

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF DR HANS JÜRGEN SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG KOLOREKTALER
LEBERMETASTASEN, EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE DURCHFÜHRUNG VON
METASTASENRESEKTION UND PERIOPERATIVER CHEMOTHERAPIE SOWIE
DAS DAMIT VERBUNDENE ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT
KOLOREKTALEN LEBERMETASTASEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Caroline Franke

2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF DR HANS JÜRGEN SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG KOLOREKTALER
LEBERMETASTASEN, EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE DURCHFÜHRUNG VON
METASTASENRESEKTION UND PERIOPERATIVER CHEMOTHERAPIE SOWIE
DAS DAMIT VERBUNDENE ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT
KOLOREKTALEN LEBERMETASTASEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Caroline Franke

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Christina Hackl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
Tag der mündlichen Prüfung:	03.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition des kolorektalen Karzinoms.....	1
1.2	Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	1
1.2.1	Inzidenz des kolorektalen Karzinoms.....	1
1.2.2	Mortalität des kolorektalen Karzinoms	1
1.3	Ätiologie des kolorektalen Karzinoms.....	2
1.3.1	Pathophysiologische Genese-Pfade des kolorektalen Karzinoms	2
1.3.1.1	Pfad der chromosomalen Instabilität (Adenom-Karzinom-Sequenz) 2	
1.3.1.2	Pfad der Mikrosatelliteninstabilität	3
1.3.1.3	Pfad der serratierten Karzinogenese	3
1.3.2	Endogene Komponenten der Entstehung des kolorektalen Karzinoms ..	4
1.3.2.1	Familiäre Häufung	4
1.3.2.2	Hereditäre Syndrome	4
1.3.2.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED).....	5
1.3.3	Exogene Komponenten der Entstehung des kolorektalen Karzinoms	5
1.4	Lokalisation des kolorektalen Karzinoms.....	7
1.5	Metastasierung des kolorektalen Karzinoms	7
1.5.1	Kolonkarzinom	7
1.5.2	Rektumkarzinom	8
1.6	Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.....	8
1.7	Klinisches Erscheinungsbild/Symptomatik des kolorektalen Karzinoms.....	10
1.8	Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.....	11
1.9	Therapie des kolorektalen Karzinoms	12
1.9.1	Operative Maßnahmen	12
1.9.2	Chemotherapie (CTX).....	13
1.9.3	Chemotherapeutika.....	13
1.9.3.1	5-Fluorouracil (5-FU)	13

1.9.3.2	Capecitabin	14
1.9.3.3	Oxaliplatin.....	14
1.9.3.4	Irinotecan.....	14
1.9.4	Therapie mit monoklonalen Antikörpern	15
1.9.4.1	Bevacizumab.....	15
1.9.4.2	Cetuximab	15
1.9.4.3	Panitumumab	15
1.10	Prognose bei Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom.....	16
1.11	Kolorektale Lebermetastasen (KLM).....	16
1.11.1	Operatives Vorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen	17
1.11.1.1	Anatomie der Leber.....	17
1.11.1.2	Verschiedene Operationsverfahren.....	17
1.11.1.3	Indikation zur Lebermetastasenresektion – damals und heute.....	19
1.11.2	Zeitliches Management der Lebermetastasenresektion	20
1.11.3	Interventionelles Vorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen	21
1.11.3.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	22
1.11.3.2	Selektive interne Radiotherapie (SIRT)/stereotaktische Radiotherapie mit Yttrium-Partikeln	22
1.11.3.3	Radiofrequenzablation (RFA) / Mikrowellenablation (MWA).....	22
1.12	Ziele der Arbeit.....	24
2	Patienten und Methoden	25
2.1	Datenerfassung	25
2.2	Statistische Methoden	27
2.3	Einschluss und Ausschluss der Patienten	27
3	Ergebnisse	30
3.1	Häufigkeit des Auftretens kolorektaler Karzinome und kolorektaler Lebermetastasen.....	30
3.1.1	Neudiagnosen kolorektaler Karzinome pro Jahr	30

3.1.2	Neudiagnosen kolorektaler Lebermetastasen pro Jahr.....	31
3.2	Einflussfaktoren auf die Entstehung von kolorektalen hepatischen Metastasen	32
3.2.1	Geschlecht als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM.....	33
3.2.2	Alter als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM.....	34
3.2.3	Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM	35
3.2.4	Stadium des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM	35
3.2.5	Grading des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM	36
3.2.6	Venen-/Lymphgefäßinvasion des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM.....	36
3.3	Beschreibung des Patientenkollektivs mit kolorektalen Lebermetas- tasen .	37
3.3.1	Synchrones und metachrones Auftreten der Lebermetastasen	39
3.3.2	Extrahepatische Metastasierung.....	41
3.3.3	Vorherige und zeitgleiche Zweittumoren bei KRK mit Lebermetastasen	42
3.3.4	Kumulatives Auftreten der KLM nach Diagnose KRK	42
3.4	Beschreibung der kolorektalen Lebermetastasen.....	43
3.4.1	Anzahl der Metastasen	44
3.4.2	Größe der Lebermetastasen	46
3.4.3	Lage der Lebermetastasen	48
3.5	Therapie der Lebermetastasen.....	50
3.5.1	Resektion der Lebermetastasen	51
3.5.1.1	Art der Metastasenresektion.....	51
3.5.1.2	Einflussfaktoren auf die Durchführung einer Resektion der kolorektalen Lebermetastasen.....	52
3.5.1.2.1	Geschlecht als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM	53

3.5.1.2.2	Alter als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM	53
3.5.1.2.3	Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM	55
3.5.1.2.4	Vorliegen von extrahepatischen Metastasen als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM.....	55
3.5.1.2.5	Behandlung in einem Darmzentrum als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM	58
3.5.1.2.6	Synchrones/metachrones Auftreten der KLM als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion derselben.....	59
3.5.1.2.7	Einfluss der Charakteristika der Lebermetastasen auf die Durchführung einer Metastasenresektion.....	60
3.5.1.2.7.1	Anzahl der Metastasen als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion	61
3.5.1.2.7.2	Größe der Metastase(n) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion.....	62
3.5.1.2.7.3	Lage der Metastase(n) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion	63
3.5.1.2.7.4	Segmentbefall als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion	64
3.5.1.2.8	Stattfinden einer Tumorkonferenz als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion.....	65
3.5.1.2.9	Angaben zu Gründen bei nicht durchgeführter Lebermetastasenresektion	67
3.5.1.3	Residualtumor nach Lebermetastasen-OP.....	69
3.5.1.4	Zeitliches Management der Resektion	71
3.5.1.5	Resektionsraten nach Diagnosejahr.....	74
3.5.1.6	Hochfrequenzinduzierte Thermotherapie (HITT)	76
3.5.2	Kombinationstherapie Operation/Chemotherapie	77
3.5.3	Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen.....	78

3.5.3.1	Chemotherapie und Resektion bei KLM.....	78
3.5.3.1.1	Zeitlicher Zusammenhang der Verabreichung von Chemotherapie und der Durchführung der Lebermetastasen-Resektion im Überblick	81
3.5.3.1.2	Chemotherapie-Substanzen bei präoperativer Verabreichung...	82
3.5.3.1.3	Chemotherapie-Substanzen bei postoperativer Verabreichung .	83
3.5.3.1.4	Chemotherapie-Substanzen bei prä- und postoperativer Verabreichung	85
3.5.3.2	Chemotherapie bei Patienten ohne Resektion	87
3.5.3.3	Tumorkonferenz bei alleiniger Chemotherapie	90
3.5.3.4	Angaben zu Gründen bei nicht durchgeführter Chemotherapie	91
3.5.4	Antikörpertherapie.....	92
3.6	Überlebensanalysen.....	93
3.6.1	Überleben von Patienten mit und ohne kolorektale Lebermetastasen ..	94
3.6.2	Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit KLM	96
3.6.2.1	Geschlecht als Einflussfaktor auf das Überleben	96
3.6.2.2	Alter als Einflussfaktor auf das Überleben.....	98
3.6.2.3	Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf das Überleben ..	102
3.6.2.4	Synchrones/metachrones Auftreten der Metastasen als Einflussfaktor auf das Überleben	104
3.6.2.5	Anzahl der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben	106
3.6.2.6	Größe der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben	108
3.6.2.7	Lage der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben .	110
3.6.2.8	Vorliegen eines Zweittumors als Einflussfaktor auf das Überleben	112
3.6.2.9	Vorliegen von extrahepatischen Metastasen als Einflussfaktor auf das Überleben	114
3.6.3	Überleben mit und ohne Lebermetastasenresektion.....	116

3.6.3.1	Überleben in Abhängigkeit der Durchführung einer Resektion der KLM	117
3.6.3.2	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei weiblichen und männlichen Patienten	119
3.6.3.3	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei Patienten unter und ab 70 Jahre.....	120
3.6.3.4	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Lokalisation des Primärtumors.....	121
3.6.3.5	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei synchronen und metachronen KLM	123
3.6.3.6	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Metastasenanzahl.....	124
3.6.3.7	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Metastasengröße.....	127
3.6.3.8	Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Lage der Metastasen	131
3.6.3.9	Überleben mit und ohne Metastasenresektion mit und ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasen.....	134
3.6.4	Überlebensanalysen bei Patienten mit Lebermetastasenresektion.....	137
3.6.4.1	Überleben bei unterschiedlichen Resektionsarten	137
3.6.4.2	Überleben bei unterschiedlichem Residualtumor nach Leberresektion	140
3.6.4.3	Überleben bei Unterschieden im zeitlichen Management der Metastasenresektion.....	142
3.6.5	Überleben bei hochfrequenzinduzierter Thermotherapie	145
3.6.6	Überleben bei unterschiedlichen Therapiekonzepten (mit/ohne Operation und/oder Chemotherapie)	147
3.6.6.1	Überleben bei Anwendung des Therapiekonzeptes „Resektion und Chemotherapie“	149

3.6.6.1.1	Überleben bei unterschiedlichem Vorgeben bzgl. des zeitlichen Zusammenhangs von Operation und Chemotherapie	149
3.6.6.1.2	Überleben bei präoperativer Chemotherapie.....	151
3.6.6.1.3	Überleben bei postoperativer Chemotherapie je nach Substanz....	151
3.6.6.1.4	Überleben bei prä- und postoperativer Chemotherapie je nach Substanz	153
3.6.6.2	Überleben bei Anwendung des Therapiekonzepts „nur Chemotherapie“ mit unterschiedlichen Substanzen.....	155
3.6.7	Überleben bei Antikörpertherapie	158
3.6.7.1	Überleben bei unterschiedlichen Antikörpern	159
3.7	Zusammenfassende Überlebensanalyse mit Cox-Regression	167
4	Diskussion.....	169
5	Zusammenfassung.....	182
6	Abkürzungen.....	186
7	Abbildungsverzeichnis	189
8	Tabellenverzeichnis	194
9	Literaturverzeichnis.....	200
10	Danksagung.....	224

1 Einleitung

1.1 Definition des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine bösartige Neubildung im Kolon oder Rektum. Als Rektumkarzinome gelten laut dem internationalen Dokumentationssystem Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Nach der UICC 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12-16cm), des mittleren (6-12cm) und unteren Rektumdrittels (<6cm) unterteilt. Dem gegenüber gelten in den USA als Kolonkarzinome Tumoren, die mehr als 12cm, und als Rektumkarzinome Tumoren, die 12cm und weniger von der Linea anocutanea entfernt sind (Schmiegel W., Pox C., 2014).

1.2 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

1.2.1 Inzidenz des kolorektalen Karzinoms

Nach dem Mammakarzinom ist das KRK in Deutschland das zweithäufigste Karzinom der Frau. Bei Männern steht es bezüglich der Inzidenz in Deutschland aktuell an dritter Stelle nach dem Prostata- und dem Lungenkarzinom. In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 etwa 58300 Menschen an KRK. Dabei waren 25990 Frauen und 32300 Männer betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 76 Jahren und bei Männern bei 72 Jahren. Mehr als die Hälfte der Erkrankten war älter als 70 Jahre. Seit 2003/2004 ist in Deutschland ein deutlicher Rückgang der Inzidenzraten beider Geschlechter zu verzeichnen, was vermutlich auf die im Oktober 2002 eingeführte Koloskopie zur Darmkrebsfrüherkennung ab dem 55. Lebensjahr zurückzuführen ist. Das aktuelle Lebenszeitrisiko an KRK zu erkranken beträgt für Frauen 4,9% und für Männer 6,0% (Robert Koch-Institut 2019).

1.2.2 Mortalität des kolorektalen Karzinoms

Im Jahr 2016 verstarben in Deutschland etwa 24800 Menschen an KRK. Dies entspricht einem Rückgang der altersstandardisierten Sterberate um mehr als 20% seit

2005. Somit ergibt sich ein aktuelles Lebenszeitrisko von unter 3% für beide Geschlechter, an KRK zu versterben (Robert Koch-Institut 2019).

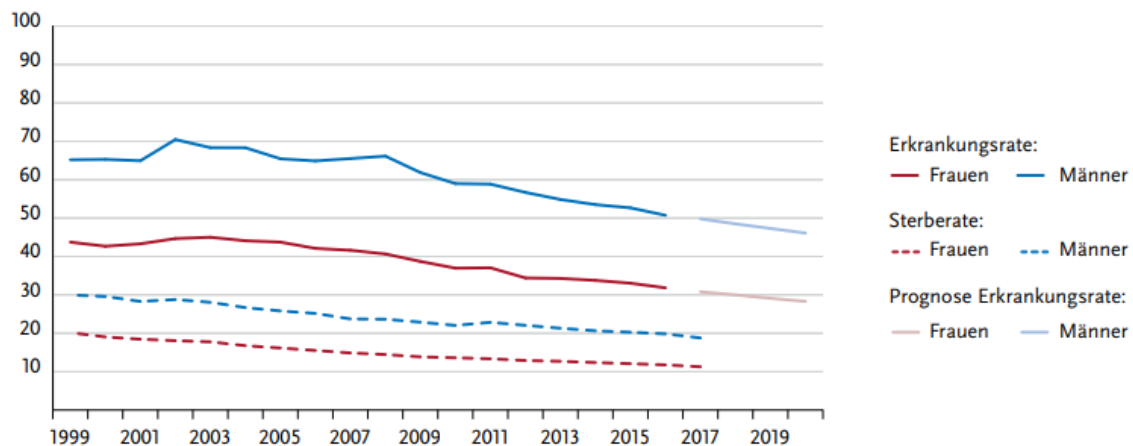


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C18-C20), je 100.000, in Deutschland (ausgewählte Krebsregister), für beide Geschlechter, 1999 bis 2016/17 und Prognose der Indizienz bis 2020 (Robert Koch-Institut 2019)

1.3 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Das Risiko, an KRK zu erkranken, wird von verschiedenen Faktoren modifiziert. Sowohl exogene Komponenten (z.B. Lebensstil, Ernährung) als auch endogene Faktoren (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), familiäre Vorbelastung, hereditäre Syndrome) sind von Bedeutung.

1.3.1 Pathophysiologische Genese-Pfade des kolorektalen Karzinoms

1.3.1.1 Pfad der chromosomalen Instabilität (Adenom-Karzinom-Sequenz)

Der älteste molekulargenetische Entstehungspfad sporadischer KRK (60-75% (Tanapfel et al. 2010 bzw. Riemann et al. 2008)) wird anhand der Adenom-Karzinom-Sequenz nach Fearon und Vogelstein erklärt: Chromosomale Instabilität führt zur Mutation im Adenomatöse-Polyposis-Coli-Gen (APC-Gen) auf Chromosom 5q, wodurch die Zellproliferation der kolorektalen Schleimhaut angeregt wird und zumeist adenomatöse Neoplasien entstehen. Durch weitere Mutationen werden Proto-Onkogene aktiviert (z.B. K-RAS-Mutation auf Chromosom 12p) und Tumor-Suppressorgene deaktiviert (z.B. p53 auf Chromosom 17p oder DCC-Gen auf Chromosom 18q), aufgrund derer sich Adenome zu Karzinomen entwickeln können (Fearon und Vogelstein 1990; Yamada und Alpers 2009). Die Zeit der Transformation wird auf etwa 10-15 Jahre

geschätzt. Risikofaktoren für eine schnellere Entartung beinhalten Größe ($\geq 1\text{cm}$), Anzahl (≥ 3) und Art (villöser Typ) der Polypen sowie ein hoher Grad an Dysplasie (Al-Sohaily et al. 2012; Winawer et al. 2006). Beispielsweise liegt die Inzidenz von invasiven Karzinomen in tubulären Adenomen $< 1\text{cm}$ bei etwa 1-2%, wohingegen sie bei villösen Adenomen $> 2\text{cm}$ auf $> 50\%$ ansteigt (Tannapfel et al. 2010). Nach einer deutschen Registerstudie entwickeln sich altersabhängig zu 25% bei 55-Jährigen bzw. zu 40% bei 80-Jährigen innerhalb von 10 Jahren Karzinome aus fortgeschrittenen Adenomen (Brenner et al. 2007).

Dieser Entstehungspfad spielt nicht nur bei der Entwicklung sporadischer KRK eine Rolle. Auch dem hereditären Syndrom der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) liegt eine Mutation im APC-Gen zugrunde (Yamada und Alpers 2009; Kasper et al. 2016).

1.3.1.2 Pfad der Mikrosatelliteninstabilität

KRK können auch durch Mikrosatelliteninstabilität (MSI) entstehen. Mikrosatelliten sind kurze Nukleotidwiederholungen, die über das gesamte Genom hinweg verteilt und anfällig gegenüber Replikationsfehlern sind. Das DNA-Mismatch-Reparatur-(MMR-) System erkennt und korrigiert Fehler, die während der DNA-Replikation bei der Zellteilung entstehen. Bei Auftreten einer Inaktivierung zweier Allele eines MMR-Gens häufen sich die oben beschriebenen Replikationsfehler, was als MSI bezeichnet wird. MSI findet sich bei etwa 15% der sporadischen KRK und beim hereditären nicht polypösen Kolon-Karzinom (HNPCC) (Al-Sohaily et al. 2012; Yamada und Alpers 2009; Riemann et al. 2008).

1.3.1.3 Pfad der serratierten Karzinogenese

Ein dritter Pfad erklärt sich über die sogenannte serratierte Karzinogenese (Jass et al. 2002; Singh et al. 2016). Je nach Publikation wird dieser Weg für 10-35% der KRK verantwortlich gemacht (Singh et al. 2016; Rosty et al. 2013; Yamane et al. 2014; Bettington et al. 2013). Ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz liegt auch diesem Pfad eine Vorläuferläsion zugrunde, die seit 1996 als serratiertes Adenom bezeichnet wird (Torlakovic und Snover 1996). Dieses wiederum wird neuerdings in drei verschiedene Entitäten eingeteilt: das sessile serratierte Adenom (SSA), das traditionelle serratierte Adenom (TSA) und der hyperplastische Polyp (HP) (Singh et al. 2016; Rosty et al. 2013). Letzterer führt laut Singh et al. 2016 nicht zu Malignomen und TSAs sind sehr

selten, weswegen vor allem das SSA als KRK-Vorläuferläsion angesehen wird. Durch Hypermethylierungen von CpG-Promoter-Inseln wird die Transkription und Expression von Tumorsuppressorgenen beeinflusst, was zur „Abschaltung“ von Genen (sogenanntes „silencing“) führt und folglich zur Transformation von SSAs zu Karzinomen führen kann, die im Falle des serratierten Pfades sowohl hohe als auch niedrige MSI aufweisen oder auch mikrosatellitenstabil sein können (Rosty et al. 2013; Al-Sohaily et al. 2012; Bettington et al. 2013). B-RAF- und K-RAS-Mutationen werden in mehreren Publikationen als Schlüsselmutationen beschrieben (Bettington et al. 2013; Bor-daçahar et al. 2015; Al-Sohaily et al. 2012; Rosty et al. 2013; Yamane et al. 2014; Sandmeier et al. 2009).

1.3.2 Endogene Komponenten der Entstehung des kolorektalen Karzinoms

1.3.2.1 Familiäre Häufung

Bei Patienten mit an KRK erkrankten Verwandten ist das Lebenszeitrisiko im Vergleich zur Bevölkerung ohne erkrankte Verwandte erhöht (Butterworth et al. 2006; Church und Casey 2004). Das relative Risiko für Personen, die einen an KRK erkrankten Verwandten ersten Grades haben, beträgt etwa 2,25 (95%-Konfidenzintervall (CI) 2,00-2,53) (Johns und Houlston 2001; Butterworth et al. 2006) und steigt bei Vorhandensein mindestens zweier erkrankter Verwandter auf 3,97 (95%-CI 2,60-6,06) bzw. 4,25 (95%-CI 3,01-6,08) an (Butterworth et al. 2006 bzw. Johns und Houlston 2001).

1.3.2.2 Hereditäre Syndrome

5-10% der kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden hereditärer Syndrome. Dabei ist das häufigste das HNPCC bzw. das Lynch-Syndrom (HNPCC mit nachgewiesener Keimbahnmutation), das durch anamnestische Kriterien anhand der Amsterdam- und überarbeiteten Bethesda-Kriterien und anschließende molekulargenetische Untersuchungen diagnostiziert wird (Brenner et al. 2014; Schmiegel W., Pox C., 2014). Die Pathogenese des Lynch-Syndroms liegt in einer Keimbahnmutation eines der Mismatch-Reparatur-Gene (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PM1S, hPMS2), die zur MSI führt (Al-Sohaily et al. 2012; Yamada und Alpers 2009; Riemann et al. 2008). Hierbei beträgt das KRK-Erkrankungsrisiko 30-70% (Balmaña et al. 2013; Schmiegel W., Pox C., 2014).

Familiäre Polyposis-Syndrome, wie zum Beispiel die FAP, folgen dem Pfad der chromosomalen Instabilität und sind in nur etwa 1% der Fälle für die Entstehung eines KRK

verantwortlich. Bei Patienten mit FAP kommt es meist bereits in der zweiten Lebensdekade zu einer ausgeprägten Polypenbildung und im Verlauf mit nahezu 100%-iger Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines KRK (Schmiegel W., Pox C., 2014).

1.3.2.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

CED führen zu einem erhöhten Risiko, an KRK zu erkranken (Waldner und Neurath 2009; Grivennikov et al. 2010). Laut Bernstein et al. besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung ein relatives Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, von 2,64 (95%-CI 1,69-4,12) für Patienten mit Morbus Crohn und von 2,75 (95%-CI 1,91-3,97) für an Colitis Ulcerosa erkrankte Patienten. Für die Entwicklung eines Rektumkarzinoms beträgt das relative Risiko für Colitis-Ulcerosa-Patienten 1,90 (95%-CI 1,05-3,43) bei normalem Risiko für Morbus-Crohn-Patienten. Bei Vorliegen einer Colitis Ulcerosa beginnt das Risiko etwa acht bis zehn Jahre nach Diagnosestellung auf 1,6% zu steigen und erreicht 30 Jahre nach Diagnosestellung 18,4% (Yashiro 2014; Eaden 2001). Als Risikofaktoren gelten dabei junges Manifestationsalter, lange Krankheitsdauer, ein anatomisch ausgedehnter Befall des Kolon, ein hoher Grad der Entzündung, familiäre Belastung mit KRK und gleichzeitiges Bestehen von primär sklerosierender Cholangitis (Yashiro 2014), wohingegen eine aggressive antiinflammatorische und/oder immunosuppressive Langzeittherapie einen protektiven Faktor darstellt (Nowacki et al. 2015).

1.3.3 Exogene Komponenten der Entstehung des kolorektalen Karzinoms

Umweltfaktoren wie Alter, Lebensstil und Essgewohnheiten haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung eines KRK (Brenner et al. 2014). Vor allem Tabakkonsum geht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Einer deutschen Studie von 2014 zufolge bleibt es bei Patienten, die bis ins höhere Erwachsenenalter geraucht haben, immer noch erhöht, wenn die Beendigung des Rauchens vor weniger als 20 Jahren stattgefunden hat (Hoffmeister et al. 2014). Auch Übergewicht sowie Bewegungsmangel und ballaststoffarme Ernährung gehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten der Erkrankung einher (Giovannucci 2001; Hansen et al. 2013; Ma et al. 2013; Kaatsch et al. 2015). Regelmäßiger Alkoholgenuss und häufiger Verzehr von rotem Fleisch bzw. Wurstwaren aus rotem Fleisch stellen ebenfalls Risikofaktoren dar (Kaatsch et al. 2015; Raskov et al. 2014). Nach Schätzungen einer dänischen prospektiven Studie mit über 55000 Teilnehmern hätten 13% der im Verlauf aufgetretenen

kolorektalen Karzinome verhindert werden können, wenn die Patienten jeweils nur einen weiteren Punkt des empfohlenen Lebensstils eingehalten hätten. Dieser beinhaltete Nikotinkarenz, gemäßigten Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Aktivität, einen Bauchumfang von <88cm für Frauen bzw. <102cm für Männer sowie eine ballaststoffreiche Ernährung mit geringer Zufuhr von Kalorien, Fett und rotem Fleisch (Kirkegaard et al. 2010). Eine Steigerung der körperlichen Aktivität hat nicht nur positiven Einfluss auf das Ausbleiben von KRK, sondern führt auch nach Diagnosestellung zu einer Verlängerung des Überlebens (Meyerhardt et al. 2006). Die Leitlinien empfehlen zur Risikoreduktion deshalb regelmäßige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Ballaststoffaufnahme von ca. 30g pro Tag, limitierten Alkoholkonsum sowie Aufnahme nur geringer Mengen roten Fleisches und raten besonders zum Verzicht von Tabakrauchen (Schmiegel W., Pox C., 2014).

Abbildung 2 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Genese des kolorektalen Karzinoms, modifiziert nach Riemann et al. 2008. Demnach entstehen 75% der KRK sporadisch. 18% weisen eine positive Familienanamnese hinsichtlich kolorektaler Karzinome auf. 5% entstehen auf dem Boden eines HNPCC. Jeweils 1% habe eine chronisch entzündliche Darmerkrankung oder eine familiäre adenomatöse Polyposis coli zugrunde liegend.

Häufigkeitsverteilung der Genese des kolorektalen Karzinoms

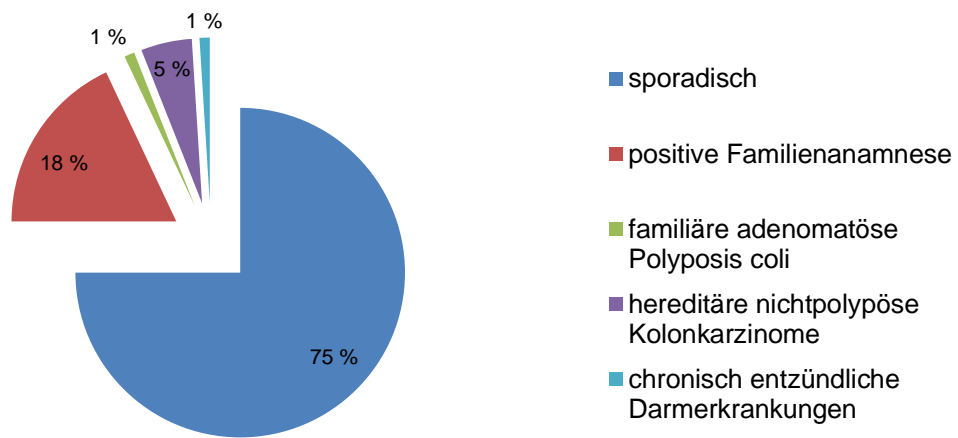


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Genese des kolorektalen Karzinoms, modifiziert nach Riemann et al. 2008, S. 818

1.4 Lokalisation des kolorektalen Karzinoms

Die Häufigkeitsverteilung des KRK in Deutschland beträgt etwa 25% für Tumoren im Zökum und Colon ascendens, 15% im Colon transversum und 60% der KRK befinden sich distal der linken Colonflexur. Davon wiederum betreffen 55% das Rektum (Henne-Bruns 2012).

1.5 Metastasierung des kolorektalen Karzinoms

1.5.1 Kolonkarzinom

Die Metastasierung des Kolonkarzinoms verläuft lymphogen entlang der regionalen Lymphknoten, per continuitatem entlang des umliegenden Gewebes und hämatogen über die Pfortader in die Leber. Deswegen ist die Leber das Organ, das am häufigsten kolorektale Fernmetastasen aufweist. Seltener können auch in anderen Organen Streuherde auftreten, wie z.B. in der Lunge, in supraclavikulären Lymphknoten, im Knochen oder im Gehirn. Dies ist auch ohne vorheriges Auftreten von Lebermetastasen möglich (Kasper et al. 2016).

1.5.2 Rektumkarzinom

Wegen des paravertebralen Venenplexus können Tumoren im distalen Rektum den Pfortaderkreislauf umgehen und somit direkt in die Lunge oder in supraklavikuläre Lymphknoten metastasieren (Kasper et al. 2016).

1.6 Klassifikation des kolorektalen Karzinoms

Histologisch betrachtet sind 85-97% der KRK Adenokarzinome, von denen die meisten gut oder mäßig differenzierte Drüsen aufweisen. Nur etwa 15% der Adenokarzinome sind schlecht oder undifferenziert (Henne-Bruns 2012; Yamada und Alpers 2009).

Tabelle 1: histopathologisches Grading des kolorektalen Karzinoms

G – histopathologisches Grading

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Die Tumorausbreitung wird anhand der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)- und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation beschrieben, um eine adäquate Therapie einleiten und die Prognose des Patienten abschätzen zu können (Wittekind 2017).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Wittekind 2017)

T - Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa, Infiltration des perikolischen, perirektalen Fettgewebes
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	Infiltration anderer Organe / Strukturen

N - regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satelliten im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

M - Fernmetastasen

Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (Wittekind 2017)

Stadium	T	L	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
III	Jedes T	N1, N2	M0
IIIa	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
IIIb	T3, T4	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIc	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVa	Jedes T	Jedes N	M1a
IVb	Jedes T	Jedes N	M1b

1.7 Klinisches Erscheinungsbild/Symptomatik des kolorektalen Karzinoms

Je nach Lokalisation des Tumors können sich unterschiedliche Symptome zeigen. Da der Stuhl beim Übergang durch die Ileozökalklappe ins Colon ascendens noch flüssig und zudem das rechte Kolon großlumiger ist als das linke, treten Symptome bei Tumoren proximal der linken Kolonflexur meist erst bei großen Raumforderungen auf (Henne-Bruns 2012; Kasper et al. 2016). Hierbei kommt es häufig zu Gewichtsverlust, Stuhlunregelmäßigkeiten und Schmerzen im rechten Unterbauch mit möglicherweise palpablem Tumor. Da proximale Kolonkarzinome zu Ulzerationen und chronischem okkulten Blutverlust neigen, leiden die Patienten häufig unter einer mikrozytären, hypochromen Eisenmangelanämie mit damit verbundener Müdigkeit bis hin zu Palpitationen und Angina-Pectoris-Beschwerden (Kasper et al. 2016).

Mit fortgeschrittener Darmpassage nehmen die Stuhlkonsistenz zu und das Lumen des Colon descendens und Rektums ab. Deswegen sind typische Symptome bei

Patienten mit linksseitigem KRK Tenesmen, kolikartige, vor allem postprandiale abdominelle Schmerzen, Obstipation, ggf. abwechselnd mit Durchfällen (sogenannte „Überlaufstühle“) sowie Blut- und Schleimabgang (Allgöwer et al. 2011; Henne-Bruns 2012; Kasper et al. 2016). Für Blutauflagerungen im Rahmen eines Rektumkarzinoms werden oftmals Hämorrhoiden oder Analfissuren verantwortlich gemacht, was die Diagnose verzögern kann (Henne-Bruns 2012). Das Rektumkarzinom kann auch mit der Zerstörung des Sphinkters und konsekutiver Stuhlinkontinenz einhergehen (Allgöwer et al. 2011). Komplikationen sind vor allem Obstruktion, Ileus sowie Darmperforation und kreislaufwirksame Blutungen (Kasper et al. 2016; Riemann et al. 2008).

1.8 Diagnostik des kolorektalen Karzinoms

Bei Verdacht auf ein KRK sollte zunächst eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erhoben werden, um eine mögliche genetische Disposition erfassen zu können (Riemann et al. 2008). Die deutschen Leitlinien geben als obligate Untersuchungen zur Diagnostik kolorektaler Karzinome die digital-rektale Untersuchung sowie eine komplette Koloskopie mit Biopsie vor. Im Falle einer nicht passierbaren Stenose wird eine radiologische Darstellung des Kolorektums empfohlen (z.B. CT- oder MR-Kolonographie). Eine vollständige Koloskopie ist dann drei bis sechs Monate nach operativer Resektion der Stenose durchzuführen (Schmiegel W., Pox C., 2014).

Um das Vorliegen von Fernmetastasen bei Erstdiagnose eines KRK zu erkennen, werden weitere bildgebende Verfahren eingesetzt: Eine Abdomen-Sonographie dient der Detektion von Lebermetastasen, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen soll zur Erkennung von Lungenmetastasen angefertigt werden. Bei unklaren Befunden, dem klinischen Verdacht auf Fernmetastasen oder auf Infiltration von Nachbarorganen oder angrenzenden Strukturen soll die Diagnostik mit Mehrzeilen-Computertomographie (CT)-Aufnahmen von Abdomen bzw. Thorax vervollständigt werden (Schmiegel W., Pox C., 2014). Zur Bestimmung der Größe von vorliegenden Lebermetastasen eignet sich die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) (Sensitivität MRT 80-88%, CT 74-84%; Spezifität MRT 93-97%, CT 95-96% (Floriani et al. 2010; Mainenti et al. 2010)). Ähnliche Werte für Sensitivität und Spezifität können bei entsprechender Ausrüstung und Erfahrung des Untersuchers und abhängig von den Schallbedingungen mittels kontrastmittelverstärkter Sonographie erreicht werden (Rafaelsen und Jakobsen 2011; Quiaia et al. 2006).

Bei Erstdiagnose eines KRK wird die Bestimmung des Tumormarkers „Carcino-embryonales Antigen“ (CEA) empfohlen (Schmiegel W., Pox C., 2014). Erhöhte präoperative CEA-Spiegel stellen einen unabhängigen negativ-prognostischen Faktor dar (Thirunavukarasu et al. 2011; Park et al. 1999; Huh et al. 2010; Goldstein und Mitchell 2005; Park et al. 2009; Di Zhang et al. 2013). CEA spielt auch in der Tumornachsorge eine wichtige Rolle: Nach kurativer Operation können durch CEA-Bestimmung neue Metastasen und Rezidive genauso zuverlässig erkannt werden wie mit dem CT-Scan (Tsikitis et al. 2009). Vor allem in Bezug auf das Erkennen von in der Leber lokalisierten neuen Metastasen nimmt die regelmäßige Bestimmung des CEA-Spiegels eine Vorreiterrolle gegenüber CT und Sonographie ein (Duffy et al. 2014; Pietra et al. 1998; Macdonald 1999; Pakdel et al. 2016). Carbohydrate-Cancer-Antigen (CA) 19-9 ist ein weiterer Tumormarker, der in engen Zusammenhang mit dem Auftreten von Lebermetastasen gebracht werden kann (Stojkovic Lalosevic et al. 2017; Di Zhang et al. 2013; Wu 2010). Haas et al. 2010 beschreiben eine vergleichbare Zuverlässigkeit von CT und der Bestimmung von CEA und CA 19-9 in Bezug auf das Ansprechen neoadjuvanter Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen.

Speziell beim Rektumkarzinom zählt die Durchführung einer starren Rektoskopie als obligater Bestandteil der Diagnostik, bei der die Höhenangabe des unteren Tumorrandes dokumentiert wird. Um die Tumordinfiltration besser einschätzen zu können, sollte außerdem eine MRT oder Endosonographie vorgenommen werden (Schmiegel W., Pox C., 2014).

1.9 Therapie des kolorektalen Karzinoms

1.9.1 Operative Maßnahmen

Sowohl für das Kolon- als auch für das Rektumkarzinom ist die komplette Resektion des Tumors in No-Touch-Technik die Therapie der Wahl. Dabei variiert die Ausdehnung des Operationsgebietes nach Tumorlokalisierung. Bei Infiltration benachbarter Organe wird eine En-bloc-Resektion des Tumors empfohlen. Beim Kolonkarzinom sollte eine Lymphadenektomie entlang des Lymphabstromgebiets stattfinden, wobei empfohlen wird, mindestens 12 Lymphknoten zu entnehmen, um ein sogenanntes Understaging zu vermeiden (Brenner et al. 2014; Allgöwer et al. 2011). Die Durchführung einer totalen Mesorektumexzision (TME) beim Rektumkarzinom verringert das Lokalrezidivrisiko auf weniger als 10% (Kasper et al. 2016).

1.9.2 Chemotherapie (CTX)

Bei Vorliegen eines Kolonkarzinoms im Stadium II ohne Risikofaktoren kann, bei Vorliegen von Risikofaktoren (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) und im Stadium III sollte ein adjuvantes Therapieschema angewandt werden. Voraussetzung dafür ist eine postoperative R0-Situation (Schmiegel W., Pox C., 2014). Im Falle eines Rektumkarzinoms im Stadium II oder III ist altersunabhängig eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert (Schmiegel W., Pox C., 2014; Ausili Cèfaro et al. 2012), wodurch das Auftreten von Lokalrezidiven reduziert wird (Sauer et al. 2004; Frykholm et al. 1993; Caluwé et al. 2013; Sauer et al. 2012).

Im Stadium IV kann eine Chemotherapie mit palliativer Intention beim Kolon- wie beim Rektumkarzinom zur Verbesserung der Lebensqualität und des Gesamtüberlebens beitragen (Berger et al. 2014).

1.9.3 Chemotherapeutika

Zur chemotherapeutischen Therapie des KRK stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung.

1.9.3.1 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU ist ein Pyrimidinanalogon und wirkt über die Hemmung der Thymidylatsynthetase, was zur RNA-Synthese-Hemmung führt (Berger et al. 2014). Vor allem schnell wachsende Zellen nehmen in höherem Umfang 5-FU auf und werden dadurch in ihrem Wachstum gehemmt. Seit 1957 gilt 5-FU als wichtige zytotoxische Substanz bei KRK (Heidelberger et al. 1957). Bereits 1997 wurde von Piedbois et al. eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitiger Einnahme von Leukovorin (Folinsäure) festgestellt, da es die Stabilität des Komplexes aus 5,10-Methylen-Tetrahydrofolat, Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) und dem Zielenzym erhöht. Die Effektivität kann durch Kombination mit Leukovorin und Irinotecan oder Oxaliplatin in der Palliativtherapie noch gesteigert werden (Berger et al. 2014). Eine Infusionstherapie über 24-48h mit vorausgehender Einmalgabe von Folinsäure ist dabei der Bolusgabe wegen geringerer Toxizität überlegen. Nebenwirkungen wie Leukopenie, schwere Stomatitis oder schwere Diarrhoe treten bei Bolusgabe deutlich häufiger auf. Das rezidivfreie Erkrankungsintervall und das Gesamtüberleben werden durch die Verabreichungsform hingegen nicht beeinflusst (Köhne et al. 2013).

1.9.3.2 Capecitabin

Capecitabin, ein Prodrug von 5-FU, bietet annähernd die gleiche Wirksamkeit wie dieses. Es ist oral verfügbar und kann als geeignete Alternative verwendet werden. Typische Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Hand-Fuß-Mund-Krankheit (Berger et al. 2014; Aguado et al. 2014).

1.9.3.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin wirkt über eine DNA- sowie RNA-Synthesehemmung, die Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen und die Ausbildung von „crosslinks“. Eine häufige, dosislimitierende Nebenwirkung des Platinderivats ist die kumulative periphere sensorische Neuropathie (Berger et al. 2014). Die Hinzunahme von Oxaliplatin zur Kombination von 5-FU/Folinsäure wird als FOLFOX-Schema bezeichnet und stellt den Standard zur adjuvanten Therapie bei Kolonkarzinomen in Stadium III dar. Das Gesamtüberleben und vor allem das rezidivfreie Erkrankungsintervall werden bei Patienten dieses Stadiums durch die Verabreichung aller drei Substanzen zusammen signifikant verbessert (Schmiegel W., Pox C., 2014). Eine Erweiterung der 5-FU/Folinsäure-Therapie des Rektumkarzinoms um Oxaliplatin zeigte in der deutschen CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie ebenfalls eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Rödel et al. 2015).

1.9.3.4 Irinotecan

Als Topoisomerase-I-Hemmer bewirkt Irinotecan DNA-Strangbrüche und DNA-Interkalationen. Nebenwirkungen sind vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber (Berger et al. 2014). In der Behandlung des metastasierten KRK kann es als Erstlinientherapie in Kombination mit 5-FU/Folinsäure, Oxaliplatin und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab als sogenanntes „FOLFOXIRI plus Bevacizumab“-Schema eingesetzt werden (Loupakis et al. 2014; Masi et al. 2010; Cremolini et al. 2015). Die Kombination von Irinotecan mit Capecitabine, Oxaliplatin und Bevacizumab („COI-B“-Schema/XELOXIRI-Bevacizumab-Schema) zeigte in Studien ebenfalls ein gutes Ansprechen (Di Bartolomeo et al. 2015; Sato et al. 2015).

1.9.4 Therapie mit monoklonalen Antikörpern

1.9.4.1 Bevacizumab

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen rekombinanten, monoklonalen, humanisierten IgG1-Antikörper (Maus/Mensch) gegen den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF). Dieser bindet an VEGF-Rezeptoren auf endothelialen Zellen, die dadurch zur Zellproliferation und Gefäßneubildung stimuliert werden. Durch die Bindung des Antikörpers Bevacizumab an VEGF wird dessen Bindung an den VEGF-Rezeptor gehemmt. Somit werden durch das Wirken an KRK-Zellen die Tumor-Neoangiogenese gehemmt und das Tumorwachstum bzw. die Metastasierung reduziert (Berger et al. 2014). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens sowie der objektiven Ansprechrate wurde in mehreren Studien gezeigt, wenn auch Nebenwirkungen, wie z.B. Hypertension, Proteinurie, Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Perforationen oder arteriell-thrombotische Ereignisse, unter Bevacizumab häufiger auftraten (Qu et al. 2015; Hurwitz et al. 2013; Gruenberger et al. 2015).

1.9.4.2 Cetuximab

Als rekombinanter, monoklonaler, chimärer IgG1-Antikörper (Maus/Mensch) bindet Cetuximab selektiv an die extrazelluläre Domäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (human epidermal growth factor receptor 1 (HER1), auch Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) genannt) auf Zellen solider Tumoren. Hierdurch erfolgt eine Hemmung der Signaltransduktion, des Tumorwachstums, der Gefäßneubildung des Tumors, während gleichzeitig die Apoptose von Tumorzellen eingeleitet wird (Berger et al. 2014). Bei KRK mit K-RAS Wildtyp ist ein Chemotherapie-schemata unter Hinzunahme des Antikörpers Cetuximab jenem mit Bevacizumab vorzuziehen (Heinemann et al. 2014).

1.9.4.3 Panitumumab

Die Wirkung des rekombinanten, humanen, monoklonalen IgG2-Antikörpers Panitumumab erklärt sich ebenfalls durch die Bindung an eine Domäne des EGFR, wodurch über Zwischenschritte die Zellproliferation und die Ausschüttung von VEGF vermindert und gleichzeitig die Apoptoserate erhöht wird (Berger et al. 2014). Anwendung findet dieser Antikörper beim metastasierten KRK vom K-RAS-Wildtyp (Peeters et al. 2015).

Es gibt weitere Antikörper, die als Eskalationstherapie des bereits metastasierten KRK eingesetzt werden können, wenn unter oben genannten Substanzen ein Tumorprogress auftritt, und vorerst noch in Studien untersucht werden: Aflibercept ist als rekombinanter, humaner IgG1-Antikörper am VEGF-Rezeptor-1 und -2 mit hoher Bindungsaffinität antiangiogenetisch wirksam (Stewart 2011; Holash et al. 2002; van Cutsem et al. 2016; van Cutsem et al. 2012). Im Rahmen der „CORRECT-Studie“, die Zentren aus 16 Ländern einschloss, wurde die Effektivität des oral verfügbaren Multikinase-Inhibitors Regorafenib getestet und zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben des Studienarms, der Regorafenib erhielt, im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Grothey et al. 2013).

1.10 Prognose bei Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom

Abhängig vom Stadium lässt sich die 5-Jahres-Überlebensrate wie folgt darstellen:

Tabelle 4: 5-Jahres-Überleben bei Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom in Abhängigkeit des TNM-Stadiums (Largiadèr 2016, S. 387)

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
T1-2 N0 M0	> 90%
T3-4 N0 M0	70-80%
T1-4 N+ M0	30-60%
Alle M+	0-20%

1.11 Kolorektale Lebermetastasen (KLM)

Bei der Diagnosestellung eines KRK lassen sich bei ca. 15%-25% der Patienten bereits Lebermetastasen nachweisen (McMillan und McArdle 2007; Mantke et al. 2012). Während früher eine mittlere Überlebensdauer von nur etwa 5 Monaten mit KLM vergesellschaftet war (Bengtsson et al. 1981), können die 5-Jahresüberlebensraten heutzutage durch moderne Behandlungsmethoden deutlich verbessert werden (Lam et al. 2014; Akgül et al. 2014; McNally und Parks 2013; Hackl et al. 2014). Welche Therapie für den Patienten am besten geeignet ist, muss dabei jeweils individuell am Patienten orientiert entschieden werden.

1.11.1 Operatives Vorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen

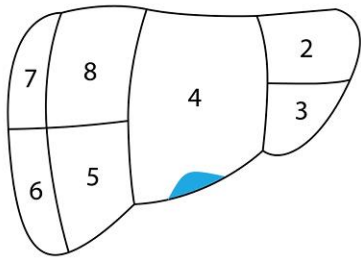
1.11.1.1 Anatomie der Leber

Auch wenn neuere Untersuchungen die Leber nach den portalvenösen Aufzweigungen in 9 bis 44 Segmente unterteilen (Fasel 2008), wird in der Chirurgie die ursprüngliche Einteilung nach Couinaud in 8 Segmente beibehalten (Couinaud C. 1957), die das Fundament für die Brisbane-Terminologie darstellt (Clavien et al. 2007b). Die Leber besteht demnach aus einem linken Lappen, der von den Segmenten 2-4 gebildet wird, und einem rechten Lappen, bestehend aus den Segmenten 5-8 (Clavien et al. 2007b). Segment 1 wird vom Lobus Caudatus gebildet und ist posterior lokalisiert. Segment 4 kann nochmals aufgeteilt werden in die Segmente 4a und 4b. Anhand der zweitgradigen Aufzweigung der Vena portae kann eine Aufteilung in 4 Sektoren erfolgen (Clavien et al. 2007b).

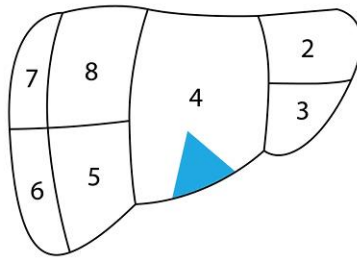
1.11.1.2 Verschiedene Operationsverfahren

Die sogenannten „anatomischen Resektionen“ werden entlang der Gefäßversorgung und dementsprechend segmentabhängig durchgeführt. Man unterscheidet die Resektion nur eines Segments von der Bisegmentektomie (Resektion zweier zusammenhängender Segmente), wobei stets die Nummer der resezierten Segmente zu nennen ist. Die Einteilung der Leberteilektomien erfolgte in dieser Arbeit anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS). Dieser klassifiziert eine Resektion der Segmente 5-8 als Hemihepatektomie rechts und der Segmente 2-4 als Hemihepatektomie links. Die sogenannte Trisegmentektomie beschreibt die Resektion der Segmente 4-8. Wird zusätzlich das erste Segment entfernt, spricht man von einer Trisektorektomie. Auch Resektionen sonstiger Segmentvariationen sind möglich.

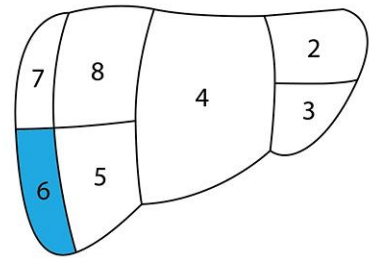
Als nicht-anatomische oder atypische Resektionen werden jene bezeichnet, die sich nur am pathologischen Befund orientieren und nicht an anatomischen Grenzstrukturen. Spezifischer können Wedge-Resektionen (muldenförmige Ausschälungen bei oberflächlichen Läsionen) von Keilexzisionen (bei etwas größeren, randständigen Metastasen) unterschieden werden (Birth et al. 2010).



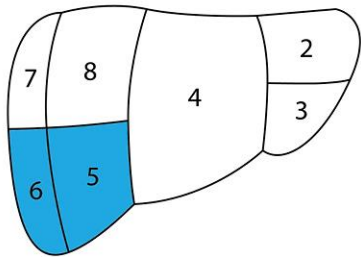
Lokale Exzision /
Wedge -Resektion



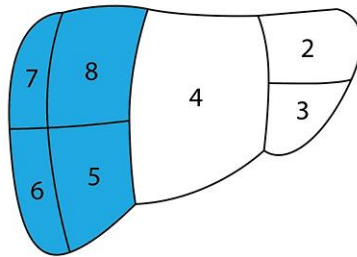
Keilexzision



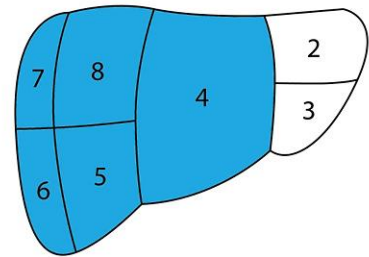
Segmentektomie



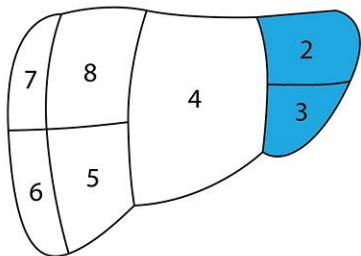
Bisegmentektomie



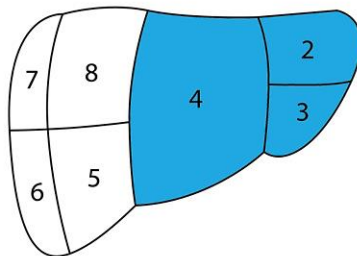
Hemihepatektomie
rechts



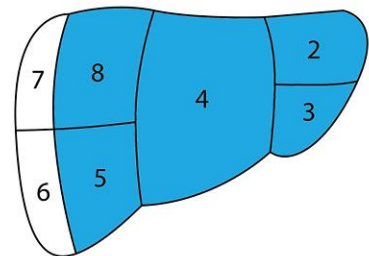
Erweiterte
Hemihepatektomie /
Trisegmentektomie
rechts



Bisegmentektomie /
Lobektomie links



Hemihepatektomie
links



Erweiterte
Hemihepatektomie /
Trisegmentektomie
links

Abbildung 3: Terminologie der Leberteilresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007b)

1.11.1.3 Indikation zur Lebermetastasenresektion – damals und heute

Eine 1984 veröffentlichte Studie von Adson et al. rechtfertigte erstmals die Resektion von KLM (Adson 1984). Die Indikation zur Resektion war jedoch lange Zeit sehr eng gestellt: Das Vorhandensein von vier oder mehr KLM, extrahepatische Metastasen sowie ein Sicherheitsabstand von weniger als 10mm wurden als Kontraindikationen einer Metastasenresektion angesehen (Ekberg et al. 1986). Heutzutage wird versucht, auch bei multiplen, bilateralen Metastasen mit kurativer Intention zu therapieren. Es existieren keine generell anerkannten Kriterien für die Resektion der Lebermetastasen, in der deutschen Leitlinie werden jedoch folgende Faktoren für eine mögliche Resektion genannt:

- Alle extrahepatischen Tumormanifestationen gelten ebenfalls als resektabel
- Postoperativ können mindestens 30% gesundes Lebergewebe erhalten bleiben
- Es liegen keine schweren Ko-Morbiditäten vor
- Durch die Resektion ist das Erreichen einer R0-Situation zu erwarten
- Es sind höchstens 6 Segmente und höchstens 2 Lebervenen beteiligt
- Es liegt präoperativ keine Leberinsuffizienz oder –zirrhose Child B oder C vor

(Schmiegel W., Pox C., 2014; van Cutsem et al. 2014)

Zur Unterstützung der Entscheidungsfindung kann auch der sogenannte Fong-Score berechnet werden, der anhand von 5 unabhängigen, präoperativ determinierbaren Kriterien das Risiko sowie einen möglichen Überlebensvorteil durch eine Resektion einzuschätzen hilft (Fong et al. 1999).

Bei multipler, bilobulärer Metastasierung, bei der eine R0-Resektion den Verlust von mehr als 70% des Leberparenchyms betreffen würde, kann durch eine zweizeitige Leberoperation versucht werden, das Wachstum des gesunden Lebergewebes anzuregen und somit dessen Volumen zu vergrößern. Dadurch kann die Resektabilität von primär nicht-resektablen Metastasen erreicht und das Gesamtüberleben etwa auf das Niveau der Gruppe primär resektabler Metastasen angehoben werden (Brouquet et al. 2011; Clavien et al. 2007a; Narita et al. 2011b; Wicherts et al. 2008; Karoui et al. 2010; Heinrich und Lang 2013).

In einer ersten Operation werden zunächst nur unilateral, meist links, die Metastasen reseziert. Dieser Schritt kann gleichzeitig mit der Resektion des Primarius durchgeführt werden. Nach einer Regenerationszeit wird – meist nach einer adjuvanten Chemotherapie – der zweite Operationsschritt, nämlich die Resektion der Metastasen des kontralateralen Leberlappens, vollzogen (Adam et al. 2000). Durch Jaeck et al. wurde

2004 initiiert, dass während der ersten Operation zusätzlich kontralateral eine portalvenöse Ligation bzw. zwischen beiden Operationen eine Embolisation durchgeführt wird, um eine Hypertrophie des nach dem ersten Schritt bereits metastasenfreen Lap-pens zu stimulieren (Jaeck et al. 2004). Nach zwei bis sechs Wochen Regenerationszeit führt eine (evtl. erweiterte) Hemihepatektomie des durch die Embolisation/Ligation atrophierten, meist rechten Leberlappens zur Vervollständigung der Metastasenresektion (Jaeck et al. 2004; Heinrich und Lang 2013; Kianmanesh et al. 2003). Um die Hypertrophie des Parenchyms noch mehr zu steigern, kann ein neues Verfahren, das sogenannte „In-Situ-Splitting“, angewandt werden, bei dem zusätzlich im ersten Operationsschritt das Parenchym der beiden Leberhemisphären voneinander getrennt wird (Schnitzbauer et al. 2012).

Die Embolisation/Ligation wird aus operationstechnischen Gründen üblicherweise am rechten Pfortaderast durchgeführt wie dementsprechend auch die (erweiterte) Hemihepatektomie. Es ist allerdings auch eine linksseitige Anwendung möglich (Kianmanesh et al. 2003; Wicherts et al. 2008).

Bei erfolgreicher Durchführung beider Operationsschritte mit postoperativer R0-Situation berichten unterschiedliche Studien über ein 5-Jahres-Überleben von 42-64% (Wicherts et al. 2008; Brouquet et al. 2011; Karoui et al. 2010).

1.11.2 Zeitliches Management der Lebermetastasenresektion

Wenn Lebermetastasen den Resektionskriterien unter 1.11.1.3 entsprechen, sollte eine Lebermetastasenresektion mit kurativer Intention durchgeführt werden.

Bezüglich der Reihenfolge der Resektion des Primarius, der Metastasen und Einleitung einer Chemotherapie gibt es derzeit vier verschiedene Optionen:

a) „primary first approach“: Klassischerweise wird zunächst der Primarius reseziert. Im Anschluss wird mit einer adjuvanten Chemotherapie begonnen, die von der Resektion synchroner Lebermetastase(n) (etwa im Abstand von 2-6 Monaten zur Primarius-Resektion) gefolgt wird (unter der Voraussetzung, dass diese immer noch resektabel ist/sind). Anwendung findet dieses Verfahren vor allem bei symptomatischen KRK (Ihnát et al. 2015).

b) simultane Resektion: Das primäre KRK und die KLM werden in nur einem Operationsverfahren gleichzeitig entfernt. Diese Option ist besonders für Patienten mit geringer Ausdehnung der KLM geeignet und wenn für maximal ein Organ eine erweiterte Resektion vorgesehen ist (d.h. entweder erweiterte Hemihepatektomie oder erweiterte

Hemikolektomie). Bei Vorliegen von erheblichen Ko-Morbiditäten sollte von diesem Weg abgesehen werden, um die mit diesem Vorgehen assoziierten höheren Komplikations- und Sterberaten zu vermeiden (Ihnát et al. 2015).

c) „liver-first oder chemotherapy-first approach“: Eine präoperative Chemotherapie mit 2 oder 3 zytotoxischen Substanzen in Kombination mit einer Antikörpertherapie über 3 - 6 Zyklen mit anschließender Lebermetastasenresektion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie. Danach findet erst die Resektion des Primarius statt. Patienten mit asymptomatischem KRK und initial irresektablen oder randständig resektablen KLM können von diesem Verfahren profitieren. Durch die präoperative Chemotherapie wird ein sogenanntes „Downsizing“ der Metastasen versucht, um eine (bessere) Resektabilität zu erreichen (Ihnát et al. 2015; Gruenberger et al. 2015; Folprecht et al. 2010).

d) sofortige Hepatektomie („true“ liver-first approach): Die Resektion der KLM stellt den ersten Schritt der Therapie dar, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie, kolorektaler Resektion und erneuter adjuvanter Chemotherapie. Bei primär resektablen Lebermetastasen und asymptomatischem Primarius kann diese Strategie angewandt werden (Ihnát et al. 2015).

Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass keine Vorgehensweise den anderen unter- oder überlegen ist und deshalb kein allgemein gültiges bestes Therapieverfahren vorzuschreiben ist. Es muss jeweils individuell und situationsabhängig entschieden werden, welche Strategie zu verfolgen ist. Beachtung muss dabei der Allgemeinzustand des Patienten, die Lokalisation des Primarius, dessen Ausdehnung und mit ihm assoziierte Komplikationen sowie das Ausmaß der Metastasierung finden. Deshalb sollte die Entscheidung von einem interdisziplinären Gremium getroffen werden (Brouquet und Nordlinger 2012; Ihnát et al. 2015; Yin et al. 2013; Adam et al. 2015; Feng et al. 2014a).

1.11.3 Interventionelles Vorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen

Bei Patienten mit irresektablen Lebermetastasen, bei denen eine systemische Chemotherapie entweder kein Ansprechen, Tumorprogress oder therapielimitierende Nebenwirkungen ausgelöst hat, können zusätzlich folgende neuere, interventionelle Verfahren angewandt werden:

1.11.3.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Metastasen der Leber, die größer als 3mm sind, werden über bis zu 95% vom arteriellen Gefäßsystem versorgt, wohingegen das Leberparenchym selbst zu etwa 75% den portalvenösen Blutstrom nutzt (Breedis und Young 1954; Sullivan et al. 1964).

Dieser Zusammenhang wird bei der TACE ausgenutzt: Durch die Embolisation zuführender arterieller Gefäße kommt es zur Ischämie im pathologischen Areal. In Verbindung mit einer direkten arteriellen Injektion chemotherapeutischer Substanzen wird in der Metastase eine bis zu 16-fach höhere Konzentration im Vergleich zur systemischen Applikation des zytotoxischen Agens ermöglicht, wobei die systemische Toxizität gleichzeitig minimal ist und das umliegende, gesunde Leberparenchym weitestgehend geschont werden kann (Cohen 2003). Der durch dieses Verfahren erreichbare Benefit wird im Kontext KRK jedoch durchaus kontrovers diskutiert (Riemsma et al. 2013; Vogl et al. 2009; Clark 2013; Massmann et al. 2015; Kemeny et al. 2006).

1.11.3.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)/stereotaktische Radiotherapie mit Yttrium-Partikeln

Bei der SIRT werden Mikrokügelchen, die mit dem beta-Strahler Yttrium-90 beladen sind, in das arterielle Versorgungsgebiet der Metastasen eingespritzt. Ähnlich zur TACE werden die Metastasen dabei durch zwei Mechanismen geschädigt: Die Embolisation der arteriellen Gefäße führt zur Ischämie und Nekrose des Tumoreareals, während gleichzeitig durch das Einbringen der radioaktiven Substanz eine lokale Bestrahlung der Tumorzellen erfolgt (Gibbs et al. 2014). Auch bei diesem Verfahren herrscht noch Uneinigkeit darüber, ob bzw. in welchem Ausmaß Patienten mit metastasiertem KRK von einer SIRT profitieren können (Townsend et al. 2016; Kennedy et al. 2015; van Hazel et al. 2004).

1.11.3.3 Radiofrequenzablation (RFA) / Mikrowellenablation (MWA)

Ultraschallgesteuert wird bei der RFA eine Nadelelektrode in den Tumor eingebracht. Mittels Wechselstroms werden Radiowellen erzeugt, die das umliegende Gewebe zum Schwingen bringen und dadurch auf bis zu 100°C erhitzen. Bei etwa 50-60°C findet eine irreversible Denaturierung der tumoreigenen Proteine statt und ruft dementsprechend eine Koagulationsnekrose und den Zelltod der Metastase hervor. Moderne Geräte können einen Bereich von 4cm³ zerstören, das heißt mit einem

Sicherheitsabstand von 1cm können Herde mit einem Volumen bis zu 3cm³ mittels RFA ablatiert werden (McNally und Parks 2013; Eisele et al. 2014).

Die MWA verfolgt das gleiche Prinzip wie die RFA-Zerstörung von Tumorgewebe durch Hitze. Diese neuere Methode bringt einige Vorteile im Vergleich zur RFA: Durch die Mikrowellen ist eine für das Gewebe schonendere und zugleich kontrolliertere Ablation vor allem im Bereich von Gefäßen möglich. Außerdem können größere Herde mit einem Durchmesser bis zu 6cm behandelt werden. Die Mikrowellen ermöglichen hierbei eine homogenere Zerstörung des Gewebes. Anders als bei der RFA wird hier keine ableitende Elektrode auf der Haut benötigt, wodurch Verbrennungen in diesem Gebiet ausbleiben. Weitere Vorteile sind, dass gleichzeitig mehrere Herde ablatiert werden können und die Mikrowellenablation weniger lange dauert als die RFA (Pathak et al. 2011; Eng et al. 2015).

1.12 Ziele der Arbeit

Das Auftreten kolorektaler Lebermetastasen und das damit verbundene Überleben weisen eine Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren auf. Ziel dieser Arbeit ist es einerseits, anhand einer retrospektiven, auf Krebsregisterdaten basierenden Kohorte darzustellen, wie bestimmte Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lokalisation des Primarius, Venen- und Lymphgefäßinvasion sowie Stadium und Grading des Primärtumors die Entstehung von kolorektalen Lebermetastasen beeinflussen. Andererseits sollen verschiedene Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors sowie auch unterschiedliche Charakteristika der Lebermetastasen (z.B. zeitliches Auftreten, Größe, Lage, Anzahl der Filiae) in Bezug auf die Durchführung verschiedener Therapieregime der Lebermetastasen (nur Operation, nur Chemotherapie, Operation und Chemotherapie, supportive Therapie) und dem damit verbundenen Überleben genauer beleuchtet werden. Welche Gründe werden genannt, die gegen eine Therapie der Lebermetastasen sprechen? Wie beeinflusst das Stattfinden einer Tumorkonferenz oder das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen die Wahl der Behandlung? Wie verändert sich das Überleben in Abhängigkeit von bestimmten Eigenschaften der Lebermetastasen und deren Behandlung? Gibt es Faktoren, bei denen durch eine operative oder chemotherapeutische Behandlung nicht mit einem Überlebensvorteil zu rechnen ist? Ist die alleinige Therapie durch Resektion oder Chemotherapie einem kombinierten Behandlungsschema vorzuziehen? Welche Rolle spielt bei kombinierter Behandlung das zeitliche Vorgehen von beiden Therapieoptionen? Gibt es unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Resektionsarten? Spielt die Wahl der verwendeten Chemotherapiesubstanzen bei Betrachtung des Überlebens eine Rolle? Wie beeinflusst die zusätzliche Verabreichung von Antikörpern das Überleben?

Zur Beantwortung dieser Fragen werden die Daten der Patienten verwendet, die im Tumorzentrum Regensburg registriert sind, deren Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms zwischen 1.1.2008 und 31.12.2012 datiert ist und primär oder im Verlauf bis 31.12.2014 mindestens eine hepatische Metastase aufweisen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerfassung

Die für diese retrospektive Kohortenstudie verwendeten Patientendaten wurden mithilfe des bevölkerungsbezogenen, klinischen Krebsregisters des Tumorzentrum Regensburg ermittelt. Das 1991 gegründete Tumorzentrum (TUZ) Regensburg dient der Qualitätssicherung und stetigen Verbesserung der Behandlung onkologischer Patienten durch Dokumentation tumorbedingter Krankheitsverläufe, regionale Fortbildung für Ärzte, Zertifizierungen von Krebszentren sowie Informationsaustausch zwischen Wissenschaft und Praxis. Über 1000 niedergelassene Ärzte, das Universitätsklinikum Regensburg sowie 53 weitere Krankenhäuser in den Regierungsbezirken Niederbayern und Oberpfalz tragen zur flächendeckenden und verlaufs begleitenden Dokumentation bei. Totenscheine und Informationen des Einwohnermeldeamtes helfen bei der Auswertung des Überlebens der onkologischen Patienten (Tumorzentrum Regensburg 2015). Mittels vorgefertigter Dokumentationsmasken und standardisierter Arztbriefe werden die Daten von den Mitarbeiter/innen des TUZ in spezielle Tumor-Dokumentationsprogramme („Tudok“) integriert.

Die Datenerfassung dieser Arbeit erfolgte zum Teil durch Generieren eines Datensatzes aus der Dokumentationssoftware Tudok. Daraus konnten folgende Patientenangaben übernommen werden: Geburtsdatum, Geschlecht, Sterbedatum, „Lebt-Datum“, die behandelnde Einrichtung, Grund des Todes, Anzahl der vorhandenen und der nicht dokumentierten Arztbriefe sowie Pathologiebefunde, Diagnosedatum, -jahr, -alter bei Diagnose des KRK, Klassifikation des KRK nach ICD-10, Lokalisation des KRK, Auftreten und ICD-Codierung von evtl. Zweittumoren, Bestrahlung und systemische Therapie des Primarius, Auftreten des/der Rezidivs/e, Anzahl, Intention und Datum der Tumorkonferenzen, Daten bei durchgeführter Endoskopie, Datum, Intention und Art der Darmoperation(en), histologische Befunde des KRK, Vorhandensein von k-ras-Mutationen, Grading und Staging des KRK, Residualtumor des Primarius nach Resektion, Datum der ersten Vollremission, Klassifikation nach TNM, Nachweis von Fernmetastasen (Lunge, Peritoneum, Pleura, Hirn, Knochen, Nebenniere, Haut, Fernlymphknoten, Milz, Ovar, Leber, andere, jeweils mit Diagnosedatum), Datum und Art der Resektion von Lebermetastasen, Behandlungsort.

