

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Die Verbesserung des chirurgischen Vorgehens bei kolorektalen
Lebermetastasen:
Eine 10 Jahres populationsbasierte retrospektive Analyse von 5772
Patienten in Süddeutschland**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Neumann

2016

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Die Verbesserung des chirurgischen Vorgehens bei kolorektalen
Lebermetastasen:
Eine 10 Jahres populationsbasierte retrospektive Analyse von 5772
Patienten in Süddeutschland**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Peter Neumann

2016

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert |
| 1. Berichterstatter: | PD Dr. Christina Hackl |
| 2. Berichterstatter: | PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke |

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 Einleitung..... | 7 |
| 1.1 Kolorektales Karzinom..... | 7 |
| 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie..... | 7 |
| 1.1.1.1 Lokalisation..... | 9 |
| 1.1.1.2 Lebensweise..... | 9 |
| 1.1.1.3 Genetische Prädispositionen..... | 10 |
| 1. Adenom-Karzinom-Sequenz..... | 10 |
| 2. Lynch-Syndrom (HNPCC)..... | 11 |
| 3. Familiäre Adenomatöse Polyposis | 12 |
| 4. Colitis ulcerosa..... | 12 |
| 1.1.2 Symptomatik..... | 13 |
| 1.1.2.1 Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl | 13 |
| 1.1.2.2 Rektosigmoidoskopie..... | 14 |
| 1.1.2.3 Koloskopie..... | 14 |
| 1.1.2.4 Röntgen-Thorax, CT, MRT, Ultraschall..... | 14 |
| 1.1.2.5 Spezielle Vorsorge bei Risikopatienten..... | 15 |
| 1.1.3 Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen..... | 16 |
| 1.1.4 Stadieneinteilung..... | 17 |
| 1.1.4.1 Histologische Einteilung]..... | 17 |
| 1.1.4.2 Tumorklassifikation..... | 18 |
| 1.1.5 Prognose..... | 20 |
| 1.1.6 Chemotherapie..... | 20 |
| 1.1.6.1 Capecitabin..... | 20 |
| 1.1.6.2 Irinotecan..... | 21 |
| 1.1.6.3 Oxaliplatin..... | 21 |
| 1.1.6.4 Cetuximab..... | 21 |
| 1.1.6.5 Panitumumab..... | 21 |
| 1.1.6.6 Bevacizumab..... | 22 |
| 1.2 Metastasierung..... | 22 |
| 1.2.1 Lymphogene Metastasierung..... | 22 |
| 1.2.2 Hämatogene Metastasierung..... | 23 |
| 1.2.3 Metastasierung per continuitatem | 23 |
| 1.2.4 Kavitäre Metastasierung..... | 23 |
| 1.3 Kolorektale Lebermetastasen..... | 24 |
| 1.3.1 Entwicklung der Lebermetastasen Chirurgie | 24 |
| 1.3.2 Resektabilitätskriterien..... | 24 |
| 1.3.3 Adjuvante Therapieverfahren..... | 25 |
| 1.3.3.1 Primär resektable Lebermetastasen..... | 25 |
| 1.3.3.2 Primär nichtresektable Lebermetastasen..... | 25 |
| 1.3.3.3 Interventionelle Therapieverfahren..... | 25 |
| 1. Radioinduzierte Thermoablation (RITA) und Radiofrequenzablation (RFA)..... | 26 |
| 2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)..... | 26 |
| 3. Irreversible Elektroporation (IRE)..... | 26 |

| | |
|---|----|
| 2 Fragestellung der Dissertationsschrift..... | 27 |
| 3 Patienten und Methodik..... | 28 |
| 3.1 Studiencharakteristik..... | 28 |
| 3.2 Studienpopulation..... | 28 |
| 3.3 Statistische Analyse..... | 29 |
| 4 Ergebnisse..... | 30 |
| 4.1 Charakteristik der Patienten mit und ohne Lebermetastasen..... | 30 |
| 4.2 Zeitpunkt der Metastasendiagnose und Charakteristik der Metastasen..... | 34 |
| 4.3 Der Einfluss von Leberresektionen auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom..... | 37 |
| 4.4 Analyse der Überlebensraten..... | 42 |
| 4.5 Chemotherapie..... | 54 |
| 5 Diskussion..... | 55 |
| 6 Zusammenfassung..... | 61 |
| 7 Anhang..... | 63 |
| 7.1 Abkürzungsverzeichnis..... | 63 |
| 7.2 Abbildungsverzeichnis..... | 64 |
| 7.3 Tabellenverzeichnis..... | 67 |
| 7.4 Wissenschaftlicher Artikel..... | 69 |
| 8 Literaturverzeichnis..... | 79 |

1 Einleitung

1.1 Kolorektales Karzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit 62430 Neuerkrankten in 2010 das zweithäufigste Karzinom für beide Geschlechter [1]. Die Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms differiert in Abhängigkeit von der geographischen Region. Die höchste Inzidenzrate findet man in Australien/Neuseeland und Westeuropa, die niedrigste in Afrika und Süd/Zentralasien [2]. Deutschland steht bezüglich der Neuerkrankungsrate bei Frauen und bei Männern an fünfter Stelle in der EU [1]. 2010 erkrankten in Deutschland ca. 34000 Männer und 28000 Frauen.

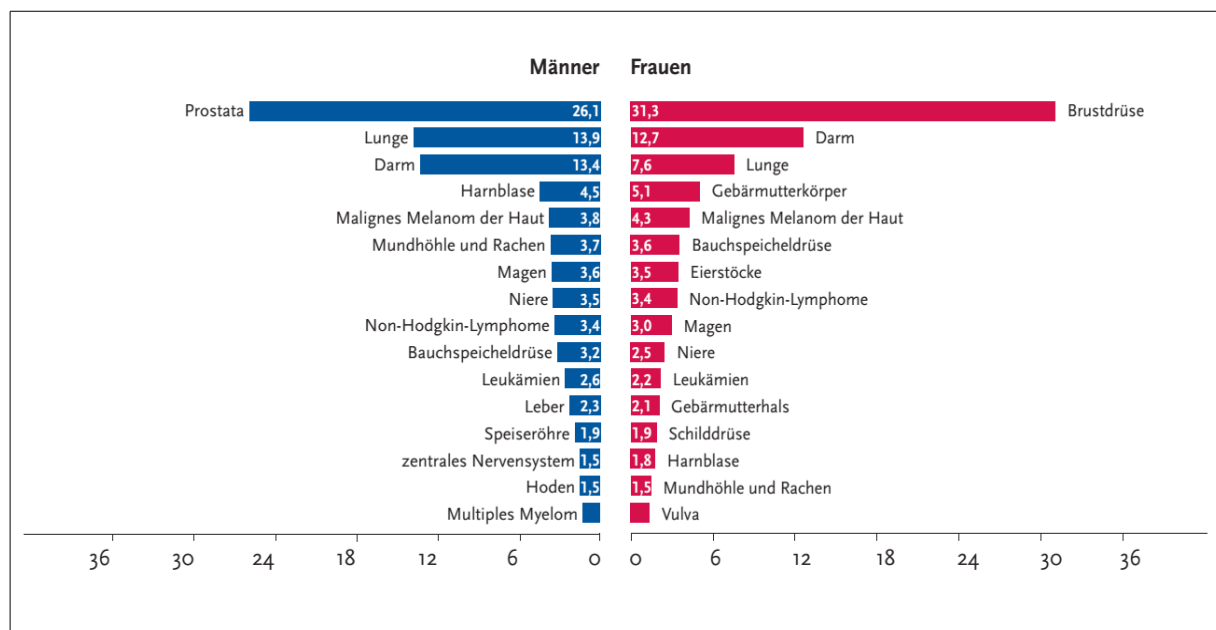


Abb. 1 | Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)
 Aus: Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe, 2013

Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter stetig an. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, nur etwa 10% vor dem 55. Lebensjahr. Bei Frauen und Männern ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate aktuell leicht rückläufig [1]. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20 % zurückgegangen. Das 5-Jahresüberleben liegt für Frauen bei 65% und für Männer bei 64% [1]. Deshalb wird das kolorektale Karzinom zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose gezählt [1].

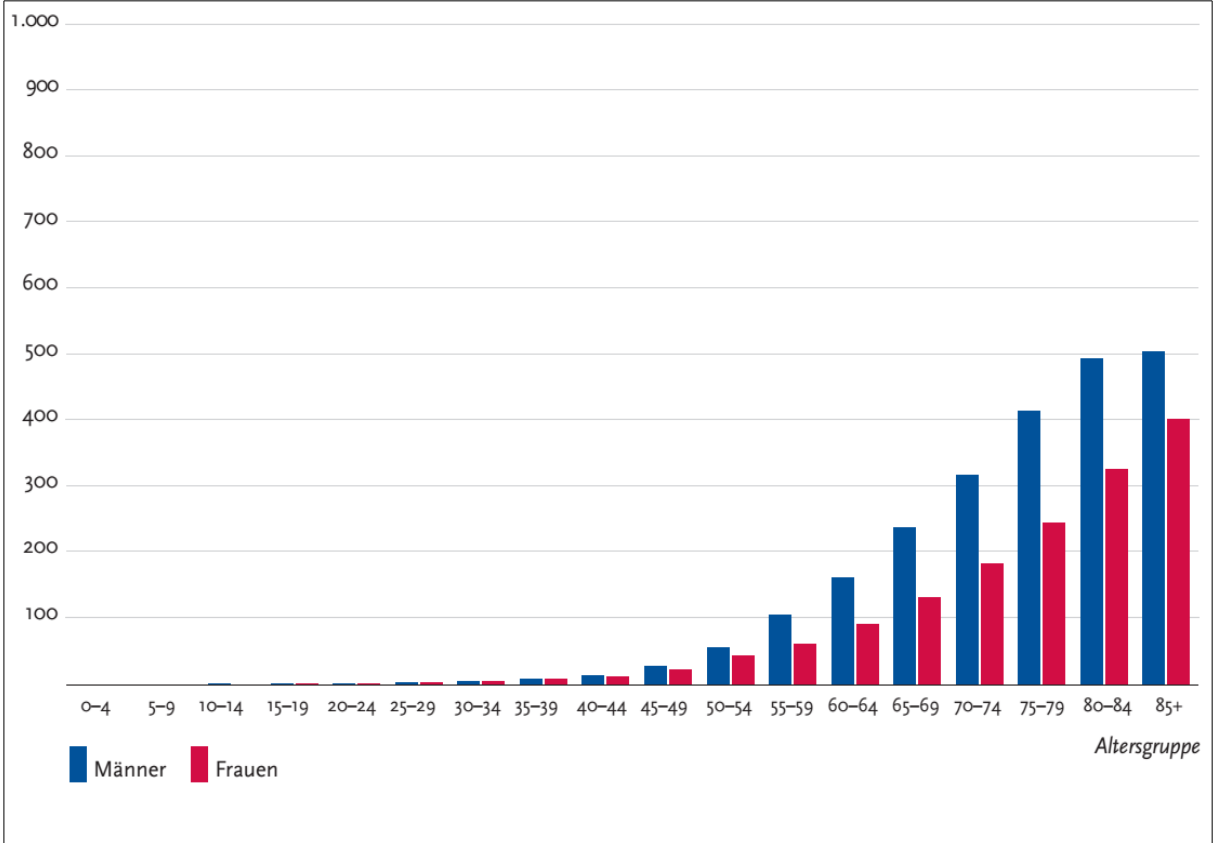


Abb. 2 Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C18 – 21, Deutschland, 2009 – 2010, je 100.000
 Aus: Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe, 2013

1.1.1.1 Lokalisation

Die Tumorlokalisation ist nicht gleichmäßig über das Kolon verteilt. Im Zökum und im Colon ascendens werden ca. 25% der Karzinome gefunden. Mehr als die Hälfte aller Karzinome findet man im rektosigmoidalen Übergang, und nur 5% im Colon descendens. [3]

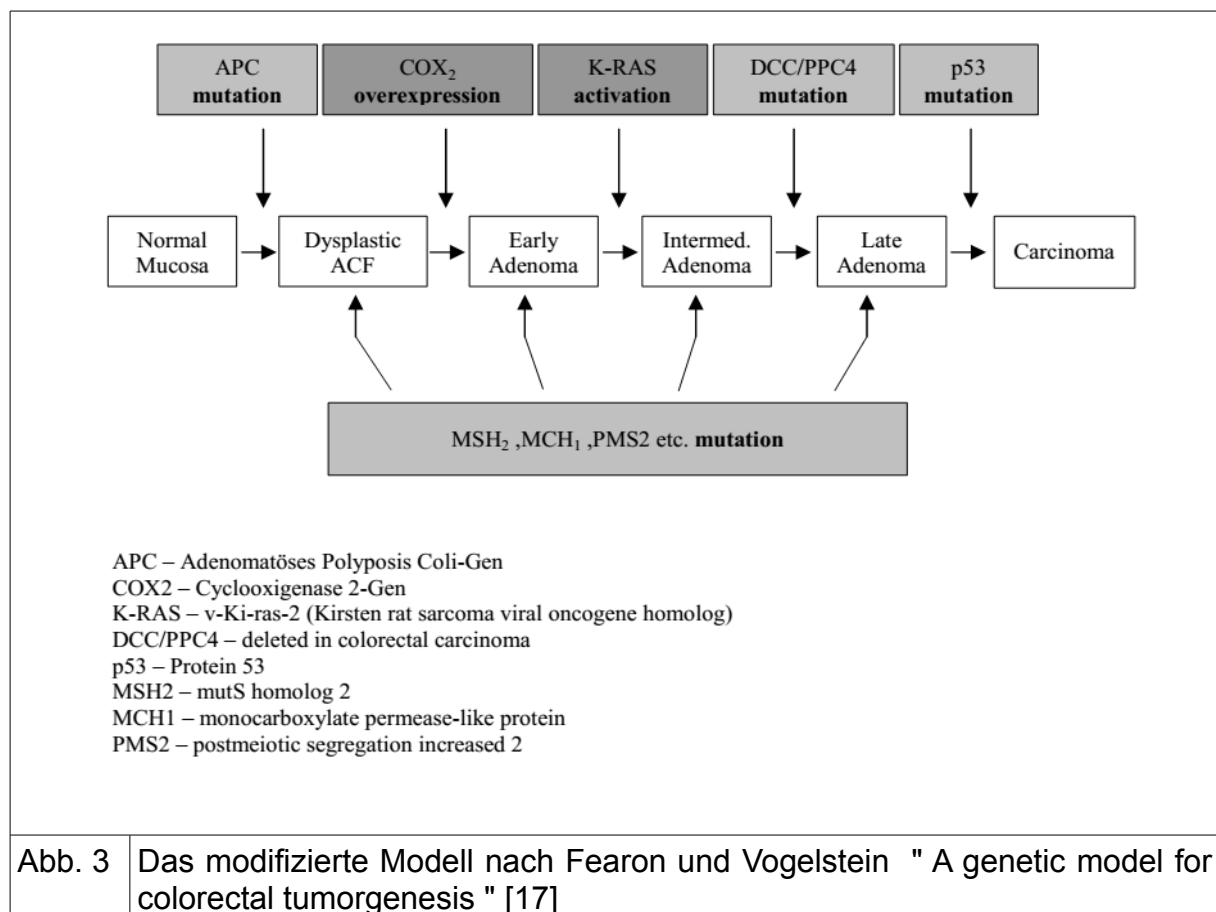
1.1.1.2 Lebensweise

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell. Die übermäßige Aufnahme von rotem Fleisch ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms assoziiert. Die Aufnahme von Fisch und kohlenhydratreicher Nahrung führt zu einer signifikanten Erniedrigung des Erkrankungsrisikos [4,5]. Mehrere Studien konnten belegen, dass Rauchen zu einem erhöhten Risiko führt an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken[6]. Schätzungen zu Folge sind 12% der kolorektalen Karzinome in den USA auf das Rauchen zurückzuführen [7]. Alkoholkonsum erhöht das Erkrankungsrisiko, selbst bei übermäßigem Genuss, nur gering [8]. Adipositas erhöht das Risiko am kolorektalen Karzinom zu erkranken. Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist für Männer mit Adipositas signifikant erhöht. Laut verschiedener Publikationen liegt das relative Risiko für adipöse Männer am kolorektalen Karzinom zu erkranken bei 1.37 (CI 95%,1.21 bis 1.56) [9] bzw. 1.95 (CI 95%, 1.59 bis 2.39) [10]. Studien zeigen, dass Gewichtsverlust nach Adipositaschirurgie zu einer um 39-60% niedrigeren tumorbezogenen Mortalität führt [11,12,13]. Regelmäßige körperliche Aktivität senkt ebenfalls das Erkrankungsrisiko, da körperliche Betätigung die Passagezeit durch das Kolon verkürzt und damit auch den Zeitraum, in dem Kanzerogene auf die Darmschleimhaut wirken können [14,15]. Eine Publikation zeigt, dass Menschen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren eine hohe körperliche Aktivität zeigten, ein signifikant geringeres Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome zeigen [16].

1.1.1.3 Genetische Prädispositionen

1. Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Karzinogenese aus Adenomen wird als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet und wurde erstmals von Fearon und Vogelstein beschrieben [17]. Die Dauer der Entwicklung vom Adenom zum Karzinom wird auf 10 bis 35 Jahre geschätzt [18]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Entwicklung gesunden Gewebes zu Adenomen und später zu Karzinomen eine Vielzahl genetischer Modifikationen vorausgeht. Dabei kommt es zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie dem APC-Gen oder dem DCC-Gen, als auch einer Aktivierung der Protoonkogene, zu denen das K-ras-Gen gehört [19]. Wie in Abbildung 3 dargestellt, wird die Karzinogenese über zwei verschiedene Signalkaskaden gesteuert.



Der erste Weg führt über Abschaltung des APC-Gens, wie es zum Beispiel auch bei der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) der Fall ist. Zusätzlich können die Tumorsuppressorgene DCC/PPC4 oder p53 inaktiviert sein. Der zweite Weg funktioniert über die Abschaltung von DNA-Reparaturmechanismen.

2. Lynch-Syndrom (HNPCC)

Beim HNPCC handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Tumordisposition, für die ein Auftreten von kolorektalen Karzinomen bereits im 4. Lebensjahrzehnt typisch ist. Etwa 5-10% aller epithelialen Tumoren im Kolon oder Rektum sind auf das HNPCC zurückzuführen. Genetisch beruht das HNPCC-Syndrom auf Defekten des DNA-Mismatch-Reparatursystems. Am häufigsten findet man Mutationen in den Genen hMSH2, hMLH1 oder PMS2. Eine Fehlfunktion dieser Gene fördert die Entstehung von Replikationsfehlern, die neben Tumoren in Kolon und Rektum auch die Entstehung anderer maligner Neoplasien in Endometrium, Ovar, Magen, Leber, ZNS, Dünndarm, den Talgdrüsen der Haut, Ureter und Nierenbecken begünstigen [21]. Untersuchungen haben ergeben, dass das kumulative Risiko eines HNPCC-Patienten, bis zum 70. Lebensjahr an einem Karzinom zu erkranken, zwischen 69% für Frauen und 91% für Männer liegt. [22].

3. Familiäre Adenomatöse Polyposis

Die FAP ist ebenfalls eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die auf eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens APC zurückzuführen ist und zur Ausbildung zahlreicher Adenome führt. Da es sich um eine obligate Präkanzerose handelt, entwickeln unbehandelte Patienten nach durchschnittlich 30 Krankheitsjahren Karzinome. Die FAP besitzt eine Penetranz von nahezu 100%, zeigt keine Geschlechtsprädisposition und wird für 1% aller kolorektalen Karzinome verantwortlich gemacht [22].

4. Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist nach langjähriger Krankheitsdauer mit einem erhöhten Karzinomrisiko behaftet. Die publizierten Zahlen hierzu variieren zwischen einem relativen Risiko von 1.05 (CI 95%, 0.56 bis 1.79) [23] und 2.7 (CI 95%, 2.3 bis 3.2) [24]. Jede weitere Dekade erhöht das Risiko um weitere 10% und erreicht nach 25 Jahren Krankheitsdauer annähernd 30% [3].

1.1.2 Symptomatik

Aufgrund der Adenom-Karzinom-Sequenz wächst das kolorektale Karzinom in den meisten Fällen sehr langsam. Zu den Frühsymptomen zählen Änderungen der Stuhlgewohnheiten, wie Obstipation, Diarrhö, Tenesmen oder das Gefühl unvollständiger Entleerung oder bei distalen Karzinomen sichtbares Blut im Stuhl. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einem mechanischen Ileus oder einer Darmperforation kommen. Desweiteren können Gewichtsverlust und Tumoranämie auftreten. Im proximalen Colon bleibt das Tumorwachstum länger unbemerkt als im Colon descendens. [3,25].

1.1.2.1 Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl

Der am meisten angewandte Test auf okkultes Blut im Stuhl basiert auf einer Peroxidasereraktion und zeigt eine Sensitivität von 26% und Spezifität von 88% für Adenome und Karzinome [26]. Falsch positive Testergebnisse können bei diesem Test durch Aufnahme von Tierblut über die Nahrung und die Einnahme von Eisenpräparaten entstehen. Falsch negative Testergebnisse entstehen beispielsweise durch Vitamin C reiche Nahrung. Aus diesem Grund sind sensitivere Tests auf Basis einer Antikörperreaktion mit Hämoglobin zu bevorzugen [27]. Weitere falsch positive Ergebnisse entstehen durch Blutungen aus kleinen (<1cm) benignen Tumoren, welche in der Regel nicht maligne entarten [28]. Bei einem positiven Testergebnis wird eine Koloskopie empfohlen [15].

1.1.2.2 Rektosigmoidoskopie

Die Rektosigmoidoskopie weist eine Sensitivität von 70% auf [27]. Sie bietet außerdem die Möglichkeit, Gewebe zur histologischen Untersuchung zu entnehmen. Ein Nachteil der Sigmoidoskopie ist, dass nicht alle Abschnitte des Kolons eingesehen werden können. Es ist mit dieser Methode nicht möglich proximal gelegene Karzinome zu detektieren. Im Falle eines positiven Befundes ist eine Untersuchung des Restkolons obligat [15].

1.1.2.3 Koloskopie

Die Koloskopie ist als alleinige Maßnahme zur Diagnose eines kolorektalen Karzinoms geeignet. Sie weist bei adäquater Vorbereitung des Darms die höchste Spezifität (100%) und Sensitivität (95%) zum Auffinden von Karzinomen und Adenomen auf, und stellt damit den Goldstandard dar [15,29]. Dabei sollte immer das gesamte Kolon untersucht werden, um im Fall eines ersten Befundes auch eventuelle synchrone Zweittumore zu diagnostizieren. Bei Passagehindernissen kann ergänzend ein Kolon-Kontrasteinlauf angewandt werden[15]. Laut der Krebsfrüherkennungsrichtlinie ist bei Vorliegen einer negativen Koloskopie eine Wiederholung der Untersuchung nach 10 Jahren empfohlen[30].

1.1.2.4 Röntgen-Thorax, CT, MRT, Ultraschall

Die Röntgen-Thorax Aufnahme in zwei Ebenen dient der Detektion pulmonaler Filiae. Oft wird aufgrund der höheren Sensitivität ein natives CT Thorax durchgeführt. Ein abdominelles CT mit Kontrastmittel oder MRT ist indiziert zum Staging lokoregionaler und distanter Lymphknoten und Fernmetastasen. Das MRT erreicht bei der Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 80-88% und eine Spezifität von 93-97%. Für das kontrastverstärkte CT liegt die Sensitivität bei 74 bis 84%. Die Spezifität des CT liegt bei 95-96% [31,32]. Zur Diagnostik kolorektaler Leberfiliae gewinnt die native und vor allem die Kontrastmittelsonografie zunehmend an Bedeutung. Die Abdomen-Sonografie erreicht eine Sensitivität zwischen 63 und 86% und eine Spezifität von 98% [31,33,34]. Die Kontrastmittelsonografie der Leber erreicht eine Sensitivität

zwischen 83 und 86%. Die Spezifität liegt zwischen 94 und 98%, setzt allerdings die entsprechende technische Ausstattung, sowie ein hohes Maß an Erfahrung seitens des Untersuchers voraus [33–35].

1.1.2.5 Spezielle Vorsorge bei Risikopatienten

Bei genetisch prädisponierten Patienten sind frühzeitige prophylaktische Maßnahmen notwendig. Um Risikopatienten zu identifizieren, werden die Amsterdam- und Bethesda Kriterien herangezogen.

Amsterdam II -Kriterien [36]: (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

- mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolorektum, Hepatobiliär)
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen Betroffenen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

Revidierte Bethesda-Kriterien [37]: (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Diagnose synchroner oder metachroner kolorektaler Karzinome oder andere HNPCC assoziierter Tumore, unabhängig vom Alter
- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms mit MSI-H Histologie bei einem Patienten unter 60 Jahren
- Patient mit einem kolorektalen Karzinom (altersunabhängig), der mindestens einen Verwandten ersten Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem anderen HNPCC assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
- Patient mit einem kolorektalen Karzinom (altersunabhängig), der mindestens zwei Verwandte ersten oder zweiten Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem anderen HNPCC assoziierten Tumor hat

1.1.3 Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen

Lebermetastasen bleiben in den meisten Fällen klinisch unauffällig. In fortgeschrittenen Fällen können Kapselspannungsschmerz, Tumoranämie oder Ikterus auftreten. Ein sorgfältiges Staging bei Erstdiagnose sowie eine engmaschige Nachsorge bei primär nicht metastasiertem kolorektalem Karzinom sind hier entscheidend. Zur Anwendung kommen Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Trotz fortgeschrittenen bildgebenden Verfahren, ist die Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen manchmal nicht eindeutig zu treffen. In diesen Fällen kann eine Positronen-Emissionstomographie indiziert sein. Auf eine Punktion der Läsion sollte verzichtet werden, da die Gefahr besteht, Tumorzellen zu verschleppen [38]. Ein weiterer Bestandteil des Tumorscreenings ist die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9. Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glycoprotein und wird zu den Immunglobulinen gezählt. Man findet es auf den Zellen von Leber, dem exokrinen Pankreas und der Darmmukosa. Seine Serumkonzentration korreliert mit der Tumorzellmasse. CEA zeigt eine Sensitivität von 43% bis 69% [39]. Ein anderer häufig bestimmter Tumormarker ist das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9). Die Sensitivität von CA 19-9 gegenüber kolorektalen Karzinomen schwankt von 16% bis 65% [39]. Die Werte beider Tumormarker könne auch durch nichttumoröse Erkrankungen beeinflusst werden. Dazu zählt beispielsweise die Pankreatitis, Hepatitis oder Leberzirrhose. Deshalb werden die Tumormarker eher zur begleitenden Verlaufskontrolle, und nicht zur Früherkennung eingesetzt.

