

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner

**Rolle der Chirurgie und neuer Chemotherapien in der Therapie
des synchron hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms in
verschiedenen Altersgruppen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Andrea Engel, geb. Suhs

aus Lesnica (Leschnitz)

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Angele

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Prof. Dr. Dr. med. Tomas F. Hoffmann
Prof. Dr. med. Frank Kolligs

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Markus Albertsmeier

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Möglichkeiten zur Behandlung von Lebermetastasen.....	1
1.2	Primär und sekundär resektable Lebermetastasen.....	3
1.3	Der ältere Patient	4
1.4	Zielsetzung und Fragestellung.....	6
2	Material und Methoden.....	7
2.1	Datenerhebung.....	7
2.2	Patientenkollektiv	8
2.3	Statistische Analyse.....	10
3	Ergebnisse	11
3.1	Patienten	11
3.1.1	Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten.....	11
3.1.2	Zeitraum	13
3.1.3	Lokalisation des Primärtumors.....	13
3.1.4	Grading und KRAS-Status	13
3.1.5	Lebermetastasen	13
3.1.6	Andere synchrone Metastasen.....	13
3.2	Therapie	13
3.2.1	Resektion der Lebermetastasen.....	13
3.2.2	Chemotherapie	14
3.3	Überleben.....	17
3.3.1	Gesamtes Kollektiv	17
3.3.2	Vollständige Leberresektion und palliative Behandlung	18
3.3.3	Chemotherapie	21
3.3.4	Überleben nach Zeitraum	23

3.4	Multivariate Analyse	25
3.4.1	Patienten-, tumor- und therapiebezogene Faktoren.....	25
3.4.2	Altersgruppen	27
4	Diskussion.....	29
4.1	Diskussion der Methoden	29
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	30
4.2.1	Altersverteilung.....	30
4.2.2	Resektion der Lebermetastasen	31
4.2.3	Basischemotherapie und intensivierte Chemotherapie	32
4.2.4	Überleben im Laufe der Jahre	33
4.2.5	Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben.....	34
4.2.6	Unterschiede zwischen den jüngeren und älteren Patienten	35
4.2.7	Das untersuchte Kollektiv im epidemiologischen Kontext.....	38
4.3	Bedeutung der Studie.....	39
4.4	Ausblick.....	40
5	Zusammenfassung.....	41
6	Abkürzungen.....	42
7	Literaturverzeichnis	43
8	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	48
9	Danksagung.....	49
10	Veröffentlichungen	50

1 Einleitung

Weltweit ist das kolorektale Karzinom mit 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr die dritthäufigste Krebsform [1]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 60.000 Menschen. Das entspricht 13,4% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern und 12,7% bei Frauen. Das Lebenszeitrisko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt in Deutschland 5,7% bei Frauen und 7% bei Männern. Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen.[2]

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung präsentieren sich bis zu 35% der Patienten mit kolorektalem Karzinom mit Fernmetastasen [3]. Am häufigsten metastasiert das kolorektale Karzinom in die Leber: 14,5 bis 25% der Erkrankten weisen bei Diagnosestellung Lebermetastasen auf [4-8]. Weitere 7 bis 14,5 % der Patienten entwickeln Lebermetastasen im späteren Verlauf [4, 8, 9]. Weitere Manifestationsorte kolorektaler Metastasen sind das Peritoneum (als Peritonealkarzinose), Skelett, das Gehirn und selten auch andere Organe wie die Schilddrüse oder Pleura. Das tiefe Rektumkarzinom stellt eine Besonderheit dar. Aufgrund des venösen Abflusses über die Vena cava inferior sind die Metastasen häufig in der Lunge zu finden.

1.1 Möglichkeiten zur Behandlung von Lebermetastasen

Die Behandlung der Lebermetastasen beruht hauptsächlich auf zwei Säulen: der Chirurgie und der Chemotherapie. Lokale Therapieverfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) können bei selektionierten Patienten das Therapieergebnis verbessern. Ohne Behandlung beträgt die mediane Überlebenszeit der Patienten 5-10 Monate [10-12] nach Auftreten der Lebermetastasen. Durch Verbesserungen der Therapie konnten in den vergangenen Jahren die mittleren Überlebenszeiten von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom von 14,2 Monaten (1990-1997) auf 29,2 Monate (2004-2006) verlängert werden [13]. In den ersten Jahren dieses Zeitraumes ist die Verbesserung vor allem auf eine Optimierung der Leberchirurgie zurückzuführen (1998-2004), gegen Ende spielt der Zugang zu neuen Medikamenten eine Hauptrolle (2004-2006).

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion von Lebermetastasen. Seit den 1970er Jahren weiß man, dass Patienten mit Lebermetastasen potenziell geheilt werden

können [14], wenn sie bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Geeignete Patienten können beispielsweise mithilfe des Fong-Scores [15], welcher neben Größe und Anzahl der Metastasen den Lymphknotenstatus des Primarius, den Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen und den Wert des Carcinoembryonic Antigen (CEA) einbezieht, identifiziert werden. Im Allgemeinen werden folgende Kriterien als Kontraindikationen [16] für die Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom angesehen:

- Vorhandensein nicht resektabler extrahepatischer Metastasen
- ausgedehnte Leberbeteiligung (über 70% des Leberparenchyms betroffen oder mehr als 6 Segmente betroffen oder alle 3 Lebervenen betroffen)
- bedeutende Leberinsuffizienz oder Child B- oder C-Zirrhose mit Komplikationen
- Patient aufgrund von Komorbiditäten ungeeignet für den chirurgischen Eingriff

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom beträgt je nach Patientenkollektiv 28 bis 58% [17-20]. Ungefähr 60% der Patienten entwickeln ein Rezidiv nach einer Lebermetastasenresektion, das Rezidiv betrifft meistens die Leber [17, 21, 22]. Das Gesamtüberleben nach einer Leberresektion mit kurativer Intention hat sich über die Jahre hinweg signifikant gebessert. Das 5-Jahresüberleben ist von 31% (1984-1992) auf 58% (1993-1999) gestiegen [18].

Die Chemotherapie besitzt beim metastasierten kolorektalen Karzinom einen hohen Stellenwert. Je nach Stadium der Erkrankung sowie gesundheitlichem Zustand und Motivation des Patienten gibt es verschiedene Chemotherapiekonzepte. 5-Fluoruracil (5-FU), in Kombination mit Folinsäure verabreicht, war das erste für diese Indikation zugelassene Medikament. Die Zulassung des oralen Prodrugs Capecitabine hat zwar keine großen Vorteile bezüglich des Überlebens gebracht, dafür aber eine Milderung der Nebenwirkungen und höhere Akzeptanz unter den Patienten [23]. Die Fluoropyrimidin-basierte Therapie führt zu einem medianen Überleben von 12-13 Monaten [23, 24]. Zwei weitere wichtige Zytostatika sind Irinotecan und Oxaliplatin, die in Kombination mit 5-FU verabreicht werden. Die gängigsten Kombinationsschemata sind das FOLFOX-Schema (Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin) und das FOLFIRI-Schema (Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan). Die Anwendung von Kombinationsprotokollen mit Irinotecan und Oxaliplatin führte zur Verlängerung des medianen Überlebens um 3,5 Monate im Vergleich zur Monotherapie [25]. Die Chemotherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin ist weniger verträglich als eine Monotherapie mit 5-FU. Zu häufigen

Nebenwirkungen beider Substanzen zählen: Myelosuppression, Fieber, erhöhte Leberwerte. Oxaliplatin kann zudem zu ausgeprägter Neurotoxizität mit peripherer Neuropathie, oropharyngealen Dysästhesien, schmerzhaften Muskelkontraktionen und Taubheit führen[26]. Zu den häufigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen von Irinotecan gehören starke Diarrhoen, die auch lebensbedrohlich sein können. Neben der Zytostatika-Therapie steht heutzutage auch eine zielgerichtete Therapie (engl. *targeted therapy*) mit Antikörpern zur Verfügung. In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms spielen zwei Vertreter dieser Gruppe eine wichtige Rolle: Cetuximab als Blocker am EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) und Bevacizumab mit dem Angriffspunkt VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Die Anwendung von Bevacizumab zusätzlich zu Irinotecan, Fluoruracil und Folinsäure erlaubt es, die Mediane Überlebenszeit von 15,6 Monaten auf 20,3 Monate, das progressionsfreie Überleben von 6,2 Monaten auf 10,6 Monate zu verlängern [27]. Die Möglichkeit der Anwendung von Cetuximab beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit nicht mutiertem KRAS führt zu einer höheren objektiven Ansprechrates (ORR=objective response rate) und erniedrigtem Progressionsrisiko [28]. Patienten mit synchronen resektablen Lebermetastasen profitieren jedoch im Gegensatz zu metachron metastasierten nicht vom Zusatz von Cetuximab [29]. Bei nicht resektablen Metastasen bringt die zusätzliche Gabe von Cetuximab einen Vorteil bezüglich sekundärer Resektabilität, Ansprechrates und Überleben [30].

1.2 Primär und sekundär resektable Lebermetastasen

Heutzutage erhält der Großteil der Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen eine adjuvante Chemotherapie in Form von Kombinationsprotokollen FOLFOX oder FOLFIRI. Beide Kombinationsprotokolle werden als gleichwertig betrachtet [31] und unterscheiden sich hauptsächlich durch ihre Nebenwirkungen: bei Oxaliplatin ist die periphere Neuropathie eine relevante Nebenwirkung, bei Irinotecan sind es gastrointestinale Nebenwirkungen. Die Datenlage für eine perioperative Chemotherapie bei Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen ist allerdings nicht eindeutig. Es lässt sich zwar ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine perioperative Chemotherapie erkennen [32], es fehlen jedoch große randomisierte Studien, die dies eindeutig belegen würden. Als Nachteil einer perioperativen Chemotherapie wird die mögliche Schädigung des Lebergewebes angesehen, da sowohl Irinotecan, wie auch Oxaliplatin hepatotoxische Nebenwirkungen verursachen. Für die

Anwendung spricht die Möglichkeit, bestehende Mikrometastasen frühzeitig zu behandeln, wovon man sich eine erhöhte Chance auf Rezidivfreiheit erhofft.

Durch die Einführung neuer Therapieverfahren konnten die Indikationen zur Einführung von Lebermetastasen in den vergangenen Jahren stetig ausgeweitet werden: Bei Lebermetastasen, die zwar nicht primär aber dennoch potenziell resektabel sind, kann durch eine neoadjuvante Chemotherapie ein Downsizing erreicht werden so dass diese Herde im Verlauf einer sekundären Resektion zugänglich sind [33]. Diese Patienten können von einer intensivierten, d.h. möglichst effektiven, Chemotherapie profitieren. Für die intensivierte Chemotherapie haben sich Kombinationstherapien, insb. FOLFOX und FOLFIRI, bewährt. Eine solche Therapie kann zur Verkleinerung der Tumorlast führen und somit eine sekundäre Resektabilität ermöglichen. Die 5-Jahresüberlebensrate in solch einer Situation ist vergleichbar mit der nach einer primären Resektion von primär resektablen Metastasen [34]. Wenn das Hauptproblem die Größe des verbleibenden Leberrestes darstellt kann durch eine Pfortaderembolisation [35] oder einen sog. in-situ-Split [36] eine Hypertrophie des Lebergewebes erreicht werden. Nach Ausschöpfen der chirurgischen Möglichkeiten können einzelne verbleibende Metastasen mit lokalen Verfahren wie der Radiofrequenzablation angegangen werden [37].

Trotz der mit den Fortschritten einhergehenden Ausweitung der Resektabilitätskriterien können Lebermetastasen heutzutage lediglich bei ca. 20% aller Patienten reseziert werden [13]. In diesen Fällen kann eine palliative Chemotherapie indiziert sein.

Bei schwer kranken Patienten oder bei multipler Metastasierung ohne Aussicht auf sekundäre Resektabilität wird meistens eine weniger intensive, aber auch verträglichere, Chemotherapie in Form einer Monotherapie bevorzugt. Diese Basistherapie besteht aus 5-FU/Folinsäure bzw. Capecitabine.

1.3 Der ältere Patient

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms nimmt mit dem Alter zu. Bei insgesamt steigender Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt daher auch die Prävalenz des kolorektalen Karzinoms zu. Da auch der Gesundheitszustand der älteren Patienten heute tendenziell besser ist als in früheren Jahren, nimmt die Therapiebedürftigkeit in dieser Bevölkerungsgruppe überproportional zu. Dies wirft nicht nur medizinische Fragen auf,

sondern wird auch zu einer gesundheitsökonomischen und gesundheitspolitischen Herausforderung.

Daten des Tumorregisters München zeigen, dass die Weiterentwicklung des therapeutischen Managements des kolorektalen Karzinoms im Verlauf der letzten 20 Jahre zu einem verbesserten Outcome der jüngeren metastasierten Patienten gegenüber den über 70-jährigen Patienten führte [38] (Abbildung 1). Besonders deutlich ließ sich dieser Effekt für die Gruppe der metachron metastasierten Patienten feststellen. Die älteren Patienten profitieren somit weniger von den Therapiefortschritten. Die Gründe für diese Beobachtung bleiben unklar.

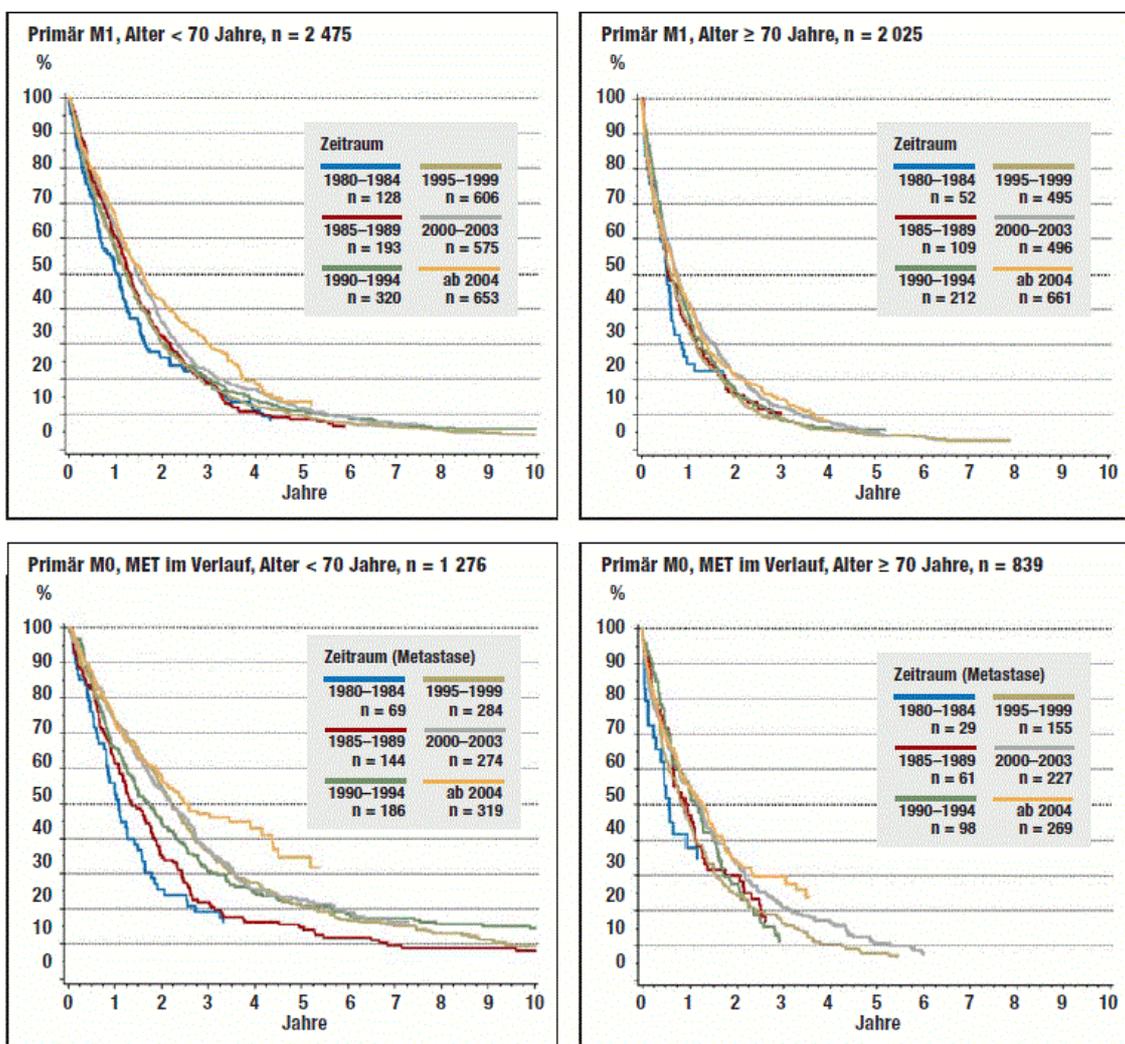


Abbildung 1: Kolonkarzinom – Überleben ab Metastasierung primär oder im Verlauf nach M0 und in Abhängigkeit vom Alter und vom Fünftjahresintervall seit 1980. M0: keine Metastase, M1: lokale Metastase, MET: Metastasierung. Abbildung übernommen aus Hölzel, Dtsch Arztebl 2012, A-425