Folgende weitere Informationen wurden aus den vorhandenen Arztbriefen eruiert: Anzahl, Größe, Lokalisation der KLM und zeitlicher Zusammenhang zum Auftreten des KRK, zeitl. Rahmen des Stattfindens von Tumorkonferenzen bei KLM, Art und Zeitpunkt (auch im Vergleich zur Operation des Primarius) sowie Ein- bzw. Zweizeitigkeit von Operationen an KLM, Residualtumor der Leber nach Metastasenresektion, Gründe gegen operative Eingriffe, interventionelle Verfahren, Durchführen von hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC), Chemotherapie und Antikörpertherapie mit Anfang und Ende der Therapie sowie der verwendeten Substanzen.

Der Begriff der synchronen KLM wurde dabei für diejenigen Lebermetastasen verwendet, die bereits bei Diagnosestellung des KRK vorhanden waren oder im Verlauf von maximal drei Monaten danach auftraten. Analog dazu wurden Metastasen, die später als drei Monate nach dem Diagnosezeitpunkt des KRK auftraten, als metachrone Metastasen bezeichnet. Als extrahepatische Metastasen wurden alle Metastasen gewertet, die außerhalb der Leber (Metastasen in Lunge, Peritoneum, Pleura, Gehirn, Knochen, Nebennieren, Haut, Fernlymphknoten, Milz, Ovar und andere) vor, bei oder bis zu 90 Tage nach Diagnose einer Lebermetastase detektiert wurden. Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der vorliegenden Informationen bis 31.12.2014. Die Überlebenskurven wurden anhand zweier verschiedener Beobachtungszeiträume bestimmt. Beim Gesamtkollektiv von 4219 Patienten mit kolorektalem Karzinom gilt das Datum der Erstdiagnose als Beginn des Beobachtungszeitraums. Bei Betrachtung der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen hingegen stellte jeweils das Datum der Diagnose der ersten hepatischen Filia den Beginn des Beobachtungszeitraumes dar. Als Zeitpunkt des Endes der Beobachtung des Überlebens wurde jeweils der 31.10.2017 gewählt. Als Zweittumor wurden alle bösartigen Neubildungen, die bis zum Datum der Lebermetastasendiagnose auftraten, gewertet, wobei der nicht melanotische Hautkrebs ausgeschlossen wurde. Die Angabe zur Größe der Lebermetastase erfolgte bei mehreren gleichzeitig bestehenden KLM anhand der größten gemessenen Lebermetastase. Analog dazu wurde bei Betrachtung mehrerer durchgeführter Metastasenresektionen jeweils die radikalste Operation gewertet. Bei der zeitlichen Analyse einer kombinierten Therapie aus Resektion und Chemotherapie galt der Beginn der Medikation als „vor der OP“, wenn diese im Zeitraum von 3 Monaten präoperativ verabreicht wurde. Für „nach der OP“ galt ein Zeitraum von 6 Monaten als Grenzintervall.

2.2 Statistische Methoden

Bei kategorialen Variablen fand der Chi-Quadrat-Test nach Pearson Anwendung, um die Variablen auf Unabhängigkeit zu testen. Bei stetigen Variablen wurde auf den t-Test zur Prüfung der Mittelwertvergleiche zurückgegriffen, wenn eine Normalverteilung vorlag. Wenn dies nicht der Fall war, fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Erstellung von Überlebenskurven verwendet. Bei allgemeiner Betrachtung von Patienten mit KRK wurde das Datum der Erstdiagnose des KRK als Beginn der Überlebensrechnung gewertet. Wurden nur die Patienten mit KLM betrachtet, galt das Datum der Lebermetastasendiagnose als Startzeitpunkt. Der 31.10.2017 stellte jeweils das Cut-Off-Datum dar. Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum nicht das Ereignis „verstorben“ eintrat oder keine Meldung über dieses Ereignis vorlag, werden zensiert. Berichtet wird das mediane Gesamtüberleben sowie die geschätzten 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten. Das Gesamtüberleben wurde weiterhin mittels Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen berechnet, um univariable Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen zu ermitteln und den Einfluss weiterer Variablen in multivariablen Analysen zu berücksichtigen. Um die Signifikanz der Unterschiede von Überlebenskurven zu untersuchen, wurde auf den Log-Rank-Test zurückgegriffen, wobei Werte $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,001$ als hoch signifikant eingestuft wurden. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels SPSS 24.0 durchgeführt.

2.3 Einschluss und Ausschluss der Patienten

Die Datenanalyse dieser Arbeit erfolgte anhand von Patienten, die zwischen 1.1.2008 und 31.12.2012 die Erstdiagnose eines KRK erhielten, ihren Wohnsitz im Regierungsbezirk Oberpfalz hatten und im Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg verzeichnet wurden. Wie Abbildung 4 entnommen werden kann, wurden aus einem anfänglichen Gesamtkollektiv mit 4351 Fällen, bei denen nach ICD-10 bösartige Neubildungen des Kolon (C18), des Rektosigmoids (C19) oder des Rektums (C20) vorlagen, nur die Patienten eingeschlossen, deren Histologie des Primarius einem Adenokarzinom zuzuordnen war (4343 Patienten, 98,2%). Weiterhin wurden jene Patienten identifiziert, bei denen mehr als ein KRK vorlag (entsprechend einem Doppelkarzinom). Einschluss erfolgte für das jeweilige Karzinom mit früherem Diagnosezeitpunkt im Beobachtungszeitraum (4219 Patienten, 97,1%). Das Kollektiv mit 4219 Patienten wird

im weiteren Verlauf als Gesamtkollektiv bezeichnet. Bei 1016 dieser Patienten (24,1%) war im Krebsregister des Tumorzentrums im Beobachtungszeitraum bis 31.12.2014 mindestens eine fragliche oder bestätigte Lebermetastase dokumentiert. Bei 99 Patienten stellten sich die Läsionen, die zunächst fragliche Leberfiliae zu sein schienen, als Läsionen anderen Ursprungs heraus (z.B. Hämangiom, Cholangiom, Zyste, Leberverfettung, Metastase anderer gleichzeitig vorhandener Zweittumoren, Verkalkung), weshalb diese für die weitere Betrachtung ausgeschlossen wurden. Bei weiteren 61 Patienten konnte aufgrund mangelnder Verlaufskontrollen der Verdacht auf KLM bei fraglichen Läsionen nicht genauer verifiziert und somit weder bestätigt noch widerlegt werden. Diese werden im Folgenden ebenfalls ausgeschlossen. Nach eingehender Prüfung der vorhandenen Arztbriefe und Histologiebefunde konnte bei einer Anzahl von insgesamt 856 Patienten (20,3% des Gesamtkollektivs) mindestens eine Lebermetastase eines KRK bestätigt werden. Diese bilden das Kollektiv der Patienten mit KLM für die deskriptive Analyse. Für die spätere Betrachtung der Therapie und des daraus resultierenden Überlebens erfolgte der weitere Ausschluss von 3 Patienten, bei denen gleichzeitig oder vor der Diagnose der Lebermetastase ein lebereigener bösartiger Tumor, ein hepatozelluläres (HCC) oder cholangiozelluläres Karzinom (CCC), vorlag, und von weiteren 6 Patienten, für die keinerlei Arztbriefe vorlagen. Dies führte schließlich zu einem dritten Kollektiv mit der Anzahl von 847 Patienten (20,1% vom Gesamtkollektiv), bei denen mindestens eine syn- oder metachrone Lebermetastase eines KRK, gleichzeitig aber kein lebereigener bösartiger Tumor vorlag und eine ausreichende Verlaufsdocumentation vorhanden war.

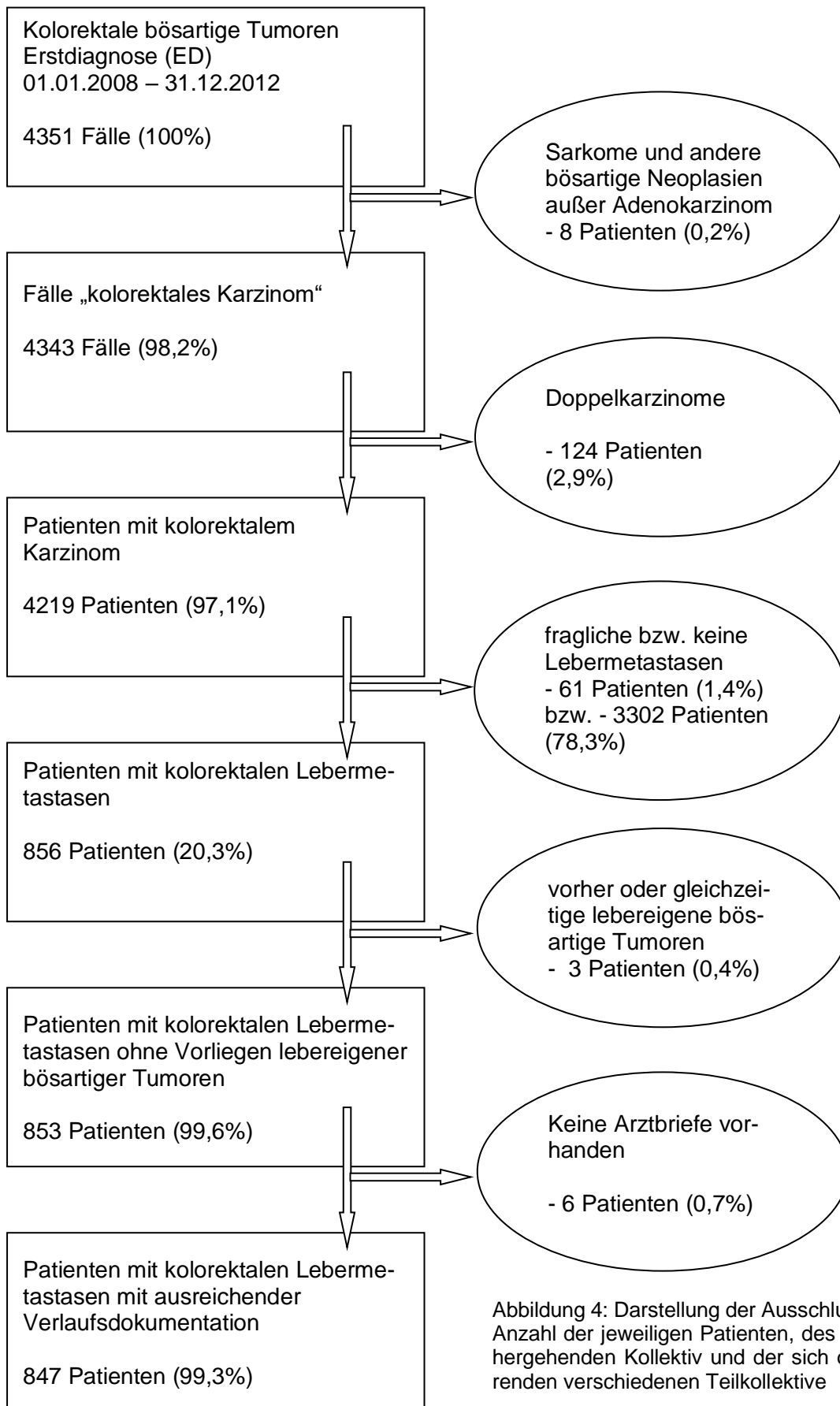


Abbildung 4: Darstellung der Ausschlusskriterien, der Anzahl der jeweiligen Patienten, des Anteils am vorhergehenden Kollektiv und der sich daraus resultierenden verschiedenen Teilkollektive

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit des Auftretens kolorektaler Karzinome und kolorektaler Lebermetastasen

Es folgt die Darstellung der jährlichen Neudiagnosen an KRK in den Jahren 2008-2012 sowie der jährlichen Neudiagnosen an synchronen und metachronen KLM von 2008-2014 in der Oberpfalz.

3.1.1 Neudiagnosen kolorektaler Karzinome pro Jahr

Wie in Tabelle 5 ersichtlich, ist die Anzahl der Neudiagnosen an kolorektalen Karzinomen in den Jahren 2008-2012 in jedem Jahr nahezu gleich mit einem Minimum von 836 Neudiagnosen (19,8%) im Jahr 2011 und einem Maximum von 853 Neudiagnosen (20,2%) im Jahr 2008. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum in der Oberpfalz 4219 kolorektale Karzinome neu diagnostiziert.

Tabelle 5: Anzahl der Neudiagnosen an kolorektalen Karzinomen in der Oberpfalz in den Jahren 2008-2012

		Anzahl	Prozent
Diagnose- jahr	2008	853	20,2
	2009	844	20,0
	2010	843	20,0
	2011	836	19,8
	2012	843	20,0
	Gesamt	4219	100,0

3.1.2 Neudiagnosen kolorektaler Lebermetastasen pro Jahr

Die Anzahl der Neudiagnosen an synchronen kolorektalen Lebermetastasen ist in den Jahren 2008-2012 mit einem Minimum von 119 (18,8%) und einem Maximum von 132 (20,9%) Neudiagnosen wie auch die in Tabelle 6 dargestellten Neudiagnosen an KRK annähernd gleich verteilt. Im Unterschied dazu variiert die Anzahl der neudiagnostizierten metachronen Metastasen deutlich von nur 7 (3,1%) im Jahr 2008 bis maximal 62 (27,7%) im Jahr 2012.

Tabelle 6: Anzahl der Neudiagnosen an kolorektalen Lebermetastasen in der Oberpfalz in den Jahren 2008-2014 für synchrone und metachrone Metastasen in der Kohorte der von 2008-2012 diagnostizierten KRK

		Zeit nach Diagnose KRK					
		synchron		metachron		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Lebermetastasen	2008	127	20,1%	7	3,1%	134	15,7%
Diagnosejahr	2009	126	19,9%	22	9,8%	148	17,3%
	2010	128	20,3%	40	17,9%	168	19,6%
	2011	119	18,8%	44	19,6%	163	19,0%
	2012	132	20,9%	62	27,7%	194	22,7%
	2013	0	0,0%	35	15,6%	35	4,1%
	2014	0	0,0%	14	6,3%	14	1,6%
	Gesamt		632	100,0%	224	100,0%	856

3.2 Einflussfaktoren auf die Entstehung von kolorektalen hepatischen Metastasen

Eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit und ohne Lebermetastasen zeigt Tabelle 7. Die epidemiologischen und klinischen Befunde werden im Folgenden einzeln dargestellt.

Tabelle 7: Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs mit kolorektalem Karzinom mit und ohne Lebermetastasen

		Lebermetastase		Lebermetastase		Gesamt		Chi-Quadrat
		ja		nein				p-Wert
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	m	561	65,5%	1950	58,0%	2511	59,5%	<0,001
	w	295	34,5%	1413	42,0%	1708	40,5%	
Diagnosealter bei Primarius	< 40	4	0,5%	49	1,5%	53	1,3%	<0,001
	40-49	50	5,8%	140	4,2%	190	4,5%	
	50-59	163	19,0%	468	13,9%	631	15,0%	
	60-69	229	26,8%	718	21,3%	947	22,4%	
	70-79	287	33,5%	1189	35,4%	1476	35,0%	
	≥ 80	123	14,4%	799	23,8%	922	21,9%	
Lokalisation Primarius	C18 Kolon	537	62,7%	2116	62,9%	2653	62,9%	0,319
	C19 Rektosigmoid	29	3,4%	83	2,5%	112	2,7%	
	C20 Rektum	290	33,9%	1164	34,6%	1454	34,5%	
Stadiengruppe	0	1	0,1%	3	0,1%	4	0,1%	<0,001
	I	23	2,7%	753	22,4%	776	18,4%	
	II	47	5,5%	844	25,1%	891	21,1%	
	III	107	12,5%	677	20,1%	784	18,6%	
	IV	642	75,0%	222	6,6%	864	20,5%	
	X/kA	36	4,2%	864	25,7%	900	21,3%	
Grading Primarius	G1/2	622	72,7%	2645	78,7%	3267	77,4%	<0,001
	G3/4	206	24,1%	655	19,5%	861	20,4%	
	GX/kA	28	3,3%	63	1,9%	91	2,2%	
Lymphgefäßinvasion Primarius	L0	210	24,5%	1912	56,9%	2122	50,3%	<0,001
	L1	414	48,4%	912	27,1%	1326	31,4%	
	LX/kA	232	27,1%	539	16,0%	771	18,3%	
Veneninvasion Primarius	V0	353	41,2%	2487	74,0%	2840	67,3%	<0,001
	V1/V2	254	29,7%	294	8,7%	548	13,0%	
	VX/kA	249	29,1%	582	17,3%	831	19,7%	
	Gesamt	856	100,0%	3363	100,0%	4219	100,0%	

3.2.1 Geschlecht als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

59,5% der Patienten mit KRK waren Männer. Im Kollektiv der Patienten mit KLM war der Anteil der Männer mit 65,5% noch größer. Die Geschlechterverteilung der 3363 Patienten ohne KLM und der 856 Patienten mit KLM war hoch signifikant ungleich verteilt ($p < 0,001$).

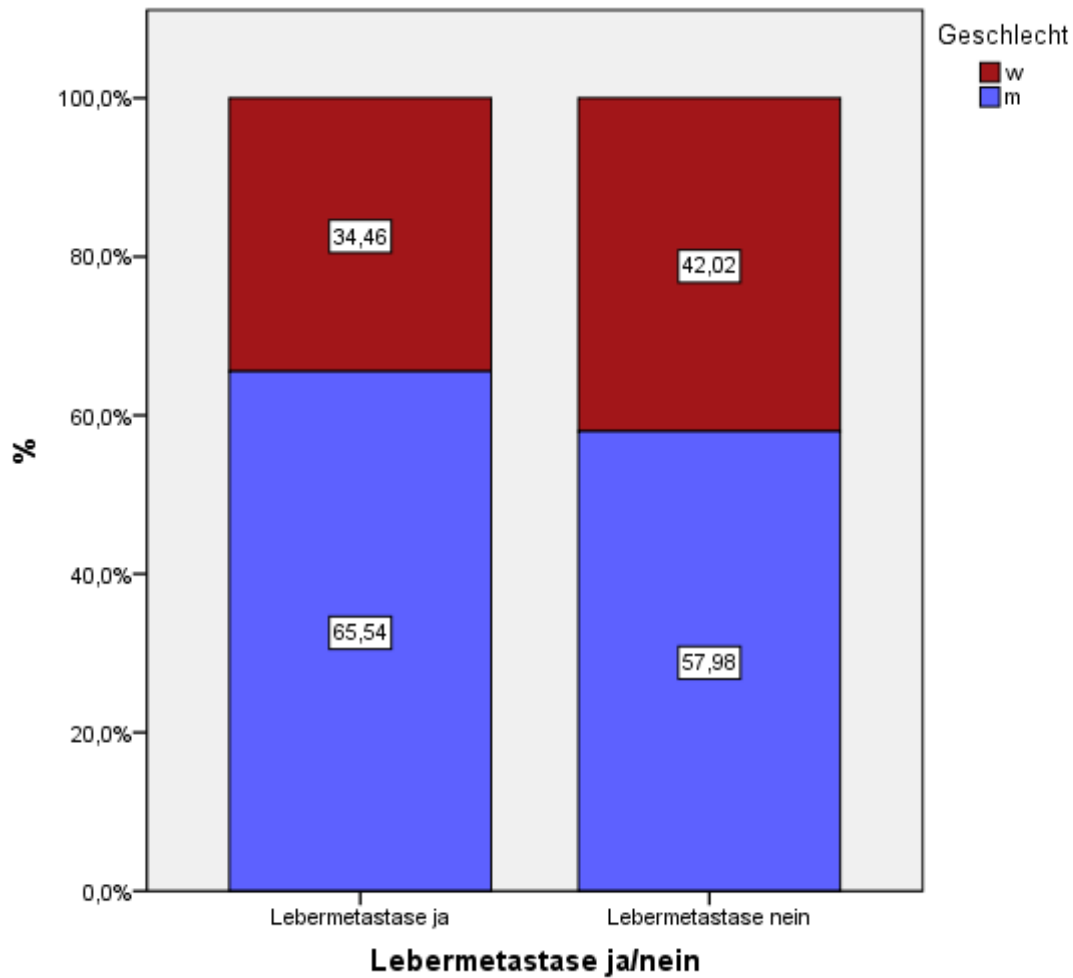


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne kolorektale Lebermetastasen

3.2.2 Alter als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs aller Patienten mit KRK fand sich ein Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des KRK von 70,2 Jahren. Der Median betrug 71,8 Jahre. Im Unterschied dazu waren diejenigen Patienten mit kolorektalen Leberfiliae mit einem durchschnittlichen Alter von 68,5 Jahren bei Diagnose des KRK um 1,7 Jahre hoch signifikant jünger als jene ohne hepatische Filiae ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Der Median des Kollektivs der Patienten mit KLM lag bei 69,9 Jahren. Lebermetastasen wurden bei Frauen im Durchschnitt mit 70,7 Jahren diagnostiziert und somit 3,3 Jahre später als bei Männern (67,4 Jahre). Der größte Anteil der Lebermetastasen trat bei beiden Geschlechtern im Alter zwischen 70 und 79,9 Jahren auf (34,7%).

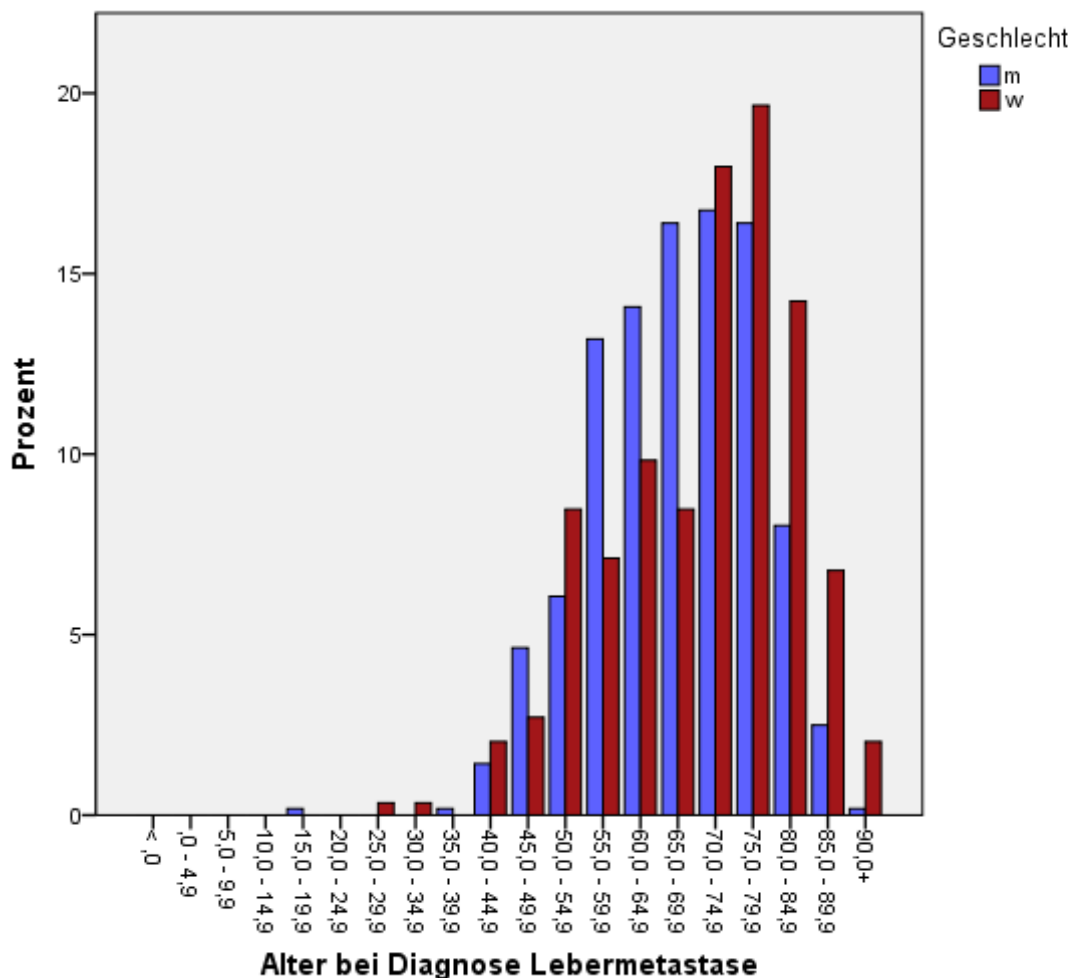


Abbildung 6: Altersverteilung bei Diagnose Lebermetastase bei beiden Geschlechtern

3.2.3 Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

Die Zusammenschau von Tabelle 7 und Abbildung 7 liefert folgende Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv von 4219 Patienten wurde bei 2653 Patienten (62,9%) ein Kolonkarzinom diagnostiziert. Bei 1454 Patienten (34,5%) lag ein Rektumkarzinom und bei 112 Patienten (2,7%) ein Karzinom am rektosigmoidalen Übergang vor. Im Kollektiv nur der Patienten mit Lebermetastasen fand sich bei 537 Patienten ein Kolonkarzinom (62,7%), bei 290 Patienten ein Rektumkarzinom (33,9%) und bei 29 Patienten ein Karzinom am rektosigmoidalen Übergang auf (3,4%). Wie in Tabelle 7 und Abbildung 7 ersichtlich, konnte im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation festgestellt werden ($p=0,319$).

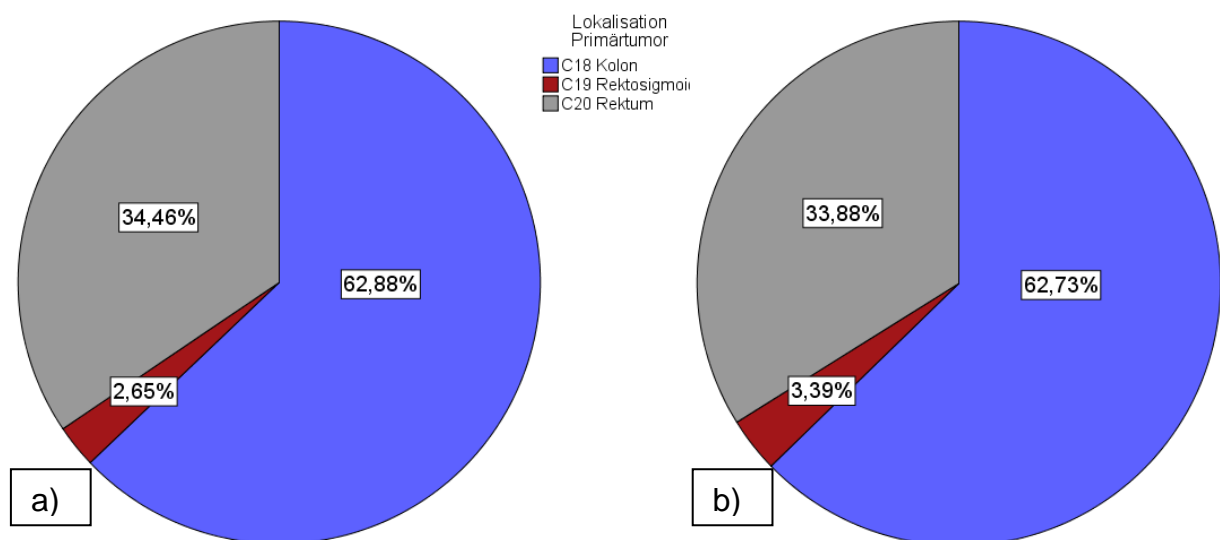


Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors in Kolon, Rektosigmoid und Rektum bei a) dem Gesamtkollektiv von 4219 Patienten und b) dem Kollektiv der 856 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

3.2.4 Stadium des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

Aus Tabelle 7 kann entnommen werden, dass die Stadienzugehörigkeit der Patienten des Gesamtkollektivs für die Stadien I bis IV und „keine Angabe“ annähernd gleich verteilt ist (18,4%-21,3%). Bei vergleichender Betrachtung des Kollektivs nur der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigt sich hierbei ein deutlicher Gradient zu höheren Stadien. So weisen 75% der Patienten mit KLM ein initiales Stadium IV auf.

3.2.5 Grading des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

622 Patienten (72,7%) mit KLM wiesen gut oder mäßig differenzierte Tumorzellen auf. Bei 206 Patienten (24,1%) dieses Kollektivs fanden sich schlecht oder undifferenzierte Zellen eines KRK. Bei 28 Patienten (3,3%) fehlten genauere Angaben bzgl. des Gratings. Hoch signifikant besser zeigte sich die Differenzierung der Krebszellen bei Patienten ohne kolorektale Lebermetastasen ($p < 0,001$). In dieser Gruppe wiesen 2645 Patienten (78,7%) eine gute oder mäßige und nur 655 Patienten (19,5%) eine schlechte oder keine Differenzierung der kolorektalen Tumorzellen auf. Bei 63 Patienten (1,9%) fand sich keine Angabe bzgl. des Gratings.

3.2.6 Venen-/Lymphgefäßinvasion des Primarius als Einflussfaktor auf die Entstehung von KLM

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied im Auftreten von Lebermetastasen und der Invasion von Lymphgefäßen sowie Venen (jeweils $p < 0,001$). Bei 414 Patienten mit KLM (48,4%) konnte eine Lymphgefäßinvasion und bei 254 Patienten (29,7%) eine Veneninvasion festgestellt werden. Ohne Lebermetastasen fand sich bei 912 Patienten (27,1%) eine Lymphgefäß- und bei 194 Patienten (8,7%) eine Veneninvasion.

3.3 Beschreibung des Patientenkollektivs mit kolorektalen Lebermetastasen

Im Folgenden findet ein Vergleich verschiedener Kriterien der 856 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach dem zeitlichen Auftreten der Metastasen statt. Dabei werden KLM, die innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung des Primärtumors diagnostiziert wurden, als synchrone Metastasen bezeichnet. Bei einem Diagnosezeitpunkt der hepatischen Filiae jenseits der 3 Monate werden diese als metachron bezeichnet.

Bei 632 der 856 Patienten (73,8%) traten die Lebermetastasen synchron, bei 224 (26,2%) metachron auf. Der Anteil der synchronen Lebermetastasen war über die Jahre 2008-2012 verteilt betrachtet dabei weitgehend stabil (Tab. 8). Es fand sich das geringste Auftreten von synchronen Leberfiliae im Jahr 2011 mit 119 von 856 Patienten mit KRK (18,8%). Der höchste Prozentsatz an synchronen Metastasen der Leber konnte 2012 mit 132 von 856 Patienten mit KRK (20,9%) verzeichnet werden. In den übrigen Jahren 2008, 2009 bzw. 2010 lag die Rate an synchronen KLM bei 14,9%, 14,8% bzw. 15,0%.

Das Auftreten metachroner Metastasen zeigte eine geringere Konstanz auf, wie Abbildung 8 und Tabelle 8 entnommen werden kann, mit nur 7 diagnostizierten Metastasen im Jahr 2008 und maximal 62 im Jahr 2012.

Tabelle 8: Anzahl und Anteile der synchronen und metachronen Metastasen pro Jahr im Zeitraum 2008-2014

		Zeit nach Diagnose KRK								
		synchron			metachron			Gesamt		
		Spal- Anzahl	Zeilen- ten-%	Zeilen- %	Spal- Anzahl	Zeilen- ten-%	Zeilen- %	Spal- Anzahl	Zeilen- ten-%	Zeilen- %
Diagnosejahr	2008	127	20,1%	94,8%	7	3,1%	5,2%	134	15,7%	100,0%
Lebermetastase	2009	126	19,9%	85,1%	22	9,8%	14,9%	148	17,3%	100,0%
	2010	128	20,3%	76,2%	40	17,9%	23,8%	168	19,6%	100,0%
	2011	119	18,8%	73,0%	44	19,6%	27,0%	163	19,0%	100,0%
	2012	132	20,9%	68,0%	62	27,7%	32,0%	194	22,7%	100,0%
	2013	0	0,0%	0,0%	35	15,6%	100,0%	35	4,1%	100,0%
	2014	0	0,0%	0,0%	14	6,3%	100,0%	14	1,6%	100,0%
	Gesamt		632	100,0%	73,8%	224	100,0%	26,2%	856	100,0%

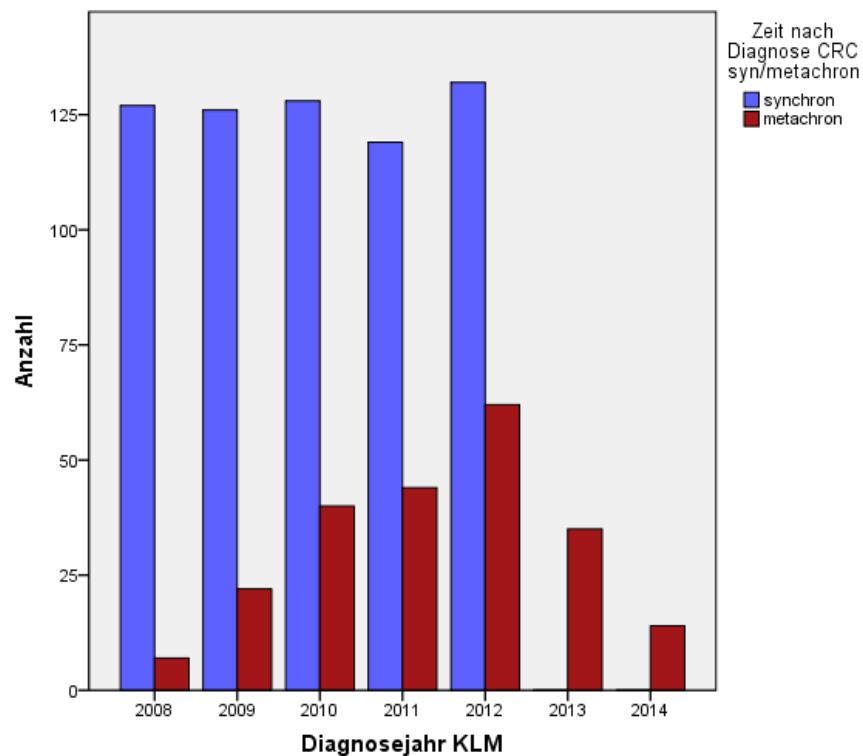


Abbildung 8: Verteilung der kolorektalen Lebermetastasen über die Jahre 2008 bis 2014 nach synchronem und metachronem Auftreten

3.3.1 Synchrones und metachrones Auftreten der Lebermetastasen

Das Stadium des KRK war bei Patienten mit metachronen KLM hoch signifikant niedriger ($p < 0,001$, Tab. 9). Bei 9,8% der Patienten mit metachroner hepatischer Filialisierung war der Primärtumor in Stadium I zuzuordnen, bei 19,6% Stadium II und 44,6% hatten einen Primärtumor in Stadium III (Tab. 9). Während fast 95% der Patienten mit synchronen KLM ein KRK im Stadium IV aufwiesen, war dies bei nur 18,8% der Patienten mit metachronen KLM der Fall (Tab. 9).

Hoch signifikant unterschiedlich zeigten sich auch die Kriterien Lymphgefäß- und Veneninvasion in Relation mit dem zeitlichen Auftreten der Leberfiliae ($p < 0,001$). Bei 38% der Patienten mit metachronen KLM blieb die Invasion der Lymphgefäße aus. In der Gruppe der Patienten mit synchronen Metastasen war dies nur bei 20% der Fall. Ähnliches lässt sich über die Veneninvasion sagen. Bei etwa 2/3 der Patienten mit metachronen Lebermetastasen konnte diese ausgeschlossen werden. Genau umgekehrt konnte bei etwa 2/3 der Patienten mit synchronen Metastasen entweder eine Veneninvasion bestätigt oder keine Angabe darüber gemacht werden.

In folgenden Punkten konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. des zeitlichen Auftretens der Lebermetastasen festgestellt werden: Geschlecht, Alter, Grading und Lokalisation des Primärtumors, Vorkommen von extrahepatischen Metastasen und Vorhandensein von Zweittumoren.

Tabelle 9: Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika bei synchroner und metachroner hepatischer Metastasierung

		synchron		metachron		Gesamt		Chi- Quadrat
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Geschlecht	m	412	65,2%	149	66,5%	561	65,5%	0,719
	w	220	34,8%	75	33,5%	295	34,5%	
Diagnosealter KLM	<40	3	0,5%	1	0,4%	4	0,5%	0,732
	40-49,9	37	5,9%	11	4,9%	48	5,6%	
	50-59,9	119	18,8%	35	15,6%	154	18,0%	
	60-69,9	161	25,5%	64	28,6%	225	26,3%	
	70-79,9	214	33,9%	83	37,1%	297	34,7%	
	>80	98	15,5%	30	13,4%	128	15,0%	
Stadiengruppe	0	0	0,0%	1	0,4%	1	0,1%	<0,001
	I	1	0,2%	22	9,8%	23	2,7%	
	II	3	0,5%	44	19,6%	47	5,5%	
	III	7	1,1%	100	44,6%	107	12,5%	
	IV	600	94,9%	42	18,8%	642	75,0%	
	X/kA	21	3,3%	15	6,7%	36	4,2%	
Lokalisation Primärtumor	C18 Colon	402	63,6%	135	60,3%	537	62,7%	0,130
	C19Rektosigmoid	25	4,0%	4	1,8%	29	3,4%	
	C20 Rektum	205	32,4%	85	37,9%	290	33,9%	
Grading	G1/2	445	70,4%	177	79,0%	622	72,7%	0,440
	G3/4	164	25,9%	42	18,8%	206	24,1%	
	GX/kA	23	3,6%	5	2,2%	28	3,3%	
Lymphgefäßinvasion	L0	124	19,6%	86	38,4%	210	24,5%	<0,001
	L1	300	47,5%	114	50,9%	414	48,4%	
	LX/kA	208	32,9%	24	10,7%	232	27,1%	
Veneninvasion	V0	205	32,4%	148	66,1%	353	41,2%	<0,001
	V1/V2	204	32,3%	50	22,3%	254	29,7%	
	VX/kA	223	35,3%	26	11,6%	249	29,1%	
Extrahepatische Metastase(n)	ja	241	38,1%	98	43,8%	339	39,6%	0,837
	nein	391	61,9%	126	56,3%	517	60,4%	
Zweitumor vorher oder gleichzeitig	ja	78	12,3%	33	14,7%	111	13,0%	0,360
	nein	554	87,7%	191	85,3%	745	87,0%	
	Gesamt	632	100,0%	224	100,0%	856	100,0%	

3.3.2 Extrahepatische Metastasierung

Bei 339 der 856 Patienten mit KLM (39,6%) wurde vor, bei oder bis zu 90 Tage nach Diagnose einer Lebermetastase auch eine extrahepatische Metastasierung des KRK festgestellt. Dabei war am häufigsten die Lunge betroffen (23%). Am zweithäufigsten fanden sich Fernmetastasen im Peritoneum (15%), gefolgt von Metastasierung in Fernlymphknoten (9%) und Knochen (4%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens extrahepatischer Metastasen im Vergleich von synchronen und metachronen Lebermetastasen ($p=0,837$). Die Metastasierung in weitere Organe ist in Abbildung 9 dargestellt.

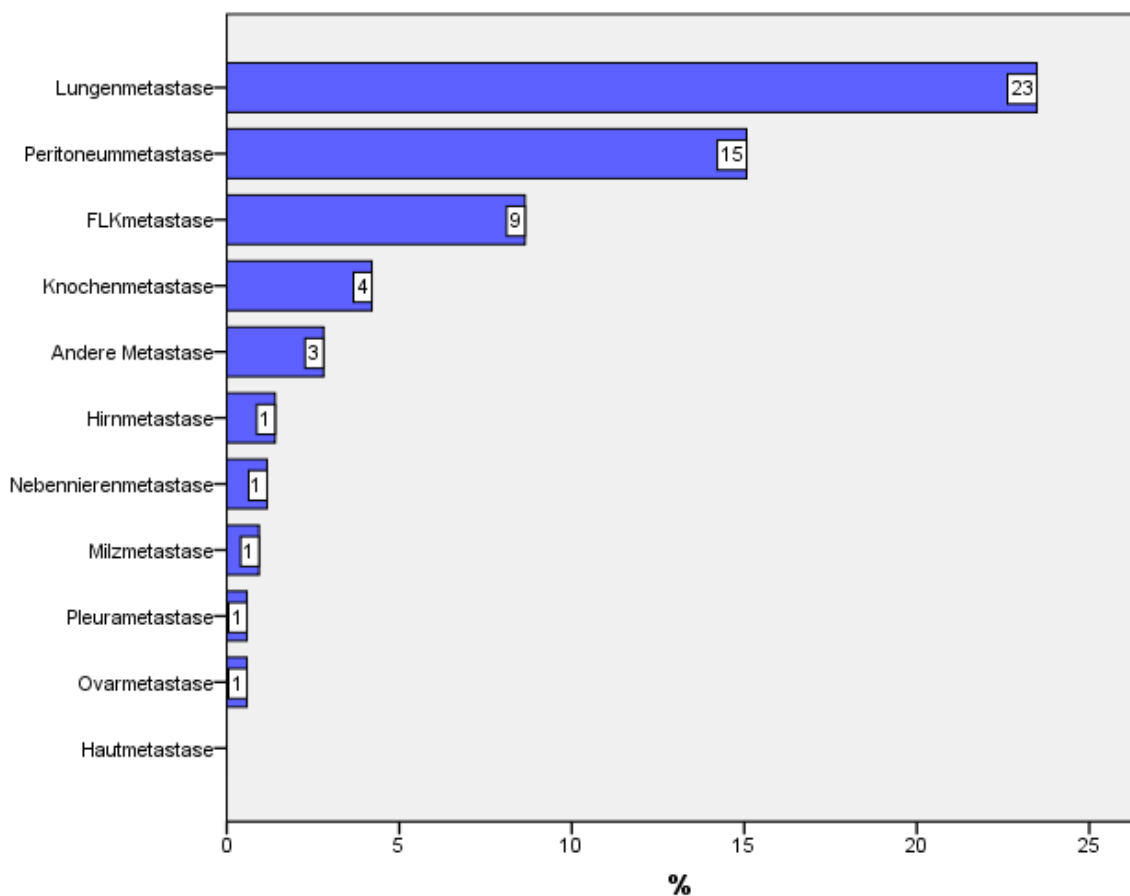


Abbildung 9: Anteile der Lokalisationen der extrahepatischen Metastasierung bei Patienten mit KLM

3.3.3 Vorherige und zeitgleiche Zweittumoren bei KRK mit Lebermetastasen

Im Kollektiv der 856 Patienten mit hepatischen Metastasen wurde bei 113 Patienten (33,0%) vor oder bei Diagnose der Lebermetastasen zusätzlich eine bösartige Neubildung anderer Entität (ausgenommen nicht melanotischer Hautkrebs) erkannt. Unter den Patienten mit synchroner Leberfilialisierung waren 78 Patienten (12,3%) betroffen, wohingegen 33 Patienten (14,7%) mit metachroner Metastasierung an einem Zweittumor erkrankten. Es war kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Zweittumoren bei synchronen und metachronen KLM zu erkennen ($p=0,360$).

3.3.4 Kumulatives Auftreten der KLM nach Diagnose KRK

Die kumulative Rate für Lebermetastasen innerhalb des Kollektivs der 856 Patienten mit KLM betrug nach 3 Monaten 73,4%, nach 6 Monaten 77%, nach 12 Monaten 83,1% nach 18 Monaten 89,7%, nach 24 Monaten 93,2%, nach 36 Monaten 96,1% und nach 48 Monaten 99,5% (Abbildung 10).

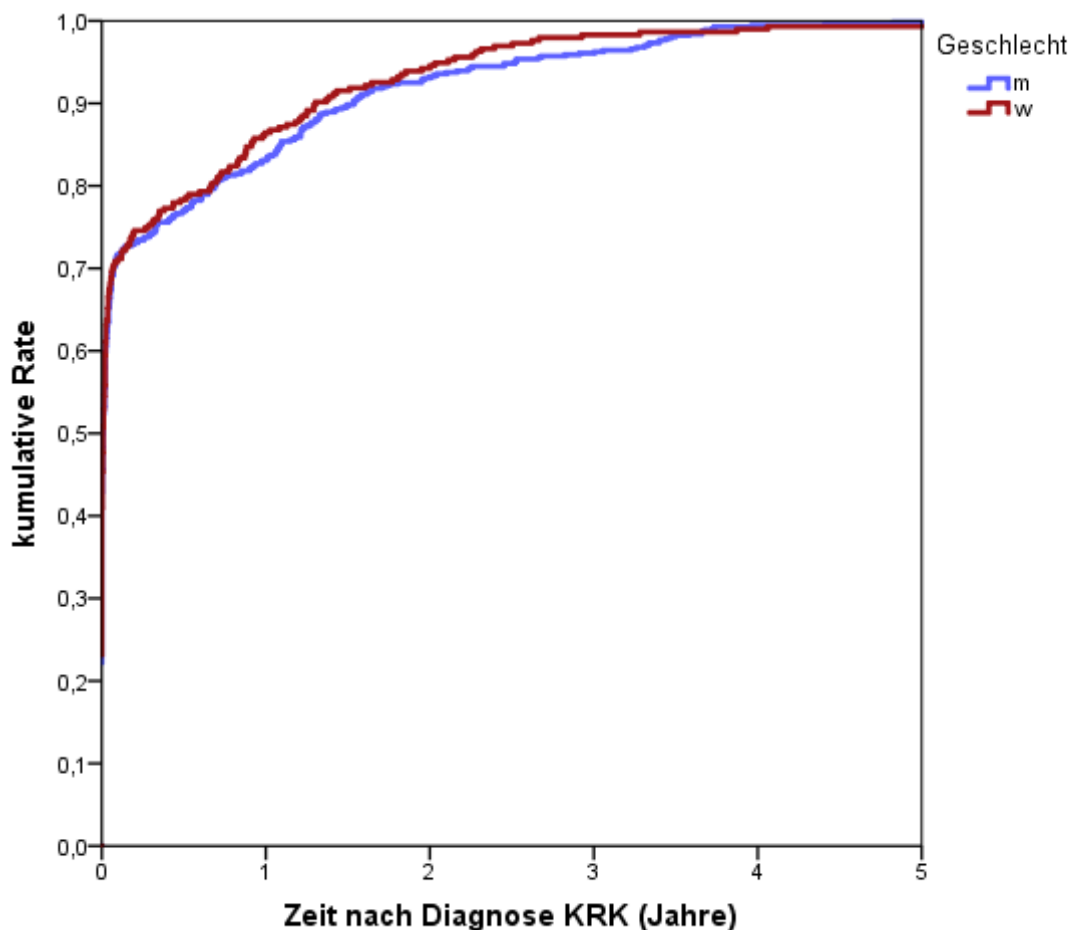


Abbildung 10: kumulatives Auftreten der Lebermetastasen bei beiden Geschlechtern nach Kaplan-Meier-Schätzung im Kollektiv der Patienten mit KLM

3.4 Beschreibung der kolorektalen Lebermetastasen

Das folgende Kapitel dient der Darlegung und dem Vergleich verschiedener Eigenschaften der kolorektalen Lebermetastasen im Allgemeinen und im Vergleich von synchronem und metachronem Auftreten. Tabelle 10 stellt hierfür eine Übersicht der anschließend genauer betrachteten Aspekte dar.

Tabelle 10: Vergleich der Charakteristika der Lebermetastasen gesamt, bei synchronem und bei metachronem Auftreten

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi-Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
Anzahl Lebermetastasen	1	113	17,9%	81	36,2%	194	22,7%	<0,001
	2	61	9,7%	28	12,5%	89	10,4%	
	3	37	5,9%	14	6,3%	51	6,0%	
	>3	318	50,3%	64	28,6%	382	44,6%	
	kA	103	16,3%	37	16,5%	140	16,4%	
Größe Lebermetastase (mm)	<10	15	2,4%	7	3,1%	22	2,6%	<0,001
	10-19	52	8,2%	36	16,1%	88	10,3%	
	20-29	47	7,4%	32	14,3%	79	9,2%	
	30-39	46	7,3%	18	8,0%	64	7,5%	
	40-49	38	6,0%	11	4,9%	49	5,7%	
	50-59	23	3,6%	10	4,5%	33	3,9%	
	60-69	20	3,2%	4	1,8%	24	2,8%	
	>70	49	7,8%	7	3,1%	56	6,5%	
k.A.	342	54,1%	99	44,2%	441	51,5%		
Lage Lebermetastase	S1-4	56	8,9%	40	17,9%	96	11,2%	<0,001
	S5-8	122	19,3%	67	29,9%	189	22,1%	
	beide Lappen	296	46,8%	66	29,5%	362	42,3%	
	k.A.	158	25,0%	51	22,8%	209	24,4%	
Angabe Segment	ja	234	37,0%	131	58,5%	365	42,6%	<0,001
	nein	398	63,0%	93	41,5%	491	57,4%	
	Gesamt	632	100,0%	224	100,0%	856	100,0%	

3.4.1 Anzahl der Metastasen

Bei 376 Patienten (43,9%) war die genaue Anzahl der vorhandenen Lebermetastasen in den Arztbriefen dokumentiert. In weiteren 340 Fällen (39,7%) wurde beschrieben, dass es sich um eine multiple/diffuse Metastasierung handelte. Bei 140 Patienten (16,4%) war kein Hinweis zur Metastasenzahl gegeben. Die Angaben zur Zahl der Filiae variierten zwischen 1 und 20, wobei 194 Patienten (22,7%) eine singuläre Metastase aufwiesen, bei 89 Patienten (10,4%) zwei und bei 51 Patienten (5,9%) drei Lebermetastasen dokumentiert waren. Da bei insgesamt nur 42 (4,9%) der Patienten mit KLM zwischen 4 und 20 Metastasen verzeichnet waren, werden im Folgenden nur die Kategorien 1 bis 3 Metastasen einzeln betrachtet. Wenn mehr als 3 Filiae beschrieben waren oder die Metastasierung als multipel/diffus galt, wird im weiteren Verlauf die Bezeichnung „>3“ verwendet.

Tabelle 11: Dokumentierte Metastasenanzahlen

	Häufigkeit	Prozent
1	194	22,7
2	89	10,4
3	51	6,0
4	21	2,5
5	6	,7
6	4	,5
7	4	,5
8	1	,1
9	3	,4
10	1	,1
16	1	,1
20	1	,1
multipel, diffus	340	39,7
kA	140	16,4
Gesamt	856	100,0

Die Eigenschaften der Lebermetastasen wiesen in einigen Punkten hoch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens nach dem Diagnosedatum des KRK auf. So war die Anzahl der Metastasen bei metachroner im Vergleich zu synchroner Metastasierung hoch signifikant geringer. 211 (33,4%) der Patienten mit synchronen KLM wiesen maximal drei Herde in der Leber auf, während dies bei metachronen Filiae für 123 (54,9%) der Patienten zutraf ($p < 0,001$).

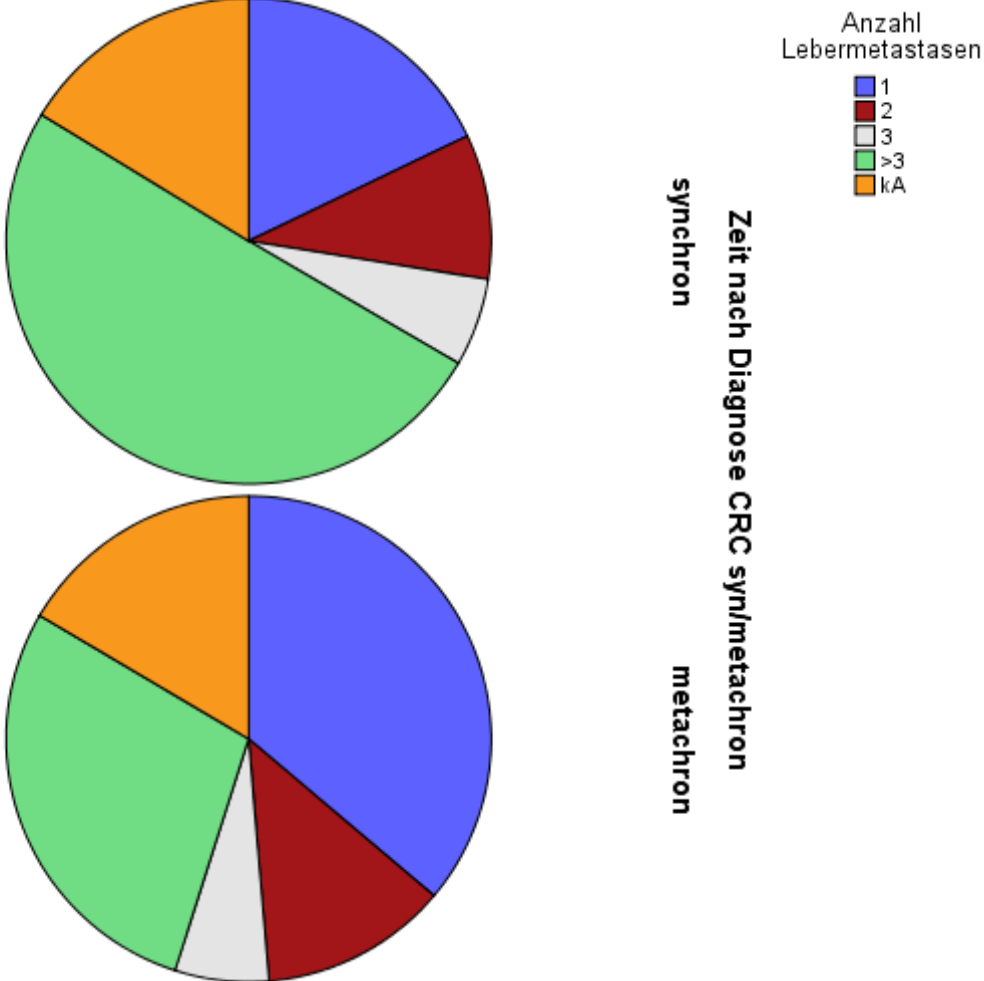


Abbildung 11: Relative Verteilung der Angaben zur Anzahl der Lebermetastasen bei synchronem und metachronem Auftreten

3.4.2 Größe der Lebermetastasen

Wie Tabelle 10 zeigt, wurde bei 415 (48,5%) der 856 Patienten mit hepatischen Metastasen in den Arztbriefen mindestens eine der Metastase ihrer Größe nach beschrieben. Fanden sich Größenangaben von mehreren Metastasen, wurde jeweils die des größten Herdes gewählt. Metastasen unter 10mm wurden bei nur 22 Patienten (2,6%) gefunden. 88 Patienten (10,3%) wiesen Herde zwischen 10 und 19mm auf, 79 Patienten (9,2%) Filiae zwischen 20 und 29mm. Bei 64 Patienten (7,5%) waren die Metastasen maximal 30-39mm groß und bei 49 Patienten (5,7%) maximal 40-49mm groß. Um zu kleine Untergruppen zu vermeiden und da insgesamt nur 113 Patienten (13,2%) Metastasen über 49mm aufwiesen, wurden diese zu einer Gruppe zusammengefasst. Im Vergleich der synchronen und metachronen Metastasen waren die metachronen hoch signifikant kleiner ($p < 0,001$). 93 (41,5%) der metachronen Herde waren kleiner als 40mm, was bei synchronen Metastasen für 160 (25,3%) Fälle zutraf. Bei 99 (44,2%) der metachronen und 342 (54,1%) der synchronen KLM konnte keine Größenangabe aus den Arztbriefen entnommen werden.

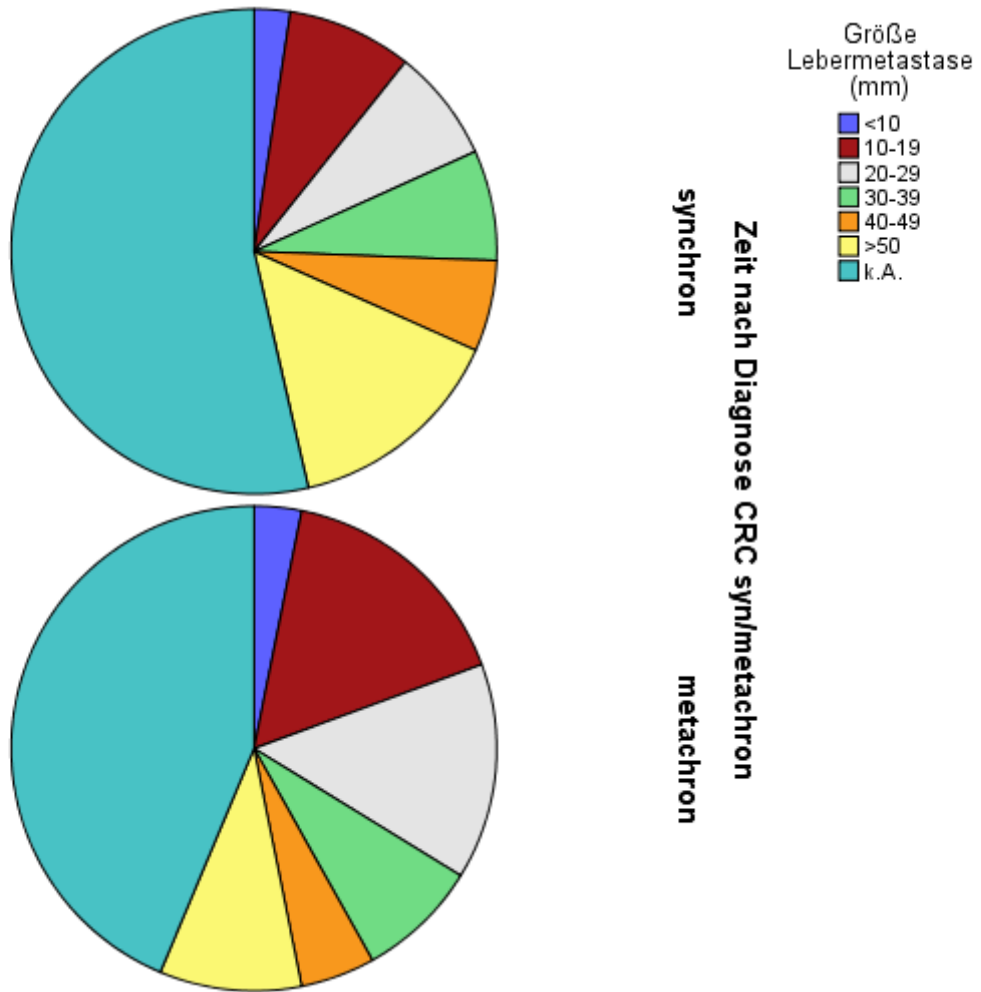


Abbildung 12: Relative Verteilung der Angaben zur Größe der Lebermetastasen bei synchronem und metachronem Auftreten

3.4.3 Lage der Lebermetastasen

Beide Lappen der Leber waren in 362 Fällen (42,3%) betroffen. Monolobuläre KLM wurden bei 96 (11,2%) Patienten im linken Lappen (Segment 1-4) und bei 189 (22,1%) Patienten im rechten Lappen (Segment 5-8) diagnostiziert (Tab. 10). Bei 209 (24,4%) Patienten mit KLM war keine Angabe bezüglich der Lage der Metastasen zu finden. Vergleicht man die Lage der Metastasen bei synchronen und metachronen Metastasen, so zeigen sich hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Während metachrone Metastasen bei 40 Patienten (17,9%) auf den linken, bei 67 Patienten (29,9%) auf den rechten Leberlappen begrenzt waren und nur in 66 Fällen (29,5%) beide Leberlappen betroffen waren, traten synchrone KLM bei 56 Patienten (8,9%) monolateral links, bei 122 (19,3%) monolateral rechts und bei 296 Patienten (46,8%) bilateral auf. Bei synchronen bzw. metachronen Metastasen ließ sich zu 25,0% bzw. 22,8% der Fälle keine Angabe zur Lokalisation der KLM finden.

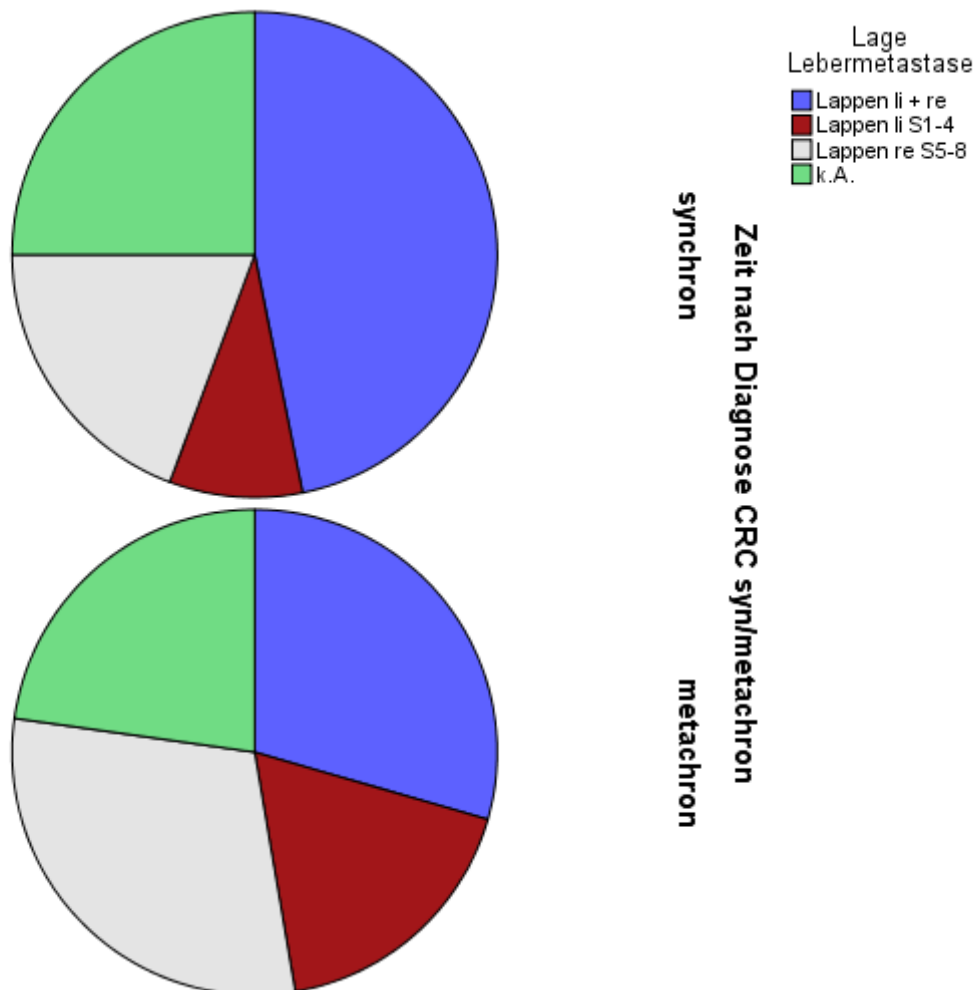


Abbildung 13: Lokalisation der synchronen und metachronen Lebermetastasen nach Leberlappen

Mit metachroner Leberfilialisierung fand sich bei 131 Patienten (58,5%) im Vergleich zu 134 Patienten (37%) bei synchronen Metastasen hoch signifikant häufiger eine Angabe des betroffenen Segments der Leber ($p < 0,001$, Tab. 10). Je nach zeitlichem Auftreten der Metastasen zeigten sich außerdem Unterschiede in der Segmentverteilung: Segment 2, 4 und 6 waren signifikant häufiger ($p = 0,008$; $p = 0,002$; $p = 0,001$) von metachronen KLM betroffen.

Tabelle 12: Lokalisation der synchronen und metachronen Lebermetastasen nach Segmenten, Mehrfachnennungen möglich

		Zeit nach Diagnose CRC syn/metachron						
		synchron		metachron		Gesamt		Chi-Quadrat
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	p-Wert
S 1	ja	12	1,9%	2	0,9%	14	1,6%	0,308
	nein	620	98,1%	222	99,1%	842	98,4%	
S 2	ja	39	6,2%	26	11,6%	65	7,6%	0,008
	nein	593	93,8%	198	88,4%	791	92,4%	
S 3	ja	42	6,6%	22	9,8%	64	7,5%	0,120
	nein	590	93,4%	202	90,2%	792	92,5%	
S 4	ja	75	11,9%	45	20,1%	120	14,0%	0,002
	nein	557	88,1%	179	79,9%	736	86,0%	
S 5	ja	66	10,4%	30	13,4%	96	11,2%	0,229
	nein	566	89,6%	194	86,6%	760	88,8%	
S 6	ja	70	11,1%	45	20,1%	115	13,4%	0,001
	nein	562	88,9%	179	79,9%	741	86,6%	
S 7	ja	85	13,4%	40	17,9%	125	14,6%	0,108
	nein	547	86,6%	184	82,1%	731	85,4%	
S 8	ja	72	11,4%	29	12,9%	101	11,8%	0,536
	nein	560	88,6%	195	87,1%	755	88,2%	
Gesamt		632	100,0%	224	100,0%	856	100,0%	

3.5 Therapie der Lebermetastasen

Nach der demographischen und histopathologischen Deskription des Patientenkollektivs werden im folgenden Teil nun zwei weitere Ausschlüsse vorgenommen. Einerseits werden 3 Patienten ausgeschlossen, bei denen nicht nur Lebermetastasen, sondern zusätzlich ein HCC oder CCC diagnostiziert wurde. Andererseits erfolgt der Ausschluss von 6 Patienten, deren Therapie und Krankheitsverlauf aufgrund des Fehlens von Arztbriefen nicht bekannt ist. Das Kollektiv, das im Folgenden beschrieben wird, beinhaltet demnach 847 Patienten. Ein weiteres, wichtiges Unterkollektiv wird von denjenigen Patienten gebildet, die eine Resektion der kolorektalen hepatischen Metastasen erhalten haben. Dies trifft für 249 Patienten zu (Abb. 14).