1.1.4 Stadieneinteilung

1.1.4.1 Histologische Einteilung

Histologisch unterscheidet man das Adenokarzinom in unterschiedlichen Differenzierungsgraden mit einem Anteil von 85-90%, das muzinöse Adenokarzinom mit extrazellulärer Schleimbildung (ca. 10%) und das Siegelringkarzinom mit intrazellulärer Schleimbildung (ca. 1%). Der Differenzierungsgrad (Grading) wird nach Kriterien wie Drüsenbildung, Kernpolymorphismen und Mitosen semiquantitativ bestimmt [3].

| | |
|----|---|
| Gx | Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden |
| G1 | Gut differenziert; >95% Drüsenbildung |
| G2 | Mäßig differenziert; 50-95% Drüsenbildung |
| G3 | Schlecht differenziert; 0-49% Drüsenbildung |
| G4 | Undifferenziert |

1.1.4.2 Tumorklassifikation

Eine genaue Beschreibung der Tumorausbreitung und damit der Prognose erfolgt durch die Stadieneinteilung des TNM-Systems und der UICC-Klassifikation. Eine genauere Beschreibung ist in den folgenden Tabellen dargestellt.

| T -Primärtumor | |
|-----------------------|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Tumorintraepithelial oder Infiltration der Lamina propria |
| T1 | Tumor infiltriert Submukosa |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria |
| T3 | Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe |
| T4a | Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert in andere Organe oder Strukturen |
| T4b | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen |

| N -regionäre Lymphknoten | |
|---------------------------------|---|
| Nx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten |
| N2a | Metastasen in 4 bis 7 regionären Lymphknoten |
| N2b | Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten |

| M-Fernmetastasen | |
|-------------------------|--|
| Mx | Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |
| M1a | Metastasen auf ein Organ beschränkt |
| M1b | Metastasen in mehreren Organen |

| R-Klassifikation | |
|-------------------------|---|
| Rx | Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilbar |
| R0 | Kein Residualtumor |
| R1 | Mikroskopische Residualtumor |
| R2 | Makroskopischer Residualtumor |
| R2a | Makroskopischer Residualtumor, nicht mikroskopisch bestätigt |
| R2b | Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt |

| Tabelle 3: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach TNM-Klassifikation [41] | | | |
|---|------------|---------|-----|
| UICC (2010) | TNM | | |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1-2 | N0 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T4a | N0 | M0 |
| IIC | T4b | N0 | M0 |
| IIIA | T1-2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| IIIB | T3-4a | N1 | M0 |
| | T2-3 | N2a | M0 |
| | T1-2 | N2b | M0 |
| IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T4b | N1 | M0 |
| | T3-4b | N2b | M0 |
| IVA | Jedes T | Jedes N | M1a |
| IVB | Jedes T | Jedes N | M1b |

1.1.5 Prognose

Prognosefaktoren sind neben dem TNM-Staging das Alter, das Geschlecht und die Tumorlokalisation. Prognose verschlechternd sind das männliche Geschlecht, das Alter unter 40 Jahren, und Tumorlokalisation in Rektum oder Sigmaideum [42]. Ein wichtiges Kriterium zur postoperativen Prognosestellung ist die Bestimmung der Vollständigkeit der Resektion, die R-Klassifikation der UICC [43].

| UICC | TNM | 5-Jahresüberleben |
|------|---|-------------------|
| I | pT1N0M0 | > 90% |
| | pT2N0M0 | |
| II | pT3N0M0 | 70% |
| | pT4N0M0 | 30% |
| III | pT _{jede} N+M0 | 30-50% |
| IV | pT _{jede} N _{jede} M+ | <5% |

1.1.6 Chemotherapie

Chemotherapie ist einer der Hauptpfeiler der Therapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms. Erstes und nach wie vor wichtiges Therapeutikum ist das Fluorpyrimidin 5-Fluoruracil (5-FU). Weitere Standardmedikamente sind der Topoisomerase I-Inhibitor Irinotecan, das Platin-Analogon Oxaliplatin und das Fluorpyrimidin Capecitabin. Ergänzend wurden gezielt wirkende Antikörper entwickelt, die an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) oder den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) binden.

1.1.6.1 Capecitabin

Capecitabin ist ein Prodrug des 5-FU, welches im Gastrointestinaltrakt zu 80% resorbiert wird. Die orale Gabe ersetzt die Infusion von 5-FU. Patienten, die mit

Capecitabin behandelt wurden zeigten im Vergleich zu 5-FU eine geringere Inzidenz für Nebenwirkungen, wie Diarrhö, Nausea und Stomatitis [44].

1.1.6.2 Irinotecan

Irinotecan ist ein chemisches Derivat des Camptothecins, einem natürlichen Alkaloid, welches aus dem *Camptotheca acuminata* Baum extrahiert wird. Es ist ein Prodrug, welches erst in der Leber in seine aktive Form metabolisiert wird. Es gehört zur Substanzklasse der Topoisomerase I-Inhibitoren [45].

1.1.6.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin ist eine Platinverbindung der dritten Generation und bislang das einzige Platinanalogon, das klinisch belegte Wirkung gegen das kolorektale Karzinom zeigt [42].

1.1.6.4 Cetuximab

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher an den EGFR bindet und diesen ausschaltet. EGFR-Signalkaskaden sind an der Steuerung des Zellzyklus, der Angiogenese und der Zellmigration beteiligt [42].

1.1.6.5 Panitumumab

Panitumumab ist ein humaner IgG2-Antikörper und bindet, ähnlich wie Cetuximab, an den EGFR. Durch Blockade der Signaltransduktion kommt es zur Minderung des Zellwachstums, Apoptose und verminderter VEGF-Ausschüttung [42].

Sowohl Panitumumab als auch Cetuximab sind nur bei EGFR exprimierenden Karzinomen des nichtmutierten Kras-Wildtyps und Braf-Wildtyps indiziert [46,47].

1.1.6.6 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den VEGF. Durch Bevacizumab werden die Endothelproliferation und im Weiteren auch die Angiogenese gehemmt. Dadurch kommt es zu einer Hemmung von Tumorangiogenese, Tumorstadium und Metastasierung [42,48].

Die heutige Standardtherapie des metastasierten, kolorektalen Karzinoms besteht in einer Kombinationstherapie. In der Vergangenheit wurde durch die Behandlung mit Fluoruracil (5-FU) in Kombination mit Folsäure (FA) wurden mediane Überlebenszeiten von 12 Monaten erreicht [46]. Eine moderne Kombinationstherapie von Irinotecan und 5-FU/FA (FOLFIRI) beziehungsweise von Oxaliplatin und 5-FU/FA (FOLFOX) oder deren Vierfachkombination (FOLFOXIRI), gegebenenfalls ergänzt durch monoklonale Antikörper, ist der alleinigen Anwendung von 5-FU/FA signifikant überlegen. Es konnte in Studien belegt werden, dass das Gesamtüberleben signifikant gesteigert werden konnte[50–54]

1.2 Metastasierung

Das kolorektale Karzinom metastasiert hämatogen, lymphogen, per continuitatem und kavitär. Von Metastasen häufig betroffene Organe sind Leber, Lunge, Peritoneum und Skelett.

1.2.1 Lymphogene Metastasierung

Beim kolorektalen Karzinom findet man eine unipolare Metastasenstraße. Beim Colon ascendens und Colon transversum führt diese entlang der Arteria mesenterica superior und beim Colon descendens entlang der Arteria mesenterica inferior. Daher treten Lymphknotenmetastasen zunächst in den Lymphknoten entlang des Verlaufs dieser Arterien auf. Eine Ausnahme bildet der mittlere Bereich des Colon transversum. Aufgrund einer zweifachen arteriellen Versorgung dieses Bereiches

durch die Arteria mesenterica superior und die Arteria mesenterica inferior können Karzinome in beide Richtungen metastasieren [55].

1.2.2 Hämatogene Metastasierung

Tiefsitzende Rektumkarzinome zeigen ein Metastasierungsverhalten vom Cavatyp. Hämatogene Metastasen treten hier zuerst in der Lunge auf, da der venöse Abfluss aus diesem Gebiet über die Vena cava inferior erfolgt. Die Streuung erfolgt hierbei über die Vena cava inferior zum rechten Herzen und von dort in die Lunge. Weiter proximal lokalisierte kolorektale Karzinome weisen ein Metastasierungsverhalten vom Pfortadertyp auf, hämatogene Metastasen treten hier zuerst in der Leber auf. Der Grund hierfür ist, dass der venöse Abfluss und damit die Tumorzellverschleppung primär über die Pfortader in die Leber erfolgt. In einem zweiten Schritt können von der Leber aus Tumorzellen über die Lebervenen in die Vena cava inferior und von dort in die Lunge gelangen [27].

1.2.3 Metastasierung per continuitatem

Bei der kontinuierlichen Metastasierung kommt es zur Tumorzellverbreitung in das perikolische oder perirektale Gewebe und/oder in benachbarte Organe [27].

1.2.4 Kavitäre Metastasierung

Unter kavitärer Metastasierung versteht man die Metastasierung in vorhandene Hohlräume, beispielsweise im Falle des kolorektalen Karzinoms die Ausbreitung einer Peritonealkarzinose [27].

1.3 Kolorektale Lebermetastasen

1.3.1 Entwicklung der Lebermetastasen Chirurgie

Bis in die 60er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts galt das metastasierte kolorektale Karzinom als unheilbar. Erst 1973 konnte Adson et al. erstmals zeigen, dass eine Heilung von Patienten durch Resektion von Lebermetastasen möglich ist [56]. Seither hat sich die Prognose von Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom aufgrund von Fortschritten in der chirurgischen Therapie stetig verbessert. Der 1983 von Ekberg et al. beschriebene Indikationsbereich (bis zu 3 Metastasen, Metastase <5cm, keine extrahepatischen Metastasen, Sicherheitsabstand von 1 cm) gilt inzwischen als überholt [57].

1.3.2 Resektabilitätskriterien

Klassische und inzwischen aktualisierte Resektabilitätskriterien fokussierten sich zunächst auf die Anzahl und Größe kolorektaler Leberfiliae. Als resektabel galten Patienten mit bis zu drei Metastasen, wobei die größte Metastase einen Durchmesser von 5 cm nicht überschreiten durfte. Außerdem wurde ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen. Zudem galt eine extrahepatische Metastasierung als Kontraindikation für die Resektion kolorektaler Filiae [57]. Inzwischen wird zur Einschätzung der Resektabilität der Fokus auf die technische Resektabilität, das potentiell verbleibende metastasenfrie Lebergewebe und den Gesamtzustand des Patienten gelegt. Aktuell werden Metastasen als resektabel angesehen, wenn keine weitere Lebererkrankung zugrunde liegt, und man bei der Resektion mindestens zwei Segmente mit mindesten 20% Restleber mit adäquater venöser und arterieller Versorgung belassen kann [58,59]. Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass nichtanatomische Resektionen, die einen Mindestabstand von 1 cm unterschreiten, kein erhöhtes Rezidivrisiko bedingen [60-63]. Auch einzelne, resektable, extrahepatische Filiae, beispielsweise in der Lunge, gelten heute nicht mehr als Kontraindikation zur Resektion unter kurativer Intention [15].

1.3.3 Adjuvante Therapieverfahren

Ob und wenn ja mit welchen therapeutischen Mittel eine adjuvante Therapie zur Anwendung kommt, ist vom histopathologischen Stadium abhängig. Hierbei sind das Tumorstadium und der Lymphknotenstatus ausschlaggebend [15]. Für Patienten mit einem kurativ resezierten kolorektalen Karzinom des Stadium I besteht keine Indikation zur adjuvanten Therapie. Laut Leitlinie ist eine adjuvante Therapie nur bei Stadium III beziehungsweise bei Stadium II mit negativen prognostischen Faktoren wie zum Beispiel Notfalloperationen und intraoperativer Tumoreröffnung indiziert [15].

1.3.3.1 Primär resektable Lebermetastasen

Als Gold-Standard der Therapie kolorektaler Lebermetastasen gilt die Resektion, sofern eine R0-Resektion klinisch und technisch möglich ist.

1.3.3.2 Primär nichtresektable Lebermetastasen

Im Falle primär nichtresektabler Lebermetastasen sollte mit einer systemischen Chemotherapie begonnen werden. Dabei ist es wichtig, regelmäßig die Resektabilität der Metastasen zu reevaluieren und gegebenenfalls eine spätere Resektion anzustreben [15]. Falcone et al. haben FOLFOXIRI und FOLFIRI in einer Erstlinientherapie miteinander verglichen und Ansprechraten von 60% für FOLFOXIRI und 34% für FOLFIRI beschrieben [64]. Bei anderen Kombinationstherapien mit Oxaliplatin/Irinotecan und 5-FU oder Capecitabin konnten Ansprechraten von bis zu 80% und ein allgemeines Überleben von 22 Monaten gezeigt werden [65,66]. Beppu et al. haben Konversionsraten zu resektablen Metastasen unter adjuvanter Therapie von 40,1% beschrieben [67]

1.3.3.3 Interventionelle Therapieverfahren

Zur Therapie nichtresektabler oder primär nichtresektabler Lebermetastasen oder zur Therapie einzelner verbleibender Filiae nach vorheriger Lebermetastasenresektion stehen verschiedene interventionelle Therapieverfahren zur Verfügung.

1. Radioinduzierte Thermoablation (RITA) und Radiofrequenzablation (RFA)

Unter Radioinduzierter Thermoablation bzw. Radiofrequenzablation versteht man Verfahren zur lokalen Destruktion der Metastase mit Hilfe von Wärmeapplikation. Hierzu wird Ultraschall- oder CT-gesteuert eine Sonde in die Metastase eingeführt. Durch die Emission hochfrequenter Schwingungen wird das umgebende Gewebe erhitzt und somit zerstört.[3]. Indikationen für die RITA sind nichtresektable Metastasen oder ein reduzierter Allgemeinzustand des Patienten, welcher eine Resektion unmöglich macht [15].

2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die Transarterielle Chemoembolisation verbindet zwei therapeutische Prinzipien. Zum einen die direkte Embolisation der die Metastasen versorgenden Gefäße, mit dem Ziel die Sauerstoffversorgung der Metastase zu unterbinden und zum anderen die intraarterielle Applikation eines Chemotherapeutikums. Das Verfahren kann mehrfach wiederholt werden, wobei die Toxizität des Chemotherapeutikums limitierend ist [3]. Eine Kontraindikation zur Durchführung einer TACE ist das Bestehen einer Pfortaderthrombose, da es mitunter nach TACE zu einer ausgeprägten Lebernekrose kommen kann [68].

3. Irreversible Elektroporation (IRE)

Bei der Irreversiblen Elektroporation handelt es sich um die kurzzeitige Starkstromapplikation auf das Tumorgewebe. Ziel ist es die Zellmembran zu perforieren und infolgedessen die Apoptose der Tumorzelle einzuleiten [69].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich in den letzten Jahren sowohl die chemotherapeutischen, also auch die chirurgischen und interventionellen Möglichkeiten der Behandlung des (metastasierten) kolorektalen Karzinoms enorm erweitert haben. Somit ist es essentiell, diese Entwicklungen einerseits nach interdisziplinärer Evaluation betroffener Patienten im Rahmen von Tumorboards, jedem betroffenen Patienten in bestmöglicher Kombination anzubieten, andererseits durch prospektive und retrospektive Analysen das Wissen über die bestmögliche Therapie stetig zu aktualisieren.

2 Fragestellung der Dissertationsschrift

Die chirurgische Behandlung fortgeschrittener, metastasierter kolorektaler Karzinome hat sich in den vergangenen Jahren stark verändert und wird sich auch zukünftig weiterentwickeln. Nach heutigem Kenntnisstand ist die chirurgische Therapie der einzige kurative Ansatz zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen [70]. Dementsprechend ist es wichtig, die aktuelle und möglicherweise erreichbare Resektionsrate von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu analysieren und auszuwerten, sowie zu untersuchen, welchen weiteren Einflussfaktoren die Resektionsrate unterliegt. Zeigt sich ein Überlebensvorteil von operierten zu nicht operierten Patienten, und wenn ja, wie hoch fällt dieser aus? Studien einzelner, hochspezialisierter Zentren zeigten Resektionsraten von 20 bis 45% und 5-Jahresüberlebensraten von bis 64% [70–73]. Diese Zentren weisen allerdings ein stark selektiertes Patientenkontingent auf und spiegeln möglicherweise nicht die Versorgungsrealität der breiten Bevölkerung wieder. In einer populationsbasierten Studie in Süddeutschland mit 884 Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Jahr 2002 wurden Resektionsraten von 19,1% beschrieben. Eine Subgruppe von Patienten, die an akademischen Zentren behandelt wurden, erreichte eine Resektionsrate von 28,3%. Hier zeigte sich somit eine relevante chirurgische Unterversorgung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen [74]. Deshalb entschieden wir, das Management kolorektaler Lebermetastasen im Zeitraum von 2002 bis 2012 zu untersuchen.

Fragestellung der vorliegenden Dissertation ist somit die retrospektive Analyse des therapeutischen Managements und des langfristigen Therapieerfolgs von an kolorektalen Lebermetastasen erkrankten Patienten im Zeitraum von 2002 bis 2012 im süddeutschen Raum.

3 Patienten und Methodik

3.1 Studiencharakteristik

Diese retrospektive, populationsbasierte Studie stützt sich auf die Daten des Tumorzentrums Regensburg (TUZ). Sie schließt alle Patienten ein, die im Zeitraum von 2002 bis 2007 ein kolorektales Karzinom entwickelt haben und vom TUZ registriert wurden. Das TUZ sammelt sowohl epidemiologische als auch klinische Daten aller Tumorpatienten mit Wohnsitz in Niederbayern und der Oberpfalz. Im Einzugsgebiet des TUZ leben circa zwei Millionen Menschen. Die Datenbank des TUZ stützt sich auf standardisierte Arztbriefe sowie Verlaufsdaten von regionalen Krankenhäusern, niedergelassenen Ärzten und dem Universitätsklinikum Regensburg. Es handelt sich dabei um 30 Krankenhäuser, darunter zwei auf hepatobiliäre Chirurgie spezialisierte akademische Zentren. Somit ist die Analyse einer Subgruppe „akademischer Patienten“ möglich. Der Überlebensstatus wurde mit Hilfe von Totenscheinen und Informationen der Einwohnermeldeämter abgeglichen. Der betrachtete Zeitraum ist das Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors bis zur letzten Nachsorge des Patienten oder dessen Tod. Das Betrachtungsintervall endete im Dezember 2012. Patienten mit der Diagnose von mehr als einer Tumorentität wurden ausgeschlossen.

3.2 Studienpopulation

Das Studienkollektiv enthält alle Patienten, welche im Beobachtungszeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2007 ein kolorektales Karzinom entwickelten und für die eine Vollständigkeit der vorliegenden klinischen Daten ermittelt werden konnte. Das Tumorzentrum Regensburg zeigt nach Angabe des Robert Koch Institutes eine Erfassungsrate von über 90%. Die Daten aller Patienten wurden in Bezug auf Demographie, TNM-Stadium, Grading, Histologie und Resektionsstatus des

Primärtumors, adjuvanter Therapie, Lokalisierung und Zeitpunkt der Metastasierung, Beschaffenheit der Metastasen, chirurgischer Intervention, Art der behandelnden Institution (akademisches Zentrum oder regionales Krankenhaus) in eine Datenbank eingegeben. Ein Auftreten von Metastasen im Zeitraum bis zu 3 Monaten nach der Primärdiagnose wurde als synchrone Metastasierung definiert. Begründet wurde dies damit, dass eine neu entstandene Metastasierung so kurzfristig nach Primärdiagnose sehr ungewöhnlich ist und möglicherweise durch ein verspätetes oder primär unvollständiges Staging initial nicht als synchrone Metastasierung erkannt wurde. Die Diagnose von Metastasen, später als drei Monate nach Primärdiagnose wurde als metachrone Metastasierung definiert. Sämtliche Patientendaten wurden gemäß dem bayerischen Krebsregistergesetz erhoben.

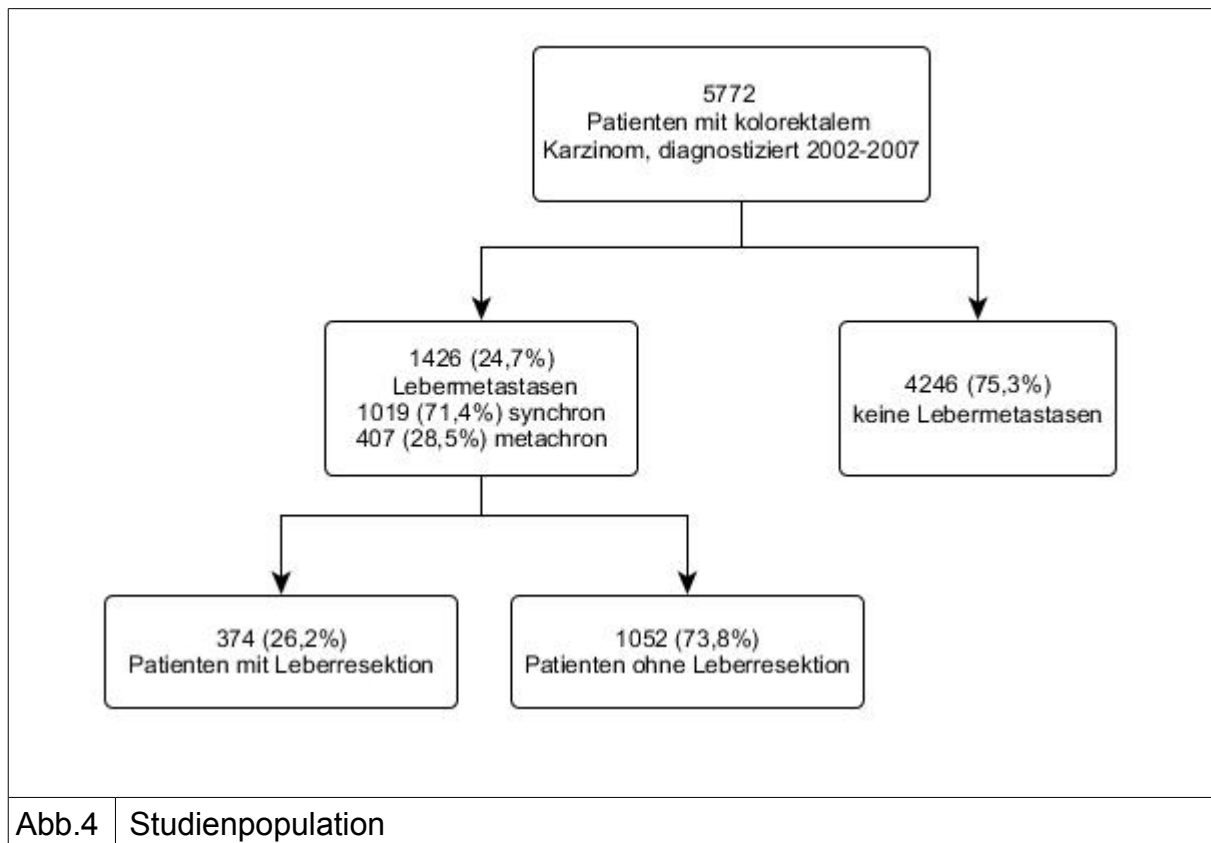
3.3 Statistische Analyse

Die Überlebensdauer wurde zum Zeitpunkt des Todes des Patienten, dem letzten Follow-up oder spätestens zum Abschlussdatum der Studie im Dezember 2012 zensiert um für jeden Patienten eine Mindestnachbeobachtungszeit von 5 Jahren zu erreichen. Der maximal erzielte Follow-up lag, bei Patienten mit Karzinomdiagnose in 2002, bei 10 Jahren. Im Median betrug die Nachbeobachtungszeit 7,1 Jahre ab Primärdiagnose. Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Hazard Ratios für das Gesamtüberleben wurden mit Hilfe der Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse erstellt. Der Log-Rank-Test wurden zum Vergleich von Überlebenskurven auf signifikante Unterschiede eingesetzt. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,005$. Außerdem wurde zum Test auf Unabhängigkeit bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Die statistischen und deskriptiven Analysen wurden mit SPSS Version 19.0 erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristik der Patienten mit und ohne Lebermetastasen

Im betrachteten Zeitraum von 2002 bis 2007 wurde bei 5772 Patienten ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert. Davon entwickelten 1426 Patienten (24,7%) Lebermetastasen. Dabei lag der Anteil synchroner Metastasen mit 1019 Fällen (71,4%) höher als der der metachronen Metastasen mit 407 Fällen (28,5%) (siehe Abb. 4).



Der Anteil synchroner, hepatischer Metastasen an der Gesamtpopulation schwankte zwischen 14,8% in 2006 und 19,8% in 2002. Der Anteil metachroner Metastasen bewegte sich zwischen 4,9% im Jahre 2004 und 9,9% im Jahr 2002 (siehe Abb. 5).

