

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Die Bedeutung des radiologisch bestimmten Tumervolumens und der  
Wachstumskinetik von Lebermetastasen für das Überleben von Patienten  
mit metastasiertem kolorektalen Karzinom**

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

vorgelegt von  
Constantin Benedict David Lütgerath  
aus Hamburg  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Maximilian Niyazi  
apl. Prof. Dr. med. Clemens Cyran

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Julian Holch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2021

Meinen Eltern

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	1
1. Einleitung .....	3
1.1 Das kolorektale Karzinom – Epidemiologie .....	3
1.2 Beeinflussung der Prognose des kolorektalen Karzinoms .....	3
1.3 Diagnostik des kolorektalen Karzinoms .....	4
1.4 Stadieneinteilung und Klassifikation des kolorektalen Karzinoms .....	5
1.5 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms .....	7
1.6 Diagnostik kolorektaler Fernmetastasen .....	7
1.6.1 Diagnostik extra-hepatischer Fernmetastasen .....	7
1.6.2 Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen .....	8
1.7 Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms.....	8
1.7.1 Therapiemodalitäten .....	9
1.7.1.1 Resektion von Metastasen.....	9
1.7.1.2 Radiologisch-interventionelle Therapien .....	10
1.7.1.3 Systemische Therapie .....	11
1.7.2 Therapiestrategien .....	12
1.8 Evaluation der Wirksamkeit der eingesetzten antineoplastischen Therapien .....	15
1.8.1 Nutzen der Bestimmung der objektiven Ansprechrate einer Tumorläsion .....	15
1.8.2 Historische Entwicklung der Bestimmung der objektiven Ansprechrate .....	16
1.9 Tumorummetrie .....	17
1.9.1 Vergleich der Tumorummetrie und der RECIST-Kriterien im Hinblick auf die Bestimmung der objektiven Ansprechrate.....	17
1.9.2 Unterschiedliche Tumorummetrie-Verfahren und ihre Funktionsweise.....	19
1.9.3 Grenzwerte des Tumoransprechens in der Tumorummetrie .....	20
1.9.4 Verwendung der Tumorummetrie für die Evaluation der Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe.....	22
2. Fragestellung .....	23
3. Material und Methoden.....	24
3.1 Patienten.....	24
3.2 Radiologische Methoden.....	26
3.2.1 Volumetrische Nachbefundung der CT-Untersuchungen kolorektaler Lebermetastasen ....	26
3.2.2 Funktionsweise der verwendeten radiologischen Software .....	28
3.3 Statistische Methoden .....	29
3.3.1 Beschreibung der Untersuchungsparameter .....	29
3.3.1.1 Beschreibung des initialen Tumorummens .....	29
3.3.1.2 Beschreibung der Remissionskinetik.....	29

3.3.1.3 Beschreibung der Wachstumskinetik.....	30
3.3.2 Visualisierung der Untersuchungsparameter.....	30
3.3.3 Evaluation von Korrelationen zwischen den Untersuchungsparametern und klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika .....	31
3.3.4 Evaluation des Einflusses der Untersuchungsparameter auf die Überlebenszeit .....	31
4. Ergebnisse .....	32
4.1 Übersicht klinikopathologischer bzw. patientenspezifischer Charakteristika .....	32
4.2 Angaben zur radiologischen Auswertung .....	34
4.3 Ergebnisse der Untersuchungsparameter .....	35
4.3.1 Visualisierung der Untersuchungsparameter.....	35
4.3.1.1 Boxplot des initialen Tumorvolumens.....	35
4.3.1.2 Exemplarische Berechnung der Remissionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit .....	35
4.3.1.3 Boxplot der Remissionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit.....	37
4.3.1.4 Exemplarische Berechnung der frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit .....	38
4.3.1.5 Boxplot der frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit.....	39
4.3.2 Evaluation der Korrelationen zwischen dem initialen Tumorvolumen, der Remissions- und der frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika .....	40
4.3.2.1 Korrelation des initialen Tumorvolumens mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika .....	40
4.3.2.2 Korrelation der Remissionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika .....	42
4.3.2.3 Korrelation der frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika .....	44
4.3.3 Die Bedeutung des initialen Tumorvolumens sowie der Remissions- und frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit für das Überleben .....	46
4.3.3.1 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf das initiale Tumorvolumen .....	46
4.3.3.2 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die Remissionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit.....	47
4.3.3.3 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die frühe Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit .....	48
5. Diskussion.....	51
5.1 Diskussion der Methoden.....	52
5.1.1 Radiologische Grundannahmen.....	52
5.1.2 Vorteile der Tumorummetrie.....	52

5.2 Diskussion der Ergebnisse .....	54
5.2.1 Bedeutung des initialen Tumolvolumens.....	54
5.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse des initialen Tumolvolumens .....	54
5.2.1.2 Die prognostische Bedeutung des Tumolvolumens kolorektaler Lebermetastasen .....	54
5.2.2 Aussagekraft kinetischer Parameter .....	56
5.2.2.1 Bedeutung der Remissionskinetik des Tumolvolumens über die Zeit.....	57
5.2.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Remissionskinetik des Tumolvolumens über die Zeit.....	57
5.2.2.1.2 Vergleich der Remissionskinetik des Tumolvolumens über die Zeit mit konzeptionell ähnlichen kinetischen Parametern .....	57
5.2.2.2 Bedeutung der Wachstumskinetik des Tumolvolumens über die Zeit .....	59
5.2.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der frühen Progressionskinetik des Tumolvolumens über die Zeit .....	59
5.2.2.2.2 Vergleich der frühen Progressionskinetik des Tumolvolumens über die Zeit mit der Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome .....	60
5.2.3 Limitationen .....	62
5.2.3.1 Limitation des Studiendesigns und der Statistik.....	62
5.2.3.2 Limitation der radiologischen Methode .....	63
5.2.4 Ausblick .....	64
6. Zusammenfassung .....	66
7. Literaturverzeichnis .....	68
8. Verzeichnis der Abbildungen .....	77
9. Verzeichnis der Tabellen.....	78
10. Appendix .....	79
10.1 Verwendete Wirkstoffe in der palliativen Chemotherapie .....	79
10.2 Vergleich klinikopathologischer bzw. patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten mit denjenigen des Ausgangskollektivs .....	81
11. Danksagung .....	84
12. Affidavit .....	85
13. Lebenslauf .....	86
14. Publikationsliste.....	87

## Abkürzungsverzeichnis

- Adj.	<u>A</u> djuvant
- AJCC	<u>A</u> merican <u>J</u> oint <u>C</u> ommittee on <u>C</u> ancer
- aP	<u>A</u> lkalische <u>P</u> hosphatase
- bzw.	<u>B</u> eziehungs <u>w</u> eise
- BRAF	<u>B</u> rat <u>f</u> ibrosarcoma
- Ca 19.9	<u>C</u> arbohydrate – <u>A</u> ntigen 19.9
- Ca 125	<u>C</u> ancer- <u>A</u> ntigen 125
- CEA	<u>C</u> arcinoembryonales <u>A</u> ntigen
- Cis	<u>C</u> arcinoma <u>i</u> n <u>s</u> itu
- cm	Zentimeter
- CT	<u>C</u> omputer <u>t</u> omographie
- CTx	<u>C</u> hemo <u>t</u> herapie
- d	Tage
- DpR	<u>D</u> e <u>p</u> th of <u>r</u> esponse
- ECOG	<u>E</u> astern <u>C</u> ooper <u>a</u> tive <u>O</u> ncology <u>G</u> roup
- ED	<u>E</u> rst <u>d</u> iagnose
- EGFR	<u>E</u> pidermal <u>g</u> rowth <u>f</u> actor <u>r</u> eceptor
- ETS	<u>E</u> arly <u>t</u> umor <u>s</u> hrinkage
- et al.	<u>E</u> t <u>a</u> lii/-ae
- FA	<u>F</u> olinic <u>a</u> cid
- FDG-PET	<u>F</u> luorodeoxyglucose- <u>P</u> ositronen- <u>E</u> missions- <u>T</u> omographie
- FU	<u>F</u> luor <u>u</u> racil
- HR	<u>H</u> azard <u>R</u> atio
- HU	<u>H</u> ounsfield <u>U</u> nit
- KI	<u>K</u> onfidenz <u>i</u> ntervall
- KRAS	<u>K</u> irsten <u>r</u> at <u>s</u> arcoma viral oncogene homolog
- kV	<u>K</u> ilovolt
- l	<u>L</u> iter
- M	Fernmetastasierung
- µl	<u>M</u> ikro <u>l</u> iter
- Met.	<u>M</u> etastasierung
- MRT	<u>M</u> agnetresonanz <u>t</u> omographie
- ml	<u>M</u> illiliter
- mm	<u>M</u> illimeter
- N	Lymphknotenstatus
- n	Anzahl

- Neoadj.	<u>N</u> eo <u>a</u> djuvant
- ng	<u>N</u> ano <u>g</u> ramm
- NRAS	<u>N</u> eu <u>r</u> o <u>b</u> l <u>a</u> stoma <u>r</u> at <u>s</u> arcoma viral oncogene homolog
- ORR	<u>O</u> bjective <u>r</u> esponse <u>r</u> ate
- OP	<u>O</u> per <u>a</u> tion
- p	<u>P</u> athologisch
- PD	<u>P</u> rogressive <u>d</u> isease
- PET	<u>P</u> ositronen- <u>E</u> missions- <u>T</u> omographie
- PNÜ	<u>P</u> ost- <u>N</u> adir- <u>Ü</u> berleben
- PR	<u>P</u> artial <u>r</u> emission
- R	<u>R</u> esektionsgrad
- RAS	<u>R</u> at <u>s</u> arcoma
- RCTx	<u>R</u> adiochemo <u>t</u> herapie
- RECIST	<u>R</u> esponse <u>E</u> valuation <u>C</u> riteria in <u>S</u> olid <u>T</u> umors
- s.	<u>S</u> iehe
- SD	<u>S</u> t <u>a</u> ble <u>d</u> isease
- T	<u>T</u> umorinfiltrationstiefe
- TBS	<u>T</u> umor <u>B</u> urden <u>S</u> core
- TGI	<u>T</u> umor <u>g</u> rowth <u>i</u> nhibition
- TTG	<u>T</u> ime to <u>t</u> umor <u>g</u> rowth
- TTV	<u>T</u> otal <u>t</u> umor <u>v</u> olume
- U	<u>U</u> nit
- UICC	<u>U</u> nion <u>i</u> nternationale <u>c</u> ontre le <u>c</u> ancer
- VEGF	<u>V</u> ascular <u>e</u> ndothelial <u>g</u> rowth <u>f</u> actor
- vs.	<u>V</u> ersus
- WBC	<u>W</u> hite <u>b</u> lood <u>c</u> ells
- WHO	<u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization

## **1. Einleitung**

### **1.1 Das kolorektale Karzinom – Epidemiologie**

Das kolorektale Karzinom zählt zu den drei häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Schätzungen der Internationalen Agentur für Krebsforschung (Englisch: *International Agency for Research on Cancer*) zufolge erkrankten im Jahr 2018 etwa 1.850.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Damit war das kolorektale Karzinom für circa 10,2 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich. Geschlechterübergreifend wies das kolorektale Karzinom nach dem Lungen- sowie Brustkrebs die dritthöchste Inzidenz aller international registrierten Tumorerkrankungen auf. Demnach handelte es sich beim kolorektalen Karzinom um die dritthäufigste Tumorerkrankung des Mannes und die zweithäufigste der Frau [1].

Diese Angaben entsprechen den Daten des Robert Koch-Instituts, das in seinem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ über Tumorerkrankungen in Deutschland informiert [2]. Hier erkrankten im Jahr 2016 32.300 Männer und 25.990 Frauen an einem kolorektalen Karzinom. Damit handelte es sich auch in Deutschland um die dritthäufigste Tumorerkrankung des Mannes und um die zweithäufigste Tumorerkrankung der Frau [2].

Bezüglich der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms existieren große regionale Unterschiede [3]. Schätzungen der Internationalen Agentur für Krebsforschung zufolge finden sich die höchsten altersstandardisierten Inzidenzraten in Australien und Neuseeland und die geringsten im südlichen Zentralasien [1].

Im Jahr 2018 verstarben weltweit etwa 881.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Global betrachtet entsprach das circa 9,2 % aller Karzinom-assoziierten Todesfälle. Geschlechterübergreifend wies allein Lungenkrebs im Jahr 2018 eine höhere Mortalität auf. Das kolorektale Karzinom war bei Männern mit der vierthöchsten, bei Frauen mit der dritthöchsten Mortalität aller Tumorerkrankungen assoziiert [1].

Laut Robert Koch-Institut verstarben im Jahr 2016 allein in Deutschland 13.411 Männer und 11.391 Frauen an einem kolorektalen Karzinom. In Deutschland war das kolorektale Karzinom damit sowohl bei Männern als auch bei Frauen für die dritthäufigsten Karzinom-assoziierten Todesfälle verantwortlich [2].

Weltweit weisen zentral- und osteuropäische Länder die höchsten Mortalitätsraten auf. Die geringsten Mortalitätsraten finden sich wiederum im südlichen Zentralasien [1].

### **1.2 Beeinflussung der Prognose des kolorektalen Karzinoms**

Der Krankheitsverlauf und das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom werden von verschiedenen Faktoren mit prognostischer Bedeutung mitbestimmt.

Bei diesen prognostischen Faktoren handelt es sich um klinische, pathologische oder molekulare Charakteristika, die den weiteren Krankheitsverlauf eines Patienten in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen [4]. Ihre Bestimmung erlaubt es, den Verlauf einer Krankheit abzuschätzen, wobei ihre prognostische Bedeutung ungeachtet einer antineoplastischen Therapie existiert [5]. Gleichzeitig kann die Bestimmung prognostischer Faktoren auch eine Entscheidungshilfe in der Therapieauswahl darstellen [4].

Neben einer Beschreibung der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren liegt der Fokus der folgenden Kapitel 1.3 – 1.7 auf der Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms, seiner Metastasierung und der Therapie des kolorektalen Karzinoms in metastasiertem Stadium. Diesen drei thematischen Schwerpunkten ist gemein, dass sie die Prognose eines Patienten maßgeblich beeinflussen.

### **1.3 Diagnostik des kolorektalen Karzinoms**

Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zählt zu den wichtigsten prognostischen Faktoren für das Überleben eines Patienten, der an einem kolorektalen Karzinom erkrankt ist (siehe (s.) Kapitel 1.4). Die Zuordnung zu einem bestimmten Tumorstadium beruht neben einer histopathologischen Befundung auf den Informationen der endoskopischen und radiologischen Initialdiagnostik, deren Durchführung die aktuell gültige S3-Leitlinie vorsieht [6]. Während die endoskopische Initialdiagnostik der lokalen Diagnosesicherung dient, ermöglichen radiologische Verfahren eine ausführliche Ausbreitungsdiagnostik [7].

Grundpfeiler der endoskopischen Initialdiagnostik des kolorektalen Karzinoms ist eine, soweit möglich, prätherapeutische vollständige Koloskopie mit bioptischer Probenentnahme suspekter Läsionen [6]. Da 2-4 % aller Patienten synchrone Karzinome aufweisen [8], ist es notwendig, das gesamte Darmlumen bis proximal der Ileozäkalklappe zu koloskopieren [9].

Ist prätherapeutisch eine vollständige koloskopische Untersuchung technisch nicht durchführbar, so sollte eine Empfehlung für eine computer- oder magnetresonanztomographische Kolonographie ausgesprochen werden. Diese weist jedoch eine geringere Sensitivität als die Koloskopie auf [9]. Die Koloskopie sollte dann im Anschluss an die Operation nachgeholt werden [6].

Eine Besonderheit weist das Rektumkarzinom auf. Zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe in die Rektumschleimhaut kommt die rektale Sonographie beziehungsweise (bzw.) die Magnetresonanztomographie (MRT) bei tiefer infiltrierenden Karzinomen zum Einsatz [8]. Des Weiteren sollte mittels starrem Rektoskop der Abstand zwischen Tumorunterrand und *Linea dentata* evaluiert werden. Auch die Entfernung zwischen dem Rektumkarzinom und der mesorektalen Faszie muss bestimmt werden, um eine potenzielle Infiltration des Mesorektums und somit das Rezidivrisiko abschätzen zu können [6].

Im bildgebenden Tumor-Staging wird untersucht, ob das kolorektale Karzinom in das perikolische und perirektale Gewebe infiltriert und ob Fernmetastasen vorliegen [6]. Hierfür kommen verschiedene

radiologische Modalitäten zum Einsatz. Zu den Standarduntersuchungen des Tumor-Stagings zählen die abdominelle Sonographie, die thorakale Röntgen-Untersuchung sowie die abdominelle, pelvine und thorakale Computertomographie (CT). Die ergänzende Verwendung des MRT dient der Klärung spezifischer, weiterführender Fragestellungen [6].

Im Rahmen des Tumor-Stagings sollte auch die Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) im Blut erfolgen. Es handelt sich hierbei um einen Tumormarker, der bei etwa einem Drittel aller Patienten bei Diagnosestellung erhöht und insbesondere für die postoperative Diagnose eines Tumorrezidivs von Bedeutung ist. Hierfür kommt zusätzlich die Bestimmung des *Carbohydrate* – Antigens 19.9 (Ca 19.9) in Frage, was die aktuell gültige S3-Leitlinie jedoch nicht empfiehlt. Das *Cancer*-Antigen 125 (Ca 125) ist möglicherweise ein Tumormarker einer ovariellen und peritonealen Metastasierung [6].

#### **1.4 Stadieneinteilung und Klassifikation des kolorektalen Karzinoms**

Nach Durchführung der endoskopischen und radiologischen Initialdiagnostik sowie einer histopathologischen Untersuchung kann die Zuordnung eines kolorektalen Karzinoms zu einem bestimmten Tumorstadium erfolgen.

Diese Stadieneinteilung beruht auf Informationen zur Tumordinfiltrationstiefe (T), zum Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und zum Vorhandensein von Fernmetastasen (M). In Abhängigkeit des jeweiligen T-, N- und M-Status erfolgt die Zuordnung eines kolorektalen Karzinoms zu einem bestimmten Tumorstadium. Es ist üblich, das Klassifikationsschema der *Union internationale contre le cancer* (UICC) zu verwenden, um kolorektale Karzinome verschiedenen Tumorstadien zuzuordnen [10].

Kolorektale Karzinome gehören dem UICC-Stadium I an, wenn sie die Muskelschicht der Darmwand nicht überschreiten und weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen vorliegen. Auch im UICC-Stadium II finden sich weder in Lymphknoten noch in anderen Organen Metastasen des Primärtumors. Im UICC-Stadium II durchwächst der Primärtumor jedoch die gesamte Darmwand und infiltriert gegebenenfalls auch benachbarte Strukturen bzw. Organe. Für die Zuordnung eines kolorektalen Karzinoms zum UICC-Stadium III ist es unerheblich, bis in welche Schicht der Darmwand sich der Primärtumor ausdehnt. Ausschlaggebend ist, dass Lymphknotenmetastasen, jedoch keine Fernmetastasen vorliegen. Dahingegen ist für das UICC-Stadium IV kennzeichnend, dass Fernmetastasen vorliegen. Das UICC-Stadium IV stellt keine Anforderungen an die Infiltrationstiefe und den Lymphknotenstatus des kolorektalen Karzinoms [10]. Ein Primärtumor, der auf die Schleimhaut der Darmwand begrenzt ist, wird als *Carcinoma in situ* (Cis) bezeichnet [11] und dem UICC-Stadium 0 zugeordnet [12]. Ein Cis hat per Definition kein Metastasierungspotenzial [13].

In den folgenden Tabellen 1-4 werden die Informationen des TNM-Systems und die Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms zusammengefasst.

T - Primärtumor	
<b>Tx</b>	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich
<b>T0</b>	Kein Anhalt für einen Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: Invasion des Tumors in die Lamina propria
<b>T1</b>	Invasion des Tumors bis in die Submukosa
<b>T2</b>	Invasion des Tumors bis in die Muskularis propria
<b>T3</b>	Invasion des Tumors bis in die Subserosa oder in nicht-peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
<b>T4</b>	Invasion des Tumors in andere Organe oder Strukturen und/oder Perforation des viszerale Peritoneums
<b>T4a</b>	Perforation des viszerale Peritoneums durch den Tumor
<b>T4b</b>	Invasion des Tumors in andere Organe oder Strukturen

**Tabelle 1: T-Klassifikation Kolorektales Karzinom.**  
Tabelle modifiziert nach [14]. T=Tumorinfiltrationstiefe.

N - Lymphknoten	
<b>Nx</b>	Keine Beurteilung regionaler Lymphknoten möglich
<b>N0</b>	Kein Anhalt für Metastasierung in regionale Lymphknoten
<b>N1</b>	1-3 regionale Lymphknoten von Metastasierung betroffen
<b>N1a</b>	Ein regionaler Lymphknoten von Metastasierung betroffen
<b>N1b</b>	2-3 regionale Lymphknoten von Metastasierung betroffen
<b>N1c</b>	Tumorablagerungen in der Subserosa oder in nicht-peritonealisiertem perikolischem oder perirektalem Gewebe ohne Metastasierung in regionale Lymphknoten
<b>N2</b>	4 oder mehr regionale Lymphknoten von Metastasierung betroffen
<b>N2a</b>	4-6 regionale Lymphknoten von Metastasierung betroffen
<b>N2b</b>	7 oder mehr regionale Lymphknoten von Metastasierung betroffen

**Tabelle 2: N-Klassifikation Kolorektales Karzinom.**  
Tabelle modifiziert nach [14]. N=Lymphknotenstatus.

M - Fernmetastasen	
<b>M0</b>	Kein Anhalt für Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden
<b>M1a</b>	Fernmetastasen lediglich in einem Organ ohne peritoneale Metastasen
<b>M1b</b>	Fernmetastasen in mehr als einem Organ
<b>M1c</b>	Fernmetastasen im Peritoneum mit/ohne Fernmetastasen in anderen Organen

**Tabelle 3: M-Klassifikation Kolorektales Karzinom.**  
Tabelle modifiziert nach [14]. M=Fernmetastasierungsstatus.

UICC-Klassifikation			
Stadium	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1,T2	N0	M0
<b>II</b>	T3,T4	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>III</b>	Jedes T	N1,N2	M0
<b>IIIA</b>	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T1,T2	N2b	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T3,T4a	N1	M0
<b>IIIC</b>	T3,T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1,N2	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1
<b>IVA</b>	Jedes T	Jedes N	M1a
<b>IVB</b>	Jedes T	Jedes N	M1b
<b>IVC</b>	Jedes T	Jedes N	M1c

**Tabelle 4: UICC-Klassifikation Kolorektales Karzinom.**  
Tabelle modifiziert nach [14]. UICC=Union internationale contre le cancer, T=Tumorinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierungsstatus.

Die auf den Informationen des TNM-Systems beruhende Stadieneinteilung hat große Bedeutung sowohl für die Therapieplanung [15] als auch für die Prognoseabschätzung eines an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten [16]. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im Tumorstadium I für Frauen 96 %, für Männer 89 %. Dieses verschlechtert sich für Frauen auf 13 %, für Männer auf 14 % im Tumorstadium IV [2], das durch die Anwesenheit von Fernmetastasen charakterisiert ist [10].

### **1.5 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms**

Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, versterben insbesondere aufgrund der gesundheitlichen Folgen einer Metastasierung [17]. Circa 50 % aller Patienten entwickeln Fernmetastasen [18]. Bei etwa 25 % der Patienten liegen diese bereits bei Erstdiagnose des kolorektalen Primärtumors vor. Es handelt sich hierbei um sogenannte synchrone Metastasen. Bei weiteren 25 % der Patienten metastasiert der Primärtumor metachron. Das bedeutet, dass die Metastasen erst im zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose des Primärtumors detektiert werden. Patienten mit synchron metastasiertem kolorektalen Primärtumor scheinen eine schlechtere Prognose zu haben als solche mit metachronen Metastasen [19].

Mit einem Anteil von 80 % [20] ist die Leber der häufigste Metastasierungsort des kolorektalen Karzinoms. Bei einem Drittel der betroffenen Patienten finden sich ausschließlich in diesem Organ Metastasen [18]. Die Metastasierung in die Leber erfolgt in der Regel durch metastatische Absiedelung von Zellen über die Portalvene [21].

Die Lunge ist der zweithäufigste Metastasierungsort des kolorektalen Karzinoms [18]. Da der venöse Abfluss distaler Rektumkarzinome vornehmlich über die untere Hohlvene stattfindet, metastasieren sie öfter in die Lunge als Kolonkarzinome [21]. Ein weiterer häufiger Metastasierungsort des kolorektalen Karzinoms ist das Peritoneum. Auch in organfernen Lymphknoten, dem Skelett, der Milz und dem Gehirn finden sich gelegentlich Metastasen [22].

### **1.6 Diagnostik kolorektaler Fernmetastasen**

Die frühzeitige Diagnosestellung kolorektaler Fernmetastasen kann dazu beitragen, die Prognose von Patienten zu verbessern [23]. Mit Hilfe welcher radiologischer Modalitäten eine frühzeitige Diagnose kolorektaler Fernmetastasen gelingen kann, wird in den folgenden Kapiteln 1.6.1 – 1.6.2 dargestellt.

#### **1.6.1 Diagnostik extra-hepatischer Fernmetastasen**

Eine orientierende Staging-CT-Untersuchung kann Aufschluss darüber geben, ob sich extra-hepatische Metastasen im Becken, Abdomen oder Thorax befinden [6, 24]. Computertomographische Hinweise auf pelvine Metastasen können magnetresonanztomographisch abgeklärt werden. Auch intrakranielle Herde lassen sich mit Hilfe eines kontrastmittelverstärkten MRT untersuchen [25].

### **1.6.2 Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen**

Für die Entdeckung kolorektaler Lebermetastasen kann insbesondere die abdominelle Sonographie von Bedeutung sein [6]. Ihre diagnostische Wertigkeit ist jedoch abhängig von den sonographischen Fähigkeiten des Untersuchers und der körperlichen Konstitution des Patienten [26].

Die kontrastmittelgestützte Sonographie hat eine höhere Sensitivität als die konventionelle Sonographie [8] und unterstützt die Diagnosestellung kolorektaler Lebermetastasen. Von wesentlicher Bedeutung ist die kontrastmittelgestützte Sonographie für die Abklärung unklarer diagnostischer Befunde der konventionellen Sonographie. Ein Nachteil der kontrastmittelgestützten Sonographie besteht darin, dass die Dreidimensionalität kolorektaler Lebermetastasen nur eingeschränkt dargestellt werden kann [27].

Die kontrastmittelgestützte Sonographie hat studienabhängig eine ähnliche Sensitivität wie die Mehrschicht-CT [8]. Letztere hat jedoch überwiegend die größte Bedeutung für die Diagnostik fokaler Leberläsionen [28], sofern diese Modalität zur Verfügung steht.

Die Mehrschicht-CT kommt auch zum Einsatz, um die Wirksamkeit systemischer Therapien zu evaluieren. Ergänzende bildgebende Informationen liefert das MRT, das insbesondere auch eine Abklärung computertomographisch unklarer Befunde ermöglichen kann. Unter anderem durch Verwendung von Hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel ist es möglich, mit Hilfe des MRT Raumforderungen von besonders geringer Größe darzustellen [28].

Sowohl computer- als auch magnetresonanztomographische Verfahren werden unter Nutzung intravenösen Kontrastmittels eingesetzt. Beide Verfahren weisen Limitationen auf. So ist beispielsweise nach einer neoadjuvanten Therapie kolorektaler Lebermetastasen die Differenzierung zwischen Tumorgewebe und post-therapeutisch tumorzellfreiem Parenchym erschwert [29].

Die eingangs erwähnte konventionelle Sonographie kann auch intraoperativ zum Einsatz kommen. Ihre Nutzung kann dem Operateur wichtige anatomische Informationen im Hinblick auf eine etwaige Resektion der kolorektalen Lebermetastasen liefern [29]. Gleichzeitig ermöglicht diese Modalität die intraoperative Diagnose kleiner kolorektaler Lebermetastasen [30].

### **1.7 Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms**

Das folgende Kapitel widmet sich der Therapie des im Tumorstadium IV befindlichen metastasierten kolorektalen Karzinoms. Die zur Verfügung stehenden antineoplastischen Therapiemodalitäten (s. Kapitel 1.7.1) beeinflussen die Prognose eines Patienten in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Wirksamkeit. Ihr Einsatz erfolgt im Rahmen unterschiedlicher Therapiestrategien (s. Kapitel 1.7.2), wobei die aktuell gültige S3-Leitlinie die Berücksichtigung verschiedener Entscheidungshilfen zur Strategiefindung empfiehlt [6].

### 1.7.1 Therapiemodalitäten

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms kommen lokal wirksame antineoplastische Therapiemodalitäten wie die chirurgische Resektion und radiologisch-interventionelle Therapien sowie systemisch wirksame Therapien zum Einsatz [6].

#### 1.7.1.1 Resektion von Metastasen

Durch Resektion kolorektaler Fernmetastasen kann ein im Tumorstadium IV befindlicher Patient von seinem Tumorleiden geheilt werden. Auf Grund ihres kurativen Potenzials sollte daher wenn möglich immer eine Resektion der Fernmetastasen angestrebt werden [31]. Insbesondere bei bestehender hepatischer und/oder pulmonaler Metastasierung kann diese Therapiemodalität zum Einsatz kommen. Zunächst gilt es jedoch, zu prüfen, ob es sich um resektable oder nicht resektable Metastasen handelt. Dies ist zumeist Aufgabe eines interdisziplinären Tumorboards [7] unter Anwesenheit erfahrener Viszeralchirurgen. Gemeinsam wird die Einteilung in primär resektable, nach Remission durch Systemtherapie potenziell resektable sowie nicht resektable Metastasen vorgenommen. Liegt eine primär oder potenziell resektable Metastasierung vor, so ist die Therapieausrichtung eher kurativ, wohingegen bei nicht resektabler Metastasierung ein vorrangig palliativer Therapieansatz verfolgt wird [6].