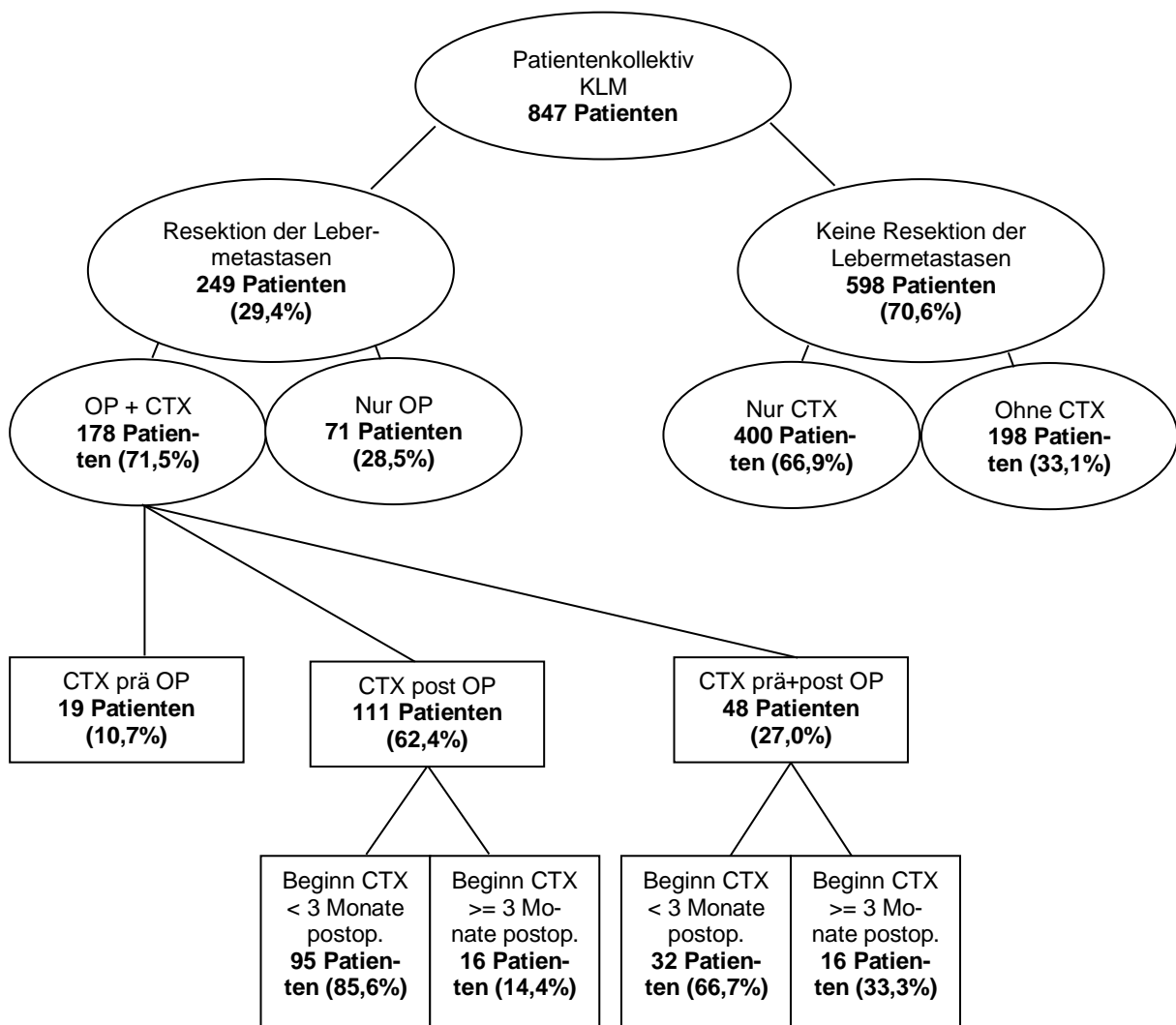


Abbildung 14: Übersicht über die Teilkollektive in Abhängigkeit des angewandten Therapiekonzepts

3.5.1 Resektion der Lebermetastasen

Eine Resektion der Lebermetastasen wurde bei 249 Patienten (29,4%) von 847 Patienten mit kolorektalen hepatischen Filiae durchgeführt.

3.5.1.1 Art der Metastasenresektion

Tabelle 13 zeigt die durchgeführten Operationen bei hepatischen Metastasen. Insgesamt wurde am häufigsten mit 87 (34,9%) von 249 Fällen eine atypische Resektion durchgeführt. Bei 43 Fällen (17,3%) fand eine Resektion von nur einem Segment statt, gefolgt von einer Hemihepatektomie, die bei 38 Patienten (15,3%) angewandt wurde.

Tabelle 13: Darstellung der durchgeführten Leberresektionen bei synchronen und metachronen Lebermetastasen

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Operation	hochfrequenzinduzierte	5	3,1%	3	3,4%	8	3,2%	0,376
Lebermetastase	Thermoablation							
	atypische Resektion	63	39,1%	24	27,3%	87	34,9%	
	Segmentresektion (ein Segment)	26	16,1%	17	19,3%	43	17,3%	
	Bi-/Trisegmentektomie	13	8,1%	4	4,5%	17	6,8%	
	Hemihepatektomie	21	13,0%	17	19,3%	38	15,3%	
	In-Situ-Split	3	1,9%	1	1,1%	4	1,6%	
	Sonstige	30	18,6%	22	25,0%	52	20,9%	
	Gesamt	161	100,0%	88	100,0%	249	100,0%	

3.5.1.2 Einflussfaktoren auf die Durchführung einer Resektion der kolorektalen Lebermetastasen

Aus der nachfolgenden Tabelle 14 sind Einflussfaktoren bzgl. der Durchführung einer Resektion der hepatischen Metastasen ersichtlich. Diese werden im Verlauf dieses Kapitels einzeln betrachtet.

Tabelle 14: Einflussfaktoren bzgl. der Durchführung einer Resektion der kolorektalen Lebermetastasen

		Resektion Lebermetastase									Chi-Quadrat p-Wert
		ja			nein			Gesamt			
		Anzahl	Spalten%	Zeilen%	Anzahl	Spalten%	Zeilen%	Anzahl	Spalten%	Zeilen%	
Geschlecht	m	174	69,9%	31,4%	381	63,7%	68,6%	555	65,5%	100,0%	0,085
	w	75	30,1%	25,7%	217	36,3%	74,3%	292	34,5%	100,0%	
Alter bei Diagnose Lebermetastase	<50,0	14	5,6%	26,9%	38	6,4%	73,1%	52	6,1%	100,0%	<0,001
	50,0 - 59,9	63	25,3%	41,2%	90	15,1%	58,8%	153	18,1%	100,0%	
	60,0 - 69,9	79	31,7%	35,1%	146	24,4%	64,9%	225	26,6%	100,0%	
	70,0 - 79,9	82	32,9%	28,1%	210	35,1%	71,9%	292	34,5%	100,0%	
	80,0+	11	4,4%	8,8%	114	19,1%	91,2%	125	14,8%	100,0%	
Lokalisation Primärtumor	C18 Colon	139	55,8%	26,1%	394	65,9%	73,9%	533	62,9%	100,0%	0,016
	C19 Rektosigmoid	8	3,2%	28,6%	20	3,3%	71,4%	28	3,3%	100,0%	
	C20 Rektum	102	41,0%	35,7%	184	30,8%	64,3%	286	33,8%	100,0%	
Extrahepatische Metastase(n)	ja	37	14,9%	10,9%	301	50,3%	89,1%	338	39,9%	100,0%	<0,001
	nein	212	85,1%	41,7%	297	49,7%	58,3%	509	60,1%	100,0%	
Zentrumsfall	ja	220	88,4%	31,3%	482	80,6%	68,7%	702	82,9%	100,0%	0,006
	nein	29	11,6%	20,0%	116	19,4%	80,0%	145	17,1%	100,0%	
Zeit nach Diagnose KRK	synchron	159	63,9%	25,4%	466	77,9%	74,6%	625	73,8%	100,0%	<0,001
	metachron	90	36,1%	40,5%	132	22,1%	59,5%	222	26,2%	100,0%	
	Gesamt	249	100,0%	29,4%	598	100,0%	70,6%	847	100,0%	100,0%	

Bei 39 Patienten (4,6%) konnte keine Angabe bzgl. einer Lebermetastasenresektion in den Arztbriefen gefunden werden. Diese werden im Folgenden zur Kategorie „keine Resektion“ gezählt.

Da sich kein signifikanter Unterschied in der Durchführung einer Resektion bei KLM in Bezug auf das Vorhandenseins einer weiteren bösartigen Neubildung zeigte ($p=0,814$, Tab. 15), werden Patienten mit Zweittumor nicht ausgeschlossen und weiterhin im betrachteten Kollektiv beibehalten.

Tabelle 15: Anteil der Patienten mit und ohne Zweittumor bei Resezierten und Nicht-Resezierten

		Resektion Lebermetastase						Chi-Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Zweittumor vorher o- der gleichzeitig	ja	31	12,4%	78	13,0%	109	12,9%	0,814
	nein	218	87,6%	520	87,0%	738	87,1%	
	Gesamt	249	100,0%	598	100,0%	847	100,0%	

3.5.1.2.1 Geschlecht als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM

Die Rate an durchgeführten Leberresektionen lag insgesamt bei 29,4%. Bei Männern wurde in 31,4% der Fälle reseziert, während 25,7% der Frauen an der Leber operiert wurden. Bzgl. des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Resektionsrate ($p=0,085$).

3.5.1.2.2 Alter als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM

Unterteilt man die Patienten in zwei Altersgruppen, von denen eine Gruppe alle Patienten beinhaltet, die jünger als 70 Jahre sind, und die zweite Gruppe alle Patienten beinhaltet, die mindestens 70 Jahre alt sind, zeigt sich, dass diejenigen, die das 70. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, hoch signifikant häufiger an der Leber operiert wurden, als jene über 70 Jahre ($p<0,001$, Tab. 16). Von 430 Patienten unterhalb der 70-Jahresgrenze wurde bei 156 Patienten (36,3%) eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt, wohingegen diese bei der mit 417 Personen ähnlich großen Gruppe jenseits des 70. Lebensjahres nur bei 93 Patienten (22,3%) verwirklicht wurde (Tab. 16, Abb. 15).

Tabelle 16: Resektionsraten bei Patienten über bzw. unter 70 Jahren

		Resektion Lebermetastase						Chi- Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	Zeilen-%	Anzahl	Zeilen-%	Anzahl	Zeilen-%	
Alter bei Diagnose Le- bermetastase	<70	156	36,3%	274	63,7%	430	100,0%	<0,001
	>=70	93	22,3%	324	77,7%	417	100,0%	
	Gesamt	249	29,4%	598	70,6%	847	100,0%	

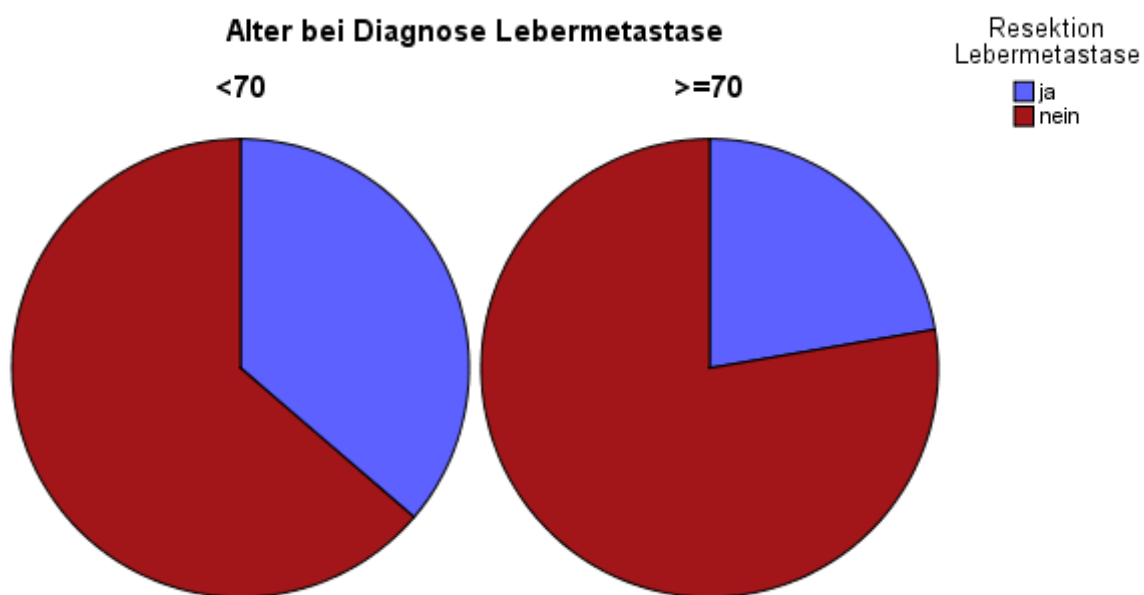


Abbildung 15: Resektionsanteil bei Patienten über bzw. unter 70 Jahren

Im Vergleich der einzelnen Altersgruppen (Tab. 14, Spaltenprozent) fällt auf, dass die Gruppe der 70-79-Jährigen mit 292 Patienten (34,5%) die größte Gruppe darstellt und deshalb auch mit 82 Resektionen (32,9%) den größten Anteil an durchgeführten Leber-Operationen stellt. Werden die Gruppen jeweils einzeln betrachtet (Tab. 14, Zeilenprozent; Abb. 16), erhielten nur 28,1% der 70-79-Jährigen eine Leberresektion. Mit 35,1% unter den 60-69-Jährigen wurden Patienten dieser Altersgruppe häufiger operiert. Die größte Resektionsrate findet sich mit 41,2% in der Gruppe der 50-59-jährigen Patienten. Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren, wurden zu 26,9% reseziert und bei Patienten über 80 Jahre fand nur in 8,8% eine Resektion der Lebermetastasen statt.

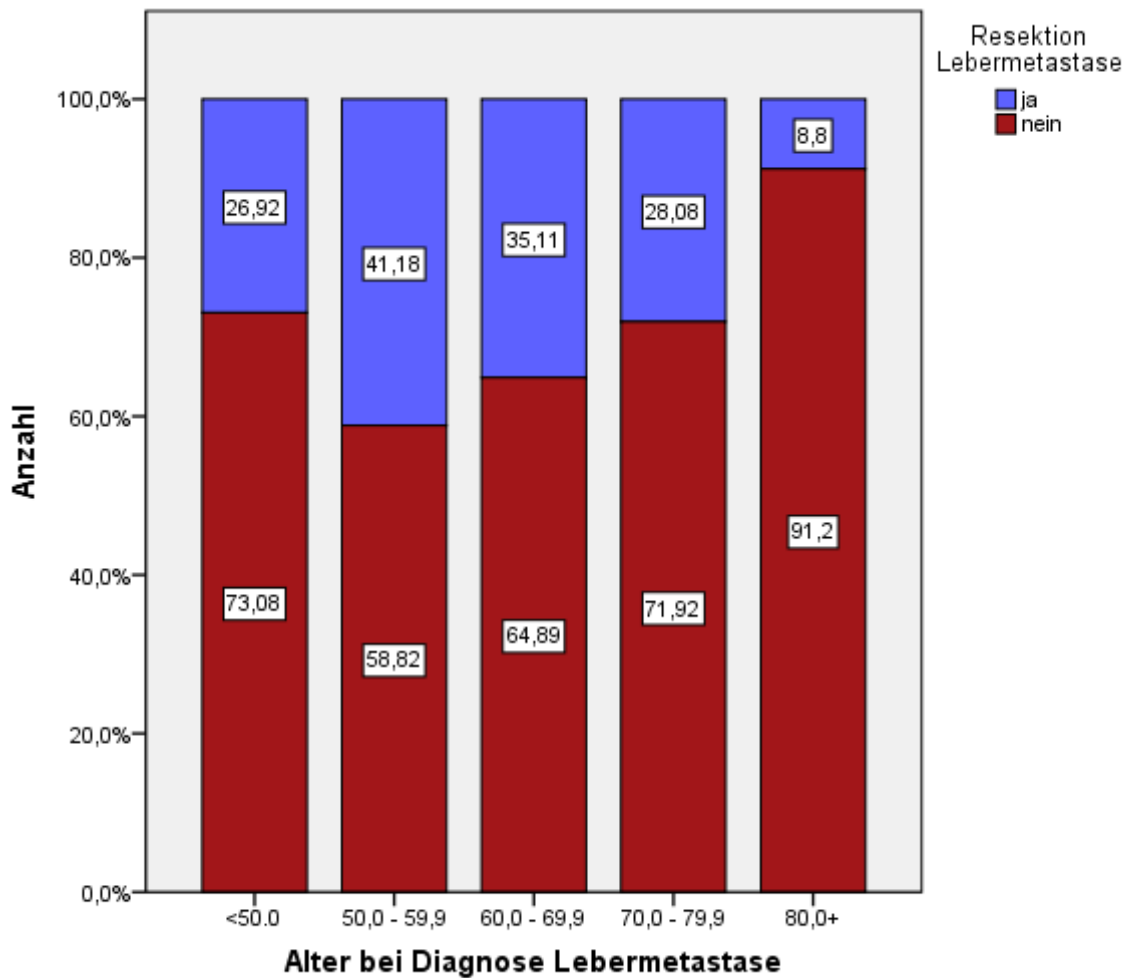


Abbildung 16: Resektionsraten der Lebermetastasen in Abhängigkeit der Altersgruppen

3.5.1.2.3 Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM

Die Lokalisation des Primärtumors stellte sich als signifikanter Einflussfaktor auf die Lebermetastasenresektion heraus ($p=0,016$, Tab. 14). Eine Exzision der KLM fand bei 139 von 533 Patienten (26,1%) mit Kolonkarzinom, bei 8 von 28 Patienten (28,6%) mit einem Karzinom am rektosigmoidalen Übergang und bei 102 von 286 Patienten (35,7%) mit Rektumkarzinom statt.

3.5.1.2.4 Vorliegen von extrahepatischen Metastasen als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM

Unter den 249 Patienten mit Lebermetastasenresektion befanden sich 37 Patienten (14,9%), bei denen zusätzlich zur hepatischen auch eine extrahepatische Metastasierung vorlag. Somit war der Anteil der Patienten ohne extrahepatische Metastasierung unter den an der Leber Operierten mit 212 Patienten (85,1%) signifikant höher ($p<0,001$, Tab. 17).

Tabelle 17: Anteile extrahepatischer Metastasierung unter Resezierten und Nicht-Resezierten

		Resektion Lebermetastase						Chi- Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Extrahepatische Meta- stase(n)	ja	37	14,9%	301	50,3%	338	39,9%	<0,001
	nein	212	85,1%	297	49,7%	509	60,1%	
	Gesamt	249	100,0%	598	100,0%	847	100,0%	

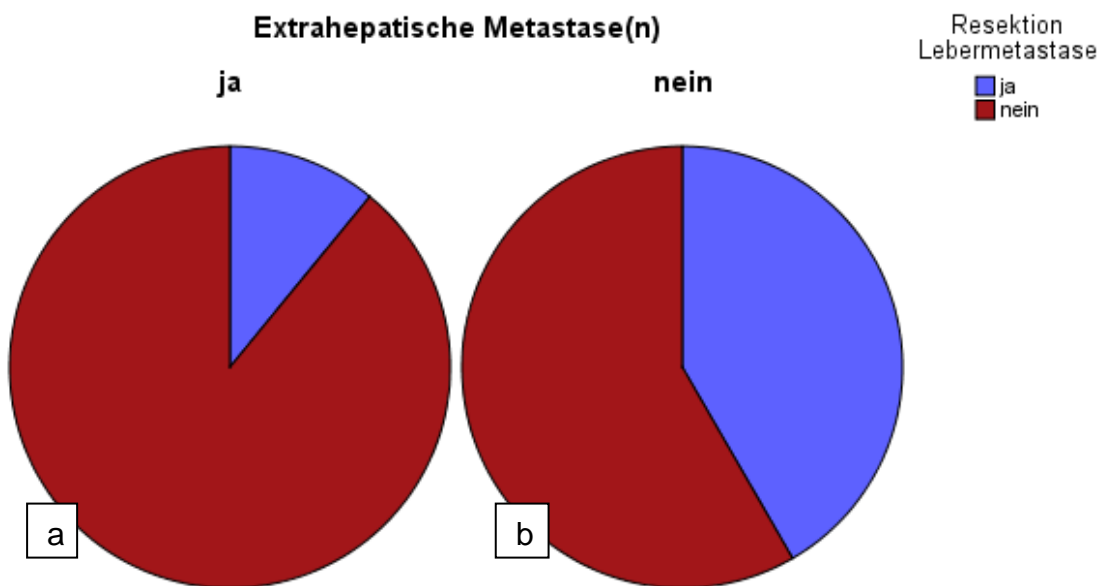


Abbildung 17: Anteil der Lebermetastasenresektion bei Patienten (a) mit Vorliegen extrahepatischer Metastasierung und (b) ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasierung

Abbildung 18 zeigt die relative Verteilung der Lokalisation der extrahepatischen Metastasen unter den Patienten, die trotz extrahepatischer Metastasierung eine Resektion der Leberfiliae erhalten haben. Am häufigsten war dies der Fall bei gleichzeitigem Vorliegen von Lungenmetastasen, gefolgt von Metastasen am Peritoneum. Am dritthäufigsten wurde bei hepatischen Filiae operiert, wenn zudem Fernlymphknoten vom Tumor befallen waren.

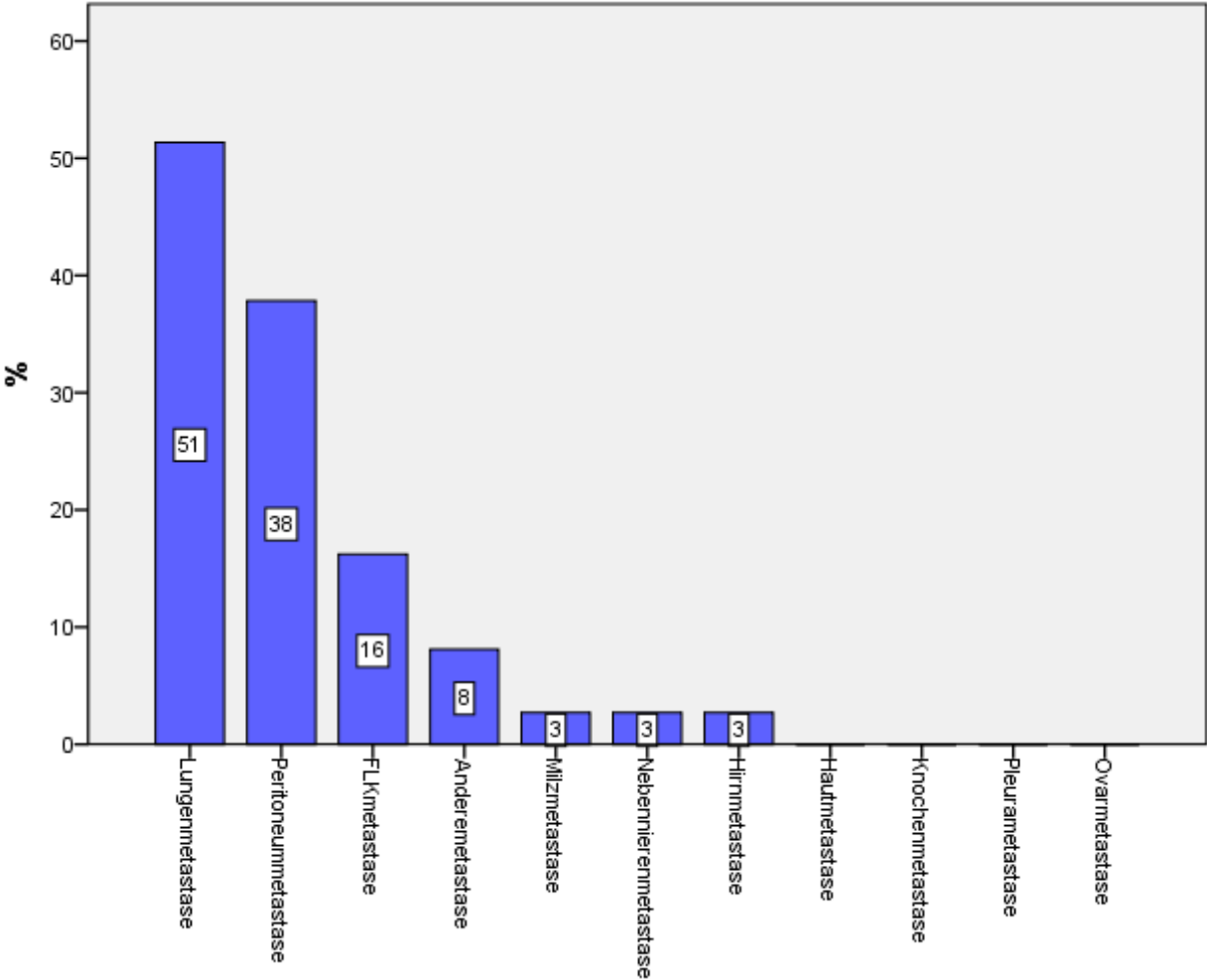


Abbildung 18: Relative Häufigkeit (%) extrahepatischer Metastasen bei Patienten mit Lebermetastasen-Resektion (n=249)

3.5.1.2.5 Behandlung in einem Darmzentrum als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der KLM

Insgesamt wurden 220 (88,4%) der 249 Patienten mit Lebermetastasenresektion in Darmzentren operiert. Bei 29 Patienten (11,6%) fand eine Operation in Krankenhäusern statt, die nicht als Darmzentrum zertifiziert sind (Tab. 14, Spaltenprozent). Vergleicht man die Resektionsrate in zertifizierten Darmzentren mit der Resektionsrate in nicht zertifizierten Krankenhäusern, fällt auf, dass sie in Darmzentren mit 31,3% signifikant höher ist als in nicht zertifizierten Krankenhäusern. Dort lag die Resektionsrate bei 20,0% ($p=0,006$) (Tab. 14, Zeilenprozent, Abb. 19).

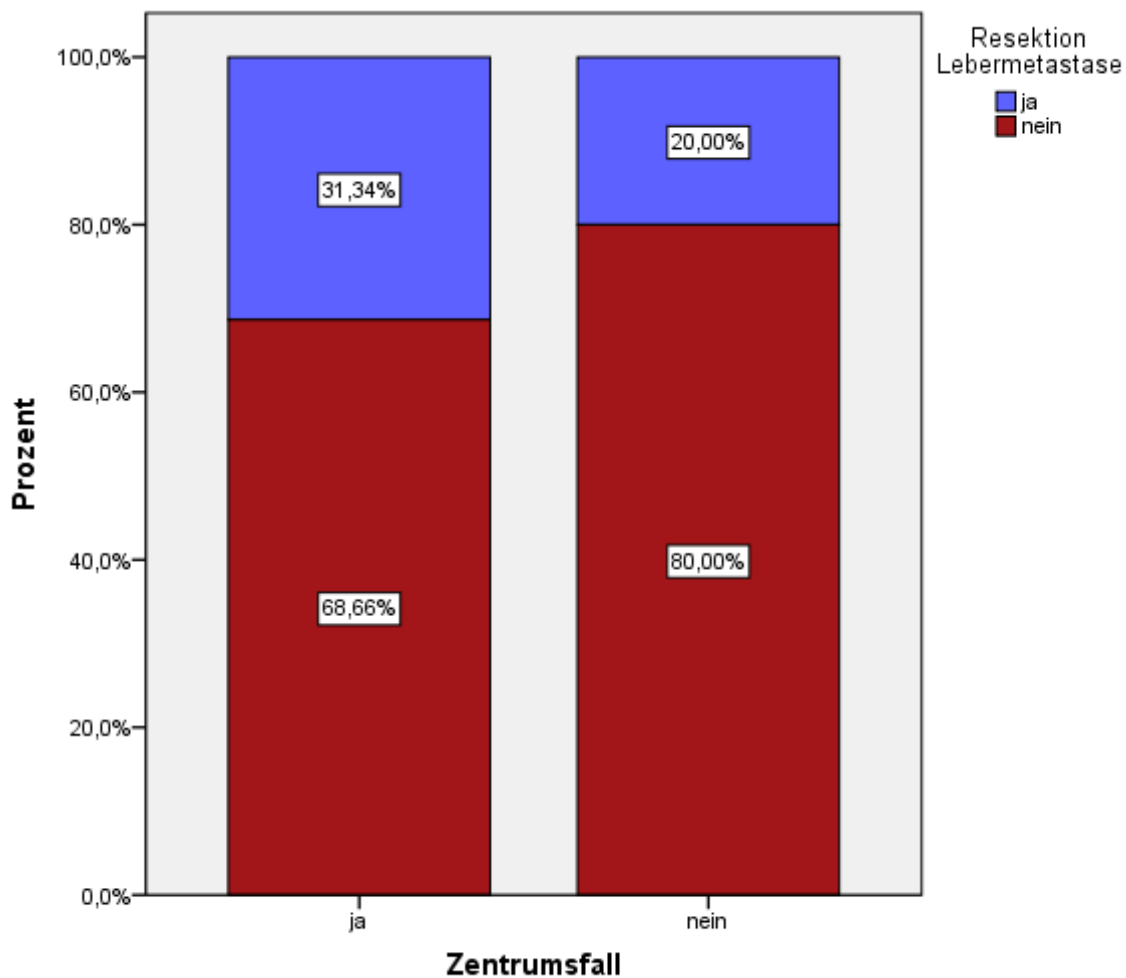


Abbildung 19: Vergleich der Lebermetastasenresektionsraten in Darmzentren und in nicht als Darmzentren zertifizierten Krankenhäusern

3.5.1.2.6 Synchrones/metachrones Auftreten der KLM als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion derselben

Die Resektionsrate der synchronen Lebermetastasen lag bei 159 von 625 Patienten (25,4%). Patienten mit metachroner Lebermetastasierung wurden in 90 von 222 Fällen (40,5%) hoch signifikant häufiger reseziert ($p < 0,001$).

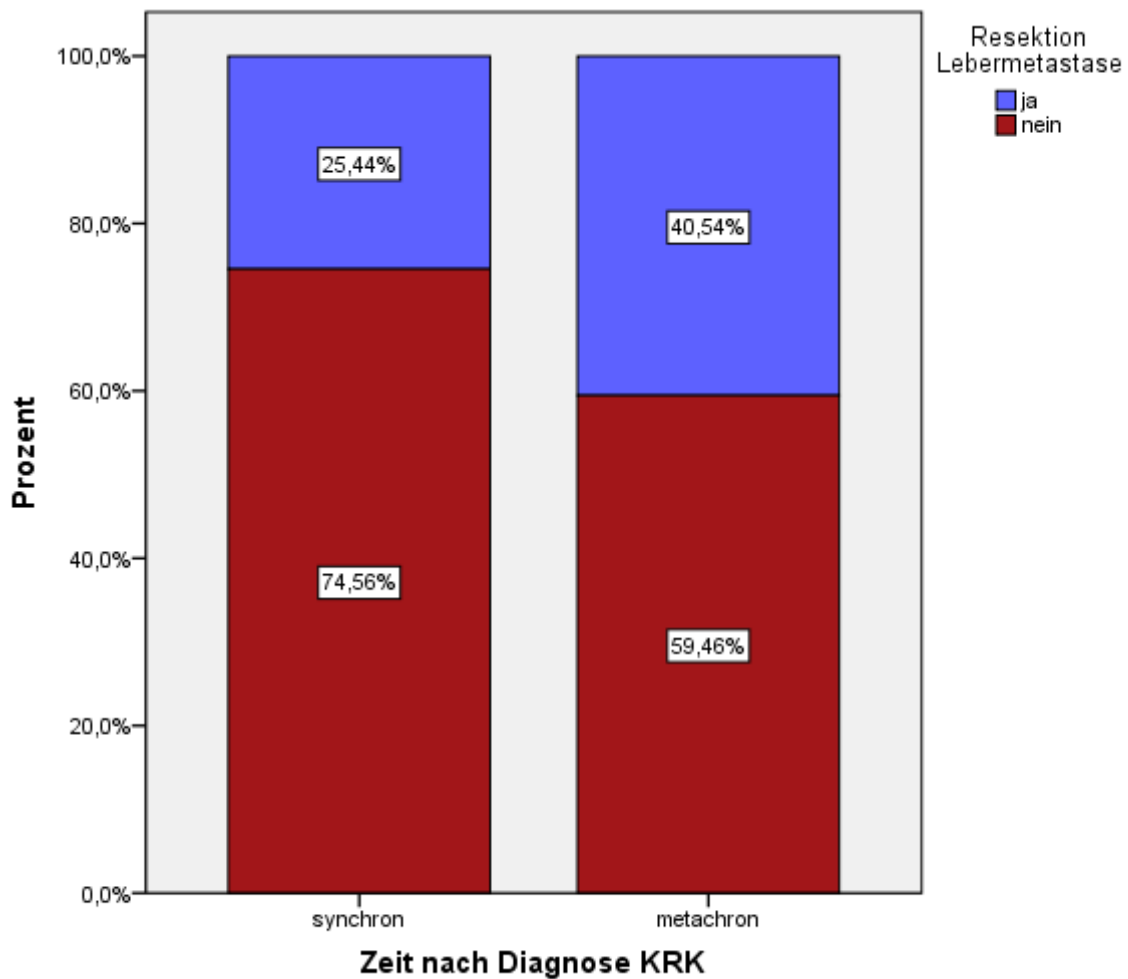


Abbildung 20: Resektion der Lebermetastasen in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten

3.5.1.2.7 Einfluss der Charakteristika der Lebermetastasen auf die Durchführung einer Metastasenresektion

Im Folgenden werden die Eigenschaften Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen als Einflussfaktoren auf die Durchführung einer Lebermetastasenresektion dargestellt.

Tabelle 18: Beschaffenheit der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf die Resektion derselben

		Resektion Lebermetastase									Chi- Quadrat p-Wert
		ja			nein			Gesamt			
		Anzahl	Spalten-%	Zeilen-%	Anzahl	Spalten-%	Zeilen-%	Anzahl	Spalten-%	Zeilen-%	
Anzahl Lebermetastasen	1	118	47,4%	60,8%	76	12,7%	39,2%	194	22,9%	100,0%	<0,001
	2	51	20,5%	57,3%	38	6,4%	42,7%	89	10,5%	100,0%	
	3	34	13,7%	66,7%	17	2,8%	33,3%	51	6,0%	100,0%	
	>3	35	14,1%	9,2%	347	58,0%	90,8%	382	45,1%	100,0%	
	kA	11	4,4%	8,4%	120	20,1%	91,6%	131	15,5%	100,0%	
Größe Lebermetastase (mm)	<10	12	4,8%	54,5%	10	1,7%	45,5%	22	2,6%	100,0%	<0,001
	10-19	45	18,1%	51,1%	43	7,2%	48,9%	88	10,4%	100,0%	
	20-29	42	16,9%	53,2%	37	6,2%	46,8%	79	9,3%	100,0%	
	30-39	26	10,4%	40,6%	38	6,4%	59,4%	64	7,6%	100,0%	
	40-49	22	8,8%	44,9%	27	4,5%	55,1%	49	5,8%	100,0%	
	>=50	26	10,4%	23,0%	87	14,5%	77,0%	113	13,3%	100,0%	
	k.A.	76	30,5%	17,6%	356	59,5%	82,4%	432	51,0%	100,0%	
Lage Lebermetastase	Lappen li + re	89	35,7%	24,6%	273	45,7%	75,4%	362	42,7%	100,0%	<0,001
	Lappen li S1-4	53	21,3%	55,2%	43	7,2%	44,8%	96	11,3%	100,0%	
	Lappen re S5-8	100	40,2%	52,9%	89	14,9%	47,1%	189	22,3%	100,0%	
	k.A.	7	2,8%	3,5%	193	32,3%	96,5%	200	23,6%	100,0%	
	Gesamt	249	100,0%	29,4%	598	100,0%	70,6%	847	100,0%	100,0%	

3.5.1.2.7.1 Anzahl der Metastasen als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion

In Bezug auf die Anzahl der vorhandenen Lebermetastasen konnte ein hoch signifikanter Einfluss auf die Durchführung einer chirurgischen Resektion derselben nachgewiesen werden ($p < 0,001$). 118 der 194 Patienten (60,8%) mit singulärer Lebermetastase, 51 der 89 Patienten (57,3%) mit zwei vorhandenen KLM und 34 der 51 Patienten (66,7%) mit drei Leberfiliae wurden mit kurativer Intention an der Leber operiert. Unter den 382 Patienten mit mehr als drei Metastasen in der Leber fand bei 35 (9,2%) eine Resektion statt (Tab. 18, Abb. 21).

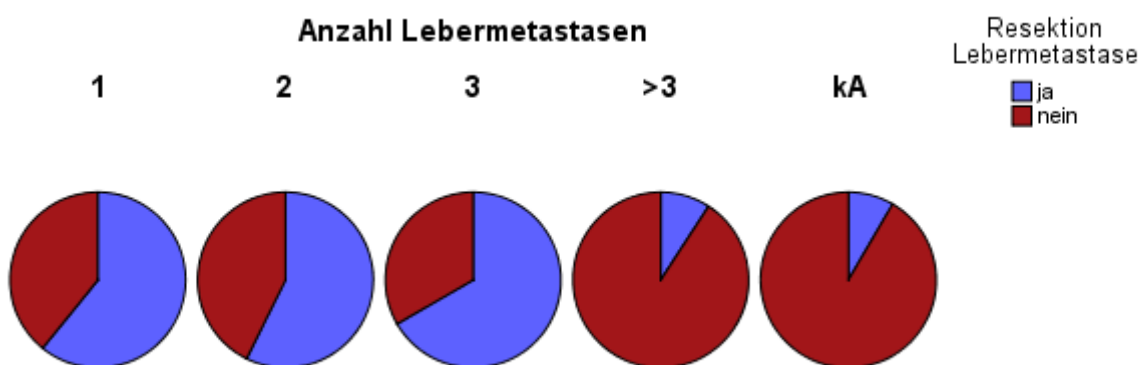


Abbildung 21: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der Anzahl vorhandener hepatischer Metastasen

3.5.1.2.7.2 Größe der Metastase(n) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion

In 147 (59,0%) von 249 Fällen mit Metastasenresektion waren die Leberherde unter 5cm groß (Tab. 19). Eine Resektionsrate, die über der Gesamtrate von 29,4% lag, war in allen Größenkategorien unter 5cm zu verzeichnen (Tab. 18, Abb. 22). Größere Metastasen wurden nur bei 26 Patienten (10,4%) operiert. Bei den Patienten ohne OP konnte bei 356 Patienten (59,5%) keine Angabe bzgl. der Metastasengröße gefunden werden, wobei es sich hierbei häufig um diffuse Metastasierung handelte, bei denen einzelne Metastasen zum Teil nicht mehr voneinander abzugrenzen waren. Insgesamt zeigte sich die Größe der Lebermetastasen dahingehend als hoch signifikanter Faktor ($p < 0,001$) für die Durchführung einer Resektion, dass kleinere Metastasen hoch signifikant häufiger reseziert wurden.

Tabelle 19: Größe der Lebermetastase(n) (≤ 50 mm) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Lebermetastasenresektion

		Resektion Lebermetastase						Chi-Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Größe Lebermetastase (mm)	<50	147	59,0%	155	25,9%	302	35,7%	<0,001
	≥ 50	26	10,4%	87	14,5%	113	13,3%	
	k.A.	76	30,5%	356	59,5%	432	51,0%	
	Gesamt	249	100,0%	598	100,0%	847	100,0%	

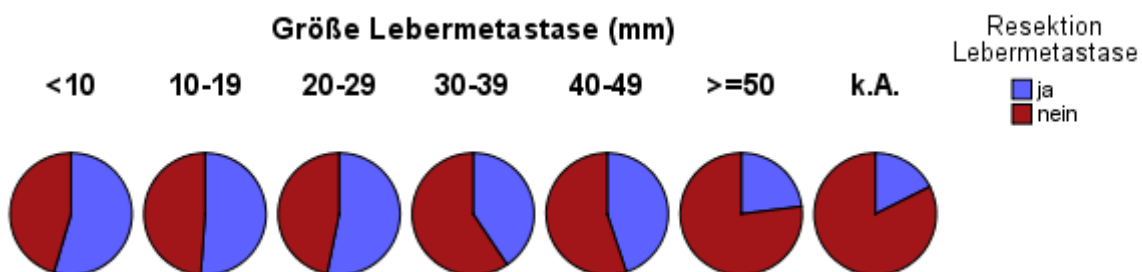


Abbildung 22: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der Größe der hepatischen Metastasen

3.5.1.2.7.3 Lage der Metastase(n) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion

Die Lage der KLM bezogen auf die Leberlappen erwies sich als hoch signifikanter Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion ($p < 0,001$). Der größte Anteil der Resektionen fand bei 100 Patienten (40,3%) mit monolobulärem Befall des rechten Leberlappens statt. 53 Patienten (21,3%) wurden bei Lebermetastasen im linken Lappen operiert. 89 (35,7%) Resektionen fanden bei bilateralem Auftreten der Filiae statt (Tab. 18, Zeilenprozent; Abb. 23). Betrachtet man die Gruppen getrennt voneinander, fallen Resektionsraten von 52,9% und 55,2% bei Metastasen in nur einem Lappen im Vergleich zu 24,6% bei beidseitigem Leberlappenbefall auf (Tab. 18, Zeilenprozent).

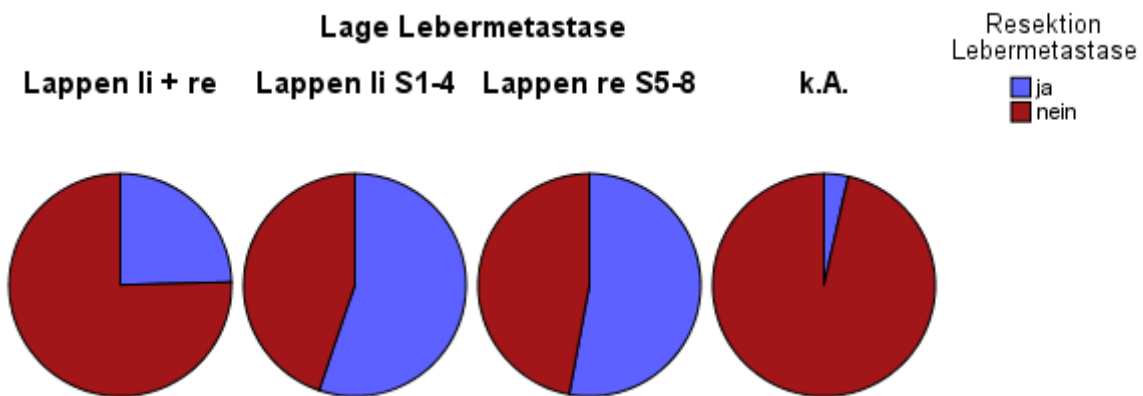


Abbildung 23: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit von deren Lokalisation

3.5.1.2.7.4 Segmentbefall als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion

Die Anzahl an betroffenen Segmenten zeigte ebenfalls einen hoch signifikanten Einfluss auf die Durchführung einer hepatischen Resektion ($p < 0,001$). Unter den resezierten Patienten war bei 94 (37,8%) Fällen nur ein Segment betroffen, bei 68 Patienten (27,3%) wurden Metastasen in zwei Lebersegmenten festgestellt und 30 Patienten (12,0%) wiesen Lebermetastasen in drei Segmenten auf. Wie Tabelle 20 entnommen werden kann, nahmen die Resektionsraten bei Befall von mehr als drei Segmenten weiterhin deutlich ab.

Tabelle 20: Anzahl befallener Segmente als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Lebermetastasenresektion

		Resektion Lebermetastase						Chi- Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	
Anzahl befallener	kA	34	13,7%	448	74,9%	482	56,9%	<0,001
Segmente	1	94	37,8%	60	10,0%	154	18,2%	
	2	68	27,3%	44	7,4%	112	13,2%	
	3	30	12,0%	21	3,5%	51	6,0%	
	4	19	7,6%	11	1,8%	30	3,5%	
	5	3	1,2%	2	0,3%	5	0,6%	
	6	1	0,4%	3	0,5%	4	0,5%	
	8	0	0,0%	9	1,5%	9	1,1%	
	Gesamt	249	100,0%	598	100,0%	847	100,0%	

3.5.1.2.8 Stattfinden einer Tumorkonferenz als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion

Die Therapiemöglichkeiten von 518 Patienten (61,2%) der 847 Patienten mit KLM wurden auf einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert. Die jährliche Steigerung der Anzahl an im Tumorboard besprochenen Patienten kann Tabelle 21 entnommen werden. Es konnte bei 249 Patienten (29,4%) keine Angabe gefunden werden, ob eine Tumorkonferenz stattfand oder nicht.

Tabelle 21: Stattgefundene Tumorkonferenzen pro Jahr bei Patienten mit Lebermetastasen (2008-2014)

		Tumorkonferenz prätherapeutisch							
		ja		nein		kA		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Diagnosejahr Lebermetastase	2008	61	45,5%	35	26,1%	38	28,4%	134	100,0%
	2009	76	51,7%	15	10,2%	56	38,1%	147	100,0%
	2010	108	64,7%	7	4,2%	52	31,1%	167	100,0%
	2011	110	68,3%	6	3,7%	45	28,0%	161	100,0%
	2012	130	68,4%	10	5,3%	50	26,3%	190	100,0%
	2013	24	70,6%	5	14,7%	5	14,7%	34	100,0%
	2014	9	64,3%	2	14,3%	3	21,4%	14	100,0%
	Gesamt	518	61,2%	80	9,4%	249	29,4%	847	100,0%

Bezüglich der Frage, ob das Stattfinden einer prätherapeutischen Tumorkonferenz die Durchführung einer Lebermetastasenresektion positiv beeinflusste, zeigte sich eine Signifikanz von $p=0,006$ (Tab.22). Nach Stattfinden einer interdisziplinären Besprechung fand bei 173 Patienten (33,4%) eine Resektion statt. Ohne Tumorkonferenz wurden 19 Patienten (23,8%) an der Leber reseziert. Es wurde also signifikant häufiger reseziert, wenn das weitere therapeutische Vorgehen interdisziplinär diskutiert wurde. Das therapeutische Vorgehen wurde insgesamt bei 173 (69,5%) der 249 Operierten interdisziplinär diskutiert. Unter den 598 hepatisch nicht resezierten Patienten wurden 345 Patienten (57,7%) im Tumorboard vorgestellt.

Tabelle 22: Stattgefundene Tumorkonferenzen bei Patienten mit und ohne Resektion der Lebermetastasen

		Tumorkonferenz prätherapeutisch												
		ja			nein			kA			Gesamt	Chi- Quadrat		
		Anzahl	Zeilen-%	Spalten-%	Anzahl	Zeilen-%	Spalten-%	Anzahl	Zeilen-%	Spalten-%	Anzahl	Zeilen-%	Spalten-%	p-Wert
Resektion KLM	Ja	173	69,5%	33,4%	19	7,6%	23,8%	57	22,9%	22,9%	249	100,0%	29,4%	0,006
	Nein	345	57,7%	66,6%	61	10,2%	76,3%	192	32,1%	77,1%	598	100,0%	70,6%	
	Gesamt	518	61,2%	100,0%	80	9,4%	100,0%	249	29,4%	100,0%	847	100,0%	100,0%	

3.5.1.2.9 Angaben zu Gründen bei nicht durchgeführter Lebermetastasenresektion

Wie in Kapitel 3.5.1.2.4 dargestellt, hatten von den 598 nicht operierten Patienten 301 Patienten (50,3%) zusätzlich zu den Lebermetastasen auch extrahepatische Metastasen, die einen Grund gegen eine Resektion darstellen können. 297 der 598 nicht operierten Patienten (49,7%) hatten nur Metastasen in der Leber (Tab.18). Das in Tab. 23 dargestellte Kollektiv wird aus den 598 Patienten gebildet, bei denen keine Resektion der hepatischen Filiae durchgeführt wurde. Bei 96 der 598 Patienten (16,1%) fand sich in den Arztbriefen eine Information dazu, warum keine Resektion stattfand. Unter den Patienten mit extrahepatischer Metastasierung wurden als Gründe, wegen derer von einer Operation abgesehen wurde, bei 11 Patienten (3,7%) genannt, dass die Leberfiliae nicht kurativ resektabel wären, 4 Patienten (1,3%) waren frühzeitig verstorben, bei 3 Patienten (1,0%) waren die Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie nicht mehr nachweisbar. 8 Patienten (2,7%) lehnten eine Resektion ab. In der Gruppe ohne extrahepatische Filialisierung waren bei 22 Patienten (7,4%) die Lebermetastasen nicht kurativ resektabel gewesen, bei jeweils 9 Patienten (3,0%) wurde der Allgemeinzustand als zu schlecht gewertet oder das Vorliegen von Komorbiditäten stellte eine Kontraindikation zur Metastasenresektion dar. 8 Patienten (2,7%) lehnten eine chirurgische Entfernung der KLM ab. Teilweise wurde der Befund präoperativ besser eingeschätzt, als es intraoperativ der Fall war, weswegen ein Abbruch der Operation stattfand. Diese wurden unter „nicht kurativ resektabel“ kategorisiert.

Tabelle 23: In Arztbriefen dokumentierte Gründe gegen eine Lebermetastasenresektion bei Patienten ohne hepatische Metastasenresektion

		Extrahepatische Metastase(n)						Chi- Quadrat p-Wert
		ja		nein		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Grund keine	verstorben	4	1,3%	5	1,7%	9	1,5%	0,064
OP	abgelehnt	8	2,7%	8	2,7%	16	2,7%	
	AZ	2	0,7%	9	3,0%	11	1,8%	
	Komorbidität	3	1,0%	9	3,0%	12	2,0%	
	Alter	0	0,0%	1	0,3%	1	0,2%	
	Remission nach CTX	3	1,0%	3	1,0%	6	1,0%	
	nicht kurativ resektabel	11	3,7%	22	7,4%	33	5,5%	
	Sonstige	3	1,0%	5	1,7%	8	1,3%	
	kA	267	88,7%	235	79,1%	502	83,9%	
	Gesamt	301	100,0%	297	100,0%	598	100,0%	

3.5.1.3 Residualtumor nach Lebermetastasen-OP

Das zeitliche Auftreten der Metastasen zeigte sich als nicht signifikanter Einflussfaktor ($p=0,204$, Tab. 24) auf den postoperativ verbleibenden Residualtumor in der Leber. Eine R0-Resektion konnte bei 97 (61,0%) aller 249 operierten Patienten mit synchronen Leberfiliae erreicht werden, während dies bei 63 Patienten (70,0%) mit metachroner hepatischer Metastasierung der Fall war. Weiterhin war unter den Patienten mit synchronen KLM bei 16 (10,1%) bzw. 10 Personen (6,3%) eine R1- bzw. R2-Resektion dokumentiert. Bei metachronen Metastasen wurden 7 Patienten (7,8%) R1- und ein Patient (1,1%) R2-reseziert. Keine Angabe zum Residualtumor fand sich bei 36 Patienten (22,6%) bzw. 19 Patienten (21,1%) bei synchroner bzw. metachroner Metastasierung der Leber.

Tabelle 24: Residualtumor der Leber nach Metastasenresektion

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Residualtumor Leber	R0	97	61,0%	63	70,0%	160	64,3%	0,204
	R1	16	10,1%	7	7,8%	23	9,2%	
	R2	10	6,3%	1	1,1%	11	4,4%	
	RX/RkA	36	22,6%	19	21,1%	55	22,1%	
	Gesamt	159	100,0%	90	100,0%	249	100,0%	

Wie Tabelle 25 zeigt, wurde eine R0-Resektion bei 91 von 118 Patienten (77,1%) mit singulären Metastasen erreicht. Je mehr Metastasen dokumentiert waren, umso geringer wurde der Anteil der R0-Resektionen. Insgesamt fiel der hoch signifikante Einfluss der Metastasenanzahl auf die Residuaklassifikation der Leber auf ($p<0,001$). Ebenfalls hoch signifikant zeigte sich die Lage der ($p<0,001$). Eine R0-Resektion konnte bei 40 Patienten (75,5%) mit monolateralem Lappenbefall links und bei 79 Patienten (79,0%) mit monolateralem Lappenbefall rechts erreicht werden. Als signifikanter Faktor bzgl. der Residuaklassifikation der Leber fungierte die Art der durchgeführten Leberoperation ($p=0,031$). Bei 59 Patienten (67,8%) konnte nach einer atypischen Resektion eine R0-Situation erreicht werden. Die Segmentresektion konnte bei 33 Patienten (76,7%) und die Hemihepatektomie bei 27 Patienten (71,1%) ohne verbleibenden Residualtumor durchgeführt werden. Weitere Angaben bzgl. des hepatischen

Residualtumors in Abhängigkeit von der Anzahl, Größe und Lage der KLM sowie des Patientenalters und der durchgeführten Operation können Tabelle 25 entnommen werden.

Tabelle 25: Residualtumor der Leber in Abhängigkeit von Anzahl, Größe und Lage der KLM, des Patientenalters bei Diagnose der KLM und der durchgeführten Operation

		Residualtumor Leber										Chi-
		R0		R1		R2		RX/RkA		Gesamt		Quadrat
		An-		An-		An-		An-		An-		p-Wert
		zahl	%	zahl	%	zahl	%	zahl	%	zahl	%	
Anzahl KLM	1	91	77,1%	4	3,4%	2	1,7%	21	17,8%	118	100,0%	<0,001
	2	36	70,6%	3	5,9%	5	9,8%	7	13,7%	51	100,0%	
	3	20	58,8%	7	20,6%	0	0,0%	7	20,6%	34	100,0%	
	>3	10	28,6%	7	20,0%	4	11,4%	14	40,0%	35	100,0%	
	kA	3	27,3%	2	18,2%	0	0,0%	6	54,5%	11	100,0%	
Größe KLM (mm)	<10	8	66,7%	0	0,0%	0	0,0%	4	33,3%	12	100,0%	0,149
	10-19	32	71,1%	4	8,9%	1	2,2%	8	17,8%	45	100,0%	
	20-29	31	73,8%	3	7,1%	1	2,4%	7	16,7%	42	100,0%	
	30-39	15	57,7%	1	3,8%	3	11,5%	7	26,9%	26	100,0%	
	40-49	16	72,7%	2	9,1%	0	0,0%	4	18,2%	22	100,0%	
	>=50	13	50,0%	5	19,2%	4	15,4%	4	15,4%	26	100,0%	
	k.A.	45	59,2%	8	10,5%	2	2,6%	21	27,6%	76	100,0%	
Lage KLM	Beide Lappen	38	42,7%	16	18,0%	7	7,9%	28	31,5%	89	100,0%	<0,001
	li. Lappen	40	75,5%	2	3,8%	3	5,7%	8	15,1%	53	100,0%	
	re. Lappen	79	79,0%	5	5,0%	1	1,0%	15	15,0%	100	100,0%	
	k.A.	3	42,9%	0	0,0%	0	0,0%	4	57,1%	7	100,0%	
Alter bei Di- agnose KLM	<70	100	64,1%	15	9,6%	8	5,1%	33	21,2%	156	100,0%	0,871
	>=70	60	64,5%	8	8,6%	3	3,2%	22	23,7%	93	100,0%	
Operation KLM	HITT	0	0,0%	1	12,5%	1	12,5%	6	75,0%	8	100,0%	0,031
	atypische Resektion	59	67,8%	5	5,7%	4	4,6%	19	21,8%	87	100,0%	
	Segment- resektion	33	76,7%	2	4,7%	2	4,7%	6	14,0%	43	100,0%	
	Bi-/Triseg- mentektomie	7	41,2%	2	11,8%	1	5,9%	41,2%	17	100,0%		
	Hemihepat- ektomie	27	71,1%	4	10,5%	1	2,6%	6	15,8%	38	100,0%	
	In-Situ-Split	2	50,0%	1	25,0%	0	0,0%	1	25,0%	4	100,0%	
	Sonstige	32	61,5%	8	15,4%	2	3,8%	10	19,2%	52	100,0%	
	Gesamt	160	64,3%	23	9,2%	11	4,4%	55	22,1%	249	100,0%	

3.5.1.4 Zeitliches Management der Resektion

Unter den Patienten mit resezierten synchronen Lebermetastasen erfolgte bei 98 Patienten (61,6%) die Lebermetastasenresektion zusammen mit der Resektion des Primärtumors des Dickdarms. Wurde ein zweizeitiges Vorgehen gewählt (38,4%), fand bei 51 Patienten (32,1%) zuerst die Resektion des Primarius und anschließend die Resektion der Lebermetastasen statt. Ein „Liver-First-Approach“ fand sich bei 10 Patienten (6,3%) mit synchronen KLM.

Bei Betrachtung der metachronen hepatischen Filialisierung fällt auf, dass bei drei Patienten (3,3%) ein einzeitiges Resektionsverfahren zusammen mit dem Primarius gewählt wurde. Hierbei handelte es sich um frühe metachrone KLM, bei denen der Primärtumor zunächst neoadjuvant behandelt wurde und erst dann eine Operation des Darms zusammen mit den dann aufgetretenen Lebermetastasen angeschlossen wurde. Auch ein zweizeitiges Vorgehen in Bezug auf die Lebermetastasen untereinander ist möglich. Dies traf bei 26 Patienten (16,4%) mit synchronen und bei 4 Patienten (4,4%) mit metachronen Metastasen zu, wobei sich unter den Patienten mit synchronen KLM drei Fälle befinden, bei denen eine zweizeitige Resektion zwar geplant war, die zweite Resektion jedoch aufgrund zu raschen Progresses der Metastasierung nicht durchgeführt werden konnte. Deutlich häufiger wurde das einzeitige Verfahren gewählt, wie Tabelle 26 verdeutlicht.

Tabelle 26: zeitliches Management der Lebermetastasenresektion in Bezug auf die Resektion des Primarius und weiterer Lebermetastasen („OP LM KRK“ beschreibt hierbei den zeitlichen Zusammenhang der Resektion der Lebermetastasen und der Resektion des kolorektalen Karzinoms, wohingegen „OP LM LM“ das zeitliche Vorgehen nur in Bezug auf die Resektionen der KLM an sich darstellt)

		Zeit nach Diagnose KRK					
		synchron		metachron		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
OP LM KRK	einzeitig	98	61,6%	3	3,3%	101	40,6%
	Zweizeitig KRK LM	51	32,1%	0	0,0%	51	20,5%
	Zweizeitig LM KRK	10	6,3%	0	0,0%	10	4,0%
	kA	0	0,0%	87	96,7%	87	34,9%
OP LM LM	einzeitig	133	83,6%	86	95,6%	219	88,0%
	zweizeitig	26	16,4%	4	4,4%	30	12,0%
	kA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Gesamt		159	100,0%	90	100,0%	249	100,0%

Wie in Tabelle 27 ersichtlich, wurden atypische Resektionen sowohl bei synchronen als auch bei metachronen KLM am häufigsten durchgeführt. Die Resektion von nur einem Segment fand bei 22 (16,5%) der synchronen und 17 (19,8%) der metachronen Metastasen statt. Bei jeweils 17 Patienten wurde eine Hemihepatektomie gewählt, was im betrachteten Teilkollektiv einem Anteil von 12,8% der synchronen und 19,8% der metachronen Metastasen entspricht.

Tabelle 27: durchgeführte Leberresektionen bei einzeitigem Vorgehen

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Operation	hochfrequenzinduzierte	3	2,3%	4	4,7%	7	3,2%	0,256
Lebermetastase	Thermoablation							
	atypische Resektion	57	42,9%	24	27,9%	81	37,0%	
	Segmentresektion (ein Segment)	22	16,5%	17	19,8%	39	17,8%	
	Bi-/Trisegmentektomie	8	6,0%	4	4,7%	12	5,5%	
	Hemihepatektomie	17	12,8%	17	19,8%	34	15,5%	
	In-Situ-Split	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Sonstige	26	19,5%	20	23,3%	46	21,0%	
	Gesamt	133	100,0%	86	100,0%	219	100,0%	

Die bei zweizeitiger Lebermetastasenresektion (30 Fälle) durchgeführten Resektionsarten können Tabelle 28 entnommen werden. Unter den 26 Patienten mit synchron aufgetretenen hepatischen Metastasen wurde bei 6 Patienten (23,1%) eine atypische Resektion, bei 5 Patienten (19,2%) eine Bi-/Trisegmentektomie durchgeführt. Bei 4 Patienten (15,4%) wurde mittels Hemihepatektomie reseziert. Bei 3 synchronen Metastasen (11,5%) und 1 metachronen (25,0%) Metastase wurde ein In-Situ-Split als Operationsverfahren gewählt.

Tabelle 28: durchgeführte Leberresektionen bei zweizeitigem Vorgehen

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Operation	hochfrequenzinduzierte	1	3,8%	0	0,0%	1	3,3%	0,484
Lebermetastase	Thermoablation							
	atypische Resektion	6	23,1%	0	0,0%	6	20,0%	
	Segmentresektion (ein Segment)	3	11,5%	1	25,0%	4	13,3%	
	Bi-/Trisegmentektomie	5	19,2%	0	0,0%	5	16,7%	
	Hemihepatektomie	4	15,4%	0	0,0%	4	13,3%	
	In-Situ-Split	3	11,5%	1	25,0%	4	13,3%	
	Sonstige	4	15,4%	2	50,0%	6	20,0%	
	Gesamt	26	100,0%	4	100,0%	30	100,0%	

3.5.1.5 Resektionsraten nach Diagnosejahr

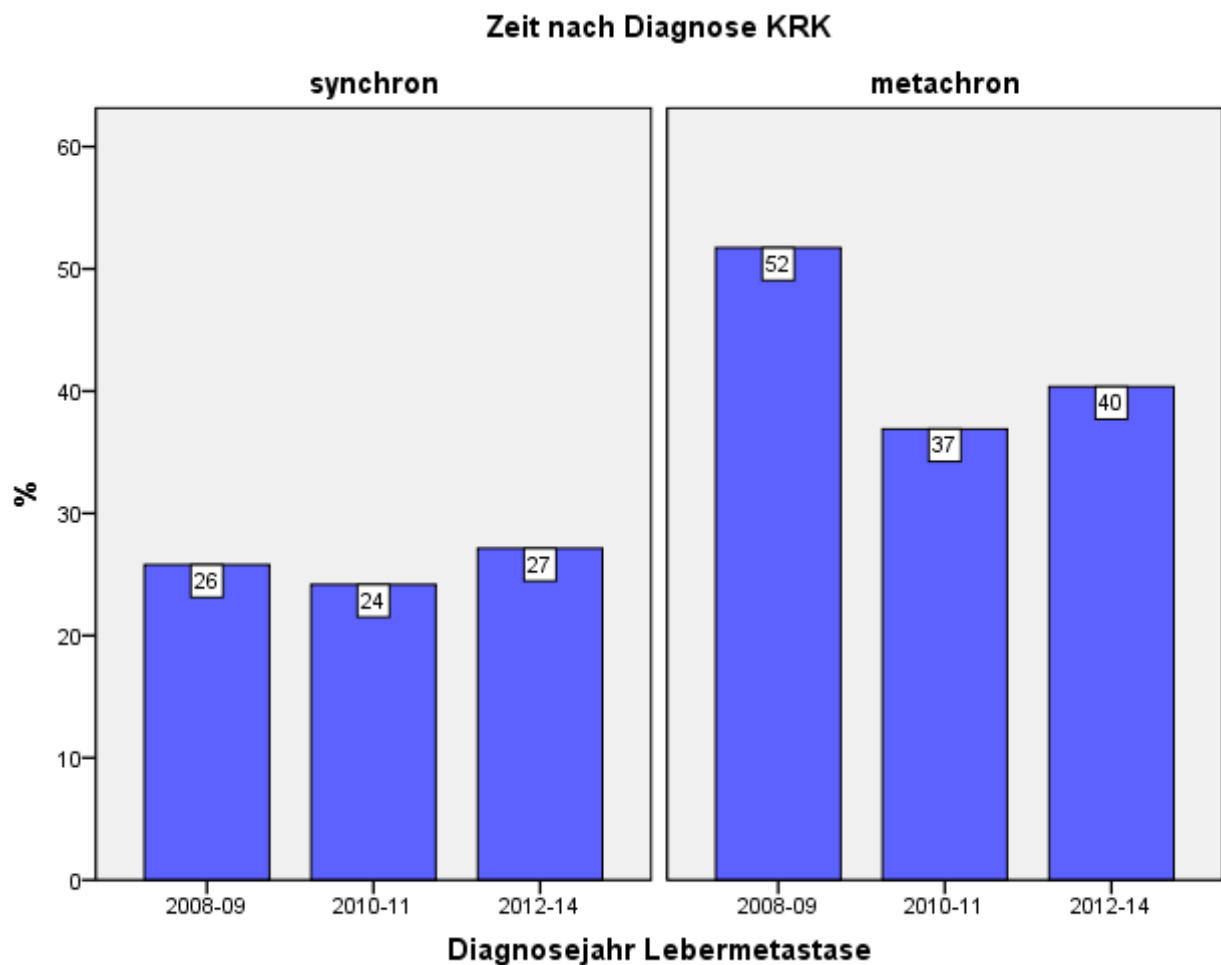


Abbildung 24: Resektionsraten der Lebermetastasen in den Jahren 2008-2014, getrennt nach zeitlichem Auftreten (synchron/metachron)

Analog zum Auftreten der synchronen und metachronen Metastasen finden sich bei Betrachtung der einzelnen Jahre auch Unterschiede bei den Resektionsraten. Diese sind, wie Abbildung 24 entnommen werden kann, bei den insgesamt 159 synchronen KLM konstanter als bei metachronem Auftreten der Metastasen. So fand eine Resektion der synchronen Metastasen, die in den Diagnosejahren 2008-09 detektiert wurden, bei 65 Patienten (25,8%) statt. Von den KLM mit Diagnose in den Jahren 2010-11 wurden 59 (24,2%) und mit Diagnosejahr 2012-14 wurden 35 (27,1%) reseziert. Von den insgesamt 90 Patienten, bei denen mit metachroner hepatischer Metastasierung eine Resektion derselben stattfand, wurden von den in den Jahren 2008-09 diagnostizierten 15 (51,7%) reseziert. Mit Diagnosejahr 2010-11 wurden Metastasen bei

31 Patienten (36,9%) chirurgisch entfernt. Bei Diagnose der KLM in den Jahren 2012-2014 fand bei 44 Patienten (40,4%) eine Resektion statt.

Tabelle 29: Vergleich der Raten an Lebermetastasenresektionen nach Diagnosejahr bei synchronen hepatischen Filiae

		Resektion Lebermetastase					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Diagnosejahr	2008-09	65	25,8%	187	74,2%	252	100,0%
Lebermetastase (Klassiert)	2010-11	59	24,2%	185	75,8%	244	100,0%
	2012-14	35	27,1%	94	72,9%	129	100,0%
	Gesamt	159	25,4%	466	74,6%	625	100,0%

Tabelle 30: Vergleich der Raten an Lebermetastasenresektionen nach Diagnosejahr bei metachronen hepatischen Filiae

		Resektion Lebermetastase					
		ja		nein		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Diagnosejahr	2008-09	15	51,7%	14	48,3%	29	100,0%
Lebermetastase (Klassiert)	2010-11	31	36,9%	53	63,1%	84	100,0%
	2012-14	44	40,4%	65	59,6%	109	100,0%
	Gesamt	90	40,5%	132	59,5%	222	100,0%

3.5.1.6 Hochfrequenzinduzierte Thermotherapie (HITT)

Im Kollektiv von 847 Patienten wurde bei 26 Patienten (3,1%) eine HITT durchgeführt. Dabei konnte anhand der vorliegenden Daten leider nicht genauer differenziert werden, ob diese intraoperativ oder auch CT-gesteuert ohne offene Operation durchgeführt wurden.

Tabelle 31: Anzahl der durchgeführten HITTs

	Häufigkeit	Prozent
HITT ja	26	3,1
HITT nein	821	96,9
Gesamt	847	100,0

3.5.2 Kombinationstherapie Operation/Chemotherapie

Nachdem in Kapitel 3.5.1 die operative Therapie der Lebermetastasen unabhängig von einer eventuell begleitenden Chemotherapie betrachtet wurde, wird im Folgenden Augenmerk auf die Kombination der Resektion mit Chemotherapie, die alleinige Chemotherapie sowie die supportive Therapie gelegt. Im Kollektiv der 847 Patienten mit KLM, ausreichender Verlaufsdokumentation und unter Ausschluss lebereigener bösartiger Tumoren wurde bei 71 Patienten (8,4%) eine Resektion der Lebermetastasen ohne zusätzliche Chemotherapie durchgeführt. 178 Patienten (21,0%) wurden sowohl operativ als auch chemotherapeutisch behandelt. Mit 400 Patienten (47,2%) erhielt der größte Anteil eine rein chemotherapeutische Behandlung ohne Resektion. 198 Patienten (23,4%) wurden supportiv, das heißt weder chemotherapeutisch noch operativ, behandelt.

Tabelle 32: Behandlungszahlen und -raten der Patienten mit Lebermetastasen durch Resektion, Chemotherapie, Kombination von beidem oder rein supportive Therapie.

