

Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Analyse prädiktiver Faktoren für das
Überleben beim hepatisch metastasierten kolorektalen
Karzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carla Welters
aus Viersen

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	12
Zusammenfassung und Abstract	14
1 Einleitung	17
1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	17
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	18
1.3 Pathologie	19
1.3.1 Morphologie und Lokalisation	19
1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	20
1.4.1 Histologie und molekulare Pathologie	23
1.5 Metastasierung	25
1.6 Klinik	26
1.7 Diagnostik	26
1.8 Therapie	28
1.8.1 Chirurgische Therapie und lokale Intervention	28

1.8.2	Strahlentherapie und Radiochemotherapie	29
1.8.3	Chemotherapie	30
1.8.4	Therapie Kolonkarzinom	31
1.8.5	Therapie Rektumkarzinom	32
1.8.6	Therapie Lebermetastasen und Entwicklung bis heute	33
1.8.7	Palliative Therapie	34
1.9	Überlebensdaten	35
1.10	Prognosefaktoren	35
2	Material und Methoden	38
2.1	Patienten	38
2.2	Datenerhebung	38
2.3	Definitionen	39
2.3.1	Pathologie	39
2.3.2	Krankenhausaufenthaltsdauer und Therapie	40
2.3.3	Überleben	40
2.3.4	Statistik	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Univariate Analyse im Bezug auf die Primarius-OP	42
3.1.1	Überleben nach der Primarius-Operation	42
3.1.2	Geschlecht	43
3.1.3	Chemotherapie	44
3.1.4	T-Stadium	45

3.1.5	N-Stadium	46
3.1.6	M-Stadium	47
3.1.7	Grading	48
3.1.8	Zeitraum zwischen Primarius- und Metastasen-OP	49
3.1.9	Zeitliches Auftreten der Metastasen im Bezug auf den Primär-Tumor	50
3.1.10	Lokalisation Primarius	51
3.1.11	R-Status Primarius	52
3.1.12	Alter bei der Primarius-OP	53
3.1.13	Zusammenfassung univariate Analyse Primarius-OP	54
3.2	Univariate Analyse im Bezug auf die Metastasen-OP	56
3.2.1	Überleben nach der Metastasen-OP	56
3.2.2	Geschlecht	57
3.2.3	Chemotherapie	58
3.2.4	N-Status Primarius	59
3.2.5	Lokalisation der Metastasen	60
3.2.6	Anzahl an Metastasen	61
3.2.7	Maximaler Durchmesser der Metastasen	62
3.2.8	Pfortaderembolisation	63
3.2.9	R-Status nach Metastasen-OP	64
3.2.10	N-Status nach Metastasen-OP	65
3.2.11	Resektionsabstand Metastasen-OP	66
3.2.12	Komplikationen und Clavien-Klassifikation nach der Metastasen-OP	67
3.2.13	CEA-Wert vor der Metastasen-OP	69

3.2.14	Lokalisation Primarius	70
3.2.15	T-Stadium Primarius	71
3.2.16	M-Stadium Primarius	72
3.2.17	R-Stadium Primarius	73
3.2.18	UICC-Stadium Primarius	74
3.2.19	Zeitliche Differenz zwischen Primarius- und Metastasen-OP	75
3.2.20	Zeitliches Auftreten der Metastasen	76
3.2.21	Alter bei der Primarius-OP	77
3.2.22	Alter bei der Metastasen-OP	78
3.2.23	OP-Methode	79
3.2.24	Krankenhausaufenthalt	80
3.2.25	Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP	81
3.3	Ergebnisse Multivariate Analyse	84
3.3.1	Ergebnisse Multivariate Analyse Primarius-OP	84
3.3.2	Ergebnisse Multivariate Analyse Metastasen-OP	85
4	Diskussion	86
4.1	Patientenkollektiv	87
4.2	Primarius-OP	88
4.2.1	Primarius Merkmale	88
4.2.2	Therapiebezogene Merkmale Primarius-OP	90
4.3	Metastasen-OP	91
4.3.1	Primarius-Merkmale	92
4.3.2	Metastasenbezogene Merkmale	93
4.3.3	Therapiebezogene Merkmale Metastasen-Operation	94

5 Zusammenfassung	97
Literaturverzeichnis	98
6 Eidesstattliche Erklärung	110
7 Lebenslauf	111
8 Danksagung	112

Abbildungsverzeichnis

1.1	Therapie Kolon Karzinom [100]	31
1.2	Therapie Rektum-Karzinom [100]	32
3.1	Überlebenskurve nach Primarius-Operation	42
3.2	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Geschlecht	43
3.3	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie	44
3.4	T-Stadium Primärtumor	45
3.5	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Diagnosestellung	45
3.6	N-Stadium Primärtumor	46
3.7	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom N-Stadium bei Diagnosestellung	46
3.8	M-Stadium Primärtumor	47
3.9	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom M-Stadium bei Diagnosestellung	47
3.10	G-Stadium Primärtumor	48
3.11	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Grading bei Diagnosestellung	48

3.12	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom verstrichenen Zeitraum zwischen Primarius- und Metastasen-Operation	49
3.13	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten von Lebermetastasen im Bezug auf den Primärtumor	50
3.14	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors im Bezug auf den Primärtumor	51
3.15	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom R-Status der Primarius-OP im Bezug auf den Primärtumor	52
3.16	Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Primarius-OP im Bezug auf den Primärtumor	53
3.17	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation	56
3.18	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Geschlecht	57
3.19	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie	58
3.20	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom N-Status des Primärtumors	59
3.21	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen	60
3.22	Anzahl an Lebermetastasen	61
3.23	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Anzahl an Metastasen	61
3.24	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom maximalen Durchmesser der Metastasen	62
3.25	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von einer präoperativ durchgeführten Pfortaderembolisation	63

3.26	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom R-Status nach der Metastasen-OP	64
3.27	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom N-Status nach der Metastasen-OP	65
3.28	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Resektionsabstand der Metastase	66
3.29	Komplikationen nach der Metastasen Operation	67
3.30	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Clavienklassifikation für postoperative Komplikationen nach der Metastasen-OP	68
3.31	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom CEA-Wert vor der Metastasen-OP	69
3.32	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius	70
3.33	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium	71
3.34	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom M-Stadium	72
3.35	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom R-Stadium des Primarius	73
3.36	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primarius	74
3.37	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der zeitlichen Differenz zwischen der Primarius- und Metastasen-OP	75
3.38	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Metastasen	76
3.39	Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei der Primarius-OP	77

3.40 Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei der Metastasen-OP	78
3.41 Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Resek- tionsausmaß bei der Metastasen-OP	79
3.42 Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Dau- er des Krankenhausaufenthaltes nach der Metastasen-OP	80

Tabellenverzeichnis

1.1	Beeinflussbare Risikofaktoren kolorektales Karzinom.	19
1.2	T-Klassifikation 7. Edition [3]	20
1.3	N-Klassifikation 7.Edition [3]	21
1.4	M-Klassifikation 7. Edition [3]	21
1.5	UICC-Einteilungen in Abhängigkeit vom TNM-Status	22
1.6	Grading	22
1.7	Resektion Kolonkarzinom [100]	28
1.8	Leberchirurgie	33
1.9	Ursprüngliche Kontraindikationen für die Lebermetastasen-Chirurgie	34
1.10	Stadienabhängige 5-Jahres Überlebensrate für das CRC	35
1.11	Fong-Score(1999)	36
1.12	Nordlinger-Score(1996)	36
2.1	Erhobene Daten	39
3.1	Zusammenfassung univariate Analyse Primarius-OP	55
3.2	Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP - Signifikante Parameter	82

3.3	Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP - Nicht-signifikante	
	Parameter	83
3.4	Multivariate Analyse Primarius-OP	84
3.5	Multivariate Analyse Metastasen-OP	85

Zusammenfassung und Abstract

Zusammenfassung

Einleitung: Das kolorektale Karzinom stellt heutzutage die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland dar. Bei ca. 20-25 % der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine synchrone Lebermetastasierung vor, während weitere 20-50 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine metachrone Lebermetastasierung entwickeln.

In den vergangenen Jahren hat sich die Behandlungsstrategie für hepatisch metastasierte kolorektale Karzinome rasant verändert, so dass auch bei Auftreten einer Metastasierung kurative Therapieziele verfolgt werden können. Ziel dieser Arbeit ist es Prognosefaktoren für das Überleben nach operativer Therapie kolorektaler Lebermetastasen zu identifizieren, die ggf. in die Therapieentscheidungen hepatisch metastasierter Patienten mit einbezogen werden sollten.

Material und Methoden: In die Studie eingeschlossen werden konnten insgesamt 362 Patienten, die sich im Zeitraum von 1998-2012 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité am Campus Virchow einer operativen Therapie kolorektaler Lebermetastasen unterzogen haben. Neben demographischen Parametern wurden histopathologische und klinische Details der Primarius- und Metastasenresektion erfasst und mit dem Outcome der Patienten korreliert.

Ergebnisse: Die 5-Jahres-Überlebensrate bei der betrachteten Kohorte beträgt 53 % nach der Primarius-OP und 32,2 % nach der Metastasen-OP. In der multivariablen Ana-

lyse zeigten der N-Status des Primärtumors ($P=0,043$), der Erhalt einer Chemotherapie ($P=0,019$), der Zeitpunkt des Auftretens von Lebermetastasen (synchron vs. metachron) ($P=0,043$) sowie der tumorfreie Zeitraum bis zum Auftreten von Lebermetastasen ($P=0,05$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten nach der Primariusresektion.

Als unabhängige prognostische Marker für das Überleben nach der Metastasenresektion identifizierte die multivariate Analyse den N-Status des Primärtumors ($P=0,012$), den Erhalt einer Chemotherapie ($P=0,028$), den Resektionsabstand ($P=0,033$) sowie das Geschlecht ($P=0,003$).

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie konnten anhand einer großen Single-Center-Kohorte prognostisch signifikante Parameter für das Outcome von Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms sowie kolorektaler Lebermetastasen ermittelt werden. Diese Parameter sollten in Zukunft in die Therapieentscheidungen der Patienten mit einbezogen werden. Insbesondere der Lymphknotenstatus des Primärtumors stellte sich als signifikanter Prognosemarker für das Überleben nach Primarius- und Metastasenresektion heraus und sollte daher im multimodalen Kontext, beispielsweise bei der Entscheidung über eine Chemotherapie beachtet werden. Weitere Studien sind notwendig, um die klinische Relevanz dieser Prognosemarker weiter zu analysieren und evtl. klinische Konsequenzen zu evaluieren.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the second most common malignant tumor disease in Germany today. Approximately 20-25 % of patients already have synchronous liver metastasis at the time of diagnosis, while a further 20-50 % develop metachronous liver metastasis during the course of the disease. In recent years, the treatment strategy for hepatic metastatic colorectal carcinomas has changed rapidly, so that curative therapy goals can be pursued even if metastasis occurs. The aim of this work is to identify prognostic

factors for survival after surgical treatment of colorectal liver metastases, which should be included in the treatment decisions of patients with hepatic metastasis.

Material and methods: This study includes a total of 362 patients who underwent surgical treatment of colorectal liver metastasis at the Charité Clinic for General-, Visceral- and Transplant-Surgery on the Virchow Campus from 1998 to 2012. In addition to demographic parameters, histopathological and clinical details of primary and metastatic resection were recorded and correlated with the patients' outcome.

Results: The 5-year survival rate of the observed cohort was 53 % after primary surgery and 32.2 % after metastasis surgery. In the multivariate analysis, the N-status of the primary tumor ($P=0.043$), receiving chemotherapy ($P=0.019$), time of liver metastasis (synchronous vs. metachronous) ($P=0.043$) and the tumor-free period until the occurrence of liver metastasis ($P=0.05$) have a significant influence on the survival of patients after primary resection. The multivariate analysis identified the N-status of the primary tumor ($P=0.012$), receiving chemotherapy ($P=0.028$), the resection distance ($P=0.033$) and the sex ($P=0.003$) as independent prognostic markers for survival after metastasis resection.

Conclusion: In the present study, a large single center cohort was used to determine prognostically significant parameters for the outcome of patients after resection of colorectal carcinoma and colorectal liver metastasis. In future therapeutic decisions, these parameters should be included in the treatment of patients. In particular, the lymph node status of the primary tumor turns out to be a significant prognostic marker for survival after primary- and metastatic resection and should therefore be considered in a multimodal context, for example when deciding on chemotherapy. Additional studies are necessary to further analyze the clinical relevance of these prognostic markers and to evaluate possible clinical consequences.

Einleitung

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten, in Deutschland auftretenden Tumorarten. Lange Zeit galt das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom als nicht heilbar. In den letzten 40 Jahren haben sich sowohl die chirurgische Therapie als auch die Möglichkeiten der zusätzlichen effektiven Chemotherapie enorm verbessert, so dass die 5-Jahres Überlebenszahlen trotz Lebermetastasierung auf bis zu 58 % gestiegen sind [13, 45, 70]. Prognose-Scores, die sowohl für Klinikärzte zur Festlegung des Behandlungsregimes als auch für die Patienten als fassbare Zahlen enorm wichtig sind, sind bei dieser Entwicklung auf der Strecke geblieben. Die klinisch wichtigsten Scores wie der Fong-Score von 1999 und der Nordlinger-Score von 1996 basieren nicht auf den Behandlungsempfehlungen neuerer Leitlinien und müssen somit kritisch hinterfragt werden [42–44].

Diese Arbeit soll Prognosefaktoren beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom identifizieren und anhand der Daten eines großen, deutschen Zentrums Überlebensfaktoren in Zeiten einer weiterentwickelten, interdisziplinären Tumorthherapie herausarbeiten.

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Mit mehr als 62000 Neuerkrankungen stellt das kolorektale Karzinom (KRK) die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland dar. Laut Robert-Koch-Institut liegt im Jahr 2010 die Anzahl an Neuerkrankungen bei 28600 Frauen und 33800 Männern. Im

selben Jahr verstarben 13489 Männer und 12510 Frauen an den Folgen des Darmkrebses [103]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter. Mehr als 50% der Betroffenen erkranken nach dem 70. Lebensjahr, nur etwa 10% vor dem 55. Lebensjahr. Der Altersmedian bei Diagnosestellung beträgt 65 Jahre [81, 103]. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate liegt bei 36,8/100000 Frauen und 57,8/100000 Männern pro Jahr. Durch verbesserte therapeutische und diagnostische Ansätze stieg die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 49,2% Ende der 90er Jahre auf aktuell bis zu 65% [31,32]. Die einzelnen Darmabschnitte weisen eine unterschiedliche Prävalenz für die Entstehung einer Neoplasie auf. 65% der Fälle sind Kolonkarzinome, wovon etwa 50 % das Sigma betreffen. 30% können als Rektumkarzinome klassifiziert werden, die übrigen 5% sind im rektosigmoidalen Übergang lokalisiert [103]. Etwa 50% der Erkrankten entwickeln Metastasen in der Leber. 20-25% weisen bei der Diagnosestellung eine synchrone Metastasierung auf, bei 20-50% der Patienten werden im Verlauf metachrone Lebermetastasen festgestellt [81, 86–89].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell. Bei 5-15% liegt ein genetischer Defekt zugrunde, 85-95% treten sporadisch auf. In 20-30% aller Fälle kann eine Häufung bei Verwandten ersten und zweiten Grades beobachtet werden, ohne dass eine Korrelation auf genetischer Ebene nachweisbar ist [100].

Risikofaktoren wie genetische Prädisposition, hohes Alter und männliches Geschlecht fördern das Auftreten kolorektaler Karzinome, lassen sich jedoch nicht beeinflussen [100].

Laut aktueller Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft zum kolorektalen Karzinom stellen Lebensgewohnheiten und die Ernährung beeinflussbare Risikofaktoren dar. In Tabelle 1.1 sind die Risikofaktoren in absteigendem Evidenz- und Empfehlungsgrad aufgelistet [100].

Um das Risiko von Darmkrebs in der asymptomatischen Bevölkerung einschätzen zu können, ist ein Blick auf die Lebensgewohnheiten zu richten. Das Risiko für Kolonadenome bei Rauchern ist doppelt so hoch wie bei Nichtrauchern [100]. Damit verbunden besteht auch ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome. Aktuelle Studien können diesen Zu-

Tabelle 1.1: Beeinflussbare Risikofaktoren kolorektales Karzinom.

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Verzicht auf Tabakkonsum	A	2a
körperliche Aktivität	B	2a
Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen	B	2a
30 g/d Ballaststoffe	B	2a
Alkoholabstinenz	B	2a
geringe Mengen rotes, verarbeitetes Fleisch	B	2a

sammenhang bestätigen [95, 97, 99]. Des Weiteren stehen Übergewicht und der Mangel an körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko. Schon mäßiger Sport über 30-60 Minuten pro Tag verringert das Risiko kolorektaler Karzinome um 30%. Eine Reduktion des Bodymaßindex (BMI) auf unter 25 kg/m² und die Verringerung von Fetteinlagerung im Bereich des Abdomens senken das Risiko um bis zu 50% [91, 92, 98, 100]. Zudem wird eine ausgewogene Ernährung, die sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung orientiert, empfohlen [100]. Insbesondere eine erhöhte Ballaststoffaufnahme von etwa 30 g/d, sowie der Verzicht auf Alkohol und rotes, verarbeitetes Fleisch reduzieren das Auftreten von kolorektalen Karzinomen [90, 96, 100].

1.3 Pathologie

1.3.1 Morphologie und Lokalisation

Kolorektale Karzinome können makroskopisch in polypös wachsende, infiltrativ ulzerierende und zirkulär stenosierende Tumoren unterschieden werden. Wird ein Tumor diagnostiziert, der mit einem starren Rektoskop gemessen 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt, so spricht man von einem Rektumkarzinom. Proximal dieser Grenze bis zur Bauhin'schen Klappe diagnostizierte Neoplasien werden als Kolonkarzinom bezeichnet [77, 100]. Kolonkarzinome sind mit etwa 50-70 % häufiger vorzufinden als Rektumkarzinome und solche, die den kolorektalen Übergang betreffen [103].

1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Eine Einteilung der kolorektalen Karzinome wird mit Hilfe der Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation durchgeführt [100]. Die aktuelle Edition nimmt die in Tabellen 1.2 bis 1.4 gezeigte Einteilung vor. Die Tumorausbreitung wird durch das T beschrieben.

Tabelle 1.2: T-Klassifikation 7. Edition [3]

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
----	-------------------------------

T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorinfiltration in Submukosa
T2	Tumorinfiltration in Muscularis propria
T3	Infiltration durch Muscularis propria in die Subserosa/nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4	Infiltration anderer Organe oder Strukturen, Perforation des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen

Der Lymphknotenstatus (N) beschreibt das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen. Es müssen mindestens 12 Lymphknoten im histologischen Präparat enthalten sein um eine Aussage über den Lymphknotenstatus treffen zu können.

Tabelle 1.3: N-Klassifikation 7. Edition [3]

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknoten im Fettgewebe der Subserosa die keine Lymphknoten sind
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Fernmetastasen definieren das M-Stadium (siehe Tabelle 1.4). Bei 75% der Patienten kommt es zu einer Ausbreitung über die Pfortader in die Leber, 15 % betreffen die Lunge. Bei 5 % sind Knochen und Gehirn betroffen, selten auch Milz, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Mamma oder Haut [82].

Tabelle 1.4: M-Klassifikation 7. Edition [3]

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf ein Organ beschränkt
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Von der TNM-Klassifikation lässt sich die UICC-Stadieneinteilung der "Union internationale Contre le Cancer" ableiten. Siehe Tabelle 1.5.

Tabelle 1.5: UICC-Einteilungen in Abhängigkeit vom TNM-Status

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1,T2	N0	M0
Stage II	T3,T4	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	alle T	N1,N2	M0
Stage IIIA	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB	T3,T4a	N1	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	M0
Stage IIIC	T4a	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1,N2	M0
Stage IVA	alle T	alle N	M1a
Stage IVB	alle T	alle N	M1b

Mit Hilfe der UICC-Stadien kann eine prognostische Aussage getroffen werden, welche das Therapieregime bestimmt [66, 100].

Das Grading (G) definiert den Differenzierungsgrad. Es wird zwischen klinischer (cTNM)

Tabelle 1.6: Grading

G1	gut differenziert
G2	mässiggradig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

und pathologischer (pTNM) Verschlüsselung unterschieden. pTNM basiert auf der histopathologischen Aufarbeitung des entfernten Darmpräparats samt Lymphknoten.

1.4.1 Histologie und molekulare Pathologie

Die histologische Aufarbeitung der Tumorpräparate gibt Auskunft über den Tumor-Typ, die Invasionstiefe (pT), den regionären Lymphknotenstatus (pN) mit Anzahl der untersuchten Lymphknoten und den darunter durch Tumorzellen befallenen Knoten, den Differenzierungsgrad (G) sowie den Resektionsabstand und das Vorhandensein von Infiltrationen in Blut- (V) oder Lymphgefäße (L), sowie der Perineuralscheiden (Pn). Histologisch können verschiedene Tumorentitäten unterschieden werden. Mit ca. 90 % machen Adenokarzinome den größten Anteil der kolorektalen Karzinome aus [26, 27, 67]. Selten treten muzinöse Adenokarzinome, Siegelringkarzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige, adenosquamöse oder undifferenzierte Karzinome auf.

Im Hinblick auf Prognose und Therapieansätze bestimmt der Pathologe neben den oben genannten histologischen Parametern auch molekulargenetische Faktoren.

Das Wissen diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren rapide vermehrt. 1990 wurde von einer Arbeitsgruppe um Fearon und Vogelstein die Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben. Sie besagt, dass eine sequentiell zunehmende chromosomale Instabilität durch den Verlust von Tumor-Suppressorgenen und die Anreicherung von Onkogenen bedingt ist [26]. Hierdurch entsteht eine zunehmende Dysplasie des Darmepithels, wodurch es zunächst zu Adenomen und mit der Zeit durch den Verlust von Tumor-Suppressorgenen zu unkontrolliertem Wachstum und zur Entstehung eines Karzinoms kommt. Die im Rahmen der Darmkrebsvorsorge durchgeführte Koloskopie mit prophylaktischer Polypektomie entstand auf Grundlage dieser Annahme. Das Risiko zur Entartung eines Polyps kann anhand seiner Größe, des histologischen Typs und des Wachstumsmusters abgeschätzt werden. Etwa 65-75 % der sporadischen Karzinome entstehen auf diesem "klassischen" Karzinogeneseweg [81].

Mittlerweile besteht ein allgemeiner Konsens, dass das kolorektale Karzinom eine "Multipathway"-Erkrankung darstellt und ein individuelles Vorgehen je nach zugrunde liegender Ursache

fordert.

Zur Zeit sind die Testungen auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI)-, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)- und V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)-Mutationen die am weitesten verbreiteten Untersuchungen, die eine ideale, personalisierte Therapie versprechen und eine möglichst genaue Prognose ermöglichen. [67,81]

Mikrosatelliten-Instabilitätsweg (MSI): Mikrosatelliten sind DNA-Sequenzen von 2-4 Nukleotiden, die repetitiv an verschiedenen Stellen des Erbguts vorkommen. Kommt es durch einen Defekt von sogenannten Mismatch-Repair-Genen (MM-Genen) bei der Replikation zu einer Veränderung und anschließenden Replikation dieser DNA-Sequenzen, so spricht man von einer Mikrosatelliten-Instabilität. Nach und nach kommt es zu einer Anreicherung von Mutationen. Der MSI-Weg kann in etwa 15% der sporadischen kolorektalen Karzinome nachgewiesen werden und ist bei hereditären Tumoren mit dem Lynch-Syndrom assoziiert. Auf Basis des MSI-Status können 3 Kategorien unterteilt werden. MSS sind MSI-stabile Tumoren, also ohne MSI, MSI-H haben > 29 % an MSI und MSI-L 1-28% an MSI. MSI-H Träger haben eine bessere Prognose als MSS-Tumor Patienten, sie scheinen jedoch resistent gegen 5-Fluorouracil zu sein [67].

Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS): Das KRAS-Gen ist ein Tumor-Suppressor-Gen, das für die Produktion des KRAS Proteins verantwortlich ist. Das KRAS Protein ist eng mit dem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Signalweg verbunden, der eine wesentliche Rolle bei der Proliferation, Entstehung von Metastasen und Angiogenese diverser Tumoren spielt. Bei etwa 40 % der kolorektalen Karzinome kann eine Mutation im KRAS-Gen festgestellt werden, welche zu einer Daueraktivität des KRAS Proteins führt. Hierdurch kommt es zu unkontrolliertem Zellwachstum. Beim KRAS-Wildtyp kann dieser Proliferation durch die Hemmung des EGFR-Signalwegs entgegengewirkt werden. KRAS-positive Tumoren hingegen sind durch das dauerhaft aktivierte KRAS Protein resistent gegen anti-EGFR Therapien [81].

V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF): Diese Mutation kann bei etwa 10-15 % der nicht erblich bedingten Karzinome beobachtet werden. Durch die Untersuchung auf BRAF können Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)-

assoziierte Fälle, die keine BRAF-Mutation aufweisen von sporadischen kolorektalen Karzinomen unterschieden werden [100].

Schon jetzt kann mit Hilfe von Histologie und Molekularpathologie eine gute, den jeweiligen Umständen angepasste Therapie ermöglicht und eine individuelle Prognose gestellt werden. In Zukunft könnten durch ein besseres Verständnis dieser Mechanismen neue, gezieltere Therapien für die individuellen Bedürfnisse entwickelt werden [66, 100].

1.5 Metastasierung

In den letzten Jahrhunderten hat sich die Vorstellung über die Entstehung von Lebermetastasen mehrfach verändert. Zunächst wurde von Paget um 1889 die so genannte "Seed-and-soil-Hypothese" vertreten [24], danach stellte Ewing um 1928 die Theorie auf, dass die Leber als "Filterorgan" für Metastasen diene und sich der Tumor entlang von anatomischen Gegebenheiten ausbreite [23]. Heute ist man der Ansicht, dass es sich bei der Metastasierung um einen mehrstufigen, genetisch kontrollierten Prozess handelt, der auf die passende Kombination von intrinsischen und extrinsischen Faktoren angewiesen ist [24, 85].

Es kann eine kontinuierliche Ausbreitung in benachbarte Strukturen von einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung unterschieden werden.

Lymphogene Metastasierung: Beim Durchbruch der Muscularis mucosae kommt es zu einer lymphogenen Ausbreitung entlang typischer Lymphknotenstationen. Die Lymphbahnen folgen den jeweils zugehörigen Arterien. [26].

Hämatogene Metastasierung: Der venöse Abfluss vom Kolon und oberen Rektum erfolgt über die Pfortader in die Leber. Patienten mit einer Tumorlokalisation in diesem Bereich entwickeln folglich durch hämatogene Metastasierung vor allem Lebermetastasen. Tiefe Rektumkarzinome metastasieren durch den venösen Rückstrom über die Vena cava inferior primär häufig in die Lunge [26].

