

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jens Werner

---

**Stellenwert der Resektion von Lebermetastasen  
bei Patienten mit kolorektalem Karzinom  
und nicht-resektablen Lungenmetastasen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Kathrin Riedl

aus  
Heidelberg  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

---

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Guba

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael S. Kasperek

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Markus Albertsmeier

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

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2021

---

Meiner Familie gewidmet

---

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Hintergrund.....	7
1.2	Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms .....	8
1.3	Zeitliche Entwicklung .....	9
2	Fragestellung und Zielsetzung .....	11
3	Material und Methoden .....	12
3.1	Studiendesign.....	12
3.2	Datenquelle und Follow-Up .....	12
3.3	Patientenkollektiv .....	12
3.4	Ausschlusskriterien .....	14
3.5	Statistische Analyse.....	15
3.6	Parameter .....	16
3.7	Zielgrößen .....	17
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Basisdaten .....	18
4.2	Gesamtüberleben .....	26
4.3	Regressionsanalyse: Cox-Regression.....	32
5	Diskussion .....	33
5.1	Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms .....	33
5.2	Vergleich von pulmonalen und hepatischen Metastasen .....	35
5.3	Oligometastasierung .....	35
5.4	Chirurgische Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom .....	37
5.5	Alternative Behandlungsoptionen von Lebermetastasen .....	38
5.6	Diskussion der Methoden .....	39
5.7	Diskussion der Ergebnisse .....	41
5.8	Fazit und Ausblick.....	45
6	Zusammenfassung.....	47
7	Abbildungsverzeichnis .....	50

---

8	Tabellenverzeichnis .....	51
9	Literaturverzeichnis .....	52
10	Anhang .....	60
11	Danksagung .....	61
12	Eidesstattliche Versicherung .....	62

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Europa. Jedes Jahr erkranken ca. 470 000 Menschen daran und bei jedem zweiten durch Krebs verursachten Todesfall in Europa ist das kolorektale Karzinom ursächlich (9). Auch in Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 60 000 Menschen an Darmkrebs. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Erkrankungsraten steigen mit dem Alter: während nur jede zehnte erkrankte Person unter 55 Jahre alt ist, sind etwa die Hälfte aller Betroffenen über 70 Jahre alt. Bei den Krebsneuerkrankungen ist das kolorektale Karzinom bei Männern nach Lungen- und Prostatakrebs der dritthäufigste Tumor, bei Frauen nach Brustkrebs sogar der zweihäufigste Tumor. Jeder dritte Krebssterbefall in Deutschland ist auf das kolorektale Karzinom zurückzuführen (24, S.16-17).

Patienten mit nichtmetastasierter Erkrankung weisen eine gute Prognose hinsichtlich des Langzeitüberlebens auf: für das UICC I Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 80%, die UICC Stadien II und III weisen 5-Jahres-Überlebensraten von 70% beziehungsweise 50% auf (43). Im Gegensatz zu den UICC Stadien I-III ist die Langzeitüberlebensprognose im UICC Stadium IV, was dem metastasierten kolorektalen Karzinom entspricht, äußerst schlecht: in diesem Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 10% (43).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung werden bei 15-20% der Patienten gleichzeitig Lebermetastasen festgestellt – dies betrifft etwa 9 000 bis 12 000 der Patienten alleine in Deutschland. Im Laufe der Erkrankung werden weitere 25% der Patienten ebenfalls hepatische Metastasen entwickeln. Insgesamt werden bei fast jedem zweiten Patienten im Laufe seiner Erkrankung Lebermetastasen diagnostiziert. Die Leber ist damit die häufigste Lokalisation für Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (9). Zweithäufigste Lokalisation für Fernmetastasen eines kolorektalen Karzinoms ist die Lunge. Bis zu 15% aller Patienten werden im Rahmen des kolorektalen Karzinoms Lungenmetastasen entwickeln. Gleichzeitig kommen Leber- und Lungenmetastasen bei 10% aller Darmkrebspatienten vor, dies sind in Deutschland etwa 6 000 Patienten (70). Häufiger treten pulmonale Metastasen auf, wenn der Primärtumor im Rektum lokalisiert ist. Dies liegt darin begründet, dass der venöse Abfluss des mittleren und unteren Rektums über die Vena cava erfolgt was eine Umgehung der Leber und des Pfortaderkreislaufes zur Folge hat (61). Seltener treten Metastasen eines kolorektalen Karzinoms im Peritoneum, in Knochen und im Gehirn auf.

---

## 1.2 Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Bei Patienten im Stadium IV des kolorektalen Karzinoms hängt die Therapie entscheidend vom Allgemeinzustand und von der Resektabilität der Tumormanifestationen ab. Patienten in gutem Allgemeinzustand mit vollständig resektablen Befunden kommen für eine kurative Therapie in Frage. Dabei wird die vollständige Resektion aller Tumormanifestationen angestrebt. Die Reihenfolge der Resektionen und evtl. weiterer Therapie hängt dabei von zahlreichen Faktoren ab und ist individuell festzulegen.

Patienten mit primär nicht resektablen Metastasen (oder, seltener, nicht resektablem Primarius) werden einer möglichst intensiven systemischen Chemotherapie zugeführt mit dem primären Therapieziel einer maximalen Tumorreduktion und Erreichen der chirurgischen Resektabilität. Patienten, die sich in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden, können mit nebenwirkungsarmen „Bridging“-Therapien behandelt werden. Therapieziel ist dann die Stabilisierung des Allgemeinzustandes mit Wiederherstellung der Therapiefähigkeit für intensivere Therapieverfahren (1, S. 181-182). Neben der Chirurgie und Chemotherapie stehen weitere lokal-ablative und lokoregionäre Therapieverfahren zur Verfügung. Zusätzlich wird die Molekularbiologie des Tumors berücksichtigt (zum Beispiel KRAS- und BRAF-Mutationsstatus), um jedem Patienten seine individuelle zielgerichtete Behandlung zukommen zu lassen (1, S. 199-203).

### 1.2.1 Primärtumor

In einem kurativen Therapieansatz sollte der Primärtumor vollständig operativ entfernt werden. Bei Patienten mit Rektumkarzinom erfolgt ab Stadium III zusätzlich eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Als adjuvante Therapie erhalten Patienten ab Stadium III eine fluoropyrimidinbasierte oxaliplatinhaltige Chemotherapie. Standardschemata sind zum Beispiel Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) oder Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan (FOLFIRI). Seit 2005 besteht die Möglichkeit, die konventionelle Chemotherapie um den Einsatz von Antikörpern zu ergänzen. Zur Behandlung zugelassen sind Bevacizumab, Ramucirumab, Cetuximab und Panitumumab. Diese Antikörper greifen gezielt in die Ausbreitungsmechanismen des Tumors ein, wie zum Beispiel in die Angiogenese (Bevacizumab, Ramucirumab), in die Funktion der Rezeptor-Tyrosinkinase als wichtiger Bestandteil des Zellstoffwechsels (Cetuximab) oder in die Funktion des EGF-Rezeptors, der eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion zur Zellproliferation spielt (Panitumumab) (53).

### 1.2.2 Hepatische Metastasen

Das Auftreten von isolierten Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom stellt eine Indikation zur chirurgischen Therapie dar. Wenn möglich, ist die komplette Metastasektomie heutzutage der Goldstandard in der Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms und in der S3-Leitlinie empfohlen: *„Bei resektablen Tumormanifestationen und prognostisch günstigen Kriterien soll die primäre Metastasenresektion durchgeführt werden.“* (1, S. 193).

---

Nicht alleine die Größe der Metastasen ist entscheidend für die Resektabilität, sondern unter anderem auch der Allgemeinzustand des Patienten, die Lokalisation der Metastasen oder die Größe der verbleibenden Restleber. Nur etwa 20% aller Metastasen können primär reseziert werden – der weitaus größere Anteil ist entweder grenzwertig resektabel oder für eine primäre Metastasektomie ungeeignet (6, 57).

Im Fall von grenzwertig resektablen Metastasen besteht die Möglichkeit, durch Einsatz einer systemischen Therapie ein „Downstaging“ zu erreichen. Ziel ist eine Größenreduktion, die Überführung der Metastasen in einen resektablen Zustand und die Erhöhung der R0-Resektionsrate. Eine Arbeit aus dem Jahr 2004 konnte nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) eine sekundäre Resektionsrate von 12,5% aller Patienten erzielen, deren Lebermetastasen primär nicht resektabel waren (4). Eine weitere Studie zeigte 2014, dass die kombinierte Gabe von Chemotherapie und Antikörpern zu einer weiteren Verbesserung des Downstagings bei hepatischen Metastasen führen kann. In dieser Studie lag die Konversionsrate bei 40,1% (13).

Die Pfortaderembolisation, welche über eine Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens die Masse des funktionell verbleibenden Leberparenchyms erhöht, kann die Zahl der Patienten, welche für eine hepatische Metastasektomie deutlich erhöhen (11, 27). Eine Fortentwicklung stellen zweizeitige Resektionsverfahren dar, bei denen nach einer ersten Resektion (ggf. auch nach vorangegangener Pfortaderembolisation) zunächst einer Hypertrophie des Leberrestes abgewartet wird (5). Die Effektivität der Pfortaderembolisation lässt sich zudem steigern, indem die Maßnahme operativ mit einer Parenchydissektion kombiniert wird, wobei die eigentliche Resektion dann ebenfalls in einem zweiten Eingriff erfolgt (ALPPS Procedure: Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) (66).

Im Falle nicht resektabler Metastasen können lokal-ablative oder lokoregionäre Verfahren eine weitere Option zur Behandlung der Metastasen darstellen. Zu der Gruppe der lokal ablativen Verfahren gehört unter anderem die Radiofrequenzablation, bei welcher mittels hochfrequentem Strom eine Erhitzung und somit Zerstörung des Tumorgewebes erreicht wird. Zu den lokoregionären Verfahren gehört die selektive interne Radiotherapie (SIRT), bei welcher mittels Katheter radioaktives Material in die Leberarterie eingebracht wird, welches eine gezielte Bestrahlung der Lebermetastasen zur Folge hat. Bringen diese Therapieoptionen nicht den gewünschten Erfolg, wird ein palliatives Konzept im Hinblick auf eine möglichst gute Lebensqualität des Patienten durchgeführt (1, S. 227-229).

### 1.3 Zeitliche Entwicklung

Beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde früher ergänzend zur kurativen Entfernung des Primärtumors die Indikation für ein chirurgisches Vorgehen nur dann gestellt, wenn für den Patienten eine komplette Tumorfreiheit zu erreichen war. Dies galt insbesondere, wenn lediglich



---

ein Organ, insbesondere Leber oder Lunge, befallen war (22). Konnte eine vollständige Entfernung aller Tumoren erreicht werden, blieben die Patienten in 1/3 der Fälle dauerhaft tumorfrei (8). Das gleichzeitige Auftreten von Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder das Vorhandensein nichtresektabler Metastasen stellte eine Kontraindikation zur hepatischen Metastasektomie dar. Eine Reihe von Studien zeigte jedoch, dass es möglich ist, hepatische und pulmonale Metastasen sicher und komplett zu entfernen und so ein verlängertes Überleben zu erreichen. (10, 12, 18, 47, 51, 52, 54, 55, 63, 70, 75, 83). Das gleichzeitige Auftreten hepatischer und extrahepatischer Metastasen als Kontraindikation für eine Metastasektomie wurde damit relativiert. Im Jahr 2008 schließlich wurde die deutsche S3-Leitlinie dahingehend erweitert, dass die Resektion auch bei mehr als einem befallenen Organ als sinnvoll eingeschätzt wird, insbesondere wenn eine komplette Entfernung aller Metastasen im Sinne einer „systemischen Kuration“ möglich ist (22): *„Bei primär resektabler Erkrankung besteht die grundsätzliche Frage, in wie weit durch eine primäre Resektion (oder Intervention) ein längeres krankheitsfreies Intervall oder im besten Fall eine Heilung erreicht werden können.“* ((1) Kapitel 9.7, Seite 192)

Aktuell stellen nicht resektable extrahepatische Metastasen nach wie vor eine relative Kontraindikation für die Resektion von Lebermetastasen dar. Jedoch zeigen zwei aktuelle Studien, dass Patienten mit hepatisch und pulmonal metastasiertem kolorektalem Karzinom in etwa gleiche Überlebensraten aufweisen wie Patienten, die nur hepatische Metastasen aufweisen. Patienten mit Lungenmetastasen überlebten bis zu dreimal länger als Patienten mit Lebermetastasen. So scheint also die hepatische Metastasierung der entscheidende Faktor für die Prognose zu sein. (25, 72).

---

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, ob vor dem Hintergrund einer effektiven systemischen Therapie und einer insgesamt günstigeren Prognose von Lungenmetastasen eines kolorektalen Karzinoms Patienten mit irresektablen Lungenmetastasen von einer organbezogenen lokal radikalen Lebermetastasenresektion profitieren können. Zu diesem Zweck soll das Überleben von Patienten mit nicht resektablen Lungenmetastasen eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung einer hepatischen Metastasektomie untersucht werden.

Für den Fall, dass gleichzeitig resektable Metastasen neben irresektablen Metastasen eines anderen Organs vorliegen, gibt die deutsche S3-Leitlinie in Bezug auf das chirurgische Vorgehen keine klare Therapieempfehlung ab.

Zukünftig könnten die Ergebnisse dieser Untersuchung die Entscheidungsfindung bei Patienten mit oligometastasierten kolorektalen Karzinomen beeinflussen: Zeigt sich ein verlängertes Überleben bei leberresezierten Patienten mit weiterhin bestehender pulmonaler Metastasierung, relativiert sich die aktuell gültige Empfehlung zum chirurgischen Vorgehen mit dem Ziel einer komplett durchzuführenden Metastasektomie. Ein neuer therapeutischer Ansatz könnte eine organbezogene lokal radikale Resektion der Lebermetastasen bei oligometastasierten Patienten im Sinne eines prognoseverbessernden Tumordebulkings sein.

---

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung mit anschließender uni- und multivariabler Analyse im Hinblick auf die Überlebenszeit. Dabei wurde untersucht, welchen Einfluss die Resektion von Lebermetastasen hat. Hierzu wurde die Gesamtgruppe in eine Behandlungs- und Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Behandlungsgruppe umfasst Patienten mit gleichzeitig vorhandenen hepatischen und pulmonalen Metastasen, die einer Leberresektion unterzogen wurden. Die Kontrollgruppe enthält die Patienten mit gleichzeitig vorhandenen hepatischen und pulmonalen Metastasen, bei denen keine lokale Intervention an den Lebermetastasen erfolgte.

### 3.2 Datenquelle und Follow-Up

Die erhobenen Daten stammen zu einem Teil aus der klinikinternen Leberresektionsdatenbank der Universitätsklinik München (Großhadern), zum anderen Teil wurden sie vom Tumorregister München zur Verfügung gestellt. Doppelte Datensätze wurden bei der Zusammenführung der beiden Register eliminiert. Ergänzt wurden die Datensätze mithilfe des klinikinternen Arbeitsplatzsystems „KAS“ sowie mit in Papierform archivierten Krankenakten.

Die Patienten wurden beobachtet ab der Erstdiagnosestellung „kolorektales Karzinom“ bis zu ihrem Tod oder bis zum letzten Follow-Up. Ein Großteil der Sterbedaten war in den Datensätzen der Leberresektionsdatenbank und des Tumorregisters München hinterlegt. Falls dies nicht der Fall war, wurden die Hausärzte der Patienten kontaktiert.

### 3.3 Patientenkollektiv

Erfasst wurden alle Patienten mit kolorektalem Karzinom, die am Universitätsklinikum Großhadern in den Jahren 2000 bis einschließlich 2014 behandelt wurden. Bei allen Patienten war im Rahmen der Erstbehandlung eine lokal kurative Entfernung des Primärtumors erfolgt. Untersucht wurden nur die Patienten, bei denen gleichzeitig eine hepatische und pulmonale Metastasierung vorlag. Synchrone und metachrone Verläufe wurden gemeinsam betrachtet. In der Behandlungsgruppe erfolgte eine vollständige Lebermetastasenresektion während in der Kontrollgruppe keine weitere chirurgische Therapie durchgeführt wurde.

Es wurden 299 Patienten mit kolorektalem Karzinom erfasst, bei denen hepatische und extrahepatische Metastasen vorlagen. Um eine geeignete Gruppenbildung zu erreichen, wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Zweiundzwanzig Patienten wurden ausgeschlossen, bei denen der Primärtumor nicht R0 reseziert werden konnte sowie 22 Patienten, bei denen bei der Erstdiagnose „kolorektales Karzinom“ bereits eine Peritonealkarzinose vorlag. Neun Patienten mit weiteren Malignomen wurden ausgeschlossen. Desweiteren wurden 19 Patienten ausgeschlossen,

---

bei denen eine diffuse Lebermetastasierung (>15 Metastasen) vorlag und somit eine organbezogene lokal radikale Resektion der hepatischen Metastasen nicht durchführbar gewesen wäre. Von den verbleibenden 227 Patienten wurden 22 Patienten ausgeschlossen, bei denen extrahepatische Metastasen nach mehr als 90 Tagen nach Diagnose der hepatischen Metastasen auftraten. Desweiteren wurden 65 Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Resektion der extrahepatischen Metastasen durchgeführt wurde. Zusätzliche 89 Patienten wurden ausgeschlossen, da die hepatischen Metastasen bereits vor dem Auftreten der extrahepatischen Metastasen reseziert wurden. Acht Patienten wurden ausgeschlossen, weil ihre hepatischen Metastasen nicht-chirurgisch therapiert wurden (sechsmal Radiofrequenzablation, einmal Cyberknife, einmal selektive interne Radiotherapie). Schließlich wurden acht Patienten mit nicht-pulmonalen Metastasen ausgeschlossen.