	Häufigkeit	Prozent
OP+CTX	178	21,0
OP	71	8,4
CTX	400	47,2
Supportiv	198	23,4
Gesamt	847	100,0

3.5.3 Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen durch zytotoxische Substanzen von Patienten mit und ohne Resektion. Zur zeitlichen Zuordnung einer Chemotherapie zur Lebermetastasenbehandlung wurde präoperativ ein Intervall von 3 und postoperativ von 6 Monaten zwischen Therapiebeginn und Operationsdatum gewählt. Fand keine Resektion der Lebermetastasen statt, wurde der Zeitraum ab Diagnose der Lebermetastasen gezählt. Fand innerhalb dieser Intervalle eine Chemotherapie statt, wurden die Patienten der Gruppe „Chemotherapie ja“ zugeordnet. Alle Substanzen, die die Patienten innerhalb der genannten Zeiträume verabreicht bekamen, werden im Verlauf unabhängig von Dauer, Dosierung oder Kombinationen mit anderen Substanzen aufgelistet.

3.5.3.1 Chemotherapie und Resektion bei KLM

Wie Tabelle 33 zeigt, erhielten von den 249 an der Leber operierten Patienten 178 (71,5%) Patienten zusätzlich zur Resektion der KLM auch eine chemotherapeutische Behandlung. Unter den 177 operierten Männern erhielten 122 (70,1%) eine Chemotherapie. Der Anteil unter den operierten Frauen war mit 56 Patientinnen (74,7%) nicht signifikant größer ($p=0,465$). Bezüglich des Alters lässt sich bei resezierten Patienten eine Abnahme der Anwendung chemotherapeutischer Substanzen ab dem 70. Lebensjahr verzeichnen. Ob es sich beim Primarius um ein Karzinom des Kolons, Rektums oder des rektosigmoidalen Überganges handelte, zeigte sich als nicht signifikanter Einflussfaktor ($p=0,798$), wobei eine Kombination aus Lebermetastasenresektion und Chemotherapie mit 101 von 139 Patienten (72,7%) am häufigsten beim Kolonkarzinom durchgeführt wurde. Als ebenfalls nicht signifikanter Einflussfaktor erwies sich die Behandlung in einem Darmzentrum ($p=0,103$). In Darmzentren wurden 161 (73,2%) der 220 Fälle mit einer Kombination aus Resektion und Chemotherapie behandelt, während dies in nicht als Darmzentren zertifizierten Krankenhäusern für 17 (58,6%) der 29 Patienten zutraf. In Bezug auf die Residualklassifikation der Leber wurde eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Resektion mit 87,0% am häufigsten bei einem Residualtumor R1 ausgewählt. Wurde keine Angabe zur Residualklassifikation gefunden oder war diese unbekannt, fand in 74,5% der Fälle eine Kombinationstherapie statt, während es bei einer R0-Situation 68,8% und bei einer R2-Situation 63,6% waren. Somit zeigte sich die Residualklassifikation als nicht signifikant für die Auswahl einer Kombinationstherapie aus Resektion und Chemotherapie

($p=0,275$). Dies traf auch für die Größe der Lebermetastase zu ($p=0,515$), wobei am häufigsten mit 34 von 42 Patienten (81,0%) bei einer Metastasengröße von 20-29mm und am wenigsten mit 27 von 45 Patienten (60,0%) bei einer Metastasengröße von 10-19mm mit einer Kombination therapiert wurde. Als hoch signifikante Einflussgröße zeigte sich hingegen die Anzahl der Lebermetastasen ($p<0,001$), da die Anwendung von Chemotherapeutika mit der Anzahl der Metastasen zunahm. So erhielten 71 der 118 Patienten (60,2%) mit singulären, 36 der 51 Patienten (70,6%) mit 2 und 29 der 34 Patienten (85,3%) mit 3 Metastasen eine Chemotherapie zusätzlich zur Resektion der KLM. Waren mehr als 3 Leberfiliae dokumentiert, erhielten 34 von 35 Patienten (97,1%) zusätzlich chemotherapeutische Substanzen. Die Lage der Lebermetastasen erwies sich als signifikanter Faktor ($p=0,002$). Fand sich ein monolateraler Befall linksseitig, wurden 30 von 53 Patienten (56,6%), bei monolateral rechtsseitigem Befall 67 von 100 Patienten (67,0%) reseziert und chemotherapiert. Bei bilobulären Metastasen wurden sogar 76 von 89 resezierten Patienten (85,4%) zusätzlich chemotherapeutisch behandelt (Tab. 34).

Tabelle 33: Anwendung von Chemotherapie unter allen leberresezierten Patienten

	Häufigkeit	Prozent
CTX ja	178	71,5
CTX nein	71	28,5
Gesamt	249	100,0

Tabelle 34: Anwendung von Chemotherapie unter den resezierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Zentrumsbehandlung, Residualtumor der Leber, Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen

		Chemotherapie Lebermetastase						Chi- Quadrat
		ja		nein		Gesamt		p-Wert
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Geschlecht	m	122	70,1%	52	29,9%	174	100,0%	0,465
	w	56	74,7%	19	25,3%	75	100,0%	
Alter bei Diagnose	<50,0	11	78,6%	3	21,4%	14	100,0%	0,001
Lebermetastase	50,0 - 59,9	51	81,0%	12	19,0%	63	100,0%	
	60,0 - 69,9	62	78,5%	17	21,5%	79	100,0%	
	70,0 - 79,9	51	62,2%	31	37,8%	82	100,0%	
	80,0+	3	27,3%	8	72,7%	11	100,0%	
Lokalisation Primärtumor	C18 Kolon	101	72,7%	38	27,3%	139	100,0%	0,798
	C19 Rektosig.	5	62,5%	3	37,5%	8	100,0%	
	C20 Rektum	72	70,6%	30	29,4%	102	100,0%	
Zentrumsfall	ja	161	73,2%	59	26,8%	220	100,0%	0,103
	nein	17	58,6%	12	41,4%	29	100,0%	
Residualtumor Leber	R0	110	68,8%	50	31,3%	160	100,0%	0,275
	R1	20	87,0%	3	13,0%	23	100,0%	
	R2	7	63,6%	4	36,4%	11	100,0%	
	RX/RkA	41	74,5%	14	25,5%	55	100,0%	
Anzahl Lebermetastasen	1	71	60,2%	47	39,8%	118	100,0%	<0,001
	2	36	70,6%	15	29,4%	51	100,0%	
	3	29	85,3%	5	14,7%	34	100,0%	
	>3	34	97,1%	1	2,9%	35	100,0%	
	kA	8	72,7%	3	27,3%	11	100,0%	
Größe Lebermetastase (mm)	<10	9	75,0%	3	25,0%	12	100,0%	0,515
	10-19	27	60,0%	18	40,0%	45	100,0%	
	20-29	34	81,0%	8	19,0%	42	100,0%	
	30-39	19	73,1%	7	26,9%	26	100,0%	
	40-49	15	68,2%	7	31,8%	22	100,0%	
	>=50	18	69,2%	8	30,8%	26	100,0%	
	k.A.	56	73,7%	20	26,3%	76	100,0%	
Lage Lebermetastase	Lappen li + re	76	85,4%	13	14,6%	89	100,0%	0,002
	Lappen li S1-4	30	56,6%	23	43,4%	53	100,0%	
	Lappen re S5-8	67	67,0%	33	33,0%	100	100,0%	
	k.A.	5	71,4%	2	28,6%	7	100,0%	
	Gesamt	178	71,5%	71	28,5%	249	100,0%	

3.5.3.1.1 Zeitlicher Zusammenhang der Verabreichung von Chemotherapie und der Durchführung der Lebermetastasen-Resektion im Überblick

Unter allen 159 an synchronen Lebermetastasen operierten Patienten erhielten nur 25 Patienten (15,7%) keine Chemotherapie. 83 Patienten (52,2%) wurde postoperativ eine Chemotherapie verabreicht. Nur präoperativ wurden 12 Patienten (7,5%) chemotherapiert. 39 Patienten (24,5%) erhielten sowohl vor als auch nach der Resektion der KLM chemotherapeutische Substanzen. Unter den 90 Patienten mit metachronen Metastasen war der Anteil an nicht chemotherapierten Patienten mit 46 Fällen (51,1%) deutlich größer als bei KLM synchronen Auftretens. 28 Patienten (31,3%) mit metachronen Lebermetastasen wurden nur nach der Resektion der Metastasen mit zytotoxischen Substanzen behandelt, 9 Patienten (10,0%) vor und nach der Resektion und 7 Patienten (7,8%) erhielten nur präoperativ eine Chemotherapie.

Tabelle 35: zeitlicher Zusammenhang zwischen Chemotherapie und Resektion der Lebermetastasen bei synchronen und metachronen KLM

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Chemo OP (LM) Reihenfolge	Chemo vor OP	12	7,5%	7	7,8%	19	7,6%	<0,001
	Chemo nach OP	83	52,2%	28	31,1%	111	44,6%	
	Chemo vor und nach OP	39	24,5%	9	10,0%	48	19,3%	
	keine Chemo	25	15,7%	46	51,1%	71	28,5%	
	Gesamt	159	100,0%	90	100,0%	249	100,0%	

3.5.3.1.2 Chemotherapie-Substanzen bei präoperativer Verabreichung

Patienten, denen nur präoperativ eine Chemotherapie verabreicht wurde, erhielten bei synchroner hepatischer Metastasierung am häufigsten 5-FU, FS und Oxaliplatin und am zweithäufigsten nur 5-FU. Bei metachronen Metastasen wurden am häufigsten 5-FU, FS und Irinotecan und am zweithäufigsten 5-FU, FS und Oxaliplatin verabreicht. Die genauen Zahlen und Anteile können Tabelle 36 entnommen werden.

Tabelle 36: Verabreichte Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit präoperativer Chemotherapie

Kombinationen	Zeit nach Diagnose KRM						Chi- Quadrat	p-Wert
	synchron		metachron		Gesamt			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		
5FU	3	25,0%	0	0,0%	3	15,8%	0,073	
5FU+FS	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
5FU+FS+Oxaliplatin	6	50,0%	3	42,9%	9	47,4%		
5FU+FS+Irinotecan	1	8,3%	4	57,1%	5	26,3%		
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
andere	2	16,7%	0	0,0%	2	10,5%		
Gesamt	12	100,0%	7	100,0%	19	100,0%		

3.5.3.1.3 Chemotherapie-Substanzen bei postoperativer Verabreichung

Sowohl bei den synchron als auch bei den metachron metastasierten Lebermetastasen fanden die Substanzen 5-FU, FS und Oxaliplatin die häufigste Anwendung, gefolgt von anderer Chemotherapie. Dabei wurden die Substanzen bei 95 Patienten (85,6%) innerhalb von 3 Monaten postoperativ und somit leitliniengetreu verabreicht.

Tabelle 37: Verabreichte postoperative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM

	Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat
	synchron		metachron		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Kombinationen 5FU	2	2,4%	0	0,0%	2	1,8%	0,122
5FU+FS	8	9,6%	0	0,0%	8	7,2%	
5FU+FS+Oxaliplatin	46	55,4%	12	42,9%	58	52,3%	
5FU+FS+Irinotecan	10	12,0%	6	21,4%	16	14,4%	
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
andere	17	20,5%	10	35,7%	27	24,3%	
Gesamt	83	100,0%	28	100,0%	111	100,0%	

Tabelle 38: Anteil der Patienten mit leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn

	Häufigkeit	Prozent
ja	95	85,6
nein	16	14,4
Gesamt	111	100,0

Tabelle 39 zeigt die verwendeten Substanzkombinationen bei den 95 leitliniengerecht chemotherapierten Patienten (85,6%), wohingegen aus Tabelle 40 die Kombinationen ersichtlich sind, die bei den 16 Patienten (14,4%) verabreicht wurden, deren Chemotherapie nicht leitliniengerecht begonnen wurde.

Tabelle 39: Verabreichte Chemotherapeutika bei postoperativ leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn (Beginn innerhalb von 3 Monaten postoperativ)

Kombinationen	Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
	synchron		metachron		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
5FU	2	2,7%	0	0,0%	2	2,1%	0,565
5FU+FS	7	9,3%	0	0,0%	7	7,4%	
5FU+FS+Oxaliplatin	43	57,3%	12	60,0%	55	57,9%	
5FU+FS+Irinotecan	10	13,3%	4	20,0%	14	14,7%	
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
andere	13	17,3%	4	20,0%	17	17,9%	
Gesamt	75	100,0%	20	100,0%	95	100,0%	

Tabelle 40: Verabreichte Chemotherapeutika bei nicht-leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn (Beginn nach mindestens 3 Monaten postoperativ)

Kombinationen	Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
	synchron		metachron		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
5FU	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,094
5FU+FS	1	12,5%	0	0,0%	1	6,3%	
5FU+FS+Oxaliplatin	3	37,5%	0	0,0%	3	18,8%	
5FU+FS+Irinotecan	0	0,0%	2	25,0%	2	12,5%	
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
andere	4	50,0%	6	75,0%	10	62,5%	
Gesamt	8	100,0%	8	100,0%	16	100,0%	

3.5.3.1.4 Chemotherapie-Substanzen bei prä- und postoperativer Verabreichung

Fand die Verabreichung einer Chemotherapie sowohl prä- als auch postoperativ statt (48 Patienten), wurden bei synchronen und metachronen KLM am häufigsten die Substanzen 5-FU, FS und Oxaliplatin verwendet. Alle weiteren verwendeten Substanzen können Tabelle 41 entnommen werden.

Tabelle 41: Verabreichte prä- und postoperative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM

Kombinationen	Zeit nach Diagnose KRM						Chi- Quadrat p-Wert
	synchron		metachron		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
5FU	2	5,1%	0	0,0%	2	4,2%	0,292
5FU+FS	2	5,1%	1	11,1%	3	6,3%	
5FU+FS+Oxaliplatin	20	51,3%	3	33,3%	23	47,9%	
5FU+FS+Irinotecan	8	20,5%	2	22,2%	10	20,8%	
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	4	10,3%	0	0,0%	4	8,3%	
andere	3	7,7%	3	33,3%	6	12,5%	
Gesamt	39	100,0%	9	100,0%	48	100,0%	

Die postoperativ verabreichte Chemotherapie fand dabei bei 32 Patienten (66,7% der 48 Patienten mit prä- und postoperativer Chemotherapie) leitliniengerecht, also innerhalb von 3 Monaten nach erfolgter Metastasenresektion, statt (Tab. 42). Bei 16 Patienten (33,3% der 48 Patienten mit prä- und postoperativer Chemotherapie) hingegen wurde die chemotherapeutische Behandlung verspätet und somit nicht mehr leitliniengerecht begonnen (Tab. 43). Weiterhin blieb die Substanzkombination 5-FU, FS und Oxaliplatin bei synchronen Metastasen als meist verwendete Kombination bestehen.

Tabelle 42: Verabreichte prä- und post-operative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit leitliniengerechtem postoperativem Chemotherapiebeginn

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Kombinationen	5FU	2	7,4%	0	0,0%	2	6,3%	0,459
	5FU+FS	2	7,4%	1	20,0%	3	9,4%	
	5FU+FS+Oxaliplatin	13	48,1%	3	60,0%	16	50,0%	
	5FU+FS+Irinotecan	5	18,5%	0	0,0%	5	15,6%	
	5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	4	14,8%	0	0,0%	4	12,5%	
	andere	1	3,7%	1	20,0%	2	6,3%	
	Gesamt	27	100,0%	5	100,0%	32	100,0%	

Tabelle 43: Verabreichte prä- und post-operative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit nicht-leitliniengerechtem postoperativem Chemotherapiebeginn

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Kombinationen	5FU	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,118
	5FU+FS	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	5FU+FS+Oxaliplatin	7	58,3%	0	0,0%	7	43,8%	
	5FU+FS+Irinotecan	3	25,0%	2	50,0%	5	31,3%	
	5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	andere	2	16,7%	2	50,0%	4	25,0%	
	Gesamt	12	100,0%	4	100,0%	16	100,0%	

3.5.3.2 Chemotherapie bei Patienten ohne Resektion

Die nachfolgende Tabelle 44 zeigt die Behandlung der 598 nicht resezierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Zentrumsbehandlung, Residualtumor der Leber, Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen. Dabei stellt die Spalte „Chemotherapie Lebermetastase nein“ alle rein supportiv behandelten Patienten dar. Insgesamt erhielten 400 der 598 nicht an der Leber operierten Patienten (66,9%) eine Chemotherapie. Unter den männlichen Patienten, bei denen keine hepatische Resektion vorgenommen wurde, erhielten 268 (70,3%) eine chemotherapeutische Substanz. Unter den Frauen waren es nur 132 Patientinnen (60,8%) und somit signifikant weniger ($p=0,017$). Anders als bei den Patienten mit Metastasenresektion zeigte sich bei den Patienten ohne Resektion in Bezug auf die Anwendung einer Chemotherapie ein hochsignifikanter Einfluss des Alters ($p<0,001$). Während unter den operierten Patienten erst ab dem 70. Lebensjahr deutlich weniger chemotherapiert wurde, ist in Tabelle 44 bei den nicht operierten eine kontinuierliche Abnahme der Verwendung von Chemotherapeutika mit Zunahme des Alters zu erkennen. Signifikant zeigte sich hier auch die Lokalisation des Primarius. Bei einem Rektumkarzinom wurde bei 143 Patienten (77,7%) eine Chemotherapie durchgeführt, während dies beim Karzinom des Kolons bzw. Rektosigmoids bei 245 Patienten (62,2%) bzw. 12 Patienten (60,0%) der Fall war ($p=0,001$). Die Behandlung in einem Zentrum sowie die Anzahl der Lebermetastasen erwiesen sich ebenso als signifikante Einflussgrößen ($p=0,020$ bzw. $p=0,004$), die Größe und die Lage der KLM zeigten einen hoch signifikanten Einfluss auf die Anwendung von Chemotherapeutika bei nicht resezierten Patienten (jeweils $p<0,001$). Wie Tabelle 44 zeigt, wurde dabei tendenziell häufiger chemotherapiert, je größer die Metastasen waren. Bezüglich der Lage der Lebermetastasen fällt auf, dass nur 25 Patienten (58,1%) mit monolateralem Befall des linken Leberlappens durch Chemotherapie behandelt wurden, während dies bei monolateral rechtsseitigem Lappenbefall auf 63 Patienten (70,8%) zutraf. Am häufigsten kamen Chemotherapeutika bei nicht resezierten Patienten mit bilateralem Befall zum Einsatz, nämlich bei 205 Patienten (75,1%).

Tabelle 44: Anwendung einer alleinigen Chemotherapie unter den nicht resezierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Zentrumsbehandlung, Residualtumor der Leber, Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen

		Chemotherapie Lebermetastase						Chi-
		ja		nein		Gesamt		Quadrat
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	p-Wert
Geschlecht	m	268	70,3%	113	29,7%	381	100,0%	0,017
	w	132	60,8%	85	39,2%	217	100,0%	
Alter bei Diagnose Lebermetastase	<50,0	35	92,1%	3	7,9%	38	100,0%	<0,001
	50,0 - 59,9	81	90,0%	9	10,0%	90	100,0%	
	60,0 - 69,9	113	77,4%	33	22,6%	146	100,0%	
	70,0 - 79,9	132	62,9%	78	37,1%	210	100,0%	
	80,0+	39	34,2%	75	65,8%	114	100,0%	
Lokalisation Primärtumor	C18 Colon	245	62,2%	149	37,8%	394	100,0%	0,001
	C19 Rektosig- moid	12	60,0%	8	40,0%	20	100,0%	
	C20 Rektum	143	77,7%	41	22,3%	184	100,0%	
Zentrumsfall	ja	333	69,1%	149	30,9%	482	100,0%	0,020
	nein	67	57,8%	49	42,2%	116	100,0%	
Anzahl Lebermetastasen	1	46	60,5%	30	39,5%	76	100,0%	0,004
	2	30	78,9%	8	21,1%	38	100,0%	
	3	12	70,6%	5	29,4%	17	100,0%	
	>3	247	71,2%	100	28,8%	347	100,0%	
	kA	65	54,2%	55	45,8%	120	100,0%	
Größe Lebermetastase (mm)	<10	6	60,0%	4	40,0%	10	100,0%	<0,001
	10-19	33	76,7%	10	23,3%	43	100,0%	
	20-29	27	73,0%	10	27,0%	37	100,0%	
	30-39	30	78,9%	8	21,1%	38	100,0%	
	40-49	19	70,4%	8	29,6%	27	100,0%	
	>=50	73	83,9%	14	16,1%	87	100,0%	
	k.A.	212	59,6%	144	40,4%	356	100,0%	
Lage Lebermetastase	Lappen li + re	205	75,1%	68	24,9%	273	100,0%	<0,001
	Lappen li S1-4	25	58,1%	18	41,9%	43	100,0%	
	Lappen re S5-8	63	70,8%	26	29,2%	89	100,0%	
	k.A.	107	55,4%	86	44,6%	193	100,0%	
	Gesamt	400	66,9%	198	33,1%	598	100,0%	

Wurde nur mit Chemotherapie behandelt und keine Resektion der hepatischen Filiae durchgeführt, fand sich ein signifikanter Unterschied in der Anwendung verschiedener chemotherapeutischer Substanzen bei Patienten mit synchronen und metachronen Lebermetastasen ($p=0,001$). Bei synchroner Metastasierung fand in den ersten 6 Monaten nach Diagnosestellung der KLM mit 107 Fällen (34,0%) am häufigsten eine Anwendung von 5-FU, FS und Oxaliplatin statt, gefolgt von 98 Patienten (31,1%) mit 5-FU, FS und Irinotecan. Bei metachroner Metastasierung wurde in 29 Fällen (34,1%) eine andere oder keine Chemotherapie verwendet. Am zweithäufigsten wurde mit 28 Fällen (32,9%) 5-FU, FS und Irinotecan angewandt, während am dritthäufigsten mit 11 Fällen (12,9%) die Kombination 5-FU, FS und Oxaliplatin Anwendung fand.

Tabelle 45: Verwendete Chemotherapeutika bei an der Leber nicht resezierten Patienten

		Zeit nach Diagnose KRK						Chi- Quadrat p-Wert
		synchron		metachron		Gesamt		
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Kombinationen	5FU	6	1,9%	2	2,4%	8	2,0%	0,001
	5FU+FS	15	4,8%	9	10,6%	24	6,0%	
	5FU+FS+Oxaliplatin	107	34,0%	11	12,9%	118	29,5%	
	5FU+FS+Irinotecan	98	31,1%	28	32,9%	126	31,5%	
	5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	30	9,5%	6	7,1%	36	9,0%	
	andere	59	18,7%	29	34,1%	88	22,0%	
	Gesamt	315	100,0%	85	100,0%	400	100,0%	

3.5.3.3 Tumorkonferenz bei alleiniger Chemotherapie

Unter den Patienten, die nur mittels Chemotherapie behandelt wurde, fand bei 251 Patienten (62,8%) eine prätherapeutische Tumorkonferenz statt, bei 37 Patienten nicht (9,3%). Keine Angabe bzgl. des Stattfindens einer interdisziplinären Diskussion konnte in 112 Fällen (28,0%) gefunden werden.

Tabelle 46: prätherapeutische Tumorkonferenz bei Patienten mit Chemotherapie

	Häufigkeit	Prozent
ja	251	62,8
nein	37	9,3
kA	112	28,0
Gesamt	400	100,0

3.5.3.4 Angaben zu Gründen bei nicht durchgeführter Chemotherapie

Aus den Arztbriefen konnten verschiedene Gründe eruiert werden, die das Ausbleiben einer chemotherapeutischen Medikation der 269 Patienten rechtfertigten. Bei 134 Patienten (49,8%) konnte keine Angabe dazu gefunden werden. Eine Ablehnung der Chemotherapie wurde von 11 der 71 nur operierten Patienten (15,5%) ausgesprochen. Unter den 198 rein supportiv behandelten Patienten lehnten 42 (21,2%) eine Chemotherapie ab. Jeweils 6 der 71 an der Leber resezierten Patienten (8,5%) wurde ein chemotherapeutisches Vorgehen nicht empfohlen oder es konnte aufgrund von Komorbiditäten nicht durchgeführt werden. Desweiteren konnte bei 24 der 198 rein supportiv behandelten Patienten (12,1%) aufgrund eines frühzeitigen Todes nach Diagnose keine Chemotherapie verabreicht werden. 21 Patienten (10,6%) wiesen einen schlechten Allgemeinzustand auf, weshalb diese eine rein supportiven Therapie erhielten. Weitere Gründe können Tabelle 47 entnommen werden.

Tabelle 47: Gründe, die gegen die Anwendung einer Chemotherapie genannt wurden

		Therapie Lebermetastase					
		OP		Supportiv		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Grund keine Chemotherapie	verstorben	2	2,8%	24	12,1%	26	9,7%
	abgelehnt	11	15,5%	42	21,2%	53	19,7%
	AZ	5	7,0%	21	10,6%	26	9,7%
	Komorbidität	6	8,5%	11	5,6%	17	6,3%
	Alter	1	1,4%	2	1,0%	3	1,1%
	nicht empfohlen	6	8,5%	2	1,0%	8	3,0%
	Sonstige	1	1,4%	1	0,5%	2	0,7%
	kA	39	54,9%	95	48,0%	134	49,8%
	Gesamt	71	100,0%	198	100,0%	269	100,0%

3.5.4 Antikörpertherapie

Unter den 249 an der Leber resezierten Patienten wurde bei 28 (11,2%) eine Antikörpertherapie mit dem Antikörper Bevacizumab und bei 22 (8,8%) mit Cetuximab durchgeführt.

Tabelle 48: Verabreichte Antikörper bei den Patienten mit Lebermetastasenresektion

	Häufigkeit	Prozent
Bevacizumab	28	11,2
Cetuximab	22	8,8
andere/kein Antikörper	199	79,9
Gesamt	249	100,0

Fand keine Resektion der Lebermetastasen statt, wurde zusätzlich zur Chemotherapie bei 149 Patienten (37,3%) der Antikörper Bevacizumab und bei 53 Patienten (13,3%) der Antikörper Cetuximab verabreicht.

Tabelle 49: Verabreichte Antikörper bei den Patienten ohne Lebermetastasenresektion mit Chemotherapie

	Häufigkeit	Prozent
Bevacizumab	149	37,3
Cetuximab	53	13,3
andere/kein Antikörper	198	49,5
Gesamt	400	100,0

3.6 Überlebensanalysen

Zur Schätzung und Darstellung des Gesamtüberlebens der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurde für das folgende Kapitel die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Cox-Regression diente der Schätzung der Hazard Ratio mit einem jeweils 95%-Konfidenzintervall. Multivariable Regressionsmodelle wurden zur Risikoadjustierung eingesetzt. Mittels Log-Rank-Test konnten die Einflussgrößen verschiedener Variablen auf deren Signifikanz getestet werden.

3.6.1 Überleben von Patienten mit und ohne kolorektale Lebermetastasen

Abb. 25 zeigt das mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überleben von Patienten mit und ohne hepatische Metastasen bei kolorektalem Karzinom im 5-Jahresintervall nach Diagnose des KRK. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten ohne Lebermetastasen 6,6 Jahre und mit Lebermetastasen 1,8 Jahre. Ohne hepatische Filiae betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 81,2%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 68,0% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 59,3%. Mit KLM lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 69,5%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 31,3% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 19,0%. Der Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test als hochsignifikant ($p < 0,001$) mit einer mittels univariabler Cox-Regression geschätzten Hazard Ratio (HR) von 2,720 für Patienten mit KLM gegenüber Patienten ohne KLM (CI 2,471-2,994).

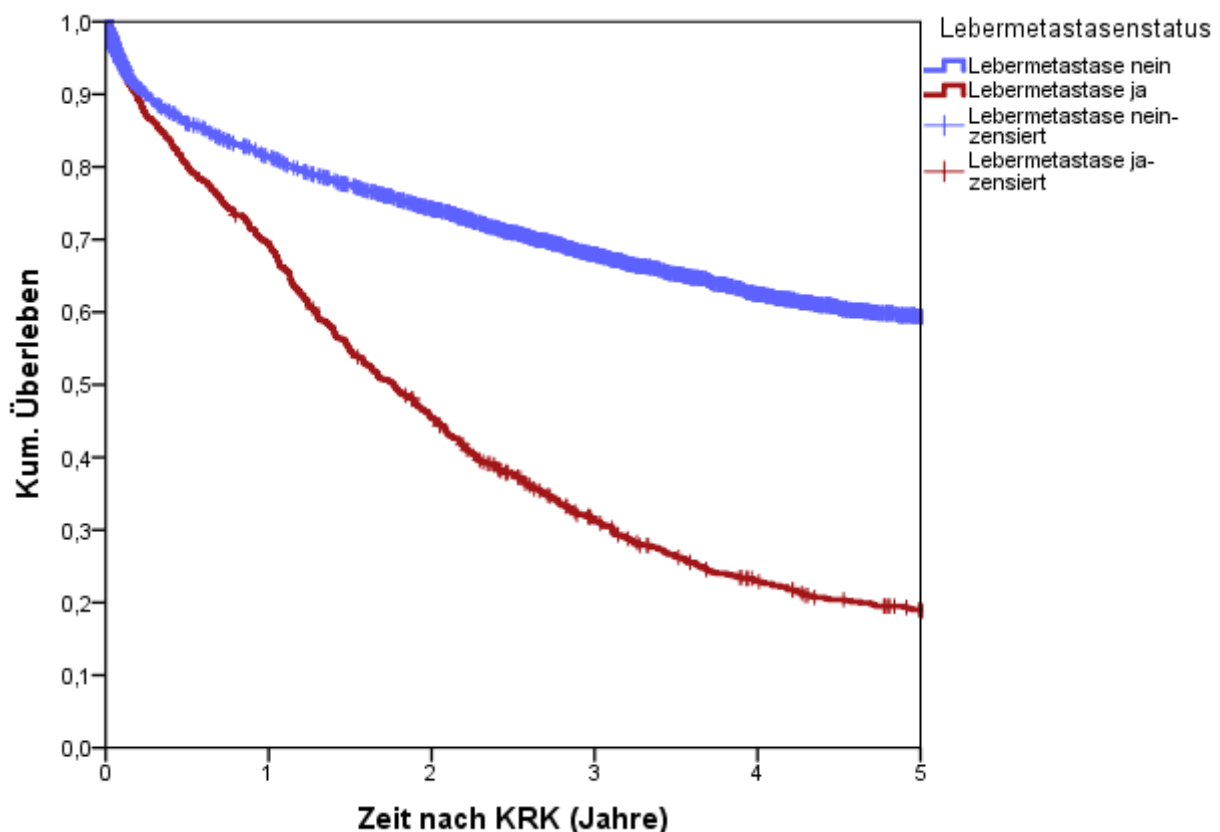


Abbildung 25: Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom mit und ohne kolorektale Lebermetastasen (Kaplan-Meier-Kurven); $n(\text{Gesamt})=4219$; $n(\text{KLM nein})=3363$; $n(\text{KLM ja})=856$

Tabelle 50: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens von Lebermetastasen

	Lebermetastasenstatus	Lebermetastase nein		Lebermetastase ja	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Lebermetastase nein			452,891	<0,001
	Lebermetastase ja	452,891	<0,001		

3.6.2 Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit KLM

Im Folgenden wird das Kollektiv der 847 Patienten mit kolorektalen Metastasen in der Leber mit ausreichender Verlaufsdocumentation und ohne Vorliegen lebereigener bösartiger Tumoren bezüglich Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben untersucht. Das Beobachtungsintervall bezieht sich jeweils auf die Zeit nach Diagnose der ersten Lebermetastase.

3.6.2.1 Geschlecht als Einflussfaktor auf das Überleben

Abbildung 26 zeigt den geschlechterspezifischen Vergleich im Überleben mit kolorektalen Lebermetastasen. Das mediane Überleben bei männlichen Patienten belief sich auf 1,4 Jahre, bei weiblichen Patienten auf 1,2 Jahre. Männer zeigten ein 1-Jahres-Überleben von 63,0%, ein 3-Jahres-Überleben von 27,9% und ein 5-Jahres-Überleben von 17,7%. Unter den weiblichen Patienten fand sich eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 55,6%, eine 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 23,6% und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 14,7%. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,216$) mit einer HR von 1,120 (CI 0,954-1,307) von Frauen gegenüber Männern.

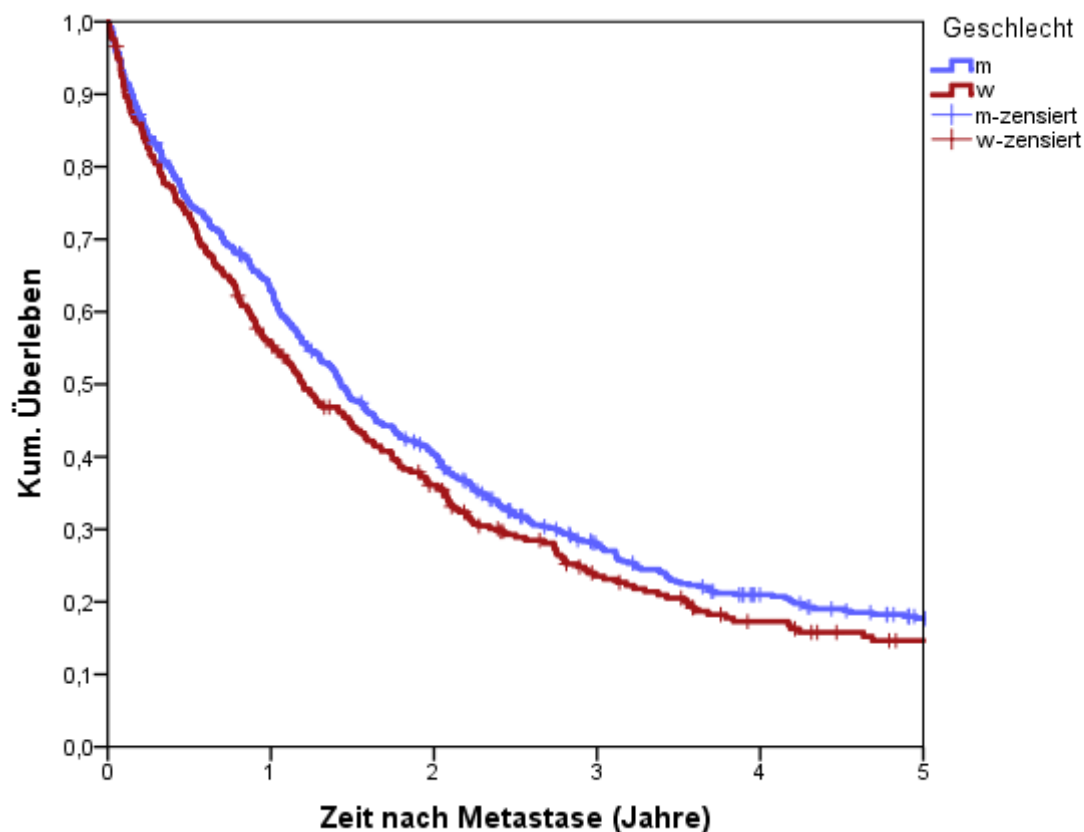


Abbildung 26: Überleben mit KLM bei Männern und Frauen; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(m)=555$, $n(w)=292$

Tabelle 51: Log-Rank-Test über den Einfluss des Geschlechts

	Geschlecht	m		w	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	m			1,532	,216
	w	1,532	,216		

3.6.2.2 Alter als Einflussfaktor auf das Überleben

Abbildung 27 veranschaulicht die altersabhängige Überlebenswahrscheinlichkeit im Kollektiv. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren, betrug 1,6 Jahre nach Diagnose der Lebermetastase. Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für diese jüngste Gruppe 75,0%, 34,0% bzw. 16,2%. Patienten zwischen 50 und 59,9 Jahren überlebten im Median 2,0 Jahre und zeigten somit das längste mediane Überleben gegenüber den anderen Gruppen. Das 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben betrug 77,8%, 37,1% bzw. 27,8%. Die HR für diese Altersgruppe betrug im Vergleich zu der jüngsten Gruppe 0,827 (CI 0,576-1,187, $p=0,303$). Zwischen 60 und 69,9 sowie zwischen 70 und 79,9 Jahren zeigte sich jeweils ein medianes Überleben von 1,4 Jahren. Die jüngere der beiden Gruppen wies dabei ein 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben von 62,2%, 31,1% bzw. 20,5% auf, wohingegen die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei den 70-79,9-Jährigen 59,0%, 23,7% bzw. 14,5% betragen. Die HR im Vergleich zu den Patienten unter 50 Jahren betrug 1,030 (CI 0,730-1,453; $p=0,866$) für Patienten im Alter zwischen 60 und 69,9 Jahren bzw. 1,271 (CI 0,910-1,777; $p=0,160$) für Patienten im Alter zwischen 70 und 79,9 Jahren. Mit nur 0,5 Jahren überlebten Patienten jenseits der 80 Jahre im Median hoch signifikant kürzer als die unter 50-Jährigen. Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten betrug 33,6%, 8,0% bzw. 1,1%, die HR gegenüber den unter 50-Jährigen 2,578 (CI 1,798-3,696; $p<0,001$).

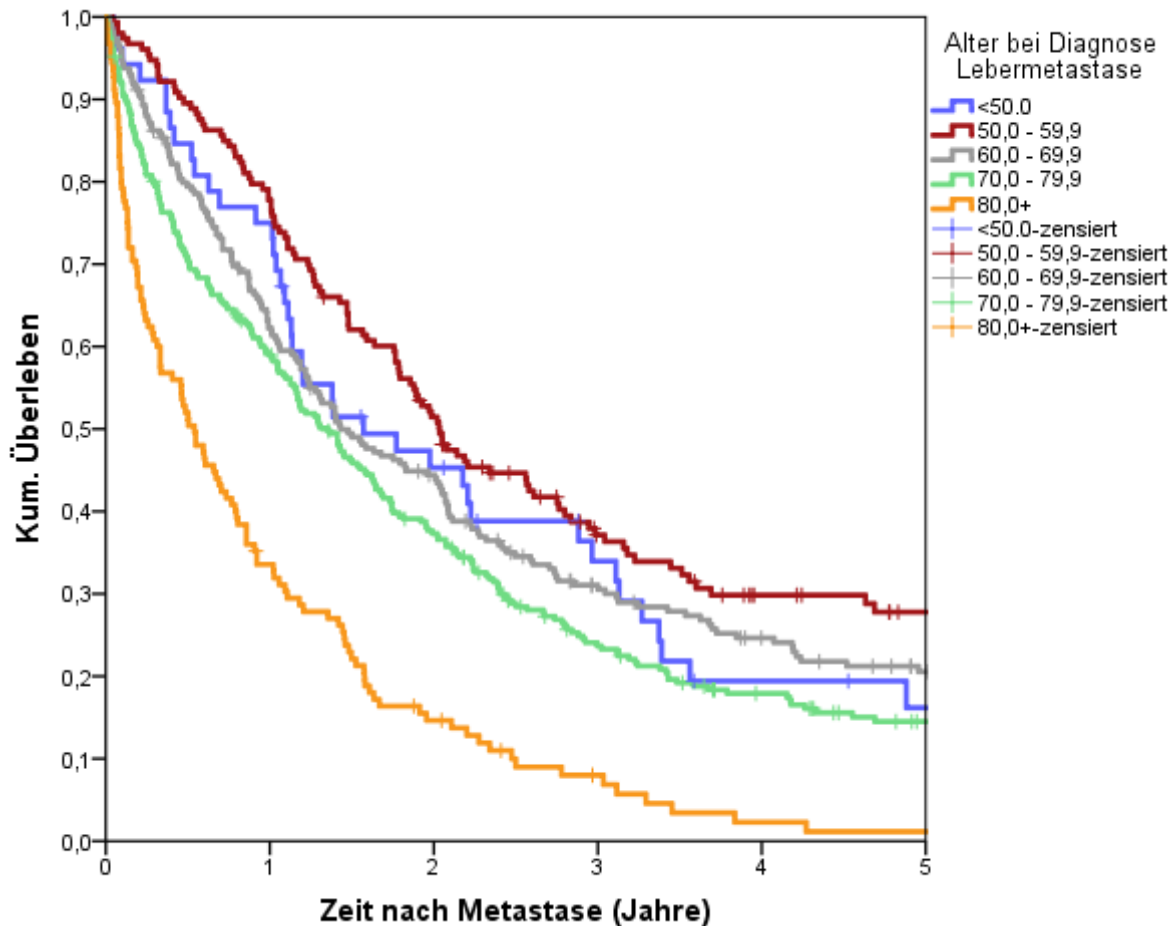


Abbildung 27: Überleben mit KLM bei verschiedenen Altersgruppen; n(Gesamt)=847, n(<50,0)=52, n(50,0-59,9)=153, n(60,0-69,9)=225, n(70,0-79,9)=292, n(80,0+)=125

Tabelle 52: Log-Rank-Test über den Einfluss des Alters, aufgeteilt nach folgenden Altersgruppen: <50,0 Jahre; 50,0-59,9 Jahre; 60,0-69,9 Jahre; 70,0-79,9 Jahre; über 80 Jahre

	Alter bei Diagnose KLM	<50.0		50,0 - 59,9		60,0 - 69,9		70,0 - 79,9		80,0+	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<50,0			1,176	,278	,030	,863	1,859	,173	25,328	<0,001
	50,0 - 59,9	1,176	,278			3,607	,058	14,509	<0,001	79,402	<0,001
	60,0 - 69,9	,030	,863	3,607	,058			4,332	,037	54,717	<0,001
	70,0 - 79,9	1,859	,173	14,509	<0,001	4,332	,037			36,961	<0,001
	80,0+	25,328	<0,001	79,402	<0,001	54,717	<0,001	36,961	<0,001		

Vereinfacht man die Altersgruppen in Patienten, die unter oder mindestens 70 Jahre alt sind, zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Das mediane Überleben lag bei 1,8 Jahren bei der jüngeren der beiden Vergleichsgruppen und bei 1,0 Jahren bei der älteren. Für die unter 70-Jährigen zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben von 69,4%, ein 3-Jahres-Überleben von 33,6% und ein 5-Jahres-Überleben von 22,5%, während die Wahrscheinlichkeiten 1, 3 und 5 Jahre zu überleben, bei den mindestens 70-Jährigen bei 51,3%, 19,0% und 10,6% lagen. Setzt man die <70-Jährigen als Referenzwert, so ergibt sich für die ältere Vergleichsgruppe eine HR von 1,602 (CI 1,378-1,862; $p < 0,001$).

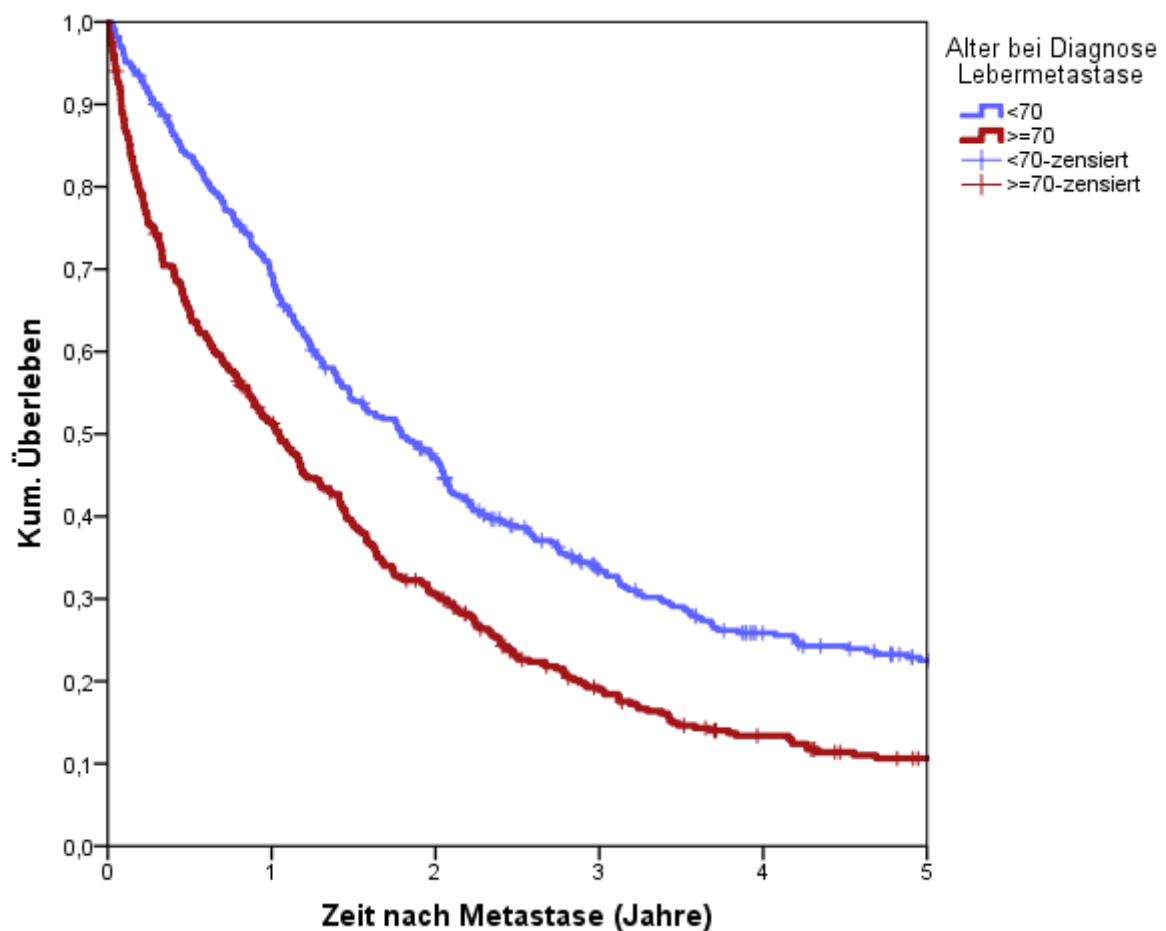


Abbildung 28: Überleben mit KLM bei Patienten über und unter 70 Jahren; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(<70)=430$, $n(\geq 70)=417$

Tabelle 53: Log-Rank-Test über den Einfluss des Alters, aufgeteilt nach folgenden Altersgruppen: unter und mindestens 70 Jahre

	Alter bei Diagnose Lebermetastase	<70		≥70	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<70			38,390	<0,001
	≥70	38,390	<0,001		

3.6.2.3 Lokalisation des Primarius als Einflussfaktor auf das Überleben

Im Überlebensvergleich nach Lokalisation des kolorektalen Karzinoms zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Vorliegen des Primärtumors im Vergleich Kolon oder Rektum ($p=0,006$). Das mediane Überleben beim Kolonkarzinom betrug 1,2 Jahre mit 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 56,8%, 23,8% und 14,9%. Beim Rektumkarzinom überlebten die Patienten im Median 1,6 Jahre mit Überlebenswahrscheinlichkeiten von 67,6%, 30,6% und 19,3% nach 1, 3 und 5 Jahren. Der Median bei Vorliegen des Primarius im Rektosigmoid lag bei 1,5 Jahren. Das Überleben nach 1 Jahr betrug 57,1%, nach 3 Jahren 32,8% und nach 5 Jahren 26,3%. Es zeigte sich eine HR des Rektumkarzinoms von 0,798 (CI 0,679-0,937; $p=0,006$) und des Karzinoms am rektosigmoidalen Übergang von 0,766 (CI 0,484-1,213; $p=0,255$) gegenüber dem Kolonkarzinom.

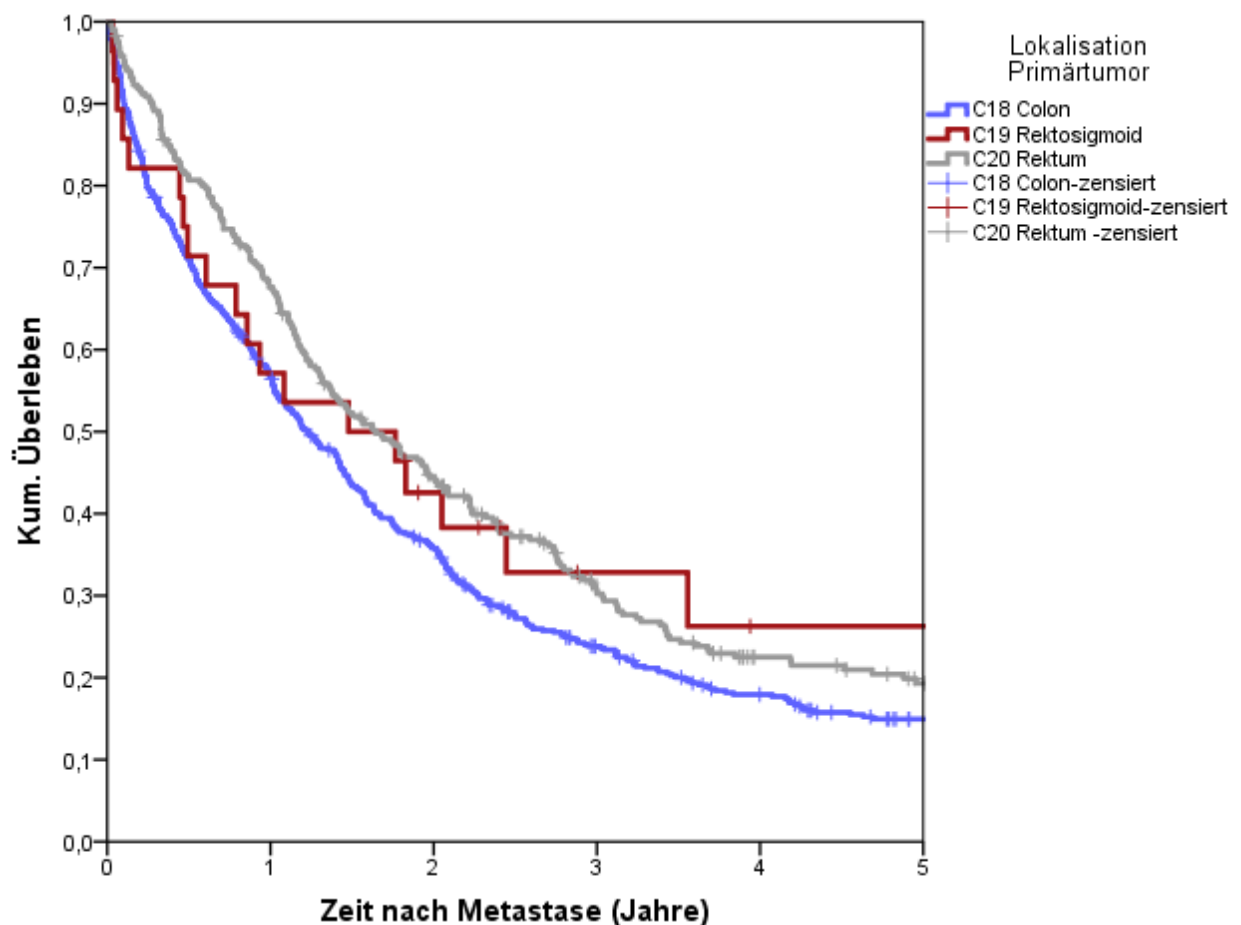


Abbildung 29: Überleben mit KLM in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{C18})=533$, $n(\text{C19})=28$, $n(\text{C20})=286$

Tabelle 54: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lokalisation des Primärtumors

		C18 Colon	C19 Rektosigmoid	C20 Rektum
	Lokalisation Primärtumor	Chi-Quadrat Sig.	Chi-Quadrat Sig.	Chi-Quadrat Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	C18 Colon		1,332 ,248	7,638 ,006
	C19 Rektosigmoid	1,332 ,248		,012 ,912
	C20 Rektum	7,638 ,006	,012 ,912	

3.6.2.4 Synchrones/metachrones Auftreten der Metastasen als Einflussfaktor auf das Überleben

Abbildung 30 zeigt das Gesamtüberleben bei Patienten mit synchronen und metachronen Lebermetastasen. Das mediane Überleben für synchrone KLM betrug 1,3 Jahre mit einer Überlebenschance von 59,2% nach 1 Jahr, 24,1% nach 3 und 14,4% nach 5 Jahren. Patienten mit metachronen KLM überlebten im Median 1,6 Jahre mit einer 1-Jahres-Überlebenschance von 64,2%, einer 3-Jahres-Überlebenschance von 33,4% und einer 5-Jahres-Überlebenschance von 23,8%. Somit überlebten Patienten mit metachronen hepatischen Metastasen signifikant länger ($p=0,002$). In der univariablen Cox-Regression ergab sich eine HR von 0,758 für metachrone gegenüber synchronen KLM (CI 0,633-0,906; $p=0,002$).

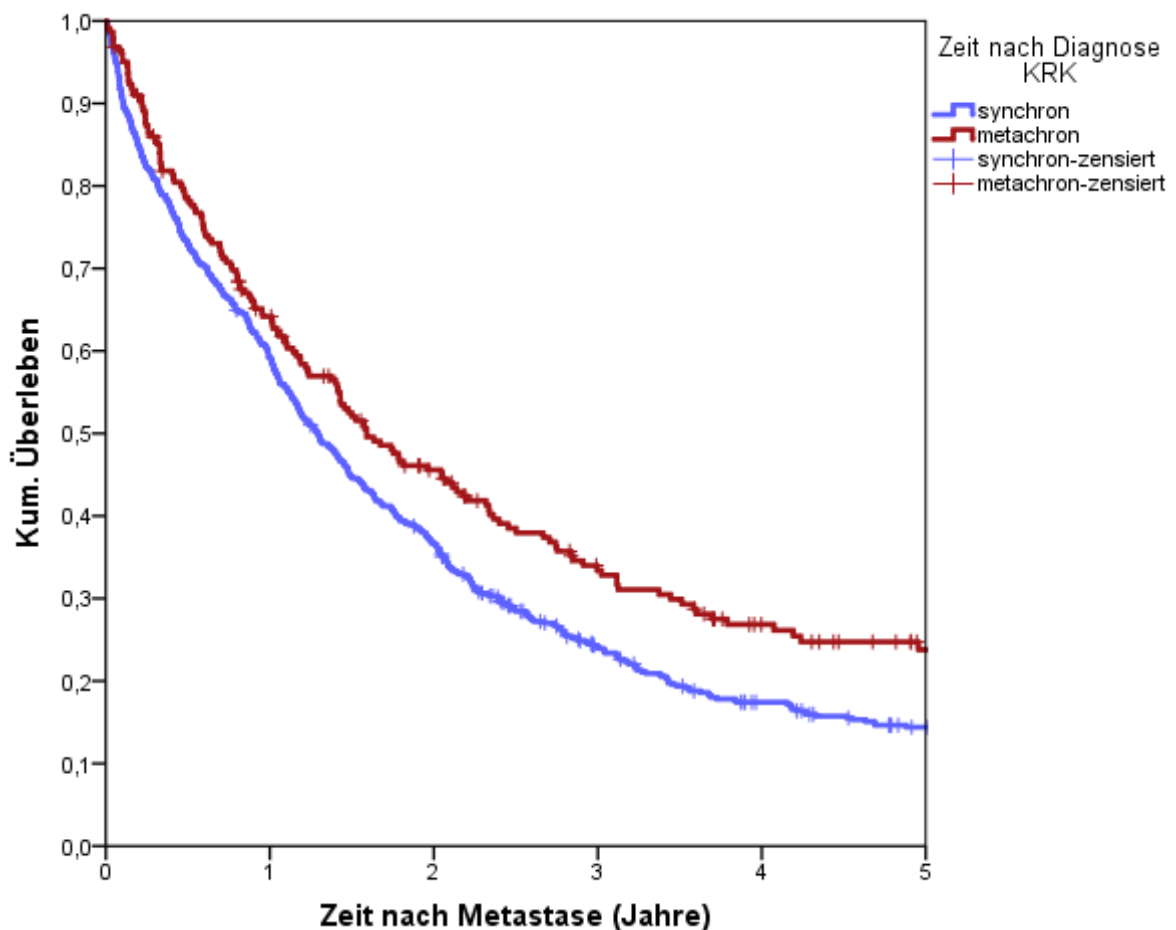


Abbildung 30: Überleben mit KLM in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Metastasen; n(Gesamt)=847, n(synchron)=625, n(metachron)=222

Tabelle 55: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Auftretens von Lebermetastasen (synchrones oder metachrones Auftreten)

	Zeit nach Diagnose KRK	synchron		metachron	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	synchron			9,305	,002
	metachron	9,305	,002		

3.6.2.5 Anzahl der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben

Bei Betrachtung des Überlebens nach Anzahl der Lebermetastasen zeigte sich ein hoch signifikant längeres Überleben bei 1 bis 3 vorhandenen KLM gegenüber dem Vorliegen von >3 bzw. einer unbekanntem Anzahl an Metastasen (alle Vergleiche im Log-Rank-Test mit $p < 0,001$). Das mediane Überleben war mit 3,0 Jahren bei einer singulären KLM am längsten. Bei Vorliegen von 2 Metastasen betrug es 2,3 Jahre, bei 3 KLM 2,8 Jahre, bei mehr als 3 Lebermetastasen 1,0 Jahre und bei unbekannter Anzahl 0,8 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit, 1, 3 bzw. 5 Jahre lang nach Diagnosestellung der KLM zu überleben, betrug für singuläre Lebermetastasen 75,6%, 49,5% bzw. 36,9%, bei Vorliegen von 2 Metastasen 86,5%, 39,6% bzw. 30,1% und bei 3 Leberfiliae 84,3%, 45,6% bzw. 31,1%. Wenn mehr als 3 Streuherde in der Leber diagnostiziert wurden, lagen das 1-Jahres-Überleben bei 49,9%, das 3-Jahres-Überleben bei 12,6% und das 5-Jahres-Überleben bei 4,4%. Bei unbekannter Anzahl betrug die Wahrscheinlichkeiten zu überleben 41,6% nach 1 Jahr, 15,3% nach 3 Jahren und 6,1% nach 5 Jahren.

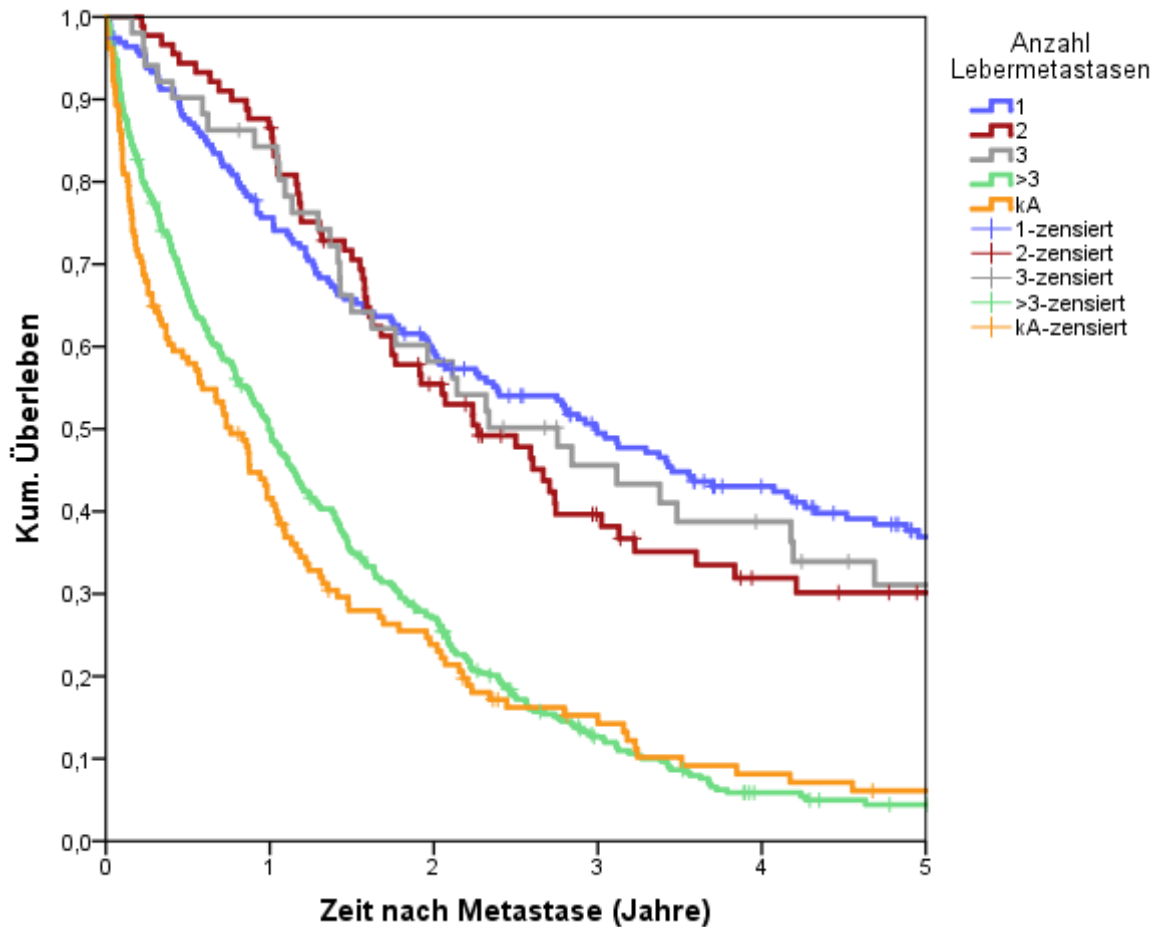


Abbildung 31: Überleben mit KLM in Abhängigkeit der Metastasenanzahl; n(Gesamt)=847, n(1)=194, n(2)=89, n(3)=51, n(>3)=382, n(kA)=131

Tabelle 56: Log-Rank-Test über den Einfluss der Anzahl der vorhandenen Lebermetastasen

		1		2		3		>3		kA	
Anzahl Lebermetastasen		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1			,394	,530	,153	,696	104,225	<0,001	72,469	<0,001
	2	,394	,530			,026	,871	46,851	<0,001	41,549	<0,001
	3	,153	,696	,026	,871			33,349	<0,001	28,634	<0,001
	>3	104,225	<0,001	46,851	<0,001	33,349	<0,001			,780	,377
	kA	72,469	<0,001	41,549	<0,001	28,634	<0,001	,780	,377		

3.6.2.6 Größe der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben

In Abbildung 32 ist der 5-Jahres-Überlebensverlauf in Abhängigkeit von der Größe der Lebermetastasen dargestellt. Das mediane Überleben für Patienten mit Metastasen, die kleiner als 10mm waren, betrug 3,5 Jahre, bei einer Größe von 10-19mm lag es bei 2,5 Jahren, bei 20-29mm bei 2,0 Jahren, bei 30-39mm bei 1,8 Jahren, bei 40-49mm bei 2,0 Jahren, und wenn die größte Metastase einen Durchmesser von mindestens 50mm hatte, betrug das mediane Überleben 1,5 Jahre. Bei unbekannter Metastasengröße überlebten die Patienten im Median 0,9 Jahre. Das 5-Jahres-Überleben bei Filiae unter 10mm betrug 35,0%, bei Herden zwischen 10 und 19mm 35,4%, bei 20-29mm 20,5%, bei 30-39mm 19,3%, bei 40-49mm 17,1%, bei KLM von mindestens 50mm 16% und bei unbekannter Metastasengröße 10,9%. Somit zeigt sich ein deutlicher Gradient der Überlebenschancen in Abhängigkeit der Größe der Lebermetastasen.

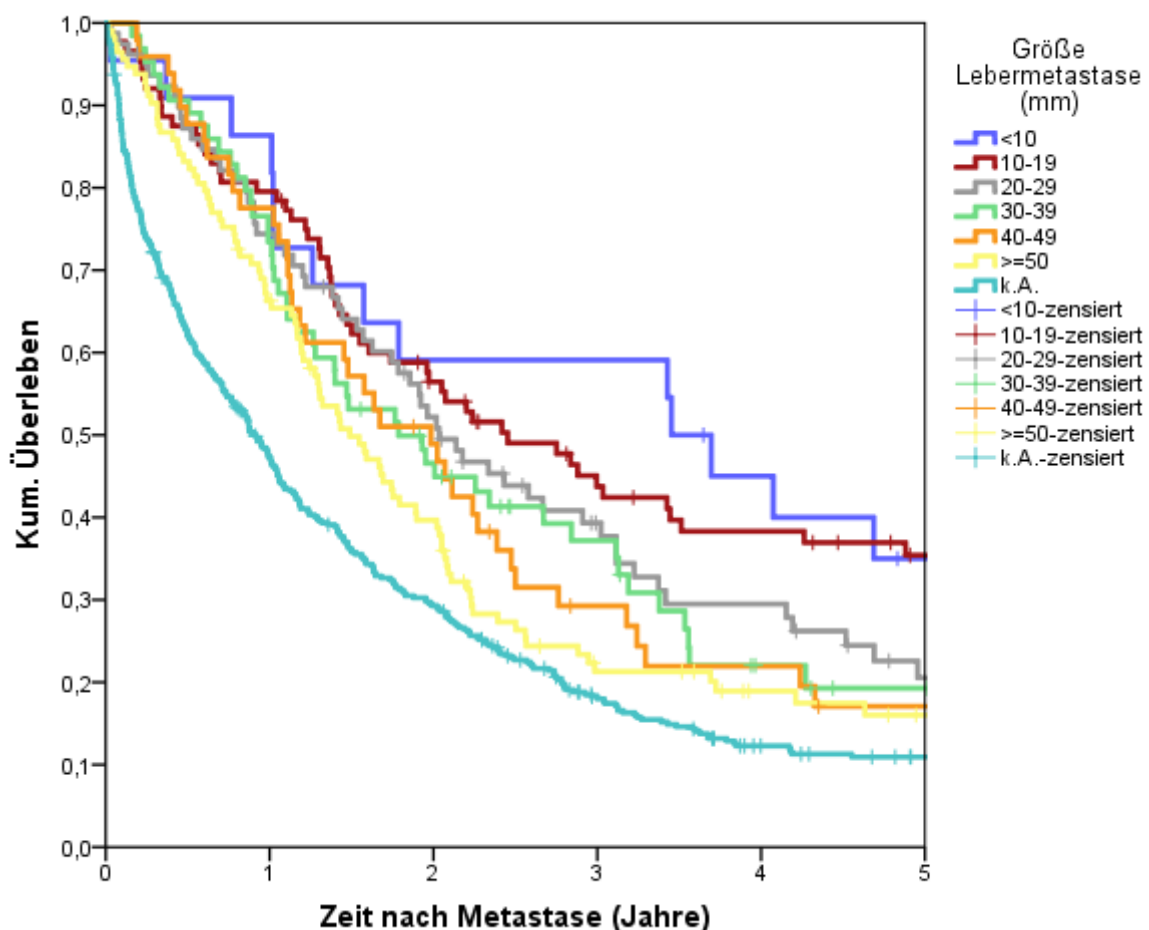


Abbildung 32: Überleben mit KLM in Abhängigkeit der Metastasengröße; n(Gesamt)=847, n(<10)=22, n(10-19)=88, n(20-29)=79, n(30-39)=64, n(40-49)=49, n(>=50)=113, n(kA)=43

Tabelle 57: Log-Rank-Test über den Einfluss der Größe der Lebermetastase(n)

		<10		10-19		20-29		30-39		40-49		≥50		k.A.	
		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.		Chi- Quadrat Sig.	
Größe Lebermetastase (mm)		Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.	Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<10			,128	,721	2,029	,154	2,340	,126	2,511	,113	4,908	,027	11,523	,001
	10-19	,128	,721			2,056	,152	2,216	,137	2,686	,101	9,796	,002	31,258	<0,001
	20-29	2,029	,154	2,056	,152			,077	,782	,214	,644	3,374	,066	15,941	<0,001
	30-39	2,340	,126	2,216	,137	,077	,782			,055	,814	1,585	,208	11,675	,001
	40-49	2,511	,113	2,686	,101	,214	,644	,055	,814			,847	,358	7,988	,005
	≥50	4,908	,027	9,796	,002	3,374	,066	1,585	,208	,847	,358			7,302	,007
	k.A.	11,523	,001	31,258	<0,001	15,941	<0,001	11,675	,001	7,988	,005	7,302	,007		

3.6.2.7 Lage der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben

Abbildung 33 zeigt das Überleben in Abhängigkeit von der Lage der hepatischen Metastasen. Im Median überlebten Patienten mit monolateralen Metastasen im linken Lappen 1,8 Jahre, mit monolateralen Metastasen im rechten Lappen 2,4 Jahre und mit bilateralem Befall 1,4 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Diagnose der KLM zu überleben, betrug bei Patienten mit Metastasen im linken Lappen 28,3%, im rechten Lappen 33,0%, und 11,9% bei bilateralem Befall. Lag keine Angabe bzgl. der Lage der KLM vor, sank die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 1,6%. Im Vergleich zum Befall beider Lappen ergab sich eine HR bei Metastasen nur im linken Lappen von 0,640 (CI 0,492-0,833; $p=0,001$), bei Metastasen nur im rechten Lappen von 0,539 (CI 0,437-0,664; $p<0,001$) und bei fehlender Angabe von 1,806 (CI 1,503-2,171; $p<0,001$).

