

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. HANS-STEFAN HOFMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die
pulmonale Metastasierung?**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elena Loch

2022

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. HANS-STEFAN HOFMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die
pulmonale Metastasierung?**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elena Loch

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Christian Schulz
Tag der mündlichen Prüfung:	24.01.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Das kolorektale Karzinom – das klinische Verständnis der Erkrankung	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Definition	7
1.1.3 Lokalisation	7
1.1.4 Metastasierungswege	8
1.2 Karzinome des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums	9
1.2.1 Kolonkarzinome - verschiedene Tumorentitäten?	9
1.2.2 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Embryologie	10
1.2.3 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Epidemiologie und klinische Präsentation	10
1.2.4 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Pathogenese	11
1.2.5 Unterschiede zwischen den Karzinomen des distalen und proximalen Kolons sowie des Rektums: Konsequenzen	12
1.3 Fragestellung: Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die pulmonale Metastasierung?	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.2 Datenerhebung.....	14
2.3 Follow-up.....	16
2.4 Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.1.1 Übersicht.....	18
3.1.2 Anzahl der Fälle, Geschlechterverteilung und Alter	20
3.2 Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius	20
3.3 Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie.	24
3.4 Eigenschaften der Lungenmetastasen	25
3.4.1 Zeitliches Auftreten in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors.....	25

3.4.2	Anzahl der pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors	26
3.4.3	Lymphonodale Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors	26
3.4.4	Lymphknotenstationen in Abhängigkeit der Lokalisation.....	27
3.4.5	Hepatische Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation	27
3.5	Pulmonale Re-Operationen	28
3.6	Das progressionsfreie Überleben nach pulmonaler Metastasektomie.....	28
3.7	Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius	30
4.	Diskussion	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Charakteristika des Primarius zum Zeitpunkt der Ersterkrankung.....	32
4.3	Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie.	34
4.4	Eigenschaften der Lungenmetastasen	35
4.5	Pulmonale Re-Operationen bei Rezidiv-Lungenmetastasen	36
4.6	Progressionsfreies Überleben nach pulmonaler Metastasektomie	37
4.7	Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius	38
5.	Zusammenfassung.....	39
6.	Abbildungsverzeichnis	41
7.	Tabellenverzeichnis	42
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	43
9.	Kongressbeitrag:	44
10.	Literaturverzeichnis:	46

1. Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom – das klinische Verständnis der Erkrankung

1.1.1 Epidemiologie

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) tragen alle zwei Jahre die Daten zum Krebsgeschehen in Deutschland zusammen. In Form eines Berichtes „Krebs in Deutschland“ werden diese der Forschung zur Verfügung gestellt und allen Interessierten frei zugänglich gemacht. Für das Jahr 2020 wurde eine Zunahme der neu diagnostizierten Krebserkrankungen auf rund 510.000 Erkrankungsfälle in der Bundesrepublik prognostiziert (1).

Mit einer Inzidenz von 60.250 Neuerkrankungen pro Jahr gehört das kolorektale Karzinom (CRC) neben dem Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinom zu einer der häufigsten Tumorentitäten (1). Im Jahr 2018 erhielten 33.920 Männer und 26.710 Frauen die Diagnose eines Dickdarm- oder Mastdarmkrebs.

Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, gehört das kolorektale Karzinom mit 12,5% bei Männern und 11,1% bei Frauen zur dritt- (bei Männern) bzw. zweithäufigsten (bei Frauen) malignen Tumorerkrankung (2).

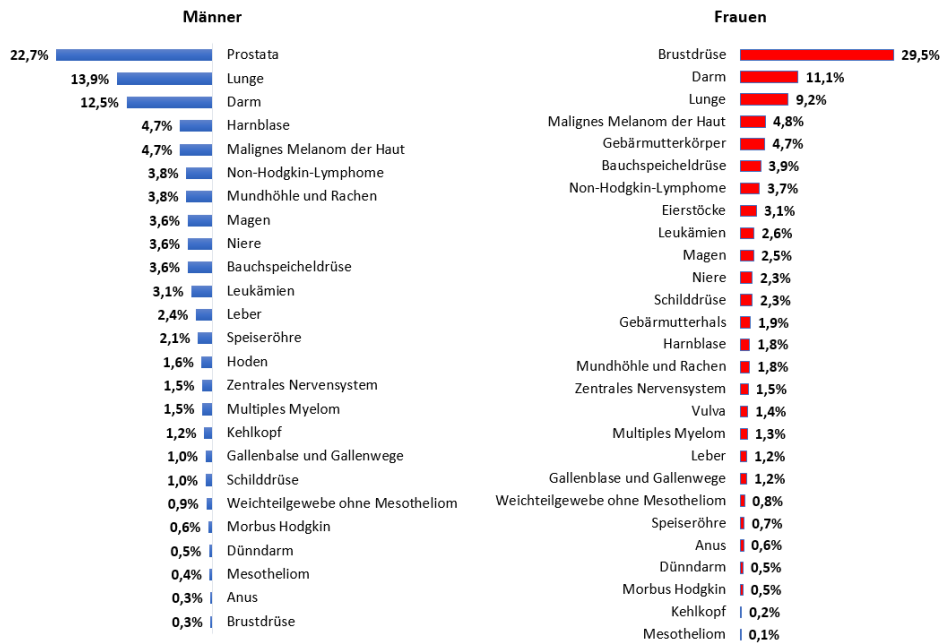


Abb. 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016, eigene Darstellung, in Anlehnung an Krebs in Deutschland 2020 (1)

Die Abbildung 2 demonstriert dagegen die Todesursachen im Jahr 2016. Hier führt in Deutschland das kolorektale Karzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Platz drei die Spitze der häufigsten Todesursachen bezogen auf die Tumorlokalisation an (2).

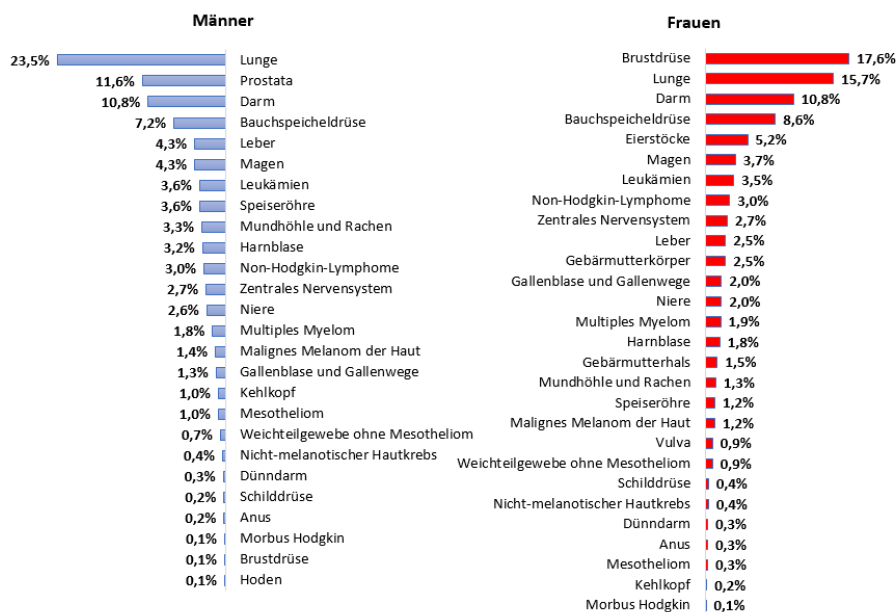


Abb. 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016, eigene Darstellung, in Anlehnung an Krebs in Deutschland 2020 (1)

In den Fokus der Forschung rückt immer mehr das metastasierte Stadium. So macht die „Krebs in Deutschland“-Publikation erstmalig für die Jahre 2015/2016 Angaben zur Verteilung des CRC nach den UICC-Tumorstadien (Union for International Cancer Control). Dieser zufolge sind 22% der Männer und 21% der Frauen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung dem Stadium IV und somit einem systemisch fortgeschrittenen Tumorleiden mit Fernmetastasen, dem Stadium des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC), zuzuordnen.

1.1.2 Definition

Das CRC fasst als ein Überbegriff alle bösartigen Tumore des Kolons und des Rektums zusammen, die sich aus der Darmschleimhaut, genauer den Drüsenzellen der Schleimhaut entwickeln (3). Die einzelnen Darmabschnitte sind nach den anatomischen Strukturen definiert und ungleich häufig betroffen. Als Grenzmarke zwischen dem Kolon- und Rektumkarzinom gilt in Europa eine Distanz von 16 cm, welche zwischen dem aboralen Tumorrand und der Anokutanlinie, starr mit einem Rektoskop zu messen, ist (4). Aufgrund von anatomischen Besonderheiten (u. a. Lage des Tumors, Peritonealverhältnisse und Gefäßversorgung) bestehen zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen grundlegende Unterschiede hinsichtlich der Diagnostik und der Therapie.

Um den Patienten eine leitlinienkonforme Therapie anbieten zu können, ist das Festlegen des Stadiums der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Nach der histologischen Sicherung mittels einer Koloskopie ist nach Abschluss der Ausbreitungsdiagnostik (Staging) die Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard als fester Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes in der S3-Leitlinie verankert (5).

1.1.3 Lokalisation

Nach aboral steigt die Lokalisationshäufigkeit der kolorektalen Karzinome an. So ist die Hälfte aller malignen Tumore im Rektum zu finden. In absteigender Häufigkeit sind Colon sigmoideum mit 30%, Colon transversum und descendens mit 10% und Caecum und Colon ascendens mit 10% betroffen.

1.1.4 Metastasierungswege

Das kolorektale Karzinom metastasiert sowohl lymphogenen, als auch über verschiedene hämatogenen Wege (6). Die Tabelle 1 gibt dazu einen Überblick. Beide Muster finden ihren Ausdruck in der TNM-Klassifikation (Tumor Nodes Metastasen) bzw. im UICC-Stadium wieder.

Die hämatogene Metastasierung folgt dem venösen Abfluss, d. h. über die Venae (Vv.) portae zur Leber. Nur beim distalen (tiefsitzenden Karzinom im unteren Drittel) Rektumkarzinom kann über die Rektalvenen und V. cava der Weg unter Umgehung des portalvenösen Kreislaufes direkt in die Lunge gehen (4). Am häufigsten sind die Fernmetastasen in der Leber zu finden. Diese treten synchron, d. h. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, mit einer Häufigkeit zwischen 14,5% und 26,4% auf (7). Der hämatogene Metastasierungsweg über den portalvenösen Kreislauf bietet hierfür eine nachvollziehbare Erklärung. Die Lungenmetastasen dagegen stellen die häufigste extraperitoneale Metastasierungslokalisation dar und werden bei 10-20% aller Patienten angegeben (8).

Tab. 1: Lokalisation und Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms

Entität		Abstand von der Anokutanlinie	Lymphogene Metastasierung	Hämatogene Metastasierung
Kolonkarzinom		>16 cm	Mesenteriale Lymphknoten (LK)	Pfortader-Typ: Metastasierung primär in die Leber , im Verlauf über Lebervenen → V. cava inferior → Lunge
Rektumkarzinom	Oberes Drittel	12-16 cm	Paraortale LK	Pfortader-Typ: Metastasierung primär in die Leber
	Mittleres Drittel	6-12 cm	Paraortale LK + Beckenwand	V. rectalis superior → V. mesenterica inferior → V. portae
	Unteres Drittel	< 6 cm	Paraortale LK + Beckenwand + inguinale LK	Cava-Typ: Metastasierung primär in die Lunge Vv. rectalis media et inferior → V. iliaca interna → V. cava

1.2 Karzinome des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums

1.2.1 Kolonkarzinome - verschiedene Tumorentitäten?

Die Kolonkarzinome anhand ihrer Lokalisation zu unterscheiden wurde bereits 1990 in einer Übersichtsarbeit von Bufill gefordert. In seiner Publikation hob er zahlreiche Unterschiede zwischen Karzinomen des rechten und linken Kolons hervor und postulierte die Hypothese, dass es sich bei beiden Gruppen um biologisch unterschiedliche Entitäten mit unterschiedlichen Tumorpathogenesen handelt (9). Im angloamerikanischen Sprachraum sind die Begriffe proximale Kolonkarzinome (RCC-right sided carcinoma) für Karzinome aboral der Bauhin'schen Klappe bis einschließlich des Colon transversum bzw. distale Kolonkarzinome (LCC-left sided carcinoma) für Karzinome mit der Lokalisation im Bereich der linken Flexur bis einschließlich Colon sigmoideum längst etabliert (siehe Abbildung 3).