Die Aussicht auf eine Resektion im gesunden Gewebe (R0) stellt ein grundlegendes Resektabilitätskriterium für kolorektale Lungen- oder Lebermetastasen dar [7]. Bisher existiert jedoch kein generell gültiger Kriterienkatalog, der die Resektabilität von kolorektalen Lungen- und Lebermetastasen definiert. Die im Folgenden aufgeführten Kriterien können als Orientierungshilfen dienen [7]:

Das Ausmaß der Resektion darf unter Berücksichtigung des Zustands des *in situ* verbleibenden Lungen- bzw. Lebergewebes die postoperative Organfunktion nicht gefährden. Gleichzeitig sollte die Existenz extrapulmonaler bzw. extrahepatischer, nicht-resektabler Metastasen ausgeschlossen werden. Eine gravierende Begleiterkrankung darf nicht vorliegen. In die Beurteilung der Resektabilität fließt auch der *Performance Score* der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mit ein [7]. Dieser Punktwert gibt Auskunft über den Gesundheitszustand von Krebspatienten [32]. Ist eine Resektion kolorektaler Lebermetastasen geplant, darf das Ausmaß der Resektion die Integrität des hepatischen Gefäßsystems nicht gefährden. Des Weiteren darf keine Leberzirrhose im Stadium Child Pugh B oder C oder eine andere Leberfunktionseinschränkung vorliegen [7].

Für die Beurteilung der Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen ist auch ein von Fong *et alii/aliae* (*al.*) entwickelter prognostischer Kriterien-Katalog von Bedeutung [6]. In diesem wird das Vorliegen von fünf Faktoren mit negativ prognostischer Bedeutung geprüft und ihr jeweiliger Nachweis mit einem Punktwert von eins bewertet [33]. Zu den relevanten prognostischen Faktoren zählen eine Dauer von weniger als zwölf Monaten nach der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Auftreten von Lebermetastasen, ein positiver Lymphknotenstatus des Primärtumors, das Vorhandensein von mehr

als einer Lebermetastase, ein Durchmesser größer 5 Zentimeter (cm) der größten Lebermetastase und eine präoperative CEA-Konzentration größer 200 Nanogramm (ng)/Milliliter (ml). Fong *et al.* konnten zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % bei einem präoperativen Punktwert von null auf 14 % bei einem präoperativen Punktwert von fünf sank. Hieraus schlossen Fong *et al.*, dass insbesondere Patienten mit einem präoperativen Punktwert kleiner/gleich zwei von einer Resektion kolorektaler Lebermetastasen profitieren [33].

Weiterführend gilt es zu berücksichtigen, ob synchrone oder metachrone Metastasen vorliegen [6]. Da eine synchrone Metastasierung mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [34], kann es sinnvoll sein, eine Resektion zunächst aufzuschieben und die multidisziplinäre Behandlung zunächst mit einer systemischen Therapie zu beginnen [6]. Während der systemischen Therapie ist es möglich, die Krankheitsaktivität des Patienten zu beobachten und hieraus therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Können im Verlauf der systemischen Therapie ein Ansprechen bzw. eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden, so sollte die Metastasenresektion in einem zweiten Schritt durchgeführt werden. Liegen dahingegen in der Gesamtschau von vornherein prognostisch günstige Kriterien wie zum Beispiel eine technische Resektabilität und eine metachrone Metastasierung vor, so sollte die primäre Metastasenresektion angestrebt werden [6].

### **1.7.1.2 Radiologisch-interventionelle Therapien**

Radiologisch-interventionelle Therapien sind vornehmlich dann indiziert, wenn eine Resektion aufgrund des Allgemeinzustands des Patienten kontraindiziert bzw. nicht gewünscht oder eine primäre Resektabilität der Metastasen nicht gewährleistet ist. In diesem Kontext können radiologisch-interventionelle Therapien dazu dienen, eine sekundäre Resektabilität oder Tumorfreiheit bei technischer Irresektabilität zu erreichen. Grundsätzlich lassen sie sich aber auch mit einer Resektion verbinden [35].

Einige radiologisch-interventionelle Therapien beruhen auf thermalen (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Kryotherapie) [36] und radiotherapeutischen (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie) Prinzipien [6]. Diesen Behandlungsmethoden ist gemein, dass sie mit Hilfe der jeweiligen Energiequelle auf eine lokale Zerstörung des Tumorgewebes abzielen [36].

Unter den vorgenannten Behandlungsmethoden ist die Wirksamkeit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von irresektablen kolorektalen Lebermetastasen am besten evaluiert. So beobachteten Ruers *et al.* eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens durch eine Kombinationsbehandlung kolorektaler Lebermetastasen mit systemischer Chemotherapie, Radiofrequenzablation und gegebenenfalls Resektion im Vergleich zur alleinigen systemischen Behandlung (45,6 versus (vs.) 40,5 Monate) [37].

Das Prinzip anderer radiologisch-interventioneller Therapien beruht auf der arteriellen Blutversorgung von Lebermetastasen. Dies trifft auf die Selektiv interne Radioembolisation zu: Die arterielle Blutversorgung von Lebermetastasen erfolgt fast ausschließlich über die Leberarterie [38]. Dies

ausnutzend, werden bei der Selektiv internen Radioembolisation radioaktive Partikel in die Leberarterie infundiert. Hierbei handelt es sich in der Regel um Yttrium-90-Partikel, einen Beta-Strahler, der zu einer lokalen Zerstörung des Tumorgewebes führt. Da der Rest der Leber vornehmlich über die Portalvene mit Blut versorgt wird, handelt es sich bei der Selektiv internen Radioembolisation um ein Verfahren, mit dem das gesunde Lebergewebe geschont werden kann [38]. Bei insgesamt geringer Evidenzgrundlage konnten einzelne Studien gewisse positive Effekte auf die Behandlung kolorektaler Lebermetastasen durch Kombination einer systemischen Chemotherapie mit der Selektiv internen Radioembolisation im Vergleich zur alleinigen chemotherapeutischen Behandlung nachweisen [39, 40].

Auch die Hepatisch intraarterielle Chemotherapie macht sich die spezielle Blutversorgung von Lebermetastasen zu Nutze. Gezielt werden Chemotherapeutika mit hohem *First-Pass*-Effekt über das arterielle Gefäßsystem infundiert. Hiermit ist es möglich, die systemische Toxizität auf ein Mindestmaß zu reduzieren und gleichzeitig durch hohe lokale Konzentrationen im Tumorgewebe den Therapieeffekt des infundierten Wirkstoffs zu maximieren [41].

### **1.7.1.3 Systemische Therapie**

Die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms beruht im Wesentlichen auf systemisch wirksamen Therapien, in denen verschiedene chemotherapeutische sowie zielgerichtete Wirkstoffe verwendet werden. Die Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe in den vergangenen zwanzig Jahren hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose der Patienten beigetragen [42].

Grundsätzlich können systemisch wirksame Therapien in unterschiedlichen Therapieszenarien verwendet werden [7]: Hierzu zählt ein perioperativer Einsatz bei primärer Resektabilität von Metastasen im Rahmen eines kurativen Behandlungskonzepts [7], wobei diese Indikation aufgrund mangelnder Evidenz für einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zunehmend in den Hintergrund gerät [6, 43]. Werden kolorektale Fernmetastasen hingegen vom interdisziplinären Tumorboard als potenziell resektabel bewertet, werden systemisch wirksame Konversionstherapien eingesetzt, um eine sekundäre Resektabilität zu erreichen. Liegen definitiv irresektable Metastasen vor, so fungieren die systemisch wirksamen Therapien als wesentliche Komponente der medikamentösen Palliativtherapie [7].

In den fünfziger Jahren wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als erster chemotherapeutischer Wirkstoff für die systemische Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen [42]. Damals in Form einer Monotherapie eingesetzt, konnte dieser Wirkstoff lediglich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von etwa vier bis sechs auf etwa elf bis zwölf Monate bewirken [44]. Seitdem hat sich die Prognose der Patienten durch den Zusatz des Biomodulators Folinsäure, die Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe und deren Kombination mit 5-FU in verschiedenen

Kombinationstherapien stetig verbessert [44]. So beträgt das mediane Gesamtüberleben selektionierter Patienten mittlerweile etwa 30 Monate [45].

Capecitabin, Irinotecan und Oxaliplatin sind weitere chemotherapeutische Wirkstoffe, die für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Frage kommen. In Abhängigkeit davon, wie viele chemotherapeutische Wirkstoffe bei einer systemischen Therapie miteinander kombiniert werden, spricht man von einer Zweifach- oder Dreifachkombination. Monotherapien kommen in der Erstlinienbehandlung im Tumorstadium IV mittlerweile nur noch selten zum Einsatz [7].

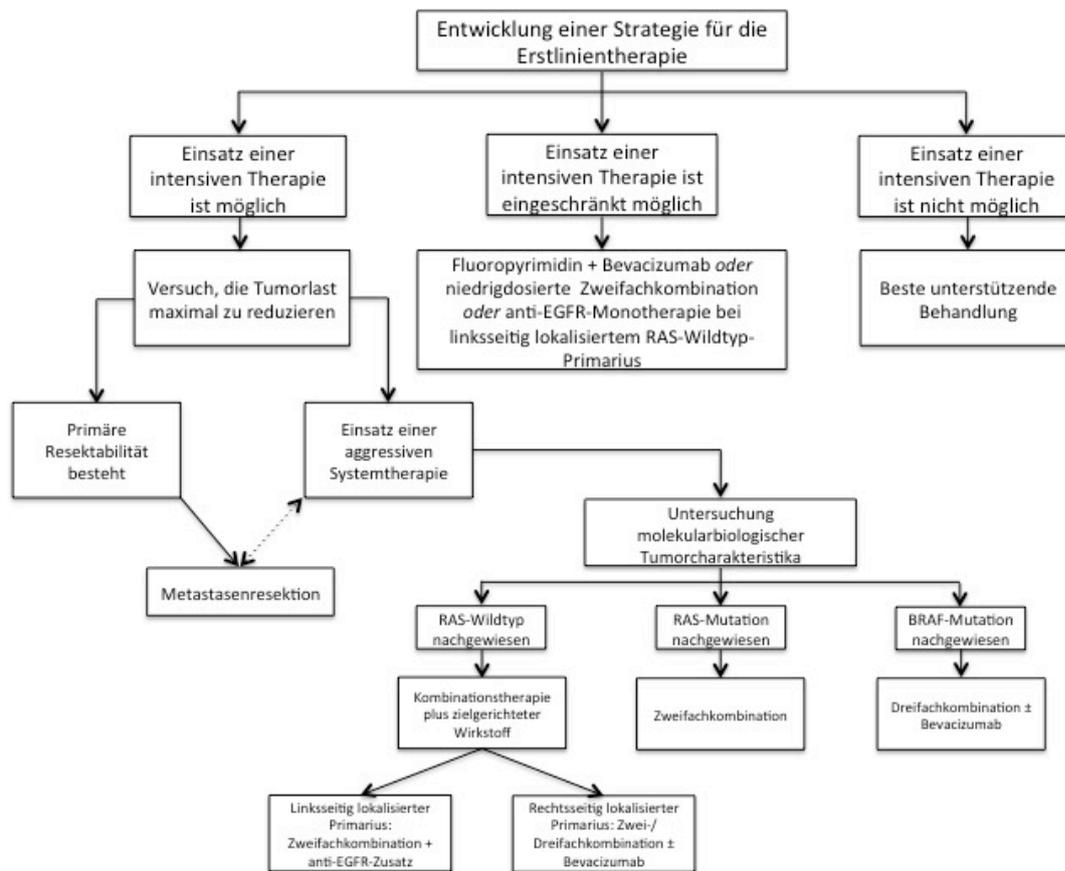
Die Ergänzung einer Zweifach- oder Dreifachkombination durch einen zielgerichteten Wirkstoff kann ihre Therapiewirksamkeit weiter verbessern [7]. Hierzu zählen die monoklonalen Antikörper Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der zielgerichteten Unterbrechung zellulärer Signalkaskaden auf molekularer Ebene: Indem sich Bevacizumab gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Englisch: *Vascular endothelial growth factor*, VEGF), Cetuximab und Panitumumab gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Englisch: *Epidermal growth factor receptor*, EGFR) richten, können den Tumorzellen unter anderem Wachstums- und Proliferationsreize entzogen werden [44].

Je nachdem, in welcher Dosierung und in welcher Form die Wirkstoffe einer Kombinationstherapie appliziert werden, spricht man von unterschiedlichen Therapie-Regimen.

Die verschiedenen Therapie-Regime werden in sequentiellen Therapielinien eingesetzt. Dabei hat die Erstlinientherapie von allen Therapielinien die größte therapeutische Bedeutung, denn hier werden die höchsten Remissionsraten erzielt. Im Anschluss an die Erstlinientherapie kann eine Therapiepause oder eine Erhaltungstherapie indiziert sein, in der die Therapie des Patienten in geringerer Dosierung fortgeführt wird [6]. Eine Erhaltungstherapie kann dann in Erwägung gezogen werden, wenn der hieraus erzielte therapeutische Nutzen die Nebenwirkungen rechtfertigt [7] und die Erstlinientherapie Wirksamkeit zeigte. Verhält sich der Tumor therapierefraktär oder progredient, können weitere Therapielinien folgen, in denen jeweils alternative Therapie-Regime eingesetzt werden.

### **1.7.2 Therapiestrategien**

Die nachfolgend aufgeführten Therapiestrategien entsprechen den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie. Die aktuell gültige S3-Leitlinie sieht vor, nachfolgend aufgeführte Entscheidungshilfen in hierarchischer Form zu prüfen, um die richtige Strategie für die Erstlinientherapie eines Patienten zu finden. In Anlehnung an den in der aktuell gültigen S3-Leitlinie aufgeführten „Therapiealgorithmus“ [6] illustriert die nachfolgende Abbildung 1 diesen Prozess.



**Abbildung 1: Entwicklung einer Therapiestrategie für die Erstlinientherapie.**

Abbildung modifiziert nach [6]. RAS= *Rat sarcoma*, BRAF= *Rat fibrosarcoma* Isoform B, EGFR= *Epidermal growth factor receptor*

In einem ersten Schritt gilt es in Abhängigkeit des Gesundheits- sowie Allgemeinzustands zu prüfen, ob ein Patient in der Lage dazu ist, die Nebenwirkungen einer „intensiven Therapie“ zu tolerieren [6]. In einem zweiten Schritt sollte die grundsätzliche Resektabilität der Metastasen und ihr Ausmaß evaluiert werden. Beide Faktoren beeinflussen die Einschätzung, ob eher ein kurativer oder palliativer Therapieansatz verfolgt werden kann [6]. Die Beurteilung der Resektabilität beruht auf den in Kapitel 1.7.1.1 dargestellten Resektabilitätskriterien.

Abschließend müssen vor Initiierung der Erstlinientherapie bestimmte molekularbiologische Tumorcharakteristika untersucht werden, bei denen es sich um prognostische oder prädiktive Faktoren handelt und deren Berücksichtigung eine personalisierte Tumorthherapie ermöglicht [6]. So weiß man mittlerweile, dass anti-EGFR-Therapien mit Cetuximab und Panitumumab nur dann ihre Wirksamkeit entfalten können, wenn keine Mutationen in den *rat sarcoma* (RAS)-Genen (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS) oder *neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog* (NRAS), jeweils Exon 2-4) vorliegen. Eine Mutation in einem dieser RAS-Gene resultiert nämlich in einer anti-EGFR-Resistenz [6, 46].

Aus diesem Grunde handelt es sich bei dem Mutationsstatus der RAS-Gene um einen negativ prädiktiven Faktor einer anti-EGFR-Therapie [6]. Prädiktive Faktoren helfen grundsätzlich dabei, für jeden Patienten eine spezielle Therapie auszuwählen [47]. Der prätherapeutische Nachweis eines

positiv prädiktiven Faktors deutet nämlich darauf hin, dass eine bestimmte Therapie besonders wirksam sein wird. Demgegenüber kann dessen fehlender Nachweis eine Kontraindikation für dieselbe Therapie darstellen, da die Therapie mutmaßlich nicht ausreichend wirksam wäre [47]. Negativ prädiktive Faktoren sprechen ebenfalls für eine mangelnde therapeutische Wirksamkeit [48]. Zudem ist auch die Lokalisation des kolorektalen Primärtumors für die Wirksamkeit einer anti-EGFR-Therapie von Bedeutung [49].

Der Mutationsstatus der Isoform B des *rat fibrosarcoma* (BRAF)-Gens ist als prognostischer Faktor von therapiestrategischer Relevanz [6]. In aller Regel handelt es sich um prognostisch sehr ungünstige BRAF V600E-Mutationen [50]. Die Frage, welche therapeutischen Konsequenzen aus dem Vorliegen einer BRAF-Mutation zu ziehen sind, konnte bisher noch nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der mit einer BRAF-Mutation-assoziierten schlechten Prognose bietet es sich an, frühzeitig ein aggressives Therapie-Regime zu wählen [6].

Verbietet der reduzierte Allgemeinzustand eines Patienten von Beginn an eine „intensive Therapie“, stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung [6]. Basierend auf den Ergebnissen der AVEX-Studie kommt für diese Patienten beispielsweise eine Capecitabin-Bevacizumab-Kombinationstherapie in Betracht [51]. Alternativ kann eine niedrig-dosierte Zweifachkombination als Erstlinientherapie mit geringen Nebenwirkungen, bei einem linksseitig-lokaliserten RAS-Wildtyp-Primärtumor eine anti-EGFR-Monotherapie gewählt werden [6].

Lagen bei Therapiebeginn primär resektable Metastasen vor, konnten diese aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands jedoch nicht reseziert werden, kann sich unter diesen systemischen Therapien der Allgemeinzustand soweit verbessern, dass eine sekundäre Resektabilität möglich wird. Dies sollte therapiebegleitend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Lagen dahingegen bei Therapiebeginn voraussichtlich niemals resektable Metastasen vor, so sind die obengenannten Systemtherapien als Bestandteil eines palliativen Therapiekonzepts aufzufassen, das auf eine effektive Symptomkontrolle abzielt. Sprechen die Metastasen auf die Systemtherapien an, sollte trotz der initialen Einschätzung als voraussichtlich niemals resektabler Metastasierung eine etwaige sekundäre Resektabilität mithilfe eines interdisziplinären Tumorboards regelmäßig überprüft werden [6].

Auch Patienten, die gesundheitlich in der Lage dazu sind, eine „intensive Therapie“ zu tolerieren, deren Metastasen jedoch primär nicht-resektabel sind, sollten zunächst systemisch therapiert werden [6]. Um die Metastasen maximal zu verkleinern, sollte die Wirksamkeit der Erstlinientherapie möglichst hoch sein. Die Auswahl eines anti-EGFR- oder eines anti-VEGF-Zusatzes beruht unter anderem auf den Ergebnissen molekularbiologischer Untersuchungen. Weiterführend gilt es hier insbesondere die Möglichkeit einer sekundären Resektabilität regelmäßig zu evaluieren [6].

Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und primär resektablen Metastasen ist grundsätzlich eine Resektion der Metastasen indiziert, wobei es jedoch zusätzlich bestimmte prognostische Faktoren (s. Kapitel 1.7.1.1) zu berücksichtigen gilt [6].

Liegt eine primäre Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen vor, spricht sich die aktuell gültige S3-Leitlinie gegen die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie aus. Auch eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen sieht die aktuell gültige S3-Leitlinie nicht vor [6].

## **1.8 Evaluation der Wirksamkeit der eingesetzten antineoplastischen Therapien**

Grundsätzlich dient die Entwicklung und der Einsatz einer antineoplastischen Therapie unter anderem der Verbesserung bzw. der Verlängerung zweier sogenannter Endpunkte eines onkologischen Patienten, nämlich seiner Lebensqualität bzw. seines Gesamtüberlebens [52, 53].

Patienten, die an einem metastasiertem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, weisen in rezenten Therapiestudien ein medianes Gesamtüberleben auf, welches insbesondere bei günstiger Molekularbiologie und intensiver Therapie 30 Monate überschreiten kann [45]. Der Effekt einer antineoplastischen Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben lässt sich daher häufig erst mit einer deutlichen zeitlichen Latenz evaluieren. Dies ist ein Grund, weshalb in der Therapieevaluation des metastasierten kolorektalen Karzinoms Surrogat-Endpunkte verwendet werden.

Mit ihrer Hilfe kann die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie bereits früher beurteilt werden [47, 52]. Hierfür wird der Einfluss der antineoplastischen Therapie nicht auf den klinischen Endpunkt, sondern stattdessen auf einen Surrogat-Endpunkt bemessen [47, 54]. Da sich von einem positiven Einfluss auf einen Surrogat-Endpunkt ein positiver Einfluss auf den klinischen Endpunkt ableiten lässt [47, 53, 55], ermöglichen Surrogat-Endpunkte die Evaluation der Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie, ohne eine potenzielle Veränderung der Gesamtüberlebenszeit abwarten zu müssen.

Die objektive Ansprechrates (Englisch: *Objective response rate*, ORR) eines Tumors ist einer der Surrogat-Endpunkte, die für die Evaluation der Wirksamkeit von antineoplastischen Therapien genutzt werden [53, 56]. Die ORR stellt den Anteil an Tumoren, die auf eine Therapie in Form einer Remission ansprechen [52, 56, 57], den Tumoren gegenüber, die eine Progression oder stabile Erkrankung aufweisen.

### **1.8.1 Nutzen der Bestimmung der objektiven Ansprechrates einer Tumorerkrankung**

Wie Kapitel 1.7 zu entnehmen ist, stehen verschiedene antineoplastische Therapien zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zur Verfügung. Verhält sich ein Tumor therapierefraktär, kann ein behandelnder Onkologe somit auf eine andere Therapie ausweichen. Der korrekten Bestimmung der ORR kommt hierbei wesentliche Bedeutung zu. Dies ermöglicht es nämlich, die

Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie frühzeitig zu evaluieren und bei mangelndem Ansprechen einen Therapiewechsel durchzuführen.

Da sich ein solcher Therapiewechsel positiv auf die Überlebensdauer eines Patienten auswirken kann [58], werden hohe Anforderungen an die Präzision der Kriterien gestellt, die definieren, wann ein Ansprechen vorliegt [59]. Diese müssen auch ein hohes Maß an Vergleichbarkeit, Objektivität, Reproduzierbarkeit und Standardisierung gewährleisten [60]. Denn einheitliche Kriterien des Tumoransprechens sind eine wichtige Voraussetzung, um die ORR unterschiedlicher Studien [59] sowie die Wirksamkeit neuer und älterer Therapien miteinander vergleichen zu können [60]. In der Vergangenheit wurde wiederholt versucht, Kriterien des Tumoransprechens auszuarbeiten, die diese Anforderungen erfüllen [59].

### **1.8.2 Historische Entwicklung der Bestimmung der objektiven Ansprechrates**

Im Zuge dieser Bemühungen publizierten zunächst Miller *et al.* 1981 die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (Englisch: *World Health Organization*, WHO) und begründeten hierin das Konzept der radiologischen Bestimmung der ORR. Die WHO-Kriterien sahen vor, die Größe einer Tumorerkrankung zweidimensional durch Multiplikation ihres größten Durchmessers mit dem größten dazu senkrecht verlaufenden Durchmesser zu erfassen. Auf Basis der beobachteten Durchmesseränderungen im Therapieverlauf erfolgte eine Bestimmung der ORR und die Zuordnung zu einer von vier Kategorien des Tumoransprechens: Während eine Zuordnung zu der Kategorie einer kompletten Remission (Englisch: *Complete remission*) den Verlust aller vorbekannten Tumorerkrankungen in zwei konsekutiven radiologischen Untersuchungen voraussetzte, musste für eine Zuordnung zu der Kategorie einer partiellen Remission (Englisch: *Partial remission*) bzw. einer progredienten Erkrankung (Englisch: *Progressive disease*) die Durchmesseränderung einer Tumorerkrankung einen bestimmten [61], willkürlich erhobenen [62] Grenzwert überschreiten [61]. Dahingegen lag eine stabile Erkrankung (Englisch: *Stable disease*) vor, wenn die Durchmesseränderung einer Tumorerkrankung weder den Grenzwert einer partiellen Remission noch den einer progredienten Erkrankung erreichte [61].

Aufgrund bestimmter inhärenter Einschränkungen mangelte es den WHO-Kriterien an Standardisierung [63]. Aus diesem Grunde überarbeiteten Therasse *et al.* die WHO-Kriterien und revidierten deren Limitationen mit Hilfe neu konzipierter Kriterien. In den im Jahr 2000 veröffentlichten *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) bemühten sich Therasse *et al.* um eine Vereinfachung des methodischen Ansatzes der WHO-Kriterien. In diesem Sinne sollte die Größe einer Tumorerkrankung nunmehr eindimensional anhand des größten Durchmessers in der Transversalebene bemessen werden, nach Möglichkeit mittels CT oder MRT. Zur Spezifizierung auszuwertender Tumorerkrankungen führten Therasse *et al.* den Begriff der Zielerkrankungen ein. Pro Organ konnten fünf Tumorerkrankungen als Zielerkrankungen fungieren [64]. Hierbei sollte es sich um diejenigen

Tumorläsionen handeln, die sich kontinuierlich radiologisch bzw. klinisch evaluieren ließen und den größten transversalen Durchmesser in der Ausgangsuntersuchung aufwiesen [64].

Die Bestimmung der ORR beruhte auch in den RECIST-Kriterien auf den vier Kategorien des Tumoransprechens. Dabei galt die Summe der Durchmesser aller in der Ausgangsuntersuchung bemessenen Zielläsionen als rechnerische Bezugsgröße für die Zuordnung zu einer kompletten bzw. partiellen Remission. Für die Zuordnung zu einer progredienten oder stabilen Erkrankung galt hingegen die geringste Durchmessersumme innerhalb des zurückliegenden Therapiezeitraums als rechnerische Bezugsgröße. Weiterführend änderten Therasse *et al.* die für die Zuordnung zu einer partiellen Remission und progredienten Erkrankung benötigten Grenzwerte des Tumoransprechens [64].

Trotz ihrer wesentlichen Bedeutung für die onkologische Forschung und ihres vielfachen Einsatzes zur Bestimmung der ORR [65, 66] warfen auch die RECIST-Kriterien Unklarheiten und Probleme auf. Diesen nahmen sich Eisenhauer *et al.* an und veröffentlichten im Jahr 2009 eine überarbeitete Version der RECIST-Kriterien, namentlich RECIST 1.1. Hierin wurden zahlreiche Aspekte der ersten Version der RECIST-Kriterien übernommen. So hielten Eisenhauer *et al.* an der Zuordnung zu den vier Kategorien des Tumoransprechens fest und änderten die jeweiligen Grenzwerte nicht. Dahingegen reduzierten sie die Anzahl an pro Organ auszuwertenden Zielläsionen auf zwei. Weiterhin sollte es sich dabei um diejenigen Tumorkläsionen handeln, die den größten Durchmesser in der Transversalebene aufwiesen und sich kontinuierlich evaluieren ließen [65].

Eisenhauer *et al.* griffen auch die Diskussion auf, ob für die Bestimmung der ORR das Volumen oder die funktionelle Stoffwechselaktivität einer Tumorkläsion verwendet werden könnte. Dies wurde jedoch aufgrund des Mangels an Standardisierung und Verfügbarkeit der für diese alternativen Ansätze notwendigen radiologischen Systeme abgelehnt. Entsprechend empfahlen Eisenhauer *et al.*, die ORR weiterhin anhand von eindimensionalen Kläsionsdurchmessern zu bestimmen und urteilen, weiterführende Studien seien notwendig, um die zur Diskussion stehenden alternativen Ansätze zu validieren und zu standardisieren [65].

Die in Kapitel 1.9.3 dargestellte Tabelle 5 liefert eine Übersicht über die in den WHO- und RECIST-Kriterien geforderten Grenzwerte der einzelnen Kategorien des Tumoransprechens.

## **1.9 Tumolvolumetrie**

### **1.9.1 Vergleich der Tumolvolumetrie und der RECIST-Kriterien im Hinblick auf die Bestimmung der objektiven Ansprechrate**

Tatsächlich ist es Gegenstand fortwährender Diskussionen, ob es sinnvoller ist, die ORR von Tumorkläsionen anhand des eindimensionalen Durchmessers oder anhand des dreidimensionalen Volumens zu bestimmen [58]. Das dreidimensionale Tumorkläsionenvolumen einer Tumorkläsion wird mit Hilfe der Tumolvolumetrie ermittelt.

So monieren Kritiker der RECIST-Kriterien, dass es sich bei den RECIST-Kriterien um einen händischen Messprozess handelt [67]. Hierdurch können nämlich befunderabhängige Varianzen der Messergebnisse auftreten, was wiederum in nicht reproduzierbaren Messergebnissen resultieren kann [68]. Diese befunderabhängigen Varianzen zählen laut Kang *et al.* zu den Nachteilen der RECIST-Kriterien, die durch Nutzung der Tumorvolumetrie überwunden werden können [69].

Dies konnten Marten *et al.* mit Hilfe eines methodischen Vergleichs belegen, in dem sie die ORR pulmonaler Metastasen unterschiedlicher Primärtumore zum einen anhand von eindimensionalen Läsionsdurchmessern gemäß RECIST bestimmten. Zum anderen bestimmten sie die ORR der pulmonalen Metastasen anhand ihres Tumolvolumens, das mit Hilfe einer automatisierten Tumorvolumetrie-Software ermittelt wurde. Die Bestimmung der ORR anhand des Tumolvolumens erwies sich als besser reproduzierbar. Aus diesem Grund sprachen sich Marten *et al.* dafür aus, die ORR von Tumorkläsionen zukünftig anhand ihres dreidimensionalen Tumolvolumens mit Hilfe der automatisierten Tumorvolumetrie zu bestimmen. Verbesserungen der hierfür notwendigen radiologischen Systeme würden dies ermöglichen. Marten *et al.* urteilten, dass sich durch Verwendung der automatisierten Tumorvolumetrie die Intra- sowie Interobserver-Variabilität der RECIST-Kriterien reduzieren ließe [70].

