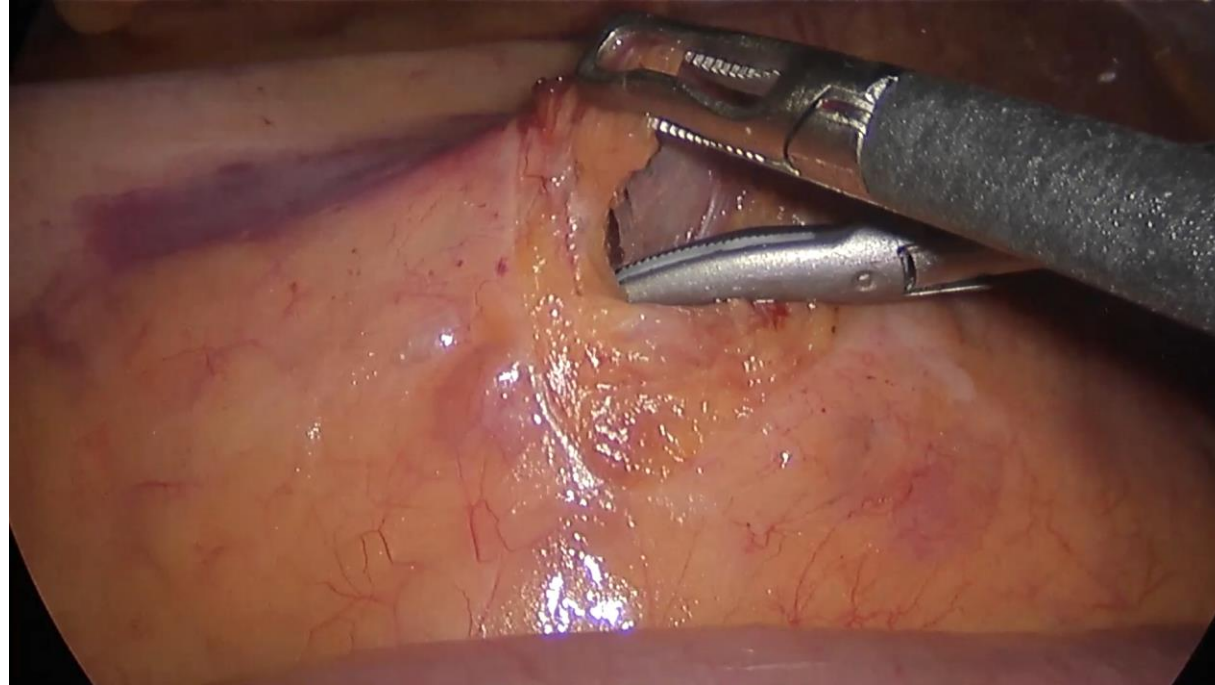


# Operative Therapie des kolorektalen Karzinoms



Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie

Kliniken Böblingen

Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT)



ADT Qualitätssicherung  
in der Onkologie

# 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020



**Bremen**  
Bremer Krebsregister



**Hamburg**  
Hamburgisches Krebsregister



**Hessen**  
Hessisches Krebsregister

Diakonie Frankfurt am Main  
TZ Wiesbaden  
Klinikum Hanau



**Rheinland-Pfalz**  
Krebsregister Rheinland-Pfalz

**Saarland**

TZ Saarland Homburg

**Baden-Württemberg**

OSP Stuttgart  
OSP Göppingen  
CCC Ulm  
OSP Reutlingen  
Universitätsklinikum Tübingen, TZ  
Universitätsklinikum Freiburg, TZ  
OSP Ravensburg



© Bundesamt für Kartographie und Geodäsie (2020), Datenquellen: Statistisches Bundesamt (Destatis), Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR)

**Mecklenburg-Vorpommern**

Zentrales Krebsregister  
Mecklenburg-Vorpommern



**Brandenburg**

**Berlin**  
Klinisches Krebsregister  
Brandenburg und Berlin



Charité Berlin

**Sachsen-Anhalt**

Klinisches Krebsregister  
Sachsen-Anhalt



**Sachsen**

KKR Dresden  
KKR Zwickau  
KKR Chemnitz  
KKR Leipzig



**Thüringen**

Regionale Registerstelle am:  
UniversitätsTumorCentrum Jena  
Tumorzentrum Südharz (Nordhausen)  
Tumorzentrum Erfurt



**Bayern**

Bayrisches Krebsregister  
Regionalzentrum Regensburg  
Regionalzentrum München

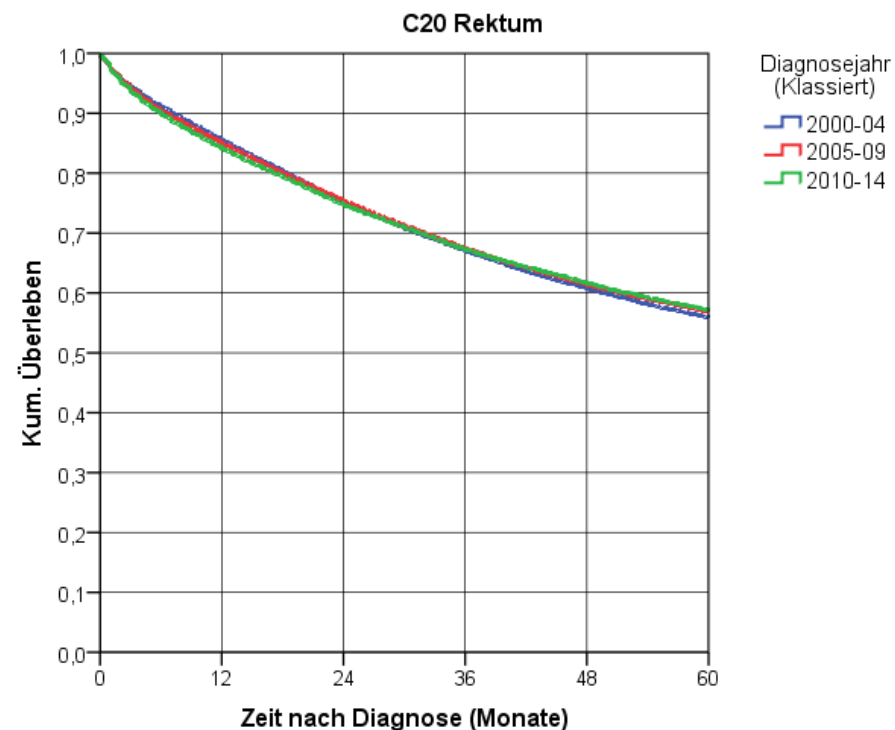
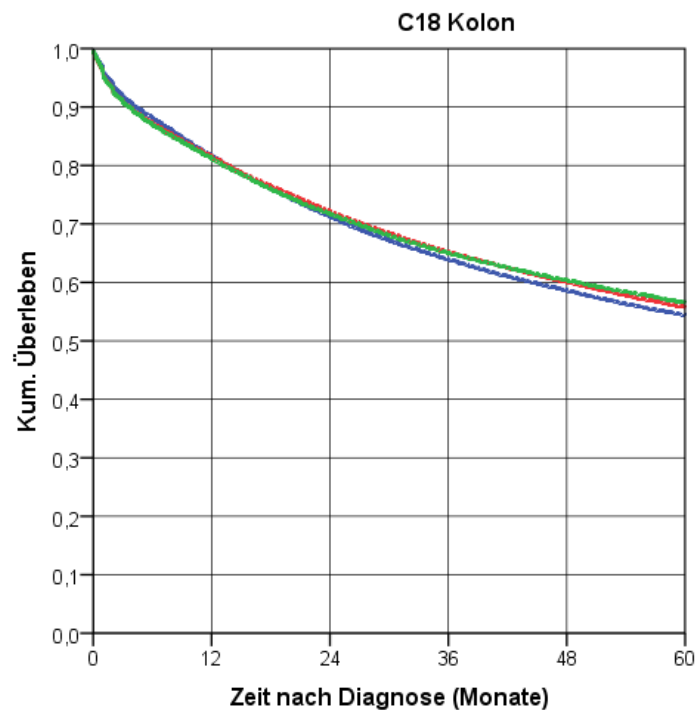


# Kolorektales 5-Jahres-Gesamtüberleben nach Diagnosejahr

## Kolorektales Karzinom UICC I-IV 2000-2014 (N=175 241)

Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regression:

Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens nach Adjustierung insbesondere für Alter!



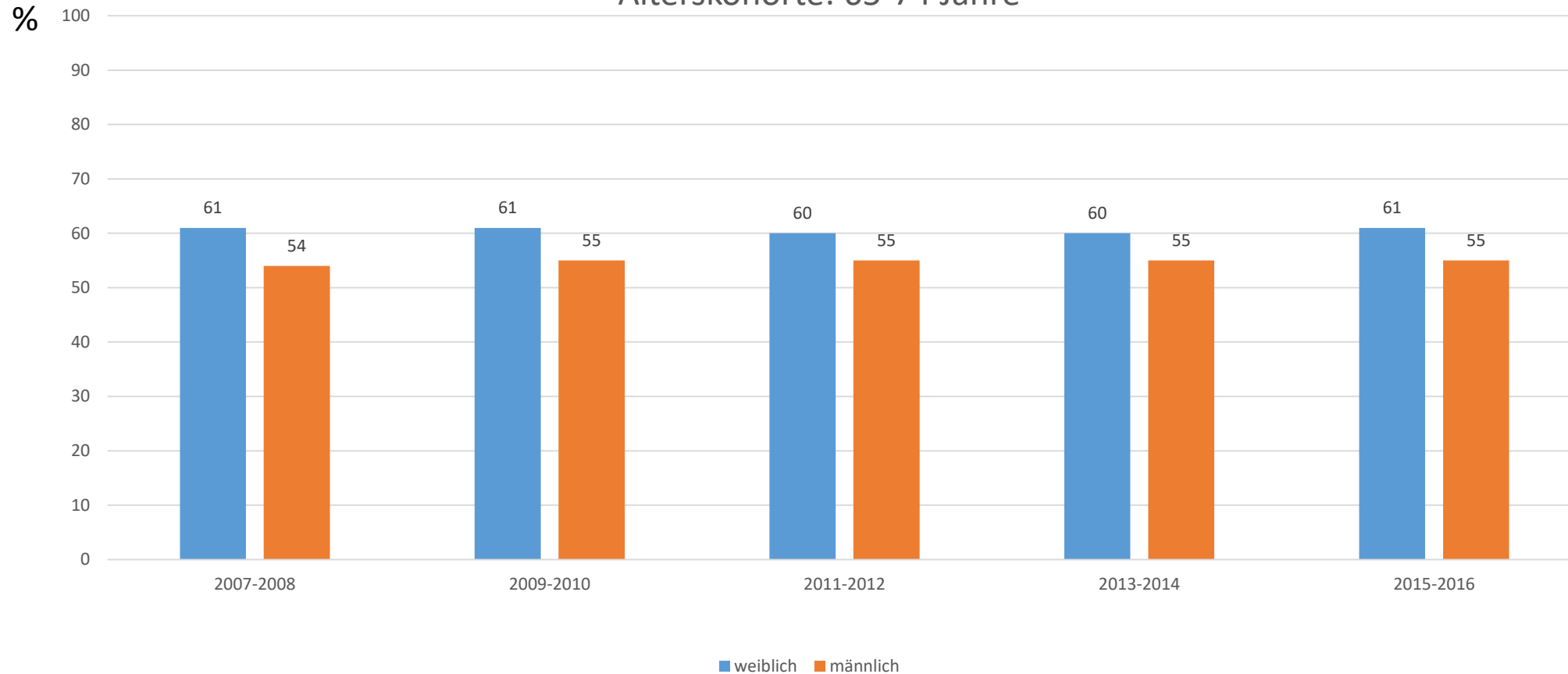
Cox	C18 Kolon			
	Univariabel		multivariabel*	
Diagnosejahr	p	HR	p	HR
2000-04		1,000		1,000
2005-09	,002	,966	< ,001	,895
2010-14	< ,001	,956	< ,001	,841

\*multivariable Cox-Regression, adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Stadiengruppe UICC

Cox	C20 Rektum			
	univariabel		multivariabel*	
Diagnosejahr	p	HR	p	HR
2000-04		1,000		1,000
2005-09	,116	,976	< ,001	,876
2010-14	,183	,979	< ,001	,820

# Entwicklung der Prognose beim kolorektalen Karziom

5-Jahre Relatives Überleben  
Alterskohorte: 65-74 Jahre



Datenbankabfrage RKI

Keine Verbesserung!



# Keine wesentliche Verbesserung des Gesamtergebnisses trotz Verbesserung im Stadium IV

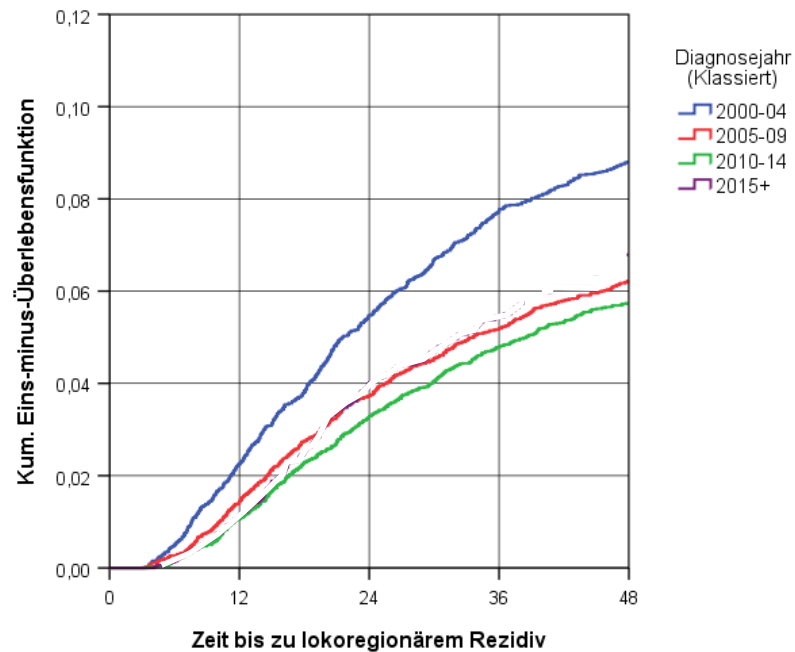
## Potenzielle Gründe

- Negativselektion durch Vorsorgekoloskopie
- Suboptimale Chirurgie
- Suboptimale Multimodale Therapie



# Rektumkarzinom – Lokoregionäre Rezidive im Zeitverlauf

Kumulative lokoregionäre Rezidivrate nach Diagnosejahr  
- Kaplan-Meier (37 336 Patienten mit Rektumresektion unter Sphinktererhalt)



Alle 5-Jahreskorten vs Kohorte 2000-04  $p < 0,001$

Kumulative lokoregionäre Rezidivrate nach Diagnosejahr- Multivariable Cox-Regression (Alter, Geschlecht, Stadium, Grading, Op-Zugang und adjuvante Chemotherapie)

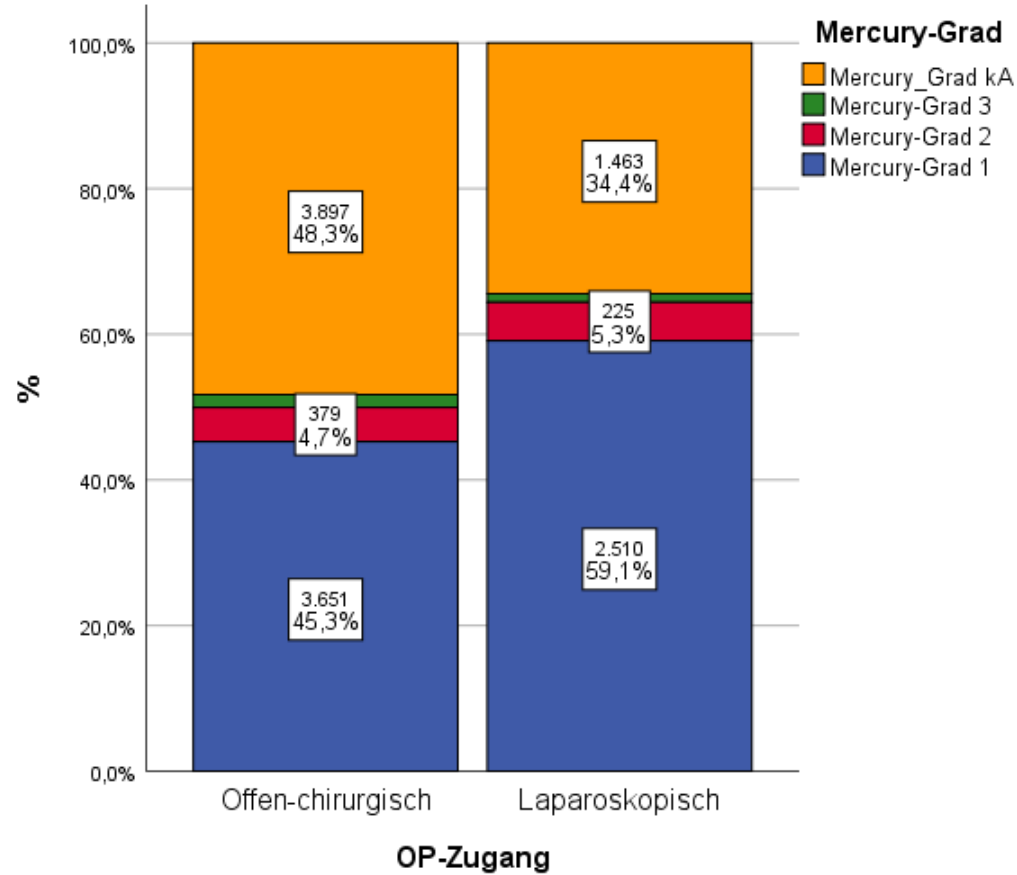
	Log-Rank $p$	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
2015+		1,000	Referenz	
<b>2000-04</b>	<b>,007</b>	<b>1,232</b>	<b>1,057</b>	<b>1,436</b>
2005-09	,221	,909	,781	1,059
<b>2010-14</b>	<b>,048</b>	<b>,857</b>	<b>,736</b>	<b>,999</b>
Diagnosealter	,828	1,000	,996	1,003
Frauen vs Männer	<b>&lt; ,001</b>	<b>,851</b>	,783	,924
Stadium UICC I		1,000	Referenz	
Stadium UICC II	<b>&lt; ,001</b>	1,951	1,738	2,189
Stadium UICC III	<b>&lt; ,001</b>	2,908	2,602	3,251
Grading 1		1,000	Referenz	
Grading 2	,242	,896	,746	1,077
Grading 3/4)	,273	1,119	,915	1,369
Grading X/kA	,436	1,101	,864	1,402
OP-Zugang	<b>,019</b>	<b>,828</b>	,707	,970
Chemotherapie	<b>&lt; ,001</b>	<b>,601</b>	,546	,662

# Rektumkarzinom – Anteil laparoskopischer Operationen



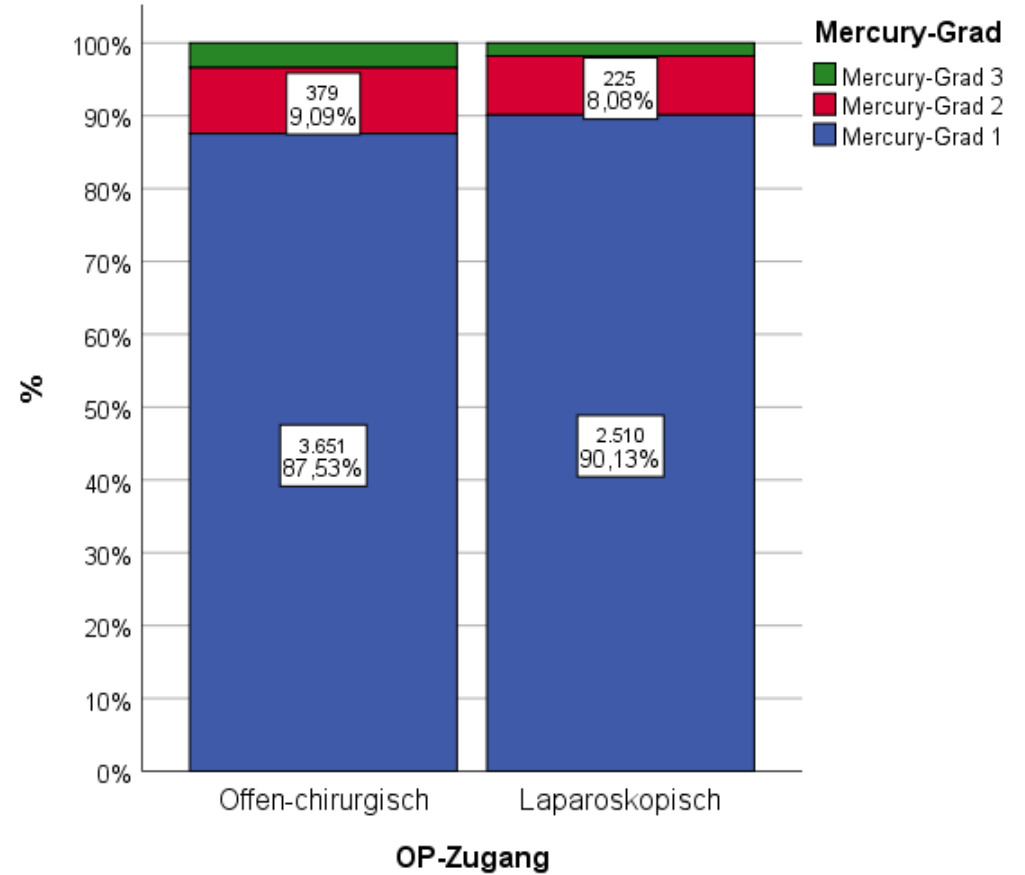
# Rektumkarzinom – Qualität des TME-Präparates nach OP-Zugang

Verteilung der Angabe zum Mercury-Grad nach OP-Zugang (incl. keine Angabe) N = 12 316



Chi-Quadrat  $p < 0,001$

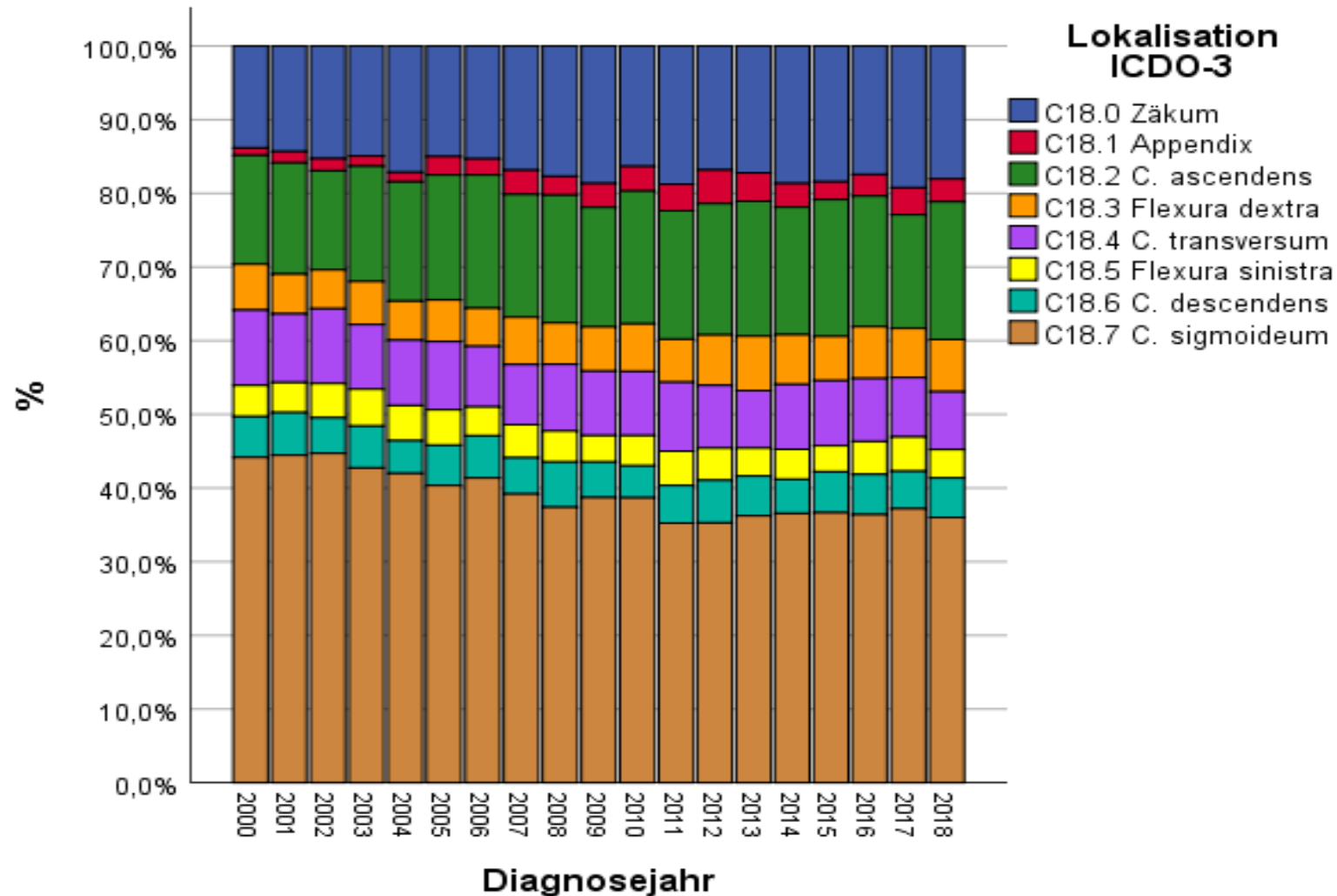
Verteilung der Angabe zum Mercury-Grad nach OP-Zugang (excl. keine Angabe) N = 6 956