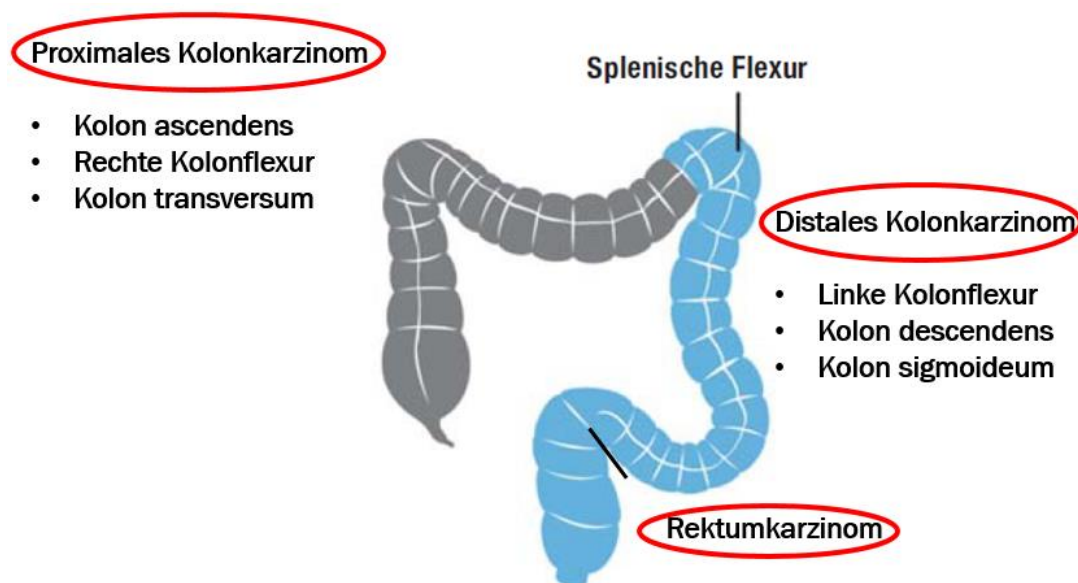


Abb. 3: Einteilung der Kolon- (rechtsseitig, linksseitig) und Rektumkarzinome anhand der Anatomie

Verschiedene Studien beleuchten mit unterschiedlichen Aspekten das Thema der Primärlokalisierung und bestätigen zahlreiche Unterschiede zwischen den Karzinomen des rechten und linken Kolons. Drei Hauptmerkmale sind wiederkehrend. Neben der unterschiedlichen Abstammung sind es vor allem die klinische Präsentation und die Pathogenese, die die Hypothese von zwei verschiedenen Tumorentitäten unterstützen (10–12).

1.2.2 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Embryologie

Bereits die duale Blutversorgung des Kolorektums spiegelt seine unterschiedliche embryologische Entwicklung wider. Der Mitteldarm entwickelt sich zum unteren Abschnitt des Ileums, Caecum mit der Appendix, Colon ascendens und zu den proximalen zwei Dritteln des Colon transversum. Aus dem Enddarm entstehen das distale Drittel des Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum als auch Rectum und der obere Abschnitt des Canalis analis (13).

Die arterielle Blutversorgung erfolgt über die Aa. mesentericae superior et inferior, die sich nahe der linken Flexur, in der sogenannten Riolan-Anastomose, treffen. Das proximale Kolon bis zur linken Flexur wird dabei über die A. mesenterica superior mit ihren Seitenästen A. ileocolica, A. colica media und A. colica dextra versorgt. Die A. mesenterica inferior gibt A. sigmoidea und A. colica sinistra ab. Darüber hinaus versorgt sie einen Teil des Rektums arteriell (4).

1.2.3 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Epidemiologie und klinische Präsentation

Patienten mit RCC sind häufiger älter und weiblich, fallen durch Gewichtsverlust, Anämiebedingte Schwäche und abdominelle Tumore auf. Sie werden oft mit einer unspezifischen Symptomatik ins Krankenhaus eingewiesen. Im Gegensatz dazu tritt das LCC häufiger bei männlichen Patienten sowie bei Patienten mittleren Alters auf und wird durch perianale Blutabgänge und Änderung der Stuhlgewohnheiten apparent.

1.2.4 Unterschiede zwischen den Karzinomen des proximalen und distalen Kolons sowie des Rektums: Pathogenese

Die proximalen Kolonkarzinome entstehen häufiger aus sessilen Polypen, sind schlechter differenziert und weisen einen hohen Anteil an muzinöser bzw. Siegelringzell-Histologien auf. Sie sind durch große, exophytisch wachsende Tumore charakterisiert und zeigen sich häufiger lokal fortgeschritten und nodal positiv metastasiert. Die distalen Kolontumore manifestieren sich dagegen als infiltrierende, obstruierend wachsende Karzinome und fallen durch einen niedrigeren Differenzierungsgrad auf. Sie gelten als genetisch instabiler (14–16). Der unterschiedlich große Darm-Lumen-Durchmesser des rechts- bzw. linksseitigen Kolons wird in diesem Zusammenhang neben dem differenten Wachstumsverhalten und der schlechteren endoskopischen Zugänglichkeit des rechten Kolons als ursächlich diskutiert (17).

Die Tabelle 2 fasst die bislang bekannten Unterschiede zwischen den rechts- und linksseitigen Kolonkarzinome zusammen.

Tab. 2: Unterschiede zwischen rechts- und linksseitigen Kolonkarzinomen

	Rechtsseitiges Kolonkarzinom	Linksseitiges Kolonkarzinom
Embryologie	Mitteldarm	Enddarm
Inzidenz	Niedrig	Häufig
Alter	Jünger	Älter
Geschlecht	Häufiger Frauen	Häufiger Männer
Klinische Symptomatik	Gewichtsverlust Anämie, Schwäche Abdomineller Tumor	Perianaler Blutabgänge Änderung der Stuhlgewohnheiten
Pathologie	Höheres UICC-Stadium Größere Tumore (exophytisch, obstruktiv)	Niedriges UICC-Stadium Kleinere Tumore (infiltrierend)
Histologie	Sessile Polypen Höherer Anteil muzinöser Karzinome Höherer Anteil an G3/G4 Differenzierung	Chromosomal instabil Niedrigerer Anteil muzinöser Karzinome Niedrigerer Anteil an G3/G4 Differenzierung

1.2.5 Unterschiede zwischen den Karzinomen des distalen und proximalen Kolons sowie des Rektums: Konsequenzen

Bereits zum heutigen Zeitpunkt geht die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ auf die oben aufgeführten Unterschiede ein. So sind die daraus resultierenden Konsequenzen sowohl für die Karzinomprävention (vollständige Koloskopie) bzw. -diagnostik (molekulare Panels) als auch für die multimodale Behandlung (Lokalisation des Primarius bei der medikamentösen Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms) verankert.

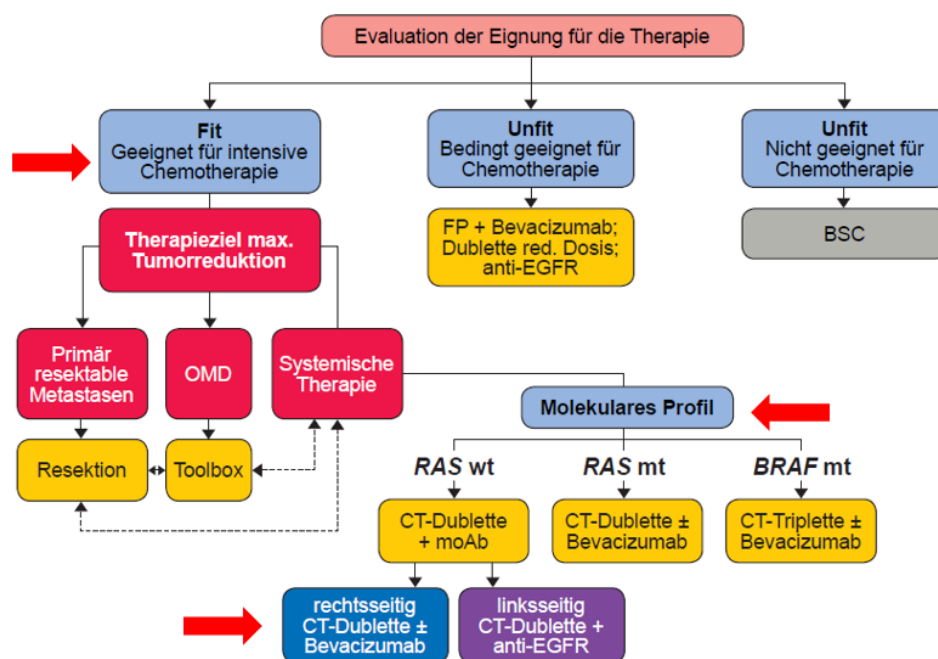


Abb. 4: Therapiealgorithmus bei der Erstlinientherapie des mCRC (18)

1.3 Fragestellung: Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die pulmonale Metastasierung?

Die Lokalisation des kolorektalen Primarius bedingt biologisch unterschiedliche Entitäten mit unterschiedlichen Tumorpathogenesen. Trotz wachsender Kenntnisse über den prognostischen Stellenwert des anatomischen Ursprungs ist der Einfluss der Lage des Kolon- bzw. Rektumkarzinoms auf die Ausbildung pulmonaler Metastasen und Auswirkung auf das Überleben weitgehend ungeklärt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Fragen:

- a) Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die pulmonale Metastasierung?
- b) Wenn ja, welchen Einfluss hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms auf die pulmonale Metastasierung?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 eine pulmonale Metastasenresektion bei metastasiertem kolorektalen Karzinom erhielten, analysiert. Hierzu wurden die Daten der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg und der Klinik für Thoraxchirurgie der Barmherzigen Brüder Regensburg erfasst und in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors – proximales bzw. distales Kolon sowie Rektum – ausgewertet.

2.2 Datenerhebung

Über die Unternehmenssoftware SAP konnte nach der Antragstellung bei der Ethik-Kommission der Universität Regensburg und Genehmigung dieser (Nr. 20-1899-104) eine Abfrage initialisiert werden. Unter den in kurativer Intention thoraxchirurgisch operierten Patienten wurden als Suchkriterien die ICD-10 Diagnoseschlüssel für die sekundäre bösartige Neubildung der Lunge im Sinne einer pulmonalen Metastasierung (C78.0) und das kolorektale Karzinom (C18, C19, C20) definiert. Der Abfragezeitraum wurde zunächst auf 16 Jahre festgelegt (01/2003-12/2018). Anhand der oben genannten Suchkriterien konnte ein EDV-Datensatz generiert und unter Nutzung von Microsoft Excel 365 mit definierten Variablen vervollständigt werden. Im Einzelnen wurden anhand der digitalisierten Patientenakte, den Operationsberichten und der pathologischen Begutachtung folgende Variablen erfasst:

Patienten bezogene Daten

- Pseudoanonymisierte Patientennummer
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primarius

Primarius bezogene Daten

- Datum der Erstdiagnose
- Lokalisation
- Grading
- UICC-Stadium
- TNM-Klassifikation
- Lymphgefäß- und Veneninvasion
- Resektionsstatus
- Vorhandensein von extrapulmonalen Metastasen

Pulmonale Metastasen bezogene Daten

- Erstdokumentation der Lungenrundherde mittels einer Computertomographie des Thorax
- Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdokumentation der Lungenrundherde
- Das krankheitsfreie Intervall zwischen dem Primärtumor und den pulmonalen Metastasen
- Metastasierungsmuster (synchron vs. Metachron)
- Verteilung auf die Lungenlappen (begrenzt auf einen Lappen oder lappenübergreifend)
- Anzahl der pulmonalen Metastasen (singulär vs. multipel)

Metastasektomie bezogene Daten

- Operationsdatum
- Datum der Aufnahme und Entlassung aus dem Krankenhaus
- Krankenhausaufenthaltsdauer
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie
- Operierte Seite, Lokalisation auf Lappen bezogen, Anzahl der pulmonalen Metastasen
- Operationszugang
- Resektionsart
- Resektionsstatus
- Perioperative Mortalität und Morbidität

Lymphadenektomie bezogene Daten

- Lymphadenektomie
- Art der Lymphadenektomie
- Lymphknotenstationen
- Lymphonodale Metastasierung

Re-Operationen bei Rezidiv-Lungenmetastasen

- Operationsdatum
- Datum der Aufnahme und Entlassung aus dem Krankenhaus
- Krankenhausaufenthaltsdauer
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Re-Metastasektomie
- Operierte Seite, Lokalisation auf Lappen bezogen, Anzahl der pulmonalen Metastasen
- Operationszugang
- Resektionsart
- Resektionsstatus
- Perioperative Mortalität und Morbidität

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) nach der ersten pulmonalen Metastasektomie definiert. Sekundäre Endpunkte waren neben dem zeitlichen Auftreten der Lungenmetastasen, deren Anzahl, thorakaler Lymphknoten-Status, hepatische Metastasierung, Re-Operation bei Rezidiv-Lungenmetastasen und progressionsfreies Überleben (PFS) Gegenstand der Analyse. Der ursprünglich gewählte Zeitraum von 16 Jahren musste aufgrund von unvollständigen bzw. fehlenden Daten auf 14 Jahre gekürzt werden, von initial 171 erfassten Patienten konnten 166 ausgewertet werden.