Die Therapie älterer Patienten bedarf einer umfassenden Kenntnis der Veränderungen, welche im menschlichen Körper während des Alterungsprozesses stattfinden. Hierbei spielt das biologische Alter die entscheidende Rolle, da das kalendarische Alter alleine den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten der Patienten nicht in einem ausreichenden Maße widerspiegelt. Bei multiplen Begleiterkrankungen und damit einhergehender Polymedikation steigt das Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen. Die Dosierung der Medikamente muss bei veränderter Pharmakokinetik und Pharmakodynamik angepasst werden. Insbesondere sind die Leber- und die Nierenfunktion zu beachten. Im Falle eines hepatisch metastasierten Tumors spielt die Leberfunktion eine besonders wichtige Rolle, da sie auch bei der Indikationsstellung für die Metastasenresektion berücksichtigt werden muss. Bei der Therapieüberwachung muss auch das im Alter geschwächte Immunsystem beachtet werden, da es zu einem insbesondere bei Neutropenie erhöhtem Infektionsrisiko führt. Neben den körperlichen Veränderungen dürfen die psychischen und sozialen Faktoren nicht außer Acht gelassen werden. Ältere Patienten verfolgen oft andere Lebens- und Therapieziele als die jüngeren Patienten. Dem sollte in einem onkologischen Therapiekonzept Rechnung getragen werden.

Die Besonderheiten, die die Behandlung älterer Patienten mit sich bringt, werden in der Medizin oft nicht ausreichend thematisiert. Es fehlen Einrichtungen, die sich auf die Bedürfnisse der Patienten im hohen Alter spezialisieren. In den meisten klinischen Studien stellt das hohe Alter ein Ausschlusskriterium dar (in einer Untersuchung gaben 51% der befragten Ärzte an, Patienten aufgrund von Alter aus Studien auszuschließen [39]). Dies führt dazu, dass die älteren Patienten in Studien unterrepräsentiert sind [40, 41] und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in Frage gestellt werden muss. Es fehlen konkrete Empfehlungen für die Behandlung älterer Patienten.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede in der Behandlung von älteren und jüngeren Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom zu identifizieren und einen möglichen Einfluss der operativen sowie der systemischen Therapie auf das Überleben dieser Patienten zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Basis dieser retrospektiven Arbeit bilden die Patientendokumentation im Klinikum Großhadern sowie die Datensätze aus dem Tumorregister München (TRM). Das 1978 gegründete Tumorregister München ist ein populationsbasiertes klinisches Krebsregister von Oberbayern und Teilen Niederbayerns. Das Einzugsgebiet des TRM wurde von 2,3 Millionen Einwohnern auf 3,8 Millionen im Jahre 2002 und 4,6 Millionen im Jahre 2007 erweitert. Das TRM verfügt über alle pathologischen Befunde von allen soliden Tumoren aus den im Einzugsgebiet befindlichen Pathologischen Institute. Anhand dieser Befunde wird die Gesamtzahl der Patienten mit kolorektalem Karzinom systematisch erhoben. Parallel werden standardisierte Bögen von klinisch tätigen Ärzten mit Angaben zu Wohnsitz, Alter, Tumorcharakteristika wie das TNM-Stadium, die Histologie, das Grading und Therapien ausgefüllt und bereitgestellt. Anhand dieser Angaben können prognostische Faktoren ermittelt werden. Zusätzlich wird der Überlebensstatus aller Krebspatienten systematisch anhand der Todesbescheinigungen erfasst. Dies ermöglicht eine bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung.

Für diese Studie wurde eine klinische Datenbank auf Basis der Patientendokumentation des Klinikums der Universität München etabliert. In der Datenbank wurden folgende Merkmale erfasst: Basisdaten; das TNM-Stadium, das Grading, der Resektionsstatus, der KRAS- Status, die Lokalisation des Primärtumors, das Datum der Primärtumor-Operation, die therapeutischen Maßnahmen (primär und beim Rezidiv); die Erstlinienchemotherapie mit Datum, die verwendeten Substanzen; Lokalisation und Anzahl der Lebermetastasen anhand der radiologischen Befunde; die Leber-Resektion mit Datum, Verfahren und R-Status; die lokalen Behandlungsverfahren sowie die Lebermetastasen-Rezidive. Die Chemotherapieprotokolle wurden kategorisiert entweder als „Basistherapie“ (lediglich 5-FU oder Capecitabine) oder als „intensivierte Therapie“ (Zusatz von Oxaliplatin oder Irinotecan). Antikörper (Bevacizumab und Cetuximab) wurden zusätzlich dokumentiert. Zudem wurden Arztbriefe, Tumorboard-Empfehlungen sowie OP-Berichte nach Informationen bezüglich der Lebermetastasenresektion (vollständig, nicht vollständig oder nicht durchgeführt) durchsucht. Nicht vollständige Resektionen beinhalten chirurgische Probeentnahmen oder Resektionen mit verbliebenem Tumorgewebe.

Diese Daten wurden mit den Überlebensdaten des Tumorregisters München (TRM) zusammengeführt.

2.2 *Patientenkollektiv*

Im Einzugsgebiet des TRM wurde in den Jahren 2002-2012 bei 34.988 Patienten ein maligner kolorektaler Tumor diagnostiziert. Patienten mit Carcinoma in situ, neuroendokrinen Tumoren, Sarkomen oder Lymphomen wurden ausgeschlossen, ebenso wie alle Fälle, für die lediglich die Todesbescheinigungen vorlagen („death certificate only cases“, DCO, 7,4%). Die Analyse der epidemiologischen Kohorte von 30.770 Patienten erlaubt eine aktuelle und bevölkerungsbezogene Untersuchung vom invasiven kolorektalen Karzinom.

Aus dieser Kohorte wurden in der Chirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern 2.658 Patienten behandelt (Abbildung 2). Hiervon wiederum entwickelten 720 Patienten Lebermetastasen. Bei fehlenden Daten wurden 5 Fälle ausgeschlossen. Es verblieben 715 Patienten: 476 mit synchronen Lebermetastasen, 217 mit metachronen Lebermetastasen. Bei 22 Patienten war nicht eindeutig eruierbar, ob die Metastasierung synchron oder metachron erfolgte.

Von den 476 Patienten mit synchronen Lebermetastasen wurden 20 Patienten mit einem Zweitumor in der Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen, um Überlappungseffekte zu vermeiden. Für die weiteren Auswertungen verblieben somit 456 Patienten.

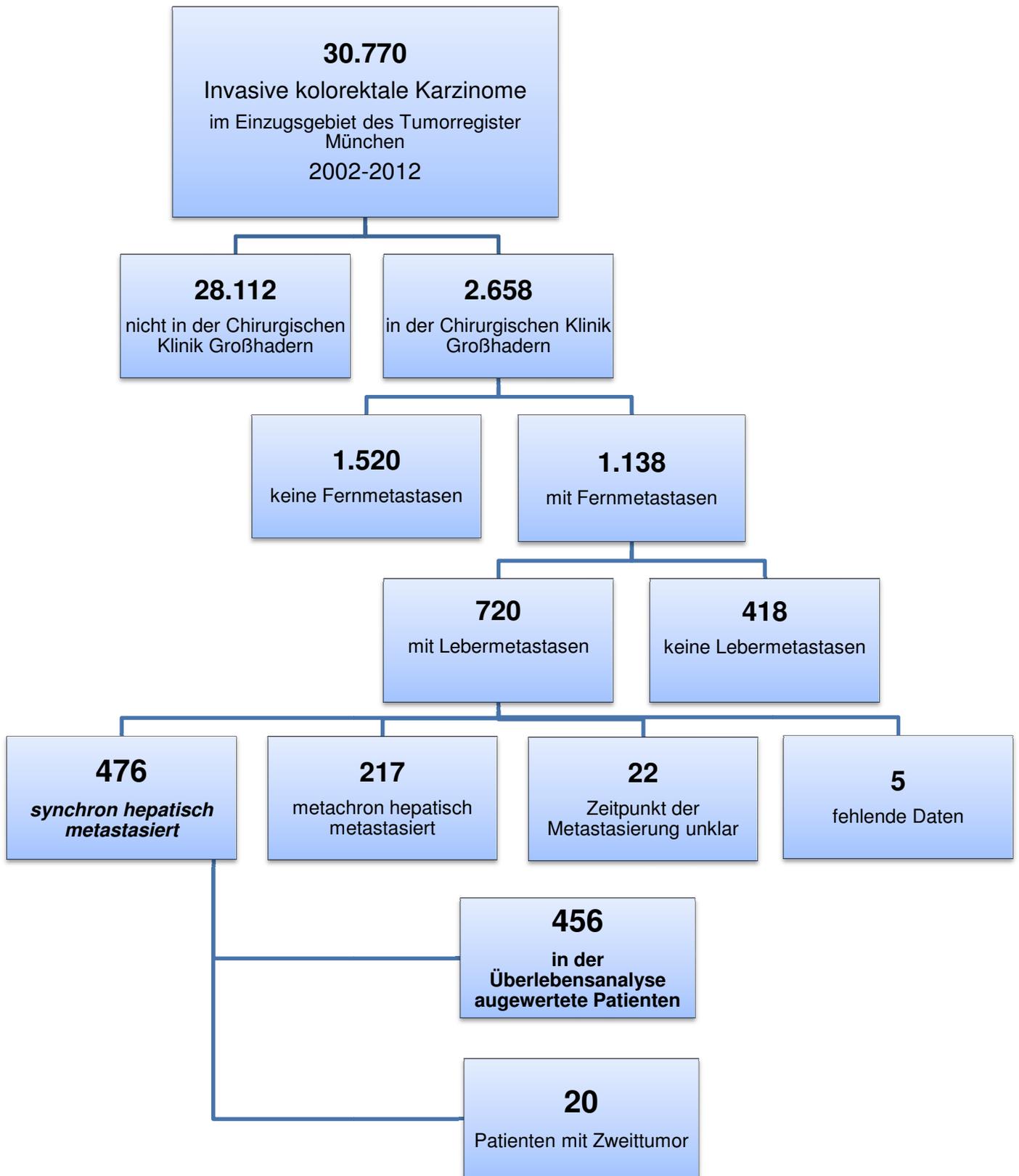


Abbildung 2: Patientenkollektiv

2.3 *Statistische Analyse*

Die Daten im TRM werden in einem Oracle-Datenbankmanagementsystem gespeichert. Statistische Analysen wurden mit dem SAS-Programm (Statistical Analysis System 9.2) durchgeführt.

Das beobachtete Überleben (=Gesamtüberleben) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-rank Test getestet. Das relative Überleben wurde als das Verhältnis von der beobachteten Überlebensrate zu der erwarteten Überlebensrate kalkuliert. Das erwartete Überleben von im Alter und Geschlecht übereinstimmenden Personen wurde anhand der Überlebenstabellen der deutschen Gesamtpopulation unter Zugrundelegung der Ederer II- Methode geschätzt. Dementsprechend wurde das erwartete Überleben des Patienten für jeden Zeitpunkt des Follow-ups so kalkuliert, dass die zugeordneten Vergleichspersonen der Gesamtpopulation unter Risiko verbleiben, bis der zugeordnete Patient durch das Ereignis Tod oder Zensur wegen *lost to follow-up* ausscheidet [42]. Das relative Überleben kann als das krebsbezogene Überleben nach Korrektur für andere Todesursachen interpretiert werden und wird deswegen als eine Schätzung für das krebsspezifische Überleben genutzt. Eine zusätzliche Überlebensanalyse wurde für alle Patienten, die mindestens sechs Monate überlebt haben, gemäß der von Anderson et al. vorgeschlagenen Landmark Methode[43] berechnet. Das Signifikanzniveau α wurde für alle statistischen Tests bei 0.05 festgelegt.

Mittels eines *Cox proportional hazard models* wurden unabhängige Variablen im Hinblick auf das Überleben getestet. Die Hazard ratio (HR) mit einem 95% Konfidenzintervall (95% CI) wurde als ein Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten genutzt. Die unabhängigen Risikofaktoren wurden in einem Cox model untersucht, separat für das gesamte Kollektiv wie auch für die beiden Altersgruppen. Die einbezogenen Variablen wurden mittels schrittweiser vorwärtsgerichteter Regression (*stepwise forward selection*) ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten

In der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern wurden 476 Patienten mit primär hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Diagnosedatum zwischen 2002 und 2012 behandelt (Tabelle 1). Der Altersmedian bei Diagnosestellung betrug für das Gesamtkollektiv 62,9 Jahre (Männer: 63,3; Frauen: 62,4). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 27 Jahre, der älteste 96 Jahre alt.

Das Kollektiv wurde gemäß der Fragestellung dieser Arbeit in zwei Altersgruppen unterteilt: jüngere Patienten (definiert als <70, n=355) und ältere Patienten (definiert als ≥70, n=121).

Tabelle 1: Basisdaten Patientenkollektiv

	Alle	<70 J.	≥70 J.	P
Geschlecht n (%)	n=476	n=355	n=121	
Weiblich	173 (36,3%)	127 (35,8%)	46 (38,0%)	0,658
Männlich	303 (63,7%)	228 (64,2%)	75 (62,0%)	
Zeitraum n (%)	n=476	n=355	n=121	
2002-2005	241 (50,6%)	193 (54,4%)	48 (39,7%)	0,005
2006-2012	235 (49,4%)	162 (45,6%)	73 (60,3%)	
Lokalisation des Primärtumors n (%)	n=476	n=355	n=121	
Kolon	284 (59,7%)	202 (56,9%)	82 (67,8%)	0,035
Rektum	192 (40,3%)	153 (43,1%)	39 (32,2%)	
T-Stadium n (%)	n=425	n=319	n=106	
T1	6 (1,4%)	6 (1,9%)	0 (0%)	0,524

T2	24 (5,6%)	18 (5,6%)	6 (5,7%)	
T3	272 (64,0%)	205 (64,3%)	67 (63,2%)	
T4	123 (28,9%)	90 (28,2%)	33 (31,1%)	
N-Stadium n (%)	n=407	n=305	n=102	
N0	87 (21,4%)	68 (22,3%)	19 (18,6%)	0,188
N1	158 (38,8%)	115 (37,7%)	43 (42,2%)	
N2	162 (39,8%)	122 (40,0%)	40 (39,2%)	
Grading n (%)	n=450	n=335	n=113	
G1	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (0,9%)	0,571
G2	269 (59,8%)	193 (57,6%)	73 (64,6%)	
G3-G4	178 (39,6%)	140 (41,8%)	39 (34,5%)	
KRAS n (%)	n=129	n=92	n=37	
Mutiert	53 (41,1%)	36 (39,1%)	17 (46,0%)	0,477
Wildtyp	76 (58,9%)	56 (60,9%)	20 (54,0%)	
Anzahl der Lebermetastasen n (%)	n=409	n=306	n=103	
1	88 (21,5%)	65 (21,2%)	23 (22,3%)	0,297
2-5	102 (24,9%)	71 (23,2%)	31 (30,1%)	
>5	219 (53,5%)	170 (55,6%)	49 (47,6%)	
Synchrone extrahepatische Metastasierung n (%)	n=476	n=355	n=121	
Ja	118 (24,8%)	81 (22,8%)	37 (30,6%)	0,065
Nein	350 (73,5%)	270 (76,1%)	80 (66,1%)	
Keine Angaben	8 (1,7%)	4 (1,1%)	4 (3,3%)	

3.1.2 Zeitraum

Im Zeitraum von 2002 bis 2005 wurden mehr jüngere Patienten behandelt als im Zeitraum von 2006 bis 2012 (54,4% vs. 45,6%). Bei den älteren Patienten wurde der größere Anteil wiederum in dem zweiten Zeitraum behandelt (2002-2005: 39,7%, 2006-2012: 60,3%, $P=0,005$).