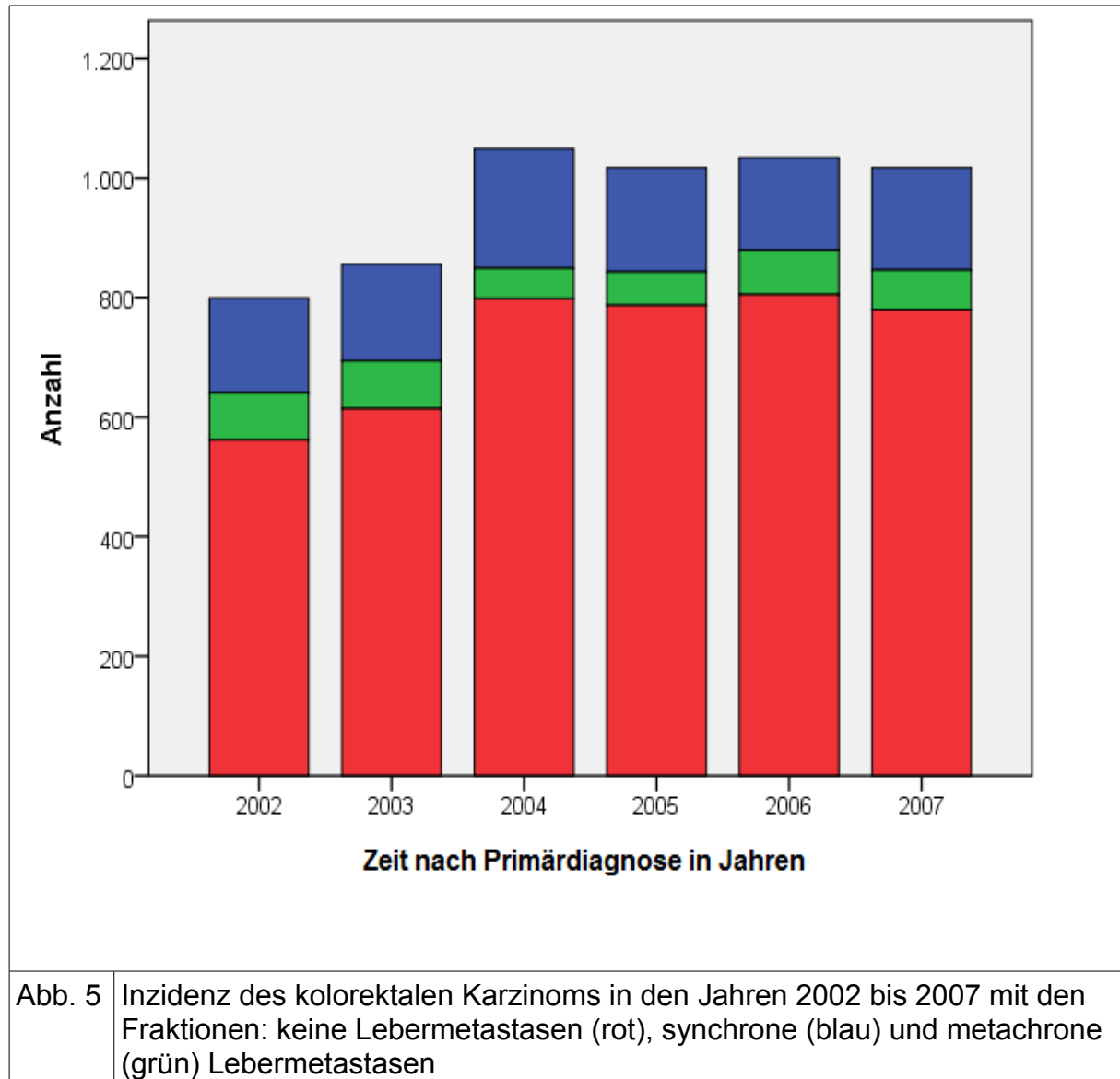


Tabelle 5 zeigt die Patientencharakteristik. Die Geschlechterverteilung war nicht gleich verteilt. Mehr Männer als Frauen hatten kolorektale Karzinome. Signifikant mehr Männer als Frauen entwickelten Lebermetastasen (62,4% vs. 38,6%) ($p=0,032$). 76,1% der Patienten mit Lebermetastasen waren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose älter als 60 Jahre. Für Patienten ohne Lebermetastasierung lag der Anteil bei 77,5%. Der Median lag bei 68 Jahren für Patienten mit Lebermetastasen

und 68,5 Jahren für Patienten ohne Metastasierung. Bei Patienten mit Lebermetastasen befand sich der Primärtumor zu 62,8% im Kolon und zu 31,9% im Rektum. Bei Patienten ohne hepatischer Metastasierung befand sich der Primärtumor zu 59,2% im Kolon und zu 35,5% im Rektum. Nach UICC Klassifikation wiesen 9,1% der Patienten ohne Metastasierung ein Stadium IV auf. In diesen Fällen lag eine Metastasierung in einem anderen Organ als der Leber vor. In den meisten Fällen waren dabei Peritoneum, Lunge und ferne Lymphknoten befallen. (siehe Tabelle 6)

| Tabelle 5: Charakteristik von Patienten mit und ohne Lebermetastasen | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------|--------|--------|--------|
| | | Lebermetastasen | | | |
| | | ja | | nein | |
| | | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Geschlecht | männlich | 876 | 61,4% | 2530 | 58,2% |
| | weiblich | 550 | 38,6% | 1816 | 41,8% |
| Alter bei Diagnose (Jahre) | <= 30 | 3 | 0,2% | 6 | 0,1% |
| | 31 - 40 | 13 | 0,9% | 53 | 1,2% |
| | 41 - 50 | 100 | 7,0% | 226 | 5,2% |
| | 51 - 60 | 225 | 15,8% | 646 | 14,9% |
| | 61 - 70 | 475 | 33,3% | 1313 | 30,2% |
| | 71 - 80 | 458 | 32,1% | 1462 | 33,6% |
| | >80 | 152 | 10,7% | 640 | 14,7% |
| Lokalisation | Kolon | 896 | 62,8% | 2573 | 59,2% |
| | Kolorektaler Übergang | 75 | 5,3% | 230 | 5,3% |
| | Rektum | 455 | 31,9% | 1543 | 35,5% |
| UICC Klassifikation | I | 23 | 1,6% | 1178 | 27,1% |
| | II | 74 | 5,2% | 1368 | 31,5% |
| | III | 153 | 10,7% | 1406 | 32,4% |
| | IV | 1176 | 82,5% | 394 | 9,1% |
| | Total | 1426 | 100,0% | 4346 | 100,0% |

**Tabelle 6: Patienten mit primärem Stadium IV ohne Lebermetastasen (N=394)
Lokalisation der extrahepatischen Fernmetastasen (Mehrfachnennung
möglich)**

| Tumorausbreitung | Anzahl |
|------------------|--------|
| Peritoneum | 124 |
| Lunge | 69 |
| Fern-Lymphknoten | 29 |
| Ovar | 14 |
| Knochen | 14 |
| Nebenniere | 6 |
| Hirn | 6 |
| Pleura | 2 |
| Milz | 2 |
| andere | 185 |

4.2 Zeitpunkt der Metastasendiagnose und Charakteristik der Metastasen

Wie in Abbildung 4 ersichtlich, wurden 1426 Fälle von Lebermetastasen registriert. In 1019 Fällen handelte es sich um synchrone Metastasen, in 407 Fällen um metachrone Metastasen. Ein Auftreten metachroner Metastasen erfolgt zu 85% im ersten Jahr, und zu 94% innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose des Primärtumors (siehe Abb. 6).

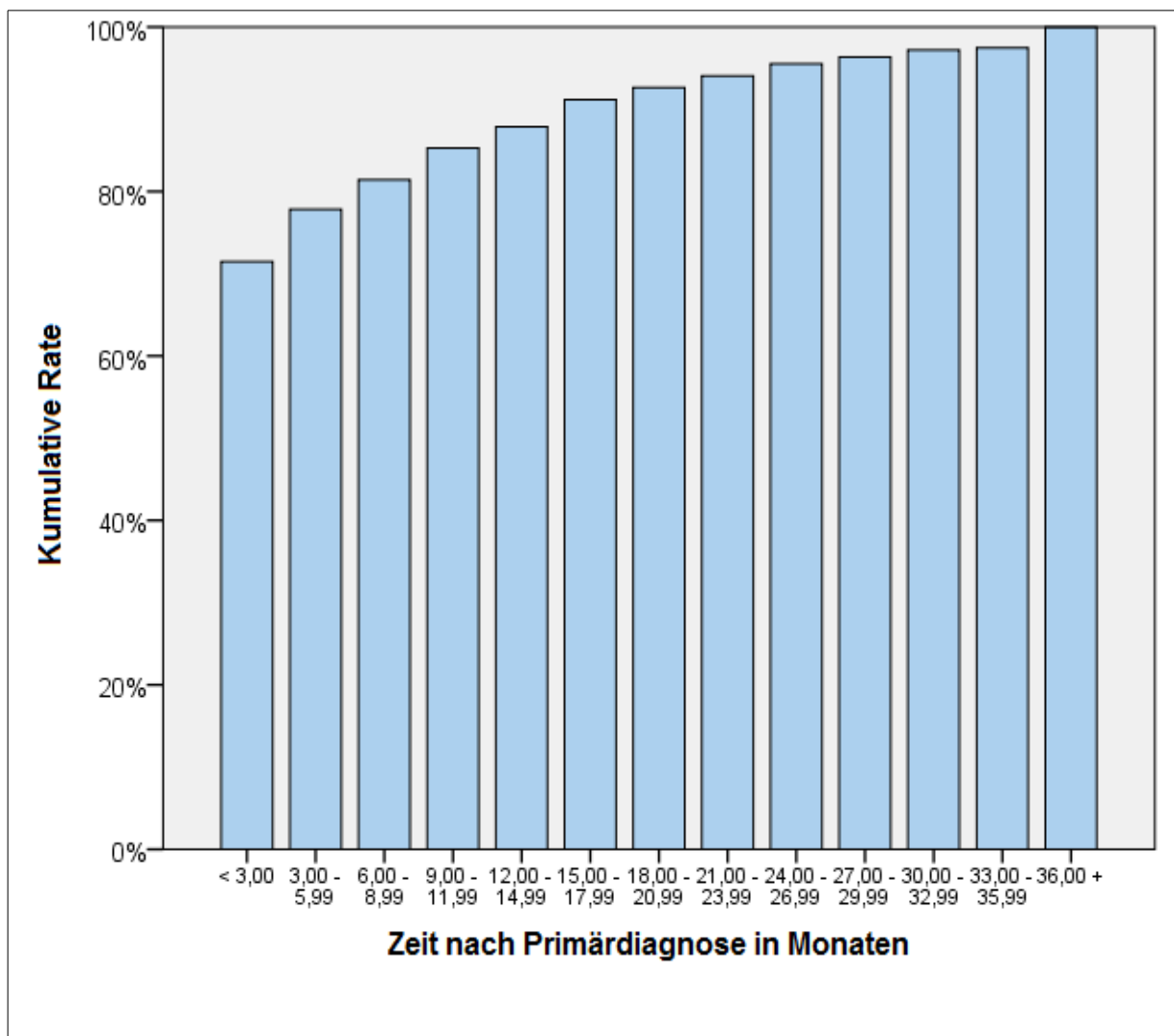


Abb. 6 Kumulative Rate der kolorektalen Lebermetastasen in Monaten nach Primärdiagnose

In 51,1% der Fälle wurden multiple hepatische Metastasen diagnostiziert. 16,5% der Patienten wiesen eine singuläre hepatische Metastase auf, 7% zwei Metastasen und 3,3% drei Metastasen. Bei den verbleibenden 22% waren keine konkreten Angaben der hepatischen Metastasenanzahl dokumentiert (siehe Abb. 7)

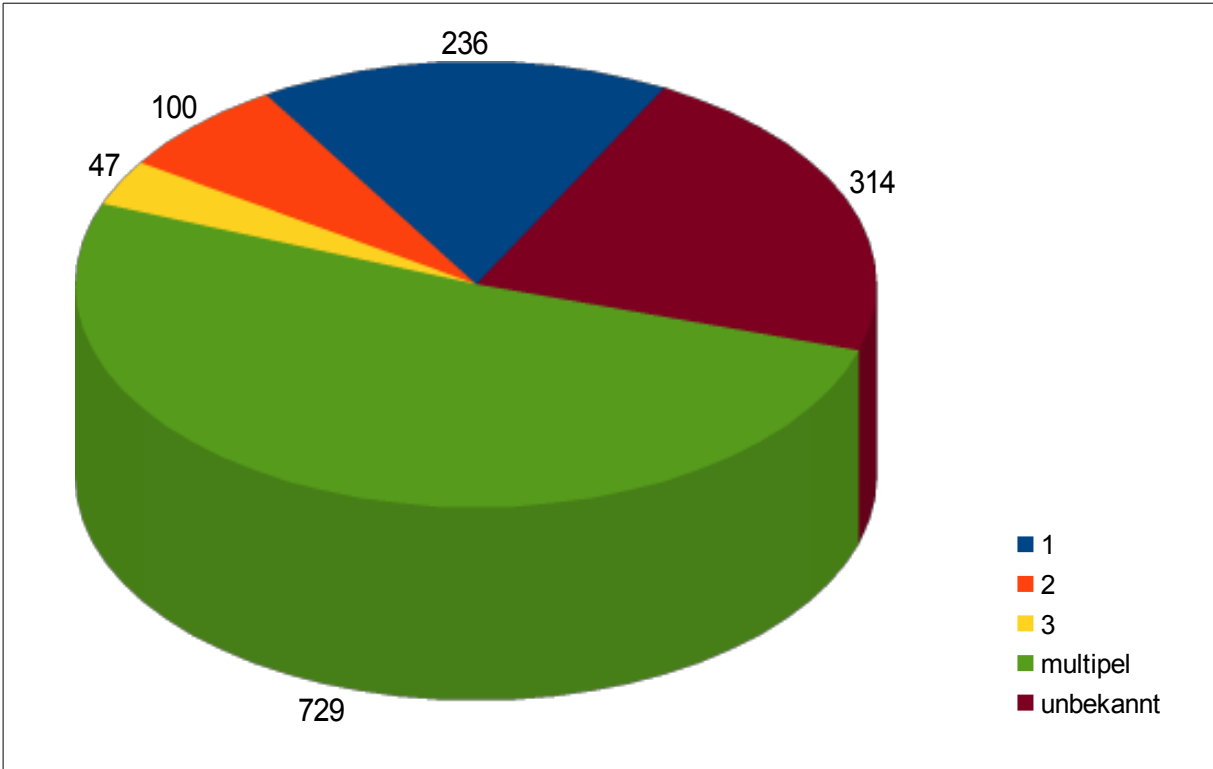


Abb. 7 Metastasenanzahl (gesamt 1426)

| Tabelle 7: Anzahl der Lebermetastasen pro Jahr der Primärdiagnose | | | | | | | | | |
|--|-------|-----------------------|-------|---------|--------|--------|-------|-----------|--------|
| | | Anzahl der Metastasen | | | | | | | |
| | | 1 CLM | | 2-3 CLM | | >3 CLM | | Unbekannt | |
| | | Anz. | % | Anz. | % | Anz. | % | Anz. | % |
| Diagnose des Primärtumors | 2002 | 57 | 24,1% | 29 | 12,2% | 103 | 43,5% | 48 | 20,3% |
| | 2003 | 41 | 16,9% | 31 | 12,8% | 119 | 49,2% | 51 | 21,10% |
| | 2004 | 37 | 14,7% | 12 | 4,8% | 149 | 59,4% | 53 | 21,1% |
| | 2005 | 28 | 12,2% | 20 | 8,7% | 122 | 53,0% | 60 | 26,1% |
| | 2006 | 31 | 13,5% | 34 | 14,8% | 104 | 45,4% | 60 | 26,2% |
| | 2007 | 42 | 17,7% | 21 | 8,9% | 132 | 55,7% | 42 | 17,7% |
| | Total | 236 | 16,5% | 147 | 10,30% | 729 | 51,1% | 314 | 22,0% |

Tabelle 7 zeigt, dass die Anzahl singulärer Metastasen zwischen 57 Fällen im Jahr 2002 und 28 Fällen in 2005 lag. Die Zahl der Patienten mit 2 bis 3 Metastasen lag zwischen 12 Fällen in 2004 und maximal 34 Fällen im Jahr 2006. Die größte Subgruppe an Patienten war jedes Jahr die Patientengruppe mit mehr als 3 Lebermetastasen. Im Jahr 2002 wurden in dieser Gruppe 103 Fälle registriert. Das Maximum wurde 2004, mit 159 Fällen in dieser Gruppe erreicht.

4.3 Der Einfluss von Leberresektionen auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Von den 1426 Patienten mit kolorektaler Lebermetastasierung unterzogen sich 374 Patienten einer kurativen Resektion der Metastasen. Das entspricht einer Resektionsrate von 26,2%. Dabei wurden folgende Operationsverfahren angewandt:

- 227 atypische Leberresektionen
- 79 Segmentresektionen
- 19 linksseitige Hemihepatektomien
- 49 rechtsseitige Hemihepatektomien

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen hepatisch operierten und nicht-operierten Patienten ($p=0,3$) (Tabelle 8). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich, dass die hepatisch resezierten Patienten hochsignifikant ($p<0,001$) jünger waren als die nicht-operierten Patienten. Bei Betrachtung der Altersverteilung zeigte sich, dass in beiden Gruppen nur ein sehr geringer Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose maximal 40 Jahre alt war. 79,5% der nicht-operierten Patienten waren mindestens 61 Jahre alt. In der Vergleichsgruppe waren 66,3% der Patienten mindestens 61 Jahre alt. 34,6% der nicht-operierten Patienten waren zwischen 71 und 80 Jahren alt. 36,9% der operierten Patienten waren zwischen 61 und 70 Jahren alt. In Bezug auf die Anzahl der Lebermetastasen unterschieden sich beide Gruppen hochsignifikant ($p<0,001$). So wiesen 33,2% der hepatisch resezierten Patienten eine singuläre Metastase auf. Bei der Gruppe der nichtresezierten entfielen nur 10,6% auf singuläre Lebermetastasen. 60,4% der Patienten, welche nichthepatisch reseziert wurden, wiesen mehr als drei Metastasen auf. Bei den leberresezierten Patienten lag dieser Anteil bei 25,1%. Unter Betrachtung der Gesamtgruppe kolorektaler Metastasen zeigt sich, dass 52,5% der singulären Metastasen reseziert wurden. Der Anteil synchroner Lebermetastasen war in der Gruppe der hepatisch resezierten Patienten mit 67,6% nicht signifikant unterschiedlich zu der Gruppe der nichtleberresezierten Patienten (72,8%) ($p=0,057$).

Tabelle 8: Patientencharakteristik von operierten und nicht-operierten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

| | | Resektion der Metastasen | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | | ja | | nein | |
| | | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Geschlecht | männlich | 238 | 63,6% | 638 | 60,6% |
| | weiblich | 136 | 36,4% | 414 | 39,4% |
| Alter bei Diagnose in Jahren | <= 30 | 1 | 0,3% | 2 | 0,2% |
| | 31 - 40 | 7 | 1,9% | 6 | 0,6% |
| | 41 - 50 | 43 | 11,5% | 57 | 5,4% |
| | 51 - 60 | 75 | 20,1% | 150 | 14,3% |
| | 61 - 70 | 138 | 36,9% | 337 | 32,0% |
| | 71 - 80 | 94 | 25,1% | 364 | 34,6% |
| | >80 | 16 | 4,3% | 136 | 12,9% |
| Lokalisation des Primärtumors | Kolon | 214 | 57,2% | 682 | 64,8% |
| | Kolorektaler Übergang | 27 | 7,2% | 48 | 4,6% |
| | Rektum | 133 | 35,6% | 322 | 30,6% |
| UICC Klassifikation | I | 9 | 2,4% | 14 | 1,3% |
| | II | 28 | 7,5% | 46 | 4,4% |
| | III | 58 | 15,5% | 95 | 9,0% |
| | IV | 279 | 74,6% | 897 | 85,3% |
| Anzahl der Lebermetastasen | 1 CLM | 124 | 33,2% | 112 | 10,6% |
| | 2-3 CLM | 76 | 20,3% | 71 | 6,7% |
| | >3 CLM | 94 | 25,1% | 635 | 60,4% |
| | unbekannt | 80 | 21,4% | 234 | 22,2% |
| Zeit nach Diagnose des Primärtumors | synchron | 253 | 67,6% | 766 | 72,8% |
| | metachron | 121 | 32,4% | 286 | 27,2% |
| | Gesamt | 374 | 100,0% | 1052 | 100,0% |

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, lag die Resektionsrate im Zeitraum von 2002 bis 2004 bei 22,1%., ab 2005 bei 29,7%.

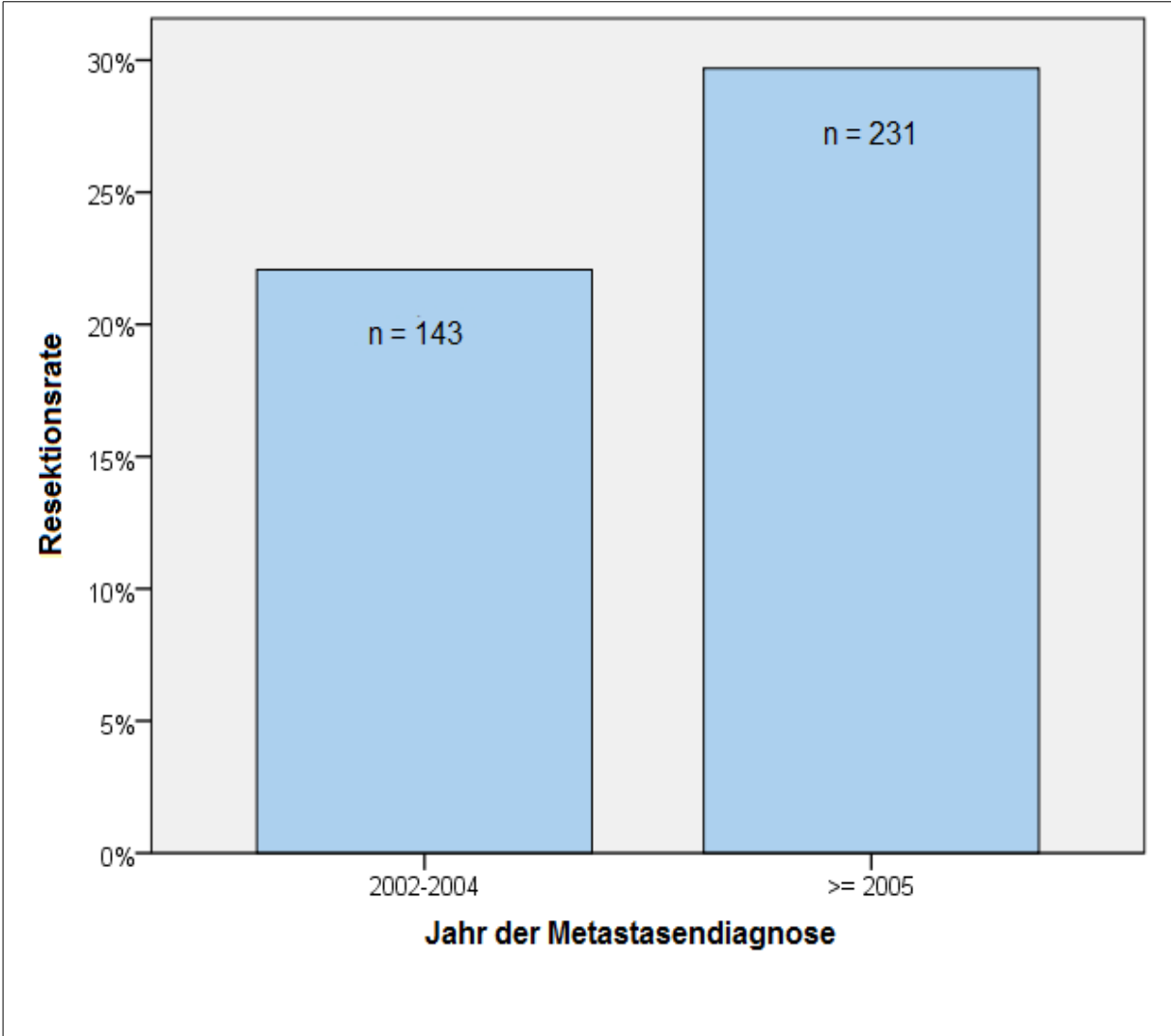


Abb.8 Rate der chirurgischen Resektionen von Lebermetastasen pro Jahr (vor und ab 2005)

In der Subgruppe der Patienten mit ein bis drei Lebermetastasen lag die hepatische Resektionsrate für alle diagnostizierten Lebermetastasen im Zeitraum 2002 bis 2003 bei 46,6% und im Zeitraum 2004 bis 2005 bei 45,2%. Die Resektionsrate stieg ab 2006 auf 61,8%. Über den gesamten betrachteten Zeitraum lag die Resektionsrate bei 52,2% und war damit signifikant höher als die Resektionsrate für die Gruppe mit mehr als drei oder unbekannter Anzahl von Lebermetastasen (16,7%) ($p < 0,001$).