### 3.4 Ausschlusskriterien

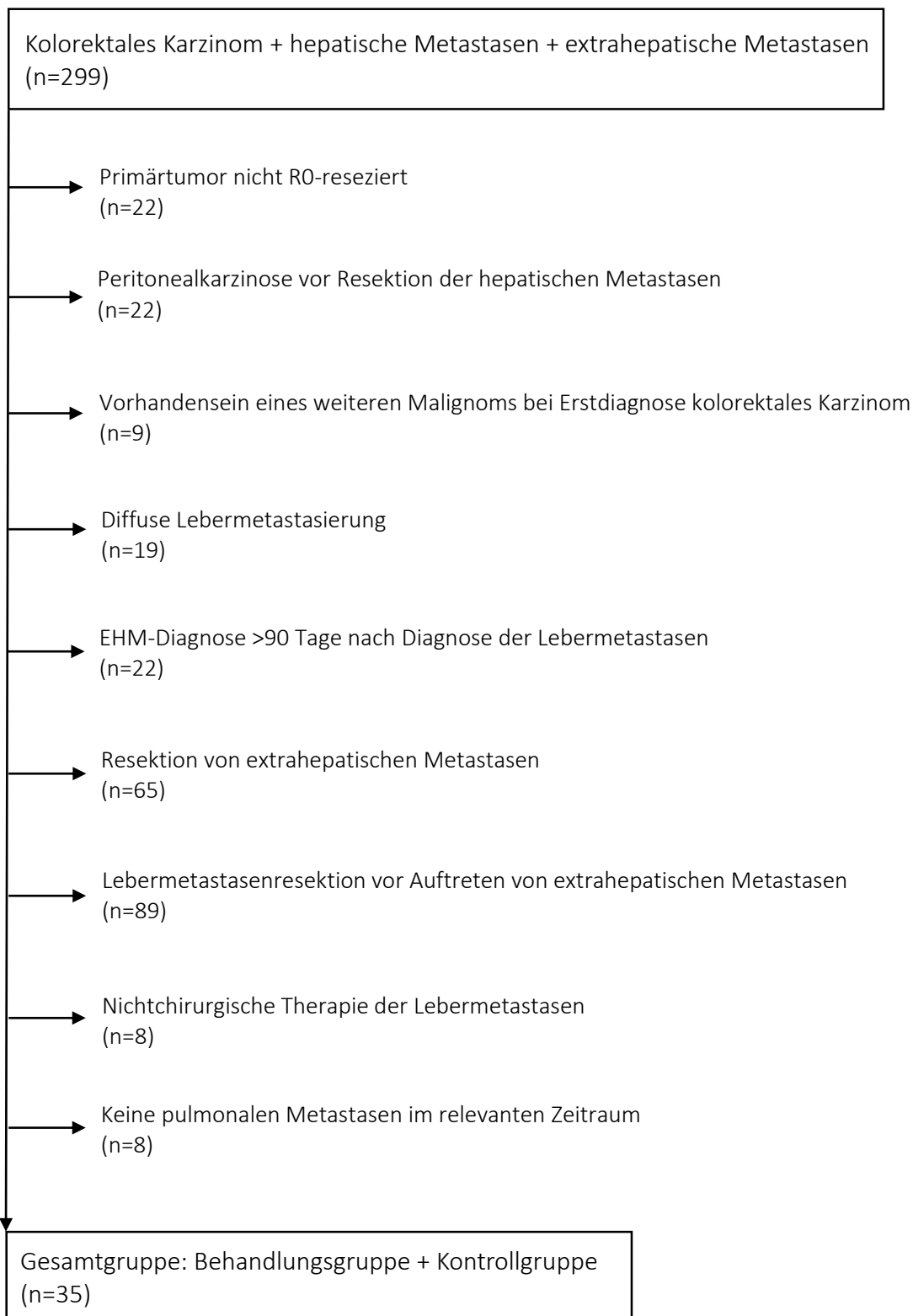


Abbildung 1: Ausschlusskriterien

---

## 3.5 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mithilfe von SAS (Statistical Analysis System 9.3) durchgeführt. Zur allgemeinen Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden absolute und relative Werte der demographischen und klinischen Charakteristika zum einen für Patienten mit erfolgter Lebermetastasenresektion (Behandlungsgruppe) und zum anderen für Patienten ohne erfolgter Lebermetastasenresektion (Kontrollgruppe) ermittelt. Gruppenunterschiede wurden anhand des Chi-Quadrat-Testes analysiert.

### 3.5.1 Nicht-parametrische Testung

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Gruppenunterschiede wurden mithilfe des Log-Rank-Tests analysiert. Die mediane Überlebenszeit, inklusive der 95%-Konfidenzintervalle, wurde für die Gesamtprobe geschätzt beziehungsweise für selektierte Kovariaten stratifiziert.

### 3.5.2 Cox-Regressionsanalyse

Anschließend wurde der Einfluss der hepatischen Metastasenresektion auf das Überleben der Patienten mithilfe der Cox-Regressionsanalyse untersucht. Zuvor wurden potenzielle Confounder mittels Literaturrecherche identifiziert und in das Modell aufgenommen. Ausgewählt wurden die in der Analyse berücksichtigten Kovariaten anhand aktueller Literatur: Berichtete Zusammenhänge einerseits mit der Entscheidung zur Operation und andererseits mit der Überlebenszeit. Das davon abhängige Outcome dieser Analyse machten die ausgewählten Kovariaten zu potenziellen Confoundern (9, 28, 52, 56, 67). „Log(-log(Survival))” – Plots (Log-Log-Plots) wurden zur visuellen Überprüfung der proportional-hazards Annahme herangezogen. Zusätzlich wurde die proportional-hazards Annahme im Rahmen der Modellkonstruktion durch die versuchsweise Aufnahme von Interaktionstermen der einzelnen Kovariablen mit der Zeit überprüft. Wenn diese Interaktionsterme im Modell signifikant wurden, konnte von einer Verletzung der PH-Annahme ausgegangen werden, und die Interaktionsterme mussten als zeitabhängige Effekte im Modell verbleiben. Waren die Interaktionsterme nicht signifikant, wurden sie wieder aus dem Modell herausgenommen, da in diesem Fall kein Hinweis auf eine Verletzung der PH-Annahme vorlag. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratios angegeben. Die Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervallen (CI) wurde als Schätzung des Todesrisikos angegeben. Das Signifikanzniveau wurde in allen Analysen auf 5% festgelegt.

### 3.6 Parameter

Patientenbezogene Parameter	Tumorbezogene Parameter	Metastasenbezogene Parameter	Zeitlich bezogene Parameter	Therapiebezogene Parameter
Geschlecht	Lokalisation	Pulmonale Metastasen	Auftreten PT	Chemotherapie
Alter	Nodalstatus	Hepatische Metastasen	Auftreten HM	Ausmaß der HM-Resektion
Charlson Score	Grading	Weitere Metastasen	Auftreten PM	

Tabelle 1: Erfasste Parameter

#### 3.6.1 Patientenbezogene Parameter

Bei jedem Patienten wurden das Geschlecht, das Alter sowie der Charlson-Komorbiditätsindex erhoben. Das Patientenalter wurde gemäß der klinischen Praxis und vorangegangenen Studien (9, 67) dichotomisiert in zwei Gruppen, und zwar in „Patienten jünger als 70 Jahre“ und „Patienten 70 Jahre und älter“.

Mithilfe des Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) werden zusätzlich zur Tumorerkrankung bestehende Vorerkrankungen der Patienten berücksichtigt (20). In dieser Arbeit wird der Unterpunkt „metastasierter solider Tumor“ bei der Bildung des CCI-Scores nicht berücksichtigt, da es sich speziell hier nicht um eine Komorbidität, sondern um die untersuchte Grunderkrankung handelt. Für die Analyse wurde der Score dichotomisiert in  $CCI=0$  und  $CCI \geq 1$ . So wird jeder Patient mit metastasiertem kolorektalen Karzinom und keinen weiteren Komorbiditäten mit 0 Punkten bewertet.

#### 3.6.2 Tumorbezogene Parameter

Die Grunderkrankung „kolorektales Karzinom“ wurde anhand der gängigen UICC Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschrieben. In Bezug auf den kolorektalen Primärtumor wurde die Tumorgöße T, der Nodalstatus N und die Fernmetastasierung M gemäß der TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose erhoben. Der Nodalstatus wurde kategorisiert in negativ, 1-3 Metastasen in regionalen Lymphknoten (N1) und mehr als 3 Metastasen in regionalen Lymphknoten (N2). Ebenfalls wurde das Tumorgrading erfasst und für die statistische Analyse in „gut/mäßig differenziert“ (G1/2) und „schlecht differenziert“ (G3) dichotomisiert. Die Lokalisation des Primärtumors wurde eingeteilt in „Rektum“, „linkes Kolon“ und „rechtes Kolon“.

---

### 3.6.3 Metastasenbezogene Parameter

Die pulmonalen und hepatischen Metastasen wurden anhand von CT- oder MRT-Bildern gezählt um das Ausmaß der Metastasierung zu erfassen. Für die statistische Auswertung erfolgte die Dichotomisierung der pulmonalen Metastasen in „diffus“ und „nicht diffus“ und der hepatischen Metastasen in „eine Metastase“ und „mehr als eine Metastase“ (28).

### 3.6.4 Zeitlich bezogene Parameter

Der Diagnosezeitpunkt von Primärtumor, hepatischer und pulmonaler Metastasierung wurde jeweils erfasst, um den Krankheitsverlauf genau beschreiben zu können. Die Zeitspanne von der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms bis zum Auftreten der ersten Metastase und die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der pulmonalen und hepatischen Metastasen wurde definiert als metachron ( $> 3$  Monate) und synchron ( $\leq 3$  Monate). In die Datenauswertung wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, deren pulmonale Metastasierung synchron zu oder vor der Lebermetastasierung aufgetreten war.

### 3.6.5 Therapiebezogene Parameter

Im Sinne der Fragestellung wurden Patienten, deren hepatische Metastasen durch lokal-ablative oder lokoregionäre Verfahren behandelt wurden, aus der Studie ausgeschlossen. Im Rahmen der Datenerhebung wurde erfasst, ob und welche Chemotherapie bei jedem einzelnen Patienten angewandt wurde. Ebenfalls erhoben wurde, ob die jeweiligen Patienten eine Antikörpertherapie im Rahmen ihrer Behandlung erhalten hatten. Des Weiteren dokumentiert wurde das Ausmaß der Lebermetastasenresektion bei den Patienten der Behandlungsgruppe anhand von Operationsberichten.

## 3.7 Zielgrößen

Als primäre Zielgröße wurde das Gesamtüberleben definiert. Dies beschreibt den Zeitraum zwischen dem Auftreten der Metastasierung des zweiten Organs (Leber oder Lunge) und dem Tod des Patienten. Damit soll der Einfluss der Resektion von Lebermetastasen auf den Krankheitsverlauf und die Überlebensdauer beim hepatisch metastasierten Karzinom bei gleichzeitig vorliegenden irresektablen pulmonalen Metastasen untersucht werden. Der Fokus der Analyse lag somit auf der Schätzung des Effekts der Resektion unter Berücksichtigung potenzieller Confounder.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basisdaten

#### 4.1.1 Patientenbezogene Daten

Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien konnte die geplante Analyse an insgesamt 35 Patienten durchgeführt werden, davon 9 weibliche Patientinnen (25,7%) und 26 männliche Patienten (74,3%, s. Tabelle 2). In der Behandlungsgruppe mit 15 Patienten fanden sich 3 weibliche (20,0%) und 12 männliche Patienten (80,0%). Von 20 Patienten der Kontrollgruppe waren 6 Personen weiblich (30,0%) und 14 männlich (70,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100,0	20	100,0	15	100,0
männlich	26	74,3	14	70,0	12	80,0
weiblich	9	25,7	6	30,0	3	20,0

Tabelle 2: Darstellung des Parameters "Geschlecht"

Das Erkrankungsalter lag insgesamt zwischen 33 und 85 Jahren bei einem Median von 63 Jahren. 19 Patienten (54,3%) waren zum Erkrankungszeitpunkt jünger als 70 Jahre, 16 Patienten (45,7%) waren 70 Jahre und älter (s. Tabelle 3). In der Gruppe der leberresezierten Patienten waren 8 Patienten (53,3%) jünger als 70 Jahre bei der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms, 7 Patienten (46,7%) 70 Jahre und älter. In der Gruppe ohne Leberresektion erkrankten 11 Patienten (55,0%) am kolorektalen Karzinom bevor sie 70 Jahre alt waren, 9 Patienten (45,0%) waren bei der Erstdiagnose 70 Jahre alt und älter. Die Altersverteilung zeigte sich somit in beiden Gruppen etwa gleich.

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100,0	20	100,0	15	100,0
Altersgruppe < 70	19	54,3	11	55,0	8	53,3
Altersgruppe ≥ 70	16	45,7	9	45,0	7	46,7

Tabelle 3: Darstellung des Parameters "Alter"

In der Gesamtgruppe lagen bei 20 Patienten (57,1%) keine weiteren Komorbiditäten vor (CCI=0 Punkte). Bei den restlichen 15 Patienten (42,9%) waren eine oder mehrere Komorbiditäten vorhanden (CCI  $\geq 1$  Punkt, s. Tabelle 4). In der Behandlungsgruppe waren bei 10 von 15 Patienten keine weiteren Komorbiditäten (CCI=0) vorhanden (66,7%), mindestens eine Komorbidität (CCI  $\geq 1$ ) wiesen 5 Patienten in der Gruppe der Leberresezierten (33,3%) auf. Bei 10 Patienten (50,0%) der Kontrollgruppe ließen sich keine relevanten Komorbiditäten feststellen (CCI=0 Punkte). Die restlichen 10 Patienten (50,0%) wiesen mindestens eine Komorbidität auf (CCI  $\geq 1$ ). Im Vergleich der Behandlungs- und Kontrollgruppe lagen in der Behandlungsgruppe insgesamt gering weniger Komorbiditäten vor (keine Komorbiditäten: 66,7% vs. 50%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100,0	20	100,0	15	100,0
keine Komorbiditäten	20	57,1	10	50,0	10	66,7
Komorbiditäten	15	42,9	10	50,0	5	33,3

Tabelle 4: Darstellung des Parameters "Komorbiditäten"

#### 4.1.2 Primärtumor

Insgesamt war der Primärtumor bei 26 Patienten (74,3%) im Rektum lokalisiert, bei 9 Patienten (25,7%) hingegen im Kolon, davon bei 4 Patienten (11,4%) im linken Kolon und bei 5 Patienten (14,3%) im rechten Kolon (s. Tabelle 5). In der Gruppe der leberresezierten Patienten war der Primarius bei 10 Patienten im Rektum (66,7%) lokalisiert. Bei 5 Patienten (33,3%) fand sich der Primärtumor im Kolon, davon bei 3 Patienten im linken Kolon (20,0%) und bei 2 Patienten (13,3%) im rechten Kolon. In der Kontrollgruppe war der Primärtumor bei 16 Patienten (80,0%) im Rektum lokalisiert. Bei 4 Patienten (20,0%) war der Primärtumor im Kolon lokalisiert, davon bei einem Patienten (5,0%) im linken Kolon, bei 3 Patienten (15,0%) im rechten Kolon. Insgesamt lagen in der Behandlungsgruppe um 13,3% weniger Rektumkarzinome vor als in der Kontrollgruppe (66,7% vs. 80,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100,0	20	100,0	15	100,0
Rektum	26	74,3	16	80,0	10	66,7
Kolon links	4	11,4	1	5,0	3	20,0
Kolon rechts	5	14,3	3	15,0	2	13,3

Tabelle 5: Darstellung des Parameters "Lokalisation Primärtumor"

Bei einer Betrachtung aller Patienten zeigte sich ein negativer Nodalstatus bei 9 Patienten zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors (25,7%), bei 12 Patienten (34,3%) lagen Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten vor (N1). Bei weiteren 13 Patienten (37,1%) wurden Metastasen in  $\geq 4$  regionären Lymphknoten gefunden (N2). Bei einem Patienten (32,9%) konnten keine Angaben zum Nodalstatus gemacht werden (s. Tabelle 6). In der Behandlungsgruppe wiesen 2 Patienten (13,3%) bei der Resektion des Primärtumors einen negativen Nodalstatus auf. Bei 4 Patienten (26,7%) wurden Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten diagnostiziert (N1). Mindestens 4 regionäre Lymphknoten (N2) waren bei 8 Patienten (53,3%) befallen. Bei einem Patienten (6,7%) konnten keine Angaben zum Nodalstatus gemacht werden. Die Kontrollgruppe wies 7 Patienten (35,0%) mit einem negativen Nodalstatus zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors auf. Bei 8 Patienten (40,0%) fanden sich Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten (N1), bei 5 Patienten (25,0%) waren mindestens 4 Lymphknoten befallen (N2). Hinsichtlich des Nodalstatus lässt sich zusammenfassen, dass das N2-Stadium bei der Gruppe der leberresezierten Patienten häufiger vorlag als bei der Gruppe der nicht leberresezierten Patienten (53,3% vs. 25,0%), dafür das N1-Stadium in der Kontrollgruppe am häufigsten vorkam (40,0% vs. 26,7%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100,0	20	100,0	15	100,0
Keine Angaben	1	2,9	0	0	1	6,7
N0	9	25,7	7	35,0	2	13,3
N1	12	34,3	8	40,0	4	26,7
N2	13	37,1	5	25,0	8	53,3

Tabelle 6: Darstellung des Parameters "Lymphknotenstatus"