3.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Der Primärtumor befand sich bei 192 (40,3%) Patienten im Rektum und bei 284 (59,7%) Patienten im Kolon (Tabelle 1). Der Anteil der am Rektumkarzinom erkrankten Patienten war in der jüngeren Gruppe signifikant höher (43,1% vs. 32,2%, $P=0,035$).

3.1.4 Grading und KRAS-Status

Das Grading war für 450 Fälle bekannt. Bei 26 Karzinomen (5,5% aller Karzinome) wurden dazu keine Angaben gefunden. Von den bekannten Fällen war der G2-Status am häufigsten: 269 (59,8%) Patienten (Tabelle 1).

Der KRAS-Status des kolorektalen Karzinoms konnte für 129 Fälle erhoben werden. 53 Karzinome zeigten eine KRAS-Mutation, in 76 Fällen zeigte sich der KRAS-Wildtyp (Tabelle 1).

3.1.5 Lebermetastasen

Bei 409 Patienten konnte eruiert werden, wie viele Lebermetastasen vorliegen. Bei über der Hälfte (53,5%) aller Patienten waren mehr als 5 Metastasen vorhanden.

Die Anzahl der befallenen Segmente zeigt Tabelle 1.

3.1.6 Andere synchrone Metastasen

118 der 456 Patienten präsentierten sich schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit weiteren synchronen Metastasen außerhalb der Leber (Tabelle 1).

3.2 Therapie

3.2.1 Resektion der Lebermetastasen

Aus chirurgischer Sicht wurden retrospektiv zwei Patientengruppen unterschieden. Patienten in der ersten Gruppe wurden einer potenziell kurativen Resektion der

Lebermetastasen zugeführt. Patienten in der anderen Gruppe erhielten keine kurative Lebermetastasenresektion. Sie wurden palliativ behandelt. Sie wurden entweder gar nicht an der Leber operiert oder es wurde lediglich eine chirurgische Probenentnahme an der Leber durchgeführt.

Bei 173 Patienten (36,3%) erfolgte eine kurative Beseitigung aller Lebermetastasen. Dieses geschah bei den jüngeren Patienten häufiger als bei den Älteren (39,2% vs. 28,1%). Zudem war die Rate der nicht operierten Patienten in der jüngeren Gruppe kleiner (47,3% vs. 59,5%, $p=0,056$) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Resektion der Lebermetastasen nach Alter

Beseitigung aller Lebermetastasen (Chirurgie +ggf. Lokalthherapie n (%))	Alle n=476	<70 J. n=355	≥70 J. n=121	P
vollständig	173 (36,3%)	139 (39,2%)	34 (28,1%)	0,056
nicht vollständig	63 (13,2%)	48 (13,5%)	15 (12,4%)	
nicht versucht	240 (50,4%)	168 (47,3%)	72 (59,5%)	

Prozentangaben auf die Fallzahl in der jeweiligen Spalte bezogen

3.2.2 Chemotherapie

Im untersuchten Kollektiv erhielten 386 (81,1%) Patienten eine Erstlinienchemotherapie. Dies war in der Gruppe der jüngeren Patienten (85,6%) signifikant häufiger der Fall als in der Gruppe der älteren Patienten (68,6%; $p < 0,001$).

Die beiden Altersgruppen unterschieden sich auch bezüglich der verwendeten Chemotherapieprotokolle (Abbildung 3, Tabelle 3). Ältere Patienten wurden häufiger als jüngere Patienten ausschließlich mit der Basistherapie (23,1% der ≥70-Jährigen vs. 13,5% der <70-Jährigen¹) und seltener mit der intensivierten Therapie (38,8% vs. 65,9%) behandelt. Sie erhielten auch seltener die Antikörper Bevacizumab oder Cetuximab zusätzlich zur Chemotherapie (Tabelle 4: 14,0% vs. 27,6% bei jüngeren Patienten).

¹ Die Prozentangaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf das jeweils gesamte Kollektiv, einschließlich der Patienten, die keine Chemotherapie erhielten.

Tabelle 3: Erstlinienchemotherapie

Erstlinienchemotherapie n (%)	Alle n=476	<70 J. n=355	≥70 J. n=121	P
Keine Chemotherapie	90 (18,9%)	51(14,4%)	38 (31,4%)	<0,001
Nur Basistherapie	76 (16,0%)	48 (13,5%)	28 (23,1%)	
Intensivierte Chemotherapie	281(59,0%)	234 (65,9%)	47 (38,8%)	
Unklares Therapie-Protokoll	29 (6,1%)	21 (5,9%)	8 (6,6%)	

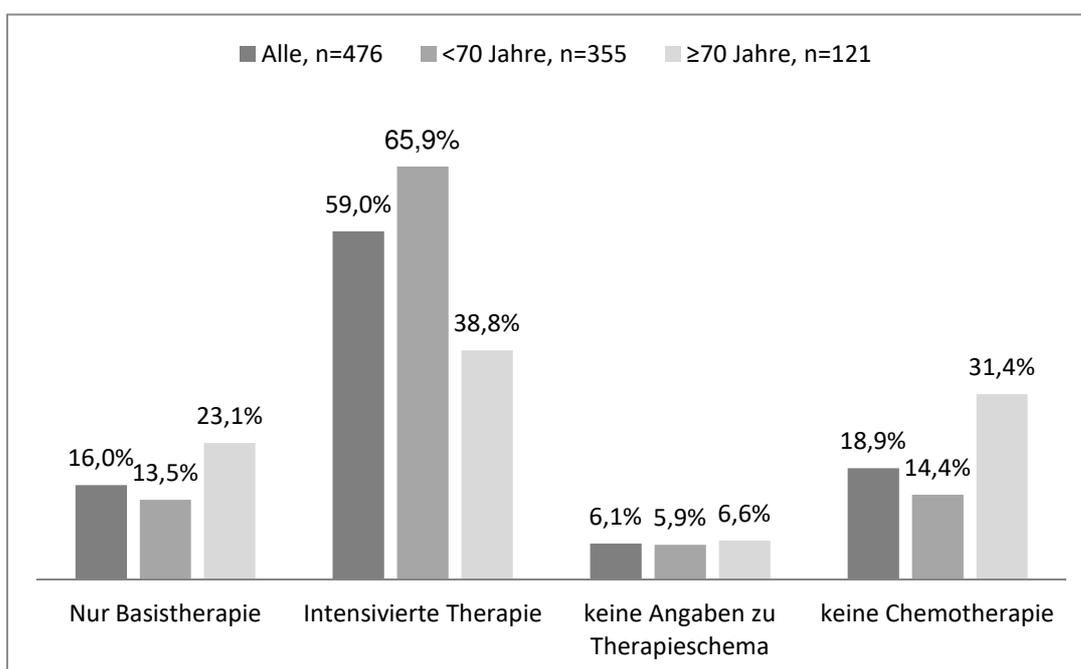


Abbildung 3: Chemotherapie nach Alter

Tabelle 4: Antikörper

Antikörper n (%)	Alle n=476	<70 J. n=355	≥70 J. n=121	P
Ja	115 (24,2%)	98 (27,6%)	17 (14,0%)	0,003
Nein	361(75,8%)	257 (72,4%)	104 (86,0%)	

Im Laufe der Jahre stieg der Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie bekamen. Desweiteren stieg auch der Anteil der mit der intensivierten Chemotherapie Behandelten und der Anteil derer, die zusätzlich zur Chemotherapie Antikörper erhielten (Tabelle 5, Abbildung 4).

Tabelle 5: Chemotherapie im Laufe der Jahre im Gesamtkollektiv

	Gesamt, <i>n=476</i>	2002-2006, <i>n=287</i>	2007-2009, <i>n=107</i>	2010-2012, <i>n=82</i>
Chemotherapie	387 (81,3%)	232 (80,8%)	86 (80,4%)	69 (84,1%)
Intensivierte Chemotherapie	281 (59,0%)	154 (53,7%)	71 (66,3%)	56 (68,3%)

Prozentangaben auf die Fallzahl in der jeweiligen Spalte bezogen

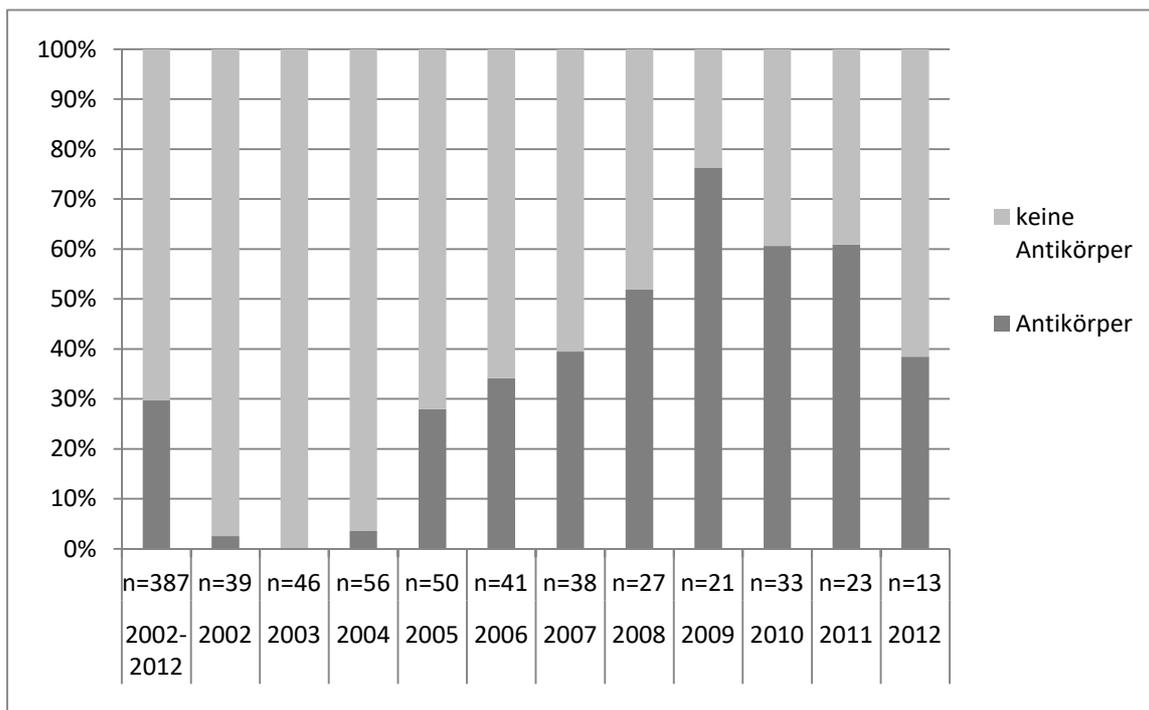


Abbildung 4: Antikörper im Laufe der Jahre bei systemisch behandelten Patienten

3.3 Überleben

3.3.1 Gesamtes Kollektiv

Für alle Patienten in dieser Studie ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) von 41,3% (Abbildung 5). Der Unterschied im 3-JÜR zwischen den älteren und jüngeren Patienten war signifikant ($p=0,0114$). Dieser Unterschied persistierte auch bei Berücksichtigung des relativen Überlebens (Tabelle 6, Abbildung 6).

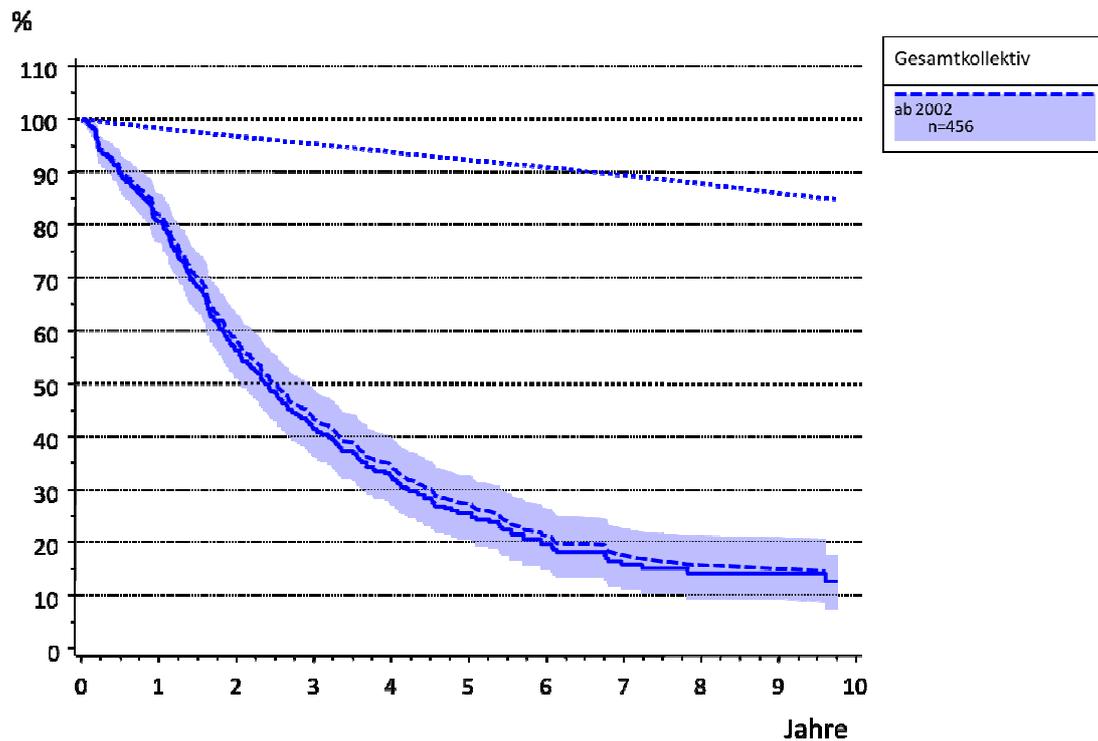


Abbildung 5: Gesamtes, relatives und erwartetes Überleben, n=456

Tabelle 6: Überleben nach Alter

	3-JÜR	5-JÜR	Medianes Überleben
Alle	41,3%	25,6%	2,4 Jahre
<70J.	43,5%	28,3%	2,5 Jahre
≥70J.	34,3%	16%	1,9 Jahre