2.3 Follow-up

Das letzte Follow-up erfolgte im Juli 2020. Die Abfrage hierzu konnte sowohl über das SAP, als auch über das klinische Tumorzentrum Regensburg durchgeführt werden. Nachverfolgt wurden der Überlebensstatus, das rezidivfreie Intervall und die Re-Operationen bei pulmonalem Rezidiv.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS Statistics 26 von IBM. Die Überlebensanalysen erfolgten mit Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test. Mit Kreuztabellen wurde der Einfluss der Lokalisation dargestellt und mit Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Zur multivarianten Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Übersicht

Die Tabellen 3 und 4 bieten eine Zusammenfassung aller Patienten-Charakteristika dieser Studie.

Tab. 3: Charakteristika der Patienten (Zeitpunkt der Ersterkrankung/Primärtumorcharakteristika)

Variablen		n	%	Proximales Kolonkarzinom	Distales Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	p
Geschlecht	Gesamt	166		18 (10,8%)	7 (28,3%)	101 (60,8%)	0,103
	Weiblich	57	34,3	5 (3%)	22 (13,3%)	30 (18,1%)	
	Männlich	109	65,7	13 (7,8%)	25 (15,1%)	71 (42,8%)	
Alter zum Zeitpunkt der EDPrim		60,50±10,27		61,69±10,30	62,16±11,05	59,51±9,86	0,301
UICC	0	1	0,6	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0,278
	1	29	17,5	2 (11,1%)	6 (12,8%)	21 (20,8%)	
	2	25	15,1	1 (1%)	7 (14,9%)	17 (16,8%)	
	3	55	33,1	11 (61,1%)	15 (31,9%)	29 (28,7%)	
	4	56	33,7	4 (22,2%)	19 (40,4%)	33 (32,7%)	
T-Status	0	1	0,6	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0,050
	1	5	3,0	0 (0%)	2 (4,3%)	3 (3,0%)	
	2	32	19,3	2 (11,1%)	5 (10,6%)	25 (24,8%)	
	3	102	61,4	11 (61,1%)	27 (47,4%)	4 (63,4%)	
	4	26	15,7	5 (27,8%)	27 (47,4%)	8 (7,9%)	
N-Status	0	76	45,8	4 (22,2%)	22 (46,8%)	50 (49,5%)	0,041
	1a	31	16,7	3 (16,7%)	8 (17,0%)	20 (19,8%)	
	1b	23	13,9	5 (27,8%)	10 (21,3%)	8 (7,9%)	
	2a	20	12,0	5 (27,8%)	2 (4,2%)	13 (12,9%)	
	2b	16	9,6	1 (5,6%)	5 (10,6%)	10 (9,9%)	
M-Status	0	110	66,3	14 (77,8%)	28 (59,6%)	68 (67,3%)	0,357
	1	56	33,7	4 (22,2%)	19 (40,4%)	33 (36,7%)	
M (zum Zeitpunkt der EDPrim)	Hep	25	44,6	4 (100%)	10 (21,3%)	11 (10,9%)	0,039
	Pul	18	32,1	0 (0%)	4 (8,5%)	14 (13,9%)	
	Hep+Pul	10	17,9	0 (0%)	2 (4,3%)	8 (7,9%)	
	Andere	3	5,4	0 (0%)	3 (6,4%)	0 (0%)	
V-Status	0	143	86,1	15 (83,3%)	43 (91,5%)	85 (84,2%)	0,454
	1	23	13,9	3 (16,7%)	4 (8,5%)	16 (15,8%)	
L-Status	0	121	72,9	10 (55,6%)	35 (74,5%)	76 (75,2%)	0,214
	1	45	27,1	8 (44,4%)	12 (25,5%)	25 (24,8%)	
R-Status	0	163	98,2	18 (100%)	47 (100%)	98 (97,0%)	0,374
	1	3	1,8	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,0%)	
Grading	1	3	1,8	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (1,0%)	0,399
	2	133	80,1	12 (66,7%)	40 (85,1%)	81 (79,2%)	
	3	30	18,1	5 (27,8%)	6 (12,8%)	19 (18,8%)	

Tab. 4: Charakteristika der Patienten mit CRC (Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie)

Variablen		n	%	Proximales Kolonkarzinom	Distales Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	p
Metastasierungs-muster	Synchron	29	17,5	0 (0,0%)	6 (12,77%)	23 (22,77%)	0,039
	Metachron	137	82,5	18 (100%)	41 (87,23%)	78 (77,23%)	
Alter ED PulMet	Jahre	63,15±10,36		65,29±10,34	64,78±11,34	62,00±9,81	0,204
Intervall EDPrim-EDPulMet	Jahre	2,62 ±2,69		3,60±2,96	2,59±2,45	2,46±2,73	0,252
Intervall EDPrim-EDPulMet	n=137 Monate	32,14±34,35		43,19±35,59	33,66±36,97	29,47±32,75	0,279
LokLunge (ED PulMet)	Rechts	76	45,8	9 (50,0%)	23 (48,9%)	44 (43,6%)	0,860
	Links	53	31,9	5 (27,8%)	16 (34,0%)	32 (31,7%)	
	Bds.	37	22,3	4 (22,2%)	8 (17,0%)	25 (24,8%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: Seite	Rechts	90	54,2	9 (50,0%)	23 (48,9%)	58 (57,4%)	0,056
	Links	75	45,2	8 (44,4%)	23 (48,9%)	43(43,6%)	
	Bds.	1	0,6	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: Lappen	OL	66	39,8	11 (61,1%)	20 (12,0%)	35 (34,7%)	0,527
	OL+ML	5	3,0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (5,0%)	
	OL+ML+UL	8	4,8	1 (5,6%)	2 (4,3%)	5 (5,0%)	
	OL+UL	25	15,1	2 (11,1%)	5 (10,6%)	18 (17,8%)	
	ML	6	3,6	0 (0,0%)	3 (6,4%)	3 (3,0%)	
	ML+UL	1	0,6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
	UL	54	32,5	4 (22,2%)	16 (34,0%)	34 (33,7%)	
	k. A.	1	0,6	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	
Anzahl PulMet	Singulär	100	60,2	14 (8,4%)	31 (18,7%)	55 (33,1%)	0,113
	Multiple	66	39,8	4 (2,4%)	16 (9,6%)	46 (27,7%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: Zugang	Thorakotomie	13	81,3	13 (72,2%)	38 (80,9%)	84 (83,2%)	0,086
	VATS	27	16,3	3 (16,7%)	9 (19,1%)	15 (14,9%)	
	Sternotomie	1	0,6	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	RATS	3	1,8	1 (5,6%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: Resektionsart	Atypisch	118	71,1	10 (55,6%)	33 (70,2%)	75 (74,3%)	0,319
	Segment	8	4,8	3 (16,7%)	2 (4,3%)	3 (3,0%)	
	Segment+Atyp.	2	1,2	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (1,0%)	
	Lappen+Segment	4	2,4	1 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (3,0%)	
	Lobektomie	30	18,1	3 (16,7%)	9 (19,1%)	18 (17,8%)	
	Bilobektomie	3	1,8	1 (5,6%)	1 (2,1%)	1 (1,0%)	
	Pneumonektomie	1	0,6	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: LAD	Ja	143	86,1	17 (94,4%)	43 (91,5%)	83 (82,2%)	0,174
	Nein	23	13,9	1 (5,6%)	4 (8,5%)	18 (17,8%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: LAD-Art	Kein	23	13,9	1 (5,6%)	4 (8,5%)	18 (17,8%)	0,319
	Sampling	23	13,9	2 (11,1%)	9 (19,1%)	12 (11,9%)	
	Radikal	120	72,2	15 (88,2%)	34 (29,1%)	71 (85,5%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: LAD-Histologie	Keine erfolgt	23	14,5	1 (5,6%)	4 (8,5%)	18 (17,8%)	0,335
	N-	127	76,5	15 (83,3%)	37 (78,7%)	75 (74,3%)	
	N+	16	9,6	2 (11,1%)	6 (12,8%)	6 (5,0%)	
1. Pulmonale Metastasektomie: LAD-Position	Tumorfrei	150	90,4	16 (88,9%)	41 (87,2%)	93 (92,1%)	0,792
	N1	4	2,4	0 (0,0%)	2 (4,3%)	2 (2,0%)	
	N2	11	6,6	2 (11,8%)	4 (9,3%)	5 (6,0%)	
	N3	1	0,6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Dokumentierte M1 (hep)	Vor oder	27	16,3	4 (100%)	13 (27,7%)	10 (9,9%)	0,039
	Zum Zeitpunkt PulMet	10	6,0	0 (0,0%)	2 (4,3%)	8 (7,0%)	
	Gesamt	37	22,3	4 (10,81%)	15 (40,5%)	18 (48,65%)	
Pulmonale Reoperationen	Lokal (gleicher Lappen)	22	13,3	2 (11,1%)	5 (10,6%)	15 (14,9%)	0,931
	Progress (andere Lappen)	12	7,2	1 (5,6%)	3 (6,4%)	8 (7,9%)	

3.1.2 Anzahl der Fälle, Geschlechterverteilung und Alter

Insgesamt konnten für diese retrospektive Analyse 166 Patienten ausgewertet werden. Allen gemeinsam ist neben der pulmonalen Metastasierung des kolorektalen Primarius die pulmonale Metastasektomie in kurativer Intension. Im Datensatz sind 109 (65,7%) Patienten und 57 (34,3%) Patientinnen zu finden. Die Abbildung 5 veranschaulicht das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des kolorektalen Karzinoms. Dieses lag bei 60,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,27. Eine Signifikanz konnte in Korrelation zur Lokalisation des Primarius nicht festgestellt werden ($p= 0,301$).

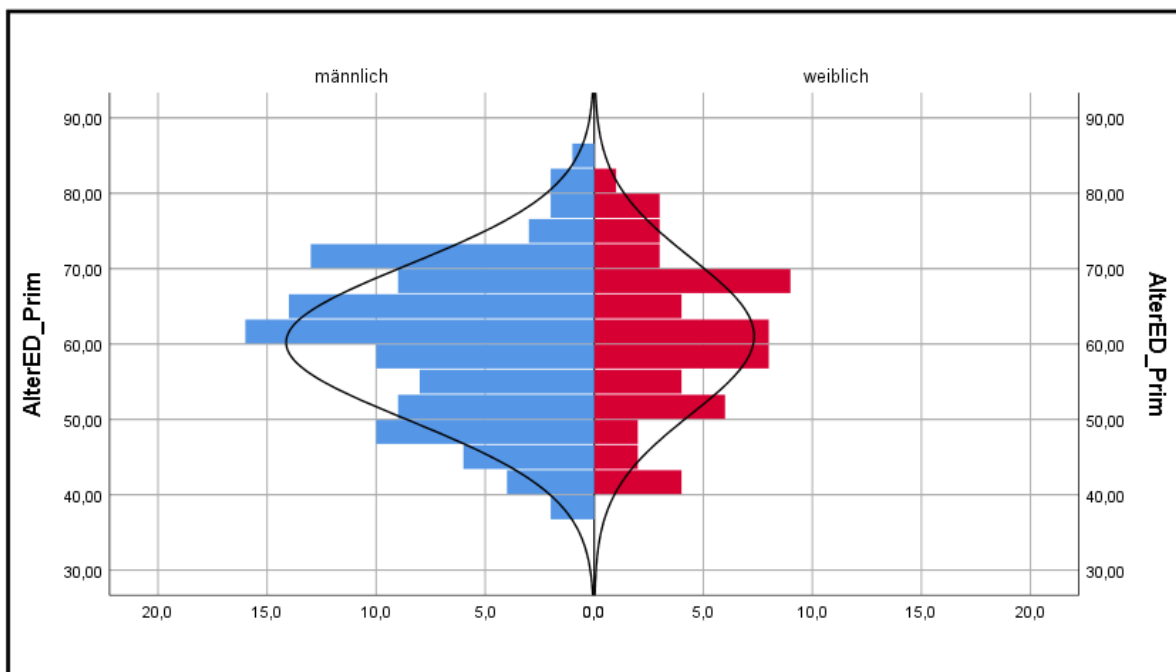


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des Alters nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius

3.2 Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius

Der kolorektale Primarius war in 18 Fällen (10,8%) dem proximalen, in 47 (28,3%) dem distalen Kolon und in 101 (60,8%) dem Rektum zuzuordnen. Abbildung 6 fasst die Aufteilung des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Lokalisation des kolorektalen Primarius zusammen.