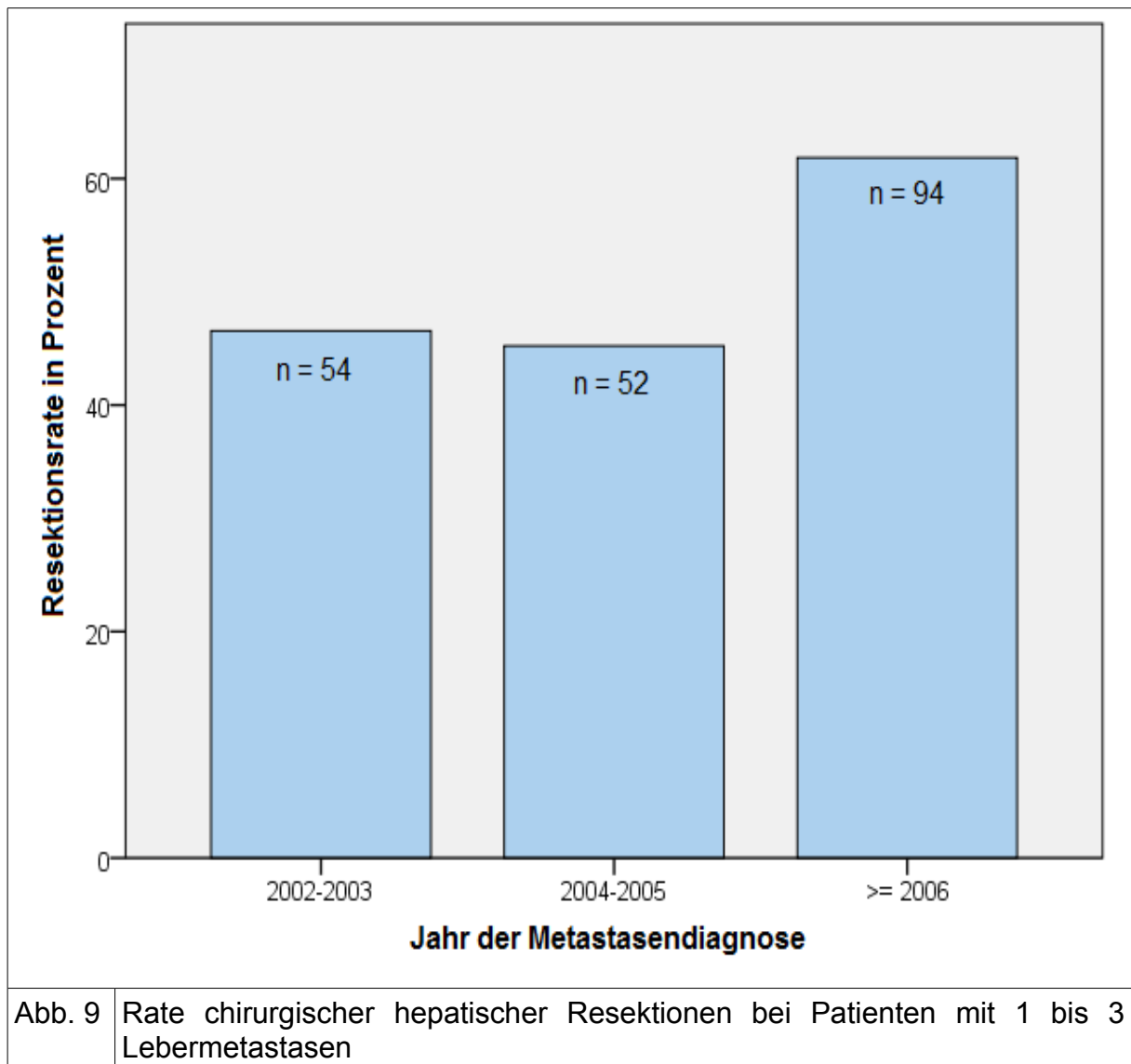
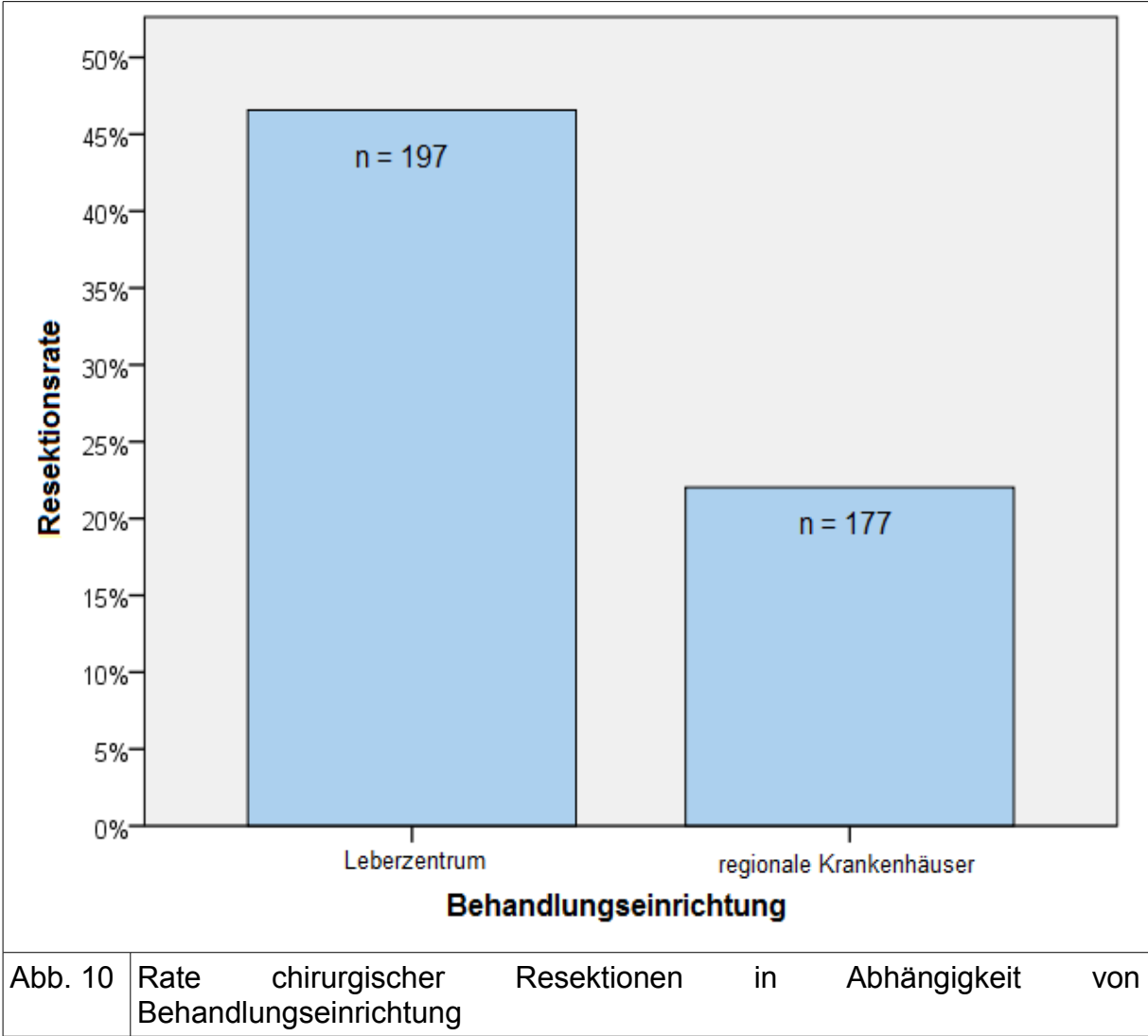


Abbildung 10 zeigt die Rate hepatischer Resektionen der Subgruppe an Patienten, die in akademischen Zentren für Leberchirurgie versus regionalen Krankenhäusern behandelt wurde. Die Resektionsrate der in Leberzentren behandelten Patienten lag über den gesamten Zeitraum bei 46,6% und war somit signifikant höher als die hepatische Resektionsrate von 22% der in regionalen Krankenhäusern behandelten Patienten ($p < 0,001$).



4.4 Analyse der Überlebensraten

Abbildung 11 veranschaulicht, dass zehn Jahre nach der Primärdiagnose noch 23,6% der Patienten des Gesamtkollektivs lebten. Das 5-Jahresüberleben lag bei 49,5%. Das mediane Überleben betrug 4,5 Jahre.

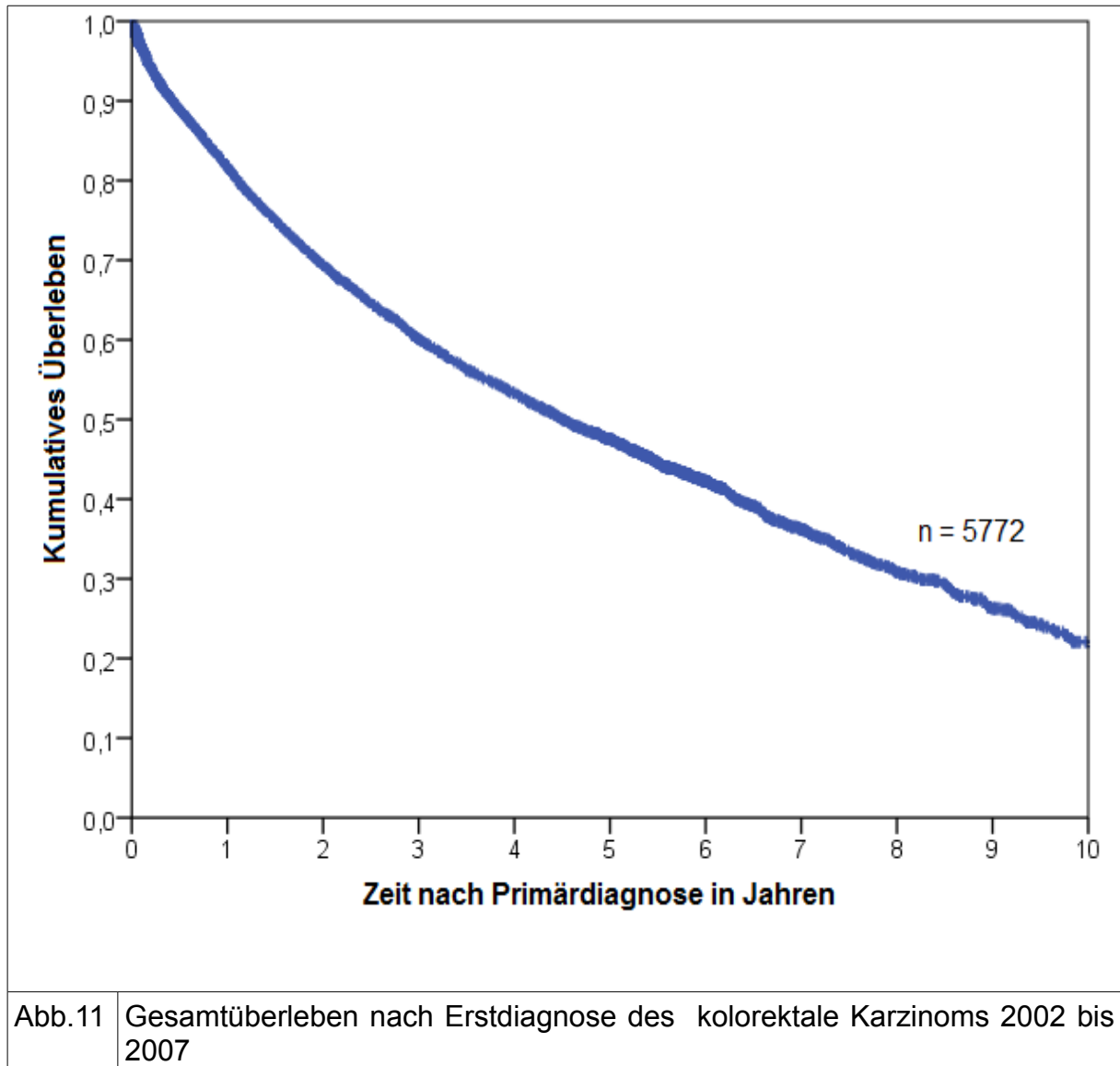


Abb.11 Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des kolorektale Karzinoms 2002 bis 2007

Abbildung 12 zeigt, dass bei Differenzierung der Studienpopulation in Patienten mit und ohne hepatische Metastasierung sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0.001$) in Bezug auf das 5-Jahresüberleben nach Primärdiagnose zeigt. Dieser betrug bei Patienten ohne hepatische Metastasierung 60,9%, wohingegen die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit hepatischer Metastasierung 14,8% betrug. Außerdem zeigen beide Kurven unterschiedliche Verläufe. Eine 50%ige Mortalität tritt bei Patienten mit Metastasen bereits nach 1,9 Jahren, bei Patienten ohne Metastasen nach 6,5 Jahren auf.

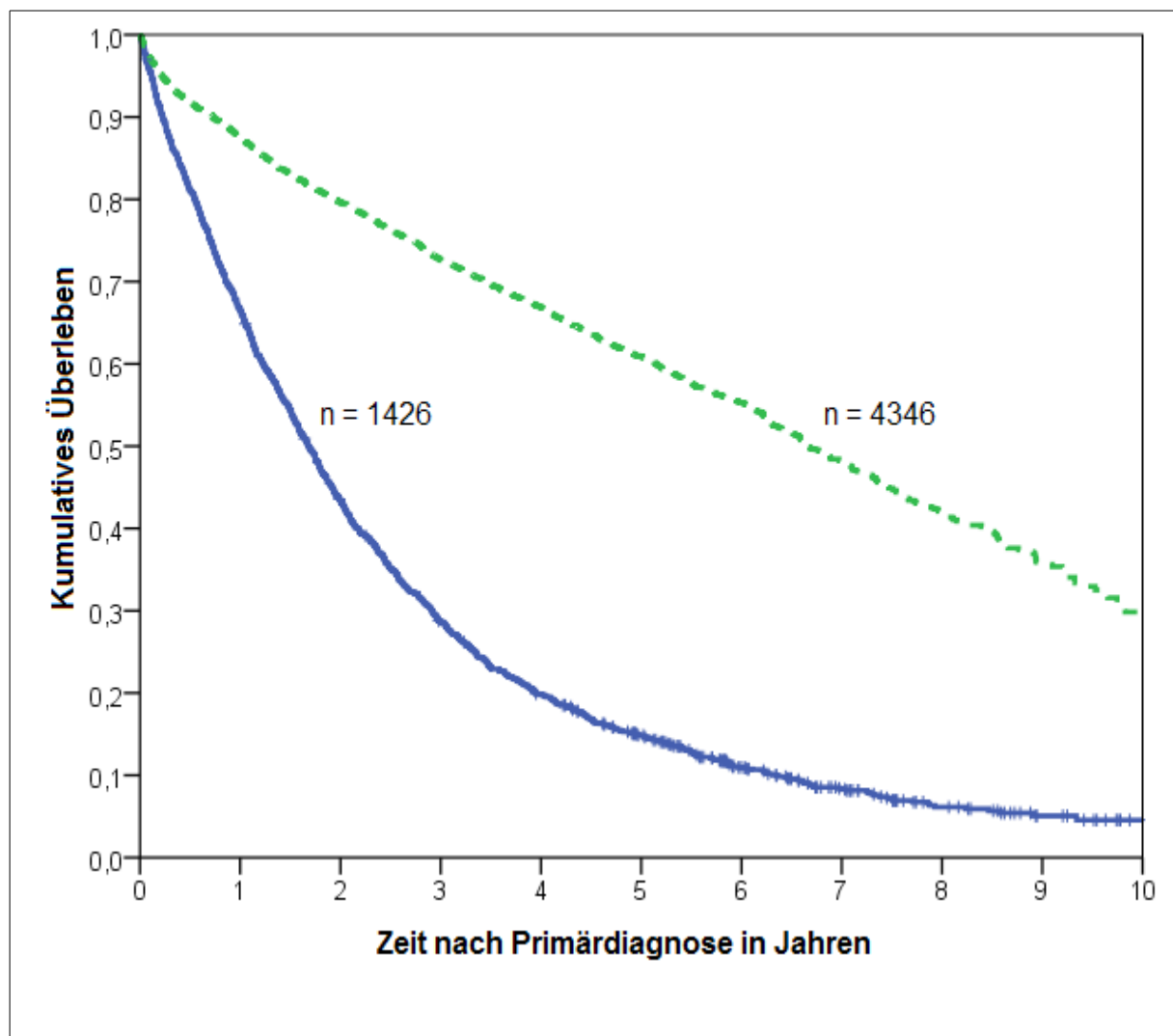


Abb. 12 | 10-Jahresüberleben bei kolorektalem Karzinom in 2002 bis 2007: Vergleich der Subgruppen mit (blau, durchgezogen) und ohne (grün, gestrichelt) Lebermetastasen

Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurven von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Metastasenresektion. Das mediane Überleben der Patienten, welche einer chirurgischen Resektion der Lebermetastasen unterzogen wurden, lag bei 3,2 Jahren nach Diagnose der Metastasen. Das mediane Überleben nicht hepatisch resezierter Patienten lag bei 0,9 Jahren nach Metastasendiagnose. Das 5-Jahresüberleben betrug für operierte Patienten 32,2% ($p < 0,001$), für nicht-operierte Patienten 4%, was hochsignifikant war ($p < 0,001$). Das 10-Jahresüberleben lag für hepatisch resezierte Patienten bei 17,6% versus 0% bei nicht hepatisch resezierten Patienten ($p < 0,001$).

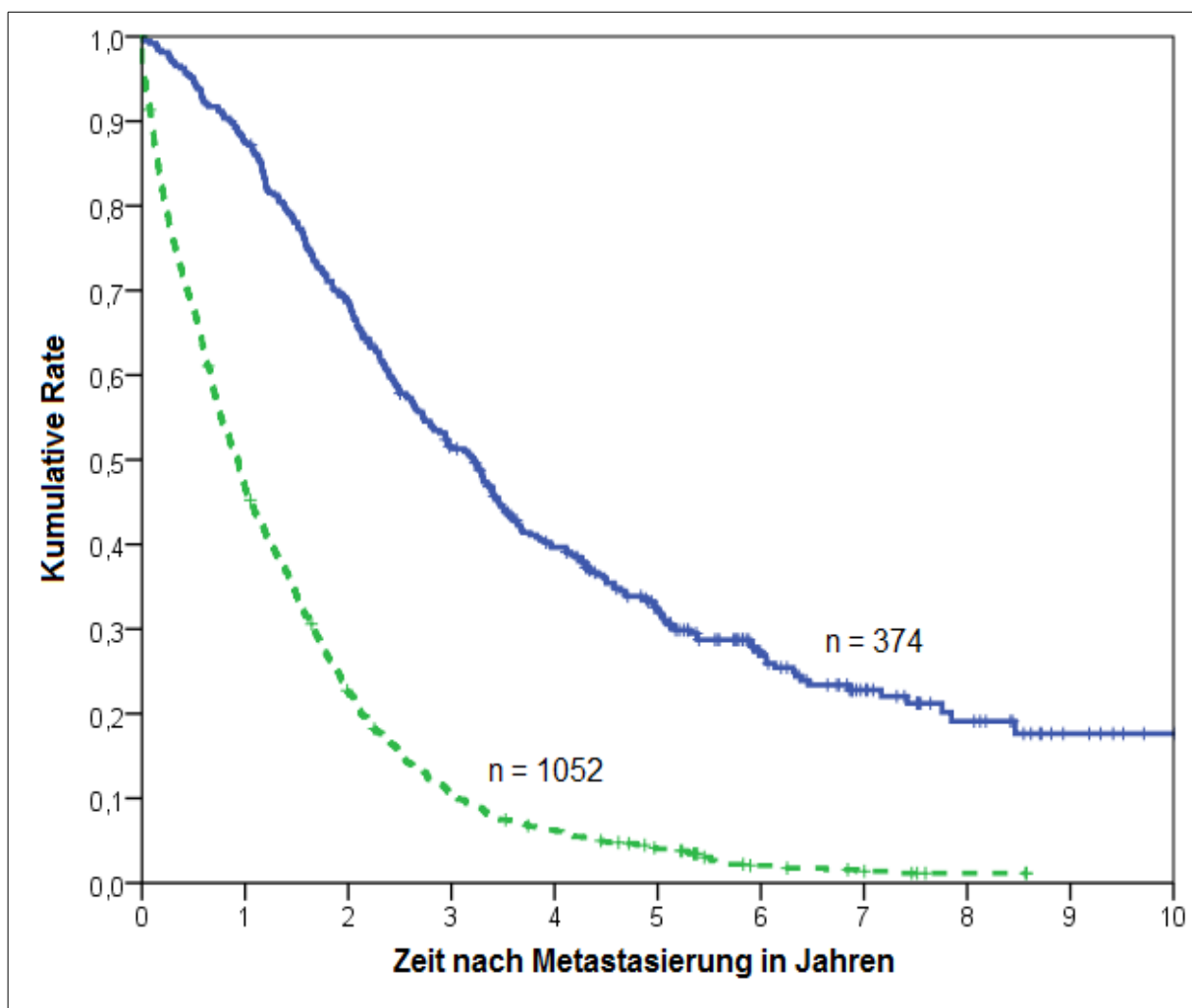


Abb. 13 Überleben von Patienten mit Lebermetastasen: Hepatisch resezierte (blau, durchgezogen) gegen nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 14 stellt dar, dass das 5-Jahresüberleben nach Metastasendiagnose unabhängig von Durchführung oder Unterlassung einer Resektion für Patienten mit singulärer Metastase und für Patienten mit zwei oder drei Lebermetastasen nicht signifikant unterschiedlich war und bei 24,1% für singuläre Metastasen und 21,3% ($p=0,477$) für Patienten mit zwei oder drei Metastasen lag. Das 5-Jahresüberleben für Patienten mit mehr als drei hepatischen Metastasen liegt dem gegenüber bei 5,6% ($p<0,001$). Das 10-Jahresüberleben von Patienten mit singulären Metastasen lag bei 15,1%. Für Patienten mit mehr als drei Metastasen lag das 10-Jahresüberleben bei 2,6% ($p<0,001$).

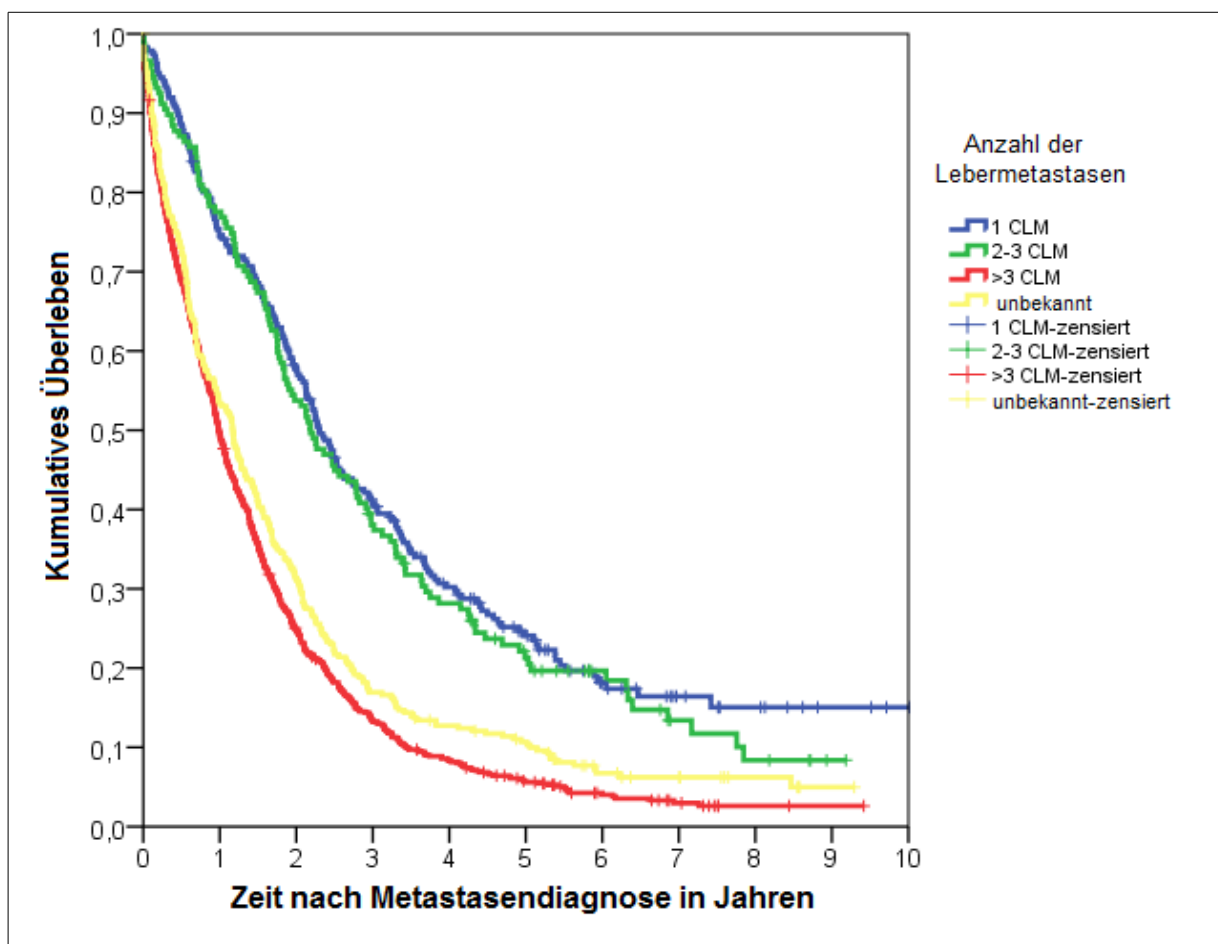


Abb.14 | Vergleich des Überlebens, gestaffelt nach Anzahl der Metastasen

Abbildung 15 verdeutlicht die Überlebenskurven von Patienten mit singulären Lebermetastasen. Das 5-Jahresüberleben von Patienten, bei denen eine singuläre Lebermetastase chirurgisch entfernt wurde, betrug 43,2% ($p < 0,001$). Für Patienten, bei denen die singuläre Lebermetastase nicht chirurgisch entfernt wurde, lag das 5-Jahresüberleben bei 3,1% ($p < 0,001$). Keiner der nicht hepatisch resezierten Patienten überlebte die Metastasendiagnose länger als 6,5 Jahre. Der Median für das Überleben lag bei den hepatisch resezierten Patienten bei 4,4 Jahren, bei den nicht leberresezierten Patienten bei 1,4 Jahren. Das 10-Jahresüberleben für hepatisch operierte Patienten lag bei 28,3% versus 0% bei nicht hepatisch resezierten Patienten ($p < 0,001$).

