%	4197	25,6%	
	nicht spezifiziert	1364	30,0%	2930	24,8%	4294	26,2%	
UICC Stadium	I	1692	37,3%	3868	32,7%	5560	33,9%	<0,001
	II	1159	25,5%	3589	30,3%	4748	29,0%	
	III	1689	37,2%	4381	37,0%	6070	37,1%	
Grading	G1/2	3661	80,6%	9528	80,5%	13189	80,5%	<0,001
	G3/4	495	10,9%	1617	13,7%	2112	12,9%	
	nicht spezifiziert	384	8,5%	693	5,9%	1077	6,6%	
Radio-/Chemotherapie (neoadjuvant)	Ja	1724	38,0%	4819	40,7%	6543	39,9%	<0,001
	Nein	2816	62,0%	7019	59,3%	9835	60,1%	
	Gesamt	4540	100,0%	11838	100,0%	16378	100,0%	

Methodik

Design: Retrospektive, populationsbasierte Registerstudie mit einer Laparoskopie-Gruppe und einer offen - chirurgisch operierten Vergleichsgruppe.

Datenerhebung: Genutzt wurde ein Datensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mit entsprechenden Beiträgen von 30 klinischen Tumorzentren.

Stichprobe und Setting: Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose ICD-10 C20 und R0-Rektumresektion unter Sphinktererhalt im Zeitraum 2007-2016. Ausgeschlossen wurden Patienten mit metachronen kolorektalen Tumoren oder Rezidivkarzinomen, wie auch UICC Stadium IV und Therapie unter Notfallindikationen. Insgesamt wurden 16.977 Patienten zur Analyse identifiziert. Um den Einfluss der Kurzzeitfolgen auf die Analysen der Langzeitergebnisse minimal zu halten, wurden die bis zu 90 Tage nach der Operation verstorbenen Patienten ausgeschlossen. Das Analyse-Kollektiv umfasst 16.378 Patienten.

Auswertung: Multivariable logistische Regressionsanalysen wurden zur Charakterisierung des Patientenkollektivs eingesetzt. OS und RFS wurden mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven sowie uni- und multivariabler Cox-Regressionen analysiert. Letztere wurden für die als potentielle Confounder betrachteten Variablen adjustiert: Geschlecht, Alter bei Diagnose, Tumorlokalisation, UICC Stadium, Grading und perioperative Radio-/Chemotherapie. Ergänzend wurden für OS und RFS jeweils Subgruppenanalysen für das UICC Stadium, die Tumorlokalisation und das Geschlecht durchgeführt. Außerdem wurde das Überleben der Patienten in der vorliegenden Studie mit dem durchschnittlichen Überleben in Deutschland verglichen, um das relative Überleben zu schätzen. Die erforderlichen Daten hierzu entstammen der „Human Mortality Database of the Max Plack Institutes“ [1]. Für alle Analysen, die einen Referenzwert erfordern, wird der offen-chirurgische Ansatz im Folgenden als solcher angesehen, entspricht also bei den Odds Ratio (OR) dem Wert 1,000.

Ergebnisse

Allgemeine Ergebnisse: Der Anteil an laparoskopisch therapierten Patienten (27,7%) lag deutlich unter den offen-chirurgisch operierten Patienten (72,3%), wobei ein kontinuierlicher Anstieg im Beobachtungszeitraum (2007-2016) von 12,3% auf 48,1% beobachtet werden konnte (Abb. 1). Bei einem Durchschnittsalter von 67,37 Jahren waren die Patienten in der Laparoskopie-Gruppe im Mittel 2,06 Jahre jünger (p<0,001). Des Weiteren zeigte die multivariable logistische Regression eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für die Therapie mittels Laparoskopie für die Variablen: jüngeres Alter (OR 0,982/Jahr, 95% CI 0,978-0,985, p<0,001), weibliches Geschlecht (OR 1,245, 95% CI 1,157-1,340, p<0,001), Tumorlokalisation im oberen (OR 1,476, 95% CI 1,306-1,668, p<0,001) und mittleren Rektum (OR 1,202, 95% CI 1,073-1,346, p<0,002), niedrigem UICC Stadium (UICC II: OR 0,742, 95% CI 0,677-0,813, p<0,001 und UICC III: OR 0,845, 95% CI 0,776-0,920, p<0,001) sowie niedrigem Grading (G3/4: OR 0,826, 95% CI 0,739-0,924, p<0,001).