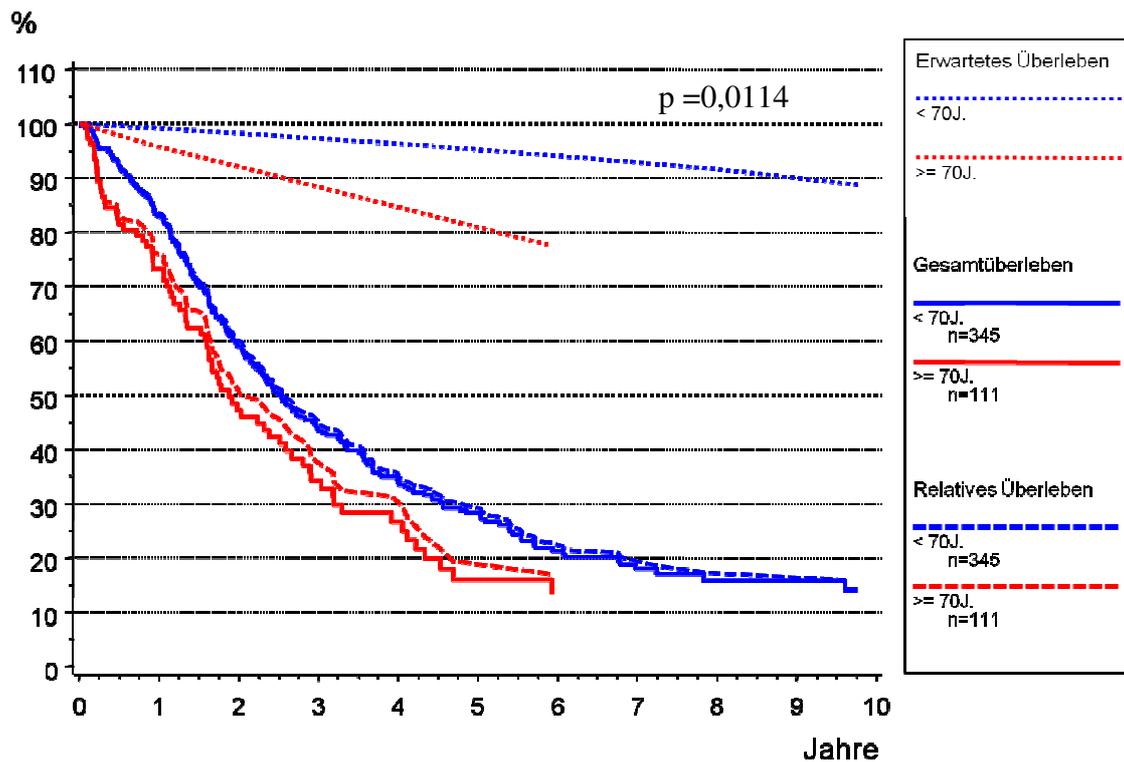


Abbildung 6: Gesamtes und relatives Überleben nach Alter, n=456

3.3.2 Vollständige Leberresektion und palliative Behandlung

Patienten mit vollständiger Leberresektion zeigten ein signifikant höheres Überleben als die palliativ behandelten Patienten ($p < 0,0001$) (Tabelle 7, Abbildung 7).

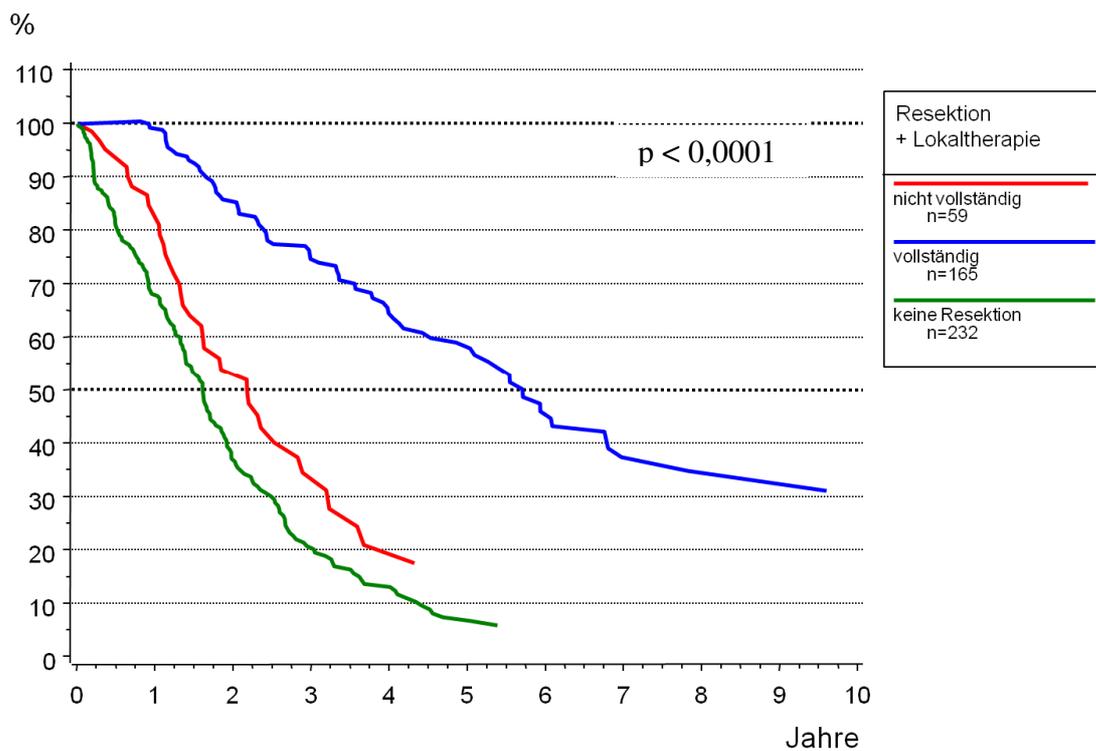


Abbildung 7: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion, n=456

Tabelle 7: 5-JÜR und medianes Überleben

	3-JÜR	5-JÜR	Medianes Überleben
Alle Patienten	41,3%	25,6%	2,4 Jahre
Resektion + Lokalthherapie vollständig			
Alle	71,7%	55,0%	5,5 Jahre
<70J.	71,9%	55,8%	5,5 Jahre
≥70J.	70,9%	49,8%	4,5 Jahre
Resektion + Lokalthherapie nicht vollständig			
Alle	33,2%	-	2,2 Jahre
<70J.	35,9%	-	2,2 Jahre
≥70J.	-	-	1,6 Jahre
Keine Resektion			
Alle	19,7%	6,8%	1,6 Jahre
<70J.	19,7%	8,4%	1,6 Jahre
≥70J.	19,7%	-	1,3 Jahre

p < 0,0001 innerhalb der jeweiligen Altersgruppe

In beiden Altersgruppen war das Überleben bei Patienten mit vollständiger Resektion der Lebermetastasen besser als bei den Patienten, die keine Resektion der Lebermetastasen erhielten (Abbildung 8). In einer weiteren Auswertung (Abbildung 9) wurden nur die Fälle berücksichtigt, die mindestens 6 Monate ab Diagnosestellung überlebten, gemäß einer von Anderson et al. vorgeschlagenen Landmark Analyse [43]. Es zeigte sich, dass selbst bei Ausblendung des Überlebensvorteils im ersten Jahr bei kurativ operierten Patienten auch langfristig eine Überlegenheit der Leberresektion vorliegt (das mediane Überleben um 2-3 Jahre besser).

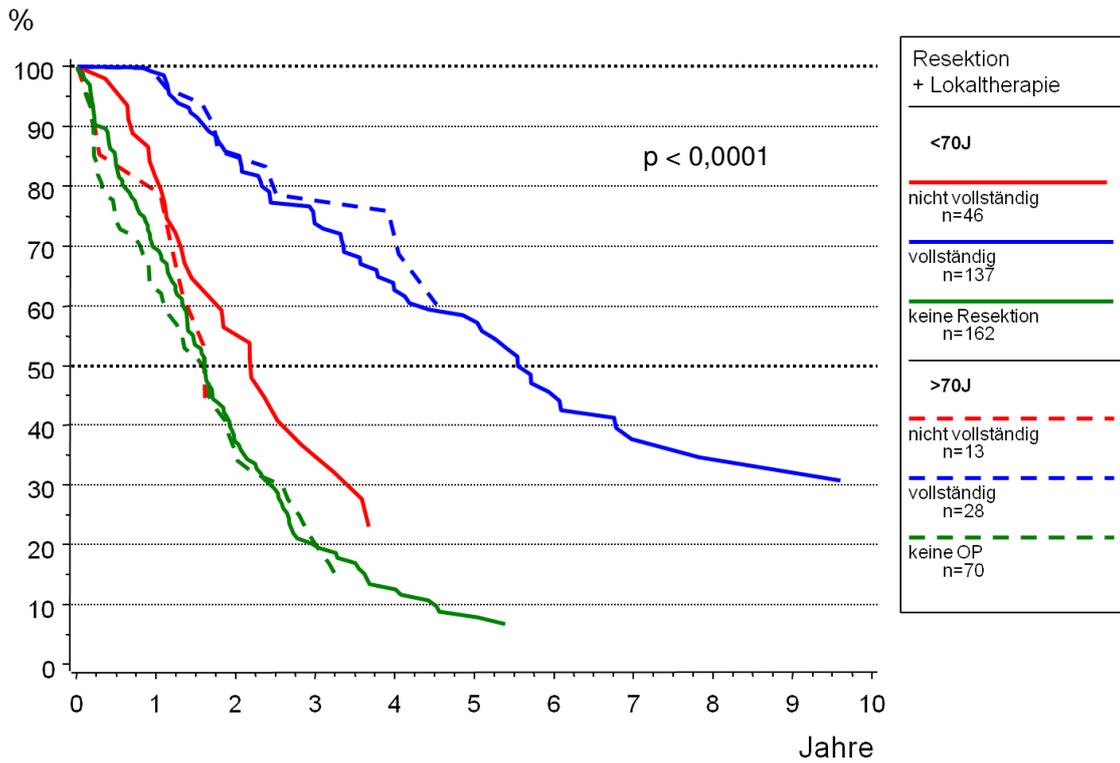


Abbildung 8: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion und Alter, n=456

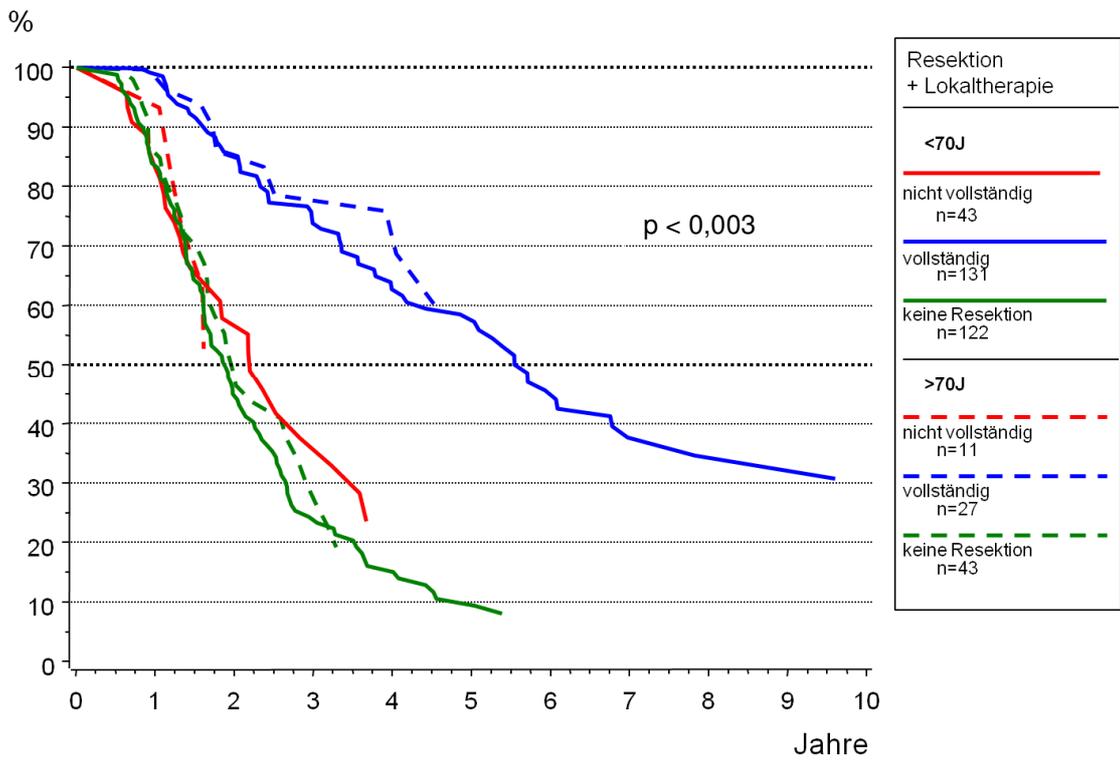


Abbildung 9: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion und Alter, Landmark Analyse, > 6 Monate, n=377

3.3.3 Chemotherapie

Patienten, die eine intensivierete Therapie erhielten, zeigten im Vergleich zur Basistherapie innerhalb der ersten 4 Jahre ein tendenziell besseres Überleben, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Abbildung 10). Das mediane Überleben von Patienten, die die intensivierete Chemotherapie erhielten, betrug 2,8 Jahre. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben der Patienten, die die Basistherapie erhielten, bei 2,2 Jahren.

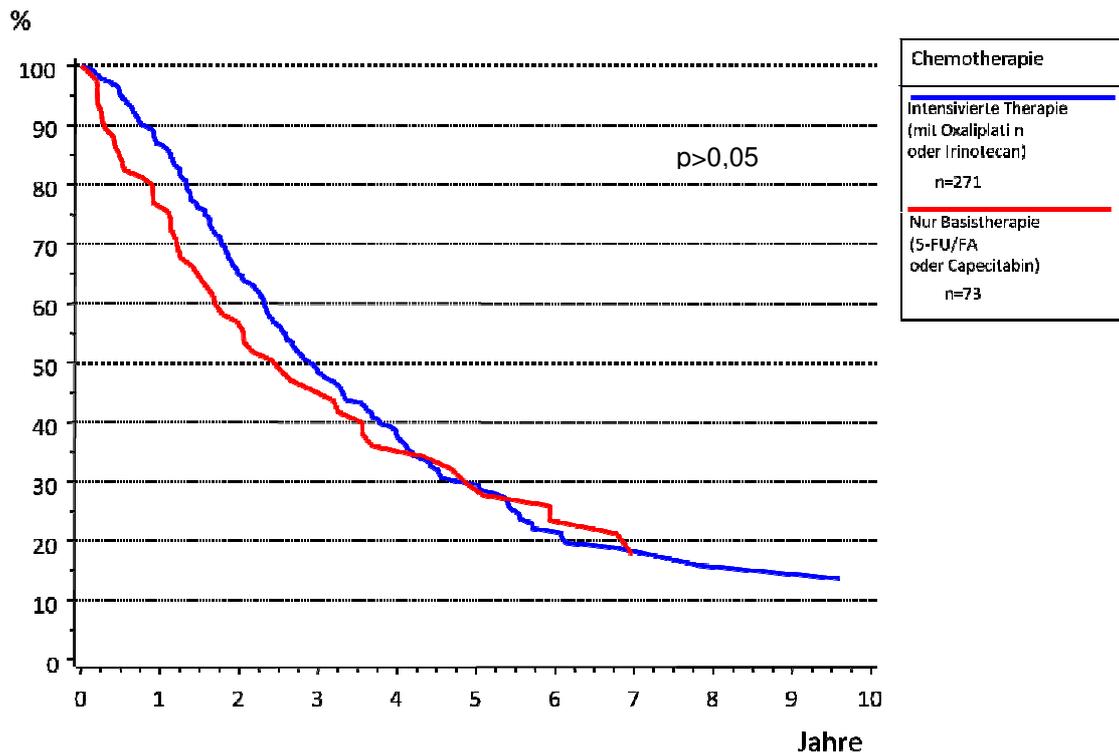


Abbildung 10: Relatives Überleben ab Diagnose nach Erstlinienchemotherapie, n=344

Der Überlebensvorteil einer intensivierten Chemotherapie war in beiden Altersgruppen zu erkennen, bei den Älteren deutlicher als bei den Jüngeren (Tabelle 8, Abbildung 11), er war jedoch in beiden Altersgruppen nicht signifikant (<70J. $p=0,1015$, ≥ 70 J. $p=0,0544$).