Auch Rothe *et al.* empfahlen, die ORR von Tumorkläsionen anhand ihres Volumens zu bestimmen. Die hierfür notwendigen radiologischen Systeme wären mittlerweile flächendeckend verfügbar [58], anders als zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der RECIST-Kriterien Version 1.1 [65].

Da Tumorkläsionen dreidimensional geformt sind [71, 72], erscheint das dreidimensionale Tumolvolumen grundsätzlich ein geeignetes Maß zu sein, um ihre Größe zu erfassen und anhand von Volumenveränderungen die ORR zu bestimmen.

Wie in Kapitel 1.8.2 beschrieben, erfolgt die Bestimmung der Größe und der ORR in den WHO- und in beiden Versionen der RECIST-Kriterien aber anhand von zwei – respektive eindimensionalen Läsionsdurchmessern [61, 64, 65]. Tatsächlich wird der Durchmesser einer Tumorkläsion hierbei jedoch als Surrogat ihres Volumens aufgefasst [73], was auf der Hypothese beruht, dass Durchmesser und Volumen miteinander korrelieren [74]. Diese Hypothese basiert wiederum auf zwei Annahmen: Die erste Annahme lautet, dass Tumorkläsionen in sphärischer Form an Größe zu- oder abnehmen [74, 75]. Die zweite Annahme geht davon aus, dass die sphärischen Größenveränderungen in alle Richtungen im selben Ausmaß stattfinden [75]. Folglich ließe sich dann der Durchmesser einer Tumorkläsion mit ihrem Volumen korrelieren [74, 75].

Mantatzis *et al.* konnten jedoch durch direkte tumorvolumetrische Messungen die Hypothese gleichmäßiger, sphärischer Größenveränderungen kolorektaler Lebermetastasen widerlegen [75]. Unter Annahme einer Sphärizität der Metastasen errechneten Mantatzis *et al.* zum einen ihre

hypothetischen, sphärischen Volumina auf Basis der maximalen Läsionsdurchmesser. Zum anderen bestimmten sie die Volumina der Metastasen durch die Tumorummetrie. Im Vergleich der Ergebnisse fanden sich bemerkenswerterweise signifikante Unterschiede. Die hypothetischen, sphärischen Volumina waren signifikant größer als die anhand der Tumorummetrie ermittelten Volumina. Daraufhin zweifelten Mantatzis *et al.* an, dass der Durchmesser einer Tumorummetrie tatsächlich geeignet ist, die Größe und die Größenveränderungen einer Tumorummetrie korrekt abzubilden. Sie äußerten die Vermutung, dass das Tumorummetrie hierfür besser geeignet sei und empfahlen, zukünftig die Tumorummetrie zu nutzen, um die ORR von Lebermetastasen zu bestimmen [75].

Rothe *et al.* erkannten einen weiteren Vorteil der Tumorummetrie darin, dass sie die räumliche Ausdehnung einer Tumorummetrie selbst dann korrekt erfassen kann, wenn diese eine irreguläre Form aufweist [58]. Dem pflichteten Warren *et al.* bei, indem sie die ORR pädiatrischer Hirntumore ein-, zwei- sowie dreidimensional bestimmten. Ihren Ergebnissen zufolge kann die Tumorummetrie trotz unregelmäßiger, das heißt nicht sphärischer Läsionsformen, sowie ungleichmäßiger Größenveränderungen die räumliche Ausdehnung von Tumorummetrien präzise erfassen [76].

### **1.9.2 Unterschiedliche Tumorummetrie-Verfahren und ihre Funktionsweise**

Für die Tumorummetrie wird in der Regel das CT genutzt. Je nach Verfahren kann das Tumorummetrie einer Tumorummetrie vollautomatisiert, semi-automatisiert oder manuell bestimmt werden. Bei Letzterem muss der Untersucher jede Tumorummetrie in jeder einzelnen Schicht eines Schnittbildes manuell segmentieren und begrenzen. Dieser Prozess ist so zeitintensiv, dass sich die manuelle Tumorummetrie im klinischen Alltag nicht etablieren konnte [68].

Aufgrund der Unzulänglichkeiten der zur Verfügung stehenden Algorithmen [77] wird auch die vollautomatisierte Tumorummetrie bislang nicht routinemäßig eingesetzt [68]. Stattdessen wird vornehmlich die semi-automatisierte Tumorummetrie verwendet. Hier muss der Radiologe zunächst malignitätsverdächtige Läsionen als solche erkennen und für die anschließende Segmentierung kennzeichnen. Der manuellen Markierung im Bildbearbeitungsprogramm folgt die automatisierte Begrenzung der malignitätsverdächtigen Läsion im dreidimensionalen Raum. Die Begrenzung der Läsion beruht dabei in der Regel auf Algorithmen. Diese nutzen unterschiedliche Dichtewerte, um eine maligne Tumorummetrie vom gesunden Parenchym abzugrenzen. Insbesondere Lungenläsionen lassen sich durch solche Algorithmen gut erfassen. Dies ist auf die hohen Dichtekontraste zwischen Lungenparenchym und Metastasen zurückzuführen. Im Gegensatz dazu ist es insbesondere bei der Begrenzung von pathologischen Lymphknoten sowie Leberläsionen unter Umständen notwendig, das Ergebnis manuell zu verbessern. Dies beruht auf den wiederum geringen Dichtekontrasten zwischen den Läsionen und dem angrenzenden Gewebe, die eine präzise Begrenzung der Läsionen erschweren [68].

### 1.9.3 Grenzwerte des Tumoransprechens in der Tumorummetrie

Die Bestimmung der ORR ermöglicht es, die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie objektiv zu evaluieren [78]. Hierdurch können verschiedene Therapien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen werden.

Bei der Bestimmung der ORR besteht jedoch theoretisch das Risiko, dass das ORR-Ergebnis unterschiedlich ausfällt, je nachdem, welche Kriterien des Tumoransprechens gewählt wurden [79, 80].

Um dies zu verhindern, ist es laut Fabel *et al.* von großer Bedeutung, dass die ORR-Ergebnisse der WHO- bzw. der RECIST-Kriterien denen der Tumorummetrie entsprechen. Zu diesem Zwecke beruht auch die tumorummetrische Bestimmung der ORR auf den vier Kategorien des Tumoransprechens [68]. Gleichzeitig müssen die Grenzwerte der vier Kategorien des Tumoransprechens so umgerechnet werden können, dass sie jeweils in einem ein-, zwei- und dreidimensionalen System Anwendung finden können.

Um Letzteres zu gewährleisten, wurden sowohl die Grenzwerte der RECIST-Kriterien als auch der Tumorummetrie von den Grenzwerten der WHO-Kriterien abgeleitet: Um zunächst Grenzwerte für die eindimensionalen RECIST-Kriterien zu definieren, wurden unter Annahme eines sphärischen Tumorumwachstums die Grenzwerte der zweidimensionalen WHO-Kriterien in ein dimensionales System durch Umrechnung transponiert. Erneut sphärisches Tumorumwachstum annehmend, wurden im Anschluss wiederum die zwei- bzw. eindimensionalen Grenzwerte in ein dreidimensionales System umgerechnet, um Grenzwerte für die dreidimensionale Tumorummetrie zu definieren [76, 81].

Warren *et al.* beschrieben den zugrundeliegenden Rechenprozess [76]: Unter Annahme eines sphärischen Tumorumwachstums [74] definierten die Autoren der WHO-Kriterien eine partielle Remission als Reduktion der zweidimensional erfassten Tumorumgröße von 50 % [76]. Für die Berechnung eines hierzu korrespondierenden Grenzwertes gingen auch die Autoren der RECIST-Kriterien von einem Tumorumwachstum in sphärischer Form aus. Bei sphärischem Tumorumwachstum entspricht eine Reduktion der Tumorumgröße von 50 % in zwei Dimensionen einer Reduktion der Tumorumgröße von 30 % in nur einer Dimension. Entsprechend definierten die Autoren der RECIST-Kriterien eine partielle Remission als Reduktion der eindimensional erfassten Tumorumgröße von 30 %. Um einen korrespondierenden Grenzwert für die dreidimensionale Tumorummetrie zu erheben, ging man erneut von sphärischem Tumorumwachstum aus [76]. Unter dieser Voraussetzung entsprachen die Grenzwerte der WHO- bzw. RECIST-Kriterien rechnerisch einer Reduktion der Tumorumgröße von 65 % in drei Dimensionen [80]. In der dreidimensionalen Tumorummetrie wird daher eine Größenreduktion von 65 % vorausgesetzt, um eine partielle Remission nachweisen zu können [68].

Um für die Tumorummetrie einen Grenzwert für eine progrediente Erkrankung zu erheben, ging man erneut von sphärisch wachsenden Tumoren aus und führte dieselben Rechenoperationen durch [76,

81]. Bemerkenswert ist jedoch, dass studienabhängig für den Nachweis einer progredienten Erkrankung in der Tumorummetrie Volumenzunahmen von entweder 44 % oder 73 % vorausgesetzt werden [58, 70]. Die Existenz zweier tumorummetrischer Grenzwerte beruht darauf, dass die Autoren der RECIST-Kriterien den eindimensionalen Grenzwert einer progredienten Erkrankung nicht vom dem zweidimensionalen Grenzwert der WHO-Kriterien ableiteten, sondern eine relativ größere Durchmesserzunahme als die Autoren der WHO-Kriterien für eine progrediente Erkrankung voraussetzten [64, 82]. In Abhängigkeit davon, ob man den zwei- oder eindimensionalen Grenzwert einer progredienten Erkrankung in ein dreidimensionales System transponiert, ergibt sich ein tumorummetrischer Grenzwert von 44 % oder 73 %:

Unter Annahme einer sphärischen Tumorform entspricht der eindimensionale RECIST-Grenzwert von 20 % einem volumetrischen Grenzwert von 73 % [76, 82]. Transponiert man dagegen den zweidimensionalen WHO-Grenzwert von 25 % in die dreidimensionale Tumorummetrie, so ergibt sich ein volumetrischer Grenzwert von ungefähr 44 % [62].

Die nachfolgende Tabelle 5 dient der übersichtlichen Darstellung der jeweiligen Grenzwerte der unterschiedlichen Kriterien des Tumoransprechens.

Kriterien des Tumoransprechens	Grenzwerte		
	PR Remission	SD	PD Progression
3D - Tumorummetrie	≥ 65%	Weder PR noch PD	≥ 44%/73%
2D - WHO	≥ 50%	Weder PR noch PD	≥ 25%
1D - RECIST	≥ 30%	Weder PR noch PD	≥ 20%

**Tabelle 5: Grenzwerte der verschiedenen Kriterien des Tumoransprechens.**

Tabelle erstellt nach [58, 61, 64, 83]. D=Dimension, PR=Partial remission, SD=Stable disease, PD=Progressive disease, WHO=World Health Organization, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Rothe *et al.* verglichen das Potenzial der beiden volumetrischen Grenzwerte von 44 % und 73 % mit dem RECIST-Grenzwert von 20 %, um eine progrediente Erkrankung kolorektaler oder pankreatischer Lebermetastasen nachzuweisen. Ihr Vergleich offenbarte, dass der volumetrische Grenzwert von 73 % hierfür eine geringere Sensitivität als der RECIST-Grenzwert von 20 % aufweist. Dagegen übertraf der volumetrische Grenzwert von 44 % die Sensitivität des RECIST-Grenzwertes [58].

Grundsätzlich zweifelten Rothe *et al.* jedoch die Sinnhaftigkeit der oben beschriebenen Umrechnung von Grenzwerten des Tumoransprechens von einem zwei- in ein ein- und weiter in ein dreidimensionales System an. Dies könnte nämlich dazu führen, dass die ORR einer Tumorerkrankung in Abhängigkeit der verschiedenen Kriterien des Tumoransprechens unterschiedlich ausfällt. Die Autoren folgerten, dass eine prospektive Erhebung neuer Grenzwerte des Tumoransprechens für die Tumorummetrie und eine vermehrte Standardisierung notwendig sei, um dieses Verfahren für die Bestimmung der ORR nutzen zu können [58].

#### **1.9.4 Verwendung der Tumorummetrie für die Evaluation der Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe**

Eine Stärke der Tumorummetrie besteht gegebenenfalls darin, dass sie die Bestimmung der ORR von Tumorumläsionen ermöglicht, die mittels moderner Tumorumtherapien behandelt werden. Zu diesen zählen zielgerichtete Wirkstoffe [58, 70] wie beispielsweise Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab, die in Kapitel 1.7. Erwähnung finden.

Insbesondere für Bevacizumab gilt [84], dass die antineoplastischen Wirksamkeit dieses Wirkstoffs nicht zwingend zu einer Größenreduktion kolorektaler Lebermetastasen führt [74] bzw. durch die Hemmung des VEGF eine Größenreduktion erst verzögert eintritt [85]. Marten *et al.* und Rothe *et al.* vermuteten, dass im Vergleich mit Durchmesser-basierten Kriterien des Tumorumansprechens die Tumorummetrie besser geeignet ist, um die Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe zu evaluieren [58, 70]. Auf diese Frage wird in Kapitel 5.2.4 näher eingegangen.

## **2. Fragestellung**

Die vorliegende Dissertation untersuchte die Bedeutung des initialen Tumorumfangs, der Remissions- sowie der Wachstumskinetik hepatischer Metastasen für das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom. Die Bestimmung dieser Parameter erfolgte mittels volumetrischer Nachbefundung von CT-Untersuchungen der Patienten vor und unter antineoplastischer Therapie. Ziel war die Identifikation und Beschreibung von Parametern, die prospektiv zur Optimierung des Patientenmanagements beitragen könnten.

Folgende Punkte wurden im Hinblick auf die zu evaluierenden Parameter bearbeitet:

- Beschreibung des initialen Tumorumfangs, der Remissions- und der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen unter antineoplastischer Therapie in der untersuchten Patientenpopulation,
- Evaluation etwaiger Korrelationen zwischen klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika sowie dem initialen Tumorumfang, der Remissions- und der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen sowie
- Evaluation der Bedeutung des initialen Tumorumfangs, der Remissions- und der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen für das Überleben der untersuchten Patienten.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

In der vorliegenden Dissertation wurden Patienten untersucht, die an kolorektalen Karzinomen erkrankt waren. Die Diagnosestellung und Behandlung der kolorektalen Karzinome erfolgte zwischen 1994 und 2007 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern.

286 der in diesem Zeitraum behandelten Patienten wurden im Zuge der medizinischen Dissertation von Bernadette Holtzem analysiert. Anhand dieses Kollektivs untersuchte Bernadette Holtzem die Wirksamkeit der in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III zwischen 1994 und 2007 verwendeten onkologischen Therapien unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes innovativer Tumortherapien. In der Dissertation wurden Patienten ausgewertet, bei denen eine Metastasierung des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen, ein Zweitkarzinom ausgeschlossen und der Krankheitsverlauf dokumentiert worden war [86].

Die folgenden Patienten- und Therapieinformationen des 286 Patienten umfassenden Kollektivs wurden für die vorliegende Dissertation berücksichtigt:

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Todesdatum bzw. Datum der letzten Nachuntersuchung (Englisch: *Follow-up*)
- Art des Primärtumors: Kolon versus (vs.) Rektum
- Klassifikation des Primärtumors bei Diagnosestellung laut UICC
- T-Klassifikation des Primärtumors bei Diagnosestellung
- N-Klassifikation bei Diagnosestellung des Primärtumors
- M-Klassifikation bei Diagnosestellung des Primärtumors
- Histologischer Differenzierungsgrad des Primärtumors bei Diagnosestellung (Englisch: *Grading*)
- Laborangaben bei Diagnosestellung des Primärtumors:  
Ca 19.9, CEA, Alkalische Phosphatase (aP), Leukozyten (Englisch: *White blood cells*, WBC)
- Neoadjuvante Radiochemotherapie des Primärtumors
- Operation des Primärtumors
- Resektionsgrad nach Operation des Primärtumors
- Adjuvante Chemotherapie des Primärtumors
- Anatomische Lokalisation und Zeitpunkt der ersten Metastasierung des Primärtumors
- Zeiträume palliativer Chemotherapielinien und jeweils verwendete Wirkstoffe

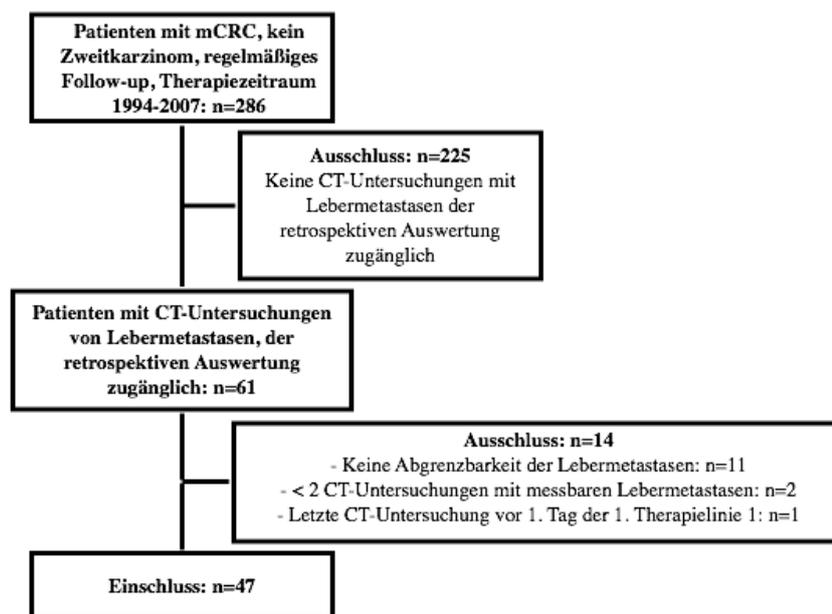
Für die vorliegende Dissertation wurden die im lokalen Computernetzwerk der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München archivierten CT-Untersuchungen kolorektaler Lebermetastasen des obengenannten Patientenkollektivs retrospektiv ausgewertet. Das Ausmaß der kolorektalen Lebermetastasen in den CT-Untersuchungen wurde anhand der in Kapitel 3.2 aufgeführten Messgrößen erfasst.

Von den ursprünglich 286 Patienten wurden in der vorliegenden Dissertation diejenigen Patienten ausgewertet,

- bei denen CT-Untersuchungen kolorektaler Lebermetastasen archiviert und der retrospektiven Auswertung zugänglich waren,
- deren kolorektale Lebermetastasen im Verlauf der computertomographischen Bildgebung vom umgebenden Gewebe hinlänglich abgrenzbar blieben,
- bei denen die kolorektalen Lebermetastasen in mindestens zwei CT-Untersuchungen, aufgenommen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, bemessen werden konnten und
- bei denen der Zeitraum der computertomographischen Bildgebung den Zeitraum der palliativen Chemotherapie weitgehend abdeckte.

Unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien konnten 47 Patienten ausgewertet werden.

Das CONSORT-Diagramm in der nachfolgenden Abbildung 2 enthält nähere Informationen im Hinblick auf den Ein- und Ausschluss der Patienten.



**Abbildung 2: CONSORT-Diagramm.**

mCRC=Metastasiertes kolorektales Karzinom, CT=Computertomographie.

## **3.2 Radiologische Methoden**

### **3.2.1 Volumetrische Nachbefundung der CT-Untersuchungen kolorektaler Lebermetastasen**

Um die Bedeutung des initialen Tumorvolumens, der Remissions- sowie der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen für das Gesamtüberleben zu untersuchen, erfolgte eine volumetrische Nachbefundung von CT-Untersuchungen vor und unter antineoplastischer Therapie.

Hierbei wurden ausschließlich CT-Untersuchungen in portalvenöser Kontrastierungsphase befundet. Alle Patienten wurden am Standort mit Hilfe des folgenden Geräts untersucht: Siemens Sensation 64, Siemens Definition AS+, Siemens Definition Flash - Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland. Die CT-Untersuchungen wiesen eine Schichtdicke von 5 Millimetern (mm) sowie ein Rekonstruktionsintervall von 5 mm auf. Die Röhrenspannung betrug 120 Kilovolt (kV).

Zur Darstellung des Volumens der kolorektalen Lebermetastasen und ihrer Volumenveränderungen im Therapieverlauf erfolgte eine radiologische Auswertung der CT-Untersuchungen mit der Software Syngo.via Client 2.0 – MM Oncology Module (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland).

Mit Hilfe dieser Software wurden die folgenden Messgrößen einzelner kolorektaler Lebermetastasen erfasst:

- Durchmesser in mm,
- maximaler (max.) orthogonaler Durchmesser in mm,
- maximaler 3D-Durchmesser in mm und
- Volumen in ml.

Um die Volumenveränderungen der kolorektalen Lebermetastasen eines Patienten zu erfassen, wurden in allen CT-Untersuchungen dieses Patienten die Volumina der stets selben kolorektalen Lebermetastasen bestimmt. Diese kolorektalen Lebermetastasen fungierten als die sogenannten Zielläsionen des Patienten.

Die Auswahl der Zielläsionen orientierte sich an der Auswahl der Zielläsionen der RECIST-Kriterien Version 1.1 [65]: In der ersten prätherapeutischen CT-Untersuchung eines Patienten, der Ausgangsuntersuchung der RECIST-Kriterien Version 1.1 [65] entsprechend, wurden maximal zwei kolorektale Lebermetastasen als Zielläsionen definiert. Lagen bereits in der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung mehr als zwei kolorektale Lebermetastasen vor, sollten diejenigen kolorektalen Lebermetastasen als Zielläsion fungieren,

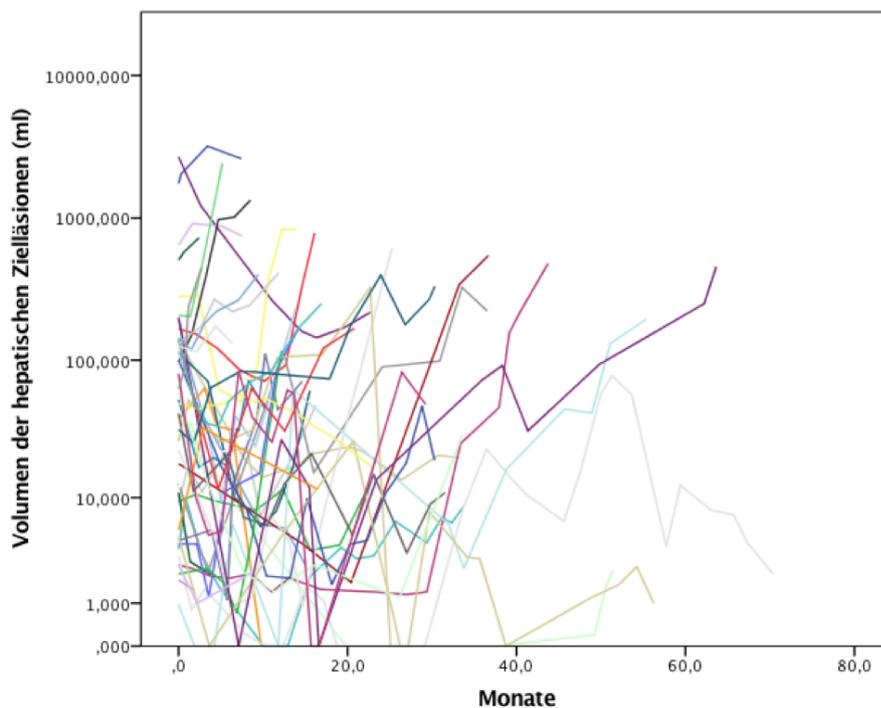
- die den größten Durchmesser in der Transversalebene aufwiesen und
- die sich nach Möglichkeit in allen folgenden CT-Untersuchungen radiologisch auswerten ließen.

Nach Festlegung der Zielläsionen in der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung wurden die Volumina der Zielläsionen in jeder CT-Untersuchung eines Patienten bemessen und addiert. Im

Folgenden soll daher der Einfachheit halber nur von dem pro CT-Untersuchung dokumentierten Volumen die Rede sein.

Das addierte Volumen der Zielläsionen der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung fungierte als volumetrischer Ausgangswert. Ausgehend von diesem Ausgangswert erfolgte eine Betrachtung der Volumenveränderung der Zielläsionen über den dokumentierten Verlauf der antineoplastischen Therapie bzw. Bildgebung hinweg.

Das in Abbildung 3 dargestellte logarithmische Liniendiagramm dient der Darstellung der summierten Volumenveränderungen der Zielläsionen aller 47 Patienten im zeitlichen Verlauf der antineoplastischen Therapie bzw. Bildgebung. Das Volumen der Zielläsionen der Patienten wies einen großen interindividuellen Streubereich auf, weshalb eine logarithmische Skalierung zur Visualisierung notwendig war.



**Abbildung 3: Volumen der hepatischen Zielläsionen im zeitlichen Verlauf der antineoplastischen Therapie bzw. Bildgebung der untersuchten Patienten (n=47).**  
y-Achse logarithmisch skaliert. ml=Milliliter.

Die radiologische Auswertung der CT-Untersuchungen erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern. Die radiologische Auswertung wurde durch einen Facharzt für Radiologie mit siebenjähriger Berufserfahrung supervidiert.

### **3.2.2 Funktionsweise der verwendeten radiologischen Software**

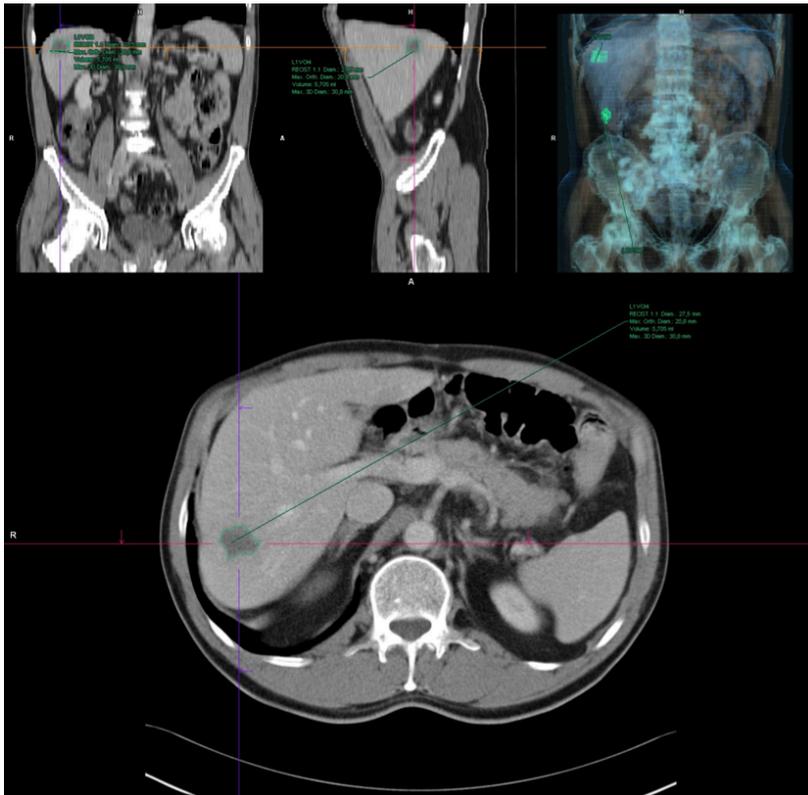
Die verwendete Software Syngo.via Client 2.0 – MM Oncology Module (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) ermöglichte eine semi-automatisierte Bestimmung der Volumina der kolorektalen Lebermetastasen.

Diese Software nutzt für die Bestimmung des Tumolvolumens einen Algorithmus, der benachbarte Voxel in einem computertomographischen Bild dann als zusammengehörige Struktur identifiziert, wenn die Dichte der Voxel ähnlich ist. Die Begrenzung einer Tumorläsion als zusammengehörige Struktur beruht auf abweichenden Dichtewerten der angrenzenden Voxel im umgebenden Gewebe. Um die Bestimmung des Tumolvolumens einer Tumorläsion durch diesen Algorithmus zu initiieren, muss sie zunächst in einer Schicht der CT-Untersuchung manuell gekennzeichnet werden [87].

Vorliegend wurde hierfür entlang des axialen Durchmessers einer kolorektalen Lebermetastase manuell ein Strich im Bildbearbeitungsprogramm gezogen. Durch eine solche Strichkennzeichnung konnte das zu bestimmende Volumen [68] festgelegt werden. Der manuellen Kennzeichnung folgte die automatisierte Begrenzung der kolorektalen Lebermetastase im dreidimensionalen Raum über alle Schichten der CT-Untersuchung hinweg. Die verwendete Software fasste wie oben beschrieben aneinander angrenzende Voxel mit ähnlichen Dichtewerten zusammen und identifizierte sie so als zusammengehörige Tumorläsion.

Das Ergebnis der automatisierten Begrenzung einer Läsion durch die obengenannte Software muss unter bestimmten Umständen in einzelnen Schichten einer CT-Untersuchung manuell korrigiert werden [87, 88]. Dies wurde dann in Erwägung gezogen, wenn das Ergebnis der automatisierten Begrenzung der computertomographischen Form der Läsion optisch nicht entsprach. Vorliegend konnte durch die manuelle Korrektur das Ergebnis der automatisierten Begrenzung der Zielläsionen präzisiert werden.

Die Abbildung 4 veranschaulicht, wie die in Kapitel 3.2.1 genannten Messgrößen einer Zielläsion in einem CT-Bild durch die Software Syngo.via Client 2.0 – MM Oncology Module erfasst wurden.



**Abbildung 4:** Exemplarisches CT-Bild mit hepatischer Zielläsion L1.  
Volumen: 5,7 Milliliter.

### 3.3 Statistische Methoden

Die folgenden Kapitel 3.3.1 – 3.3.4 dienen der Beschreibung der Untersuchungsparameter der vorliegenden Dissertation und der zur Beantwortung der Fragestellung (s. Kapitel 2) durchgeführten statistischen Auswertungen. Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 24 und 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Für die statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p$  kleiner/gleich 0,05 angenommen.

#### 3.3.1 Beschreibung der Untersuchungsparameter

##### 3.3.1.1 Beschreibung des initialen Tumorvolumens

Die Berechnung des prospektiv evaluierbaren initialen Tumorvolumens (ml) eines Patienten erfolgte durch Addition der Volumina seiner hepatischen Zielläsionen in der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung. Dieser Untersuchungsparameter stellte das zu Beginn der Bildgebung vorliegende initiale Volumen der hepatischen Zielläsionen dar.