Kurzzeit-Überleben: Während der ersten 90 Tage nach der OP verstarben in der Laparoskopie-Gruppe signifikant weniger Patienten (1,7% vs. 3,1%, OR 0,658, 95% CI 0,526-0,822, p<0,001).

Langzeit-Ergebnisse: Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigten die Kaplan-Meier Kurven für OS und RFS einen klaren Vorteil der Laparoskopie (Abb. 2-3). Die 5-Jahres Überlebensraten betragen 82,6% vs. 76,6% beim OS (Logrank p<0,001) und 81,8% vs. 74,3% beim RFS (p<0,001), wobei der erste Wert jeweils für den laparoskopischen Ansatz steht. Das relative 5-Jahres Überleben nach minimal invasivem Eingriff stellte sich mit 93,1% vs. 88,4% (p=0,012) ebenfalls als vorteilhaft heraus. Die Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionen zeigten entsprechende Resultate für die Laparoskopie mit Hazard Ratio (HR) = 0,708 (95% CI 0,645-0,776, p<0,001) beim OS und HR=0,680 (95% CI=0,622-0,742, p<0,001) beim RFS. Dieser Effekt verminderte sich in multivariabler Cox-Regression, blieb aber weiter signifikant (OS: HR=0,819, 95% CI 0,747-0,899, p<0,001; RFS: HR 0,770, 95% CI 0,705-0,842, p<0,001). In der Subgruppenanalyse nach UICC Stadien verblieb eine statistische Signifikanz zugunsten der Laparoskopie beim Gesamtüberleben im Stadium III und beim rezidivfreien Überleben in den Stadien II, III. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen zu Tumorlokalisation und Geschlecht bestand ein signifikanter Vorteil der laparoskopischen Therapie für alle untersuchten Parameter (Tab. 2).