1.6 Klinik

Symptome für das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms sind uncharakteristisch und hängen von der Lokalisation des Tumors ab. Häufig treten sie erst im fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Jede Veränderung der Stuhlanamnese sollte jedoch eine weitere Diagnostik nach sich ziehen. Abdominelle Beschwerden in Form von Krämpfen und Appetitlosigkeit können für einen Tumor im Colon transversum und descendens, veränderte Stuhlgewohnheiten wie Bleistiftstühle und Tenesmen für einen Tumor im Rektosigmoid charakteristisch sein. Typisch für kolorektale Karzinome ist das Auftreten von Hämatochezie oder Meläna. Okkulte Blutbeimischung entsteht vor allem durch ulzerierende Läsionen im Bereich des rechten Kolons. Aufgrund der längeren Kontaktzeit zwischen Blut und Fäzes ist die Blutung häufig nicht wahrnehmbar und äußert sich in unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Herzklopfen oder Angina Pectoris. In einer Blutuntersuchung kann eine hypochrome, mikrozytäre Eisenmangel-Anämie wegweisend sein. Liegt die Läsion im Rektosigmoid, kommt es zu sichtbaren Blutauflagerungen.

1.7 Diagnostik

Einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese zur Einschätzung des Risikoprofils folgt die körperliche Untersuchung, bei der besonderes Augenmerk auf das Abdomen gelegt wird. Der Goldstandard bei symptomatischen oder im Screening auffälligen Patienten ist die komplette Koloskopie. Ist auf Grund von stenosierendem Wachstum keine bzw. keine komplette Endoskopie möglich, ist eine Bildgebung in Form von CT- oder MRT indiziert. Wird ein kolorektales Karzinom nachgewiesen, vervollständigen die unten genannten präoperativen Untersuchungen das Staging.

Obligate Diagnostik:

- Bestimmung des CEA-Wertes
- Abdomen Sonografie

- Röntgenthorax in 2 Ebenen

Beim Rektum Karzinom wird die o.g. Diagnostik um folgende Untersuchungen erweitert:

- Starre Rektoskopie
- MR (CT)-Becken zur Bestimmung des Tumorabstands zur mesorektalen Faszie
- Rektale Endosonografie

Fakultative Diagnostik:

Beim Rektumkarzinom liegen in 18%, beim Kolonkarzinom in 25 % der Fälle bei der Diagnosestellung Fernmetastasen vor [100]. Das in beiden Fällen am häufigsten betroffene Organ ist die Leber. Kann in der Abdomen-Sonografie die Leber nur unzureichend beurteilt werden oder liegt ein in der Klinik oder Sonografie begründeter Verdacht für das Vorliegen von Metastasen vor, folgt ein CT-Abdomen. Im CT können Metastasen bezüglich ihrer Resektabilität und Lagezuordnung gut beurteilt werden. Bei begründetem Verdacht auf Metastasen in anderen Organen schließen sich lokale Bildgebungen in Form eines Thorax-CTs bei Lungenmetastasen, Nierenzintigrafie bei Verdacht auf die Infiltration der Nieren und ableitenden Harnwege oder eine Schädel/Skelettszintigrafie bei Verdacht auf Hirn- bzw. ossäre Metastasen an. Da es keine zuverlässigen Frühsymptome gibt und das Überleben mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammenhängt, wird ab dem 50. Lebensjahr jährlich im Rahmen der Krebsvorsorge eine digital rektale Untersuchung sowie ein fäkaler okkultur Bluttest (FOBT) angeboten. Ab dem 55. Lebensjahr erweitert sich dieses Angebot seit 2002 um eine komplette Koloskopie, die von den Krankenkassen übernommen wird und bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre wiederholt werden sollte. Die frühzeitige Abtragung von Polypen im Rahmen der Vorsorgekoloskopien trägt zu einer deutlichen Abnahme der Mortalität durch das kolorektale Karzinom bei [79, 80, 100].

1.8 Therapie

Der Ausbreitungsdiagnostik folgt die interdisziplinäre Festlegung des Therapieregimes. Grundsätzlich stehen verschiedene Behandlungspfade zur Verfügung:

- Chirurgische Therapie
- Lokale Intervention
- Strahlentherapie
- Chemo- und Immuntherapie

1.8.1 Chirurgische Therapie und lokale Intervention

Die chirurgische Entfernung des Primärtumors ist beim Kolonkarzinom stadienunabhängig Basis einer potentiell kurativen Therapie. Beim Kolonkarzinom werden abhängig von der Tumorlokalisation folgende Resektionen gewählt:

Zäkum/Colon ascendens	Hemikolektomie rechts
re. Kolonflexur/re. Transversumdrittel	erweiterte Hemikolektomie rechts
mittleres Transversumdrittel	Transversumresektion+beide Flexuren
li. Transversumdrittel/li Kolonflexur/ Colon descendens	Hemikolektomie links
Colon sigmoideum	Sigmaresektion

Tabelle 1.7: Resektion Kolonkarzinom [100]

Beim Kolonkarzinom bestimmt die arterielle Gefäßversorgung das Ausmaß der Tumorresektion. Nach stammnaher Ligatur und Dissektion wird der Tumor samt Mesokolon in einem Block entfernt [5].

Auf Grund der besonderen anatomischen Gegebenheiten hängt beim Rektumkarzinom die Indikation zur primären chirurgischen Versorgung von der Lage und dem Tumorstadium ab. Ggf. ist einer neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie der Operation Vorzug zu

geben (siehe Abschnitt 1.8.5). Beim Rektumkarzinom bestehen folgende Operationsmöglichkeiten [100]:

Anteriore Rektumresektion mit partieller mesorektaler Exzision (PME):

Dieses OP-Verfahren kommt bei einer Tumorlokalisation im oberen Rektumdrittel zum Einsatz. Der distale Sicherheitsabstand soll mindestens 5 cm betragen. Die PME komplettiert das Verfahren durch die partielle Entfernung des Mesorektums samt der darin verlaufenden Lymphabflussbahnen.

Tiefe anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME):

Die tiefe anteriore Rektumresektion kommt bei Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel zum Einsatz. Bei der TME werden die Lymphabflussbahnen des Rektums entfernt. Dadurch konnte die Lokalrezidivrate deutlich gesenkt werden.

Abdominoperineale Rektumexstirpation/resektion: Diese OP-Methoden werden für tief sitzende Karzinome, die den Sphinkter infiltrieren und trotz neoadjuvanter Therapien keinen ausreichenden Sicherheitsabstand aufweisen verwendet. Hierbei wird das untere Rektum inklusive Analkanal und Schließmuskel entfernt. Da die Kontinuität in diesem Fall nicht erhalten bleibt muss ein endständige Kolostoma angelegt werden.

Maßgebend sowohl beim Kolon- als auch beim Rektum-Karzinom ist das Erreichen einer R0-Situation. Dabei sollte eine En-Bloc-Resektion in "no-touch" Technik angestrebt werden um eine lokale Tumorausbreitung zu vermeiden [5, 83, 100].

1.8.2 Strahlentherapie und Radiochemotherapie

Bei der Behandlung des Rektumkarzinoms haben die Strahlentherapie und die Radiochemotherapie eine zentrale Bedeutung [66]. Rektumkarzinome weisen ein hohes Risiko für lokale Rezidive auf. Studien zeigen, dass eine präoperative Bestrahlung zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten führt [2]. Wird eine Tumorverkleinerung angestrebt, so ist die Radiochemotherapie der alleinigen Strahlentherapie vorzuziehen, da hiermit eine bessere lokale Kontrolle und höhere Remissionsraten erreicht werden können. Das Medikament der Wahl stellt 5-Fluorouracil (5-FU) dar [2, 14, 66].

1.8.3 Chemotherapie

Der Einsatz moderner Chemotherapeutika ist sowohl bei der Therapie fortgeschrittener Kolonkarzinome als auch bei der Therapie des Rektumkarzinoms laut aktueller Leitlinien Goldstandard (siehe Kapitel 1.1 und 1.2). Die Therapie kann als neoadjuvante Therapie schon vor der Operation oder aber als adjuvante Therapie nach der Tumoroperation erfolgen. Die Entwicklung neuer Medikamente hat mit zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens innerhalb der letzten 20 Jahre beigetragen [1]. Substanzen wie Oxaliplatin, Irinotecan, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Antikörpern und Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Antikörpern ergänzen das alt bewährte 5-Fluorouracil und erweitern die Therapiemöglichkeiten im fortgeschrittenen Stadium [69, 100].

1.8.4 Therapie Kolonkarzinom

Von Beginn an sollte ein multidisziplinäres Therapiekonzept erstellt werden. Eine genaue Stadieneinteilung und Klassifizierung bietet die Grundlage einer optimalen Behandlung des Patienten. Die Eindringtiefe, der Lymphknotenstatus von mindestens 12 untersuchten Lymphknoten, der Resektionsabstand, das Grading, die Tumorentität und eventuelle Infiltration in die Umgebung gehören dazu. In der Grafik ist die stadiengerechte Behandlung des Kolonkarzinoms nach aktuellen internationalen Leitlinien dargestellt [100].

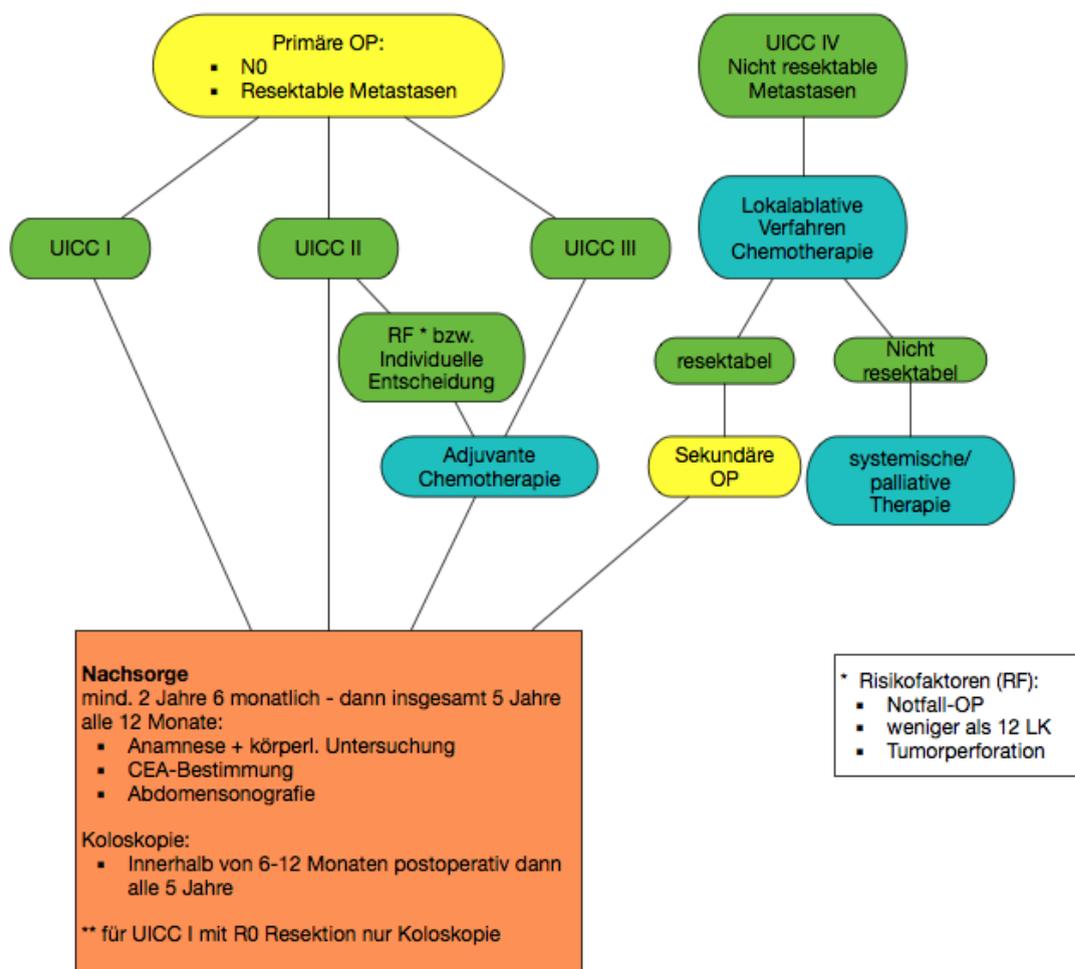


Abbildung 1.1: Therapie Kolon Karzinom [100]

1.8.5 Therapie Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom hängt die Therapie auf der einen Seite von dem Stadium bei der Diagnosestellung, auf der anderen von der Lokalisation ab. Die Abbildung 1.2 zeigt schematisch die Erstlinientherapie in Abhängigkeit von Stadium und Lokalisation des Tumors [100].

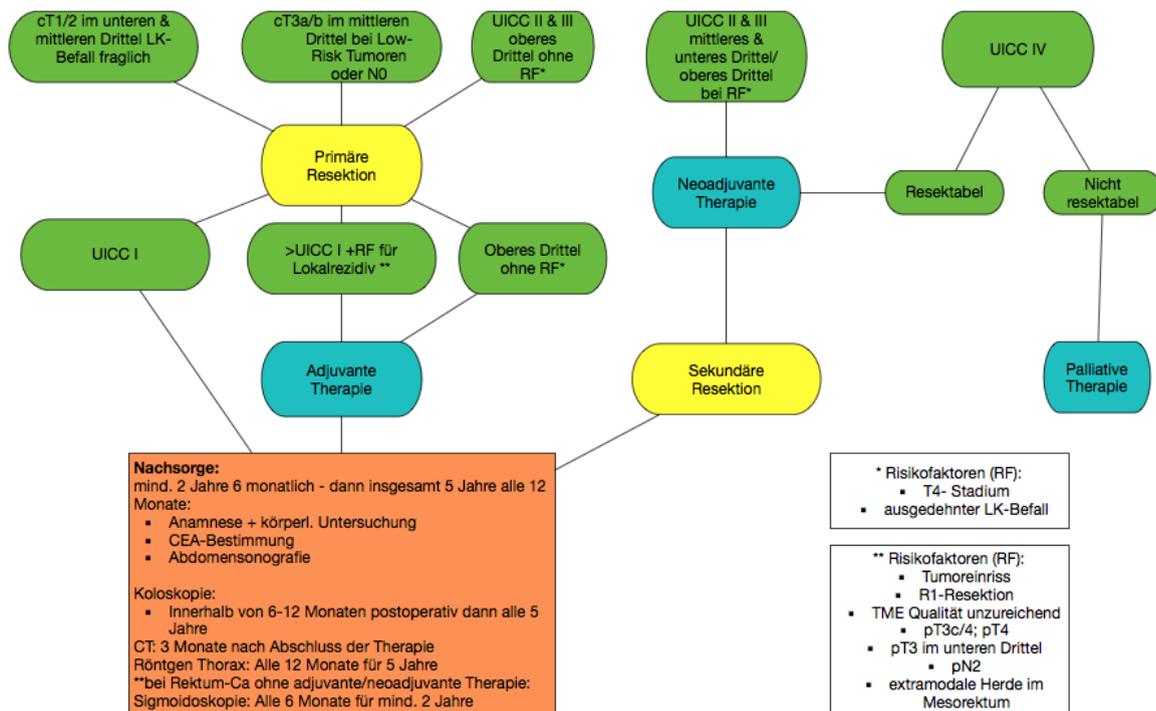


Abbildung 1.2: Therapie Rektum-Karzinom [100]

1.8.6 Therapie Lebermetastasen und Entwicklung bis heute

Lebermetastasen können synchron und metachron auftreten. Die chirurgische Therapie ist in beiden Fällen die Therapie der Wahl. 80-90% der kolorektalen Lebermetastasen sind bei Diagnosestellung nicht resektabel [75]. Neue Chemotherapeutika und die Entwicklungen in der Immuntherapie sowie die Möglichkeit der Pfortaderembolisation können weitere 10-15% dieser Patienten einer Metastasenchirurgie zugänglich machen. In Tabelle 1.8 sind die Resektionstechniken bei Lebermetastasen aufgelistet.

Tabelle 1.8: Leberchirurgie

atypische Resektion	Wedge-Resektion Keilresektion	oberflächliche, kleine Herde randständige Tumoren
anatomische Resektion	Hemihepatektomie re.	Segment 5-8
	Hemihepatektomie li.	Segment 2-4
	erweiterte Hemihepatektomie re.	Segment 4-8
	erweiterte Hemihepatektomie li.	Segment 2-5 +8
	linkslaterale Resektion	Segment 2+3

Die Operation der Leber kann bei synchronen Metastasen vor, zeitgleich oder nach der Darmoperation stattfinden. Die Auswahl des Zeitpunktes hängt von der Verfassung des Patienten, der Metastasenanzahl und dem im jeweiligen Krankenhaus etablierten Verfahren ab. Ob der Zeitpunkt der Metastasen-Operation Auswirkung auf das Überleben hat, ist Gegenstand aktueller Studien [78, 84].

Vorteile wie ein kürzerer Krankenhausaufenthalt, schnellere postoperative Erholungsphasen und ein rascher Beginn der Chemotherapie, die ein gleichzeitiger Eingriff an Darm und Leber mit sich bringt, müssen gegenüber höherer perioperativer Letalität in bestimmten Patientengruppen abgewogen werden [78, 84].

Der Begriff "resezierbar" im Zusammenhang mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen hat sich im Laufe der letzten Jahre deutlich gewandelt. Das Vorgehen ist radikaler geworden und es wurden gute Ergebnisse erzielt. Lange Zeit bestehende Kon-

traindikationen für eine Operation, wie sie in Tabelle 1.9 aufgelistet sind, wurden in großen Studien hinterfragt und widerlegt [21, 75, 76].

Tabelle 1.9: *Ursprüngliche Kontraindikationen für die Lebermetastasen-Chirurgie*

>3 Metastasen
erwarteter Resektionsrand < 1 cm
zusätzliche extrahepatische Metastasierung
große Metastasen

Als Resultat dieser Entwicklung kann festgehalten werden, dass sofern eine R0-Resektion bei ausreichendem Restvolumen der Leber erreicht werden kann, eine Indikation zur Operation gegeben und ein langfristiges Überleben möglich ist [74, 76]. Unabhängig von der Anzahl der Läsionen konnte das 5-Jahres-Überleben bei kurativer Herangehensweise auf bis zu 58% gesteigert werden [13, 20, 70]. Eine R0-Resektion, bei der die histologische Untersuchung einen tumorzellfreien Resektionsrand zeigt, ist für eine gute Prognose ausschlaggebend. Daher haben in den letzten Jahren supportive Verfahren, wie die Pfortadembolisation, neoadjuvante Chemotherapie, ein mehrzeitiges Vorgehen bei der Operation und die Radiofrequenzablation Einzug in das Behandlungsregime erhalten, durch deren Einsatz auch primär nicht resektable Metastasen einer R0-Resektion zugänglich gemacht werden können [74, 75]. Das Restvolumen der gesunden Leber muss in Abhängigkeit von der Leberfunktion mindestens 20 % des Ausgangsvolumens entsprechen. Bei durch Chemotherapie, Hepatitis oder anderweitig vorgeschädigter Leber müssen funktionsadaptiert größere Anteile erhalten bleiben bzw. ist eine Operation nicht möglich. Studien haben gezeigt, dass Patienten auch nach einer radikalen Metastasenchirurgie ein gutes Outcome sowohl unmittelbar nach der OP als auch auf lange Sicht haben [74–76].

1.8.7 Palliative Therapie

Beim Vorliegen einer palliativen Situation hängt das weitere Vorgehen vom Allgemeinzustand, sowie den Begleitsymptomen ab. Grundsätzlich sollte die Lebensqualität, die ein Patient durch die Behandlung erwartet, im Vordergrund stehen und eine Therapie

individuell geplant werden. Ziel ist eine Verlängerung des progressionsfreien, sowie des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität [100]. Lokale Komplikationen wie Ileus, Blutung und Perforation bedingen eine chirurgische Intervention.

1.9 Überlebensdaten

Das kolorektale Karzinom weist ein mittleres Überleben von 64,5 % nach 5 Jahren auf. Nach der Resektion kolorektaler Lebermetastasen kann eine 5-Jahres Überlebensrate von 25-58 % erreicht werden [13, 70, 100].

Eine genauere Aussage zum Überleben gelingt bei getrennter Betrachtung der einzelnen UICC-Stadien [81].

***Tabelle 1.10:** Stadienabhängige 5-Jahres Überlebensrate für das CRC*

Stadium	Inzidenz	5-Jahres Überlebensrate
I	15%	93%
IIa	30%	85%
IIb	6%	72%
IIIa	2%	83%
IIIb	17%	64%
IIIc	9%	44%
IV	22%	8%

In den letzten 10 Jahren sind die altersstandardisierten Sterberaten bei beiden Geschlechtern um mehr als 20 Prozent zurückgegangen [104].

1.10 Prognosefaktoren

Eine Vielzahl an Prognosescores soll helfen, schon bei Diagnosestellung Aussagen über Langzeitüberleben und Rückfallrisiko zu treffen. Als Bekannteste sind hierbei stellvertre-

tend die Scoring-Systeme von Fong und Nordlinger aufgeführt. Hierbei haben die folgenden Faktoren einen negativen Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 1.11: Fong-Score(1999)

Nodal positiver Primärtumor
Krankheitsfreies Intervall <12 Monate
Metastasengröße 5 cm oder mehr
Anzahl der Metastasen >1
CEA präoperativ >200 ng/dl

Tabelle 1.12: Nordlinger-Score(1996)

Alter ab 60 Jahren
Stadium des Primärtumors
Nodal positiver Primärtumor
Krankheitsfreies Intervall <2 Jahre
Durchmesser der größten Metastase 5 cm oder mehr
Metastasenanzahl 4 und mehr

Die "klassischen" Prognosefaktoren, sowie in den 80er-Jahren herrschende Kontraindikationen für eine chirurgische Leberresektion, haben sich in den letzten Jahren gewandelt. Die altersstandardisierten Sterberaten haben in den letzten 10 Jahren um mehr als 20 % abgenommen [103]. Die Scores wurden alle Ende des letzten Jahrhunderts entwickelt, so dass diese erfolgreichen Therapieprinzipien noch keinen Eingang in die Vorhersage des Überlebens gefunden haben. Die Scoring-Systeme sind somit veraltet. Eine Bewertung anhand dieser Daten kann nur verlässlich für Patienten genutzt werden, die für diese neuen Behandlungsrichtlinien nicht in Frage kommen. In einer Studie von 2012 betrachten John et al. [73] Prognosefaktoren nach der Resektion von Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen über einen Zeitraum von 11 Jahren. Im Studienzeitraum galten annähernd die heutigen Therapierichtlinien. Hierbei konnte ausschließlich für den Tumorresektionsrand (R) und den präoperativen CEA-Wert ein signifikanter Effekt auf das Langzeitüberleben festgestellt werden.

Die Tumorgröße und auch die Anzahl an Metastasen stellen erst bei nicht operablen Patienten, die auch durch Chemotherapie kein resektables Stadium erreichen eine kritische Variable dar [21]. Einige Studien zeigen, dass synchrone Metastasen eine schlechtere Prognose für das Langzeitüberleben aufweisen, da sie schon bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Stadium UICC IV aufweisen [30, 71, 72]. Andere deuten jedoch darauf hin, dass kein Zusammenhang bewiesen werden kann [21, 70, 89]. Das Überleben im metastasierten Stadium hängt von der möglichst zeitnahen Resektion der Lebermetastasen ab. Eine alleinige Entfernung des Primärtumors bei nicht operablen Lebermetastasen verschafft keinen Überlebensvorteil [20]. Ein überarbeitetes Scoring-Systeme sollte Patienten entsprechend der neuen Behandlungsrichtlinien einschliessen und hierbei die Möglichkeiten adjuvanter Begleittherapien berücksichtigen.

Während die o.g. Scores lange Zeit ohne kritisches Hinterfragen allgemeine Gültigkeit behalten, versucht diese Arbeit bewusst die Entwicklungen der letzten Jahre mit einzubeziehen und einen wesentlichen Schwerpunkt auf die Möglichkeit der Metastasenchirurgie zu lenken. Es soll nicht nur die wandelnde Definition der Resektabilität von Lebermetastasen berücksichtigt werden, sondern auch dem Überleben nach einer solchen Metastasen-OP eine neue Aufmerksamkeit geschenkt werden. Faktoren, die ein solches Überleben beeinflussen sollen auf Basis der erhobenen Daten herausgearbeitet werden und hierauf basierend Empfehlungen zu Therapieentscheidungen gegeben werden. Ziel ist es, möglichst schon bei der Diagnosestellung Prognosemarker zu erheben, die eine Unterscheidung von Patienten mit günstigem Outcome von solchen mit ungünstiger Prognose ermöglichen.

Material und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv erfasst alle Patienten, die sich in der Zeit von 1998-2012 in der Klinik für Allgemein, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow einer chirurgischen Therapie bei Lebermetastasen, auf Grund eines kolorektalen Karzinoms, unterzogen haben. Insgesamt basiert diese Arbeit auf 362 Patienten. Einschlusskriterium war, neben einem Patientenalter von über 18 Jahren, die präoperativ eingeschätzte Resektabilität der Metastasen.

2.2 Datenerhebung

Grundlage für diese Arbeit ist eine auf Basis von Patientenakten erstellte Datenbank. Zunächst wurden alle Leberoperationen, die auf Grund von Metastasen in unserem Zentrum durchgeführt wurden gefiltert. Dieses Patientenkollektiv wurde anschließend anhand von OP-Berichten auf kolorektale Lebermetastasen reduziert. Um die Daten zu vervollständigen, wurden Patientenakten sowie bei den neueren Patienten das computerbasierte Patientenverwaltungsprogramm SAP auf Arztbriefe, Operationsberichte, Histologiebefunde, die Tumorpathologie, Laborwerte, den operativen und postoperativen Verlauf und die ggf. stattgefundenene Chemotherapie durchsucht. Retrospektiv wurden alle Daten in einer

Datenbank zusammengefasst. Das Überleben basiert auf dem letzten Kontakt bei Follow-up Untersuchungen bzw. einer Bestätigung des Hausarztes über das Wohlbefinden des Patienten.

Tabelle 2.1: Erhobene Daten

Patientenbezogene Merkmale:

Patient
Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zu OP-Datum
Follow up:
Todesdatum, aktueller Status

Therapiebezogene Merkmale:

operative Details
OP-Datum, OP-Dauer, postoperative Komplikationen, Clavien-Stadium, Art der OP, OP-Datum Primarius, OP-Datum Metastase, Entlassdatum Metastase
Onkologische Therapie
Chemotherapie nach Primarius-OP

Tumorbezogene Merkmale:

Pathologie
Histologie, UICC-Stadium, TNM-Klassifikation, Tumordurchmesser, Tumorlokalisierung, LK-Status bei der Metastasen-OP

2.3 Definitionen

2.3.1 Pathologie

Die histologischen Angaben zu den Primärtumoren wurden alten Arztbriefen bzw., wenn schon die Primarius-OP an der Charité erfolgte, den jeweiligen Histologie-Berichten entnommen. Details zu Anzahl, Lokalisation, Größe, Resektionsabstand und Lymphknoten-

befall der Lebermetastasen wurden durch die histopathologischen Befunde der Charité ergänzt.

2.3.2 Krankenhausaufenthaltsdauer und Therapie

Die Aufenthaltsdauer entspricht der Zeit zwischen OP- und Entlassungsdatum. Das OP-Verfahren und die OP-Dauer wurden den OP-Berichten entnommen. Vereinfachend wurde eine Einteilung in Minor- und Major-Resektion vorgenommen. Demnach entspricht eine Minorresektion einer Resektion, bei der 3 oder weniger Lebersegmente entfernt wurden. Eine Majorresektion wurde als ein Eingriff definiert, bei dem 4 oder mehr Lebersegmente entfernt wurden. OP-Komplikationen wurden anhand der in Arztbriefen genannten postoperativen Schwierigkeiten nach der Clavien-Klassifikation [9] eingeteilt.