Ältere und jüngere Patienten zeigten in den ersten 3 Jahren ab Diagnose ein nahezu identisches Überleben, sofern sie die intensivierete Chemotherapie erhielten.

Tabelle 8: Überleben ab Diagnose nach Alter und Erstlinienchemotherapie

		3- JÜR	5- JÜR	Q1 75%- Überleben	Q2 Medianes Überleben	Q3 25%- Überleben
Alle	Intensivierte Chemotherapie	46,8%	28,3%	1,5 Jahre	2,8 Jahre	5,4 Jahre
	Nur Basistherapie	42,8%	27,2%	1,1 Jahre	2,2 Jahre	5,9 Jahre
	Keine Chemotherapie	23,7%	15,8%	0,4 Jahre	1,6 Jahre	3,0 Jahre
Patienten <70J	Intensivierte Chemotherapie	47,6%	30,6%	1,6 Jahre	2,8 Jahre	5,5 Jahre
	Nur Basistherapie	43,5%	29,7%	1,2 Jahre	2,4 Jahre	5,9 Jahre
	Keine Chemotherapie	27,5%	18,3%	1,1 Jahre	1,6 Jahre	3,3 Jahre
Patienten ≥70J	Intensivierte Chemotherapie	42,4%	-	1,3 Jahre	2,6 Jahre	4,1 Jahre
	Nur Basistherapie	41,5%	-	0,5 Jahre	1,8 Jahre	-
	Keine Chemotherapie	-	-	0,3 Jahre	1,1 Jahre	2,2 Jahre

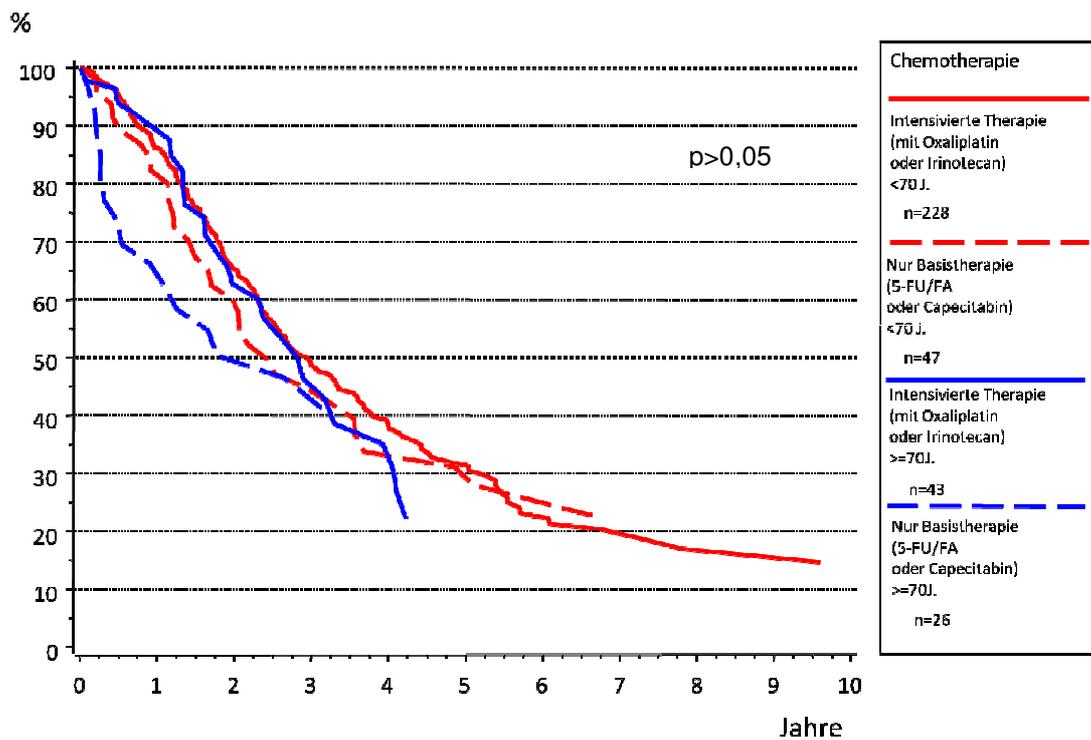


Abbildung 11: Relatives Überleben ab Diagnose nach Erstlinientherapie und Alter, n=344

3.3.4 Überleben nach Zeitraum

Für eine Untersuchung des Überlebens im Laufe der Jahre wurde das Patientenkollektiv in 3 Gruppen abhängig vom Diagnosedatum unterteilt, und zwar in den Zeitraum 2002 bis 2005, den Zeitraum 2006 bis 2009 sowie den Zeitraum 2010 bis 2012. Es zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung des relativen Überlebens ab 2006 für die Gruppe der unter 70-Jährigen (Abbildung 12). Bei den über 70-Jährigen lässt sich bei kleiner Fallzahl keine sichere Aussage treffen (Abbildung 13).

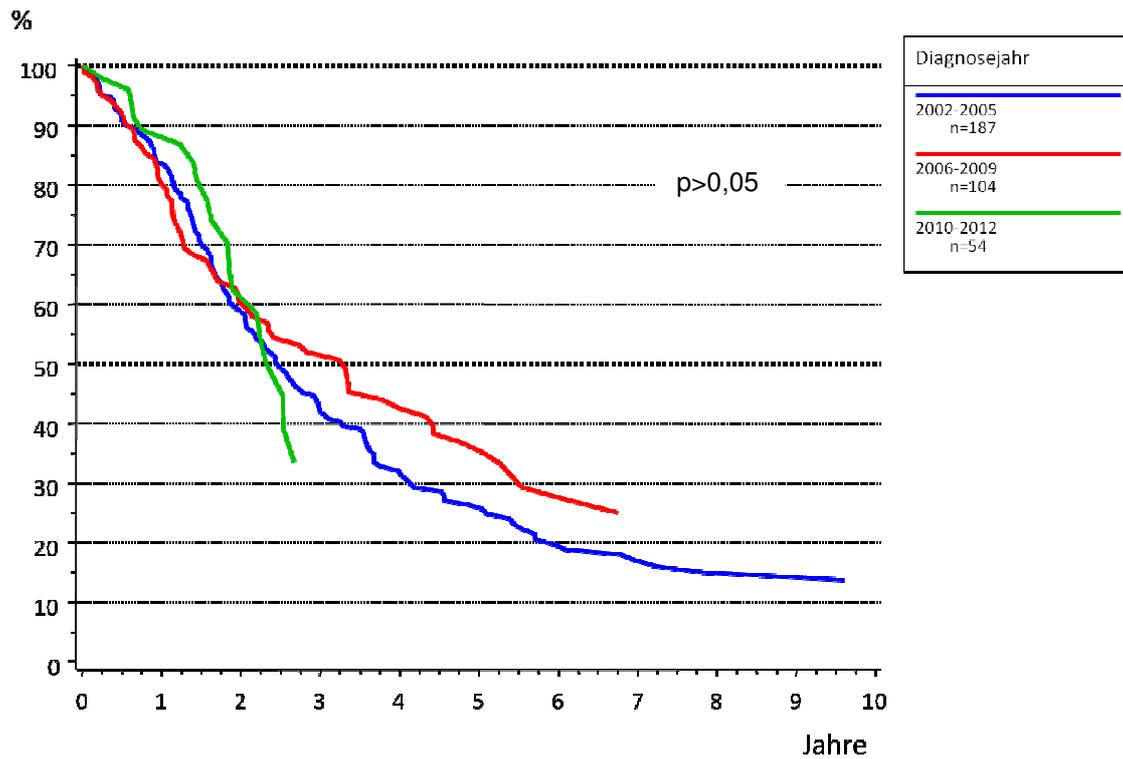


Abbildung 12: Relatives Überleben nach Zeitraum, Alter <70J, n=345

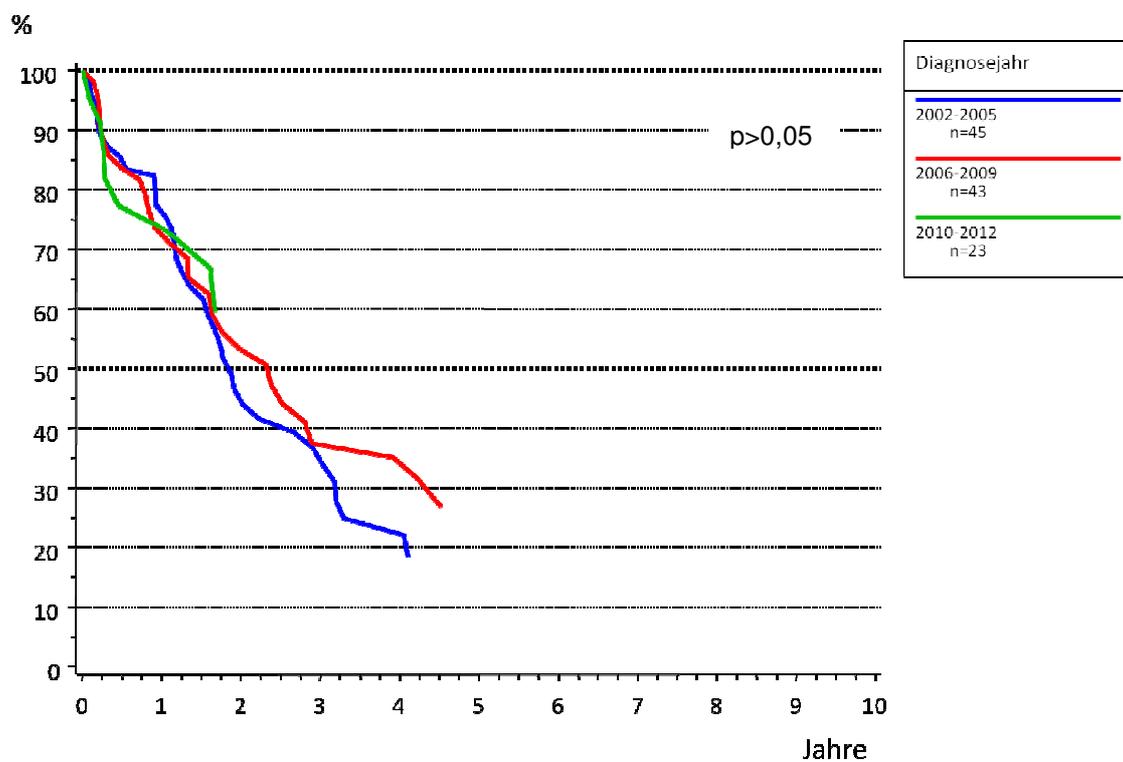


Abbildung 13: Relatives Überleben nach Zeitraum, Alter ≥ 70J, n=111

3.4 Multivariate Analyse

3.4.1 Patienten-, tumor- und therapiebezogene Faktoren

In einer multivariaten Analyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben untersucht. Es zeigte sich, dass Lymphknotenmetastasierung, niedriger Differenzierungsgrad, Vorhandensein von mehr als 5 Lebermetastasen sowie extrahepatische Metastasierung signifikante Einflussfaktoren darstellen (Tabelle 9). Das Alter der Patienten, das Geschlecht, der Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Lokalisation des Primärtumors, das T-Stadium oder die Resektionsgrenze hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Analyse der therapiebezogenen Faktoren ergab einen signifikanten Einfluss der vollständigen Lebermetastasenresektion und der intensivierten Erstlinienchemotherapie auf das Überleben. Die Antikörpertherapie beeinflusst das Überleben auch positiv, hier ist der Unterschied aber nicht signifikant.

Tabelle 9: Multivariate Analyse aller prognostischen patienten-, tumor- und therapiebezogenen Faktoren im Hinblick auf das Überleben (HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall)

	HR	95% CI	p
Alter			0,3345
<70J.	1		
≥70J.	1,160	0,858 – 1,569	
Geschlecht			0,5820
Männlich	1		
Weiblich	0,929	0,716 – 1,206	
Zeitraum			0,1231
2002 – 2005	1		
2006 - 2012	1,267	0,938 – 1,712	
Lokalisation des Primärtumors			0,1311
Kolon	1,230	0,940 – 1,610	
Rektum	1		
T-Status			0,3897
T1/T2	1		
T3	1,518	0,873 – 2,638	
T4	1,704	0,933 – 3,113	
Keine Angaben	1,602	0,632 – 4,063	

N-Status			
N0	1		0,0241
N1	1,431	0,982 – 2,086	
N2	1,778	1,215 – 2,602	
Keine Angaben	1,917	0,940 – 3,909	
Grading			
G1/G2	1		0,0012
G3/G4	1,599	1,241 – 2,062	
Keine Angaben	0,949	0,450 – 2,003	
Resektionsgrenze			
R0	1		0,0797
R1	1,386	0,792 – 2,426	
R2	0,843	0,447 – 1,589	
Keine Angaben	1,424	1,041 – 1,948	
Anzahl der Lebermetastasen			
1	1		0,0006
2-5	1,104	0,729 – 1,671	
>5	1,898	1,247 – 2,888	
Keine Angaben	0,964	0,599 – 1,549	
Synchrone extrahepatische Metastasierung			
Nicht vorhanden	1		0,0069
Vorhanden	1,532	1,146 – 2,048	
Keine Angaben	0,596	0,209 – 1,701	
Lebermetastasen Resektion + Lokalthherapie			
Keine Resektion	1		<0,0001
Vollständig	0,319	0,224 - 0,452	
Nicht vollständig	0,809	0,562 – 1,164	
Erstlinienchemotherapie			
Keine Chemotherapie	1		<0,0001
Nur Basistherapie	0,621	0,408 – 0,944	
Intensivierte Chemotherapie	0,385	0,265 – 0,559	
Keine Angaben	0,538	0,302 – 0,959	
Antikörpertherapie			
Nicht durchgeführt	1		0,1135
Durchgeführt	0,755	0,532 – 1,069	

3.4.2 Altersgruppen

In einer weiteren Analyse wurden die mittels schrittweiser Selektion (*stepwise forward selection*) ermittelten Faktoren für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für die beiden Altersgruppen untersucht (Tabelle 10). In dieser altersspezifischen Subgruppenanalyse hatte der N-Status in beiden Altersgruppen keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Überleben; das Vorhandensein synchroner extrahepatischer Metastasierung war in der Gruppe der über 70-Jährigen kein signifikanter Risikofaktor mehr. Die Signifikanz aller anderen Variablen wurde in dieser Analyse bestätigt.

Als die effektivste Therapie wurde die vollständige Resektion der Lebermetastasen ermittelt (HR 0,313, $p < 0,0001$), gefolgt von intensivierter Chemotherapie (HR 0,371, $p < 0,0001$). Der positive Einfluss der Chemotherapie war in der Gruppe der älteren Patienten deutlicher als in der Gruppe der jüngeren Patienten (<70J.: intensivierte Therapie HR 0,427, Basistherapie HR 0,719; ≥ 70 J.: intensivierte Therapie HR 0,242, Basistherapie HR 0,435).