Chi-Quadrat  $p < 0,001$

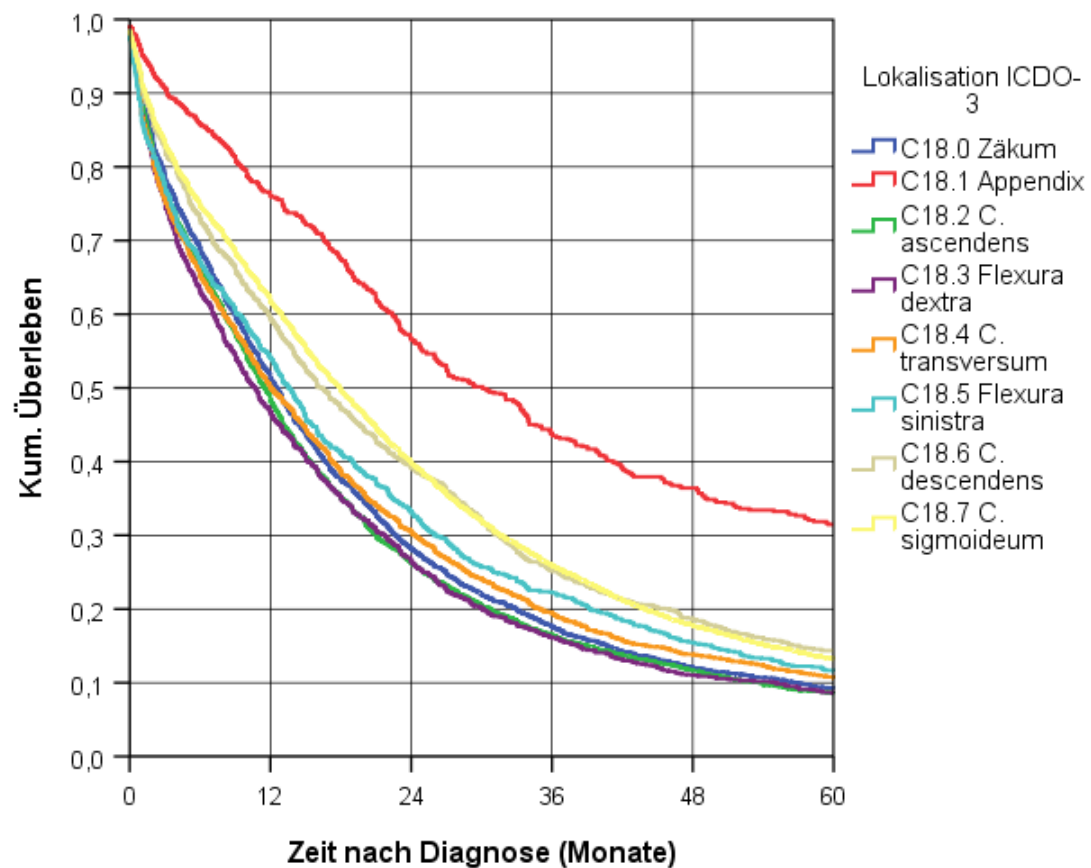
# Anteil proximaler Kolonkarzinome wächst: Right shift

Verteilung der Lokalisation im Zeitverlauf  
(34 806 Patienten mit Kolonkarzinom UICC IV)

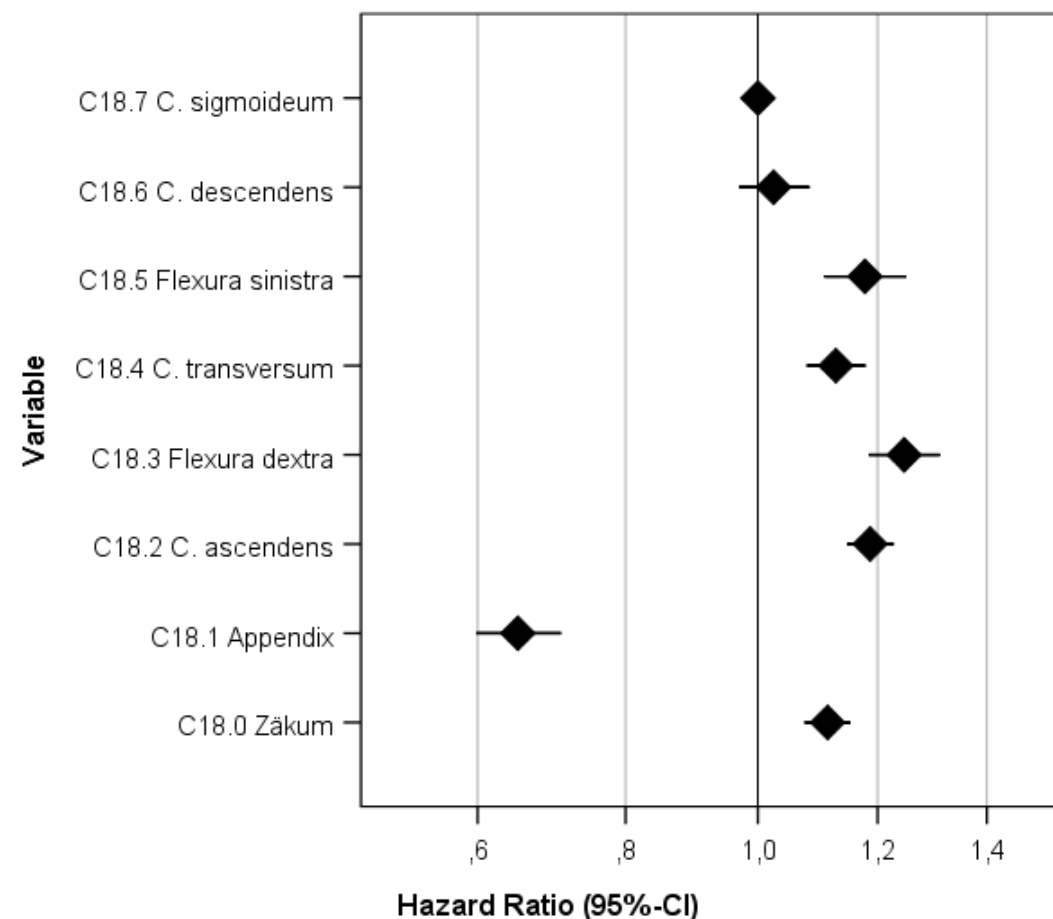


# Kolonkarzinom UICC IV – Gesamtüberleben nach Lokalisation

Gesamtüberleben nach Lokalisation – Kaplan-Meier  
(34 806 Patienten mit Kolonkarzinom UICC IV)

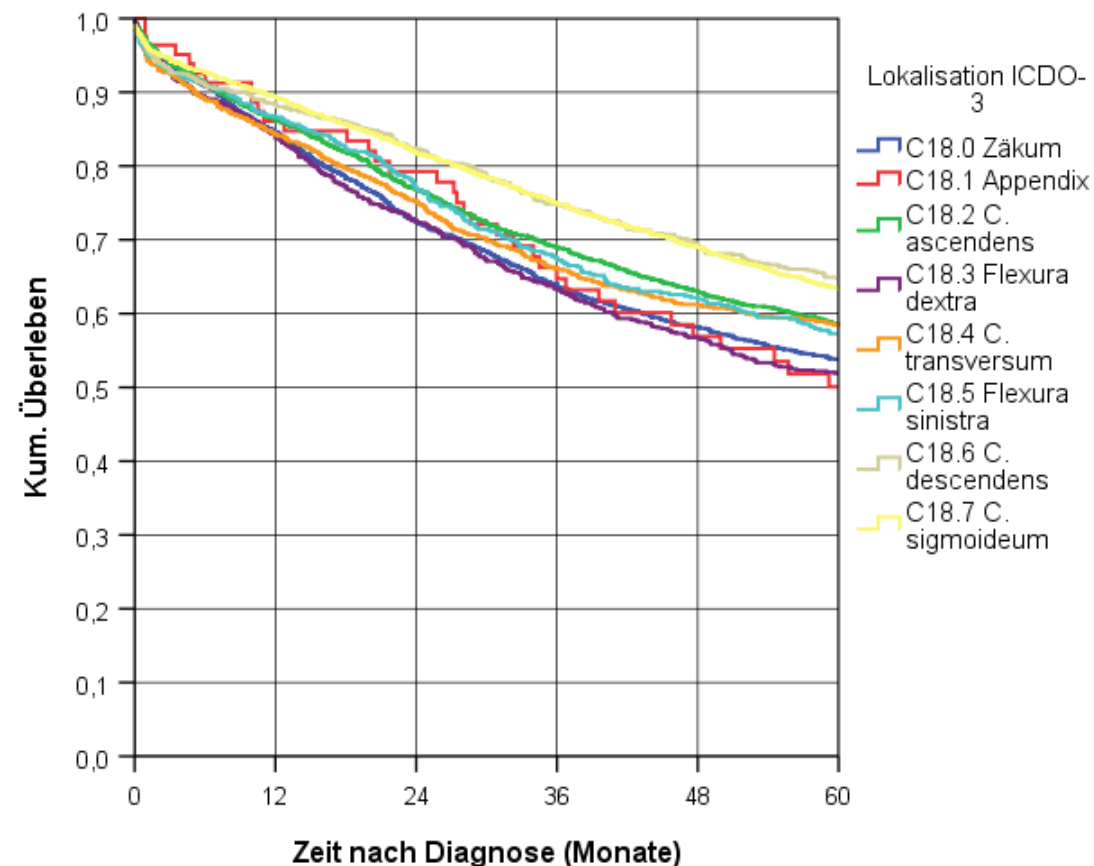


Forest-plot: Hazard Ratios und 95%-KI für  
Gesamtüberleben nach Lokalisation  
(Referenz: C. sigmoideum)



# Kolonkarzinom UICC III – Gesamtüberleben nach Lokalisation

Gesamtüberleben nach Lokalisation – Kaplan-Meier  
(10 081 Patienten mit partieller Resektion des Kolon)



Caecum, Appendix, Flexura dextra, Transversum, Flexura sinistra mit niedrigerer Überlebensrate, nach Adjustierung  
Caecum, Appendix, Flexura dextra, Flexura sinistra

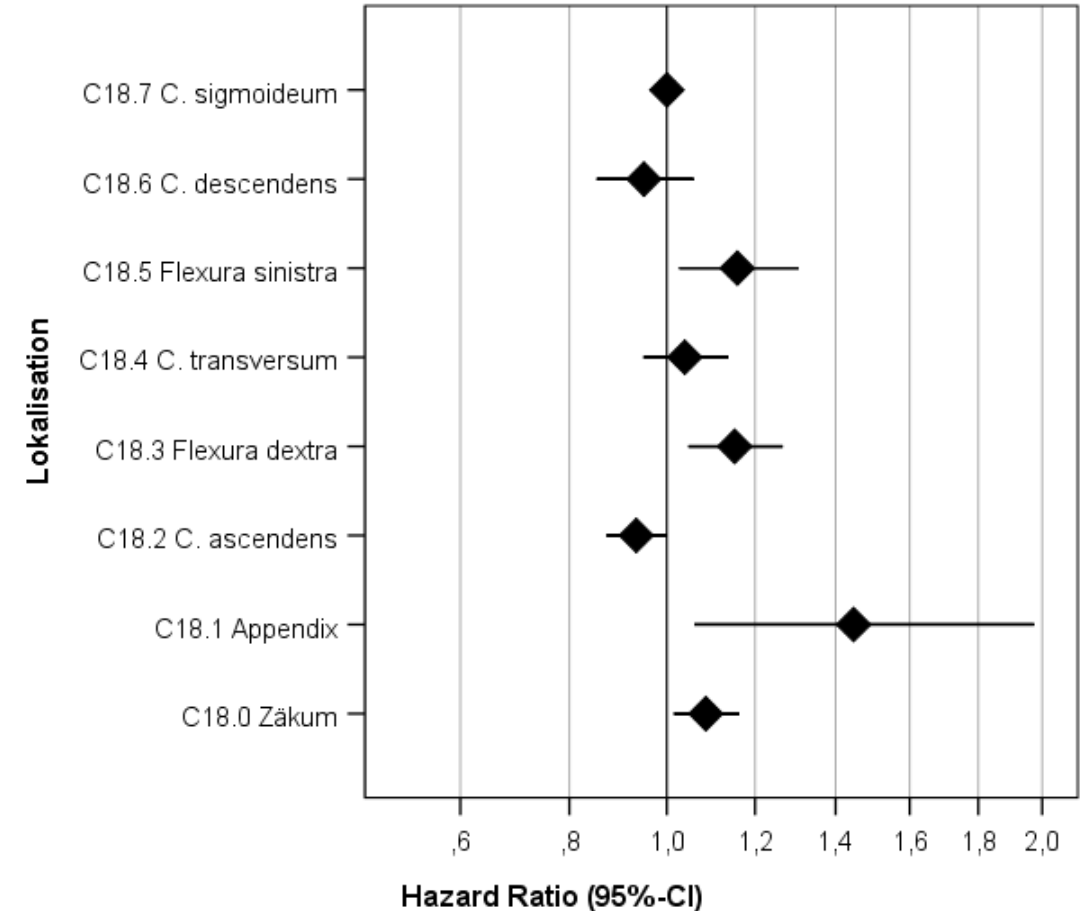


# Kolonkarzinom UICC III – Gesamtüberleben nach Lokalisation

Gesamtüberleben nach Lokalisation  
Multivariable Cox-Regression (Alter, Geschlecht, Grading, Op-Zugang und adjuvante Chemotherapie)

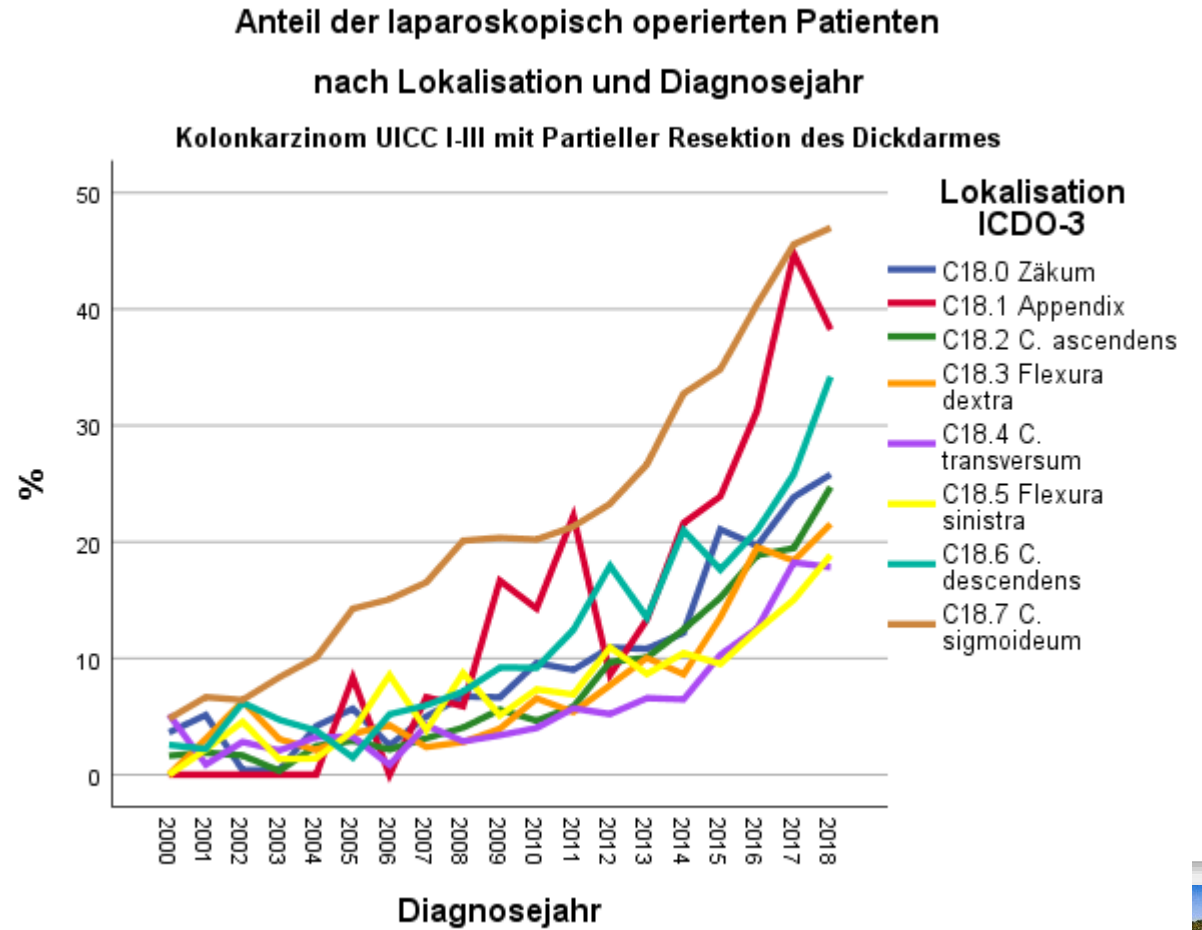
	Log-Rank <i>p</i>	Hazard ratio	95,0% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
C18.7 C. sigmoideum		1.000	Referenz	
C18.6 C. descendens	,361	,951	,854	1,059
C18.5 Flexura sinistra	<b>,017</b>	<b>1,158</b>	1,027	1,306
C18.4 C. transversum	,406	1,039	,950	1,137
C18.3 Flexura dextra	<b>,004</b>	<b>1,152</b>	1,047	1,267
C18.2 C. ascendens	<b>,049</b>	<b>,935</b>	,874	1,000
C18.1 Appendix	<b>,020</b>	<b>1,447</b>	1,060	1,974
C18.0 Zäkum	<b>,016</b>	<b>1,086</b>	1,015	1,163
Diagnosealter	<,001	1,042	1,039	1,045
Frauen vs Männer	<,001	,815	,777	,855
Grading 1		1.000	Referenz	
Grading 2	,804	1,019	,880	1,178
Grading 3/4)	<,001	1,335	1,151	1,548
Grading X/kA	,092	1,187	,973	1,448
OP-Zugang	<,001	,714	,650	,785
Chemotherapie	<,001	,560	,531	,590

Forest-plot: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtüberleben nach Lokalisation (Referenz: C. sigmoideum)



# Kolonkarzinom UICC I-III – Zeitverlauf Operationszugang

Anteile der laparoskopisch operierten Patienten  
nach Lokalisation und Diagnosejahr



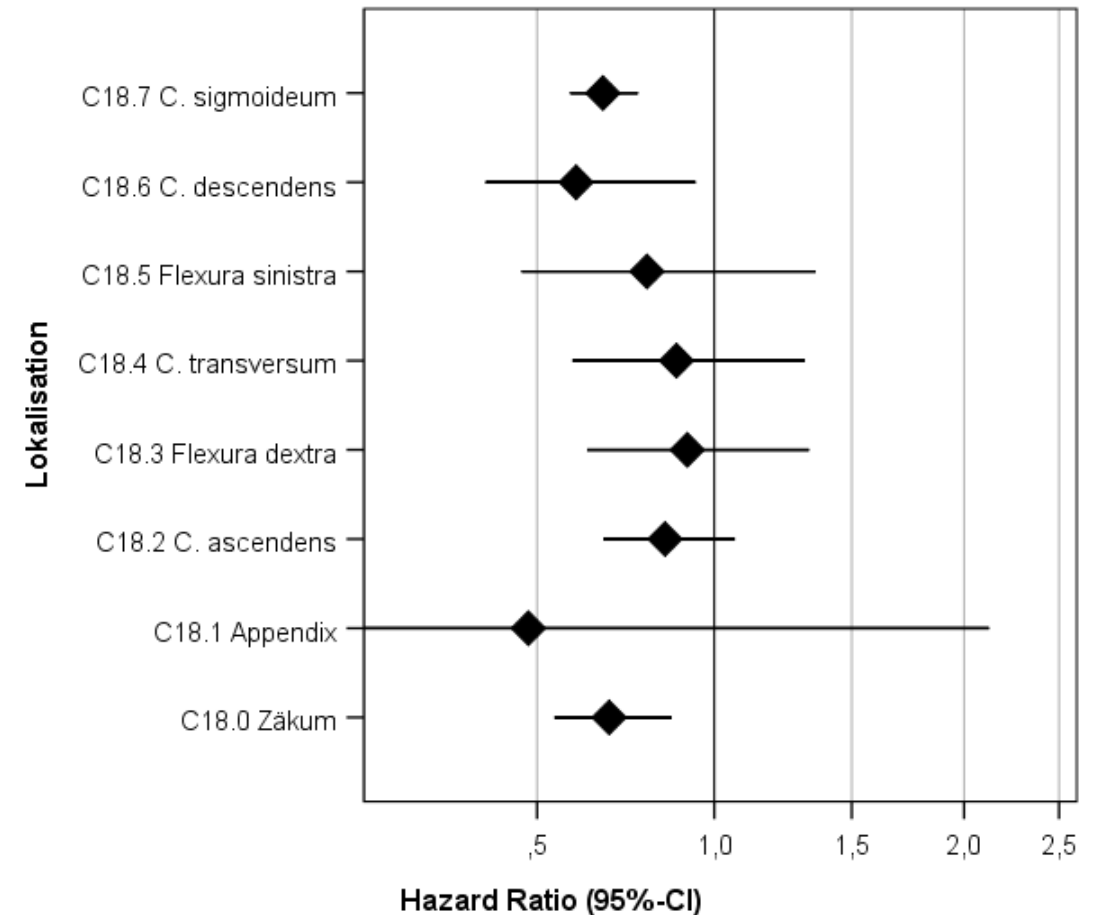
# Kolonkarzinom UICC III – Gesamtüberleben nach OP-Zugang in Lokalisationsgruppen (laparoskopisch N = 1938, offen chirurgisch N = 13 933)

Gesamtüberleben nach Op-Zugang und Lokalisationsgruppe - Multivariable Cox-Regression (adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading und adjuvante Chemotherapie)

	Log-Rank $p$	Hazard ratio	95,0% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Gesamt	<,001	,710	,646	,780
C18.7 C. sigmoideum	<,001	,669	,583	,767
C18.6 C. descendens	,026	,598	,380	,940
C18.5 Flexura sinistra	,397	,793	,463	1,358
C18.4 C. transversum	,536	,881	,589	1,316
C18.3 Flexura dextra	,639	,914	,627	1,332
C18.2 C. ascendens	,159	,846	,670	1,068
C18.1 Appendix	,333	,479	,108	2,124
C18.0 Zäkum	,002	,686	,543	,866

Gesamtüberleben nach laparoskopischem Zugang insgesamt besser, deutlich aber nur im Zäkum, Sigmoideum und C. descendens

Forest-plot: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtüberleben nach Op-Zugang laparoskopisch vs offen-chirurgisch in Lokalisationsgruppen