Insgesamt lag beim Grading des Primärtumors bei 25 Patienten (71,4%) ein gut bis mäßig differenziertes kolorektales Karzinom vor (G1/2). Bei 8 Patienten (22,9%) wurde ein schlecht differenzierter Primärtumor diagnostiziert. Bei 2 Patienten (5,7%) blieb das Grading unbekannt (s. Tabelle 7). Das Grading der Behandlungsgruppe zeigte bei 11 Patienten (73,3%) eine gute bis mäßige Differenzierung (G1/2), bei 3 Patienten (17,9%) eine schlechte Differenzierung (G3). Bei einem Patienten (6,7%) lagen keine Angaben zum Grading vor. In der Kontrollgruppe wies das Grading bei 14 Patienten (70,0%) eine gute bis mäßige Differenzierung des Primärtumors auf (G1/2). Bei 5 Patienten (25,0%) zeigte sich eine schlechte Differenzierung (G3). Bei einem Patienten (5,0%) konnte das Grading nicht bestimmt werden. Vergleichend war das Grading in beiden Gruppen etwa gleich verteilt (G1/2: 73,3% vs. 70,0%, G3: 20,0% vs. 25,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine Angaben	2	5.7	1	5.0	1	6.7
G1/2	25	71.4	14	70.0	11	73.3
G3	8	22.9	5	25.0	3	20.0

Tabelle 7: Darstellung des Parameters "Grading"

#### 4.1.3 Metastasierung

Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe lag eine einzelne pulmonale Metastase bei insgesamt 17 Patienten vor (48,6%). Bei ebenfalls 17 Patienten (48,6%) zeigten sich mehr als eine pulmonale Metastase. Bei einem Patienten (2,9%) konnten keine näheren Angaben gemacht werden (s. Tabelle 8). Nur eine pulmonale Metastase fand sich bei 10 Patienten (66,7%) Behandlungsgruppe, bei den restlichen 5 Patienten (33,3%) wurden mehrere pulmonale Metastasen diagnostiziert. In der Kontrollgruppe wurden bei 7 Patienten (35,0%) einzelne pulmonale Metastasen diagnostiziert, bei 12 Patienten (60%) traten mehrere Lungenmetastasen gleichzeitig auf. Bei einem Patienten (5,0%) konnten keine exakten Angaben gemacht werden. Hinsichtlich der Anzahl der pulmonalen Metastasen zeigten sich folgende Gruppenunterschiede: häufiger lagen einzelne Lungenmetastasen in der Gruppe der leberresezierten Patienten vor (Behandlungsgruppe 66,7%, Kontrollgruppe 35,0%), mehrere Metastasen fanden sich gehäuft in der Gruppe ohne Leberresektion (Kontrollgruppe 60,0%, Behandlungsgruppe 33,3%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine Angaben	1	2.9	1	5.0	0	0
1 Metastase	17	48.6	7	35.0	10	66.7
>1 Metastase	17	48.6	12	60.0	5	33.3

Tabelle 8: Darstellung des Parameters "Pulmonale Metastasen"

Von allen Patienten wurde bei 15 Patienten (42,9%) eine einzelne Lebermetastase diagnostiziert, bei 14 Patienten (40,0%) traten mehrere Metastasen auf. Bei 6 Patienten (17,1%) konnte keine exakte Anzahl erhoben werden (s. Tabelle 9). In der Behandlungsgruppe wurde bei 7 Patienten (46,7%) eine einzelne Lebermetastase diagnostiziert, bei ebenfalls 7 Patienten (46,7%) fanden sich mehrere Metastasen. Bei einem Patienten (6,7%) blieb die genaue Anzahl unklar. Eine einzelne Lebermetastase wurde bei 8 Patienten (40,0%) der Kontrollgruppe diagnostiziert, bei 7 Patienten (35,0%) fanden sich mehrere hepatische Metastasen. Bei 5 Patienten (25,0%) konnte die

genaue Anzahl der Lebermetastasen nicht bestimmt werden. Die Anzahl der hepatischen Metastasen war in beiden Gruppen etwa gleich verteilt (Behandlungsgruppe: 46,7% und 46,7%, Kontrollgruppe: 40,0% und 35,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine Angaben	6	17.1	5	25.0	1	6.7
1 Metastase	15	42.9	8	40.0	7	46.7
>1 Metastase	14	40.0	7	35.0	7	46.7

Tabelle 9: Darstellung des Parameters "Hepatische Metastasen"

Insgesamt lagen bei 29 Patienten (82,9%) neben den Leber- und Lungenmetastasen keine weiteren Metastasen vor. Bei 6 Patienten (17,1%) fanden sich weitere Metastasen (s. Tabelle 10). Bei 13 Patienten (86,7%) der Gruppe mit Leberresektion traten neben hepatischen und pulmonalen Metastasen keine weiteren Metastasen auf, 2 Patienten (13,3%) zeigten weitere Metastasen. In der Gruppe ohne Leberresektion wurden bei 16 Patienten (80,0%) neben den hepatischen und pulmonalen Metastasen keine weiteren Metastasen diagnostiziert. Bei 4 Patienten (20,0%) fanden sich weitere Metastasen. Mit Blick auf extrapulmonale extrahepatische Metastasen waren die leberresezierten Patienten und die nicht leberresezierten Patienten vergleichbar (Behandlungsgruppe: 13,3% vs. Kontrollgruppe 20,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine extrahepatischen und extrapulmonalen Metastasen	29	82.9	16	80.0	13	86.7
Extrahepatische und extrapulmonale Metastasen	6	17.1	4	20.0	2	13.3

Tabelle 10: Darstellung des Parameters "Extrahepatische und extrapulmonale Metastasen"

#### 4.1.4 Zeitlicher Verlauf

In Bezug auf das Auftreten der ersten Metastase nach der Diagnosestellung „kolorektales Karzinom“ lag bei insgesamt 16 Patienten (45,7%) eine synchrone Metastasierung vor, bei 17 Patienten (48,6%) eine metachrone Metastasierung. Bei 2 Patienten (5,7%) konnten keine näheren Angaben gemacht werden (s. Tabelle 11). In der Behandlungsgruppe traten bei 9 Patienten (60,0%) die ersten Metastasen synchron auf, bei 6 Patienten (40,0%) erfolgte die Metastasierung metachron. Bei 7 Patienten (35,0%) der Kontrollgruppe fiel eine synchrone Metastasierung auf, bei 11 Patienten (55,0%) metastasierten die Metastasen metachron. Bei 2 Patienten (10,0%) konnten keine genauen Angaben gemacht werden. Auffällig ist die Tendenz der Behandlungsgruppe in Richtung der synchronen Metastasierung zeigte (synchron 60,0% vs. metachron 40,0%), wohingegen in der Kontrollgruppe häufiger eine metachrone Metastasierung zu finden war (synchron 35,0% vs. metachron 55,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine Angabe	2	5.7	2	10.0	0	0
metachron (>3 Mo.)	17	48.6	11	55.0	6	40.0
synchron (<3 Mo.)	16	45.7	7	35.0	9	60.0

Tabelle 11: Darstellung des Parameters "Primärtumor und Metastasierung"

Bei einer Betrachtung der Zeiträume zwischen pulmonaler und hepatischer Metastasierung lag bei insgesamt 26 Patienten (74,3%) eine synchrone Metastasierung vor, bei 7 Patienten (20,0%) eine metachrone Metastasierung. Unvollständige Angaben waren bei 2 Patienten (5,7%) zu finden (s. Tabelle 12). In der Behandlungsgruppe zeigte sich bei 13 Patienten (86,7%) eine synchrone Metastasierung, bei 2 Patienten (13,3%) eine metachrone Metastasierung. Bezogen auf die hepatische und pulmonale Metastasierung der Kontrollgruppe waren 13 Patienten (65,0%) von einer synchronen Metastasierung betroffen, 5 Patienten (25,0%) zeigten eine metachrone Metastasierung. Bei 2 Patienten (10%) wurden keine näheren Angaben gefunden. Sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe trat eine synchrone Metastasierung häufiger auf als eine metachrone Metastasierung, im Gruppenvergleich jedoch trat ein synchrones Metastasierungsmuster in der Behandlungsgruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe (Behandlungsgruppe: 86,7%, Kontrollgruppe 65,0%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
Keine Angaben	2	5.7	2	10.0	0	0
metachron (>3 Mo.)	7	20.0	5	25.0	2	13.3
synchron (<3 Mo.)	26	74.3	13	65.0	13	86.7

Tabelle 12: Darstellung des Parameters "Hepatische und pulmonale Metastasierung"

#### 4.1.5 Therapie

Am häufigsten behandelt wurden die Patienten der Kontrollgruppe mit FOLFIRI (30,0%), gefolgt von 5-FU mono (25,0%) und FOLFOX (5,7%). Drei Patienten (15,0%) erhielten keine Chemotherapie beziehungsweise lehnten diese ab. Bei 20,0% der Patienten in der Kontrollgruppe konnten keine Daten im Hinblick auf eine Chemotherapie erhoben werden (s. Tabelle 13). In der Behandlungsgruppe erfolgte die systemische Behandlung am häufigsten mit FOLFOX (46,7%), mit FOLFIRI (20,0%) und 5-FU mono (13,3%). Jeder Patient erhielt eine Chemotherapie, bei drei Patienten (20,0%) konnten keine Angaben über die Durchführung einer Chemotherapie gemacht werden. Etwa jeder zweite Patient erhielt zusätzlich zur Chemotherapie eine Antikörpertherapie (Kontrollgruppe: 45,0%, Behandlungsgruppe: 53,3%).

	Gesamt		Kontrollgruppe		Behandlungsgruppe	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gesamt	35	100.0	20	100.0	15	100.0
5-FU mono	7	20.0	5	25.0	2	13.3
FOLFOX	9	25.7	2	5.7	7	46.7
FOLFIRI	9	25.7	6	30.0	3	20.0
Keine Chemotherapie	3	8.6	3	15.0	0	0
Keine Angabe	7	20.0	4	20.0	3	20.0
zusätzlich Antikörper	17	48.6	9	45.0	8	53.3

Tabelle 13: Darstellung des Parameters „Chemotherapie und Antikörpertherapie“

Erhoben wurde ebenfalls die Art, beziehungsweise das Ausmaß der Lebermetastasenresektionen bei den Patienten der Behandlungsgruppe: aufsteigend nach der Größe des Eingriffs wurden insgesamt fünf atypische Leberresektionen (33,3%), zwei Segmentresektionen (13,3%), zwei Hemihepatektomien links (13,3%), fünf Hemihepatektomien rechts (33,3%) sowie eine erweiterte Hemihepatektomie rechts (6,7%) durchgeführt (s. Tabelle 14).

	Behandlungsgruppe	
	N	(%)
Gesamt	15	100.0
Atypische Leberresektion	5	33.3
Segmentresektion	2	13.3
Hemihepatektomie links	2	13.3
Hemihepatektomie rechts	5	33.3
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	1	6.7

*Tabelle 14: Darstellung des Parameters: "Ausmaß der hepatischen Resektion"*



## 4.2 Gesamtüberleben

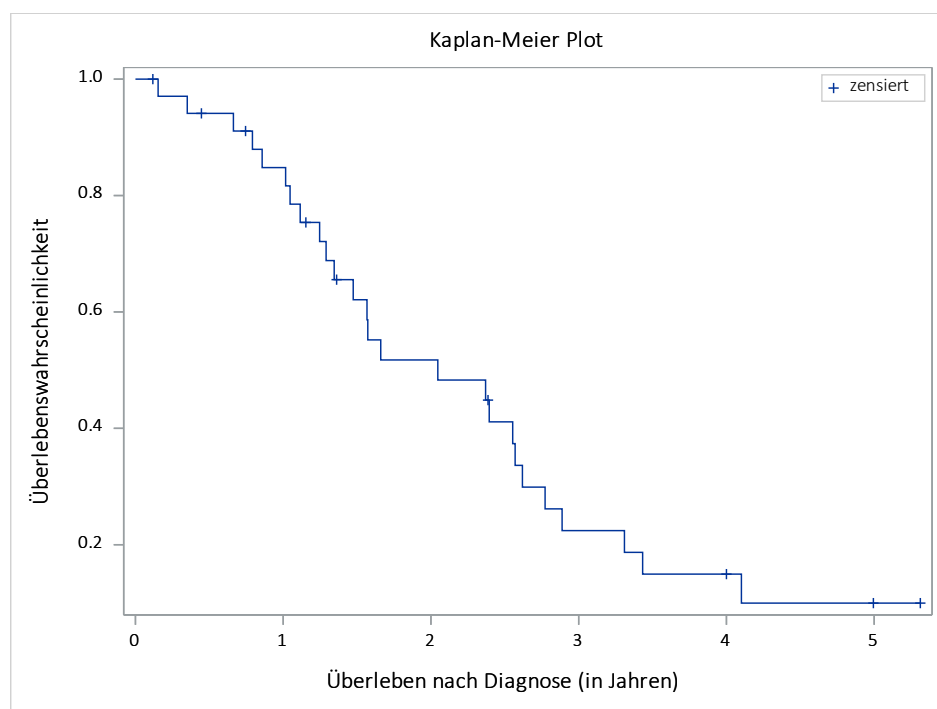


Abbildung 2: Gesamtüberleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 26 der insgesamt 35 Patienten. 9 Patienten waren bei Beendigung der Datenerfassung noch am Leben. In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens dargestellt. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug 2,0 Jahre (CI: 1,3-2,6). Das durchschnittliche Follow-Up aller Patienten betrug 1,9 Jahre (Intervall: 0,1-5,3 Jahre).

### 4.2.1 Hepatische Metastasenresektion

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer hepatischen Metastasektomie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht (Abbildung 3). In der Behandlungsgruppe lebten bei Beendigung der Datenerfassung noch 7 Patienten, 8 Patienten waren hingegen verstorben. In der Kontrollgruppe waren von 20 Patienten bereits 18 verstorben und 2 Patienten noch am Leben. In der Behandlungsgruppe betrug die mittlere Patientenbeobachtungsdauer 2,3 Jahre (Intervall: 0,1-5,3 Jahre). In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Patientenbeobachtungsdauer 1,6 Jahre (Intervall: 0,2-4,1 Jahre).

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug in der Behandlungsgruppe 2,6 Jahre (untere Grenze 1,6 Jahre, obere Grenze nicht bestimmbar). In der Kontrollgruppe betrug die mediane Überlebenszeit 1,5 Jahre (0,9 – 2,6 Jahre). Mittels des Log-Rank-Tests ergab sich hier ein

signifikant längeres Gesamtüberleben der leberresezierten Patienten ( $p=0,0182$ , Abbildung 4Abbildung 3).

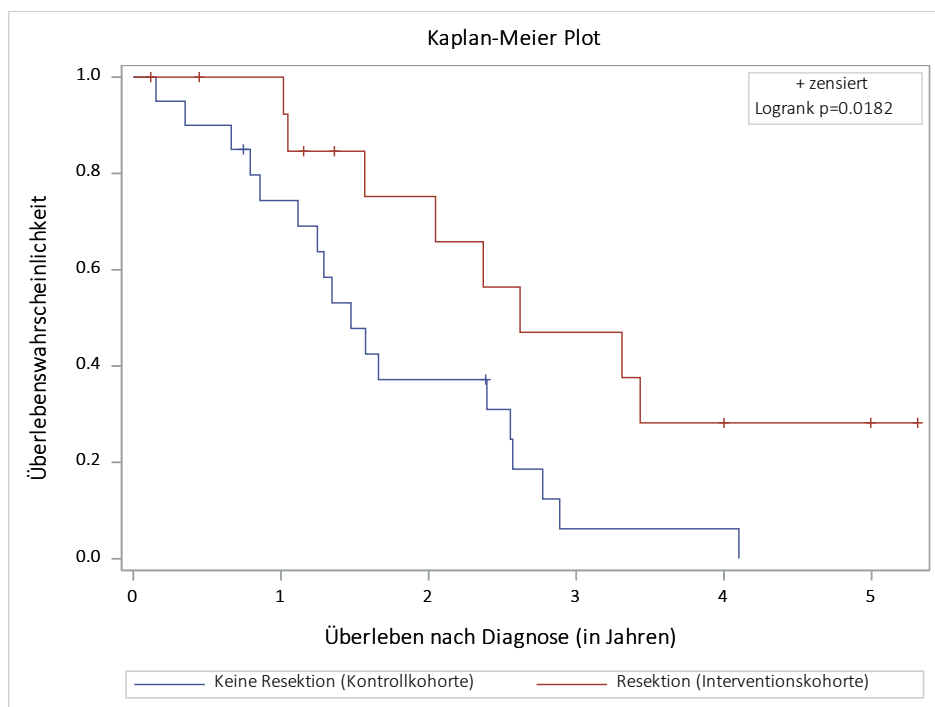


Abbildung 3: Überleben nach hepatischer Metastasektomie

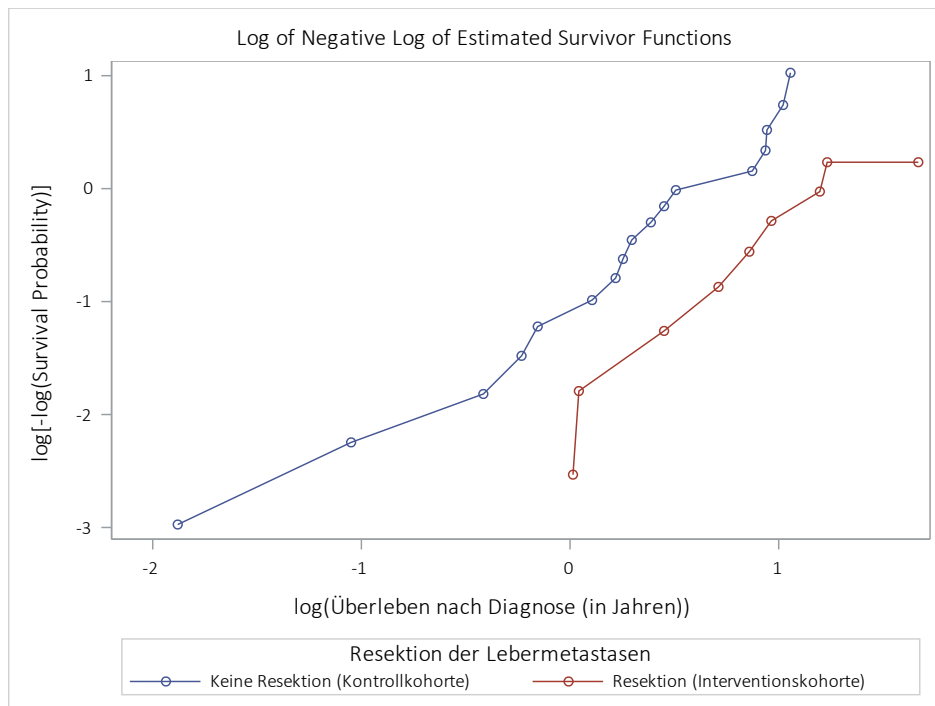


Abbildung 4: Log (-log (survival))-Diagramm bei hepatischer Metastasektomie

#### 4.2.2 Alter

In einer weiteren Auswertung wurde die mediane Überlebenszeit von Patienten, die 70 Jahre und älter sind verglichen mit dem Gesamtüberleben von Patienten, die jünger als 70 Jahre sind. In der Gruppe der jüngeren Patienten verstarben von insgesamt 19 Patienten 16 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes, während 3 Patienten noch am Leben waren (15,8%). In der zweiten Gruppe mit den Patienten, die bei Diagnosestellung mindestens 70 Jahre alt waren, verstarben von insgesamt 16 Patienten 10 Patienten. Bei 6 Patienten war die Nachbeobachtung zensiert (Anteil: 37,5%).

Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung für die Patienten jünger als 70 Jahre von 1,2 Jahren (0,9 – 2,4 Jahre). Dagegen betrug die mediane Überlebensdauer für Patienten, die mindestens 70 Jahre alt sind, 2,8 Jahre (1,6 – 4,1 Jahre). Insgesamt ergab sich in der Testung ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben mit  $p=0,0093$  (Abbildung 5).

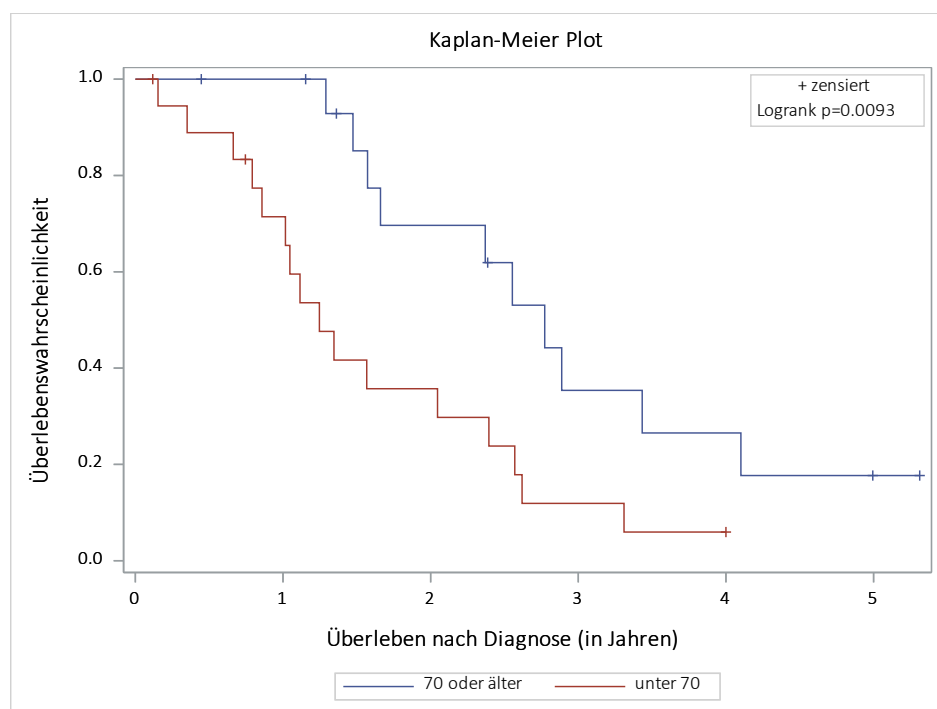


Abbildung 5: Überleben nach Alter

### 4.2.3 Geschlecht

Des Weiteren wurden Überlebensunterschiede anhand des Geschlechtes ausgewertet. Von den insgesamt 9 weiblichen Patientinnen verstarben 8 innerhalb des Beobachtungszeitraumes, während eine Patientin noch am Leben war (Zensierung: 11,1%). Bei den 26 männlichen Patienten verstarben 18 Patienten, während 8 Patienten bei der Beendigung der Beobachtung noch am Leben waren (Zensierung: 30,8%).

Es errechnete sich eine mediane Überlebensdauer nach Diagnosestellung für die Frauen von 1,1 Jahren (0,2 – 3,4 Jahre) und für die Männer von 2,4 Jahren (1,5 – 2,8 Jahre). Insgesamt ergab sich mittels des Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ( $p=0,0813$ , siehe Abbildung 6).

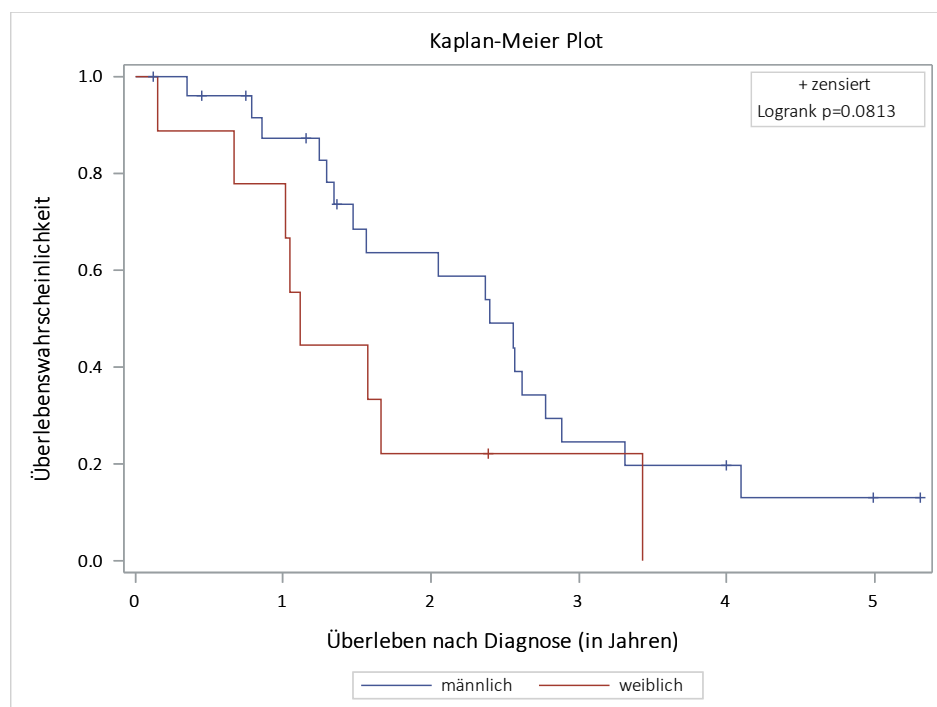


Abbildung 6: Überleben nach Geschlecht

#### 4.2.4 Komorbiditäten

Der Einfluss von Vorerkrankungen auf das Gesamtüberleben wurde ebenfalls in einer univariaten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier untersucht (Abbildung 7). Ein Log-Rank-Test auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen, die zum einen keine Komorbiditäten und zum anderen mindestens eine Komorbidität gemäß des Charlson-Komorbiditäts-Index (20) aufwiesen, wurde durchgeführt. Zwölf von den insgesamt 15 Patienten mit vorliegenden Komorbiditäten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, während 3 Patienten noch am Leben waren (Zensierung: 20,0%). Bei den 20 Patienten ohne Komorbiditäten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 14 Patienten, während 6 Patienten am Ende der Beobachtung noch am Leben waren (Zensierung: 30,0%).

Die mediane Überlebensdauer nach Diagnosestellung betrug für Patienten mit Komorbiditäten 2,4 Jahre (0,9 – 2,9 Jahre) und für Patienten ohne Komorbiditäten 1,7 Jahre (1,1 – 2,6 Jahre). Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen vorerkrankten Patienten und solchen ohne Komorbiditäten (Log-Rank-Test  $p=0,8351$ ).

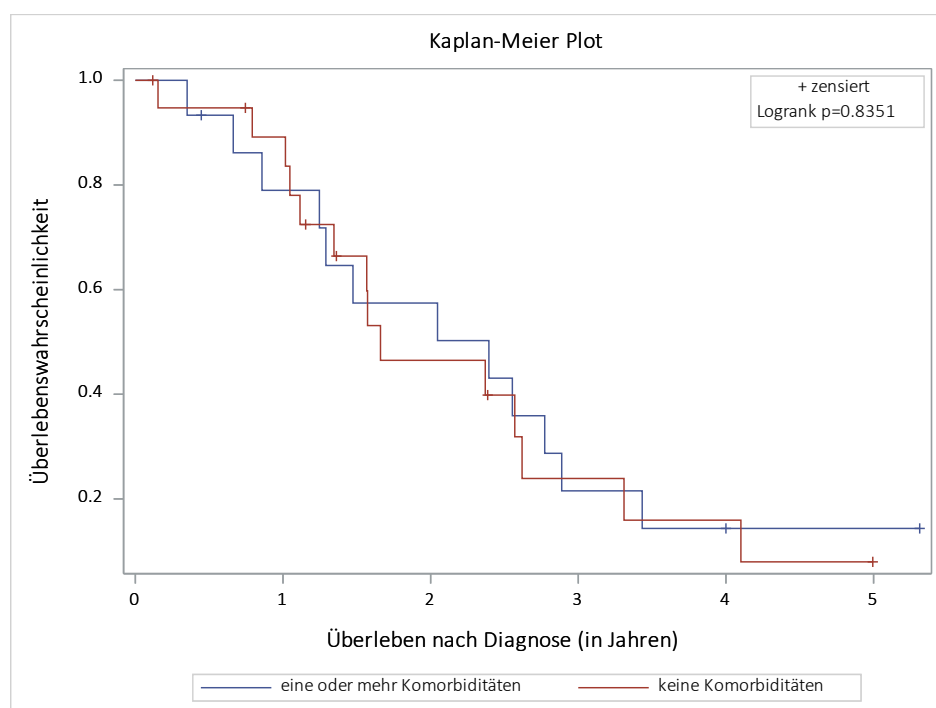


Abbildung 7: Überleben nach Komorbiditäten

#### 4.2.5 Hepatische Metastasenanzahl

Im Vergleich des Überlebensunterschiedes anhand der hepatischen Metastasenanzahl wurde dichotomisiert in eine Gruppe mit Patienten mit einer Metastase und eine zweite Gruppe mit Patienten, die mindestens zwei Metastasen haben. Von insgesamt 15 Patienten mit einer Lebermetastase verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 11 Patienten, während 4 Patienten noch am Leben waren (Zensierung: 26,7%). Bei den 14 Patienten mit mehreren Lebermetastasen waren am Ende der Beobachtungszeit 9 Patienten verstorben und 5 Patienten noch am Leben (Zensierung: 35,7%).

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug für die Patienten mit einer einzelnen Lebermetastase 2,4 Jahre (1,3 – 3,3 Jahre) und für die Patienten mit mehreren Lebermetastasen 1,7 Jahre (untere Grenze 1,0 Jahre, obere Grenze nicht bestimmbar). Ein Vergleich beider Gruppen mittels der Log-Rank-Testung ergab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben mit  $p=0,6785$  (Abbildung 8).

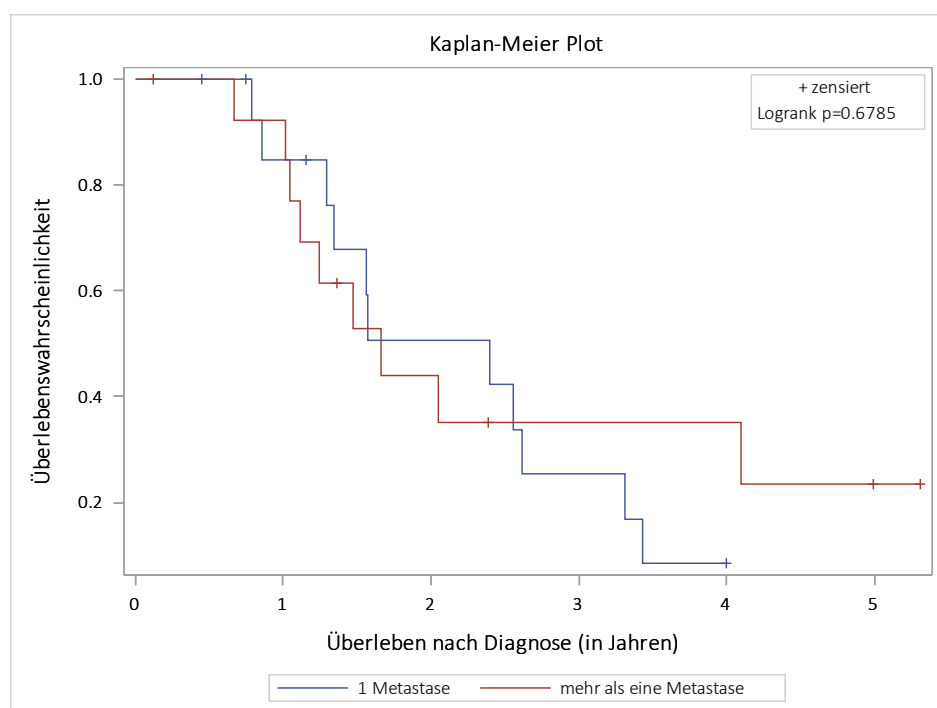


Abbildung 8: Überleben nach hepatischer Metastasenanzahl

### 4.3 Regressionsanalyse: Cox-Regression

Zur weiteren Analyse des Patientenüberlebens wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell errechnet, siehe Tabelle 15. Als potentielle Risikofaktoren für das Patientenüberleben wurden Alter, Geschlecht und der dichotomisierte Charlson-Komorbiditätsindex (20) in das Modell aufgenommen. Log (-log (survival)) -Diagramme zeigten keine visuellen Verstöße gegen die Proportional-Hazards-Annahme und es gab auch keine signifikante Zeit-Kovariaten-Interaktion.

Eine nicht durchgeführte hepatische Metastasektomie zeigte sich als stärkster Risikofaktor für den Tod in der Cox-Regressionsanalyse mit einer Hazard Ratio von 5,27 (CI: 1,89-14,65). Das weibliche Geschlecht war ebenfalls mit einem kürzeren Überleben assoziiert (HR 2,91 (CI: 1,12-7,53)), während höheres Alter die Überlebenschance scheinbar erhöhte (HR: 0,95 (CI: 0,91-0,98) bei jeweiligen Ein-Jahresschritten. Komorbiditäten beeinflussten das Überleben nicht signifikant.

Kovariablen		Hazard Ratio	(Unteres Konfidenzintervall, Oberes Konfidenzintervall)
<b>Parameter</b>			
Resektion der Lebermetastasen	nein (Kontrollgruppe)	5.27	(1.89, 14.65)
Alter bei zweiter Diagnose, zentriert auf 61 Jahre	Erhöhung um 1 Jahr	0.95	(0.91, 0.98)
Geschlecht	weiblich	2.91	(1.12, 7.53)
Charlson Score	eine oder mehr Komorbiditäten	1.66	(0.68, 4.02)

Tabelle 15: Darstellung der Cox-Regression



## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erkrankung des metastasierten kolorektalen Karzinoms und dem Beitrag der Chirurgie zur Therapieoptimierung. Fest steht, dass bei Patienten mit kolorektalem Karzinom eine lokal radikale Resektion des Primärtumors mit dem Ziel der R0-Resektion die wesentliche Maßnahme zur Verbesserung der Prognose darstellt. Die chirurgische Resektion von Fernmetastasen kann zu einer weiteren Verlängerung der Überlebenszeit beitragen, wenn dadurch insgesamt eine komplette Tumorfreiheit erreicht wird. Inwiefern eine Prognoseverbesserung auch dann zu erreichen ist, wenn keine komplette Metastasektomie durchführbar ist, sondern Fernmetastasen in situ verbleiben, ist Gegenstand der vorliegenden Studie.

### 5.1 Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom zeigen ein hohes Potential zur Therapieoptimierung, da sich aktuelle Langzeitüberlebensraten im Vergleich zu den Stadien I-III wesentlich schlechter darstellen. Die wichtigste Säule des multidisziplinären Therapieregimes bei metastasiertem kolorektalem Karzinom stellt die systemische Therapie dar. Bei der Wahl des Therapieregimes hilft die Zuordnung der Patienten in die von den ESMO-Guidelines vorgeschlagenen Patientengruppen (76).

Klinische Gruppe	Definition	Art der Therapie
0	Primär resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen	Primäre Resektion, adjuvante Chemotherapie
1	Potentiell resektable Metastasen nach Konversionsbehandlung in kurativer Absicht	Aktive Induktionschemotherapie
2	Multiple Metastasen, hohe Tumorlast, tumorbedingte Morbidität, drohende Organkomplikationen	Aktive Induktionschemotherapie
3	Multiple Metastasen ohne die Möglichkeit jemals Resektabilität zu erzielen, keine Symptome und/oder langsamer Krankheitsprogress oder schwere Komorbidität, die eine Operation oder intensive Chemotherapie nicht zulässt	Weniger intensive Chemotherapie

Tabelle 16: Patientengruppen „Metastasiertes kolorektales Karzinom“ gemäß ESMO-Guidelines (76)

Das Patientenkollektiv der durchgeführten Untersuchung wurde den Gruppen 1 bis 2 zugeordnet mit der Indikation zu einer aktiven Induktionschemotherapie, die bei mindestens 51% der Patienten durchgeführt wurde. In den 1990er Jahren wurde bei Patienten mit nichtresektablen hepatischen Metastasen in der Regel eine palliative 5-Fluorouracil-Folinsäure-basierte Chemotherapie verabreicht, die ein medianes Überleben von 8-12 Monaten erreichte (60). Durch die spätere Einführung von Oxaliplatin, Irinotecan und Antikörpern konnte das Gesamtüberleben auf bis zu 30 Monate gesteigert werden (42). Aktuell stehen folgende intensive Erstlinientherapien zur Verfügung: das oxaliplatinbasierte FOLFOX, das Irinotecanhaltige FOLFIRI und eine Kombination mit jeweils reduzierten Dosen von Oxaliplatin und Irinotecan, FOLFOXIRI. Auch die Gabe von Antikörpern hat sich etabliert.