2.3.3 Überleben

Es wurden 2 Überlebenszeiträume bestimmt und der Einfluss der jeweiligen Faktoren auf diese untersucht. Die Zeit vom OP-Datum des Primärtumors bis zum Tod bzw. letzten Kontakt beim Follow-up entspricht dem Überleben nach der Primarius-OP.

Die Spanne von der Metastasen-OP bis zum Tod bzw. letzten Lebenszeichen bezeichnet das Überleben nach der Metastasen-OP. Es werden jeweils die 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten betrachtet.

2.3.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde SPSS 23 verwendet. Im ersten Schritt wurde eine deskriptive Statistik des Kollektivs erstellt. Diese Daten dienen als Basis der weiteren Berechnungen. Unvollständige Datensätze beziehen sich immer auf die Zahl der tatsächlich vorhandenen Fälle. Zunächst wurden potentielle Prognosefaktoren durch eine Überlebensanalyse nach Kaplan Meier und die statistische Signifikanz nach

dem Log-Rank-Test überprüft. Hierbei beziehen sich die ersten Durchläufe auf das Überleben nach der Primarius-OP, zusätzlich wurde die Signifikanz in Bezug auf das Überleben nach Metastasen-OP analysiert.

Im zweiten Schritt wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Einschlusskriterium hierfür ist eine Signifikanz von $p < 0,100$ in der vorherigen univariaten Betrachtung. Ebenfalls war eine Fallzahl von > 50 % Kriterium zum Einschluss. Die Testung erfolgte mit Hilfe des Cox-Regressions-Modells.

Ergebnisse

3.1 Univariate Analyse im Bezug auf die Primarius-OP

3.1.1 Überleben nach der Primarius-Operation

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug im betrachteten Kollektiv 97 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 79 % und die 5 Jahres-Überlebensrate 53 %. Das mediane Überleben im Patientenkollektiv beträgt nach der Primarius-Operation 66,6 Monate (54,5-78,6).

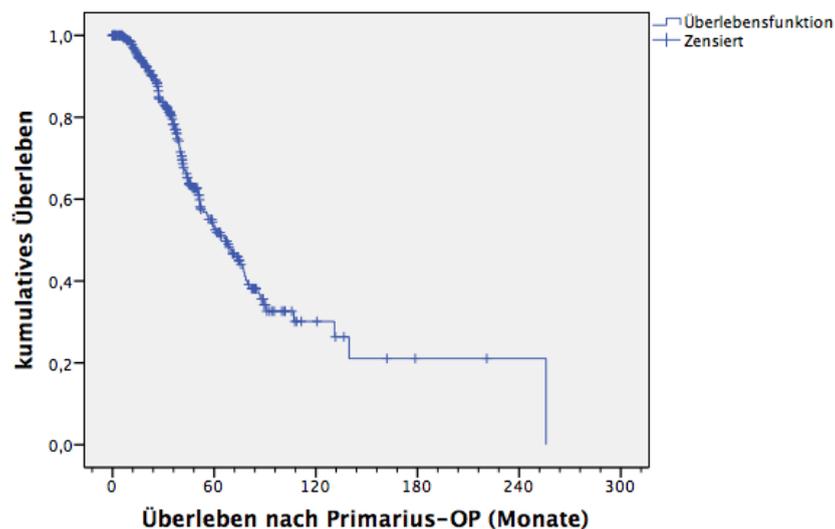


Abbildung 3.1: Überlebenskurve nach Primarius-Operation

3.1.2 Geschlecht

Von den 344 Patienten, bei denen Daten bezüglich des Überlebens vorlagen, waren 208 (60,47 %) Männer und 136 (39,53 %) Frauen. Die Abbildung 3.2 vergleicht das Überleben nach der Primarius-OP in Abhängigkeit vom Geschlecht. Es kann ein signifikant längeres Überleben von 89,3 Monaten (63,4-115,1) bei Frauen im Vergleich zu Männern mit 52,2 Monaten (40,3-64,2) festgestellt werden.

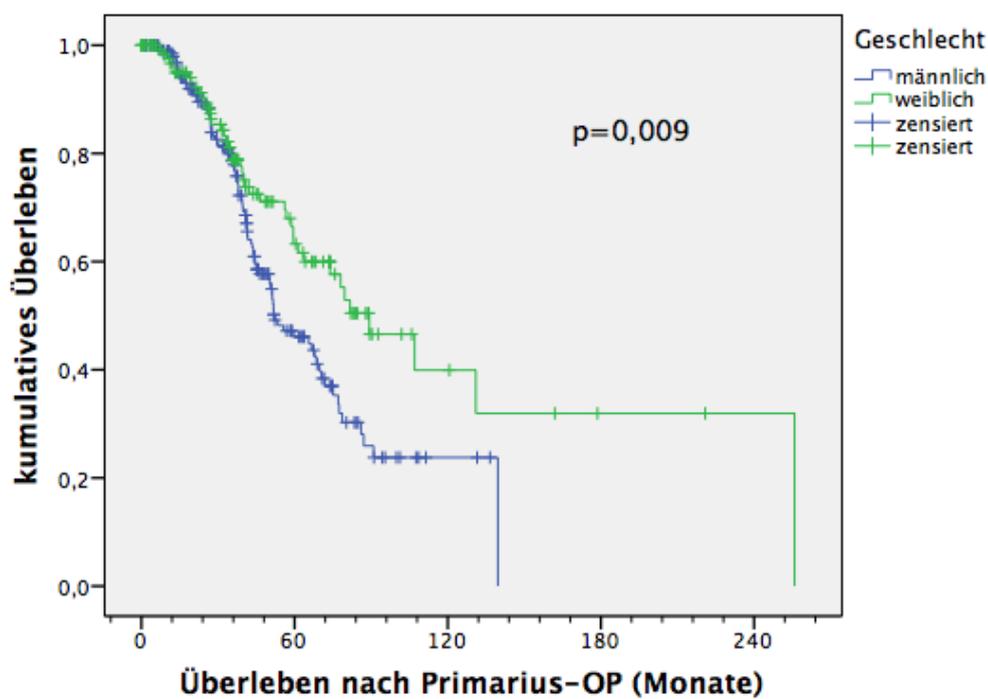


Abbildung 3.2: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.1.3 Chemotherapie

Bei 294 Patienten lagen Daten über den Erhalt einer Chemotherapie nach der Primarius-OP vor. In 233 (72,25 %) Fällen kam eine Chemotherapie zum Einsatz, 61 Patienten (27,75 %) erhielten keine solche Therapie. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, wiesen ein signifikant ($p=0,045$) schlechteres Überleben auf, als diejenigen, die keine Chemotherapie bekamen. Mit Chemotherapie betrug das mediane Überleben 56,2 Monate (43,4-69,0), ohne 78,7 Monate (65,9-91,4) (siehe 3.3).

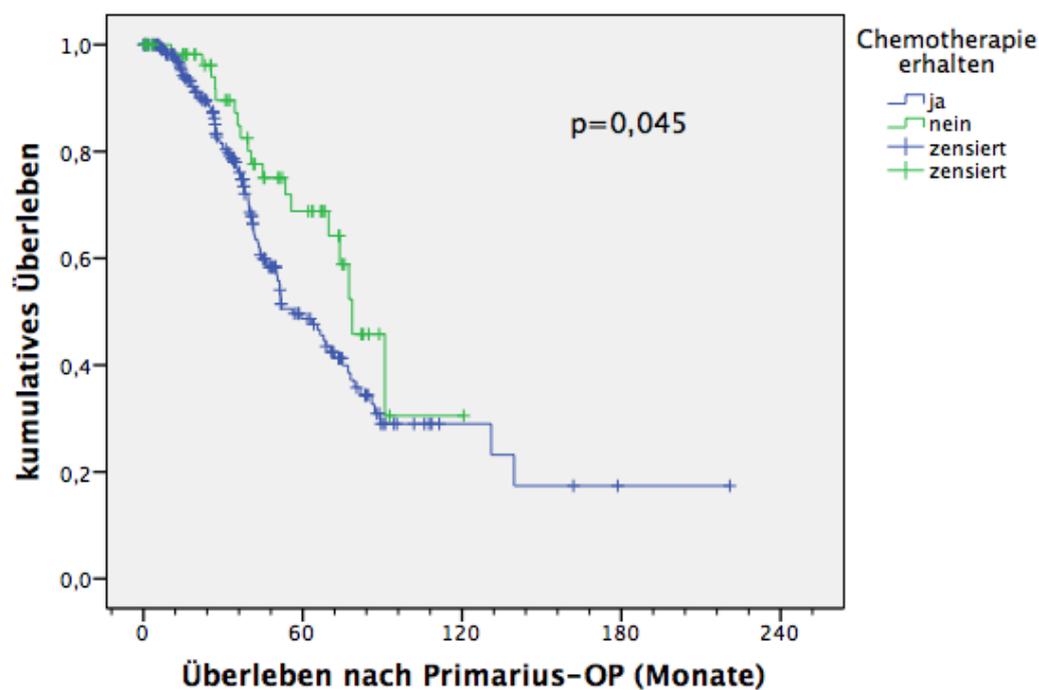


Abbildung 3.3: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie

3.1.4 T-Stadium

Mit 212 (71,1 %) Patienten lag bei Erstdiagnose am häufigsten ein T3-Stadium vor. 3 (0,97 %) Patienten wiesen ein T1-, 37 (12,01 %) ein T2- und 46 (15,91 %) ein T4-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Das Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,047$).

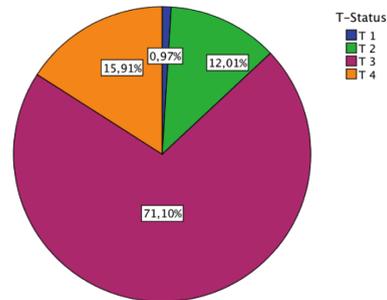


Abbildung 3.4: T-Stadium Primärtumor

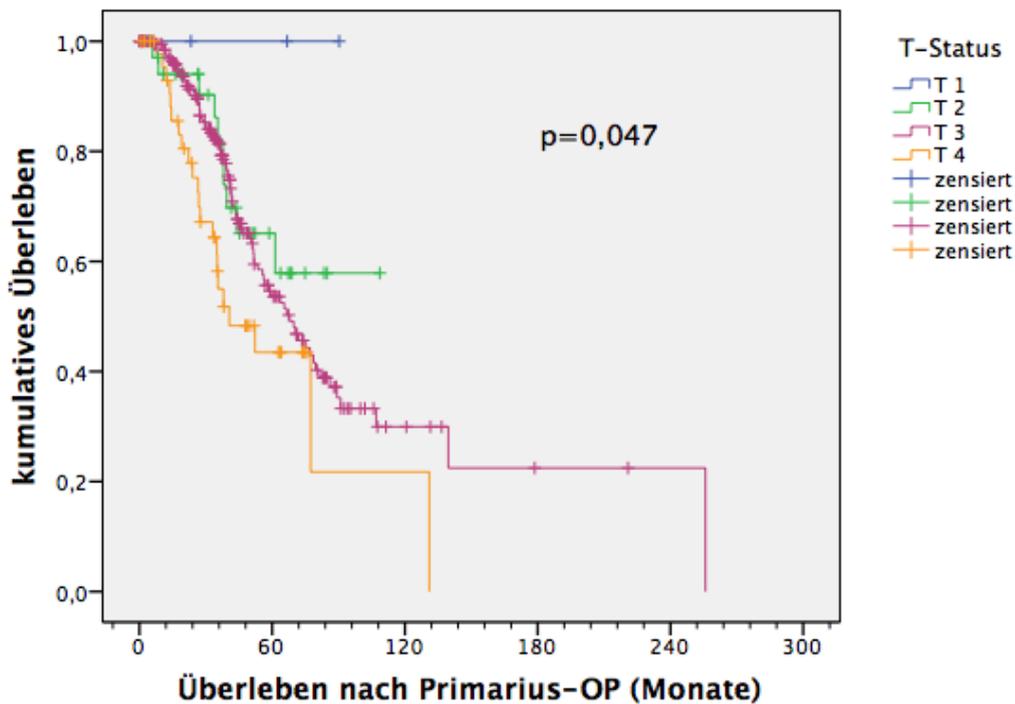


Abbildung 3.5: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Diagnosestellung

3.1.5 N-Stadium

Lymphknotenmetastasen konnten bei 192 (64,4 %) Patienten im Rahmen der Primarius-OP gefunden werden. Hiervon hatten 99 Patienten (33,77 %) ein N1- und 93 (31,49 %) ein N2-Stadium. In 106 Fällen (34,74 %) wurden keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (N0). Der Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenbefall und dem Überleben, ist signifikant ($p=0,001$). Lag ein N0-Status vor, konnte mit im Median 86,1 Monaten (52,8-119,3) ein deutlicher Überlebensvorteil nach der Primarius-OP im Vergleich zu N1 mit im Median 77,1 Monaten (69,0-85,2) und N2 mit 43,5 Monaten (33,5-53,5) verzeichnet werden.

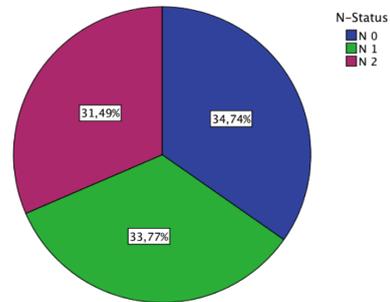


Abbildung 3.6: N-Stadium Primärtumor

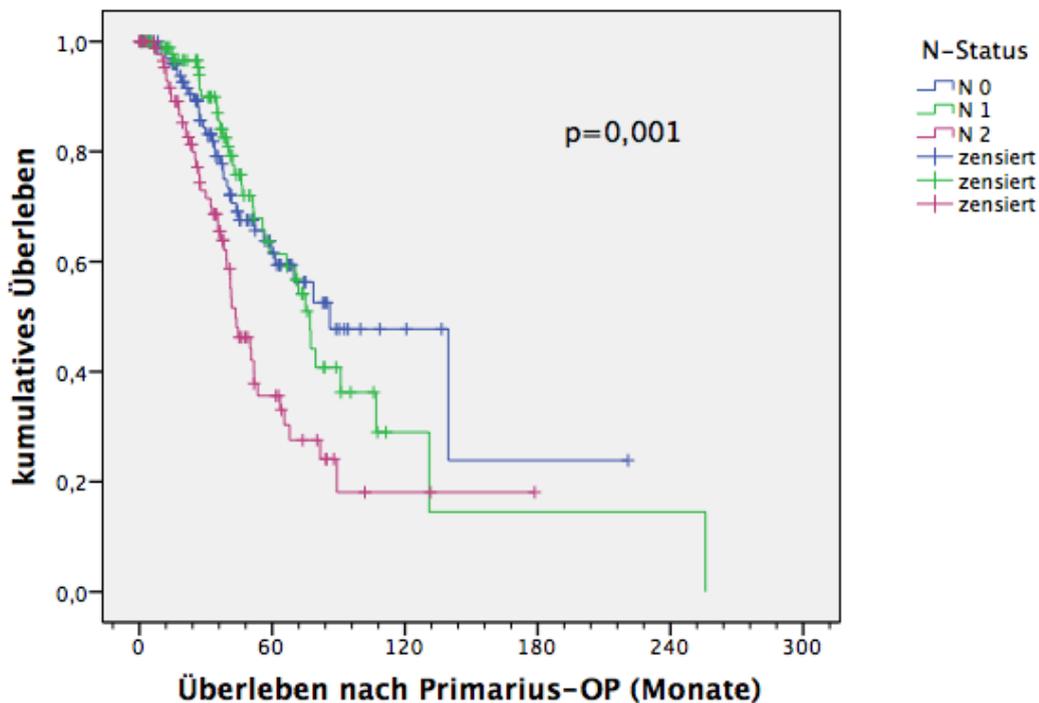


Abbildung 3.7: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom N-Stadium bei Diagnostik

3.1.6 M-Stadium

In 179 (56,3 %) Fällen hatte der Tumor zum Zeitpunkt der Primarius-OP Fernmetastasen ausgebildet (M1), bei 139 (53,7 %) waren keine Metastasen dokumentiert (M0). Patienten ohne Metastasen im M0-Stadium überlebten im Median 87,1 Monate (61,4-112,8) und somit signifikant länger ($p < 0,001$) als Patienten mit M1, die mit einem medianen Überleben von 45,0 Monaten (35,8-54,3) früher verstarben.

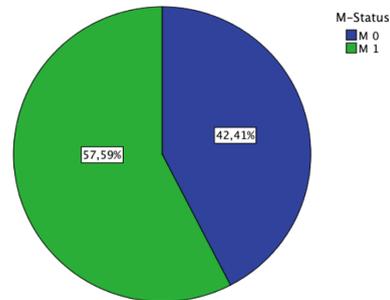


Abbildung 3.8: M-Stadium Primärtumor

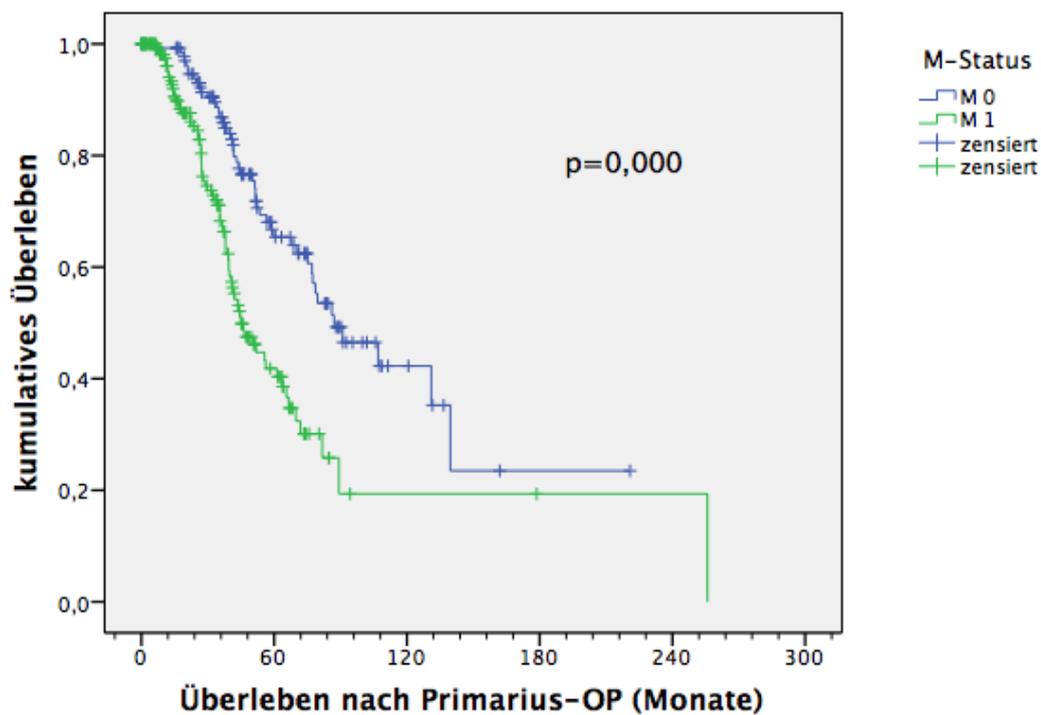


Abbildung 3.9: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom M-Stadium bei Diagnostik

3.1.7 Grading

Beim Grading konnten 181 (73,15 %) Patienten als Stadium G2 klassifiziert werden, was einem mäßig differenzierten Tumor entspricht. 60 Fälle (23,74 %) wurden einem G3-Stadium, 6 (2,33 %) einem G1- und 2 (0,78 %) einem G0-Stadium zugeordnet. Das Überleben für G0- und G1-Tumoren liegt mit 77,1 Monaten (53,6-100,7) etwas unter dem medianen Überleben bei G2-Tumoren, die im Median 79,6 Monate (59,7-99,5) überlebten, verlängerte sich jedoch signifikant ($p=0,016$) im Vergleich zu schlecht- und undifferenzierten Tumoren (G3), die ein medianes Überleben von 41,5 Monaten (29,1-53,9) aufwiesen.

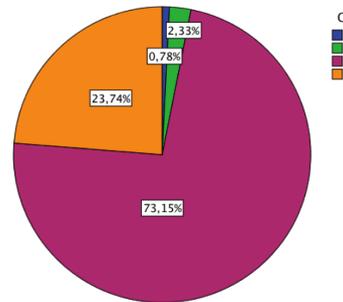


Abbildung 3.10: G-Stadium Primärtumor

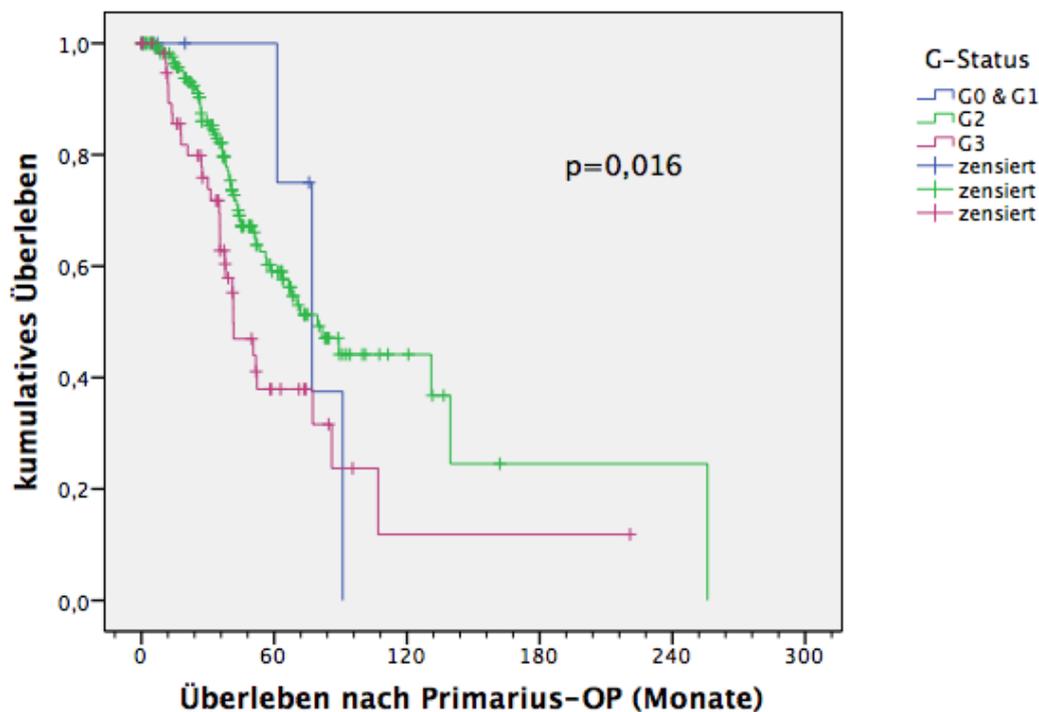


Abbildung 3.11: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Grading bei Diagnostik

3.1.8 Zeitraum zwischen Primarius- und Metastasen-OP

Bei 113 (33,33 %) Patienten wurde nach weniger als 6 Monaten eine Metastasierung festgestellt. Sie hatten mit einem medianen Überleben von 41,1 Monaten (36,9-45,3) eine schlechtere Prognose als die 71 (20,94%) Patienten, bei denen das tumorfreie Intervall zwischen 6 und 12 Monaten betrug, welche im Median 44,5 Monate (32,8-56,2) überlebten. Eine lange tumorfreie Zeit von mehr als 12 Monaten hängt signifikant ($p < 0,001$) mit einem längeren Überleben von 86,1 Monaten (74,1-98,0) zusammen. Bei 155 Patienten (45,72 %) betrug das Intervall mehr als 12 Monate.

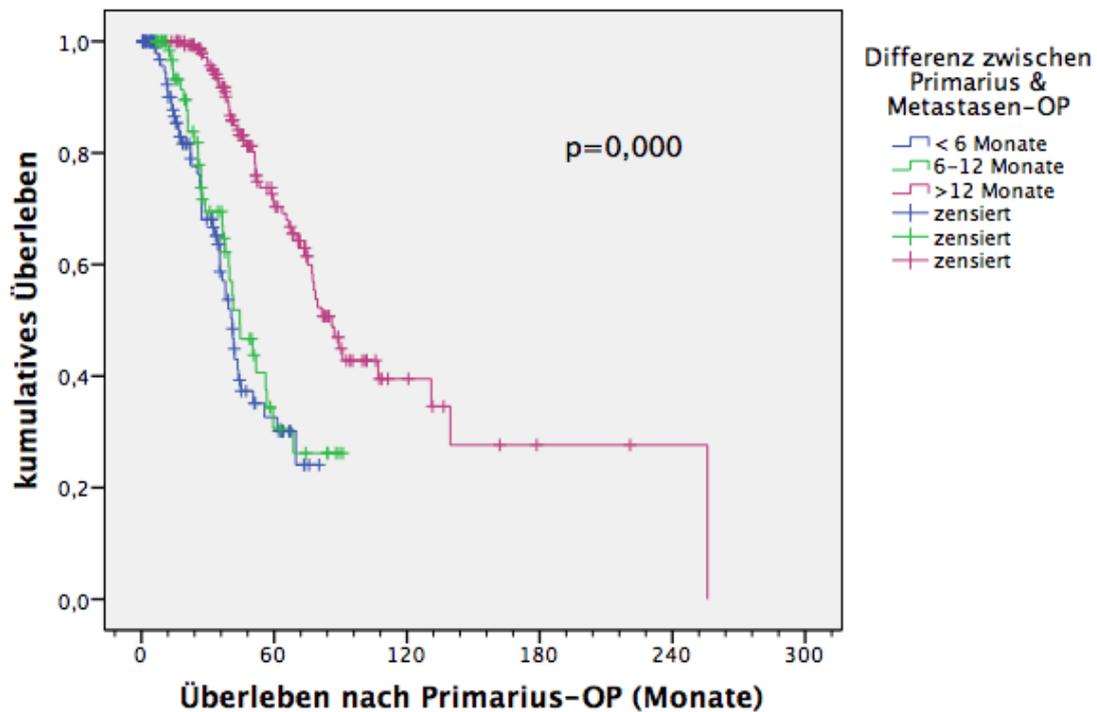


Abbildung 3.12: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom verstrichenen Zeitraum zwischen Primarius- und Metastasen-Operation

3.1.9 Zeitliches Auftreten der Metastasen im Bezug auf den Primär-Tumor

Metachrones Auftreten von Metastasen steht in einem signifikanten Zusammenhang zu einer langen Überlebenszeit nach der Primarius-OP ($p < 0,001$). 169 (49,13 %) Patienten mit synchronen Lebermetastasen wiesen im Median ein Überleben von 41 Monaten (23,2-45,9) auf, während bei den 175 (50,87%) Patienten mit metachronen Metastasen das mediane Überleben bei 86 Monaten (74,3-97,8) lag.