	Gesamtkollektiv (n=456)			<70J. (n=345)			≥70J. (n=111)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
N-Status									
N0	1		0,0206	1		0,0708	1		0,0596
N1	1,348	0,938 – 1,937		1,339	0,886 – 2,024		1,047	0,432 – 2,537	
N2	1,587	1,098 – 2,294		1,674	1,106 – 2,534		1,117	0,443 – 2,818	
Keine Angaben	1,907	1,222 – 2,975		1,709	1,012 – 2,886		2,979	1,084 – 8,187	
Grading									
G1/G2	1		0,0009	1		0,0143	1		0,0132
G3/G4	1,600	1,249 – 2,050		1,539	1,151 – 2,057		2,293	1,279 – 4,109	
Keine Angaben	1,017	0,485 – 2,131		1,283	0,576 – 2,858		0,256	0,024 – 2,704	
Anzahl der Lebermetastasen									
1	1		0,0001	1		0,0020	1		0,0295
2-5	1,033	0,686 – 1,555		1,003	0,611 – 1,648		1,406	0,597 – 3,312	
>5	1,832	1,216 – 2,762		1,613	0,981 – 2,650		3,366	1,404 – 8,071	
Keine Angaben	0,855	0,537 – 1,360		1,696	0,390 – 1,241		1,941	0,808 – 4,666	
Synchrone extrahepatische Metastasierung									
Nicht vorhanden	1		0,0003	1		0,0002	1		0,9985
Vorhanden	1,701	1,294 – 2,236		1,895	1,370 – 2,621		1,001	0,557 – 1,799	
Keine Angaben	0,566	0,197 – 1,621		0,394	0,085 – 1,824		0,956	0,181 – 5,060	
Lebermetastasen Resektion + Lokaltherapie									
Keine Resektion	1		<0,0001	1		<0,0001	1		0,0103
Vollständig	0,313	0,225 – 0,437		0,310	0,210 – 0,456		0,298	0,236 – 0,653	
Nicht vollständig	0,787	0,558 – 1,108		0,788	0,527 – 1,179		0,882	0,422 – 1,842	
Erstlinienchemotherapie									
Keine Chemotherapie	1		<0,0001	1		0,0003	1		0,0006
Nur Basistherapie	0,673	0,452 – 1,003		0,719	0,425 – 1,216		0,435	0,218 – 0,865	
Intensivierte Chemotherapie	0,371	0,264 – 0,521		0,427	0,278 – 0,656		0,242	0,121 – 0,482	
Keine Angaben	0,570	0,325 – 1,000		0,637	0,322 – 1,259		1,010	0,291 – 3,511	

Tabelle 10: Multivariate Analyse separat für das Gesamtkollektiv sowie die beiden Altersgruppen. Die einbezogenen Variablen wurden mittels schrittweiser vorwärtsgerichteter Regression (stepwise forward selection) ermittelt. (HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Diese Arbeit beschäftigte sich mit dem synchron hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom. Diese Gruppe wurde ausgewählt, da sie im Gegensatz zu der Gruppe der metachron metastasierten homogener ist und somit Zeitpunkt der Metastasierung als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben [15] [38] ausgeschaltet werden konnte.

Diese Studie wurde anhand der Patientendokumentation am Klinikum Großhadern sowie der Überlebensdaten aus dem Tumorregister München (TRM) durchgeführt. Der retrospektive Charakter machte die Arbeit abhängig von der klinischen Dokumentation, die in einigen Fällen unvollständig war und deren Lücken sich nicht nachträglich schließen ließen.

Diese Problematik weist auf die Bedeutung eines korrekt geführten Tumorregisters hin, was ein entsprechendes Bewusstsein bei allen an der klinischen Patientenversorgung beteiligten Personen voraussetzt, um eine saubere Dokumentation allseits und allzeit zu gewährleisten. Zur weiteren Untersuchung der Versorgungsrealität wäre eine breit angelegte Beobachtungsstudie sinnvoll, mittels welcher über die lokalen Datensätze eines Tumorregisters hinausgehend die hier gezeigten Ergebnisse für die Gesamtkohorte entsprechender Tumorpatienten validiert werden könnten.

Durch den Zugriff auf die im TRM gespeicherten Daten konnte das Patientenüberleben in Relation zu den verschiedenen Therapiemaßnahmen wesentlich umfangreicher dargestellt werden. Die ausführlichen Informationen zum Follow-up wären ohne diese Daten nicht zugänglich gewesen. Das TRM erfasst alle Todesbescheinigungen aus der Region, die entweder einen im TRM bekannten Patienten betreffen oder auch eine Tumordiagnose enthalten. Es werden allerdings nicht nur die Todesfälle erfasst, sondern auch einige Informationen zum Verlauf. Durch eine konsequente Erfassung pathologischer Befunde konnten die Tumordiagnosen auch histologisch bestätigt werden [44]. Dank des Zugriffs auf die Datenbank des TRM konnten die Ergebnisse aus dieser Studienkohorte mit den Daten einer größeren Population verglichen werden (4.2.7 Das untersuchte Kollektiv im epidemiologischen Kontext).

Diese Arbeit entspricht aufgrund der prospektiven Datenerfassung im Tumorregister ihrem Charakter nach einer Beobachtungsstudie, was Vorteile aber auch Nachteile

gegenüber anderen Studiendesigns mit sich bringt. Die Ergebnisse dieser Studie bilden bereits eine „Real-Life-Effectiveness“ [45] des Behandlungserfolgs von älteren und jüngeren Patienten mit kolorektalem Karzinom am Klinikum Großhadern ab, die nicht der „Schönung“ der oftmals sehr restriktiven Einflusskriterien einer randomisierten, klinischen Studie unterliegen. Andererseits sind die hier gezeigten Behandlungsergebnisse bei aggressiver Therapie älterer Darmkrebspatienten mit Zurückhaltung zu interpretieren, da sie sicherlich einem erheblichen Selektionsbias unterliegen. Zum einen ist das Kollektiv unserer Studie kein Zufallskollektiv, da eine Vorselektion bereits bei der Zuweisung der Patienten stattfindet (4.2.7 Das untersuchte Kollektiv im epidemiologischen Kontext). Zum anderen erfolgt bei der Therapieentscheidung für die aggressive Therapie zweifelslos eine weitere Selektion hinsichtlich Operabilität und Therapiefähigkeit. Somit entspricht das Kollektiv der älteren Patienten, welches von einer intensiven Therapie hier profitieren scheint, biologisch am ehesten nicht einem repräsentativen Querschnitt durch die altersgleiche Gesamtpopulation, sondern einem durchschnittlich eher gesünderem Kollektiv. Letztlich wären diese Ergebnisse nur durch adäquate randomisiert-kontrollierte Studien an älteren Patienten zu verifizieren.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Altersverteilung

Der Altersmedian bei Diagnosestellung in dem hier untersuchten Kollektiv (synchron hepatisch metastasierter Patienten) betrug 62,9 Jahre. Der Altersmedian aller Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom im Einzugsgebiet des TRM in dem Zeitraum 2002-2012 betrug 69,6 Jahre (TRM, nicht publizierte Daten). Somit ist das Kollektiv dieser Studie deutlich jünger als das entsprechende Kollektiv im Einzugsgebiet des TRM. Dies könnte sich durch eine möglicherweise größere Motivation der jungen Patienten, ihre Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum behandeln zu lassen, erklären. Ein solcher Effekt konnte in einer Untersuchung von 7.835 Patienten, derzufolge die Lage und Erreichbarkeit der Klinik für die älteren Patienten (≥ 80 Jahre) eine wichtigere Rolle spielte als für die jüngeren Patienten [46], gezeigt werden. Auch die ärztliche Zuweisungspraxis im Einzugsgebiet des Klinikums Großhadern ist wahrscheinlich vom Alter des Patienten abhängig.

4.2.2 Resektion der Lebermetastasen

Es konnte ein besseres Überleben der kurativ leberresezierten Patienten gezeigt werden. Der Überlebensvorteil der vollständigen Leberresektion gegenüber keiner Resektion betrug bei den jüngeren Patienten 3,9 Jahre, bei den älteren Patienten 3,2 Jahre (Tabelle 7). Diese Erkenntnis war nicht überraschend, da die Lebermetastasenresektion als Methode der Wahl anerkannt ist [19]. In der multivariaten Analyse hatte diese Variable von allen untersuchten Faktoren den größten positiven Einfluss (HR 0,313, $p < 0,0001$), dies trifft für beide Altersgruppen zu (Tabelle 10). Zusätzlich zu den Vorteilen, die die Resektion nach sich zieht, muss auch die Patientenselektion für einen solchen Eingriff bei Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es ist davon auszugehen, dass die palliativ Behandelten schon zu Beginn der Therapie eine schlechtere Ausgangssituation hatten. Die viel größere Tumorlast, die sich in extrahepatischer Metastasierung oder auch in der Anzahl der Lebermetastasen widerspiegelt, spielt hier sicherlich eine große Rolle. Dies zeigt die multivariate Analyse der Risikofaktoren (Tabelle 9). Desweiteren stellen der schlechte Allgemeinzustand und etwaige Komorbiditäten Kontraindikationen für eine Leberresektion dar, gleichzeitig sind sie aber auch unabhängige negative Prognosefaktoren. Allerdings wurden diese Faktoren in dieser retrospektiven Studie nicht berücksichtigt, da der Umfang der Patientendokumentation dies nicht erlaubte.

In einer ergänzenden Auswertung (Abbildung 9) wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die 1 Jahr nach Diagnosestellung noch lebten. In der Vorauswertung (Abbildung 8) fiel auf, dass innerhalb des ersten Jahres nach Leberresektion kein Patient verstorben war. Dies könnte auf einen Einschlussbias durch die ausschließliche Operation von Patienten in gutem Allgemeinzustand zurückzuführen sein. Die Abbildung 9 zeigt jedoch, dass selbst bei Ausblendung des Überlebensvorteils im ersten Jahr auch langfristig eine nachhaltige Überlegenheit der Leberresektion besteht, das mediane Überleben ist um mehr als 2 Jahre verlängert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) nach Resektion von Lebermetastasen beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom beträgt je nach Studie 28 bis 58% [17-20, 47], die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit 5-JÜR von 55% ab Diagnose sind somit mit den in der Literatur angegebenen Zahlen vergleichbar. Auch auf regionaler Ebene (Bayern) lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

(Tabelle 7) vergleichen. Eine Untersuchung aus Regensburger Tumorregister [7] zeigte ein medianes Überleben von 4,3 Jahren bei Patienten nach Resektion der Lebermetastasen (die hier vorliegende Arbeit: 5,0 Jahre) und 1,9 Jahre bei Patienten ohne Resektion der Lebermetastasen (die hier vorliegende Arbeit: 1,6 Jahre). Der größere Überlebensvorteil im hier untersuchten Kollektiv lässt auf eine gute Patientenselektion schließen.

4.2.3 Basischemotherapie und intensivierete Chemotherapie

Die Patienten, die eine weniger intensive Chemotherapie bekamen, zeigten eine Tendenz zu schlechterem Überleben, zumindest innerhalb der ersten 4 Jahre (Abbildung 10). Das Ergebnis dieser univariaten Analyse war jedoch nicht signifikant. Im weiteren Verlauf kreuzten sich die Überlebenskurven. Das frühe Überleben war also tendenziell besser in der intensiv therapierten Gruppe, über das Langzeitüberleben können keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Die folgende multivariate Analyse, in der die Chemotherapie gegenüber anderen Risikofaktoren untersucht wurde, zeigte jedoch einen signifikanten Vorteil der Chemotherapie auf das Überleben. Dieser Effekt war bei beiden Altersgruppen zu beobachten und für die intensivierete Chemotherapie am stärksten ausgeprägt (Tabelle 10).

Diese Untersuchung zeigt, dass die intensivierete Chemotherapie, die Irinotecan oder Oxaliplatin beinhaltet, zu besserem Überleben im Vergleich zu der Basistherapie mit Fluoropyrimidinen führt. Diese Erkenntnis ist zwar nicht überraschend, da die Studienlage einen Vorteil der zusätzlichen Gabe von Irinotecan und Oxaliplatin belegt und diese klinisch etabliert sind [48-50]. Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit dieser Unterschied in der vorliegenden Arbeit tatsächlich auf eine höhere Effektivität der Therapie zurückzuführen ist. Hier spielt die Selektion der Patienten vermutlich auch eine wichtige Rolle. Zum einen werden fortgeschritten metastasierte Patienten – welche nur für eine palliative Therapie in Frage kommen - im Gegensatz zu limitiert metastasierten Patienten – welche ggf. sekundär kurativ resektabel sein können – in der Regel weniger aggressiv therapiert. Somit erhält zumindest ein Teil der Patienten allein aufgrund der besseren onkologischen Prognose die intensivierete Therapie. Zum anderen kommen Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten häufig für eine intensive Chemotherapie nicht in Betracht, da der Effekt der zu erwartenden Nebenwirkungen (1.1 Möglichkeiten zur Behandlung von Lebermetastasen) auf entsprechend vorgeschädigte Organsysteme prognostisch berücksichtigt werden muss. Auch hier liegt

also ein Bias zugunsten der intensiv therapierten Patienten vor. Der Stellenwert der Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Chemotherapien wurde im Rahmen von randomisierten Studien schon hinreichend bestätigt. Demgegenüber zeigt die vorliegende Untersuchung die Grenzen der Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv aller Patienten unabhängig von den Einschlusskriterien einer Medikamentenstudie auf.

4.2.4 Überleben im Laufe der Jahre

Ab 2006 (Abbildung 12) konnte eine Verbesserung des Überlebens bei den jüngeren Patienten beobachtet werden. Bei den Älteren (Abbildung 13) war es bei kleiner Fallzahl nicht möglich, eine sichere Aussage dazu zu treffen.

In dem hier untersuchten Kollektiv sind im Laufe der Jahre immer mehr Patienten chemotherapeutisch behandelt worden. Auch der Anteil der mit der intensivierten Chemotherapie behandelten Patienten hat sich im Laufe der Jahre erhöht (Tabelle 5). Eine weitere Erklärung für die Verbesserung des Überlebens bei den Jüngeren ist die Etablierung der antikörperbasierten Therapien. Im Jahre 2004 wurden Bevacizumab und Cetuximab, zwei Antikörper und Vertreter der *targeted therapy*, für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Dies könnte die Verbesserung des Überlebens ab 2006 erklären, da die Anwendung der Antikörper im klinischen Alltag vor dem Jahre 2004 nur sporadisch erfolgte (am ehesten im Rahmen von Studien) und dadurch eine Verbesserung im Überleben für den Diagnosezeitraum ab 2006 nachvollziehbar ist. Auch in dem hier untersuchten Kollektiv konnte ein Anstieg der Rate der mit Antikörpern behandelten Patienten beobachtet werden (Abbildung 4). Die Studienlage bekräftigt diese Ergebnisse. Man weiß inzwischen, dass der Zusatz von Bevacizumab Vorteile bezüglich des Überlebens bringt [27]. Die Patienten mit primär resektablen synchronen Lebermetastasen profitieren zwar nicht vom Zusatz von Cetuximab [29], die Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen jedoch schon [30].

Was die Therapieoption der Lebermetastasenchirurgie betrifft, konnte in dem hier untersuchten Kollektiv eine im Vergleich zu den in der Literatur bekannten Daten ohnehin deutlich höhere Rate an vollständiger Beseitigung aller Lebermetastasen beobachtet werden. Über den gesamten Zeitraum hinweg wurde in dem hier untersuchten Kollektiv bei 36,3% aller Patienten eine vollständige Resektion der hepatischen Metastasen durchgeführt, verglichen mit ca. 20% in einer anderen aktuellen Studie [13]. An dieser Stelle spielen die Besonderheiten des Patientenkollektivs im Klinikum Großhadern sicher eine Rolle (4.2.7 Das untersuchte Kollektiv im

epidemiologischen Kontext). Im Laufe der Jahre sind die Einschlusskriterien, die chirurgischen Techniken, die perioperative Betreuung verbessert worden, sodass die Sicherheit der Leberoperation auch zunahm. Eine vorausgehende Arbeit zeigte, dass die chirurgischen Fortschritte insbesondere in dem Zeitraum 1998-2004 zur Verbesserung des Überlebens führten, die Entwicklung neuer Chemotherapien war hingegen für die Fortschritte zwischen 2004 und 2006 verantwortlich [13]. Die vorliegende Arbeit deckt beide Zeiträume ab und beide Effekte lassen sich anhand der vorliegenden Daten nachvollziehen.