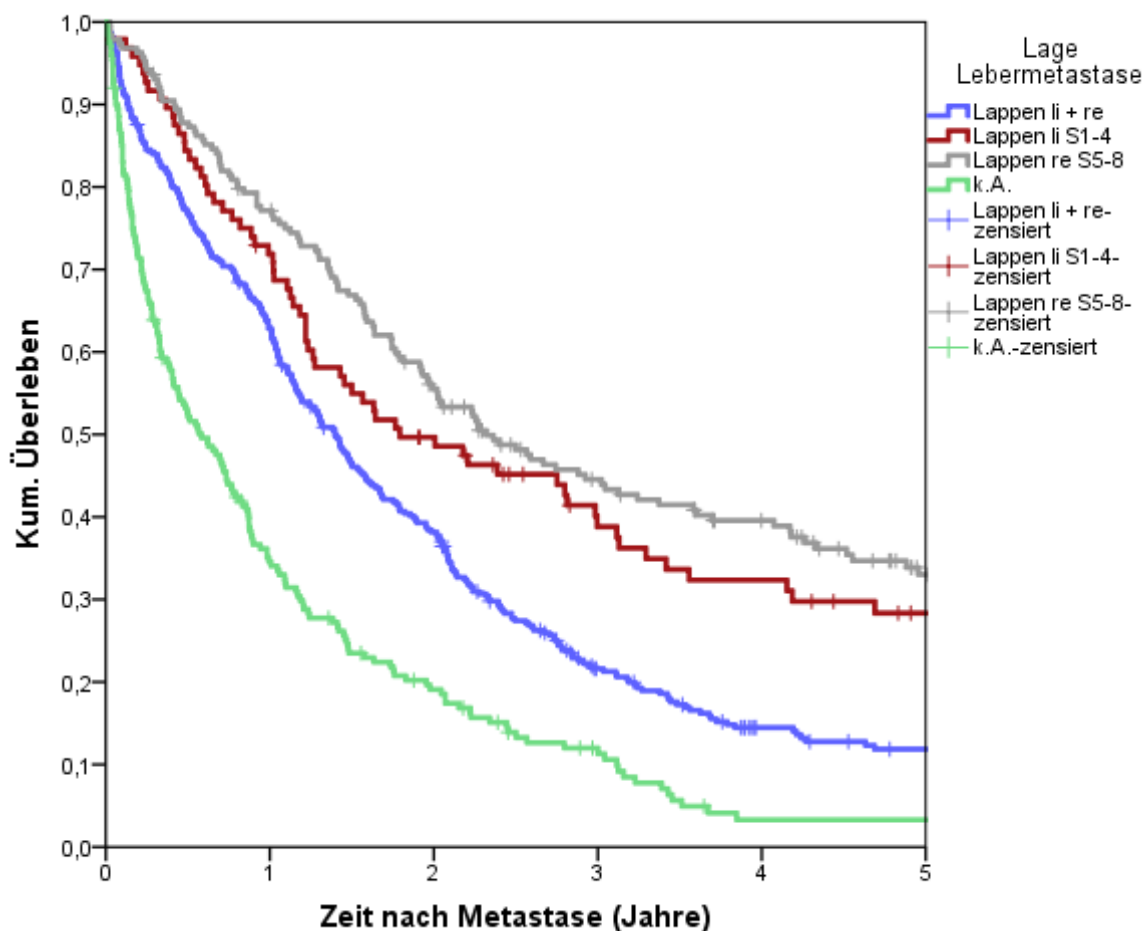


Abbildung 33: Überleben mit KLM in Abhängigkeit des Lappenbefalls; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{li+re})=362$, $n(\text{li})=96$, $n(\text{re})=189$, $n(\text{kA})=200$

Tabelle 58: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lage der Lebermetastase(n)

	Lage Lebermetastase	Lappen li + re		Lappen li S1-4		Lappen re S5-8		k.A.	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Lappen li + re			11,410	,001	35,809	<0,001	40,175	<0,001
	Lappen li S1-4	11,410	,001			1,393	,238	48,638	<0,001
	Lappen re S5-8	35,809	<0,001	1,393	,238			102,595	<0,001
	k.A.	40,175	<0,001	48,638	<0,001	102,595	<0,001		

3.6.2.8 Vorliegen eines Zweittumors als Einflussfaktor auf das Überleben

Das Vorliegen eines Zweittumors vor oder gleichzeitig zur Diagnose der Lebermetastasen zeigte sich als signifikant negativer Einflussfaktor auf das Überleben ($p=0,026$). Im Median überlebten Patienten mit Zweittumor 1,0 Jahre und ohne 1,4 Jahre. Die Überlebenschancen nach einem Jahr betrug 53,1%, nach 3 Jahren 21,8% und nach 5 Jahren 11,3%, wenn eine andere bösartige Neubildung vorlag. Ohne Zweittumor belief sich das 1-Jahres-Überleben auf 61,6%, das 3-Jahres-Überleben auf 27,1% und das 5-Jahres-Überleben auf 17,5%. Die HR für Patienten mit Zweittumor lag bei 1,275 (CI 1,028-1,580; $p=0,026$) gegenüber der Gruppe ohne Vorliegen eines Zweittumors.

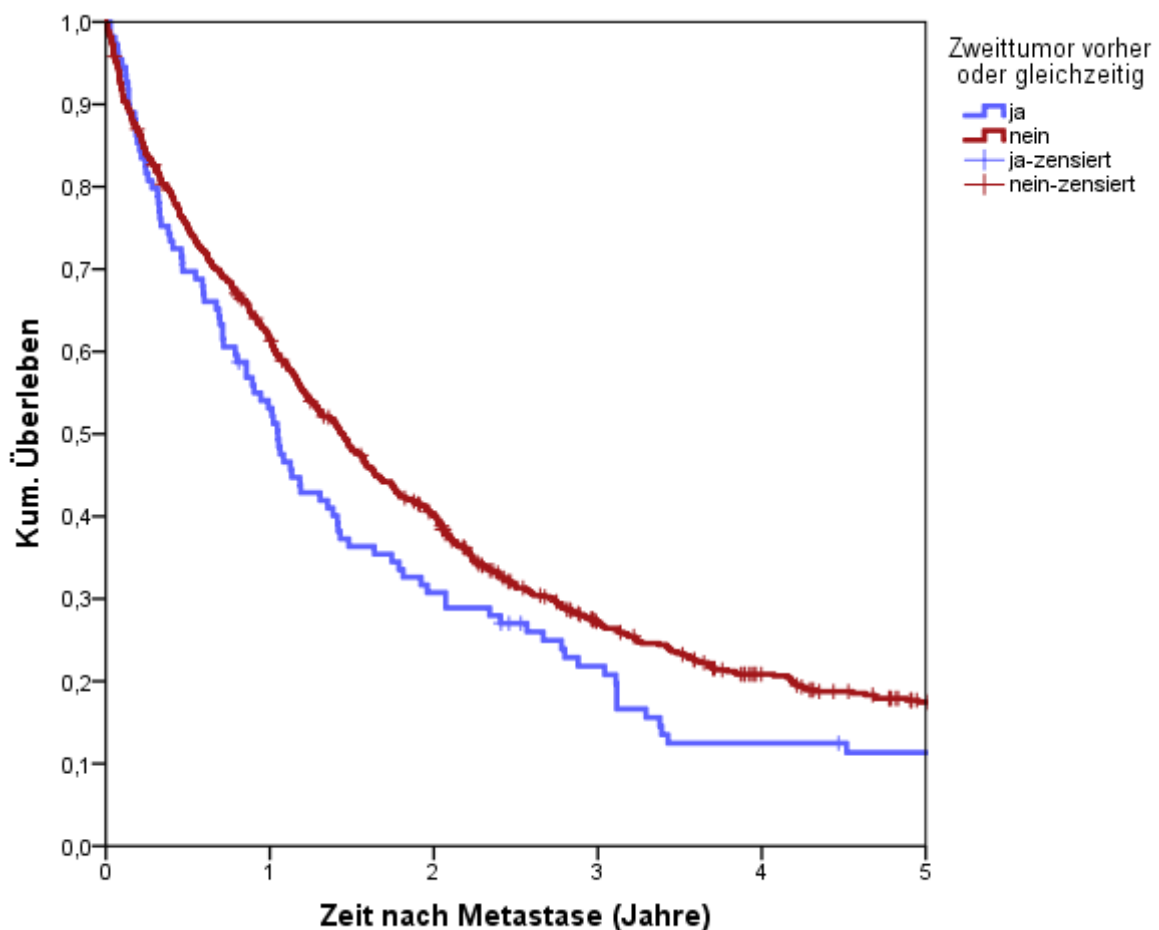


Abbildung 34: Überleben mit KLM bei Patienten mit und ohne vorhergehendem oder gleichzeitigem Vorliegen einer bösartigen Neubildung anderer Entität; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{ja})=109$, $n(\text{nein})=738$

Tabelle 59: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens eines Zweittumors

		ja		nein	
Zweittumor vorher oder gleichzeitig		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			4,929	,026
	nein	4,929	,026		

3.6.2.9 Vorliegen von extrahepatischen Metastasen als Einflussfaktor auf das Überleben

Der negative Einfluss des Vorliegens extrahepatischer Metastasen auf das Überleben wird in Abbildung 35 dargestellt und zeigte sich im Log-Rank-Test hoch signifikant ($p < 0,001$). Patienten ohne extrahepatische Metastasen überlebten im Median 1,9 Jahre, während diejenigen mit extrahepatischen Metastasen im Median nur 1,0 Jahre überlebten. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben ohne extrahepatische Metastasen betrug 67,5%, 35,6% und 23,6%, während die Werte hierfür bei Patienten mit Metastasen auch außerhalb der Leber bei 49,7%, 11,9% und 5,4% lagen und eine HR von 1,975 (CI 1,692-2,307; $p < 0,001$) aufwiesen.

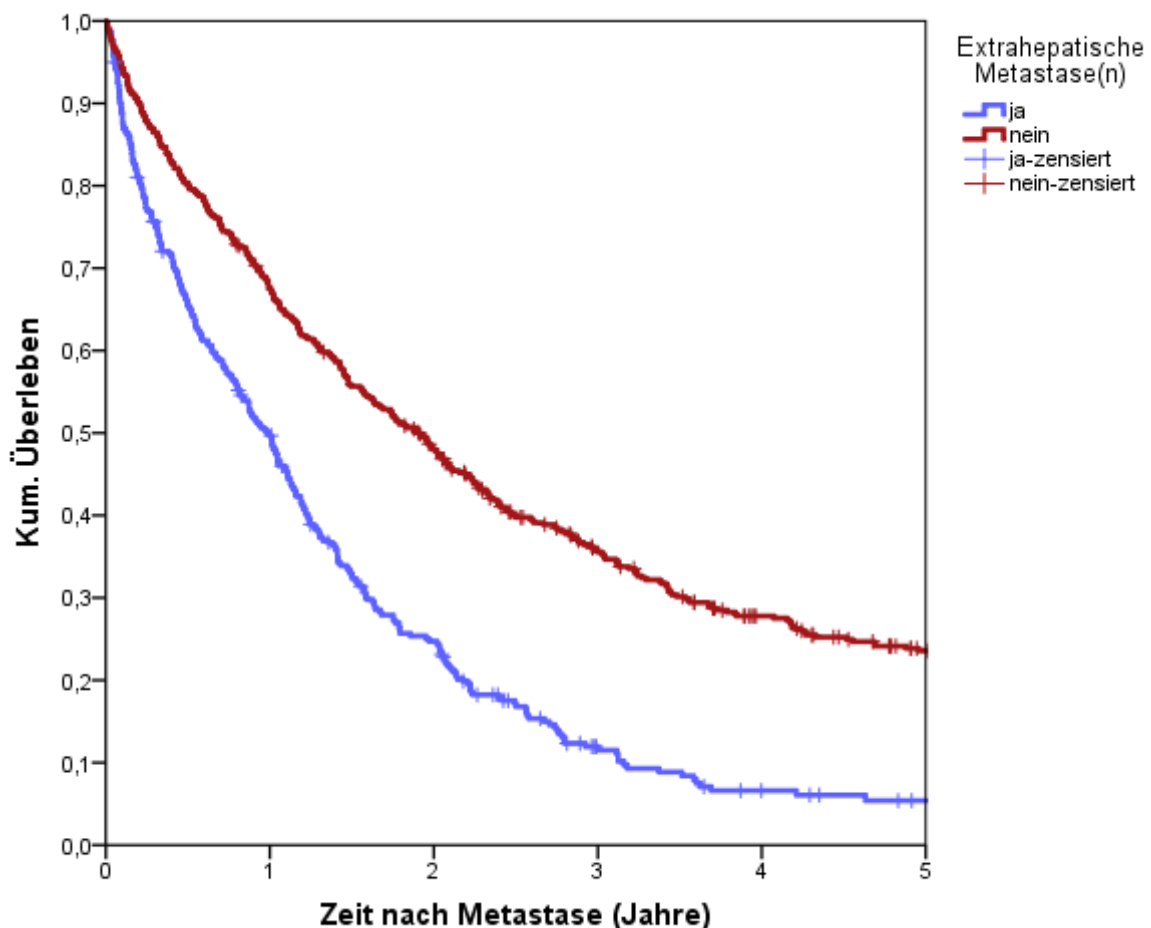


Abbildung 35: Überleben mit KLM bei und ohne Vorliegen von extrahepatischen Metastasen; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{ja})=338$, $n(\text{nein})=509$

Tabelle 60: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens extrahepatischer Metastasen

		ja		nein	
Extrahepatische Meta- stase(n)		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			76,764	<0,001
	nein	76,764	<0,001		

3.6.3 Überleben mit und ohne Lebermetastasenresektion

Im Folgenden wird der Einfluss der Lebermetastasenresektion auf das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv und in verschiedenen Subgruppen untersucht. Das dabei betrachtete Gesamtkollektiv entspricht weiterhin dem unter 3.4 genauer beschriebenen Patientenkollektiv und beinhaltet die Fallzahl von 847, wobei bei 249 Patienten (29,4%) eine Resektion stattfand.

3.6.3.1 Überleben in Abhängigkeit der Durchführung einer Resektion der KLM

Insgesamt konnte bei 39 Patienten (4,6%) keine Angabe zur Durchführung einer Resektion gefunden werden. Wie Abbildung 36 veranschaulicht, hat die Durchführung einer Lebermetastasenresektion einen hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p < 0,001$) gegenüber den Patienten ohne Resektion und ohne Angabe zu einer Resektion. Wie in Kapitel 3.5.1.2 beschrieben, werden Letztere auch in den anschließenden Überlebensanalysen zur Kategorie „keine Resektion“ gezählt.

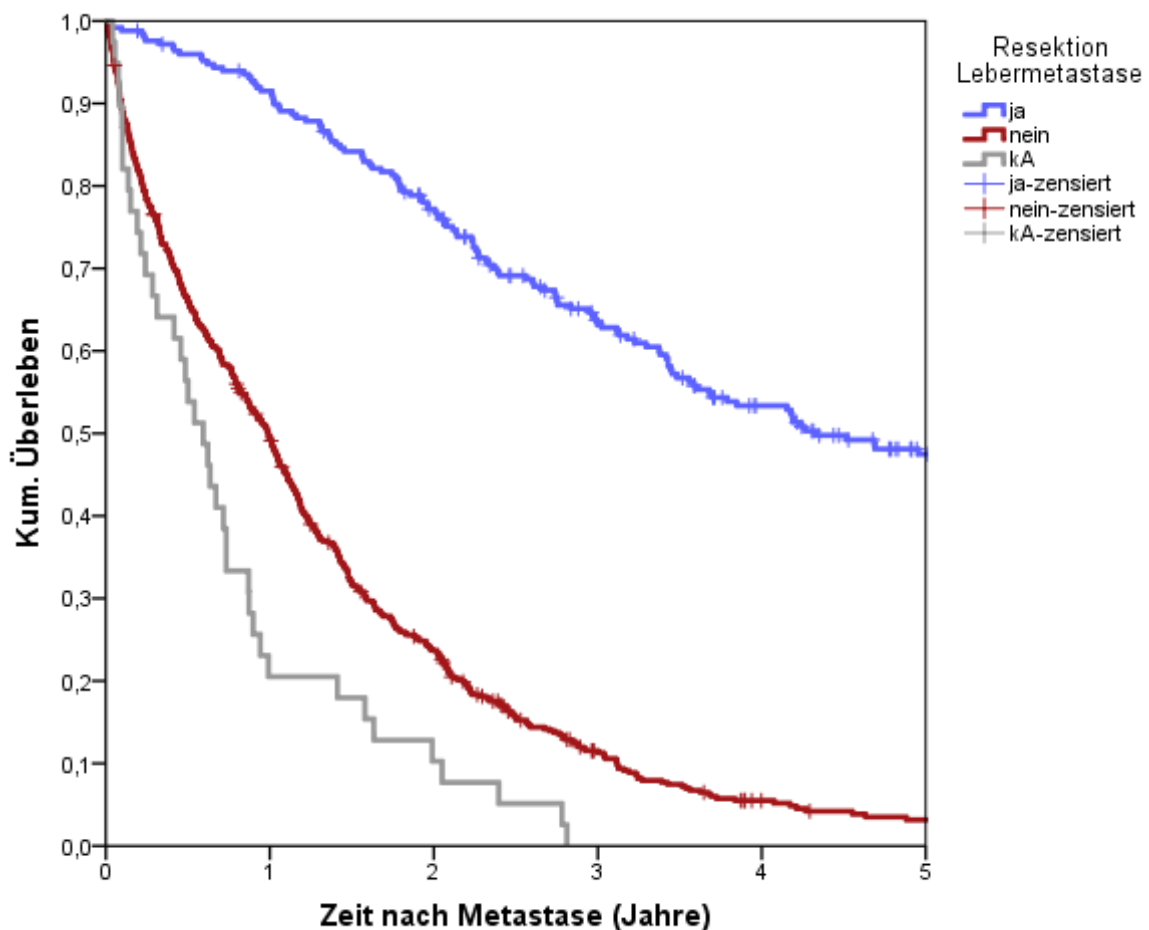


Abbildung 36: Überleben mit KLM in Abhängigkeit von der Durchführung einer Metastasenresektion mit Unterscheidung Resektion „nein“ und „keine Angabe“; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{ja})=249$, $n(\text{nein})=557$, $n(\text{kA})=39$

Durch eine Resektion der Lebermetastasen konnte das Überleben deutlich verlängert werden (HR 0,203; CI 0,166-0,248; $p < 0,001$, Abb. 37). Die mediane Überlebenszeit betrug 4,3 Jahre nach Durchführung einer Resektion der hepatischen Filiae versus 0,9 Jahre ohne Metastasenresektion. Die Überlebensrate nach 1 bzw. 3 Jahren betrug für resezierte Patienten 91,5% bzw. 63,3% und 47,5% bzw. 10,7% für nicht resezierte Patienten. Das 5-Jahres-Überleben bei resezierten Patienten konnte auf 47,5% angehoben werden. Im Vergleich dazu lag es bei nicht resezierten Patienten bei 2,9%.

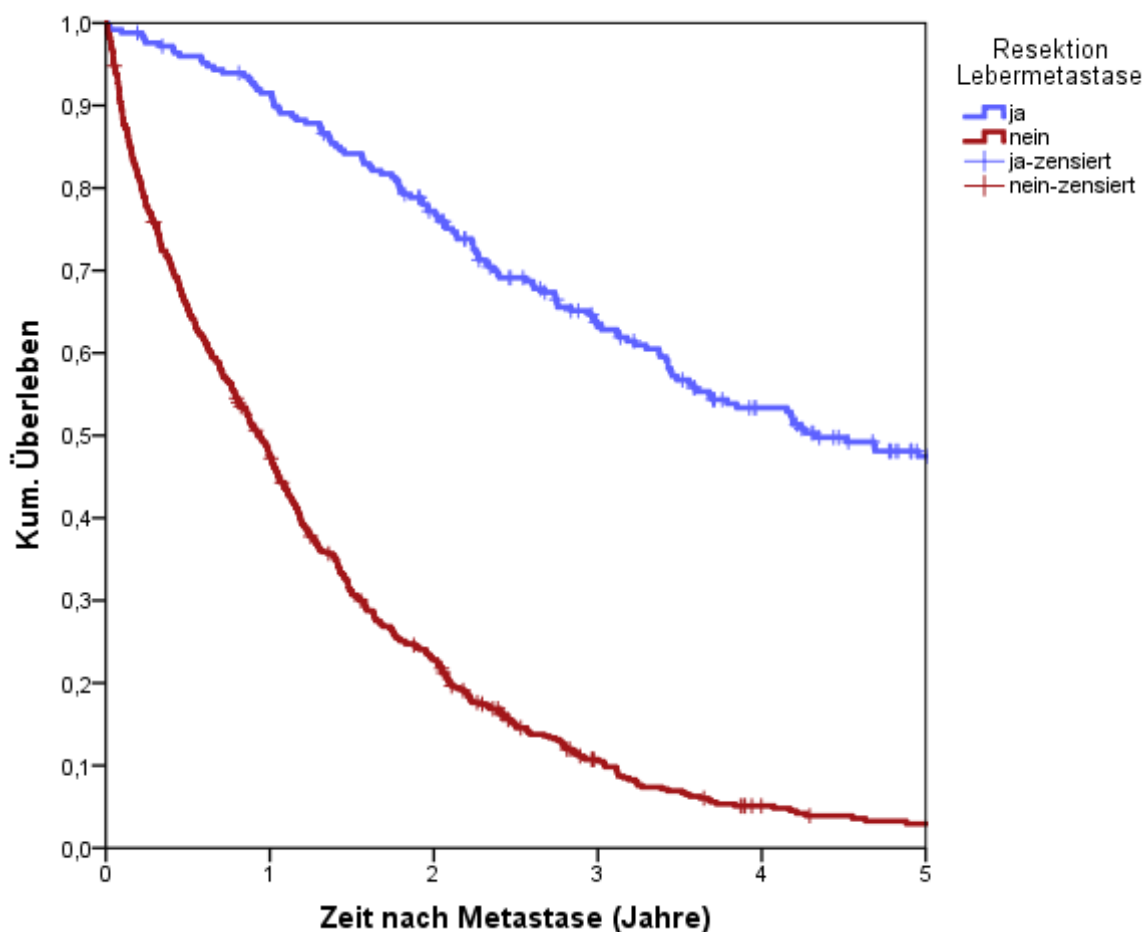


Abbildung 37: Überleben mit KLM mit und ohne Durchführung einer Metastasenresektion; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{ja})=249$, $n(\text{nein})=598$

Tabelle 61: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lebermetastasen-Resektion

	Resektion Lebermetastase	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			279,767	<0,001
	nein	279,767	<0,001		

3.6.3.2 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei weiblichen und männlichen Patienten

Bei isolierter Betrachtung beider Geschlechter bleibt der hoch signifikante Einfluss einer Metastasenresektion erhalten (beide $p < 0,001$). Im Median überlebten Patienten männlichen Geschlechts 4,3 Jahre mit Resektion und 1,0 Jahre ohne Resektion. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Männern betragen 90,1%, 60,8% und 47,4% mit und 50,7%, 12,7% und 3,3% ohne Resektion (HR 0,229; CI 0,180-0,291; $p < 0,001$). Bei Frauen konnte das mediane Überleben von 0,8 Jahre ohne auf 4,2 Jahre mit Resektion angehoben werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 und 5 Jahren betragen 94,7%, 69,2% und 47,6% mit und 42,0%, 7,0% und 2,3% ohne Resektion (HR 0,152; CI 0,104-0,222; $p < 0,001$).

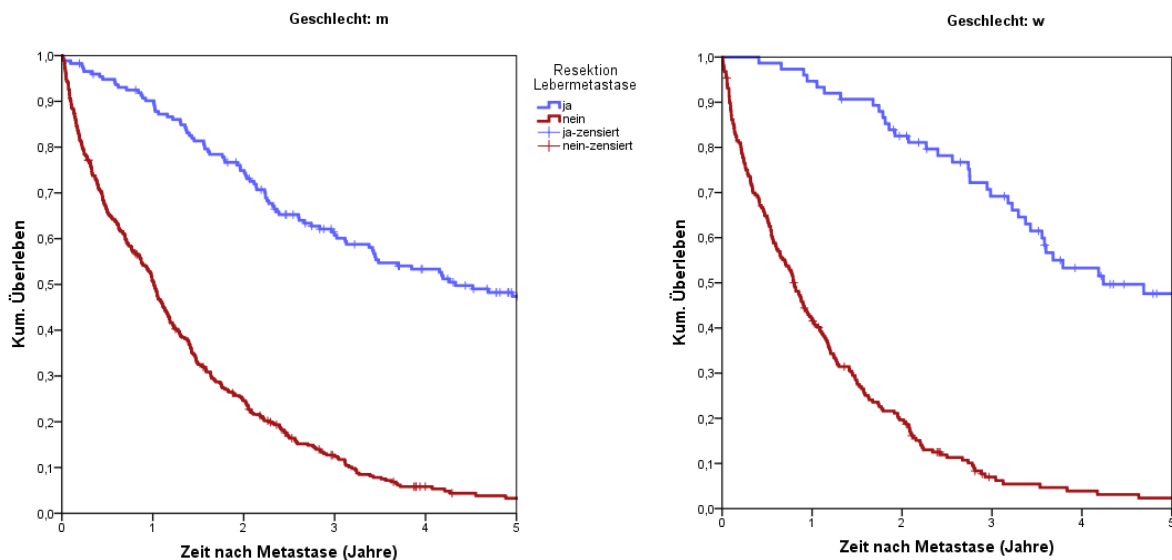


Abbildung 38: Überleben von Patienten mit und ohne Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit des Geschlechts; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{m, ja})=174$, $n(\text{m, nein})=381$, $n(\text{w, ja})=75$, $n(\text{w, nein})=217$

Tabelle 62: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Geschlechts

Geschlecht	Resektion Lebermetastase	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
m	ja			165,863	<0,001
	nein	165,863	<0,001		
w	ja			114,768	<0,001
	nein	114,768	<0,001		

3.6.3.3 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei Patienten unter und ab 70 Jahre

Patienten unterhalb der 70-Jahresgrenze überlebten im Median 5,7 Jahre mit und 1,1 Jahre ohne Metastasenresektion. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betragen hier 93,5%, 66,4% und 52,6%, wenn eine Resektion stattfand, und 55,7%, 14,9% und 4,7% ohne Resektion (HR 0,204; CI 0,156-0,268; $p < 0,001$). Wenn Patienten das 70. Lebensjahr bereits vollendet hatten, lag ihr medianes Überleben bei 3,5 Jahren mit bzw. bei 0,7 Jahre ohne Resektion. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 und 5 Jahren betragen bei der älteren Vergleichsgruppe 88,1%, 58,2% und 39,3% mit bzw. 40,7%, 7,0% und 1,3% ohne Resektion (HR 0,213; CI 0,157-0,288; $p < 0,001$).

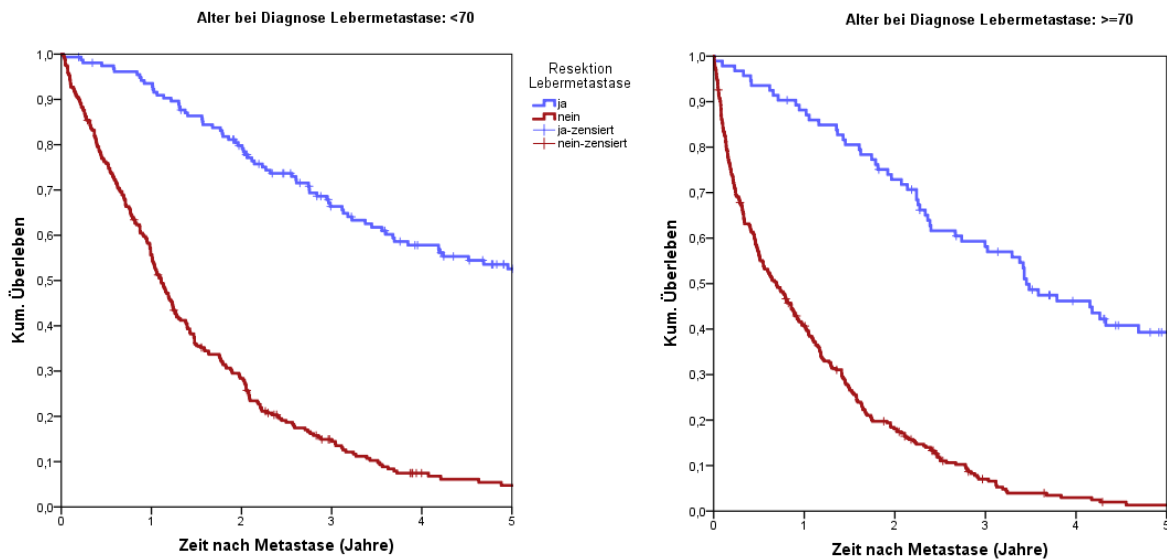


Abbildung 39: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen bei Patienten mit Diagnosealter unter und über 70 Jahren; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(<70, \text{ja})=156$, $n(<70, \text{nein})=274$, $n(>=70, \text{ja})=93$, $n(>=70, \text{nein})=324$

Tabelle 63: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Diagnosealters, aufgeteilt in folgende Gruppen: unter und mindestens 70 Jahre alt

Alter bei Diagnose Lebermetastase		Resektion Lebermeta- stase	ja		nein	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
<70	Log Rank (Mantel- Cox)	ja			152,704	<0,001
		nein	152,704	<0,001		
>=70	Log Rank (Mantel- Cox)	ja			114,044	<0,001
		nein	114,044	<0,001		

3.6.3.4 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Lokalisation des Primärtumors

Abbildung 40 vergleicht den Einfluss der hepatischen Metastasenresektion auf das Überleben je nach Lokalisation des Primärtumors. Aufgrund zu geringer Fallzahlen des Karzinoms am rektosigmoidalen Übergang (n=28) wird diese Lokalisation hier nicht näher analysiert. Wenn sich der Primarius im Kolon befand, lag das mediane Überleben bei 4,3 Jahren mit bzw. bei 0,9 Jahren ohne Resektion an der Leber. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrug 90,6%, 62,7% und 47,7% mit versus 44,9%, 9,5% und 2,2% ohne Resektion (HR 0,198; CI 0,152-0,257; $p < 0,001$). Das hepatisch metastasierte Rektumkarzinom zeigte mediane Überlebenszeiten von 4,2 Jahren mit und 1,1 Jahren ohne Resektion der Metastasen. Im 1-, 3- und 5-Jahresvergleich überlebten 92,1%, 61,6% und 45,1% mit versus 54,1%, 13,5% und 4,5% ohne Resektion (HR 0,234; CI 0,170-0,322; $p < 0,001$).

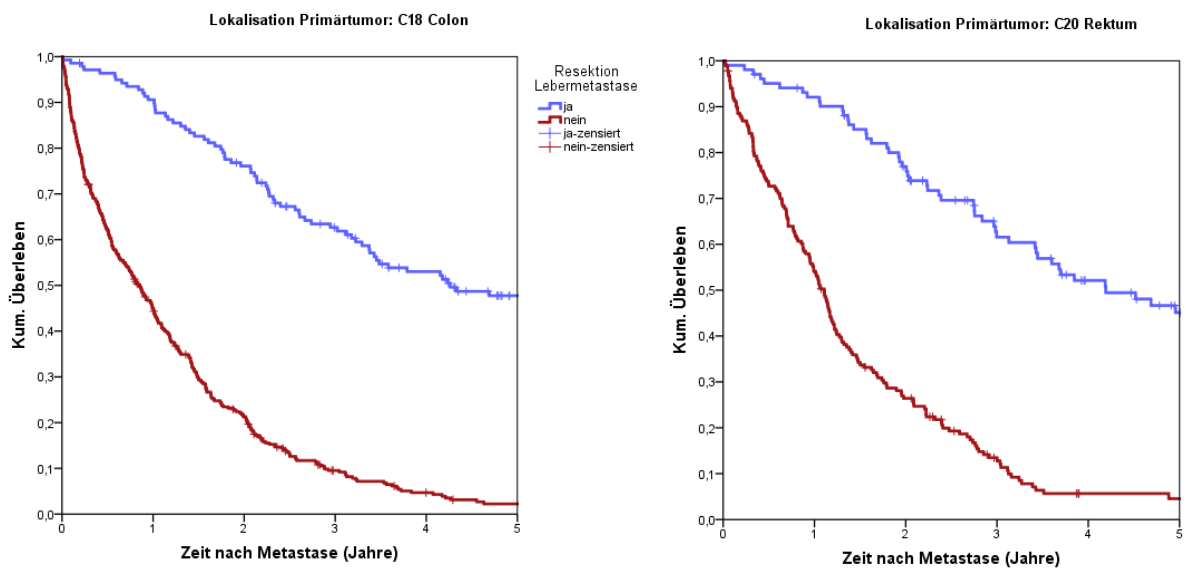


Abbildung 40: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors; n(Gesamt)=847, n(C18, ja)=139, n(C18, nein)=394, n(C20, ja)=102, n(C20, nein)=184

Tabelle 64: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

	Lokalisation Primärtumor	Resektion Lebermetastase	ja		nein	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	C18 Colon	ja			169,427	<0,001
		nein	169,427	<0,001		
	C20 Rektum	ja			89,926	<0,001
		nein	89,926	<0,001		

3.6.3.5 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei synchronen und metachronen KLM

Das mediane Überleben konnte bei synchronen Lebermetastasen durch eine Resektion auf 4,3 Jahre im Vergleich zu 0,9 Jahren ohne Resektion angehoben werden. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 92,5%, 63,0% und 47,5%, wenn reseziert wurde (HR 0,200, CI 0,157-0,255; $p < 0,001$). Hingegen lagen sie bei 47,8%, 10,6% und 2,1%, wenn keine Resektion durchgeführt wurde. Patienten mit metachronen KLM überlebten im Median 4,2 Jahre mit versus 0,8 Jahre ohne Resektion. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben belief sich auf 89,8%, 63,8% und 47,3% mit und 46,6%, 11,2% und 6,3% ohne chirurgische Exzision der Metastasen (HR 0,210; CI 0,145-0,305; $p < 0,001$).

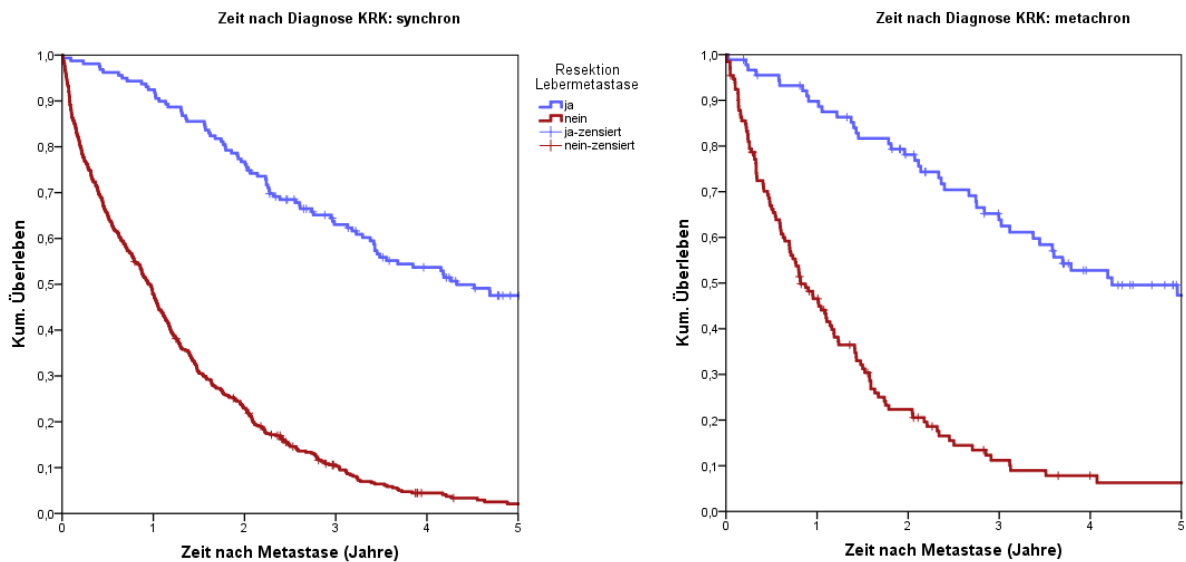


Abbildung 41: Überleben von Patienten mit Resektion der synchronen und metachronen hepatischen Metastasen; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{synchron, ja})=159$, $n(\text{synchron, nein})=466$, $n(\text{metachron, ja})=90$, $n(\text{metachron, nein})=132$

Tabelle 65: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens der Lebermetastasen (synchrones oder metachrones Auftreten)

		Resektion Lebermeta- stase	ja		nein	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
synchron	Log Rank (Mantel- Cox)	ja			194,924	<0,001
		nein	194,924	<0,001		
metachron	Log Rank (Mantel- Cox)	ja			78,232	<0,001
		nein	78,232	<0,001		

3.6.3.6 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Metastasenanzahl

Abhängig von der Anzahl der vorhandenen Lebermetastasen lassen sich unterschiedliche Aussagen bzgl. des Überlebens der Patienten treffen. So überlebten Patienten mit einer singulären Lebermetastase im Median 5,8 Jahre mit und nur 1,1 Jahre ohne Resektion. Ohne Resektion lagen die Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren bei 56,0%, 16,0% und 7,5%. Wenn eine Resektion durchgeführt wurde, betrugten die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 88,1%, 69,9% und 54,2% (HR 0,230; CI 0,158-0,334; $p < 0,001$). Bei 2 vorhandenen Lebermetastasen fand sich ein medianes Überleben von 3,1 Jahren mit und von 1,6 Jahren ohne Resektion. Ohne Resektion der KLM lagen die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 78,9%, 21,5% und 8,6%. Alle Patienten mit 2 dokumentierten Lebermetastasen, bei denen keine Resektion durchgeführt wurde, waren nach spätestens 5,1 Jahren verstorben. Mit Resektion belief sich das 1-Jahres-Überleben auf 92,2%, das 3-Jahres-Überleben auf 52,6% und das 5-Jahres-Überleben auf 42,5% (HR 0,398; CI 0,228-0,656; $p < 0,001$), wobei im Beobachtungszeitraum kein Todesereignis nach mehr als 3,5 Jahren nach Diagnose verzeichnet wurde. Bei Patienten mit 3 Lebermetastasen lag das mediane Überleben bei 4,2 Jahren mit und bei 1,1 Jahren ohne Resektion. Ohne Resektion betrugten die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1 Jahr 64,7% und nach 3 Jahren 17,6%. Nach spätestens 3,2 Jahren waren alle Patienten mit 3 KLM, bei denen keine Resektion durchgeführt wurde, verstorben. Das Überleben nach 1, 3 und 5 Jahren lag mit Resektion bei 94,0%, 63,4% und 45,5% (HR 0,158; CI 0,072-0,343; $p < 0,001$). Bei Vorliegen von mehr als 3 Metastasen, also auch bei multipler/diffuser Metastasierung, überlebten die Patienten mit Resektion im Median 3,4 Jahre und ohne Resektion 0,9 Jahre. Ohne Resektion fanden sich Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 und 5 Jahren von 37,0%, 11,3% und 2,5%. Im ersten Jahr überlebten hier bei den resezierten Patienten 100%, nach 3 Jahren 39,5% und nach 5 Jahren 33,8% (HR 0,215; CI 0,134-0,343; $p < 0,001$). Die Patienten, bei denen keine Angabe bzgl. einer Metastasenanzahl in den Arztbriefen zu finden war, überlebten im Median 3,2 Jahre, wenn eine Resektion stattfand, und 0,7 Jahre, wenn dies nicht der Fall war. Ohne Resektion fanden sich Überlebenswahrscheinlichkeiten von 37,0% nach 1 Jahr, 11,3% nach 3 Jahren und 2,5% nach 5 Jahren. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrugten mit Resektion 90,9%, 54,5% und 36,4% (HR 0,325; CI 0,161-0,655; $p = 0,002$).

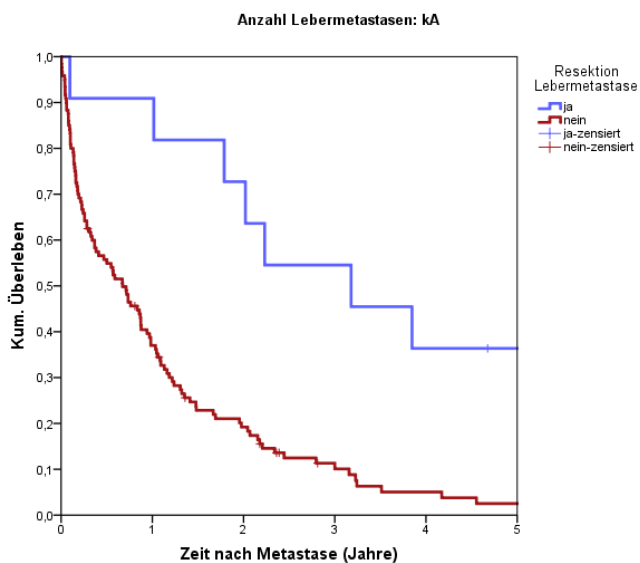
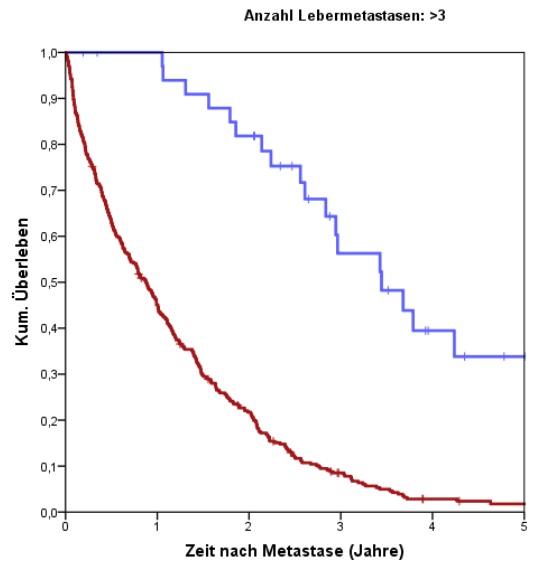
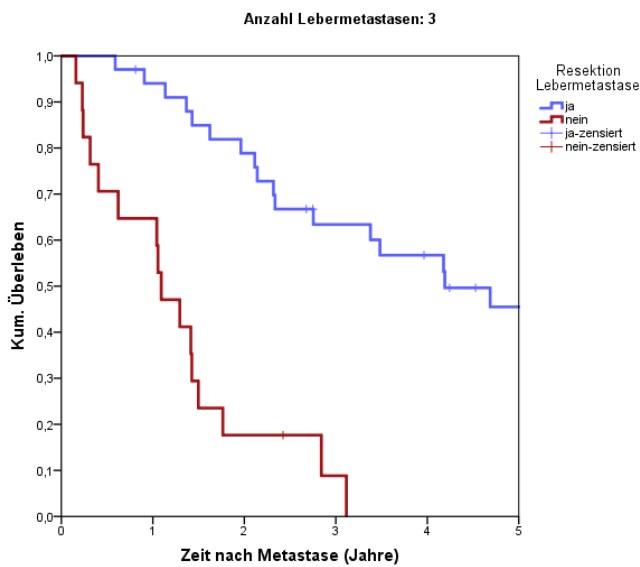
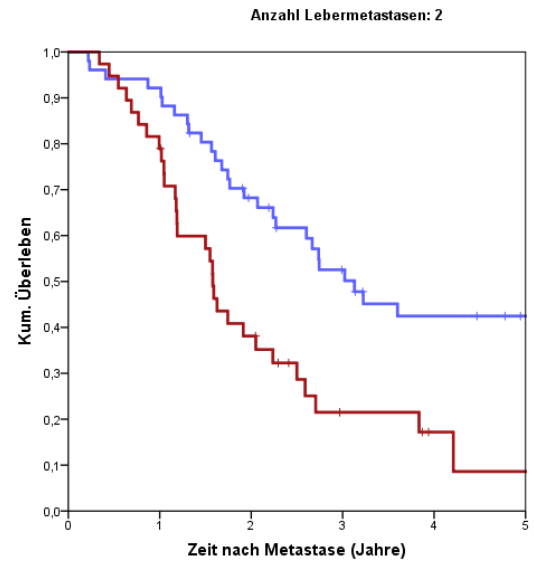
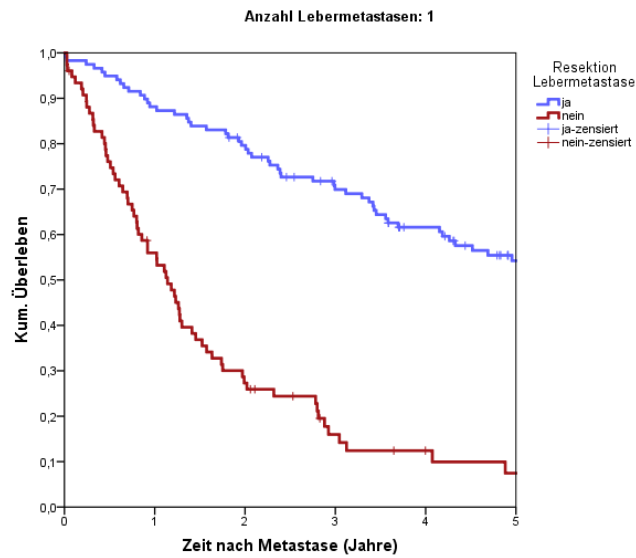


Abbildung 42: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Metastasenanzahl; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(1, \text{ja})=118$, $n(1, \text{nein})=76$, $n(2, \text{ja})=51$, $n(2, \text{nein})=38$, $n(3, \text{ja})=34$, $n(3, \text{nein})=17$, $n(>3, \text{ja})=35$, $n(>3, \text{nein})=347$, $n(\text{kA}, \text{ja})=11$, $n(\text{kA}, \text{nein})=120$

Tabelle 66: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen

	Anzahl Lebermeta- stasen	Resektion Lebermeta- stase	ja		nein	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	1	ja			68,153	<0,001
		nein	68,153	<0,001		
	2	ja			13,298	<0,001
		nein	13,298	<0,001		
	3	ja			27,440	<0,001
		nein	27,440	<0,001		
	>3	ja			49,402	<0,001
		nein	49,402	<0,001		
	kA	ja			10,782	,001
		nein	10,782	,001		

3.6.3.7 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Metastasengröße

Abb. 43 zeigt die 5-Jahres-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Größe der Lebermetastase, jeweils mit versus ohne Resektion der KLM. Bei Metastasen, die kleiner als 10mm groß waren und bei denen keine Resektion durchgeführt wurde, betrug die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten 70,0%, 30,0% und 15,0% mit einem medianen Überleben von 1,0 Jahren. Mit Resektion fand sich ein medianes Überleben von 4,7 Jahren und Überlebenswahrscheinlichkeiten zu o.g. Intervallen von 100%, 83,3% und 50,0% (HR 0,345; CI 0,122-0,976; $p=0,045$).

Waren die Metastasen zwischen 10mm und 19mm groß, fanden sich ohne Resektion Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 und 5 Jahren von 65,1%, 20,7% und 8,9% mit einem medianen Überleben von 1,4 Jahren. Mit Resektion lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 93,3%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 65,6% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 60,3% (HR 0,258; CI 0,147-0,453; $p<0,001$). Im Median überlebten die Patienten 6,6 Jahre.

Mit Metastasen von einer Größe zwischen 20mm und 29mm, die nicht reseziert wurden, betrug die Wahrscheinlichkeiten für das 1-Jahres-Überleben 51,4% und für das 3-Jahres-Überleben 4,6%. Nach 3,2 Jahren waren alle Patienten verstorben. Das mediane Überleben betrug 1,0 Jahre. Bei resezierten Metastasen dieser Größe ergaben sich Wahrscheinlichkeiten für das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 95,1%, 67,0% und 36,5% (HR 0,143; CI 0,075-0,275; $p<0,001$) mit einem medianen Überleben von 4,2 Jahren.

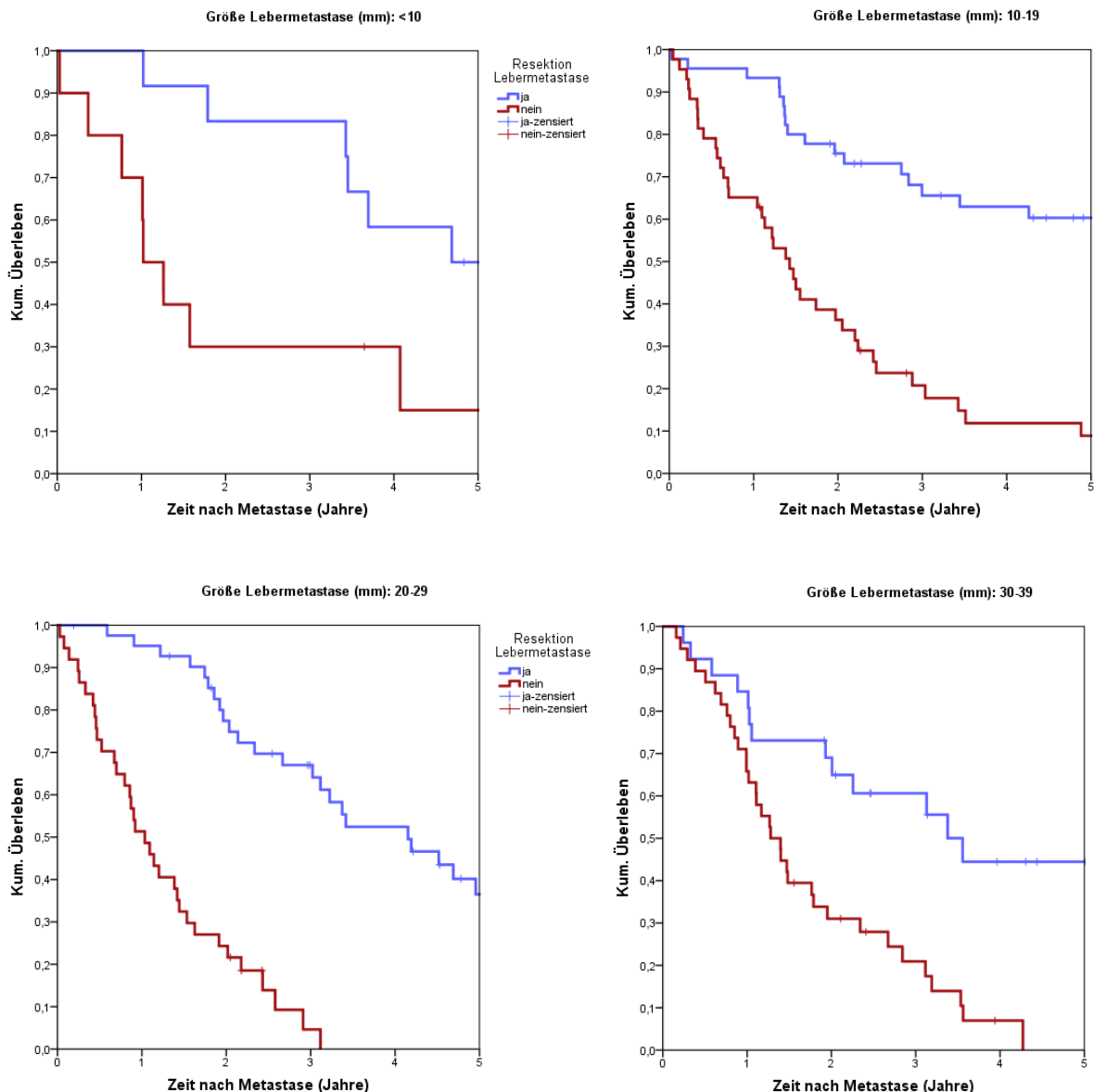
Bei einer Metastasengröße zwischen 30mm und 39mm beliefen sich die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne Resektion auf 65,8%, 20,9% und 0% (alle Patienten waren nach spätestens 4,3 Jahren verstorben) mit einem medianen Überleben von 1,3 Jahren. Mit Resektion betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr 84,6%, nach 3 Jahren 60,6% und nach 3,6 Jahren 44,5%. Alle Patienten, die 3,6 Jahre nach Diagnosestellung überlebten, lebten auch am Ende der Datenerfassung (31.10.2017) noch (HR 0,325; CI 168-628; $p=0,001$). Das mediane Überleben betrug mit Resektion 3,6 Jahre.

Lag die Metastasengröße bei 40-49mm und fand keine Resektion statt, überlebten nach 1 Jahr 66,7% und nach 3 Jahren 4,3%. Nach spätestens 3,2 Jahren waren alle Patienten verstorben. Das mediane Überleben betrug 1,2 Jahre. Das 1-, 3- und 5-

Jahres-Überleben mit Resektion lagen bei 90,9%, 58,7% und 37,4% mit einem medianen Überleben von 3,3 Jahren (HR 0,185; CI 0,086-0,400; $p < 0,001$).

Waren die KLM größer als 50mm, fand sich ohne chirurgische Entfernung der Metastasen ein 1-Jahres-Überleben von 58,5% und ein 3-Jahres-Überleben von 7,8%. Nach spätestens 4,6 Jahren waren alle Patienten verstorben. Das mediane Überleben belief sich auf 1,2 Jahren. Mit Resektion fanden sich Werte für das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 92,3%, 64,0% und 51,2% (HR 0,122; CI 0,060-0,251; $p < 0,001$).

Ohne Angabe einer Metastasengröße betragen das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben ohne Resektion 38,3%, 9,4% und 3,0% mit einem Median von 0,6 Jahren. Mit Resektion hingegen 89,3%, 51,3% und 45,0% (HR 0,211; CI 0,151-0,294; $p < 0,001$). Im Median betrug das Überleben mit Resektion 3,8 Jahre.



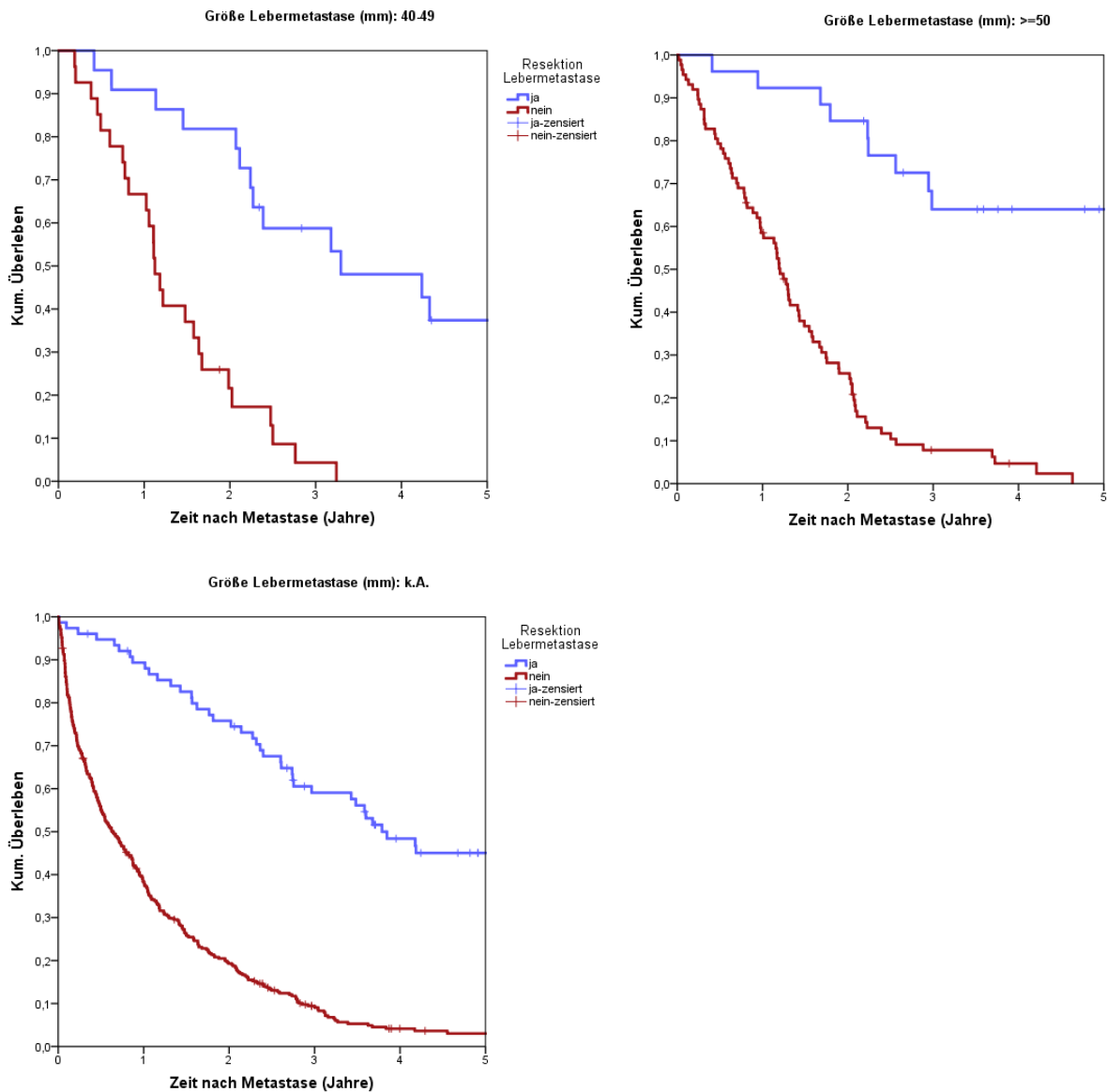


Abbildung 43: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Metastasengröße; n(Gesamt)=847, n(<10, ja)=12, n(<10, nein)=10, n(10-19, ja)=45, n(10-19, nein)=43, n(20-29, ja)=42, n(20-29, nein)=37, n(30-39, ja)=26, n(30-39, nein)=38, n(40-49, ja)=22, n(40-49, nein)=27, n(>=50, ja)=26, n(>=50, nein)=87, n(k.A., ja)=76, n(k.A., nein)=87

Tabelle 67: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Größe der Lebermetastase(n)

	Größe Lebermeta- stase (mm)	Resektion Leberme- tastase	ja		nein	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	<10	ja			4,408	,036
		nein	4,408	,036		
	10-19	ja			25,412	<0,001
		nein	25,412	<0,001		
	20-29	ja			43,307	<0,001
		nein	43,307	<0,001		
	30-39	ja			12,231	<0,001
		nein	12,231	<0,001		
	40-49	ja			21,789	<0,001
		nein	21,789	<0,001		
	>=50	ja			42,699	<0,001
		nein	42,699	<0,001		
	k.A.	ja			97,494	<0,001
		nein	97,494	<0,001		

3.6.3.8 Überleben mit und ohne Metastasenresektion bei unterschiedlicher Lage der Metastasen

Wie Abbildung 44 veranschaulicht, wurde die Überlebenszeit auch von der Lage der Lebermetastasen beeinflusst. Befanden sich die KLM nur im linken Leberlappen, überlebten die Patienten im Median 4,2 Jahre mit Resektion. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 83,0%, 63,0% und 45,4% (HR 0,231; CI 0,136-0,393; $p < 0,001$). Ohne Resektion betrug das 1-Jahres-Überleben 58,0%. Nach 2,8 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 10,8%. Nach 2,8 Jahren waren bis auf 2 Patienten alle verstorben. Diese 2 überlebenden Patienten lebten auch noch am Ende der Datenerfassung. Das mediane Überleben ohne Resektion lag bei 1,1 Jahren. War nur der rechte Leberlappen von Metastasen befallen, fand sich ein medianes Überleben mit Resektion von 6,4 Jahren. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben belief sich auf 89,0%, 67,5% und 55,3% mit einer HR von 0,231, CI 0,157-0,339, $p < 0,001$. Fand keine Resektion statt, überlebten die Patienten im Median 1,4 Jahre mit Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 und 5 Jahren von 63,7%, 16,9% und 5,3%. Fanden sich in beiden Leberlappen Metastasen und es fand eine Resektion derselben statt, lag das Überleben nach 1 Jahr bei 100%, nach 3 Jahren bei 58,2% und nach 5 Jahren bei 41,7%. Das mediane Überleben betrug 3,5 Jahre (HR 0,215; CI 0,157-0,296). Fand keine Resektion statt, lag das Überleben nach 1 Jahr bei 50,9%, nach 3 Jahren bei 10,0% und nach 5 Jahren bei 1,9%. Im Median überlebten die Patienten dann 1,0 Jahre. Fand sich keine Angabe bzgl. der Lage der Lebermetastasen, zeigte sich mit Resektion ein medianes Überleben von 3,4 Jahren mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 83,3%, 66,7% und 16,7% (HR 0,278; CI 0,113-0,685; $p = 0,005$) versus 32,9%, 10,1% und 2,9% und einem Median von 0,5 Jahren ohne Resektion.

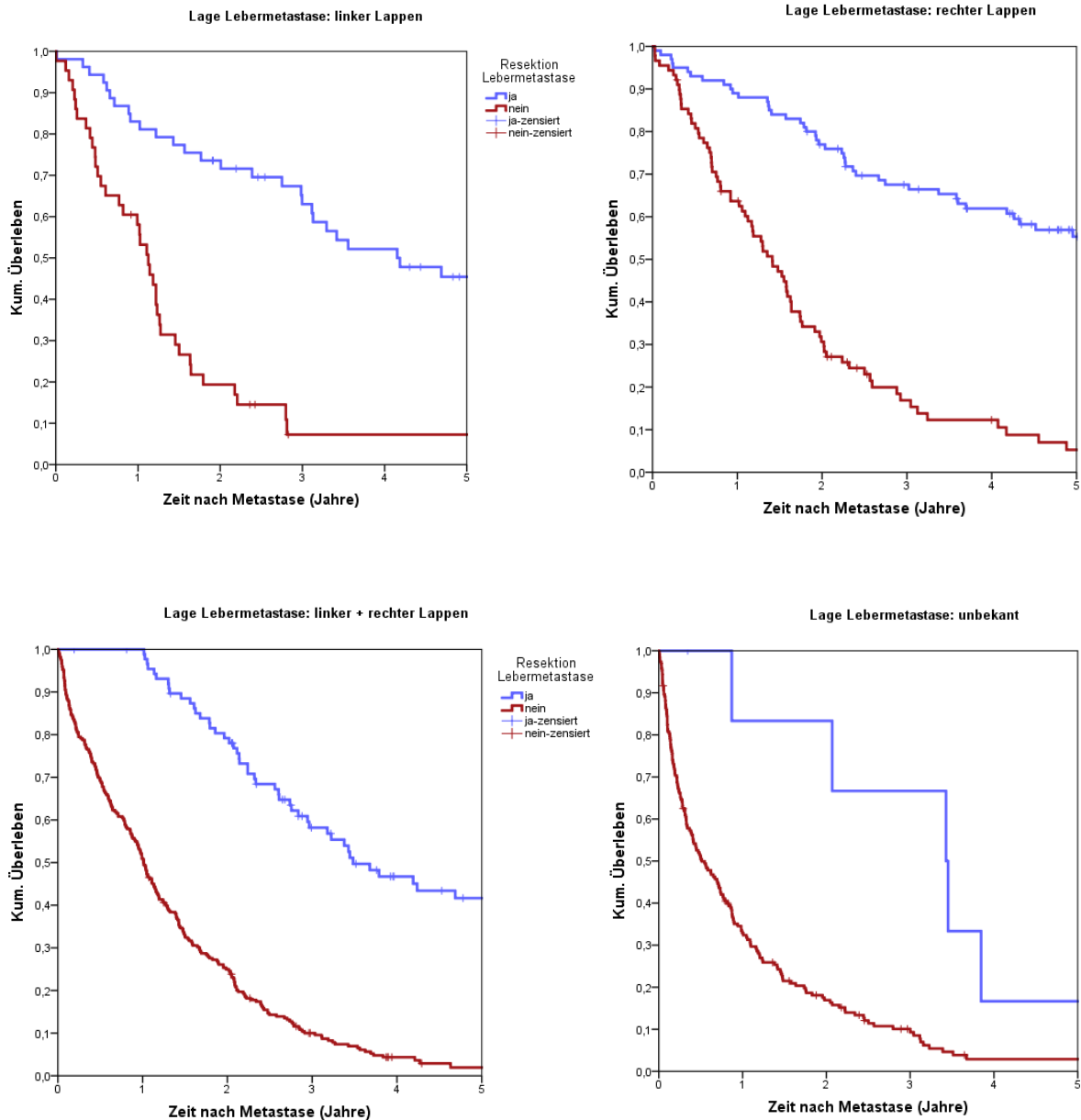


Abbildung 44: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Lage; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{li+re, ja})=89$, $n(\text{li+re, nein})=273$, $n(\text{li, ja})=53$, $n(\text{li, nein})=43$, $n(\text{re, ja})=100$, $n(\text{re, nein})=89$, $n(\text{k.A., ja})=7$, $n(\text{k.A., nein})=193$

Tabelle 68: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Lage der Lebermetastase(n)

	Lage Lebermeta- stase	Resektion Lebermeta- stase	ja		nein	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	Lappen li + re	ja			103,777	<0,001
		nein	103,777	<0,001		
	Lappen li S1-4	ja			33,216	<0,001
		nein	33,216	<0,001		
	Lappen re S5-8	ja			64,061	<0,001
		nein	64,061	<0,001		
	k.A.	ja			8,802	,003
		nein	8,802	,003		

3.6.3.9 Überleben mit und ohne Metastasenresektion mit und ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasen

Abbildung 45 stellt den hochsignifikanten Einfluss der Durchführung einer Metastasenresektion mit und ohne Vorliegen zusätzlicher extrahepatischer Metastasen dar (für beide Gruppen $p < 0,001$). Waren ebendiese vorhanden, überlebten die Patienten im Median 2,6 Jahre, wenn eine Resektion der KLM stattfand. Das 1- und 3-Jahres-Überleben belief sich dann auf 88,6% und 42,5% und die HR auf 0,324 (CI 0,214-0,492) gegenüber der Gruppe ohne Resektion. Die Patienten, die nach 3,6 Jahren nach Diagnosestellung noch am Leben waren, lebten auch am Ende des Beobachtungszeitraumes noch. Ohne Lebermetastasenresektion überlebten 45,0% das 1. Jahr, 7,9% die ersten 3 Jahre und 2,2% 5 Jahre nach Diagnose der KLM mit einem medianen Überleben von 0,8 Jahren.