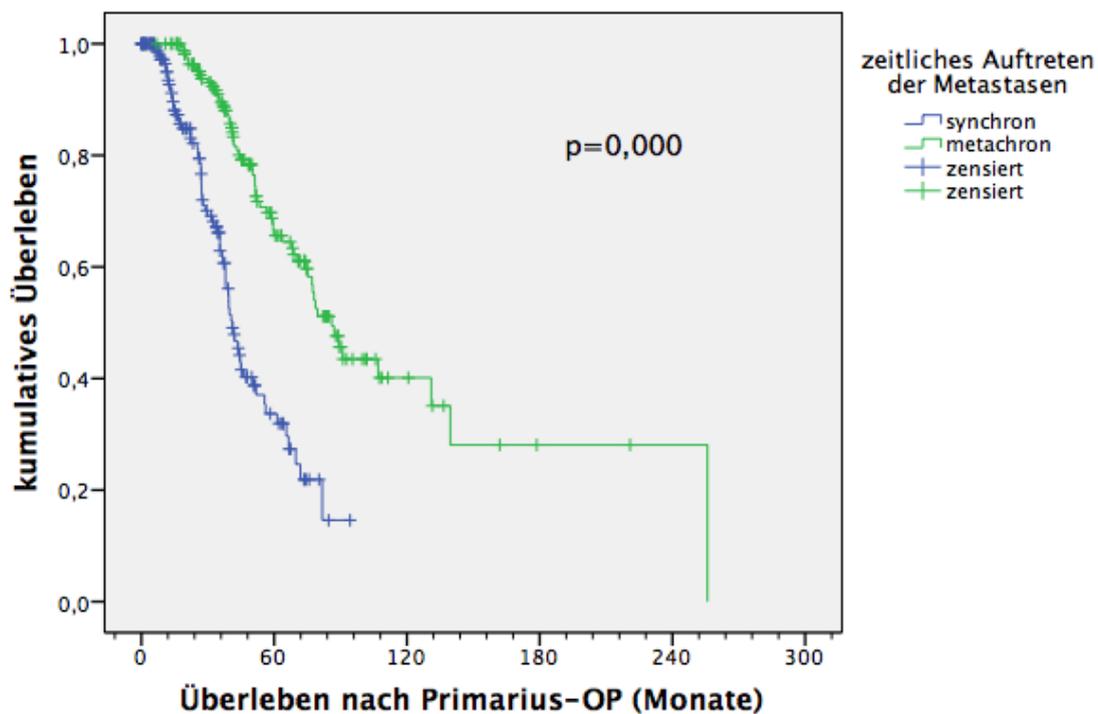


Abbildung 3.13: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten von Lebermetastasen im Bezug auf den Primärtumor

3.1.10 Lokalisation Primarius

Der Primärtumor wurde bei 201 (58,43 %) Patienten im Kolon, bei 143 (41,57 %) im Rektum bzw. im kolorektalen Übergang diagnostiziert. Die Lokalisation des Primärtumors hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP ($p=0,301$). War der Tumor im Kolon lokalisiert, betrug das mediane Überleben 70 Monate (54,9-84,7), bei tiefer gelegenen Tumoren 60 Monate (40,5-78,6).

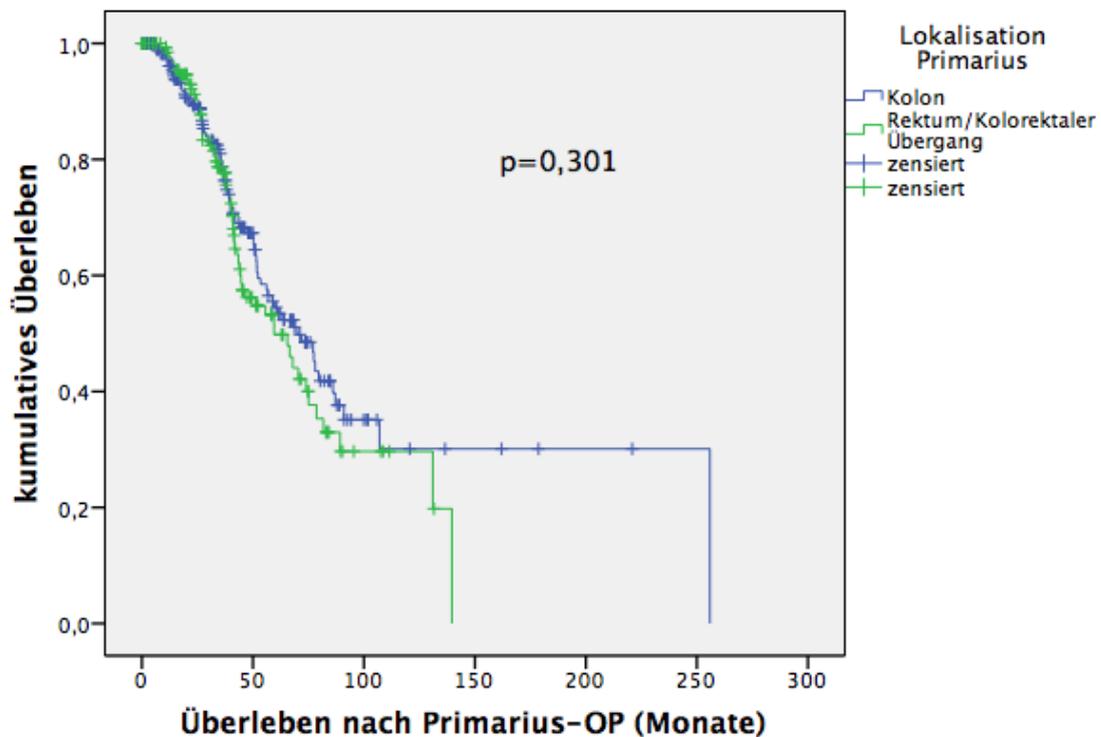


Abbildung 3.14: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors im Bezug auf den Primärtumor

3.1.11 R-Status Primarius

Die Fallzahl von R0-Resektionen mit 263 (97,41 %) Patienten übersteigt deutlich die der erfassten R1-Resektionen mit 7 (2,59 %) Fällen. Das mediane Überleben der beiden Gruppen liegt bei R0 bei 68 Monaten (54,4-84,7) bzw. R1 bei 36 Monaten (20,1-50,9) und weist keinen signifikanten Unterschied ($p=0,657$) auf.

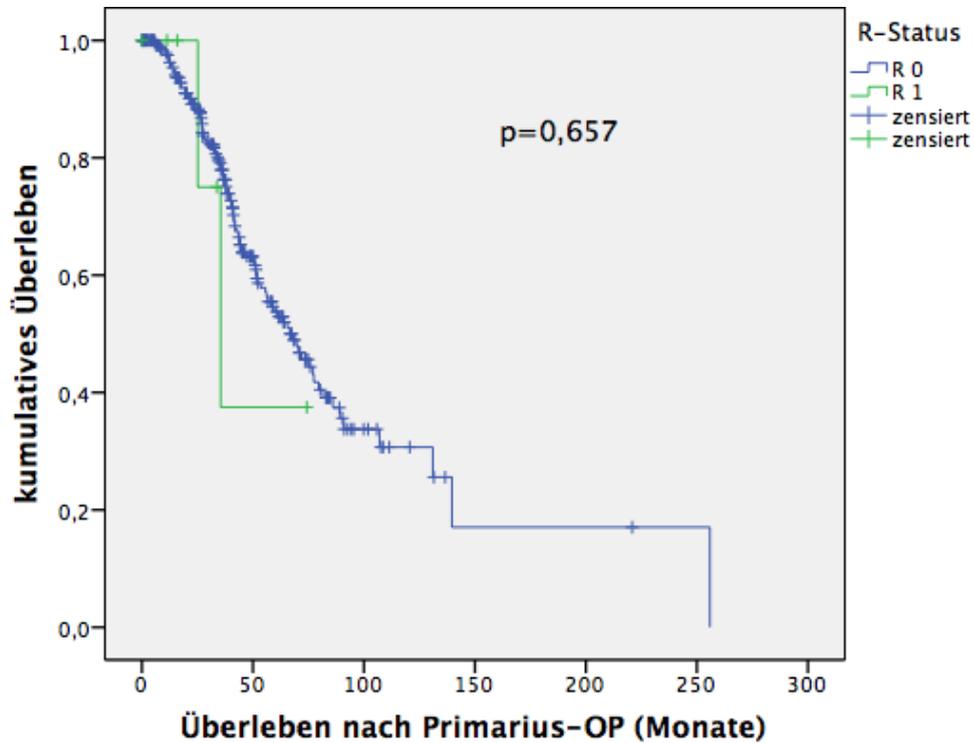


Abbildung 3.15: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom R-Status der Primärtumor im Bezug auf den Primärtumor

3.1.12 Alter bei der Primarius-OP

Wie die Abbildung 3.16 darstellt, ist kein signifikanter Einfluss zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Primarius-OP und dem Überleben nach dieser festzustellen ($p=0,178$). 188 (54,65 %) Patienten waren 65 Jahre oder jünger und überlebten im Median 67 Monate (48,3-84,9), 156 (45,35 %) waren älter als 65 Jahre. Das mediane Überleben betrug 62 Monaten (43,5-79,3).

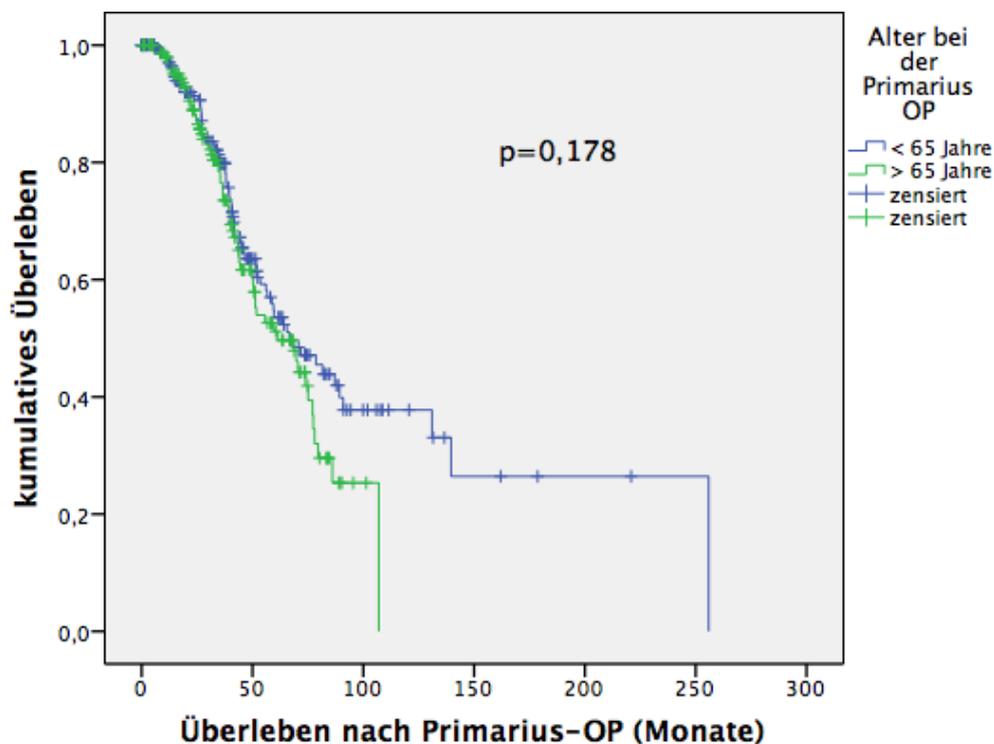


Abbildung 3.16: Überlebenskurve nach Primarius-Operation in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Primarius-OP im Bezug auf den Primärtumor

3.1.13 Zusammenfassung univariate Analyse Primarius-OP

Betrachtet man die potentiellen Risikofaktoren und den jeweiligen Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP, so haben sich 9 Parameter in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt. Die übrigen 3 betrachteten Faktoren wiesen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP auf (siehe 3.1).

Tabelle 3.1: Zusammenfassung univariate Analyse Primarius-OP

Signifikante Parameter beim Überleben im Bezug auf die Primarius-OP					
		n	95% CI (Monate)	medianes Überleben (Monate)	Signifikanz
Geschlecht	männlich	208		52,2	0,009
	weiblich	136	63,4-115,1	89,3	
Chemotherapie	ja	233	43,4-69,0	56,2	0,045
	nein	61	65,9-91,4	78,7	
T	1	3			0,047
	2	37			
	3	212			
	4	46			
N	0	106	52,8-119,3	86,1	0,001
	1	99	69,0-85,2	77,1	
	2	93	33,5-53,5	43,5	
M	0	139	61,4-112,8	87,1	<0,001
	1	179	35,8-54,3	45,0	
G	0-1	8	53,6-100,7	77,1	0,016
	2	181	59,7-99,5	79,6	
	3	60	29,1-53,9	41,5	
UICC	1	13			<0,001
	2	47	71,1-208,2	139,6	
	3	74	65,8-88,4	77,1	
	4	178	36,4-53,7	45,0	
Differenz Primarius-Metastasen-OP	<6	113	36,9-45,3	41,1	<0,001
	6-12	71	32,8-56,2	44,5	
	>12	155	74,1-98,0	86,1	
Zeit	synchron	169	36,2-45,9	41,1	<0,001
	metachron	175	74,3-97,8	86,1	

Nicht signifikante Parameter beim Überleben im Bezug auf die Primarius-OP					
		n	95% CI (Monate)	medianes Überleben (Monate)	Signifikanz
Lokalisation Primarius	Kolon	201	54,9-84,7	69,8	0,301
	Rektum/Übergang	143	40,5-78,6	59,5	
R	0	263	54,4-81,4	67,9	0,657
	1	7	20,1-50,9	35,5	
Alter Primarius-OP	<65 Jahre	188	48,3-84,9	66,6	0,178
	>65 Jahre	156	43,5-79,3	62,0	

3.2 Univariate Analyse im Bezug auf die Metastasen-OP

3.2.1 Überleben nach der Metastasen-OP

Das Gesamtüberleben nach der Metastasen-OP betrug im Median 39,2 Monate (35,3-43,0) und ist grafisch in Abbildung 3.17 dargestellt. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 90 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 56,4 % und die 5-Jahres-Überlebensrate 32,2 %.

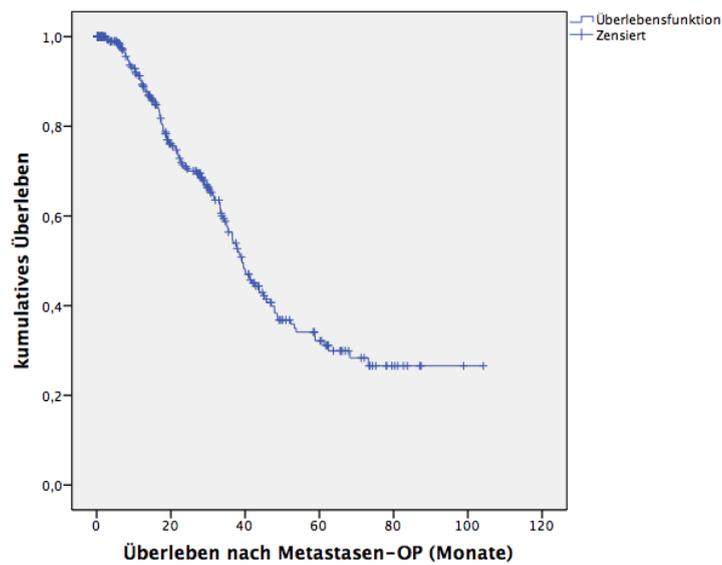


Abbildung 3.17: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation

3.2.2 Geschlecht

Auch im Bezug auf das Überleben nach der Metastasen-OP ist wie in Abbildung 3.18 gezeigt, der Unterschied zwischen den Geschlechtern signifikant ($p=0,021$). 209 (60,06 %) der erfassten Patienten sind Männer und weisen ein medianes Überleben von 37,6 Monaten (33,5-41,7) auf, die 139 (39,94%) Frauen liegen im Median bei 53,3 Monaten (33,1-73,4).

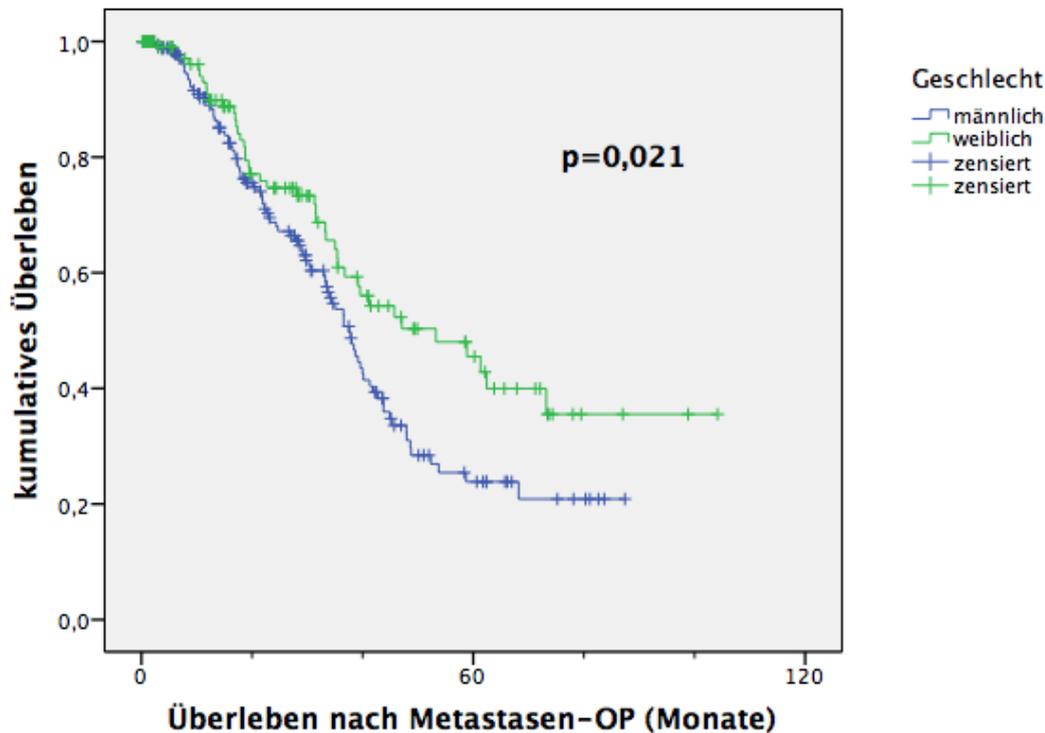


Abbildung 3.18: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.2.3 Chemotherapie

Die 236 (79,46 %) Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, lebten nach der Metastasen-OP mit $p=0,02$ signifikant kürzer, als jene 61 (20,54%) Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Dies entspricht einem medianen Überleben von 53,8 Monaten (36,2-71,3) gegenüber 36,8 Monaten (31,7-41,9) nach dem Erhalt einer Chemotherapie.

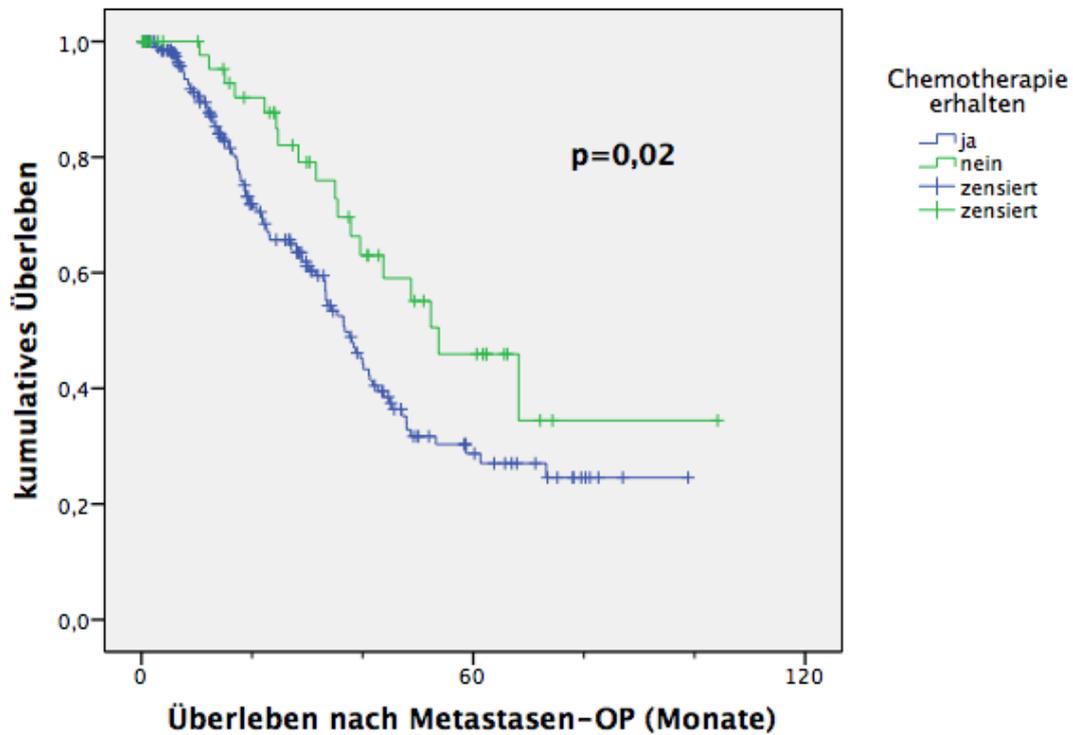


Abbildung 3.19: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie

3.2.4 N-Status Primarius

Der N-Status der Primarius-OP wirkt sich signifikant auf das Überleben nach der Metastasen-OP aus ($p=0,016$). Die prozentuale Verteilung ist mit N0 bei 106 (35 %), N1 bei 101 (33,55 %) und N2 bei 94 (31,23%) Patienten homogen. Lag bei der Operation des Primarius ein N0-Status vor, so betrug das mediane Überleben 48,8 Monate (30,0-67,5). Bei einem N1-Stadium betrug das mediane Überleben 44,9 Monate (36,1-53,7) und bei N2 33,6 Monate (29,6-37,6).

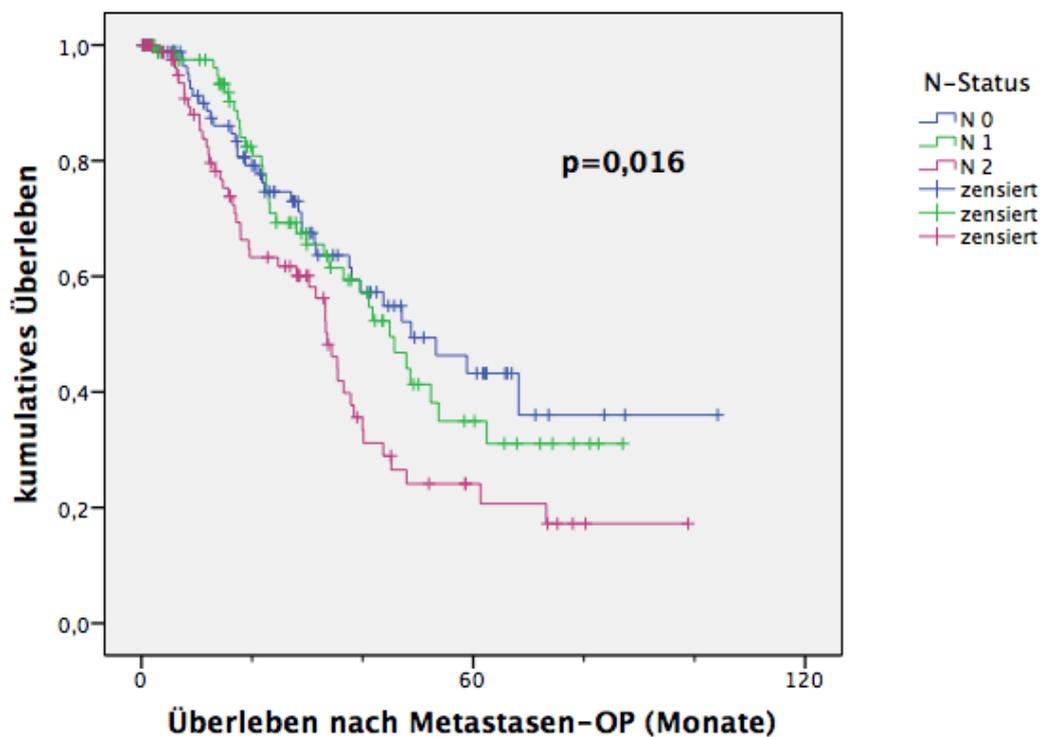


Abbildung 3.20: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom N-Status des Primärtumors

3.2.5 Lokalisation der Metastasen

Der Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP in Abhängigkeit davon ob Metastasen nur in einem Leberlappen (unilobär), wie in 188 (54,02 %) der 348 Fälle oder in beiden (bilobär), wie in 160 (45,98 %) Fällen auftreten, ist mit $p=0,032$ als signifikant zu werten. Das mediane Überleben liegt bei unilobären Metastasen bei 43,7 Monaten (34,7-52,7) und bei bilobären Metastasen bei 37,6 Monaten(32,6-42,6).

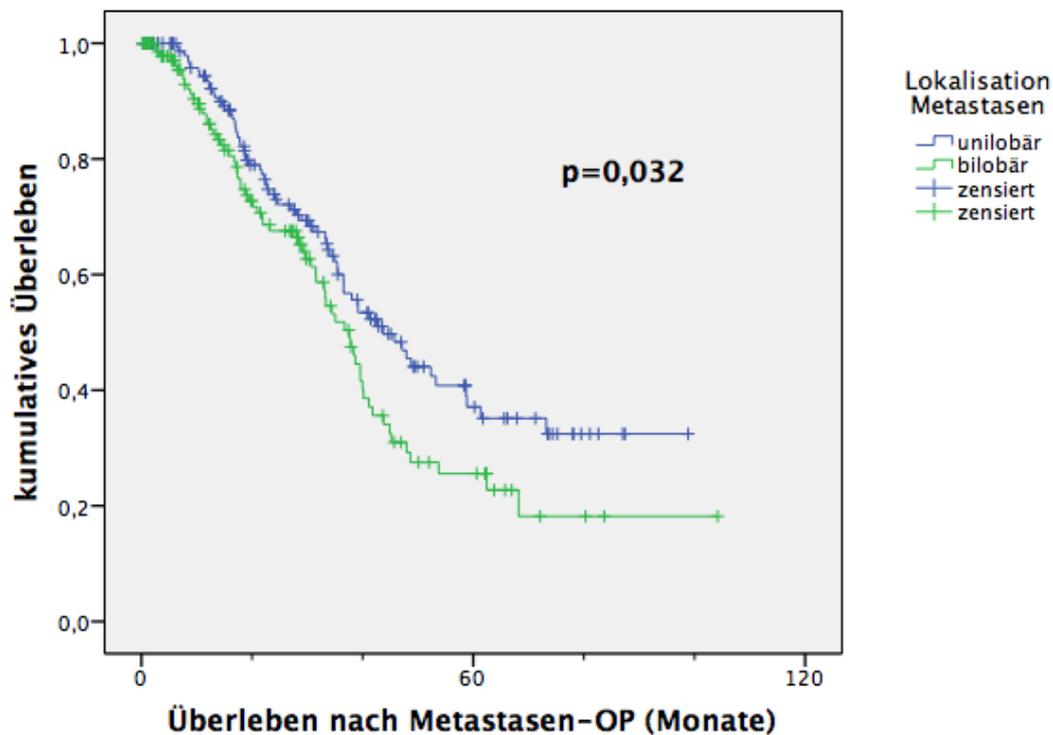


Abbildung 3.21: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen

3.2.6 Anzahl an Metastasen

Die Anzahl der Metastasen wurde zur besseren Übersicht in Gruppen zusammengefasst. Singuläre Metastasen betrafen 144 (41,86 %) Patienten, 2-4 Metastasen konnten bei 100 (29,07 %) Patienten und 5-10 Metastasen bei 30 (8,72 %) Patienten festgestellt werden. Multiple Metastasierung, definiert durch eine Metastasenzahl über 10, lagen bei 70 (20,35 %) Patienten vor. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Metastasen und der Überlebenszeit nach der Metastasen-OP ist mit $p=0,002$ signifikant. Das mediane Überleben mit einer Metastase betrug 52,3 Monate (29,1-75,5), bei 2-4 39,6 Monate (33,9-45,3), bei 5-9 43,7 Monate (32,5-55,0) und bei 10 und mehr Metastasen 33,3 Monate (27,1-39,4).