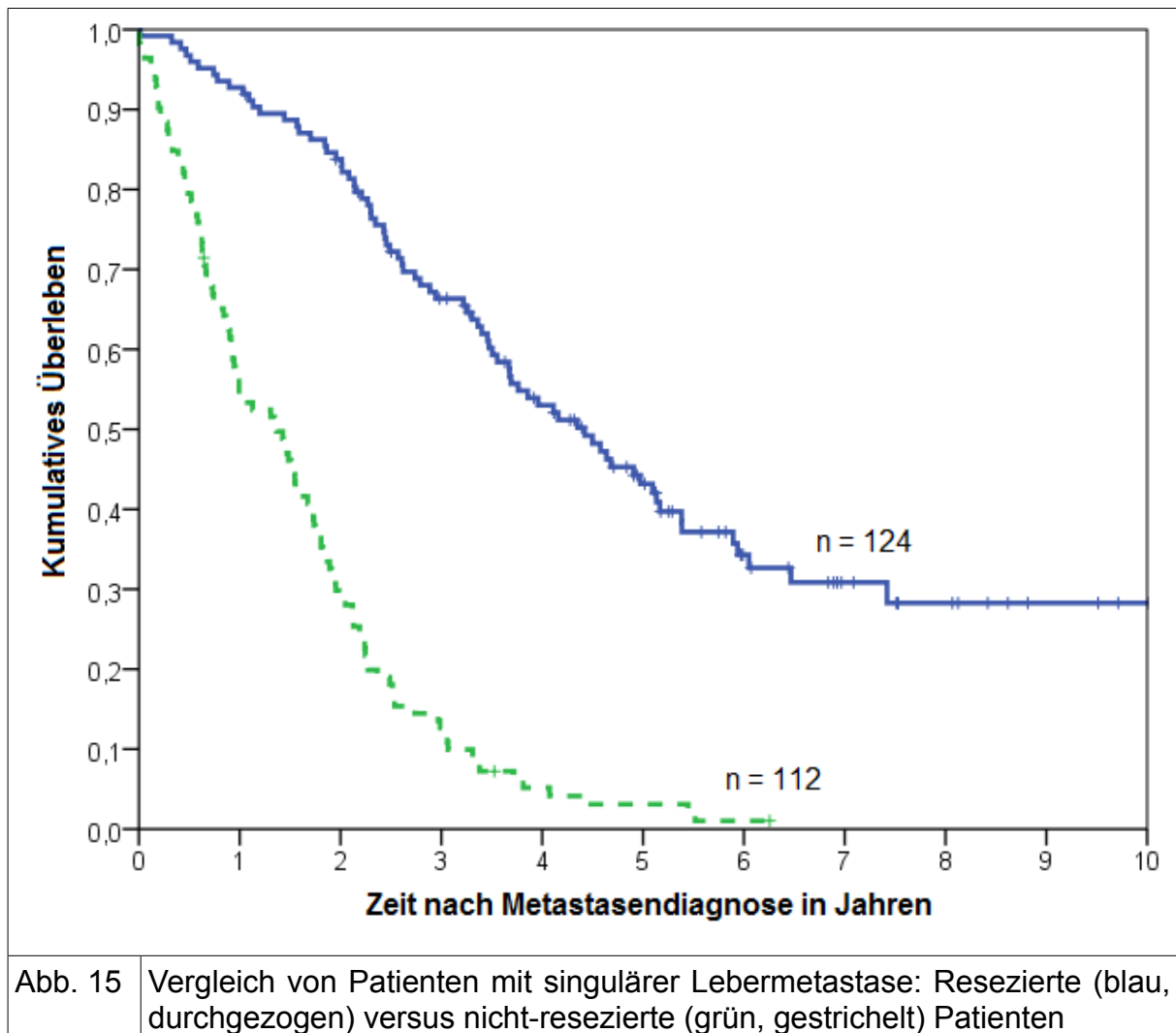


Abb. 15 Vergleich von Patienten mit singulärer Lebermetastase: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 16 zeigt das 5-Jahresüberleben von Patienten, bei denen zwei oder drei Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Bei den Patienten, welche sich einer Leberresektion unterzogen, betrug das 5-Jahresüberleben 40,6%, versus 1,4% ($p < 0,001$) bei Patienten bei denen die Lebermetastasen nicht chirurgisch entfernt wurden. Keiner der nichtresezierten Patienten überlebte länger als 6 Jahre nach Metastasendiagnose. Der Median für das Überleben lag bei den operierten Patienten bei 3,6 Jahren, bei den nicht hepatisch resezierten Patienten bei 1,2 Jahren. Das 10-Jahresüberleben für hepatisch operierte Patienten lag bei 15,9% ($p < 0,001$).

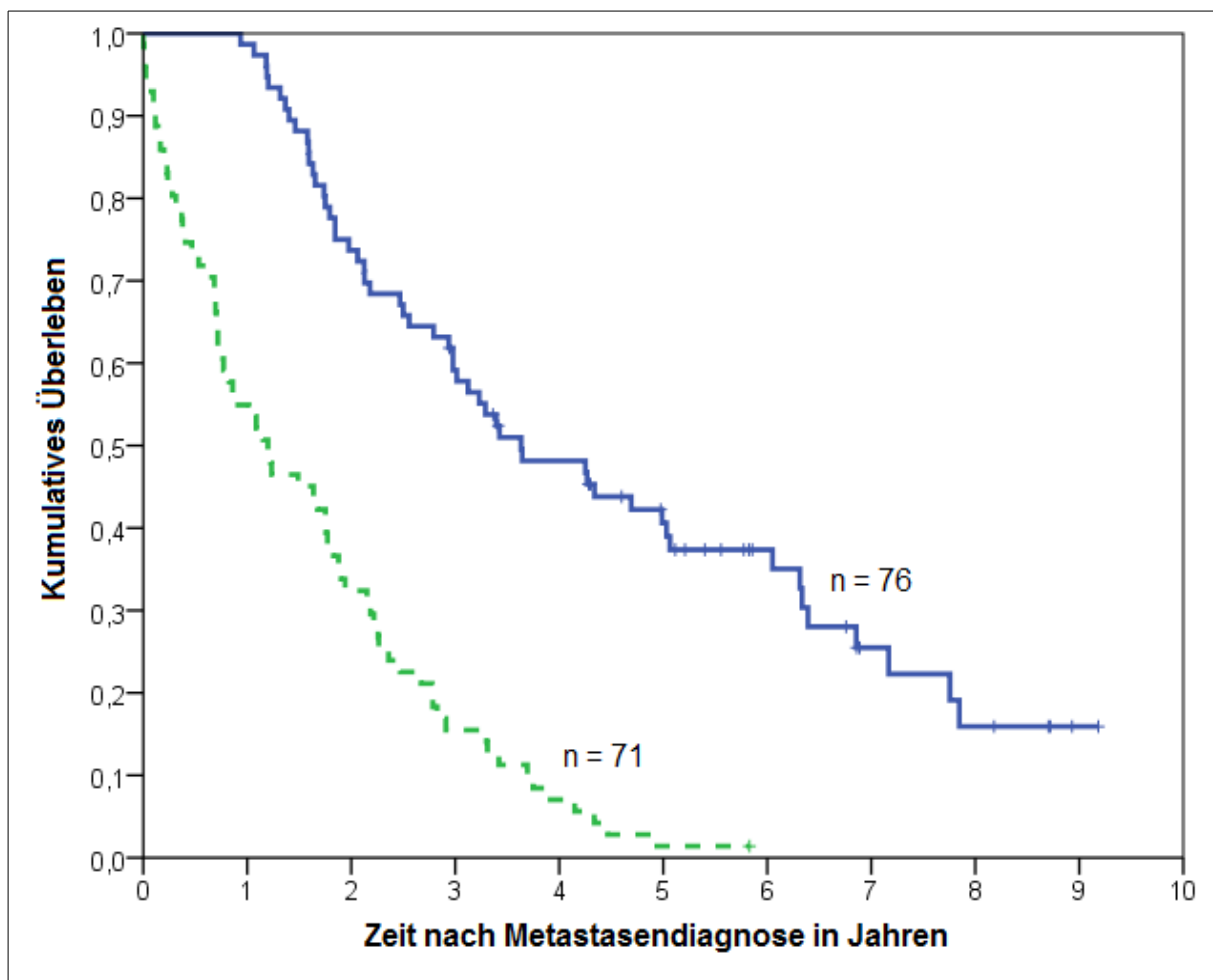


Abb.16 Vergleich von Patienten mit zwei oder drei Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 17 zeigt die Überlebenskurven für Patienten mit mehr als drei Lebermetastasen. Das 5-Jahresüberleben von Patienten, bei denen mehr als drei Lebermetastasen diagnostiziert und chirurgisch entfernt wurden, betrug 18,9%, was hochsignifikant besser war als mit 3,6% für Patienten, bei denen mehr als drei Metastasen diagnostiziert, aber nicht chirurgisch entfernt wurden ($p < 0,001$). Der Median für das Überleben lag bei den operierten Patienten bei 2,0 Jahren, bei den nicht-operierten bei nur 0,9 Jahren. Das 10-Jahresüberleben für leberresezierte Patienten lag mit 15,5% signifikant höher als für nicht hepatisch resezierte Patienten bei 0,7% ($p < 0,001$).

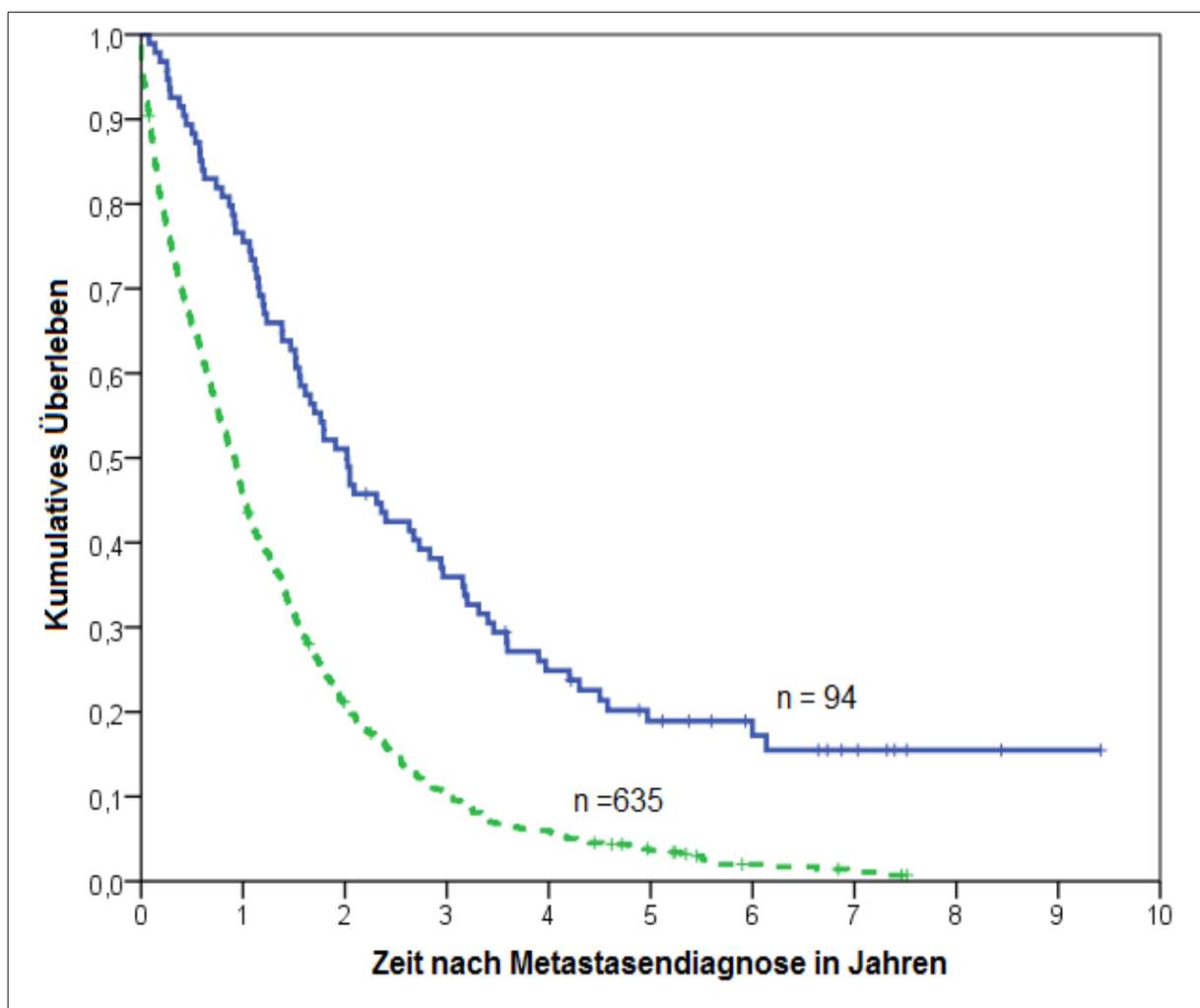


Abb. 17 Vergleich von Patienten mit mehr als drei Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

In Abbildung 18 werden die Überlebenskurven für Patienten mit einer nicht dokumentierten Anzahl von Lebermetastasen gezeigt. Das 5-Jahresüberleben von Patienten, welche bei unbekannter Metastasenanzahl hepatisch reseziert wurden, betrug 23,3%. Für Patienten, bei denen die Lebermetastasen nicht chirurgisch entfernt wurden lag das 5-Jahresüberleben bei 6,3%. Das mediane Überleben lag bei den operierten Patienten bei 2,4 Jahren, bei den nicht-resezierten Patienten bei 0,7 Jahren. Das 10-Jahresüberleben für resezierte Patienten lag bei 11,5%, für nicht-resezierte Patienten bei 2,4%.

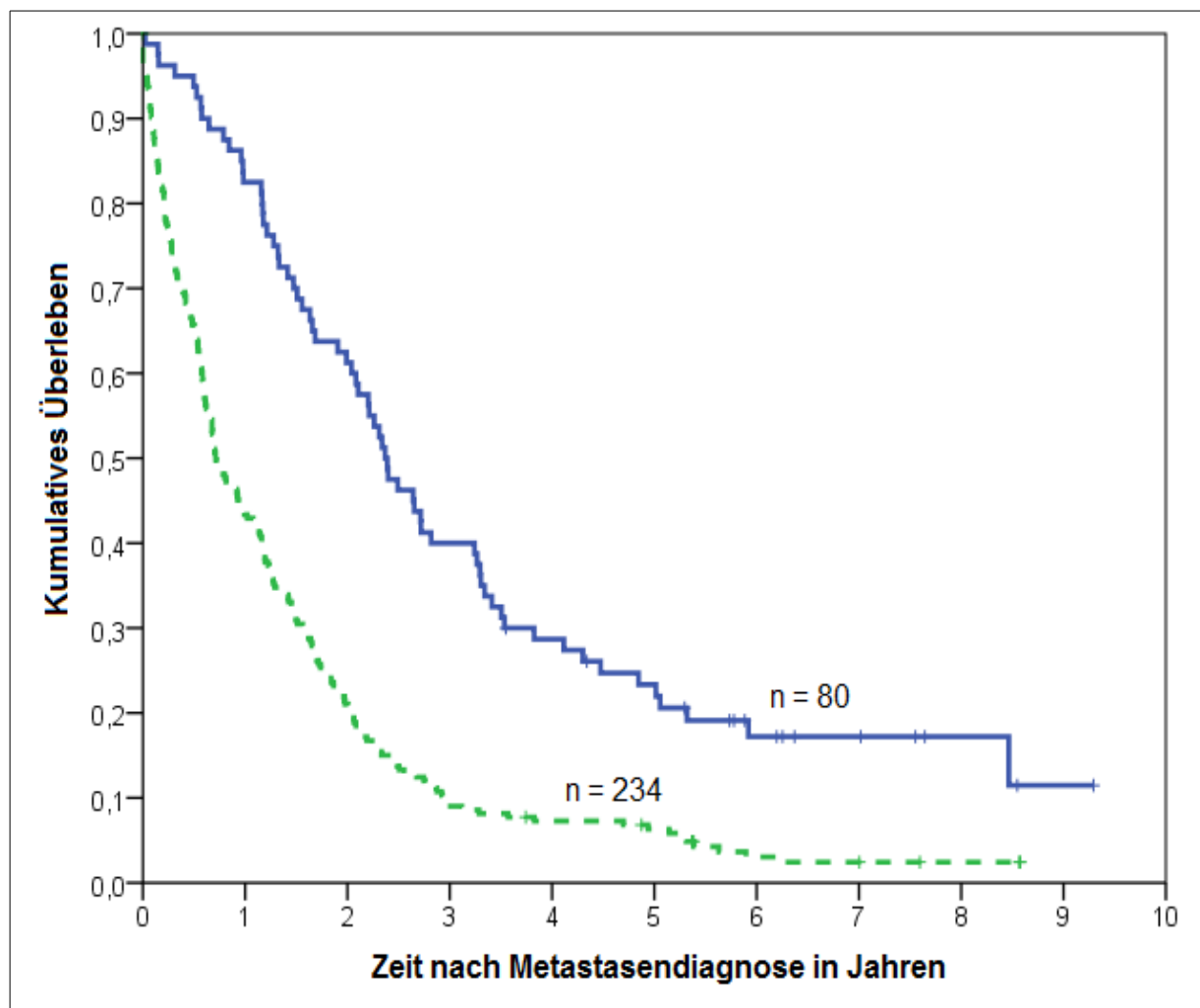


Abb.18 Vergleich von Patienten mit unbekannter Anzahl an Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) gegen nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Die Resektionsrate lag bei Patienten mit synchroner hepatischer Metastasierung bei 24,8%, und bei Patienten mit metachroner hepatischer Metastasierung bei 29,7%.

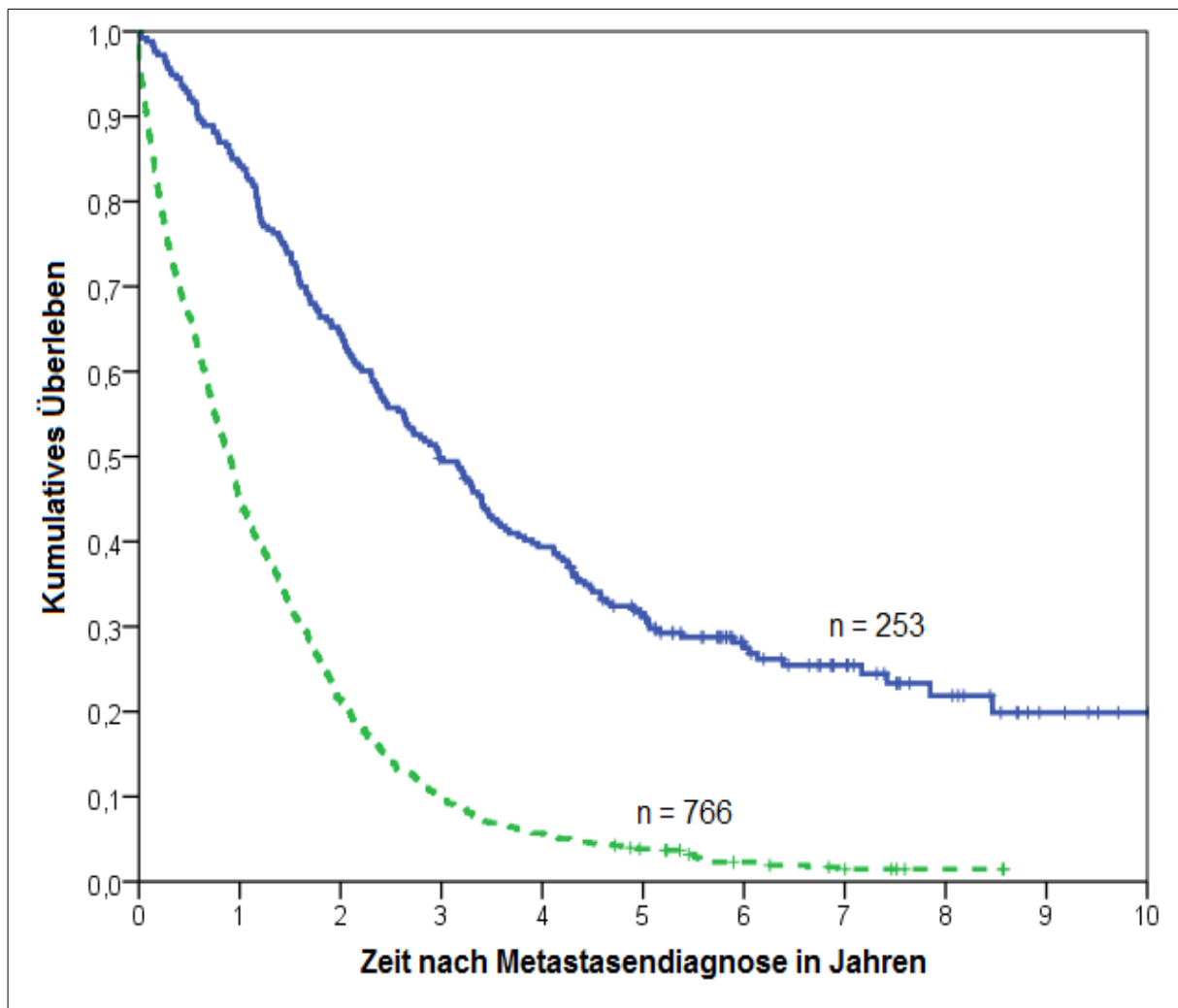


Abb. 19 Vergleich von Patienten mit synchroner Lebermetastasisierung: Resezierte (blau) gegen nicht-resezierte (grün) Patienten

Abbildung 19 zeigt das 5-Jahresüberleben von Patienten, bei denen synchrone Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Bei Patienten, deren synchrone Lebermetastasen chirurgisch entfernt wurden, betrug das 5-Jahresüberleben 31,5%. Für Patienten, bei denen die Lebermetastasen diagnostiziert aber nicht chirurgisch entfernt wurden, lag das 5-Jahresüberleben hochsignifikant niedriger bei 3,8% ($p < 0,001$). Der Median für das Überleben lag bei resezierten Patienten dieser Gruppe bei 3,0 Jahren, bei nicht leberresezierten Patienten dieser Gruppe bei 0,9 Jahren ($p < 0,001$).

Abbildung 20 zeigt das 5-Jahresüberleben von Patienten, bei denen metachrone Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Bei Patienten deren metachrone Lebermetastasen reseziert wurden, betrug das 5-Jahresüberleben 33,5%. Für Patienten deren metachrone Lebermetastasen nicht reseziert wurden, lag das 5-Jahresüberleben hochsignifikant niedriger bei 4,5% ($p < 0,001$). Der Median für das Überleben lag bei den hepatisch resezierten Patienten bei 3,3 Jahren, bei den nicht leberresezierten bei 1,0 Jahren ($p < 0,001$).

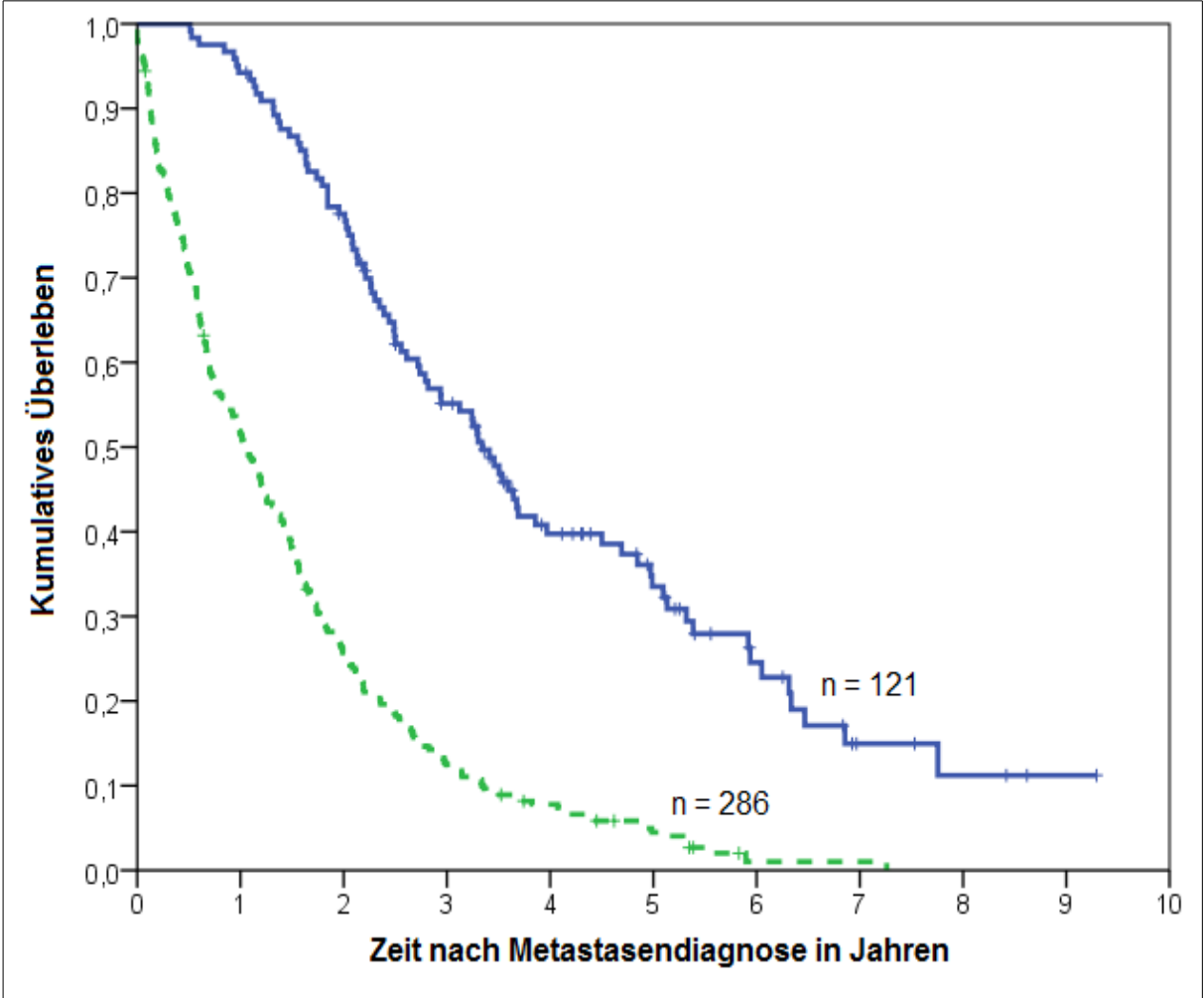


Abb.20 Vergleich von Patienten mit metachroner Lebermetastasierung: Resezierte (blau) gegen nicht-resezierte (grün) Patienten

Zusammenfassend konnten wir nachweisen, dass eine Resektion von Lebermetastasen einen hochsignifikanten Überlebensvorteil (HR 0,036; $p < 0,001$; CI 0,266-0,351) für die betroffenen Patienten bietet. Der Überlebensvorteil besteht auch nach Adjustierung der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Jahr der Resektion, Zeit nach Primärdiagnose und Metastasenzahl (HR 0,035; $p < 0,001$; CI 0,305-0,414).

| Tabelle 9: Synopsis der Überlebensraten | | | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------------|--------|---------|---------|----------|----------|
| | | Überlebensraten in % | | | | | |
| Patienten | Untergruppe | Anzahl | 1 Jahr | 2 Jahre | 5 Jahre | 10 Jahre | Log-rank |
| CRC | CLM | 1426 | 66.7 | 43.4 | 14.8 | 4.6 | > 0,001 |
| | Keine CLM | 4346 | 87.6 | 79.6 | 60.9 | 29.8 | |
| CLM | CLM Resektion | 374 | 87.4 | 68.7 | 32.2 | 17.6 | > 0,001 |
| | Keine CLM Resektion | 1052 | 46.6 | 22.5 | 4 | 1.1 | |
| CLM | 1 Lebermetastase | 236 | 74.5 | 57.8 | 24.1 | 15.1 | > 0,001 |
| | 2-3 Lebermetastasen | 147 | 77.6 | 53.7 | 21.3 | 8.4 | |
| | >3 Lebermetastasen | 729 | 49.3 | 24.8 | 5.5 | 2.6 | |
| | Unbekannte Lebermetastasenzahl | 314 | 53.4 | 31.3 | 10.7 | 5 | |
| 1 Lebermetastase | CLM Resektion | 124 | 92.7 | 83.8 | 43.2 | 28.3 | > 0,001 |
| | Keine CLM Resektion | 112 | 54.9 | 28.9 | 3.1 | 1 | |
| 2-3 Lebermetastasen | CLM Resektion | 76 | 98.7 | 73.7 | 40.6 | 15.9 | > 0,001 |
| | Keine CLM Resektion | 71 | 54.9 | 32.4 | 1.4 | 1.4 | |
| >3 Lebermetastasen | CLM Resektion | 94 | 75.5 | 51.1 | 18.9 | 15.5 | > 0,001 |
| | Keine CLM Resektion | 635 | 45.4 | 20.9 | 3.6 | 0.7 | |
| Unbekannte Lebermetastasenzahl | CLM Resektion | 80 | 82.5 | 61.3 | 23.3 | 11.5 | > 0,001 |
| | Keine CLM Resektion | 234 | 43.4 | 21 | 6.3 | 2.4 | |

Besonders deutlich zeigt sich dies im Vergleich der 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit mehr als drei Lebermetastasen (reseziert 40,6% gegen nicht reseziert 1,4%) oder auch bei Patienten mit zwei bis drei Lebermetastasen (reseziert 18,9% gegen nicht reseziert 3,6%). Außerdem stellten wir fest, dass das 5-Jahresüberleben

mit steigender Anzahl der Lebermetastasen insgesamt abnimmt. Hingegen ist die 10-Jahresüberlebensrate der Patienten, die nur eine singuläre Lebermetastase aufwiesen und kurativ reseziert wurden (28,3%), in unserer Population nicht signifikant unterschiedlich zur 10-Jahresüberlebensrate von Patienten mit nichtmetastasiertem Kolonkarzinom (29,8%).