Wurden keine extrahepatischen Metastasen diagnostiziert, lag das mediane Überleben mit Resektion bei 5,2 Jahren mit Werten für das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 92,0%, 66,8% und 51,2% versus einem Median von 1,0 Jahren und 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenschancen von 50,1%, 13,3% und 3,5% ohne Resektion. Die HR wurde für die Gruppe mit Lebermetastasenresektion auf 0,197 (CI 0,156-0,250) gegenüber der Gruppe ohne Resektion geschätzt.

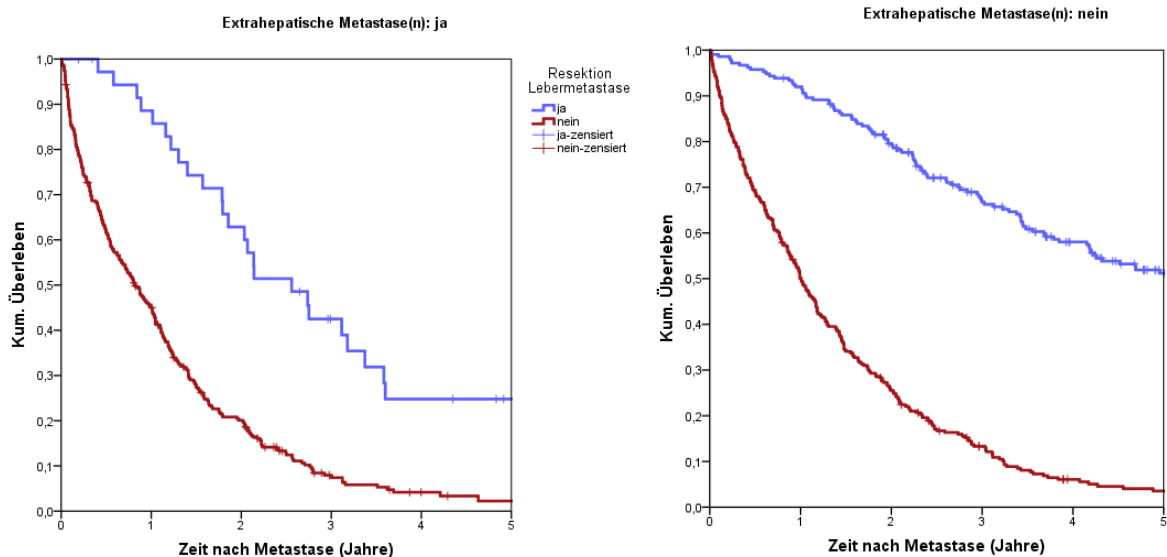


Abbildung 45: Überleben von Patienten mit und ohne Resektion der hepatischen Metastasen bei und ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasen; $n(\text{Gesamt})=847$, $n(\text{ja}[\text{ex.Met.}], \text{ja}[\text{Resektion}])=37$, $n(\text{ja}, \text{nein})=301$, $n(\text{nein}, \text{ja})=212$, $n(\text{nein}, \text{nein})=297$

Tabelle 69: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Vorliegens extrahepatischer Metastasen

	Extrahepatische Me- tastase(n)	Resektion Leberme- tastase	ja		nein	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	ja	ja			30,849	<0,001
		nein	30,849	<0,001		
	nein	ja			211,390	<0,001
		nein	211,390	<0,001		

Die folgende Tabelle 70 bildet eine Zusammenfassung der bisher mit Kaplan-Meier-Methode und univariabler Cox-Regression dargestellten Überlebensanalysen. In allen Subgruppen zeigt sich ein mindestens signifikanter Überlebensvorteil durch die Durchführung einer Lebermetastasenresektion.

Tabelle 70: Zusammenfassung der Überlebensvorteile durch Lebermetastasenresektion. Es wurden innerhalb jeder Subgruppe das mediane Überleben, die Hazard-Ratio und der p-Wert anhand des unterschiedlichen Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne Resektion der Lebermetastasen berechnet. Weiterhin wird die HR einer univariablen Cox-Regression mit Konfidenzniveau 95% angegeben.

Einflussfaktoren	Medianes Überleben ohne Resektion [Jahre]	Medianes Überleben mit Resektion [Jahre]	HR (Referenz: Keine Resektion)	p-Wert
<i>Gesamtkollektiv</i>	0,9	4,3	0,203 (CI 0,166-0,248)	<0,001
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	1,0	4,3	0,229 (CI 0,180-0,291)	<0,001
Weiblich	0,8	4,2	0,152 (CI 0,104-0,222)	<0,001
<i>Alter</i>				
<70	1,1	5,7	0,204 (CI 0,156-0,268)	<0,001
>70	0,7	3,5	0,213 (CI 0,157-0,288)	<0,001
<i>Lokalisation</i>				
<i>Primarius</i>				
Kolon	0,9	4,3	0,198 (CI 0,152-0,257)	<0,001
Rektum	1,1	4,2	0,234 (CI 0,170-0,322)	<0,001
<i>Zeit nach Diagnose KRK</i>				
Synchron	0,9	4,3	0,200 (CI 0,157-0,255)	<0,001
Metachron	0,8	4,2	0,210 (CI 0,145-0,305)	<0,001
<i>Anzahl</i>				
1	1,1	5,8	0,230 (CI 0,158-0,334)	<0,001
2	1,6	3,1	0,398 (CI 0,228-0,656)	<0,001
3	1,1	4,2	0,158 (CI 0,072-0,343)	<0,001
>3	0,9	3,4	0,215 (CI 0,134-0,343)	<0,001
kA	0,7	3,2	0,325 (CI 0,161-0,655)	0,002
<i>Größe</i>				
<10mm	1,0	4,7	0,345 (CI 0,122-0,976)	0,045
10-19mm	1,4	6,6	0,258 (CI 0,147-0,453)	<0,001
20-29mm	1,0	4,2	0,143 (CI 0,075-0,275)	<0,001
30-39mm	1,3	3,6	0,325 (CI 0,168-0,628)	0,001
40-49mm	1,2	3,3	0,185 (CI 0,086-0,400)	<0,001
>=50mm	1,2	4,6	0,122 (CI 0,060-0,251)	<0,001
kA	0,6	3,8	0,211 (CI 0,151-0,294)	<0,001
<i>Lage</i>				
Linker Lappen	1,1	4,2	0,231 (CI 0,136-0,393)	<0,001
Rechter Lappen	1,4	6,4	0,231 (CI 0,157-0,339)	<0,001
Beide Lappen	1,0	3,5	0,215 (CI 0,157-0,296)	<0,001
kA	0,5	3,4	0,278 (CI 0,113-0,685)	0,005
<i>Extrahep. Met</i>				
Ja	0,8	3,6	0,324 (CI 0,214-0,492)	<0,001
Nein	1,0	5,2	0,197 (CI 0,156-0,250)	<0,001

3.6.4 Überlebensanalysen bei Patienten mit Lebermetastasenresektion

Die folgenden Überlebensanalysen beziehen sich auf das Kollektiv der an der Leber operierten Patienten (n=249).

3.6.4.1 Überleben bei unterschiedlichen Resektionsarten

In Abbildung 46 wird das Überleben der an der Leber operierten Patienten in Abhängigkeit von der Resektionsart dargestellt (vgl. Tab. 13).

Das mediane Überleben bei atypischen Resektionen betrug 5,2 Jahre mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 87,2%, 64,5% und 50,7% (atypische Resektionen bilden hier die Referenz für die Schätzung der HR mit univariabler Cox-Regression).

Bei Durchführung einer hochfrequenzinduzierten Thermoablation betrug das mediane Überleben 2,0 Jahre. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 87,5%, 25,0% und 12,5% (HR 2,578; CI 1,159-5,732; p=0,020).

4,2 Jahre überlebten Patienten nach der Durchführung einer Segmentresektion im Median. Die Wahrscheinlichkeiten, 1, 3 und 5 Jahre nach Diagnose der KLM zu überleben, betragen 88,4%, 64,4% und 43,2% (HR 1,061; CI 0,649-1,736; p=0,814).

Fand eine Bi- oder Trisegmentektomie statt, überlebten die Patienten im Median 3,2 Jahre. Das 1-Jahres-Überleben betrug 100%, nach 3 bzw. 5 Jahren lebten noch 54,4% bzw. 20,4% (HR 1,623; CI 0,876-3,005; p=0,124).

Wurde eine Hemihepatektomie durchgeführt, belief sich das mediane Überleben auf 6,8 Jahre. Das 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben betrug 97,4%, 63,8% bzw. 60,7%. 3,5 Jahre nach Diagnosestellung lebten noch 20 von 38 hemihepatektomierten Patienten (52,6%), von denen 18 Patienten auch am Ende der Datenerfassung noch am Leben waren (HR 0,661; CI 0,375-1,166; p=0,153).

Nachdem bei nur 4 Patienten die Lebermetastasen im Rahmen eines In-situ-Splits rezeziert wurden, wird diese geringe Fallzahl bei der Analyse des Überlebensintervalls zur Kategorie „Sonstige“ hinzugezogen. Bei Durchführung sonstiger Resektionen ergab sich ein medianes Überleben von 5,3 Jahren mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 94,5%, 68,2% und 50,8% (HR 0,810; CI 0,504-1,302; p=0,384).

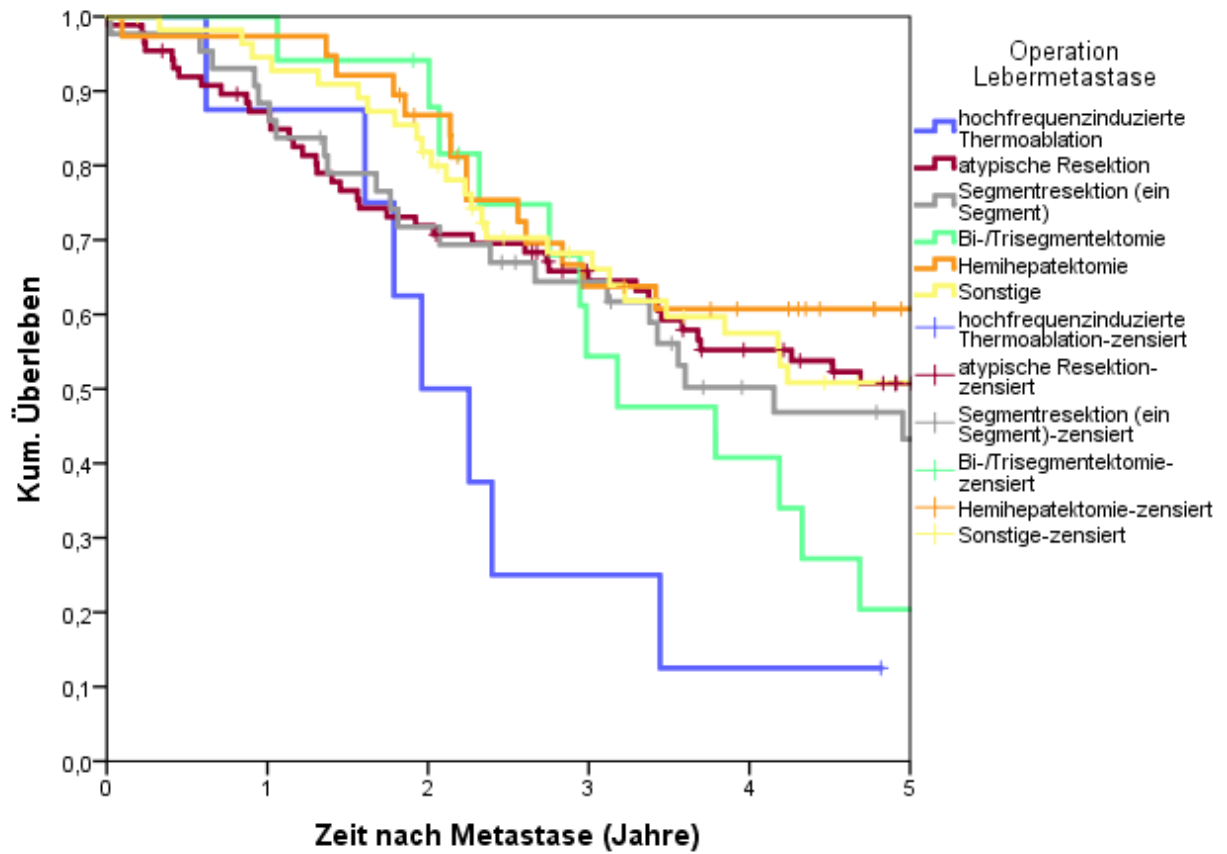


Abbildung 46: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der durchgeführten Resektionsart; n(Gesamt)=249, n(hochfrequenzinduzierte Thermoablation)=8, n(atypische Resektion)=87, n(Segmentresektion)=43, n(Bi-/Trisegmentektomie)=17, n(Hemihepatektomie)=38, n(Sonstige)=56

Tabelle 71: Log-Rank-Test über den Einfluss der durchgeführten Operation zur Resektion der Lebermetastasen

	Operation	Lebermeta- stase	hochfrequenzinduzierte Thermoablation		atypische Re- sektion		Segmentresektion (ein Segment)		Bi-/Trisegmentekto- mie		Hemihepatektomie		Sonstige	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Man- tel-Cox)	hochfrequenzinduzierte Thermoablation				4,950	,026	4,012	,045	2,672	,102	8,574	,003	7,572	,006
	atypische Resektion		4,950	,026			,114	,736	1,998	,157	1,215	,270	,561	,454
	Segmentresektion (ein Segment)		4,012	,045	,114	,736			,891	,345	1,621	,203	,763	,382
	Bi-/Trisegmentektomie		2,672	,102	1,998	,157	,891	,345			3,913	,048	2,926	,087
	Hemihepatektomie		8,574	,003	1,215	,270	1,621	,203	3,913	,048			,260	,610
	Sonstige		7,572	,006	,561	,454	,763	,382	2,926	,870	,260	,610		

3.6.4.2 Überleben bei unterschiedlichem Residualtumor nach Leberresektion

Die Abhängigkeit des Überlebens vom Residualtumor der Leber wird in Abbildung 47 dargestellt. Eine R0-Resektion erbrachte ein medianes Überleben von 5,8 Jahren und 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 92,5%, 70,9% und 54,0%. Bei einer R1-Resektion betrug das mediane Überleben 3,4 Jahre. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 100,0%, 54,7% und 38,7%, die HR bei 1,449 gegenüber R0 (CI 0,819-2,565; $p=0,203$). Die R2-Resektion ging mit einem medianen Überleben von 1,7 Jahren, einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 72,7%, 27,3% und 13,6% und einer HR von 3,940 gegenüber R0 (CI 1,958-7,927; $p<0,001$) einher. Konnte die Ausdehnung des Residualtumors nicht beurteilt werden, wie zum Beispiel nach einem thermoablativen Verfahren, oder fand sich keine Angabe darüber, zeigte sich ein medianes Überleben von 3,4 Jahren. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrug dann 78,7%, 52,1% und 38,7%. Die HR wurde auf 1,503 gegenüber einer R0-Resektion geschätzt (CI 1,004-2,251; $p=0,048$).

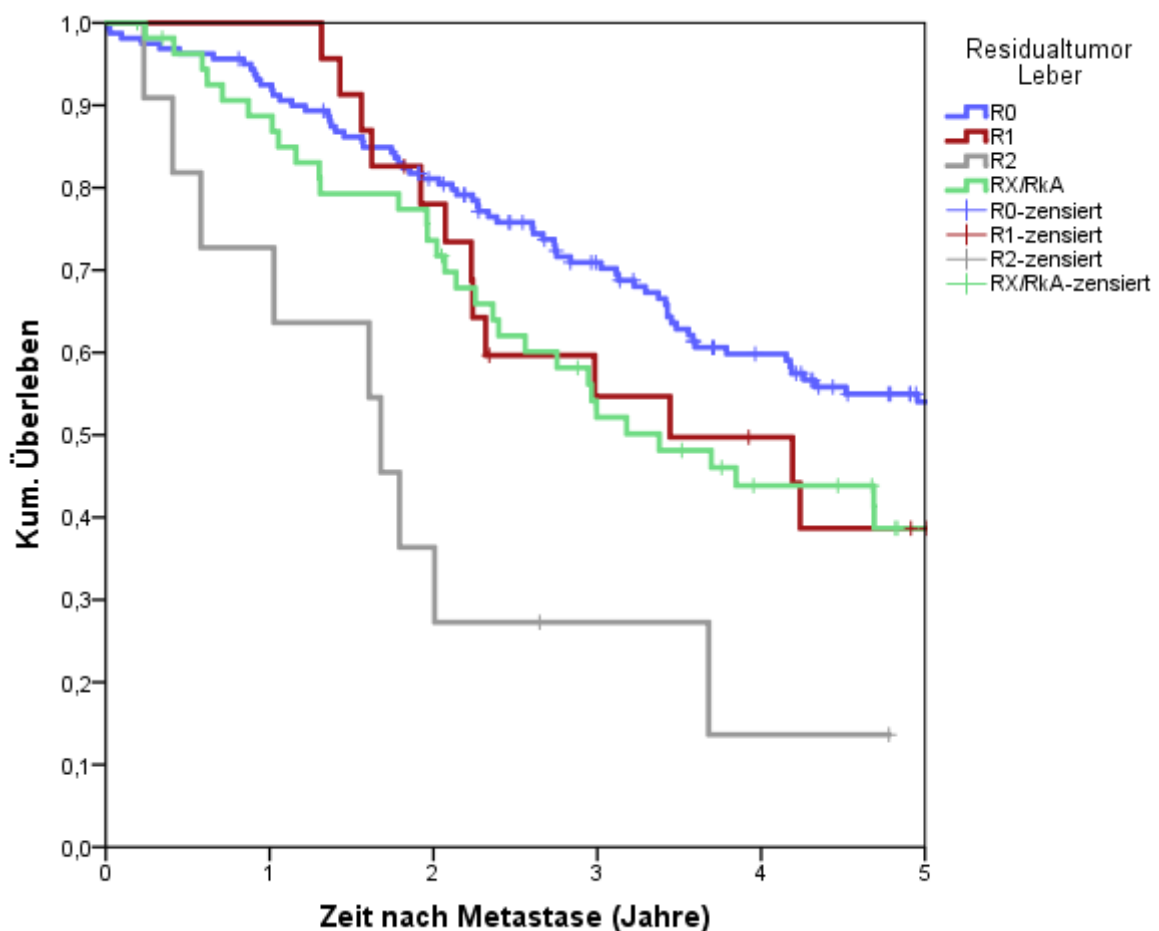


Abbildung 47: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit des Residualtumors; $n(\text{Gesamt})=249$, $n(\text{R0})=160$, $n(\text{R1})=23$, $n(\text{R2})=11$, $n(\text{RX/RkA})=55$

Tabelle 72: Log-Rank-Test über den Einfluss der verschiedenen Residualklassifikationen nach Metastasenresektion

	Residualtumor Leber	R0		R1		R2		RX/RkA	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	R0			1,769	,184	16,220	<0,001	3,963	,047
	R1	1,769	,184			5,688	,017	,031	,860
	R2	16,220	<0,001	5,688	,017			6,320	,012
	RX/RkA	3,963	,047	,031	,860	6,320	,012		

3.6.4.3 Überleben bei Unterschieden im zeitlichen Management der Metastasenresektion

Wurden die vorhandenen Lebermetastasen einzeitig reseziert, ergab sich ein medianes Überleben von 4,7 Jahren. Das Überleben nach 1, 3 bzw. 5 Jahren belief sich auf 91,7%, 64,0% bzw. 48,1%. Wurde ein zweizeitiges Vorgehen gewählt, zeigte sich ein Überleben von 3,4 Jahren im Median und nach 1, 3 bzw. 5 Jahren von 90,0%, 56,5% bzw. 42,1% (HR 0,866; CI 0,513-1,464; p=0,592). Das zeitliche Vorgehen der Metastasenresektion erwies sich somit als nicht signifikant.

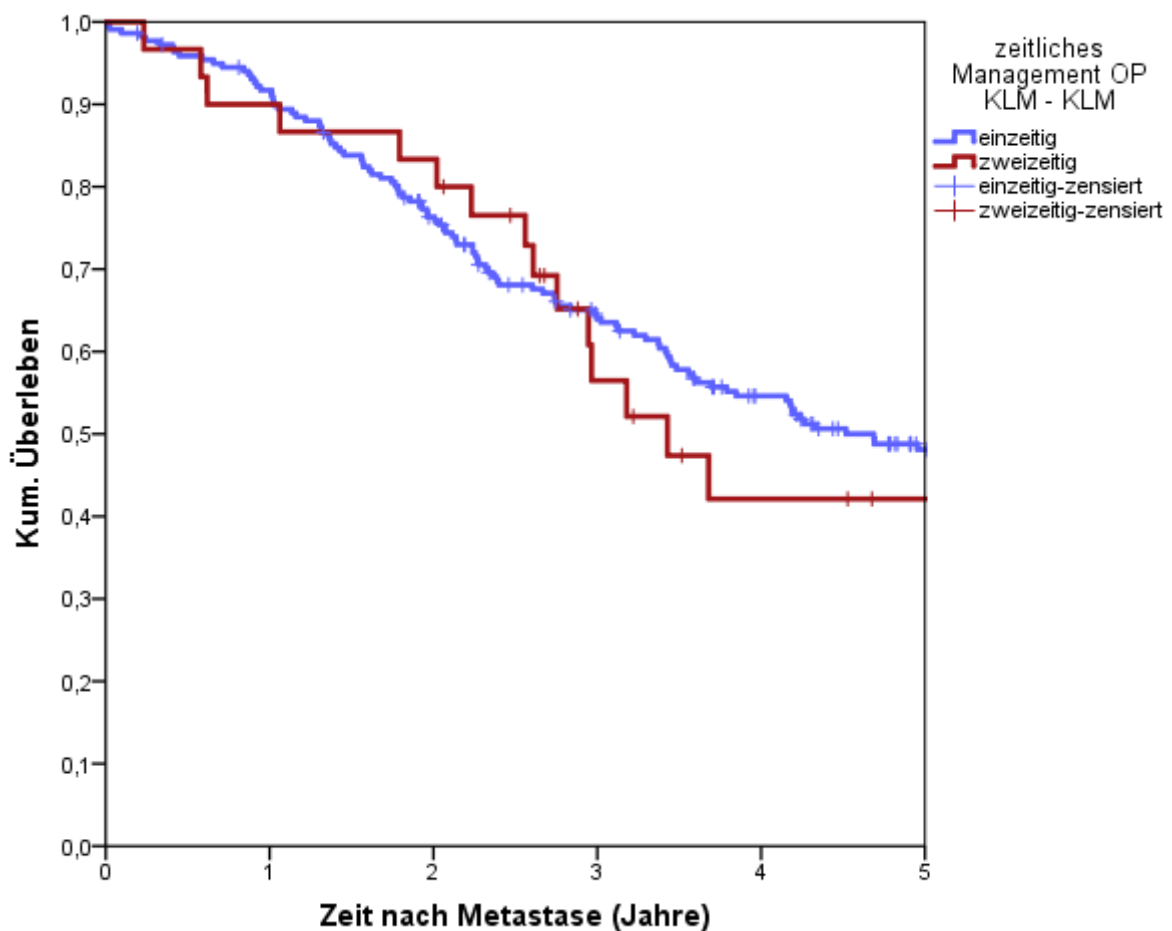


Abbildung 48: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion bei ein- und zweizeitiger Leberoperation; n(Gesamt)=249, n(einzeitig)=219, n(zweizeitig)=30

Tabelle 73: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Vorgehens (ein- oder zweizeitige Leberoperation) bei Metastasen-Resektion

	OP LM LM	einzeitig		zweizeitig	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	einzeitig			,287	,592
	zweizeitig	,287	,592		

Bei Betrachtung des zeitlichen Managements der Lebermetastasenresektion in Bezug auf den Primarius wurden nur die 159 Patienten mit synchronen KLM ausgewählt. Wurde ein einzeitiges Resektionsverfahren gewählt, ergaben sich eine mediane Überlebenszeit von 4,2 Jahren und Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 bzw. 5 Jahren von 89,8%, 62,8% bzw. 44,2%.

Wenn ein zweizeitiges Vorgehen stattfand, also zuerst der Tumor im Kolorektum entfernt wurde und erst später die Leberresektion durchgeführt wurde, überlebten die Patienten im Median 5,9 Jahre. Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 98,0%, 68,2% bzw. 56,2% (HR gegenüber einzeitiger Resektion: 0,681; CI 0,425-1,094; $p=0,112$).

Bei zweizeitigem Vorgehen mit „Liver-First-Approach“ zeigte sich, dass die Patienten im Median 2,3 Jahre, nach 1 Jahr zu 100%, nach 3 Jahren zu 50,0% und nach 5 Jahren zu 37,5% überlebten (HR gegenüber einzeitiger Resektion: 1,454; CI 0,662-3,190; $p=0,351$).

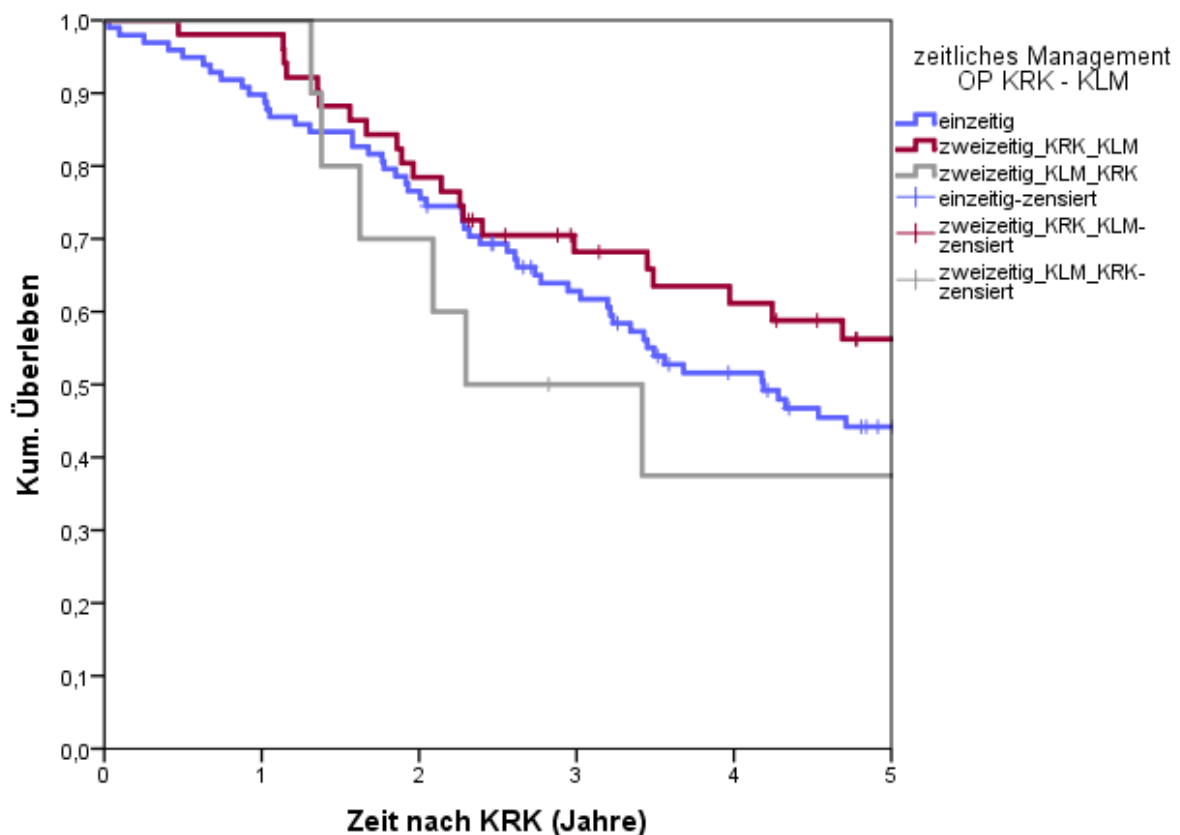


Abbildung 49: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion bei ein- und zweizeitigem Vorgehen in Bezug auf die Resektion des Primarius und der hepatischen Metastasen; $n(\text{Gesamt})=159$, $n(\text{einzeitig})=98$, $n(\text{zweizeitig KRK_KLM})=51$, $n(\text{zweizeitig KLM_KRK})=10$

Tabelle 74: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Vorgehens (ein- oder zweizeitiges Operationsverfahren in Bezug auf die Resektion des Primarius und der hepatischen Metastasen)

	OP LM KRK	einzeitig		zweizeitig_KRK_KLM		zweizeitig_KLM_KRK		kA	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	einzeitig			2,536	,111	,967	,326	123,255	<0,001
	zweizeitig_KRK_KLM	2,536	,111			2,898	,089	86,055	<0,001
	zweizeitig_KLM_KRK	,967	,326	2,898	,089			10,989	,001
	kA	123,255	<0,001	86,055	<0,001	10,989	,001		

3.6.5 Überleben bei hochfrequenzinduzierter Thermotherapie

Zur Überlebensanalyse bei HITT wurde das Kollektiv mit Lebermetastasen (n=847) ausgewählt.

Insgesamt wurde bei 26 Patienten der 847 (3,1%) eine hochfrequenzinduzierte Thermotherapie durchgeführt, wobei anhand der vorliegenden Daten nicht genauer differenziert werden konnte, ob diese ausnahmslos intraoperativ oder auch CT-gesteuert, ohne offen-chirurgischen Eingriff, stattgefunden haben. Das mediane Überleben belief sich bei diesen Patienten auf 2,6 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 bzw. 5 Jahren betragen 88,0%, 42,7% bzw. 29,3% (HR 0,592; CI 0,371-0,946; p=0,028). Ohne HITT überlebten die Patienten im Median 1,3 Jahre. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 59,6%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 25,9% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 16,3%.

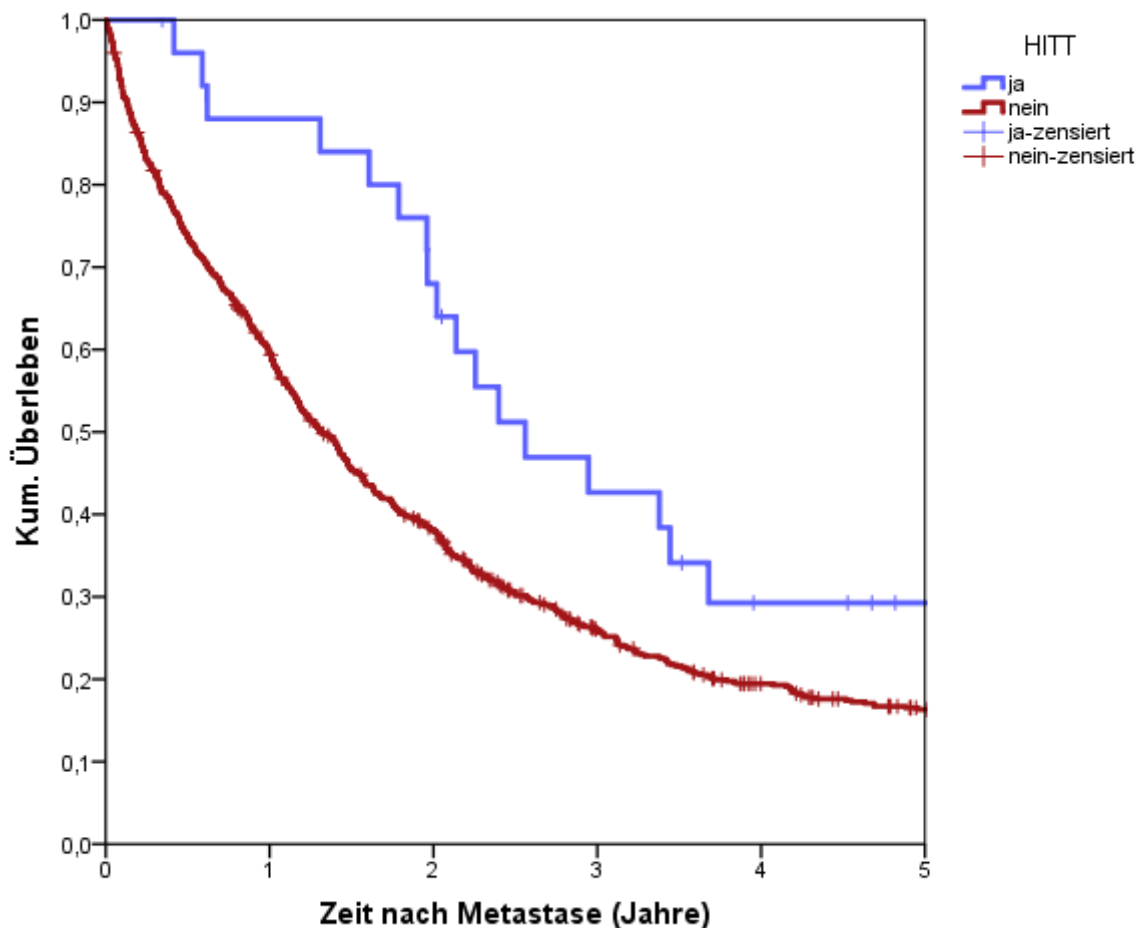


Abbildung 50: Überleben bei Patienten mit und ohne Durchführung einer HITT; n(Gesamt)=847; n(ja)=26, n(nein)=821

Tabelle 75: Log-Rank-Test über den Einfluss der Durchführung einer HITT

	HITT	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			4,925	,026
	nein	4,925	,026		

3.6.6 Überleben bei unterschiedlichen Therapiekonzepten (mit/ohne Operation und/oder Chemotherapie)

Die Abhängigkeit des Überlebens vom Therapiekonzept zeigt Abbildung 51. Das Kollektiv bilden hier die Patienten mit KLM (n=847). Das mediane Überleben von Patienten, die sowohl eine operative als auch chemotherapeutische Behandlung erhalten haben, betrug 5,7 Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1, 3 bzw. 5 Jahren lagen bei dieser Patientengruppe bei 96,0%, 66,7% bzw. 53,0% (OP+CTX bildete hier die Referenzgruppe). Wenn nur ein operatives Therapiekonzept verfolgt wurde, belief sich das mediane Überleben auf 3,4 Jahre mit Werten für die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 80,2%, 54,7% bzw. 33,4% (HR 1,517 gegenüber OP+CTX; CI 1,058-2,177; p=0,016). Patienten, die nur Chemotherapie und keine Resektion erhielten, überlebten im Median 1,3 Jahre. 62,5% überlebten 1 Jahr, 13,7% überlebten 3 und 3,7% überlebten 5 Jahre nach Diagnosestellung der Metastasen (HR 4,424; CI 3,476-5,629; p<0,001). Bei rein supportivem Therapieschema fand sich ein medianes Überleben von nur 0,3 Jahren. Die Raten für das 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben betrugen 17,5%, 4,7% bzw. 1,2% (HR 11,929 gegenüber OP+CTX; CI 9,163-15,530; p<0,001). Zusammenfassend zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil der Subgruppe, die sowohl chirurgisch als auch chemotherapeutisch behandelt wurde, gegenüber den anderen Subgruppen, der sich im Vergleich zur Subgruppe „OP“ als signifikant, gegenüber den Subgruppen „Chemo“ und „supportive Therapie“ als hoch signifikant erwies.

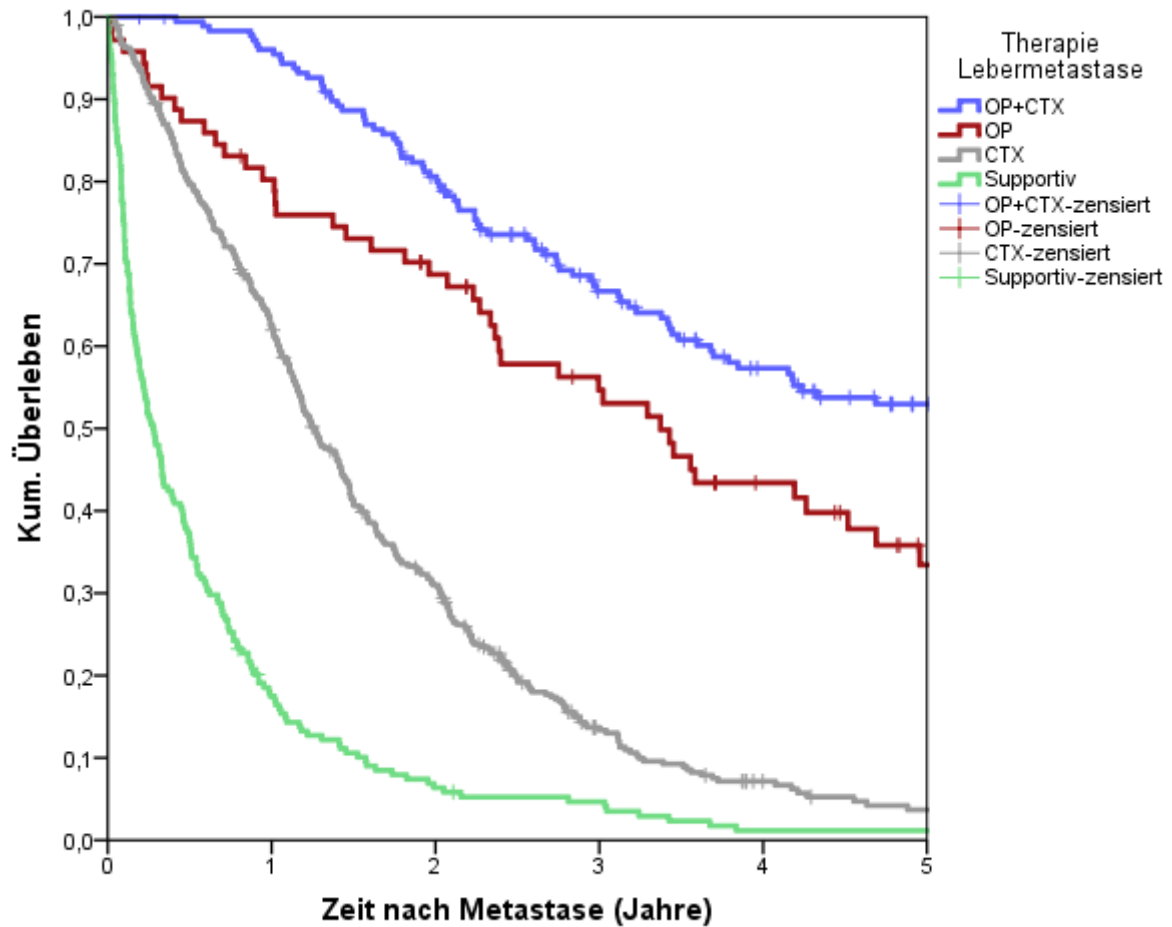


Abbildung 51: Überleben bei Patienten mit KLM in Abhängigkeit unterschiedlicher therapeutischer Konzepte; n(Gesamt)=847, n(OP+CTX)=178, n(OP)=71, n(CTX)=400, n(Supportiv)=198

Tabelle 76: Log-Rank-Test über den Einfluss der verschiedenen Therapiekonzepte bei Patienten mit Lebermetastasen

	Therapie Leber- metastase	OP+CTX		OP		CTX		Supportiv	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Man- tel-Cox)	OP+CTX			5,757	,016	189,259	<0,001	309,677	<0,001
	OP	5,757	,016			49,962	<0,001	101,476	<0,001
	CTX	189,259	<0,001	49,962	<0,001			126,861	<0,001
	Supportiv	309,677	<0,001	101,476	<0,001	126,861	<0,001		

3.6.6.1 Überleben bei Anwendung des Therapiekonzeptes „Resektion und Chemotherapie“

3.6.6.1.1 Überleben bei unterschiedlichem Vorgehen bzgl. des zeitlichen Zusammenhangs von Operation und Chemotherapie

Abbildung 52 veranschaulicht das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom zeitlichen Management von Metastasenresektion und Chemotherapie im Kollektiv aller an der Leber resezierten Patienten (n=249). Das mediane Überleben ohne Chemotherapie lag bei 3,4 Jahren mit Werten für die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenschancen bei 80,2%, 54,7% bzw. 33,4% (als Referenz gilt das Teilkollektiv mit Resektion, ohne Chemotherapie). Patienten, die vor der Leberoperation eine Chemotherapie erhielten, überlebten im Median 5,3 Jahre. Ihr Überleben nach 1, 3 bzw. 5 Jahren betrug 89,5%, 71,6% bzw. 57,3% (HR 0,701 gegenüber der Gruppe ohne perioperative Chemotherapie; CI 0,353-1,394; p=0,311). Das mediane Überleben der Patienten mit einer postoperativen Chemotherapie lag bei 6,4 Jahren, wobei die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenschancen bei 97,2%, 68,3% bzw. 54,5% lagen (HR 0,593; CI 0,397-0,884; p=0,010). Somit wies diese Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der perioperativ nicht chemotherapierten Gruppe auf. Wurde eine Chemotherapie vor und nach der Lebermetastasenresektion verabreicht, lag das mediane Überleben bei 4,2 Jahren und das Überleben nach 1, 3 bzw. 5 Jahren bei 95,8%, 61,1% bzw. 47,8% (HR 0,758; CI 0,466-1,233; p=0,264).

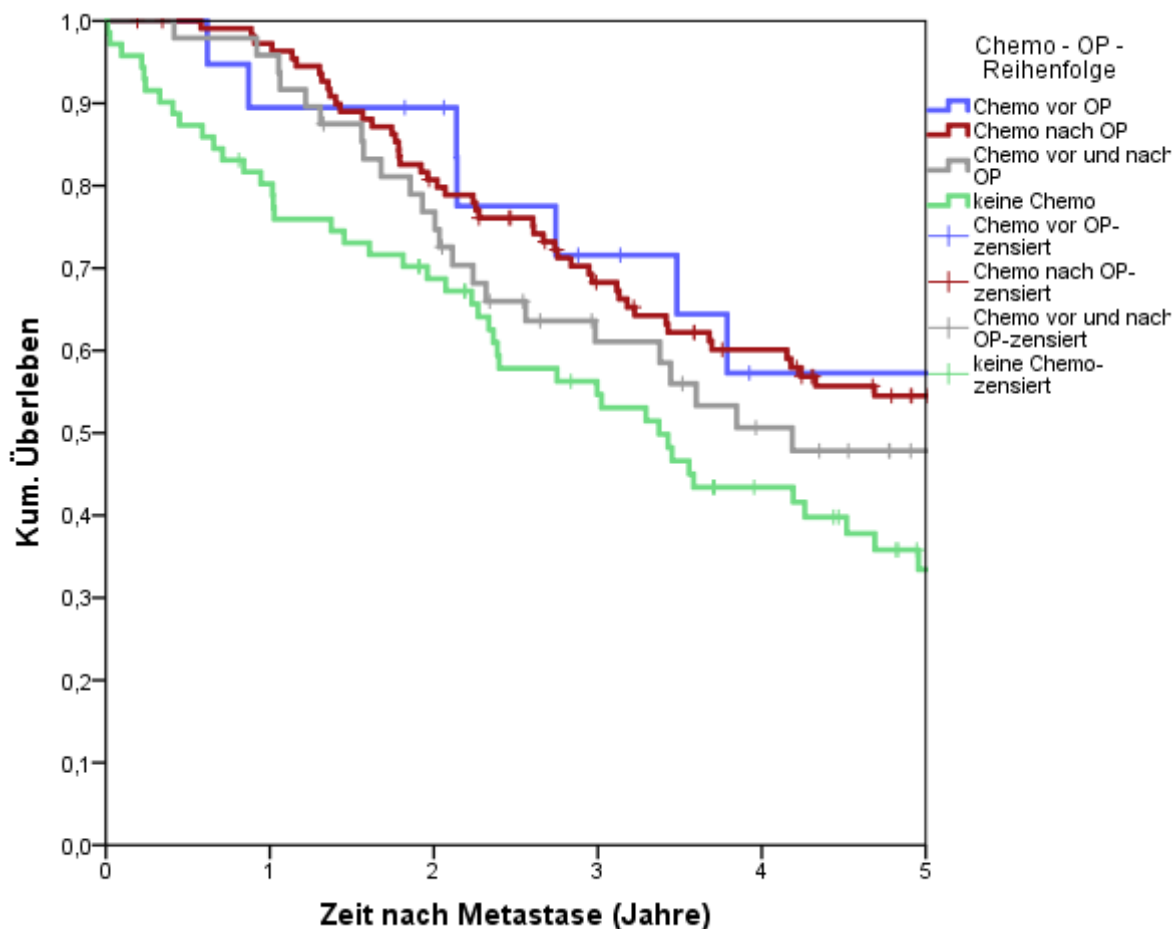


Abbildung 52: Überleben bei Patienten mit Resektion und bzw. ohne Chemotherapie in Abhängigkeit des zeitlichen Zusammenhangs der Durchführung beider Behandlungsmethoden; n(Gesamt)=249, n(Chemo vor OP)=19, n(Chemo nach OP)=111, n(Chemo vor und nach OP)=48, n(keine Chemo)=71

Tabelle 77: Log-Rank-Test über den Einfluss der zeitlichen Abfolge zwischen der Verabreichung einer Chemotherapie und der Durchführung der Lebermetastasenresektion

		Chemo vor OP		Chemo nach OP		Chemo vor und nach OP		keine Chemo	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Chemo OP Reihenfolge									
Log Rank (Mantel-Cox)	Chemo vor OP			,312	,576	,171	,679	,929	,335
	Chemo nach OP	,312	,576			1,087	,297	6,604	,010
	Chemo vor und nach OP	,171	,679	1,087	,297			1,052	,305
	keine Chemo	,929	,335	6,604	,010	1,052	,305		

3.6.6.1.2 Überleben bei präoperativer Chemotherapie

Aufgrund zu geringer Fallzahlen ($n(\text{Gesamt})=19$, davon $n(5\text{-FU})=3$, $n(5\text{-FU}+\text{FS}+\text{Oxaliplatin})=9$, $n(5\text{-FU}+\text{FS}+\text{Irinotecan})=5$, $n(\text{andere/keine Chemotherapie})=2$; vgl. Tab. 34) kann bzgl. der Überlebensanalysen in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapeutika bei präoperativer Chemotherapie keine Aussage getroffen werden.

3.6.6.1.3 Überleben bei postoperativer Chemotherapie je nach Substanz

Wie Tabelle 37 entnommen werden kann, sind die Fallzahlen für resezierte Patienten, die mit 5-FU bzw. 5-FU+FS therapiert wurden, zu gering, um eine valide Überlebensanalyse generieren zu können. Deshalb wird bei den Untergruppen der an der Leber resezierten und mittels Chemotherapie behandelter Patienten nur das Überleben der größten Therapiegruppen analysiert.

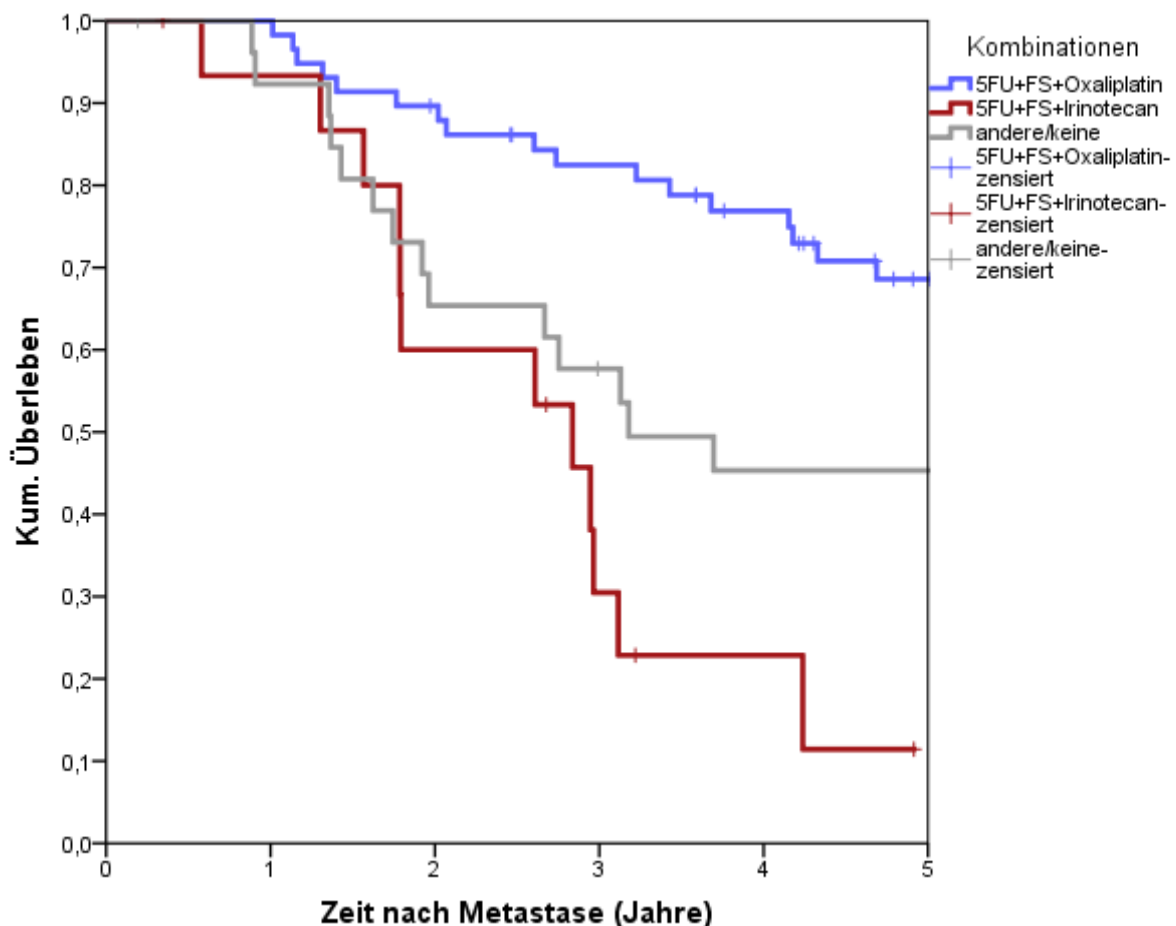


Abbildung 53: Überleben bei Patienten mit postoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; $n(\text{Gesamt})=111$, $n(5\text{FU}+\text{FS}+\text{Oxaliplatin})=58$, $n(5\text{FU}+\text{FS}+\text{Irinotecan})=16$, $n(\text{andere/keine})=37$

Im Median konnte durch postoperative Therapie mit 5-FU, FS und Oxaliplatin ein medianes Überleben von 9,2 Jahren mit 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 100%, 82,5% bzw. 68,6% erreicht werden (HR 0,549; CI 0,282-1,069; p=0,078). Bei einer Therapie mit 5-FU, FS und Irinotecan fand sich ein medianes Überleben von 2,8 Jahren. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrug dabei 93,3%, 30,5% und 11,4% (HR 2,392; CI 1,083-5,283; p=0,031). Wurden andere oder keine Chemotherapeutika verabreicht, lag das mediane Überleben bei 3,2 Jahren. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 92,3%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 57,7% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 45,3% (Referenzgruppe). Somit zeigte sich tendenziell ein positiver Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durch die Therapie mit 5-FU, FS und Oxaliplatin im Vergleich zur Referenzgruppe ohne bzw. mit anderen Chemotherapeutika sowie ein tendenziell negativer Einfluss durch die Kombination aus 5-FU, FS und Irinotecan im Vergleich zur Referenzgruppe. Es konnte jedoch keine Signifikanz bzgl. des Einflusses der unterschiedlichen Chemotherapeutika festgestellt werden.

Tabelle 78: Log-Rank-Test über den Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Substanzen bei postoperativer Verabreichung

	Kombinationen	5FU+FS+Oxaliplatin		5FU+FS+Irinotecan		andere/keine	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5FU+FS+Oxaliplatin			20,832	<0,001	2,991	,084
	5FU+FS+Irinotecan	20,832	<0,001			2,784	,095
	andere/keine	2,991	,084	2,784	,095		

3.6.6.1.4 Überleben bei prä- und postoperativer Chemotherapie je nach Substanz

Wenn prä- und postoperativ chemotherapiert wurde, betrug das mediane Überleben bei Anwendung von 5-FU, FS und Oxaliplatin 5,7 Jahre. Das Überleben nach 1, 3 bzw. 5 Jahren belief sich auf 100,0%, 77,8% bzw. 62,1% (HR 0,424; CI 0,115-7,460; $p=0,198$). Bei Verabreichung von 5-FU, FS und Irinotecan fand sich ein medianes Überleben von 2,0 Jahren. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenschancen betrugen 100,0%, 40,0% und 13,3% (HR 1,281; CI 0,335-4,907; $p=0,718$). Wurde mit 5-FU, FS, Oxaliplatin und Irinotecan behandelt, zeigte sich ein medianes Überleben von 2,3 Jahren (HR 0,560; CI 0,022-3397; $p=0,528$), während Patienten, bei denen keine oder andere Chemotherapeutika angewandt wurden, im Median 1,0 Jahr überlebten (Referenz). Bei zu kleinen Fallzahlen konnten leider keine näheren Aussagen bzgl. des Überlebensintervalls für die beiden zuletzt genannten Gruppen getroffen werden.

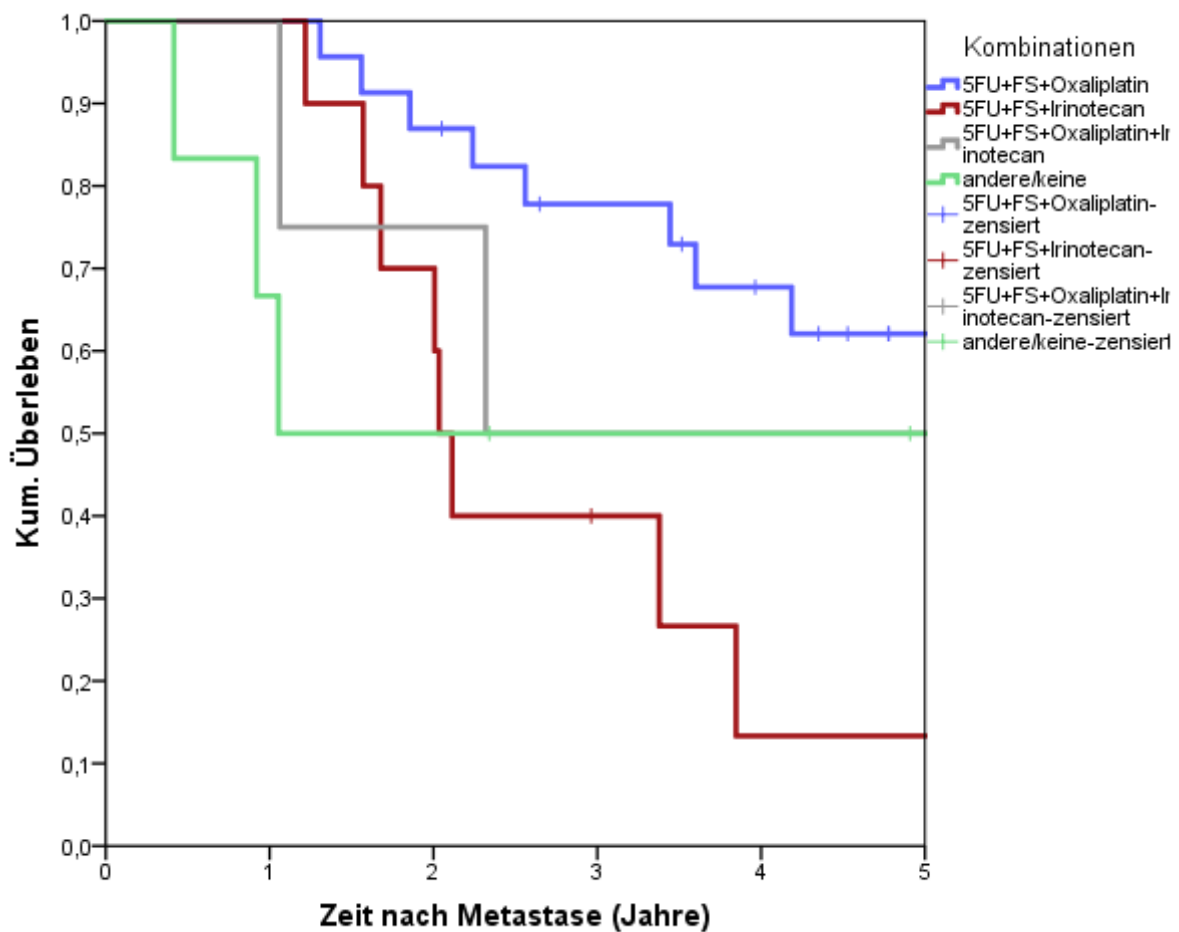


Abbildung 54: Überleben bei Patienten mit prä- und postoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; $n(\text{Gesamt})=48$, $n(5\text{FU}+5\text{FU}+\text{Oxaliplatin})=23$, $n(5\text{FU}+5\text{FU}+\text{Irinotecan})=10$, $n(5\text{FU}+5\text{FU}+\text{Oxaliplatin}+\text{Irinotecan})=4$, $n(\text{andere/keine})=11$

Tabelle 79: Log-Rank-Test über den Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Substanzen bei prä- und postoperativer Verabreichung

Kombinationen	5FU+FS+Oxaliplatin		5FU+FS+Irinotecan		5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan		andere/keine	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
5FU+FS+Oxaliplatin			6,710	,010	,144	,704	1,719	,190
5FU+FS+Irinotecan	6,710	,010			,873	,350	,181	,671
5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan	,144	,704	,873	,350			,140	,708
andere/keine	1,719	,190	,181	,671	,140	,708		

3.6.6.2 Überleben bei Anwendung des Therapiekonzepts „nur Chemotherapie“ mit unterschiedlichen Substanzen

Das mediane Überleben von Patienten, die nur mit 5-FU therapiert wurden, lag bei 1,3 Jahren. Das Überleben nach 1 bzw. 3 Jahren betrug für diese Patienten 87,5% bzw. 18,8%. Nach 4,9 Jahren waren alle Patienten verstorben (HR 0,742; CI 0,342-1,612; $p=0,451$). Erhielten die Patienten 5-FU und FS, überlebten sie im Median 1,0 Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1, 3 bzw. 5 Jahren betrug 54,2%, 16,7% bzw. 5,6% (HR 1,059; CI 0,663-1,691; $p=0,810$). Wurde zusätzlich Oxaliplatin verabreicht, lag das mediane Überleben bei 1,2 Jahren. Nach 1 Jahr überlebten dann 58,1%, nach 3 Jahren 18,8% und nach 5 Jahren noch 7,0% (HR 0,956; CI 0,709-1,288; $p=0,766$). Bei Anwendung von 5-FU, FS und Irinotecan belief sich das mediane Überleben auf 1,5 Jahre mit Werten der 1- und 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 71,0% und 13,1%. Nach 4,6 Jahren waren alle Patienten verstorben (HR 0,964; CI 0,722-1,287; $p=0,803$). Patienten, die mit 5-FU, FS, Irinotecan und Oxaliplatin therapiert wurden, überlebten im Median 1,0 Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 1 Jahr bei 47,2% und nach 3 Jahren bei 2,8%. Nach spätestens 3,7 Jahren waren alle Patienten verstorben (HR 1,803; CI 1,208-2,689; $p=0,004$). Wurden andere oder keine Chemotherapeutika verabreicht, zeigte sich ein medianes Überleben von 1,3 Jahren. Das 1-Jahres-Überleben belief sich auf 62,5%, das 3-Jahres-Überleben auf 11,9% und das 5-Jahres-Überleben auf 6,6%.

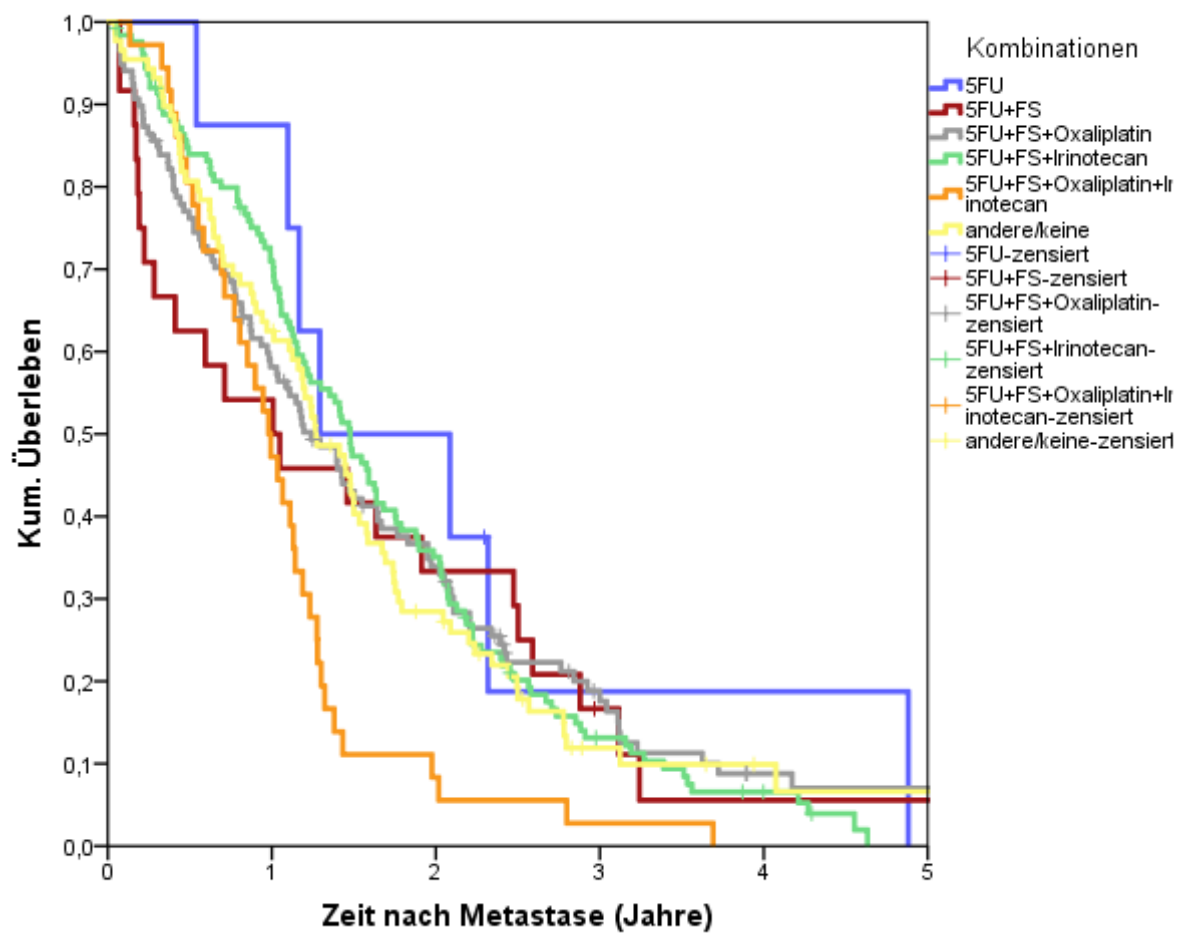


Abbildung 55: Überleben bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; n(Gesamt)=400, n(5FU)=8, n(5FU+FS)=24, n(5FU+FS+Oxaliplatin)=118, n(5FU+FS+Irinotecan)=126, n(5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan)=36, n(andere/keine)=88

Tabelle 80: Log-Rank-Test über den Einfluss der verabreichten Chemotherapie-Substanzen beim Therapiekonzept „nur Chemotherapie“

Kombinationen	5FU		5FU+FS		5FU+FS+Oxaliplatin		5FU+FS+Irinotecan		5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan		andere/keine	
	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
5FU			,331	,565	,320	,572	1,450	,229	5,582	,018	,408	,523
5FU+FS	,331	,565			,268	,604	,031	,861	2,462	,117	,070	,791
5FU+FS+Ox.	,320	,572	,268	,604			,006	,940	8,514	,004	,048	,826
5FU+FS+Iri.	1,450	,229	,031	,861	,006	,940			14,456	<0,001	,108	,742
5FU+FS+Ox.+Iri.	5,582	,018	2,462	,117	8,514	,004	14,456	<0,001			8,477	,004
andere/ keine	,408	,523	,070	,791	,048	,826	,108	,742	8,477	,004		

3.6.7 Überleben bei Antikörpertherapie

Wurden Antikörper verabreicht, fand sich ein medianes Überleben von 1,5 Jahren versus 1,2 Jahre ohne Antikörpertherapie. Das 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben belief sich auf 73,8%, 20,5% bzw. 10,4% mit Antikörpern (HR 0,989; CI 0,841-1,164; $p=0,894$) versus 54,5%, 28,8% bzw. 19,1% ohne diese. Somit ergab sich, wie in Abb. 56 ersichtlich, durch die Verwendung von Antikörpertherapie lediglich ein anfänglicher Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe, die keine Antikörpertherapie erhielt.

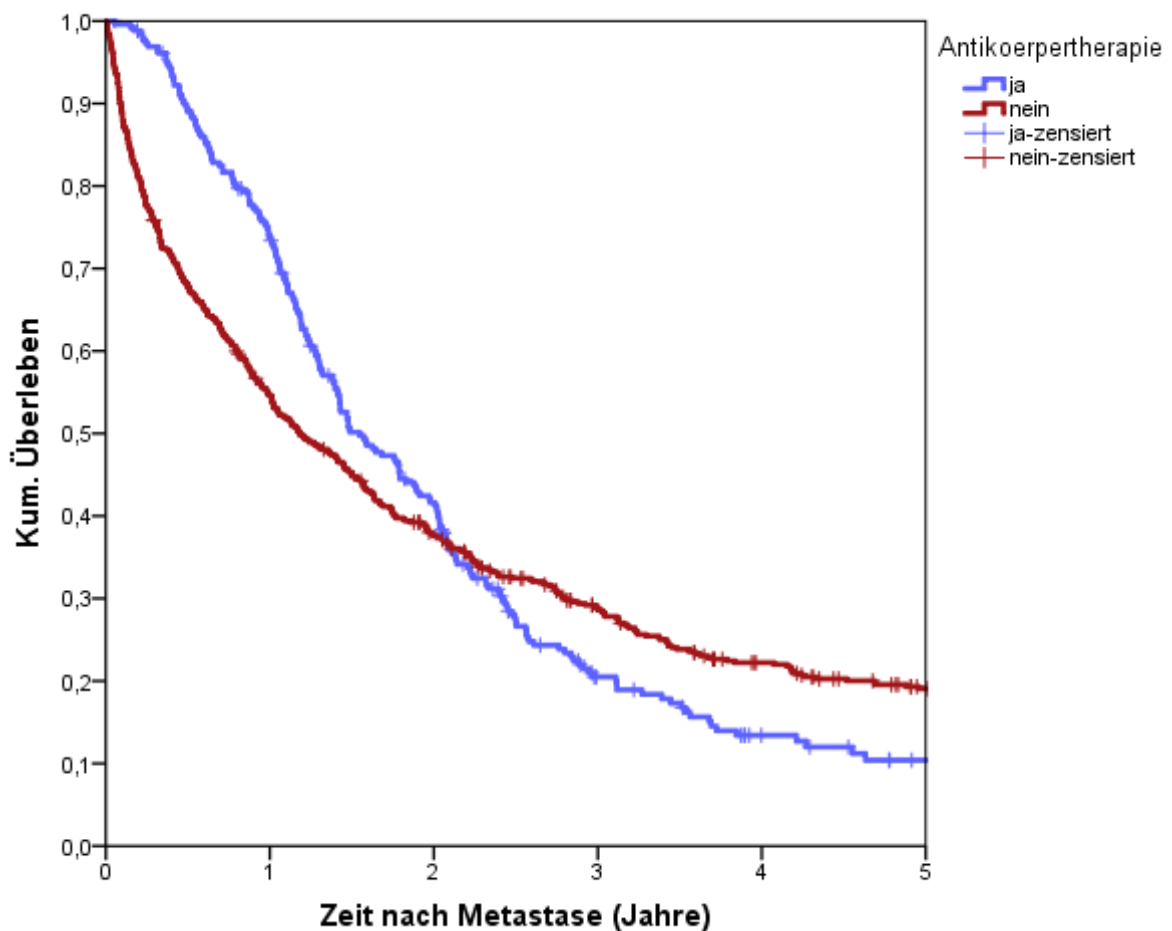


Abbildung 56: Überleben von Patienten mit KLM mit und ohne Antikörpertherapie; $n(\text{Gesamt})=847$; $n(\text{ja})= 252$; $n(\text{nein})=595$

Tabelle 81: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung von monoklonalen Antikörpern im Teilkollektiv der Patienten mit KLM

	Antikoerpertherapie	ja		nein	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			,018	,894
	nein	,018	,894		

3.6.7.1 Überleben bei unterschiedlichen Antikörpern

Das mediane Überleben bei Verabreichung des Antikörpers Bevacizumab betrug 1,8 Jahre mit Überlebenschancen über 1, 3 bzw. 5 Jahre von 74,9%, 18,0% bzw. 9,4% (HR 0,991; CI 0,823-1,193; $p=0,922$). Wurde stattdessen mit dem Antikörper Cetuximab behandelt, überlebten die Patienten im Median 1,3 Jahre. Das 1-, 3 bzw. 5-Jahres-Überleben lag dann bei 70,0%, 27,7% bzw. 13,5% (HR 0,984; CI 0,753-1,285; $p=0,903$). Ohne oder mit anderen Antikörpern konnte ein medianes Überleben von 1,2 Jahren erreicht werden. 55,0% überlebten die 1-, 28,5% die 3- und 18,9% die 5-Jahresgrenze nach Diagnose der KLM.