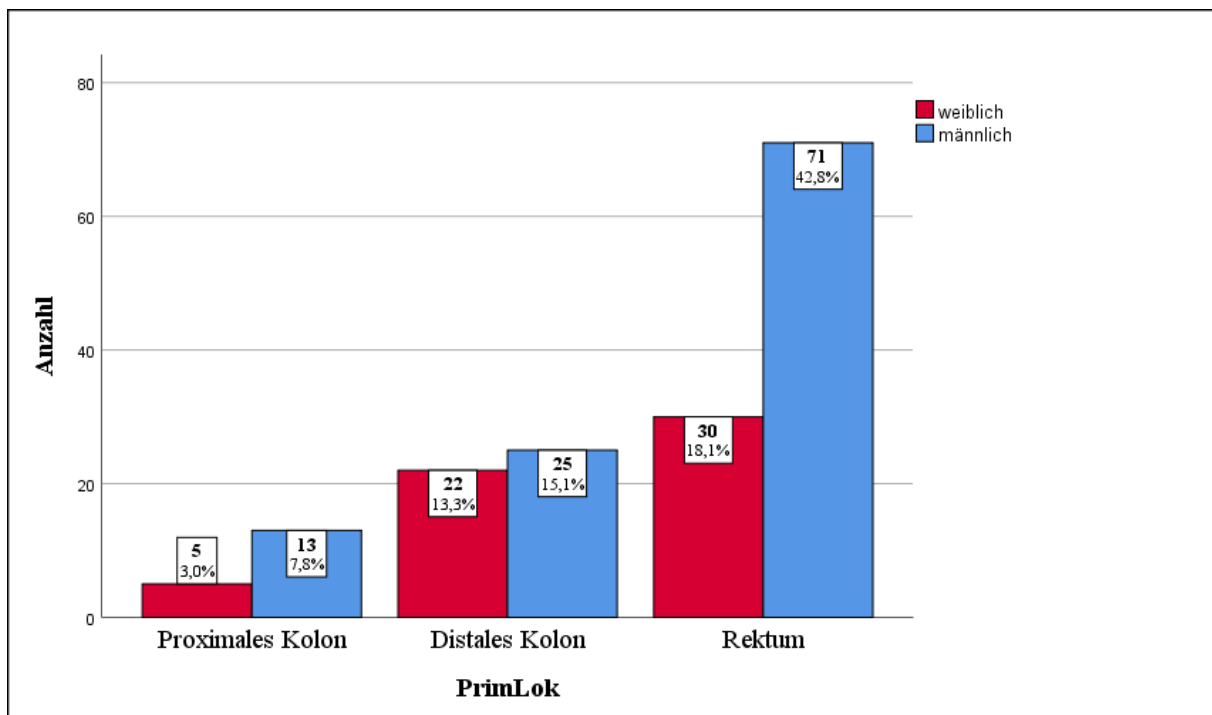


Abb. 6: Studienkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Lokalisation des Primarius

Betrachtet man die TNM-Klassifikation (Abb. 7), so setzten sich die T3-Tumore mit einem deutlichen Abstand ab (n=102, 61,4%). Die T2-Tumore folgten mit 19,3% (n=32). Erst an dritter Stelle schlossen sich T4-Tumore (n= 26, 15,7%) an. Vervollständigt wurde der Datensatz durch Tumore im T1-Status 1 (n= 5, 3,0%) und T0-Status (n=1, 0,6%). Hier war eine genderspezifische Signifikanz zu finden (p=0,017 bei Männern).

Beim N-Status dominierte bei den meisten Patienten der N0-Status (n=76, 45,8%). 54 (32,5%) Patienten waren dem Status N1 zuzuordnen, 36 (21,7%) dem Status N2.

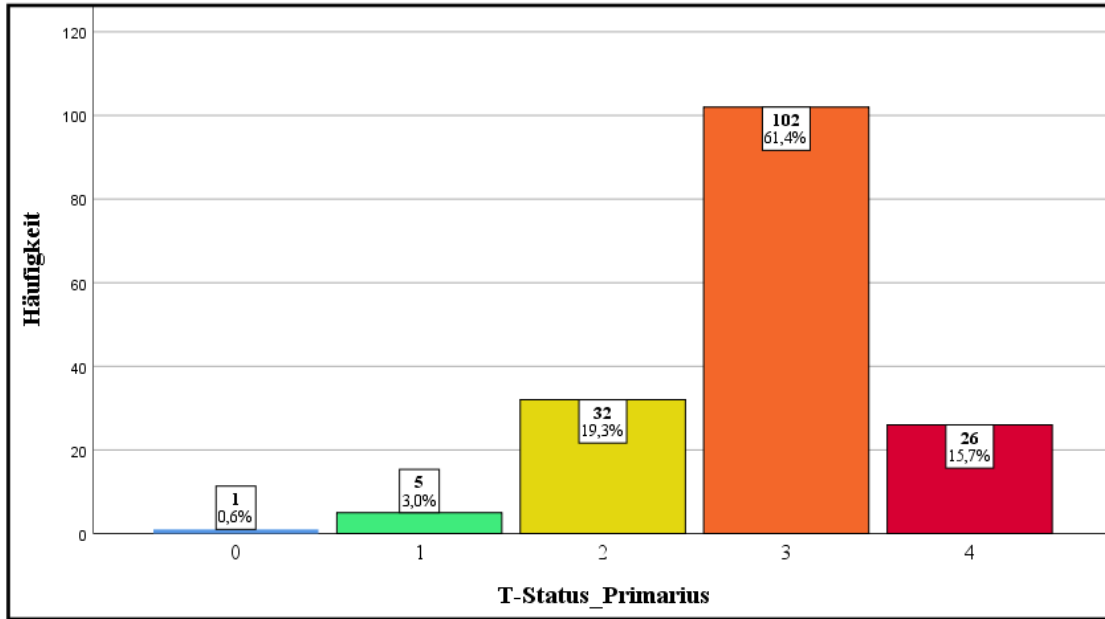


Abb. 7: Verteilung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit des pT-Status

Im Status der Fernmetastasierung standen zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des kolorektalen Primarius 110 Fälle (66,3%) ohne das Vorliegen einer Metastasierung 56 Fällen (33,7%) mit einem synchronen M-Status gegenüber (Abb. 8).

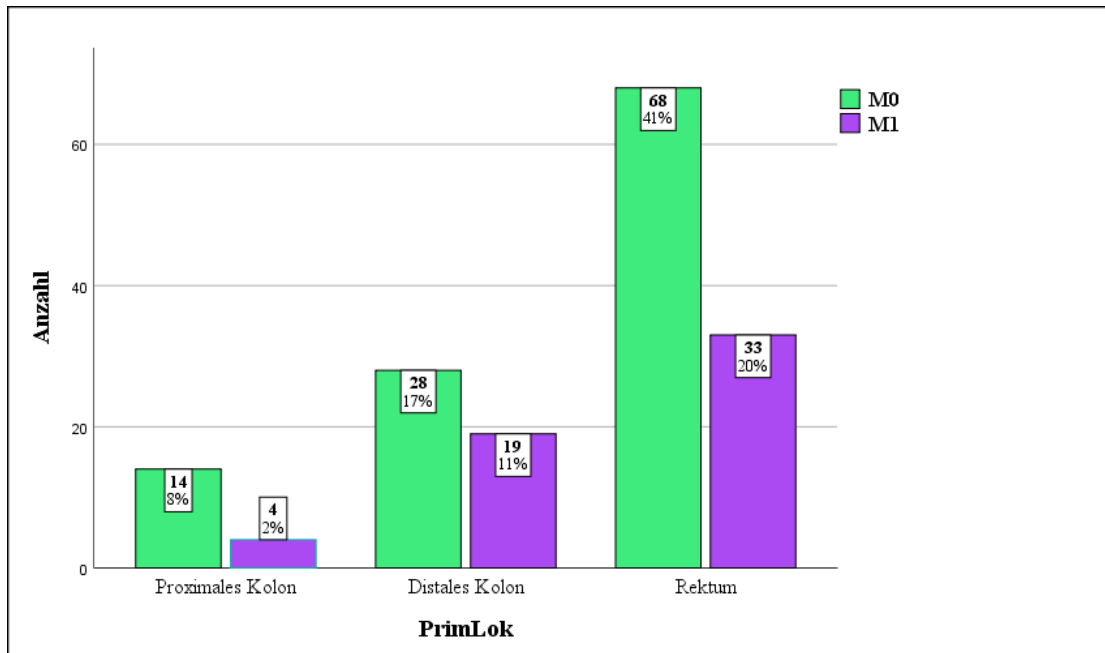


Abb. 8: Verteilung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit der Lokalisation und des cM-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung

Die isolierte Betrachtung der synchronen Metastasierung ergab mit 25 Fällen (44,6%) eine hepatische, mit 18 Fällen (32,1%) eine pulmonale und mit 10 Fällen (17,9%) eine simultane hepatische und pulmonale Metastasierung. In drei Fällen (5,4%) waren andere Metastasierungsorte erfasst, die im Rahmen der operativen Sanierung des Primarius mitreseziert wurden (Omentum, Magenteilresektion und Ovar) (Tab 5).

Tab. 5: Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit der Lokalisation

Klinischer Faktor		n	%	Proximales Kolon	Distales Kolon	Rektum
M-Status	0	110	66,3	14 (77,8%)	28 (59,6%)	68 (67,3%)
	1	56	33,7	4 (22,2%)	19 (40,4%)	33 (36,7%)
M (zum Zeitpunkt der EDPrim)	Hep	25	44,6	4 (100%)	10 (21,3%)	11 (10,9%)
	Pul	18	32,1	0 (0%)	4 (8,5%)	14 (13,9%)
	Hep + Pul	10	17,9	0 (0%)	2 (4,3%)	8 (7,9%)
	Andere	3	5,4	0 (0%)	3 (6,4%)	0 (0%)

Auffällig ist in diesem Zusammenhang die hepatische Metastasierung. Diese lag in der Gruppe der proximalen Kolonkarzinome mit n=4 (100%) vor der pulmonalen Metastasierung.

In 98,2% der Fälle (n=163) wurde der Primarius vollständig im Gesunden entfernt. In drei Fällen (1,8%) war eine R1-Resektionssituation vorliegend.

In knapp über 80% der Operationspräparate war ein mäßig differenzierter G2-Tumor zu finden (n=133, 80,1%), ein schlecht differenzierter G3-Tumor in 18,1% (n=30) nachzuweisen. Nur 1,8% (n= 3) der Resektate wurden als gut differenzierte G1-Tumore eingestuft.

In 86,1% der Fälle (n=143) konnte keine Veneninvasion nachgewiesen werden. Bei 13,9% der Fälle (n= 23) lag diese dagegen vor. Die Lymphgefäßinvasion konnte in 45 Fällen (27,1%) erfasst werden. In 121 Fällen (72,9%) war diese nicht nachweisbar.

Abschließend sah die Verteilung nach den UICC-Stadien wie folgt aus:

- I n=29 17,5%
- II n=25 15,1%
- III n=55 33,1%
- IV n=56 33,7%

Hierzu veranschaulicht die Abbildung 9 die Verteilung der UICC-Stadien in unserem untersuchten Patientengut bei der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms mit zusätzlicher Korrelation zum jeweiligen Geschlecht.

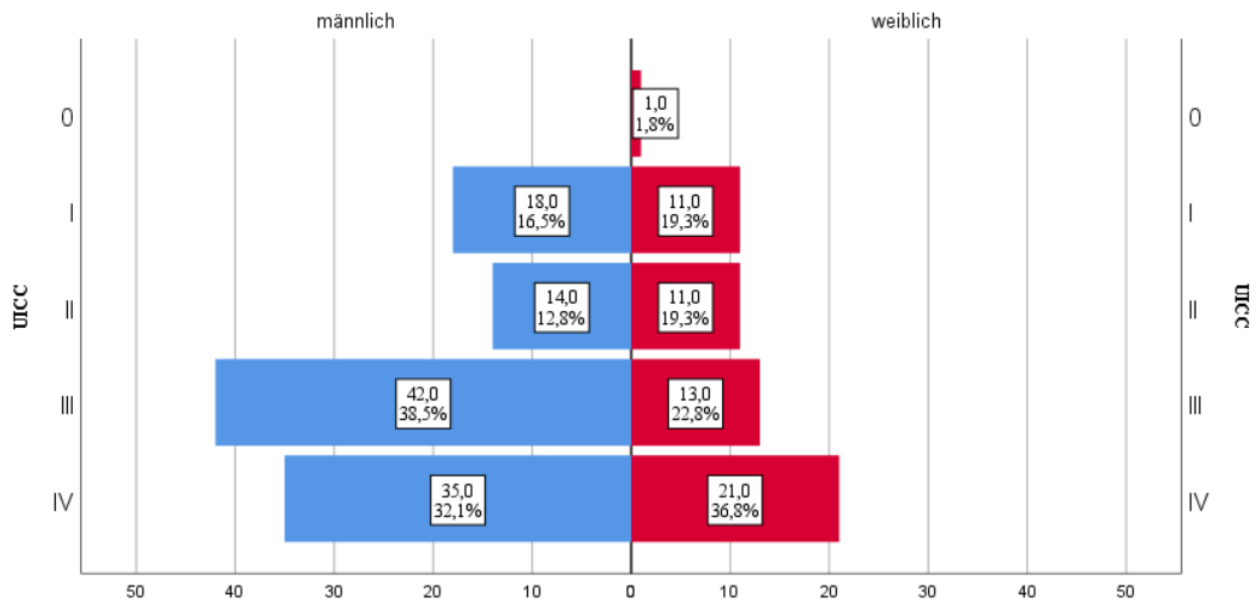


Abb. 9: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht in unserer Studie

3.3 Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten pulmonalen Metastasektomie betrug 63,15 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,36. Eine Signifikanz bezüglich der Lokalisation des kolorektalen Primarius lag nicht vor ($p=0,2$).