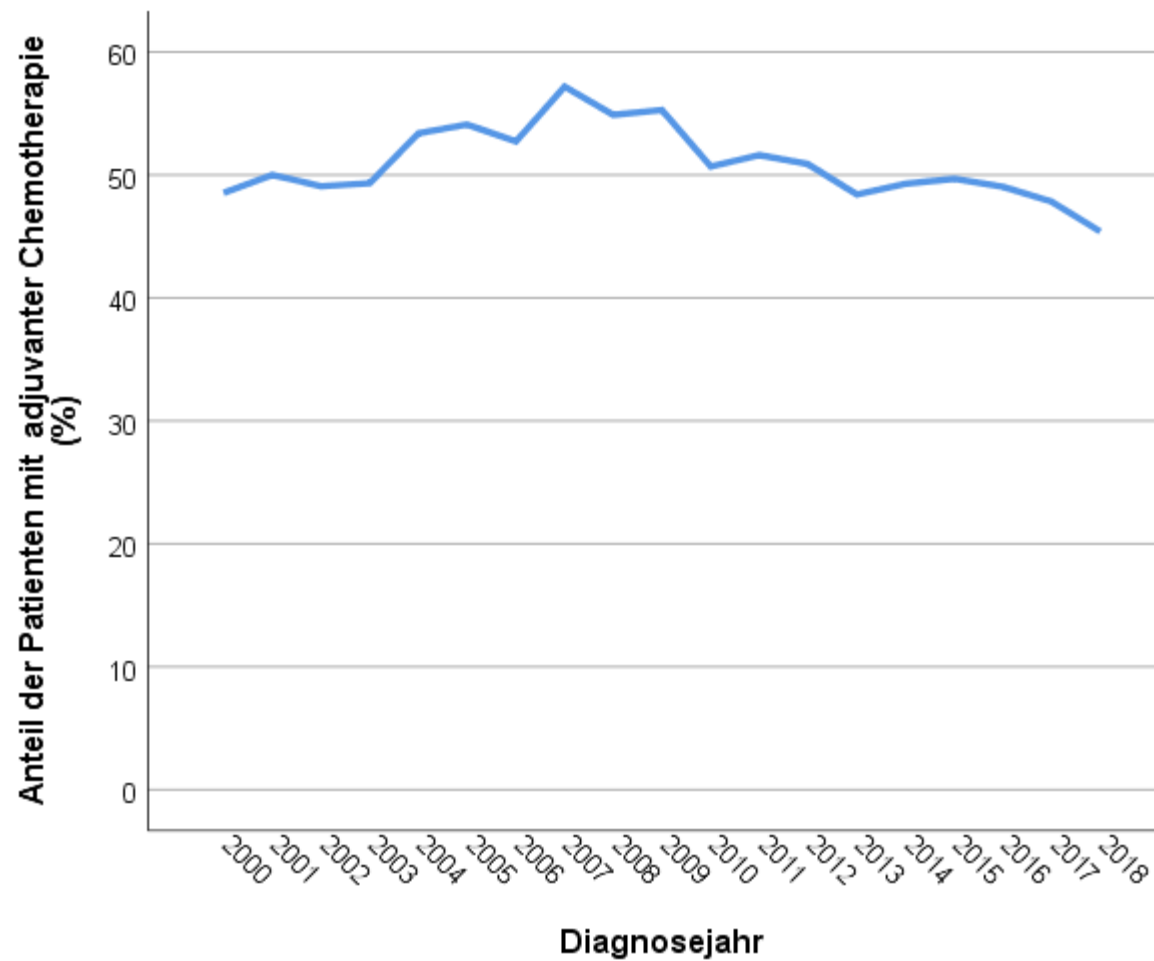


erung  
ogie

# Kolonkarzinom – Adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III

## Zeitverlauf, Altersabhängigkeit und Gesamtüberleben nach Altersgruppen

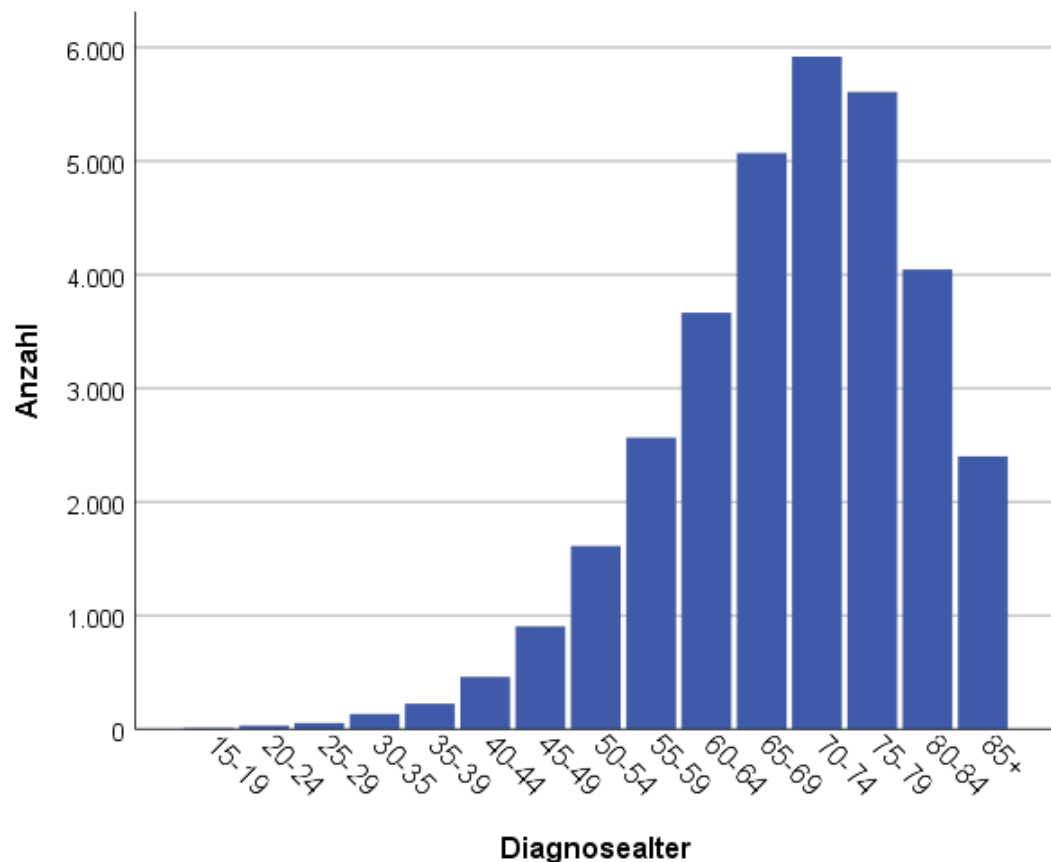
Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach Diagnosejahr (32 701 Patienten mit R0-Resektion und mindestens 3-monatiger Überlebenszeit)



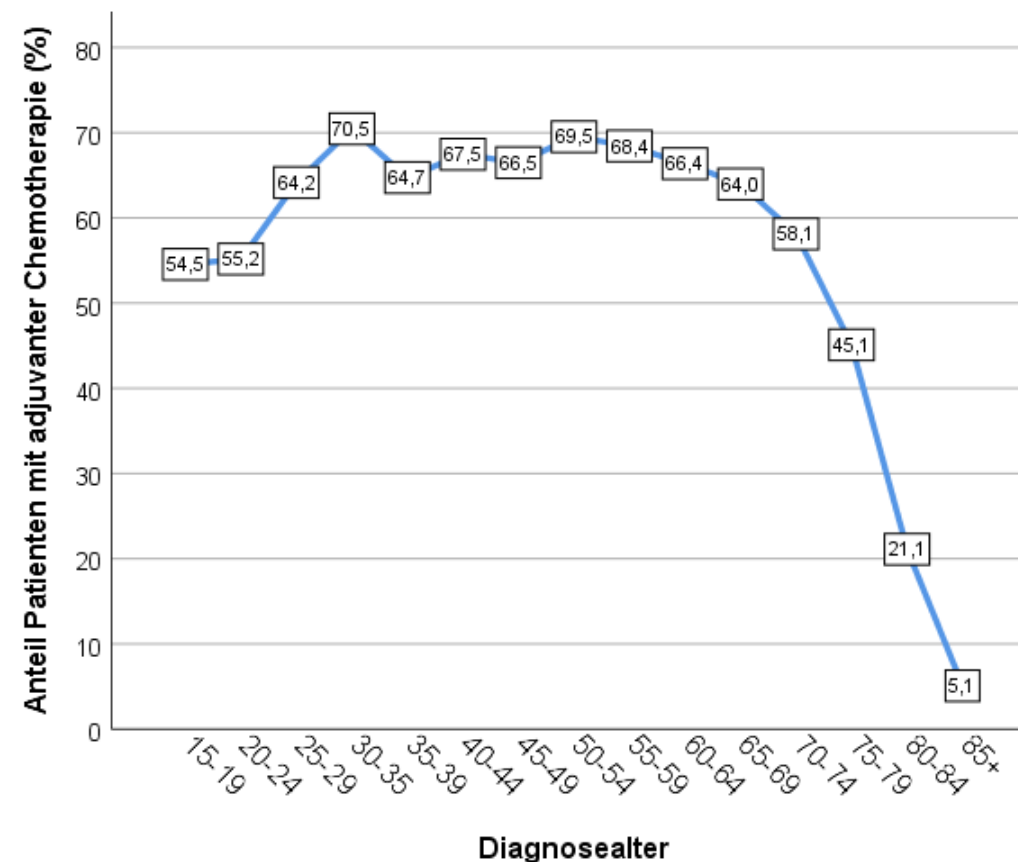
# Kolonkarzinom – Adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III

## Zeitverlauf, Altersabhängigkeit und Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Altersverteilung des Gesamtkollektivs (32 701 Patienten mit R0-Resektion und mindestens 3-monatiger Überlebenszeit)



Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach Altersgruppe in 5-Jahres-Klassen



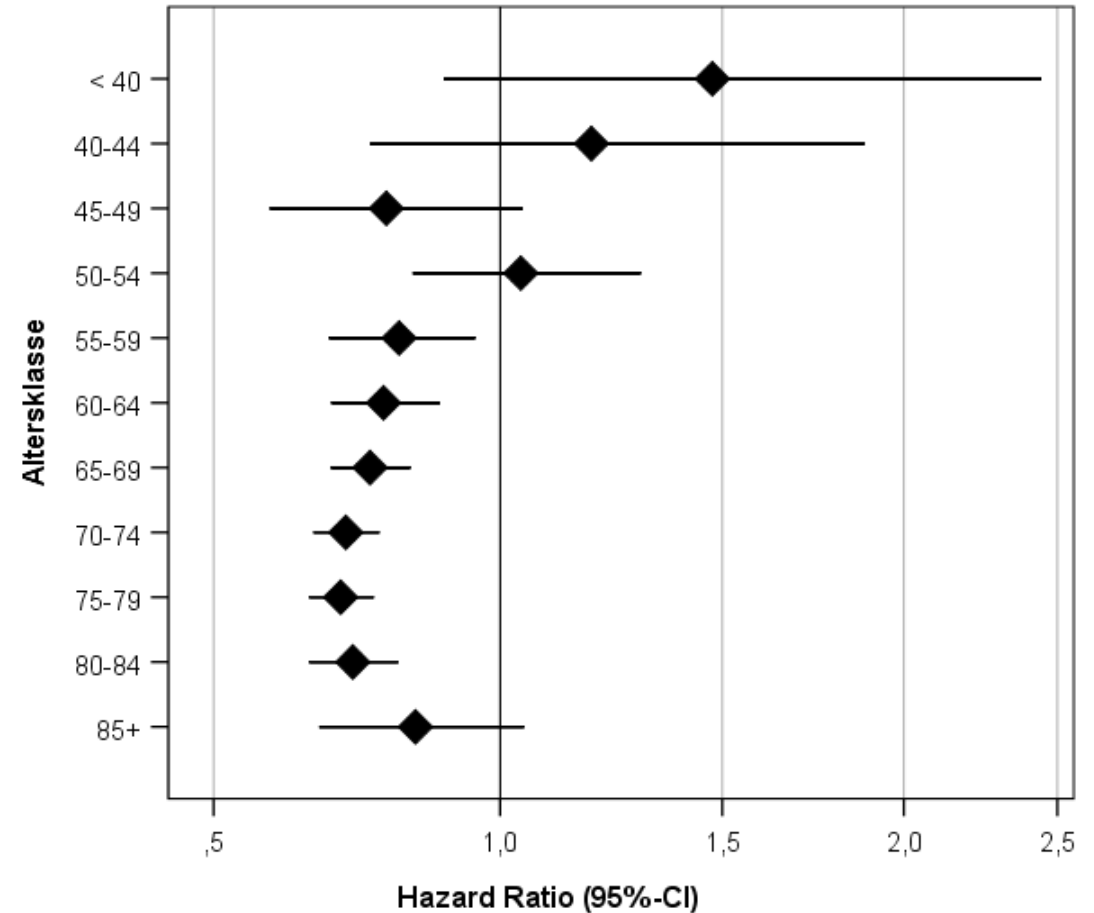
# Kolonkarzinom – Adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III

## Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie ja vs nein  
 Hazard Ratios für Gesamtkollektiv und für Altersgruppen  
 Multivariable Cox-Regression (adjustiert für Geschlecht, Stadium, Grading, Op-Zugang, 32 701 Patienten mit R0-Resektion und mindestens 3-monatiger Überlebenszeit)

Aquarium Altersbereich	Log-Rank $p$	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
Alle	<,001	,723	,697	,750
< 40	,132	1,475	,890	2,444
40-44	,451	1,192	,755	1,884
45-49	,098	,784	,587	1,046
50-54	,720	1,042	,832	1,304
55-59	,010	,807	,684	,951
60-64	<,001	,779	,688	,883
65-69	<,001	,755	,687	,828
70-74	<,001	,713	,658	,772
75-79	<,001	,704	,651	,762
80-84	<,001	,725	,651	,806
85+	,123	,837	,668	1,049

Forest-plot: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie ja vs nein in Altersgruppen



# Schlussfolgerungen

- Die Entwicklung der Therapieergebnisse des kolorektalen Karzinoms ist unbefriedigend
- Mögliche Ursachen hierfür, geringere Anwendung multimodaler Verfahren, right-Shift und ggf. auch suboptimale Chirurgie (Rektum, rechtes Kolon)
- Vor einer gezielte Einleitung von Maßnahmen müssen die Daten weiter analysiert werden
- Wir benötigen dringend eine strukturierte, bundesweite Auswertung der Behandlungsdaten mit Weiterentwicklung der Auswertemethodik

# Problem Rechtsseitiges Kolonkarzinom:

## Geforderter Leitlinienstandard Complete Mesocolic excision (CME)

Articles

### 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study

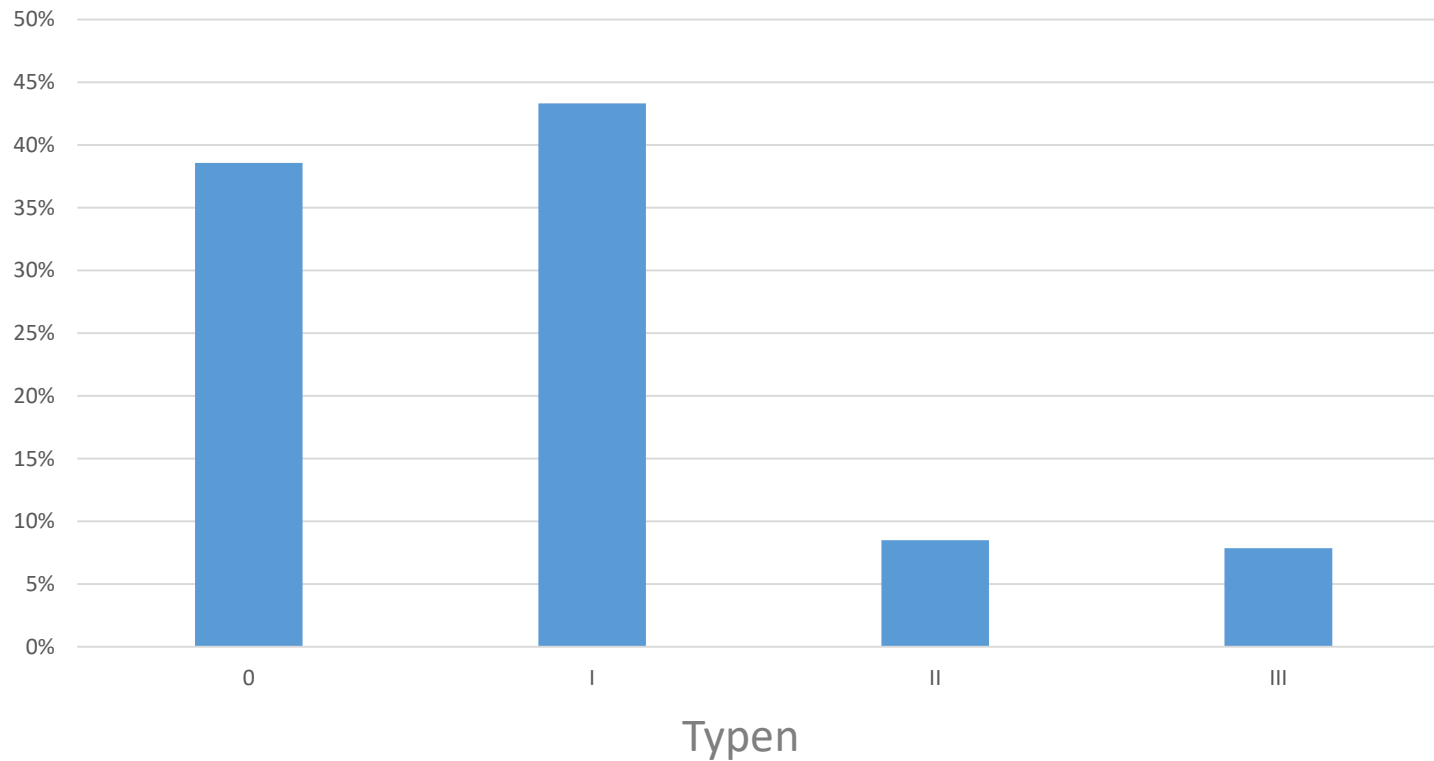


*Claus A Bertelsen, Anders U Neuenschwander, Jens E Jansen, Jutaka R Tenma, Michael Wilhelmsen, Anders Kirkegaard-Klitbo, Else R Iversen, Birgitte Bols, Peter Ingeholm, Leif A Rasmussen, Lars V Jepsen, Pernille W Born, Bent Kristensen, Jakob Kleif*

# Prospektive Multizentrische Evaluation der Resektatqualität nach Rechtshemikolektomie (Resektatstudie)

53 Zentren n=1077

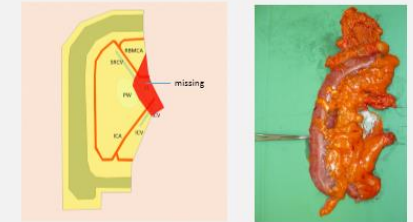
## CME-Qualität



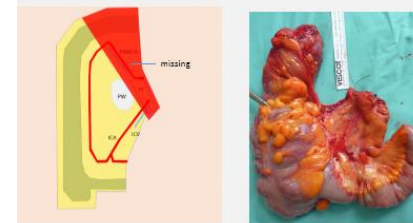
**Type 0:** CME-specimen



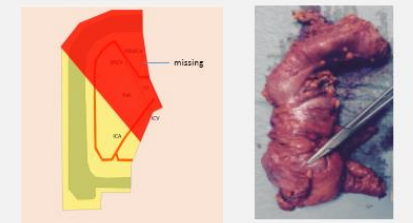
**Type I:** missing/divided surgical trunk



**Type II:** missing surgical trunk and RBMCA or MCA



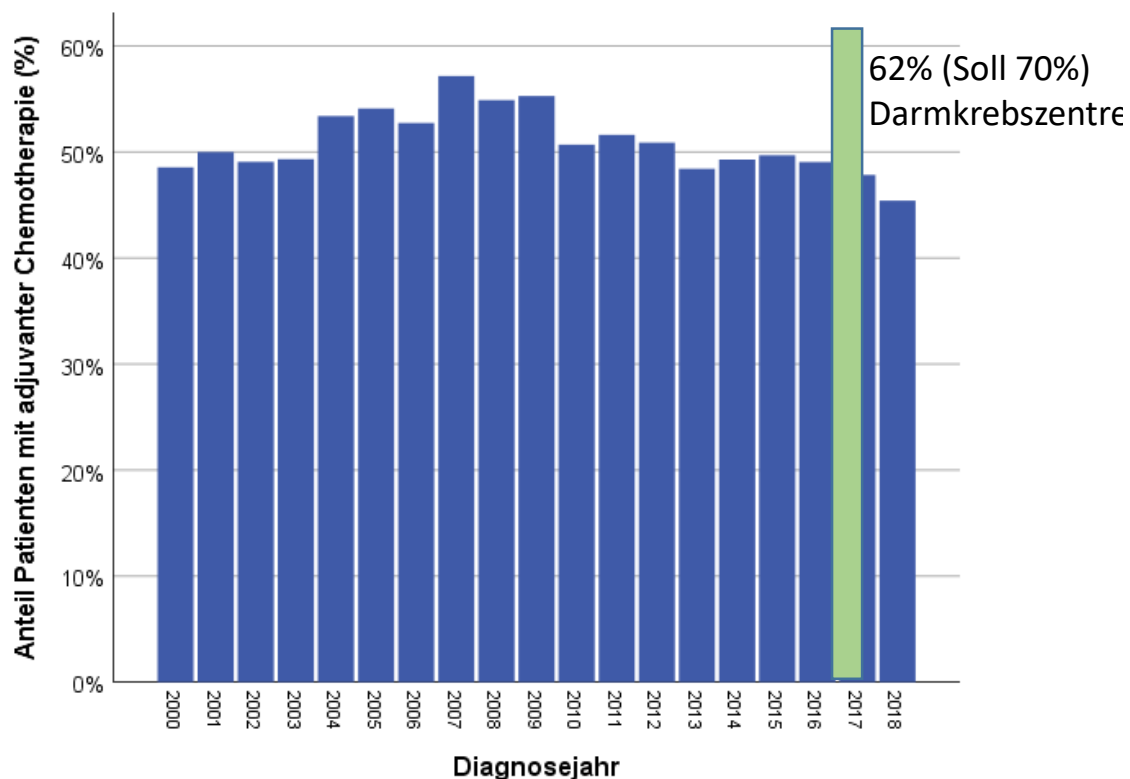
**Type III:** missing surgical trunk and > 50% of ileocolic artery +/- RBMCA



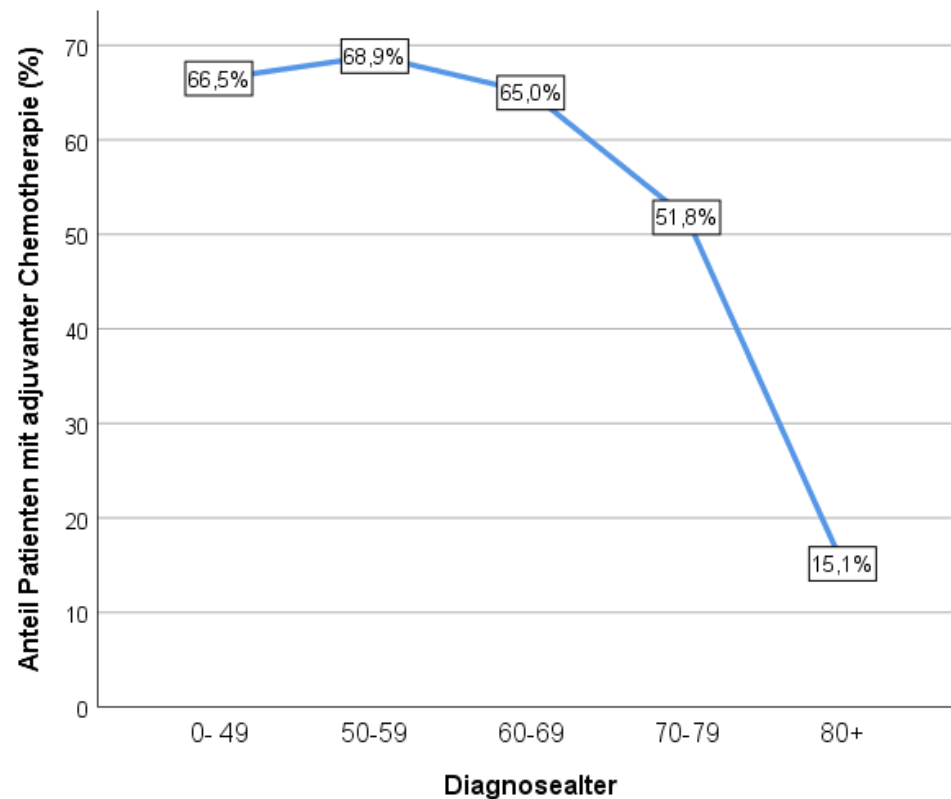
# Kolonkarzinom – Adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III

## Zeitverlauf, Altersabhängigkeit und Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach Diagnosejahr (32 701 Patienten mit R0-Resektion und mindestens 3-monatiger Überlebenszeit)



Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach Altersgruppe (2000 – 2018)



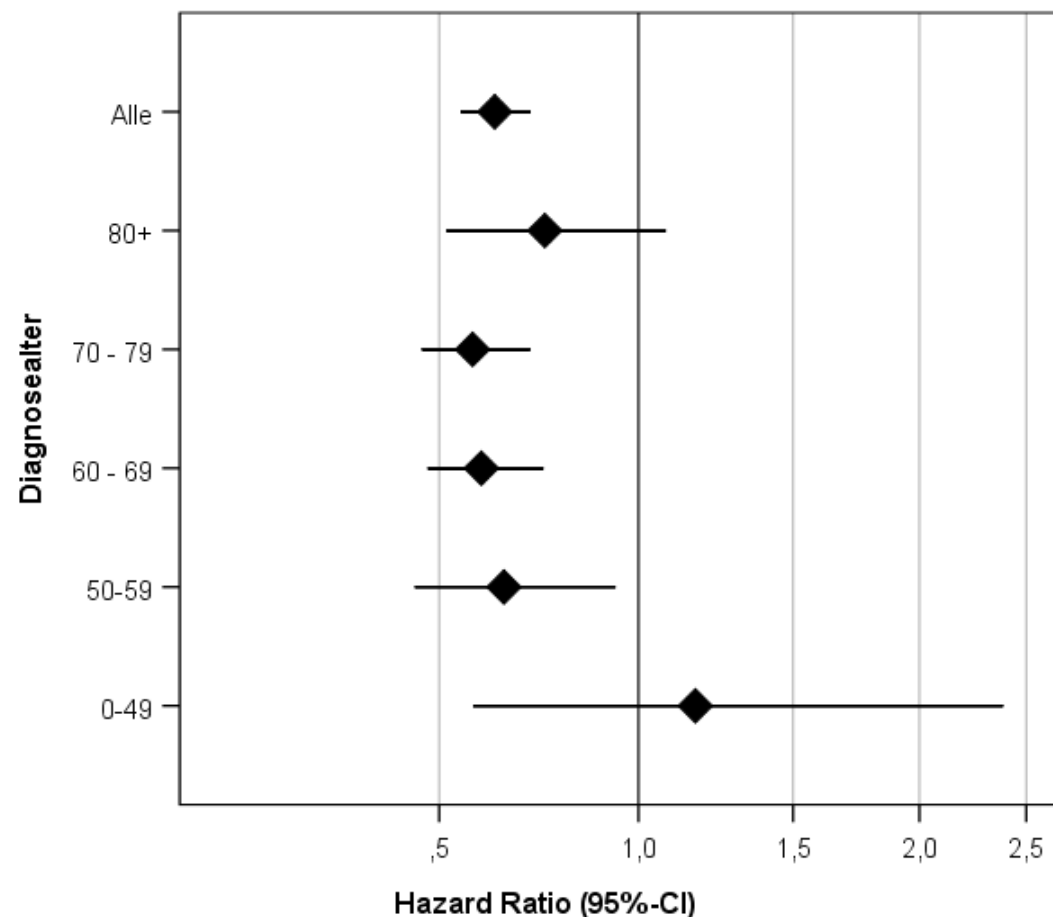
# Kolonkarzinom – Adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III

## Gesamtüberleben nach Altersgruppen

Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie ja vs nein  
 Hazard Ratios für Gesamtkollektiv und für Altersgruppen  
 Multivariable Cox-Regression (adjustiert für Geschlecht, Stadium, Grading, Op-Zugang, 32 701 Patienten mit R0-Resektion und mindestens 3-monatiger Überlebenszeit)

Altersbereich	Log-Rank $p$	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
Alle	<b>&lt; ,001</b>	<b>,625</b>	,548	,712
Alter 0 - 49	,663	1,171	,575	2,385
Alter 50 - 59	<b>,021</b>	<b>,647</b>	,448	,935
Alter 60 - 69	<b>&lt; ,001</b>	<b>,594</b>	,475	,744
Alter 70 - 79	<b>&lt; ,001</b>	<b>,574</b>	,463	,711
Alter 80+	,122	,747	,516	1,081

Forest-plot: Hazard Ratios und 95%-KI für Risiko adjuvanter Chemotherapie ja vs nein



## Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

⇒ Leitlinienstandard für alle Stadien bis 2017

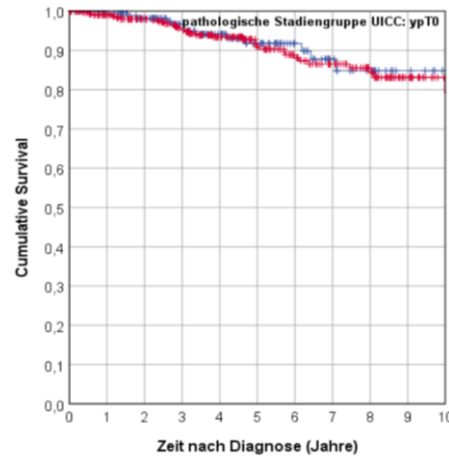
### Leitlinie 2018

Auf Grundlage der beschriebenen Phase III-Daten und Meta-Analysen kann somit **keine eindeutige Empfehlung** für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter präoperativer Radio-/Radiochemotherapie gemacht werden und **auch keine Subgruppe** identifiziert werden, die davon präferentiell profitiert.