##### 3.3.1.2 Beschreibung der Remissionskinetik

Die unter laufender antineoplastischer Therapie prospektiv evaluierbare Remissionskinetik (ml/d) eines Patienten wurde als Steigung einer linearen Regressionsgeraden berechnet. Die lineare Regressionsgerade integrierte alle Volumenveränderungen der Zielläsionen eines Patienten unter

Therapie im zeitlichen Verlauf der Tumorremission zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und der CT-Untersuchung maximaler Volumenreduktion der Zielläsionen (= des Tumornadirs), sofern sich formal eine Volumenprogression der Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zum Tumornadir feststellen ließ. Der Grenzwert von größer/gleich 44 % wurde auf Basis der tumorvolumetrischen Definition einer progredienten Erkrankung gewählt (s. Kapitel 1.9.3). Für die Berechnung der Remissionskinetik wurde für jede CT-Untersuchung innerhalb des oben genannten Zeitraums das Volumen der Zielläsionen dem zeitlichen Abstand zur ersten CT-Untersuchung gegenübergestellt.

Die der Remissionskinetik zugrunde liegende Gleichung lautet  $b = \frac{\sum (x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum (x-\bar{x})^2}$ , wobei b = Steigung (ml/d), x = Mittelwert der Einflussgröße Tage (d), y = Mittelwert der Zielgröße Volumen (ml). Diese Rechenoperation wurde mit Microsoft Excel, Version 14.7.2 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) durchgeführt.

Die Remissionskinetik von Patienten mit primär volumenprogredienten Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zur prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung (*ergo* Tumornadir) betrug definitionsgemäß 0 ml/d. Aufgrund mangelnder prospektiver Evaluierbarkeit ließ sich die Remissionskinetik nicht berechnen, wenn im gesamten Verlauf der Bildgebung eines Patienten keine Volumenprogression größer/gleich 44 % nachweisbar war.

### 3.3.1.3 Beschreibung der Wachstumskinetik

Die Beschreibung der Wachstumskinetik erfolgte durch Ermittlung der unter laufender antineoplastischer Therapie prospektiv evaluierbaren frühen Progressionskinetik (ml/d) eines Patienten. Die frühe Progressionskinetik wurde berechnet als die pro Tag stattfindende Volumenzunahme der Zielläsionen zwischen der CT-Untersuchung des Tumornadirs (s. Kapitel 3.3.1.2) und der ersten Re-Staging-CT, sofern sich formal eine Volumenprogression der Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zum Tumornadir feststellen ließ. Der Grenzwert von größer/gleich 44 % wurde auf Basis der tumorvolumetrischen Definition einer progredienten Erkrankung gewählt (s. Kapitel 1.9.3). Aufgrund mangelnder prospektiver Evaluierbarkeit ließ sich die frühe Progressionskinetik nicht berechnen, wenn im gesamten Verlauf der Bildgebung eines Patienten keine Volumenprogression größer/gleich 44 % nachweisbar war.

### 3.3.2 Visualisierung der Untersuchungsparameter

Die Visualisierung des kumulativen initialen Tumorvolumens, der kumulativen Remissionskinetik und der kumulativen frühen Progressionskinetik der untersuchten Patienten erfolgte anhand einzelner Boxplots. Zur besseren graphischen Darstellung der Untersuchungsparameter wurden die Boxplots logarithmisch skaliert.

### **3.3.3 Evaluation von Korrelationen zwischen den Untersuchungsparametern und klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika**

Zum Zwecke der Evaluation etwaiger Korrelationen erfolgte eine Dichotomisierung der klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika und der Untersuchungsparameter. Die Dichotomisierung der klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika erfolgte in Anlehnung an diejenige der Dissertation von Bernadette Holtzem [86]. Die Dichotomisierung der Untersuchungsparameter erfolgte anhand des jeweiligen Medians.

In Entsprechung zu den Untersuchungen von Holch *et al.* [89, 90] wurden die Korrelationen zwischen diesen dichotomisierten Variablen im Rahmen einer  $\chi^2$ -Statistik bei vorliegender kleiner Stichprobenzahl und zum Teil erwarteten Häufigkeiten kleiner fünf mit einem zweiseitigen exakten Fisher-Test berechnet. Aufgrund der Nominal- bzw. Ordinalskalierung der Variablen wurde in Entsprechung zu Cleff [91] bei Vorliegen einer statistisch signifikanten oder trendsignifikanten Korrelation der Cramer-V-Koeffizient berechnet, um die Effektgröße zu bestimmen.

### **3.3.4 Evaluation des Einflusses der Untersuchungsparameter auf die Überlebenszeit**

Etwaige Korrelationen zwischen den anhand der Mediane dichotomisierten Untersuchungsparameter und der Überlebenszeit wurden in mehreren Schritten evaluiert:

Zunächst wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der jeweils dichotomisierten Untersuchungsparameter anhand von Kaplan-Meier-Darstellungen graphisch dargestellt. Statistische Vergleiche der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden durch Log-Rank-Tests vorgenommen.

Anschließend wurden die jeweiligen *Hazard Ratios* (HR) durch univariate Cox-Regressions-Analysen berechnet.

Das initiale Tumolvolumen und die Remissionskinetik wurden in den Überlebenszeitanalysen mit dem Gesamtüberleben korreliert. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Dauer vom ersten Tag der ersten palliativen Chemotherapielinie bis zum dokumentierten Todestag bzw. Tag der letzten Nachuntersuchung bei Patienten mit zensierter Überlebenszeit.

Um die prognostische Bedeutung der frühen Progressionskinetik für die auf den Tumornadir folgende Überlebenszeit zu evaluieren, wurde die frühe Progressionskinetik nicht mit dem Gesamtüberleben, sondern mit dem Post-Nadir-Überleben (PNÜ) korreliert. Das PNÜ wurde definiert als die Dauer vom Tumornadir bis zum dokumentierten Todestag bzw. Tag der letzten Nachuntersuchung bei Patienten mit zensierter Überlebenszeit.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Übersicht klinikopathologischer bzw. patientenspezifischer Charakteristika

Die folgende Tabelle 6 fasst die klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika des Patientenkollektivs der vorliegenden Dissertation zusammen.

Charakteristika	n	%
<b>Gesamtanzahl</b>	47	100,00
<b>Alter (Jahre)</b>		
Median; Verteilung	66; 41 - 84	
Alter ≤ 65 Jahre	20	42,55
Alter > 65 Jahre	27	57,45
<b>Sex</b>		
Männer	33	70,21
Frauen	14	29,79
<b>Primärtumor</b>		
Kolonkarzinom	30	63,83
Rektumkarzinom	17	36,17
<b>UICC-Klassifikation des Primarius bei ED</b>		
UICC I	1	2,13
UICC II	0	0,00
UICC III	3	6,38
UICC IV	43	91,49
<b>pT-Klassifikation des Primarius bei ED</b>		
pT 1	1	2,13
pT 2	1	2,13
pT 3	27	57,45
pT 4	15	31,91
Fehlend	3	6,38
<b>pN-Klassifikation des Primarius bei ED</b>		
pN 0	9	19,15
pN 1	17	36,17
pN 2	17	36,17
Fehlend	4	8,51
<b>pM-Klassifikation des Primarius bei ED</b>		
pM 0	4	8,51
pM 1	43	91,49
<b>Grading des Primarius bei ED</b>		
Grading 1	0	0,00
Grading 2	20	42,55
Grading 3	26	55,32
Grading 4	1	2,13

Charakteristika	n	%
<b>Ca 19.9 (U/ml) bei ED des Primarius</b>		
Median; Verteilung	68,00; 2,50 - 32051,00	
Ca 19.9 ≤ 37 (U/ml)	11	23,40
Ca 19.9 > 37 (U/ml)	20	42,55
Fehlend	16	34,04
<b>CEA (ng/ml) bei ED des Primarius</b>		
Median; Verteilung	8,80; 0,60 - 1047,00	
CEA ≤ 5 (ng/ml)	12	25,53
CEA > 5 (ng/ml)	21	44,68
Fehlend	14	29,79
<b>aP (U/l) bei ED des Primarius</b>		
Median; Verteilung	121,00; 40,00 - 980,00	
aP ≤ 300 (U/l)	34	72,34
aP > 300 (U/l)	3	6,38
Fehlend	10	21,28
<b>WBC (10<sup>3</sup>/μl) bei ED des Primarius</b>		
Median; Verteilung	7,50; 4,30 - 16,20	
WBC ≤ 10.000 (/μl)	27	57,45
WBC > 10.000 (/μl)	12	25,53
Fehlend	8	17,02
<b>Durchführung einer neoadj. RCTx des Primarius</b>		
Nein	45	95,74
Ja	2	4,26
<b>OP des Primarius</b>		
Keine	4	8,51
Hemikolektomie rechts	8	17,02
Hemikolektomie links	7	14,89
Transversumsegmentresektion	2	4,26
Sigmaresektion	6	12,77
Tiefe anteriore Rektumresektion	11	23,40
Erweiterte Hemikolektomie rechts	1	2,13
Abdominoperineale Rektumresektion und TME	2	4,26
Tiefe anteriore Rektumresektion und TME	2	4,26
Abdominoperineale Rektumresektion	1	2,13
Anteriore Sigma - und Rektumresektion	3	6,38
<b>Resektionsgrad bei OP des Primarius</b>		
R 0	25	53,19
R 1	3	6,38
R 2	15	31,91
Fehlend	4	8,51

Charakteristika	n	%
<b>Adj. CTx des Primarius</b>		
Keine	44	93,62
5-FU/FA	2	4,26
Andere	1	2,13
<b>Ort erster Metastasierung des Primarius</b>		
Leber	36	76,60
Leber und Lunge	5	10,64
Leber und andere	6	12,77
<b>Zeitpunkt erster Metastasierung des Primarius</b>		
Synchron	43	91,49
Metachron	4	8,51

**Tabelle 6: Übersicht klinikopathologischer/patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten (n=47).**  
n=Anzahl, UICC=*Union internationale contre le cancer*, ED=Erstdiagnose, p=pathologisch, T=Tumorinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierung, Ca 19.9=*Carbohydrate* Antigen 19.9, U=Unit, ml=Milliliter, CEA=Carcinoembryonales Antigen, ng=Nanogramm, aP=Alkalische Phosphatase, l=Liter, WBC=*White blood cells*, µl=Mikroliter, neoadj.=Neoadjuvant, RCTx=Radiochemotherapie, TME=Totale mesorektale Exzision, OP=Operation, R=Resektionsgrad, Adj.=Adjuvant, CTx=Chemotherapie, 5-FU=5-Fluorouracil, FA=*Folinic acid*.

Die im Appendix (s. Kapitel 10.1) befindlichen Tabellen 13 und 14 geben einen Überblick über die in den palliativen Chemotherapielinien verwendeten Wirkstoffe.

#### 4.2 Angaben zur radiologischen Auswertung

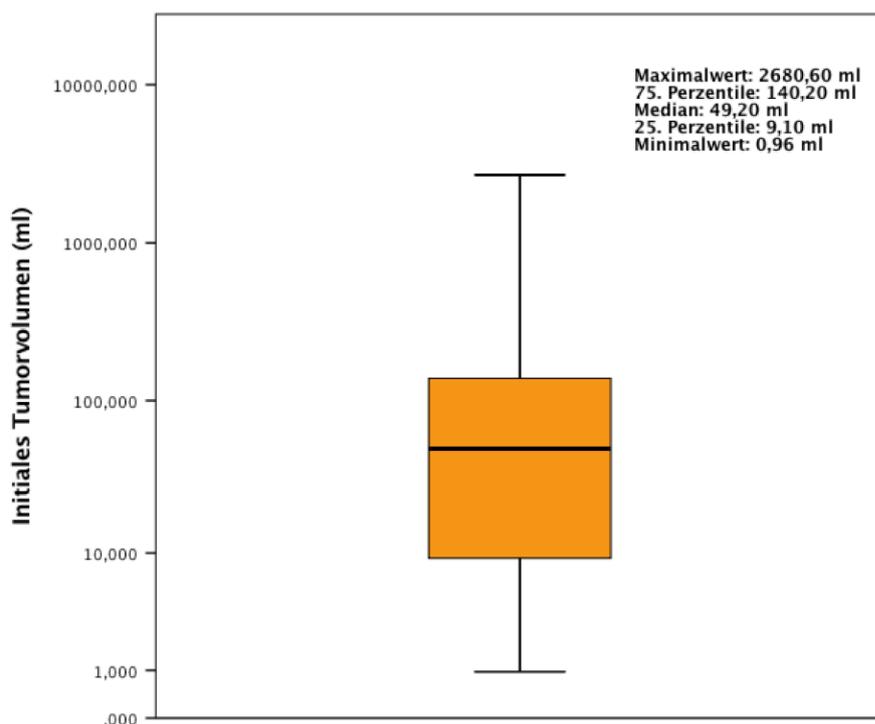
In der vorliegenden Dissertation wurden für 47 Patienten die Volumina von bis zu zwei hepatischen Zielläsionen pro CT-Untersuchung bestimmt. Insgesamt wurden 387 CT-Untersuchungen retrospektiv ausgewertet. Im Mittel wiesen die Patienten circa acht CT-Untersuchungen auf, der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden CT-Untersuchungen betrug im Mittel 94 Tage. Dabei deckte der Zeitraum der computertomographischen Bildgebung im Mittel circa 87 % des Zeitraums der palliativen Chemotherapie ab. Die prätherapeutische Ausgangsuntersuchung fand im Mittel circa elf Tage vor dem ersten Tag der ersten palliativen Chemotherapielinie statt.

## 4.3 Ergebnisse der Untersuchungsparameter

### 4.3.1 Visualisierung der Untersuchungsparameter

#### 4.3.1.1 Boxplot des initialen Tumorumens

Der logarithmisch skalierte Boxplot in Abbildung 5 dient der Darstellung der Verteilung des kumulativen initialen Tumorumens der untersuchten Patienten. Die Box entspricht dem Interquartilbereich zwischen der 25. Perzentile (9,10 ml) und der 75. Perzentile (140,20 ml). Der Median des initialen Tumorumens betrug 49,20 ml. Er wird durch die Querlinie innerhalb der Box dargestellt. Der untere T-Balken wird begrenzt durch den Minimalwert des initialen Tumorumens (0,96 ml), der obere T-Balken durch den Maximalwert (2680,60 ml).



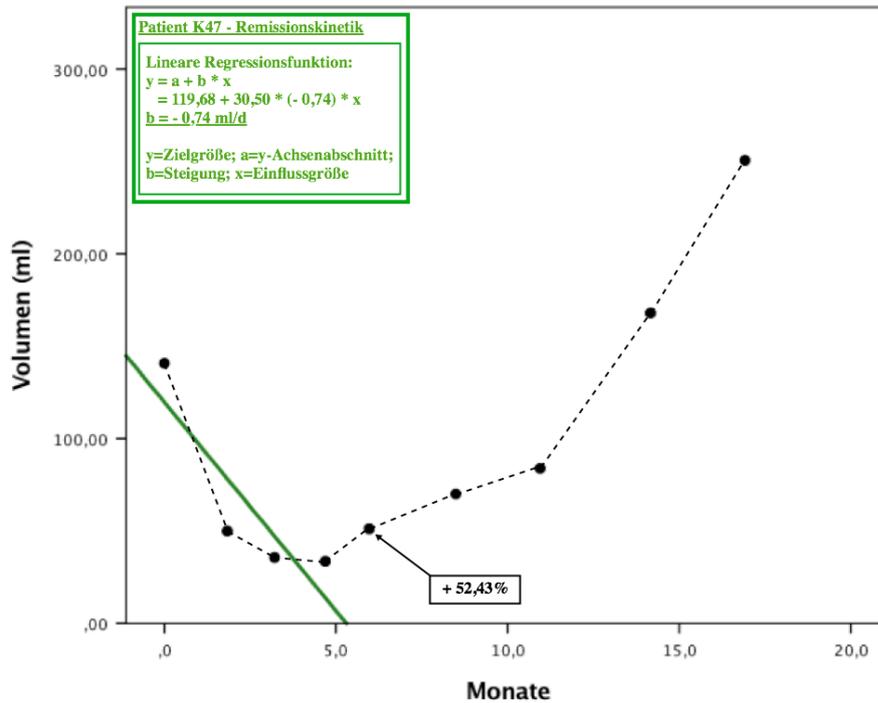
**Abbildung 5: Boxplot des kumulativen initialen Tumorumens (ml) der untersuchten Patienten (n=47).** y-Achse logarithmisch skaliert, Box=Interquartilbereich, Querlinie innerhalb der Box=Median, Oberer T-Balken=Begrenzung durch Maximalwert, Unterer T-Balken=Begrenzung durch Minimalwert, ml=Milliliter.

#### 4.3.1.2 Exemplarische Berechnung der Remissionskinetik des Tumorumens über die Zeit

Die folgende Abbildung 6 dient der Visualisierung der Berechnung der Remissionskinetik eines Patienten. Die in grün gefasste lineare Regressionsgerade integriert alle gestrichelt dargestellten summierten Volumenveränderungen der Zielläsionen im zeitlichen Verlauf der Tumoremision zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und Tumornadir. Die Remissionskinetik wurde als Steigung dieser Regressionsgeraden mit Hilfe der in Kapitel 3.3.1.2 aufgeführten Gleichung berechnet.

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.3.1.2 dargelegten Methode konnte die Remissionskinetik für eine Subgruppe von 41 Patienten ermittelt werden. Bei einem Großteil dieser Patienten (n=34, =82,93 % der Subgruppe) wurde der Tumornadir innerhalb der ersten palliativen Chemotherapielinie

erreicht. Hierzu wurde der Zeitraum von der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung bis 30 Tage nach dem letzten Tag der ersten palliativen Chemotherapielinie gezählt.

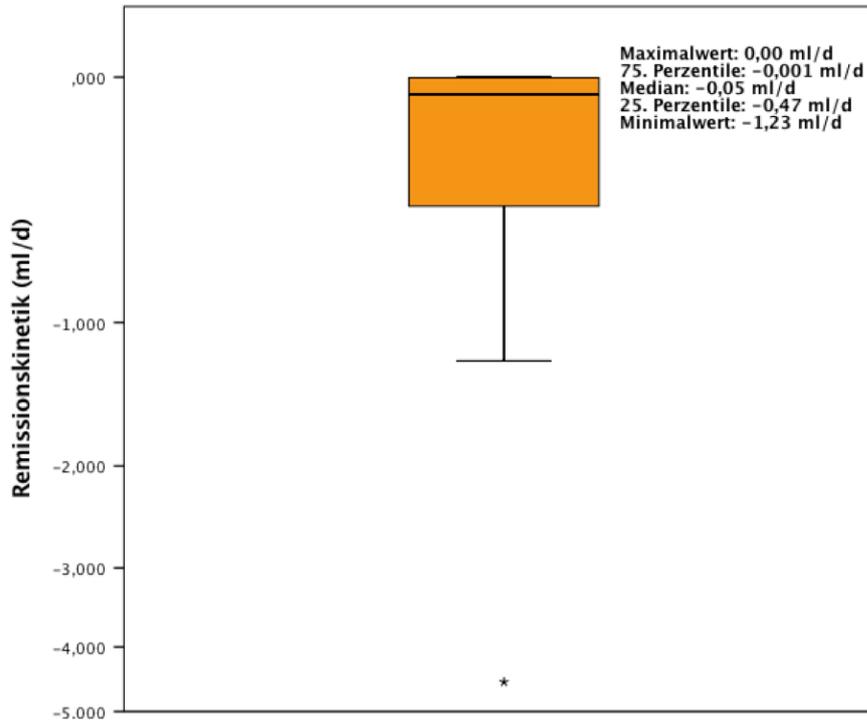


**Abbildung 6: Exemplarische Berechnung der Remissionskinetik des Patienten K47.**

Gestrichelte Gerade=Summierte Volumenveränderungen der Zielläsionen des Patienten über den Verlauf der Bildgebung bzw. antineoplastischen Therapie hinweg, Grüne Gerade=Lineare Regressionsgerade der summierten Volumenveränderungen der Zielläsionen im Verlauf der Tumorremission zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und Tumornadir, ml=Milliliter, d=Tag.

#### 4.3.1.3 Boxplot der Remissionskinetik des Tumorzvolumens über die Zeit

Der in Abbildung 7 dargestellte Boxplot stellt die Verteilung der kumulativen Remissionskinetik der untersuchten Patienten dar. Die Box entspricht dem Interquartilbereich zwischen der 25. Perzentile (-0,47 ml/d) und der 75. Perzentile (-0,001 ml/d), wobei die Querlinie innerhalb der Box den Median der Remissionskinetik abbildet. Dieser betrug -0,05 ml/d. Der untere bzw. obere T-Balken wird jeweils durch den Minimalwert (-1,23 ml/d) bzw. den Maximalwert (0,00 ml/d) der Remissionskinetik begrenzt.



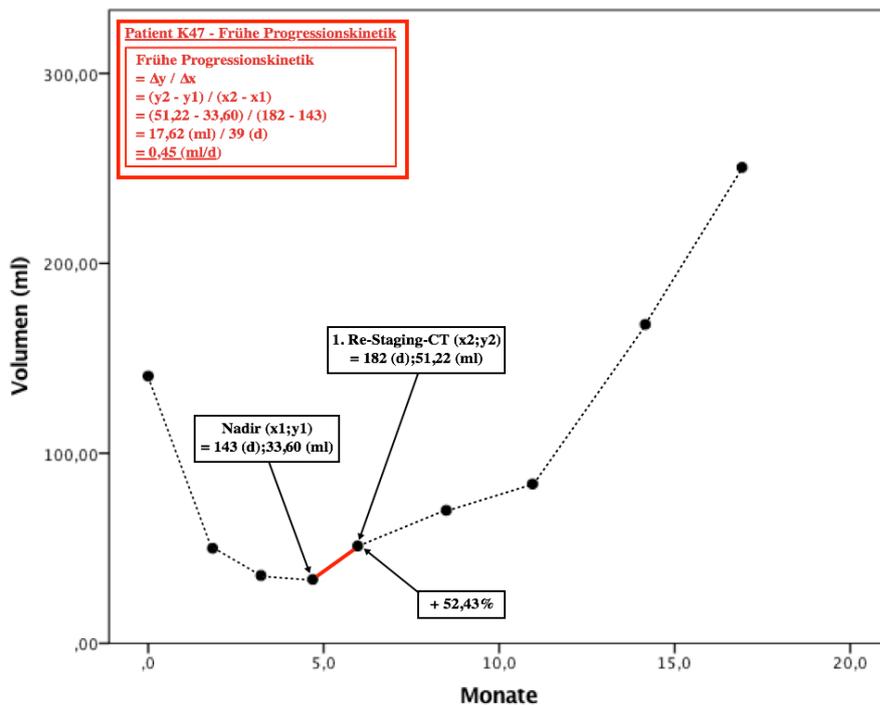
**Abbildung 7: Boxplot der kumulativen Remissionskinetik (ml/d) der untersuchten Patienten (n=41).**

Box=Interquartilbereich, Querlinie innerhalb der Box=Median, Oberer T-Balken=Begrenzung durch Maximalwert, Unterer T-Balken=Begrenzung durch Minimalwert, Stern=Extremwert, ml=Milliliter, d=Tag.

#### 4.3.1.4 Exemplarische Berechnung der frühen Progressionskinetik des Tumorumens über die Zeit

Die Abbildung 8 vermittelt einen exemplarischen Eindruck, wie die frühe Progressionskinetik eines Patienten berechnet wurde. In dieser Abbildung ergibt sich der Verlauf der gestrichelt dargestellten Gerade aus den summierten Volumenveränderungen der Zielläsionen des Patienten über den Verlauf der Bildgebung bzw. antineoplastischen Therapie hinweg. Der rote Teilabschnitt der Gerade visualisiert die als frühe Progressionskinetik berechnete, pro Tag stattfindende Volumenzunahme der Zielläsionen zwischen der CT-Untersuchung des Tumornadirs und der ersten Re-Staging-CT.

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.3.1.3 dargelegten Methode ließ sich die frühe Progressionskinetik für dieselbe Subgruppe von 41 Patienten ermitteln, für die auch die Remissionskinetik berechnet werden konnte (s. Kapitel 4.3.1.2).

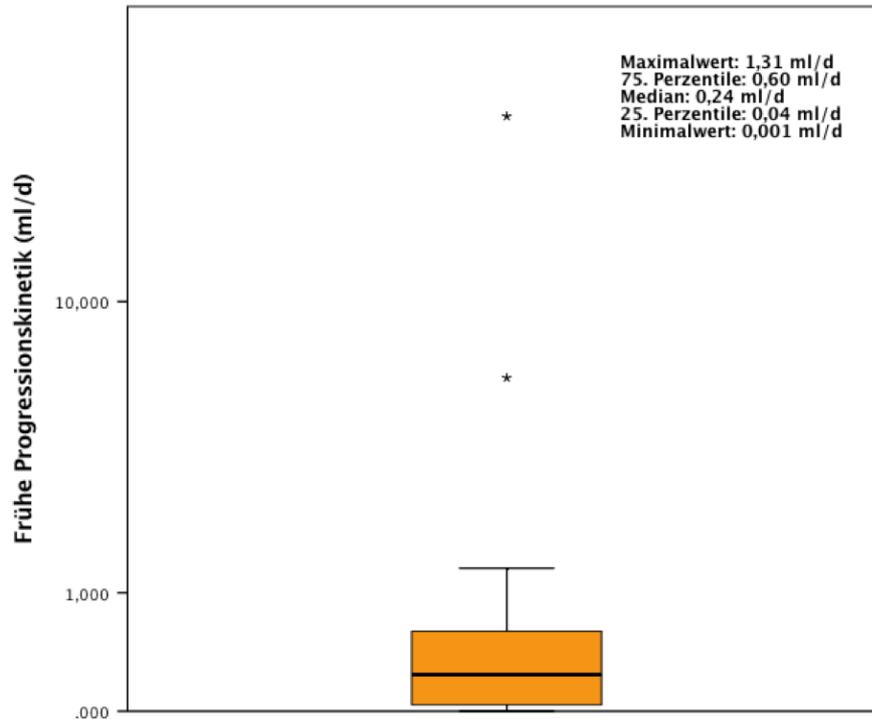


**Abbildung 8: Exemplarische Berechnung der frühen Progressionskinetik des Patienten K47.**

Gestrichelte Gerade=Summierte Volumenveränderungen der Zielläsionen des Patienten über den Verlauf der Bildgebung bzw. antineoplastischen Therapie hinweg, Rote Gerade=Frühe Progressionskinetik=Pro Tag stattfindende Volumenzunahme der Zielläsionen zwischen Tumornadir und erster Re-Staging-CT, ml=Milliliter, d=Tag.

#### 4.3.1.5 Boxplot der frühen Progressionskinetik des Tumorumens über die Zeit

Die Verteilung der kumulativen frühen Progressionskinetik ist dem logarithmisch skalierten Boxplot in der nachfolgenden Abbildung 9 zu entnehmen. Die Box entspricht dem Interquartilbereich zwischen der 25. Perzentile (0,04 ml/d) und der 75. Perzentile (0,60 ml/d). Der Median der frühen Progressionskinetik, dargestellt durch die Querlinie innerhalb der Box, betrug 0,24 ml/d. Der obere T-Balken wird durch den Maximalwert der frühen Progressionskinetik (1,31 ml/d), der untere T-Balken durch den Minimalwert (0,001 ml/d) begrenzt.



**Abbildung 9: Boxplot der kumulativen frühen Progressionskinetik (ml/d) der untersuchten Patienten (n=41).** y-Achse logarithmisch skaliert, Box=Interquartilbereich, Querlinie innerhalb der Box=Median, Oberer T-Balken=Begrenzung durch Maximalwert, Unterer T-Balken=Begrenzung durch Minimalwert, Sterne=Extremwerte, ml=Milliliter, d=Tag.

### 4.3.2 Evaluation der Korrelationen zwischen dem initialen Tumorzvolumen, der Remissions- und der frühen Progressionskinetik des Tumorzvolumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika

#### 4.3.2.1 Korrelation des initialen Tumorzvolumens mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika

Die nachfolgende Tabelle 7 fasst die Korrelation des anhand des Medians dichotomisierten initialen Tumorzvolumens mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika zusammen. Die dichotomisierten Variablen waren weitgehend unabhängig voneinander. Das initiale Tumorzvolumen korrelierte lediglich signifikant mit der Operation des Primärtumors ( $p=0,05$ , Cramer-V=0,31).