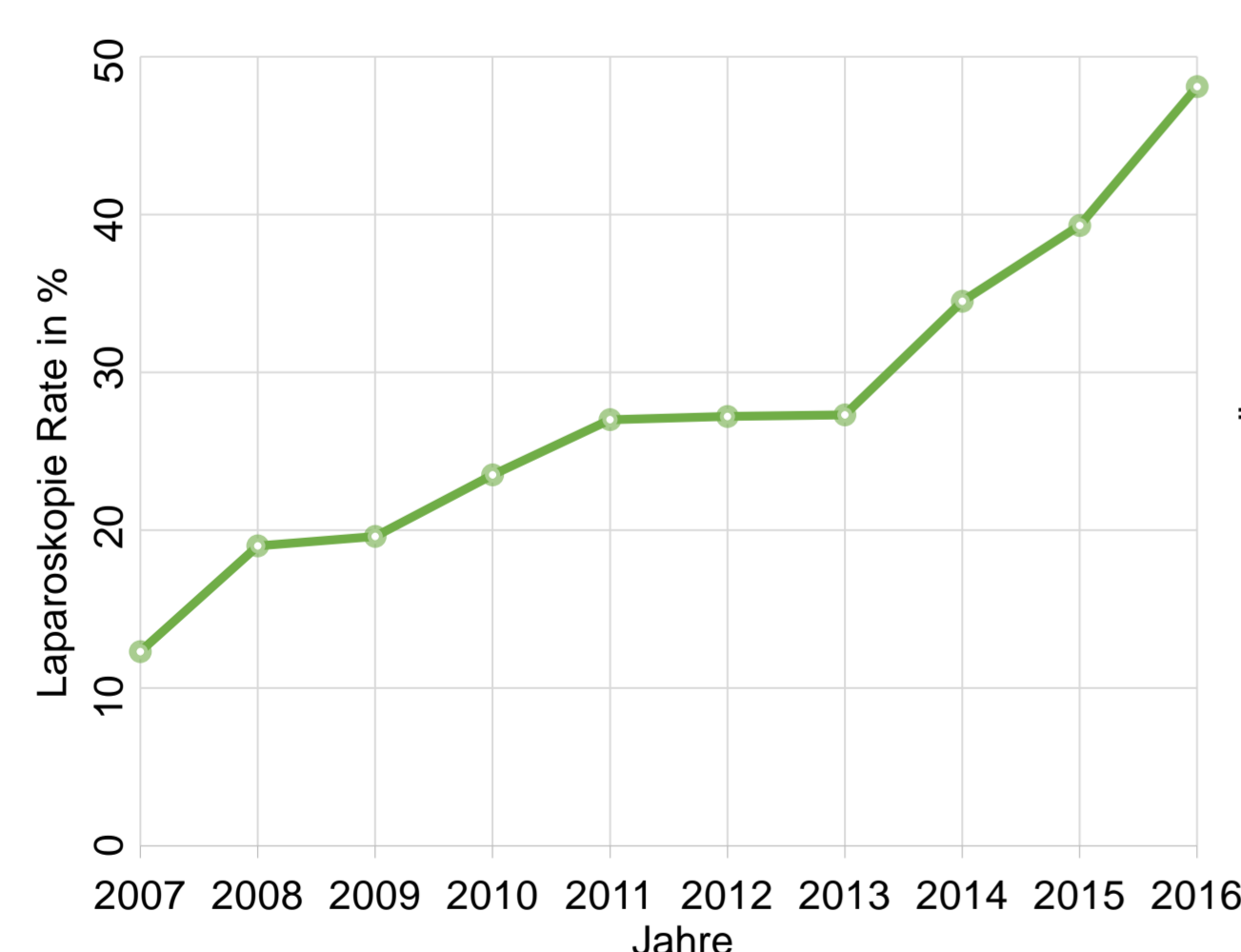


Abb. 1: Entwicklung der Laparoskopie-Rate von 2007-2016

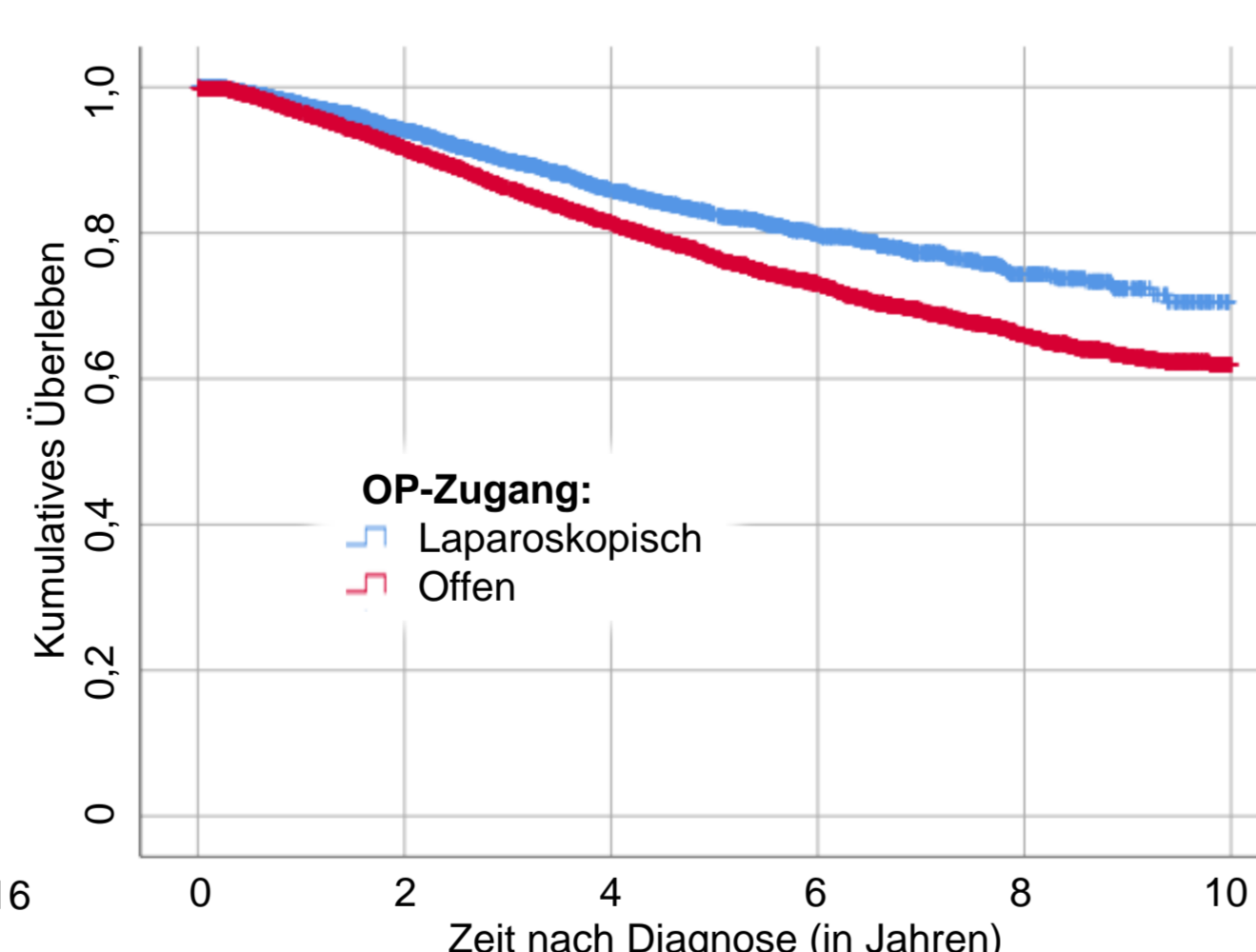


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben nach Laparoskopischer vs. Offen-chirurgischer Operation des Rektumkarzinoms