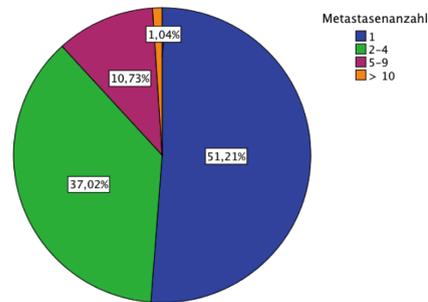


Abbildung 3.22: Anzahl an Lebermetastasen

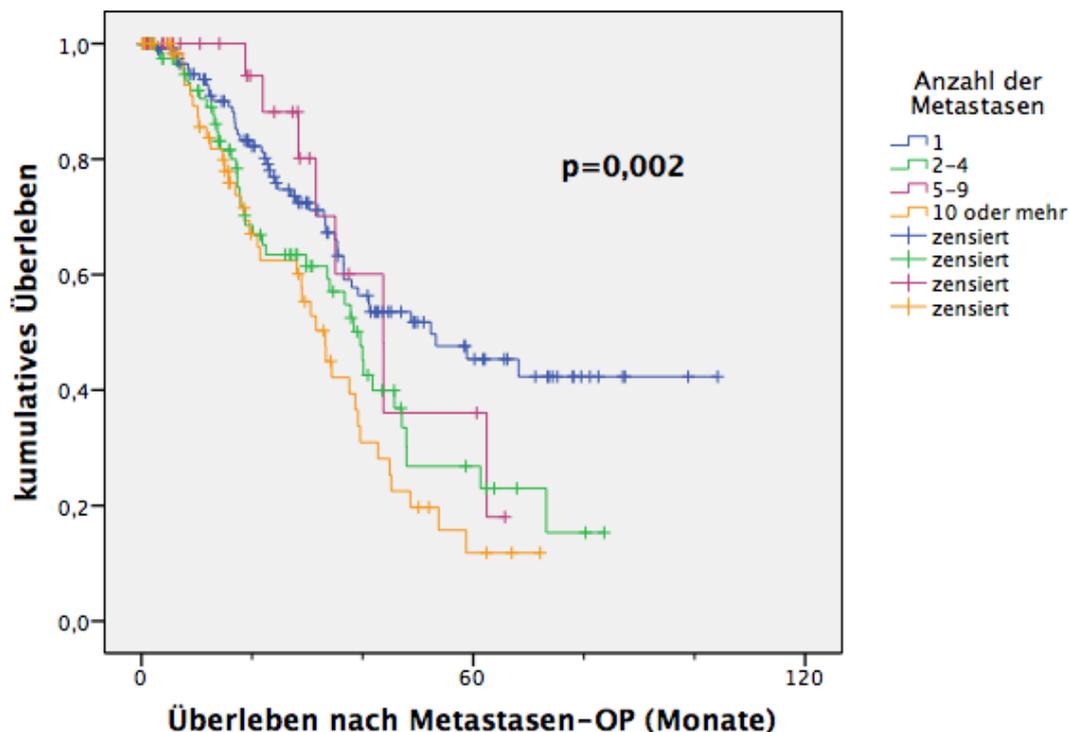


Abbildung 3.23: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Anzahl an Metastasen

3.2.7 Maximaler Durchmesser der Metastasen

Informationen zum Durchmesser der größten Metastase waren bei 328 Patienten dokumentiert. Der kleinste Durchmesser lag bei 2 mm, der maximale Durchmesser betrug 225 mm. Im Median war die größte Metastase 47,25 mm groß. Teilt man die Metastasen in kleine (bis 1 cm), mittlere (bis 5 cm) und große (>5 cm) auf, können 8 Fälle (2,4 %) von kleinen, 193 (58,8 %) von mittleren und 127 (38,7 %) große Metastaseherde gefunden werden. Extrem große (>10 mm) mit einem medianen Überleben von 45,7 Monaten (20,9-70,6) und extrem kleine (<1 mm) Metastasen mit einem Überleben von 45,2 Monaten resultierten in einem signifikant längerem Überleben ($p=0,031$). Am schlechtesten war die Prognose für Patienten mit Metastasen vom Durchmesser 5-10 cm, bei denen das Überleben im Median 33,4 Monate (25,6-41,1) betrug. Metastasen der mit dem 1-5 cm Durchmesser überlebten im Median 41,8 Monate (37,5-46,1).

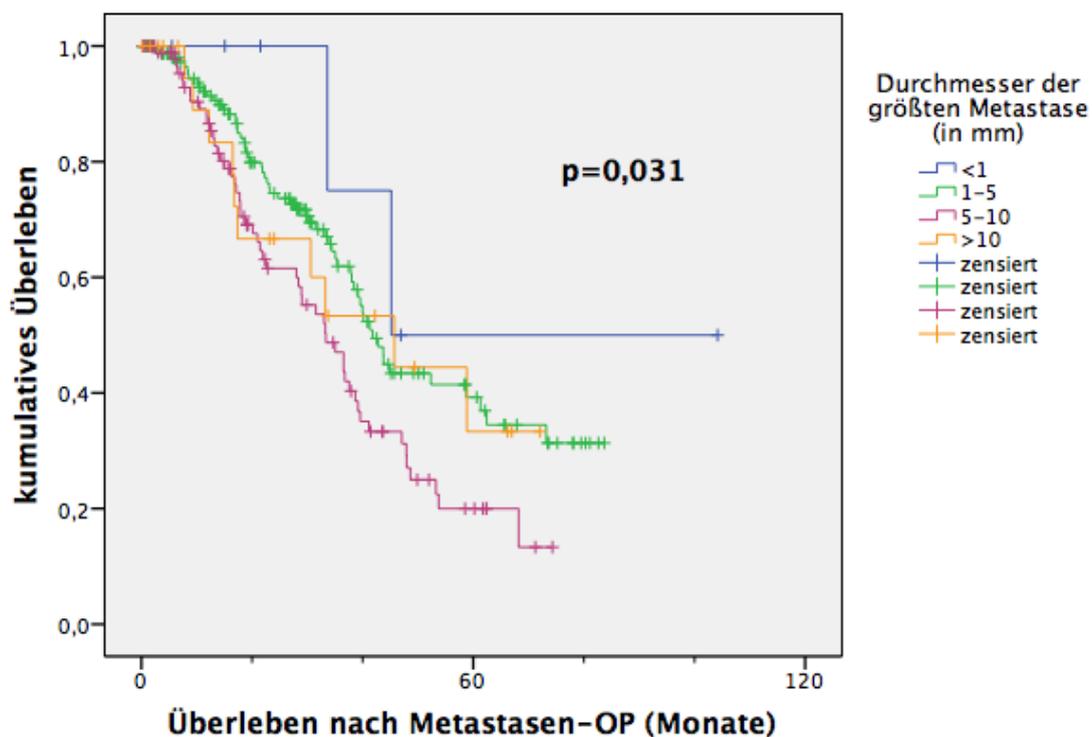


Abbildung 3.24: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom maximalen Durchmesser der Metastasen

3.2.8 Pfortaderembolisation

Die Prognose für Patienten, bei denen präoperativ eine Pfortaderembolisation durchgeführt wurde ist mit $p=0,005$ signifikant schlechter, als die bei Patienten ohne diesen Eingriff. Das Verfahren wurde bei 27 (7,76 %) der Patienten angewendet und resultierte in einem medianen Überleben von 29 Monaten (3,2-54,8). Die anderen 321 (92,24 %) Patienten erhielten keine solche Intervention und überlebten im Median 39,5 Monate (34,8-44,4).

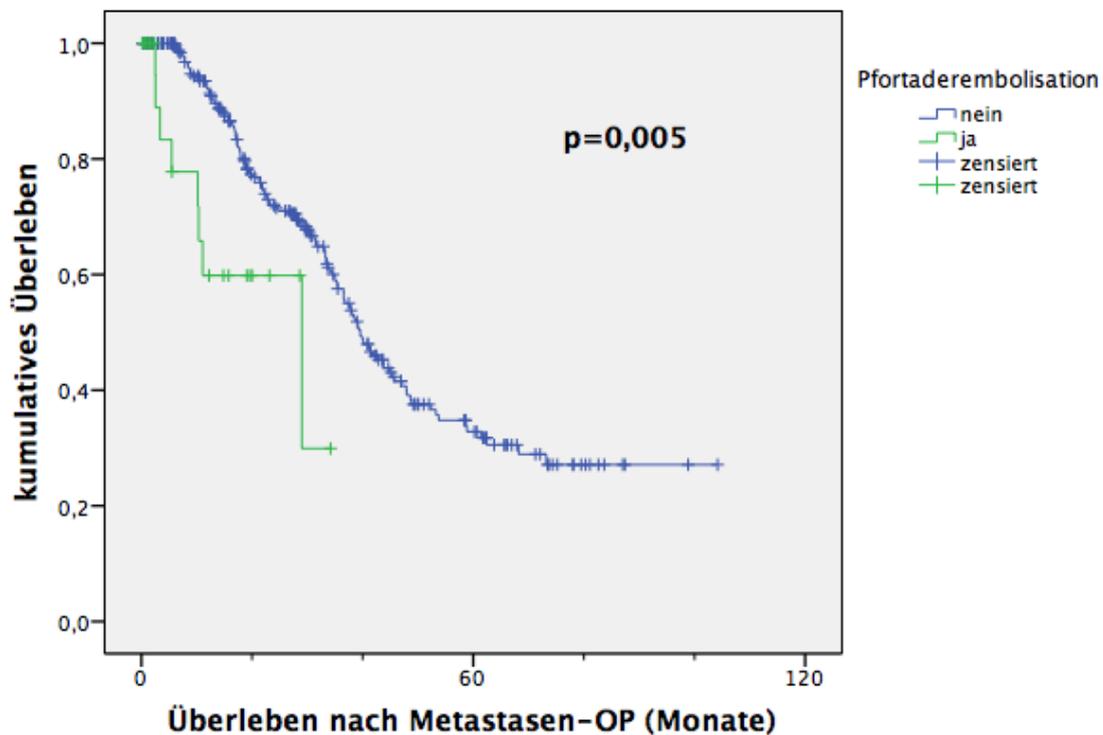


Abbildung 3.25: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von einer präoperativ durchgeführten Pfortaderembolisation

3.2.9 R-Status nach Metastasen-OP

Abbildung 3.26 zeigt, dass beim Erreichen einer R0-Resektion nach der Metastasen-OP die Überlebenswahrscheinlichkeit mit $p=0,002$ signifikant höher war, als bei Fällen, in denen Tumorzellen im Schnitttrand gefunden wurden. 285 (83,09 %) Patienten konnten R0 rezidiert werden und erreichten ein medianes Überleben von 43,8 Monaten (37,3-50,2), welches bei den 52 (15,16 %) R1 rezidierten Patienten nur noch 33,3 Monate (25,9-40,6) und bei den 4 (1,17 %) Patienten mit R2-Resektion 22,5 Monate (0-46,1) betrug.

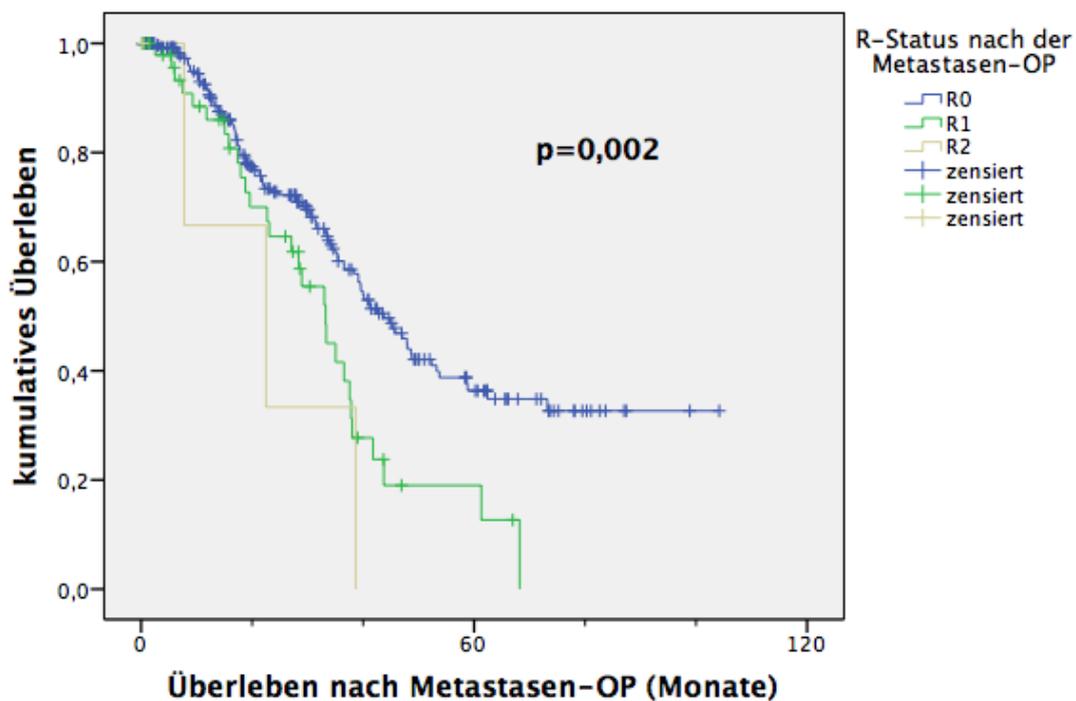


Abbildung 3.26: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom R-Status nach der Metastasen-OP

3.2.10 N-Status nach Metastasen-OP

Da keine routinemäßige Lymphknotenentfernung bei der chirurgischen Entfernung der Lebermetastasen durchgeführt wird, liegt lediglich bei 111 Patienten eine Information zum Lymphknotenstatus vor. Von diesen 111 Patienten sind bei 91 (82 %) keine Tumorzellen in den Lymphknoten gefunden worden, die übrigen 20 (18 %) wiesen Lymphknotenmetastasen in den Präparaten auf. Das mediane Überleben ist im N0-Stadium mit 36,8 Monaten (31,3-42,2) signifikant länger ($p < 0,001$) als bei Patienten mit einer N1-Situation, welche im Median 17,4 Monate (8,1-26,7) überlebten.

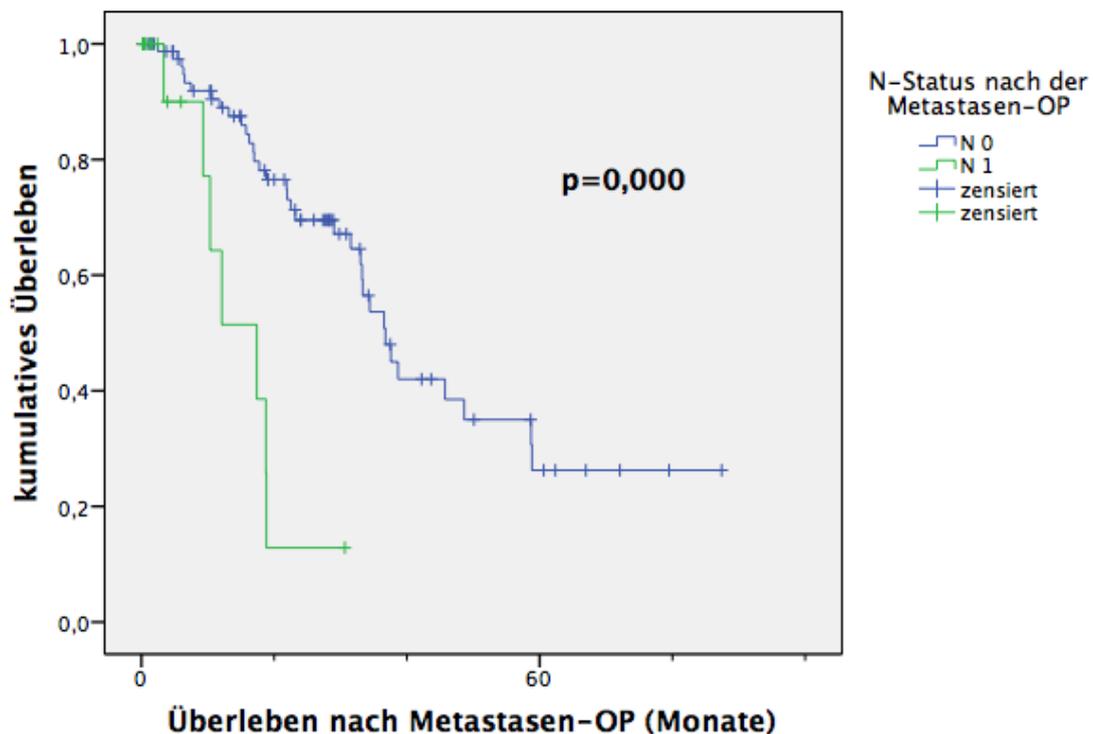


Abbildung 3.27: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom N-Status nach der Metastasen-OP

3.2.11 Resektionsabstand Metastasen-OP

Der Resektionsabstand von der Metastase zum gesunden Gewebe hat einen signifikanten Einfluss ($p=0,01$) auf das Überleben nach der Metastasen-OP. Bei 56 (24,35 %) Patienten betrug der Abstand 0 mm. Sie hatten ein medianes Überleben von 33,3 Monaten (26,9-39,6). Bei 21 (9,13 %) Patienten betrug der Resektionsabstand mehr als 20 mm, hierbei ergab sich ein medianes Überleben von 73,2 Monaten (35,6-110,8). Bei 1-5 mm Abstand hatten 108 (46,96 %) Patienten ein medianes Überleben von 40 Monaten (29,5-50,5), bei 6-10 mm lagen Daten zu 24 (10,43 %) Fällen mit einem Überleben von im Median 47,1 Monaten (29,8-64,4) und bei 11-20 mm 21 (9,13 %) Daten mit einem Überleben von 40,2 Monaten (26,1-54,2) vor.

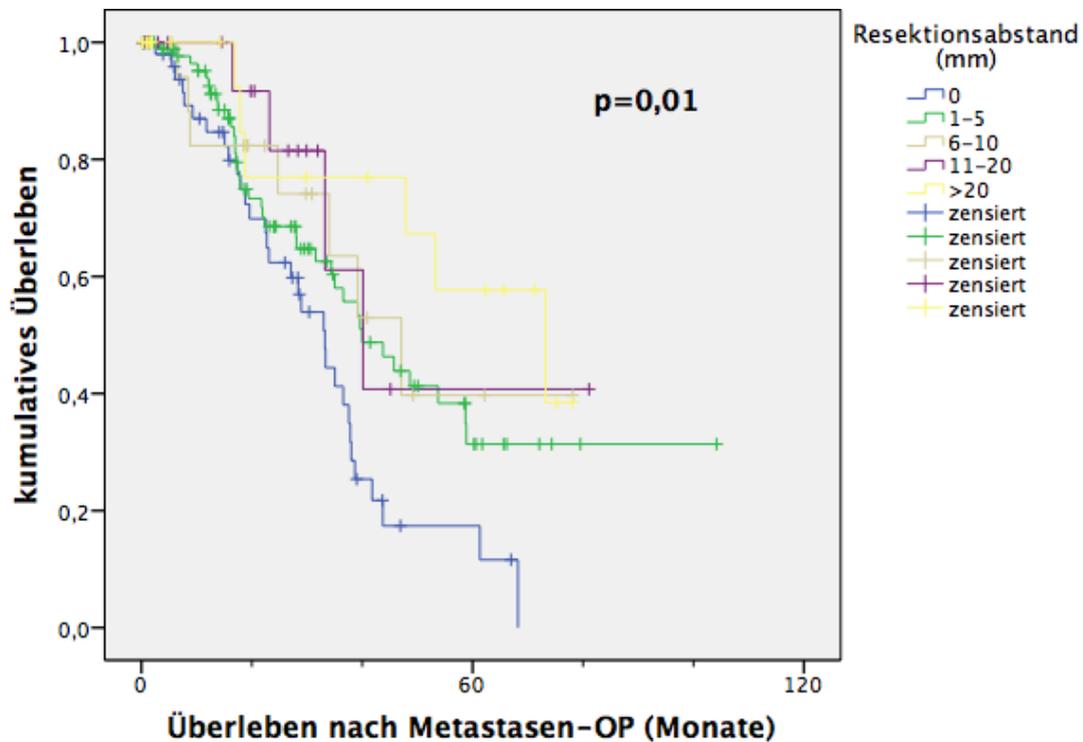


Abbildung 3.28: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Resektionsabstand der Metastase

3.2.12 Komplikationen und Clavien-Klassifikation nach der Metastasen-OP

In 119 von 348 Fällen (34,2 %) traten Komplikationen auf. Zudem betrug die postoperative Mortalität 3,87 %. Von diesen 14 Komplikationen, die den Tod des Patienten zur Folge hatten, lassen sich 5 (35,7 %) auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückführen, 9 Fälle (64,3 %) sind als OP-Komplikationen zu werten.

Bei den 119 Komplikationen sind 35 (29,4 %) nicht-chirurgische Fälle und 97 (81,5 %) chirurgische Fälle zu nennen. Letztere können in folgende Kategorien unterteilt werden: Galleleckage (39 Fälle), Wundheilungsstörung (33 Fälle), Blutung (2 Fälle), Anastomosen Insuffizienz (6 Fälle), Darmatonie (4 Fälle), Cholangitis (5 Fälle), Nekrose oder Perforation (3 Fälle), Organinsuffizienz (6 Fälle). Die Abbildung 3.29 ist die Häufigkeitsverteilung der chirurgischen Komplikationen dargestellt.

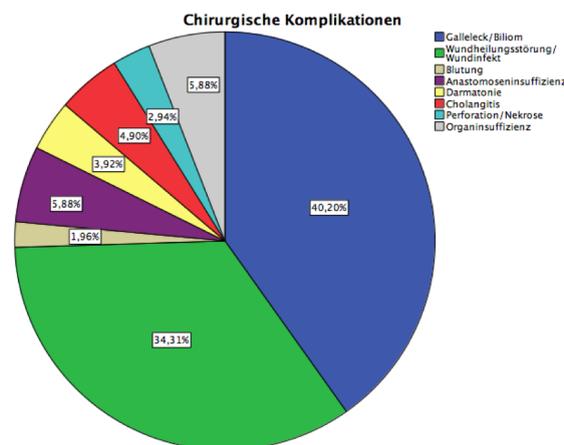


Abbildung 3.29: Komplikationen nach der Metastasen Operation

Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen im Anschluss an die Metastasen-OP wirkten sich signifikant auf das Überleben aus ($p=0,012$). Mit 230 (66,09 %) Patienten, die als Clavien 0 eingestuft wurden, 12 (3,45 %) Patienten mit Clavien 1 und 36 (10,34 %) mit Clavien 2 Komplikationen hatte ein Großteil der Patienten keine OP-Folgen, die eine chirurgische Intervention notwendig gemacht hätten. 63 (18,1 %) wurden als Clavien 3 und nur 7 (2,01 %) als Clavien 4 eingeordnet. Das mediane Überleben von Clavien 0 betrug 39,2 Monate (32,8-45,6), Clavien 1 53,8 Monate (3,1-104,4), Clavien 2 37,9 Monate (24,9-50,8), Clavien 3 40 Monate (17,1-62,9) und Clavien 4 17,4 Monate (3,1-31,7).

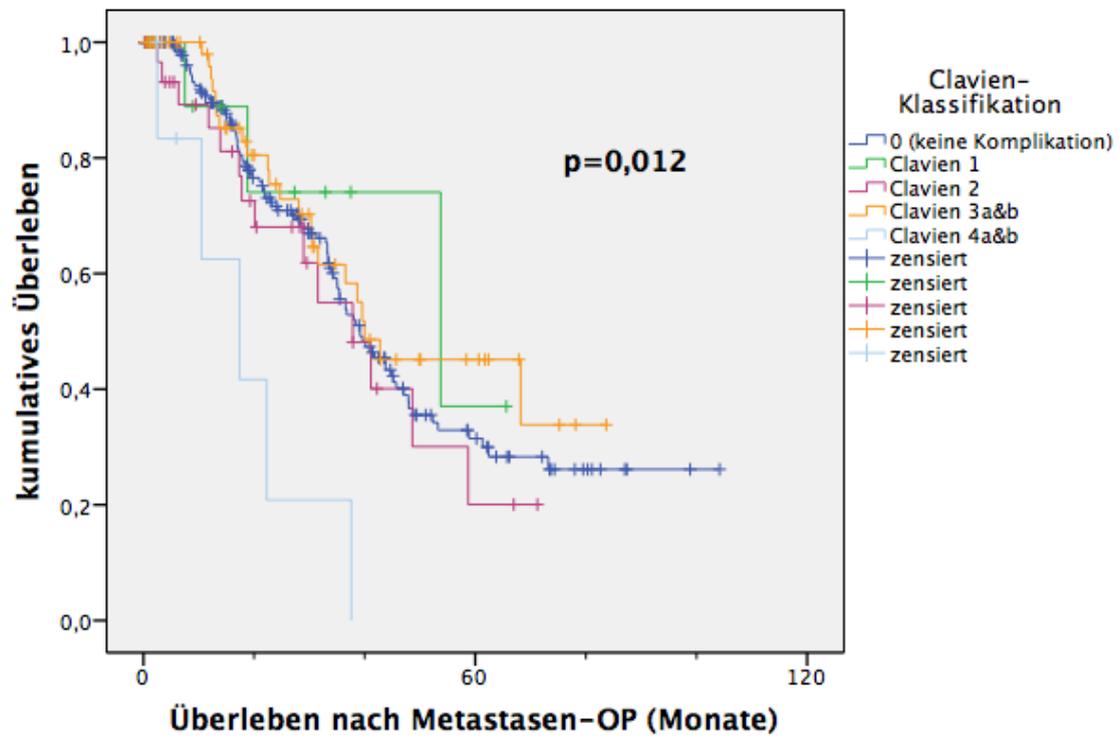


Abbildung 3.30: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Clavienklassifikation für postoperative Komplikationen nach der Metastasen-OP

3.2.13 CEA-Wert vor der Metastasen-OP

Bei dem CEA-Wert wurde bei einem Wert von $200 \mu\text{g/l}$ ein Cut festgelegt. Der Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP wird in Abbildung 3.31 dargestellt. Mit $p=0,001$ ist dieser Wert als signifikant zu werten. Patienten mit einem CEA-Wert von über $200 \mu\text{g/l}$ hatten mit 17,8 Monaten (17,0-18,6) im Median ein schlechteres Überleben als Patienten mit einem Wert unter $200 \mu\text{g/l}$. Diese lebten im Median 44,9 Monate (36,2-53,5) nach der Metastasen-Entfernung. Die Fallzahl ist mit 129 jedoch sehr gering, da keine standardmäßige Bestimmung dieses Wertes erfolgte. Hiervon hatten 119 (92,25 %) Patienten einen CEA-Wert unter $200 \mu\text{g/l}$, die übrigen 10 (7,75 %) einen Wert von über $200 \mu\text{g/l}$.