Das krankheitsfreie Intervall zwischen der Resektion des kolorektalen Primarius und der Lungenmetastasektomie war bei den proximalen Kolontumoren mit 43 Monaten länger als bei den distalen Kolon- (33,7 Monate) oder den Rektumtumoren (29,5 Monate). Trotz des im Schnitt 10 Monate längeren Intervalls in der Gruppe der rechtsseitigen Kolonkarzinome, blieb dies ohne signifikanten Unterschied ($p=0,3$).

Die pulmonalen Metastasen waren wie folgt verteilt: rechter Lungenflügel $n=76$ (45,8%), linker Lungenflügel $n=53$ (31,9%), beidseits $n=37$ (22,3%).

3.4 Eigenschaften der Lungenmetastasen

3.4.1 Zeitliches Auftreten in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

Von 166 Patienten entwickelten 137 (82,5%) erst im Verlauf der Erkrankung pulmonale Metastasen ($p=0,039$). Hierfür wurde das metachrone Verhalten als ein Intervall von mindestens acht Wochen zwischen der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius und der pulmonalen Metastasektomie definiert. Ein metachrones pulmonales Metastasierungsmuster zeigte sich bei 100% der Fälle nach einem Primarius im proximalen Kolon (87,2% im distalen Kolon, 77,2% im Rektum). Die Abbildung 10 zeigt das Metastasierungsmuster der pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation.

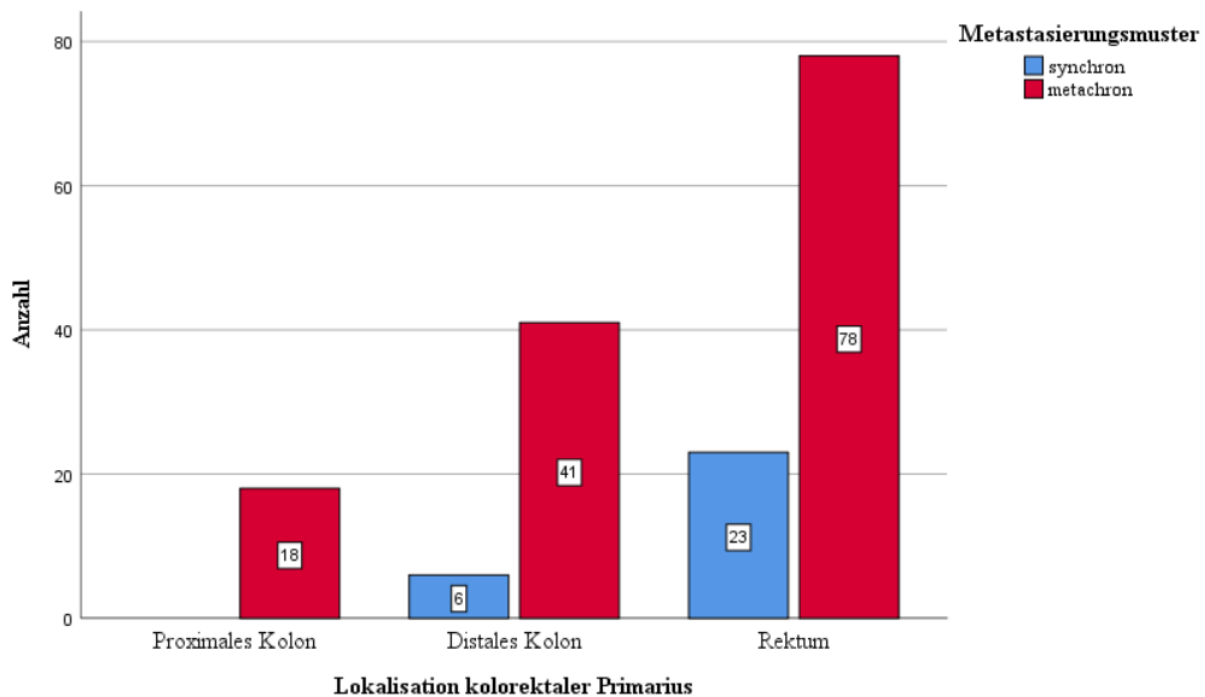


Abb. 10: Metastasierungsmuster der pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation

3.4.2 Anzahl der pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

Am häufigsten wurden singuläre Lungenmetastasen reseziert (n=100, 60,2%). Multiple pulmonale Metastasen konnten in 66 Fällen (39,8%) operativ entfernt werden. In Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius blieb die Verteilung der singulären (proximales Kolon n=14, 8,4%; distales Kolon n=31, 18,7%; Rektum n=55, 33,1%) im Vergleich zu den multiplen Metastasen (proximales Kolon n=4, 2,4%; distales Kolon n=16, 9,6%; Rektum n=46, 27,7%) ohne einen signifikanten Unterschied (p=0,113).

3.4.3 Lymphonodale Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

Bei der Mehrzahl der Eingriffe (n=143, 86,1%) wurde an die pulmonale Metastasektomie die Lymphadenektomie angeschlossen. Diese war in 23 Fällen (13,9%) im Sinne eines Samplings, in 120 Fällen (72,2%) in Form einer radikalen Lymphadenektomie durchgeführt worden. Hier ist der Anteil der systematischen Lymphadenektomie innerhalb der drei Gruppen vergleichbar

(proximales Kolon n=15, 88,2%; distales Kolon n=34, 79,1%; Rektum n=71, 85,5%). In 23 Fällen (13,9%) wurde auf die Entnahme der Lymphknoten verzichtet. Den Operationsberichten war als eine mögliche Begründung ein „intraoperativ keine auffälligen Lymphknoten vorliegend“ zu entnehmen.

Tab. 6: Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius

Klinischer Faktor		n	%	Proximales Kolon	Distales Kolon	Rektum
Metastasierungsmuster	Synchron	29	17,5	0 (0,0%)	6 (12,8%)	23 (22,8%)
	Metachron	137	82,5	18 (100%)	41(87,2%)	78 (77,2%)
Anzahl pulmonaler Metastasen	Singulär	100	60,2	14 (77,8%)	31 (66,0%)	55 (54,5%)
	Multiple	66	39,8	4 (22,2%)	16 (34,0%)	46 (45,5%)
Thorakale LAD	Ja	143	86,1	17 (94,4%)	43 (91,5%)	83 (82,2%)
	Nein	23	13,9	1 (5,6%)	4 (8,5%)	18 (17,5%)
Thorakale LAD-Art	Kein	23	13,9	1 (5,6%)	4 (8,5%)	18 (17,8%)
	Sampling	23	13,9	2 (11,1%)	9 (19,1%)	12 (11,9%)
	Radikal	120	72,2	15 (88,2%)	34 (72,3%)	71 (85,5%)
Thorakale LAD-Position	Tumorfrei	150	90,4	16 (88,9%)	41 (87,2%)	93 (92,1%)
	N1	4	2,4	0 (0,0%)	2 (4,3%)	2 (2,0%)
	N2	11	6,6	2 (11,8%)	4 (9,3%)	5 (6,0%)
	N3	1	0,6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)

3.4.4 Lymphknotenstationen in Abhängigkeit der Lokalisation

Bei 15 Patienten war ein thorakal positiver Lymphknotenstatus nachweisbar. Die mediastinalen Lymphknotenmetastasen (pN2) fanden sich tendenziell häufiger bei den Kolonkarzinomen (proximales Kolon 11,8%, distales Kolon 9,3%, Rektum 6,0%). Statistisch blieb dies ohne eine Signifikanz (p=0,792)

3.4.5 Hepatische Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation

22,3% der Patienten hatten vor oder zum Zeitpunkt ihrer Lungenmetastasen auch Lebermetastasen. In der Gruppe der Rektumkarzinome lagen in acht von 18 Fällen Lungen-

und Lebermetastasen gleichzeitig vor. Bei den Kolonkarzinomen sind im Sinne einer metastatischen Kaskade in 17 von 19 Patienten die Leber- vor den Lungenmetastasen aufgetreten (100% bei den proximalen Kolonkarzinomen).

3.5 Pulmonale Re-Operationen

Pulmonale Lokalrezidive wurden als Re-Metastasektomie im gleichen Lappen definiert und traten bei 13,3% der Patienten auf. Diese blieben ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Die Subpopulation der Rektumkarzinome war mit n=15 (9%) tendenziell etwas häufiger betroffen.

Des Weiteren konnten n=12 (7,2%) im Sinne einer Re-Metastasektomie bei einem fortschreitenden isolierten Progress (auf anderen Lappen begrenzt=disseminiert) dokumentiert werden. Hier ist ebenfalls die Gruppe der Rektumkarzinome mit n=8 (7,9%) führend.

Tab. 7: Pulmonale Re-Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius

Variablen		n	%	Proximales Kolonkarzinom	Distales Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
Pulmonale Re-Metastasektomie	Rezidiv (lokal)	22	13,3	2 (11,1%)	5 (10,6%)	15 (9,0%)
	Progress (disseminiert)	12	7,2	1 (5,6%)	3 (6,4%)	8 (7,9%)

3.6 Das progressionsfreie Überleben nach pulmonaler Metastasektomie

Das progressionsfreie Überleben wurde als ein Intervall zwischen der pulmonalen Metastasektomie und einem Ereignis (Rezidiv, Progress, Tod) in Jahren definiert.

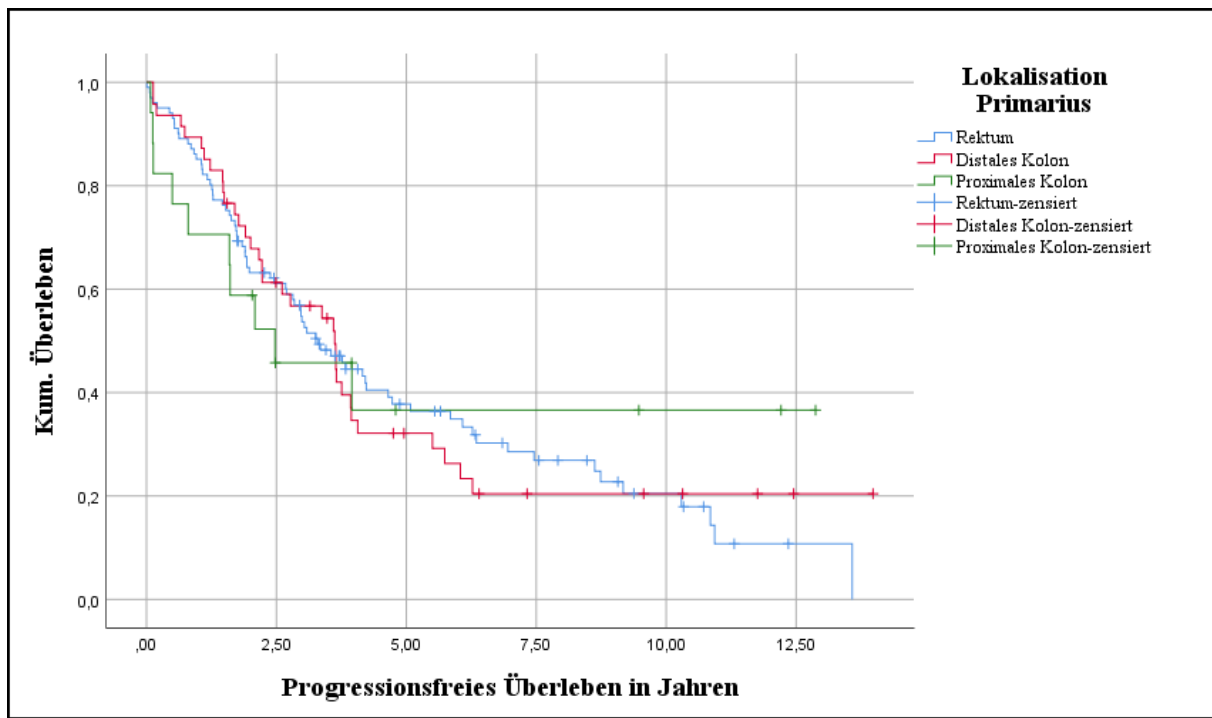


Abb. 11: Progressionsfreie Überleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius

Tab. 8: 1, 3 und 5 JÜR nach pulmonaler Metastasektomie

Überleben		1 JÜR	3 JÜR	5 JÜR
	Proximal	68	41	32
	Distal	87	56	31
	Rektum	84	53	36

Sowohl die Abbildung 11 als auch die Tabelle 8 veranschaulichen die Tendenz des progressionsfreien Überlebens zulasten des proximalen Kolonkarzinoms. Diese Tatsache blieb jedoch ohne eine nachweisbare Signifikanz, so dass in unseren Studienkollektiv das progressionsfreie Überleben unabhängig von der Lokalisation des kolorektalen Primarius blieb.