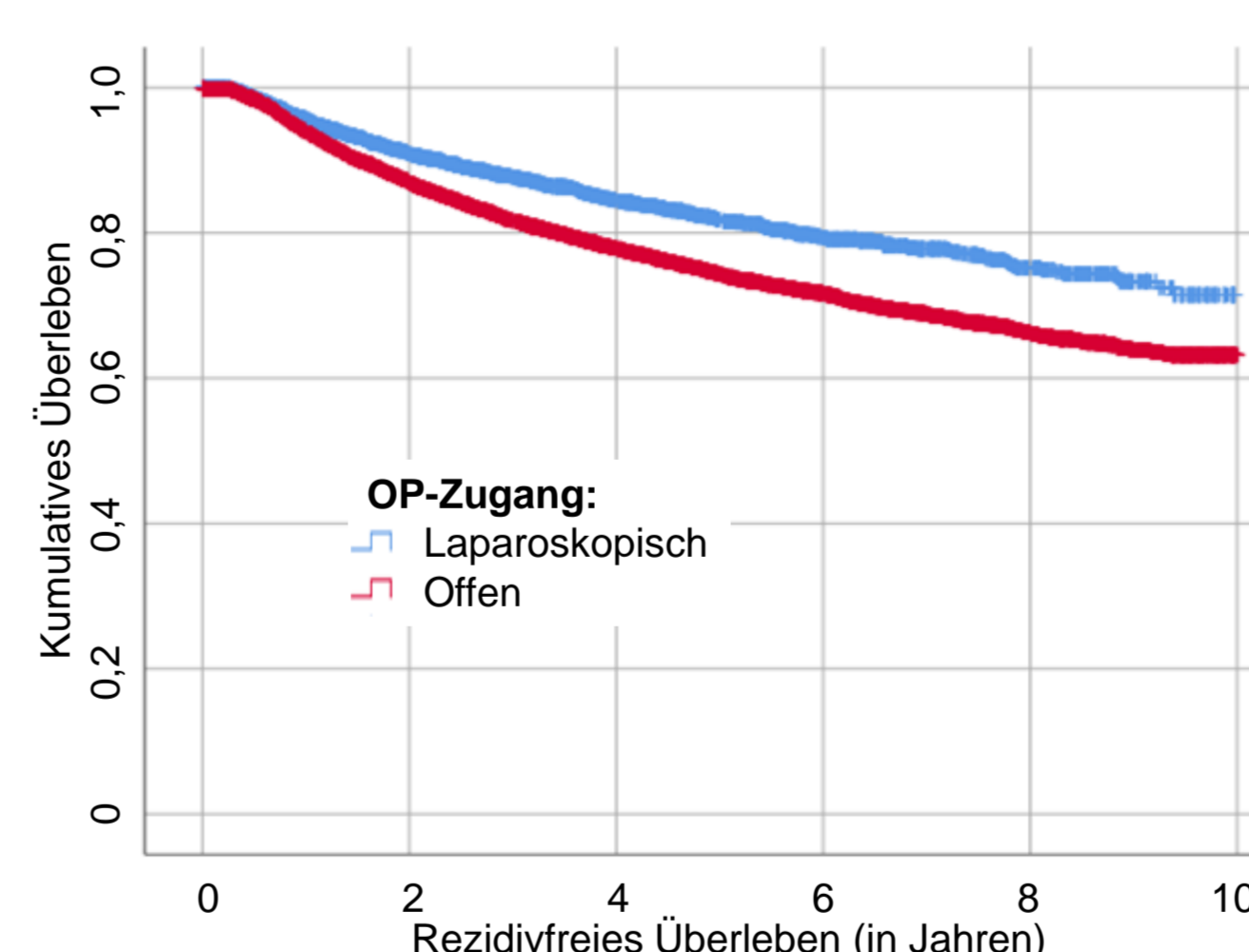


Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve zum rezidivfreien Überleben nach Laparoskopischer vs. Offen-chirurgischer Operation des Rektumkarzinoms

Tab. 2: Ergebnisse der Überlebensanalysen mit multivariabler Cox-Regression in Subgruppen, getrennt nach Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreiem Überleben (RFS)

Überleben	Stratifikationsvariable	HR	95,0% CI für HR		X ²	p-Wert
			Lower	Upper		
Laparoskopisches OS	UICC I	0,867	0,719	1,045	0,134	
	UICC II	0,872	0,735	1,034	0,116	
	UICC III	0,778	0,678	0,892	<0,001	
	Oberes Rektum	0,818	0,695	0,962	0,015	
	Mittleres Rektum	0,837	0,717	0,977	0,024	
Laparoskopisches RFS	Unteres Rektum	0,727	0,569	0,929	0,011	
	Männer	0,817	0,727	0,918	0,001	
	Frauen	0,828	0,712	0,963	0,015	
	UICC I	0,875	0,734	1,044	0,138	
	UICC II	0,815	0,691	0,962	0,015	
	UICC III	0,708	0,620	0,808	<0,001	
	Oberes Rektum	0,773	0,661	0,905	0,001	
	Mittleres Rektum	0,787	0,677	0,915	0,002	
	Unteres Rektum	0,697	0,554	0,877	0,002	
	Männer	0,778	0,696	0,871	<0,001	
Frauen	0,760	0,657	0,879	<0,001		

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Bedeutung der vorliegenden nationalen Studie ergibt sich mit 16.378 Fällen aus der sehr großen Fallzahl. Die deutschen Registerdaten zeigen einen onkologischen Vorteil für die laparoskopische Chirurgie im Bezug auf Kurzzeitüberleben, Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben. Vorausgehende Studien, die sich mit den Kurzzeiteffekten von Laparoskopie und dem Überleben bei Rektumkarzinom unter Vergleich der beiden OP-Methoden beschäftigt haben, fanden vergleichbare Ergebnisse [2,3,4]. Neben den bekannten Vorteilen der laparoskopischen Zugangstechnik wie der geringere Blutverlust mit geringerer Transfusionsrate, kürzere Hospitalisierungszeit, schnellere Erholung der Darmfunktion, weniger Komplikationen und eine geringere Kurzzeitsterblichkeitsrate fand sich eine Tendenz zu verbesserten Überlebensdaten zugunsten der Laparoskopie [5]. Diese Ergebnisse unterstützen die laparoskopische Zugangstechnik als Methode der ersten Wahl für die Therapie des Rektumkarzinoms.

Quellenangaben - Kontakt

- Human Mortality Database: Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at: <https://www.mortality.org/>. Accessed 08 Oct 2018
- McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC et al. (2012) Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: A multicenter study. Dis Colon Rectum 55(1): 42-50.
- Tong G, Zhang G, Liu J et al. (2017) A meta-analysis of short-term outcome of laparoscopic surgery versus conventional open surgery on colorectal carcinoma. Medicine (Baltimore) 96(48): e8957.
- Tong G, Zhang G, Liu J 4, Green BL, Marshall HC, Collinson F et al. (2013) Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg 100(1): 75-82.
- Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. (2015) A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. N Engl J Med 372(14): 1324-1332.