---

Die Effektivität der Chemotherapie kann durch Kombination mit einer Antikörpertherapie wesentlich gesteigert werden. Allerdings setzt diese einen speziellen genetischen Status voraus, der zur Therapieplanung bestimmt werden muss. In diesem Zusammenhang sind vor allem der KRAS- und der BRAF-Status bedeutsam. Bei KRAS und BRAF handelt es sich um Protoonkogene, die bei entsprechender Mutation eine unkontrollierte Zellteilung und –proliferation bewirken. Bei bis zu 50% aller Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, findet sich ein positiver KRAS-Mutationsstatus. Eine BRAF-Mutation findet sich in etwa 10% der Fälle (58). Trotz des Wissens, dass ein positiver Mutationsstatus das Überleben von Patienten negativ beeinflussen kann, konnte dieser Parameter nicht in die vorliegende Studie aufgenommen werden. Vor allem bei den Patienten, die Anfang der 2000er Jahre behandelt wurden, war der Mutationsstatus oft unzureichend erfasst.

Die Effektivität der systemischen Therapien lässt sich nicht nur anhand des Gesamtüberlebens messen, sondern auch anhand radiologischer Parameter, wie zum Beispiel der Größenreduktion der Metastasen. Eine zu diesem Thema durchgeführte Studie zeigt Ansprechraten von 60% unter FOLFOXIRI (26). Aufgrund der zunehmenden Anzahl neuer Medikamente, vor allem bei der Antikörpertherapie, und durch die individuellen Kombinationsmöglichkeiten der Medikamentengruppen untereinander, konnte in den letzten 20 Jahren eine deutliche Verbesserung der Tumorthherapie im metastasierten Stadium erreicht werden (6). Durch steigende Ansprechraten der Metastasen unter Chemotherapie kann bei einem größeren Patientenkollektiv die Konversion von irresektablen hin zu resektablen Lebermetastasen erreicht werden. Dies bedeutet für den Patienten die neu eröffnete Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes (77). Auf Grundlage einer systemischen Therapie zeigt sich ein stetig wachsender Anteil an Patienten, die einer operativen Therapie zugeführt werden können (4, 13, 44).

Aktuell empfiehlt die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ die Umsetzung eines systemisch kurativen Ansatzes, das heißt, dass Metastasen nur chirurgisch angegangen werden sollen, wenn die Möglichkeit besteht, alle vorhandenen Metastasen zu resektieren. Liegen primär nicht resektable Metastasen vor, wird zunächst eine systemische Therapie empfohlen: *„Bei primärer Irresektabilität soll zunächst eine systemische Tumorthherapie erfolgen. Entsprechend der Tumor- und Patientencharakteristika soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden.“* ((1), Kapitel 9.7.3, S. 198).

Das Auftreten einer Fernmetastasierung verschlechtert bei Patienten mit kolorektalem Karzinom die Prognose auch bei Durchführung einer leitliniengerechten Therapie erheblich. Trotz erkennbarer Fortschritte der systemischen Therapie in den letzten Jahren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate aktuell bei 10% (43).

---

## 5.2 Vergleich von pulmonalen und hepatischen Metastasen

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, bei denen gleichzeitig pulmonale und hepatische Metastasen eines kolorektalen Karzinoms vorlagen. Es ist bekannt, dass neben der Anzahl und Größe auch die Lokalisation von Metastasen den Verlauf der Tumorerkrankung bestimmt. Lungenmetastasen haben einen geringeren Einfluss auf das Überleben von Darmkrebspatienten als Lebermetastasen. In einer Studie zeigte sich ein fünf Monate längeres Überleben bei Patienten, die pulmonal metastasiert waren im Vergleich zu hepatisch metastasierten Patienten (29). In einer weiteren Registerstudie wurde sogar eine fast verdoppelte Überlebenszeit für pulmonal metastasierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit hepatischen Metastasen nachgewiesen (40). Es ist daher davon auszugehen, dass bei kombinierten hepatischen und pulmonalen Metastasen die hepatische Metastasierung der Haupttreiber für die Tumorerkrankung ist. Letztendlich gibt es für das Phänomen der organabhängigen Überlebenszeiten aktuell keine gesicherte Erklärung.

Fest steht jedoch, dass sich hepatische und pulmonale Metastasen wesentlich in ihrer Tumorbilogie unterscheiden, was ebenfalls die Überlebenszeit beeinflusst. Während Lebermetastasen in ihren Eigenschaften dem Primärtumor sehr ähnlich sind, zeigt sich in der Tumorbilogie von Lungenmetastasen ein hohes Maß an Diversität sowohl untereinander sowie im Vergleich zum Primärtumor (33, 41). Ist also die hepatische Metastasierung ein Maßstab für die Gesamtausbreitung und –masse des Primärtumors, so kann diese Annahme nicht auf pulmonale Metastasen übertragen werden. Das Auftreten von pulmonalen Metastasen lässt – im Gegensatz zu hepatischen Metastasen – nicht auf die Ausbreitung und Aggressivität des Tumors rückschließen, eher ist das Auftreten von Lungenmetastasen als zweite Tumorentität mit durchschnittlich besserer Prognose (29) im Vergleich zu hepatischen Metastasen zu werten. Zu beachten ist, dass eine KRAS-Mutation zum einen mit einer häufigeren pulmonalen Metastasierung als auch mit einem verkürzten medianen Überleben korreliert (69). So kann gegebenenfalls auch dem makroskopischen Metastasierungsmuster eine prognostische Bedeutung beigemessen werden.

## 5.3 Oligometastasierung

Hellman et al. postulierten 1995 ein Zwischenstadium, das sich zwischen einer singulären Metastasierung und disseminierter Metastasierung einordnen lässt, die sogenannte Oligometastasierung (32). Oligometastasierung wurde dabei definiert als ein Ausbreitungsmuster, bei dem ein oder mehrere Organe von Metastasen befallen sind, diese jedoch in kleiner noch zählbarer Anzahl auftreten und eine eher langsame Progression zeigen. Hellman erklärte das Vorkommen dieses Stadiums durch das weite Spektrum der Krebserkrankungen, die von einer lokalisiert expandierenden Erkrankung bis zu einer sich systemisch ausbreitenden Pathologie reicht. Dieses Spektrum sei durch die hohe Varianz in der Tumorbilogie sowie durch die mehrstufige Entwicklung von Malignität durch Ausfall von Tumorsuppressorgenen beziehungsweise Hinzugewinn von Protoonkogenen zu erklären, wobei die Oligometastasierung einen Platz in der Mitte dieses Spektrums

einnimmt. In der Arbeit von Hellmann deutet sich bereits an, dass es möglich sein könnte, Patienten mit Oligometastasierung mithilfe einer kompletten operativen Resektion kurativ zu therapieren (32).

Im Jahr 2018 greifen Xue et al. die Überlegungen von Hellman auf und beschreiben, dass bei einer R0-Resektion einer oligometastasierten Leber das mediane Überleben bei 5 Jahren liegt – 20% dieser Patienten sind auch noch nach 10 Jahren am Leben (77). Vor allem zwei Aspekte scheinen das Überleben von metastasierten Patienten in den letzten 20 Jahren verbessert zu haben: Erstens die Identifikation von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit oligometastasiert sind um sie einer kurativen Therapie zuzuführen, und zweitens die erhebliche Erweiterung und Verbesserung von Behandlungsoptionen für die Metastasen. Um Patienten mit Oligometastasierung von Patienten mit disseminierter Metastasierung unterscheiden zu können, wurden in den letzten Jahren diverse klinische Modelle entwickelt und molekulare Marker untersucht. So weisen Patienten mit KRAS-Mutationen ein verkürztes progressionsfreies Intervall sowie ein schlechteres Überleben nach hepatischer Metastasektomie auf (77). Xue postuliert daher, dass die Oligometastasierung ein früher Zustand bei der Entwicklung des metastatischen Potentials ist, welcher unter allen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einem verlängerten Überleben einhergeht. In mehreren Studien korreliert der Nachweis von KRAS- und BRAF-Mutationen mit einem schlechteren Gesamtüberleben sowie einem verkürzten krankheitsfreien Intervall (17, 34, 58). Daraus lässt sich möglicherweise rückschließen, dass bei vorliegender KRAS- oder BRAF-Mutation mit höherer Wahrscheinlichkeit eine fortgeschrittene, disseminierte Metastasierung vorliegt. Ob sich mithilfe des Mutationsstatus das Ausmaß der Metastasierung vorhersagen lässt, ist aktuell noch unklar und Gegenstand der Forschung.

Neben dem Mutationsstatus scheint das Immunsystem ebenfalls eine Rolle zu spielen bezüglich der Metastasierung: Eine Studie konnte nachweisen, dass sowohl im Tumordinfiltrat des Primärtumors als auch in kolorektalen Lebermetastasen eine geringere Dichte an CD-8 T-Zellen vorliegt. Der Tumor scheint also in der Lage zu sein, eine lokale Immunsuppression zu induzieren und sich somit zumindest teilweise der Immunkompetenz des Körpers zu entziehen (14). Ebenso wurde in zwei weiteren Studien gezeigt, dass im Umkehrschluss die im Tumorgewebe vorliegende CD-8 Zellzahl positiv mit dem Überleben korreliert (38, 39). Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die zunehmend effektiver werdende systemische Therapie dar, bei der in den letzten Jahren die „targeted therapies“ mit Antikörpereinsatz einen immer größeren Stellenwert gewonnen haben. So konnte laut aktueller Studien ein Downstaging von 25-38% primär irresektabler Lebermetastasen durch den zusätzlichen Einsatz von Antikörpern erreicht und diese Patienten einer operativen Therapie der Metastasen zugeführt werden (77).

Die deutsche S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ behandelt die Oligometastasierung in einem eigenen Unterkapitel und definiert sie wie folgt: „Unter Oligometastasierung wird eine limitierte Ausbreitung sowie eine potentiell resektable oder lokal interventionell angehbare Metastasierung verstanden, in der Regel unter Beschränkung der Ausbreitung auf z.B. 1-5 Metastasen und wenige

---

*Organsysteme (1-3 Organe). Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose werden Metastasen in Lymphknoten, Gehirn oder Knochen in diese Zuordnung nicht miteinbezogen.*“(1), Kapitel 9.7.2, S. 197)

Die Tumorresektion stellt in diesem Intermediärstadium, im Gegensatz zur disseminierten Metastasierung, eine sinnvolle Therapieoption dar (1, S. 192-194).

## 5.4 Chirurgische Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Das Therapiekonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms basiert auf verschiedenen Säulen, wobei die chirurgische Metastasektomie bei resektablen Befunden einen wichtigen Anteil einnimmt und Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist. Im Lauf der Jahre konnten vor allem die Indikationen zur hepatischen Metastasektomie stetig ausgeweitet werden: Bis in die 1970er Jahre wurden Lebermetastasen per se als irresektabel angesehen. Patienten, die Lebermetastasen entwickelt hatten, starben in der Regel 6-12 Monate nach Diagnosestellung (72). 1980 wurde eine Studie veröffentlicht, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Lebermetastasen durch einen chirurgischen Eingriff geheilt werden können (7). Durch die stetige Entwicklung der Medizin in den letzten Jahrzehnten – sei es nun im Bereich der Bildgebung oder der chirurgischen Techniken – etablierte sich die Leberresektion als Standardtherapie bei Lebermetastasen. Heutzutage gilt die Leberresektion als sicheres Operationsverfahren: lag die Mortalität nach Leberresektionen vor 1990 bei 5%, sind es heutzutage 1-2% (57). Mittlerweile können in ausgewählten Patientenkollektiven 5-Jahres-Überlebensraten von 50 - 60% erreicht werden (3, 50, 57). Auch wenn sich die Grenzen der Resektabilität zunehmend erweitern, sind aktuell nur etwa 20% aller hepatischen Metastasen primär resektabel. In 80% der Fälle liegt eine nur grenzwertig resektable oder diffuse hepatische Metastasierung oder eine eingeschränkte Leberfunktion vor, prinzipiell als Kontraindikation angesehen wird (57). Bei den grenzwertig resektablen Befunden zeigt sich die Bedeutung einer systemischen Therapie, die durch ein Downstaging den Anteil der resektablen Lebermetastasen erhöhen kann.

Die positiven klinischen Ergebnisse aus der kurativen Resektion von Lebermetastasen lassen sich auch auf ein kombiniertes operatives Vorgehen an Leber und Lunge übertragen, im Folgenden werden exemplarisch einige Arbeiten genannt:

Im Jahr 2001 erschien eine Arbeit welche das Überleben von Patienten betrachtete, die sich nicht nur einer hepatischen Metastasektomie unterzogen hatten, sondern bei denen ebenfalls vorhandene Lungenmetastasen reseziert wurden (31). Hier zeigte sich ein 5-Jahres Überleben von 30%. In den folgenden Jahren wurden weitere Studien veröffentlicht, in denen hepatisch und pulmonal resezierte Patienten untersucht wurden (10, 12, 47, 51, 54, 55, 63, 70). Hier wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 31% bis 55% erreicht. Aktuelle Studien mit selektionierten Patienten können 5-Jahres-Überlebensraten von 70% (75) beziehungsweise 79% vorweisen (83).

---

In einer Studie aus dem Jahr 2003 wurde eine mediane Überlebensrate von 41 Monaten bei Patienten erreicht, die sich im Rahmen eines oligometastasierten kolorektalen Karzinoms einer Lungen- sowie Lebermetastasenresektion unterzogen hatten (55). Eine Matched-Pair-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigte, dass Patienten, die eine kombinierte Therapie aus Metastasenresektion und Chemotherapie erhielten, ein signifikant längeres Überleben aufwiesen als Patienten, die lediglich eine Chemotherapie erhielten (30 Paare, Medianes Überleben 65 vs. 30 Monate) (52). In einer Arbeit aus dem Jahr 2015 (71) zeigte sich ebenfalls, dass kolorektal oligometastasierte Patienten von einer kompletten Resektion der Lungen- und Lebermetastasen profitieren können. Hierzu wurden Daten von 52 Patienten ausgewertet, die von 1999 bis 2009 operiert wurden. Das mediane Überleben lag bei 64 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56%. Im Jahr 2018 wurden Daten von 46 Patienten ausgewertet, die sich hepatischen und pulmonalen Metastasektomien unterzogen (12). Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 53 Monaten.

In den oben aufgeführten Studien zeigt sich ein Langzeitüberleben von mindestens 3 Jahren bei einem Patientenkollektiv, das bis vor einigen Jahren keiner kurativen Therapie zugeführt werden konnte. Diese Studien sind nur einige Beispiele dafür, dass es mittlerweile möglich ist, durch komplette Entfernung aller Metastasen ein Langzeitüberleben von durchschnittlich 3-6 Jahren zu erreichen. War vor wenigen Jahrzehnten die Diagnose einer Metastasierung die Indikation zur palliativen Therapie, stellt heutzutage die komplette und kurative Metastasektomie den Goldstandard beim oligometastasierten Patienten dar (1, 2).

## 5.5 Alternative Behandlungsoptionen von Lebermetastasen

Alternative Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen stellen mittlerweile, auch wenn sie in dieser Studie ausgeschlossen wurden, eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von Lebermetastasen dar (48). Diese werden vor allem bei irresektablen Metastasen und bei nicht operationsfähigen Patienten angewandt. Unterteilen lassen sich diese Verfahren in zwei Gruppen: erstens in die lokal ablativen Verfahren: Thermoablation (RFA, MWA), Strahlentherapie (z. B. SBRT, Brachytherapie) und Elektroporation. Zweitens in die lokoregionären Verfahren: intraarterielle Chemotherapie der Leber (HAI) und selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT). Die oben genannten Verfahren sind bereits als Ergänzung neben der Metastasektomie etabliert. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 zeigte sich die hepatische Metastasektomie der RFA überlegen. Auch die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) wurde in einigen Studien untersucht. Hierzu im Jahr 2016 eine Metaanalyse veröffentlicht, die zu dem Schluss kommt, dass weder im progressionsfreien Intervall noch im Gesamtüberleben eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur herkömmlichen chirurgischen Resektion zu verzeichnen ist (74).

Bei allen Verfahren besteht ein weitgehender Konsens, dass diese angewendet werden sollten, wenn eine Resektion der Lebermetastasen nicht möglich ist. Ebenfalls möglich ist der Einsatz oben genannter Verfahren in Kombination mit einer systemischen Therapie oder einer Resektion

---

(1, S. 224-228). Durch die sehr heterogene Patientenauswahl und die unterschiedlichen Indikationsstellungen dieser Behandlungsmethoden ist eine generelle Aussage zu deren Wirksamkeit aktuell nicht möglich.

## 5.6 Diskussion der Methoden

Gegenstand dieser Arbeit ist die Gruppe der synchron hepatisch und pulmonal metastasierten Patienten mit kolorektalem Karzinom. Die geringe Größe dieser speziellen Patientengruppe bringt es mit sich, dass eine prospektive unizentrische Patientenerfassung nicht realisierbar war. In die retrospektive Analyse von Patientendaten des Klinikums der Universität München (Standort Großhadern) über einen Zeitraum von 14 Jahren konnten von 299 Patienten mit kombinierter hepatischer und extrahepatischer Metastasierung letztendlich 35 Patienten eingeschlossen werden.