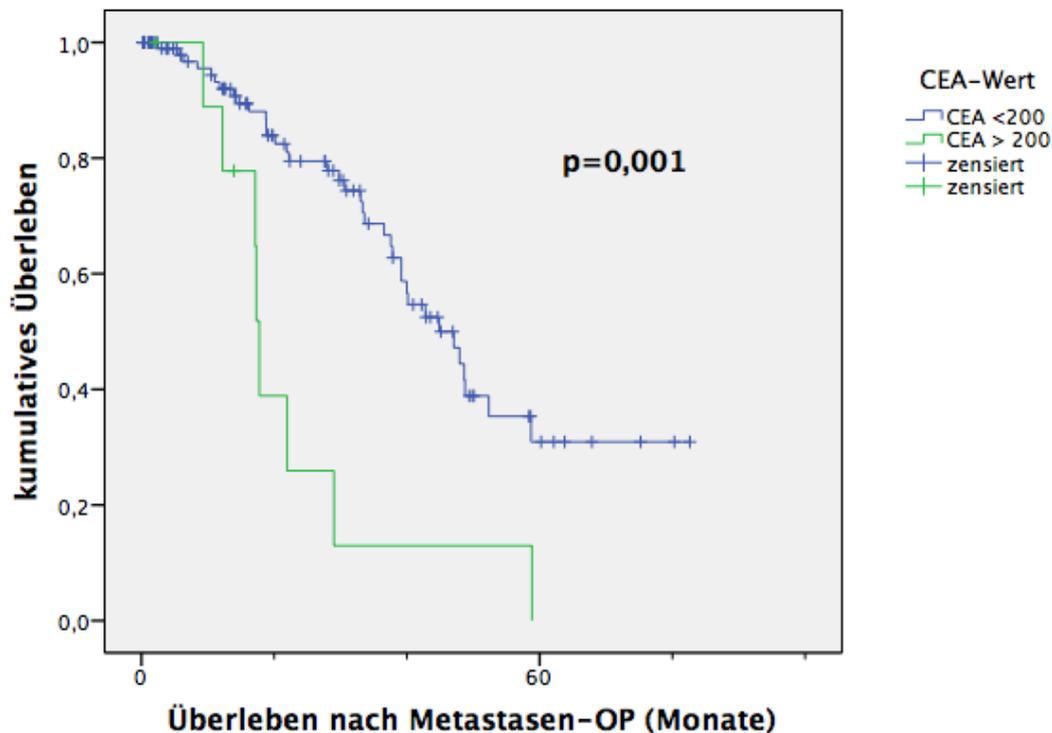


Abbildung 3.31: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom CEA-Wert vor der Metastasen-OP

3.2.14 Lokalisation Primarius

Die Lokalisation des Primarius hat mit $p=0,35$ keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP. Die 205 (58,9 %) Patienten mit Kolon-Ca überlebten im Median 41,1 Monate (35,0-47,3) nach der Metastasen-OP, die 143 (41,09 %) Patienten mit der Tumorlokalisation im Rektum bzw. im kolorektalen Übergang 38,4 Monate (33,6-43,2).

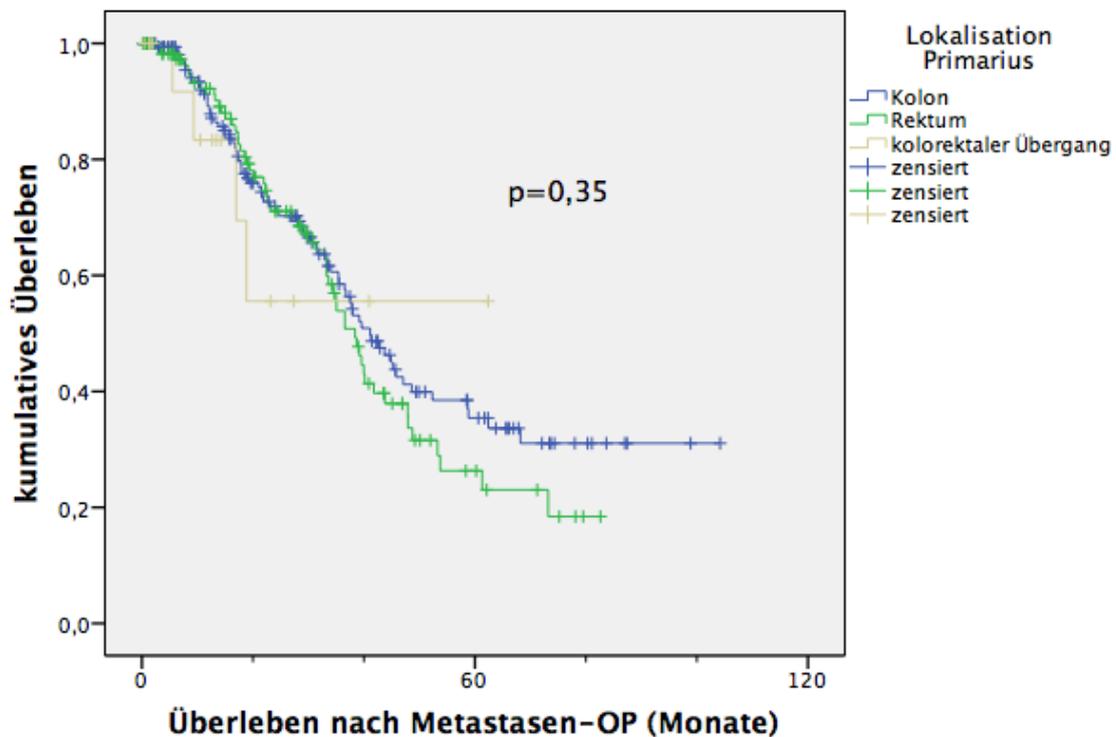


Abbildung 3.32: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius

3.2.15 T-Stadium Primarius

Der T-Status wirkt sich nicht signifikant ($p=0,166$) auf das Überleben nach der Metastasen-OP aus. Die 301 Patienten, bei denen Daten diesbezüglich vorlagen verteilen sich auf 3 (1 %) Patienten mit T1-Stadium, 37 (12,29 %) Patienten mit T2-Stadium, 214 (71,1 %) Patienten mit T3-Stadium und 47 (15,61 %) Patienten mit T4-Stadium. Bei den Patienten mit T1 trat das Ereignis Tod bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht auf, so dass kein Median für diesen Parameter berechnet werden konnte.

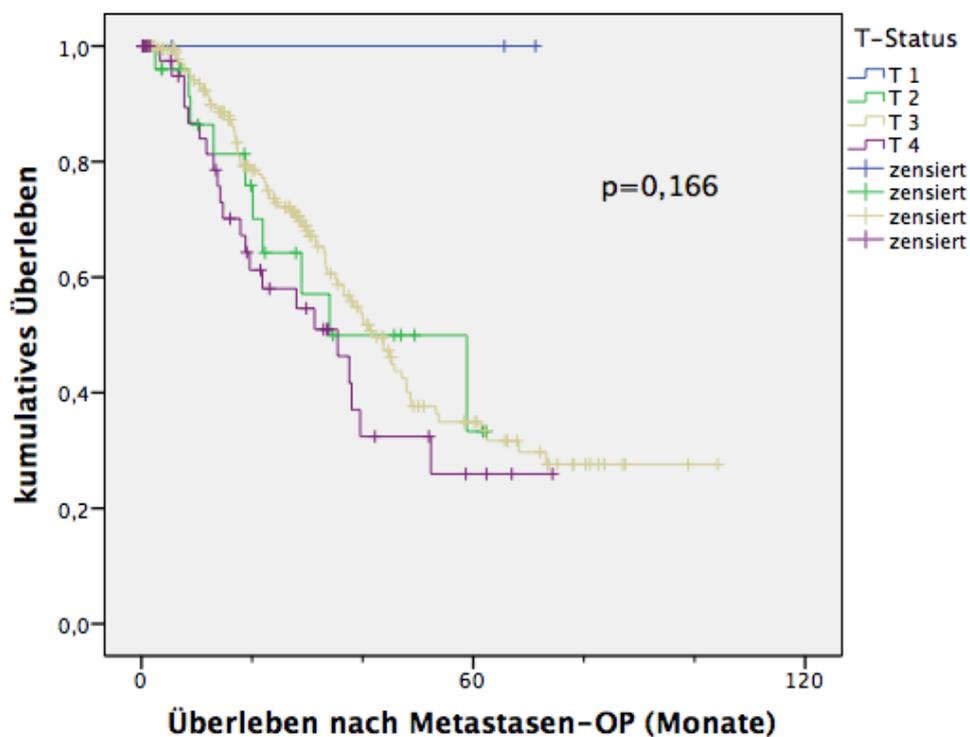


Abbildung 3.33: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium

3.2.16 M-Stadium Primarius

Auch die initiale M-Kategorisierung hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP. Mit einem medianen Überleben der 139 (43,3 %) M0 klassifizierten Patienten von 45,7 Monaten (32,9-58,5) gegenüber der 182 (56,7 %) M1 klassifizierten Patienten war der Unterschied mit $p=0,22$ nicht signifikant. Das mediane Überleben mit einem metastasierten Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 38,4 Monate (33,2-43,7) nach der Metastasen-OP.

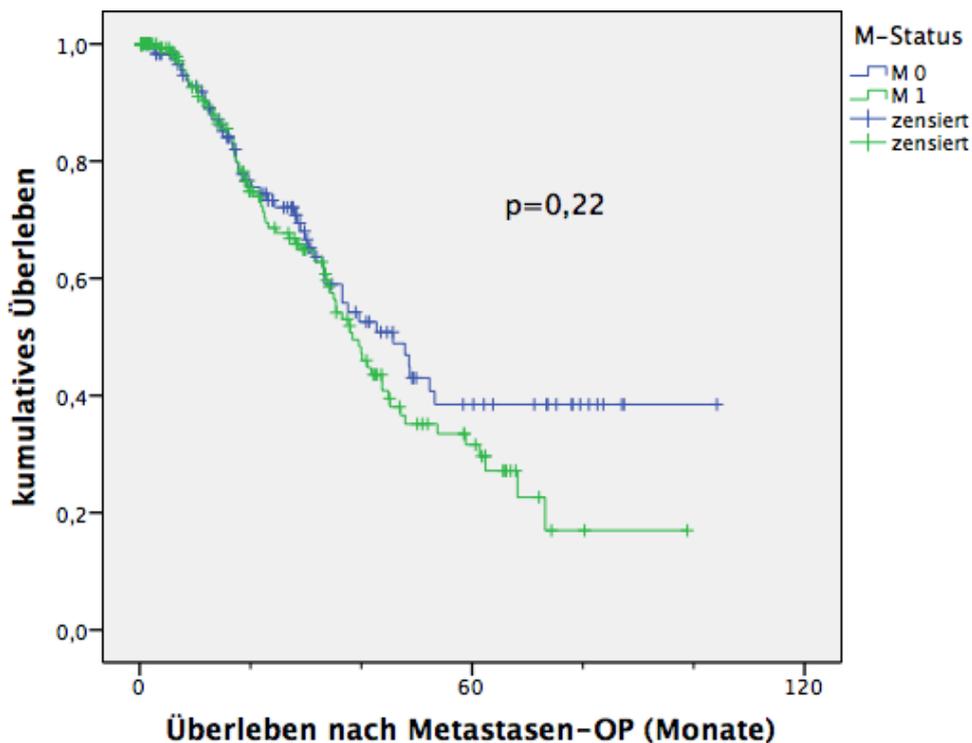


Abbildung 3.34: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom M-Stadium

3.2.17 R-Stadium Primarius

Der Resektionsabstand nach der Primarius-OP wirkt sich mit $p=0,679$ nicht signifikant auf das Überleben nach der Metastasen-OP aus. Die 265 (97,43 %) R0-Resektionen überwogen deutlich gegenüber der 7(2,57 %) R1-Resektionen. Das mediane Überleben lag bei 40 Monaten (33,7-46,3) für R0 und 35,5 Monaten (11,4-59,6) bei R1 rezidierten Patienten.

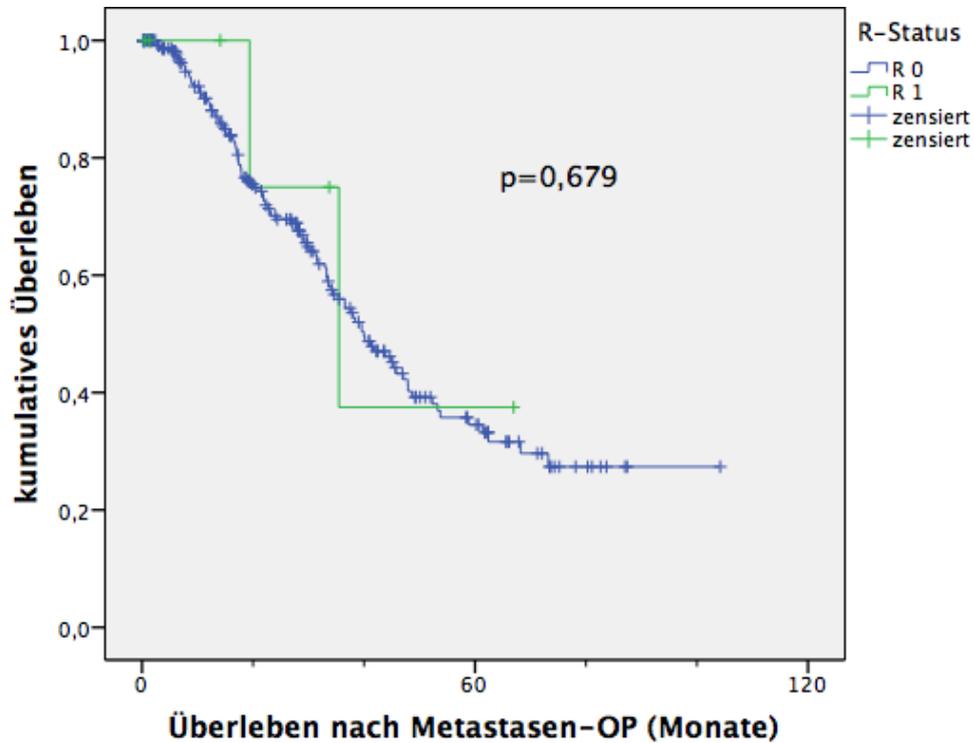


Abbildung 3.35: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom R-Stadium des Primarius

3.2.18 UICC-Stadium Primarius

Die Zuordnung zu einem bestimmten UICC-Stadium hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP. Mit $p=0,313$ kann gezeigt werden, dass das Überleben unabhängig vom UICC-Stadium zur Diagnosestellung ist. Auf UICC1 entfallen 13 (4,13 %) Patienten, UICC2 47 (14,92 %), UICC3 74 (23,49 %) und UICC4 181 (57,46 %) Patienten. Das mediane Überleben kann bei nur zwei Ereignissen für UICC1 nicht ermittelt werden. UICC2 überlebte im Median 48,8 Monate (29,6-67,9), UICC3 33,35 Monate (16,8-49,9) und UICC4 38,4 Monate (33,4-43,4).

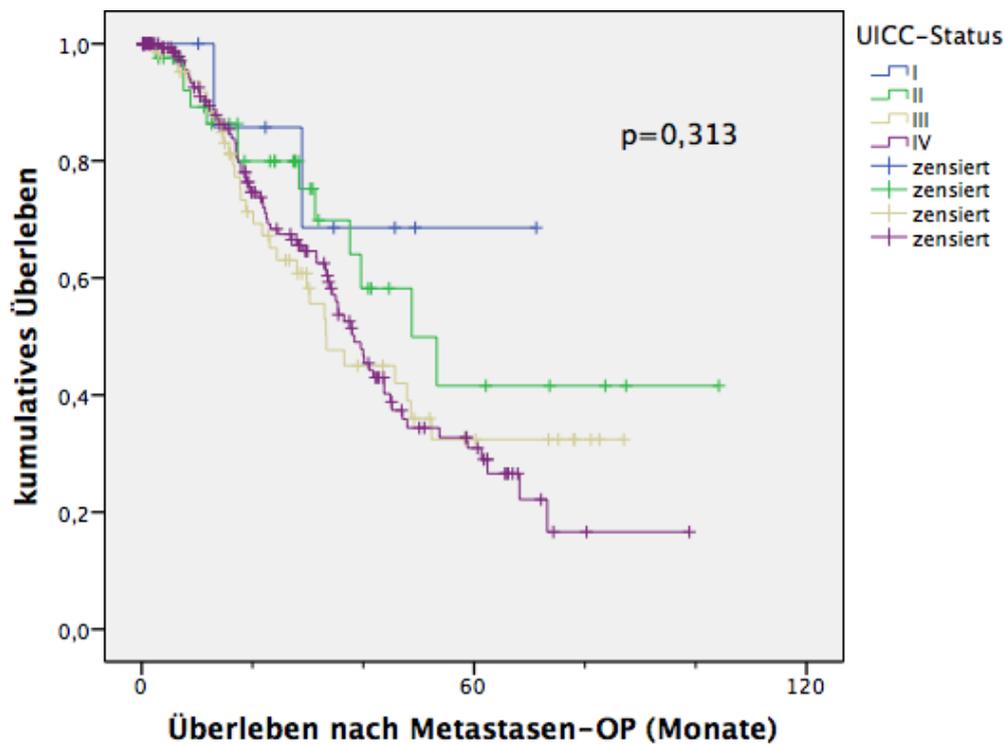


Abbildung 3.36: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primarius

3.2.19 Zeitliche Differenz zwischen Primarius- und Metastasen-OP

Es ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Primarius-OP und der Metastasen-OP nachweisbar. Das Überleben beträgt im Median bei früher Metastasen-OP (<6 Monate nach der Primarius-OP) 38 Monate (34,6-41,4), bei 6-12 Monaten Differenz 36,6 Monate (24,6-47,6) und bei einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten 41,8 Monate (31,7-51,9). Daraus resultiert ein p-Wert von 0,786 (siehe Abb. 3.37). 113 (33,04 %) der Patienten entwickelte in unter 6 Monaten Metastasen, 73 (21,35 %) nach 6-12 Monaten und 156 (45,61 %) nach über 12 Monaten.

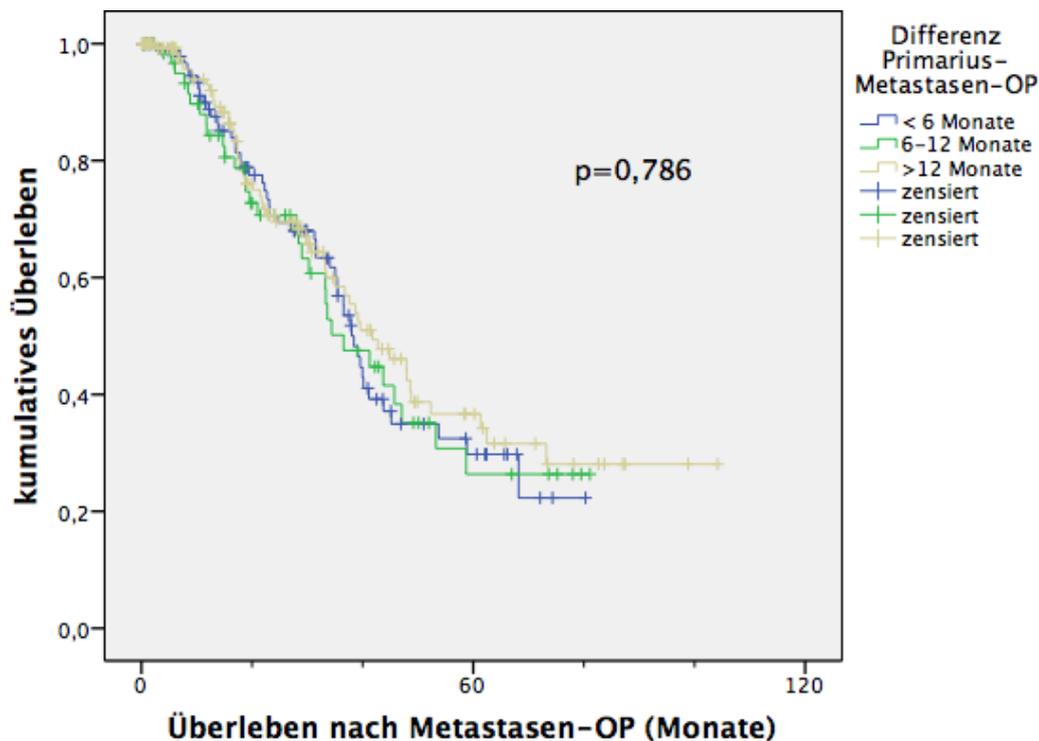


Abbildung 3.37: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der zeitlichen Differenz zwischen der Primarius- und Metastasen-OP

3.2.20 Zeitliches Auftreten der Metastasen

Der Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten der Metastasen und dem Überleben nach der Metastasen-OP ist mit $p=0,1$ nicht signifikant. In 171 (49,14%) Fällen traten synchrone Metastasen auf, 177 (50,86%) Patienten wiesen eine metachrone Metastasierung auf. Das mediane Überleben unterschied sich mit 37,9 Monaten (32,9-42,9) bei synchroner Metastasierung nicht signifikant vom Überleben bei metachron aufgetretenen Metastasen, die mit 41,3 Monaten (32,0-43,0) ein im Median etwas besseres Überleben aufwiesen.

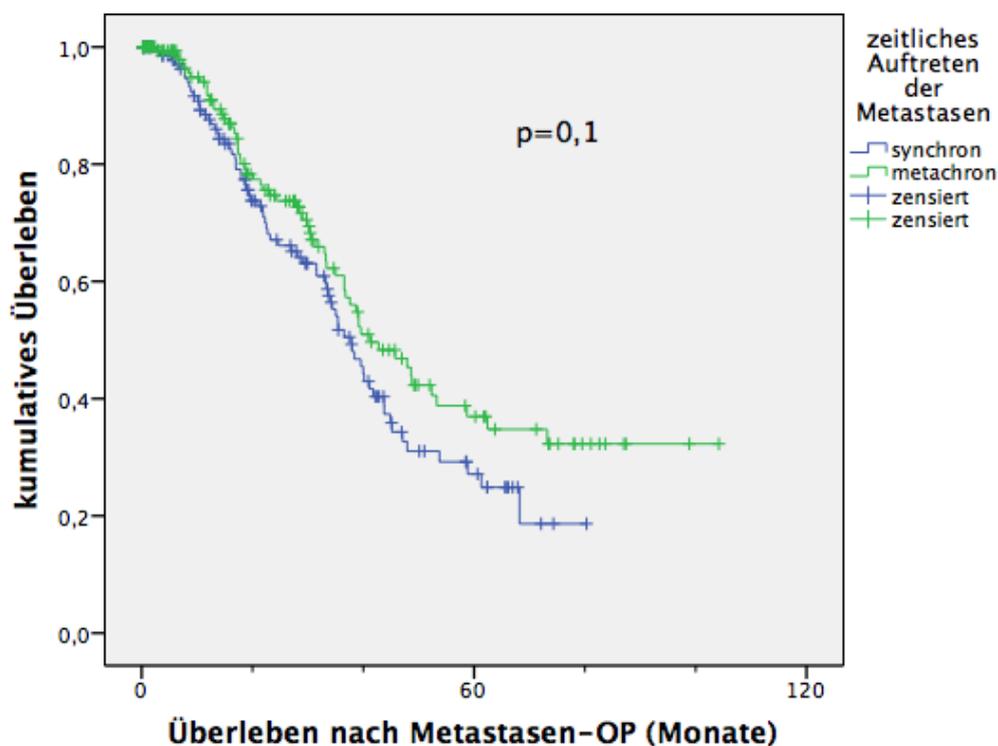


Abbildung 3.38: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Metastasen

3.2.21 Alter bei der Primarius-OP

Mit $p=0,184$ kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Alter von über oder unter 65 Jahren im Bezug auf das Überleben nach der Metastasen-OP festgestellt werden. 191 (55,04 %) der 347 Patienten waren zum Zeitpunkt der Primarius OP 65 Jahre oder jünger. Ihr medianes Überleben betrug 42,8 Monate (36,3-49,3). Die übrigen 156 (44,96 %) Patienten waren über 65 Jahre alt und überlebten im Median 36,8 Monate (33,2-40,3).

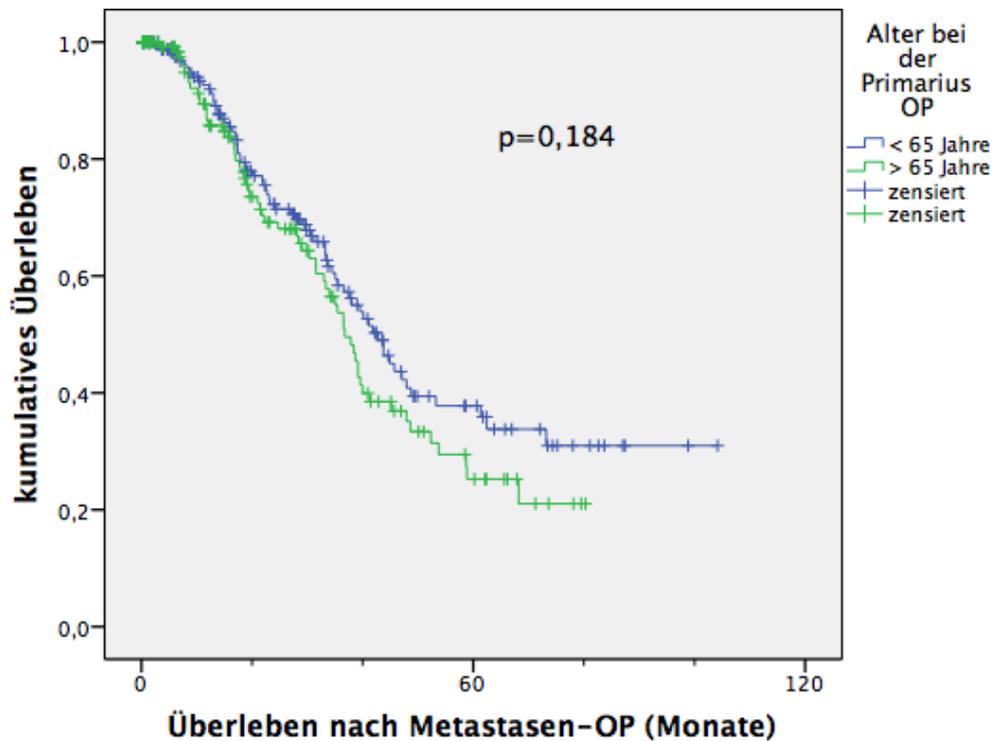


Abbildung 3.39: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei der Primarius-OP

3.2.22 Alter bei der Metastasen-OP

Bei der Metastasen-OP lag das durchschnittliche Alter bei 63 Jahren (Männer 62, Frauen 63,5), es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,583$) im Bezug auf das Überleben nachgewiesen werden. Ein Alter von unter 65 Jahren geht mit einem medianen Überleben von 40,2 Monaten (33,2-47,1 Monate) einher während über 65 jährige im Median 38,7 Monate (35,5-41,8 Monate) überlebten. 180 (51,72 %) Patienten waren bei der Metastasen-OP 65 Jahre oder jünger, 168 (48,28 %) über 65 Jahre alt.