3.7 Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius

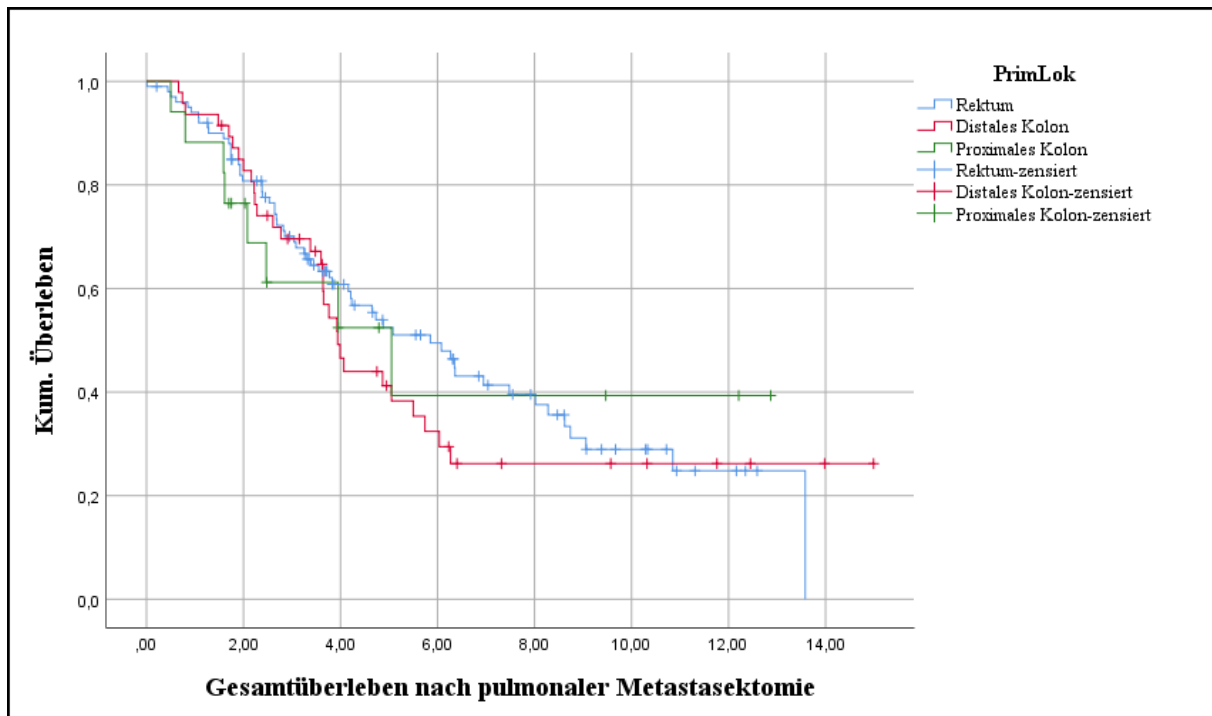


Abb. 12: Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius

Tab. 9: Gesamtüberleben mit 1, 3 und 5JÜR nach pulmonaler Metastasektomie

Überleben in Jahren		1 JÜR	3 JÜR	5 JÜR
	Proximal	84	69	39
	Distal	92	68	38
	Rektum	93	69	51

In unserem Studienkollektiv ist das Gesamtüberleben tendenziell schlechter vom proximalen Primarius einzustufen. Eine statistische Signifikanz hierzu konnte nicht eruiert werden, somit bleibt das Gesamtüberleben unabhängig von der Lokalisation des kolorektalen Primarius.

4. Diskussion

Die pulmonale Metastasektomie ist bei Patienten mit einem kolorektalen Primarius ein etablierter Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzepts (19). Das Ziel dieser Studie war es darzulegen, ob die Lage des kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die Ausbildung pulmonaler Metastasen und das Überleben hat. Insgesamt wurden 166 Patienten, die eine kurative pulmonale Metastasektomie erhielten, eingeschlossen.

4.1 Patientenkollektiv

Das CRC gehört trotz mehrerer anerkannten Methoden der Prävention (fäkaler okkultter Bluttest–FOBT, endoskopische Verfahren wie flexible Sigmoidoskopie, Kapselendoskopie und vollständige Koloskopie) zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Für das Jahr 2018 lag auf die Weltpopulation hochgerechnet die Marke bei 1,9 Millionen Neuerkrankungen und 0,9 Millionen Todesfällen (20). Sowohl mehrere randomisiert kontrollierte Studien als auch Beobachtungsstudien konnten nachweisen, dass diese Vorsorgeuntersuchungen die Inzidenz und die Mortalität von Malignomen des Darmes erheblich senken können (21–24). Aus den oben genannten Gründen übernehmen die Krankenkassen in Deutschland für alle männlichen Versicherten ab dem 50. und für alle weiblichen Versicherten ab dem 55. Lebensjahr im Abstand von jeweils mindestens zehn Jahren (bei einem unauffälligem Erstbefund) die Kosten einer Darmspiegelung.

Das Life-time-Risiko, also die Wahrscheinlichkeit auch ohne Risikofaktoren wie der familiären Belastung, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt für jeden Bundesbürger etwa 4-6%. Das Risiko, daran zu versterben liegt bei 2,5-3,0% (25). Somit erkrankt im Laufe seines Lebens jeder Zwanzigste an dieser Tumorentität. Statistisch gesehen tritt das CRC etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auf (3:2) und der Häufigkeitsgipfel liegt um das 65. Lebensjahr. 70% der Diagnosen werden im Alter zwischen 50 und 80 Jahren gestellt.

Die Geschlechterverteilung spiegelt sich auch in dieser Studie mit 109 männlichen Patienten (65,7%) und 57 weiblichen Patientinnen (34,3%) wider. Die Altersverteilung in unserem Patientenkollektiv liegt dagegen mit 60,50 Jahren fast 5 Jahre unterhalb des Altersgipfels in der

vergleichbaren Literatur (26). Auch nach der Aufteilung in Subgruppen in Abhängigkeit der Lokalisation ist das durchschnittliche Alter jünger (proximaler Tumor: 61,7 Jahren, distaler Tumor: 62,2 Jahren, Rektum: 59,5 Jahren). Dies ist unumstritten dem Selektionsbias der Studie geschuldet. Zum einen sind sämtliche Patienten aus einem Einzugsgebiet der beiden thoraxchirurgischen Zentren Regensburgs stammend. Zum anderen haben nicht alle Patienten mit der jeweiligen Lokalisation des Primarius den Einschluss in den operativen Arm und somit in die Studie gefunden. Schließlich wird eine pulmonale Metastasektomie in kurativer Absicht erst nach einer eingehenden Prüfung der funktionalen bzw. technischen Operabilität und in Anlehnung an die Empfehlung der Tumorkonferenz indiziert. Zum anderen ist die Aussagekraft dieser retrospektiven Studie geringer im Vergleich zu einer prospektiven. Ungewöhnlich erscheint die Altersverteilung der Karzinome insofern, als dass vergleichbare Studien höheres Vorkommen rechtsseitiger Kolonkarzinome bei älteren Patienten nachweisen konnten (10,14).

Im hier untersuchten Kollektiv wurden mit n=18 (10,8%) Positionen weniger rechtsseitige Kolonkarzinome als linksseitige (n=47, 28,3%) gezählt. Die Rektumkarzinome sind mit n=101 (60,8%) in der Häufigkeitsverteilung führend (vgl. Tabelle 3). Die Lokalisationshäufigkeit stimmt somit sowohl mit den Ergebnissen anderer Autoren (7,11,14,27,28) als auch mit den epidemiologischen Ergebnissen überein.

4.2 Charakteristika des Primarius zum Zeitpunkt der Ersterkrankung

Epidemiologische Studien zeigen, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei einem Großteil der Patienten ein lokalisiertes Tumorstadium vorliegt. Eine metachrone Metastasierung, also ein Entwickeln von Metastasen zu einem späteren Zeitpunkt, ist in ca. 25 % der Fälle zu erwarten (27). Das Robert Koch Institut veröffentlichte zum letzten Mal im Jahr 2016 für die Jahre 2013 – 2014 die Verteilung der deutschen Bevölkerung in Abhängigkeit des T-Status bei der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms (siehe Abb. 10).

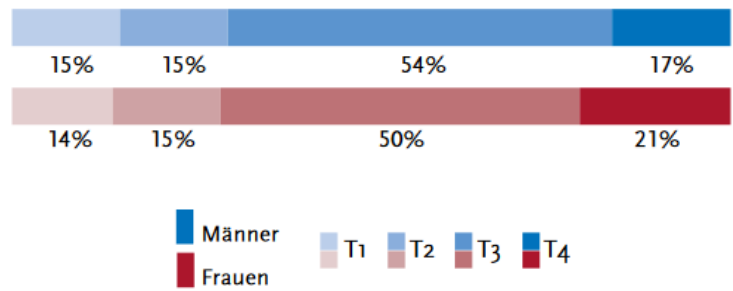


Abb. 13: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 2013-2014

Die von uns erhobenen Daten bestätigen die Dominanz des T3-Status. In absteigender Häufigkeit folgen diesem T2-, T4- und T1-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung. In unserer Studie zeigte sich T3-Status mit 102 Fällen (61,4%) an erster Stelle, gefolgt vom T2-Status mit 32 Fällen (19,3%). An dritter Stelle schlossen sich T4-Tumore mit 26 Fällen (15,7%) an. Vervollständigt wurde der Datensatz mit 5 Fällen (3,0%) durch Tumore im T-Status 1 und mit 1 Fall im Status T0 (0,6%). In den Subgruppen in Abhängigkeit der Lokalisation ist diese Tendenz abweichend (Vgl. Tabelle 3).

In den Fokus der Forschung rückt immer mehr das metastasierte Stadium. So macht die 12. Ausgabe der „Krebs in Deutschland“-Publikation erstmalig für die Jahre 2015-2016 Angaben zur Verteilung des CRC in Abhängigkeit der UICC-Tumorstadien. Diese sind in der aktuellen 13. Ausgabe nur minimal abweichend (Abb. 11).

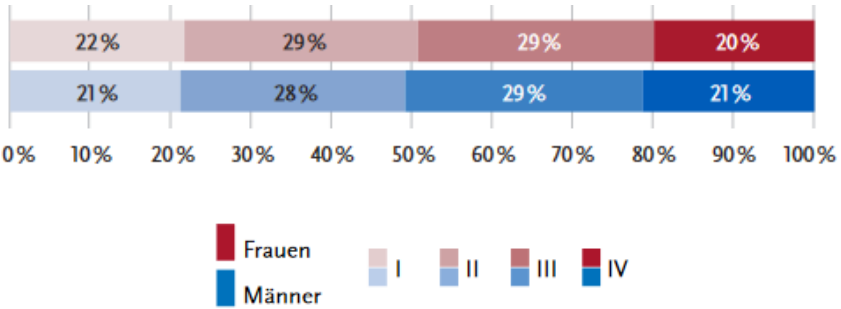


Abb. 14: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2015-2016

Hiervon weichen die von uns erhobene Daten deutlich ab. Eine mögliche Erklärung ist ebenfalls im Selektionieren des Patientenguts für diese Studie zu sehen. Mit dem Fokus auf die Patienten mit einem pulmonal metastasierten kolorektalen Primarius, die in kurativer Intention pulmonal metastasektomiert werden konnten, ist durch unseren Datensatz nur eine Subpopulation der deutschlandweit erfassten Patienten mit mCRC abgebildet. Bei Frauen sind in den UICC-Stadien II bzw. III mit 19,3% (Stadium II) vs. 29% und 22,8% (Stadium III) vs. 29% Abweichungen zu unterstreichen. Bei Männern ziehen sich Unterschiede durch alle UICC-Stadien durch (vergleiche dazu Abb. 10 und 12).