Die Wahl des Zeitraumes ergab sich aus folgenden Gründen: Therapiekonzepte vor dem Jahr 2000 unterscheiden sich wesentlich von den aktuellen Vorgaben. Somit wäre die Vergleichbarkeit der Patienten nicht gegeben. Der Patienteneinschluss erfolgte nur bis 2014, um einen genügend langen Beobachtungszeitraum zu gewährleisten. Zur Abbildung bestehender Komorbiditäten wurde der Charlson-Komorbiditätsindex angewendet (20). Grundsätzlich kann mithilfe dieses Punktesystems eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit abgeschätzt werden. In dieser Arbeit wurde der Charlson-Komorbiditätsindex dazu genutzt, die Studien- und Kontrollgruppe hinsichtlich vorbestehender Komorbiditäten zu vergleichen.

Durch das retrospektive Studiendesign erhöht sich das Risiko, eventuell vorliegende Confounder nicht zu erkennen oder die Studienergebnisse zu verzerren. Durch die retrospektive Datenerhebung konnte in mehreren Fällen nicht mehr nachvollzogen werden, durch welche ausschlaggebenden Faktoren die Indikation zu einer Operation gestellt wurde oder nicht. Insbesondere die Determinanten der Resektabilität wie zum Beispiel die Größe oder die Lokalisation der Lebermetastasen lagen nur lückenhaft vor. Somit konnte letztendlich nicht abschließend geklärt werden, aus welchen Gründen die Patienten der einen oder der anderen Gruppe zugeordnet worden waren. Letztendlich muss angenommen werden, dass es hierdurch zu einer Verzerrung der Studienergebnisse im Sinne eines selection bias kommt, die Interpretation hat mit entsprechender Vorsicht zu erfolgen.

Verglichen wurden Patienten mit gleichzeitiger Leber- und Lungenmetastasierung, wobei eine primäre Resektabilität der Lebermetastasen Voraussetzung war. Als besondere Herausforderung stellte sich die Variabilität der Krankheitsverläufe dar: zum einen wurde die Synchronizität beziehungsweise Metachronizität der Metastasen bezogen auf den Primärtumor erfasst – zum anderen wurde ebenfalls die Synchronizität beziehungsweise Metachronizität zwischen pulmonalen und hepatischen Metastasen dokumentiert. Nur wenn hepatische und pulmonale Metastasen zeitgleich vorlagen, wurde der Zustand des Patienten als oligometastasiert bewertet und der Pa-

---

tient in die Untersuchung aufgenommen. Die Berücksichtigung des zeitlichen Auftretens der hepatischen und pulmonalen Metastasierung stellt eine wesentliche Verbesserung der Methodik gegenüber dem ungefilterten Einschluss aller doppelt metastasierten Patienten, wie zum Beispiel bei Mise et al. (56), dar.

Bei der Behandlungsgruppe wurde eine operative Entfernung der Lebermetastasen organbezogen radikal durchgeführt mit dem Ziel einer R0-Situation. Als primäres Zielkriterium diente die mediane Überlebenszeit. Um eine Vergleichbarkeit dieser speziellen Patientengruppen zu erreichen, war es erforderlich, eine Reihe von Ausschlusskriterien anzuwenden:

Patienten mit nicht R0-reseziertem Primärtumor sowie Patienten mit weiteren vorhandenen Malignomen wurden ausgeschlossen, um sicherzustellen, dass die ermittelten Überlebenszeiten auf die Metastasierung zurückzuführen waren. Patienten mit Peritonealkarzinose wurden als potenzielle Confounder ebenfalls ausgeschlossen, da diese im Vergleich mit pulmonal oder hepatisch metastasierten Patienten mit einem signifikant schlechteren Überleben vergesellschaftet sind. Auch eine diffuse Lebermetastasierung wurde ausgeschlossen, da diese Patienten zu keinem Zeitpunkt die Option einer kompletten hepatischen Metastasektomie wahrnehmen konnten und somit einen weiteren Confounder darstellen. Auch das Auftreten nichtheptischer Metastasen mehr als 90 Tage nach der Diagnose hepatischer Metastasen sowie eine hepatische Metastasektomie vor Auftreten der extraheptischen Metastasen wurden ausgeschlossen. Der Fragestellung entsprechend wurden keine Patienten, deren extraheptische Metastasen reseziert wurden, in die Studie eingeschlossen. Um den Stellenwert der chirurgischen Therapie zu bewerten, wurden Patienten ebenfalls ausgeschlossen, wenn die hepatischen Metastasen mit nicht-chirurgischen Verfahren behandelt wurden. Um die Homogenität und Vergleichbarkeit der Behandlungs- und Kontrollgruppe zu gewährleisten, wurden letztendlich nur Patienten berücksichtigt, die mindestens pulmonale und hepatische Metastasen aufwiesen. Patienten, die zwar hepatische Metastasen, jedoch nur in Kombination mit extrapulmonalen Metastasen aufwiesen, wurden deswegen nicht eingeschlossen. Durch den Ausschluss von insgesamt 264 Patienten aus dem primär erfassten Patientenkollektiv wurde eine weitgehende Homogenität und Vergleichbarkeit der Behandlungs- und Kontrollgruppe erreicht, allerdings bedeutete dies auch, dass die so definierte Subgruppe letztendlich nur 35 Patienten umfasste.

Die für die Gesamtgruppe erfassten Parameter wurden einer univariaten Analyse und einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse zugeführt. Die nicht-parametrische Testung wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Testes durchgeführt. Für das primäre Tumorgrading und den Nodalstatus, die Lokalisation des Primärtumors, die zeitliche Nähe der Leber- und Lungenmetastasendiagnose und das Vorhandensein weiterer extraheptischer und extrapulmonaler Metastasen konnte aufgrund der zu erwartenden niedrigen Zahlen kein gültiger Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden. Für die Lebermetastasenresektion, das Alter, das Geschlecht, die Komorbiditäten sowie die hepatische Metastasenanzahl konnte ein gültiger Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden. In der multivariablen Analyse konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben für die Leberresektion, das



---

Geschlecht und das Alter gezeigt werden, jedoch nicht für die anderen Parameter, was wiederum durch eine zu geringe Fallzahl bedingt sein könnte.

Aufgrund von teilweise lückenhaften Angaben zum KRAS-Mutationsstatus, insbesondere bei Patienten Anfang der 2000er Jahre, war eine sinnvolle Auswertung dieses Parameters nicht möglich, auch wenn diesem eine Bedeutung als Prognosefaktor zukommt (19, 58). Im Falle einer in Zukunft durchzuführenden Studie zu diesem Thema ist der Mutationsstatus jedoch unabdingbar und sollte auf jeden Fall miterfasst werden.

## 5.7 Diskussion der Ergebnisse

### 5.7.1 Vergleich von Behandlungs- und Kontrollgruppe

Insgesamt ergeben sich keine wesentlichen Gruppenunterschiede im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Grading, die Anzahl der hepatischen Metastasen, die zeitliche Nähe von extrahepatischer zu hepatischer Metastasierung und weiterer extrahepatischer extrapulmonaler Metastasierung. Betrachtet man die für beide Gruppen erhobenen Parameter, zeigt sich, dass insgesamt sowie auch in der Kontroll- und Behandlungsgruppe mehr Männer eingeschlossen wurden. Dies entspricht der erhöhten Erkrankungshäufigkeit von Männern in der Allgemeinbevölkerung (24, S. 16). Die Altersverteilung zeigt, dass etwa gleich viele Patienten über 70 Jahre und unter 70 Jahre alt waren. Im Gegensatz zur vorliegenden Studienpopulation zeigt sich in der Allgemeinbevölkerung eine steigende Inzidenz des kolorektalen Karzinoms mit höherem Alter. Der geringere Anteil von Patienten mit höherem Alter im Gesamtkollektiv könnte durch den sogenannten Zentrumseffekt erklärt werden: niedergelassene Ärzte schicken ihre Patienten in ein Schwerpunktzentrum, wenn eine wie in dieser Studie ausgedehnte Therapie möglich und sinnvoll erscheint – was gehäuft bei tendenziell jüngeren Patienten der Fall ist.

Bezüglich der Komorbiditäten fällt auf, dass tendenziell die gesünderen Patienten einer Leberresektion zugeführt wurden. Dies war durchaus zu erwarten gewesen. In das Cox Regressionsmodell ging die Zahl der Komorbiditäten nicht als signifikanter Risikofaktor ein. Die häufigste Lokalisation des Primärtumors zeigte sich im Rektum, gefolgt von einer in etwa gleichen Verteilung im linken und rechten Kolon. Diese Verhältnisse der Lokalisationsverteilung stellte sich in beiden Gruppen gleich dar, wobei sich in der Kontrollgruppe prozentual etwas mehr Rektumkarzinome fanden im Vergleich zur Behandlungsgruppe. Aufgrund des schlechteren Überlebens bei Rektumkarzinomen sollte dieser Punkt in der Bewertung der Überlebenszeiten berücksichtigt werden. Der Anteil nodal positiver Befunde war bei Beobachtungsbeginn in der Behandlungsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, jedoch zeigten sich davon wiederum mehr N2-Stadien in der Behandlungsgruppe. Im Vergleich der Metastasierung in Bezug zum Primärtumor fällt auf, dass in der Behandlungsgruppe ein vergleichsweise höherer Anteil an synchroner Metastasierung vorlag – welches grundsätzlich als negativer Faktor gewertet wird – im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei der Betrachtung des Ausmaßes der pulmonalen Metastasierung zeigt sich, dass Patienten mit ausgedehnter pulmonaler Metastasierung seltener leberreseziert wurden. Es scheint also aufgrund der pulmonalen Metastasierung bereits eine Vorauswahl bezüglich hepatischer Metastasektomie getroffen worden zu sein. Aufgrund des begrenzten Patientenkollektives konnte die pulmonale Metastasierung jedoch nicht als Risikofaktor in das multivariable Modell aufgenommen werden. Auffällig in dieser Arbeit ist ein medianes Überleben von 2,8 Jahren bei Patienten mit limitierter pulmonaler Metastasenanzahl im Vergleich zu einem medianen Überleben von 1,6 Jahren bei Patienten mit diffuser pulmonaler Metastasierung. In zahlreichen Studien wird die Anzahl der pulmonalen Metastasen als negativer prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet (15, 16, 21, 35, 36, 46, 49, 59, 79, 82). Im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Faktoren schien die pulmonale Metastasierung hier eine nachgeordnete Rolle einzunehmen, sodass sie bei begrenzten Auswertungsmöglichkeiten nicht in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen wurde.

In dieser Studie fällt auf, dass Patienten, die sich einer hepatischen Metastasektomie unterzogen hatten, auch tendenziell eine intensivere Chemotherapie erhielten (FOLFOX Behandlungsgruppe 46,7%, Kontrollgruppe 10%, FOLFOX/FOLFIRI Behandlungsgruppe: 66,7%, Kontrollgruppe 35,7%). Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass bei Patienten, deren Metastasen operabel sind, im Vorfeld eine effektive Tumorkontrolle gewährleistet sein sollte, die im Rahmen einer intensivierten Chemotherapie durchgeführt wird.

### 5.7.2 Gesamtüberleben

Bei einem durchschnittlichen Follow-Up aller Patienten des Studienkollektivs von 1,9 Jahren ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 2,0 Jahren, was der erwarteten Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom entspricht (68).

### 5.7.3 Einfluss der Anzahl hepatischer Metastasen auf die mediane Überlebenszeit

Der Nachweis einer singulären Lebermetastase versus zwei oder mehrerer Lebermetastasen ergab in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebensdauer und wurde daher nicht in die multivariable Analyse aufgenommen.

### 5.7.4 Einfluss der Komorbiditäten auf die mediane Überlebenszeit

Bei der Analyse des Parameters Komorbiditäten, objektiviert mithilfe des Charlson-Komorbiditätsindex (20), zeigte sich weder in der nicht-parametrischen Testung noch in der Regressionsanalyse ein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer. Dass Patienten ohne Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten mit Komorbiditäten eine gleich lange Überlebensdauer aufweisen, spricht möglicherweise für die Praxis einer vorsichtigen Selektion operationsfähiger Patienten. Die relativ kleine Gruppengröße könnte dabei ebenfalls eine Rolle spielen.

---

### 5.7.5 Einfluss des Geschlechts auf die mediane Überlebenszeit

Bei der Betrachtung des Parameters Geschlecht ergibt sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Unterschied. Trotzdem wurde dieser Parameter als möglicher Confounder in der multivariablen Analyse berücksichtigt. Hier zeigt sich, dass Frauen in dieser Studie ein kürzeres Überleben als Männer aufweisen (Hazard Ratio 2,91, Konfidenzintervall 1,12-7,53). Prinzipiell stellt das weibliche Geschlecht in großen Kohortenstudien keinen Risikofaktor für ein verkürztes Überleben dar, das Ergebnis dieser Arbeit mag der Fallzahl geschuldet sein.

### 5.7.6 Einfluss des Alters auf die mediane Überlebenszeit

In der uni- und multivariablen Analyse des Alters zeigte sich, dass Patienten über 70 Jahre ein tendenziell längeres Überleben aufweisen als Patienten unter 70 Jahre (Hazard Ratio 0,95, Konfidenzintervall 0,91-0,98). Andere Studien ergeben im Gegensatz zu dieser Studie ein kürzeres Überleben im höheren Alter (9) oder auch keinen Einfluss des Alters auf das Überleben (67). Eventuell lässt sich diese Abweichung durch die spezielle Selektion in dieser streng definierten Subgruppe erklären, bei der alle Patienten grundsätzlich operabel und somit auch die älteren Patienten fitter waren (keine Zweitmalignome, keine diffuse Lebermetastasierung) als der Gesamtschnitt aller an kolorektalem Karzinom erkrankten Personen. Möglicherweise besteht aber auch ein Hinweis auf eine höhere biologische Aktivität der Tumorerkrankung in jüngerem Lebensalter.

### 5.7.7 Einfluss der Resektion von Lebermetastasen auf das Gesamtüberleben

Den Schwerpunkt der Auswertung stellte der Einfluss einer hepatischen Resektion auf das Gesamtüberleben dar. Hier zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei Patienten, die sich einer hepatischen Metastasektomie unterzogen hatten bei gleichzeitig verbliebenen pulmonalen Metastasen. Das Ergebnis dieser Arbeit stimmt mit den von Mise et al. (56) publizierten Daten aus dem Jahr 2015 überein. „Is Complete Liver Resection Without Resection of Synchronous Lung Metastases Justified?“ – diese Arbeit kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch die Resektion von Lebermetastasen ein längeres Überleben erreicht werden kann. Es zeigte sich eine Überlebensdauer, die zwischen komplett resezierten Lungen- und Lebermetastasen und keiner erfolgten Resektion liegt. Im Vergleich zu dieser Untersuchung wurde in jene Analyse auch Patienten eingeschlossen, die Lungenmetastasen erst lange nach einer erfolgten Resektion der Lebermetastasen entwickelten. In der hier vorgelegten Untersuchung wurden diese Patienten ausgeschlossen, da sie prognostisch sehr viel günstiger zu sehen sind und die Frage nach einer Leberresektion bei noch nicht erfolgter pulmonaler Metastasierung ex ante ganz anders zu beantworten ist. Ziel war es nicht, hepatisch metastasierte Patienten zu untersuchen, die im Verlauf Lungenmetastasen entwickeln, sondern das Augenmerk lag explizit auf den Patienten, die sich einer hepatischen Metastasenresektion bei gleichzeitig vorhandenen pulmonalen Metastasen unterzogen. Desweiteren wurden im Gegensatz zu der Studie von Mise et al. (56) Patienten ausgeschlossen, bei denen der Primärtumor nur inkomplett reseziert wurde und solche, die neben dem kolorektalen

---

Karzinom an einem weiteren Malignom erkrankt waren. Durch diese Ausschlusskriterien konnte eine größere Homogenität der Vergleichsgruppen erreicht werden.

Aktuell gibt es in der publizierten Literatur keine weiteren vergleichbaren Arbeiten. Lediglich eine weitere Studie berücksichtigt Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen und Lebermetastasenresektion. Die im Jahr 2015 von Andres et al. publizierte Analyse des LiverMetSurvey Registers erfasst 9619 Patienten aus 253 Zentren in 66 Ländern, die zwischen 2000 und 2012 an einem hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom erkrankt waren (10). Diese Patienten wurden wiederum in drei Gruppen unterteilt: 1) isolierte Lebermetastasen mit hepatischer Resektion (n=9185), 2) Leber- und Lungenmetastasen, komplette Metastasektomie (n=149) und 3) Leber- und Lungenmetastasen, nur hepatische Metastasektomie (n=285). In der Überlebensanalyse zeigt sich ein in etwa gleich langes Überleben für die Gruppen 1 und 2 (5-Jahres-Überleben 51,5% vs. 44,5%) wohingegen Gruppe 3 im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ein kürzeres Überleben aufweist (5-Jahres-Überleben 14,3%) Ausschlusskriterien dieser Studie waren inkomplette hepatische oder pulmonale Metastasektomie, Diagnose der Leber- und Lungenmetastasen >30 Tage vor Erstdiagnose des Primärtumors, auftretende extrahepatische extrapulmonale Metastasen <3 Monate nach hepatischer oder pulmonaler Metastasektomie und inkomplette Datensätze. Während Andres et al. – wie auch Mise et al. die hauptsächlich interessierende Gruppe 3 – Lungenmetastasen verbleibend, hepatische Metastasektomie – mit einer Gruppe, in der eine komplette hepatische und pulmonale Metastasektomie durchgeführt wurde verglichen, wurde eine Gruppe ohne Leberresektion nicht analysiert. Die Frage nach dem Stellenwert der Leberresektion bei belassenen Lungenmetastasen kann auf Basis der Arbeit von Andres et al. also nicht abschließend beantwortet werden.