Weitere Ergebnisse dieser multivariablen Analyse waren, dass das Alter der Patienten bei Diagnosestellung ($p < 0,001$) und die Metastasenzahl ($p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Metastasenpatienten haben. Das Geschlecht ($p = 0,298$), das Jahr der Resektion ($p = 0,879$) und die Zeit der Metastasierung nach Primärdiagnose ($p = 0,799$) (synchron gegen metachron), zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

| Tabelle 10: Multivariable Analyse von Einflussfaktoren für das Überleben der Patienten | | | |
|---|----------------|---------|------------------------|
| Multivariable (Überleben) | Cox Regression | p | HR CI |
| Resektion (ja/nein) nicht adjustiert | | < 0,001 | 0.306 0,266 - 0,351 |
| Resektion (ja/nein) adjustiert | | < 0,001 | 0.355 0,305 - 0,414 |
| Alter | | < 0,001 | 1.017 1,012 – 1,023 |
| Geschlecht | | 0.298 | 1.062 0,948 – 1,189 |
| Jahr der Metastase | | 0.879 | 1.003 0.970 |
| Synchron vs. metachron | | 0.799 | 0.983 1.036 |
| 1 Lebermetastase | | | 1.000 |
| 2-3 Lebermetastasen | | < 0,001 | 1.067 0,864 – 1,119 |
| > 3 Lebermetastasen | | 0.576 | 1.659 0,850 – 1,340 |
| Unbekannte Lebermetastasenzahl | | < 0,001 | 1.430 1,387 – 1,985 |
| Chemotherapie (ja/nein) | | < 0,001 | 0.606 0,540 – 0,681 |

4.5 Chemotherapie

Von den Patienten mit kolorektalen Leberfiliae, welche sich einer Resektion unterzogen, erhielten 180 eine in Bezug auf die Metastasenoperation perioperative Chemotherapie. Bei Betrachtung der zur Anwendung gekommenen Chemotherapieregime zeigte sich ein heterogenes Spektrum von 5-FU Monotherapie bis zur Dreifachchemotherapie, partiell erweitert um monoklonale Antikörpertherapie. Sowohl verschiedenste adjuvante, neoadjuvante als auch kombiniert neo- und adjuvante Regimes wurden angewandt. Die Dauer der Chemotherapie war ebenfalls sehr heterogen. Insgesamt konnte in univariaten Analysen kein signifikanter Einfluss einzelner Therapieregimes auf die Metastasen-Resektionsrate oder auf das Überleben festgestellt werden. In einer multivariablen Analyse zeigte sich hingegen ein signifikanter Überlebensvorteil für Metastasenpatienten, die eine in Bezug auf die Leberfiliae perioperative chemotherapeutische Behandlung erhielten ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 10).

5 Diskussion

Die chirurgische Resektion stellt bislang die einzige kurative Therapieoption bei kolorektalen Lebermetastasen dar [70]. Sowohl Fortschritte in der Chirurgie als auch in der Chemotherapie haben in den letzten Jahren zu einer signifikanten Erhöhung der Resektionsraten der kolorektalen Lebermetastasen und einer Verbesserung des Langzeitüberlebens geführt. In der aktuellen Literatur wird von Resektionsraten zwischen 20 und 45% und 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 64% berichtet [70]. Kritisch anzumerken ist hier, dass solche Daten oft aus Studien spezialisierter Zentren mit hoch selektiertem Patientengut stammen, welche die therapeutische Versorgung einer Gesamtpopulation möglicherweise nicht exakt widerspiegeln. Im Gegensatz dazu stützt sich unsere populationsbasierte Studie auf Daten eines Tumorzentrums mit einem Einzugsgebiet von über zwei Millionen Einwohnern und über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren. Bei 24,7% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom unserer Studienpopulation wurden Lebermetastasen diagnostiziert. Vergleichbare populationsbasierte Studien erbrachten diesbezüglich Werte zwischen 23,5% und 29,2% [75,76]. Damit zeigt unsere aktuelle Studie im Vergleich eine ähnliche bis niedrigere Prävalenz kolorektaler Leberfiliae. Mögliche Gründe für dieses Ergebnis sind die Erfassungsrates des Tumorzentrums Regensburg, welche bei über 90% liegt. Hingegen lässt sich auf Grund der relativ geringen Rate metachroner Filiae eine diesbezüglich relevante Untererfassung vermuten. Bezüglich der absoluten Anzahl und des prozentualen Anteils synchroner Metastasen im Kollektiv der Metastasenpatienten zeigt sich mit 71,5% ein im Vergleich zu anderen Studien sehr hoher Wert, was die grundsätzlich hohe Dokumentationsrate synchroner kolorektaler Filiae bestätigt. Vergleichbare Studien erhielten Werte von 11,3% bis 71,5% [72,75–78]. Im Zeitraum von 2006 bis 2008 wurden von den 30 Behandlungszentren unserer Studienpopulation insgesamt 9 Krankenhäuser als Darmkrebszentren zertifiziert. Diese Zertifizierung setzt unter anderem eine interdisziplinäre Diskussion aller Patienten in einem Tumorboard inklusive Evaluation der Resektabilität hepatischer Filiae durch einen Chirurgen sowie die standardisierte

Erfassung von onkologischen Arztbriefen voraus. Durch die in unserem Beobachtungszeitraum zunehmende Anzahl an Zertifizierungen ist eine Steigerung der Resektionsrate kolorektaler Lebermetastasen zu erwarten. Diese Fragestellung wird aktuell in einer auf unserer Datenbank aufbauenden Nachfolgestudie analysiert. Bezüglich des Zeitpunktes der Lebermetastasierung zeigt sich, dass 85% der Lebermetastasen innerhalb des ersten Jahres und 95% innerhalb der ersten beiden Jahre nach Primärdiagnose entdeckt wurden. Mantke et al. publizierten ebenfalls, dass 85% der Lebermetastasierungen im ersten Jahr nach Primärdiagnose auftraten [75].

Diese Ergebnisse bestätigen die Wichtigkeit einer engmaschigen Nachsorge vor allem in den ersten beiden Jahren nach Diagnose und Therapie eines Kolonkarzinoms, auch bei primär nicht metastasierter Situation.

Die Gesamtresektionsrate kolorektaler Lebermetastasen der vorliegenden Studie lag bei 26,2%. Vergleichbare populationsbasierte Studien dokumentieren Resektionsraten von bis zu 26,3% [75–80]. Lag die Resektionsrate der vorliegenden Studie im Zeitraum 2002 bis 2004 noch bei 22,1%, so stieg sie ab 2005 auf 29,7%. Eine weitere Steigerung der Resektionsrate bleibt trotzdem zukünftig erstrebenswert. Wir gehen davon aus, dass in der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit drei oder weniger Lebermetastasen eine kurative Resektion möglich ist. Die von uns analysierte Resektionsrate dieser Subgruppe lag hingegen bei 52,2%. Dieses sehr wichtige Ergebnis deutet auf ein hohes Potential zukünftig weiter zu steigender Resektionsraten hin. Auch hier ist durch die fortschreitende Zertifizierung von Darmzentren und weiterer Standardisierung zukünftig von einer Verbesserung auszugehen. Die Resektionsrate hepatischer Filiae in spezialisierten Zentren steigerte sich von 46,6% in den Jahren 2002 bis 2003 auf 61,8% im Zeitraum ab 2006, was bereits als Teilerfolg gewertet werden kann. Zur weiteren Optimierung der Versorgung kolorektaler Karzinompatienten analysiert eine auf unseren Daten aufbauende epidemiologische Studie aktuell die Möglichkeit der Verbesserung intersektoraler Zusammenarbeit an den Schnittstellen hausärztliche Grundversorgung, regionales Krankenhaus, niedergelassener Facharzt (Internist, Gastroenterologe, Onkologe) und spezialisierte Fachklinik [81]. Ein Teilergebnis dieser Studie ist, dass viele Verzögerungen im Behandlungsablauf nicht durch die

behandelnden Institutionen, sondern durch die Patienten selbst entstehen, welche diagnostische oder therapeutische Maßnahmen ablehnen.

In unserer Studienpopulation wurden 423 (29,7%) Patienten in einem von zwei auf hepatobiliäre Chirurgie spezialisierten akademischen Zentren behandelt. Vergleichbare populationsbasierte Studien zeigten diesbezüglich höhere Raten von 48-88% [72,74–80]. Trotz des geringeren Anteils von in Leberzentren behandelten Patienten, lag die Resektionsrate kolorektaler Leberfiliae unserer Gesamtpopulation mit 26,2% vergleichbar gut. In unserer Subgruppe an Patienten, die in einem der beiden Zentren mit Spezialisierung auf Leberchirurgie behandelt wurden, zeigte sich eine hohe Resektionsrate kolorektaler Leberfiliae von 46,6%. Im Vergleich dazu erreichten die beteiligten regionalen Krankenhäuser eine Resektionsrate von 22%. Als ein möglicher Grund für diesen Unterschied kommt eine Patientenselektion bedingt durch Patientenüberweisungen an die Zentren im Falle einer bereits zuvor evaluierten Resektabilität in Frage. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass an diesen beiden akademischen Zentren mehr resektable Patienten als solche erkannt werden und letztendlich auch reseziert werden. Basierend auf unserer Datenbank ist eine exakte kausale Interpretation hier nicht möglich, wird aber im Rahmen der bereits diskutierten epidemiologischen Nachfolgestudie mit untersucht [81]. Unabhängig davon ist eine Resektionsrate von 46,6% unserer „akademischen Subgruppe“ im Vergleich mit publizierten Einzelzentrumsanalysen ein hoher Wert [70,82]. Zieht man sowohl die im Studienzeitraum signifikant gestiegenen Resektionsraten als auch die weiterhin hohe Zahl der nicht resezierten aber möglicherweise resektablen Patienten mit Lebermetastasen in Betracht, so zeigt sich im Speziellen bei Patienten mit ein bis drei Metastasen ein großes Potential für eine Steigerung der Resektionsraten kolorektaler Lebermetastasen.

In Kaplan-Meier Analysen konnten wir zeigen, dass Patienten ohne Lebermetastasen ein signifikant besseres 5- und 10-Jahresüberleben aufwiesen als Patienten, in denen synchrone oder metachrone Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Unabhängig von einer Resektion erwies sich zudem die Metastasenanzahl als ein signifikanter prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben. Das Langzeitüberleben von Lebermetastasenpatienten konnte durch eine Leberresektion signifikant verbessert werden. Dieser Effekt trat am stärksten bei Patienten mit

singulären Metastasen zu Tage, die nach Resektion ein ähnliches Überleben aufwiesen, wie Patienten ohne Lebermetastasierung. Aber auch bei der Subgruppe der Patienten mit ein bis drei Lebermetastasen kam dieser Überlebensvorteil zum Ausdruck. Unsere Analysen zeigen selbst bei Patienten mit multiplen Lebermetastasen einen signifikanten Vorteil der Leberresektion für das Langzeitüberleben. Unabhängig von Geschlecht und Alter der Patienten sowie Jahr der Resektion, Anzahl der Metastasen und Zeit nach Primärdiagnose bleibt ein signifikanter Überlebensvorteil für lebermetastasenresezierte Patienten bestehen. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen zwischen 18,9% bei resezierten Patienten mit mehr als drei Metastasen und 43,2% bei resezierten Patienten mit einer singulären Metastase. Vergleichbare Publikationen dokumentieren 5-Jahresüberlebensraten von 31% bis 64%[70,83,84].

Ab acht Jahren nach der Metastasendiagnose wiesen die Überlebenskurven in unserem Patientenkollektiv ein Plateau auf. Tomlinson et al. publizierten, dass bei 97% der resezierten Lebermetastasenpatienten, welche zehn Jahre überlebten, keine weitere Metastasierung auftrat. Die Autoren schlossen daraus, nach zehn Jahren tumorfreien Überlebens nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen von einer Heilung sprechen zu können und dementsprechend das tumorfreie 10-Jahresüberleben mit der Heilungsrate gleichzusetzen. Gestützt wird dies durch Viganò et al., welche dokumentierten, dass 88% der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre und 98% der Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre auftraten [85,86]. Dieser Definition von Heilung folgend zeigt sich in unserem Patientenkollektiv bei resezierten Lebermetastasenpatienten eine Heilungsrate von 17,6%. Bei resezierten Patienten, die eine singuläre Metastase aufwiesen, zeigte sich eine Heilungsrate von 28,3%. Vergleichbare Studien erreichten Heilungsraten von 16% bis 33% und bestätigten damit unsere Ergebnisse [85,86].

In der vorliegenden Studie stellte sich die Chemotherapie als ein heterogener Einflussfaktor mit sehr divergenten Therapeutikakombinationen, Anwendungszeitpunkten und Therapiedauern dar. Es konnte kein signifikanter Einfluss einzelner Regimes auf die Resektionsrate kolorektaler Metastasen und das Patientenüberleben in univariaten Analysen gezeigt werden. In einer multivariablen Analyse zeigte sich hingegen ein signifikanter Überlebensvorteil für in Bezug auf die

Metastasenresektion perioperativ mit Chemotherapie behandelten Patienten. Aktuelle Publikationen zeigen zudem, dass durch präoperative Chemotherapie die Resektabilität primär unresektabler kolorektaler Lebermetastasen um 7 bis 40% gesteigert werden kann [82]. Ein internationales Expertengremium empfiehlt die Durchführung einer systemischen Chemotherapie für primär unresektable kolorektale Lebermetastasen regelmäßiger, engmaschiger Reevaluation und schnellstmöglicher Resektion, falls sekundär die Resektabilität eintritt [87]. Effektive Chemotherapieregimes sind aktuell Gegenstand intensiver klinische Studien. In der CRYSTAL Studie und der OPUS Studie wurde gezeigt, dass durch FOLFOX und FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab eine signifikante Steigerung der Resektionsrate kolorektaler Lebermetastasen erreicht werden kann [88]. Die CELIM Studie, welche FOLFOX plus Cetuximab mit FOLFIRI plus Cetuximab verglich, zeigt Resektionsraten von bis zu 43%. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Regimes festgestellt [89]. Neoadjuvante Chemotherapie ist nach Expertenmeinung bei resektablen Lebermetastasen dann indiziert, wenn mindestens ein prognostisch negativer Faktor vorliegt. Zu diesen Faktoren zählen multiple Metastasierung, synchrone Metastasen, Metastasen größer als 5cm, hohe Tumormarker und lymphknotenpositive kolorektale Karzinome[87].

Die hier vorliegende Studie ist die erste große Langzeitstudie in Deutschland, die sich mit der Inzidenz und dem Management kolorektaler Lebermetastasenpatienten befasst. Wir konnten erstmals zeigen, dass die Resektionsrate kolorektaler Lebermetastasen in den letzten Jahren eine signifikante Steigerung aufweist. Allerdings wurde aufgedeckt, dass derzeit noch eine relevante chirurgische Unterversorgung von kolorektalen Lebermetastasenpatienten existiert. Sicher haben die Zertifizierung von Darmkrebszentren und die Einführung standardisierter und leitlinientreuer Vorgehensweisen zu einer Steigerung der Resektionsraten geführt. Trotzdem gibt es fortbestehend ein großes Potential, die Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu verbessern. Zwei aktuell auf unseren Daten aufbauende Studien beschäftigen sich mit der Weiterentwicklung der Versorgung kolorektaler Lebermetastasenpatienten nach Einführung zertifizierter Darmkrebszentren und mit der Analyse der Kontinuität der Patientenversorgung an den Schnittstellen

hausärztlicher Grundversorgung, regionales Krankenhaus, niedergelassener Facharzt und spezialisierte Fachklinik. Die Fortsetzung dieser Forschung lässt auf zukünftig weiter zu optimierende Versorgung kolorektaler Karzinompatienten hoffen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse des chirurgischen Vorgehens sowie der langfristigen klinischen Ergebnisse von Patienten mit der Diagnose kolorektaler Lebermetastasen.

Methode: Es erfolgte die retrospektive populationsbasierte Analyse von 5772 Patienten mit Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von 2002 bis 2007 im Einzugsbereich des Tumorzentrums Regensburg. Der Nachbearbeitungszeitraum dauerte bis einschließlich 2012.

Ergebnisse: Von 5772 Patienten mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms entwickelten 1426 (24,7%) Lebermetastasen, davon 1019 (71,4%) Patienten synchrone und 408 (28,5%) Patienten metachrone Lebermetastasen. Die Resektionsrate hepatischer Filiae lag bei 22,1% im Zeitraum von 2002 bis 2004 und stieg in den Folgejahren ab 2005 auf 29,7%. In zwei akademischen, auf hepatobiliäre Chirurgie spezialisierten Zentren lag die Resektionsrate im Gesamtzeitraum bei 46,6%. Es besteht ein signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) für leberresezierte Patienten unabhängig von der Metastasenzahl.

Schlussfolgerung: Diese populationsbasierte Langzeitstudie über das chirurgische Management von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen konnte zeigen, dass sich im Verlauf des betrachteten Zeitraumes die gestiegenen Resektionsraten auch in einem gestiegenen Überlebensvorteil für die Patienten ausdrücken. Erstmals wurde allerdings eine fortbestehende, relevante chirurgische Unterversorgung kolorektaler Lebermetastasen aufgedeckt. Weiterführende Studien beschäftigen sich mit den Möglichkeiten der Verbesserung dieser Versorgungslücke.

Background: Purpose of this study was to analyse the surgical management and long-term clinical outcome of patients diagnosed with colorectal liver metastases over a period of 10 years using data from a German tumour registry.

Methods: Retrospective analysis of 5772 patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma between 2002 and 2007 in the catchment area of Tumorzentrum Regensburg. Follow-up was continued until 2012.

Results: 5772 patients diagnosed with CRC 1426 (24.7%) developed CLM. In this cohort 1019 (71.4%) patients developed synchronous CLM and 408 (28.5%) patients developed metachronous CLM. The resection of CLM was 22.1% in the period from 2002 to 2004 and increased in the following years from 2005 to 29.7%. In two academic centres specialized in hepatobiliary surgery the resection rate was at 46.6% over the whole period . There is a significant benefit of overall survival of resection irrespective of the number of metastases.

Conclusions: We here present the first long-term, population-based analysis of the surgical management of CLM in Germany. Significant increase in hepatic resection rates, translating to a significant benefit in OS, was seen over years. However, a continuing, relevant surgical undersupply of colorectal liver metastases became obvious. Further studies are concerned with ways to reduce the supply gap

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| APC | Adenomatous-polyposis-coli (Protein) |
| Abb. | Abbildung |
| CA | Carbohydrate Antigen |
| CEA | Carcinoembryonal Antigen |
| CI | Confidence Interval |
| CLM | Colorectal liver metastases |
| CT | Computertomographie |
| DCC | Deleted in colorectal carcinoma |
| DNA | Deoxyribonucleic acid |
| EGFR | Endothelial Growthfactor Receptor |
| EU | Europäische Union |
| FA | Folonic acid |
| FAP | Familiäre Adenomatöse Polyposis |
| FOLFIRI | Folonic acid, fluoracil, irinotecan |
| FOLFOXIRI | Folonic acid, fluoracil, oxaliplatin, irinotecan |
| FU | Fluoruracil |
| hMSH1 | mutS homolog 1 |
| hMSH2 | mutS homolog 2 |
| HNPCC | Hereditary nonpolyposis colorectal cancer |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| IgG2 | Immunglobulin G2 |
| IRE | Irreversible Elektroporation |
| IRR | Incidence Rate Ratio |
| Kras | Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| OS | Overall Survival |
| PMS2 | PMS1 homolog 2, mismatch repair system component |
| p53 | humaner Tumorsuppressor p53 |

| | |
|------|---|
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RITA | Radiofrequenz induzierte Thermoablation |
| SPSS | Statistical Package for the Social Science (Software) |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TNM | Tumor, Nodus, Metastase |
| TUZ | Tumorzentrum Regensburg |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)

Aus: Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe, 2013

Abbildung 2:

Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C18 – 21, Deutschland, 2009 – 2010, je 100.000

Aus: Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe, 2013

Abbildung 3:

Das modifizierte Modell nach Fearon und Vogelstein " A genetic model for colorectal tumorigenesis " [17]

Abbildung 4:

Studienpopulation

Abbildung 5:

Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in den Jahren 2002 bis 2007 mit den Fraktionen: keine Lebermetastasen (rot), synchrone (blau) und metachrone (grün) Lebermetastasen

Abbildung 6:

Kumulative Rate der kolorektalen Lebermetastasen in Monaten nach Primärdiagnose

Abbildung 7:

Metastasenanzahl (gesamt 1426)

Abbildung 8:

Rate der chirurgischen Resektionen von Lebermetastasen pro Jahr (vor und ab 2005)

Abbildung 9:

Rate chirurgischer hepatischer Resektionen bei Patienten mit 1 bis 3 Lebermetastasen

Abbildung 10:

Rate chirurgischer Resektionen in Abhängigkeit von Behandlungseinrichtung

Abbildung 11:

Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des kolorektale Karzinoms 2002 bis 2007

Abbildung 12:

10-Jahresüberleben bei kolorektalem Karzinom in 2002 bis 2007: Vergleich der Subgruppen mit (blau, durchgezogen) und ohne (grün, gestrichelt) Lebermetastasen

Abbildung 13:

Überleben von Patienten mit Lebermetastasen: Hepatisch resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 14:

Vergleich des Überlebens, gestaffelt nach Anzahl der Metastasen

Abbildung 15:

Vergleich von Patienten mit singulärer Lebermetastase: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 16:

Vergleich von Patienten mit zwei oder drei Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 17:

Vergleich von Patienten mit mehr als drei Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 18:

Vergleich von Patienten mit unbekannter Anzahl an Lebermetastasen: Resezierte (blau, durchgezogen) versus nicht-resezierte (grün, gestrichelt) Patienten

Abbildung 19:

Vergleich von Patienten mit synchroner Lebermetastasisierung: Resezierte (blau) versus nicht-resezierte (grün) Patienten

Abbildung 20:

Vergleich von Patienten mit metachroner Lebermetastasisierung: Resezierte (blau) gegen nicht-resezierte (grün) Patienten

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Histopathologisches Grading [40]

Tabelle 2:

TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms [40]

Tabelle 3:

Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach TNM-Klassifikation [41]

Tabelle 4:

Überlebensraten in Abhängigkeit der UICC Klassifikation, [6]

Tabelle 5:

Charakteristik von Patienten mit und ohne Lebermetastasen

Tabelle 6:

Patienten mit primärem Stadium IV ohne Lebermetastasen (N=394)
Lokalisation der extrahepatischen Fernmetastasen (Mehrfachnennung möglich)

Tabelle 7:

Anzahl der Lebermetastasen pro Jahr der Primärdiagnose

Tabelle 8:

Patientencharakteristik von operierten und nicht-operierten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

Tabelle 9:

Synopsis der Überlebensraten

Tabelle 10:

Multivariable Analyse von Einflussfaktoren für das Überleben der Patienten

7.4 Wissenschaftlicher Artikel

Hackl et al. *BMC Cancer* 2014, **14**:810
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/810>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma

Christina Hackl^{1*}, Peter Neumann¹, Michael Gerken², Martin Loss¹, Monika Klinkhammer-Schalke² and Hans J Schlitt¹

Abstract

Background: Purpose of this study was to analyse the surgical management and long-term clinical outcome of patients diagnosed with colorectal liver metastases (CLM) over a period of 10 years using data from a German tumour registry.

Methods: Retrospective analysis of 5772 patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma between 2002 and 2007. Follow-up was continued until 2012.

Results: 1426 patients (24.7%) had CLM; 1019 patients (71%) had synchronous, 407 patients (29%) developed metachronous CLM. Hepatic resection was performed in 374 of the 1426 CLM patients (26%). A significant increase in liver resection rate from 16.6% for the 2002 cohort to 32% in later cohorts was observed. In centers specialized in liver surgery, CLM resection rates reached 46.6%. However, up to 52% of patients diagnosed with three or less CLM did not undergo liver surgery, although, if resected, patients with 1 CLM show a similar long-time survival as CRC patients who do not develop any CLM. Univariate and multivariate analyses adjusted for age, sex, year of resection, time of CLM diagnosis and number of CLM revealed a significant survival benefit for CLM resection (HR =0.355; CI 0.305-0.414). Furthermore, significant impact on OS was seen for age at diagnosis, perioperative chemotherapy and number of CLM.

Conclusions: We here present the first long-term, population-based analysis of the surgical management of CLM in Germany. Significant increase in hepatic resection rates, translating to a significant benefit in OS, was seen over years. However, we still see a striking potential for further improvements in interdisciplinary CLM management.