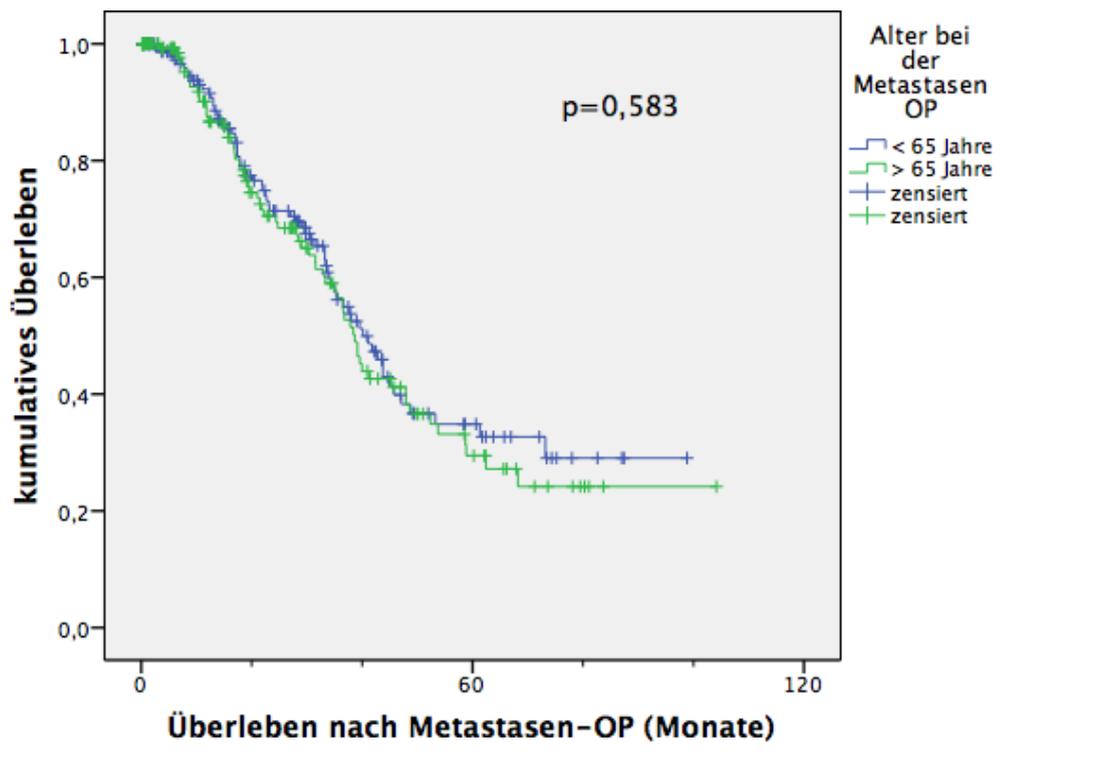


Abbildung 3.40: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Alter bei der Metastasen-OP

3.2.23 OP-Methode

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß und dem Überleben nach der Metastasen-OP gefunden werden. Mit $p=0,141$ ist der Unterschied zwischen Major- und Minor-Resektion nicht signifikant. 238 (68,59 %) der Patienten erhielten eine Major-Resektion und überlebten im Mittel 36,6 Monate (31,3-41,8), 109 (31,41 %) eine Minor-Resektion und einem resultierenden medianen Überleben von 41,8 Monaten (35,1-48,5).

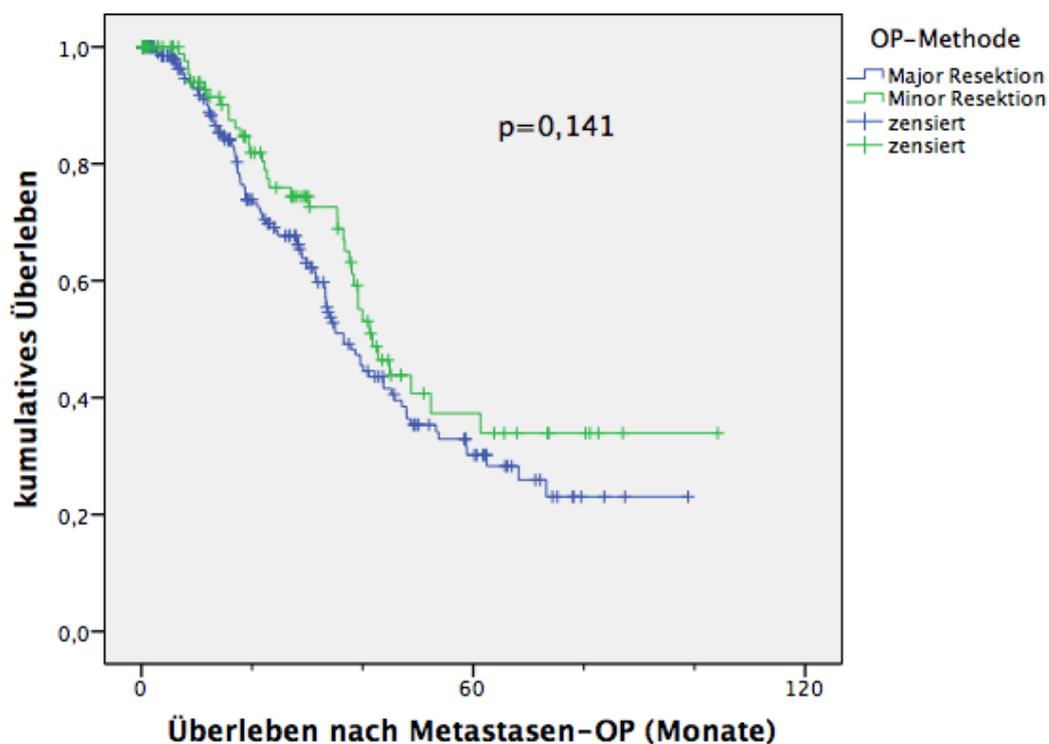


Abbildung 3.41: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß bei der Metastasen-OP

3.2.24 Krankenhausaufenthalt

Mit $p=0,389$ ist der Zusammenhang zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und dem Überleben nach der Metastasen-OP nicht signifikant und betrug im Durchschnitt 16,5 Tage. Ein normal langer Krankenhausaufenthalt von maximal 14 Tagen, wie er bei 232 (67,05 %) Patienten vorkam, ging mit einem medianen Überleben von 40,2 Monaten (35,0-45,3) einher. Die 73 (21,1 %) Patienten, die zwischen 15 und 31 Tagen postoperativ im Krankenhaus verbrachten, hatten mit 37,9 Monaten (31,5-44,2) ein etwas längeres medianes Überleben als die 41 (11,85 %) Patienten, die mehr als 31 Tage im Krankenhaus verbrachten. Diese Patientengruppe mit langer Aufenthaltsdauer überlebte im Median 31,6 Monate (15,1-48,0) nach der Metastasen-OP.

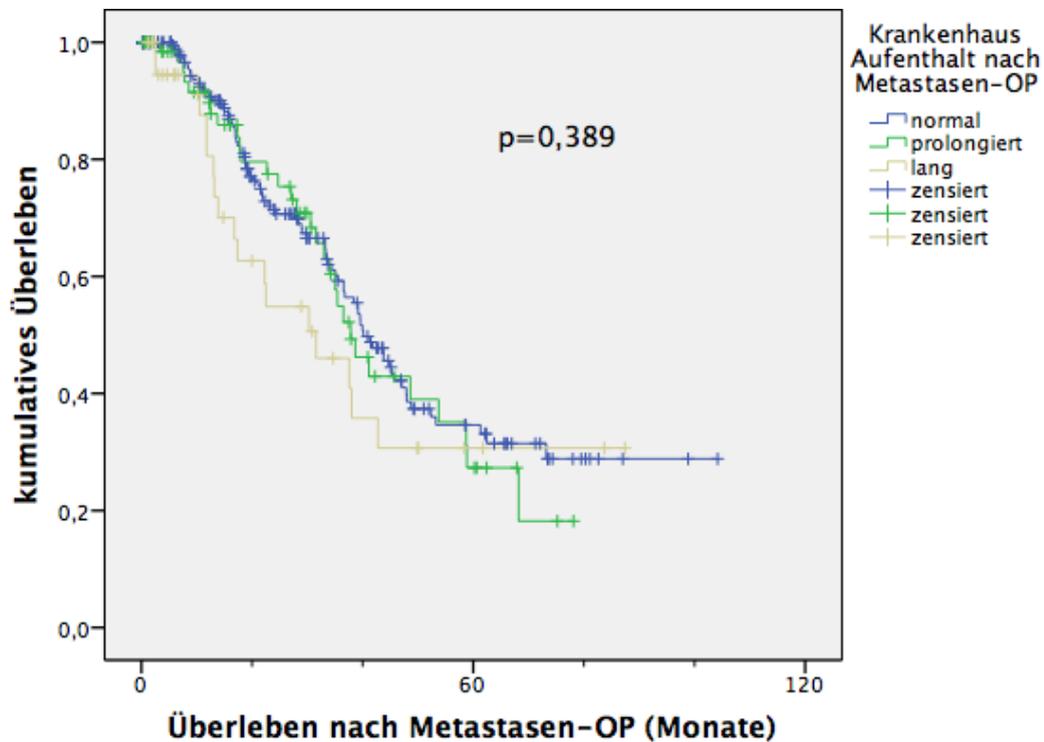


Abbildung 3.42: Überlebenskurve nach Metastasen-Operation in Abhängigkeit von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Metastasen-OP

3.2.25 Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP

Die univariate Analyse der betrachteten Faktoren ergab, dass 12 Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP aufwiesen. 11 der Parameter hingegen blieben ohne signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach der Metastasen-OP (siehe Abb. 3.2).

Tabelle 3.2: Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP - Signifikante Parameter

		n	95% CI (Monate)	Medianes Überleben (Monate)	Signifikanz
Geschlecht	männlich	209	33,5-41,7	37,6	0,021
	weiblich	139	33,1-73,4	53,3	
Chemotherapie	ja	236	31,7-41,9	36,8	0,02
	nein	61	36,17-71,33	53,75	
N	0	106	30,0-67,5	48,8	0,016
	1	101	36,1-53,7	44,9	
	2	94	29,6-37,6	33,6	
Lokalisation	unilobär	188	34,7-52,7	43,7	0,032
	bilobär	160	32,6-42,6	37,6	
Anzahl Metastasen	1	144	29,1-75,5	52,3	0,002
	2-4	100	33,9-45,3	39,6	
	5-9	30	32,5-55,0	43,7	
	>10	70	27,1-39,4	33,3	
größte Metastase mm	< 1	8		45,2	0,031
	1-5	193	37,5-46,1	41,8	
	5-10	104	25,6-41,1	33,4	
	>10	23	20,9-70,6	45,7	
Pfortaderembolisation	ja	27	3,2-54,8	29,0	0,005
	nein	321	34,8-44,4	39,5	
R Metastase	R0	285	37,3-50,2	43,8	0,002
	R1	52	25,9-40,6	33,3	
	R2	4	0-46,1	22,5	
N-Status Leber	0	91	31,3-42,2	36,8	<0,001
	1	20	8,1-26,7	17,4	
Resektionsabstand (mm)	0	56	26,9-39,6	33,3	0,01
	1-5	108	29,5-39,6	40,0	
	6-10	24	29,8-64,4	47,1	
	11-20	21	26,1-54,2	40,2	
	>20	21	35,6-110,8	73,2	
Clavien	0	230	32,8-45,6	39,2	0,012
	1	12	3,1-104,4	53,8	
	2	36	24,9-50,8	37,9	
	3	63	17,1-62,9	40,0	
	4	7	3,1-31,7	17,4	
CEA vor Leber OP	<200	119	36,2-53,5	44,9	0,001
	>200	10	17,0-18,6	17,8	

3.2 Univariate Analyse im Bezug auf die Metastasen-OP

Tabelle 3.3: Zusammenfassung univariate Analyse Metastasen-OP - Nicht-signifikante Parameter

		n	95% CI (Monate)	Medianes Überleben (Monate)	Signifikanz
Lokalisation	Kolon	205	35,0-47,3	41,1	0,35
Primarius	Rektum/ kolorektaler Übergang	143	33,6-43,2	38,4	
T	1	3			0,166
	2	37			
	3	214			
	4	47			
M	0	139	32,9-58,5	45,7	0,22
	1	182	33,2-43,7	38,4	
R	0	265	33,7-46,3	40	0,679
	1	7	11,4-59,6	35,5	
UICC	1	13			0,313
	2	47	29,6-67,9	48,8	
	3	74	16,8-49,9	33,4	
	4	181	33,4-43,4	38,4	
Differenz Primarius- Metastasen-OP (Monate)	<6	113	34,6-41,4	38	0,786
	6-12	73	25,6-47,6	36,6	
	>12	156	31,7-51,9	41,8	
Zeit	synchron	171	32,9-42,8	37,9	0,1
	metachron	177	32,0-43,0	41,3	
Alter Primarius-OP	<65 Jahre	191	36,3-49,3	42,8	0,184
	>65 Jahre	156	33,2-40,3	36,8	
Alter Metastasen-OP	<65 Jahre	180	33,2-47,1	40,2	0,583
	>65 Jahre	168	35,5-41,8	38,7	
OP Methode	major	238	31,3-41,8	36,6	0,141
	minor	109	35,1-48,5	41,8	
Krankenhausaufenthalt	normal	232	35,0-45,3	40,2	0,389
	prolongiert	73	31,5-44,2	37,9	
	lang	41	15,1-48,0	31,6	

3.3 Ergebnisse Multivariate Analyse

Bei der Multivariaten Analyse haben sich in Bezug auf das Überleben nach der Primarius- und Metastasen-Operation je 4 unabhängige Faktoren ergeben. Diese sind in den Tabellen 3.4 und 3.5 dargestellt.

3.3.1 Ergebnisse Multivariate Analyse Primarius-OP

Tabelle 3.4: Multivariate Analyse Primarius-OP

		Hazard ratio	95% CI	P
Chemotherapie	ja	2,548	1,170 - 5,552	0,019
	nein	Indikator		
N	0	0,588	0,308 - 1,122	0,043
	1	0,482	0,270 - 0,862	
	2	Indikator		
Differenz Primarius und Metastasen OP (Monate)	<6	2,429	1,192 - 4,950	0,05
	6-12	1,533	0,790 - 2,976	
	>12	Indikator		
Zeit	synchron	7,652	1,069 - 54,752	0,043
	metachron	indikator		
M				0,074
Geschlecht				0,136
T				0,15
G				0,669

Mit $p=0,019$ stellte sich der Erhalt einer Chemotherapie als unabhängiger Überlebensfaktor heraus, ebenso wie der N-Status ($p=0,043$), der verstrichene Zeitraum zwischen Primarius- und Metastasen-OP sowie das zeitliche Auftreten der Metastasen ($p=0,043$). Die 4 anderen, in die multivariate Analyse eingeschlossenen Faktoren, liegen unter dem geforderten Signifikanz-Niveau.

3.3.2 Ergebnisse Multivariate Analyse Metastasen-OP

Tabelle 3.5: Multivariate Analyse Metastasen-OP

		Hazard ratio	95% CI	P
Geschlecht	männlich	2,454	1,344 - 4,478	0,003
	weiblich	Indikator		
Chemotherapie	ja	2,259	1,094 - 4,667	0,028
	nein	Indikator		
N-Status Primarius	0	0,464	0,230 - 0,936	0,012
	1	0,395	0,208 - 0,753	
	2	Indikator		
Resektionsabstand (mm)	0	4,975	1,640 - 15,097	0,033
	1-5	4,401	1,447 - 13,390	
	6-10	3,045	0,731 - 12,685	
	11-20	1,835	0,429 - 7,846	
	>20	Indikator		
Lokalisation				0,211
Anzahl an Metastasen				0,465
größter Durchmesser (mm)				0,094
Pfortaderembolisation				0,218
R Metastasen-OP				0,192
Clavien				0,422

Nach der Metastasen-OP stellten sich das Geschlecht mit $p=0,003$, der N-Status ($p=0,012$), der Erhalt einer Chemotherapie sowie der Resektionsabstand in mm bei der Metastasen-Entfernung als unabhängige Variablen mit Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP heraus. Die weiteren 6 betrachteten Faktoren konnten das Signifikanzniveau in der Multivariaten Analyse nicht erreichen. Der N-Status der Metastasenoperation ist aufgrund der geringen Fallzahl von 111 Patienten nicht in die Multivariate Analyse eingeschlossen. Gleiches gilt für den CEA-Wert, für den bei 129 Patienten Informationen vorlagen.

Diskussion

Die Prognose für das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert [31, 103]. Dies liegt vor allem daran, dass die Therapie in den letzten Jahren einen großen Wandel durchlaufen hat [74–76, 100]. Ein Langzeitüberleben kann einzig durch die komplette chirurgische Entfernung des Primärtumors sowie der Metastasen ermöglicht werden. Fortschritte in der Metastasen Chirurgie sowie innovative Chemotherapiekonzepte ermöglichen mittlerweile vielen ehemals palliativ behandelten Patienten mit Lebermetastasen diese potentiell kurative Therapieoption [10, 22, 74]. Die lange Zeit gültig gewesenen Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion der Lebermetastasen wurden verlassen. Ein operativer Ansatz ist möglich, solange ein ausreichendes Lebervolumen zurückbleibt und alle Metastasen, unabhängig von ihrer Größe, Anzahl und Lokalisation entfernt werden können. Durch adjuvante Verfahren wie moderne Chemotherapie, Pfortaderembolisation, lokalablative Verfahren oder zweizeitige Operationstechniken kann heutzutage auch Patienten, die primär nicht für eine Leber-Operation in Frage kamen, ein mittleres 5-Jahres-Überleben von ca. 20-45 % ermöglicht werden [10, 22, 66]. Ohne Operation liegt das Überleben weiterhin bei unter 2 Jahren [10]. Die sich daraus ergebenden Gesamt-5-Jahres-Überlebensraten variieren in der Literatur zwischen 35% und 58% in ausgewählten Patientenkollektiven [13, 70, 74, 86]. In der vorliegenden Arbeit liegt das 5-Jahres-Überleben nach der Primarius-OP bei 53 % und nach der Metastasen-OP bei 32,2 %. In Anbetracht des großen Wandels in den letzten Jahren und der daraus resultierend veralteten Prognosefaktoren soll diese Übersicht, basierend auf den Daten der

an der Charité am Campus Virchow operierten Patienten, eine zentrumsbasierte Arbeit darstellen, die Prognosefaktoren für resektable, hepatisch metastasierte kolorektale Karzinome herausarbeitet.

Betrachtet man die bisherigen Scores zur Einschätzung des Überlebens nach der Diagnose eines hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinoms, so werden verschiedene klinische Prognosefaktoren als Marker für das Überleben nach der Primäris-OP vorgeschlagen. Diese Prognosefaktoren beschreiben Charakteristika, die den Primärtumor betreffen und solche, die sich auf die Lebermetastasen beziehen. Diese Einteilung wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls vorgenommen.

4.1 Patientenkollektiv

Nach den aktuellen Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) ist das altersstandardisierte Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms bei Männern im Vergleich zu Frauen um das 1,57-fache erhöht. Im betrachteten Patientenkollektiv sind Männer 1,53-mal häufiger vertreten als Frauen. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt laut aktuellen Statistiken für Deutschland bei 65 Jahren [104]. Im Durchschnitt betrug das Alter der in der Studie berücksichtigten Patienten 63 Jahre (Männer 62 Jahre, Frauen 63,5 Jahre). Betrachtet man die Altersverteilung deutschlandweit, so fällt auf, dass der Anteil an jungen Patienten (<55 Jahre) an der Charité mit 25,3 % mehr als doppelt so hoch ist, wie die vom RKI beschriebenen 10 % [103]. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die Charité ein ausgewiesenes Spezialzentrum für Leber- und Darmchirurgie ist und von Patienten überregional aufgesucht wird. Dadurch kommen gerade junge Patienten, die sich durch eine optimale Therapie nach neuestem Stand der Wissenschaft ein längeres Überleben oder Heilung erhoffen an diesen Standort. Das würde auch erklären, dass 73,6 % der Patienten zum Operationszeitpunkt jünger als 70 Jahre alt waren. Im Vergleich zur Literatur ist der Anteil jüngerer Patienten um fast 25 % erhöht. Mit der Literatur übereinstimmend ist, dass junge Patienten unter 40 Jahren bei der Diagnosestellung schon ein fortgeschrittenes Stadium von UICC III oder UICC IV erreicht haben [8, 55].

Die Tumorlokalisation entspricht mit 58,4 % Kolonkarzinomen und 41,6 % Rektumkar-

zinomen und Karzinomen des kolorektalen Übergangs den Angaben des RKI [103]. Die Fallzahlen zur Metastasierung verhalten sich mit 49 % synchroner Metastasen und 51 % metachroner Metastasen ausgeglichen. In Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv kommen zu 40 % synchrone Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt vor [43, 44].

4.2 Primarius-OP

Ein Alter von über 60 Jahren wurde von Nordlinger als ein sich auf das Überleben negativ auswirkender Faktor beschrieben [43]. Neuere Studien, wie die von Fong, aber auch von Rees et al., haben keinen signifikanten Einfluss des Alters auf das Kurz- und Langzeitüberleben ergeben [30, 35, 39, 41, 44]. In der vorliegenden Kohorte hat das Alter bei Betrachtung der Überlebenszeit nach der Primarius-OP keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt.

4.2.1 Primarius Merkmale

Die Tumorlokalisation stellte sich im betrachteten Patientenkollektiv ebenfalls als nicht signifikant in Bezug auf das Überleben nach der Primarius-OP heraus. Dies steht im Einklang mit den Daten u.a. von Fong et al. [44] sowie mit der 2011 veröffentlichten Arbeit von De Haas et al. [75].

Die Tumoreigenschaften des Primarius sind sowohl im Fong- als auch im Nordlinger-Score als unabhängige Faktoren für das Überleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen etabliert. Im Nordlinger-Score haben sich die Infiltration in die Serosa und der N-Status als Parameter gezeigt, die das Überleben beeinflussen, im Fong-Score der R- und N-Status [43, 44]. In der univariaten Analyse zum Überleben nach der Primarius-OP in der eigenen Studie waren T-, N-, M-, G- und UICC-Status Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten. 71,1% der Patienten wiesen bei Diagnostikstellung ein T3-Stadium mit Infiltration in die Subserosa auf und stellten somit die

deutliche Mehrheit dar. Dies stimmt mit den in anderen Studien genannten Werten überein [51, 103]. In Bezug auf die Überlebenszeit ist die Eindringtiefe (T) des Tumors nur in der univariaten Analyse signifikant. Sie kann nicht, wie im Nordlinger-Score, als unabhängiger Faktor in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Der N-Status ist auch im betrachteten Kollektiv ein wichtiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist der einzige tumorbezogene Prognosefaktor, der sowohl in Bezug auf das Überleben nach der Primarius- als auch der Metastasen-OP unabhängig und signifikant ist. Nicht nur durch den Fong- und Nordlinger-Score wird der hohe Stellenwert dieses Parameters unterstrichen. Er wird durch zahlreiche Publikationen untermauert [7, 35, 37, 39, 53].

Das Auftreten von Fern-Metastasen ist ausschließlich in der univariaten Analyse der vorliegenden Arbeit als Prognosefaktor signifikant. Als Erklärung hierfür muss jedoch das Patientenkollektiv herangezogen werden. Laut Einschlusskriterien muss spätestens im Verlauf der Erkrankung eine Metastasierung in die Leber erfolgt sein. Die Prognose für das metastasierte kolorektale Karzinom (UICC 4) ist mit der Literatur übereinstimmend deutlich schlechter als für nicht metastasierte Stadien [30, 35, 39]. Aussagekräftiger in diesem Patientenstamm ist der Metastasierungszeitpunkt (synchron, metachron). Bei der Betrachtung dieses Faktors konnte sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP festgestellt werden. Die Überlebenszeit von Patienten mit metachroner Metastasierung war im Mittel doppelt so hoch wie die derjenigen, bei denen synchrone Metastasen festgestellt wurden. In der Literatur ist dieser Faktor oft widersprüchlich diskutiert. Einige Studien finden keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben [21, 70, 89]. Andere zeigen ein signifikant besseres Outcome bei metachroner Metastasierung [30, 48, 71, 72].

In die gleiche Richtung weist das signifikant längere Überleben bei einem langen, tumorfreien Intervall: Patienten mit mehr als 12 Monaten Differenz zwischen der Primarius- und der Metastasen-OP hatten im Median mit 6-8 Jahren eine doppelt so hohe Überlebenszeit wie diejenigen mit einer Zeitdifferenz von 12 Monaten oder weniger. Ein langer tumorfreier Zeitraum ist ein unabhängiger Prädiktionsfaktor für das Überleben der Patienten. Zu diesem Ergebnis kamen auch Y. Fong, Nordlinger und Iwatsuki [41, 43, 44].

Das UICC-Stadium zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Überleben nach der Primarius-OP. Hierbei rückt erneut die Bedeutung des Lymphknotenstatus in den Vordergrund. Treten Lymphknoten bzw. Fernmetastasen auf (UICC-Stadium III und IV), halbiert bzw. drittelt sich die mediane Überlebenszeit. Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur überein, wobei ältere Studien diese Einteilung noch nicht berücksichtigen und ausschließlich die TNM- oder Dukes-Klassifizierung verwenden [7].

Der Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überleben ist in vielen anderen Studien ein unabhängiger Prädiktionsfaktor, der auch der multivariaten Analyse standhält [35,51–53]. Mäßig bis schlecht differenzierte Tumoren weisen ein schlechteres Outcome auf als gut differenzierte (G0-2) Tumoren. Im betrachteten Kollektiv kann jedoch nur in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreicht werden. Dies entspricht den Erkenntnissen aus dem Fong-Score und aus der Studie von Schindl et al., in der das Grading ebenfalls nur in der univariaten Analyse als Prognosewert identifiziert wird [39,44].

Der R-Status wirkt sich als einziger Faktor, der den Primärtumor beschreibt, nicht signifikant auf das Überleben aus. Dies lässt sich im betrachteten Kollektiv dadurch erklären, dass die Fallzahl von R1-resezierten Primärtumoren (n=7) nicht ausreicht, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Nur 7 Patienten weisen nach der Primarius-OP ein R1-Stadium auf, 263 dagegen wurden R0-reseziert. Andere Studien beschreiben ein deutlich schlechteres Outcome für Patienten, bei denen nicht der gesamte Primarius entfernt werden konnte [66,100].

4.2.2 Therapiebezogene Merkmale Primarius-OP

Die Grundlage der kurativen Therapie des kolorektalen Karzinoms stellt die radikale Resektion des Tumors dar. Im Laufe der letzten Jahre hat ein Wandel stattgefunden, bei dem die Chemotherapie eine immer größere Rolle spielt [66,75,100]. Dieser Wandel spiegelt sich auch im Patientenstamm wider. Da ein Großteil der Primarius-Operationen nicht in der Charité, sondern an externen Kliniken durchgeführt wurden, ist es nicht möglich genaue Aussagen zum Therapieregime bei der Primarius-OP zu machen. Aus Arztbriefen

konnte eruiert werden, ob die Behandlung eine Chemotherapie beinhaltete. Wünschenswert wäre eine genaue Aufteilung nach adjuvanter und neoadjuvanter Therapie und den verwendeten Substanzen, die jedoch in der vorliegenden Studie nicht möglich war.