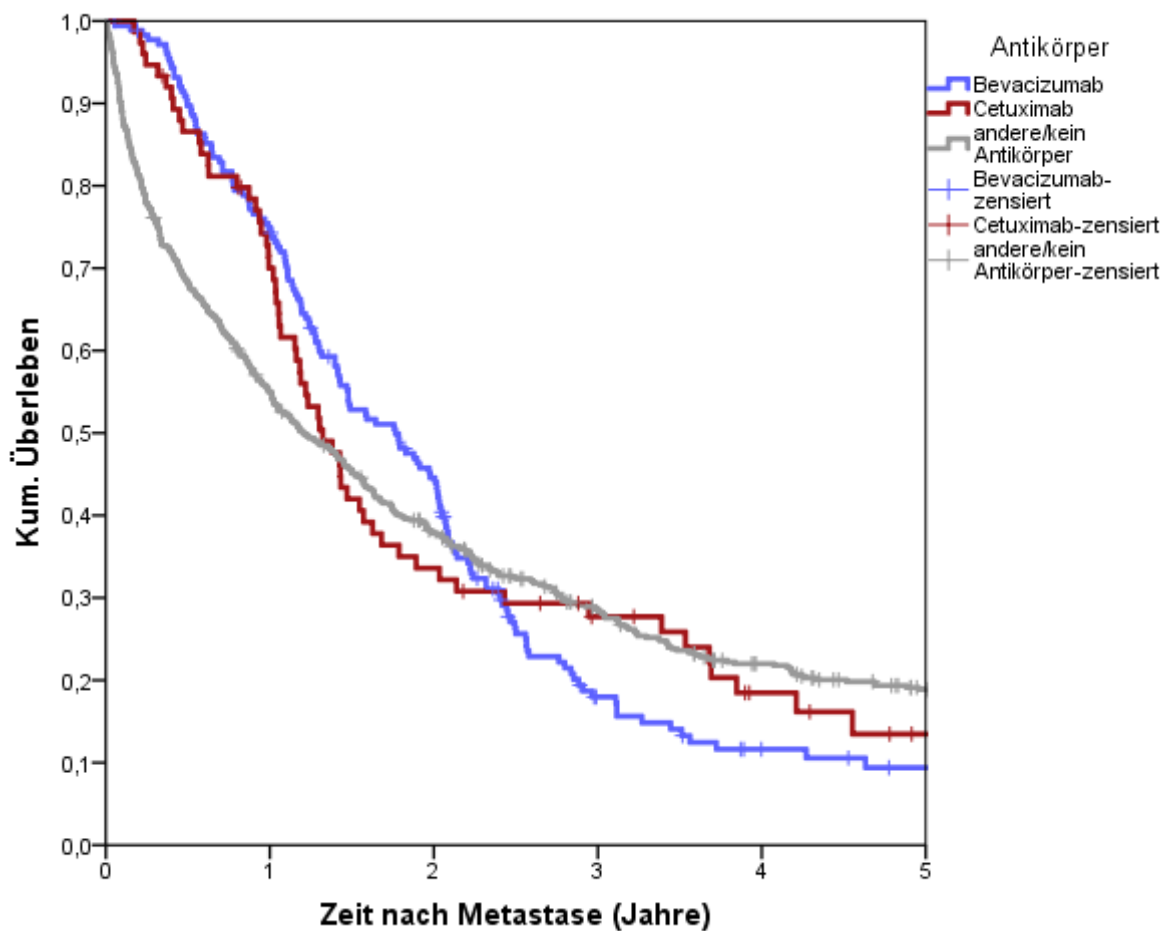


Abbildung 57: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie in Abhängigkeit des verabreichten Antikörpers; $n(\text{Gesamt})=847$; $n(\text{Bevacizumab})=177$; $n(\text{Cetuximab})=75$; $n(\text{andere/kein Antikörper})=595$

Tabelle 82: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM

	Antikörper	Bevacizumab		Cetuximab		andere/kein Antikörper	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bevacizumab			,006	,941	,011	,916
	Cetuximab	,006	,941			,055	,814
	andere/kein Antikörper	,011	,916	,055	,814		

Fand bei Patienten, bei denen eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt wurde, eine Therapie mit Antikörpern statt, zeigte sich ein medianes Überleben von 2,6 Jahren bei Verwendung des Antikörpers Bevacizumab. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen dann 100%, 41,0% und 31,9% (HR 1,671; CI 1,009-2,766; $p=0,046$). Kam der Antikörper Cetuximab zur Anwendung, lag das mediane Überleben bei 3,7 Jahren mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 95,2%, 51,4% und 36,7% (HR 1,653; CI 0,925-2,955; $p=0,090$). Wenn andere oder keine Antikörper verabreicht wurden, zeigte sich mit 5,2 Jahren das längste mediane Überleben. Das 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überleben belief sich auf 89,9%, 67,4% bzw. 50,7%.

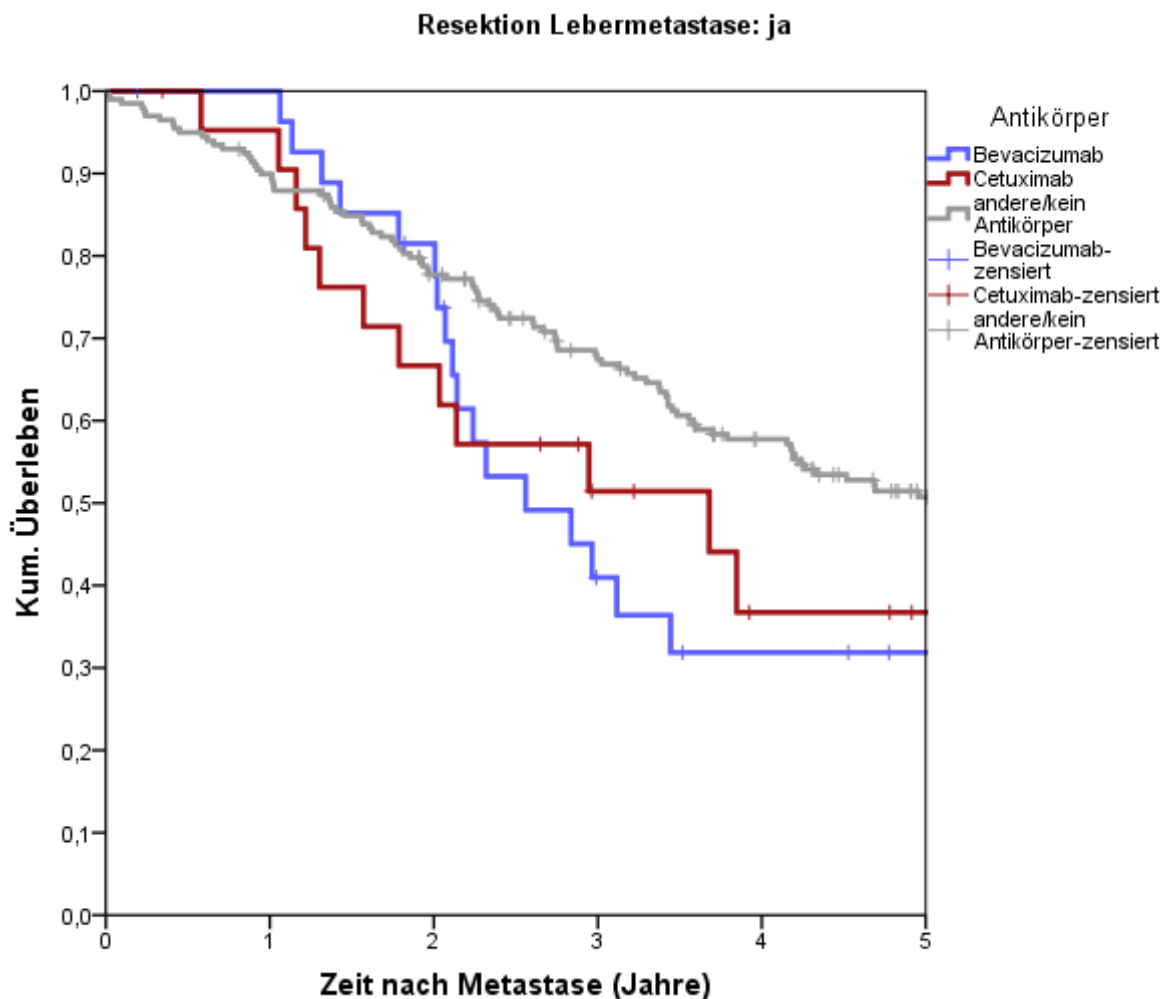


Abbildung 58: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie bei Durchführung einer Metastasenresektion; $n(\text{Gesamt})=249$, $n(\text{Bevacizumab})=28$, $n(\text{Cetuximab})=22$, $n(\text{andere/keine})=199$

Tabelle 83: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM und Lebermetastasenresektion

	Antikörper	Bevacizumab		Cetuximab		andere/kein Antikörper	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bevacizumab			,014	,906	4,082	,043
	Cetuximab	,014	,906			2,956	,086
	andere/kein Antikörper	4,082	,043	2,956	,086		

Fand keine Resektion der Lebermetastasen statt, so überlebten Patienten mit Bevacizumab als Antikörpertherapie im Median 1,5 Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten 1, 3 bzw. 5 Jahre nach Diagnose betragen im Vergleich zur Referenzgruppe ohne/mit anderen Antikörpern 70,3%, 13,5% bzw. 4,6% (HR 0,571; CI 0,467-0,697; $p < 0,001$). Bei Verabreichung des Antikörpers Cetuximab zeigte sich ein medianes Überleben von 1,1 Jahren mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 59,7%, 17,7% und 4,1% (HR 0,658; CI 0,487-0,890; $p = 0,007$). Kamen keine oder andere Antikörper zum Einsatz, was die Referenzgruppe darstellte, fand sich ein medianes Überleben von 0,6 Jahren. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug dabei 37,4%, die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 8,6% und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 2,0%.

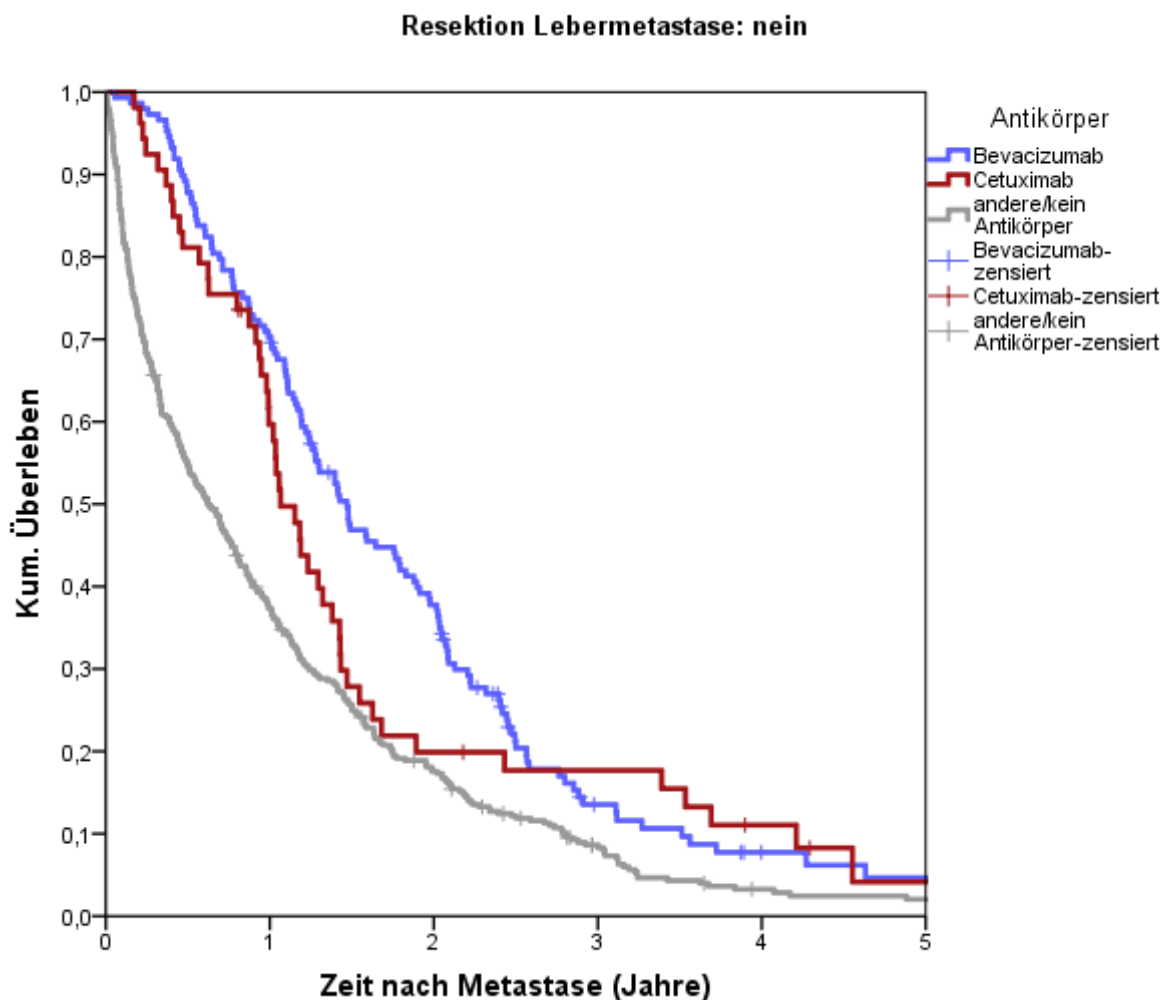


Abbildung 59: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie ohne Durchführung einer Metastasenresektion; $n(\text{Gesamt}) = 598$, $n(\text{Bevacizumab}) = 149$, $n(\text{Cetuximab}) = 53$, $n(\text{andere/kein Antikörper}) = 396$

Tabelle 84: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM und ohne Lebermetastasenresektion

	Antikörper	Bevacizumab		Cetuximab		andere/kein Antikörper	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bevacizumab			1,398	,237	30,209	<0,001
	Cetuximab	1,398	,237			7,237	,007
	andere/kein Antikörper	30,209	<0,001	7,237	,007		

Tabelle 85 stellt eine Zusammenfassung der vorhergehend beschriebenen Überlebensanalysen bezüglich unterschiedlicher Resektionsarten, Residualklassifikationen, Therapiekonzepte und Verabreichung verschiedener pharmakologischer Substanzen dar.

Tabelle 85: Zusammenfassung der Überlebensvor-/nachteile durch unterschiedliche Therapiekonzepte, Anwendung verschiedener pharmakologischer Substanzen, Verbleib diverser Residualklassifikationen und zeitlich unterschiedliche Vorgehensweisen der Resektion(en)

Einflussfaktoren	Median. Überleben [Jahre]	Hazard Ratio aus univariabler Cox-Regression	p-Wert
<i>Resektionsart</i>			
Atypische Resektion	5,2	Referenz	
Thermoablation	2,0	2,578 (CI 1,159-5,732)	0,020
Segmentresektion	4,2	1,061 (CI 0,649-1,736)	0,814
Bi-/Trisegmentektomie	3,2	1,623 (CI 0,876-3,005)	0,124
Hemihepatektomie	6,8	0,661 (CI 0,375-1,166)	0,153
Sonstige	5,3	0,810 (CI 0,504-1,302)	0,384
<i>Residualtumor</i>			
R0	5,8	Referenz	
R1	3,4	1,449 (CI 0,819-2,565)	0,203
R2	1,7	3,940 (CI 1,958-7,327)	<0,001
RX/RkA	3,4	1,503 (CI 1,004-2,251)	0,048
<i>Zeitliches Management (KLM-KLM)</i>			
Einzeitig	4,7	Referenz	
Zweizeitig	3,4	0,866 (CI 0,513-1,464)	0,592
<i>Zeitliches Management (KRK-KLM)</i>			
Einzeitig	4,2	Referenz	
Zweizeitig (KRK-KLM)	5,9	0,681 (CI 0,425-1,094)	0,112
Zweizeitig (KLM-KRK)	2,3	1,454 (CI 0,662-3,190)	0,351
<i>HITT</i>			
Ja	2,6	0,592 (CI 0,371-0,946)	0,028
Nein	1,3	Referenz	
<i>Therapiekonzept</i>			
OP+CTX	5,7	Referenz	
OP	3,4	1,517 (CI 1,058-2,177)	0,024
CTX	1,3	4,424 (CI 3,476-5,629)	<0,001
Supportive Therapie	0,3	11,929 (CI 9,163-15,530)	<0,001
<i>OP + CTX</i>			
CTX vor OP	5,3	0,701 (CI 0,353-1,394)	0,311
CTX nach OP	6,4	0,593 (CI 0,397-0,884)	0,010
CTX vor und nach OP	4,2	0,758 (CI 0,466-1,233)	0,264
Keine Chemo	3,4	Referenz	
<i>Postoperative CTX</i>			
5-FU+FS+Oxaliplatin	9,2	0,549 (CI 0,282-1,069)	0,078
5-FU+FS+Irinotecan	2,8	2,392 (CI 1,083-5,283)	0,031
Andere/keine	3,2	Referenz	

<i>Prä- & postop. CTX</i>			
5-FU+FS+Oxaliplatin	5,7	0,424 (CI 0,115-7,460)	0,198
5-FU+FS+Irinotecan	2,0	1,281 (CI 0,335-4,907)	0,718
5-FU+FS+Oxali.+Iriino.	2,3	0,560 (CI 0,022-3,397)	0,528
Andere/keine	1,0	Referenz	
<i>Nur CTX (keine OP)</i>			
5-FU	1,3	0,742 (CI 0,342-1,612)	0,451
5-FU+FS	1,0	1,059 (CI 0,663-1,691)	0,810
5-FU+FS+Oxaliplatin	1,2	0,956 (CI 0,709-1,288)	0,766
5-FU+FS+Irinotecan	1,5	0,964 (CI 0,722-1,287)	0,803
5-FU+FS+Oxali.+Iriino.	1,0	1,803 (CI 1,208-2,689)	0,004
Keine CTX	1,3	Referenz	
<i>Antikörpertherapie</i>			
Ja	1,5	0,989 (CI 0,841-1,164)	0,894
Nein	1,2	Referenz	
<i>Antikörper</i>			
Bevacizumab	1,8	0,991 (CI 0,823-1,193)	0,922
Cetuximab	1,3	0,984 (CI 0,753-1,285)	0,903
Andere/kein AK	1,2	Referenz	
<i>Antikörper + OP</i>			
Bevacizumab	2,6	1,671 (CI 1,009-2,766)	0,046
Cetuximab	3,7	1,653 (CI 0,925-2,955)	0,090
Andere/keine	5,2	Referenz	
<i>Antikörper ohne OP</i>			
Bevacizumab	1,5	0,571 (CI 0,467-0,697)	<0,001
Cetuximab	1,1	0,658 (CI 0,487-0,890)	0,007
Andere/keine	0,6	Referenz	

3.7 Zusammenfassende Überlebensanalyse mit Cox-Regression

In der zusammenfassenden multivariablen Cox-Regression blieb der hoch signifikante Überlebensvorteil der Metastasenresektion auch nach Adjustierung nach Geschlecht, Alter, Chemo- und Antikörpertherapie, extrahepatischen Metastasen, Anzahl, Größe und Lage der KLM mit einer Hazard Ratio von 0,318 (CI 0,247-0,409; $p < 0,001$) erhalten (Tab. 86). Als ebenfalls weiterhin hoch signifikanter Überlebensvorteil erwies sich die Durchführung einer Chemotherapie (HR 0,412; CI 0,338-0,503; $p < 0,001$). Desweiteren hat das Vorliegen extrahepatischer Metastasen einen hoch signifikant negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten (HR 1,669; CI 1,408-1,997; $p < 0,001$). In Bezug auf die Anzahl der Lebermetastasen zeigte sich ein hoch signifikant schlechteres Überleben, wenn mehr als 3 Metastasen vorhanden waren (HR 1,998; CI 1,466-2,724; $p < 0,001$). Unter den weiteren berücksichtigten Faktoren erwiesen sich Geschlecht und Lokalisation als nicht signifikante unabhängige Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben. Es zeigte sich eine Tendenz zu schlechterem Überleben mit steigendem Alter und zunehmender Metastasengröße, die aber beide keine Signifikanz aufwiesen.

Tabelle 86: Ergebnisse der Überlebensanalyse mit multivariabler Cox-Regression bei Patienten mit KLM

	Signifikanz	HR	95,0%-Konfidenzinterv. für HR	
			Untere	Obere
<i>Geschlecht weiblich</i>				
(Referenz: männlich)	0,386	0,930	0,789	1,096
<i>Alter</i>				
<50 (Referenz)				
50-59	0,309	0,826	0,572	1,193
60-69	0,809	0,957	0,673	1,361
70-79	0,519	1,121	0,793	1,585
>=80	0,039	1,510	1,022	2,233
<i>Resektion Lebermetastase</i>				
(Referenz: keine Resektion)	<0,001	0,318	0,247	0,409
<i>Chemotherapie Lebermeta- stase</i>				
(Referenz: keine Chemothera- pie)	<0,001	0,412	0,338	0,503
<i>Antikörpertherapie</i>				
(Referenz: keine AK-Therapie)	0,167	0,868	0,711	1,061
<i>Extrahepatische Metastase(n)</i>				
(Referenz: keine extrahepati- schen Metastasen)	<0,001	1,669	1,408	1,977
<i>Anzahl der Lebermetastasen</i>				
1 (Referenz)				
2	0,834	1,037	0,741	1,451
3	0,032	1,569	1,039	2,369
>3	<0,001	1,998	1,466	2,724
kA	0,007	1,568	1,131	2,175
<i>Größe der Lebermetastasen</i>				
<10mm (Referenz)				
10-19mm	0,649	0,873	0,486	1,568
20-29mm	0,437	1,260	0,704	2,255
30-39mm	0,809	1,077	0,592	1,957
40-49mm	0,520	1,222	0,664	2,249
>=50mm	0,425	1,261	0,713	2,229
kA	0,227	1,392	0,815	2,377
<i>Lage der Lebermetastasen</i>				
Beide Lappen (Referenz)				
Linker Lappen	0,583	1,097	0,789	1,526
Rechter Lappen	0,400	0,894	0,689	1,160
kA	0,430	1,089	0,881	1,346

4 Diskussion

Die Resektion hepatischer Metastasen bietet aktuell die einzige Möglichkeit eines Langzeitüberlebens bzw. sogar einer Heilung bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom (Fong et al. 1999; Ito et al. 2010; Brouquet et al. 2011). Durch operatives Vorgehen kann das 5-Jahres-Überleben auf bis zu 42-64% angehoben werden (Brouquet et al. 2011; Karoui et al. 2010; Wicherts et al. 2008). Hackl et al. 2014 publizierten erstmals eine Langzeitstudie über die regionale Versorgung von an hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten in der Oberpfalz mit Diagnosezeitpunkt in den Jahren 2002-2007. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil durch hepatische Metastasenresektion. Außerdem fiel ein Anstieg der Resektionsrate über die Jahre hinweg auf, bei allerdings nach wie vor bestehender operativer Unterversorgung im Gebiet der Oberpfalz (Hackl et al. 2014).

Die aktuelle Studie dient der Beobachtung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Lebermetastasen, der Entwicklung der Resektionsraten bei kolorektalen Lebermetastasen in der Oberpfalz unter dem Einfluss der Charakteristika der Lebermetastasen, einer zunehmenden Darmzentrumszertifizierung, interdisziplinärer Tumorboards und verbesserter perioperativer Chemotherapie sowie der Analyse deren Auswirkungen auf das Überleben der Patienten. Dafür wurden mithilfe des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters des Tumorzentrums Regensburg die Daten von 4219 Patienten mit Diagnosezeitpunkt eines kolorektalen Karzinoms in den Jahren 2008-2012 und Wohnsitz in der Oberpfalz ausgewertet. Durch den retrospektiven, nicht randomisierten Studienansatz entstehende Nachteile zeigen sich zum einen durch teils fehlende Werte, zum anderen in der Möglichkeit des Bias beim therapieabhängigen Überleben durch Selektion geeigneter Patienten. Hervorzuheben im Studienansatz ist hingegen, dass es sich um ein großes Kollektiv handelte ohne Beschränkungen auf bestimmte Krankenhäuser und der Möglichkeit der Risikoadjustierung durch stratifizierte Auswertung, den Einsatz von multivariablen Analysemethoden, Verwendung von bevölkerungsbezogenen und versorgungsnahen Daten mit realitätsgetreuem Einschluss aller Patienten mit entsprechend gesichertem Vorliegen kolorektaler Lebermetastasen. Bei 856 der 4219 Patienten traten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (31.12.2014) hepatische Lebermetastasen auf, was einem Anteil von 20,3% entspricht. In vergleichbaren Studien wurden Werte von 24-29,2% (Sjövall et al. 2004;

Mantke et al. 2012) ermittelt. Bei 632 der 856 Patienten (73,8%) mit kolorektalen Metastasen in der Leber sind diese als synchron, d.h. bereits vor oder innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung des Dickdarmtumors zu bezeichnen. Dementsprechend wiesen 224 der 856 Patienten (26,2%) metachrone, also mehr als 3 Monate nach der Diagnose des KRK aufgetretene Metastasen auf. Dies entspricht einem Anteil synchroner Lebermetastasen von 15,0% des Gesamtkollektivs. Metachrone Lebermetastasen traten bei 5,3% des Gesamtkollektivs auf. In der Literatur werden Werte synchroner Metastasierung zwischen 14,5% und 26,4% genannt (McMillan und McArdle 2007; Mantke et al. 2012; Kune et al. 1990; Manfredi et al. 2006; Leporrier et al. 2006). Das Auftreten metachroner Metastasen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose des KRK wird in der Literatur mit 12,8-15,1% angegeben (Manfredi et al. 2006; Leporrier et al. 2006; Landreau et al. 2015). Die verhältnismäßig niedrigen Werte in dieser Studie könnten daher rühren, dass im Unterschied zu vielen, auf spezialisierte Zentren begrenzte Studien, die regionale Datenbank des Tumorzentrums Regensburg verwendet wurde, die eine Vollständigkeit der Datenerhebung von etwa 90% aufweist und auch periphere Häuser berücksichtigt. Da das komplexer morbide Patientenkontinuum aufgrund der umfangreicheren Versorgungsmöglichkeiten zumeist eher in den spezialisierten Zentren zu finden ist, kann dort von einem höheren Anteil metastasierter Karzinome ausgegangen werden, wie sie auch die o.g. Studien widerspiegeln. Kritisch anzumerken ist, dass durch den Cut-Off des Beobachtungszeitraumes zur Detektion metachroner Metastasen zum 31.12.2014 sicherlich eine Untererfassung der metachronen Lebermetastasen erfolgte, weshalb der Anteil metachroner Metastasen geringer als in vergleichbaren Studien ausfällt.

Bei 339 der 856 Patienten (39,6%) mit metastasiertem KRK fanden sich zusätzlich zu den hepatischen auch extrahepatische Metastasen. Die Angaben in der Literatur bzgl. des Vorhandenseins extrahepatischer Metastasen variieren zwischen 10,4% und 29,4% (Landreau et al. 2015; Leporrier et al. 2006; Pulitanò et al. 2011), was die Vollständigkeit unserer Daten zusätzlich untermauert.

Positiv zu erwähnen ist auch die Qualität der regionalen Nachsorge anhand unserer vorliegenden Daten mit entsprechend frühzeitigem Erkennen neuer Metastasen. Denn hoch signifikant geringer erwies sich die dokumentierte Anzahl an Metastasen in der Leber bei metachronem im Vergleich zu synchronem Auftreten. Bei 123 (54,9%) der metachronen Metastasen wurden 3 oder weniger Metastasen dokumentiert, während dies bei synchronem Auftreten bei nur 211 (33,4%) der Metastasen der Fall war. Auch

erwiesen sich die metachronen Metastasen als hoch signifikant kleiner. Metachrone Metastasen konnten zudem hoch signifikant häufiger bei nur monolobulärer hepatischer Verteilung im Vergleich zu synchronen Metastasen detektiert werden. Der Anteil der Metastasen, bei denen uns keine Angabe bzgl. der Anzahl der Metastasen vorliegt, blieb mit 16,5% bei metachronen im Vergleich zu 16,3% bei synchronen Metastasen nahezu identisch, während im Hinblick auf Größe und Lage der Metastasen bei metachronem Auftreten sogar eine Reduktion der fehlenden Angaben von 54,1% auf 44,2% bzgl. der Größe und von 25,0% auf 22,8% bzgl. der Lage verzeichnet werden konnte (Tab. 10).

Wie nach Hackl et al. 2014 empfohlen, sollte die Indikation einer Lebermetastasenresektion möglichst großzügig erfolgen, um das Outcome der Patienten zu verbessern. Anders als bei Hackl et al. 2014, wo Resektionsraten zwischen 16,6% und 32,4% pro Jahr vorlagen, zeigten sich in der vorliegenden Arbeit über die Diagnosejahre 2008-2012 verteilt recht konstante Resektionsraten der synchronen Metastasen von 24,2-27,1%. Demgegenüber lag die Resektionsrate der metachronen Metastasen mit 40,5% deutlich höher. Der vermeintliche Rückgang der Resektionsraten metachroner KLM von 52% der 2008/2009 diagnostizierten hepatischen Metastasen auf 37% bzw. 40% der in den Jahren 2010/11 bzw. 2012-2014 diagnostizierten metachronen Filiae lässt sich am ehesten durch die reduzierte Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahlen (insgesamt 224 metachrone Metastasen über den Zeitraum 2008-2014 verteilt; Tab. 8) und die Begrenzung des Beobachtungszeitraumes mit der entsprechenden Untererfassung sowohl des Auftretens möglicher späterer metachroner Metastasen als auch besonders der womöglich im späteren Verlauf durchgeführten Metastasenresektionen über den von uns gewählten Beobachtungszeitraum (bis 31.12.2014) hinaus erklären.

Insgesamt fand bei 249 der 847 Patienten (29,4%) eine Resektion der Lebermetastasen statt. Zaydfudim et al. berichten anhand von Daten aus der SEER-Studie von Resektionsraten von nur 3,9-6,1%. Auch im Vergleich zu anderen Berichten, die Resektionsraten von 6,1-26,2% aufweisen (Cummings et al. 2007; Hackl et al. 2014; Mantke et al. 2012; Manfredi et al. 2006), konnte in der vorliegenden Arbeit erfreutlicherweise eine häufigere operative Versorgung der Patienten mit KLM aufgezeigt werden.

Als hoch signifikante Faktoren auf die Entscheidung der Durchführung einer Resektion der Lebermetastasen stellten sich das Alter der Patienten bei Diagnose der Lebermetastasen, das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen und das zeitliche Auftreten

der KLM heraus. Bei Vorliegen extrahepatischer Metastasen und bei synchronen Leberfiliae wurde tendenziell weniger reseziert (Tab. 14). Mittlerweile konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass auch bei vorhandenen extrahepatischen Herden, besonders bei oligometastasierter Erkrankung, durchaus ein kurativer Behandlungsverlauf möglich ist (Adam et al. 2004; Adam et al. 2011; Elias et al. 2003; Imai et al. 2017b; Pulitanò et al. 2011), weshalb der Anteil resezierter KLM bei Vorliegen von extrahepatischen Metastasen mit 10,9% gering erscheint und mit einem deutlichen Potenzial zur Anhebung der Resektionsrate einhergeht.

In Bezug auf das Alter der Patienten konnten bei Unterteilung des Kollektivs in nur zwei Gruppen (unter und mindestens 70 Jahre alt) deutlich vermehrt Resektionen unter den jüngeren Patienten festgestellt werden. Bei detaillierterer Gruppierung in „unter 50-Jährige“, „50,0-59,9-Jährige“, „60,0-69,9-Jährige“, „70,0-79,9-Jährige“ und „über 80-Jährige“ überraschte der geringe Anteil der Lebermetastasenresektionen innerhalb der jüngsten Gruppe, der mit 26,9% unterhalb der nächsten 3 älteren Gruppen lag. Lediglich die über 80-Jährigen wiesen mit nur 8,8% eine noch geringere Resektionsrate auf. Durchaus möglich ist das Zustandekommen des geringen Prozentsatzes der unter 50-Jährigen dadurch, dass in Deutschland Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen mittels Darmspiegelung bei Patienten ohne Risikofaktoren erst ab dem 55. Lebensjahr vorgesehen sind. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die jüngeren Patienten erst dann als Darmkrebs-Patienten identifiziert werden, wenn diese aufgrund bereits vorliegender Symptome einen Arzt aufsuchen und der Tumor dementsprechend vermutlich in einem höheren Stadium vorliegt. Durchaus kritisch zu hinterfragen ist, ob das Alter, ab dem Vorsorgeuntersuchungen empfohlen und von der Krankenkasse bezahlt werden, nicht weiter herabgesetzt werden sollte, um auch bzw. gerade den jüngeren Patienten die Früherkennung von Darmkrebs mit den dadurch resultierenden deutlich besseren Behandlungschancen zu ermöglichen. Nach der Empfehlung einer Heidelberger Publikation von 2015, die allerdings eine andere Altersgruppierung vornahm, sollten auch Patienten jenseits des 75. Lebensjahres operativ an Lebermetastasen behandelt werden (Schmidt et al. 2015). Folglich scheint auch hier noch Potenzial zu bestehen, die Resektionsraten anzuheben, um im Rahmen der aktuellen demographischen Entwicklung in Deutschland eine Optimierung der Behandlung auch der älteren Bevölkerungsschichten zu erzielen.

Es konnten außerdem die Charakteristika der Lebermetastase/n als hoch signifikante Einflussfaktoren auf eine Metastasenresektion identifiziert werden. Dabei sind sowohl

die Anzahl, die Größe als auch die Lage der Lebermetastase/n sowie die Anzahl der befallenen Segmente von jeweils hoch signifikanter Bedeutung: Die Resektionsrate singulärer Lebermetastasen lag bei 60,8%. Höher lag die Rate mit 66,7% bei Vorliegen von 3 hepatischen Metastasen. Konnten mehr als 3 Streuherde in der Leber nachgewiesen werden, zeigte sich eine Resektionsrate von nur noch 9,2%, weshalb weiterhin von einer Unterversorgung mit deutlicher Steigerungsmöglichkeit der chirurgischen Eingriffe bei Patienten mit mehr als 3 KLM auszugehen ist. In Bezug auf die Größe der Filiae ist erwähnenswert, dass Metastasen mit einer Größe unter 5cm hoch signifikant häufiger reseziert wurden als Metastasen jenseits dieser Messgröße, was ein Kriterium des Fong-Scores zur Entscheidung der Durchführung eines chirurgischen Entfernens der Leberherde darstellt (Fong et al. 1999).

Während 55,2% bzw. 52,9% der Metastasen, die monolobulär im linken bzw. rechten Lappen nachweisbar waren, reseziert wurden, zeigte sich eine hoch signifikant niedrigere Resektionsrate von nur 24,6% bei bilobulärem Auftreten. Nach Adam et al. 2009 konnte durch Resektion in 67% der involvierten Fälle nicht nur ein verbessertes Überleben, sondern sogar eine Heilung durch Resektion der bilobulären KLM bewirkt werden, weshalb künftig auch bei bilobulärem Befall ein größerer Anteil chirurgischer Eingriffe erzielt werden sollte.

Als signifikante Parameter zeigten sich in unserer Studie das Geschlecht des Patienten, die Lokalisation des Primärtumors und die Qualifikation des behandelnden Krankenhauses, wobei sich männliches Geschlecht, Lokalisation des Primarius im Kolon und die Behandlung in einem zertifizierten Darmzentrum positiv auf die Lebermetastasenresektionsrate auswirkten.

Leider fanden sich in den vorliegenden, der Erhebung der Daten dienenden Arztbriefen bei den 598 Patienten mit Lebermetastasen, bei denen keine Resektion derselben stattfand, nur wenige Angaben dazu, weshalb von einer Resektion abgesehen wurde. Insgesamt war bei 502 der 598 Patienten (83,9%) keinerlei Information darüber zu finden, weshalb aufgrund zu geringer Fallzahlen auf ein näheres Betrachten besonders der Gründe des Ausbleibens einer Metastasenresektion bei kleinen oder wenigen Leberherden verzichtet werden musste. Es wurden folgende Gründe in den Arztbriefen dokumentiert: 9 Patienten (1,5%) verstarben bereits vor einer möglichen Resektion; 16 Patienten (2,7%) lehnten eine Resektion ab, wobei bei 8 der 16 Patienten extrahepatische Metastasen vorlagen; bei 11 bzw. 12 Patienten (1,8% bzw. 2,0%) wurde wegen schlechten Allgemeinzustandes bzw. Vorliegens diverser Komorbiditäten von

einer Resektion abgesehen. Bei 33 Patienten (5,5%) wurden die Leberherde als „nicht kurativ resektabel“ eingeschätzt, weshalb keine Resektion derselben stattfand. Diese Angabe ist jedoch als subjektive Einschätzung zu betrachten, da, wie die CELIM-Studie belegt, die Entscheidung über die Möglichkeit einer Lebermetastasenresektion und einer entsprechenden Kuratibilität in verschiedenen Häusern und Zentren durchaus verschieden auszufallen vermag und von der Erfahrung des behandelnden Chirurgen abhängig ist (Bechstein et al. 2009; Folprecht et al. 2014). Eine kanadische Studie kam ebenso zu dem Ergebnis, dass das gewählte Vorgehen im Umgang mit KLM stark vom behandelnden Chirurgen abhängt (Mohammad et al. 2012). In diesem Zusammenhang wird die Wichtigkeit der Spezialisierung der Ärzte und der damit einhergehenden Zentrumsbildung deutlich. Zur Zeit der Erhebung der Daten unserer Studie handelte es sich vorwiegend um zertifizierte Darmzentren, in denen die Patienten behandelt wurden. Eine weitere Unterteilung, wer in akkreditierten Leberzentren behandelt wurde, wurde leider nicht vorgenommen. Es zeigte sich, wie oben erwähnt, dass signifikant mehr Resektionen der KLM in zertifizierten Darmzentren stattfanden (31,3%) im Vergleich zu peripheren, nicht zertifizierten Häusern (20,0%). Gleichzeitig ist positiv anzumerken, dass immerhin 20,0% der nicht in einem Darmzentrum behandelten Patienten an den hepatischen Metastasen operiert wurden, was weiterhin im oberen Bereich der bereits genannten Resektionsraten von 3,9-26,2% anderer Studien liegt (Cummings et al. 2007; Hackl et al. 2014; Mantke et al. 2012; Manfredi et al. 2006). Nach neuerem Stand ist jedoch, um einen signifikanten Vorteil für die Patienten zu erzielen, vielmehr die Behandlung in einem Leberzentrum anzustreben, da die dort behandelnden Chirurgen auch Erfahrung in hepatobiliärer Chirurgie aufweisen, die, wie bereits beschrieben, entscheidend für die Einschätzung im Sinne einer Resektabilität der KLM ist (Bechstein et al. 2009; Folprecht et al. 2014). Nach Hackl et al. 2014 variierten die Resektionsraten der KLM zwischen 22,0% in peripheren Häusern und 46,0% in zertifizierten Leberzentren. Besonders der interdisziplinäre Austausch im Rahmen von Tumorboards, der innerhalb von Leberzentren mit spezialisiertem Personal regelmäßig stattfindet, beeinflusst die Durchführung einer Metastasenresektion positiv. In unserem Patientenkollektiv wurden 23,8% der Patienten ohne und 33,4% der Patienten mit Stattfinden einer interdisziplinären Tumorkonferenz an der Leber reseziert, sodass sich die Besprechung in einem multidisziplinären Tumorboard als signifikant positive Einflussfaktor auf die Resektionsrate erwies (Tab. 22). Auch weitere Studien zeigten, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Stattfinden eines

Tumorboards und der Durchführung einer Resektion der KLM besteht (Segelman et al. 2009; Young et al. 2013). Daher ist ein Anheben des Anteils der in Tumorboards vorgestellten Patienten anzustreben, was in Anbetracht der Tatsache, dass dies in unserer Studie insgesamt bei nur 61,2% der Patienten der Fall war (Tab. 22), ein erhebliches Verbesserungspotenzial der Prozessqualität beinhaltet.

Ein weiterer aus den Arztbriefen hervorgehender Grund, der dazu führte, dass keine Resektion der KLM stattfand, war eine Remission der Metastasen nach vorhergehender chemotherapeutischer Behandlung bei insgesamt 6 Patienten (1,0%). Aufgrund der hohen Rezidivrate der nach Chemotherapie nicht mehr radiologisch nachweisbaren Metastasen sollte dennoch weiterhin eine Resektion in Anlehnung an die Vorbefunde mit sichtbaren Metastasen in Erwägung gezogen werden (van Vledder et al. 2010).

Es zeigte sich in Kaplan-Meier-Überlebensanalysen, dass das Vorliegen kolorektaler Lebermetastasen für die Patienten insgesamt mit einer erwartungsgemäß kürzeren Überlebensdauer einherging (5-Jahres-Überlebensrate 59,3% ohne vs. 19,0% mit KLM). Nichtsdestotrotz konnte die 5-Jahres-Überlebensrate auch bei Patienten, bei denen hepatische Metastasen nachgewiesen wurden, durch eine entsprechende Behandlung deutlich verbessert werden: Im Kollektiv der 847 Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom konnte das mediane Überleben durch eine Resektion der Lebermetastasen von 0,9 auf 4,3 Jahre angehoben werden. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben mit einer Varianz der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 2,9% ohne und 47,5% mit Metastasenresektion.

In allen untersuchten Subgruppen zeigte sich ein mindestens signifikanter, zumeist jedoch hoch signifikanter Überlebensvorteil durch die Resektion der hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (Tab. 70). Selbst bei Patienten über 70 Jahren, einer Lebermetastasenanzahl >3, einer Metastasengröße >5cm, dem Vorliegen extrahepatischer Metastasen wie auch bei bilobulärem Befall konnte bei univariater Betrachtung der Kriterien ein jeweils hoch signifikanter positiver Einfluss der Resektion auf das Überlebensintervall verzeichnet werden. Die genannten Einflussfaktoren Alter, Metastasenanzahl, Metastasengröße sowie die Lage der KLM per se stellen einzeln betrachtet also kein Ausschlusskriterium für eine Resektion der KLM dar (Abb. 39, 42-44), was wiederum verdeutlicht, wie ausschlaggebend die Einschätzung und

Beurteilung des behandelnden Chirurgen in Abhängigkeit seiner Erfahrung und des interdisziplinären Austausches bzgl. der Resektabilität der Metastasen für das Überleben des Patienten ist (Bechstein et al. 2009; Folprecht et al. 2014).

Die detaillierte Analyse der hepatisch resezierten Patienten (n=249) diente der weiterführenden Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher chirurgischer und perioperativer Therapiekonzepte auf das Überleben der Patienten. Wie bereits einige Publikationen belegten, bestätigte auch unsere Studie, dass kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen R0- und R1-resezierten Patienten mit KLM besteht (Hosokawa et al. 2016; Adam und Aloia 2009). Im Vergleich von R0- zu R2-Resektion erschien der Überlebensvorteil jedoch hoch signifikant (Tab. 72). Interessanterweise erwies sich das zeitliche Auftreten der Metastasen, also ob es sich um synchrone oder metachrone Metastasen handelte, als nicht signifikanter Einflussfaktor im Hinblick auf den nach Resektion erreichten Residualstatus der Leber, obwohl man bei guter Nachsorge erwarten würde, dass metachrone Metastasen früh erkannt und somit entsprechend eher R0 reseziert würden als synchrone KLM. Wir gehen davon aus, dass dies daher rührt, dass in beiden Gruppen bereits hohe formelle R0-Raten vorliegen und die funktionellen R0-Raten sogar noch höher einzuschätzen sind, da einige der als R1 eingestufte Tumorergebnisse in Wahrheit R0 reseziert wurden, was den OP-Techniken, wie z.B. der ausgedehnten Koagulation des Resektionsrandes durch bipolaren Strom oder der Anwendung von intraoperativer Thermoablation zuzusprechen ist. Bei höheren Fallzahlen wäre demnach eine Signifikanz im Vergleich syn- und metachroner Metastasen denkbar.

Im Allgemeinen gilt, einen postoperativen R0-Status der Leber anzustreben, was durch anatomische Resektionen wahrscheinlicher als durch atypische Resektionen erzielt werden kann. Je nach metastasärem Organbefall sind bei entsprechender Ausdehnung bzw. Lokalisation der Metastasen, besonders wenn diese an große Gefäße angrenzen, jedoch auch atypische, parenchymsparende R1-Resektionen durchaus in Betracht zu ziehen, da diese ein ähnliches Outcome wie die bisher präferierten, einen R0-Zustand intendierenden Operationsvorgehen zu erreichen vermögen (Hosokawa et al. 2016, Viganò et al. 2016; Torzilli et al. 2017).

Der in anderen Studien beschriebene Überlebensvorteil durch ein zweizeitiges statt eines einzeitigen Vorgehens der Lebermetastasenresektion zeigte sich in dieser Arbeit nicht (Brouquet et al. 2011; Narita et al. 2011a; Wicherts et al. 2008; Imai et al. 2017a).

Auch Unterschiede im zeitlichen Vorgehen in Bezug auf die Resektion des Primarius und der KLM, wie z.B. ein „liver first approach“, erwiesen sich als nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben. Zu beachten gilt hierbei jedoch, dass die Daten der Studie bereits etwa 10 Jahre alt sind und somit auch die Etablierung der noch relativ neuen Therapieoptionen zu diesem Zeitpunkt noch geringer als heute anzunehmen ist. Daher ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahlen (n=10 bzgl. liver first approach und n=30 bzgl. zweizeitiger Lebermetastasenresektion, Tab. 26) und damit einhergehender, vermutlich geringer Erfahrung der Operateure mit entsprechendem Einfluss auf die Wahl und Durchführung der Resektion (Bechstein et al. 2009) nur eingeschränkt zu beurteilen. Andererseits ermittelte eine vergleichbare Studie von Vallance et al. 2018 ähnliche Ergebnisse bzgl. der oben genannten Operationsverfahren wie in der vorliegenden Studie.

Anders verhielt es sich bei Durchführung einer hochfrequenten Thermoablation. Für diese Analyse galt die Betrachtung des gesamten Kollektivs der 847 Patienten mit KLM, da aus den Daten leider nicht genauer differenziert werden konnte, ob außer der intraoperativen auch CT-gesteuerte HITTs durchgeführt wurden. Es zeigte sich ein signifikant besseres Überleben der Patienten mit Durchführung einer HITT. Während unter einer Thermoablation weniger Komplikationen aufzutreten scheinen, ist allerdings davon auszugehen, dass sie in Bezug auf das Gesamtüberleben dennoch weiterhin der konventionellen Resektion unterlegen ist, weshalb sie als ergänzende Option, besonders bei zentral, offen-operativ schlecht erreichbaren Metastasen, eingesetzt werden sollte (van Amerongen et al. 2017; Petre und Sofocleous 2017). Kritisch anzumerken gilt hierbei, dass die Fallzahl mit n=26 (3,1%, Tab. 31) sehr gering ist und es sich, wie eben erwähnt, nicht um reine CT-gesteuerte HITTs jenseits eines chirurgischen Eingriffes handelte, sondern es eher wahrscheinlich ist, dass diese vermehrt in ergänzendem Zusammenhang mit Lebermetastasenresektionen standen.

Ziel dieser Arbeit war es weiterhin, die Überlebensvor- und -nachteile nicht nur in Bezug auf die Resektion alleine, sondern auch durch die Verabreichung von Chemotherapeutika zu untersuchen. Auch wenn nicht nur die zeitliche Abfolge Chemotherapie/Resektion, sondern der prinzipielle Nutzen von Chemotherapie bei potentiell resektablen kolorektalen hepatischen Metastasen in vielen Studien kontrovers diskutiert wird (Khoo et al. 2016; Nordlinger et al. 2013; Ilnát et al. 2015; Inoue et al. 2018), wird in den S3-Leitlinien eine Kombination aus Operation und Chemotherapie empfohlen

(Schmiegel W., Pox C., 2014). In unserer Studie zeigte sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil durch die Kombination aus Operation und Chemotherapie gegenüber der jeweiligen Monotherapie mittels Resektion bzw. Chemotherapie sowie auch der rein supportiven Therapie (Abb. 51, Tab. 76). In Anbetracht der zeitlichen Abfolge Chemotherapie/Resektion im Vergleich zur Subgruppe, die nicht chemotherapeutisch behandelt wurde, fand sich bei denjenigen Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil, die die Chemotherapie postoperativ erhielten. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe konnte auf 6,4 Jahre im Vergleich zu 3,4 Jahren ohne Chemotherapie angehoben werden ($p=0,010$, Abb. 52, Tab. 77). Bei präoperativer bzw. prä- und postoperativer Verabreichung konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gegenüber der Gruppe ohne Chemotherapie festgestellt werden. Unter allen an der Leber resezierten Patienten zeigte sich anhand der uns vorliegenden Daten, dass die Lage der Lebermetastasen einen signifikanten, die Anzahl der KLM sogar einen hoch signifikanten Einfluss in Bezug auf die Durchführung einer Chemotherapie hatte (Tab. 32). Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass bei hepatischer Oligometastasierung und nach R0-Resektion sowie bei denjenigen Patienten, die nach den Fong-Kriterien einer „low-risk“-Gruppe zugehörig sind, zu der u.a. jene Patienten mit einer singulären Lebermetastase und Metastasen mit einer Größe $<5\text{cm}$ gehören (Nakai et al. 2015), kein positiver Effekt der adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden konnte, sodass bei dieser Subgruppe eher von einer chemotoxischen Therapie abgesehen wurde (Pan et al. 2018). Wie bereits beschrieben, fanden sich im Vergleich zu den synchronen unter den metachronen KLM hoch signifikant häufiger kleine, wenige und monolobulär auftretende Herde. Hieraus lässt sich vermutlich der mit 51,1% hohe Anteil derjenigen Patienten erklären, die bei metachronen Lebermetastasen nicht chemotherapeutisch behandelt wurden (Tab. 35). Dennoch sollte bei einem weniger selektierten Kollektiv mit meist ausgedehnterem Befall, wie es auch in dieser Studie vorlag und wie Brandi et al. 2016 anhand ihres italienischen Reviews mit Metaanalyse untermauerten, weiterhin eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden. Als weiteren Aspekt in Anlehnung an die weiter oben ausgeführte Annahme, dass der vermutete vorliegende Anteil funktioneller R0-Resektionen deutlich größer als der histologisch gesicherte ist, lässt sich in diesem Zusammenhang der positive Nutzen postoperativer Chemotherapie auch dahingehend nennen, dass die adjuvante Chemotherapie den ohnehin minimalen Unterschied von R1- zu R0-Resektionen zusätzlich nivelliert (Hosokawa et al. 2016).

Bezüglich der verwendeten Chemotherapie-Substanzen schien die Kombination 5-Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan sowohl bei postoperativer als auch bei prä-/postoperativer Anwendung gegenüber den anderen Regimes und gegenüber dem Ausbleiben einer chemotherapeutischen Behandlung einen geringen negativen Effekt auf das Überleben auszuüben. Kritisch anzumerken ist, dass die Analyse dieser Faktoren bei teils sehr kleinen Subgruppen durchgeführt wurde (Tab. 36-43). Validere Ergebnisse aufgrund größerer Subgruppen zeigten sich bei Betrachtung der Patienten, die lediglich eine chemotherapeutische und keine operative Behandlung der KLM erhalten haben (n=400; 47,2% des Teilkollektivs der 847 Patienten mit Lebermetastasen). Erwähnenswert erscheint dabei, dass sich die Kombination 5-FU, FS, Irinotecan (Folfiri) und Oxaliplatin (Folfoxiri) bei Ausbleiben einer Resektion als signifikant negativer Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten auswirkte im Vergleich zu den anderen angewandten Chemotherapieschemata. Alle anderen Substanzen erwiesen sich im Vergleich zur Referenz „keine Chemotherapie“ als nicht signifikante Einflussfaktoren. In zahlreichen Publikationen wird Folfoxiri als effektivste Substanzkombination beschrieben, wobei dieses gleichzeitig ein deutlich erhöhtes Nebenwirkungspotenzial aufweist und daher am ehesten für Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand geeignet erscheint (Cremolini et al. 2015; Montagnani et al. 2011; Loupakis et al. 2014; Gruenberger et al. 2015).

Erstaunlicherweise zeigte sich in den uns vorliegenden Daten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verabreichung von Chemotherapeutika in Abhängigkeit des Geschlechts. Während im Therapiekonzept „keine Resektion“ 70,3% der Männer chemotherapeutisch behandelt wurden, war dies bei nur 60,8% der Frauen der Fall ($p=0,017$). Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens des Kollektivs der 847 Patienten mit KLM nach Geschlechtern getrennt, konnte jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil einer der beiden Geschlechter festgestellt werden. Im Gegensatz zur Anwendung einer Chemotherapie erwies sich die Geschlechtszugehörigkeit als nicht signifikanter Einflussfaktor auf die Durchführung einer Resektion der Metastasen, die ja bei beiden Geschlechtern zu einer hoch signifikanten Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit führte. Welche Gründe gegen die Anwendung einer CTX besonders bei Frauen sprachen, konnte leider nicht genauer eruiert werden. Inwieweit eine Gender-Bias und eine entsprechende Unterversorgung von Frauen bzgl. der Behandlung mit Chemotherapie in der Oberpfalz vorliegt, bleibt daher zum aktuellen Zeitpunkt leider

offen, wie auch das damit mögliche Potenzial verbesserter Behandlungsoptionen und Überlebenswahrscheinlichkeiten, und sollte Bestandteil weiterer Untersuchungen zur stetigen Verbesserung der Behandlungsqualität darstellen.

Bei Betrachtung der Therapie mit monoklonalen Antikörpern zeigte sich der Anteil der leberresezierten Patienten mit nur 20,1% sehr gering (Tab. 48).

Bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit konnte im Teilkollektiv der 847 an kolorektalen Lebermetastasen erkrankten Patienten kein signifikanter Unterschied durch die zusätzliche Behandlung mit Antikörpern festgestellt werden. Fand eine Resektion der Lebermetastasen statt (n=249), zeigte sich hingegen sogar eine signifikante Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Verabreichung von Bevacizumab. Ohne hepatische Resektion (n=598) profitierten die Patienten im Gesamtüberleben hoch signifikant von einer Therapie mit Bevacizumab und signifikant von einer Therapie mit Cetuximab. Die nach heutigem Stand betrachtete Unterversorgung unserer Patienten hinsichtlich der Antikörpertherapie ist deshalb vermutlich im großen Maße dadurch zu erklären, dass die Antikörpertherapie zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung noch sehr wenig etabliert war.

Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern wurde in den vergangenen Jahren in vielen Studien kontrovers diskutiert, wobei sie besonders zur Verkleinerung initial nicht resektabler Lebermetastasen und in Abhängigkeit der bei dem Patienten individuell vorliegenden Tumorerogenität geeignet scheint (Alt et al. 2016; Feng et al. 2014b; Folprecht et al. 2014; Lu et al. 2016; Ochiai et al. 2013; Poston et al. 2017; Primrose et al. 2014). Vor allem bei RAS Wildtyp-Tumoren mit Metastasierung konnte außerdem ein signifikanter Überlebensvorteil unter Anwendung von Cetuximab erzielt werden (Stintzing et al. 2016; van Cutsem et al. 2015; Heinemann et al. 2016). Die positiven Effekte von Bevacizumab konnten in molekulargenetisch weniger differenzierten Kollektiven sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf das progressionsfreie Intervall beobachtet werden, vor allem in Kombination mit einer Monochemotherapie eines Fluoropyrimidins (Guan et al. 2011; Hurwitz et al. 2004; Stathopoulos et al. 2010).

Zusammenfassend konnten die Überlebensvorteile für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen durch eine Resektion derselben auch durch die multivariable Cox-

Regression und Adjustierung nach Geschlecht, Alter, Chemo- und Antikörpertherapie, extrahepatischen Metastasen, Anzahl, Größe und Lage der hepatischen Metastasen bestätigt werden.

Als hoch signifikant negativer Einflussfaktor auf das Outcome der Patienten bei durchgeführter Metastasenresektion erwies sich lediglich ein postoperativer R2-Status im Vergleich zu keiner Resektion.

Bestätigend zeigte sich auch ein hoch signifikant schlechteres Outcome bei den beiden Therapiekonzepten ohne Resektion, also „nur Chemotherapie“ und „supportive Therapie“.

Insgesamt zeigt diese Arbeit die Wichtigkeit der Durchführung einer Metastasenresektion bei an KRK erkrankten Patienten mit Lebermetastasen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit hoch signifikant zu verbessern. Einzigartig konnte in dieser Arbeit ein in ausnahmslos jeder der betrachteten Subgruppen bestehender zumindest signifikanter, meist sogar hoch signifikanter Überlebensvorteil durch eine Resektion der Lebermetastasen nachgewiesen werden, der auch nach Risikoadjustierung zu beobachten war. Das aktuell noch unklare Potential einer bestehenden Steigerungsmöglichkeit der Resektionsraten, bei einer von 2008-2012 recht gleichmäßigen Verteilung derselben, birgt zugleich die Frage als auch den Wunsch, in wie weit die ursprünglich gestellten Fong-Kriterien im Rahmen der derzeitigen chirurgischen Fortschritte, Möglichkeiten und der damit verbundenen Hoffnungen der betreffenden Patienten noch zeitgemäß sein oder entsprechend neuer Erkenntnisse erweitert werden können (vgl. Schreckebach et al. 2015).

Zu hoffen bleibt, dass in an diese Arbeit anschließenden Studien ein erneuter Anstieg der Resektionsraten mit einer dementsprechend höheren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten erreicht wird, was Bestandteil aktueller Forschung im Tumorzentrum Regensburg darstellt.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms weisen 15-25% der Patienten bereits kolorektale Lebermetastasen auf. Durch Fortschritte in der Metastasen-chirurgie kann heute vielen Patienten, die noch vor wenigen Jahren als unheilbar eingestuft wurden, ein kurativer Therapieransatz angeboten werden. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen Lebermetastasen sowie die Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms in der Oberpfalz und das damit verbundene Überleben zu betrachten.

Methode: In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die im populationsbezogenen klinischen Krebsregister des Tumorzentrum Regensburg vorliegenden Daten von 4219 in der Oberpfalz lebenden, an kolorektalem Karzinom erkrankten Patienten mit Diagnosezeitraum zwischen 2008 und 2012 in Bezug auf das Auftreten und die Behandlung von Lebermetastasen untersucht. Dazu wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapie und weiteren Risikofaktoren mittels Kaplan-Meier-Methode sowie univariabler und multivariabler Cox-Regression ausgewertet.

Ergebnisse: Unter den 4219 an kolorektalem Karzinom erkrankten Patienten fanden sich bei 856 Patienten (20,3%) Lebermetastasen, die bei 632 Patienten (73,8%) synchron, bei 224 Patienten (26,2%) metachron auftraten. Folgende Faktoren begünstigten das Auftreten von KLM: männliches Geschlecht, Diagnosealter über 70 Jahre, Lokalisation des Primarius im Kolon, hohes Stadium, geringes Grading und bestehende Lymphgefäß- und Veneninvasion des Primarius. Eine Resektion der hepatischen Filiae fand bei insgesamt 249 Patienten (29,4%) statt, wobei sich höhere Resektionsraten bei kleinen, wenigen und unilateralen Lebermetastasen zeigten. Es erhielten 178 der 249 resezierten Patienten (71,5%) zudem eine chemotherapeutische Behandlung. Es zeigte sich sowohl insgesamt ein hoch signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) durch die Resektion der hepatischen Filiae als auch nach Risikoadjustierung in einer multivariablen Analyse und nahezu ausnahmslos bei Betrachtung der einzeln untersuchten Subgruppen nach Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primarius, syn- oder metachronem Auftreten, Anzahl, Größe, Lage der Lebermetastasen und zusätzlichem Vorhandensein extrahepatischer Metastasen. Insgesamt ergab sich mit einem medianen Überleben von 5,7 Jahren das beste Outcome bei denjenigen Patienten, die

mittels Resektion und Chemotherapie behandelt wurden (vs. 3,4 Jahre bei -alleiniger OP-, 1,3 Jahre bei -alleiniger Chemotherapie-, 0,3 Jahre bei -rein supportiver Therapie-).

Schlussfolgerung: Anhand dieser Studie konnte der hoch signifikante Überlebensvorteil durch die Resektion kolorektaler Lebermetastasen im Gesamtkollektiv und in unterschiedlichen Subgruppen aufgezeigt werden. Daher ist es essentiell, an KLM erkrankten Patienten die bestmögliche chirurgische und multimodale Versorgung zukommen lassen und das durch die Metastasenresektion bestehende Potential maximal zu nutzen. Komplex metastasierte Patienten sollten unbedingt an ein hepatochirurgisches Zentrum angebunden werden.

Background: At diagnosis of colorectal cancer 15-25% of patients have already developed colorectal liver metastases. Due to advances in metastases surgery, even patients previously thought to be incurable, can now be offered a curative therapeutic approach. This study aimed to analyze the risk factors and the therapeutic management of patients with colorectal liver metastases (CLM) in the Upper Palatinate region, Germany.

Methods: A retrospective cohort study was performed analyzing data sets of patients with colorectal cancer diagnosed between the years 2008 and 2012. Data were extracted from the population based clinical cancer registry of the Tumorzentrum Regensburg, Upper Palatinate region, Germany. The incidence and treatment of CLM were recorded. Risk factors were evaluated employing univariable and multivariable Cox-regression models. The overall survival rate was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results: 4,219 patients with colorectal cancer were included in the analysis. 856 (20.3%) presented liver metastases, of which 632 (73.8%) occurred synchronously. 224 (26.2%) patients showed metachronous CLM. Biometric risk factors for CLM were male sex and an age above 70 years. Tumor related risk factors were localization of the primary tumor in the colon, advanced tumor stage, low grading and lymphatic or venous invasion of the primary tumor. A resection of the hepatic metastases was performed in 249 (29.4%) patients, whereas a higher rate of resection could be found in cases of small, few and unilateral CLM. 178 of the 249 patients (71.5%) who had undergone CLM resection received complementary chemotherapy. Resection of CLM significantly increased ($p < 0.001$) the overall survival rate in univariate and multivariable regression analyses accounting for age groups, sex, localization of the primary tumor, syn- or metachronous occurrence, amount, size and localization of the CLM and presence of additional extrahepatic metastases. Multimodality treatment with a combination of resection and chemotherapy showed the best outcome with an average survival rate of 5.7 years (vs. 3.4 years with solitary surgical treatment, 1.3 years on solitary chemotherapy, 0.3 years with supportive therapy only).

Conclusion: This study shows a highly significant increase of the overall survival rates for the resection of CLM in the overall study collective as well as in varying subgroups.

Therefore, even patients showing complex CLM must be evaluated for potential curative CLM surgery and multimodality treatment to ensure optimal outcome.