	Initiales Tumorzvolumen $\leq$ Median		Initiales Tumorzvolumen $>$ Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b><u>Alter &gt; 65 vs. <math>\leq</math> 65 Jahre</u></b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94		
Alter $\leq$ 65 Jahre	8	17,02	12	25,53	0,24	
Alter $>$ 65 Jahre	16	34,04	11	23,40		
<b><u>Sex</u></b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94		
Weiblich	8	17,02	6	12,77	0,75	
Männlich	16	34,04	17	36,17		
<b><u>UICC Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94		
UICC I+II+III	3	6,38	1	2,13	0,61	
UICC IV	21	44,68	22	46,81		
<b><u>pT Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	24	54,55	20	45,45		
pT1+2+3	14	31,82	15	34,09	0,34	
pT4	10	22,73	5	11,36		
Fehlend	n = 3					
<b><u>pN Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	24	55,81	19	44,19		
pN0	4	9,30	5	11,63	0,48	
pN1+2	20	46,51	14	32,56		
Fehlend	n = 4					
<b><u>pM Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94		
pM0	3	6,38	1	2,13	0,61	
pM1	21	44,68	22	46,81		
<b><u>Grading Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94		
Grading 1+2	10	21,28	10	21,28	1,00	
Grading 3+4	14	29,79	13	27,66		
<b><u>Ca 19.9 bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	15	48,39	16	51,61		
Ca 19.9 $\leq$ 37 (U/ml)	6	19,35	5	16,13	0,72	
Ca 19.9 $>$ 37 (U/ml)	9	29,03	11	35,48		
Fehlend	n = 16					
<b><u>CEA bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	15	45,45	18	54,55		
CEA $\leq$ 5 (ng/ml)	4	12,12	8	24,24	0,47	
CEA $>$ 5 (ng/ml)	11	33,33	10	30,30		
Fehlend	n = 14					

	Initiales Tumolvolumen ≤ Median		Initiales Tumolvolumen > Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b>aP bei ED Primarius</b>						
Gesamt	19	51,35	18	48,65	0,11	
aP ≤ 300 (U/l)	19	51,35	15	40,54		
aP > 300 (U/l)	0	0,00	3	8,11		
Fehlend	n = 10					
<b>WBC bei ED Primarius</b>						
Gesamt	19	48,72	20	51,28	1,00	
WBC ≤ 10.000 (/µl)	13	33,33	14	35,90		
WBC > 10.000 (/µl)	6	15,38	6	15,38		
Fehlend	n = 8					
<b>Primarius</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,77	
Kolon	16	34,04	14	29,79		
Rektum	8	17,02	9	19,15		
<b>Neoadj. RCTx des Primarius</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,23	
Neoadj. RCTx - Nein	24	51,06	21	44,68		
Neoadj. RCTx - Ja	0	0,00	2	4,26		
<b>OP des Primarius</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,05	0,31
Operation - Nein	0	0,00	4	8,51		
Operation - Ja	24	51,06	19	40,43		
<b>Resektionsgrad OP Primarius</b>						
Gesamt	24	55,81	19	44,19	1,00	
R0	14	32,56	11	25,58		
R1/2	10	23,26	8	18,60		
Fehlend	n = 4					
<b>Adj. CTx des Primarius</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,23	
Adj. CTx - Nein	21	44,68	23	48,94		
Adj. CTx - Ja	3	6,38	0	0,00		
<b>Lokalisation der ersten Met</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,74	
Erste Met. allein in der Leber	19	40,43	17	36,17		
Alle anderen Organe (± Leber)	5	10,64	6	12,77		
<b>Zeitpunkt der ersten Met.</b>						
Gesamt	24	51,06	23	48,94	0,61	
Synchron	21	44,68	22	46,81		
Metachron	3	6,38	1	2,13		

**Tabelle 7: Korrelation des initialen Tumolvolumens mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=47).**

Korrelationsberechnungen aller Variablen mittels zweiseitigem exaktem Fisher-Test, n=Anzahl, UICC=Union internationale contre le cancer, ED=Erstdiagnose, p=pathologisch, T=Tumorinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierung, Ca 19.9=Carbohydrate Antigen 19.9, U=Unit, ml=Milliliter, CEA=Carcinoembryonales Antigen, ng=Nanogramm, aP=Alkalische Phosphatase, l=Liter, WBC=White blood cells, µl=Mikroliter, neoadj.=Neoadjuvant, RCTx=Radiochemotherapie, OP=Operation, R=Resektionsgrad, Adj.=Adjuvant, CTx=Chemotherapie, Met.=Metastasierung.

#### 4.3.2.2 Korrelation der Remissionskinetik des Tumorzvolumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika

Die nachfolgende Tabelle 8 fasst die Korrelation der anhand des Medians dichotomisierten Remissionskinetik mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika zusammen. Die dichotomisierten Variablen waren zum Großteil unabhängig voneinander. Die Remissionskinetik korrelierte trendsignifikant mit dem Alter der Patienten ( $p=0,06$ , Cramer-V=0,33) und mit der Lokalisation der ersten Metastasierung ( $p=0,09$ , Cramer-V=0,29).

	Remissionskinetik $\leq$ Median		Remissionskinetik $>$ Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b><u>Alter &gt; 65 vs. <math>\leq</math> 65 Jahre</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78		
Alter $\leq$ 65 Jahre	12	29,27	5	12,20	0,06	0,33
Alter $>$ 65 Jahre	9	21,95	15	36,59		
<b><u>Sex</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78		
Weiblich	7	17,07	6	14,63	1,00	
Männlich	14	34,15	14	34,15		
<b><u>UICC Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78		
UICC I+II+III	0	0,00	3	7,32	0,11	
UICC IV	21	51,22	17	41,46		
<b><u>pT Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	20	50,00	20	50,00		
pT1+2+3	14	35,00	12	30,00	0,74	
pT4	6	15,00	8	20,00		
Fehlend	n = 1					
<b><u>pN Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	19	48,72	20	51,28		
pN0	5	12,82	3	7,69	0,45	
pN1+2	14	35,90	17	43,59		
Fehlend	n = 2					
<b><u>pM Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78		
pM0	0	0,00	3	7,32	0,11	
pM1	21	51,22	17	41,46		
<b><u>Grading Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78		
Grading 1+2	9	21,95	10	24,39	0,76	
Grading 3+4	12	29,27	10	24,39		
<b><u>Ca 19.9 bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	15	53,57	13	46,43		
Ca 19.9 $\leq$ 37 (U/ml)	5	17,86	5	17,86	1,00	
Ca 19.9 $>$ 37 (U/ml)	10	35,71	8	28,57		
Fehlend	n = 13					
<b><u>CEA bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	16	55,17	13	44,83		
CEA $\leq$ 5 (ng/ml)	7	24,14	4	13,79	0,70	
CEA $>$ 5 (ng/ml)	9	31,03	9	31,03		
Fehlend	n = 12					

	Remissionskinetik ≤ Median		Remissionskinetik > Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b>aP bei ED Primarius</b>						
Gesamt	15	46,88	17	53,13	0,59	
aP ≤ 300 (U/l)	13	40,63	16	50,00		
aP > 300 (U/l)	2	6,25	1	3,13		
Fehlend	n = 9					
<b>WBC bei ED Primarius</b>						
Gesamt	17	50,00	17	50,00	0,47	
WBC ≤ 10.000 (/µl)	10	29,41	13	38,24		
WBC > 10.000 (/µl)	7	20,59	4	11,76		
Fehlend	n = 7					
<b>Primarius</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
Kolon	12	29,27	12	29,27		
Rektum	9	21,95	8	19,51		
<b>Neoadj. RCTx des Primarius</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
Neoadj. RCTx - Nein	20	48,78	19	46,34		
Neoadj. RCTx - Ja	1	2,44	1	2,44		
<b>OP des Primarius</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,49	
Operation - Nein	2	4,88	0	0,00		
Operation - Ja	19	46,34	20	48,78		
<b>Resektionsgrad OP Primarius</b>						
Gesamt	19	48,72	20	51,28	0,52	
R0	12	30,77	10	25,64		
R1/2	7	17,95	10	25,64		
Fehlend	n = 2					
<b>Adj. CTx des Primarius</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,23	
Adj. CTx - Nein	21	51,22	18	43,90		
Adj. CTx - Ja	0	0,00	2	4,88		
<b>Lokalisation der ersten Met</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,09	0,29
Erste Met. allein in der Leber	18	43,90	12	29,27		
Alle anderen Organe (± Leber)	3	7,32	8	19,51		
<b>Zeitpunkt der ersten Met.</b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,11	
Synchron	21	51,22	17	41,46		
Metachron	0	0,00	3	7,32		

**Tabelle 8: Korrelation der Remissionskinetik mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=41).**

Korrelationsberechnungen aller Variablen mittels zweiseitigem exaktem Fisher-Test, n=Anzahl, UICC=Union internationale contre le cancer, ED=Erstdiagnose, p=pathologisch, T=Tumordinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierung, Ca 19.9=Carbohydrate Antigen 19.9, U=Unit, ml=Milliliter, CEA=Carcinoembryonales Antigen, ng=Nanogramm, aP=Alkalische Phosphatase, l=Liter, WBC=White blood cells, µl=Mikroliter, neoadj.=Neoadjuvant, RCTx=Radiochemotherapie, OP=Operation, R=Resektionsgrad, Adj.=Adjuvant, CTx=Chemotherapie, Met.=Metastasierung.

### 4.3.2.3 Korrelation der frühen Progressionskinetik des Tumorumens über die Zeit mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika

Die nachfolgende Tabelle 9 fasst die Korrelation zwischen der anhand des Medians dichotomisierten frühen Progressionskinetik mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika zusammen. Die dichotomisierten Variablen waren zum Großteil unabhängig voneinander. Es ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen der frühen Progressionskinetik und dem histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumors feststellen ( $p=0,03$ , Cramer-V=0,37). Weiterführend korrelierte die frühe Progressionskinetik trendsignifikant mit der Konzentration der alkalischen Phosphatase bei Erstdiagnose des Primärtumors ( $p=0,07$ , Cramer-V=0,37). Im Hinblick auf letzteres Ergebnis gilt es zu berücksichtigen, dass bei lediglich 32 Patienten Informationen zur Konzentration der alkalischen Phosphatase vorlagen.

	Frühe Progressionskinetik $\leq$ Median		Frühe Progressionskinetik $>$ Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b><u>Alter &gt; 65 vs. <math>\leq</math> 65 Jahre</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,76	
Alter $\leq$ 65 Jahre	8	19,51	9	21,95		
Alter $>$ 65 Jahre	13	31,71	11	26,83		
<b><u>Sex</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
Weiblich	7	17,07	6	14,63		
Männlich	14	34,15	14	34,15		
<b><u>UICC Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
UICC I+II+III	2	4,88	1	2,44		
UICC IV	19	46,34	19	46,34		
<b><u>pT Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	52,50	19	47,50	0,33	
pT1+2+3	12	30,00	14	35,00		
pT4	9	22,50	5	12,50		
Fehlend	n = 1					
<b><u>pN Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	20	51,28	19	48,72	1,00	
pN0	4	10,26	4	10,26		
pN1+2	16	41,03	15	38,46		
Fehlend	n = 2					
<b><u>pM Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
pM0	2	4,88	1	2,44		
pM1	19	46,34	19	46,34		
<b><u>Grading Primarius bei ED</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,03	0,37
Grading 1+2	6	14,63	13	31,71		
Grading 3+4	15	36,59	7	17,07		
<b><u>Ca 19.9 bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	16	57,14	12	42,86	0,70	
Ca 19.9 $\leq$ 37 (U/ml)	5	17,86	5	17,86		
Ca 19.9 $>$ 37 (U/ml)	11	39,29	7	25,00		
Fehlend	n = 13					
<b><u>CEA bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	14	48,28	15	51,72	1,00	
CEA $\leq$ 5 (ng/ml)	5	17,24	6	20,69		
CEA $>$ 5 (ng/ml)	9	31,03	9	31,03		
Fehlend	n = 12					

	Frühe Progressionskinetik ≤ Median		Frühe Progressionskinetik > Median		p	Cramer-V
	n	%	n	%		
<b><u>aP bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	18	56,25	14	43,75	0,07	0,37
aP ≤ 300 (U/l)	18	56,25	11	34,38		
aP > 300 (U/l)	0	0,00	3	9,38		
Fehlend	n = 9					
<b><u>WBC bei ED Primarius</u></b>						
Gesamt	18	52,94	16	47,06	0,27	
WBC ≤ 10.000 (/µl)	14	41,18	9	26,47		
WBC > 10.000 (/µl)	4	11,76	7	20,59		
Fehlend	n = 7					
<b><u>Primarius</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,21	
Kolon	10	24,39	14	34,15		
Rektum	11	26,83	6	14,63		
<b><u>Neoadj. RCTx des Primarius</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,23	
Neoadj. RCTx - Nein	21	51,22	18	43,90		
Neoadj. RCTx - Ja	0	0,00	2	4,88		
<b><u>OP des Primarius</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
Operation - Nein	1	2,44	1	2,44		
Operation - Ja	20	48,78	19	46,34		
<b><u>Resektionsgrad OP Primarius</u></b>						
Gesamt	20	51,28	19	48,72	1,00	
R0	11	28,21	11	28,21		
R1/2	9	23,08	8	20,51		
Fehlend	n = 2					
<b><u>Adj. CTx des Primarius</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,49	
Adj. CTx - Nein	19	46,34	20	48,78		
Adj. CTx - Ja	2	4,88	0	0,00		
<b><u>Lokalisation der ersten Met</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	0,48	
Erste Met. allein in der Leber	14	34,15	16	39,02		
Alle anderen Organe (± Leber)	7	17,07	4	9,76		
<b><u>Zeitpunkt der ersten Met.</u></b>						
Gesamt	21	51,22	20	48,78	1,00	
Synchron	19	46,34	19	46,34		
Metachron	2	4,88	1	2,44		

**Tabelle 9: Korrelation der frühen Progressionskinetik mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=41).**

Korrelationsberechnungen aller Variablen mittels zweiseitigem exaktem Fisher-Test, n=Anzahl, UICC=Union internationale contre le cancer, ED=Erstdiagnose, p=pathologisch, T=Tumorinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierung, Ca 19.9=Carbohydrate Antigen 19.9, U=Unit, ml=Milliliter, CEA=Carcinoembryonales Antigen, ng=Nanogramm, aP=Alkalische Phosphatase, l=Liter, WBC=White blood cells, µl=Mikroliter, neoadj.=Neoadjuvant, RCTx=Radiochemotherapie, OP=Operation, R=Resektionsgrad, Adj.=Adjuvant, CTx=Chemotherapie, Met.=Metastasierung.

### 4.3.3 Die Bedeutung des initialen Tumorstadiums sowie der Remissions- und frühen Progressionskinetik des Tumorstadiums über die Zeit für das Überleben

Durch die in Kapitel 3.3.4 aufgeführten Überlebenszeitanalysen wurden etwaige Korrelationen des initialen Tumorstadiums sowie der Remissions- und frühen Progressionskinetik des Tumorstadiums über die Zeit mit dem Überleben evaluiert.

#### 4.3.3.1 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf das initiale Tumorstadium

Die Kaplan-Meier-Kurven des dichotomisierten initialen Tumorstadiums sind der nachfolgenden Abbildung 10 zu entnehmen. Die Auswertung der Kaplan-Meier-Darstellung anhand eines Log-Rank-Tests wird in Tabelle 10 aufgeführt, in der der Tod eines Patienten als Ereignis definiert ist.

Der Log-Rank-Test ergab, dass Patienten mit einem initialen Tumorstadium kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit einem initialen Tumorstadium größer Median ( $p=0,03$ ). Die Differenz des geschätzten medianen Gesamtüberlebens zwischen diesen Gruppen betrug 5,01 Monate.

In einer univariaten Cox-Regressions-Analyse wurde das HR des dichotomisierten initialen Tumorstadiums berechnet. Diese ergab, dass Patienten mit einem initialen Tumorstadium größer Median ein 2,09-mal höheres Risiko zu versterben hatten als Patienten mit einem initialen Tumorstadium kleiner/gleich Median. Der Wertebereich des Konfidenzintervalls des HR bildet das signifikante Ergebnis des Log-Rank-Tests ab und deutet auf einen relevanten Effekt des initialen Tumorstadiums auf die Gesamtüberlebenszeit hin.

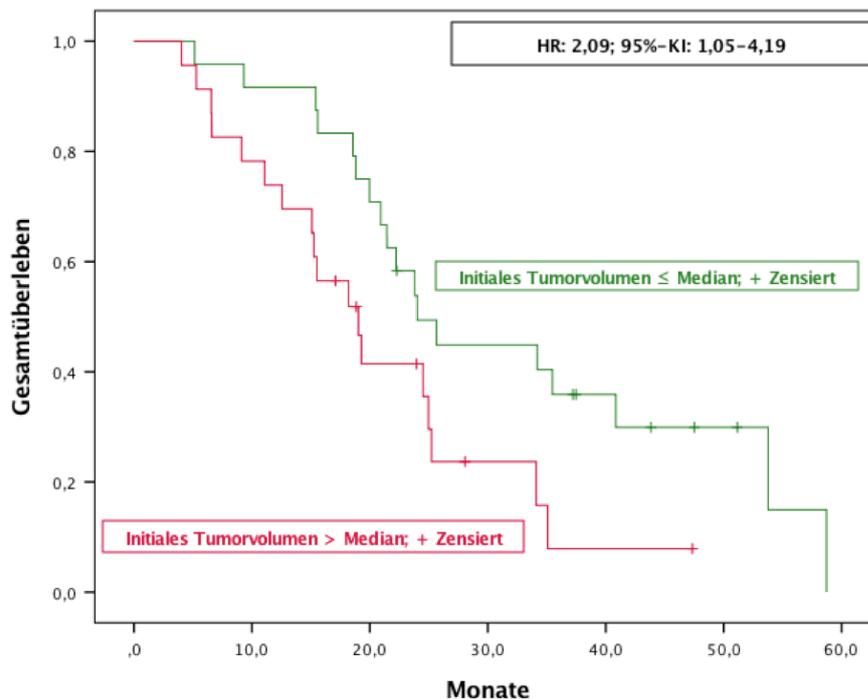


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung des initialen Tumorstadiums für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=47).

HR=Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall.

Zusammenfassung						
Initiales Tumorvolumen ≤ Median vs. > Median	Gesamtzahl		Anzahl Ereignisse		Zensiert	
	n		n	%	n	%
Initiales Tumorvolumen ≤ Median	24		18	75,00	6	25,00
Initiales Tumorvolumen > Median	23		18	78,26	5	21,74
Gesamt	47		36	76,60	11	23,40
Mediane der Gesamtüberlebenszeit						
		95 %-Konfidenzintervall				
	Schätzer (Monate)	Untere Grenze	Obere Grenze			
Initiales Tumorvolumen ≤ Median	24,03	18,86	29,21			
Initiales Tumorvolumen > Median	19,02	13,80	24,24			
Gesamt	22,23	17,57	26,89			
Gesamtvergleich						
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade		p		
Log Rank (Mantel-Cox)	4,55	1,00		0,03		

**Tabelle 10: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung des initialen Tumorvolumens für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=47).**

n=Anzahl, Ereignis=Tod eines Patienten, vs=versus.

#### 4.3.3.2 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die Remissionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit

In der nachfolgenden Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier-Kurven der dichotomisierten Remissionskinetik aufgeführt. Tabelle 11 fasst die Auswertung der Kaplan-Meier-Darstellung durch einen Log-Rank-Test zusammen. In dieser ist der Tod eines Patienten als Ereignis definiert.

Im Log-Rank-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Remissionskinetik kleiner/gleich Median und Patienten mit einer Remissionskinetik größer Median ( $p=0,33$ ). Der Wertebereich des Konfidenzintervalls des HR bildet das nicht signifikante Ergebnis des Log-Rank-Tests ab und deutet darauf hin, dass die Remissionskinetik keinen relevanten Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit hat.

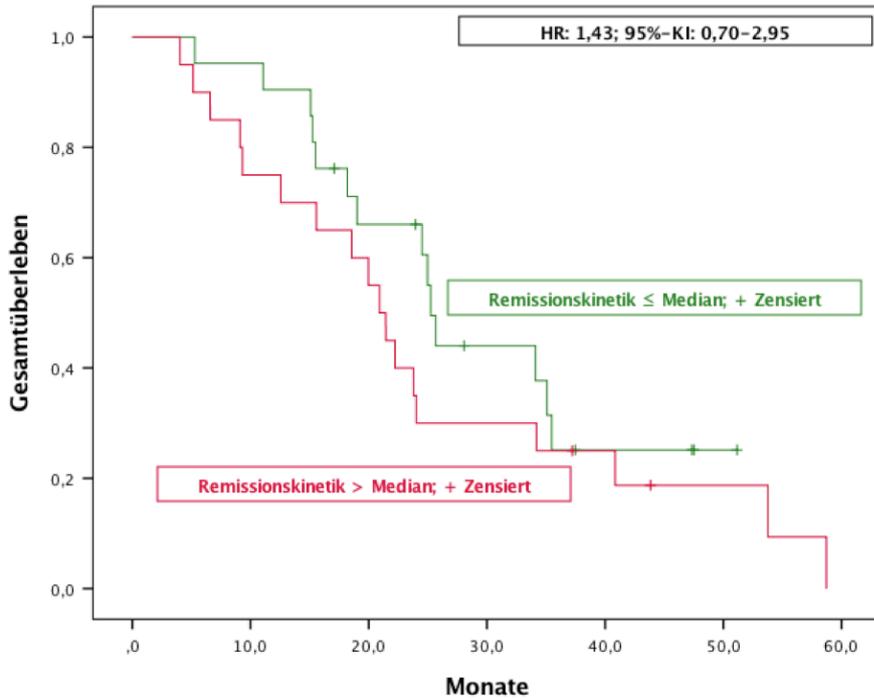


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der Remissionskinetik für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=41). HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

Zusammenfassung					
Remissionskinetik ≤ Median vs. > Median	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse		Zensiert	
	n	n	%	n	%
Remissionskinetik ≤ Median	21	14	66,67	7	33,33
Remissionskinetik > Median	20	18	90,00	2	10,00
Gesamt	41	32	78,05	9	21,95
Mediane der Gesamtüberlebenszeit					
		95 %-Konfidenzintervall			
	Schätzer (Monate)	Untere Grenze	Obere Grenze		
Remissionskinetik ≤ Median	25,25	23,85	26,64		
Remissionskinetik > Median	20,92	17,69	24,15		
Gesamt	24,03	19,82	28,25		
Gesamtvergleich					
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade		p	
Log Rank (Mantel-Cox)	0,97	1,00		0,33	

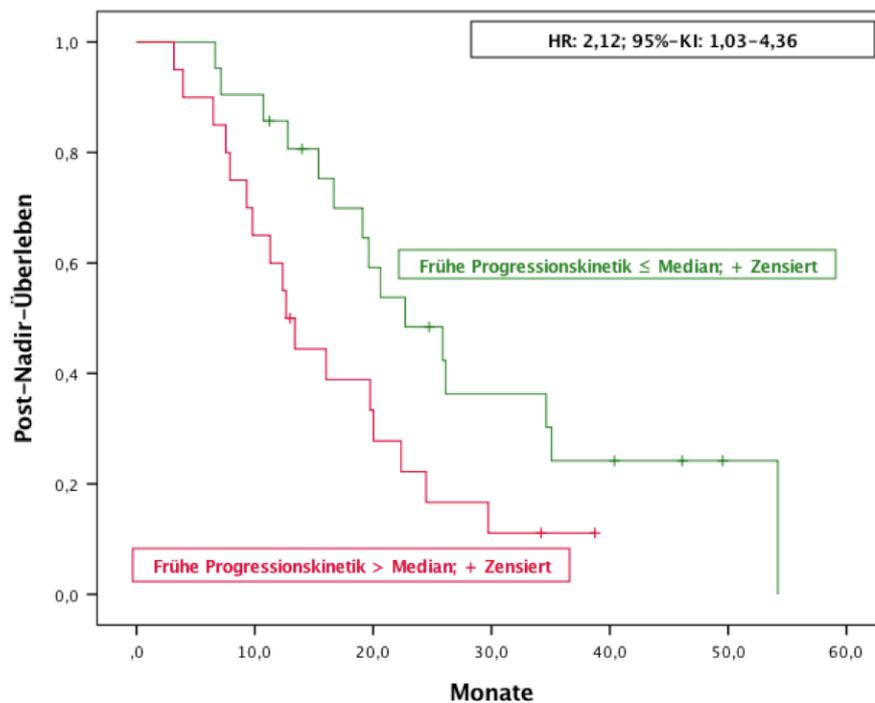
Tabelle 11: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der Remissionskinetik für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=41). n=Anzahl, Ereignis=Tod eines Patienten, vs=versus.

### 4.3.3 Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die frühe Progressionskinetik des Tumorzumens über die Zeit

Die Kaplan-Meier-Kurven der dichotomisierten frühen Progressionskinetik sind in der nachfolgenden Abbildung 12 aufgeführt. Die Auswertung der Kaplan-Meier-Darstellung anhand eines Log-Rank-Tests ist der Tabelle 12 zu entnehmen, in der der Tod eines Patienten als Ereignis definiert ist.

Der Log-Rank-Test ergab, dass Patienten mit einer frühen Progressionskinetik kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit einer frühen

Progressionskinetik größer Median ( $p=0,04$ ). Der Unterschied zwischen den geschätzten medianen Überlebenszeiten beider Gruppen betrug 10,06 Monate. Das HR der dichotomisierten frühen Progressionskinetik wurde durch eine univariate Cox-Regressions-Analyse berechnet. In dieser konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer frühen Progressionskinetik größer Median ein 2,12-mal höheres Risiko zu versterben hatten als diejenigen mit einer frühen Progressionskinetik kleiner/gleich Median. Der Wertebereich des Konfidenzintervalls des HR spiegelt das signifikante Ergebnis des Log-Rank-Tests wider und deutet darauf hin, dass die frühe Progressionskinetik einen relevanten Effekt auf das Post-Nadir-Überleben hat.



**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der frühen Progressionskinetik für das Post-Nadir-Überleben der untersuchten Patienten (n=41).**

HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall.

<b>Zusammenfassung</b>					
Frühe Progressionskinetik ≤ Median vs. > Median	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse		Zensiert	
	n	n	%	n	%
Frühe Progressionskinetik ≤ Median	21	15	71,43	6	28,57
Frühe Progressionskinetik > Median	20	17	85,00	3	15,00
Gesamt	41	32	78,05	9	21,95
<b>Mediane des Post-Nadir-Überlebens</b>					
		95 %-Konfidenzintervall			
	Schätzer (Monate)	Untere Grenze	Obere Grenze		
Frühe Progressionskinetik ≤ Median	22,72	14,40	31,05		
Frühe Progressionskinetik > Median	12,66	10,55	14,77		
Gesamt	19,64	15,02	24,26		
<b>Gesamtvergleich</b>					
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade		p	
Log Rank (Mantel-Cox)	4,37	1,00		0,04	

**Tabelle 12: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der frühen Progressionskinetik für das Post-Nadir-Überleben der untersuchten Patienten (n=41).**

n=Anzahl, Ereignis=Tod eines Patienten, vs=versus.

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Bedeutung des radiologisch bestimmten initialen Tumolvolumens, der Remissions- sowie der Wachstumskinetik von Lebermetastasen für das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom zu untersuchen. Diese Untersuchung erfolgt in der Intention, Parameter zu identifizieren, die prospektiv zur Optimierung des Patientenmanagements in einer weiteren Therapielinie beitragen könnten.

Als radiologische Methode diente die semi-automatisierte Tumorummetrie. Mit ihrer Hilfe konnten die Volumina kolorektaler Lebermetastasen in den CT-Untersuchungen von 47 Patienten retrospektiv bestimmt werden. In jeder CT-Untersuchung eines Patienten wurden die Volumina stets derselben zwei kolorektalen Lebermetastasen bestimmt und addiert. Dies ermöglichte es, die Volumenveränderungen der kolorektalen Lebermetastasen longitudinal über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg zu untersuchen. Bei den untersuchten kolorektalen Lebermetastasen handelte es sich um die sogenannten hepatischen Zielläsionen eines Patienten. Der Anzahl und Auswahl dieser, als Zielläsionen fungierenden, kolorektalen Lebermetastasen lagen die Vorgaben der RECIST-Kriterien Version 1.1 [65] zugrunde: In der ersten CT-Untersuchung, der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung eines Patienten, wurden diejenigen zwei kolorektalen Lebermetastasen als Zielläsionen ausgewählt, die zum einen den größten Durchmesser in der Transversalebene aufwiesen. Zum anderen sollten sich die Zielläsionen möglichst kontinuierlich im Verlauf der Bildgebung evaluieren lassen.

Auf Basis dieses methodischen Vorgehens konnten im Hinblick auf das vorab genannte Ziel dieser Dissertation drei prospektiv evaluierbare Untersuchungsparameter herausgearbeitet werden. Zu diesen zählte das initiale Tumolvolumen, das der Summe der Volumina der Zielläsionen in der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung entsprach. Durch Analyse der summierten Volumenveränderungen der Zielläsionen im zeitlichen Verlauf wurden die jeweils unter laufender antineoplastischer Therapie bestimmbare Remissionskinetik und die Wachstumskinetik in Form der frühen Progressionskinetik berechnet.

Die Überprüfung der Bedeutung des radiologisch bestimmten initialen Tumolvolumens, der Remissionskinetik sowie der frühen Progressionskinetik von kolorektalen Lebermetastasen für das Überleben erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden die Untersuchungsparameter mittels einer Boxplot-Darstellung visualisiert. Im Anschluss wurden etwaige Korrelationen zwischen den Untersuchungsparametern mit klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika evaluiert, um mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Variablen aufzudecken. Abschließend wurden die Untersuchungsparameter mittels einer Kaplan-Meier-Darstellung illustriert. Die zensierten Überlebensdaten wurden mittels eines Log-Rank-Tests sowie einer univariaten Cox-Regressions-Analyse verglichen. Hierdurch wurde die Frage beantwortet, ob die Untersuchungsparameter Bedeutung für das Überleben der Patienten haben könnten.

## **5.1 Diskussion der Methoden**

### **5.1.1 Radiologische Grundannahmen**

Sowohl die in der vorliegenden Dissertation verwendete semi-automatisierte Tumolvolumetrie als auch die RECIST- [64, 65] und WHO-Kriterien [61] beruhen methodisch auf zwei Grundannahmen: Die Menge an Tumorzellen innerhalb einer Tumorläsion (im Folgenden als Tumormasse bezeichnet) definiert überwiegend ihre radiologische Größe. Deshalb kann im Umkehrschluss eine radiologische Größenveränderung einer Tumorläsion auf eine Veränderung ihrer Tumormasse zurückgeführt werden.

Unter der Prämisse dieser beiden Grundannahmen verfolgt die Verwendung der Tumolvolumetrie, der RECIST- und der WHO-Kriterien denselben Zweck: Sie objektivieren die Wirkung einer Chemotherapie auf die Tumormasse einer Tumorläsion anhand ihrer radiologischen Größenveränderungen als Ansprechrate [61, 64, 65, 68]. Die objektive Ansprechrate kann hierbei als Surrogat-Endpunkt der Gesamtüberlebenszeit dienen (s. Kapitel 1.8).