Keywords: Metastasis, Liver resection, Colon cancer, Hepatic surgery

Background

Medical and surgical treatment of advanced metastatic colorectal cancer (CRC) has undergone enormous improvement during the last years and is still evolving. Accounting for 12.2% of all cancer-related deaths in Europe, the majority of patients diagnosed with metastatic CRC present with unresectable metastatic disease [1]. In contrast, surgery remains the only curative approach to colorectal liver metastases (CLM) and liver resection is

indicated in all “resectable” patients [2]. Definition of resectability however – including “manageable” margin-negative resection, “adequate” residual perfusion and biliary drainage as well as a minimum of 20% residual healthy liver, remains vague and necessitates interdisciplinary evaluation by expert oncologists, surgeons and radiologists [1,3]. Furthermore, perioperative chemotherapy has been shown to facilitate surgery in extended metastatic disease, to increase resectability of initially unresectable CLM by 7-40%, and to increase progression-free survival in resectable CLM [1]. Single centre publications have shown CLM resection rates of 20-45% and 5-year survival rates after CLM resection of up to 64% [1-6].

* Correspondence: Christina.Hackl@ukr.de

¹Department of Surgery, University Hospital Regensburg, Franz-Josef Strauss Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Hackl et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

However, single, high-volume academic centres represent highly selected patients and the results do not always reflect the clinical reality. In a first population-based study of CLM patients in Southern Germany, we had analysed 884 patients diagnosed with CRC in 2002. An overall CLM resection rate of 19.1% was described; a higher resection rate (28.3%) was observed in a subgroup of patients treated in centres specialized in liver surgery. However, a relevant undertreatment of CLM patients was seen [7]. We therefore decided to analyse the evolution of CLM management over a period of ten years. The present study is the first long-term analysis of 5772 patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma between 2002 and 2007 in Germany. Observation was continued until 2012, resulting in a minimum follow-up of 5 years (maximum 10 years).

Methods

Patient population and data acquisition

For the present analysis, we included all patients that were diagnosed with colorectal adenocarcinoma between 2002 and 2007 registered in the Tumorzentrum Regensburg (tumor center Regensburg). This center collects epidemiological and clinical information on all cancer patients in the Southern German Regions of Upper Palatinate and Lower Bavaria. These regions have a total population of approximately two million inhabitants. Data was collected from standardised cancer report sheets submitted from care centres and oncologists as well as from archived hospital discharge letters for each patient. All diagnoses were confirmed by histology. Life-status of the patients was ascertained using death-certificates and information from the registration offices of the patients' respective resident districts. The observation time was the interval between diagnosis of primary tumour until last follow up or death of the patient. Cut-off date was December 2012. Patients suffering from more than one tumour entity, i.e. another malignancy in addition to colorectal cancer, were excluded. Data pertaining to demographics, TNM staging, grading, histology, completeness of resection, adjuvant treatment, localisation, time and characteristics of metastases, surgical interventions, outcomes and type of treatment institution (centre specialized in liver surgery or regional hospital) were reviewed for each patient and entered into a database. The study population includes a total of 5772 patients with complete clinical records, representing a completeness of 85%. Synchronous metastasis was defined as a lesion documented simultaneously or within 3 months of the primary diagnosis – under the consideration that a real hepatic tumour “recurrence” that early after primary treatment is very unlikely. A diagnosis of metastases later than 3 months after the primary was defined as metachronous metastasis. All collection and retrospective analysis of patient information was

anonymized, in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Bavarian Law of Cancer Registration. Permission for data analysis was obtained from the legal and ethical guarantors of the Regensburg tumor center.

Statistical analysis

Overall survival (OS) time was censored at the time of death or last follow-up with a cut-off date in December 2012 in order to have a minimum follow-up of 5 years for each patient. Maximum follow-up, i.e. patients diagnosed with CRC in the year 2002, was 10 years. Median follow-up was 7.1 years after diagnosis of the primary (6.7 years after CLM diagnosis). Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method. Hazard Ratios for OS were estimated by Cox-Proportional-Hazard-Regression. Results were considered significant at $p < 0.05$. All statistical and descriptive analyses were performed using SPSS software, version 19.0.

Results

Study population and occurrence of hepatic metastases

A total of 5772 patients, diagnosed with colorectal cancer (CRC) between January 2002 and December 2007, were included into the present analysis (see Figure 1). One thousand four-hundred and twenty-six patients (=24.7%) developed hepatic metastases. Synchronous metastases were diagnosed in 1019 patients (71.4% of CLM patients and 17.65% of all patients), 407 patients (28.5% of CLM patients and 7.05% of all patients) developed metachronous metastases. These relations and the absolute numbers of patients diagnosed with CRC and CLM per year is shown in Figure 2A. While 799 and 856 CRC patients were documented in the years 2002 and 2003, more than 1000 patients each year were documented in 2004–2007. Rates of synchronous and metachronous metastases remained constant in the above mentioned range. Of all CLM, 85.3% were diagnosed within 12 months, 94.0% within 24 months and 97.5% within 36 months after diagnosis of the primary CRC (see Figure 2B). In all cases, CLM diagnosis was based on ultrasound plus computed tomography and/or magnetic resonance imaging.

Table 1 summarizes the characteristics of all 5772 patients, comparing demographic data and primary tumour staging of patients diagnosed with CLM and patients without CLM. Among the CLM patients, 61.4% were male and 38.6% female. Mean age at primary tumour diagnosis was 67 years (median 68 years). The majority of primary tumours were located in the colon (62.8%), 5.3% at the colorectal junction and 31.9% in the rectum. All these parameters were not significantly different in CRC patients with or without CLM. Initial UICC staging was significantly higher in CLM patients. However, 9.1% of CRC patients not diagnosed with hepatic metastases

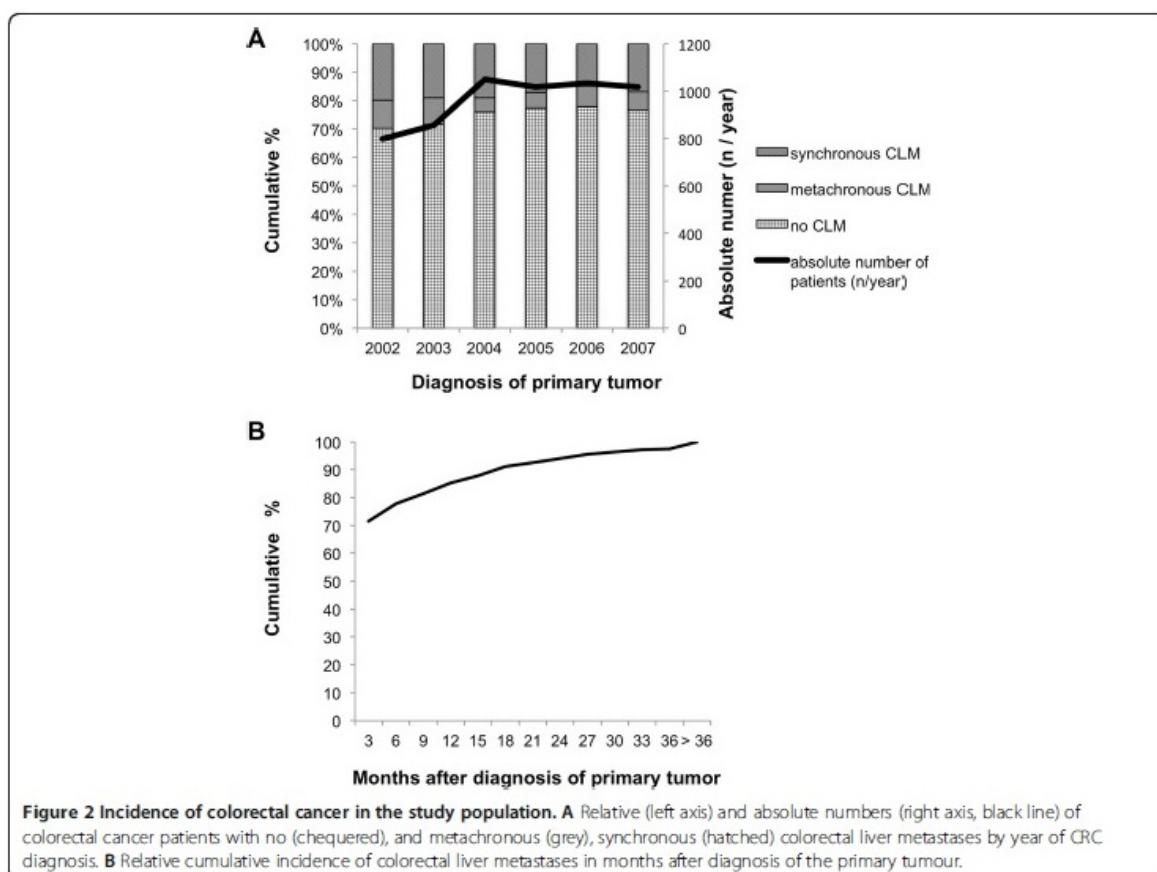
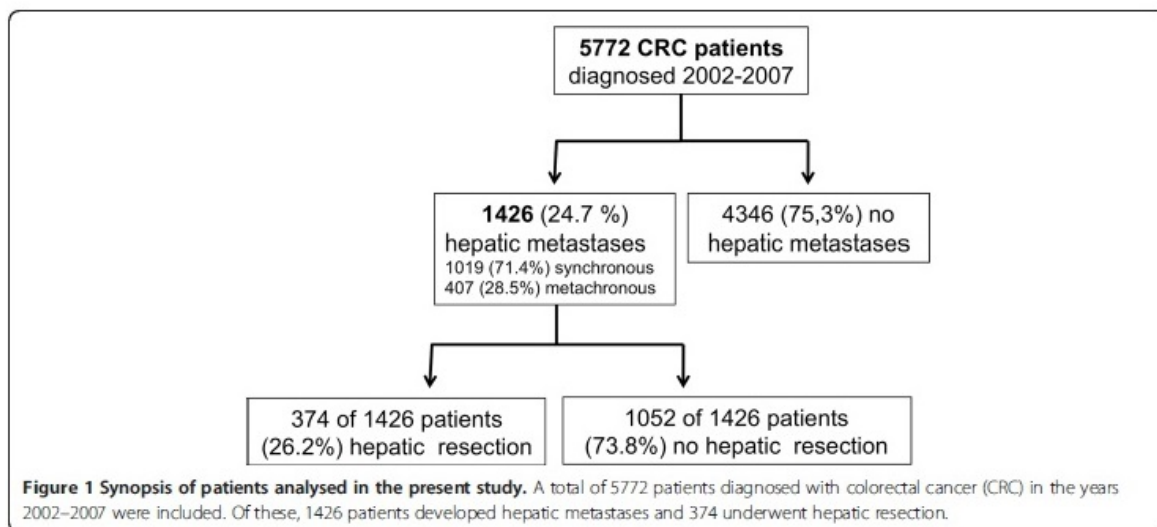


Table 1 Characteristics of 5772 patients with or without colorectal liver metastases (CLM)

| | | CLM | | | |
|----------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | | Yes | | No | |
| | | n | % | n | % |
| Sex | Male | 876 | 61.4 | 2530 | 58.2 |
| | Female | 550 | 38.6 | 1816 | 41.8 |
| Age at CRC diagnosis | < 30 | 3 | 0.2 | 6 | 0.1 |
| | 31-40 | 13 | 0.9 | 53 | 1.2 |
| | 41-50 | 100 | 7.0 | 226 | 5.2 |
| | 51-60 | 225 | 15.8 | 646 | 14.9 |
| | 61-70 | 475 | 33.3 | 1313 | 30.2 |
| | 71-80 | 458 | 32.1 | 1462 | 33.6 |
| | >80 | 152 | 10.7 | 640 | 14.7 |
| Primary | Colon | 896 | 62.8 | 2573 | 59.2 |
| | CR junction | 75 | 5.3 | 230 | 5.3 |
| | Rectum | 455 | 31.9 | 1543 | 35.5 |
| initial UICC stage | I | 23 | 1.6 | 1178 | 27.1 |
| | II | 74 | 5.2 | 1368 | 31.5 |
| | III | 153 | 10.7 | 1406 | 32.4 |
| | IV | 1176 | 82.5 | 394 | 9.1 |
| Total | | 1426 | 100 | 4346 | 100 |

initially had an UICC stage IV at primary diagnosis. Location of non-hepatic distant metastases in these patients is shown in Additional file 1: Table S1.

The characteristics of CLM patients, comparing those who underwent hepatic resection with patients who did not undergo liver surgery, are presented in Additional file 2: Table S2. Among resected CLM patients, 63.6% were male and 36.4% female. Mean age at primary diagnosis was 64 years (median 65 years). The majority of primary tumours (57.2%) was located in the colon, 7.2% at the colorectal junction and 35.6% in the rectum. Synchronous metastasis had been present in 67.6% of liver resected patients. All of these parameters were not significantly different to CLM patients not undergoing liver resection, except for age at diagnosis, which was 5 years higher in patients without resection. UICC class IV was significantly higher in CLM patients not undergoing liver surgery, indicating a higher rate of non-hepatic metastasis.

Surgical approach to colorectal liver metastases

Of 1426 patients diagnosed with CLM, 383 (26.8%) patients were documented to have 3 or less hepatic metastases and 729 (51.1%) patients showed more than 3 metastases. The number of hepatic lesions was not documented in 314 patients (22%, see Additional file 3: Table S3). These proportions remained comparable throughout all cohorts (see Additional file 4: Table S4).

The surgical approach chosen is shown in Additional file 3: Table S3, with the majority of patients undergoing atypical liver resections. In total, 374 of the 1426 CLM patients underwent hepatic resection in curative intent, representing an overall resection rate of 26.2%. Hepatic resection rates increased over time from 16.6% in 2002 to >21% in the years 2003–2005 (2003: 27.2%; 2004: 21.5%; 2005: 23.9%) to >30% after 2005 (2006: 32.4%; 2007 and later: 31.9%, see Figure 3A). A subgroup analysis, only taking into account CLM patients with three or less hepatic metastases, showed an overall average resection rate of 52.2%, increasing from 46.6% in 2002–2003 to >61% after 2005 (see Figure 3B). Hepatic resections were performed in a total of 30 hospitals; including 2 centres specialized in liver surgery. In 197 of 374 patients (=52.7%) undergoing liver resection, hepatic surgery was performed in one of these two centres and an overall resection rate of 46.6% was documented, compared to an overall resection rate of 22.0% in CLM patients treated in regional hospitals (see Figure 3C).

Long-term clinical outcome

Kaplan Meier curves analysing the 10-year OS are shown in Figures 4 and 5, results for 1-, 2-, 5- and 10-year survival are shown in Table 2. CRC patients diagnosed with CLM showed a significantly lower 10-year OS compared to CRC patients without liver metastases (4.6% versus 29.8%, respectively, median survival 1.7 versus 6.3 years, $p < 0.001$, Figure 4A and Table 2). Survival analyses in relation to the number of hepatic metastases are shown in Figure 4B and Table 2. Patients with three or less CLM had a significantly longer median survival than patients with more than three or unknown number of liver metastases (median survival 2.3 years versus 1.0 years, $p = 0.02$). 10-year OS was 15.1% in patients with 1 CLM versus 2.6% in patients with more than three CLM, irrespective of hepatic resection. CLM patients who underwent hepatic resection showed a median survival of 4.3 years versus 1.9 years in CLM not undergoing liver resection ($p < 0.001$), translating into a 5-year and 10-year OS of 32.2% and 17.6% versus 4.0% and 1.1%, respectively (see Figure 4C, Table 2). This significant benefit of hepatic resection was especially pronounced in patients with 3 or less metastases (5-year OS 40.6% versus 1.4%, $p < 0.001$), but remained significant also for patients diagnosed with multiple or unknown number of hepatic metastases (see Figure 5, Table 2). Notably, only 52% of patients diagnosed with a single liver metastasis underwent hepatic resection (see Additional file 5: Table S5, Figure 3B). This finding is of particular importance, as patients with a single CLM who undergo hepatic resection show a similar long-time survival as CRC patients who do not develop any CLM (10-year OS in resected 1 CLM patients 28.3%, in CRC patients with no CLM 29.8%, n.s.; Table 2).

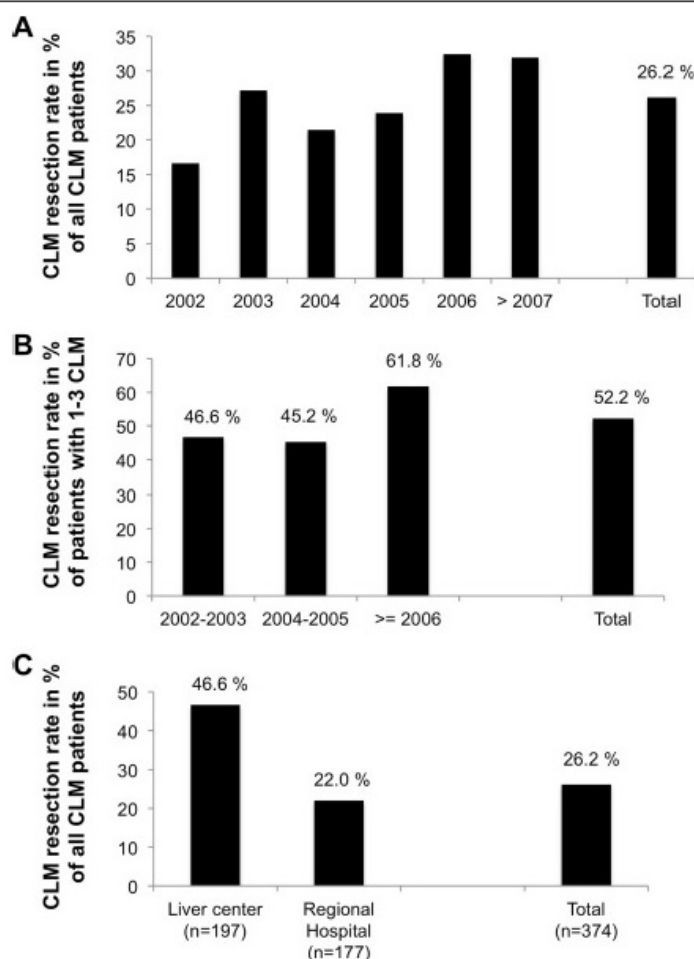


Figure 3 Resection rates of colorectal liver metastases. A Resection rate of colorectal liver metastases (CLM) in % by year of CLM diagnosis. **B** Resection rate of CLM by year of CLM diagnosis in a subgroup of patients diagnosed with 1–3 CLM. **C** Resection rate of CLM by treatment centre: 2 academic liver centres compared with 28 regional hospitals.

In a subgroup, we analysed whether patients diagnosed with CLM in 2005 and later years showed a difference in long-term-survival compared to patients diagnosed with CLM before 2005. A trend toward an improved survival was seen (Additional file 6: Figure S1, not significant).

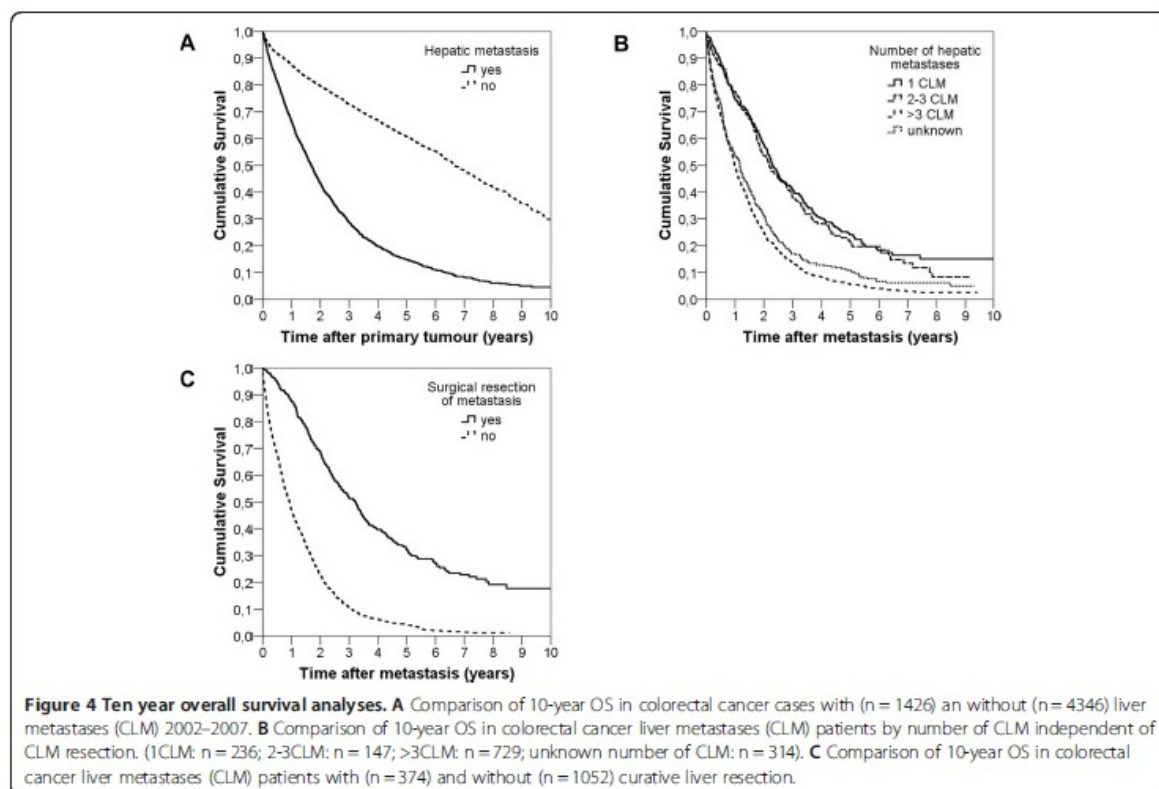
Perioperative chemotherapy had been given in 180 patients (48%) undergoing liver surgery for CLM. Chemotherapeutic regimens were manifold, ranging from 5-FU monotherapy to triple chemotherapy plus targeted therapy. In the present analysis, no significant influence of specific chemotherapy regimen on resection rate or clinical outcome was seen in univariate analysis (data not shown). However, multivariate analysis adjusted for age, sex, year of liver resection, time of CLM after diagnosis of the primary tumour and number of hepatic lesions, showed a significant benefit on overall survival

for perioperative chemotherapy for CLM (hazard ratio 0.606, 95%-CI 0.540-0.681, see Table 3).

In multivariate analysis, the parameter “hepatic resection” translated into a significant benefit on OS (hazard ratio 0.355, 95%-CI 0.305-0.414). Significant impact on OS was also seen for age at diagnosis and number of CLM. No significant influence on OS was seen for the parameters sex, year of resection, and time of CLM diagnosis after primary tumour (metachronous vs synchronous, see Table 3).

Discussion

Surgical resection represents the only potentially curative approach to colorectal liver metastases [1,2]. During the past years, enormous improvements in both, surgical technique and perioperative chemotherapeutic treatment



options, have increased CLM resection rates to 20 - 45% and five-year survival after hepatic resection to up to 64% in selected, single-centre analyses [2]. However, these results are obtained from highly selected and ideally monitored patients and do not reflect clinical reality. Therefore, we decided to analyse the surgical management and long-term clinical outcome of CLM patients using data from a German tumour registry over a period of ten years.

In the present study, a total of 5772 patients diagnosed with CRC were analysed. In 2002 and 2003, respectively 799 and 856 patients with complete records were analysed, representing a completeness of 80%. Increased and constant numbers of patients analysed in later years do represent a completeness rate of >90%. CLM were diagnosed in 24.7% of CRC patients. This rate is at the lower range as compared to previously published population-based analyses as well as single-centre publications [3,5,6,8-13]. Furthermore, our rate of synchronous metastases is at the higher range as compared to other population-based studies using the same definition [5,8-13]. We therefore assume a slight deficit in completeness of documented metachronous CLM in our tumour registry. 94% of CLM are diagnosed within 24 months of primary diagnosis, explaining the constant CLM rates

until 2009, i.e. 24 months after study entry of the last patients.