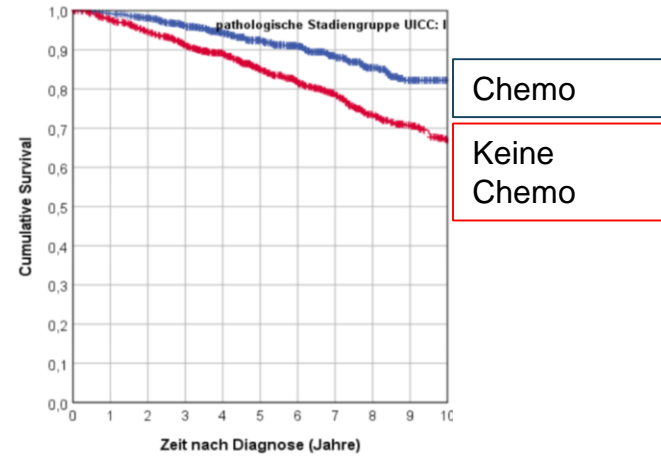
# Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

- Analyse bundesweite Daten aus Datenzusammenführung Krebskongress 2018
- Multivariable Adjustierung nach Alter: Geschlecht, Grading, Anzahl Lymphknoten und Lokalisation

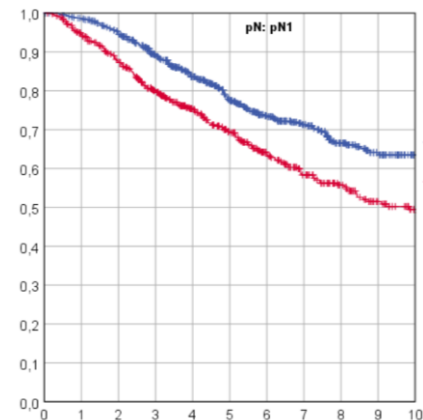
Stadium 0



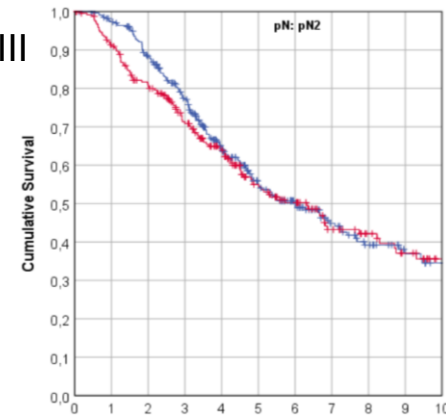
Stadium I



Stadium III  
pN1



Stadium III  
pN2



n= 13.568

# Beantwortung medizinischer Forschungsfragen

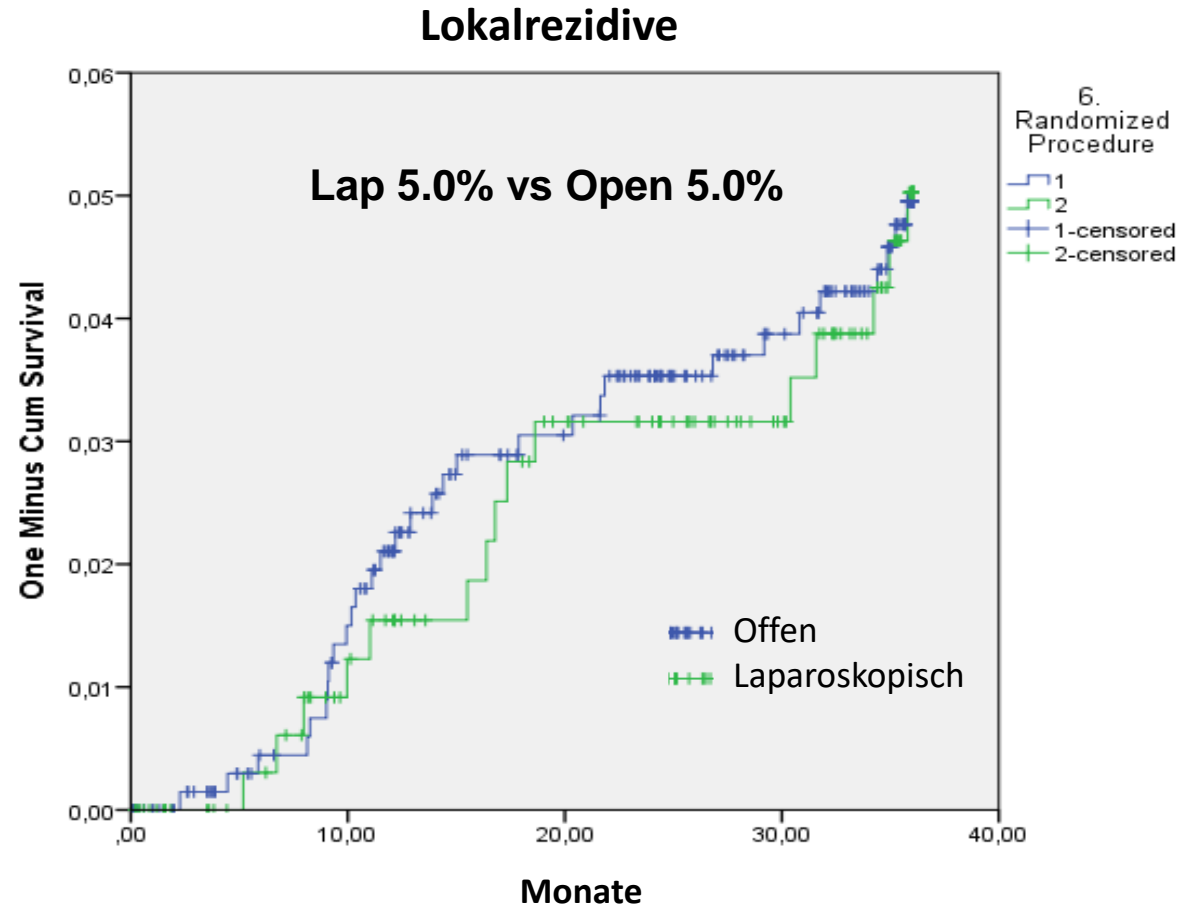
## Beispiel Tumormutationen

- Prognose
- Ansprechen von medikamentösen Tumorthapien



Verknüpfung von Forschungs(Gewebe)datenbanken, NGS-Panels mit den Krebsregisterdaten mittels HDBS

# Onkologische Langzeitergebnisse: COLOR II Trail



## Mögliche Ursachen steigender Lokalrezidive

- Änderung der Dokumentation seit Einführung des KFRG
- Dokumentation auch von Nichtschwerpunktkliniken
- Überreizung der Laparoskopischen Operation
- Lernkurve der transanal TME
- Lernkurve der robotischen TME
- Änderung der Leitlinie hinsichtlich neoadjuvanter Radiochemotherapie bzw. primärer Operation

# Nutzenbewertung von Therapieregimen in Abhängigkeit von Patientenfaktoren

Generierung hochwertiger Evidenz aus Register /Routinedaten,  
in Situationen, in denen RCTs nicht praktikabel sind

- Große Datenmengen
- Anwendung moderner statistischer Methoden (MVA,  
Propensity-score matching)

# Kombinierte Transanale/laparoskopische: TA-TME

Leading article

## Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision

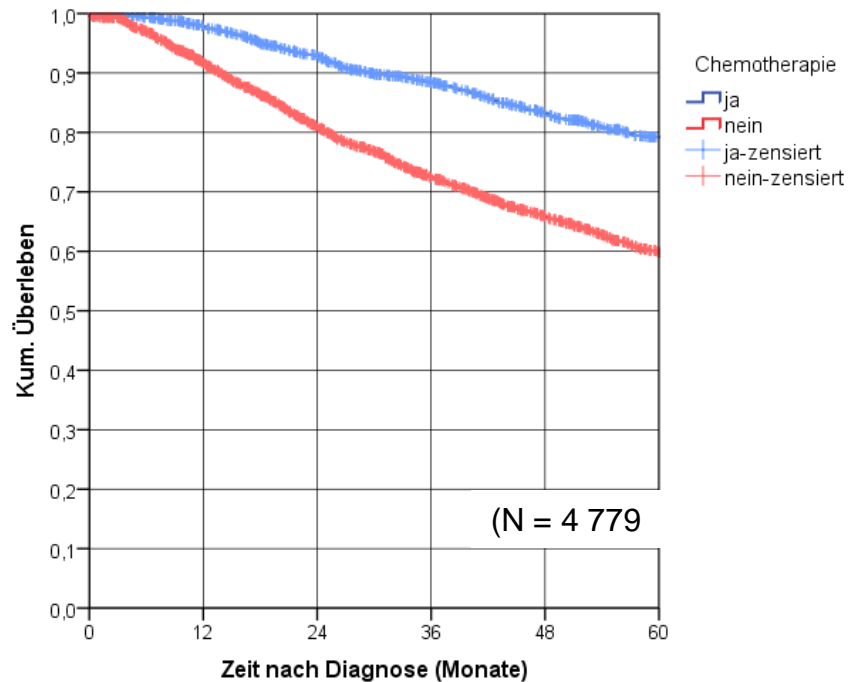
**S. G. Larsen<sup>1,5</sup>, F. Pfeffer<sup>2,3,5</sup> and H. Kørner<sup>2,4,5</sup>**, on behalf of the Norwegian Colorectal Cancer Group

<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Oslo University Hospital, N-0424 Oslo, <sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Haukeland University Hospital, and <sup>3</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, <sup>4</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Stavanger University Hospital, Stavanger, and <sup>5</sup>Norwegian Colorectal Cancer Group, Norway (e-mail: stl@ous-hf.no)

Published online in Wiley Online Library ([www.bjs.co.uk](http://www.bjs.co.uk)). DOI: 10.1002/bjs.11287

Multilokuläre Lokalrezidive!

## Kolonkarzinom – Outcome nach adjuvanter Chemotherapie bei Kolonkarzinom UICC II T4N0M0



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel: 0,48 (95%-KI 0,43 - 0,53)

Hazard ratio multivariabel: 0,69 (95%-KI 0,61 - 0,78)

Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv

### Ähnliche Fragestellungen:

- Adjuvante Chemotherapie nach Kurzzeitbestrahlung beim Rektumkarzinom
- Lokale vs. Radikale Operation beim T1-Rektumkarzinom

## Größter Bias?

**Unklare (ex ante) Behandlungsintention**

**Wichtigste Voraussetzung für hochwertige  
Evidenz:**

**Rekonstruktion der Behandlungsintention**

## Rekonstruktion der Behandlungsintention

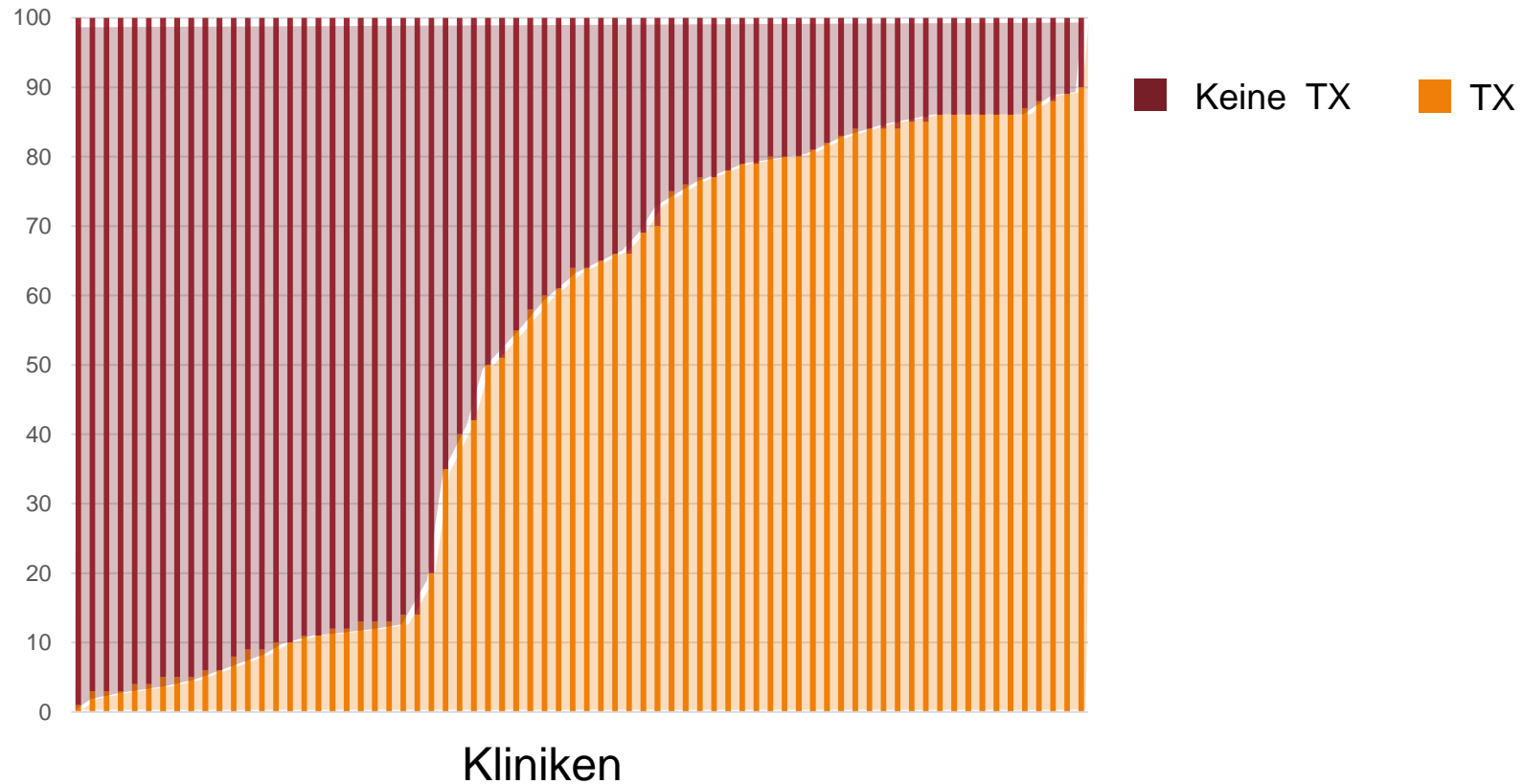
Unklare Evidenzlage ohne dezidierte Leitlinienempfehlung

Chance: Kliniken entwickeln spontan eigene „Leitlinien“

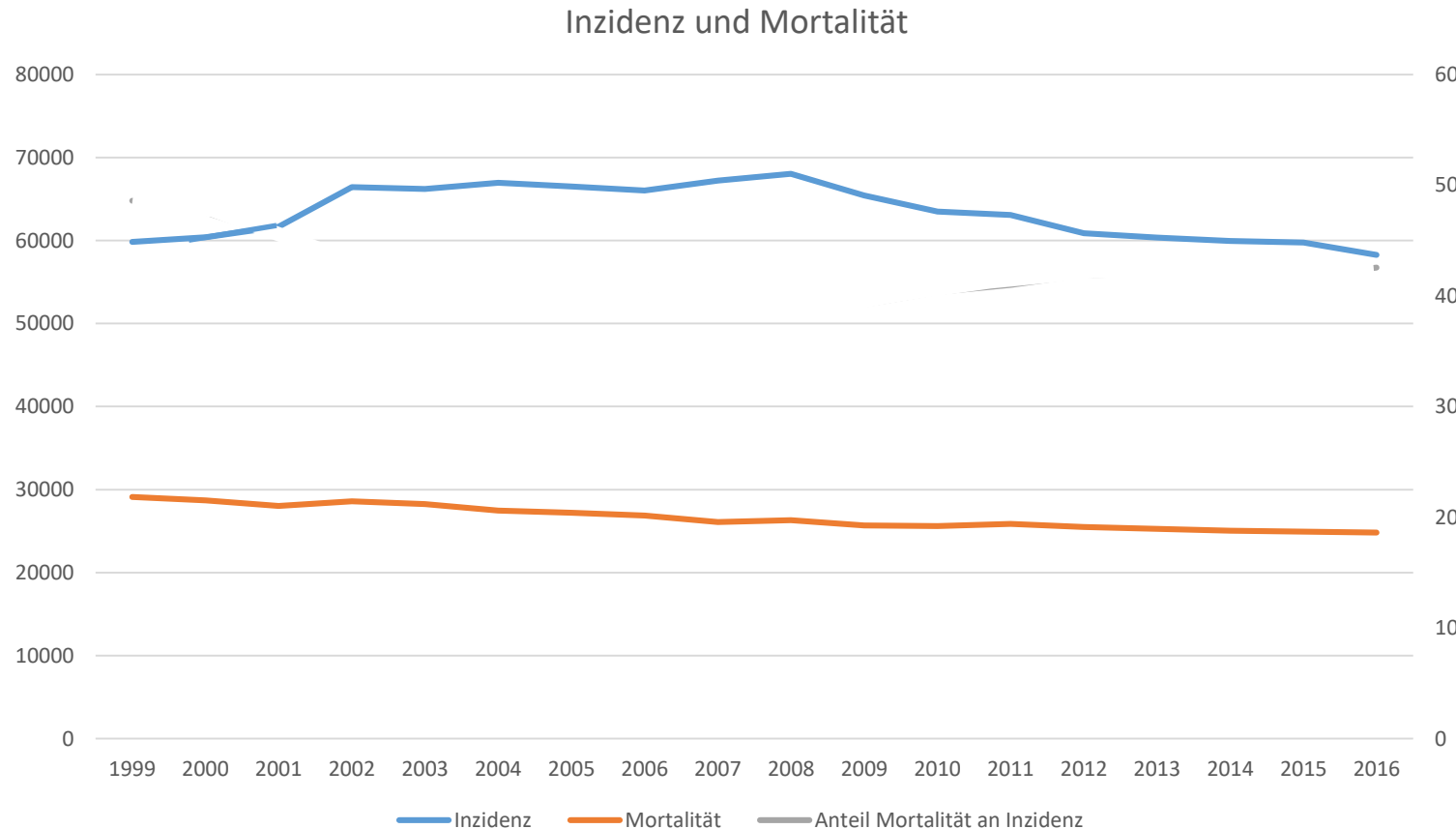
- Adjuvante Therapie
- Operatives Vorgehen
- Medikamentöse Behandlungsschemata

## Voraussetzungen zur Generierung von hochwertiger Evidenz für die perioperative Therapie

Konventioneller Vergleich: behandelt vs. Nicht behandelt



# Kurative Therapiestrategien beim kolorektalen Karziom

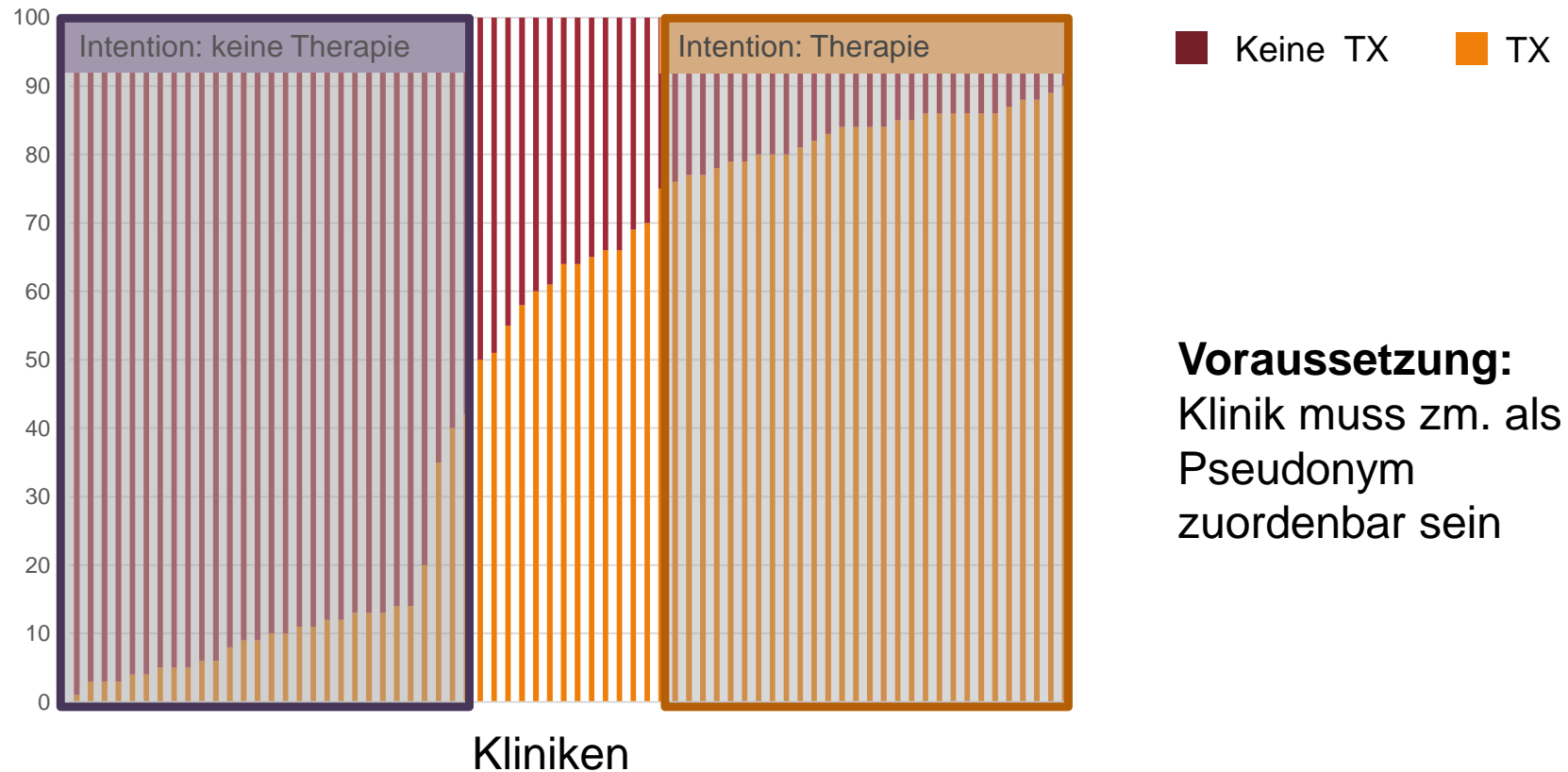


Kurative Strategien werden im Trend weniger erfolgreich



## Voraussetzungen zur Generierung von hochwertiger Evidenz für die perioperative Therapie

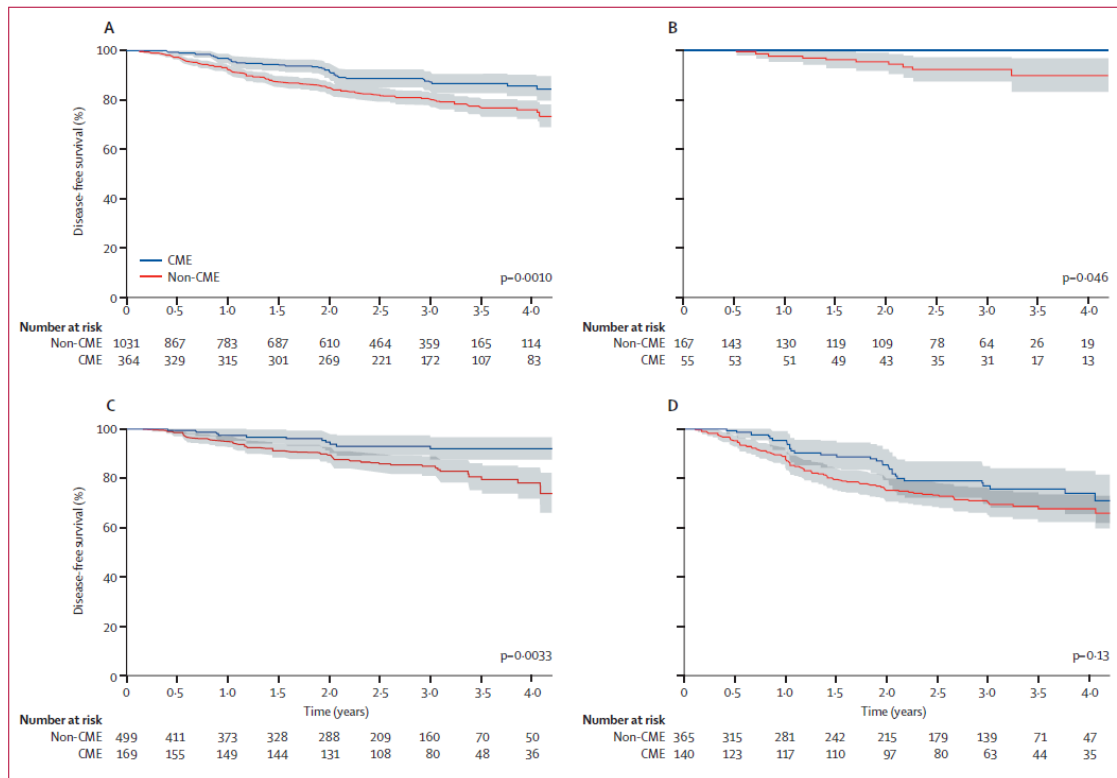
„Intention to treat“ Vergleich



# Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study



Claus Anders Bertelsen, Anders Ulrich Neuwshwander, Jens Erik Jansen, Michael Wilhelmsen, Anders Kirkegaard-Klitbo, Jutaka Reilin Tenma, Birgitte Bols, Peter Ingeholm, Leif Ahrenst Rasmussen, Lars Vedel Jepsen, Else Refsgaard Iversen, Bent Kristensen, Ismail Gögenur, on the behalf of the Danish Colorectal Cancer Group