Die Bedeutung vorgelegten Arbeit liegt in der zielgerichteten Bearbeitung der Frage „Überleben Patienten mit gleichzeitig hepatisch und pulmonal metastasiertem kolorektalen Karzinom signifikant länger, wenn bei irresektablen Lungenmetastasen eine hepatische Metastasektomie durchgeführt wird?“ Diese Fragestellung ist von klinischer Relevanz, da in den aktuellen S3-Leitlinien eine Resektion von Metastasen nur mit der Intention einer „systemischen Kuration“ empfohlen wird, das heißt eine Resektion wird nur dann empfohlen, wenn diese vollständig bei allen vorhandenen Tumorlokalisationen durchführbar ist. Jedoch zeigt sich vor allem in den letzten Jahren vor dem Hintergrund immer effizienter werdender systemischer Therapien, wie zum Beispiel Antikörpertherapien als Ergänzung zu einer klassischen Chemotherapie, dass auch ein Langzeitüberleben mit in situ belassenen Metastasen möglich ist (78). Einige Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass bei einem hepatisch und pulmonal metastasierten Karzinom die Lebermetastasen der entscheidende Faktor für die Dauer des Überlebens sind (25, 30, 45, 74, 80). Die vorgelegte Studie unterstützt die Annahme, dass das Überleben synchron hepatisch und pulmonal metastasierter Patienten signifikant verlängert wird, wenn der bestimmende Faktor der hepatischen Metastasierung durch eine operative Resektion eliminiert wird.

---

Das Vorgehen in Behandlungsgruppe der vorliegenden Studie entsprach einem lokal radikalen Tumordebulking an der Leber bei gleichzeitig belassenen Lungenmetastasen. Hypothetisch wird angenommen, dass ein verlängertes Überleben erzielt werden kann, auch wenn ein systemisch kurativer Ansatz im Sinne einer vollständigen Entfernung aller Tumormanifestationen nicht durchführbar ist. Diese Annahmen werden von Sasaki et al. als „Metro Ticket Paradigma“ beschrieben, aus dem sich ein „Tumor burden score“ entwickelt, der eine Prognose anhand der Tumorlast vorhersagen soll (65).

Die Idee des „Metro Ticket Paradigma“ greift den Gedanken auf, dass eine längere „Reise“ – welche im übertragenen Sinne für eine höhere Tumorbelastung gemessen an Tumordurchmesser und Anzahl der Läsionen steht – den Preis für ein „Ticket“, also das Überleben, erhöht. Dies umfasst auch das Prinzip, dass unter einer wirksamen systemischen Therapie eine Reduktion der Gesamtumorlast zu einer verlängerten Lebensdauer führen kann, welches in mehreren Studien gezeigt werden konnte (23, 37, 81). Auf Basis dieser Annahme entwickelten Sasaki et al. einen „Tumor burden score“, welcher anhand von Tumorgröße und –anzahl eine Aussage zur Überlebensprognose treffen soll (65). In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass dieser Score ebenbürtig zu pathologiebasierten Vorhersagescores ist und somit auch ohne vorherige pathologische Auswertung eine Aussage zur erwarteten Überlebenszeit treffen kann (64). Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass durch eine Reduktion der Tumorlast potentiell ein verlängertes Überleben erreicht werden kann. Eine Reduktion der Tumorlast wird durch ein sogenanntes „Tumordebulking“ – oder auch bei kurativer Absicht – „zytoreduktive Chirurgie“ erreicht. Im Zusammenspiel mit einer systemischen Therapie kann so das Überleben verlängert und in einigen Fällen auch ein Langzeitüberleben erreicht werden, wie sich bereits in Studien zur Zytoreduktion bei Peritonealkarzinose zeigte (62, 73).

## 5.8 Fazit und Ausblick

Während Patienten mit nicht metastasiertem kolorektalem Karzinom häufig kurativ behandelt werden können, entwickelt sich die Therapie von Patienten mit gleichzeitigem oder verzögertem Auftreten von Fernmetastasen stetig weiter. Ein kurativer Therapieansatz besteht beim Auftreten einzelner Metastasen insbesondere dann, wenn diese chirurgisch resektabel sind. Meistens ist jedoch der Einsatz einer intensivierten Chemotherapie insbesondere in Kombination mit einer Antikörpertherapie erforderlich. In den letzten Jahren konnte eine Subgruppe von Patienten mit Oligometastasierung identifiziert werden, bei denen eine begrenzte Anzahl von Metastasen in wenigen Organen vorliegt. Durch den Einsatz systemischer Therapieformen kann immer öfter ein Downstaging erreicht werden, sodass eine sekundäre Resektabilität von Metastasen erreicht werden kann.

Die vorgelegte Arbeit reiht sich in die wenigen Studien ein, die darüber berichten, dass auch eine Resektion von Lebermetastasen als lokal radikales Verfahren bei gleichzeitig belassenen weiteren Organmanifestationen klinisch wirksam und sinnvoll sein kann. Da es sich dabei um ein eng definiertes Patientenkollektiv handelt, besteht der nächste logische Schritt in einer umfangreichen

---

prospektiv erhobenen Datensammlung und -auswertung, z.B. im Rahmen von Tumorregistern oder multizentrischen Patientenregistern, um diese Resultate zu bestätigen. Dabei gilt es insbesondere, den Kreis der Patienten, die von einer Leberresektion profitieren, genauer zu beschreiben. Weitere Fragen ergeben sich aus dem weiterhin unklaren Stellenwert lokal-ablativer Verfahren, welche in dieser Gruppe von Patienten mit ihrer begrenzten Prognose potentiell eine sinnvolle Ergänzung darstellen können.

Berücksichtigt werden muss bei allen Untersuchungen das hohe Maß an Variabilität einer vorliegenden pulmonalen Metastasierung. Ein makroskopisch diffuses Metastasierungsmuster sowie ein positiver KRAS-Status machen ein kürzeres Überleben wahrscheinlicher. Dies könnte zur Folge haben, dass Patienten mit disseminierter pulmonaler Metastasierung oder einer KRAS-Mutation und damit einhergehenden schlechteren Prognose nicht von einer hepatischen Metastasektomie profitieren könnten. Dies sollte bei der Durchführung zukünftiger prospektiver Studien berücksichtigt werden, damit zukünftig diejenigen Patienten identifiziert werden können, die von einer Resektion der hepatischen Metastasen profitieren. Zukünftige Studienprojekte sollten so gestaltet werden, dass sie die entsprechenden Subgruppenanalysen erlauben.

Letztlich kann auf diesem Weg bei hier vorliegenden positiven Ergebnissen die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen potentiell deutlich erweitert werden. Tatsächlich würde eine systematische hepatische Metastasektomie bei gleichzeitig belassenen Lungenmetastasen durchaus einen Paradigmenwechsel in der Tumorbehandlung darstellen und das Indikationsspektrum um lebensverlängernde aber nicht kurative Eingriffe erweitern.

---

## 6 Zusammenfassung

In Deutschland ist jeder dritte Krebstodesfall auf das kolorektale Karzinom zurückzuführen (24, S. 17). Bei Diagnosestellung werden bereits bei 15-20% aller Patienten hepatische Metastasen festgestellt. Im weiteren Krankheitsverlauf werden sich bei weiteren 25% Lebermetastasen bilden. Somit ist die Leber die häufigste Lokalisation für Metastasen beim kolorektalen Karzinom. Insgesamt 15% aller Patienten werden außerdem Lungenmetastasen entwickeln – damit ist die Lunge der zweithäufigste Metastasierungsort.

Goldstandard in der Therapie hepatischer Metastasen ist die vollständige Metastasektomie, jedoch sind nur etwa 20% aller Lebermetastasen primär resektabel (6, 57). Für primär grenzwertig resektable Metastasen besteht die Möglichkeit, durch eine systemische Therapie, zum Beispiel einer neoadjuvanten Chemotherapie, eine sekundäre Resektabilität im Sinne eines Downstaging zu erreichen. Studien wiesen bei diesem Vorgehen Konversionsraten von 12,5% bis 40% auf (4, 13, 44). Im Hinblick auf das Metastasierungsmuster beschrieben Hellman et al. im Jahr 1995 die sogenannte Oligometastasierung (32), deren Merkmale das Auftreten einer zählbaren Anzahl von Metastasen in einem oder einer begrenzten Anzahl von Organen mit einer eher langsamen Progression ist, bei dem sich ein chirurgisches Vorgehen anbietet.

Bis zum Beginn dieses Jahrhunderts wurde eine Indikation zur Metastasektomie nur dann gesehen, wenn lediglich ein Organ befallen war (22). Diverse Studien zeigten jedoch, dass sich auch bei einem Befall von mehr als einem Organ durch eine komplette Metastasektomie ein signifikant längeres Überleben erreichen lässt (10, 12, 18, 47, 51, 52, 54, 55, 63, 70, 75, 83). Daher wird seit Ende der Nuller Jahre eine Metastasektomie grundsätzlich immer dann als indiziert gesehen, wenn alle Metastasen komplett entfernt werden können – unabhängig von der Anzahl der befallenen Organe (22). Nach wie vor ist jedoch unklar, wie mit hepatischen Metastasen verfahren werden soll, wenn gleichzeitig nicht resektable Lungenmetastasen vorliegen. Die vorliegende Arbeit sollte daher die Frage beantworten, ob Patienten mit nicht resektablen Lungenmetastasen im Zusammenspiel mit einer effektiven systemischen Therapie von einer Lebermetastasenresektion profitieren.

Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung alle Patienten mit kolorektalem Karzinom erfasst, die am Universitätsklinikum Großhadern von 2000 bis einschließlich 2014 behandelt wurden. In der Behandlungsgruppe wurde neben der Resektion des Primärtumors eine hepatische Metastasektomie durchgeführt. In der Kontrollgruppe erfolgte keine weitere chirurgische Therapie. Ein Ausschluss erfolgte bei Patienten, deren Primärtumor nicht RO-reseziert wurde, bei denen eine Peritonealkarzinose noch vor der Resektion der hepatischen Metastasen diagnostiziert wurde, sowie bei Patienten mit diffuser Lebermetastasierung.

---

Das Gesamtüberleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Gruppenunterschiede wurden mithilfe des Log-Rank-Tests analysiert. Anschließend wurde der Einfluss der hepatischen Metastasenresektion und weiterer Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten mithilfe der Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Insgesamt wurden 35 Patienten in die finale Datenanalyse eingeschlossen, davon entfielen 15 Patienten auf die Behandlungsgruppe und 20 Patienten auf die Kontrollgruppe. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 63 Jahren. In Bezug auf Geschlecht, Alter, Grading, die Anzahl der hepatischen Metastasen, die zeitliche Nähe von extrahepatischer zu hepatischer Metastasierung und weiterer extrahepatischer extrapulmonaler Metastasierung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung in beiden Gruppen. Geringe Gruppenunterschiede ergaben sich hingegen bei der Lokalisation des Primärtumors, des Nodalstatus, der Komorbiditäten, der Anzahl der pulmonalen Metastasen und der zeitlichen Nähe zwischen Primärtumordiagnose und Metastasierung. Im Hinblick auf die pulmonale Metastasierung zeigte sich in dieser Arbeit ein medianes Überleben von 2,8 Jahren bei Patienten mit limitierter pulmonaler Metastasenanzahl im Vergleich zu einem medianen Überleben von 1,6 Jahren bei Patienten mit diffuser pulmonaler Metastasierung.

Patienten, die sich einer hepatischen Metastasektomie unterzogen hatten, wiesen ein signifikant längeres Überleben ( $p=0,0182$ ) auf als die Patienten der Kontrollgruppe. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Behandlungsgruppe 2,6 Jahre, in der Kontrollgruppe betrug die mediane Überlebenszeit 1,5 Jahre. Für Patienten, die jünger als 70 Jahre waren, ergab sich eine signifikant längere Überlebenszeit als für Patienten, die älter als 70 Jahre waren ( $p=0,0093$ ). Das Geschlecht, die Anzahl der Lebermetastasen und die Häufigkeit von Komorbiditäten zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben. Im Folgenden wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell errechnet, um das Patientenüberleben weiter zu analysieren. In das Modell aufgenommen wurden als potenzielle Risikofaktoren für das Patientenüberleben Alter, Geschlecht, der Charlson-Komorbiditätsindex und die hepatische Metastasektomie. In diesem Modell ist der stärkste Risikofaktor für Tod eine nicht durchgeführte hepatische Metastasektomie mit einer Hazard Ratio von 5,27 (CI: 1,89 – 14,65).

In der durchgeführten Studie zeigt sich ein signifikant längeres Überleben oligometastasierter Patienten, die einer Lebermetastasenresektion zugeführt wurden im Vergleich zu Patienten, deren Lebermetastasen nicht-chirurgisch behandelt wurden. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses besteht darin, dass auch gut selektionierte Patienten mit nicht resektablen Lungenmetastasen von einer Lebermetastasenresektion profitieren können.

Letztendlich liefern die dargestellten Ergebnisse ein weiteres Argument dafür, zukünftig die Indikation zur Resektion von hepatischen Metastasen zu erweitern. Ein lokal radikales chirurgisches Vorgehen an der Leber bei gleichzeitig verbleibenden pulmonalen Metastasen würde einen Pa-



---

radigmenwechsel hin zu nicht kurativen aber substantiell lebensverlängernden Eingriffen bedeuten. Zukünftige Untersuchungen sollten sich auch mit der Frage beschäftigen, welche Patientengruppen von einem derart erweiterten chirurgischen Vorgehen profitieren können.

---

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschlusskriterien.....	14
Abbildung 2: Gesamtüberleben.....	26
Abbildung 3: Überleben nach hepatischer Metastasektomie .....	27
Abbildung 4: Log (-log (survival))-Diagramm bei hepatischer Metastasektomie.....	27
Abbildung 5: Überleben nach Alter .....	28
Abbildung 7: Überleben nach Geschlecht .....	29
Abbildung 9: Überleben nach Komorbiditäten.....	30
Abbildung 11: Überleben nach hepatischer Metastasenanzahl .....	31

---

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Parameter.....	16
Tabelle 2: Darstellung des Parameters "Geschlecht" .....	18
Tabelle 3: Darstellung des Parameters "Alter" .....	18
Tabelle 4: Darstellung des Parameters "Komorbiditäten" .....	19
Tabelle 5: Darstellung des Parameters "Lokalisation Primärtumor".....	19
Tabelle 6: Darstellung des Parameters "Lymphknotenstatus" .....	20
Tabelle 7: Darstellung des Parameters "Grading" .....	21
Tabelle 8: Darstellung des Parameters "Pulmonale Metastasen" .....	21
Tabelle 9: Darstellung des Parameters "Hepatische Metastasen".....	22
Tabelle 10: Darstellung des Parameters "Extrahepatische und extrapulmonale Metastasen" ...	22
Tabelle 11: Darstellung des Parameters "Primärtumor und Metastasierung" .....	23
Tabelle 12: Darstellung des Parameters "Hepatische und pulmonale Metastasierung" .....	24
Tabelle 13: Darstellung des Parameters „Chemotherapie und Antikörpertherapie“ .....	24
Tabelle 14: Darstellung des Parameters: "Ausmaß der hepatischen Resektion".....	25
Tabelle 15: Darstellung der Cox-Regression .....	32
Tabelle 16: Patientengruppen „Metastasiertes kolorektales Karzinom" gemäß ESMO-Guidelines (76).....	33

---

## 9 Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF. Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 04.05.2020]
2. Adam, R. (2003). Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Annals of oncology* 14, 1113-1116.
3. Adam, R., De Gramont, A., Figueras, J., Guthrie, A., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Taberero, J., Teh, C. und Van Cutsem, E. (2012). The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist* 17, 1225-1239.
4. Adam, R., Delvart, V., Pascal, G., Valeanu, A., Castaing, D., Azoulay, D., Giacchetti, S., Paule, B., Kunstlinger, F., Ghemard, O., Levi, F. und Bismuth, H. (2004). Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery* 240, 644-657.
5. Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D. und Bismuth, H. (2000). Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of surgery* 232, 777-785.
6. Adam, R., Wicherts, D. A., de Haas, R. J., Ciacio, O., Levi, F., Paule, B., Ducreux, M., Azoulay, D., Bismuth, H. und Castaing, D. (2009). Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?. *Journal of clinical oncology* 27, 1829-1835.
7. Adson, M. A. und Van Heerden, J. A. (1980). Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Annals of surgery* 191, 576-583.
8. Akgul, O., Cetinkaya, E., Ersoz, S. und Tez, M. (2014). Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World journal of gastroenterology* 20, 6113-6122.
9. Albertsmeier, M., Engel, A., Guba, M. O., Stintzing, S., Schiergus, T. S., Schubert-Fritschle, G., Holzel, D., Werner, J., Angele, M. K. und Engel, J. (2017). Synchronous colorectal liver metastases: focus on the elderly : An Effectiveness Study from Routine Care. *Langenbeck's archives of surgery* 402, 1223-1232.
10. Andres, A., Mentha, G., Adam, R., Gerstel, E., Skipenko, O. G., Barroso, E., Lopez-Ben, S., Hubert, C., Majno, P. E. und Toso, C. (2015). Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *The British journal of surgery* 102, 691-699.
11. Azoulay, D., Castaing, D., Smail, A., Adam, R., Cailliez, V., Laurent, A., Lemoine, A. und Bismuth, H. (2000). Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Annals of surgery* 231, 480-486.