6 Abkürzungen

5-FU, 5FU	<i>5-Fluoruracil, 5-Fluor-Uracil</i>
APC-Gen	<i>adenomatöse-Polyposis-Coli-Gen</i>
CA	<i>Carbohydrate-Cancer-Antigent</i>
CCC	<i>cholangiocellular Carcinoma</i>
CEA	<i>carcino-embryonales Antigen</i>
CED	<i>chronisch-entzündliche Darmerkrankung</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
CT	<i>Computer-Tomographie</i>
CTX	<i>Chemotherapie</i>
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>
ED	<i>Erstdiagnose</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
FAP	<i>familiäre adenomatöse Polyposis</i>
FdUMP	<i>Fluorodesoxyuridinmonophosphat</i>
FOLFOX	<i>5-FU + Folinsäure+Oxaliplatin</i>
FOLFOXIRI	<i>5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan</i>
FS	<i>Folinsäure</i>
HCC	<i>hepatocellular Carcinoma</i>
HER1	<i>human epidermal growth factor receptor 1</i>
HIPEC	<i>hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion</i>
HITT	<i>hochfrequenzinduzierte Thermotheapie</i>
HNPCC	<i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>
HP	<i>hyperplastischer Polyp</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>

ICD	<i>International statistical classification of diseases and related health problems</i>
IgG1	<i>Immunglobulin G1</i>
IgG2	<i>Immunglobulin G2</i>
KLM	<i>kolorektale Lebermetastase(n)</i>
KRK	<i>kolorektales Karzinom</i>
mKRK	<i>metastasiertes kolorektales Karzinom</i>
MMR	<i>Mismatch-Reparatur</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSI	<i>Mikrosatelliteninstabilität</i>
MWA	<i>Mikrowellenablation</i>
OPS	<i>Operationen- und Prozedurenschlüssel</i>
RFA	<i>Radiofrequenzablation</i>
RNA	<i>Ribonuclein-acid</i>
SIRT	<i>selektive interne Radiotherapie</i>
SSA	<i>sessiles serratiertes Adenom</i>
TACE	<i>transarterielle Chemoembolisation</i>
TME	<i>totale Mesorektumexzision</i>
TNM	<i>Tumor Nodus Metastasen</i>
TSA	<i>traditionelles serratiertes Adenom</i>
TUZ	<i>Tumorzentrum</i>
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer, Union Internationale Contre le Cancer</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
XELOXIRI	<i>Capecitabine + Oxaliplatin + Irinotecan</i>

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C18-C20), je 100.000, in Deutschland (ausgewählte Krebsregister), für beide Geschlechter, 1999 bis 2016/17 und Prognose der Indizienz bis 2020 (Robert Koch-Institut 2019).....	2
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Genese des kolorektalen Karzinoms, modifiziert nach Riemann et al. 2008, S. 818	7
Abbildung 3: Terminologie der Leberteilresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007b)	18
Abbildung 4: Darstellung der Ausschlusskriterien, der Anzahl der jeweiligen Patienten, des Anteils am vorhergehenden Kollektiv und der sich daraus resultierenden verschiedenen Teilkollektive	29
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne kolorektale Lebermetastasen	33
Abbildung 6: Altersverteilung bei Diagnose Lebermetastase bei beiden Geschlechtern	34
Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors in Kolon, Rektosigmoid und Rektum bei a) dem Gesamtkollektiv von 4219 Patienten und b) dem Kollektiv der 856 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen	35
Abbildung 8: Verteilung der kolorektalen Lebermetastasen über die Jahre 2008 bis 2014 nach synchronem und metachronem Auftreten	38
Abbildung 9: Anteile der Lokalisationen der extrahepatischen Metastasierung bei Patienten mit KLM	41
Abbildung 10: kumulatives Auftreten der Lebermetastasen bei beiden Geschlechtern nach Kaplan-Meier-Schätzung im Kollektiv der Patienten mit KLM	42
Abbildung 11: Relative Verteilung der Angaben zur Anzahl der Lebermetastasen bei synchronem und metachronem Auftreten.....	45
Abbildung 12: Relative Verteilung der Angaben zur Größe der Lebermetastasen bei synchronem und metachronem Auftreten.....	47
Abbildung 13: Lokalisation der synchronen und metachronen Lebermetastasen nach Leberlappen.....	48
Abbildung 14: Übersicht über die Teilkollektive in Abhängigkeit des angewandten Therapiekonzepts	50
Abbildung 15: Resektionsanteil bei Patienten über bzw. unter 70 Jahren	54

Abbildung 16: Resektionsraten der Lebermetastasen in Abhängigkeit der Altersgruppen	55
Abbildung 17: Anteil der Lebermetastasenresektion bei Patienten (a) mit Vorliegen extrahepatischer Metastasierung und (b) ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasierung	56
Abbildung 18: Relative Häufigkeit (%) extrahepatischer Metastasen bei Patienten mit Lebermetastasen-Resektion (n=249)	57
Abbildung 19: Vergleich der Lebermetastasenresektionsraten in Darmzentren und in nicht als Darmzentren zertifizierten Krankenhäusern	58
Abbildung 20: Resektion der Lebermetastasen in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten	59
Abbildung 21: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der Anzahl vorhandener hepatischer Metastasen.....	61
Abbildung 22: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der Größe der hepatischen Metastasen.....	62
Abbildung 23: Anteile der Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit von deren Lokalisation.....	63
Abbildung 24: Resektionsraten der Lebermetastasen in den Jahren 2008-2014, getrennt nach zeitlichem Auftreten (synchron/metachron).....	74
Abbildung 25: Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom mit und ohne kolorektale Lebermetastasen (Kaplan-Meier-Kurven); n(Gesamt)=4219; n(KLM nein)=3363; n(KLM ja)=856	94
Abbildung 26: Überleben mit KLM bei Männern und Frauen; n(Gesamt)=847, n(m)=555, n(w)=292	96
Abbildung 27: Überleben mit KLM bei verschiedenen Altersgruppen; n(Gesamt)=847, n(<50,0)=52, n(50,0-59,9)=153, n(60,0-69,9)=225, n(70,0-79,9)=292, n(80,0+)=125	99
Abbildung 28: Überleben mit KLM bei Patienten über und unter 70 Jahren; n(Gesamt)=847, n(<70)=430, n(>=70)=417.....	100
Abbildung 29: Überleben mit KLM in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors; n(Gesamt)=847, n(C18)=533, n(C19)=28, n(C20)=286	102
Abbildung 30: Überleben mit KLM in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Metastasen; n(Gesamt)=847, n(synchron)=625, n(metachron)=222	104

Abbildung 31: Überleben mit KLM in Abhängigkeit der Metastasenanzahl; n(Gesamt)=847, n(1)=194, n(2)=89, n(3)=51, n(>3)=382, n(kA)=131	107
Abbildung 32: Überleben mit KLM in Abhängigkeit der Metastasengröße; n(Gesamt)=847, n(<10)=22, n(10-19)=88, n(20-29)=79, n(30-39)=64, n(40-49)=49, n(>=50)=113, n(kA)=43	108
Abbildung 33: Überleben mit KLM in Abhängigkeit des Lappenbefalls; n(Gesamt)=847, n(li+re)=362, n(li)=96, n(re)=189, n(kA)=200	110
Abbildung 34: Überleben mit KLM bei Patienten mit und ohne vorhergehendem oder gleichzeitigem Vorliegen einer bösartigen Neubildung anderer Entität; n(Gesamt)=847, n(ja)=109, n(nein)=738	112
Abbildung 35: Überleben mit KLM bei und ohne Vorliegen von extrahepatischen Metastasen; n(Gesamt)=847, n(ja)=338, n(nein)=509	114
Abbildung 36: Überleben mit KLM in Abhängigkeit von der Durchführung einer Metastasenresektion mit Unterscheidung Resektion „nein“ und „keine Angabe“; n(Gesamt)=847, n(ja)=249, n(nein)=557, n(kA)=39.....	117
Abbildung 37: Überleben mit KLM mit und ohne Durchführung einer Metastasenresektion; n(Gesamt)=847, n(ja)=249, n(nein)=598	118
Abbildung 38: Überleben von Patienten mit und ohne Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit des Geschlechts; n(Gesamt)=847, n(m, ja)=174, n(m, nein)=381, n(w, ja)=75, n(w, nein)=217	119
Abbildung 39: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen bei Patienten mit Diagnosealter unter und über 70 Jahren; n(Gesamt)=847, n(<70, ja)=156, n(<70, nein)=274, n(>=70, ja)=93, n(>=70, nein)=324.....	120
Abbildung 40: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors; n(Gesamt)=847, n(C18, ja)=139, n(C18, nein)=394, n(C20, ja)=102, n(C20, nein)=184	121
Abbildung 41: Überleben von Patienten mit Resektion der synchronen und metachronen hepatischen Metastasen; n(Gesamt)=847, n(synchron, ja)=159, n(synchron, nein)=466, n(metachron, ja)=90, n(metachron, nein)=132.....	123
Abbildung 42: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Metastasenanzahl; n(Gesamt)=847, n(1, ja)=118, n(1, nein)=76, n(2, ja)=51, n(2, nein)=38, n(3, ja)=34, n(3, nein)=17, n(>3, ja)=35, n(>3, nein)=347, n(kA, ja)=11, n(kA, nein)=120	125

Abbildung 43: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Metastasengröße; n(Gesamt)=847, n(<10, ja)=12, n(<10, nein)=10, n(10-19, ja)=45, n(10-19, nein)=43, n(20-29, ja)=42, n(20-29, nein)=37, n(30-39, ja)=26, n(30-39, nein)=38, n(40-49, ja)=22, n(40-49, nein)=27, n(>=50, ja)=26, n(>=50, nein)=87, n(k.A., ja)=76, n(k.A., nein)=87	129
Abbildung 44: Überleben von Patienten mit Resektion der hepatischen Metastasen in Abhängigkeit der Lage; n(Gesamt)=847, n(li+re, ja)=89, n(li+re, nein)=273, n(li, ja)=53, n(li, nein)=43, n(re, ja)=100, n(re, nein)=89, n(k.A., ja)=7, n(k.A., nein)=193	132
Abbildung 45: Überleben von Patienten mit und ohne Resektion der hepatischen Metastasen bei und ohne Vorliegen extrahepatischer Metastasen; n(Gesamt)=847, n(ja[ex.Met.], ja[Resektion])=37, n(ja, nein)=301, n(nein, ja)=212, n(nein, nein)=297	134
Abbildung 46: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit der durchgeführten Resektionsart; n(Gesamt)=249, n(hochfrequenzinduzierte Thermoablation)=8, n(atypische Resektion)=87, n(Segmentresektion)=43, n(Bi-/Trisegmentektomie)=17, n(Hemihepatektomie)=38, n(Sonstige)=56	138
Abbildung 47: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion in Abhängigkeit des Residualtumors; n(Gesamt)=249, n(R0)=160, n(R1)=23, n(R2)=11, n(RX/RkA)=55	140
Abbildung 48: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion bei ein- und zweizeitiger Leberoperation; n(Gesamt)=249, n(einzeitig)=219, n(zweizeitig)=30 ..	142
Abbildung 49: Überleben bei Patienten mit Lebermetastasenresektion bei ein- und zweizeitigem Vorgehen in Bezug auf die Resektion des Primarius und der hepatischen Metastasen; n(Gesamt)=159, n(einzeitig)=98, n(zweizeitig KRK_KLM)=51, n(zweizeitig KLM_KRK)=10	143
Abbildung 50: Überleben bei Patienten mit und ohne Durchführung einer HITT; n(Gesamt)=847; n(ja)=26, n(nein)=821	145
Abbildung 51: Überleben bei Patienten mit KLM in Abhängigkeit unterschiedlicher therapeutischer Konzepte; n(Gesamt)=847, n(OP+CTX)=178, n(OP)=71, n(CTX)=400, n(Supportiv)=198	148
Abbildung 52: Überleben bei Patienten mit Resektion und bzw. ohne Chemotherapie in Abhängigkeit des zeitlichen Zusammenhangs der Durchführung beider Behandlungsmethoden; n(Gesamt)=249, n(Chemo vor OP)=19, n(Chemo nach OP)=111, n(Chemo vor und nach OP)=48, n(keine Chemo)=71	150

Abbildung 53: Überleben bei Patienten mit postoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; n(Gesamt)=111, n(5FU+FS+Oxaliplatin)=58, n(5FU+FS+Irinotecan)=16, n(andere/keine)=37	151
Abbildung 54: Überleben bei Patienten mit prä- und postoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; n(Gesamt)=48, n(5FU+FS+Oxaliplatin)=23, n(5FU+FS+Irinotecan)=10, n(5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan)=4, n(andere/keine)=11	153
Abbildung 55: Überleben bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie in Abhängigkeit der verabreichten Substanzen; n(Gesamt)=400, n(5FU)=8, n(5FU+FS)=24, n(5FU+FS+Oxaliplatin)=118, n(5FU+FS+Irinotecan)=126, n(5FU+FS+Oxaliplatin+Irinotecan)=36, n(andere/keine)=88	156
Abbildung 56: Überleben von Patienten mit KLM mit und ohne Antikörpertherapie; n(Gesamt)=847; n(ja)= 252; n(nein)=595	158
Abbildung 57: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie in Abhängigkeit des verabreichten Antikörpers; n(Gesamt)=847; n(Bevacizumab)=177; n(Cetuximab)=75; n(andere/kein Antikörper)=595.....	159
Abbildung 58: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie bei Durchführung einer Metastasenresektion; n(Gesamt)=249, n(Bevacizumab)=28, n(Cetuximab)=22, n(andere/keine)=199	161
Abbildung 59: Überleben von Patienten mit KLM und Antikörpertherapie ohne Durchführung einer Metastasenresektion; n(Gesamt)= 598, n(Bevacizumab)=149, n(Cetuximab)=53, n(andere/kein Antikörper)=396	
Tabelle 84: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM und ohne Lebermetastasenresektion.....	163

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: histopathologisches Grading des kolorektalen Karzinoms.....	8
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Wittekind 2017)	9
Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (Wittekind 2017)....	10
Tabelle 4: 5-Jahres-Überleben bei Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom in Abhängigkeit des TNM-Stadiums (Largiadèr 2016, S. 387).....	16
Tabelle 5: Anzahl der Neudiagnosen an kolorektalen Karzinomen in der Oberpfalz in den Jahren 2008-2012.....	30
Tabelle 6: Anzahl der Neudiagnosen an kolorektalen Lebermetastasen in der Oberpfalz in den Jahren 2008-2014 für synchrone und metachrone Metastasen in der Kohorte der von 2008-2012 diagnostizierten KRK.....	31
Tabelle 7: Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs mit kolorektalem Karzinom mit und ohne Lebermetastasen.....	32
Tabelle 8: Anzahl und Anteile der synchronen und metachronen Metastasen pro Jahr im Zeitraum 2008-2014.....	38
Tabelle 9: Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika bei synchroner und metachroner hepatischer Metastasierung.....	40
Tabelle 10: Vergleich der Charakteristika der Lebermetastasen gesamt, bei synchronem und bei metachronem Auftreten	43
Tabelle 11: Dokumentierte Metastasenanzahlen.....	44
Tabelle 12: Lokalisation der synchronen und metachronen Lebermetastasen nach Segmenten, Mehrfachnennungen möglich	49
Tabelle 13: Darstellung der durchgeführten Leberresektionen bei synchronen und metachronen Lebermetastasen	51
Tabelle 14: Einflussfaktoren bzgl. der Durchführung einer Resektion der kolorektalen Lebermetastasen.....	52
Tabelle 15: Anteil der Patienten mit und ohne Zweittumor bei Resezierten und Nicht-Resezierten	53
Tabelle 16: Resektionsraten bei Patienten über bzw. unter 70 Jahren.....	54
Tabelle 17: Anteile extrahepatischer Metastasierung unter Resezierten und Nicht-Resezierten	56
Tabelle 18: Beschaffenheit der Lebermetastasen als Einflussfaktor auf die Resektion derselben.....	60

Tabelle 19: Größe der Lebermetastase(n) ($\leq 50\text{mm}$) als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Lebermetastasenresektion	62
Tabelle 20: Anzahl befallener Segmente als Einflussfaktor auf die Durchführung einer Lebermetastasenresektion	64
Tabelle 21: Stattgefundene Tumorkonferenzen pro Jahr bei Patienten mit Lebermetastasen (2008-2014)	65
Tabelle 22: Stattgefundene Tumorkonferenzen bei Patienten mit und ohne Resektion der Lebermetastasen.....	66
Tabelle 23: In Arztbriefen dokumentierte Gründe gegen eine Lebermetastasenresektion bei Patienten ohne hepatische Metastasenresektion	68
Tabelle 24: Residualtumor der Leber nach Metastasenresektion.....	69
Tabelle 25: Residualtumor der Leber in Abhängigkeit von Anzahl, Größe und Lage der KLM, des Patientenalters bei Diagnose der KLM und der durchgeführten Operation	70
Tabelle 26: zeitliches Management der Lebermetastasenresektion in Bezug auf die Resektion des Primarius und weiterer Lebermetastasen („OP LM KRK“ beschreibt hierbei den zeitlichen Zusammenhang der Resektion der Lebermetastasen und der Resektion des kolorektalen Karzinoms, wohingegen „OP LM LM“ das zeitliche Vorgehen nur in Bezug auf die Resektionen der KLM an sich darstellt)	71
Tabelle 27: durchgeführte Leberresektionen bei einzeitigem Vorgehen	72
Tabelle 28: durchgeführte Leberresektionen bei zweizeitigem Vorgehen	73
Tabelle 29: Vergleich der Raten an Lebermetastasenresektionen nach Diagnosejahr bei synchronen hepatischen Filiae	75
Tabelle 30: Vergleich der Raten an Lebermetastasenresektionen nach Diagnosejahr bei metachronen hepatischen Filiae	75
Tabelle 31: Anzahl der durchgeführten HITTs	76
Tabelle 32: Behandlungszahlen und -raten der Patienten mit Lebermetastasen durch Resektion, Chemotherapie, Kombination von beidem oder rein supportive Therapie.	77
Tabelle 33: Anwendung von Chemotherapie unter allen leberresezierten Patienten	79
Tabelle 34: Anwendung von Chemotherapie unter den resezierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Zentrumsbehandlung, Residualtumor der Leber, Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen.....	80

Tabelle 35: zeitlicher Zusammenhang zwischen Chemotherapie und Resektion der Lebermetastasen bei synchronen und metachronen KLM.....	81
Tabelle 36: Verabreichte Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit präoperativer Chemotherapie	82
Tabelle 37: Verabreichte postoperative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM	83
Tabelle 38: Anteil der Patienten mit leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn	83
Tabelle 39: Verabreichte Chemotherapeutika bei postoperativ leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn (Beginn innerhalb von 3 Monaten postoperativ)	84
Tabelle 40: Verabreichte Chemotherapeutika bei nicht-leitliniengerechtem Chemotherapiebeginn (Beginn nach mindestens 3 Monaten postoperativ).....	84
Tabelle 41: Verabreichte prä- und postoperative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM	85
Tabelle 42: Verabreichte prä- und post-operative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit leitliniengerechtem postoperativem Chemotherapiebeginn	86
Tabelle 43: Verabreichte prä- und post-operative Chemotherapeutika bei synchronen und metachronen KLM mit nicht-leitliniengerechtem postoperativem Chemotherapiebeginn	86
Tabelle 44: Anwendung einer alleinigen Chemotherapie unter den nicht resezierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, Zentrumsbehandlung, Residualtumor der Leber, Anzahl, Größe und Lage der Lebermetastasen.....	88
Tabelle 45: Verwendete Chemotherapeutika bei an der Leber nicht resezierten Patienten	89
Tabelle 46: prätherapeutische Tumorkonferenz bei Patienten mit Chemotherapie ..	90
Tabelle 47: Gründe, die gegen die Anwendung einer Chemotherapie genannt wurden	91
Tabelle 48: Verabreichte Antikörper bei den Patienten mit Lebermetastasenresektion	92
Tabelle 49: Verabreichte Antikörper bei den Patienten ohne Lebermetastasenresektion mit Chemotherapie	92
Tabelle 50: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens von Lebermetastasen	95
Tabelle 51: Log-Rank-Test über den Einfluss des Geschlechts	97

Tabelle 52: Log-Rank-Test über den Einfluss des Alters, aufgeteilt nach folgenden Altersgruppen: <50,0 Jahre; 50,0-59,9 Jahre; 60,0-69,9 Jahre; 70,0-79,9 Jahre; über 80 Jahre.....	99
Tabelle 53: Log-Rank-Test über den Einfluss des Alters, aufgeteilt nach folgenden Altersgruppen: unter und mindestens 70 Jahre	101
Tabelle 54: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lokalisation des Primärtumors ..	103
Tabelle 55: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Auftretens von Lebermetastasen (synchrones oder metachrones Auftreten)	105
Tabelle 56: Log-Rank-Test über den Einfluss der Anzahl der vorhandenen Lebermetastasen.....	107
Tabelle 57: Log-Rank-Test über den Einfluss der Größe der Lebermetastase(n) ...	109
Tabelle 58: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lage der Lebermetastase(n)	111
Tabelle 59: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens eines Zweittumors ...	113
Tabelle 60: Log-Rank-Test über den Einfluss des Vorliegens extrahepatischer Metastasen	115
Tabelle 61: Log-Rank-Test über den Einfluss der Lebermetastasen-Resektion.....	118
Tabelle 62: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Geschlechts	119
Tabelle 63: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Diagnosealters, aufgeteilt in folgende Gruppen: unter und mindestens 70 Jahre alt.....	120
Tabelle 64: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors.....	122
Tabelle 65: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens der Lebermetastasen (synchrones oder metachrones Auftreten)	123
Tabelle 66: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Anzahl der Metastasen	126
Tabelle 67: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Größe der Lebermetastase(n)	130
Tabelle 68: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit der Lage der Lebermetastase(n).....	133
Tabelle 69: Log-Rank-Test über den Einfluss einer Lebermetastasen-Resektion in Abhängigkeit des Vorliegens extrahepatischer Metastasen	135

Tabelle 70: Zusammenfassung der Überlebensvorteile durch Lebermetastasenresektion. Es wurden innerhalb jeder Subgruppe das mediane Überleben, die Hazard-Ratio und der p-Wert anhand des unterschiedlichen Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne Resektion der Lebermetastasen berechnet. Weiterhin wird die HR einer univariablen Cox-Regression mit Konfidenzniveau 95% angegeben.	136
Tabelle 71: Log-Rank-Test über den Einfluss der durchgeführten Operation zur Resektion der Lebermetastasen.....	139
Tabelle 72: Log-Rank-Test über den Einfluss der verschiedenen Residualklassifikationen nach Metastasenresektion.....	141
Tabelle 73: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Vorgehens (ein- oder zweizeitige Leberoperation) bei Metastasen-Resektion.....	142
Tabelle 74: Log-Rank-Test über den Einfluss des zeitlichen Vorgehens (ein- oder zweizeitiges Operationsverfahren in Bezug auf die Resektion des Primarius und der hepatischen Metastasen).....	144
Tabelle 75: Log-Rank-Test über den Einfluss der Durchführung einer HITT	146
Tabelle 76: Log-Rank-Test über den Einfluss der verschiedenen Therapiekonzepte bei Patienten mit Lebermetastasen	148
Tabelle 77: Log-Rank-Test über den Einfluss der zeitlichen Abfolge zwischen der Verabreichung einer Chemotherapie und der Durchführung der Lebermetastasenresektion	150
Tabelle 78: Log-Rank-Test über den Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Substanzen bei postoperativer Verabreichung.....	152
Tabelle 79: Log-Rank-Test über den Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Substanzen bei prä- und postoperativer Verabreichung.....	154
Tabelle 80: Log-Rank-Test über den Einfluss der verabreichten Chemotherapie-Substanzen beim Therapiekonzept „nur Chemotherapie“	157
Tabelle 81: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung von monoklonalen Antikörpern im Teilkollektiv der Patienten mit KLM.....	158
Tabelle 82: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM	160
Tabelle 83: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM und Lebermetastasenresektion	162

Tabelle 84: Log-Rank-Test über den Einfluss der Verabreichung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab im Teilkollektiv der Patienten mit KLM und ohne Lebermetastasenresektion	1636
Tabelle 85: Zusammenfassung der Überlebensvor-/nachteile durch unterschiedliche Therapiekonzepte, Anwendung verschiedener pharmakologischer Substanzen, Verbleib diverser Residualklassifikationen und zeitlich unterschiedliche Vorgehensweisen der Resektion(en).....	165
Tabelle 86: Ergebnisse der Überlebensanalyse mit multivariabler Cox-Regression bei Patienten mit KLM	168

9 Literaturverzeichnis

Adam, R.; Laurent, A.; Azoulay, D.; Castaing, D.; Bismuth, H. (2000): Two-stage hepatectomy. A planned strategy to treat irresectable liver tumors. In: *Annals of surgery* 232 (6), S. 777–785.

Adam, René; Aloia, Thomas A. (2009): Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (8), 1343-5; author reply 1345. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.2218.

Adam, René; Delvart, Valérie; Pascal, Gérard; Valeanu, Adrian; Castaing, Denis; Azoulay, Daniel et al. (2004): Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. A model to predict long-term survival. In: *Annals of surgery* 240 (4), 644-57; discussion 657-8.

Adam, René; Gramont, Aimery de; Figueras, Joan; Kokudo, Norihiro; Kunstlinger, Francis; Loyer, Evelyne et al. (2015): Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer. A multidisciplinary international consensus. In: *Cancer treatment reviews* 41 (9), S. 729–741. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.

Adam, René; Haas, Robbert J. de; Wicherts, Dennis A.; Vibert, Eric; Salloum, Chadi; Azoulay, Daniel; Castaing, Denis (2011): Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases. When is there a place for surgery? In: *Annals of surgery* 253 (2), S. 349–359. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207bf2c.

Adam, René; Wicherts, Dennis A.; Haas, Robbert J. de; Ciacio, Oriana; Lévi, Francis; Paule, Bernard et al. (2009): Patients with initially unresectable colorectal liver metastases. Is there a possibility of cure? In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (11), S. 1829–1835. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9273.

Adson, Martin A. (1984): Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. In: *Arch Surg* 119 (6), S. 647. DOI: 10.1001/archsurg.1984.01390180015003.

Aguado, Carlos; García-Paredes, Beatriz; Sotelo, Miguel Jhonatan; Sastre, Javier; Díaz-Rubio, Eduardo (2014): Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? In: *World journal of gastroenterology* 20 (20), S. 6092–6101. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6092.

Akgül, Özgür; Çetinkaya, Erdinç; Ersöz, Şiyar; Tez, Mesut (2014): Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. In: *World journal of gastroenterology* 20 (20), S. 6113–6122. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113.

Allgöwer, Martin; Brauer, Robert Bernhard; Siewert, Jörg R. (2011): Chirurgie. S. 697-701, 717-722. 9. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Al-Sohaily, Sam; Biankin, Andrew; Leong, Rupert; Kohonen-Corish, Maija; Warusavitarne, Janindra (2012): Molecular pathways in colorectal cancer. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 27 (9), S. 1423–1431. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x.

Alt, Marie; Truant, Stéphanie; Renaud-Vantroys, Thibaut; Séquier, Cédric; Duhamel, Alain; El Amrany, Mehdi et al. (2016): Bevacizumab Associated with Chemotherapy for Initially Non-resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer. A Case-Control Study. In: *Anticancer research* 36 (10), S. 5551–5555. DOI: 10.21873/anticancer.11139.

Ausili Cèfaro, Giampiero; Genovesi, Domenico; Vinciguerra, Annamaria; Augurio, Antonietta; Di Tommaso, Monica; Marchese, Rita et al. (2012): Effects of preoperative radiochemotherapy with capecitabine for resectable locally advanced rectal cancer in elderly patients. In: *Tumori* 98 (5), S. 622–629. DOI: 10.1700/1190.13204.

Balmaña, J.; Balaguer, F.; Cervantes, A.; Arnold, D. (2013): Familial risk-colorectal cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 Suppl 6, vi73-80. DOI: 10.1093/annonc/mdt209.

Bechstein et al. (2009): Resectability and agreement between surgeons: Review of CT and MR scan of the CELIM study: (Multicenter randomized trial of cetuximab/FOLFOX versus cetuximab/FOLFIRI in unresectable liver metastases). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (15).

Bengtsson, G.; Carlsson, G.; Hafström, L.; Jönsson, P. E. (1981): Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. In: *American journal of surgery* 141 (5), S. 586–589.

Berger, Dietmar Paul; Engelhardt, Rupert; Mertelsmann, Roland (2014): Das rote Buch. Hämatologie und internistische Onkologie ; [E-Book inklusive]. Unter Mitarbeit

von Dietmar Paul Berger, Rupert Engelhardt und Roland Mertelsmann. 5., überarb. und erw. Aufl. Heidelberg [u.a.]: ecomed Medizin.

Bernstein, C. N.; Blanchard, J. F.; Kliever, E.; Wajda, A. (2001): Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. A population-based study. In: *Cancer* 91 (4), S. 854–862.

Bettington, Mark; Walker, Neal; Clouston, Andrew; Brown, Ian; Leggett, Barbara; Whitehall, Vicki (2013): The serrated pathway to colorectal carcinoma. Current concepts and challenges. In: *Histopathology* 62 (3), S. 367–386. DOI: 10.1111/his.12055.

Birth, M.; Ittel, Thomas H.; Pereira, Philippe L. (2010): Hepatobiliäre und Pankreastumoren. 157-165. Berlin: Springer (Onkologie Aktuell).

Bordaçahar, Benoît; Barret, Maximilien; Terris, Benoît; Dhooge, Marion; Dreanic, Johann; Prat, Frédéric et al. (2015): Sessile serrated adenoma. From identification to resection. In: *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 47 (2), S. 95–102. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.006.

Brandi, Giovanni; Lorenzo, Stefania de; Nannini, Margherita; Curti, Stefania; Ottone, Marta; Dall'Olio, Filippo Gustavo et al. (2016): Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases. Literature review and meta-analysis. In: *WJG* 22 (2), S. 519–533. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.519.

Breedis, C.; Young, G. (1954): The blood supply of neoplasms in the liver. In: *The American journal of pathology* 30 (5), S. 969–977.

Brenner, Hermann; Hoffmeister, Michael; Stegmaier, Christa; Brenner, Gerhard; Altenhofen, Lutz; Haug, Ulrike (2007): Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex. Estimates based on 840,149 screening colonoscopies. In: *Gut* 56 (11), S. 1585–1589. DOI: 10.1136/gut.2007.122739.

Brenner, Hermann; Kloor, Matthias; Pox, Christian Peter (2014): Colorectal cancer. In: *The Lancet* 383 (9927), S. 1490–1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.

Brouquet, Antoine; Abdalla, Eddie K.; Kopetz, Scott; Garrett, Christopher R.; Overman, Michael J.; Eng, Cathy et al. (2011): High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases. Response-based selection and complete

resection define outcome. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (8), S. 1083–1090. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6132.

Brouquet, Antoine; Nordlinger, Bernard (2012): Surgical strategies to synchronous colorectal liver metastases. In: *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 30 Suppl 2, S. 132–136. DOI: 10.1159/000342043.

Butterworth, Adam S.; Higgins, Julian P. T.; Pharoah, Paul (2006): Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history. A meta-analysis. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 42 (2), S. 216–227. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.023.

Caluwé, Laura de; van Nieuwenhove, Yves; Ceelen, Wim P. (2013): Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD006041. DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3.

Church, James M.; Casey, Graham (2004): Molecular genetics of colorectal neoplasia. A primer for the clinician. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers (Developments in oncology, v. 82).

Clark, Timothy W. I. (2013): Chemoembolization for colorectal liver metastases after FOLFOX failure. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 24 (1), S. 66–67. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.10.014.

Clavien, Pierre-Alain; Petrowsky, Henrik; DeOliveira, Michelle L.; Graf, Rolf (2007a): Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. In: *The New England journal of medicine* 356 (15), S. 1545–1559. DOI: 10.1056/NEJMra065156.

Clavien, Pierre-Alain; Sarr, Michael G.; Fong, Yuman; Georgiev, Panco (Hg.) (2007b): Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. S. 313–317. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Cohen, A. D. (2003): An Update on Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Colorectal Cancer. In: *The oncologist* 8 (6), S. 553–566. DOI: 10.1634/theoncologist.8-6-553.

Couinaud C. (1957): Le foie; études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson.

Cremolini, Chiara; Loupakis, Fotios; Antoniotti, Carlotta; Lupi, Cristiana; Sensi, Elisa; Lonardi, Sara et al. (2015): FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. In: *The Lancet Oncology* 16 (13), S. 1306–1315. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.

Cummings, Linda C.; Payes, Jonathan D.; Cooper, Gregory S. (2007): Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer. A population-based study. In: *Cancer* 109 (4), S. 718–726. DOI: 10.1002/cncr.22448.

Di Bartolomeo, Maria; Ciarlo, Andrea; Bertolini, Alessandro; Barni, Sandro; Verusio, Claudio; Aitini, Enrico et al. (2015): Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 51 (4), S. 473–481. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.020.

Di Zhang; Yu, Mingxia; Xu, Tangpeng; Xiong, Bin (2013): Predictive value of serum CEA, CA19-9 and CA125 in diagnosis of colorectal liver metastasis in Chinese population. In: *Hepato-gastroenterology* 60 (126), S. 1297–1301. DOI: 10.5754/hge121125.

Duffy, M. J.; Lamerz, R.; Haglund, C.; Nicolini, A.; Kalousová, M.; Holubec, L.; Sturgeon, C. (2014): Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers. European group on tumor markers 2014 guidelines update. In: *International journal of cancer* 134 (11), S. 2513–2522. DOI: 10.1002/ijc.28384.

Eaden, J. A. (2001): The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. A meta-analysis. In: *Gut* 48 (4), S. 526–535. DOI: 10.1136/gut.48.4.526.

Eisele, R. M.; Chopra, S. S.; Kubale, R.; Glanemann, M. (2014): Die Radiofrequenzablation in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen. Was ist belegt? In: *Zentralblatt für Chirurgie* 139 (2), S. 193–202. DOI: 10.1055/s-0032-1328595.

Ekberg, H.; Tranberg, K. G.; Andersson, R.; Lundstedt, C.; Hägerstrand, I.; Ranstam, J.; Bengmark, S. (1986): Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. In: *The British journal of surgery* 73 (9), S. 727–731.

Elias, D.; Ouellet, J-F; Bellon, N.; Pignon, J-P; Pocard, M.; Lasser, P. (2003): Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. In: *The British journal of surgery* 90 (5), S. 567–574. DOI: 10.1002/bjs.4071.

Eng, Oliver S.; Tsang, Ashley T.; Moore, Dirk; Chen, Chunxia; Narayanan, Sumana; Gannon, Christopher J. et al. (2015): Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases. A single center experience. In: *Journal of surgical oncology* 111 (4), S. 410–413. DOI: 10.1002/jso.23849.

Fasel, Jean H. D. (2008): Portal venous territories within the human liver. An anatomical reappraisal. In: *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)* 291 (6), S. 636–642. DOI: 10.1002/ar.20658.

Fearon, Eric R.; Vogelstein, Bert (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. In: *Cell* 61 (5), S. 759–767. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-I.

Feng, Qingyang; Wei, Ye; Zhu, Dexiang; Ye, Lechi; Lin, Qi; Li, Wenxiang et al. (2014a): Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases. For whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. In: *PloS one* 9 (8), e104348. DOI: 10.1371/journal.pone.0104348.

Feng, Qing-Yang; Wei, Ye; Chen, Jing-Wen; Chang, Wen-Ju; Ye, Le-Chi; Zhu, De-Xiang; Xu, Jian-Min (2014b): Anti-EGFR and anti-VEGF agents. Important targeted therapies of colorectal liver metastases. In: *WJG* 20 (15), S. 4263–4275. DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4263.

Floriani, Irene; Torri, Valter; Rulli, Eliana; Garavaglia, Daniela; Compagnoni, Anna; Salvolini, Luca; Giovagnoni, Andrea (2010): Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 31 (1), S. 19–31. DOI: 10.1002/jmri.22010.

Folprecht, G.; Gruenberger, T.; Bechstein, W.; Raab, H-R; Weitz, J.; Lordick, F. et al. (2014): Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (5), S. 1018–1025. DOI: 10.1093/annonc/mdu088.

Folprecht, Gunnar; Gruenberger, Thomas; Bechstein, Wolf O.; Raab, Hans-Rudolf; Lordick, Florian; Hartmann, Jörg T. et al. (2010): Tumour response and secondary

resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab. The CELIM randomised phase 2 trial. In: *The Lancet Oncology* 11 (1), S. 38–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.

Fong, Y.; Fortner, J.; Sun, R. L.; Brennan, M. F.; Blumgart, L. H. (1999): Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. In: *Annals of surgery* 230 (3), 309-18; discussion 318-21.

Frykholm, G. J.; Glimelius, B.; Pahlman, L. (1993): Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum. Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. In: *Diseases of the colon and rectum* 36 (6), S. 564–572.

Gibbs, Peter; GebSKI, Val; van Buskirk, Mark; Thurston, Kenneth; Cade, David N.; van Hazel, Guy A. (2014): Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. The SIRFLOX study. In: *BMC cancer* 14, S. 897. DOI: 10.1186/1471-2407-14-897.

Giovannucci, E. (2001): An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 10 (7), S. 725–731.

Goldstein, Mitchell J.; Mitchell, Edith Peterson (2005): Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. In: *Cancer investigation* 23 (4), S. 338–351.

Grivennikov, Sergei I.; Greten, Florian R.; Karin, Michael (2010): Immunity, inflammation, and cancer. In: *Cell* 140 (6), S. 883–899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

Grothey, Axel; van Cutsem, Eric; Sobrero, Alberto; Siena, Salvatore; Falcone, Alfredo; Ychou, Marc et al. (2013): Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT). An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet* 381 (9863), S. 303–312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.

Gruenberger, T.; Bridgewater, J.; Chau, I.; García Alfonso, P.; Rivoire, M.; Mudan, S. et al. (2015): Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer. The OLIVIA multinational randomised phase II trial. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (4), S. 702–708. DOI: 10.1093/annonc/mdu580.

Guan, Zhong-Zhen; Xu, Jian-Ming; Luo, Rong-Cheng; Feng, Feng-Yi; Wang, Li-Wei; Shen, Lin et al. (2011): Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer. A randomized phase III ARTIST trial. In: *Chinese journal of cancer* 30 (10), S. 682–689. DOI: 10.5732/cjc.011.10188.

Haas, Robbert J. de; Wicherts, Dennis A.; Flores, Eduardo; Ducreux, Michel; Lévi, Francis; Paule, Bernard et al. (2010): Tumor marker evolution. Comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. In: *Annals of surgical oncology* 17 (4), S. 1010–1023. DOI: 10.1245/s10434-009-0887-5.

Hackl, Christina; Neumann, Peter; Gerken, Michael; Loss, Martin; Klinkhammer-Schalke, Monika; Schlitt, Hans J. (2014): Treatment of colorectal liver metastases in Germany. A ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. In: *BMC cancer* 14, S. 810. DOI: 10.1186/1471-2407-14-810.

Hansen, Rikke Dalgaard; Albieri, Vanna; Tjønneland, Anne; Overvad, Kim; Andersen, Klaus Kaae; Raaschou-Nielsen, Ole (2013): Effects of smoking and antioxidant micronutrients on risk of colorectal cancer. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 11 (4), 406-15.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.039.

Heidelberger, Charles; CHAUDHURI, N. K.; DANNEBERG, PETER; MOOREN, DOROTHY; GRIESBACH, LOIS; DUSCHINSKY, ROBERT et al. (1957): Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds. In: *Nature* 179 (4561), S. 663–666. DOI: 10.1038/179663a0.

Heinemann, Volker; Rivera, Fernando; O'Neil, Bert H.; Stintzing, Sebastian; Koukakis, Reija; Terwey, Jan-Henrik; Douillard, Jean-Yves (2016): A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal

cancer. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 67, S. 11–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.019.

Heinemann, Volker; Weikersthal, Ludwig Fischer von; Decker, Thomas; Kiani, Alexander; Vehling-Kaiser, Ursula; Al-Batran, Salah-Eddin et al. (2014): FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3). A randomised, open-label, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (10), S. 1065–1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.

Heinrich, Stefan; Lang, Hauke (2013): Liver metastases from colorectal cancer. Technique of liver resection. In: *Journal of surgical oncology* 107 (6), S. 579–584. DOI: 10.1002/jso.23138.

Henne-Bruns, Doris (2012): Chirurgie. 311 Tabellen. S. 376-392. 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Hoffmeister, Michael; Jansen, Lina; Stock, Christian; Chang-Claude, Jenny; Brenner, Hermann (2014): Smoking, lower gastrointestinal endoscopy, and risk for colorectal cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 23 (3), S. 525–533. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0729-T.

Holash, Jocelyn; Davis, Sam; Papadopoulos, Nick; Croll, Susan D.; Ho, Lillian; Russell, Michelle et al. (2002): VEGF-Trap. A VEGF blocker with potent antitumor effects. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (17), S. 11393–11398. DOI: 10.1073/pnas.172398299.

Hosokawa, Isamu; Allard, Marc-Antoine; Gelli, Maximiliano; Ciacio, Oriana; Vibert, Eric; Cherqui, Daniel et al. (2016): Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. In: *Annals of surgical oncology* 23 (6), S. 1897–1905. DOI: 10.1245/s10434-015-5060-8.

Huh, Jung Wook; Oh, Byung Ryul; Kim, Hyeong Rok; Kim, Young Jin (2010): Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. In: *Journal of surgical oncology* 101 (5), S. 396–400. DOI: 10.1002/jso.21495.

Hurwitz, Herbert; Fehrenbacher, Louis; Novotny, William; Cartwright, Thomas; Hainsworth, John; Heim, William et al. (2004): Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and

leucovorin for metastatic colorectal cancer. In: *The New England journal of medicine* 350 (23), S. 2335–2342. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.

Hurwitz, Herbert I.; Tebbutt, Niall C.; Kabbinavar, Fairouz; Giantonio, Bruce J.; Guan, Zhong-Zhen; Mitchell, Lada et al. (2013): Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. Pooled analysis from seven randomized controlled trials. In: *The oncologist* 18 (9), S. 1004–1012. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0107.

Ihnát, Peter; Vávra, Petr; Zonča, Pavel (2015): Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases. Which way to go? In: *World journal of gastroenterology* 21 (22), S. 7014–7021. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7014.

Imai, Katsunori; Benitez, Carlos Castro; Allard, Marc-Antoine; Vibert, Eric; Cunha, Antonio Sa; Cherqui, Daniel et al. (2017a): Impact of Surgical Treatment for Recurrence After 2-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases, on Patient Outcome. In: *Annals of surgery*. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002472.

Imai, Katsunori; Castro Benitez, Carlos; Allard, Marc-Antoine; Vibert, Eric; Sa Cunha, Antonio; Cherqui, Daniel et al. (2017b): Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. In: *Journal of surgical oncology* 115 (4), S. 488–496. DOI: 10.1002/jso.24539.

Inoue, Yoshihiro; Fujii, Kensuke; Tashiro, Keitaro; Ishii, Masatsugu; Masubuchi, Shinsuke; Yamamoto, Masashi et al. (2018): Preoperative Chemotherapy May Not Influence the Remnant Liver Regenerations and Outcomes After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis. In: *World journal of surgery* 42 (10), S. 3316–3330. DOI: 10.1007/s00268-018-4590-1.

Ito, Kaori; Govindarajan, Anand; Ito, Hiromichi; Fong, Yuman (2010): Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis. Evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 16 (2), S. 103–110. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181d7e8e5.

Jaeck, Daniel; Oussoultzoglou, Elie; Rosso, Edoardo; Greget, Michel; Weber, Jean-Christophe; Bachellier, Philippe (2004): A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. In: *Annals of surgery* 240 (6), 1037-49; discussion 1049-51.

Jass, Jeremy R.; Whitehall, Vicki L.J.; Young, Joanne; Leggett, Barbara A. (2002): Emerging concepts in colorectal neoplasia. In: *Gastroenterology* 123 (3), S. 862–876. DOI: 10.1053/gast.2002.35392.

Johns, L. E.; Houlston, R. S. (2001): A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. In: *The American journal of gastroenterology* 96 (10), S. 2992–3003. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x.

Kaatsch, Peter; Spix, Claudia; Katalinic, Alexander; Hentschel, Stefan; Luttmann, Sabine; Stegmaier, Christa et al. (2015): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. Seite 38-41. 10., Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland).

Karoui, M.; Vigano, L.; Goyer, P.; Ferrero, A.; Luciani, A.; Aglietta, M. et al. (2010): Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. In: *The British journal of surgery* 97 (9), S. 1354–1362. DOI: 10.1002/bjs.7128.

Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Suttrop, Norbert (Hg.) (2016): *Harrisons Innere Medizin* Band 1. S. 653-660. 19. Auflage. Berlin, [Stuttgart]: ABW, Wissenschaftsverlag; Thieme (Mc Graw Hill Education).

Kemeny, Nancy E.; Niedzwiecki, Donna; Hollis, Donna R.; Lenz, Heinz-Josef; Warren, Robert S.; Naughton, Michelle J. et al. (2006): Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (9), S. 1395–1403. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8166.

Kennedy, Andrew S.; Ball, David; Cohen, Steven J.; Cohn, Michael; Coldwell, Douglas M.; Drooz, Alain et al. (2015): Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. In: *Journal of gastrointestinal oncology* 6 (2), S. 134–142. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.109.

Khoo, Emily; O'Neill, Stephen; Brown, Ewan; Wigmore, Stephen J.; Harrison, Ewen M. (2016): Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. In: *HPB : the official journal of the*

International Hepato Pancreato Biliary Association 18 (6), S. 485–493. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.03.001.

Kianmanesh, Reza; Farges, Olivier; Abdalla, Eddie K.; Sauvanet, Alain; Ruszniewski, Philippe; Belghiti, Jacques (2003): Right portal vein ligation. A new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. In: *Journal of the American College of Surgeons* 197 (1), S. 164–170. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00334-X.

Kirkegaard, Helene; Johnsen, Nina Føns; Christensen, Jane; Frederiksen, Kirsten; Overvad, Kim; Tjønneland, Anne (2010): Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer. A prospective Danish cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c5504. DOI: 10.1136/bmj.c5504.

Köhne, Claus-Henning; Bedenne, Laurent; Carrato, Alfredo; Bouché, Olivier; Popov, Ivan; Gaspà, Losa et al. (2013): A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. The Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 49 (8), S. 1868–1875. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.01.030.

Kune, G. A.; Kune, S.; Field, B.; White, R.; Brough, W.; Schellenberger, R.; Watson, L. F. (1990): Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. In: *Diseases of the colon and rectum* 33 (11), S. 938–946.

Lam, Vincent W. T.; Laurence, Jerome M.; Pang, Tony; Johnston, Emma; Hollands, Michael J.; Pleass, Henry C. C.; Richardson, Arthur J. (2014): A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 16 (2), S. 101–108. DOI: 10.1111/hpb.12083.

Landreau, Pierre; Drouillard, Antoine; Launoy, Guy; Ortega-Deballon, Pablo; Jooste, Valérie; Lepage, Côme et al. (2015): Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 30 (1), S. 82–85. DOI: 10.1111/jgh.12685.

Largiadèr, Felix (2016): Checkliste Chirurgie. 11., vollst. üb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Checklisten der aktuellen Medizin).

Leporrier, J.; Maurel, J.; Chiche, L.; Bara, S.; Segol, P.; Launoy, G. (2006): A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. In: *The British journal of surgery* 93 (4), S. 465–474. DOI: 10.1002/bjs.5278.

Loupakis, Fotios; Cremolini, Chiara; Masi, Gianluca; Lonardi, Sara; Zagonel, Vittorina; Salvatore, Lisa et al. (2014): Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. In: *The New England journal of medicine* 371 (17), S. 1609–1618. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108.

Lu, Zhen-Hai; Peng, Jian-Hong; Wang, Fu-Long; Yuan, Yun-Fei; Jiang, Wu; Li, Yu-Hong et al. (2016): Bevacizumab with preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy alone for colorectal cancer liver metastases. A retrospective cohort study. In: *Medicine* 95 (35), e4767. DOI: 10.1097/MD.0000000000004767.

Ma, Yanlei; Yang, Yongzhi; Wang, Feng; Zhang, Peng; Shi, Chenzhang; Zou, Yang; Qin, Huanlong (2013): Obesity and risk of colorectal cancer. A systematic review of prospective studies. In: *PloS one* 8 (1), e53916. DOI: 10.1371/journal.pone.0053916.

Macdonald, J. S. (1999): Carcinoembryonic antigen screening. Pros and cons. In: *Seminars in oncology* 26 (5), S. 556–560.

Mainenti, Pier Paolo; Mancini, Marcello; Mainolfi, Ciro; Camera, Luigi; Maurea, Simone; Manchia, Antonietta et al. (2010): 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. In: *Abdominal imaging* 35 (5), S. 511–521. DOI: 10.1007/s00261-009-9555-2.

Manfredi, Sylvain; Lepage, Côme; Hatem, Cyril; Coatmeur, Olivier; Faivre, Jean; Bouverier, Anne-Marie (2006): Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. In: *Annals of surgery* 244 (2), S. 254–259. DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.

Mantke, R.; Schmidt, U.; Wolff, S.; Kube, R.; Lippert, H. (2012): Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 38 (3), S. 259–265. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.12.013.

Masi, Gianluca; Loupakis, Fotios; Salvatore, Lisa; Fornaro, Lorenzo; Cremolini, Chiara; Cupini, Samanta et al. (2010): Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A phase 2 trial. In: *The Lancet Oncology* 11 (9), S. 845–852. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70175-3.

Massmann, Alexander; Rodt, Thomas; Marquardt, Steffen; Seidel, Roland; Thomas, Katrina; Wacker, Frank et al. (2015): Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. In: *Langenbeck's archives of surgery* 400 (6), S. 641–659. DOI: 10.1007/s00423-015-1308-9.

McMillan, Donald C.; McArdle, Colin S. (2007): Epidemiology of colorectal liver metastases. In: *Surgical oncology* 16 (1), S. 3–5. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.04.008.

McNally, S. J.; Parks, R. W. (2013): Surgery for colorectal liver metastases. In: *Digestive surgery* 30 (4-6), S. 337–347. DOI: 10.1159/000351442.

Meyerhardt, Jeffrey A.; Giovannucci, Edward L.; Holmes, Michelle D.; Chan, Andrew T.; Chan, Jennifer A.; Colditz, Graham A.; Fuchs, Charles S. (2006): Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (22), S. 3527–3534. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0855.

Mohammad, Waleed M.; Martel, Guillaume; Mimeault, Richard; Fairfull-Smith, Robert J.; Auer, Rebecca C.; Balaa, Fady K. (2012): Evaluating agreement regarding the resectability of colorectal liver metastases. A national case-based survey of hepatic surgeons. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14 (5), S. 291–297. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00440.x.

Montagnani, F.; Chiriatti, A.; Turrisi, G.; Francini, G.; Fiorentini, G. (2011): A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Improved efficacy at the cost of increased toxicity. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 13 (8), S. 846–852. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02206.x.

Nakai, Takuya; Ishikawa, Hajime; Tokoro, Tadao; Okuno, Kiyotaka (2015): The clinical risk score predicts the effectiveness of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. In: *World journal of surgery* 39 (6), S. 1527–1536. DOI: 10.1007/s00268-015-2980-1.

Narita, M.; Oussoultzoglou, E.; Jaeck, D.; Fuchschuber, P.; Rosso, E.; Pessaux, P. et al. (2011a): Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. In: *The British journal of surgery* 98 (10), S. 1463–1475. DOI: 10.1002/bjs.7580.

Narita, Masato; Oussoultzoglou, Elie; Bachellier, Philippe; Rosso, Edoardo; Pessaux, Patrick; Jaeck, Daniel (2011b): Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases. Technical aspects. In: *Digestive surgery* 28 (2), S. 121–126. DOI: 10.1159/000323822.

Nordlinger, Bernard; Sorbye, Halfdan; Glimelius, Bengt; Poston, Graeme J.; Schlag, Peter M.; Rougier, Philippe et al. (2013): Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983). Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 14 (12), S. 1208–1215. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.

Nowacki, Tobias M.; Brückner, Markus; Eveslage, Maria; Tepasse, Phil; Pott, Friederike; Thoennissen, Nils H. et al. (2015): The risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. In: *Digestive diseases and sciences* 60 (2), S. 492–501. DOI: 10.1007/s10620-014-3373-2.

Ochiai, Takanori; Ohta, Kazutoshi; Iida, Michio; Kumagai, Yoichi; Mitsunori, Yusuke; Aihara, Arihiro et al. (2013): High resectability of colorectal liver metastases with aggressive chemotherapy in the era of molecular target-based agents. In: *Hepato-gastroenterology* 60 (125), S. 955–960. DOI: 10.5754/hge121213.

Pakdel, Abbas; Malekzadeh, Mahyar; Naghibalhossaini, Fakhraddin (2016): The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients. In: *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* 16 (2), S. 245–252. DOI: 10.3233/CBM-150561.

Pan, Zhizhong; Peng, Jianhong; Lin, Junzhong; Chen, Gong; Wu, Xiaojun; Lu, Zhenhai et al. (2018): Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? In: *Cancer communications (London, England)* 38 (1), S. 29. DOI: 10.1186/s40880-018-0298-8.

Park, In Ja; Choi, Gyu-Seog; Lim, Kyoung Hoon; Kang, Byung Mo; Jun, Soo Han (2009): Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer. Clinical significance of the preoperative level. In: *Annals of surgical oncology* 16 (11), S. 3087–3093. DOI: 10.1245/s10434-009-0625-z.

Park, Y. J.; Park, K. J.; Park, J. G.; Lee, K. U.; Choe, K. J.; Kim, J. P. (1999): Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients. Analysis of consecutively operated cases. In: *World journal of surgery* 23 (7), S. 721–726.

Pathak, S.; Jones, R.; Tang, J. M. F.; Parmar, C.; Fenwick, S.; Malik, H.; Poston, G. (2011): Ablative therapies for colorectal liver metastases. A systematic review. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 13 (9), e252-65. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x.

Peeters, Marc; Oliner, Kelly S.; Price, Timothy J.; Cervantes, Andrés; Sobrero, Alberto F.; Ducreux, Michel et al. (2015): Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21 (24), S. 5469–5479. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526.

Petre, Elena Nadia; Sofocleous, Constantinos (2017): Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease. In: *Visceral medicine* 33 (1), S. 62–68. DOI: 10.1159/000454697.

Piedbois, Buyse, Rustum, Machover, Erlichman, Carlson, Valone, Labianca (1992): Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 10 (6), S. 896–903. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.896.

Pietra, N.; Sarli, L.; Costi, R.; Ouchemi, C.; Grattarola, M.; Peracchia, A. (1998): Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. A prospective, randomized study. In: *Diseases of the colon and rectum* 41 (9), S. 1127–1133.

Poston, G.; Adam, R.; Xu, J.; Byrne, B.; Esser, R.; Malik, H.; Wasan, H. (2017): The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for resection. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 43 (11), S. 2001–2011. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.07.021.

Primrose, John; Falk, Stephen; Finch-Jones, Meg; Valle, Juan; O'Reilly, Derek; Siriwardena, Ajith et al. (2014): Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis. The New EPOC randomised

controlled trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (6), S. 601–611. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6.

Pulitanò, Carlo; Bodingbauer, Martin; Aldrighetti, Luca; Jong, Mechteld C. de; Castillo, Federico; Schulick, Richard D. et al. (2011): Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease. Results from an international multi-institutional analysis. In: *Annals of surgical oncology* 18 (5), S. 1380–1388. DOI: 10.1245/s10434-010-1459-4.

Qu, Chun-Ying; Zheng, Ying; Zhou, Min; Zhang, Yi; Shen, Feng; Cao, Jia; Xu, Lei-Ming (2015): Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer. A meta-analysis. In: *World journal of gastroenterology* 21 (16), S. 5072–5080. DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.5072.

Quaia, Emilio; D'Onofrio, Mirko; Palumbo, Alessandro; Rossi, Stefania; Bruni, Stefano; Cova, Maria (2006): Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver. Diagnostic performance and confidence. In: *European radiology* 16 (7), S. 1599–1609. DOI: 10.1007/s00330-006-0192-7.

Rafaelsen, S. R.; Jakobsen, A. (2011): Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer. A prospective, blinded, patient-by-patient analysis. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 13 (4), S. 420–425. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02288.x.

Raskov, Hans; Pommergaard, Hans-Christian; Burcharth, Jakob; Rosenberg, Jacob (2014): Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. In: *World journal of gastroenterology* 20 (48), S. 18151–18164. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18151.

Riemann, Jürgen F.; Fischbach, Wolfgang; Galle, Peter R.; Mössner, Joachim (2008): *Gastroenterologie*. S. 817-883. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Riemsma, Robert P.; Bala, Malgorzata M.; Wolff, Robert; Kleijnen, Jos (2013): Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD009498. DOI: 10.1002/14651858.CD009498.pub3.

Robert Koch-Institut (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Aufl. Hg. v. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin.

Rödel, Claus; Graeven, Ullrich; Fietkau, Rainer; Hohenberger, Werner; Hothorn, Torsten; Arnold, Dirk et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study). Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 16 (8), S. 979–989. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X.

Rosty, Christophe; Hewett, David G.; Brown, Ian S.; Leggett, Barbara A.; Whitehall, Vicki L. J. (2013): Serrated polyps of the large intestine. Current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. In: *Journal of gastroenterology* 48 (3), S. 287–302. DOI: 10.1007/s00535-012-0720-y.

Rustum, Y. M.; Harstrick, A.; Cao, S.; Vanhoefer, U.; Yin, M. B.; Wilke, H.; Seeber, S. (1997): Thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy. Direct and indirect inhibitors. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (1), S. 389–400. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.389.

Sandmeier, Dominique; Benhattar, Jean; Martin, Patricia; Bouzourene, Hanifa (2009): Serrated polyps of the large intestine. A molecular study comparing sessile serrated adenomas and hyperplastic polyps. In: *Histopathology* 55 (2), S. 206–213. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03356.x.

Sato, Yasushi; Ohnuma, Hiroyuki; Hirakawa, Masahiro; Takahashi, Minoru; Osuga, Takahiro; Okagawa, Yutaka et al. (2015): A dose-escalation study of oxaliplatin/capecitabine/irinotecan (XELOXIRI) and bevacizumab as a first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 75 (3), S. 587–594. DOI: 10.1007/s00280-014-2672-9.

Sauer, Rolf; Becker, Heinz; Hohenberger, Werner; Rödel, Claus; Wittekind, Christian; Fietkau, Rainer et al. (2004): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. In: *The New England journal of medicine* 351 (17), S. 1731–1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.

Sauer, Rolf; Liersch, Torsten; Merkel, Susanne; Fietkau, Rainer; Hohenberger, Werner; Hess, Clemens et al. (2012): Preoperative versus postoperative

chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (16), S. 1926–1933. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

Schmidt, Thomas; Strowitzki, Moritz J.; Reissfelder, Christoph; Rahbari, Nuh N.; Nienhueser, Henrik; Bruckner, Thomas et al. (2015): Influence of age on resection of colorectal liver metastases. In: *Journal of surgical oncology* 111 (6), S. 729–739. DOI: 10.1002/jso.23872.

Schmiegel W., Pox C., 2014: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 28.06.2017], zuletzt geprüft am 28.06.2017.

Schnitzbauer, Andreas A.; Lang, Sven A.; Goessmann, Holger; Nadalin, Silvio; Baumgart, Janine; Farkas, Stefan A. et al. (2012): 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. In: *Annals of surgery* 255 (3), S. 405–414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.

Schreckenbach, Teresa; Malkomes, Patrizia; Bechstein, Wolf O.; Woeste, Guido; Schnitzbauer, Andreas A.; Ulrich, Frank (2015): The clinical relevance of the Fong and the Nordlinger scores in the era of effective neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. In: *Surgery today* 45 (12), S. 1527–1534. DOI: 10.1007/s00595-014-1108-9.

Segelman, J.; Singnomklao, T.; Hellborg, H.; Martling, A. (2009): Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 11 (7), S. 768–774. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01648.x.

Singh, Rajvinder; Zorrón Cheng Tao Pu, Leonardo; Koay, Doreen; Burt, Alastair (2016): Sessile serrated adenoma/polyps. Where are we at in 2016? In: *World journal of gastroenterology* 22 (34), S. 7754–7759. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7754.

Sjövall, A.; Järv, V.; Blomqvist, L.; Singnomklao, T.; Cedermark, B.; Glimelius, B.; Holm, T. (2004): The potential for improved outcome in patients with hepatic

metastases from colon cancer. A population-based study. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 30 (8), S. 834–841. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.06.010.

Stathopoulos, G. P.; Batziou, C.; Trafalis, D.; Koutantos, J.; Batzios, S.; Stathopoulos, J. et al. (2010): Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab. A phase III study. In: *Oncology* 78 (5-6), S. 376–381. DOI: 10.1159/000320520.

Stewart, Michael W. (2011): Aflibercept (VEGF-TRAP). The next anti-VEGF drug. In: *Inflammation & allergy drug targets* 10 (6), S. 497–508.

Stintzing, Sebastian; Modest, Dominik P.; Rossius, Lisa; Lerch, Markus M.; Weikersthal, Ludwig Fischer von; Decker, Thomas et al. (2016): FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3). A post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 17 (10), S. 1426–1434. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8.

Stojkovic Lalosevic, Milica; Stankovic, Sanja; Stojkovic, Mirjana; Markovic, Velimir; Dimitrijevic, Ivan; Lalosevic, Jovan et al. (2017): Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? In: *Hellenic journal of nuclear medicine* 20 (1), S. 41–45. DOI: 10.1967/s002449910505.

Sullivan, R. D.; Norcross, J. W.; Watkins, E. (1964): Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion. In: *The New England journal of medicine* 270, S. 321–327. DOI: 10.1056/NEJM196402132700701.

Tannapfel, Andrea; Neid, Matthias; Aust, Daniela; Baretton, Gustavo (2010): The origins of colorectal carcinoma. Specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. In: *Deutsches Arzteblatt international* 107 (43), S. 760–766. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0760.

Thirion, P.; Michiels, S.; Pignon, J. P.; Buyse, M.; Braud, A. C.; Carlson, R. W. et al. (2004): Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. An updated meta-analysis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (18), S. 3766–3775. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.104.

Thirunavukarasu, Pragatheeshwar; Sukumar, Shyamsunder; Sathaiah, Magesh; Mahan, Meredith; Pragatheeshwar, Kothai Divya; Pingpank, James F. et al. (2011): C-stage in colon cancer. Implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. In: *Journal of the National Cancer Institute* 103 (8), S. 689–697. DOI: 10.1093/jnci/djr078.

Torlakovic, E.; Snover, D. C. (1996): Serrated adenomatous polyposis in humans. In: *Gastroenterology* 110 (3), S. 748–755. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608884.

Torzilli, Guido; Viganò, Luca; Gatti, Andrea; Costa, Guido; Cimino, Matteo; Procopio, Fabio et al. (2017): Twelve-year experience of "radical but conservative" liver surgery for colorectal metastases. Impact on surgical practice and oncologic efficacy. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 19 (9), S. 775–784. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.05.006.

Townsend, Amanda R.; Chong, Li Chia; Karapetis, Christos; Price, Timothy J. (2016): Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. In: *Cancer treatment reviews* 50, S. 148–154. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.007.

Tsikitis, Vassiliki L.; Malireddy, Kishore; Green, Erin A.; Christensen, Brent; Whelan, Richard; Hyder, Jace et al. (2009): Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (22), S. 3671–3676. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7050.

Tumorzentrum Regensburg (2015): Jahresbericht 2015 (19).

Vallance, A. E.; van der Meulen, J.; Kuryba, A.; Charman, S. C.; Botterill, I. D.; Prasad, K. R. et al. (2018): The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. A population-based study of current practice and survival. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 20 (6), S. 486–495. DOI: 10.1111/codi.14019.

van Amerongen, Martinus J.; Jenniskens, Sjoerd F. M.; van den Boezem, Peter B.; Fütterer, Jurgen J.; Wilt, Johannes H. W. de (2017): Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 19 (9), S. 749–756. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.05.011.

van Cutsem, E.; Cervantes, A.; Nordlinger, B.; Arnold, D. (2014): Metastatic colorectal cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 Suppl 3, iii1-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu260.

van Cutsem, Eric; Joulain, Florence; Hoff, Paulo M.; Mitchell, Edith; Ruff, Paul; Lakomý, Radek et al. (2016): Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer. A Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. In: *Targeted oncology* 11 (3), S. 383–400. DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9.

van Cutsem, Eric; Lenz, Heinz-Josef; Köhne, Claus-Henning; Heinemann, Volker; Tejpar, Sabine; Melezínek, Ivan et al. (2015): Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (7), S. 692–700. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4812.

van Cutsem, Eric; Tabernero, Josep; Lakomy, Radek; Prenen, Hans; Prausová, Jana; Macarulla, Teresa et al. (2012): Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (28), S. 3499–3506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.

van Hazel, Guy; Blackwell, Anthony; Anderson, James; Price, David; Moroz, Paul; Bower, Geoff et al. (2004): Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. In: *Journal of surgical oncology* 88 (2), S. 78–85. DOI: 10.1002/jso.20141.

van Vledder, Mark G.; Jong, Mechteld C. de; Pawlik, Timothy M.; Schulick, Richard D.; Diaz, Luis A.; Choti, Michael A. (2010): Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy. Should we be concerned? In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 14 (11), S. 1691–1700. DOI: 10.1007/s11605-010-1348-y.

Viganò, Luca; Procopio, Fabio; Cimino, Matteo Maria; Donadon, Matteo; Gatti, Andrea; Costa, Guido et al. (2016): Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. In: *Annals of surgical oncology* 23 (4), S. 1352–1360. DOI: 10.1245/s10434-015-5009-y.

Vogl, Thomas J.; Gruber, Tatjana; Balzer, Jörn O.; Eichler, Katrin; Hammerstingl, Renate; Zangos, Stefan (2009): Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer. Prospective study. In: *Radiology* 250 (1), S. 281–289. DOI: 10.1148/radiol.2501080295.

Waldner, Maximilian J.; Neurath, Markus F. (2009): Colitis-associated cancer. The role of T cells in tumor development. In: *Seminars in immunopathology* 31 (2), S. 249–256. DOI: 10.1007/s00281-009-0161-8.

Wichert, Dennis A.; Miller, Rafael; Haas, Robbert J. de; Bitsakou, Georgia; Vibert, Eric; Veilhan, Luc-Antoine et al. (2008): Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. In: *Annals of surgery* 248 (6), S. 994–1005. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181907fd9.

Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Fletcher, R. H.; Stillman, J. S.; O'Brien, M. J.; Levin, B. et al. (2006): Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Polypectomy. A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56 (3), S. 143–159. DOI: 10.3322/canjclin.56.3.143.

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

Wu, Xiong-Zhi (2010): Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. In: *WJG* 16 (32), S. 4084. DOI: 10.3748/wjg.v16.i32.4084.

Yamada, Tadataka; Alpers, David H. (2009): Textbook of gastroenterology. S. 1669-1716. 5th ed. Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: Blackwell Pub.

Yamane, Letícia; Scapulatempo-Neto, Cristovam; Reis, Rui Manuel; Guimarães, Denise Peixoto (2014): Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. In: *World journal of gastroenterology* 20 (10), S. 2634–2640. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634.

Yashiro, Masakazu (2014): Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. In: *World journal of gastroenterology* 20 (44), S. 16389–16397. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16389.

Yin, Zi; Liu, Chao; Chen, Yajin; Bai, Yu; Shang, Changzhen; Yin, Rongyan et al. (2013): Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM). Simultaneous or delayed? In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 57 (6), S. 2346–2357. DOI: 10.1002/hep.26283.

Young, A. L.; Adair, R.; Culverwell, A.; Guthrie, J. A.; Botterill, I. D.; Toogood, G. J. et al. (2013): Variation in referral practice for patients with colorectal cancer liver metastases. In: *The British journal of surgery* 100 (12), S. 1627–1632. DOI: 10.1002/bjs.9285.

Zaydfudim, Victor M.; McMurry, Timothy L.; Harrigan, Amy M.; Friel, Charles M.; Stukenborg, George J.; Bauer, Todd W. et al. (2015): Improving treatment and survival. A population-based study of current outcomes after a hepatic resection in patients with metastatic colorectal cancer. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17 (11), S. 1019–1024. DOI: 10.1111/hpb.12488.

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt für die freundliche Überlassung des Themas. Vielen Dank an Frau PD Dr. med. Christina Hackl für die engagierte, geduldige und motivierende Anleitung und Begleitung der Promotion sowie die konstruktiven, zeitnahen Rückmeldungen auf meine teils umfangreichen Fragen. Auch danke ich Frau Prof. Dr. med., Dipl. theol. Monika Klinkhammer-Schalke, Direktorin des Tumorzentrums Regensburg, für die Vermittlung des Themas, die Zurverfügungstellung der Daten des Krebsregisters und vor allem für die wertschätzende Unterstützung. Mein ganz besonders großer Dank gilt Herrn Dr. med. Michael Gerken für die unzähligen Stunden der ausführlichen Erklärungen über die statistische Auswertung, für seine unermüdliche Hilfestellung und detaillierte Kritik über die gesamte Promotion hinweg. Vielen Dank an alle Mitarbeiter des Tumorzentrums, die mich als Doktorandin herzlich empfingen und mir stets freundlich begegneten. Ich danke meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden, die mir auf unterschiedliche Weise während des gesamten Studiums und der Promotion zur Seite standen, mich tatkräftig unterstützten, ausdauernd motivierten und liebevoll begleiteten.