4.2.5 Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Überleben der Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom von mehreren Faktoren abhängt. Zum einen beeinflussen tumorbezogene Faktoren das Überleben: das Grading, die Lymphknotenmetastasierung, die Anzahl der Lebermetastasen sowie die extrahepatische Metastasierung. All diese Faktoren sind in der Literatur bekannt [51]. In der altersspezifischen Subgruppenanalyse waren der N-Status in beiden Altersgruppen sowie das Vorhandensein synchroner extrahepatischer Metastasierung in der Gruppe der über 70-Jährigen keine signifikanten Risikofaktoren mehr. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl in der Subgruppenanalyse zurückzuführen.

In der multivariaten wurde das Alter jedoch nicht als ein unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Dies steht in einem gewissen Widerspruch zur publizierten Literatur, welche das Alter immer wieder als einen Einflussfaktor auf das Überleben nennt. [38, 52]. Diese Diskrepanz kann mehrere Gründe haben: Erstens lässt Einschluss von ausschließlich synchron metastasierten Patienten mit eher ungünstiger Prognose das Alter als Risikofaktor in den Hintergrund rücken. Zweitens wurde in der vorliegenden Untersuchung durch die Berücksichtigung mehrerer patienten-, tumor- und therapieassoziierter Faktoren ein besonders umfassendes Bild der Tumorerkrankung gezeichnet, welches die Bedeutung des Alters minimiert. Die häufigere Anwendung der intensivierten Therapie (Tabelle 3) und die häufiger durchgeführte Resektion der Lebermetastasen (Tabelle 2) bei den jüngeren Patienten sind für den Unterschied im Überleben zwischen den beiden Altersgruppen ausschlaggebend. Und schließlich ist die Identifikation von Risikofaktoren immer auch abhängig vom Umfang der Untersuchung, deutlich größere Studien mögen zwar das Alter als Risikofaktor identifizieren, der Einfluss bleibt aber gering [7].

4.2.6 Unterschiede zwischen den jüngeren und älteren Patienten

Das Alter der Patienten beeinflusste das Überleben nicht. Innerhalb einer Behandlungsgruppe (dies trifft sowohl für das chirurgische Vorgehen, wie auch für die Chemotherapie zu) zeigten die älteren Patienten ein ähnliches Überleben wie die Jüngeren (Abbildung 8, Abbildung 11). Die älteren Patienten wurden jedoch offensichtlich zurückhaltender behandelt - auch hier trifft die Aussage sowohl für das chirurgische wie auch für das chemotherapeutische Management zu (Abbildung 3, Tabelle 2).

Chemotherapie

Unter den Patienten, die nur die Basistherapie (5-FU oder Capecitabine, kombiniert mit Folsäure) erhielten, zeigten die Älteren ein schlechteres Überleben als die Jüngeren (Abbildung 11). In einer älteren randomisierten Untersuchung [53] wurden bei Therapie mit 5-FU keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen 2 Altersgruppen (auch <70 und ≥ 70) festgestellt. Allerdings gab es in dem Zeitraum, aus dem diese Daten stammen, keine intensiviertere Chemotherapie als Therapieoption und alle Patienten erhielten die Basistherapie. Somit sind diese beiden Studien miteinander nicht vergleichbar, da in dem hier untersuchten Kollektiv schon eine Vorselektion bei der Wahl des Chemotherapieprotokolls stattfand.

In letzter Zeit wurden wenige weitere Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten des kolorektalen Karzinoms bei älteren und jüngeren Patienten verglichen. Eine Untersuchung zeigte, dass die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin auch für ältere (≥ 70) Patienten Vorteile bezüglich des Überlebens und der Remissionsrate bei allerdings höherer Nebenwirkungsrate bringt [54]. Eine andere Studie brachte das Ergebnis, dass die Wirksamkeit und Sicherheit der Irinotecan-basierten Therapie sich nicht zwischen älteren und jüngeren Patienten unterscheiden [55-57]. Diese Studien gehören zu den wenigen Arbeiten, die sich mit der Behandlung der älteren Patienten beschäftigten. Diese begrenzte Datenlage zeigt lediglich eine grobe Richtung, wie die älteren Patienten behandelt werden sollten (sie sollten auch eine entsprechende Chemotherapie erhalten, jedoch unter besonderer Berücksichtigung der Komorbiditäten [3]). Sie decken jedoch nicht das ganze Spektrum klinischer Fragestellungen für die Therapie der älteren Patienten ab.

Die beiden Altersgruppen zeigten ein sehr ähnliches Überleben für die intensiviertere Therapie. Für die Durchführung einer Chemotherapie scheint zu gelten, dass die älteren

Patienten innerhalb der eigenen Altersgruppe besonders stark von der intensivierten Chemotherapie profitierten. Der Unterschied im medianen Überleben zwischen der Basis- und der intensivierten Chemotherapie betrug bei den Älteren 0,8 Jahre (bei den Jüngeren: 0,4 Jahre). Auch hier mag wiederum ein Selektionsbias zugunsten gesünderer älterer Patienten eine Rolle spielen. Dennoch unterstreichen diese Ergebnisse zumindest für die so selektierten Patienten den Stellenwert einer aggressiven systemischen Chemotherapie.

Leberresektion

Auch die vollständige Lebermetastasenresektion wurde seltener bei den älteren Patienten durchgeführt: 39,2% bei den Jüngeren und 28,1% bei den Älteren (Tabelle 2), dieses Ergebnis bestätigt die bereits in der Literatur beobachtete Tendenz [47].

Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung

Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, dass die Häufigkeit der Anwendung bestimmter Therapieformen deutlich vom Alter abhängt. Diese Erkenntnis findet Bestätigung in der Literatur. Sowohl die Resektion der Lebermetastasen wird im Alter seltener durchgeführt [58], wie auch die Chemotherapie [59].

Verschiedene Interpretationen dieser Ergebnisse sind möglich. Einiges spricht dafür, dass der Patientenwille sich in den unterschiedlichen Altersgruppen unterscheidet. Die älteren Patienten lehnen eine Leberresektion signifikant häufiger ab [60]. Die meisten jüngeren Patienten erhoffen sich von der Therapie Heilung. Sie würden mehr riskieren und mehr Nebenwirkungen in Kauf nehmen wollen, weil das Therapieziel für sie Heilung bedeutet. Für die älteren Patienten hingegen spielt oft die Lebensqualität angesichts der schweren Krankheit und des näher gerückten Todes eine wichtigere Rolle. Daher sind sie intensiven Therapieformen vermutlich zurückhaltender gegenübergestellt. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Komorbidität, die mit höherem Alter ansteigt. Insbesondere die kognitive Beeinträchtigung ist ein wichtiger Faktor [61]. Für vorerkrankte Patienten ist eine intensive Behandlung oft nicht mehr gerechtfertigt, da sie letztendlich möglicherweise mehr schadet als nützt. Komorbidität darf allerdings nicht mit funktionellen Status, der die Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Leben erfasst, gleichgesetzt werden [62]. Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielt das multidimensionale geriatrische Assessment [62, 63], um den Allgemeinzustand der älteren Patienten besser zu erfassen. Diese beiden Punkte, der Patientenwille und die Komorbiditäten sollten bei der Therapieentscheidung

thematisiert werden, um Missverständnisse zu vermeiden. Es darf nicht davon ausgegangen werden, dass der ältere Patient sich sowieso keine intensive Therapie wünscht.

Offen bleibt noch eine andere mögliche Erklärung für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Man weiß, dass das Alter nicht mit Komorbidität gleichzusetzen ist. Eine große multizentrische Studie [64] untersuchte die Unterschiede in dem Outcome nach Leberresektion bei älteren (≥ 70 J.) und jüngeren (< 70 J.) Patienten. Die Autoren dieser Arbeit sehen anhand ihrer Ergebnisse kein Alterslimit für eine Leberresektion, trotz einer signifikant erhöhten Mortalität (60 Tage- Mortalität von 1,6% respektive 3,8% $p < 0,001$ sowie eine 3-Jahresüberlebensrate von 60,2% respektive 57,1% $p < 0,001$). Andere Studien zeigen keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen den älteren und jüngeren Patienten [60, 65]. Insbesondere die Rate der operationsbezogenen Komplikationen im Alter unterscheidet sich nicht von derer jüngerer Patienten [60], sodass die Therapieoption der Leberresektion im Alter bei selektierten Patienten als eine berechtigte Therapieform gefordert werden muss. Es bleibt offen, ob in der täglichen Patientenversorgung tatsächlich so gehandelt wird. Berücksichtigt man die Beobachtung, dass die älteren Patienten bei den Therapieentscheidungen selbst weniger aktiv sind als die Jüngeren und sich häufiger auf die Ärzte verlassen [66, 67], liegt es in der Verantwortung der Ärzte, den Patienten das gesamte Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten aufzuzeigen.

Das Problem der unterschiedlichen Therapieformen je nach Alter betrifft alle Karzinome und alle Krankheiten, nicht nur das kolorektale Karzinom. Diese Frage war das Thema einer Studie, bei der Patientinnen mit Mammakarzinom und Patientinnen mit kolorektalem Karzinom zu deren Krebsbehandlung befragt wurden [68]. Es zeigte sich, dass die Therapieentscheidung tatsächlich durch das Alter beeinflusst wird - sowohl vonseiten der Ärzte wie auch der Patientinnen selbst: den älteren Patientinnen wurde eine adjuvante Therapie seltener vorgeschlagen. Desweiteren berichten die Autoren, dass die Älteren solch eine Therapie auch eher ablehnen würden als die Jüngeren, nicht zuletzt aus Angst vor Nebenwirkungen.

Die Gründe für die zurückhaltende Therapie der Älteren bleiben im Rahmen dieser Studie spekulativ. In der Literatur gibt es Hinweise dafür, dass diese Entscheidung sowohl vonseiten der Ärzte wie auch der Patienten beeinflusst wird. Wie bewusst dies passiert, muss im Rahmen großer prospektiver Untersuchungen untersucht werden. Besonders wichtig für eine aussagekräftige und wertvolle Auseinandersetzung mit der

Frage der zurückhaltenden Behandlung der älteren Patienten ist die Berücksichtigung der Motivation der Patienten und der Ärzte.

4.2.7 Das untersuchte Kollektiv im epidemiologischen Kontext

Das hier untersuchte Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit primär hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom. Alle wurden im Laufe der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern behandelt. Das Patientenkollektiv in dieser Studie bestand allerdings nicht nur aus Patienten, die für die gesamte Tumorbehandlung am Klinikum Großhadern angebunden waren. Viele Patienten befanden sich lediglich zeitweise während ihrer Therapie in der Chirurgischen Klinik Großhadern. Somit bestand eine gewisse Vorselektion in dieser Studie. Es wäre denkbar, dass einige Patienten beispielsweise nur für die Leberoperation zugewiesen wurden.

Um eine solche Vorselektion zu vermeiden, müssten breit angelegte Studien an Krankenhäusern aller Versorgungsstufen durchgeführt werden. Somit würde der Einfluss der Vorselektion minimiert werden. Die Ergebnisse einer solchen Beobachtungsstudie und die daraus folgenden Schlussfolgerungen würden auf die breite Population besser übertragen werden können (4.1 Diskussion der Methoden).

Vergleicht man das Überleben in dem hier untersuchten Patientenkollektiv (Abbildung 5, Abbildung 7) mit dem Überleben aller Patienten im Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM, nicht publizierte Daten: 5-JÜR 9,1% im Zeitraum 2002-2004 und 11,3% im Zeitraum 2005-2012) erkennt man deutliche Unterschiede. Während in dem hier untersuchten Kollektiv nach 5 Jahren ab Diagnose noch 25,6% aller Patienten lebten (vollständige Resektion der Lebermetastasen: 50,8%; keine Resektion der Lebermetastasen: 6,8%), waren es im gesamten Einzugsgebiet des TRM deutlich weniger.

Diese Unterschiede könnten viele Gründe haben. Es ist davon auszugehen, dass – wie bereits oben erwähnt- eine gewisse Vorselektion für diese Studie bereits bei der Zuweisung der Patienten ins Klinikum Großhadern stattfand. Es erscheint nachvollziehbar, dass auswärtige Ärzte eher die Patienten mit Chancen auf eine Leberresektion, d.h. mit einer sowieso besseren Prognose, ins Klinikum Großhadern einweisen würden. Andere Patienten, bei denen eine Leberresektion nicht in Frage kommt, bleiben wahrscheinlich für die gesamte Behandlung in einer peripheren Klinik. Ein weiterer Grund für ein besseres Überleben könnte die interdisziplinäre

Zusammenarbeit zwischen den Chirurgen, Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Pathologen im Rahmen von Tumor-Boards sein, welche in anderen Kliniken u.U. noch nicht in dem Maße etabliert sind.

4.3 Bedeutung der Studie

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit einer der drei wichtigsten (sowohl hinsichtlich der Inzidenz wie auch der Letalität) Krebserkrankungen in Deutschland. Der Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter, verbunden mit steigender Lebenserwartung der westlichen Bevölkerung, wird zwangsläufig zu einer Zunahme der Relevanz dieses Krankheitsbildes in der Zukunft führen.

Obwohl das kolorektale Karzinom in erster Linie eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt, wird diese Erkrankung auch oft bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Der Altersmedian in Deutschland beträgt 71 Jahre bei Männern und 75 Jahre bei Frauen [2]. In der vorliegenden Arbeit, die sich nur mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom befasste, lag die Bandbreite des Erkrankungsalters zwischen 27 und 96 Jahren, mit einem Altersmedian von 62,4 Jahren. Dies zeigt, dass es nicht ausreicht, eine Therapiestudie für alle Patienten durchzuführen, ohne dabei den Einfluss des Alters zu beachten. Es gibt aktuell zu wenige Arbeiten, die zwischen verschiedenen Altersgruppen differenzieren.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die über 70-Jährigen vorsichtiger behandelt werden. Sie erhalten seltener eine potenziell kurative Resektion der Lebermetastasen. Trotzdem zeigen sie in der jeweiligen Behandlungsgruppe kein schlechteres Überleben als die Jüngeren. Diese Studie liefert somit Hinweise dafür, dass das Alter per se keine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung für einen solchen chirurgischen Eingriff spielen sollte. Diese Denkweise hat sich zwar schon in vielen Kliniken etabliert, dennoch wird im Alter oft immer noch zurückhaltender gehandelt.

Für die Therapieoption der Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass in dem hier untersuchten Kollektiv die älteren Patienten ein ähnlich gutes Überleben wie die Jüngeren zeigten, wenn sie die intensiviertere Therapie erhielten. Dieses Ergebnis ist insofern interessant, als dass klinische Studien, die die älteren Patienten berücksichtigen, sehr rar sind. Meistens werden die älteren Patienten von vornherein ausgeschlossen und es gibt keine klaren Therapiekonzepte für deren Behandlung [69]. Diese Arbeit war keine kontrollierte, randomisierte Studie. Sie liefert allerdings

Hinweise, dass die älteren Patienten auch von aggressiveren Therapien profitieren können. Um das mit Sicherheit klären zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Es müssen breit angelegte Therapiestudien durchgeführt werden, die alle Altersgruppen und auch die Komorbidität berücksichtigen.

Letztendlich konnte aber im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden, ob die eher zurückhaltende Therapie der älteren Patienten begründet ist. Offen bleibt die Frage, ob die effektivere Therapie den älteren Patienten unbegründet vorenthalten wird, oder ob der Allgemeinzustand der älteren Patienten so schlecht ist, dass man die intensivere Therapie aufgrund befürchteter Komplikationen nicht verantworten kann. Um diese Frage klären zu können, müsste man z.B. den Karnofsky-Index oder das Vorhandensein therapieentscheidender Kontraindikationen zum Diagnosezeitpunkt mit der Therapieentscheidung korrelieren. Dafür war die mir zur Verfügung stehende Patientendokumentation nicht ausführlich genug.