Die Wahl eines geeigneten radiologischen Größenmaßes ist für die Validität der beiden Grundannahmen von wesentlicher Bedeutung: Es bedarf eines radiologischen Größenmaßes, das ein möglichst präzises Surrogat der Tumormasse ist, um anhand einer radiologischen Größenveränderung präzise Rückschlüsse auf die Veränderung der Tumormasse einer Tumorläsion ziehen zu können. In der Wahl des radiologischen Größenmaßes unterscheiden sich die drei Kriterien des Tumoransprechens. Während die Tumolvolumetrie die Bestimmung des Tumorumfanges einer Tumorläsion als Surrogat ihrer Tumormasse [92] vorsieht, hielten die Autoren der WHO- und der RECIST-Kriterien dagegen den Durchmesser einer Tumorläsion für ein geeignetes Größenmaß [61, 64, 65].

### **5.1.2 Vorteile der Tumolvolumetrie**

Tumorläsionen wie beispielsweise Lebermetastasen wachsen in einer dreidimensionalen Form [71, 72]. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass deren dreidimensionale Volumina und nicht die ein- bzw. zweidimensionalen Durchmesser die präziseren Surrogate ihrer dreidimensionalen Tumormasse sind [93].

Zudem trifft eine den WHO- und RECIST-Kriterien zugrundeliegende Hypothese nicht zwingend zu. Die Hypothese besagt, dass Durchmesser und Volumen einer Tumorläsion aufgrund einer sphärischen Tumorform korrelieren [74], weshalb es möglich sei, den Durchmesser einer Tumorläsion als Surrogat ihres Volumens aufzufassen [73]. Mittlerweile wurde widerlegt, dass Tumorläsionen grundsätzlich sphärisch wachsen [73-75]. Daraus folgt, dass eine Korrelation zwischen Durchmesser und Volumen einer Tumorläsion nicht vorausgesetzt werden kann.

Ziel dieser Arbeit soll es jedoch nicht sein, die Vorhersagekraft der volumetrischen objektiven Ansprechrate mit derjenigen der Durchmesser-basierten objektiven Ansprechrate kolorektaler

Lebermetastasen zu vergleichen, zumal sich Letztere als Surrogat-Endpunkt des Gesamtüberlebens bewährt [94] und etabliert hat [95]. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es stattdessen, innovative Parameter anhand des Tumolvolumens kolorektaler Lebermetastasen als Surrogat ihrer Tumormasse zu identifizieren, die zu Behandlungsbeginn und unter antineoplastischer Therapie eine Abschätzung des Gesamtüberlebens ermöglichen.

Eine Studie von Labby *et al.* legt nahe, dass für dieses Untersuchungsziel das Tumolvolumen und nicht der Durchmesser der Zielläsionen das geeignetere radiologische Größenmaß ist. Die Überlegungen von Labby *et al.*, die sich unter anderem mit der prognostischen Bedeutung des Volumens von Pleuramesotheliomen beschäftigten, lassen sich auf die vorliegende Untersuchung kolorektaler Lebermetastasen übertragen: Solange die direkte Bestimmung der Menge proliferierender Tumorzellen einer Tumorläsion nur eingeschränkt möglich ist, ist die Bestimmung des Volumens der beste Ansatz, um ihre Tumormasse näherungsweise zu erfassen [96]. Denn die Tumorummetrie setzt keine Sphärizität der Tumorläsionen voraus [76] und berücksichtigt deren Dreidimensionalität, weshalb Veränderungen des Tumolvolumens Veränderungen der eigentlichen Tumormasse korrekt abzubilden vermögen [97].

Ungeachtet dieses theoretischen Vorzugs der Tumorummetrie [98] ist es möglich, dass die Untersuchung der vorliegenden innovativen Parameter der Remissionskinetik und der frühen Progressionskinetik zu ähnlichen Ergebnissen geführt hätte, wären sie Durchmesser-basiert berechnet worden. Unter Gesichtspunkten der Praktikabilität ließe sich dann argumentieren, dass eine Durchmesser-basierte Berechnung solcher innovativer kinetischer Parameter von größerem klinischen Nutzen wäre, da Durchmesser-basierte Berechnungen Lubner *et al.* zufolge weniger zeitaufwändig und einfacher umzusetzen sind [97].

Die Ergebnisse einer jüngst publizierten Studie [99] unterstützen jedoch die Sinnhaftigkeit der vorliegend gewählten Methode, insbesondere anhand von Volumenveränderungen die prognostische Bedeutung innovativer kinetischer Parameter wie der Remissionskinetik und der frühen Progressionskinetik zu untersuchen, um hierdurch Therapieentscheidungen optimierende Parameter zu identifizieren:

Unter Nutzung eines von Stein *et al.* entwickelten mathematischen Modells [100, 101] berechneten Maitland *et al.* retrospektiv jeweils die Durchmesser-basierte und die volumetrische Regressions- sowie Wachstumsrate von Patienten der PRIME- [102] und der VELOUR-Studie [103] mit metastasiertem kolorektalen Karzinom. Während die Regressionsrate nicht mit dem Gesamtüberleben korrelierte, hatte das Ausmaß der Wachstumsrate prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben. Zudem ließ sich eine therapieinduzierte Verlangsamung des Tumorwachstums präziser anhand der volumetrischen Wachstumsrate als anhand der Durchmesser-basierten Wachstumsrate abbilden. Auf Basis dieser Erkenntnisse führten Maitland *et al.* eine abschließende Studiensimulation durch. Hierin zeigte die volumetrische Wachstumsrate eine höhere Trennschärfe für positive Therapieeffekte als die Durchmesser-basierte Wachstumsrate [99].

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Nachfolgend werden die Bedeutung des initialen Tumorumens, der Remissions- sowie der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen für die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom erläutert. Hierfür werden die Ergebnisse des initialen Tumorumens, der Remissionskinetik und der frühen Progressionskinetik diskutiert.

### 5.2.1 Bedeutung des initialen Tumorumens

#### 5.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse des initialen Tumorumens

Die Berechnung des prospektiv evaluierbaren initialen Tumorumens eines Patienten erfolgte durch Addition der Volumina seiner hepatischen Zielläsionen in der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung des Bildgebungszeitraumes (s. Kapitel 3.3.1.1). Der Median des initialen Tumorumens des Patientenkollektivs betrug 49,2 ml.

Das anhand des Medians dichotomisierte initiale Tumorumen und die dichotomisierten klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika waren überwiegend unabhängig voneinander. Eine signifikante Korrelation bestand allein mit der Operation des Primärtumors ( $p=0,05$ , Cramer-V=0,31, s. Kapitel 4.3.2.1). Nach Cleff [91] bestand zwischen den Korrelationspartnern ein mittlerer Zusammenhang.

In einer durch einen Log-Rank-Test ausgewerteten Kaplan-Meier-Darstellung hatten Patienten mit einem initialen Tumorumen kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem initialen Tumorumen größer Median ( $p=0,03$ ). Eine univariate Cox-Regressions-Analyse ergab, dass Patienten mit einem initialen Tumorumen größer Median ein 2,09-mal höheres Risiko zu versterben hatten als Patienten mit einem initialen Tumorumen kleiner/gleich Median. Der Wertebereich des Konfidenzintervalls des HR (95%-Konfidenzintervall 1,05 – 4,19) spiegelt das signifikante Ergebnis des Log-Rank-Tests wider und deutet auf einen relevanten Effekt des initialen Tumorumens auf die Überlebenszeit hin (s. Kapitel 4.3.3.1).

#### 5.2.1.2 Die prognostische Bedeutung des Tumorumens kolorektaler Lebermetastasen

Die vorab geschilderte Untersuchung des initialen Tumorumens reiht sich in frühere Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung verschiedener Größenmaße kolorektaler Lebermetastasen ein. Dies ist seit längerem Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Dabei lag der Fokus dieser Diskussionen lange auf der prognostischen Bedeutung des Durchmessers kolorektaler Lebermetastasen. In diesem Zusammenhang ist insbesondere eine 1999 von Fong *et al.* publizierte Studie (s. Kapitel 1.7.1.1) zu erwähnen. In dieser wurde das Überleben bei Resektion kolorektaler Lebermetastasen durch die folgenden fünf Faktoren negativ beeinflusst [33]: eine Dauer von weniger als zwölf Monaten bis zum Auftreten von Lebermetastasen, ein positiver Lymphknotenstatus, eine präoperative CEA-Konzentration größer 200 ng/ml, das Vorhandensein von mehr als einer

Lebermetastase und ein Durchmesser größer 5 cm der größten Lebermetastase. Basierend auf diesen fünf Faktoren wurde ein prognostischer Kriterien-Katalog entwickelt [33]. Dieser ist ein wichtiges Standardinstrumentarium der Prognoseeinschätzung vor Resektion kolorektaler Lebermetastasen [104].

Sasaki *et al.* konnten allerdings jüngst belegen, dass sich die Prognose bei Resektion kolorektaler Lebermetastasen noch präziser mit Hilfe eines *Tumor Burden Scores* (TBS) abschätzen lässt. Der TBS wird in einer pythagoreischen Gleichung berechnet, sodass eine kontinuierliche Zunahme des größten Läsionsdurchmessers und der Läsionsanzahl in einem entsprechend höheren TBS resultiert. Ein höherer TBS bedeutet wiederum eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate [104]. Während die Fong-Kriterien den größten Läsionsdurchmesser und die Läsionsanzahl als Grenzwert-basierte, kategoriale Faktoren aufführen [33], berücksichtigt der TBS beide Faktoren als kontinuierliche Variablen [104].

Der Berücksichtigung des Läsionsdurchmessers und der Läsionsanzahl als kontinuierliche Variablen im TBS durch Sasaki *et al.* lag das Ergebnis der Weiterentwicklung der 1996 von Mazzaferro *et al.* publizierten Milan-Kriterien zugrunde [104, 105]. Wie bei Fong *et al.* [33] finden in den Milan-Kriterien der größte Läsionsdurchmesser und die Läsionsanzahl als Grenzwert-basierte, kategoriale Faktoren Berücksichtigung, allerdings in diesem Fall um das Gesamtüberleben und das Rezidivfreie Überleben von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom nach einer Lebertransplantation abzuschätzen [104, 105].

Um zu prüfen, ob eine Lebertransplantation zu einer Verbesserung der Prognose auch bei denjenigen Patienten beitragen könnte, die die Grenzwerte der Milan-Kriterien nicht erfüllten, entwarfen Mazzaferro *et al.* das sogenannte *Metro-ticket*-Modell. Die dem *Metro-ticket*-Modell zugrundeliegende Gleichung integriert den größten Läsionsdurchmesser und die Läsionsanzahl als kontinuierliche Variablen und diente so als Vorlage für den durch Sasaki *et al.* publizierten TBS [104, 106, 107].

Parallel identifizierten Toso *et al.* nach Grenzwertoptimierung durch eine *Receiver Operating Characteristic*-Analyse das kategoriale *total tumor volume* (TTV) hepatozellulärer Karzinome als alternativen prognostischen Faktor: Patienten mit einem TTV kleiner/gleich  $115 \text{ cm}^3$  profitierten ebenfalls von einer Lebertransplantation [108, 109]. Das TTV wurde unter der Annahme sphärischer Läsionsformen [110] anhand der Läsionsdurchmesser berechnet [108, 109].

Auch Ercolani *et al.* beschäftigten sich bereits 2002 mit der prognostischen Bedeutung des analog berechneten kategorialen TTV kolorektaler Lebermetastasen, die einer Resektion zugeführt wurden. Die kategoriale Grenzwertfestlegung erfolgte hier in grober Orientierung an dem durchschnittlichen TTV der untersuchten Patienten ( $128 \pm 313 \text{ cm}^3$ ). Die Patienten wurden einer Gruppe mit einem TTV kleiner  $125 \text{ cm}^3$ , größer/gleich  $125 \text{ cm}^3$  bis kleiner/gleich  $380 \text{ cm}^3$  oder größer  $380 \text{ cm}^3$  zugeteilt. Ercolani *et al.* konnten demonstrieren, dass sich die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit des TTV signifikant verschlechterte [111]. Zudem erwies sich in einer multivariaten Cox-Regressions-

Analyse weder der computertomographisch bestimmte Läsionsdurchmesser noch die Läsionsanzahl, sondern allein das TTV als unabhängiger prognostischer Faktor des Überlebens [111].

Inzwischen wurde erfolgreich belegt, dass das TTV hepatozellulärer Karzinome in verschiedenen Therapie-Szenarien von prognostischer Bedeutung ist [110, 112-114]. Dagegen blieb weitgehend ungeklärt, welche prognostische Bedeutung das prätherapeutische Tumolvolumen kolorektaler Lebermetastasen hat [115].

Dass das prätherapeutische Tumolvolumen ein prognostischer Faktor bei Systemtherapie kolorektaler Lebermetastasen ist, konnte durch die vorliegende Untersuchung des initialen Tumolvolumens nachgewiesen werden.

Während die Berechnung des TTV hepatozellulärer Karzinome und kolorektaler Lebermetastasen jeweils auf dem Läsionsdurchmesser basierte und daher sphärische Läsionsformen voraussetzte [110, 111], beruhte die Bestimmung des initialen Tumolvolumens aufgrund der in Kapitel 5.1.2 dargelegten Erkenntnisse zu Form und Wachstum von Tumorkläsionen auf der semi-automatisierten Tumorumetrie. Denn diese kann das Tumolvolumen selbst unregelmäßig geformter Tumorkläsionen erfassen [116].

### **5.2.2 Aussagekraft kinetischer Parameter**

Viele kinetische Tumorparameter zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Berechnung das zeitliche Intervall zwischen mindestens zwei radiologischen Größenmessungen einer Tumorkläsion berücksichtigt [74]. Dank moderner Bildgebungsverfahren kommt hierfür mittlerweile auch die Bestimmung des Volumens und der Volumenveränderungen einer Tumorkläsion in Frage [117]. Berücksichtigen kinetische Parameter das zeitliche Intervall zwischen zwei radiologischen Größenmessungen, kann nachvollzogen werden, in welchem Zeitraum die Größenveränderung einer Tumorkläsion stattgefunden hat. Dies ist ein Unterschied zur konventionellen Bestimmung der objektiven Ansprechrate einer Tumorkläsion, die keine Informationen liefert, in welchem Zeitraum eine Größenveränderung stattgefunden hat [118].

Die vorliegende Dissertation untersucht, ob die Remissionskinetik und die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen für die Überlebenszeit bedeutsam sind.

Für die Untersuchung der Prognostizität der Remissionskinetik sprach, dass eine in kurzer Zeit stattfindende ausgeprägte Größenreduktion von Tumorkläsionen in einem längeren Überleben resultieren könnte [119, 120] und anhand der vorliegenden Methode der Remissionskinetik eine solche Kinetik differenziert abgebildet werden kann.

Die Untersuchung der prognostischen Vorhersagekraft der frühen Progressionskinetik gründete dagegen in dem Umstand, dass die Wachstumskinetik die Malignität von Tumorkläsionen widerspiegeln kann [121], weil aggressivere Tumorzellen eine höhere Wachstumsrate haben [122].

### **5.2.2.1 Bedeutung der Remissionskinetik des Tumorumens über die Zeit**

#### **5.2.2.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Remissionskinetik des Tumorumens über die Zeit**

Die prospektiv evaluierbare Remissionskinetik eines Patienten wurde als Steigung einer linearen Regressionsgeraden berechnet. Die lineare Regressionsgerade integrierte alle Volumenveränderungen der Zielläsionen im zeitlichen Verlauf der Tumoremision zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und der CT-Untersuchung des Tumornadirs, sofern sich formal eine Volumenprogression der Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zum Tumornadir feststellen ließ. Der Grenzwert von größer/gleich 44 % wurde auf Basis der tumorvolumetrischen Definition einer progredienten Erkrankung gewählt (s. Kapitel 1.9.3). Bei primär volumenprogredienten Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zur prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung (*ergo* Tumornadir) betrug die Remissionskinetik definitionsgemäß 0 ml/d (s. Kapitel 3.3.1.2).

Die Remissionskinetik konnte für eine Subgruppe von 41 Patienten berechnet werden. Der Median der Remissionskinetik betrug -0,05 ml/d. Die anhand des Medians dichotomisierte Remissionskinetik und die dichotomisierten klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika waren weitgehend unabhängig voneinander. Die dichotomisierte Remissionskinetik korrelierte jeweils trendsignifikant mit dem Alter der Patienten ( $p=0,06$ , Cramer-V=0,33) sowie mit der Lokalisation der ersten Metastasierung ( $p=0,09$ , Cramer-V=0,29, s. Kapitel 4.3.2.2). Nach Cleff [91] bestand zwischen den erstgenannten Korrelationspartnern ein mittlerer, zwischen den letztgenannten Korrelationspartnern ein schwacher Zusammenhang.

In einer durch einen Log-Rank-Test ausgewerteten Kaplan-Meier-Darstellung bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einer Remissionskinetik kleiner/gleich Median und Patienten mit einer Remissionskinetik größer Median ( $p=0,33$ ). Der Wertebereich des in einer univariaten Cox-Regressions-Analyse ermittelten Konfidenzintervalls des HR (95%-Konfidenzintervall 0,70 – 2,95) spiegelt dieses nicht signifikante Ergebnis wider und spricht dafür, dass die Remissionskinetik kolorektaler Lebermetastasen keine Bedeutung für das Gesamtüberleben hat (s. Kapitel 4.3.3.2).

#### **5.2.2.1.2 Vergleich der Remissionskinetik des Tumorumens über die Zeit mit konzeptionell ähnlichen kinetischen Parametern**

In den letzten zehn Jahren wurden verschiedene kinetische Parameter kolorektaler Lebermetastasen mit konzeptioneller Ähnlichkeit zu der vorliegend untersuchten Remissionskinetik entwickelt, deren prognostische Bedeutung erfolgreich belegt werden konnte.

Hierzu zählen zunächst zwei von Claret *et al.* entworfene mathematische Modelle. Claret *et al.* nutzten diese mathematischen Modelle, um die Größenveränderungen von Lebermetastasen und weiterer Fernmetastasen kolorektaler Karzinome unter antineoplastischer Therapie zu simulieren [123, 124].

Anhand der *tumor growth inhibition* (TGI) wurde die simulierte, relative Reduktion des Durchmessers der Tumorknoten nach sieben Wochen [123] und auf Basis der *time to tumor growth* (TTG) die simulierte Dauer bis zum Erreichen des Tumornadirs als dem Zeitpunkt der geringsten Tumorknoten berechnet [124].

Auch die *early tumor shrinkage* (ETS) kolorektaler Lebermetastasen berücksichtigt den Zeitraum von Größenveränderungen, indem ihr Vorliegen beim ersten radiologischen Staging, d.h. sechs bis acht Wochen nach Initiierung der Erstlinientherapie, geprüft wird [125, 126]. Eine Reduktion von 10-30 % der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen im Verhältnis zur Ausgangsuntersuchung definiert das Vorliegen einer ETS [127]. Dies ist als Anzeichen einer Chemosensitivität zu bewerten. Hieran lässt sich das mutmaßliche Ausmaß der *depth of response* (DpR) abschätzen [128, 129]. Bei der DpR handelt es sich wie bei der TGI [123], TTG [124] und ETS um einen kinetischen Parameter, der die Reduktionskinetik kolorektaler Lebermetastasen darstellt und mit dem Überleben korreliert [127]. Im Gegensatz zu diesen handelt es sich jedoch bei der DpR um einen kinetischen Parameter, der zeitraum- und grenzwert-unabhängig die Dynamik der prozentualen Reduktion der Tumorknoten zwischen Ausgangsuntersuchung und Tumornadir kontinuierlich bemisst [127, 129].

Anders als die ETS und die DpR, die jeweils die prozentuale Reduktion der Tumorknoten zwischen zwei Zeitpunkten der Bildgebung widerspiegeln [127], gründet die vorliegende Methode der Remissionskinetik in einer etwa von Nishino formulierten Hypothese. Diese besagt, dass eventuell insbesondere solche Parameter, die die sequentiellen Größenveränderungen von Tumorknoten im longitudinalen Zeitverlauf einer antineoplastischen Therapie erfassen, es ermöglichen, ein Therapieansprechen abzubilden [130]. Konzeptionell könnte es sich bei der vorliegenden Remissionskinetik um einen derartigen Parameter handeln, da sie als Steigung einer linearen Regressionsgeraden aller Volumenveränderungen zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und Tumornadir die Tumorremission differenziert abbildet. Hierdurch ist es möglich, Volumenveränderungen und Zeit in ein Verhältnis zueinander zu setzen.

Die Prüfung der prognostischen Bedeutung einer der Remissionskinetik ähnelnden Methode findet sich in einer Studie von Bak *et al.* Die hierin als *beta* bezeichnete Steigung einer linearen Regressionsgeraden war einer der radiomischen, longitudinalen Parameter von Patienten mit metastasierten, EGFR-positiven pulmonalen Adenokarzinomen unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, die Bak *et al.* mit dem Überleben korrelierten. Die *beta* zugrundeliegende lineare Regressionsgerade integrierte alle Volumenveränderungen der Tumorknoten im zeitlichen Verlauf zwischen computertomographischer Ausgangsuntersuchung und der Feststellung einer progredienten Erkrankung gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1. Damit war der Wert von *beta* Ergebnis aller Volumenveränderungen während einer etwaigen initialen Tumorremission und der folgenden Tumorprogression. Hierdurch wurde *beta* [119] dem Umstand gerecht, dass sich die Größe von Tumorknoten je nach Behandlungsphase periodisch verändern kann.

Parameter wie *beta* [119], die den Wechsel von Größenabnahme und –zunahme abzubilden vermögen, könnten An *et al.* zufolge zwar dazu beitragen, die prognostische Bedeutung der Kinetik von Größenveränderungen besser zu erfassen [131]. Tatsächlich korrelierte *beta* in einer univariaten Überlebenszeitanalyse signifikant mit dem Gesamtüberleben [119].

Jedoch handelte es sich bei *beta* [119] um ein die Kinetik von Größenveränderungen simplifizierendes Modell, da *beta* [119] die Tumorremission und Tumorprogression nicht gesondert berücksichtigte.

Um die Frage zu beantworten, welche prognostische Bedeutung allein die Kinetik der Tumorremission der hepatischen Zielläsionen hat, wurde vorliegend die Prognostizität der Remissionskinetik untersucht. In der Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die Remissionskinetik (s. Kapitel 4.3.3.2) unterschied sich die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einer Remissionskinetik kleiner/gleich Median und Patienten mit einer Remissionskinetik größer Median nicht signifikant. Unter Berücksichtigung der methodischen Unterschiede findet sich ein vergleichbares Ergebnis in der kürzlich von Maitland *et al.* publizierten Studie. Hierin korrelierte die Regressionsrate kolorektaler Fernmetastasen ebenfalls nicht mit dem Gesamtüberleben (s. Kapitel 5.1.2) [99].

Das vorliegende Ergebnis, dass eine in kurzer Zeit stattfindende ausgeprägte Größenreduktion kolorektaler Lebermetastasen nicht mit einem längeren Gesamtüberleben korreliert, ist möglicherweise Ausdruck einer Tumorbiologie, die sich auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom findet:

Dieser hochmaligne Tumor zeigt zwar initial ein sehr gutes Therapieansprechen. In der Regel tritt jedoch unmittelbar danach ein Therapieversagen mit rascher Tumorprogression ein. Die Überlebensdauer von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom wird letztlich im Wesentlichen von der Frage bestimmt, wie lange der Tumor in Remission bleibt, wobei eine kurze Remissionsphase mit einem kürzeren Überleben korreliert [132]. Dieser Zusammenhang könnte auch für die Ergebnisse der Remissionskinetik und für das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom bedeutsam sein.

## **5.2.2.2 Bedeutung der Wachstumskinetik des Tumorumfanges über die Zeit**

### **5.2.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der frühen Progressionskinetik des Tumorumfanges über die Zeit**

Die Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Wachstumskinetik des Tumorumfanges über die Zeit erfolgte anhand der frühen Progressionskinetik. Die prospektiv evaluierbare frühe Progressionskinetik eines Patienten wurde berechnet als die pro Tag stattfindende Volumenzunahme der Zielläsionen zwischen der CT-Untersuchung des Tumornadirs und der ersten Re-Staging-CT, sofern sich formal eine Volumenprogression der Zielläsionen größer/gleich 44 % im Verhältnis zum

Tumornadir feststellen ließ (s. Kapitel 3.3.1.3). Der Grenzwert von größer/gleich 44 % wurde auf Basis der tumorvolumetrischen Definition einer progredienten Erkrankung gewählt (s. Kapitel 1.9.3).

Die frühe Progressionskinetik ließ sich für dieselbe Subgruppe von 41 Patienten berechnen, für die auch die Remissionskinetik ermittelt werden konnte (s. Kapitel 5.2.2.1.1). Der Median der frühen Progressionskinetik betrug 0,24 ml/d. Die anhand des Medians dichotomisierte frühe Progressionskinetik und die dichotomisierten klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika waren weitgehend unabhängig voneinander. Es bestand eine signifikante Korrelation mit dem histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumors ( $p=0,03$ , Cramer-V=0,37) und eine trendsignifikante Korrelation mit der Konzentration der alkalischen Phosphatase bei Erstdiagnose des Primärtumors ( $p=0,07$ , Cramer-V=0,37, s. Kapitel 4.3.2.3). Nach Cleff [91] bestand zwischen den Korrelationspartnern jeweils ein mittlerer Zusammenhang.

In einer durch einen Log-Rank-Test ausgewerteten Kaplan-Meier-Darstellung hatten Patienten mit einer frühen Progressionskinetik kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer frühen Progressionskinetik größer Median ( $p=0,04$ ). Eine univariate Cox-Regressions-Analyse ergab, dass Patienten mit einer frühen Progressionskinetik größer Median ein 2,12-mal höheres Risiko zu versterben hatten als Patienten mit einer frühen Progressionskinetik kleiner/gleich Median. Der Wertebereich des Konfidenzintervalls des HR (95%-Konfidenzintervall 1,03 – 4,36) spiegelt das signifikante Ergebnis des Log-Rank-Tests wider und deutet auf einen relevanten Effekt der frühen Progressionskinetik auf die Überlebenszeit hin (s. Kapitel 4.3.3.3).

#### **5.2.2.2.2 Vergleich der frühen Progressionskinetik des Tumorvolumens über die Zeit mit der Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome**

Die vorliegende Methode der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen und die Untersuchung ihrer prognostischen Bedeutung leiteten sich von einer von Lee *et al.* konzipierten und untersuchten Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome ab. Dies wird aus der folgenden Darstellung der Ergebnisse von Lee *et al.* ersichtlich [133].

Lee *et al.* untersuchten für das Gesamtüberleben prognostisch bedeutsame, kinetische Untersuchungsparameter EGFR-positiver pulmonaler Adenokarzinome, die mit Tyrosinkinase-Inhibitoren therapiert wurden. Hierfür werteten sie CT-Untersuchungen retrospektiv aus. In den CT-Untersuchungen wurden Durchmesseränderungen auf Basis der RECIST-Kriterien und Volumenänderungen mit Hilfe der semi-automatisierten Tumorvolumetrie bestimmt. Lee *et al.* berechneten auf Basis der pro Monat stattfindenden Volumenreduktion eine Regressionsrate für den Bildgebungszeitraum bis zum Tumornadir. Der Tumornadir wurde als Zeitpunkt des geringsten Tumorvolumens innerhalb des Bildgebungszeitraums definiert. Entsprechend wurde eine Progressionsrate für den sich anschließenden Zeitraum von Tumornadir bis Progress auf Basis der pro Monat stattfindenden Volumenzunahme berechnet [133]. Ein Progress lag in Anlehnung an die

RECIST-Kriterien bei einer Zunahme der Durchmessersumme der Tumorläsionen von größer 20 % vor. Weder in uni- noch in multivariaten Überlebenszeitanalysen korrelierte die Progressionsrate mit dem Gesamtüberleben [133].

Die Definition des Tumornadirs, die Berechnung der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen und die Evaluation ihrer prognostischen Bedeutung erfolgten in der vorliegenden Dissertation in Anlehnung an die Studie von Lee *et al* [133].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Untersuchung der Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome [133] und der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen dieser Dissertation besteht darin, dass die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen nicht mit dem Gesamtüberleben, sondern mit dem Post-Nadir-Überleben (PNÜ) korreliert wurde. Vorliegend wurde das PNÜ als Endpunkt der Überlebenszeitanalyse ausgewählt, weil die auf den Tumornadir folgende frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen lediglich Bedeutung für die Überlebensdauer nach dem Tumornadir haben kann. Bei einer Korrelation mit dem Gesamtüberleben wäre die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen Teil des eigentlichen Beobachtungszeitraums. In diesem Fall wäre ihre tatsächliche prognostische Bedeutung nicht korrekt abgebildet.

Dieser methodische Unterschied könnte der Grund für die kontrastierenden Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen und der Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome [133] sein. Bei einer Gegenüberstellung der Ergebnisse gilt es zudem zu berücksichtigen, dass zwei Kollektive mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen untersucht wurden. In diesem Zusammenhang ist es denkbar, dass die prognostische Bedeutung der auf den Tumornadir folgenden Wachstumsrate von der jeweils betrachteten Tumorentität (kolorektale Lebermetastasen vs. pulmonale Adenokarzinome einer molekular definierten Subgruppe [133]) und den jeweils eingesetzten Therapien abhängig war. Dass die Wachstumskinetik kolorektaler Fernmetastasen von prognostischer Bedeutung ist, konnten auch Maitland *et al.* in ihrer jüngst publizierten Studie zeigen [99] (s. Kapitel 5.1.2).

Ferner muss beim Vergleich der Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen und der Progressionsrate pulmonaler Adenokarzinome [133] beachtet werden, dass die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen fast ausschließlich für Patienten mit synchronen Metastasen evaluiert wurde (n=38,=92,68 % der Subgruppe). Dies verschlechterte die Prognose der untersuchten Patienten vermutlich zusätzlich angesichts der prognostischen Bedeutung dieses Metastasierungsmusters [19].

In Anlehnung an die Studie von Lee *et al* [133] erfolgte vorliegend die Berechnung der frühen Progressionskinetik der Zielläsionen eines Patienten als die pro Tag stattfindende Volumenzunahme zwischen der CT-Untersuchung des Tumornadirs und ihrem Volumen in der ersten Re-Staging-CT.