**CME:  
Leitlinienstandard**

Lancet Oncol 2015

## Leading article

### Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision

S. G. Larsen<sup>1,5</sup>, F. Pfeffer<sup>2,3,5</sup> and H. Kørner<sup>2,4,5</sup>, on behalf of the Norwegian Colorectal Cancer Group

<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Oslo University Hospital, N-0424 Oslo, <sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Haukeland University Hospital, and <sup>3</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, <sup>4</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Stavanger University Hospital, Stavanger, and <sup>5</sup>Norwegian Colorectal Cancer Group, Norway (e-mail: stl@ous-hf.no)

Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.11287

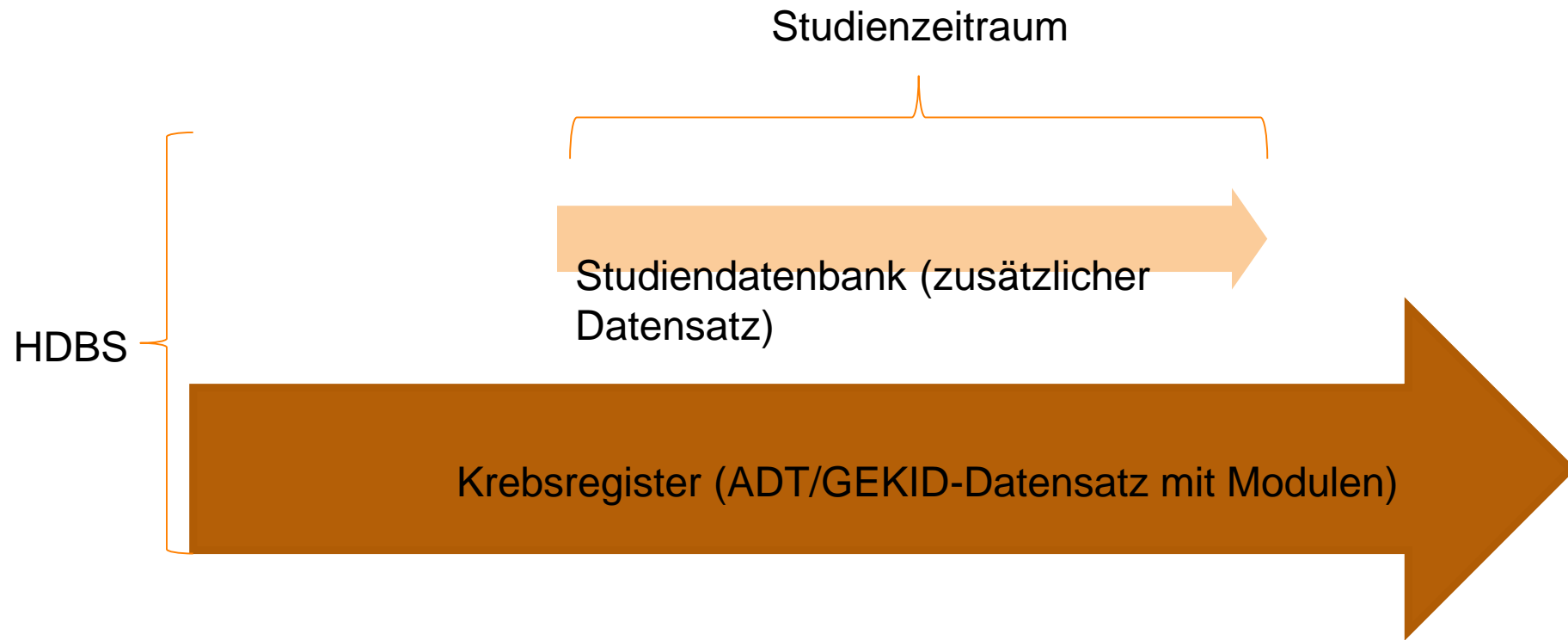
The survival of patients with rectal cancer has improved over the past 30 years<sup>1</sup>. Standardization of total mesorectal excision (TME) with or without neoadjuvant treatment has decreased local recurrence risks. Transanal TME (TaTME) was introduced to improve access to the pelvis in difficult to reach scenarios (such as obese men), with the promise of better margins and specimen quality<sup>2</sup>. From January 2015 to December 2017,

conventional surgery. Indeed, over the same interval, by comparison, the Norwegian Colorectal Cancer Registry<sup>3</sup> found only 3.4 per cent local recurrence following TME. A national audit is under way to confirm these observations and to elucidate reasons for this unexpected, serious issue; these are unclear but may involve educational, technical and oncological issues. Yet the surgeons at the four large-volume hospitals, who

as the tightness of the purse-string suture.

Neoadjuvant chemoradiotherapy might protect patients from tumour regrowth. In Norway, guidelines are based on the disease stage and the predicted circumferential resection margin. Decisions regarding neoadjuvant therapy are made independently of the planned procedure or approach, and currently about 30 per cent of patients receive it<sup>3</sup>.

## Register/-Populationsbasierte prospektive Studien



Forschungsdatenbanken: Onkobox-Reseach, StudoQ u.Ä

## Register/-Populationsbasierte prospektive Studien

### Vorteile

Kosten nur ca. 10% von konventionellen RCTs

Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Routine

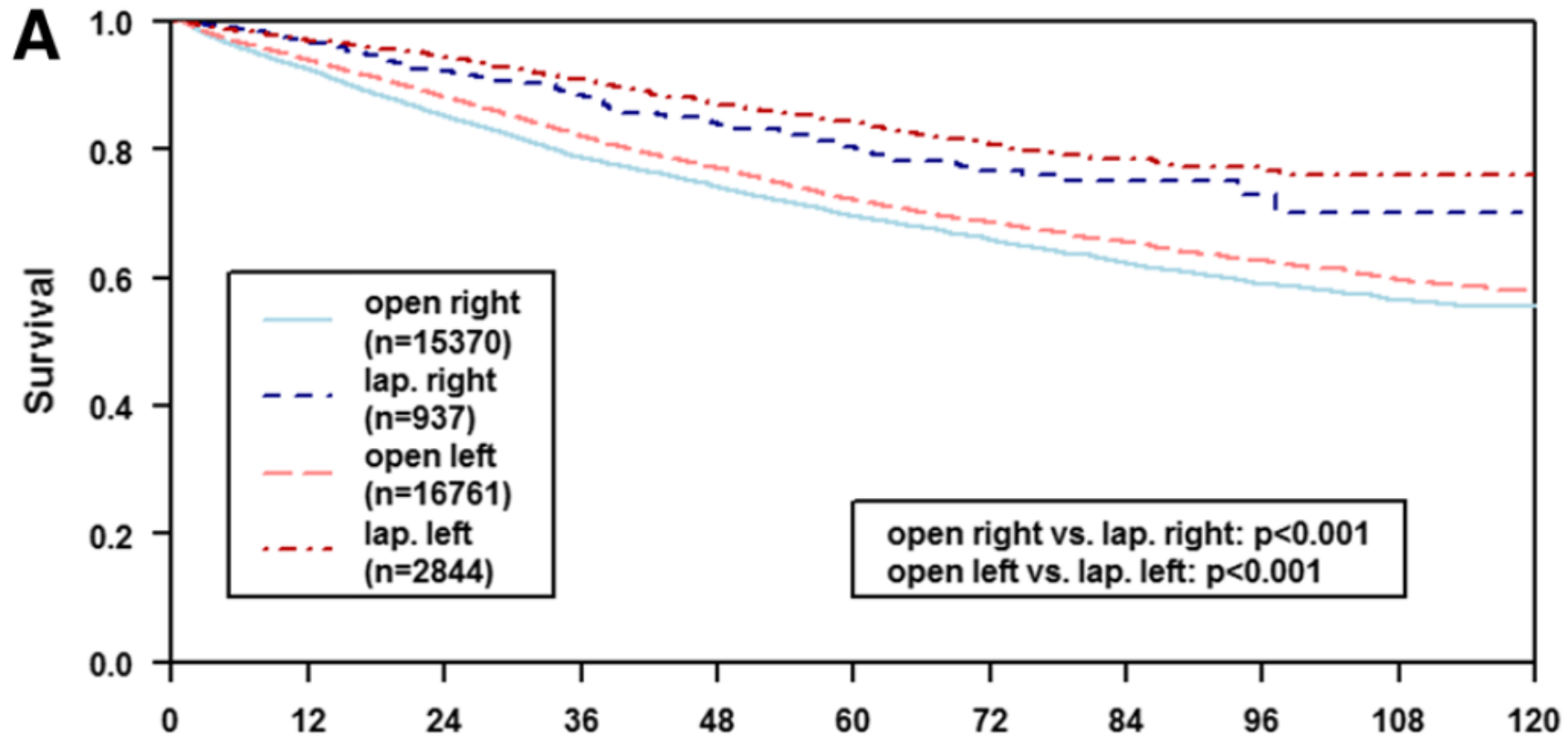
Sehr viel raschere Rekrutierung

## Zusammenfassung

Bereits die jetzt vorhandenen Daten bergen ein enormes Potenzial für eine konkrete Verbesserung der Versorgung Tumorkrankter Patienten

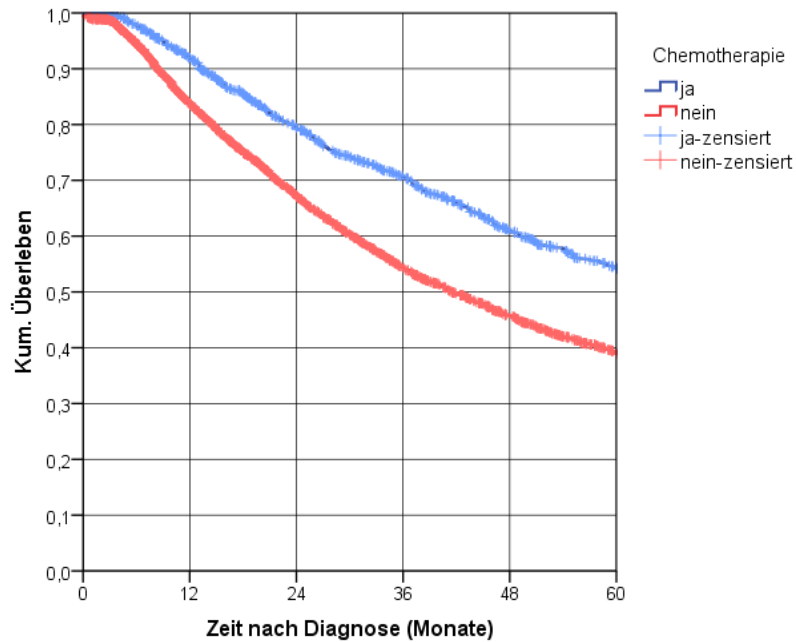
Eine Institution mit der Aufgabe der bundesweiten Zusammenführung der relevanten Daten und Schaffung einer Hubstruktur für die Forschung damit, kann dieses Potenzial heben.

Ob sich eine solche Struktur etablieren lässt, wird im Wesentlichen von der Unterstützung der potenziellen Nutzer abhängen.



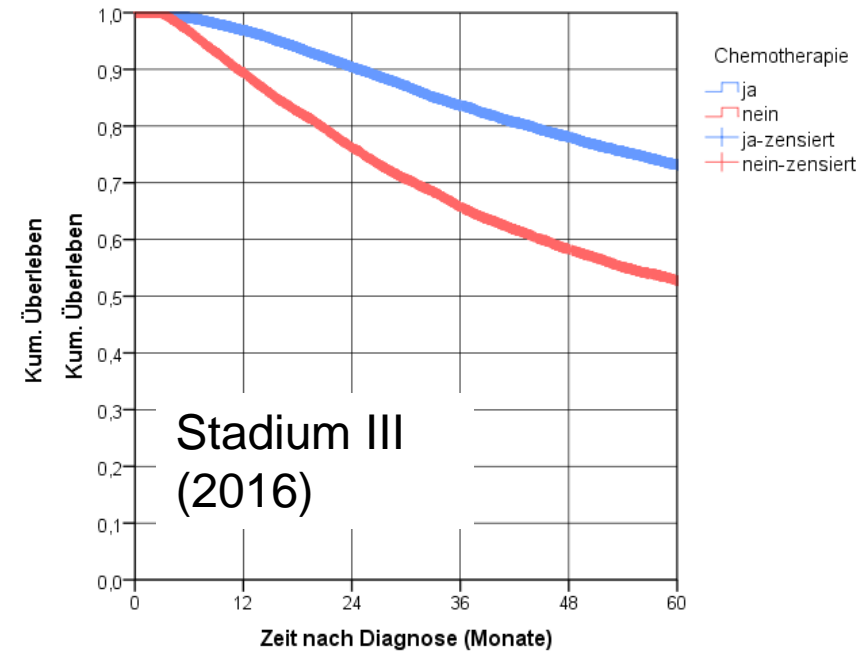
	Time in Months										
Under risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
open right	12412	9781	7473	5734	4168	2871	1927	1125	491	0	0
lap. right	712	523	370	262	198	127	71	29	13	0	0
open left	14125	11710	9478	7434	5538	4043	2786	1707	788	0	0
lap. left	2302	1849	1373	948	688	430	252	140	52	0	0

## Kolonkarzinom – Outcome bei älteren Patienten nach adjuvanter Chemotherapie bei KolonCa UICC III R0-operierte Patienten über 80 Jahre (N = 6478) Ausschluss der 90-Tage-Mortalität – Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regression



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel: 0,66 (95%-KI 0,61 - 0,72)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,72 (95%-KI 0,66 - 0,78)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv

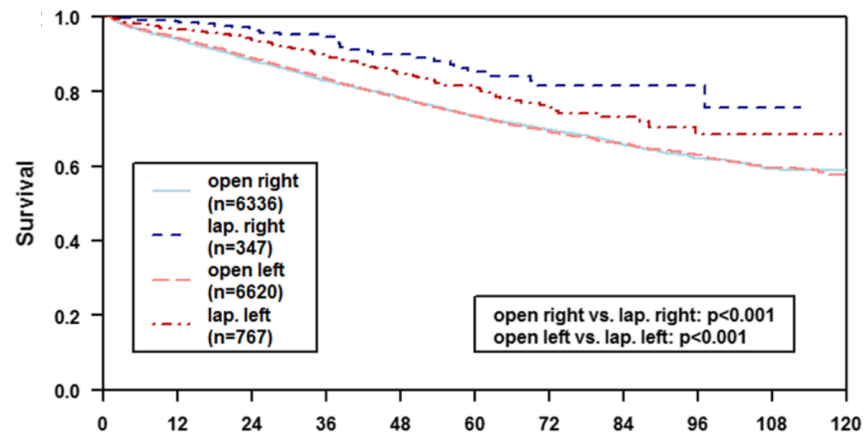


Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel : 0,68 (95%-KI 0,67 - 0,80)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,74 (95%-KI 0,64 - 0,81)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv

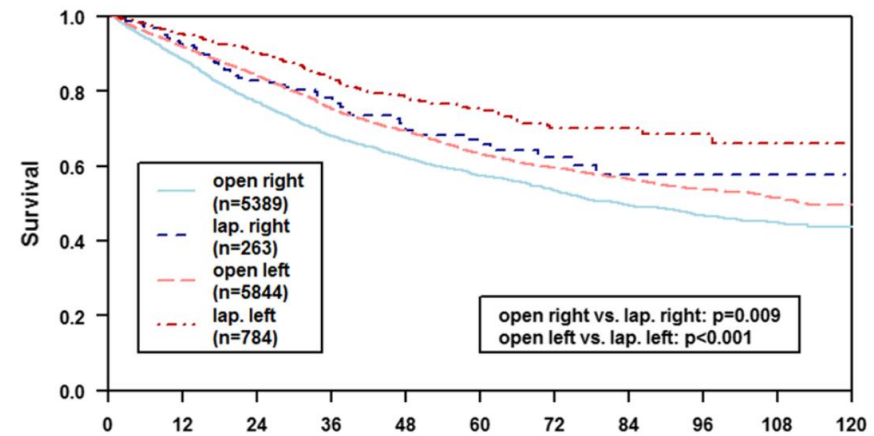


**UICC II**



Under risk	Time in Months										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
open right	5211	4219	3263	2514	1854	1300	889	500	214	0	0
lap. right	273	209	150	112	85	59	34	15	5	0	0
open left	5597	4606	3728	2872	2145	1541	1036	648	300	0	0
lap. left	604	483	357	241	176	111	59	37	18	0	0

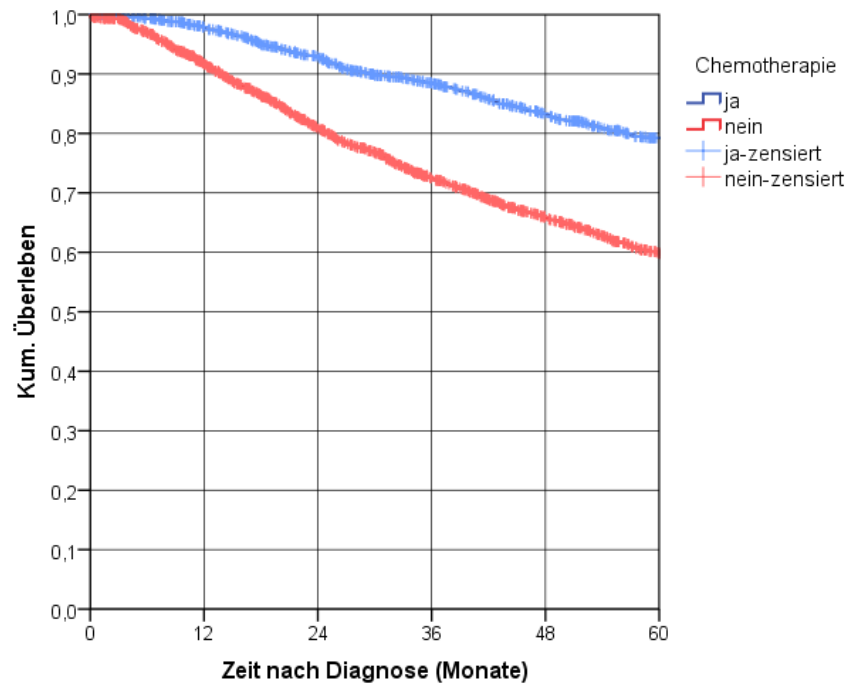
**UICC III**



Under risk	Time in Months										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
open right	4166	3101	2283	1717	1218	810	522	308	140	0	0
lap. right	191	137	103	68	50	32	16	7	5	0	0
open left	4806	3902	3022	2344	1701	1227	826	504	238	0	0
lap. left	619	470	314	206	153	86	53	32	10	0	0

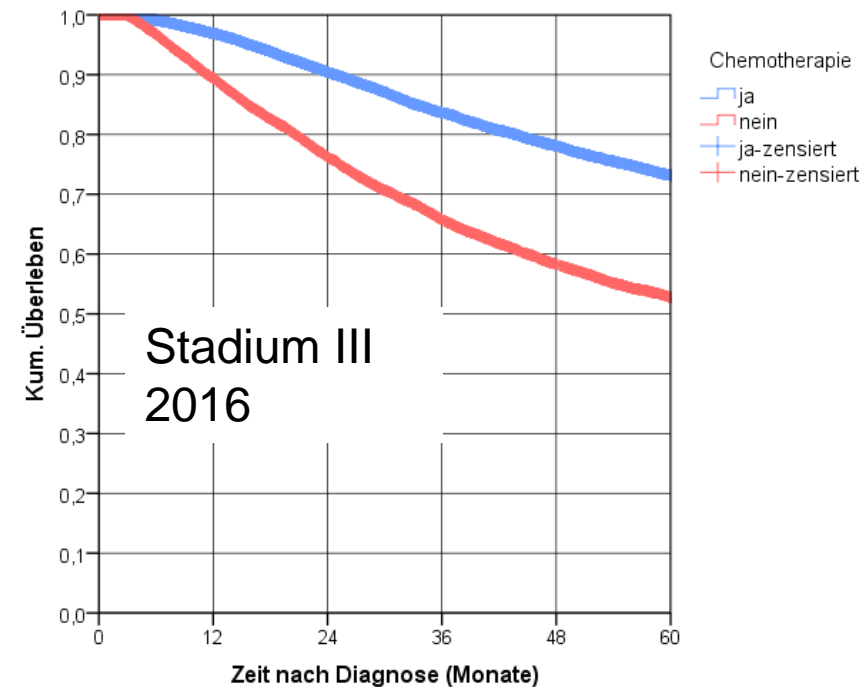
## Kolonkarzinom – Outcome nach adjuvanter Chemotherapie bei KolonCa T4N0M0 R0-operierte Patienten (N = 4 779)

### Ausschluss der 90-Tage-Mortalität – Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regression



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel: 0,48 (95%-KI 0,43 - 0,53)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,69 (95%-KI 0,61 - 0,78)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel : 0,53 (95%-KI 0,48 - 0,59)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,72 (95%-KI 0,64 - 0,81)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv

# Onkologische Langzeitergebnisse: COLOR II Trail

Operation bei Rektumkarzinom: Offen vs. laparoskopisch

DFS

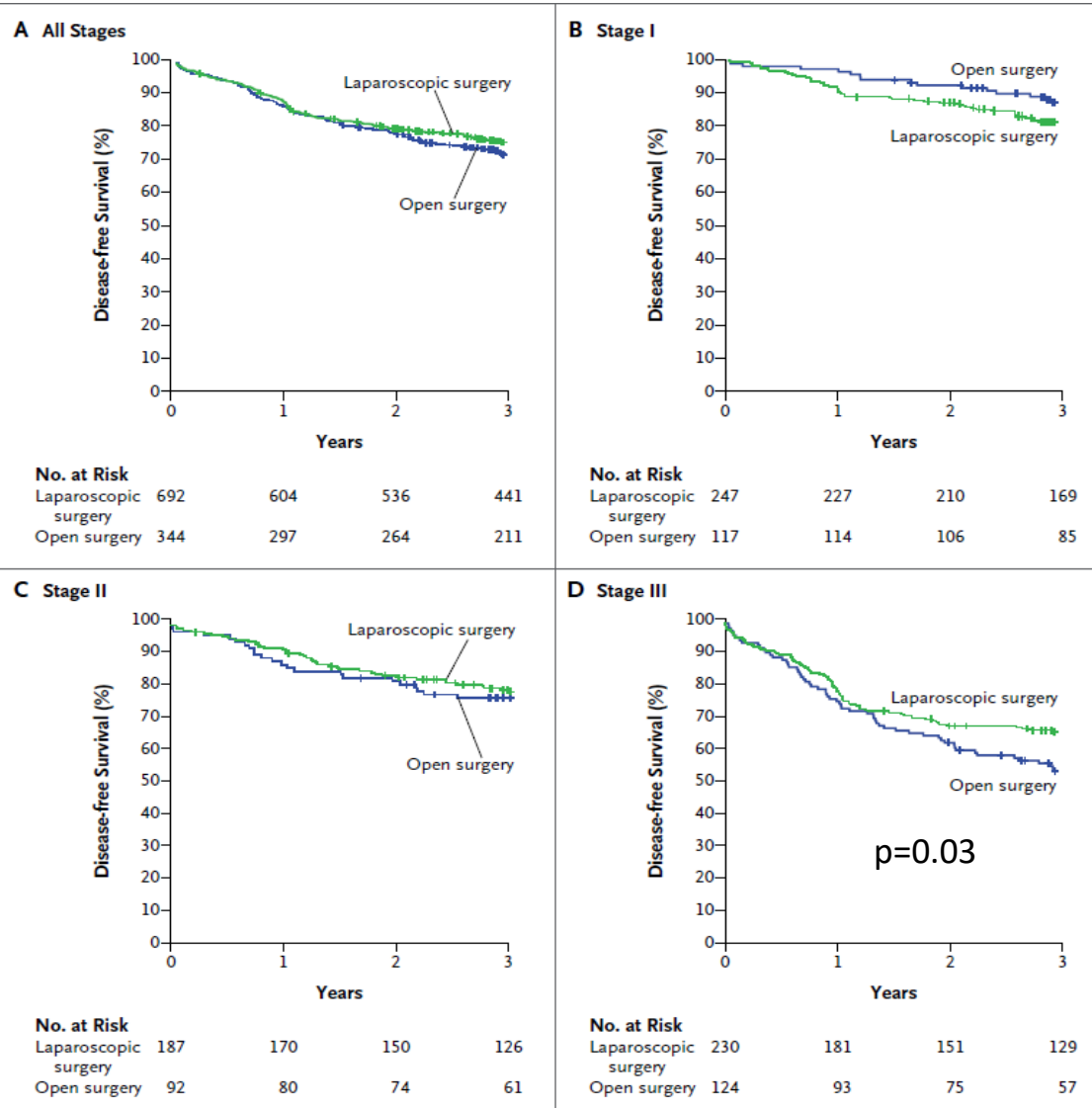
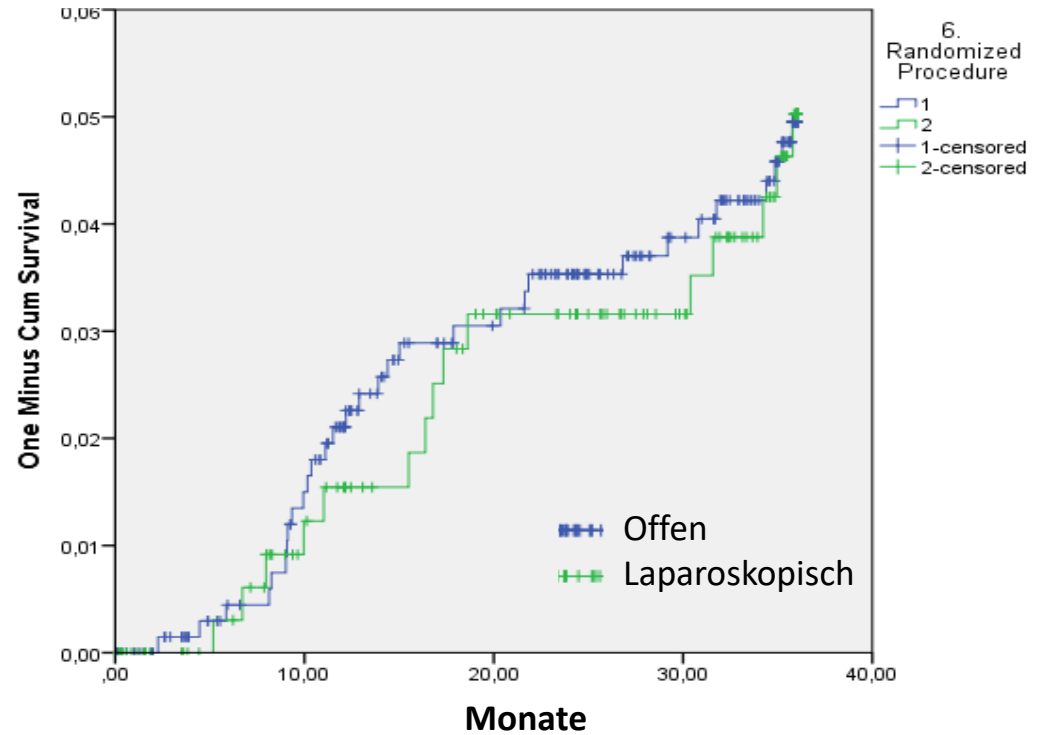


Figure 2. Disease-free Survival, According to Disease Stage.

## Lokalrezidive



Bonjer NEJM 2015

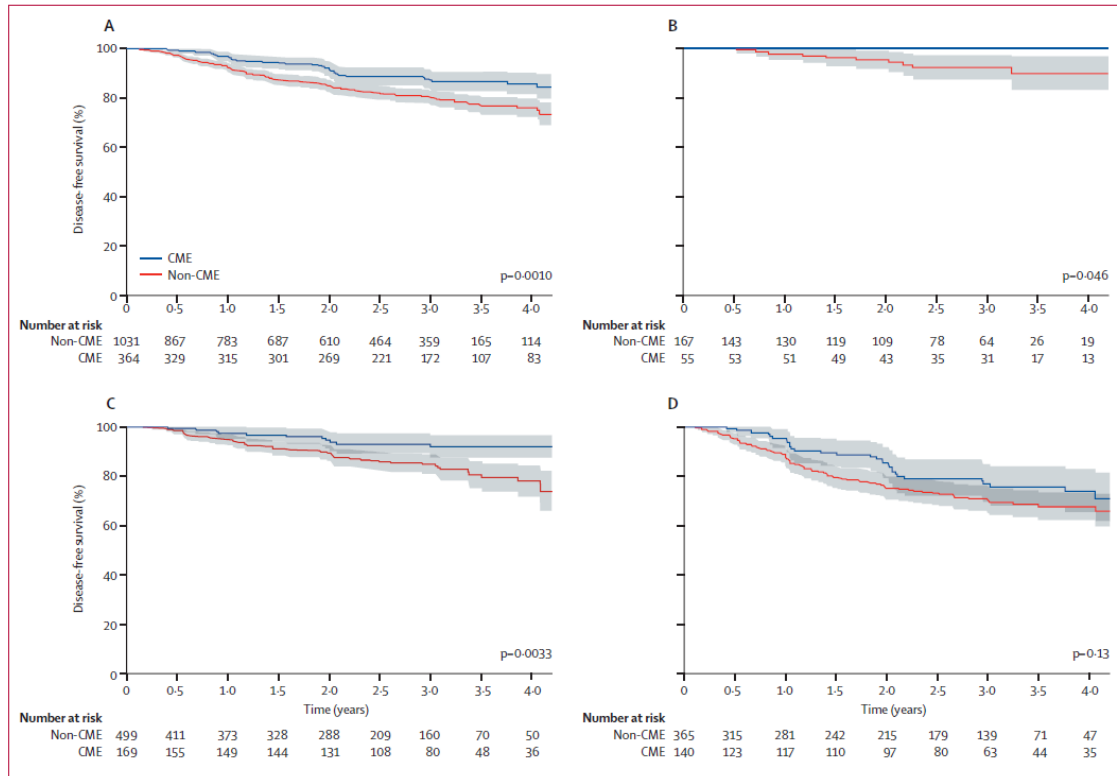


ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

# Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study



Claus Anders Bertelsen, Anders Ulrich Neuwshwander, Jens Erik Jansen, Michael Wilhelmsen, Anders Kirkegaard-Klitbo, Jutaka Reilin Tenma, Birgitte Bols, Peter Ingeholm, Leif Ahrenst Rasmussen, Lars Vedel Jepsen, Else Refsgaard Iversen, Bent Kristensen, Ismail Gögenur, on the behalf of the Danish Colorectal Cancer Group



**CME:  
Leitlinienstandard**

Lancet Oncol 2015

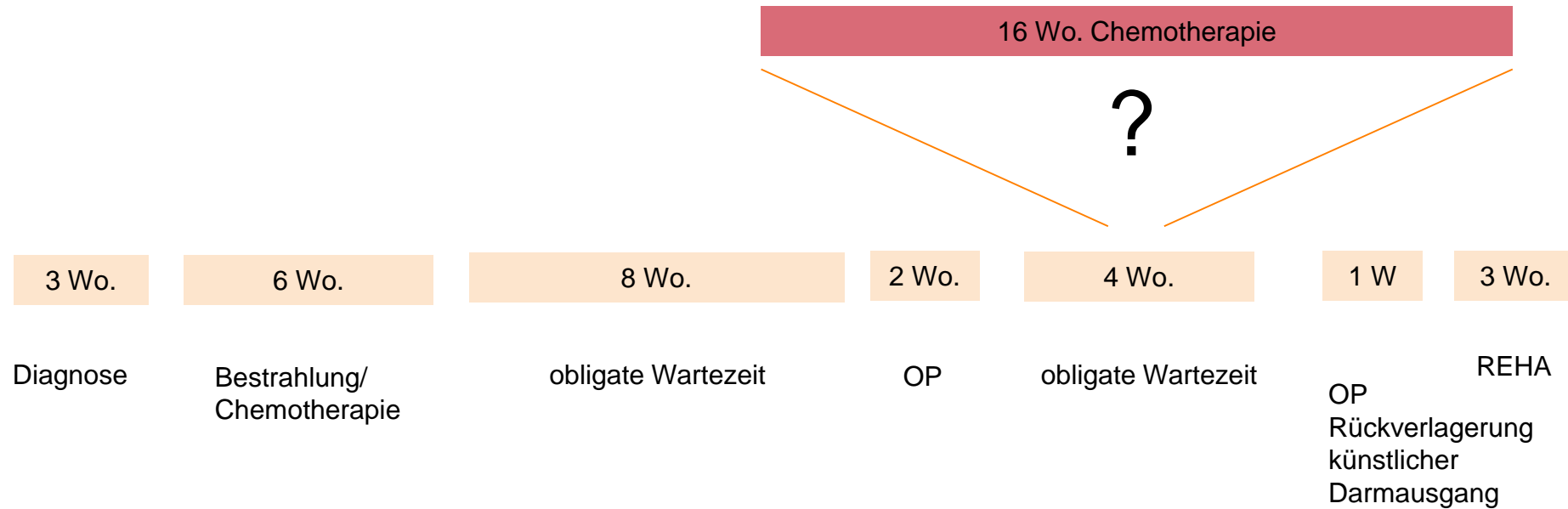
## Bessere Evidenz in der operativen Medizin -Beispiel Darmkrebs-

- Perioperative Behandlung
- Entwicklung und Evaluation neuer OP-Verfahren

# Perioperative Behandlung

## Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

### Behandlungsablauf



## Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

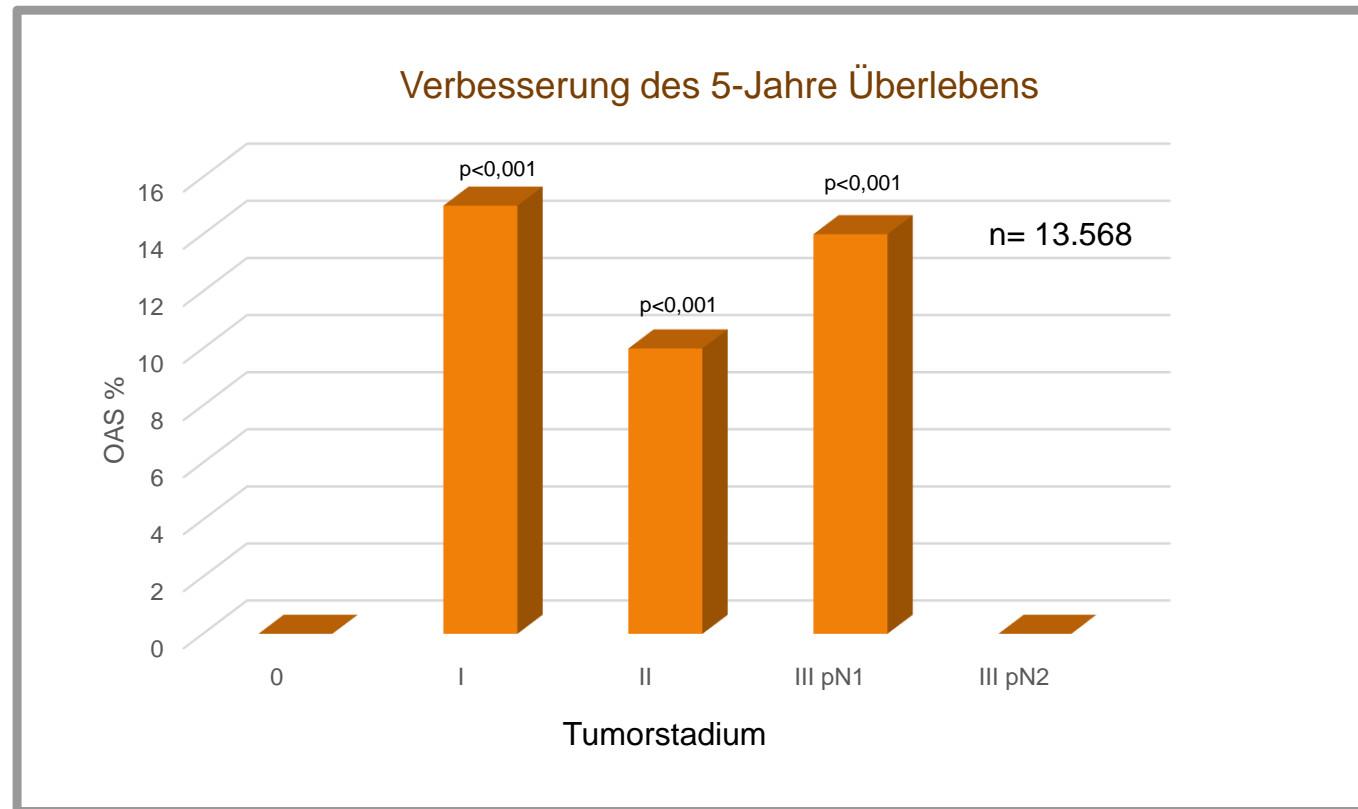
- 4 Monate Chemo mit Nebenwirkungen
- 4 Monate länger künstlicher Darmausgang
- 4 Monate länger Arbeitsunfähigkeit
- Therapieverlängerung von 27 auf 43 Wochen durch Chemo

➡ Leitlinienstandard für alle Stadien bis 2017

8.21.	Empfehlung	2008
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen Tumorstadium (also auch bei kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II) indiziert.	
Level of Evidence <b>1 b</b>	Starker Konsens	

## Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

- Analyse bundesweiter Daten aus Datenzusammenführung Krebskongress 2018
- Multivariable Adjustierung nach Alter: Geschlecht, Grading, Anzahl Lymphknoten und Lokalisation

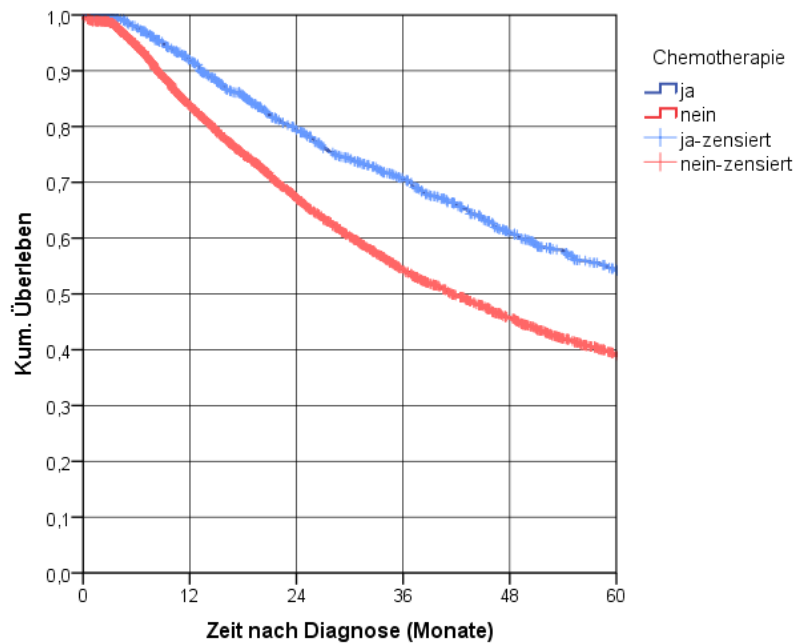


## Postoperative Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

Ähnliche Fragestellung mit postoperativer Chemotherapie bei:

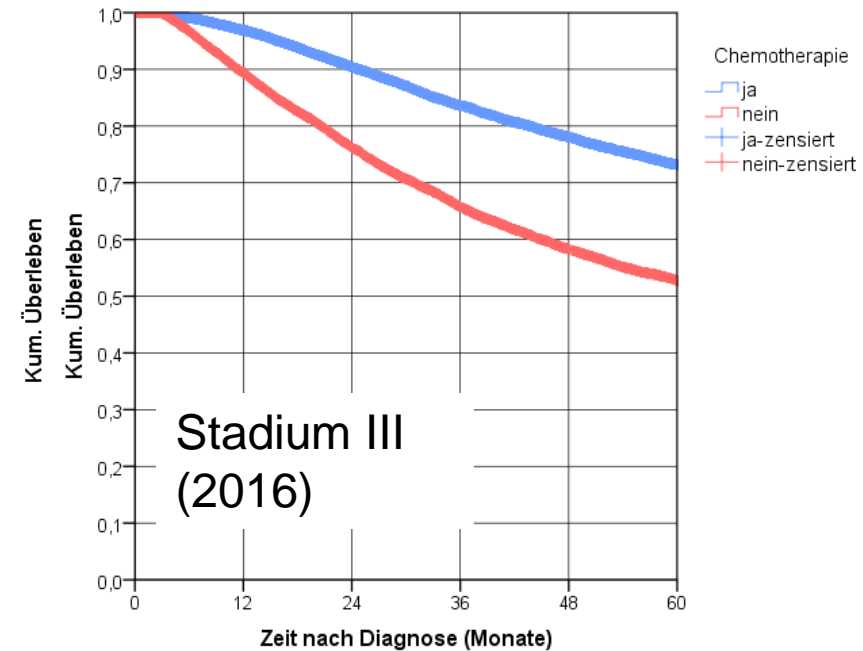
- Älteren Patienten
- Subgruppe im Stadium II Kolonkarzinom
- Operation von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom

## Kolonkarzinom – Outcome bei älteren Patienten nach adjuvanter Chemotherapie bei KolonCa UICC III R0-operierte Patienten über 80 Jahre (N = 6478) Ausschluss der 90-Tage-Mortalität – Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regression



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel: 0,66 (95%-KI 0,61 - 0,72)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,72 (95%-KI 0,66 - 0,78)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv



Log-Rank  $p < 0,001$

Hazard ratio univariabel : 0,68 (95%-KI 0,67 - 0,80)  
 Hazard ratio multivariabel: 0,74 (95%-KI 0,64 - 0,81)  
 Adjustiert für Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Anzahl untersuchter LK, Art der Operation, OP-Zugang, Notfall-Elektiv

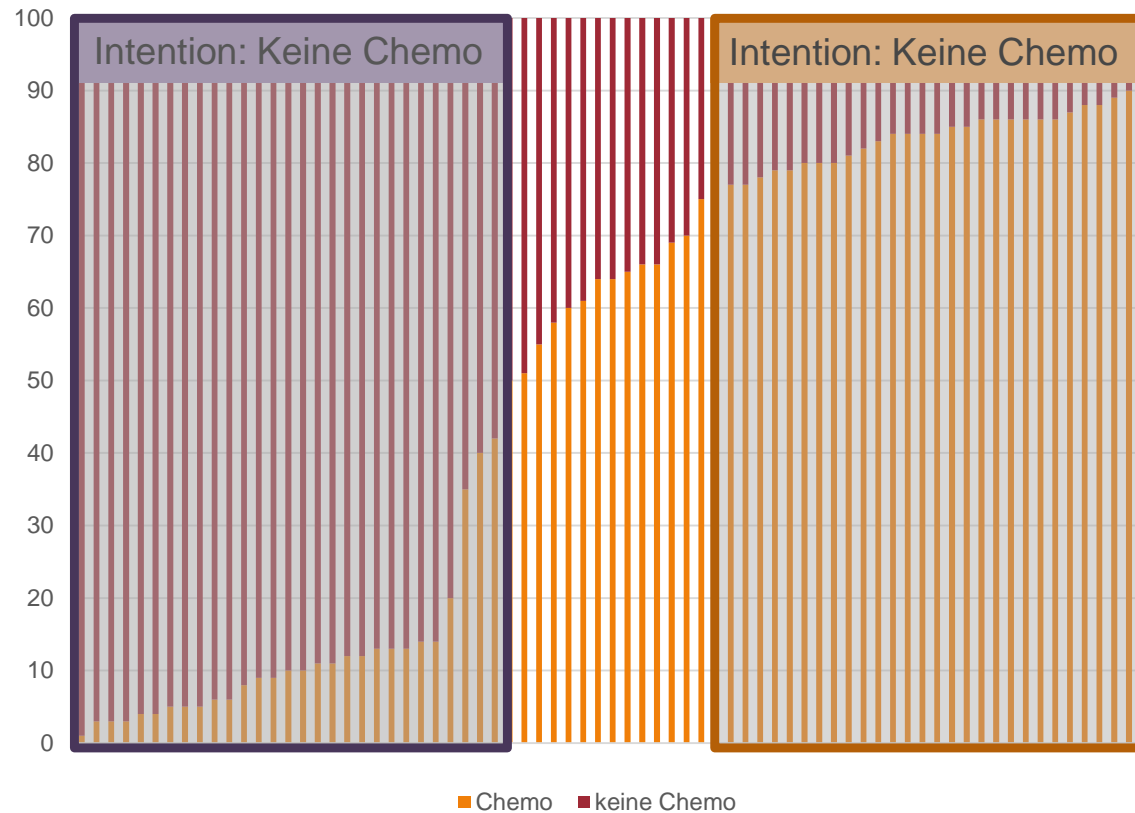
## Voraussetzungen zur Generierung von hochwertiger Evidenz für die perioperative Therapie

- Funktionsfähige klinische Krebsregister in den Ländern (§65c)
- Bundesweite Zusammenführung der Daten
- Projektbezogene klinische Arbeitsgruppen
- Anwendung und Entwicklung innovativer statistischer Verfahren (Propensity score, Inverse Probability of Treatment Weighting) zur Abschätzung der Behandlungsintention.