Es sind weitere prospektive Untersuchungen notwendig, die die älteren Patienten berücksichtigen. Nur so kann man klären, welche Therapie für die älteren Patienten den besten Nutzen bringt.

4.4 Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse suggerieren, dass die älteren Patienten zurückhaltender behandelt werden. Bei gleicher Behandlung zeigen sie aber ähnliche Überlebenszeiten wie die Jüngeren. Für die Patientenversorgung bedeutet dies die Notwendigkeit von Umdenken bei der Indikationsstellung. Das Alter alleine soll kein entscheidender Faktor sein. Die Gründe für diese Ergebnisse bleiben letztendlich unklar. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, ob diesen Ergebnissen rein medizinische Überlegungen zu Grunde liegen. Denkbar wären auch ökonomische oder sozialpolitische Gründe, die gerade in einer alternden Gesellschaft zunehmend berücksichtigt werden. Diese Aspekte werden in der Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen, gerade deswegen sind weitere Studien zum Nutzen von verschiedenen Therapien in unterschiedlichen Altersgruppen notwendig.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit primär hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom. Um diese Ergebnisse zu vervollständigen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere sollte das Kollektiv der metachron metastasierten Patienten untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit entstand in Zusammenarbeit der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern und des Tumorregisters München. Das untersuchte Kollektiv umfasste 476 Patienten, die in dem Zeitraum 2002-2012 mit einem primär hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom in der Chirurgie des Klinikums Großhadern behandelt wurden. Die Studie hatte zum Ziel, den Einfluss der verschiedenen Chemotherapien sowie der Lebermetastasenresektion auf das Überleben zu untersuchen. Ein besonderer Schwerpunkt wurde auf die Unterschiede in der Behandlung zwischen den jüngeren (<70J.) und älteren (\geq 70J.) Patienten gelegt. Das Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, das relative Überleben wurde als eine Schätzung für das krebspezifische Überleben genutzt. Für die Untersuchung der Risikofaktoren erfolgte eine Analyse mittels des *Cox proportional hazards model*.

Es zeigte sich, dass die jüngeren Patienten häufiger der intensiveren Therapie zugeführt wurden. Dies trifft sowohl für die Therapieoption der Chemotherapie (intensivierte Chemotherapie bei 65,9% bei den jüngeren Patienten vs. 38,8% bei den älteren Patienten) wie auch der Resektion der Lebermetastasen (vollständige Resektion aller Lebermetastasen bei 39,2% der jüngeren Patienten und 28,1% der älteren Patienten). Für das Gesamtkollektiv dieser Arbeit betrug die 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) 41,3%. Die jüngeren Patienten zeigten ein besseres Überleben als die älteren Patienten, der Unterschied im 3-JÜR war signifikant ($p=0,0114$). Die multivariate Analyse ergab, dass die vollständige Resektion von Lebermetastasen der wichtigste Faktor in Bezug auf das Überleben ist (HR 0,313, $p<0,001$), gefolgt von intensivierter Chemotherapie (HR 0,371, $p<0,001$). Das Vorhandensein von mehr als 5 Lebermetastasen, die extrahepatische Metastasierung, hohes Grading sowie Lymphknotenmetastasierung wurden als negative prognostische Faktoren identifiziert. Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Diese Studie zeigt, dass das Alter keinen negativen Einflussfaktor auf das Überleben darstellt. Ältere Patienten mit einem primär hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom profitieren ebenfalls von der intensivierten Therapie. Die vollständige Resektion der Lebermetastasen bringt auch in dieser Altersgruppe den größten Überlebensvorteil.

6 Abkürzungen

EGFR	Protoonkogen, kodierend für den <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> des gleichnamigen Signalwegs, leitet Wachstumssignale auf das <i>downstream</i> -gelegene KRAS-Protein
FOLFOX	Chemotherapie-Protokoll, bestehend aus: 5-Fluoruracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FOLFIRI	Chemotherapie-Protokoll, bestehend aus: 5-Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan
HR	Hazard Ratio
KRAS	Protoonkogen, kodierend für das gleichnamige Protein mit GTPase-Aktivität KRAS, welches an der Signaltransduktion im EGFR-Signalweg beteiligt ist
TNM	System zur Klassifikation von Krebserkrankungen. T: Ausdehnung des Primärtumors, N: Lymphknotenbefall, M: Fernmetastasen
TRM	Tumorregister München
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> ; Signalprotein, welches über VEGF-Rezeptoren die Angiogenese stimuliert und in diversen Tumorentitäten, u.a. im kolorektalen Karzinom, überexprimiert wird
5-FU	5- Fluoruracil
3-JÜR	3-Jahres-Überlebensrate
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
95% CI	95%- Konfidenzintervall

7 Literaturverzeichnis

1. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010 - 9. Ausgabe, 2013*. 2013, Robert Koch-Institut.
3. Pox, C., et al., [*S3-guideline colorectal cancer version 1.0*]. Z Gastroenterol, 2013. **51**(8): p. 753-854.
4. Manfredi, S., et al., *Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 254-9.
5. Kune, G.A., et al., *Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(11): p. 938-46.
6. Bengmark, S. and L. Hafstrom, *The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy*. Cancer, 1969. **23**(1): p. 198-202.
7. Hackl, C., et al., *Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 810.
8. Leporrier, J., et al., *A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg, 2006. **93**(4): p. 465-74.
9. Hackl, C., et al., *Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma*. BMC Cancer, 2014. **14**(1): p. 810.
10. Scheithauer, W., et al., *Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer*. Bmj, 1993. **306**(6880): p. 752-5.
11. Scheele, J., R. Stangl, and A. Altendorf-Hofmann, *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history*. Br J Surg, 1990. **77**(11): p. 1241-6.
12. Pestana, C., et al., *THE NATURAL HISTORY OF CARCINOMA OF THE COLON AND RECTUM*. Am J Surg, 1964. **108**: p. 826-9.
13. Kopetz, S., et al., *Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3677-83.
14. Adson MA, V.H.J., *Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. . Ann Surg, 1980. **191**: p. 576-83.

15. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. *Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
16. Poston, G.J., et al., *OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(28): p. 7125-34.
17. Nordlinger, B., et al., *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*, 1996. **77**(7): p. 1254-62.
18. Choti, M.A., et al., *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases*. *Ann Surg*, 2002. **235**(6): p. 759-66.
19. Fong, Y., et al., *Liver resection for colorectal metastases*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 938-46.
20. Jonas, S., et al., *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer*. *World J Surg*, 2007. **31**(3): p. 511-21.
21. Sugihara, K., et al., *Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases*. *British Journal of Surgery*, 1993. **80**(8): p. 1032-1035.
22. Simmonds, P.C., et al., *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies*. *Br J Cancer*, 2006. **94**(7): p. 982-99.
23. Van Cutsem, E., et al., *Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. **19**(21): p. 4097-4106.
24. Hoff, P.M., et al., *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(8): p. 2282-92.
25. Grothey, A., et al., *Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Improves With the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin in the Course of Treatment*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(7): p. 1209-1214.
26. Leonard, G.D., et al., *Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer*. *BMC Cancer*, 2005. **5**: p. 116.
27. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(23): p. 2335-2342.
28. Bokemeyer, C., et al., *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 663-71.

29. Primrose, J., et al., *Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(6): p. 601-11.
30. Ye, L.C., et al., *Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(16): p. 1931-8.
31. Tournigand, C., et al., *FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(2): p. 229-237.
32. Nordlinger, B., et al., *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
33. Adam, R., et al., *Five-Year Survival Following Hepatic Resection After Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal [Liver] Metastases*. *Annals of Surgical Oncology*, 2001. **8**(4): p. 347-353.
34. Giacchetti, S., et al., *Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery*. *Ann Oncol*, 1999. **10**(6): p. 663-9.
35. Azoulay, D., et al., *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization*. *Ann Surg*, 2000. **231**(4): p. 480-6.
36. Schnitzbauer, A.A., et al., *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. *Ann Surg*, 2012. **255**(3): p. 405-14.
37. Curley, S.A., et al., *Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients*. *Ann Surg*, 1999. **230**(1): p. 1-8.
38. Hölzel, D. and J. Engel, *Klinische Krebsregister: Auf Erfahrungen aus dem Alltag kann nicht verzichtet werden*. *Dtsch Arztebl International*, 2012. **109**(9): p. 424-5.
39. Benson, A.B., et al., *Oncologists' reluctance to accrue patients onto clinical trials: an Illinois Cancer Center study*. *Journal of Clinical Oncology*, 1991. **9**(11): p. 2067-75.
40. Lewis, J.H., et al., *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(7): p. 1383-9.
41. Hutchins, L.F., et al., *Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(27): p. 2061-7.
42. Cho, H., et al., *Estimating relative survival for cancer patients from the SEER Program using expected rates based on Ederer I versus Ederer II method*. *Surveillance Research Program, NCI, Technical Report #2011-01* 2011.

43. Anderson, J.R., K.C. Cain, and R.D. Gelber, *Analysis of survival by tumor response*. J Clin Oncol, 1983. **1**(11): p. 710-9.
44. Hölzel, D., et al., *Qualität der Angaben von Todesbescheinigungen: Ist die Todesursachenstatistik zu Krebserkrankungen besser als ihr Ruf?* Dtsch Arztebl International, 2002. **99**(1-2): p. 50-.
45. Hölzer, S., A.K. Stewart, and J. Dudeck, *Stellenwert von Beobachtungsstudien und Registerdaten in der Onkologie*. TumorDiagn u Ther, 2001. **22**(04): p. 48-55.
46. Schönfelder, T., J. Kugler, and T. Schaal, *Erwartungen älterer Patienten an einen Krankenhausaufenthalt*. Gesundheitswesen, 2012. **74**(08/09): p. A107.
47. Morris, E.J., et al., *Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases*. Br J Surg, 2010. **97**(7): p. 1110-8.
48. Rougier, P., et al., *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1407-12.
49. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(16): p. 2938-2947.
50. Giacchetti, S., et al., *Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil–Leucovorin as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(1): p. 136.
51. Stangl, R., et al., *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet, 1994. **343**(8910): p. 1405-10.
52. Hackl, C., et al., *A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany*. Int J Color Dis, 2011. **26**.
53. Folprecht, G., et al., *Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials*. Annals of Oncology, 2004. **15**(9): p. 1330-1338.
54. Goldberg, R.M., et al., *Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(25): p. 4085-4091.
55. Barrueco, J., et al. *Safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in mCRC patients > 65 years compared with those > 65: THE BICC-C study*. in *Asco annual meeting proceedings*. J Clin Oncol. 2007.
56. Jackson, N.A., et al., *Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study*. Cancer, 2009. **115**(12): p. 2617-29.

57. Sastre, J., et al., *Irinotecan in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **68**(3): p. 250-5.
58. Noren, A., H.G. Eriksson, and L.I. Olsson, *Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study*. Eur J Cancer, 2016. **53**: p. 105-14.
59. Potosky, A.L., et al., *Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1192-202.
60. Nardo, B., et al., *Liver resection for metastases from colorectal cancer in very elderly patients: New surgical horizons*. Int J Surg, 2016. **33 Suppl 1**: p. S135-41.
61. Goodwin, J.S., W.C. Hunt, and J.M. Samet, *Determinants of cancer therapy in elderly patients*. Cancer, 1993. **72**(2): p. 594-601.
62. Extermann, M., et al., *Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1582-7.
63. Repetto, L., et al., *Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study*. J Clin Oncol, 2002. **20**(2): p. 494-502.
64. Adam, R., et al., *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg, 2010. **97**(3): p. 366-76.
65. Cook, E.J., et al., *Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter?* Colorectal Dis, 2012. **14**(10): p. 1210-6.
66. Arora, N.K. and C.A. McHorney, *Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate?* Med Care, 2000. **38**(3): p. 335-41.
67. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5275-80.
68. Newcomb, P.A. and P.P. Carbone, *Cancer treatment and age: patient perspectives*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(19): p. 1580-4.
69. Aapro, M.S., et al., *Never Too Old? Age Should Not Be a Barrier to Enrollment in Cancer Clinical Trials*. The Oncologist, 2005. **10**(3): p. 198-204.

8 Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Kolonkarzinom – Überleben ab Metastasierung primär oder im Verlauf nach M0 und in Abhängigkeit vom Alter und vom Fünftjahresintervall seit 1980.....	5
Abbildung 2: Patientenkollektiv	9
Abbildung 3: Chemotherapie nach Alter.....	15
Abbildung 4: Antikörper im Laufe der Jahre bei systemisch behandelten Patienten.....	16
Abbildung 5: Gesamtes, relatives und erwartetes Überleben.....	17
Abbildung 6: Gesamtes und relatives Überleben nach Alter	18
Abbildung 7: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion.....	18
Abbildung 8: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion und Alter	20
Abbildung 9: Relatives Überleben in Abhängigkeit von Metastasenresektion und Alter, Landmark Analyse, > 6 Monate	20
Abbildung 10: Relatives Überleben ab Diagnose nach Erstlinienchemotherapie.....	21
Abbildung 11: Relatives Überleben ab Diagnose nach Erstlinientherapie und Alter	23
Abbildung 12: Relatives Überleben nach Zeitraum, Alter <70J	24
Abbildung 13: Relatives Überleben nach Zeitraum, Alter \geq 70J	24
Tabelle 1: Basisdaten Patientenkollektiv.....	11
Tabelle 2: Resektion der Lebermetastasen nach Alter	14
Tabelle 3: Erstlinienchemotherapie	15
Tabelle 4: Antikörper.....	15
Tabelle 5: Chemotherapie im Laufe der Jahre im Gesamtkollektiv	16
Tabelle 6: Überleben nach Alter.....	17
Tabelle 7: 5-JÜR und medianes Überleben.....	19
Tabelle 8: Überleben ab Diagnose nach Alter und Erstlinienchemotherapie.....	22
Tabelle 9: Multivariate Analyse aller prognostischen patienten-, tumor- und therapiebezogenen Faktoren im Hinblick auf das Überleben.....	25
Tabelle 10: Multivariate Analyse separat für das Gesamtkollektiv sowie die beiden Altersgruppen	28

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Angele, für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Desweiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Markus Albertsmeier, für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, konstruktive Kritik und sein für jegliche Fragen immer offenes Ohr bedanken.

Darüber hinaus möchte ich den Mitarbeitern des Tumorregisters München danken, hier besonders Frau Prof. Jutta Engel, Herrn Prof. Dieter Hölzel, Frau Dr. Gabriele Schubert-Fritschle und Frau Renate Eckel. Ohne ihre wertvolle Unterstützung wäre die erreichte Qualität der Datenauswertung undenkbar gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Ehemann und meiner Familie für die vielen aufmunternden Worte und mentalen Beistand bedanken.

10 Veröffentlichungen

Synchronous colorectal liver metastases: focus on the elderly: An Effectiveness Study from Routine Care. Langenbecks Arch Surg. 2017 Aug 12. doi: 10.1007/s00423-017-1611-8. [Epub ahead of print]. Albertsmeier M, Engel A, Guba MO, Stintzing S, Schiergus TS, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, Werner J, Angele MK, Engel J.

Rolle der Chirurgie innerhalb innovativer multimodaler Therapiekonzepte beim synchron metastasierten kolorektalen Karzinom – Bedeutung des Patientenalters
Kongressvortrag in: 92. Jahrestagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V. 22. bis 24. Juli 2015 Dachau. Markus Albertsmeier, A. Suhs, J. Engel, G. Schubert-Fritschle, M. Rentsch, W. Thasler, J. Werner, M. Angele.

Eidesstattliche Versicherung

Andrea Engel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Rolle der Chirurgie und neuer Chemotherapien in der
Therapie des synchron hepatisch metastasierten kolorektalen
Karzinoms in verschiedenen Altersgruppen“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 27.09.2017

Ort, Datum

Andrea Engel

Unterschrift Doktorandin/Doktorand