Hierdurch war es möglich, anhand der frühen Progressionskinetik das Wachstumspotenzial der Zielläsionen eines Patienten differenziert abzubilden. Dies wäre nur eingeschränkt möglich gewesen, wäre die frühe Progressionskinetik in Anlehnung an die Methode der Remissionskinetik als Steigung einer linearen Regressionsgeraden aller auf den Tumornadir folgenden progredienten Volumenveränderungen berechnet worden. Eine solche Berechnung hätte nämlich eventuell zur Folge, dass die positiven Effekte etwaiger nachfolgender Therapielinien den Wert der frühen Progressionskinetik verzerren.

### **5.2.3 Limitationen**

#### **5.2.3.1 Limitation des Studiendesigns und der Statistik**

Zu den Limitationen des Studiendesigns der vorliegenden Dissertation zählt ihr retrospektiver Charakter. Die hier erzielten Ergebnisse sollten entsprechend anhand weiterer Patientenkollektive validiert und schließlich prospektiv untersucht werden. Hierbei sollten einzelne Therapie-Regime und Therapielinien differentiell betrachtet werden. Dies war vorliegend aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Ein ausgewogenes Verhältnis potentiell prognostischer Parameter, beispielsweise des Metastasierungsmusters, wäre bei den zu untersuchenden Patientenkollektiven wünschenswert.

Auch die gewählte statistische Methode weist Limitationen auf. Dazu gehört die mangelnde Adjustierung für multiples Testen, weshalb die Bedeutung der beobachteten Korrelationen zwischen den dichotomisierten Untersuchungsparametern mit den dichotomisierten klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika nicht abschließend beurteilt werden kann. Denkbar wäre, dass die signifikanten bzw. trendsignifikanten Korrelationen auf einem Fehler erster Art beruhen und sich als nicht reproduzierbar erweisen. Eventuell hätten *Receiver Operating Characteristic*-Analysen der Untersuchungsparameter für die Korrelationsprüfungen und Überlebenszeitanalysen eine Grenzwertoptimierung und Identifikation von Grenzwerten mit höherer Trennschärfe als die vorliegend verwendeten Mediane ermöglicht. Dabei ist jedoch grundsätzlich zu berücksichtigen, dass jede kategoriale Dichotomisierung von Untersuchungsparametern potenziell zu statistischen Informationsverlusten führt [134-136].

Vorliegend wurde in Anlehnung an die dieser Dissertation zugrundeliegende Promotionsschrift von Bernadette Holtzem [86] keine multivariate Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Auf Grundlage der hier durchgeführten univariaten Überlebenszeitanalysen lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob das initiale Tumolvolumen, die Remissionskinetik und die frühe Progressionskinetik unabhängige Bedeutung für das Überleben haben.

### 5.2.3.2 Limitation der radiologischen Methode

Die Bestimmung des computertomographischen Volumens als Surrogat der Tumormasse [92] ist eine Methode mit inhärenten Limitationen. Zwar erscheint dieses Verfahren aufgrund der dreidimensionalen Form von Tumorerläsionen [71, 72] grundsätzlichen plausibel (s. Kapitel 5.1.2).

Die radiologische Bestimmung des Volumens liefert aber keine Informationen über die heterogene Zusammensetzung von Tumorerläsionen [137] mit ihren malignen und nicht-malignen Anteilen [138]. Somit kann die eigentliche Tumormasse einer Zielerläsion geringer sein, als ihr computertomographisches Volumen vermuten lässt. Infolgedessen ist es auch möglich, therapieinduzierte oder therapieunabhängig auftretende Volumenveränderungen fälschlicherweise auf eine Veränderung der Tumormasse zurückzuführen. Purkiss zufolge könnten diese stattdessen zum Beispiel auf einer Veränderung ihres benignen Anteils beruhen [138]. Die Möglichkeit einer alternativen Ursache limitiert die tumorvolumetrische Grundannahme, dass die radiologische Größenveränderung einer Tumorerläsion durch eine Veränderung ihrer Tumormasse bedingt ist (s. Kapitel 5.1.1).

Im Umkehrschluss ist zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe auf die Tumormasse hepatischer Tumorerläsionen nicht zwangsläufig eine Veränderung ihrer radiologischen Größe hervorruft [74, 139]. Anstelle einer Größenreduktion bewirken sie vornehmlich ein Sistieren weiteren Tumorwachstums [140, 141]. Zudem können sie charakteristische, morphologische Veränderungen hepatischer Tumorerläsionen induzieren [74]. Diese erschweren einen direkten Rückschluss von der radiologischen Größe auf die Tumormasse einer Tumorerläsion zusätzlich oder machen ihn sogar unzulässig.

Im Falle einer sogenannten Pseudoprogression [139] ist letzteres zutreffend: Hierbei kommt es trotz antineoplastischer Wirksamkeit zu einer radiologischen Größenzunahme, die als Zunahme der Tumormasse fehlgedeutet werden kann [142]. Um die Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe auf hepatische Tumorerläsionen dennoch radiologisch evaluieren zu können, wurden spezielle Kriterien des Tumoransprechens konzipiert. Diese berücksichtigen etwaige morphologische Veränderungen. Hierzu zählen zum Beispiel die *Modified CT Response Evaluation Criteria* [74]. Ursprünglich wurden diese Kriterien von Choi *et al.* zur Evaluation des Ansprechens gastrointestinaler Stromatumore auf eine Imatinib-Therapie entwickelt [143]. Chung *et al.* konnten jedoch zeigen, dass sie sich auch zur Evaluation des Therapieansprechens kolorektaler Lebermetastasen auf eine Bevacizumab-Kombinationstherapie eignen [144].

Bevacizumab zählt zu denjenigen zielgerichteten Wirkstoffen, deren zytostatische Wirksamkeit auf die Tumormasse kolorektaler Lebermetastasen nicht zwingend zu ihrer radiologischen Größenreduktion führt [74, 145]. Radiologische Indikatoren der Wirksamkeit von Bevacizumab sind stattdessen vornehmlich morphologische Veränderungen wie eine schärfere Berandung und einheitliche Dichteminderung kolorektaler Lebermetastasen [74, 84]. Ein Verlust dieser remissionsspezifischen morphologischen Veränderungen gilt wiederum als frühes Zeichen ihrer

Progression, auf die erst im weiteren Verlauf eine Größenzunahme folgt [146]. Chun *et al.* formulierten hierauf basierende morphologische Kriterien des Tumoransprechens, die die Veränderungen der Tumormasse kolorektaler Lebermetastasen unter einer Bevacizumab-Kombinationstherapie reflektieren und prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben haben [84]. Aufgrund der besonderen radiologischen Effekte einer Therapie mittels Bevacizumab ist es fraglich, ob sich deren Wirksamkeit allein durch die Auswertung radiologischer Größenveränderungen [84, 146] ohne gleichzeitige Berücksichtigung oben genannter Veränderungen korrekt abbilden lässt. Auch die Anwendbarkeit der gewählten tumorvolumetrischen Methode ist gegebenenfalls bei denjenigen 18 Patienten (=38,30 %) des hier untersuchten Gesamtkollektivs limitiert, deren Zielläsionen im weiteren Behandlungsverlauf ab Therapielinie 2 unter anderem mit Bevacizumab therapiert wurden (s. Kapitel 10.1, Tabelle 14). Eine Analyse der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen durch die Bestimmung ihrer frühen Progressionskinetik ermöglicht es jedoch eventuell, die Prognose der Patienten bei Therapie mit Bevacizumab abzuschätzen und dessen Wirksamkeit abzubilden. Dies wird aus dem folgenden Kapitel ersichtlich.

#### **5.2.4 Ausblick**

Die Untersuchungsparameter des initialen Tumorzvolumens und der frühen Progressionskinetik könnten vorbehaltlich einer weitergehenden und insbesondere prospektiven Validierung einen Beitrag zur Verbesserung der Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms leisten.

So ließe sich aus der prätherapeutischen Bestimmung des initialen Tumorzvolumens kolorektaler Lebermetastasen das Gesamtüberleben von Patienten genauer abschätzen. Hieraus könnten therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden, wie beispielsweise die Auswahl einer intensiveren Erstlinientherapie in Anbetracht eines hohen initialen Tumorzvolumens und folglich reduzierter Prognose.

Vorliegend war es möglich, die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen für eine Subgruppe von 41 Patienten (=87,23 %) des Gesamtkollektivs zu berechnen. Die frühe Progressionskinetik könnte auch in weiteren Kollektiven dazu dienen, die Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen für alle Patienten mit progredienten Zielläsionen unter laufender antineoplastischer Therapie prospektiv evaluierbar zu machen. Die prognostische Bedeutung dieses Untersuchungsparameters berücksichtigend wäre es denkbar, die frühe Progressionskinetik als ein Indikationskriterium für die Auswahl und Intensität einer Zweitlinientherapie heranzuziehen.

Die Evaluation des initialen Tumorzvolumens und der frühen Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen könnte selbst bei einer Therapie mit zielgerichteten Wirkstoffen Prognoseabschätzungen ermöglichen und somit Therapieentscheidungen erleichtern:

Die Wirksamkeit zielgerichteter Wirkstoffe [97] wie beispielsweise Bevacizumab induziert nicht zwingend eine radiologische Größenreduktion kolorektaler Lebermetastasen [74, 145]. Die RECIST-

Kriterien können aus diesem Grund nur eingeschränkt die Wirksamkeit dieser Therapien abbilden [147] und eignen sich gegebenenfalls nicht zur Prognoseabschätzung [84]. Es bedarf daher radiologischer Parameter, die nicht ausschließlich auf der Prämisse einer radiologischen Größenreduktion beruhen, um die Wirksamkeit dieser Therapien zu evaluieren und prognostische Vorhersagen zu treffen [97].

Für die Prognoseabschätzung bietet sich eventuell die Bestimmung des initialen Tumolvolumens an, das unabhängig von etwaigen Größenveränderungen prätherapeutisch untersucht werden kann.

Für die Prognoseabschätzung und Therapieevaluation könnte die frühe Progressionskinetik als volumetrische Wachstumsrate trotz der radiologischen Besonderheiten einer Therapie mit Bevacizumab (s. Kapitel 5.2.3.2) bestimmt werden und so zur Optimierung Bevacizumab-haltiger Kombinationstherapien kolorektaler Lebermetastasen beitragen. Seyal *et al.* zufolge kann nämlich insbesondere die volumetrische Wachstumsrate kolorektaler Lebermetastasen den Therapieeffekt von Bevacizumab abbilden [118]. Selbiges gilt jüngsten Ergebnissen zufolge auch für den Therapieeffekt von Aflibercept, einem gegen den VEGF gerichteten Fusionsprotein [99]. Zudem deuten präklinische Analysen darauf hin, dass gegen den VEGF gerichtete Therapien zu einer Verlangsamung der Wachstumsrate von Tumorkläsionen führen [148]. Im Hinblick auf die verzögert einsetzende Größenzunahme bei der Progression kolorektaler Lebermetastasen unter Bevacizumab [146] böte die Bestimmung ihrer frühen Progressionskinetik im Vergleich zu den RECIST-Kriterien Version 1.1 [65] den Vorteil, dass sie die zeitliche Komponente der Größenveränderung berücksichtigt.

Ferner könnte die Entscheidung über eine Fortsetzung einer Bevacizumab-Therapie kolorektaler Lebermetastasen in Abhängigkeit ihrer frühen Progressionskinetik evaluiert werden. Anlass hierzu ist die Erkenntnis einer potenziellen Verlängerung des Gesamt- und Progressionsfreien Überlebens durch Fortführung eines Bevacizumab-Zusatzes über eine Progression hinaus [149]. Unterstützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen zur Wachstumsrate metastasierter Nierenzellkarzinome. Stein *et al.* konnten zeigen, dass Bevacizumab die Wachstumsrate der Tumorkläsionen reduzierte. Den Autoren zufolge hätte eine Fortführung der Bevacizumab-Therapie in einem längeren Überleben resultieren können [101]. Ähnliches konnten Ferté *et al.* auch bei einer Therapie mit dem antiangiogenetischen Wirkstoff Sorafenib beobachten [150], das dem für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassenen Regorafenib sehr ähnlich ist [151]. Anhand der prognostisch bedeutsamen volumetrischen Wachstumsrate metastasierter Nierenzellkarzinome konnten Ferté *et al.* die Wirksamkeit von Sorafenib evaluieren und belegen, dass Sorafenib trotz progredienter Tumorkläsionen weiterhin antineoplastische Wirkung hatte [150]. Dass in der jüngsten Publikation von Maitland *et al.* Aflibercept die analog zu Stein *et al.* [100, 101] berechnete, mit dem Gesamtüberleben korrelierende, Wachstumsrate kolorektaler Fernmetastasen reduzierte [99] (s. Kapitel 5.1.2), spricht ebenfalls für die vorab genannte Hypothese.

## 6. Zusammenfassung

Etwa die Hälfte aller kolorektalen Karzinome entwickeln Fernmetastasen, was mit einer deutlichen Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert ist. Im Hinblick auf die dringend notwendige Optimierung der Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist es von entscheidender Bedeutung, prognostische Faktoren zu identifizieren, an denen sich Therapieentscheidungen ausrichten lassen könnten. Mit diesem Ziel erfolgte vorliegend die Evaluation der prognostischen Bedeutung des jeweils prospektiv evaluierbaren initialen Tumolvolumens sowie der Remissions- und der Wachstumskinetik kolorektaler Lebermetastasen für die Überlebenszeit.

Für dieses Untersuchungsziel wurden die CT-Untersuchungen von 47 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen retrospektiv ausgewertet. Da sich das radiologische Tumolvolumen dazu eignet, die Tumormasse einer Tumorkläsion abzubilden, wurden in jeder CT-Untersuchung eines Patienten die Volumina von bis zu zwei kolorektalen Lebermetastasen mit Hilfe der semi-automatisierten Tumorumetrie bestimmt. Die Auswahl dieser, als Zielläsionen fungierenden, kolorektalen Lebermetastasen erfolgte in Anlehnung an die Vorgaben der RECIST-Kriterien Version 1.1. Nach Addition der Volumina und longitudinaler Analyse der Volumenveränderungen der Zielläsionen der Patienten wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt, um das vorab genannte Ziel dieser Dissertation zu erreichen.

Das initiale Tumolvolumen entsprach dem summierten Volumen der Zielläsionen in der ersten CT-Untersuchung, der prätherapeutischen Ausgangsuntersuchung eines Patienten. Die Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf das initiale Tumolvolumen ergab, dass Patienten mit einem initialen Tumolvolumen kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit einem initialen Tumolvolumen größer Median. Letztere Patientengruppe hatte ein mehr als doppelt so hohes Risiko zu versterben. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass es sich wie beim Durchmesser auch beim initialen Tumolvolumen kolorektaler Lebermetastasen um ein radiologisches Größenmaß handelt, das für die Prognose von Patienten von Bedeutung ist. Die negativ prognostische Bedeutung des initialen Tumolvolumens berücksichtigend könnte ihre Bestimmung in Zukunft eine Entscheidungshilfe im Hinblick auf die Intensität einer Erstlinientherapie darstellen.

Die Remissionskinetik wurde berechnet als Steigung einer linearen Regressionsgeraden der volumetrischen Messwerte der Zielläsionen eines Patienten zwischen prätherapeutischer Ausgangsuntersuchung und der CT-Untersuchung des Tumornadirs, sofern sich formal eine progrediente Erkrankung gemäß tumorvolumetrischer Definition im Verhältnis zum Tumornadir feststellen ließ. Die Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die Remissionskinetik ergab, dass keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einer Remissionskinetik kleiner/gleich Median und Patienten mit einer Remissionskinetik größer Median

bestanden. Dass eine rasche, ausgeprägte Volumenreduktion kolorektaler Lebermetastasen nicht mit einem längeren Überleben korreliert, könnte darauf zurückzuführen sein, dass wie etwa beim kleinzelligen Lungenkarzinom die Frage, wie lange die kolorektalen Lebermetastasen in Remission verbleiben, für die Überlebenszeit bedeutsam ist.

Die Beschreibung der Wachstumskinetik erfolgte durch Ermittlung der frühen Progressionskinetik der Zielläsionen eines Patienten. Die frühe Progressionskinetik wurde berechnet als die pro Tag stattfindende Volumenzunahme zwischen der CT-Untersuchung des Tumornadirs und dem Volumen in der ersten Re-Staging-CT, sofern sich formal eine progrediente Erkrankung gemäß tumorvolumetrischer Definition im Verhältnis zum Tumornadir feststellen ließ. Die Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die frühe Progressionskinetik ergab, dass Patienten mit einer frühen Progressionskinetik kleiner/gleich Median eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit einer frühen Progressionskinetik größer Median. Patienten mit einer frühen Progressionskinetik größer Median hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko zu versterben. Dieses Ergebnis zeigt, dass die frühe Progressionskinetik kolorektaler Lebermetastasen von prognostischer Bedeutung ist. Ihre Bestimmung könnte daher in Zukunft die prognostische Vorhersage kolorektaler Lebermetastasen verbessern und eine neuartige Methode darstellen, ihr Wachstums- und Malignitätspotenzial unter laufender antineoplastischer Therapie prospektiv abzubilden. Hieraus können wichtige Informationen mit Implikationen für die Zweitlinientherapie abgeleitet werden.

Fernziel weiterführender Studien wäre eine prospektive Validierung der Untersuchungsparameter unter differentieller Betrachtung einzelner Therapie-Regime und Therapielinien bei gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer potenziell prognostischer Parameter.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F, *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. 2018. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today> [zuletzt aufgerufen am 27. Mai 2020].
2. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019. 12. Ausgabe, Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): 394-424.
4. Marzouk O, Schofield J, *Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer*. *Cancers (Basel)*, 2011. **3**(2): 2767-810.
5. Simms L, Barraclough H, Govindan R, *Biostatistics primer: what a clinician ought to know--prognostic and predictive factors*. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(6): 808-13.
6. 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 05. Februar 2019].
7. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Heinemann V, Meybier T, Pritzkeleit R, Scheithauer W, Thaler J, Weitz J, Wörmann B, *Kolonkarzinom*. 2018. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [zuletzt aufgerufen am 15. Januar 2021].
8. Brenner H, Kloor M, Pox CP, *Colorectal cancer*. *Lancet.*, 2014. **383**(9927): 1490-1502.
9. Czymek R, Roblick UJ, Bruch HP, *Kolonkarzinom*. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date.*, 2013. **7**(4): 239-265.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Darmkrebs im frühen Stadium: Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten. Patientenleitlinie*. Berlin, 2014. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Darmkrebs\\_im\\_fruhen\\_Stadium\\_v2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Darmkrebs_im_fruhen_Stadium_v2.pdf) [abgerufen am 03. Februar 2019].
11. Compton CC, *Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features*. *Mod Pathol*, 2003. **16**(4): 376-88.
12. Fibbe C, *Sequenzielle Therapie beim kolorektalen Karzinom – eine Orientierung für den Nicht-Onkologen*. *Arzneiverordnung in der Praxis.*, 2018. **45**(1): 13-22.
13. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI, *Malignant colorectal polyps*. *World J Gastroenterol.*, 2010. **16**(25): 3103-11.
14. *Colon and Rectum*. 2017. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, und Wittekind C (Hrsg.): *TNM Classification of Malignant Tumors*. 8th Edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, UK: 73-76.
15. Song YX, Gao P, Wang ZN, Liang JW, Sun Z, Wang MX, Dong YL, Wang XF, Xu HM, *Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer?* *PLoS One.*, 2012. **7**(3): e34087.
16. Liang JW, Gao P, Wang ZN, Song YX, Xu YY, Wang MX, Dong YL, Xu HM, *The integration of macroscopic tumor invasion of adjacent organs into TNM staging system for colorectal cancer*. *PLoS One.*, 2012. **7**(12): e52269.
17. Bruin SC, Klijn C, Liefers G-J, Braaf LM, Joosse SA, van Beers EH, Verwaal VJ, Morreau H, Wessels LF, van Velthuysen M-L, Tollenaar RA, Van't Veer LJ, *Specific genomic aberrations in primary colorectal cancer are associated with liver metastases*. *BMC Cancer.*, 2010. **10**: 662.
18. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS, *Colorectal cancer: Metastases to a single organ*. *World J Gastroenterol.*, 2015. **21**(41): 11767-76.
19. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, Modest DP, Heinemann V, *Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer*. *Visc Med.*, 2017. **33**(1): 70-75.

20. Arnold D, Stein A, *Kolorektales Karzinom: Innovationen bei den multimodalen Therapien*. Dtsch Arztebl International., 2014. **111**(6): -12-.
21. Tan EK, Ooi LL, *Colorectal cancer liver metastases - understanding the differences in the management of synchronous and metachronous disease*. Ann Acad Med Singapore., 2010. **39**(9): 719-15.
22. Huguen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID, *Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype*. Ann Oncol, 2014. **25**(3): 651-7.
23. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, Coussens LM, Gast CE, Geltzeiler CB, Hansen L, Kelley KA, Lopez CD, Rana SR, Ruhl R, Tsikitis VL, Vaccaro GM, Wong MH, Mayo SC, *Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions*. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017. **3**(2): 163-173.
24. Frankel TL, Gian RK, Jarnagin WR, *Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis*. J Gastrointest Oncol, 2012. **3**(1): 11-8.
25. National Collaborating Centre for Cancer (UK), *Colorectal Cancer: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer*. 2011. NICE Clinical Guidelines, No. 131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116638/> [abgerufen am 06. Februar 2019].
26. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, Bernieri MG, Redler A, Catalano C, D'Ambrosio F, *Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance*. World J Gastroenterol., 2014. **20**(29): 9998-10007.
27. Schima W, Kulinna C, Langenberger H, Ba-Ssalamah A, *Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR?* Cancer Imaging., 2005. **5**(Spec No A): S149-56.
28. Arnold D, Rummeny EJ, Kirchner T, Ridwelski K, Oettle H, Hartmann JT, Moehler M, Hölscher A, Lang H, Schlitt HJ, Neuhaus P, *[Diagnosis and treatment of liver metastases from primary colorectal tumor]*. Onkologie., 2009. **32**(Suppl 2): 7-12.
29. Grundmann RT, *Aktueller Stand der Chirurgie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome*. Chir Gastroenterol., 2008. **24**(3): 192-199.
30. Neumann UP, Neuhaus P, *Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen*. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date, 2010. **4**(3): 155-168.
31. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, Ricard I, Lang H, Bemelmans M, Becker T, Rentsch M, Seehofer D, Bruns CJ, Gebauer B, Modest HI, Held S, Folprecht G, Heinemann V, Neumann UP, *Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3*. Eur J Cancer., 2018. **88**: 77-86.
32. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP, *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): 649-55.
33. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH, *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg., 1999. **230**(3): 309-18; discussion 318-21.
34. Slessor AA, Georgiou P, Brown G, Mudan S, Goldin R, Tekkis P, *The tumour biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: a systematic review*. Clin Exp Metastasis., 2013. **30**(4): 457-70.
35. Schreckenbach T, Trojan J, Vogl TJ, Liese J, Bechstein WO, Mönch C, *Lebermetastasen kolorektaler Karzinome*. Onkologie., 2012. **18**(5): 445-458.
36. Petre EN, Sofocleous C, *Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease*. Visc Med., 2017. **33**(1): 62-68.
37. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Folprecht G, Van Cutsem E, Ducreux M, Nordlinger B, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG), *Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial*. J Natl Cancer Inst., 2017. **109**(9).
38. Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price TJ, *Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer*. Cancer Treat Rev., 2016. **50**: 148-154.

39. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P, *Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy*. J Clin Oncol., 2010. **28**(23): 3687-94.
40. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B, *Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer*. J Surg Oncol., 2004. **88**(2): 78-85.
41. Zervoudakis A, Boucher T, Kemeny NE, *Treatment Options in Colorectal Liver Metastases: Hepatic Arterial Infusion*. Visc Med., 2017. **33**(1): 47-53.
42. Atreya CE, Yaeger R, Chu E, *Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: From Current Standards to Future Molecular Targeted Approaches*. 2017. In: Dizon DS, Pennell N, Rugo HS, Pickell LF, Melchione C, und Dottellis D (Hrsg.): AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 2017 EDUCATIONAL BOOK: "Making a Difference in Cancer Care WITH YOU". Volume 37, American Society of Clinical Oncology, Inc., Chicago, IL, USA: 246-256.
43. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G, *Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies*. Surgeon, 2015. **13**(2): 83-90.
44. Carethers JM, *Systemic treatment of advanced colorectal cancer: tailoring therapy to the tumor*. Therap Adv Gastroenterol., 2008. **1**(1): 33-42.
45. Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, Arnold D, *Treatment decisions in metastatic colorectal cancer - Beyond first and second line combination therapies*. Cancer Treat Rev, 2017. **59**: 54-60.
46. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, *Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Ann Oncol., 2015. **26**(1): 13-21.
47. Shi Q, Mandrekar SJ, Sargent DJ, *Future Directions in the Treatment of Colorectal Cancers: Designs for Biomarker-Driven Clinical Trials*. 2014. In: Benson III AB, Chakravarthy AB, Hamilton SR, und Sigurdson ER (Hrsg.): Cancers of the Colon and Rectum A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. 1st Edition, Demos Medical Publishing, New York, NY, USA: 301-306.
48. Sundar R, Tan IBH, Chee CE, *Negative Predictive Biomarkers in Colorectal Cancer: PRESSING Ahead*. J Clin Oncol, 2019. **37**(33): 3066-3068.
49. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V, *The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials*. Eur J Cancer., 2017. **70**: 87-98.
50. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, Cabiddu M, Iacovelli R, Bossi I, Lonati V, Ghilardi M, de Braud F, Barni S, *Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis*. Eur J Cancer., 2015. **51**(5): 587-94.
51. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP, AVEX study investigators, *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol., 2013. **14**(11): 1077-1085.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie*. 2011. Rapid Report, Auftrag: A10-05, Version 1.0. [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf) [abgerufen am 5. März 2018].
53. Kemp R, Prasad V, *Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?* BMC Med., 2017. **15**(1): 134.

54. Biomarkers Definitions Working Group, *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther., 2001. **69**(3): 89-95.
55. Sherrill B, Kaye JA, Sandin R, Cappelleri JC, Chen C, *Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology*. Onco Targets Ther, 2012. **5**: 287-96.
56. U.S. Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)), *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry* 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [abgerufen am 16. Juli 2019].
57. McCain JA, *The ongoing evolution of endpoints in oncology*. Manag Care., 2010. **19**(5 Suppl 1): 1-11.
58. Rothe JH, Grieser C, Lehmkuhl L, Schnapauff D, Fernandez CP, Maurer MH, Mussler A, Hamm B, Denecke T, Steffen IG, *Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography—comparison of RECIST and volumetric algorithms*. Eur J Radiol., 2013. **82**(11): 1831-9.
59. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR, *Tumor response evaluation in oncology: current update*. J Comput Assist Tomogr., 2010. **34**(4): 479-84.
60. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y, Berg E, Fujii H, Kubo A, Blomqvist L, *Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations*. Radiographics., 2008. **28**(2): 329-44.
61. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A, *Reporting results of cancer treatment*. Cancer., 1981. **47**(1): 207-14.
62. Bradbury P, Seymour L, *Tumor Shrinkage and Objective Response Rates*. 2010. In: DeVita VT, Lawrence TS, und Rosenberg SA (Hrsg.): Cancer: Principles and Practice of Oncology-Annual Advances in Oncology. Volume 1,1st Edition, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA: 265.
63. Cruite I, Osman S, Dighe M, *An update on criteria for assessing tumor response to treatment*. Curr Probl Diagn Radiol., 2013. **42**(5): 209-19.
64. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG, *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst., 2000. **92**(3): 205-16.
65. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J, *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer., 2009. **45**(2): 228-47.
66. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J, *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer., 2006. **42**(8): 1031-9.
67. Villaruz LC, Socinski MA, *The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement*. Clin Cancer Res., 2013. **19**(10): 2629-36.
68. Fabel M, Bolte H, *[Automated procedure for volumetric measurement of metastases: estimation of tumor burden]*. Radiologe., 2008. **48**(9): 857-62.
69. Kang H, Lee HY, Lee KS, Kim JH, *Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts*. Korean J Radiol., 2012. **13**(4): 371-90.
70. Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C, *Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria*. Eur Radiol., 2006. **16**(4): 781-90.
71. Griffini P, Smorenburg SM, Verbeek FJ, van Noorden CJ, *Three-dimensional reconstruction of colon carcinoma metastases in liver*. J Microsc., 1997. **187**(Pt 1): 12-21.
72. Weiswald LB, Bellet D, Dangles-Marie V, *Spherical cancer models in tumor biology*. Neoplasia., 2015. **17**(1): 1-15.
73. Korn RL, Crowley JJ, *Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors*. Clin Cancer Res., 2013. **19**(10): 2607-12.

74. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MP, Harmath CB, Sandrasegaran K, Miller FH, Salem R, Yaghmai V, *Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging*. Radiographics., 2013. **33**(6): 1781-800.
75. Mantatzis M, Kakolyris S, Amarantidis K, Karayiannakis A, Prassopoulos P, *Treatment response classification of liver metastatic disease evaluated on imaging. Are RECIST unidimensional measurements accurate?* Eur Radiol., 2009. **19**(7): 1809-16.
76. Warren KE, Patronas N, Aikin AA, Albert PS, Balis FM, *Comparison of one-, two-, and three-dimensional measurements of childhood brain tumors*. J Natl Cancer Inst., 2001. **93**(18): 1401-5.
77. Yan J, Schwartz LH, Zhao B, *Semiautomatic segmentation of liver metastases on volumetric CT images*. Med Phys, 2015. **42**(11): 6283-93.
78. Aykan NF, Ozatli T, *Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations*. World J Clin Oncol, 2020. **11**(2): 53-73.
79. Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RT, Reznick RH, *CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size*. Br J Radiol., 2000. **73**(875): 1178-84.
80. Ak G, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, Ozkan R, Ozden H, *Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma*. Eur J Radiol, 2010. **74**(1): 130-5.
81. Schwartz LH, Zhao B, *Assessment of Response to Treatment*. 2010. In: Husband DJE und Reznick RH (Hrsg.): Husband and Reznick's Imaging in Oncology. Volume 1,3rd Edition, Informa Healthcare, 51-54.
82. Choi JH, Ahn MJ, Rhim HC, Kim JW, Lee GH, Lee YY, Kim IS, *Comparison of WHO and RECIST criteria for response in metastatic colorectal carcinoma*. Cancer Res Treat., 2005. **37**(5): 290-3.
83. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR, Reiser MF, Berger F, *Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria*. Eur J Radiol, 2013. **82**(6): 951-8.
84. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM, *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases*. Jama, 2009. **302**(21): 2338-44.
85. Aprile G, Giuliani F, Lutrino SE, Fontanella C, Bonotto M, Rihawi K, Fasola G, *Maintenance Therapy in Colorectal Cancer: Moving the Artillery Down While Keeping an Eye on the Enemy*. Clin Colorectal Cancer, 2016. **15**(1): 7-15.
86. Holtzem B, *Evaluation der Effektivität von Chemo- und Immuntherapien bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom in der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern*. 2010. Med. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München. Deutsche Nationalbibliothek, Leipzig Frankfurt.
87. Winter KS, Hofmann FO, Thierfelder KM, Holch JW, Hesse N, Baumann AB, Modest DP, Stintzing S, Heinemann V, Rieke J, Sommer WH, D'Anastasi M, *Towards volumetric thresholds in RECIST 1.1: Therapeutic response assessment in hepatic metastases*. Eur Radiol., 2018.
88. Heerink WJ, Solouki AM, Vliegthart R, Ruiter SJS, Sieders E, Oudkerk M, de Jong KP, *The relationship between applied energy and ablation zone volume in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis*. Eur Radiol, 2018. **28**(8): 3228-3236.
89. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Kullmann F, Scheithauer W, Scholz M, Müller S, Link H, Rost A, Hoffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Miller-Phillips L, Kirchner T, Jung A, von Einem JC, Modest DP, Heinemann V, *Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial*. Int J Cancer, 2018. **142**(5): 1047-1055.

90. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Heintges T, Kahl C, Kullmann F, Scheithauer W, Moehler M, Jelas I, Modest DP, Westphalen CB, von Einem JC, Michl M, Heinemann V, *Relevance of baseline carcinoembryonic antigen for first-line treatment against metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial)*. Eur J Cancer, 2019. **106**: 115-125.
91. Cleff T, *Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse*. 2011. 2. Auflage, Gabler Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, 92.
92. Dachman AH, MacEneaney PM, Adedipe A, Carlin M, Schumm LP, *Tumor size on computed tomography scans: is one measurement enough?* Cancer., 2001. **91**(3): 555-60.
93. Pupulim LF, Ronot M, Paradis V, Chemouny S, Vilgrain V, *Volumetric measurement of hepatic tumors: Accuracy of manual contouring using CT with volumetric pathology as the reference method*. Diagn Interv Imaging, 2018. **99**(2): 83-89.
94. Mandrekar SJ, An MW, Meyers J, Grothey A, Bogaerts J, Sargent DJ, *Evaluation of alternate categorical tumor metrics and cut points for response categorization using the RECIST 1.1 data warehouse*. J Clin Oncol, 2014. **32**(8): 841-50.
95. Schwartz LH, Seymour L, Litiere S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, de Vries E, *RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group*. Eur J Cancer, 2016. **62**: 138-45.
96. Labby ZE, Armato SG 3rd, Dignam JJ, Straus C, Kindler HL, Nowak AK, *Lung volume measurements as a surrogate marker for patient response in malignant pleural mesothelioma*. J Thorac Oncol., 2013. **8**(4): 478-86.
97. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, Del Rio AM, Song C, Pickhardt PJ, *Volumetric Versus Unidimensional Measures of Metastatic Colorectal Cancer in Assessing Disease Response*. Clin Colorectal Cancer, 2017. **16**(4): 324-333.e1.
98. Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M, *Evaluation of liver tumour response by imaging*. JHEP Rep, 2020. **2**(3): 100100.
99. Maitland ML, Wilkerson J, Karovic S, Zhao B, Flynn J, Zhou M, Hilden P, Ahmed FS, Dercle L, Moskowitz CS, Tang Y, Connors DE, Adam SJ, Kelloff G, Gonen M, Fojo T, Schwartz LH, Oxnard GR, *Enhanced Detection of Treatment Effects on Metastatic Colorectal Cancer with Volumetric CT Measurements for Tumor Burden Growth Rate Evaluation*. Clin Cancer Res, 2020. **26**(24): 6464-6474.
100. Stein WD, Figg WD, Dahut W, Stein AD, Hoshen MB, Price D, Bates SE, Fojo T, *Tumor growth rates derived from data for patients in a clinical trial correlate strongly with patient survival: a novel strategy for evaluation of clinical trial data*. Oncologist., 2008. **13**(10): 1046-54.
101. Stein WD, Yang J, Bates SE, Fojo T, *Bevacizumab Reduces the Growth Rate Constants of Renal Carcinomas: A Novel Algorithm Suggests Early Discontinuation of Bevacizumab Resulted in a Lack of Survival Advantage*. The Oncologist, 2008. **13**(10): 1055-1062.
102. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J, *Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(31): 4697-705.
103. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C, *Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen*. J Clin Oncol, 2012. **30**(28): 3499-506.
104. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, Kumamoto T, Iacono C, Andreatos N, Guglielmi A, Endo I, Pawlik TM, *The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors*. Ann Surg, 2018. **267**(1): 132-141.

105. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L, *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): 693-9.
106. Mazzaferro V, *Results of liver transplantation: with or without Milan criteria?* Liver Transpl, 2007. **13**(11 Suppl 2): S44-7.
107. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): 35-43.
108. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, Grant DR, Greig PD, Shapiro AM, Kneteman NM, *Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2008. **14**(8): 1107-15.
109. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM, *Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database*. Hepatology, 2009. **49**(3): 832-8.
110. Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, Loong CC, Chiou YY, Chiang JH, Lee PC, Huo TI, Lee SD, *A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System*. J Hepatol, 2010. **53**(1): 108-17.
111. Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, Del Gaudio M, Nardo B, Cavallari A, *Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival*. Arch Surg., 2002. **137**(10): 1187-92.
112. Lee YH, Hsia CY, Hsu CY, Huang YH, Lin HC, Huo TI, *Total tumor volume is a better marker of tumor burden in hepatocellular carcinoma defined by the Milan criteria*. World J Surg, 2013. **37**(6): 1348-55.
113. Li M-x, Zhao H, Bi X-y, Li Z-y, Huang Z, Han Y, Zhou J-g, Zhao J-j, Zhang Y-f, Wei W-q, Zhao D-b, Cai J-q, *Total tumor volume predicts survival following liver resection in patients with hepatocellular carcinoma*. Tumor Biology, 2016. **37**(7): 9301-9310.
114. Macaron C, Hanouneh IA, Lopez R, Aucejo F, Zein NN, *Total tumor volume predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria*. Transplant Proc, 2010. **42**(10): 4585-92.
115. Bhooshan N, Sharma NK, Badiyan S, Kaiser A, Moeslein FM, Kwok Y, Amin PP, Kudryasheva S, Chuong MD, *Pretreatment tumor volume as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer treated with selective internal radiation to the liver using yttrium-90 resin microspheres*. J Gastrointest Oncol, 2016. **7**(6): 931-937.
116. Planz VB, Lubner MG, Pickhardt PJ, *Volumetric analysis at abdominal CT: oncologic and non-oncologic applications*. Br J Radiol, 2019. **92**(1095): 20180631.
117. Gaddy TD, Wu Q, Arnheim AD, Finley SD, *Mechanistic modeling quantifies the influence of tumor growth kinetics on the response to anti-angiogenic treatment*. PLoS Computational Biology, 2017. **13**(12): e1005874.
118. Seyal AR, Parekh K, Arslanoglu A, Gonzalez-Guindalini FD, Tochetto SM, Velichko YS, Yaghmai V, *Performance of tumor growth kinetics as an imaging biomarker for response assessment in colorectal liver metastases: correlation with FDG PET*. Abdom Imaging., 2015. **40**(8): 3043-51.
119. Bak SH, Park H, Sohn I, Lee SH, Ahn MJ, Lee HY, *Prognostic Impact of Longitudinal Monitoring of Radiomic Features in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. Sci Rep, 2019. **9**(1): 8730.
120. Lee CK, Lord S, Marschner I, Wu YL, Sequist L, Rosell R, Fukuoka M, Mitsudomi T, Asher R, Davies L, GebSKI V, Gralla R, Mok T, Yang JC, *The Value of Early Depth of Response in Predicting Long-Term Outcome in EGFR-Mutant Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2018. **13**(6): 792-800.

121. Zharinov GM, Bogomolov OA, Neklasova NY, Raskin GA, Chepurnaya IV, Bugrov SN, Anisimov VN, *Prognostic value of tumor growth kinetic parameters in prostate cancer patients*. *Oncotarget*, 2019. **10**(49): 5020-5027.
122. Parekh A, Das D, Das S, Dhara S, Biswas K, Mandal M, Das S, *Bioimpedimetric analysis in conjunction with growth dynamics to differentiate aggressiveness of cancer cells*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): 783.
123. Claret L, Girard P, Hoff PM, Cutsem EV, Zuideveld KP, Jorga K, Fagerberg J, Bruno R, *Model-Based Prediction of Phase III Overall Survival in Colorectal Cancer on the Basis of Phase II Tumor Dynamics*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(25): 4103-4108.
124. Claret L, Gupta M, Han K, Joshi A, Sarapa N, He J, Powell B, Bruno R, *Evaluation of Tumor-Size Response Metrics to Predict Overall Survival in Western and Chinese Patients With First-Line Metastatic Colorectal Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. **31**(17): 2110-2114.
125. Modest DP, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Scheithauer W, Kirchner T, Jung A, Stauch M, von Einem JC, Moehler M, Held S, Heinemann V, Fire-3 study investigators, *Relation of early tumor shrinkage (ETS) observed in first-line treatment to efficacy parameters of subsequent treatment in FIRE-3 (AIOKRK0306)*. *Int J Cancer.*, 2017. **140**(8): 1918-1925.
126. Giessen C, Laubender RP, Fischer von Weikersthal L, Schalhorn A, Modest DP, Stintzing S, Haas M, Mansmann UR, Heinemann V, *Early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer: retrospective analysis from an irinotecan-based randomized first-line trial*. *Cancer Sci*, 2013. **104**(6): 718-24.
127. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, Giessen-Jung C, Michl M, Mansmann UR, *Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)*. *Eur J Cancer.*, 2015. **51**(14): 1927-36.
128. Holch JW, Held S, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Heintges T, Kahl C, Kullmann F, Scheithauer W, Moehler M, von Einem JC, Michl M, Heinemann V, *Relation of cetuximab-induced skin toxicity and early tumor shrinkage in metastatic colorectal cancer patients: results of the randomized phase 3 trial FIRE-3 (AIO KRK0306)*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(1): 72-78.
129. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Held S, Giessen-Jung C, Moehler M, Jagenburg A, Kirchner T, Jung A, Heinemann V, *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(10): 1426-1434.
130. Nishino M, *Tumor Response Assessment for Precision Cancer Therapy: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Beyond*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018. **38**: 1019-1029.
131. An MW, Mandrekar SJ, Branda ME, Hillman SL, Adjei AA, Pitot HC, Goldberg RM, Sargent DJ, *Comparison of continuous versus categorical tumor measurement-based metrics to predict overall survival in cancer treatment trials*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(20): 6592-9.
132. Pietanza MC, Byers LA, Minna JD, Rudin CM, *Small cell lung cancer: will recent progress lead to improved outcomes?* *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(10): 2244-55.
133. Lee JH, Lee HY, Ahn MJ, Park K, Ahn JS, Sun JM, Lee KS, *Volume-based growth tumor kinetics as a prognostic biomarker for patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a case control study*. *Cancer Imaging.*, 2016. **16**:5.
134. Cohen J, *The Cost of Dichotomization*. *Appl Psychol Meas.*, 1983. **7**(3): 249-253.
135. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W, *Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea*. *Stat Med*, 2006. **25**(1): 127-41.
136. Dawson NV, Weiss R, *Dichotomizing continuous variables in statistical analysis: a practice to avoid*. *Med Decis Making.*, 2012. **32**(2): 225-6.

137. Rao SX, Lambregts DM, Schnerr RS, Beckers RC, Maas M, Albarello F, Riedl RG, Dejong CH, Martens MH, Heijnen LA, Backes WH, Beets GL, Zeng MS, Beets-Tan RG, *CT texture analysis in colorectal liver metastases: A better way than size and volume measurements to assess response to chemotherapy?* United European Gastroenterol J., 2016. **4**(2): 257-63.
138. Purkiss SF, *Theoretical evaluation of measurements used to assess the growth of colorectal hepatic metastases.* Eur J Surg., 1998. **164**(11): 803-9.
139. Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH, *Liver metastases in the era of molecular targeted therapy: new faces of treatment response.* AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(1): W15-28.
140. Zhao B, Schwartz LH, *Imaging in Clinical Trials.* 2010. In: Kelly WK und Halabi S (Hrsg.): *Oncology Clinical Trials: Successful Design, Conduct and Analysis.* 1st Edition, Demos Medical Publishing New York, NY, USA: 243.
141. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL, *RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline.* Eur Radiol, 2010. **20**(6): 1456-67.
142. Lee IS, Choi SJ, Seo CR, Kim JS, *Comparison of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors with Volumetric Measurement for Evaluation of Response and Overall Survival with Liver Metastases from Colorectal Cancer.* J Korean Soc Radiol, 2019. **80**(5): 906-918.
143. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS, *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.* J Clin Oncol, 2007. **25**(13): 1753-9.
144. Chung WS, Park MS, Shin SJ, Baek SE, Kim YE, Choi JY, Kim MJ, *Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(4): 809-15.
145. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, Cleary JM, Ramaiya NH, Shinagare AB, *Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer.* Radiographics, 2014. **34**(7): 1908-28.
146. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey JN, Kaur H, Kopetz S, Loyer EM, *CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **197**(6): W1060-6.
147. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S, *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(10): 1065-75.
148. Bagri A, Berry L, Gunter B, Singh M, Kasman I, Damico LA, Xiang H, Schmidt M, Fuh G, Hollister B, Rosen O, Plowman GD, *Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy.* Clin Cancer Res, 2010. **16**(15): 3887-900.
149. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Vieitez JM, Bouche O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduna V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, Andre T, Kubicka S, *Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(1): 29-37.
150. Ferte C, Koscielny S, Albiges L, Rocher L, Soria JC, Iacovelli R, Loriot Y, Fizazi K, Escudier B, *Tumor growth rate provides useful information to evaluate sorafenib and everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma patients: an integrated analysis of the TARGET and RECORD phase 3 trial data.* Eur Urol, 2014. **65**(4): 713-20.
151. Goel G, *Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a "me too" drug?* Cancer Manag Res, 2018. **10**: 425-437.

## 8. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Entwicklung einer Therapiestrategie für die Erstlinientherapie.....	13
Abbildung 2: CONSORT-Diagramm. ....	25
Abbildung 3: Volumen der hepatischen Zielläsionen im zeitlichen Verlauf der antineoplastischen Therapie bzw. Bildgebung der untersuchten Patienten (n=47).....	27
Abbildung 4: Exemplarisches CT-Bild mit hepatischer Zielläsion L1.....	29
Abbildung 5: Boxplot des kumulativen initialen Tumolvolumens (ml) der untersuchten Patienten (n=47).....	35
Abbildung 6: Exemplarische Berechnung der Remissionskinetik des Patienten K47.....	36
Abbildung 7: Boxplot der kumulativen Remissionskinetik (ml/d) der untersuchten Patienten (n=41).	37
Abbildung 8: Exemplarische Berechnung der frühen Progressionskinetik des Patienten K47.....	38
Abbildung 9: Boxplot der kumulativen frühen Progressionskinetik (ml/d) der untersuchten Patienten (n=41).....	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung des initialen Tumolvolumens für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=47).....	46
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der Remissionskinetik für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=41).....	48
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der frühen Progressionskinetik für das Post- Nadir-Überleben der untersuchten Patienten (n=41).....	49

## 9. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: T-Klassifikation Kolorektales Karzinom.....	6
Tabelle 2: N-Klassifikation Kolorektales Karzinom. ....	6
Tabelle 3: M-Klassifikation Kolorektales Karzinom.....	6
Tabelle 4: UICC-Klassifikation Kolorektales Karzinom.....	6
Tabelle 5: Grenzwerte der verschiedenen Kriterien des Tumoransprechens. ....	21
Tabelle 6: Übersicht klinikopathologischer/patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten (n=47).....	34
Tabelle 7: Korrelation des initialen Tumolvolumens mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=47). ....	41
Tabelle 8: Korrelation der Remissionskinetik mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=41). ....	43
Tabelle 9: Korrelation der frühen Progressionskinetik mit klinikopathologischen/patientenspezifischen Charakteristika der untersuchten Patienten (n=41). ....	45
Tabelle 10: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung des initialen Tumolvolumens für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=47).....	47
Tabelle 11: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der Remissionskinetik für das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten (n=41).....	48
Tabelle 12: Kaplan-Meier-Darstellung zur Bedeutung der frühen Progressionskinetik für das Post-Nadir-Überleben der untersuchten Patienten (n=41).....	50
Tabelle 13: Verwendete Wirkstoffe in den palliativen Chemotherapien der untersuchten Patienten (n=47). ....	79
Tabelle 14: Wirkstoffverwendung in den einzelnen palliativen Chemotherapielinien der untersuchten Patienten (n=47).....	80
Tabelle 15: Vergleich klinikopathologischer/patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten mit denjenigen des Ausgangskollektivs. ....	83

## 10. Appendix

### 10.1 Verwendete Wirkstoffe in der palliativen Chemotherapie

Die nachfolgende Tabelle 13 gibt einen Überblick über die in den palliativen Chemotherapien der untersuchten Patienten eingesetzten Wirkstoffe.

Verwendete Wirkstoffe		In folgender Tabelle 16 zusammengefasst als
Capecitabin (in Einzelfällen Raltitrexed)	→	Capecitabin
5 FU/FA	→	5 FU/FA
FOLFOX (5 FU/FA + Oxaliplatin) FUFOX (5 FU/FA + Oxaliplatin) XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) (Raltitrexed + Oxaliplatin)	→	Oxaliplatin-basiert
FOLFIRI (5 FU/FA + Irinotecan) FUFIRI (5 FU/FA + Irinotecan) Irinotecan mono XELIRI (Capecitabin + Irinotecan) (Raltitrexed + Irinotecan)	→	Irinotecan-basiert
Irinotecan + Cetuximab XELOX + Cetuximab XELIRI + Cetuximab	→	Cetuximab-basiert
FOLFOX + Bevacizumab FOLFIRI + Bevacizumab XELOX + Bevacizumab Capecitabin + Bevacizumab	→	Bevacizumab-basiert
5 FU/FA + Mitomycin C, Tegafur/Uracil	→	Andere
IROX (Irinotecan + Oxaliplatin)	→	Irinotecan + Oxaliplatin

**Tabelle 13: Verwendete Wirkstoffe in den palliativen Chemotherapien der untersuchten Patienten (n=47).**  
Tabelle modifiziert nach [86], 5 FU=5 Fluoruracil, FA=Folinic acid.

Wie häufig die oben aufgeführten Wirkstoffe in den einzelnen palliativen Chemotherapielinien des Patientenkollektivs verwendet wurden, ist der nachfolgenden Tabelle 14 zu entnehmen.

Therapieregime	Palliative Chemotherapielinie						
	1. Therapielinie	2. Therapielinie	3. Therapielinie	4. Therapielinie	5. Therapielinie	6. Therapielinie	7. Therapielinie
	n	n	n	n	n	n	n
Capecitabin	0	1	5	2	2	0	1
5 FU/FA	7	2	0	0	1	0	0
Oxaliplatin-basiert	11	9	7	1	0	1	0
Irinotecan-basiert	12	10	4	1	2	0	0
Cetuximab-basiert	10	3	5	8	0	2	1
Bevacizumab-basiert	0	8	6	4	7	1	0
Andere	0	1	4	3	3	0	1
Irinotecan + Oxaliplatin	7	3	2	2	0	0	0
Keine palliative Chemotherapie	0	10	14	26	32	43	44

**Tabelle 14: Wirkstoffverwendung in den einzelnen palliativen Chemotherapielinien der untersuchten Patienten (n=47).**

5 FU=5-Fluoruracil, FA=Folinic acid.

## 10.2 Vergleich klinikopathologischer bzw. patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten mit denjenigen des Ausgangskollektivs

Die nachfolgende Tabelle 15 vergleicht die klinikopathologischen bzw. patientenspezifischen Charakteristika der vorliegend untersuchten Patienten mit denjenigen des Ausgangskollektivs.

Charakteristika	Untersuchtes Patientenkollektiv		Ausgangskollektiv	
	n	%	n	%
<b>Gesamtanzahl</b>	47	100,00	286	100,00
<b>Alter (Jahre)</b>	66; 41 - 84		64; 28 - 86	
Median; Verteilung				
Alter ≤ 65 Jahre	20	42,55	159	55,59
Alter > 65 Jahre	27	57,45	127	44,41
<b>Sex</b>				
Männer	33	70,21	189	66,08
Frauen	14	29,79	97	33,92
<b>Primärtumor</b>				
Kolonkarzinom	30	63,83	167	58,39
Rektumkarzinom	17	36,17	115	40,21
Kolonkarzinom + Rektumkarzinom	0	0,00	4	1,40
<b>UICC-Klassifikation des Primarius bei ED</b>				
UICC I	1	2,13	11	3,85
UICC II	0	0,00	37	12,94
UICC III	3	6,38	84	29,37
UICC IV	43	91,49	154	53,85
<b>pT-Klassifikation des Primarius bei ED</b>				
pT 1	1	2,13	4	1,40
pT 2	1	2,13	25	8,74
pT 3	27	57,45	184	64,34
pT 4	15	31,91	64	22,38
Fehlend	3	6,38	9	3,15
<b>pN-Klassifikation des Primarius bei ED</b>				
pN 0	9	19,15	74	25,87
pN 1	17	36,17	101	35,31
pN 2	17	36,17	97	33,92
Fehlend	4	8,51	14	4,90
<b>pM-Klassifikation des Primarius bei ED</b>				
pM 0	4	8,51	132	46,15
pM 1	43	91,49	154	53,85
<b>Grading des Primarius bei ED</b>				
Grading 1	0	0,00	5	1,75
Grading 2	20	42,55	155	54,20
Grading 3	26	55,32	124	43,36
Grading 4	1	2,13	2	0,70
<b>Ca 19.9 (U/ml) bei ED des Primarius</b>	68,00; 2,50 - 32051,00		27,25; 1,30 - 51958,00	
Median; Verteilung				
Ca 19.9 ≤ 37 (U/ml)	11	23,40	84	29,37
Ca 19.9 > 37 (U/ml)	20	42,55	70	24,48
Fehlend	16	34,04	132	46,15
<b>CEA (ng/ml) bei ED des Primarius</b>	8,80; 0,60 - 1047,00		8,10; 0,50 - 21440,00	
Median; Verteilung				
CEA ≤ 5 (ng/ml)	12	25,53	74	25,87
CEA > 5 (ng/ml)	21	44,68	102	35,66
Fehlend	14	29,79	110	38,46

Appendix

Charakteristika	Untersuchtes Patientenkollektiv		Ausgangskollektiv	
	n	%	n	%
<b>aP (U/l) bei ED des Primarius</b>				
Median; Verteilung	121,00; 40,00 - 980,00		115,00; 40,00 - 1021,00	
aP ≤ 300 (U/l)	34	72,34	119	41,61
aP > 300 (U/l)	3	6,38	18	6,29
Fehlend	10	21,28	149	52,10
<b>WBC (10<sup>3</sup>/μl) bei ED des Primarius</b>				
Median; Verteilung	7,50; 4,30 - 16,20		8,50; 3,10 - 20,00	
WBC ≤ 10.000 (/μl)	27	57,45	93	32,52
WBC > 10.000 (/μl)	12	25,53	44	15,38
Fehlend	8	17,02	149	52,10
<b>Durchführung neoadj. RCTx des Primarius</b>				
Nein	45	95,74	259	90,56
Ja	2	4,26	27	9,44
<b>Durchführung adj. RCTx des Primarius</b>				
Nein	47	100,00	263	91,96
Ja	0	0,00	23	8,04
<b>OP des Primarius</b>				
Keine	4	8,51	14	4,90
Hemikolektomie rechts	8	17,02	54	18,88
Hemikolektomie links	7	14,89	34	11,89
Transversumsegmentresektion	2	4,26	7	2,45
Sigmaresektion	6	12,77	31	10,84
Tiefe anteriore Rektumresektion	11	23,40	81	28,32
Explorative Laparotomie	0	0,00	1	0,35
Erweiterte Hemikolektomie rechts	1	2,13	7	2,45
Abdominoperineale Rektumresektion und TME	2	4,26	6	2,10
Tiefe anteriore Rektumresektion und TME	2	4,26	8	2,80
Abdominoperineale Rektumresektion	1	2,13	10	3,50
Hartmann Operation	0	0,00	6	2,10
Subtotale Kolektomie	0	0,00	3	1,05
Anteriore Sigma - und Rektumresektion	3	6,38	16	5,59
Ileozökalresektion	0	0,00	3	1,05
Erweiterte Hemikolektomie links und Ileumsegmentresektion	0	0,00	4	1,40
Transanale Vollwandexzision	0	0,00	1	0,35
Andere	0	0,00	0	0,00
Totale Kolektomie	0	0,00	0	0,00
<b>Resektionsgrad bei OP des Primarius</b>				
R 0	25	53,19	215	75,17
R 1	3	6,38	23	8,04
R 2	15	31,91	36	12,59
Fehlend	4	8,51	12	4,20

Charakteristika	Untersuchtes Patientenkollektiv		Ausgangskollektiv	
	n	%	n	%
<b>Adj. CTx des Primarius</b>				
Keine	44	93,62	217	75,87
5-FU/FA	2	4,26	51	17,83
Xeloda	0	0,00	2	0,70
FOLFOX	0	0,00	6	2,10
Andere	1	2,13	8	2,80
Unbekannt	0	0,00	2	0,70
<b>Ort der ersten Metastasierung des Primarius</b>				
Leber	36	76,60	157	54,900
Leber und Lunge	5	10,64	20	6,99
Leber und andere	6	12,77	26	9,09
Lymphknoten	0	0,00	8	2,80
Lunge	0	0,00	14	4,90
Lunge und andere	0	0,00	9	3,15
Gehirn	0	0,00	1	0,35
Peritoneum	0	0,00	7	2,45
Knochen	0	0,00	2	0,70
Andere	0	0,00	42	14,69
<b>Zeitpunkt der ersten Metastasierung</b>				
Synchron	43	91,49	155	54,20
Metachron	4	8,51	131	45,80

**Tabelle 15: Vergleich klinikopathologischer/patientenspezifischer Charakteristika der untersuchten Patienten mit denjenigen des Ausgangskollektivs.**

n=Anzahl, UICC=*Union internationale contre le cancer*. ED=Erstdiagnose, p=pathologisch, T=Tumorinfiltrationstiefe, N=Lymphknotenstatus, M=Fernmetastasierung, Ca 19.9=*Carbohydrate* Antigen 19.9, U=Unit, ml=Milliliter, CEA=Carcinoembryonales Antigen, ng=Nanogramm, aP=Alkalische Phosphatase, l=Liter, WBC=*White blood cells*, µl=Mikroliter, neoadj.=Neoadjuvant, RCTx=Radiochemotherapie, TME=Totale mesorektale Exzision, OP=Operation, R=Resektionsgrad, Adj.=Adjuvant, CTx=Chemotherapie, 5-FU=5-Fluorouracil, FA=*Folinic acid*.

## **11. Danksagung**

Meinem Doktorvater Professor Dr. med. Volker Heinemann danke ich für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl zu promovieren.

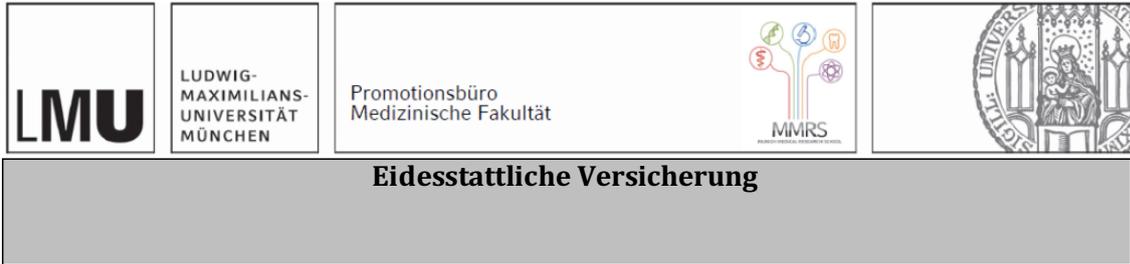
Meinem Betreuer Dr. med. Julian Holch möchte ich sehr für die intensive Zusammenarbeit und Betreuung danken. Seine wertvollen Ratschläge und inhaltlichen Impulse haben wesentlich zur Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation beigetragen. Vielen Dank für die fortwährende Unterstützung in den vergangenen Jahren!

Dr. med. Melvin D'Anastasi und Dr. med. Olga Solyanik sei herzlich für die Einführung in die Tumorvolumetrie und Supervision meiner radiologischen Tätigkeit gedankt.

Meinen Eltern und meinen Brüdern möchte ich für die stetige Begleitung und Hilfe danken, die mich durch mein Studium und meine Promotion getragen haben.

Meiner Clara danke ich für Ihre Liebe und Ihr Vertrauen in mich.

## 12. Affidavit



**Lütgerath, Constantin**

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

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

**Die Bedeutung des radiologisch bestimmten Tumervolumens und der Wachstumskinetik von Lebermetastasen für das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom**

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

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

**Hamburg, 25.10.2021**

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

**Constantin Lütgerath**

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## **13. Lebenslauf**

## 14. Publikationsliste

1. Böer-Auer A, Lütgerath C. [*Lichen planus: fundamentals, clinical variants, histological features, and differential diagnosis*]. *Hautarzt*, 2020. 71(12):1007-1021.