Betrachtet man die Untergruppen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius, so ist mit 61,1% in der Gruppe der proximalen Kolonkarzinome ein hoher Prozentsatz dem UICC-Stadiums III zuzuschreiben. Eine mögliche Erklärung hierfür bieten die unspezifischen Symptome der rechtsseitigen Kolonkarzinome (Anämie und Gewichtsverlust). Betroffene Patienten werden spät auffällig, betreuende Ärzte überweisen spät zur weiterführenden Diagnostik (14).

Im Gegensatz dazu können sich linksseitige Kolonkarzinome bereits früh durch typische Symptome bemerkbar machen (perianaler Blutabgang, Änderungen in den Stuhlgewohnheiten), so dass eine zielgerichtete Diagnostik diese frühzeitig diagnostiziert (15).

4.3 Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie

Im Jahre 2010 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Roberto Labianca im Journal of Hematology & Oncology, dass beim kolorektalen Primarius neben den Lebermetastasen, in 10-20% der Fälle auch Lungenmetastasen zu finden sind (29). Betrachtet man die Patientencharakteristika in unserer Studie, so sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des kolorektalen Primarius 56 (33,7%) Patienten im Stadium IV nach UICC, und somit im Stadium der Fernmetastasierung zu finden. Die genaue Aufschlüsselung nach der Lokalisation des Primarius ist in der Tabelle 5 zu finden.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die hepatische Metastasierung. Diese lag in der Gruppe der proximalen Kolonkarzinome mit n=4 (100%) vor der pulmonalen Metastasierung. Entsprechend der Metastasierungs- und der Kaskadentheorie vollzieht sich diese etappenweise (Lymph- und/oder venöse Drainage) in Anhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primärtumors und seiner Beziehung zu Filterorgan (Lymphknoten, Leber, Lunge) (4). Das rechtsseitige Kolonkarzinom gehört zum sogenannten Pfortader-Typ (siehe dazu Kapitel 1.1.4 Metastasierungswege) und metastasiert vorzugsweise primär in die Leber. Über die Lebervenen, V. cava inferior folgend gelangen die Tochtergeschwüre erst im Verlauf in die Lunge. Auch in unserer Erhebung metastasierten die proximalen Kolonkarzinome pulmonal ausschließlich metachron. Möglicherweise ist darin der Grund für das längere krankheitsfreie Intervall der proximalen Kolonkarzinome im Hinblick auf die pulmonale Metastasierung zu sehen.

4.4 Eigenschaften der Lungenmetastasen

Die Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ existiert seit 1998 und ist die erste onkologische S3-Leitlinie in Deutschland. Im Jahre 2018 erfolgte die letzte Aktualisierung. Hier wurden neben den Abschnitten „Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement“ und „adjuvante und neoadjuvante Therapie“ vor allem der Augenmerk auf das Kapitel „Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation“ gelegt (18). Hier wird auf die primär resektablen Metastasen ebenso eingegangen wie auf die Situation einer sekundären Resektabilität in einem primär palliativen Therapiekonzept. Als das höchste Therapieziel ist hierbei die maximale Tumorreduktion bei resektablen Metastasen und günstiger Risikokonstellation vorgeschlagen. Es fehlen hingegen gänzlich Empfehlung bezüglich der thorakalen Lymphadenektomie.

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, waren in unserem Patientenkollektiv die pulmonalen Metastasen in über 80% der Fälle dem metachronen Metastasierungsmuster folgend zu dokumentieren (proximal n=18, 100%; distal n=41, 87,2%; Rektum n=78, 7,2%). Dieses Metastasierungsmuster wurde als ein Intervall von mindestens acht Wochen zwischen der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius und der pulmonalen Metastasektomie definiert. In 2/3 der Fälle wurden unabhängig der Lokalisation des kolorektalen Primarius isolierte pulmonale

Metastasen reseziert (60,2%). Der Anteil der durchgeführten systematischen Lymphadenektomie war innerhalb der Gruppen vergleichbar hoch (proximal n=15, 83,3%; distal n=34, 72,3%; Rektum n=72, 71,3%).

Im Rahmen des Delphi-Verfahrens von 2019 wurden erstmalig die Konsensusempfehlungen einer Expertengruppe zur Lymphadenektomie im Rahmen der kurativ intendierten Lungenmetastasen Chirurgie erarbeitet (30). Die Angaben zur durchgeführten Lymphadenektomie waren in den bis dato veröffentlichten Studien unterschiedlich (31–35). Je nach Autor werden Lymphknotenmetastasen (hilär oder mediastinal) zwischen 2,3% und 18,2% angegeben. Eine Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik fand bei 70 Patienten mit Kolonkarzinom eine Inzidenz der Lymphknotenmetastasen von 28,6% (36). Seebacher et al. gaben in einer Studie von 2015 eine Lymphknotenmetastasen-Inzidenz von 9,2% bei 83 Patienten (37). Pfannenschmidt et al. fanden bei 167 Patienten eine Inzidenz von 19,1% (38). Die Kollegen um Welter fanden bei 175 Patienten eine Inzidenz von 16,7% (39). Eine Arbeitsgruppe der ESTS und des International Registry of Lung Metastases kommt zu dem Ergebnis, dass in ca. 20% aller Lungenmetastasenresektionen mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist (40). Unsere Studie reiht sich mit unter 10% an thorakaler lymphonodaler Metastasierung in die oben genannten Ergebnisse ein.

Die thorakalen Lymphknotenmetastasen bei Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome kommen somit in nicht unerheblichem Ausmaß vor. Die Lungenmetastasen Chirurgie sollte durch die Lymphknotenresektion ergänzt werden, um potenziellen Lymphknotenmetastasen zu entfernen.

4.5 Pulmonale Re-Operationen bei Rezidiv-Lungenmetastasen

Die Tabelle 7 gibt die Verteilung der Re-Operationen unserer Studie im Sinne einer Re-Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius wieder. Die Patienten mit Rektumkarzinomen entwickelten in unserem Datensatz häufiger Rezidiv-Lungenmetastasen im Vergleich zu den zwei anderen Lokalisationen, die einer Re-Metastasektomie unterzogen

werden konnten. Mehrere publizierte Studien haben zahlreiche Faktoren herausgearbeitet, die eine Remetastasektomie sowohl als sicher einstuft als auch als sinnvoll bekräftigen (41–44).

Entscheidend ist hierbei nicht die Anzahl, Größe oder Verteilung der Metastasen, sondern vielmehr, das funktionelle Restgewebe nach der Metastasektomie und die Länge des krankheitsfreien Intervalls. Werden die Leber- und/oder Lungenmetastasen zunächst als irresektabel bzw. begrenzt resektabel eingestuft, sollte eine an prädiktive Marker angelehnte Systemtherapie begonnen werden. Eine regelmäßige Reevaluation hinsichtlich einer möglichen sekundären Resektabilität ist regelmäßig zu prüfen. Die Indikation multimodaler Therapieansätze sollte prinzipiell in interdisziplinären Tumorkonferenzen und unter Berücksichtigung des Patientenwunschs gestellt werden.

4.6 Progressionsfreies Überleben nach pulmonaler Metastasektomie

Das progressionsfreie Überleben wurde als ein Intervall zwischen der pulmonalen Metastasektomie und einem Ereignis (Rezidiv, Progress, Tod) in Jahren definiert. Sowohl die Abbildung 11 als auch die Tabelle 8 veranschaulichen die Tendenz des progressionsfreien Überlebens zulasten des proximalen Kolonkarzinoms. Diese Tatsache blieb jedoch ohne eine nachweisbare Signifikanz, so dass in unseren Studienkollektiv das progressionsfreie Überleben unabhängig von der Lokalisation des kolorektalen Primarius blieb.

Die Arbeitsgruppe um Brouquet et al. glaubt das vermehrte Auftreten von Rezidiven in der Gruppe der Rektumkarzinome in der höheren Tumoraggressivität zu sehen (45). Salah et al. konnten in einer Metaanalyse mit 759 Patienten zeigen, dass die Subgruppe mit mindestens einer Remetastasektomie ein 5-Jahres-Überleben von 57,9% im Vergleich zu 52% für Patienten ohne weitere pulmonale Eingriffe erreichen kann (46). Die Arbeitsgruppe um Hishida et al. zeigte in ihrer Kohorte, die sich vollständig aus Patienten mit Re-Metastasektomie zusammensetzte, sogar eine 5-JÜR von 75,5% (47). In unserem Studienkollektiv blieb das progressionsfreie Überleben unabhängig der Lokalisation des kolorektalen Primarius.

4.7 Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius

In unserem Studienkollektiv ist das Gesamtüberleben tendenziell schlechter beim proximalen Primarius im Vergleich zu distalem Kolon- und Rektumkarzinom einzustufen (siehe Abb. 12, Tab. 9). Eine statistische Signifikanz hierzu konnte nicht eruiert werden. Das Gesamtüberleben bleibt unabhängig von der Lokalisation des kolorektalen Primarius.

Eine vergleichbare Studie mit nur 44 eingeschlossenen Patienten sah im kürzeren Überleben die unterschiedlichen Tumorentitäten zwischen Rektum- und Kolonkarzinomen begründet (48). Neben dem schlechteren Überleben der Patienten mit rektalen Lungenmetastasen konnte die Primärtumorlokalisation im Rektum als ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor herausgearbeitet werden (49).

Die Lungenmetastasen Chirurgie ist bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nach vollständiger Primärtumorresektion integrierter Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzepts. Durch individuelle sowie eine erweiterte Indikationsstellung zur Metastasenresektion kann bei bis zu 20% der Patienten mit mCRC ein Langzeitüberleben erreicht werden (50). Eine vollständige Resektion von Leber- und /oder Lungenmetastasen ist hierbei das primäre Ziel. In diesem Zusammenhang erscheint das Selektionieren und die Feststellung der Resektabilität durch erfahrene Leber- und Thoraxchirurgen zwingend erforderlich. Insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen die Metastasen primär oder aber im Verlauf nach einer Systemtherapie als potenziell resektabel eingestuft werden. In unserem Studienkollektiv war das Gesamtüberleben unabhängig von der Lokalisation des kolorektalen Primarius.

In den letzten 15 Jahren wurden etwa 80 zielgerichtete Medikamente zugelassen, die bei vielen Tumorerkrankungen zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens in der metastasierten Situation führen. Bei dieser Entwicklung muss sich die operative Therapie daran messen, ob sie einen zusätzlichen Nutzen für das Erreichen onkologischer Ziele hat: Heilung, Tumorkontrolle, Komplikationsmanagement, längeres Überleben (51).

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz wachsender Kenntnisse über den prognostischen Stellenwert der Lokalisation kolorektaler Karzinomen, ist der Einfluss der Lage des Primarius auf die Ausbildung pulmonaler Metastasen und Auswirkung auf das Überleben weitgehend ungeklärt.

Material und Methode: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01/2005 bis 12/2018 eine pulmonale Metastasenresektion beim metastasierten kolo-rektalen-Karzinom erhielten, verglichen. Hierzu wurden die Daten der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg und der Klinik für Thoraxchirurgie der Barmherzigen Brüder Regensburg erfasst und in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors – proximales bzw. distales Hemikolon sowie Rektum - analysiert. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) nach der pulmonalen Metastasektomie definiert. Sekundäre Endpunkte sind neben dem zeitlichen Auftreten der Lungenmetastasen, deren Anzahl, thorakaler Lymphknoten-Status, hepatische Metastasierung, Re-Operation bei Rezidiv-Lungenmetastasen und progressions-freies Überleben (PFS) Gegenstand der Analyse.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 166 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Primarius wurde bei 18 Patienten (10,9%) dem proximalen Kolon, 47 (28,3%) dem distalen Kolon und 101 (60,8%) dem Rektum zugeordnet. Am häufigsten wurden isolierte Lungenmetastasen reseziert (60,2%). Dabei ist das metachrone Metastasierungsmuster hervorzuheben (proximal n=18, 100%; distal n=41, 87,2%; Rektum n=78, 7,2%). Der Anteil der durchgeführten systematischen Lymphadenektomie ist innerhalb der Gruppen vergleichbar hoch (proximal n=15, 83,3%; distal n=34, 72,3%; Rektum n=72, 71,3%). Thorakale lymphonodale Metastasen in N2-Position sind v. a. in der Gruppe des proximalen Primarius zu finden (proximal n=2, 11,8%; distal n=4, 9,3%; Rektum n=5, 6,0%). Auch die hepatische Metastasierung lag in der Gruppe des proximalen Kolonkarzinoms mit n=4 (100%) vor der pulmonalen Metastasierung. Insgesamt mussten 26 (15,7%) Re-Operationen bei Rezidiv-Lungenmetastasen vorgenommen werden. Dieser Anteil war mit 16,8% der Fälle in der Rektum-Karzinom-Gruppe am höchsten.