Although definition of resectability does no longer include number of hepatic metastases, we assume that the majority of patients diagnosed with 3 or less CLM would be considered to be resectable. Surprisingly, only 52.2% of these patients underwent liver resection, indicating a high potential for further improvement in surgical therapy in this subgroup. However, a significant increase in resection rate in this subgroup from 46.6% in 2002/2003 to 61.8% in 2006 and later years was observed. Overall resection rate of CLM was 26.2%, which compares favourably to other population-based as well as single-centre analyses [5,8-13]. Over time, a significant increase in resection rates from 16.6% in the 2002 cohort to >21% in the 2003–2005 cohorts to >30% in cohorts after 2005 was observed. In 2006, certification of comprehensive colorectal cancer centres was initialized by the German Cancer Society. During the study period, 8 of all 30 hospitals being part of the present analysis have been certified as colorectal cancer centres. The increase in CLM resection rates may in part reflect the implication of standard operating procedures during interdisciplinary management of CRC patients treated in certified centres. These standards include mandatory discussion of

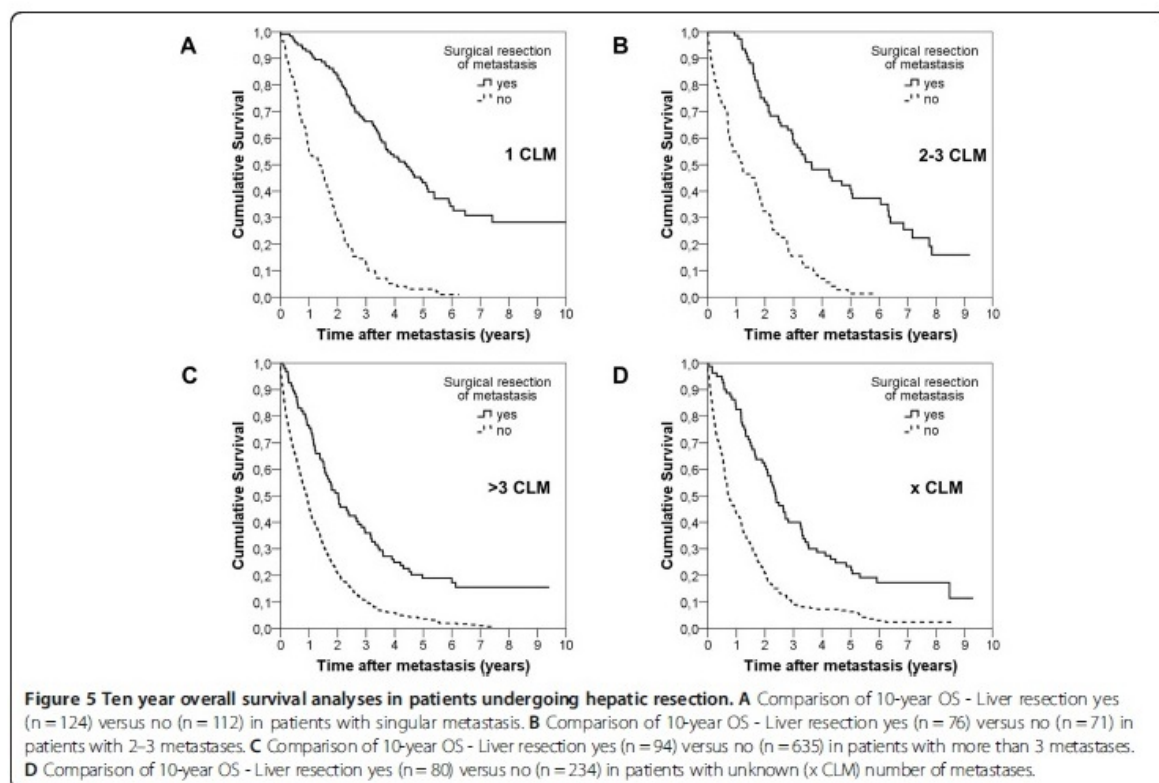


Table 2 Synopsis of overall survival rates

| Patients | Group | Number | Overall survival rates in % | | | | Log-rank |
|----------|-------------------------|--------|-----------------------------|--------|--------|---------|----------|
| | | | 1-year | 2-year | 5-year | 10-year | |
| CRC | CLM | 1426 | 66.7 | 43.4 | 14.8 | 4.6 | < 0.001 |
| | No CLM | 4346 | 87.6 | 79.6 | 60.9 | 29.8 | |
| CLM | CLM resection | 374 | 87.4 | 68.7 | 32.2 | 17.6 | < 0.001 |
| | No CLM resection | 1052 | 46.6 | 22.5 | 4.0 | (1.1) | |
| CLM | 1 CLM | 236 | 74.5 | 57.8 | 24.1 | 15.1 | < 0.001 |
| | 2-3 CLM | 147 | 77.6 | 53.7 | 21.3 | (8.4) | |
| | >3 CLM | 729 | 49.3 | 24.8 | 5.6 | (2.6) | |
| | x CLM | 314 | 53.4 | 31.3 | 10.7 | (5.0) | |
| 1 CLM | CLM resection | 124 | 92.7 | 83.8 | 43.2 | 28.3 | < 0.001 |
| | No CLM resection | 112 | 54.9 | 28.9 | 3.1 | (1.0) | |
| 2-3 CLM | CLM resection | 76 | 98.7 | 73.7 | 40.6 | (15.9) | < 0.001 |
| | No CLM resection | 71 | 54.9 | 32.4 | 1.4 | (1.4) | |
| >3 CLM | CLM resection | 94 | 75.5 | 51.1 | 18.9 | (15.5) | < 0.001 |
| | No CLM resection | 635 | 45.4 | 20.9 | 3.6 | (0.7) | |
| x CLM | CLM resection | 80 | 82.5 | 61.3 | 23.3 | (11.5) | < 0.001 |
| | No CLM resection | 234 | 43.4 | 21.0 | 6.3 | (2.4) | |
| CLM | CLM diagnosis 2002-2004 | 648 | 55.9 | 33.5 | 10.2 | 4.7 | 0.231 |
| | CLM diagnosis >= 2005 | 778 | 58.5 | 35.6 | 12.5 | (7.3) | |

Table 3 Multivariate analysis of factors influencing overall survival

| Multivariate cox regression (Overall survival) | p | HR | CI |
|---|---------|-------|---------------|
| Resection (yes vs no) - unadjusted | < 0.001 | 0.306 | 0.266 - 0.351 |
| Resection (yes vs no) - adjusted | < 0.001 | 0.355 | 0.305 - 0.414 |
| Age | < 0.001 | 1.017 | 1.012 - 1.023 |
| Sex (female vs male) | 0.298 | 1.062 | 0.948 - 1.189 |
| Year of metastasis | 0.879 | 1.003 | 0.970 |
| Synchronous vs Metachronous | 0.799 | 0.983 | 1.036 |
| Number of CLM 1 | | 1.000 | |
| Number of CLM 2-3 | < 0.001 | 1.067 | 0.864 - 1.119 |
| Number of CLM >3 | 0.576 | 1.659 | 0.850 - 1.340 |
| Number unknown | < 0.001 | 1.430 | 1.387 - 1.985 |
| Chemotherapy (yes vs no) | < 0.001 | 0.606 | 0.540 - 0.681 |

Univariate and multivariate analysis, adjusted for age, sex, year of resection, time after primary tumour and number of metastasis, revealed significant OS benefit for CLM resection (HR =0.355).

In multivariate analysis, significant impact on OS was seen for age at diagnosis, number of CLM, and chemotherapeutic treatment. No significant influence on OS was seen for the parameters sex, year of resection, time of CLM diagnosis after primary tumour (metachronous vs synchronous). p = Level of significance, HR = Hazard ratio, CI =95% confidence interval.

the surgical options of each individual patient by comprehensive tumour-board meetings.

A subgroup of 423 CLM patients (29.7%) in the present study were treated in one of two academic centres specialized in liver surgery, which is a lower rate than in comparable population-based analyses [5,7-13]. Of those 423 patients treated in academic centres, 197 (46.6%) underwent liver resection, compared to a resection rate of 22% in regional hospitals. The higher resection rate of patients treated in centres specialized for liver surgery is consistent with data published from large academic single-institution studies and may reflect selection and referral bias, but may also indicate that more resectable patients really underwent surgery in these two centres [1,3]. Nevertheless, a resection rate of 46.6% is at the higher range as compared to selected, single-centre analyses [1,2]. Together with the increase in hepatic resection rates over time in the present study as well as the number of still unresected CLM patients, especially in those patients diagnosed with three or less CLM, we here show for the first time a pronounced improvement in surgical management of CLM over time in Germany, but also a still striking potential for further increases in hepatic resection rates.

Kaplan-Meier analyses demonstrated – as expected – that patients without CLM had a significantly better 5-year and 10-year OS than CLM patients. In CLM patients, the number of metastases, irrespective of hepatic resection, was a significant factor for long-term OS. Long-term OS in CLM patients was significantly increased

by liver resection, which was most pronounced in patients diagnosed with a singular hepatic lesion, but remained significant also for patients diagnosed with multiple CLM. Survival curves plateaued at 8–9 years after CLM diagnosis, thus being in line with the definition of “cure” from CLM published by Tomlinson and colleagues [14]. Cure rates from CLM of 17 to 25% have been published and ongoing trials evaluating perioperative triple-chemotherapy combined with targeted therapy for CLM patients report of 5-year survival rates of up to 64% [2]. Thus, our survival data are in line with previously published population-based and single-centre analyses.

Intraoperative ablative therapies in combination with curative resection have been applied in 24 patients of the present series (10 thermal ablations, 12 radiofrequency ablations, 2 cryotherapies). Previous studies have suggested that ablation of liver metastasis leads to more frequent and quicker liver recurrence [15]. Since the number of patients treated with a combined resection/ablation approach was very small, no subgroup analyses of recurrence-free or overall survival could be performed in the present series.

The timing of the resection of synchronous liver metastasis is a focus of international discussion. Some experts recommend simultaneously resecting the primary colorectal cancer and the CLM, others recommend staged resection with the primary tumor resected first and finally others recommend a “liver-first” approach with resection of the CLM first, followed by resecting the primary tumor in a following surgery [16]. In our series, 253 of 374 hepatic resections were performed in patients diagnosed with synchronous liver metastases. Of these 253 patients, 134 received resection of hepatic metastases and primary tumor during a simultaneous approach. In these cases, metastatic tumor burden could be controlled by atypical or segmental hepatic resection. Only 5 patients diagnosed with synchronous hepatic metastases underwent a “liver-first” approach, the remaining 114 patients received the “classic approach”, starting with the resection of the primary tumor. The rationale for this approach, e.g. bowel obstruction or bleeding caused by the primary tumor, remained unknown. Comparing the long-term clinical outcome of patients treated with the liver-first approach versus “classic approach” would be of high interest. Recent publications have discussed the liver-first approach as preferred treatment, since the long-term prognosis is more determined by controlling metastatic disease and hepatic resectability may be jeopardized by prior colorectal surgery [16]. Furthermore, neoadjuvant chemotherapy prior to liver-first hepatic resection may select patients benefiting most from curative surgery [16]. Due to the very limited number of liver-first resected patients, we cannot provide a statistically relevant result in this regard.

In the present study, perioperative chemotherapy was given in 180 CLM patients (48%) undergoing hepatic resection. However, chemotherapeutic regimens were manifold, ranging from 5-FU monotherapy to triple chemotherapy plus targeted therapy. Furthermore, timing of perioperative chemotherapy as neoadjuvant, adjuvant, or combined neo- and adjuvant regimens in relation to liver resection as well as total duration of chemotherapy was diverse and no significant influence of chemotherapy on resection rate or survival was seen in univariate analysis. Multivariate analysis however showed a significant benefit of perioperative chemotherapy for CLM. Perioperative chemotherapy for CLM is a highly relevant research focus and has been shown to increase resectability of initially unresectable CLM by 7-40% [1]. An international expert panel recommends chemotherapy for all patients diagnosed with unresectable CLM, followed by surgery as soon as resectability may occur [3]. The most efficient chemotherapy is presently studied in multiple randomized clinical trials. The CRYSTAL and OPUS trials showed significantly increased resection rates of CLM after treatment with Folfiri, respectively Folfox, combined with the targeted agent Cetuximab [17]. The CELIM trial, cross-comparing Folfox plus cetuximab versus Folfiri plus cetuximab, showed resection rates of CLM of 40-43% with no significant difference comparing both regimens [18]. Ongoing clinical trials evaluate the triple chemotherapeutic approach Folfiri combined with single or dual targeted agents [18-20]. Expert consensus recommends neoadjuvant chemotherapy in resectable CLM with more than one of the poor prognostic factors multiple metastases, size of CLM >5 cm, synchronous CLM, lymph-node positive primary CRC or high tumor markers [3].

We interpret our trend of an improved survival of CLM patients diagnosed after 2005 compared to CLM patients diagnosed 2002-2005 to be partly caused by the above mentioned CRC centre certification, partly caused by improved hepatic surgery and last but not least by advances in perioperative chemotherapy.

Conclusions

In conclusion, the present study is the first large and long-term analysis of the incidence, the management and outcome of CLM patients in Germany. We show a pronounced increase in CLM resection over time. However, we also reveal a relevant surgical under-treatment of CLM. Certification of colorectal cancer centres after 2006, implicating region-wide standard operating procedures with interdisciplinary management of CRC patients, may in part explain the significant increase in CLM resection rates. However, there is still a striking potential for further improvements of interdisciplinary treatment of patients diagnosed with metastatic CRC.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Localization of metastases in patients diagnosed with synchronous non-hepatic metastases (UICC stage IV, multiple locations possible).

Additional file 2: Table S2. Characteristics of 1426 colorectal liver metastasis (CLM) patients with or without curative liver resection.

Additional file 3: Table S3. Number of hepatic metastases and surgical management of 1426 patients with colorectal liver metastases.

Additional file 4: Table S4. Number of hepatic metastases diagnosed over time.

Additional file 5: Table S5. Hepatic resection rates in relation to number of colorectal liver metastases.

Additional file 6: Figure S1. Comparison of 10-year OS in patients diagnosed with colorectal liver metastases with and without liver metastases before and after 2005: A trend towards an improved survival in patients diagnosed 2005 and later was seen (not significant).

Abbreviations

CI: Confidence Interval; CLM: Colorectal liver metastases; CRC: Colorectal Cancer; OS: Overall Survival; UICC: Union for International Cancer Control.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

CH: conception and design of study, data acquisition and analysis, drafting and critical revision of the manuscript. PN: Data acquisition and analysis. MG: Analysis of data, drafting of figures, critical revision of the manuscript. ML and MKS: analysis of data and critical revision of the manuscript. HJS: conception and design, critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹Department of Surgery, University Hospital Regensburg, Franz-Josef Strauß Allee 11, 93053 Regensburg, Germany. ²Tumour Centre Regensburg, Josef-Englert-Straße 9, 93053 Regensburg, Germany.

Received: 18 June 2014 Accepted: 21 October 2014

Published: 4 November 2014

References

1. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Group EGW: Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010, **21**(Suppl 5):v93-97.
2. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, Andreou A, Loyer EM, Madoff DC, Curley SA, Vauthey JN: High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011, **29**(8):1083-1090.
3. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M, European Colorectal Metastases Treatment G, Sixth International Colorectal Liver Metastases W: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009, **20**(6):985-992.
4. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D: Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006, **13**(10):1271-1280.
5. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC: Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006, **202**(3):468-475.
6. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S: Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006, **13**(5):668-676.
7. Hackl C, Geerken M, Löss M, Klinkhammer-Schalke M, Pils P, Schlitt HJ: A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Color Dis* 2011, **26**(11):1475-1481.

8. Sjøvall A, Jarv V, Blomqvist L, Singnomkiao T, Cedermarck B, Glimelius B, Holm T: **The potential for improved outcome in patients with hepatic metastases from colon cancer: a population-based study.** *Eur J Surg Oncol* 2004, **30**(8):834–841.
9. Lepoier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G: **A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.** *Br J Surg* 2006, **93**(4):465–474.
10. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Falvire J, Bouvier AM: **Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer.** *Ann Surg* 2006, **244**(2):254–259.
11. Mantke R, Niepmann D, Gastinger I, Lippert H, Koch K, Quehl A: **Hepatic resections. Analysis of data from the Tumor Documentation Center in the state of Brandenburg, Germany, focusing on liver metastases of colorectal carcinoma.** *Der Chirurg Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2006, **77**(12):1135–1143.
12. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS: **Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study.** *Cancer* 2007, **109**(4):718–726.
13. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, Cottier B, Poston G: **Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases.** *Br J Surg* 2010, **97**(7):1110–1118.
14. Tomlinson JS, Jamagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Komprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M: **Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(29):4575–4580.
15. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, Schlag PM, Punt CJ, Ledermann J, Ruers TJ: **Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983.** *Eur J Cancer* 2014, **50**(5):912–919.
16. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK: **The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review.** *JAMA Surg* 2013, **148**(4):385–391.
17. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Ciulik I, Kohne CH: **Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials.** *Eur J Cancer* 2012, **48**(10):1466–1475.
18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklmaier J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH: **Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2010, **11**(1):38–47.
19. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G, Gruppo Oncologico Nord O: **Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(13):1670–1676.
20. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fomaro L, Cremolini C, Cupini S, Ciarlo A, Del Monte F, Cortesi E, Amoroso D, Granetto C, Fontanini G, Sensi E, Lupi C, Andreuccetti M, Falcone A: **Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial.** *Lancet Oncol* 2010, **11**(9):845–852.

doi:10.1186/1471-2407-14-810

Cite this article as: Hackl et al: Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2014 **14**:810.

8 Literaturverzeichnis

1. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010. 9th ed. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
2. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (accessed February 18, 2014).
3. **Henne-Bruns D, Barth E**, editors. Chirurgie: 292 Tabellen. 4th ed. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme; 2012, S. 368, S.378-380, S. 480-482
4. **Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al.** Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97:906–16 DOI: 10.1093/jnci/dji164.
5. **Gonzalez CA.** The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.* 2006;9:124–26.
6. **Giovannucci E.** An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001;10:725–31.
7. **Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE.** Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1888–96.
8. **Franceschi S, La Vecchia C.** Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis.* 1994;12:276–89.
9. **Dai Z, Xu Y, Niu L.** Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J. Gastroenterol.* 2007;13:4199–206.
10. **Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH.** The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88 DOI: 10.1186/1471-2458-9-88.
11. **Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al.** Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med [Internet].* 2007;357(8):753–61. doi: 10.1056/NEJMoa066603. PubMed PMID: 17715409.
12. **Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al.** Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med [Internet].* 2007;357(8):741–52. doi: 10.1056/NEJMoa066254. PubMed PMID: 17715408.

13. **Bardou M, Barkun AN, Martel M.** Republished: Obesity and colorectal cancer. *Postgrad Med J.* 2013;89:519–33 DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-304701rep
14. **Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS.** Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012;18(1):64–9. doi: 10.5056/jnm.2012.18.1.64. PubMed PMID: 22323989.
15. http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_krk_langfassung_ol.pdf (accessed September 17, 2013).
16. **Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, et al.** Physical activity and colorectal cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2003;158:214–24.
17. **Fearon ER, Vogelstein B.** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61:759–67.
18. **Müller M.** Chirurgie für Studium und Praxis: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen ; 2014/15. 12th ed. Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste; 2003, S. 196
19. **Weinberg RA.** Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin.* 1994;44:160–70.
20. **Hisamuddin IM, Yang VW.** Genetics of colorectal cancer. *MedGenMed.* 2004;6:13.
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> (accessed February 26, 2014).
22. **Leischner H.** Basics Onkologie. 2nd ed. Basics. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010, S. 78-79
23. **Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V.** Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;2:1088–95.
24. **Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R, et al.** Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2009;136:1561-7; quiz 1818-9.
25. **Lohr M, Keppler BK.** Innere Medizin: Kompendium für Studium und Klinik. 4th ed. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2005, S. 335
26. **McLoughlin R, O'Morain C.** Colorectal cancer screening. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:6747–50.
27. **Klein P, Klein-Schlag-Stelzner-Sterk, Koswig S.** Rektumkarzinom:

Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1st ed. München [u.a.]: Urban & Fischer; 2003, S.

28. **Muto T, Bussey HJ, Morson BC.** The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1975;36:2251–70.
29. **Riemann JF, Adam B.** Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Thieme; 2008.
30. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Vom 18. Juni 2009. *Bundesanzeiger*, 61,148a. Köln: Bundesanzeiger-Verl.-Ges; 2009.
31. **Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al.** Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2010;31:19–31.
32. **Niekel MC, Bipat S, Stoker J.** Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* 2010;257:674–84 DOI: 10.1148/radiol.10100729.
33. **Rafaelsen SR, Jakobsen A.** Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2011;13:420–25.
34. **Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M.** Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *European radiology.* 2006;16:1599–609.
35. **Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al.** Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdominal imaging.* 2010;35:511–21.
36. **Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT.** New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116:1453–56.
37. **Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle, A. d. I., Ruschoff J,**

- et al.** Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96:261–68 DOI: 10.1093/jnci/djh034.
38. **Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ.** Chirurgische Therapie von Lebermetastasen. *Chirurg*. 2010;81:533–41 DOI: 10.1007/s00104-010-1891-9.
39. **Hundt S, Haug U, Brenner H.** Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2007;16:1935–53 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0994.
40. **Wittekind C, Meyer H,** editors. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7th ed. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010, S. 62, S. 84-98
41. **Tannapfel A, Wittekind C.** Aktuelles TNM-System der gastrointestinalen Tumoren Teil II. *Pathologe*. 2010;31:348–52 DOI: 10.1007/s00292-010-1305-2.
42. **Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R.** *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie; [mit 145 Therapie-Protokollen]*. 4th ed. ecomed Medizin. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: ecomed Medizin; 2010, S. 21-24, S. 218-281
43. http://www.aco-asso.at/?page_id=636 (accessed December 10, 2013).
44. **Saltz LB,** editor. *Colorectal cancer: Evidence-based chemotherapy strategies*. Current clinical oncology. Totowa, N.J: Humana Press; 2007.
45. **Vanhoefer U, Harstrick A, Achterrath W, Cao S, Seeber S, Rustum YM.** Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J. Clin. Oncol*. 2001;19:1501–18.
46. **Amado RG, Wolf M, Peeters M, van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al.** Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:1626–34 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
47. **Qiu L, Mao C, Zhang J, Zhu X, Liao R, Xue K, et al.** Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer*. 2010;46:2781–87 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.022.
48. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al.** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004;350:2335–42 DOI: 10.1056/NEJMoa032691.

49. **Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al.** The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1989;7:1419–26.
50. **Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al.** Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1041–47.
51. **Köhne C, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al.** Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:4856–65 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.546.
52. **Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al.** Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:905–14 DOI: 10.1056/NEJM200009283431302.
53. **Akhtar R, Chandel S, Sarotra P, Medhi B.** Current status of pharmacological treatment of colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6:177–83 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.177.
54. **Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H, et al.** A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14:1–10 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.11.002.
55. **Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al., editors.** *Innere Medizin.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
56. **Adson MA, van Heerden, J A, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM.** Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119:647–51.
57. **Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al.** Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73:727–31.
58. **Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al.** Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012;255:405–14 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
59. **Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al.**

OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(28):7125–34. doi: 10.1200/JCO.2005.08.722. PubMed PMID: 16192596.

60. **Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al.** Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* [Internet]. 1996;77(7):1254–62. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1254:AID-CNCR5>3.0.CO;2-I.
61. **Altendorf-Hofmann A, Scheele J.** A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2003;12(1):165-92, xi. PubMed PMID: 12735137.
62. **Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, et al.** Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 1995;221:74–78.
63. **Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P.** Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 1998;69:88–93.
64. **Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al.** Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1670–76 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
65. **Moos R von, Roth A, Ruhstaller T, Widmer L, Uhlmann C, Cathomas R, et al.** Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine (OCX) for first-line treatment of advanced/metastatic colorectal cancer: a phase I trial (SAKK 41/03). *Onkologie.* 2010;33:295–99 DOI: 10.1159/000313598.
66. **Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T, Gervaz P, Mentha G, Philippe M, et al.** Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann. Oncol.* 2005;16:762–66 DOI: 10.1093/annonc/mdi154.
67. **Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21 Suppl 3:S405-13 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x.
68. **Schultheiß M, Maruschke L.** Transarterielle Chemoembolisation (TACE).

Dtsch. Med. Wochenschr. 2015;140:418–21 DOI: 10.1055/s-0041-100986.

69. **Liehr U, Wendler JJ, Blaschke S, Porsch M, Janitzky A, Baumunk D, et al.** Irreversible Elektroporation. *Urologe*. 2012;51:1728–34 DOI: 10.1007/s00120-012-3038-8.
70. **Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al.** High Survival Rate After Two-Stage Resection of Advanced Colorectal Liver Metastases: Response-Based Selection and Complete Resection Define Outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:1083–90 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6132.
71. **Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J, Mahvi D.** Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1271–80 DOI: 10.1245/s10434-006-9045-5.
72. **Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al.** Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;202:468–75 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.008.
73. **Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S.** Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:668–76 DOI: 10.1245/ASO.2006.05.039.
74. **Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. A** population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1475–81 DOI: 10.1007/s00384-011-1278-5.
75. **Mantke R, Niepmann D, Gastinger I, Lippert H, Koch K, Quehl A.** Kurative und diagnostische Resektionen an der Leber. Datenanalyse des Tumorzentrums Brandenburg unter besonderer Berücksichtigung der Tumorentität kolorektales Karzinom. *Chirurg.* 2006;77:1135–43 DOI: 10.1007/s00104-006-1247-7.
76. **Sjövall A, Järv V, Blomqvist L, Singnomklao T, Cedermark B, Glimelius B, et al.** The potential for improved outcome in patients with hepatic metastases from colon cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:834–41 DOI: 10.1016/j.ejso.2004.06.010.
77. **Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G.** A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93:465–74 DOI: 10.1002/bjs.5278.
78. **Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A.**

Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2006;244:254–59 DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.

79. **Cummings LC, Payes JD, Cooper GS.** Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 2007;109:718–26 DOI: 10.1002/cncr.22448.
80. **Morris, E J A, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al.** Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97:1110–18 DOI: 10.1002/bjs.7032.
81. **McCool et al.** Clinical pathways of patients with colorectal liver metastases in Southern Germany. Manuscript in Vorbereitung.
82. **Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A.** Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of Oncology.* 2010;21:v93-v97 DOI: 10.1093/annonc/mdq222.
83. **Abdalla EK, Vauthey J, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al.** Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery.* 2004;239:818–27 DOI: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71.
84. **Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al.** Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2002;235:759–66.
85. **Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al.** Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25:4575–80 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.0833.
86. **Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L.** Liver Surgery for Colorectal Metastases: Results after 10 Years of Follow-Up. Long-Term Survivors, Late Recurrences, and Prognostic Role of Morbidity. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2458–64 DOI: 10.1245/s10434-008-9935-9.
87. **Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al.** Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology.* 2009;20:985–92 DOI: 10.1093/annonc/mdn735.
88. **Bokemeyer C, van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al.** Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur. J. Cancer.*

2012;48:1466–75 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.

89. **Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H, Lordick F, Hartmann JT, et al.** Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:38–47 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.

Lebenslauf

Schulische Ausbildung:

1995 bis 1999

Grundschule Nonnewitz

1999 bis 2007

CJD Christophorus Gymnasium Droyßig

2007 Abitur

Berufliche Ausbildung:

2007 bis 2013

Zahnmedizinstudium an der Universität Regensburg

2013 Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

1.4.14 bis 31.03.15

Assistenz Zahnarzt in Neunburg v.W. bei Dr. von Wenz zu Niederlahnstein

16.04.15 bis 30.06.15

Assistenz Zahnarzt in Schwandorf bei Dres. Julia und Jochen Glamsch

01.09.15 bis 30.06.16

Assistenz Zahnarzt in Chemnitz bei Dr. Peter Ziesch

ab 01.08.16

Angestellter Zahnarzt in Leipzig in der Zahnarztpraxis Wostratzky

Danksagung

Prof. Dr. Hans J. Schlitt

Für die freundliche Überlassung des Themas.

PD Dr. Christina Hackl

Für die sehr engagierte Unterstützung und die hilfreiche Kritik der vorliegenden Dissertationsschrift.

PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

Für die Möglichkeit auf die umfangreiche Datenbank des Tumorzentrums Regensburg zurückgreifen zu können.

Dr. Michael Gerken

Für die umfangreiche Unterstützung der statistischen Auswertung und kritische Begleitung der Dissertation.

Nicht zuletzt gilt mein besondere Dank meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern, die mich während meines gesamten Studiums sowie im Verlauf der Dissertation immer unterstützt haben. Zuletzt möchte ich mich bei Emina bedanken, die mir auf den letzten Metern meiner Promotion eine wichtige moralische Stütze war.