12. Bellier, J., De Wolf, J., Hebbar, M., Amrani, M. E., Desauw, C., Leteurtre, E., Pruvot, F. R., Porte, H. und Truant, S. (2018). Repeated Resections of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer Provide Long-Term Survival. *World journal of surgery* 42, 1171-1179.
13. Beppu, T., Miyamoto, Y., Sakamoto, Y., Imai, K., Nitta, H., Hayashi, H., Chikamoto, A., Watanabe, M., Ishiko, T. und Baba, H. (2014). Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Annals of surgical oncology* 21, 405-413.
14. Bindea, G., Mlecnik, B., Tosolini, M., Kirilovsky, A., Waldner, M., Obenauf, A. C., Angell, H., Fredriksen, T., Lafontaine, L., Berger, A., Bruneval, P., Fridman, W. H., Becker, C., Pages, F., Speicher, M. R., Trajanoski, Z. und Galon, J. (2013). Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 39, 782-795.
15. Bolukbas, S., Sponholz, S., Kudelin, N., Eberlein, M. und Schirren, J. (2014). Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 97, 1926-1932.
16. Borasio, P., Gisabella, M., Bille, A., Righi, L., Longo, M., Tampellini, M. und Ardisson, F. (2011). Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *International journal of colorectal disease* 26, 183-190.
17. Boutin, A. T., Liao, W. T., Wang, M., Hwang, S. S., Karpinets, T. V., Cheung, H., Chu, G. C., Jiang, S., Hu, J., Chang, K., Vilar, E., Song, X., Zhang, J., Kopetz, S., Futreal, A., Wang, Y. A., Kwong, L. N. und DePinho, R. A. (2017). Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes & development* 31, 370-382.
18. Brouquet, A., Vauthey, J. N., Contreras, C. M., Walsh, G. L., Vaporciyan, A. A., Swisher, S. G., Curley, S. A., Mehran, R. J. und Abdalla, E. K. (2011). Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *Journal of the American College of Surgeons* 213, 62-71.
19. Brudvik, K. W., Kopetz, S. E., Li, L., Conrad, C., Aloia, T. A. und Vauthey, J. N. (2015). Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery* 102, 1175-1183.
20. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. und MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 40, 373-383.
21. Chen, F., Hanaoka, N., Sato, K., Fujinaga, T., Sonobe, M., Shoji, T., Sakai, H., Miyahara, R., Bando, T., Okubo, K., Hirata, T. und Date, H. (2009). Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. *World journal of surgery* 33, 505-511.
22. de Haas, R. J., Wicherts, D. A. und Adam, R. (2008). Resection of colorectal liver metastases with extrahepatic disease. *Digestive surgery* 25, 461-466.

- 
23. Dexiang, Z., Li, R., Ye, W., Haifu, W., Yunshi, Z., Qinghai, Y., Shenyong, Z., Bo, X., Li, L., Xiangou, P., Haohao, L., Lechi, Y., Tianshu, L., Jia, F., Xinyu, Q. und Jianmin, X. (2012). Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology* 19, 2860-2868.
  24. Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.
  25. Engstrand, J., Nilsson, H., Stromberg, C., Jonas, E. und Freedman, J. (2018). Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC cancer* 18, 78.
  26. Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegrini, G., Barbara, C., Crino, L., Benedetti, G., Evangelista, W., Fanchini, L., Cortesi, E., Picone, V., Vitello, S., Chiara, S., Granetto, C., Porcile, G., Fioretto, L., Orlandini, C., Andreuccetti, M. und Masi, G. (2007). Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of clinical oncology* 25, 1670-1676.
  27. Farges, O., Belghiti, J., Kianmanesh, R., Regimbeau, J. M., Santoro, R., Vilgrain, V., Denys, A. und Sauvanet, A. (2003). Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of surgery* 237, 208-217.
  28. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F. und Blumgart, L. H. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery* 230, 309-321.
  29. Franko, J., Shi, Q., Meyers, J. P., Maughan, T. S., Adams, R. A., Seymour, M. T., Saltz, L., Punt, C. J. A., Koopman, M., Tournigand, C., Tebbutt, N. C., Diaz-Rubio, E., Souglakos, J., Falcone, A., Chibaudel, B., Heinemann, V., Moen, J., De Gramont, A., Sargent, D. J. und Grothey, A. (2016). Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *The Lancet Oncology* 17, 1709-1719.
  30. Hattori, N., Kanemitsu, Y., Komori, K., Shimizu, Y., Sano, T., Senda, Y., Mitsudomi, T. und Fukui, T. (2013). Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. *World journal of surgery* 37, 1315-1321.
  31. Headrick, J. R., Miller, D. L., Nagorney, D. M., Allen, M. S., Deschamps, C., Trastek, V. F. und Pairolero, P. C. (2001). Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *The Annals of thoracic surgery* 71, 975-980.
  32. Hellman, S. und Weichselbaum, R. R. (1995). Oligometastases. *Journal of clinical oncology* 13, 8-10.
  33. Hou, J., Zhang, Y. und Zhu, Z. (2017). Gene heterogeneity in metastasis of colorectal cancer to the lung. *Seminars in cell & developmental biology* 64, 58-64.

- 
34. Huang, D., Sun, W., Zhou, Y., Li, P., Chen, F., Chen, H., Xia, D., Xu, E., Lai, M., Wu, Y. und Zhang, H. (2018). Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer metastasis reviews* 37, 173-187.
  35. Iizasa, T., Suzuki, M., Yoshida, S., Motohashi, S., Yasufuku, K., Iyoda, A., Shibuya, K., Hiroshima, K., Nakatani, Y. und Fujisawa, T. (2006). Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 82, 254-260.
  36. Inoue, M., Ohta, M., Iuchi, K., Matsumura, A., Ideguchi, K., Yasumitsu, T., Nakagawa, K., Fukuhara, K., Maeda, H., Takeda, S., Minami, M., Ohno, Y. und Matsuda, H. (2004). Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *The Annals of thoracic surgery* 78, 238-244.
  37. Iwatsuki, S., Dvorchik, I., Madariaga, J. R., Marsh, J. W., Dodson, F., Bonham, A. C., Geller, D. A., Gayowski, T. J., Fung, J. J. und Starzl, T. E. (1999). Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons* 189, 291-299.
  38. Katz, S. C., Bamboat, Z. M., Maker, A. V., Shia, J., Pillarisetty, V. G., Yopp, A. C., Hedvat, C. V., Gonen, M., Jarnagin, W. R., Fong, Y., D'Angelica, M. I. und DeMatteo, R. P. (2013). Regulatory T cell infiltration predicts outcome following resection of colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgical oncology* 20, 946-955.
  39. Katz, S. C., Pillarisetty, V., Bamboat, Z. M., Shia, J., Hedvat, C., Gonen, M., Jarnagin, W., Fong, Y., Blumgart, L., D'Angelica, M. und DeMatteo, R. P. (2009). T cell infiltrate predicts long-term survival following resection of colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgical oncology* 16, 2524-2530.
  40. Khattak, M. A., Martin, H. L., Beeke, C., Price, T., Carruthers, S., Kim, S., Padbury, R. und Karapetis, C. S. (2012). Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer* 11, 247-254.
  41. Kim, S. H., Choi, S. J., Park, J. S., Lee, J., Cho, Y. B., Kang, M. W., Lee, W. Y., Choi, Y. S., Kim, H. K., Han, J., Chun, H. K. und Kim, J. (2012). Tropism between hepatic and pulmonary metastases in colorectal cancers. *Oncology reports* 28, 459-464.
  42. Kopetz, S., Chang, G. J., Overman, M. J., Eng, C., Sargent, D. J., Larson, D. W., Grothey, A., Vauthey, J. N., Nagorney, D. M. und McWilliams, R. R. (2009). Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 27, 3677-3683.
  43. Kube, R., Gastinger, I., Mroczkowski, P., Ptok, H., Wolff, S. und Lippert, H. (2011). The care of patients with colon cancer: current treatment, and evaluation of new surgical approaches. *Deutsches Ärzteblatt international* 108, 41-46.
  44. Lam, V. W., Spiro, C., Laurence, J. M., Johnston, E., Hollands, M. J., Pleass, H. C. und Richardson, A. J. (2012). A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology* 19, 1292-1301.

- 
45. Landes, U., Robert, J., Perneger, T., Mentha, G., Ott, V., Morel, P. und Gervaz, P. (2010). Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC surgery* 10, 17.
  46. Lee, W. S., Yun, S. H., Chun, H. K., Lee, W. Y., Yun, H. R., Kim, J., Kim, K. und Shim, Y. M. (2007). Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *International journal of colorectal disease* 22, 699-704.
  47. Limmer, S., Oevermann, E., Killaitis, C., Kujath, P., Hoffmann, M. und Bruch, H. P. (2010). Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 395, 1129-1138.
  48. Loveman, E., Jones, J., Clegg, A. J., Picot, J., Colquitt, J. L., Mendes, D., Breen, D. J., Moore, E., George, S., Poston, G., Cunningham, D., Ruers, T. und Primrose, J. (2014). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 18, 7-8.
  49. Lumachi, F., Chiara, G. B., Tozzoli, R., Del Contea, A. und Basso, S. M. (2016). Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer research* 36, 13-19.
  50. Margonis, G. A., Spolverato, G., Kim, Y., Karagkounis, G., Choti, M. A. und Pawlik, T. M. (2015). Effect of KRAS Mutation on Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology* 22, 4158-4165.
  51. Matsui, T., Kitamura, T., Ozawa, H., Matsuguma, H. und Kotake, K. (2014). Analysis of treatment that includes both hepatic and pulmonary resections for colorectal metastases. *Surgery today* 44, 702-711.
  52. Meimarakis, G., Angele, M., Conrad, C., Schauer, R., Weidenhagen, R., Crispin, A., Giessen, C., Preissler, G., Wiedemann, M., Jauch, K. W., Heinemann, V., Stintzing, S., Hatz, R. A. und Winter, H. (2013). Combined resection of colorectal hepatic-pulmonary metastases shows improved outcome over chemotherapy alone. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 398, 265-276.
  53. Messmann, H. und Vollmer C. (2018). Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. In: *Gastrointestinale Onkologie*, Hrsg. Messmann H., Tannapfel A. und Werner J., 1. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 310-313.
  54. Miller, G., Biernacki, P., Kemeny, N. E., Gonen, M., Downey, R., Jarnagin, W. R., D'Angelica, M., Fong, Y., Blumgart, L. H. und DeMatteo, R. P. (2007). Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *Journal of the American College of Surgeons* 205, 231-238.
  55. Mineo, T. C., Ambrogi, V., Tonini, G., Bollero, P., Roselli, M., Mineo, D. und Nofroni, I. (2003). Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 197, 386-391.



- 
56. Mise, Y., Kopetz, S., Mehran, R. J., Aloia, T. A., Conrad, C., Brudvik, K. W., Taggart, M. W. und Vauthey, J. N. (2015). Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified?. *Annals of surgical oncology* 22, 1585-1592.
  57. Neumann, U. P., Seehofer, D. und Neuhaus, P. (2010). The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt international* 107, 335-342.
  58. Passiglia, F., Bronte, G., Bazan, V., Galvano, A., Vincenzi, B. und Russo, A. (2016). Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 99, 150-157.
  59. Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H. und Dienemann, H. (2003). Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126, 732-739.
  60. Piedbois, P., Rougier, P., Buyse, M., Pignon, J., Ryan, L., Hansen, R., Zee, B., Weirnerman, B., Pater, J., Leichman, C., Macdonald, J., Benedetti, J., Lokich, J., Fryer, J., Brufman, G., Isacson, R., Laplanche, A. und Levy, E. (1998). Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 16, 301-308.
  61. Riihimaki, M., Hemminki, A., Sundquist, J. und Hemminki, K. (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific reports* 6, 29765.
  62. Ripley, R. T., Gajdos, C., Reppert, A. E., Macdermott, T., McCarter, M. D. und Pearlman, N. W. (2013). Sequential radiofrequency ablation and surgical debulking for unresectable colorectal carcinoma: thermo-surgical ablation. *Journal of surgical oncology* 107, 144-147.
  63. Sakamoto, Y., Sakaguchi, Y., Oki, E., Minami, K., Toh, Y. und Okamura, T. (2012). Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World journal of surgery* 36, 2708-2713.
  64. Sasaki, K., Margonis, G. A., Andreatos, N., Zhang, X. F., Buettner, S., Wang, J., Deshwar, A., He, J., Wolfgang, C. L., Weiss, M. und Pawlik, T. M. (2017). The prognostic utility of the "Tumor Burden Score" based on preoperative radiographic features of colorectal liver metastases. *Journal of surgical oncology* 116, 515-523.
  65. Sasaki, K., Morioka, D., Conci, S., Margonis, G. A., Sawada, Y., Ruzzenente, A., Kumamoto, T., Iacono, C., Andreatos, N., Guglielmi, A., Endo, I. und Pawlik, T. M. (2018). The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of surgery* 267, 132-144.
  66. Schadde, E., Ardiles, V., Slankamenac, K., Tschuor, C., Sergeant, G., Amacker, N., Baumgart, J., Croome, K., Hernandez-Alejandro, R., Lang, H., de Santibanes, E. und Clavien, P. A. (2014). ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World journal of surgery* 38, 1510-1519.

- 
67. Schiergens, T. S., Lindenthaler, A., Thomas, M. N., Rentsch, M., Mittermeier, L., Brand, K., Kuchenhoff, H., Lee, S., Guba, M., Werner, J. und Thasler, W. E. (2016). Time-dependent impact of age and comorbidities on long-term overall survival after liver resection. *Liver international* 36, 1340-1350.
  68. Schmiegel, W., Pox, C., Arnold, D., Porschen, R., Rodel, C. und Reinacher-Schick, A. (2009). Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. *Deutsches Ärzteblatt international* 106, 843-848.
  69. Schweiger, T., Hegedus, B., Nikolowsky, C., Hegedus, Z., Szirtes, I., Mair, R., Birner, P., Dome, B., Lang, G., Klepetko, W., Ankersmit, H. J. und Hoetzenecker, K. (2014). EGFR, BRAF and KRAS status in patients undergoing pulmonary metastasectomy from primary colorectal carcinoma: a prospective follow-up study. *Annals of surgical oncology* 21, 946-954.
  70. Sourrouille, I., Mordant, P., Maggiori, L., Dokmak, S., Leseche, G., Panis, Y., Belghiti, J. und Castier, Y. (2013). Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Journal of surgical oncology* 108, 220-224.
  71. Sponholz, S., Bölükbas, S., Schirren, M., Oguzhan, S., Kudelin, N. und Schirren, J. (2015). Liver and lung metastases of colorectal cancer. *Der Chirurg* 87, 151-156.
  72. Stewart, C. L., Warner, S., Ito, K., Raoof, M., Wu, G. X., Kessler, J., Kim, J.Y. und Fong, Y. (2018). Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure?. *Current problems in surgery* 55, 330-379.
  73. Sugarbaker, P. H. (2012). Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy for selected patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a new standard of care or an experimental approach?. *Gastroenterology research and practice* 2012, 309417.
  74. Townsend, A. R., Chong, L. C., Karapetis, C. und Price, T. J. (2016). Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer treatment reviews* 50, 148-154.
  75. Tsukamoto, S., Kinugasa, Y., Yamaguchi, T. und Shiomi, A. (2014). Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *International journal of colorectal disease* 29, 81-87.
  76. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B. und Arnold, D. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 25, 1-9.
  77. Xue, L., Williamson, A., Gaines, S., Andolfi, C., Paul-Olson, T., Neerukonda, A., Steinhagen, E., Smith, R., Cannon, L. M., Polite, B., Umanskiy, K. und Hyman, N. (2018). An Update on Colorectal Cancer. *Current problems in surgery* 55, 76-116.
  78. Ye, L. C., Liu, T. S., Ren, L., Wei, Y., Zhu, D. X., Zai, S. Y., Ye, Q. H., Yu, Y., Xu, B., Qin, X. Y. und Xu, J. (2013). Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for

---

patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of clinical oncology* 31, 1931-1938.

79. Yedibela, S., Klein, P., Feuchter, K., Hoffmann, M., Meyer, T., Papadopoulos, T., Gohl, J. und Hohenberger, W. (2006). Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Annals of surgical oncology* 13, 1538-1544.
80. Zabaleta, J., Aguinagalde, B., Fuentes, M. G., Bazterargui, N., Izquierdo, J. M., Hernandez, C. J., Enriquez-Navascues, J. M. und Emparanza, J. I. (2011). Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *European journal of surgical oncology* 37, 786-790.
81. Zakaria, S., Donohue, J. H., Que, F. G., Farnell, M. B., Schleck, C. D., Ilstrup, D. M. und Nagorney, D.M. (2007). Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?. *Annals of surgery* 246, 183-191.
82. Zink, S., Kayser, G., Gabius, H. J. und Kayser, K. (2001). Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery* 19, 908-913.
83. Zizzo, M., Galeone, C., Braglia, L., Ugoletti, L., Siciliani, A., Nachira, D., Margaritora, S., Pedrazzoli, C., Paci, M. und Lococo, F. (2019). Long-Term Outcomes after Surgical Resection for Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Cancer Metastases. *Digestion*, 1-12.

## 10 Anhang

### Anhang 1: Charlson-Komorbiditätsindex

Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. und Mackenzie, C.R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 40, 373-83.

---

## 11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Markus Guba für die Vergabe des sehr interessanten Promotionsthemas bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Markus Albertsmeier, der mich mit außergewöhnlichem Engagement unterstützt hat. Vor allem seine ständige und unkomplizierte Erreichbarkeit, der angenehme persönliche Umgang sowie seine konstruktive Kritik und wertvollen Ratschläge haben unsere Zusammenarbeit sehr positiv geprägt.

Ebenfalls sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Anna-Janina Stephan für die professionelle Umsetzung der analytischen Auswertung und die äußerst angenehme Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich außerdem beim Tumorregister München für die Zusammenstellung der Datensätze und bei Dr. med. Moritz Drefs für die Einführung in die klinikinterne Datenbank.

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders bei meinen Eltern und meiner ganzen Familie bedanken. Sie haben mich auf meinem Weg durch das Medizinstudium stets unterstützt und standen immer hinter mir. Ein großer Dank gilt meinem Vater, der mir bei der Fertigstellung dieser Dissertation mit seiner Expertise zur Seite stand und mit seiner wertvollen Kritik zur Entstehung der Arbeit beitrug.

---

## 12 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Kathrin Riedl, geboren am 01.03.1993, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. 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.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in der Fachzeitschrift HPB publiziert unter dem Titel

„Improved survival after resection of colorectal liver metastases in patients with unresectable lung metastases“

(HPB 22, 368-375. DOI <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.07.004>)

Augsburg, den 24. Juni 2021

Kathrin Riedl