Schlussfolgerung: Rechtsseitige Kolonkarzinome metastasieren pulmonal fast ausschließlich metachron und haben dabei bereits häufig einen positiven thorakalen N2-Status. Im Gegensatz dazu treten beim Rektumkarzinom häufiger erneute pulmonale Metastasen auf.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016, eigene Darstellung, in Anlehnung an Krebs in Deutschland 2020
- Abb. 2:** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016, eigene Darstellung, in Anlehnung an Krebs in Deutschland 2020
- Abb. 3:** Einteilung der Kolon- (rechtsseitig, linksseitig) und Rektumkarzinome anhand der Anatomie
- Abb. 4:** Therapiealgorithmus bei der Erstlinientherapie des mCRC
- Abb. 5:** Häufigkeitsverteilung des Alters nach Geschlecht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Primarius
- Abb. 6:** Studienkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Lokalisation des Primarius
- Abb. 7:** Verteilung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit des pT-Status
- Abb. 8:** Verteilung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit der Lokalisation und des cM-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung
- Abb. 9:** Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht in unserer Studie
- Abb. 10:** Metastasierungsmuster der pulmonalen Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation
- Abb. 11:** Progressionsfreie Überleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius
- Abb. 12:** Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius
- Abb. 13:** M-Status des Primarius in Abhängigkeit der Lokalisation
- Abb. 14:** Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 2015 – 2016
- Abb. 15:** Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2015-2016

7. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Lokalisation und Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms
- Tab. 2:** Unterschiede zwischen rechts- und linksseitigen Kolonkarzinomen
- Tab. 3:** Charakteristika der Patienten (Zeitpunkt der Ersterkrankung/Primärtumorcharakteristika)
- Tab 4:** Charakteristika der Patienten mit CRC (Zeitpunkt der pulmonalen Metastasektomie)
- Tab. 5:** Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des kolorektalen Primarius in Abhängigkeit der Lokalisation
- Tab. 6:** Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der pulmonalen Metastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius
- Tab. 7:** Pulmonale Re-Operationen in Abhängigkeit der Lokalisation des kolorektalen Primarius
- Tab. 8:** KFI mit 1, 3 und 5JÜR nach pulmonaler Metastasektomie
- Tab. 9:** Gesamtüberleben mit 1, 3 und 5JÜR nach pulmonaler Metastasektomie

8. Abkürzungsverzeichnis

GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
CRC	Kolorektales Karzinom
Abb.	Abbildung
UICC	Union for International Cancer Control
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom
TNM	Tumor Nodes Metastasen
Tab.	Tabelle
V.	Vene
LK	Lymphknoten
RCC	right sided colon cancer
LCC	left sided colon cancer
Aa.	Arterien
A.	Arterie
G	Grading (G1-4)
ICD-10 C18-20	Bösartige Neubildung des Kolons bzw. Rektums
OS	Overall surveillance = Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
V	Veneninvasion
L	Lymphgefäßinvasion
R	Resektionsstatus

9. Kongressbeitrag: 30. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Leipzig
2021

Titel: Hat die Lokalisation des primären kolorektalen Karzinoms einen Einfluss auf die pulmonale Metastasierung?

E. Loch¹, M. Ried¹, T. Robold¹, R. Neu¹, C. Grosser², HS Hofmann^{1, 2}

¹Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

²Klinik für Thoraxchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

Hintergrund: Trotz wachsender Kenntnisse über den prognostischen Stellenwert der Lokalisation kolorektaler Karzinomen, ist der Einfluss der Lage des Primarius auf die Ausbildung pulmonaler Metastasen und Auswirkung auf das Überleben weitgehend ungeklärt.

Material und Methode: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Patienten, die im Zeitraum vom 01/2005 bis 12/2018 eine pulmonale Metastasenresektion beim metastasierten kolo-rektalen-Karzinom erhielten, verglichen. Hierzu wurden die Daten der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg und der Klinik für Thoraxchirurgie der Barmherzigen Brüder Regensburg erfasst und in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors – proximales bzw. distales Hemikolon sowie Rektum - analysiert. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) nach der pulmonalen Metastasektomie definiert. Sekundäre Endpunkte sind neben dem zeitlichen Auftreten der Lungenmetastasen, deren Anzahl, thorakaler Lymphknoten-Status, hepatische Metastasierung, Re-Operation bei Redivi-Lungenmetastasen und progressions-freies Überleben (PFS) Gegenstand der Analyse.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 166 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Primarius wurde bei 18 Patienten (10,9%) dem proximalen Kolon, 47 (28,3%) dem distalen Kolon und 101 (60,8%) dem Rektum zugeordnet. Am häufigsten wurden isolierte Lungenmetastasen reseziert (60,2%). Dabei ist das metachrone Metastasierungsmuster hervorzuheben (proximal n=18, 100%; distal n=41, 87,2%; Rektum n=78, 7,2%). Der Anteil der durchgeführten systematischen Lymphadenektomie ist innerhalb der Gruppen vergleichbar

hoch (proximal n=15, 83,3%; distal n=34, 72,3%; Rektum n=72, 71,3%). Thorakale lymphonodale Metastasen in N2-Position sind v. a. in der Gruppe des proximalen Primarius zu finden (proximal n=2, 11,8%; distal n=4, 9,3%; Rektum n=5, 6,0%). Auch die hepatische Metastasierung lag in der Gruppe des proximalen Kolonkarzinoms mit n=4 (100%) vor der pulmonalen Metastasierung. Insgesamt mussten 26 (15,7%) Re-Operationen bei Rezidiv-Lungenmetasen vorgenommen werden. Dieser Anteil war mit 16,8% der Fälle in der Rektum-Karzinom-Gruppe am höchsten.

Schlussfolgerung: Rechtsseitige Kolonkarzinome metastasieren pulmonal fast ausschließlich metachron und haben dabei bereits häufig einen positiven thorakalen N2-Status. Im Gegensatz dazu treten beim Rektumkarzinom häufiger erneute pulmonale Metastasen auf.

10. Literaturverzeichnis:

1. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
2. Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst, Deutsches. Dick- und Enddarmkrebs: Anatomie, Entstehung, Häufigkeit. Krebsinformationsdienst. 2016 Apr 27.
3. Ursachen und Risiken für Darmkrebs | DKG [Internet]. 2021 [updated 2021 Mar 13; cited 2021 Mar 13]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/ursache-und-risikofaktoren.html>
4. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. 8th ed. Urban-&-Fischer-Verlag. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2017. 862 p. ger.
5. Onkologie L. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Version 2.1, Januar 2019. 2019.
6. Herold G. Innere Medizin 2021. Köln: Herold, Gerd; 2020. 1000 Seiten.
7. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. Karzinome des rechten und linken Kolons - verschiedene Tumorentitäten? [Right- and left-sided colonic cancer - different tumour entities]. Zentralbl Chir. 2010;135(4):312–7. ger. doi:10.1055/s-0030-1247471
8. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. ger.
9. Bufill JA. Colorectal cancer: Evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med. 1990;113(10):779–88. doi:10.7326/0003-4819-113-10-779
10. Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: A study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. Journal of clinical gastroenterology. 2007;41(2):173–7. doi:10.1097/01.mcg.0000225550.26751.6a
11. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer

- morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(3):418–23.
doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x
12. Baek SK. Laterality: Immunological Differences Between Right-Sided and Left-Sided Colon Cancer. *Ann Coloproctol.* 2019;35(6):291–3. doi:10.3393/ac.2019.11.11
 13. Sadler TW, Langman J, Drews U. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.* 10th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. 469 p. ger.
 14. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2010;53(1):57–64. doi:10.1007/DCR.0b013e3181c703a4
 15. Richman S, Adlard J. Left and right sided large bowel cancer. *BMJ.* 2002;324(7343):931–2. doi:10.1136/bmj.324.7343.931
 16. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *J BUON.* 2006;11(3):317–21.
 17. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2388–94. doi:10.1245/s10434-008-0015-y
 18. Schmiegeler W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, Nothacker M, Porschen R, Rödel C, Rösch T, Schmitt W, Wesselmann S, Pox C. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol.* 2017;55(12):1344–498. ger. doi:10.1055/s-0043-121106
 19. Onkologie L. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Version 2.1, Januar 2019. 2019.
 20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492

21. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: A 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036–40. doi:10.1136/gutjnl-2011-300774
22. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106–14. doi:10.1056/NEJMoa1300720
23. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x
24. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348g2467. doi:10.1136/bmj.g2467
25. Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen*. 15th ed.; 2020. XII, 531 Seiten.
26. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [Internet]. 2021 [updated 2021 Mar 14; cited 2021 Mar 13]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html;jsessionid=72207A2AA57BC6DC3E033A8177886A5C.2_cid298
27. Benson AB3, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W JR, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Localized colon cancer, version 3.2013: Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(5):519–28. doi:10.6004/jnccn.2013.0069
28. Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: A 17-year experience at a single institution. *Surg Today*. 2014;44(9):1685–91. doi:10.1007/s00595-013-0748-5

29. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, Braud F de, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):106–33. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.01.010
30. Bölükbas S, Pfannschmidt J, Krüger M, Schneider P, Leschber G. Die Lymphadenektomie im Rahmen der kurativ intendierten Lungenmetastasen Chirurgie – Konsensusempfehlungen einer Expertengruppe basierend auf dem Delphi-Verfahren [Lymphadenectomy during Potentially Curative Pulmonary Metastasectomy - Recommendations of an Expert Consensus Panel using the Delphi Process]. *Zentralbl Chir*. 2020;145(3):288–92. ger. doi:10.1055/a-0993-5527
31. Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S. Proposal of a new prognostic staging system for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Today*. 2015;45(5):576–84. doi:10.1007/s00595-014-0986-1
32. Marron MC, Lora D, Gamez P, Rivas JJ, Embun R, Molins L, La Cruz J de. Agreement Between Computed Tomography and Pathologic Nodule Counts in Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(1):259–65. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.06.022
33. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, Heras F, Embún R, Rivas JJ. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol*. 2016;27(5):850–5. doi:10.1093/annonc/mdw064
34. Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, Olaiz Navarro B de, Freixinet JL, Bolufer S, Jarabo JR, Pajuelo N, Molins L. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1883–90. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.12.017
35. Call S, Rami-Porta R, Embún R, Casas L, Rivas JJ, Molins L, Belda-Sanchís J. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today*. 2016;46(4):471–8. doi:10.1007/s00595-015-1214-3
36. Ercan S, Nichols FC, Trastek VF, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Schleck CD, Pairolero PC. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1786–91. doi:10.1016/S0003-4975(03)01200-1

37. Seebacher G, Decker S, Fischer JR, Held M, Schäfers H-J, Graeter TP. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):231–6. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.08.038
38. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: Experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):448–54. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.049
39. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):167–72. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.004
40. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: Incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl 2):S166-9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181dcf920
41. Ogata Y, Matono K, Hayashi A, Takamor S, Miwa K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Shirouzu K. Repeat pulmonary resection for isolated recurrent lung metastases yields results comparable to those after first pulmonary resection in colorectal cancer. *World Journal of Surgery.* 2005;29(3):363–8. doi:10.1007/s00268-004-7537-7
42. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;126(3):732–9. doi:10.1016/S0022-5223(03)00587-7
43. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91(8):1066–71. doi:10.1002/bjs.4602
44. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World Journal of Surgery.* 2010;34(10):2373–8. doi:10.1007/s00268-010-0695-x
45. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, Andreou A, Loyer EM, Madoff DC, Curley SA, Vauthey J-N. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: Response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083–90. doi:10.1200/JCO.2010.32.6132

46. Salah S, Watanabe K, Park JS, Addasi A, Park JW, Zabaleta J, Ardisson F, Kim J, Riquet M, Nojiri K, Gisabella M, Kim SY, Tanaka K. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: Pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1955–61. doi:10.1245/s10434-012-2860-y
47. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T, Boku N, Ohde Y, Sakao Y, Yoshiya K, Hyodo I, Mori K, Kondo H. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):399–405. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.08.084
48. Neeff H, Hörth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, Passlick B. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(10):1813–20. doi:10.1007/s11605-009-0960-1
49. Bölükbas S, Sponholz S, Kudelin N, Eberlein M, Schirren J. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):1926–32. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.02.026
50. Holmer-Kreis2017_Article_DarmkrebsDasNeuesteInDiagnosti.
51. Ko Y-D. Die Rolle der Systemtherapie bei Lungenmetastasen mit Lymphknotenbefall. *Wien klin Mag*. 2020;23(4):192–7. doi:10.1007/s00740-020-00340-6