# Voraussetzungen zur Generierung von hochwertiger Evidenz für die perioperative Therapie

Beispiel: Simulation „Intention to treat“

Anteil Chemotherapie pro Klinik



## Aktueller Stand der Generierung von hochwertiger Evidenz für die perioperative Therapie

- Register bundesweit in absehbarer Zeit voll funktionsfähig
- Projekte mit geringen Aufwendungen umsetzbar



Institutionalisierung und Professionalisierung notwendig

## Entwicklung und Evaluation neuer OP-Verfahren

- Überwachung der Implementierung neuer chirurgischer Techniken
- Effektivitätsbeurteilung neuer chirurgischer Techniken

## Überwachung der Implementierung neuer chirurgischer Techniken

Beispiel kolorektales Karzinom

## Studienphasen: Pharmakologische Intervention

Phase 0:	In vitro / tierexperimentelle Studien	
Phase I:	Dosisfindung	(n=20-100)
Phase II:	Therapeutische Exploration	(n=100-500)
Phase III:	Therapeutische Bestätigung	(n=500-1000)
Phase IV:	Therapeutische Anwendung	(n= 1000+ )

Kontrollierte Bedingung

Freie Anwendung Bedingung

# Studienphasen: Chirurgische Intervention

1991 Erste OP am Menschen

2019 Phase III Studie

*Surgical Laparoscopy & Endoscopy*  
Vol. 1, No. 3, pp. 144-150  
© 1991 Raven Press, Ltd., New York

## Minimally Invasive (Laparoscopic)

M. Jacobs, M.D., J. C. Verdeja, M.D.

**Summary:** The successful application of laparoscopic surgery for the treatment of acute appendicitis has encouraged this technology further in an attempt to make the gastrointestinal (GI) tract. After gaining laparoscopic skills while performing clinical biliary surgery, then in a controlled animal laboratory, a pilot laparoscopic surgery was initiated. Twenty patients with acute appendicitis (mean age of 57 years) underwent laparoscopic appendectomy. In 19 patients, a right hemicolectomy was performed. A low anterior resection, Hartman's resection were each performed in one patient. Indications: large villous adenomas or adenocarcinoma, sigmoid endometrioma in 1, cecal volvulus in 1. Eighty percent of patients were discharged on the first postoperative day and 70% were discharged on a regular diet and having normal bowel movements. Complications: a 3 unit postoperative bleed, marked edema of the rectosigmoid developed with a rectal tube and one individual

## RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

### Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer

#### Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial

James Fleshman, MD,\* Megan E. Branda, MS,† Daniel J. Sargent, PhD,‡ Anne Marie Boller, MD,§ Virgilio V. George, MD,¶ Maher A. Abbas, MD,|| Walter R. Peters Jr, MD,\*\* Dipen C. Maun, MD,†† George J. Chang, MD,‡‡ Alan Herline, MD,§§ Alessandro Fichera, MD,¶¶ Matthew G. Mutch, MD,|||| Steven D. Wexner, MD,\*\*\* Mark H. Whiteford, MD,††† John Marks, MD,‡‡‡ Elisa Birnbaum, MD,§§§ David A. Margolin, MD,¶¶¶ David W. Larson, MD,||||| Peter W. Marcello, MD,\*\*\*\* Mitchell C. Posner, MD,†††† Thomas E. Read, MD,\*\*\*\* John R. T. Monson, MD,‡‡‡‡ Sherry M. Wren, MD,§§§§ Peter W. T. Pisters, MD,‡‡ and Heidi Nelson, MD,|||||

**Objective:** To determine the disease-free survival (DFS) and recurrence after the treatment of patients with rectal cancer with open (OPEN) or laparoscopic (LAP) resection.

**Background:** This randomized clinical trial (ACOSOG [Alliance] Z6051), performed between 2008 and 2013, compared LAP and OPEN resection of stage II/III rectal cancer, within 12 cm of the anal verge (T1-3, N0-2, M0) in

**Methods:** The DFS and recurrence were not powered, and are being assessed for superiority. Recurrence was determined at 3, 6, 9, 12, and every 6 months thereafter, using carcinoembryonic antigen, physical examination, computed tomography, and colonoscopy. In all, 486 patients were randomized to LAP (243) or OPEN (243), with 462 eligible for analysis (LAP = 240 and OPEN = 222). Median follow-up is 47.9 months.

## Studienphasen: Chirurgische Intervention

Phase 0:	In Tierexperimente, Körperspender-OPs	
Phase IV:	Therapeutische Anwendung	(n= 1000+
Phase I:	Dosisfindung	(n=20-100)
Phase II:	Therapeutische Exploration	(n=100-500)
Phase III:	Therapeutische Bestätigung	(n=500-1000)

Kontrollierte Bedingung

Freie Anwendung Bedingung

# Überwachung der Implementierung neuer chirurgischer Techniken

Derzeitige Evidenzgenerierung für experimentelle Prozeduren

---

## Freiwillige Register

- Europäisches TA-TME Register
- Studoq
- ....

## Problem:

- Selektion der besten Kliniken
- Selektion der geeignetsten Patienten
- Protagonisten des neuen Verfahrens
- Analyse per Behandlung (nicht per Intention)

## Notwendige Voraussetzungen

---

- OPS für neue/experimentelle Operationen (Schnellverfahren)
- Komplette Dokumentation in klinische Krebsregister
- Bundesweite Datenzusammenführung
- Systematische Analyse durch Expertenpanel

## Effektivitätsbeurteilung neuer chirurgischer Techniken

Goldstandard: Randomisiert kontrollierte Studien

## Warum werden nicht mehr RCT in der onkologischen Viszeralchirurgie durchgeführt?

Strukturelle Gründe

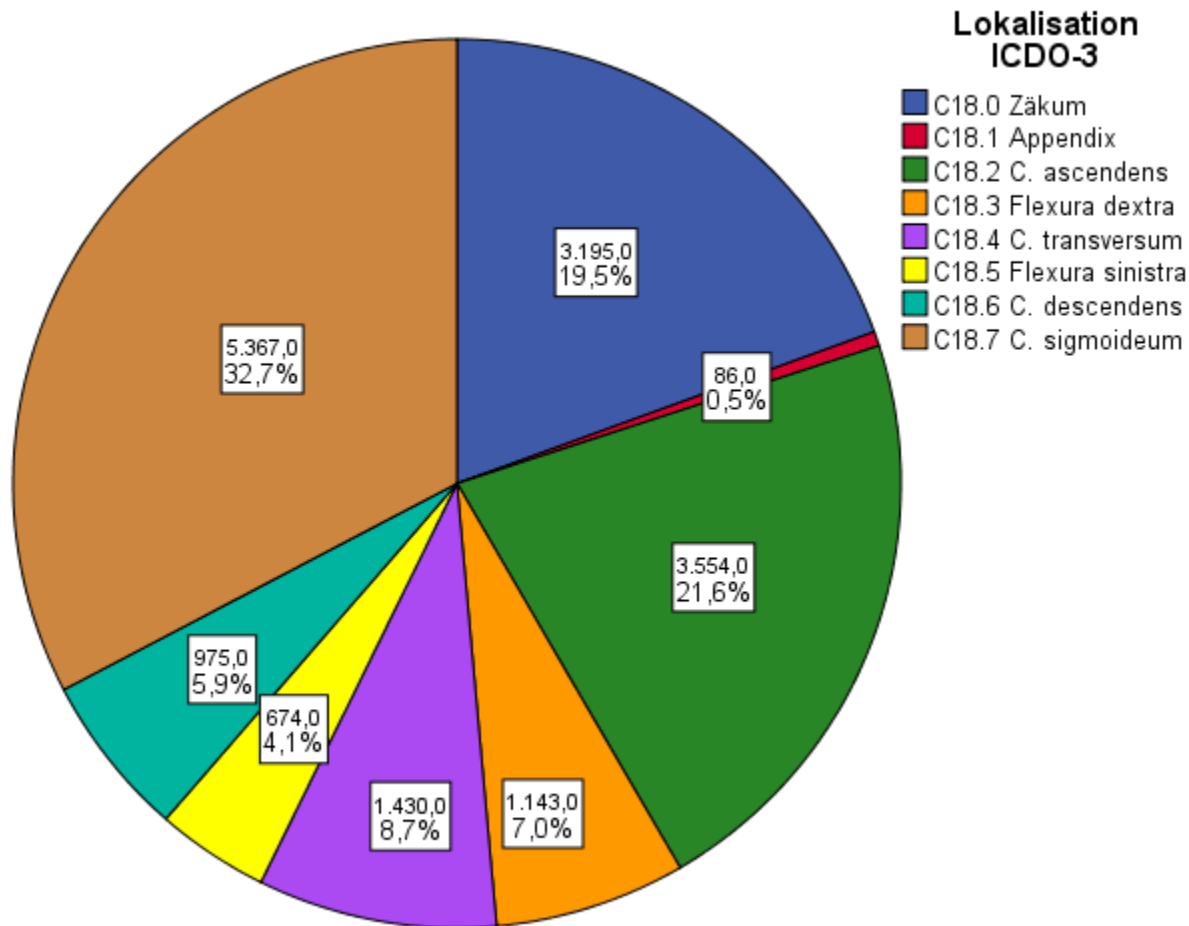
Methodische Gründe

- Intervention schlecht standardisierbar
- Lange Lernkurven
- Irreversibilität des Wissens

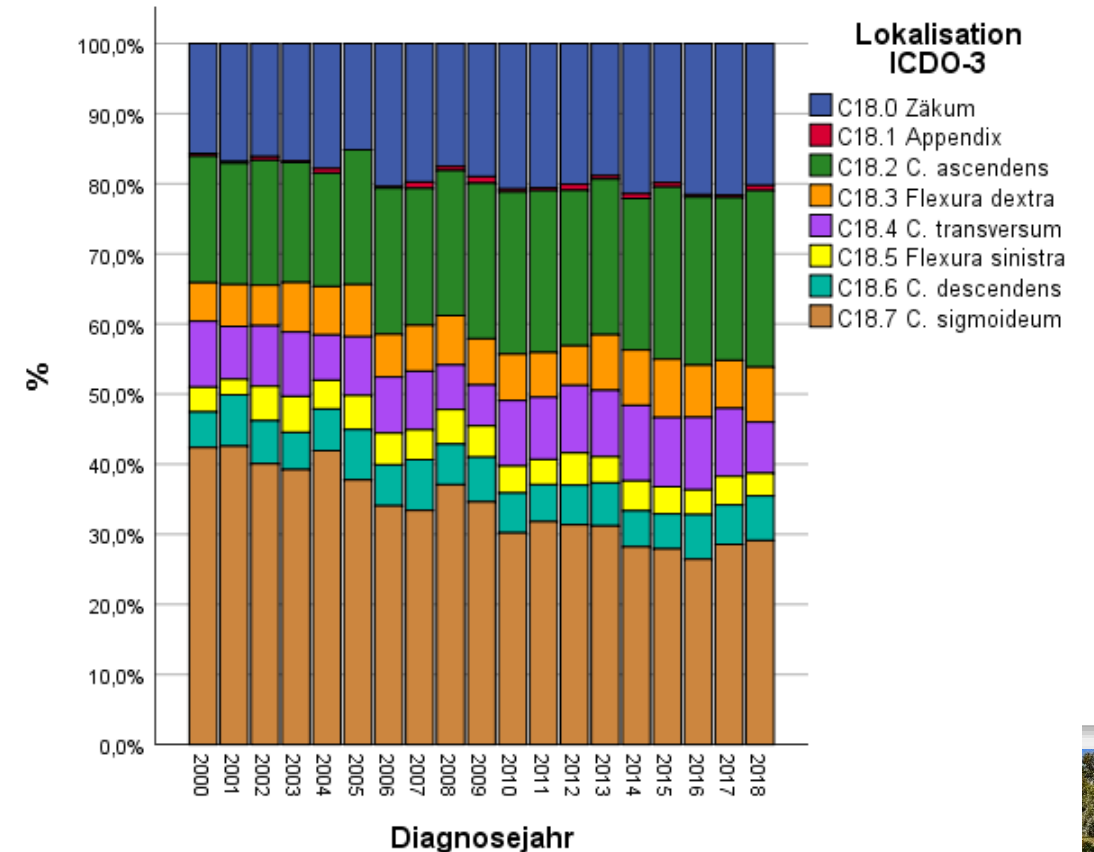
# Kolonkarzinom UICC III –

## Verteilung und Zeitverlauf der Tumorlokalisation, Operationszugang und Gesamtüberleben

Verteilung der Lokalisation (16 424 Patienten mit partieller Resektion des Kolon UICC III)



Verteilung der Lokalisation im Zeitverlauf (16 424 Patienten mit partieller Resektion des Kolon UICC III)

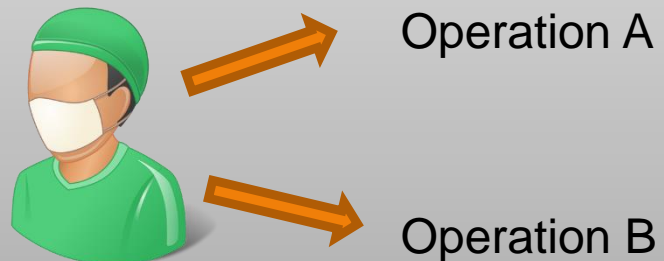


# Warum werden nicht mehr RCT in der onkologischen Viszeralchirurgie durchgeführt?

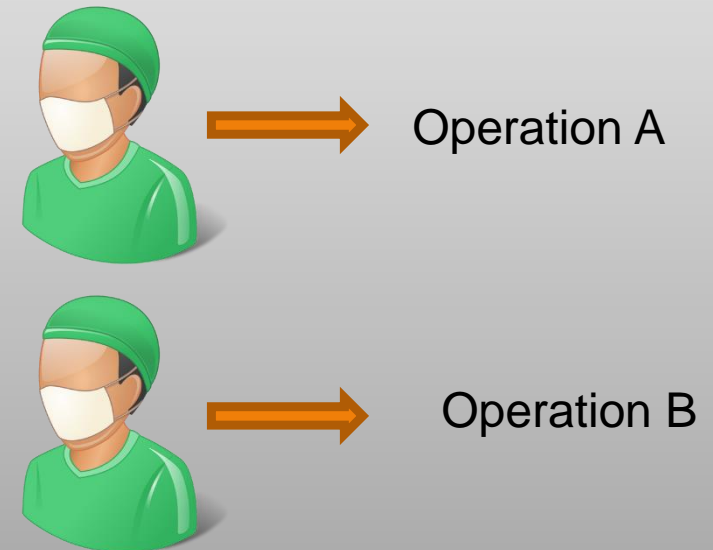
## Lösungen

---

### Klassische Randomisierte Studie



### Quasiexperimentelles Studiendesign



# CME-Studie Dänemark



Vollerfassung der aller Karzinomfälle und eindeutige intention-to-treat  
Verteilung



**C: colon surgery**  
**R: rectum surgery**  
**(T4): advanced rectum cancer**  
**(invasion bladder, prostate,**  
**lateral pelvis and presacral)**

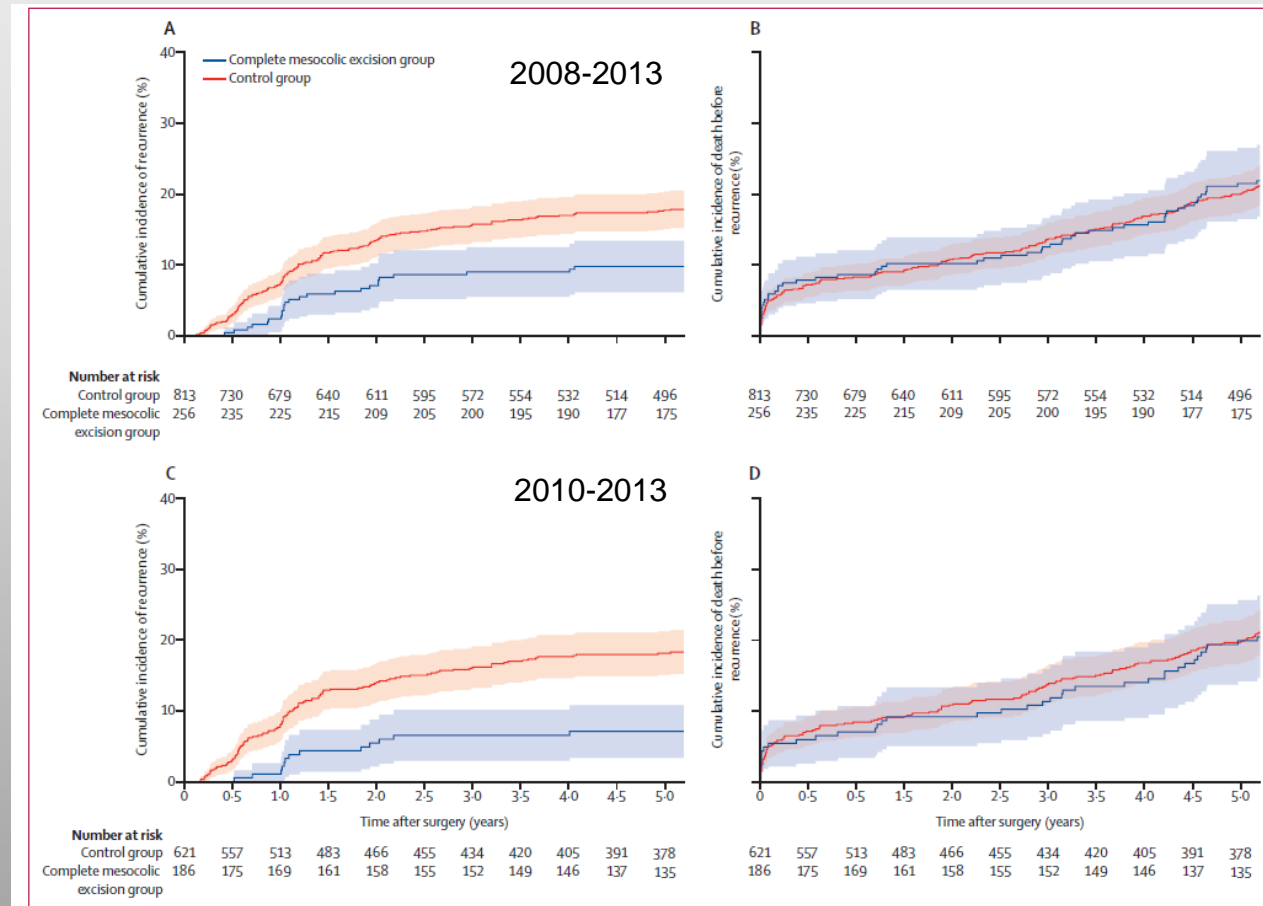


Klinik operiert nach CME  
Standard

# CME vs Standardoperation bei rechtsseitigem Kolonkarzinom



## 5,2-Jahre kumulative Inzidenz von Rezidiv und Tod in den Stadien UICC I-III



# Registry based randomised trail



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes 1 Year After Transcatheter Aortic Valve Replacement

... M.D., Ph.D., Ole Frøbert, M.D., Ph.D., Göran K. Olivecrona, M.D., Ph.D.,  
... morarinn Gudnason, M.D., Ph.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Patrik Alström, M.D.,  
Jonas Andersson, M.D., Ph.D., Fredrik Calais, M.D., Jörg Carlsson, M.D., Ph.D.,  
Olov Collste, M.D., Matthias Göteborg, M.D., Ph.D., Peter Hårdhammar, M.D.,  
Dan Ioanes, M.D., Anders Kallryd, M.D., Rickard Linder, M.D., Ph.D.,  
Anders Lundin, M.D., Jacob Odenstedt, M.D., Elmir Omerovic, M.D., Ph.D.,  
Verner Puskar, M.D., Tim Tödt, M.D., Ph.D., Eva Zelleroth, M.D.,  
Ollie Östlund, Ph.D., and Stefan K. James, M.D., Ph.D.

1/10 of the cost of classical RCT

Perspective:

d

---

## The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

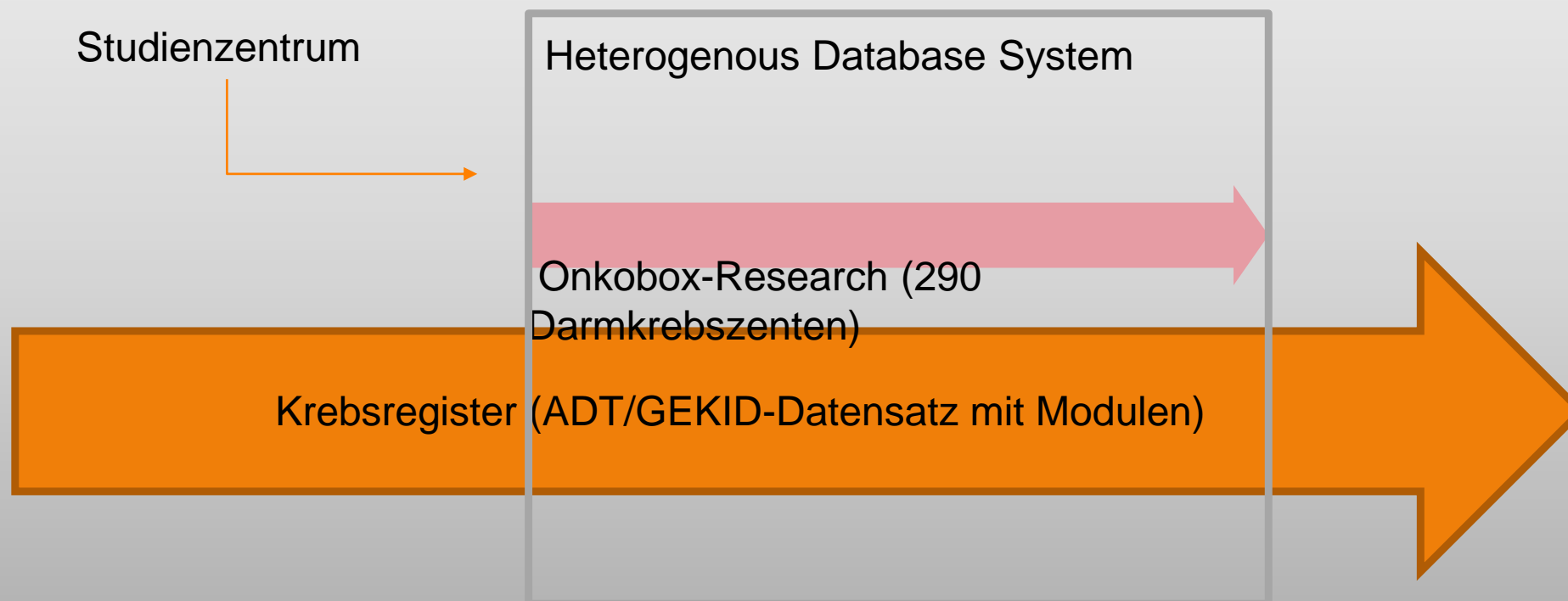
Michael S. Lauer, M.D., and Ralph B. D’Agostino, Sr., Ph.D.

Related article, p. 1587



# Voraussetzungen für registerbasierte Studien

---



➡ Test in Modellregion heute möglich!

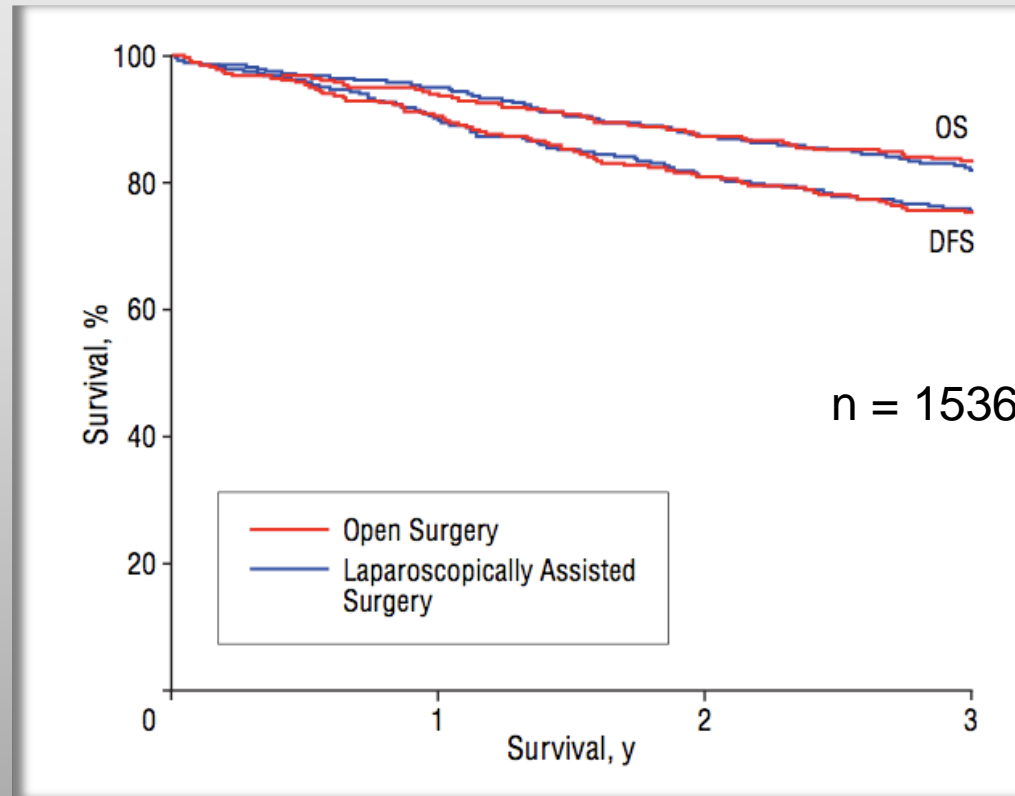
# Laparoskopische vs. Offene Operation beim Kolonkarzinom



Langzeitergebnisse

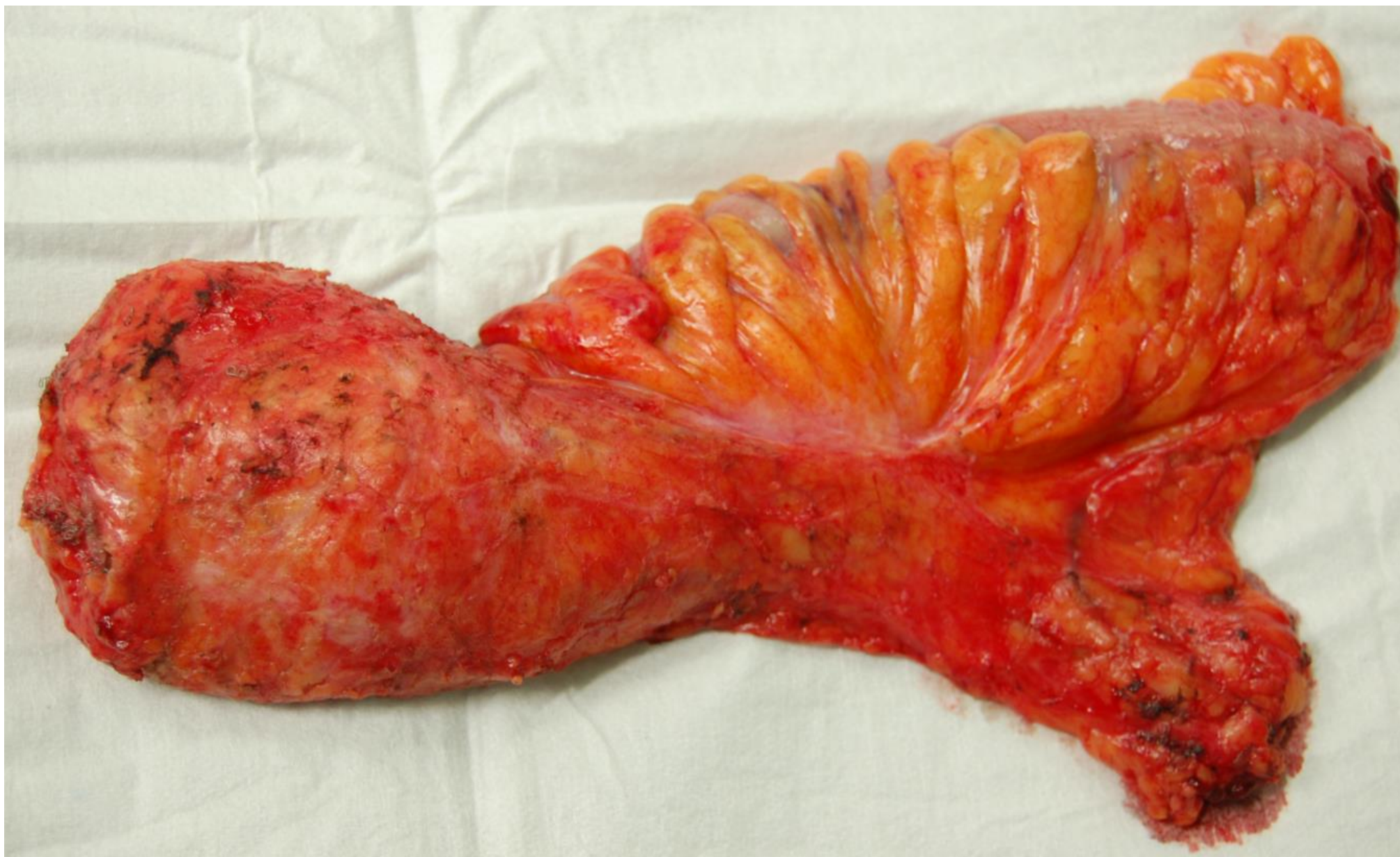
## Metaanalyse

- Barcelona
- COST
- COLOR
- CLASICC



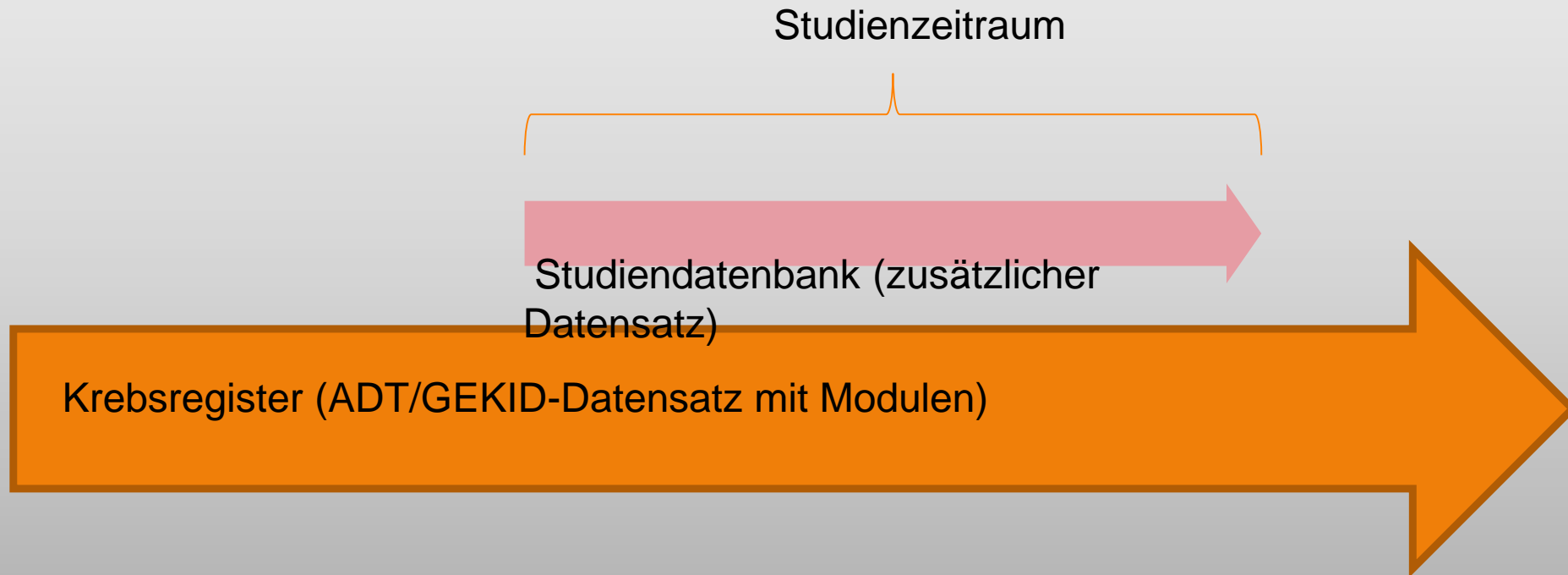
Bonjer, Arch Surg. 2007

## Diskussion Laparoskopische Rektumresektion



# Forschungsdatenbank der Darmkrebszentren: Onkobox research /Studoq der DGAV

---

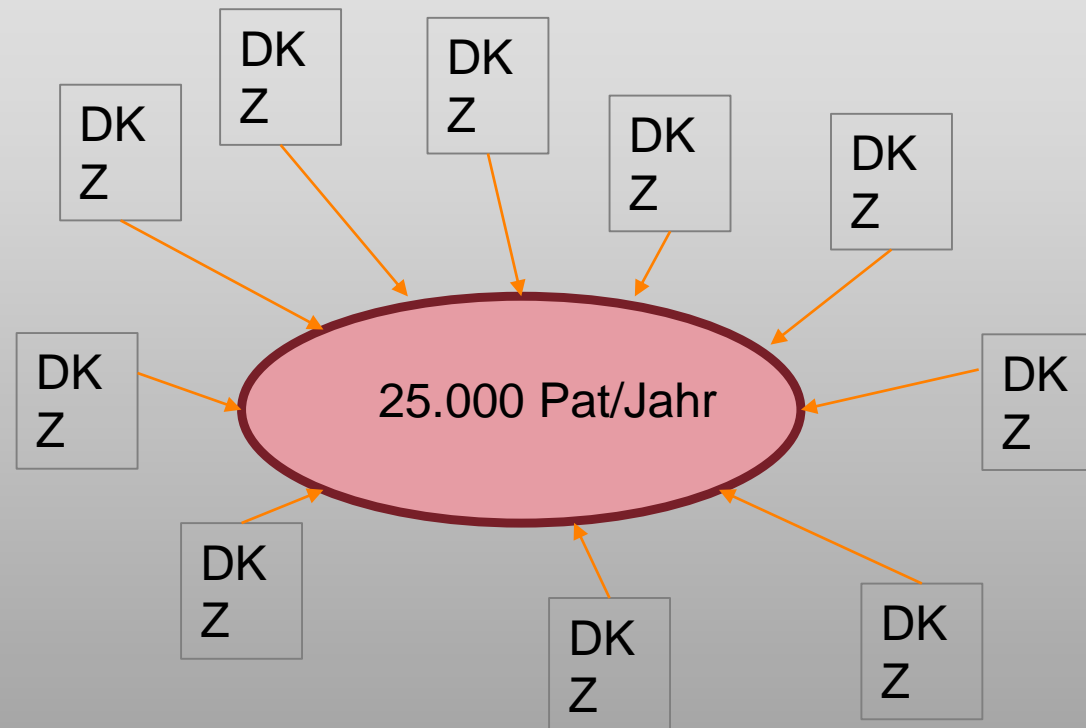


# Forschungsdatenbank der Darmkrebszentren: Onkobox research

---

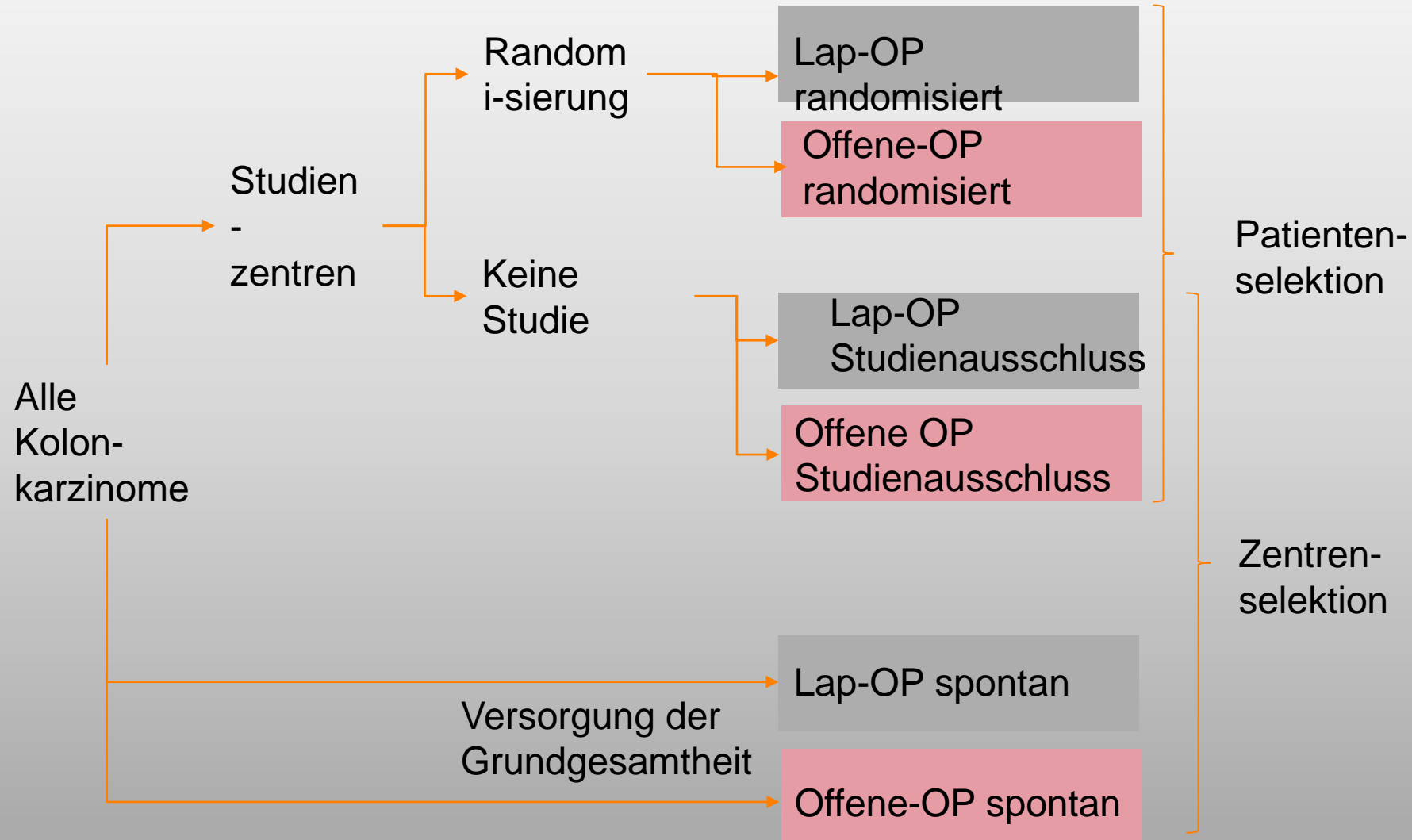


Frei programmierbare  
Datenerfassung



# Populationsbasierte randomisierte Studie

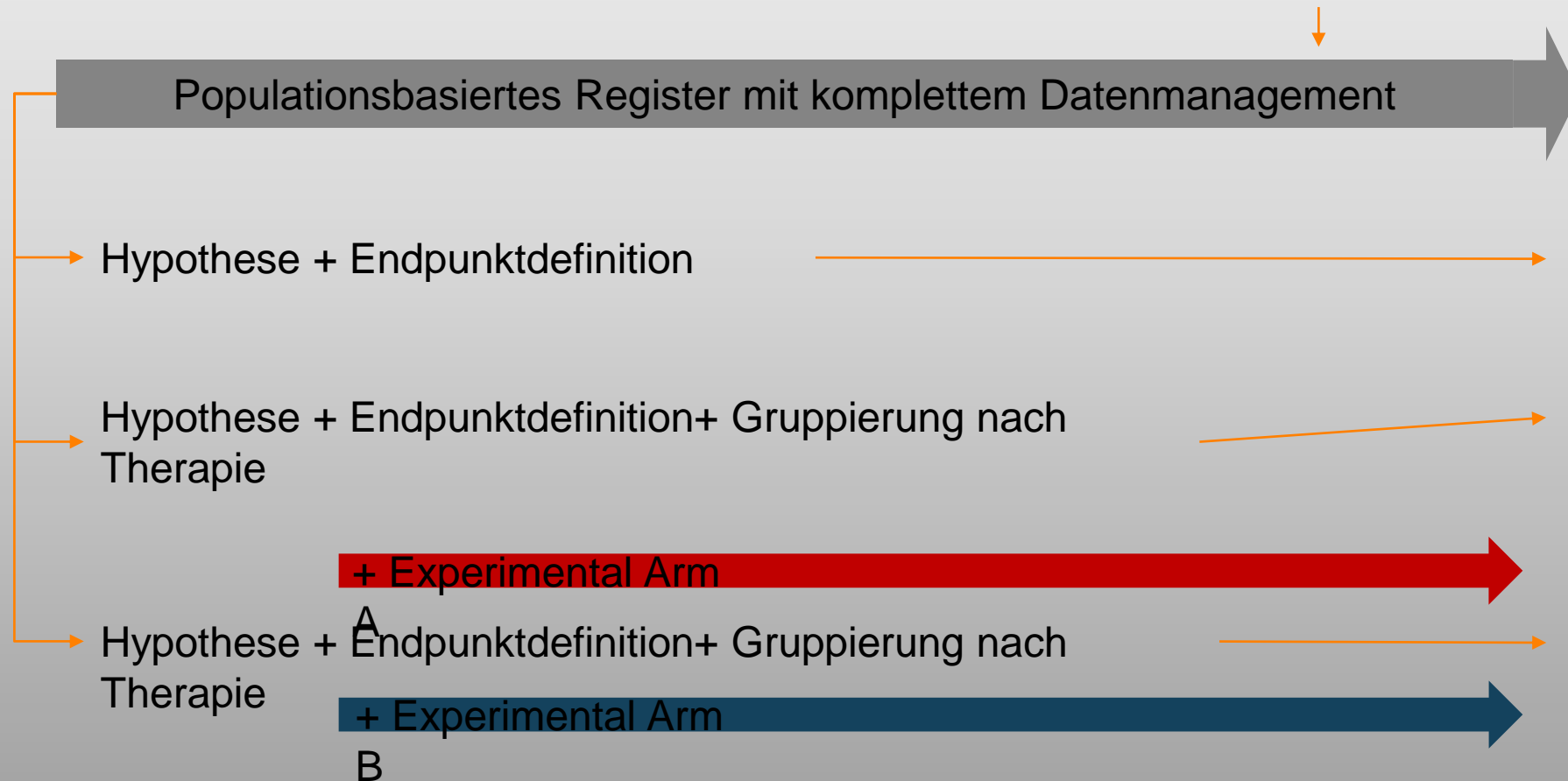
## -Laparoskopische vs. Offene Operation-



# Populationsbasierte Studiendesigns durch flächendeckende Register



Retrospektive Analyse



Direkter kurzfristiger Nutzen für Patienten bei bundesweiter Zusammenführung der Daten der klinischen Krebsregister mit vollem ADT/GEKID Datensatz und Zusatzmodulen.

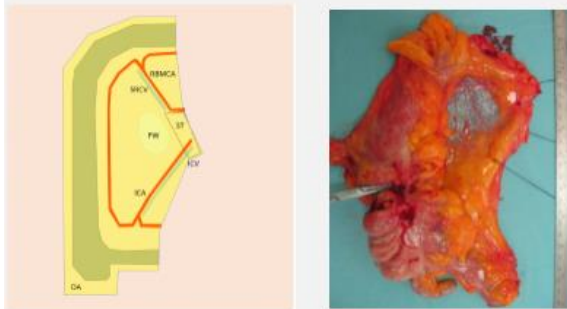
**Voraussetzung:**

- Valide Daten
- Entitätsspezifische Auswerteteams mit spezieller klinischer und akademischer Expertise im Themenbereich
- Enge Zusammenarbeit mit klinisch orientierten Biometrikern
- Einbindung der Fachgesellschaften

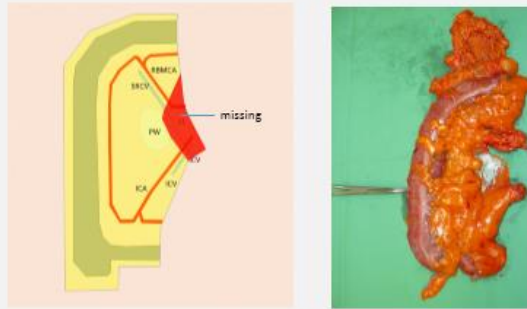


53 Zentren n=1097

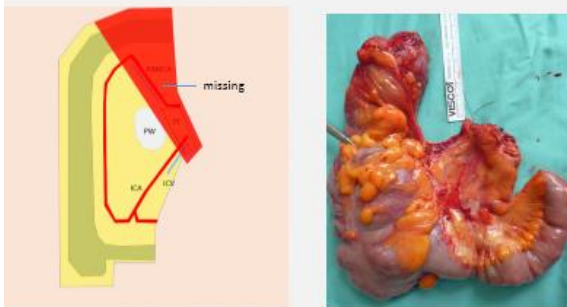
**Type 0:** CME-specimen



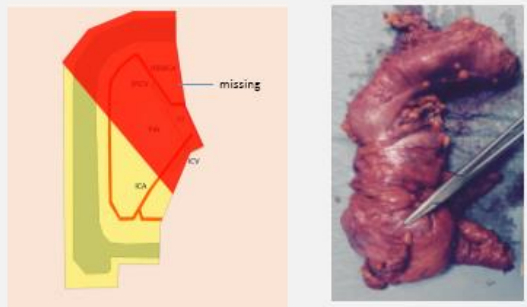
**Type I:** missing/divided surgical trunk



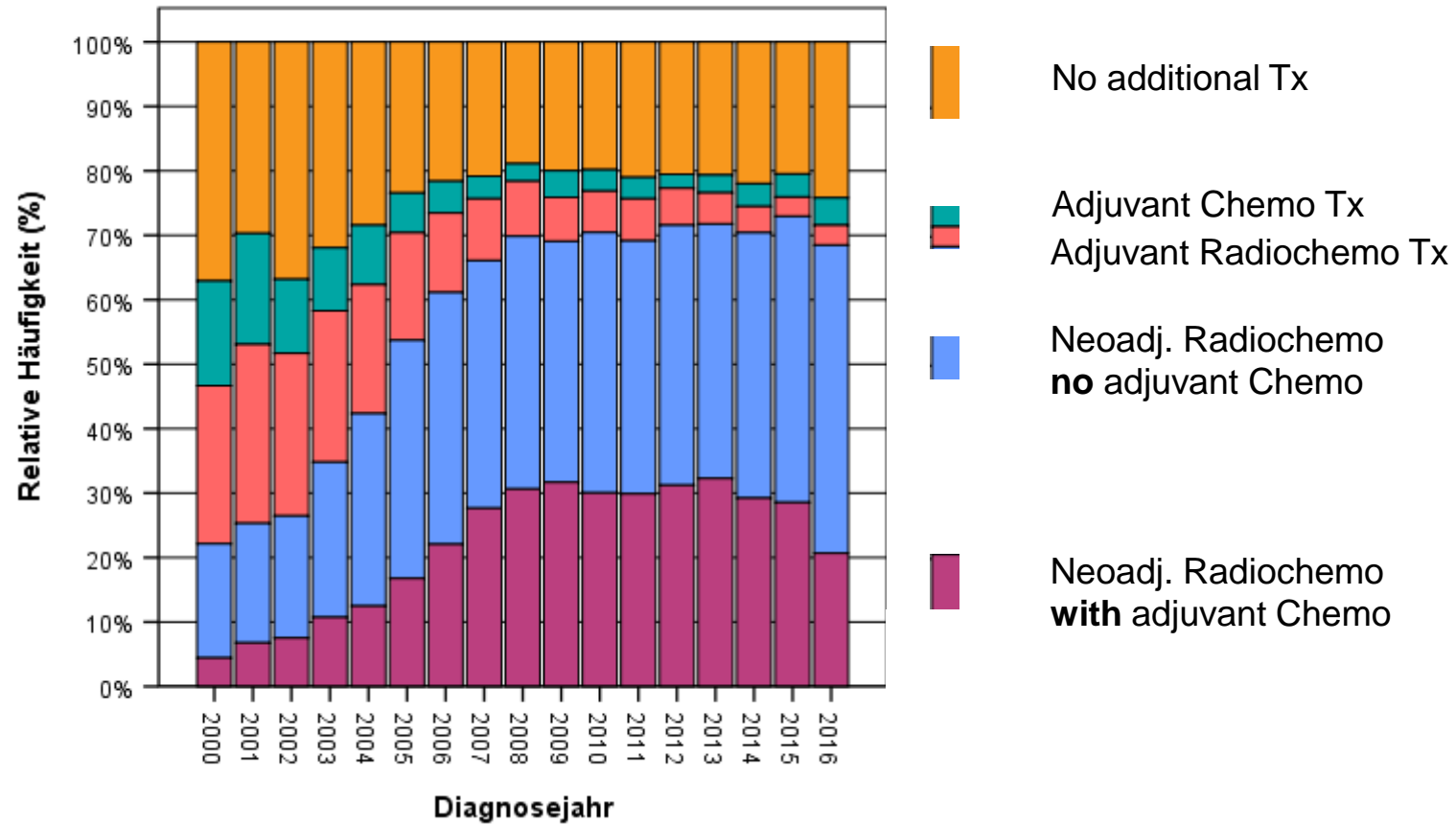
**Type II:** missing surgical trunk and RBMCA or MCA



**Type III:** missing surgical trunk and > 50% of ileocolic artery +/- RBMCA



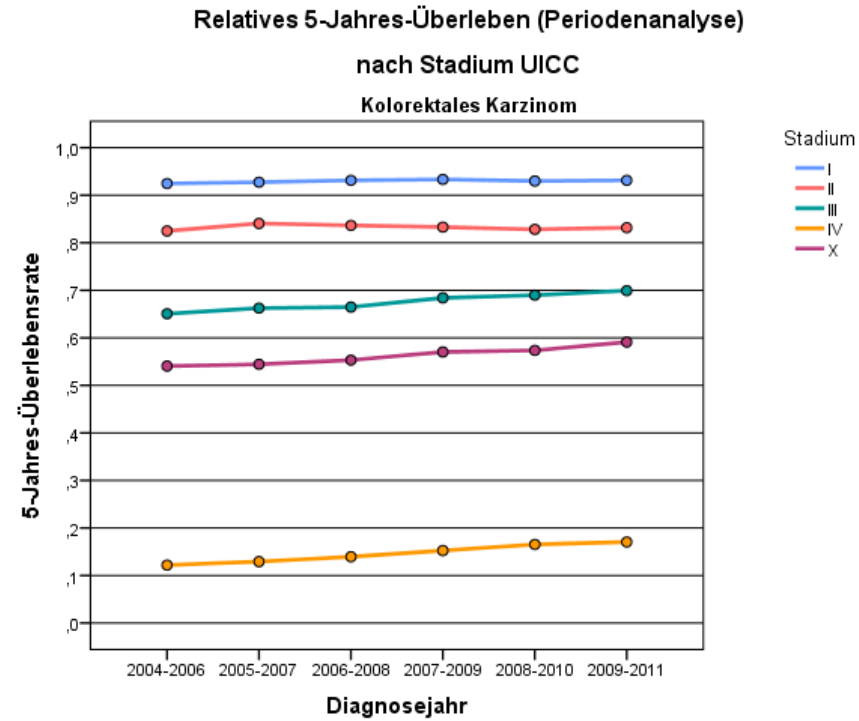
## Perioperative Treatment Modalities for cUICC II/III Rectal Carcinoma



# Kolorektales Karzinom

## Trend Relatives 5-Jahres-Überleben

### nach Stadium UICC



### nach Diagnosealter