Der Erhalt einer Chemotherapie hat einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP. Es ist der einzige unabhängige Prognosefaktor für beide Zeiträume, der sich auf die stattgefundene Therapie bezieht. Hierbei darf nicht allein die Chemotherapie als negativer Faktor angesehen werden, vielmehr ist die Ausgangssituation der Patienten, die eine solche Therapie erhalten, von vorneherein schlechter.

In der Leitlinie wird verlangt, dass eine Therapieentscheidung auf Basis einer multidisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden soll, sodass kein Rückschluss vom Tumorstadium auf die erhaltene Therapie möglich ist [66,100]. Interessant wäre es, eine Untergruppierung der 233 Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben zu erstellen und das Therapier regime genauer zu betrachten, so dass die hier gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf den Einfluss der Chemotherapie nur unter Vorbehalt zu beurteilen sind.

4.3 Metastasen-OP

Das Patientenkollektiv sowie die in Bezug auf die Primarius-OP ermittelten Daten befinden sich zum großen Teil in Übereinstimmung mit Werten aus der bereits vorhandenen Literatur. Die 5-Jahres-Überlebensrate von 32,2 % nach der Lebermetastasen-OP deckt sich ebenfalls mit den Daten großer Studien, die eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28-37 % angeben [38,43,44,49]. Frauen erkranken seltener und haben einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Männern. Dieser Faktor kann nach Auswertung der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor gewertet werden. In der Literatur wird dieses Phänomen beschrieben [56]. Als Erklärungsansatz wird eine positive Wirkung der weiblichen Hormone angeführt [33,34].

Das Alter der Patienten wirkt sich in den Erhebungen zur vorliegenden Arbeit weder zum Zeitpunkt der Primarius- noch zur Metastasen-OP auf das Überleben nach der jeweiligen Operation aus. Dies führt zur Forderung, Behandlungsentscheidungen nach dem biologischen Alter des Patienten und aufgrund seines Allgemeinzustands zu treffen [100].

4.3.1 Primarius-Merkmale

In der Arbeit wird neben dem Einfluss der betrachteten Faktoren auf das Überleben nach der Primarius-OP auch der Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP betrachtet. Hierdurch wird versucht, Faktoren zu identifizieren, die schon bei Diagnosestellung des Primarius das Outcome nach der Metastasen-OP vorhersagen. Einen solchen Faktor stellt der Lymphknotenstatus (N) bei der Primäroperation dar. Er ist der einzige Wert, der den Primärtumor beschreibt und bei der Betrachtung des Überlebens nach der Metastasen-OP signifikant ist. Er kann durch die multivariate Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben nach Primarius- und Metastasen-OP herausgestellt werden. Die herausragende Rolle des Lymphknotenstatus als Prognosefaktor ist auch im Fong- und im Nordlinger-Score beschrieben [43, 44]. Auch aktuellere Studien wie die von Laurent und Rees unterstreichen die Bedeutung dieses Faktors [35, 37]. Die Sinnhaftigkeit der Forderung nach konsequenter Entfernung der mesenterialen Lymphknoten, wie es in neueren OP-Techniken gehandhabt wird, sowie der Forderung nach mindesten 12 eingeschickten Lymphknoten zur histologischen Aufbereitung, kann somit durch die vorliegende Arbeit untermauert werden [4, 5, 100].

Zwar kann für T-, M- und R-Status des Primarius ein Überlebensvorteil in Richtung jeweils niedriger Tumorstadien beobachtet werden, dieser ist jedoch nicht signifikant. Einige Studien können einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Eindringtiefe des Primärtumors und dem Überleben nach der Metastasen-OP herausarbeiten [43]. Hierbei wird jedoch nur zwischen einer Ausbreitung in die Serosa bzw. keiner Ausbreitung in diese Schicht unterschieden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass die Eigenschaften des Primärtumors in den Hintergrund rücken, kann neben den effektiveren OP-Techniken auch die Wirksamkeit der neueren Chemotherapeutika sein, die in der betrachteten Kohorte zum Einsatz kamen. Die Datenerhebung für die klassischen Scores erfolgte noch vor der Einführung dieser neueren Therapieregime [43, 44].

Die Lokalisation des Primarius hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Metastasen-OP [35, 44, 75]. Auch das zeitliche Auftreten bzw. das Intervall zwischen Primarius und Metastasen-OP rücken in den Hintergrund [35, 39, 70, 75]. In Bezug auf das

Überleben nach der Primarius-OP waren beide Parameter unabhängige Prognosefaktoren, die eine gute Einschätzung des Überlebens ermöglichten. Sie zeigen sich jedoch in der multivariaten Analyse als nicht signifikant. Auch in den etablierten Scores ist das zeitliche Auftreten ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor [30, 41, 43, 44]. Auffallend ist jedoch, dass der Zeitrahmen immer unterschiedlich gewählt wurde. Er variiert von einem Jahr im Fong-Score bis zwei Jahre im Nordlinger-Score. Hier ist es zudem wichtig, die unterschiedlichen und sich stets verbessernden Screening-Methoden vor Augen zu haben, die das frühe Detektieren von Metastasen ermöglichen [100]. So kann ggf. auch erklärt werden, dass in den neueren Studien das zeitliche Auftreten an Bedeutung verliert, da synchrone Metastasen in heutiger Zeit mit einer größeren Wahrscheinlichkeit detektiert und behandelt werden als früher.

4.3.2 Metastasenbezogene Merkmale

Durch den Wandel der Grenzen der Resektabilität können weitaus mehr Patienten der bislang einzigen kurativen Therapieform, der Metastasen-OP, zugeführt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten erreichen unter den neuen Therapien bis zu 58 % [13, 70]. Ohne Therapie liegt die Überlebenszeit für Patienten mit hepatisch metastasiertem, koloretalem Karzinom bei wenigen Monaten [47]. Initial kommen jedoch nur 10-20% der Patienten für die Operation in Frage [46].

In der Literatur werden bilobäre Metastasen als prognostisch ungünstiger Faktor beschrieben [41]. Im Nordlinger-Score wird das Vorhandensein von mehr als 4 Metastasen als ein das Überleben negativ beeinflussender Faktor dargestellt, im Fong-Score sogar das Vorhandensein von mehr als einer [43, 44]. Auch andere Studien brachten die Metastasen-Anzahl mit einem schlechteren Outcome in Verbindung [30, 35, 39, 41]. Die Aussage wurde durch neuere Studien relativiert, solange die Metastasen vollständig entfernt werden können [10, 16]. In den erhobenen Daten lässt sich der bei 4 angelegte Cutoff nicht bestätigen. Patienten mit 5-9 Herden hatten sogar mit einem mittleren Überleben von 44 Monaten im Vergleich zu denen, die 2-4 Metastasen aufwiesen, ein 4 Monate längeres mittleres Überleben. Dennoch ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedriger Metastasenzahl und

längerem Überleben in der univariaten Analyse zu beobachten. In der multivariaten Analyse kann für Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl keine Signifikanz erreicht werden.

Interessant ist, dass die Betrachtung des Patientenkollektivs nahelegt, dass die Größe der Metastase einen Einfluss auf das Überleben mit sich bringt. Die univariate Auswertung zeigt, dass zwischen 1 und 10 mm großen Metastasen ein Überlebensvorteil für kleinere Herde besteht. Das mittlere Überleben bei <1 und > 10 mm ist mit 45,18 Monaten bzw. 45,73 Monaten im Median annähernd gleich und länger als das bei dazwischen liegenden Metastasen. Multivariat ergibt sich kein Unterschied, sodass der Einfluss der Metastasengröße auf das Langzeitüberleben in der vorliegenden Studie nicht so relevant erscheint, wie es ältere Studien suggerieren [43, 44].

Eine große Bedeutung kommt dem N-Status nach der Metastasen-OP zu. Da in der Klinik, an der die vorliegende Studie durchgeführt wurde, jedoch keine routinemäßige Lymphknotenentfernung vorgenommen wird, ist hierbei die Fallzahl zu gering, um diesen Faktor in die multivariate Analyse aufzunehmen. Univariat stützen die Daten jedoch das in der Literatur häufig beschriebene schlechte Outcome bei zusätzlichen extrahepatischen Herden [35, 41, 44].

Ähnlich ist der CEA-Wert zu betrachten. Es wurde wie in mehreren vergleichbaren Studien ein Cutoff von $200 \mu\text{g/l}$ gewählt. Aufgrund der geringen Fallzahl von 129 Patienten konnte keine multivariate Analyse durchgeführt werden. In der univariaten Analyse konnte ein Zusammenhang gezeigt werden, bei dem Patienten mit einem CEA-Wert von weniger als $200 \mu\text{g/l}$ bessere Überlebenszeiten aufwiesen. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aufgrund der ungleich verteilten Patientenzahlen begrenzt, in der Literatur findet es jedoch Unterstützung [35, 39, 44].

4.3.3 Therapiebezogene Merkmale Metastasen-Operation

Wie schon bei der Betrachtung des Überlebens nach der Primarius-OP (Kap.4.2) ist der Erhalt einer Chemotherapie ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben nach der Metastasen-OP. Einen ähnlichen Erklärungsansatz bietet das bessere Überleben ohne

Pfortaderembolisation. Nicht die Therapie, sondern das vorliegende fortgeschrittene Tumorstadium, das zur Entscheidung für diesen Eingriff führte, ist als Ursache zu bewerten, dass diese Patienten im Durchschnitt eine kürzere Überlebenszeit aufweisen. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass diese Patienten vor einiger Zeit keinen Zugang zu einer potentiell kurativen Therapie hatten und sich die Überlebensraten dank der supportiven Therapiemaßnahmen deutlich verbessert haben [10, 22, 74].

In der Literatur wird seit jeher eine Diskussion um den idealen Resektionsabstand geführt. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit diesem Thema und kommen zu unterschiedlichen Rückschlüssen [15–17, 19, 43, 70]. Pawlik et al. suggerieren, dass sich ein tumorfreier Resektionsrand unabhängig vom Abstand zur Abtragungsebene positiv auf das Überleben auswirkt [16]. Cady et al. sprechen sich für einen Resektionsrand >1 cm aus [15]. Anhand der vorliegenden Patientendaten kann der Resektionsrand als unabhängiger Prognosefaktor herausgestellt werden. Patienten mit > 20 mm Abstand zur Abtragungsebene hatten im Vergleich zu denen, bei denen der Abstand 0 bzw. 1–5 mm betrug, ein 4,98- bzw. 4,4-fach geringeres Risiko zu versterben. Auch der R-Status nach der Metastasen-OP ist signifikant, jedoch nur in der univariaten Analyse. Das zeigt umso deutlicher, dass nicht nur die R0-Resektion, sondern auch der Abstand zur Resektionsebene intraoperativ beachtet werden sollte.

In der univariaten Analyse zeigt sich ein Überlebensvorteil bei einem komplikationsfreien postoperativen Ablauf (Clavien 0). Diese Ergebnisse sollten jedoch kritisch hinterfragt werden, da die Patienten im Mittel ohne Komplikationen das gleiche mittlere Überleben aufweisen, wie solche, die als Clavien 3 klassifiziert wurden. Eine Erklärung für die unstatistischen Werte kann die hohe Fallzahl (230) im Clavien 0 Stadium sein, die nur 7 Fällen mit Clavien 4 gegenübersteht. In der Literatur wird diese Tendenz nicht immer anhand des Clavien-Scores, sondern auch nach Schwere und Folgen der Komplikation beschrieben [36, 37]. Als Erklärung für das schlechtere Überleben nach Komplikationen im postoperativen Verlauf kann die Verzögerung der adjuvanten Therapien und evtl. ein milder gewähltes Therapieregime aufgrund des geschwächten Allgemeinzustandes des Patienten angesehen werden. Dass diese Werte der multivariablen Analyse nicht standhielten und so nicht als unabhängige Faktoren betrachtet werden können, kann daran liegen, dass anhand

des Clavien-scores kleinere Komplikationen bei Re-OP einen hohen Score erreichen und somit überbewertet sein könnten. So zählen Wundheilungsstörungen bei erneuter chirurgischer Intervention als Clavien 3, was die hohe Überlebenszeit von im Mittel 40 Monaten nach Metastasen-OP erklären kann. Die übrigen therapiebezogenen Faktoren waren in der vorliegenden Studie nicht signifikant.

Dass die OP-Methode keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben hat, ist auf der einen Seite der Routine des großen Hauses zu verdanken und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [36]. Auch Laurent et al. kamen bei ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen. Das Resektionsausmaß zeigte hier keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben, wohl jedoch auf die postoperative Morbidität [37].

Zusammenfassung

Um Faktoren zu bestimmen, die das Überleben von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom beeinflussen, wurde eine datenbankgestützte Analyse in dem *Virchow-Klinikum für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Charité Universitätsmedizin Berlin* durchgeführt. Insgesamt wurden 362 Patienten in die Betrachtungen aufgenommen.

Aufgrund der multivariaten Analyse kristallisieren sich jeweils 4 Parameter als unabhängige Prädiktionsfaktoren für das Überleben nach der Primarius- bzw. Metastasen-OP heraus. Sowohl bei der Primarius-, als auch bei der Metastasen-OP spielen N-Status des Primärtumors und der Erhalt von Chemotherapie eine die Überlebenszeit beeinflussende Rolle.

Für das Überleben nach Entfernung des Primarius spielt darüber hinaus der zeitliche Verlauf eine entscheidende Rolle. Sowohl der Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen, als auch der tumorfreie Zeitraum bis zum Auftreten, haben Einfluss auf das Überleben nach der Primarius-OP. Diese Werte sind mit den Ergebnissen großer Studien vereinbar, die die Grundlage bisheriger klinischer Scores bilden [30, 43, 44].

Bei der Metastasen-OP ist neben den gemeinsamen Faktoren noch der Resektionsabstand und das Geschlecht hervorzuheben. Anhand der Daten des beschriebenen Patientenkollektivs kann die Aussage unterstützt werden, dass sich mit zunehmendem Abstand zur Resektionsebene das Überleben nach der Metastasen-OP verbessert [29, 30, 49, 70, 74].

Bei einem Abstand von > 20 mm beträgt die mittlere Überlebenszeit 73,2 Monate (41,02 Monate-105,38 Monate). Sie ist damit 4,4-mal höher, als bei einem Abstand von 1-5 mm, und 5 mal höher, als beim Vorhandensein von Tumorzellen in der Absetzungsebene. Auch der Einfluss des Geschlechts auf die Prognose konnte schon in früheren Studien beobachtet werden [28, 33, 34, 56].

Hervorzuheben ist, dass der N-Status des Primärtumors sowohl auf das Überleben nach der Primarius-OP, als auch auf das Überleben nach der Metastasen-OP einen signifikanten Einfluss hat. Die lymphogene Metastasierung des Primärtumors scheint somit eine essentielle Rolle in bei der Entstehung von kolorektalen Lebermetastasen zu haben. Sie hat einen großen Einfluss auf das Überleben auch nach Resektion von Lebermetastasen. Aufgrund des radikaleren Vorgehens bei der Primarius-OP werden Lymphknotenmetastasen zudem heutzutage besser detektiert [5]. Hierzu sollten weitere Untersuchungen erfolgen und so ggf. eine vom Standardschema abweichende Therapieempfehlung für lymphknotenpositive Primärtumoren entwickelt werden. Die Frage, ob durch die in den letzten Jahren etablierte radikalere Lymphknotenentfernung z.B. im Rahmen der kompletten mesokolischen Exzision das Outcome der Patienten auch nach Entwicklung von Lebermetastasen verbessert werden kann, bleibt abzuwarten. Weitere Studien sollten dies an großen Kollektiven evaluieren. Ggf. ist auch die Vorsorge weiter zu optimieren, da ein Lymphknotenbefall erst im fortgeschrittenen Stadium beim Durchbruch der Muscularis mucosae auftritt.

Literaturverzeichnis

- [1] L, Bujanda ; C, Sarasqueta ; E, Hijona ; L, Hijona ; AL, Cosme A.: Colorectal cancer prognosis twenty years later. In: *World Journal of Gastroenterology* 16 (2010), February, Nr. 7, S. 862–867
- [2] J-F, Bosset ; L, Colette ; G, Calais ; L, Mineur ; P, Maingon ; L, Radosevic-Jelic ; A, Daban ; E, Bardet ; A, Beny ; JC, Ollier: Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. In: *New England Journal of Medicine* 355 (2006), September, S. 1114–1123
- [3] C, Wittekind ; B, Oberschmid: TNM Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage. In: *Der Pathologe* 31 (2010), September, Nr. 5, S. 333–338
- [4] S, Ogino ; K, Nosho ; N, Irahara ; K, Shima ; Y, Baba ; GJ, Kirkner ; M, Mino-Kenudson ; E, Giovannucci ; JA, Meyerhardt ; CS, Fuchs: Negative Lymph Node Count Is Associated With Survival of Colorectal Cancer Patients, Independent of Tumoral Molecular Alterations and Lymphocytic Reaction. In: *Am J Gastroenterol.* 105 (2010), February, Nr. 2, S. 420–33
- [5] W, Hohenberger ; K, Weber ; T, Papadopoulos ; S, Merkel: Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation–technical notes and outcome. In: *Colorectal Dis* 11 (2009), May, Nr. 4, S. 354–64
- [6] CS, McArdle ; DC, MCMilan ; DJ, Hole: Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. In: *Br J Surg* 90 (2003), June, Nr. 6, S. 711–5
- [7] J, Scheele ; A, Altendorf-Hofmann ; T, Grube ; W, Hohenberger ; R, Stangl ; K, Schmidt: Resektion colorectaler Lebermetastasen. In: *Der Chirurg* 72 (2001), S. 547–560
- [8] PY, Lee ; WS, Fletcher ; ES, Sullivan ; JT, Vetto: Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. In: *Am Surg* 60 (1994), August, Nr. 8, S. 607–623

- [9] D, Dindo ; N, Demartines ; P-A, Clavien: Classification of Surgical Complications. In: *Ann Surg.* 240 (2004), August, Nr. 2, S. 205–213
- [10] EP, Misiakos ; NP, Karidis ; G, Kouraklis: Current treatment for colorectal liver metastases. In: *World Journal of Gastroenterology* 17 (2011), September, Nr. 36, S. 4067–4075
- [11] P., Neumann U. ; P, Neuhaus: Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen. In: *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 3 (2010), S. 155–168
- [12] J-F, Bosset ; G, Calais ; AL, Mineur L.: Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. In: *The Lancet Oncology* 15 (2014), February, Nr. 2, S. 184–190
- [13] G, Fernandez ; J, Drebin ; DC, Linehan: Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. In: *Ann Surg* 240 (2004), September, Nr. 3, S. 438–450
- [14] R, Sauer ; H, Becker ; W, Hohenberger ; AL., Rödel C et: Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. In: *New England Journal of Medicine* 351 (2004), 10, S. 1731–1740
- [15] CADY B, Steele GD et a. Jenkins RL R. Jenkins RL: Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome. In: *Annals of Surgery* 227 (1998), S. 566–571
- [16] PAWLIK TM, Zorzi D et a. Scoggins CR C. Scoggins CR: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. In: *Annals of Surgery* 241 (2005), S. 715–724
- [17] M, Cescon ; G, Vetrone ; GL, Grazi ; G, Ramacciato ; G, Ercolani ; M, Ravaioli ; M, Del G. ; AD, Pinna: Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. In: *Annals of Surgery* 249 (2009), June, Nr. 6, S. 995–1002
- [18] A, Altendorf-Hofmann ; J, Scheele: A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. In: *Surgical Oncology Clinics of North America* 12 (2003), S. 165–192
- [19] D, Elias ; G, Liberale ; D, Vernerey ; M, Pocard ; M, Ducreux ; V, Boige ; D, Malka ; JP, Pignon ; P, Lasser: Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect. In: *Annals of Surgery* 12 (2005), September, Nr. 11, S. 900–909

- [20] EK, Abdalla ; TW, Bauer ; YS, Chun ; M, D'Angelica ; DA, Kooby ; WR., Jarnagin: Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. In: *HPB* 15 (2013), February, Nr. 2, S. 119–130
- [21] R, Adam ; H, Bismuth ; D, Castaing ; F, Waechter ; F, Navarro ; A, Abascal ; P, Majno ; L., Engerran: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. In: *Ann Surg* 225 (1997), January, S. 51–60
- [22] R, Adam ; V, Delvart ; G, Pascal ; A, Valeanu ; D, Castaing ; D, Azoulay ; S, Giacchetti ; B, Paule ; F, Kunstlinger ; O, Ghémard ; F, Levi ; H., Bismuth: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. In: *Ann Surg.* 240 (2004), October, Nr. 4, S. 644–657
- [23] S, Ahmed ; RK, Shahid ; A, Leis ; K, Haider ; S, Kanthan ; B, Reeder ; P., Pahwa: Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage IV colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. In: *Current Oncology* 20 (2013), Nr. 5, S. 420–441
- [24] E, Fokas ; R, Engenhardt-Cabillic ; K, Daniilidis ; F, Rose ; HX an: Metastasis: the seed and soil theory gains identity. In: *Cancer and Metastasis Reviews* 26 (2007), September, Nr. 3-4, S. 705–715
- [25] A, Tannapfel ; M, Neid ; D, Aust ; G, Baretton: The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 107 (2010), Nr. 43, S. 760–766
- [26] M, Krams ; SO, Frahm ; U, Kellner ; C, Mawrin: *Kurzlehrbuch Pathologie*. Thieme, 2010
- [27] T, Karow ; R, Lang-Roth: *Pharmakologie und Toxikologie*. Thomas Karow, 2013
- [28] MW, Wichmann ; C, Müller ; HM, Hornung ; U, Lau-Werner ; FW, Schildberg: Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. In: *Br J Surg* 88 (2001), August, Nr. 8, S. 1092–1098
- [29] B, Cady ; RL, Jenkins ; JR, Steele G. ; WD, Lewis ; MD, Stone ; WV, McDermott ; JM, Jessup ; A, Bothe ; P, Lalor ; EJ, Lovett ; P, Lavin ; DC., Linehan: Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. In: *Annals of Surgery* 227 (1998), Nr. 4, S. 566–571
- [30] R, Konopke ; S, Kersting ; M, Distler ; J, Dietrich ; J, Gastmeier ; A, Heller ; E kulisch ; HD, Saeger: Prognostic factors and evaluation of a clinical score for

- predicting survival after resection of colorectal liver metastases. In: *Liver Int.* 29 (2009), January, Nr. 1, S. 89–102
- [31] H, Brenner ; AM, Bouvier ; R, Foschi ; M, Hackl ; IK, Larsen ; V, Lemmens ; L, Mangone ; S, Francisci: Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. In: *International Journal of Cancer* 131 (2012), October, Nr. 7, S. 1649–1658
- [32] O, Majek ; A, Gondos ; L, Jansen ; K, Emrich ; B, Holleczeck ; A, Katalinic ; A, Nennecke ; A, Eberle ; H, Brenner: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. In: *Br J Cancer* 106 (2012), May, Nr. 11, S. 1875–1880
- [33] CHLEBOWSKI, Rowan T. ; M.D. ; PH.D. ; WACTAWSKI-WENDE, Jean ; PH.D. ; RITENBAUGH, Cheryl ; PH.D. ; M.P.H. ; HUBBELL, F. A. ; M.D. ; M.S.P.H. ; ASCENSAO, Joao ; M.D. ; PH.D. ; RODABOUGH, Rebecca J. ; M.S. ; ROSENBERG, Carol A. ; M.D. ; TAYLOR, Victoria M. ; M.D. ; M.P.H. ; HARRIS, Randall ; M.D. ; PH.D. ; CHEN, Chu ; PH.D. ; ADAMS-CAMPBELL, Lucile L. ; PH.D. ; ; WHITE, Emily ; PH.D.: Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. In: *New England Journal of Medicine* 350 (2004), March, S. 991–1004
- [34] E, Fernandez ; S, Gallus ; C, Bosetti ; S, Franceschi ; E, Negri ; C., La V.: Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. In: *International Journal of Cancer* 105 (2003), June, Nr. 3, S. 408–412
- [35] M, Rees ; PP, Tekkis ; FK, Welsh ; T, O'Rourke ; TG, John: Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. In: *Annals of Surgery* 247 (2008), January, Nr. 1, S. 125–135
- [36] M, Schiesser ; JWC, Chen ; GJ, Maddern ; RTA, Padbury: Perioperative Morbidity Affects Long-Term Survival in Patients Following Liver Resection for Colorectal Metastases. In: *Journal Gastrointestinal Surgery* 12 (2007), December, S. 1054–1060
- [37] C, Laurent ; AS, Cunha ; P, Couderc ; E, Rullier ; J, Saric: Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. In: *Br J Surg* 90 (2003), July, S. 1131–1136
- [38] J., Reissfelder Cand Rahbari NNand Koch Mand Ulrich Aand Pfeilschifter Iand Waltert Aand Müller SAand Schemmer Pand Büchler MWand Weitz: Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. In: *Ann Surg Oncol* 16 (2009), December, Nr. 12, S. 3279–3288

- [39] M, Schindl ; SJ, Wigmore ; EJ, Currie ; F, Laengle ; OJ, Garden: Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. In: *Arch Surg* 140 (2005), February, Nr. 2, S. 183–189
- [40] JP., Roberts KJand White Aand Cockbain Aand Hodson Jand Hidalgo Eand Toogood GJand L.: Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. In: *Br J Surg* 101 (2014), June, Nr. 7, S. 856–866
- [41] S, Iwatsuki ; I, Dvorchik ; JR, Madariaga ; JW, Marsh ; F, Dodson ; AC, Bonham ; DA, Geller ; TJ, Gayowski ; JJ, Fung ; TE, Starzl: Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. In: *Journal of the American College of Surgeons* 189 (1999), September, Nr. 3, S. 291–299
- [42] D, Gomez ; IC, Cameron: Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? In: *HPB* 12 (2010), S. 227–238
- [43] B, Nordlinger ; M, Guiguet ; JC, Vaillant ; P, Balladur ; K, Boudjema ; P, Bachellier ; D, Jaeck: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. In: *Cancer* 77 (1996), S. 1254–1262
- [44] Y, Fong ; J, Fortner ; RL, Sun ; MF, Brennan ; LH, Blumgart: Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. In: *Annals of Surgery* 230 (1999), Nr. 3, S. 309–321
- [45] NE, Kemeny ; M, Gonen: Hepatic Arterial Infusion after Liver Resection. In: *New England Journal of Medicine* 352 (2005), February, S. 734–735
- [46] TJ, Song ; TS, Adusumilli ; Y, Fong: Prognostische Faktoren kolorektaler Lebermetastasen. In: *Der Chirurg* 76 (2005), May, S. 535–542
- [47] JP, Ritz: *Thermische In-situ Ablationsverfahren zur Behandlung von malignen hepatischen Tumoren - Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Effektivitätssteigerung und Therapieplanung*, Charite Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Chirurgische Klinik und Hochschulambulanz Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Diplomarbeit, 2006
- [48] COEVDEN F, Mutsaerts E. v.: Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. In: *Journal Gastrointestinal Surgery* 9 (2005), February, Nr. 2, S. 178–186
- [49] J, Scheele ; A, Altendorf-Hofmann: Resection of colorectal liver metastases. In: *Langenbeck's Arch Surg* 384 (1999), June, S. 313–327

- [50] M, Sahm ; I, Gastinger ; H, Lippert ; R, Kube: Prognostic Factors Assessed for 15,096 Patients with Colon Cancer in Stages I and II. In: *World J Surg* 36 (2012), March, S. 1693–1698
- [51] B, Moghimi-Dehkordi ; A, Safaee ; M, Reza Z.: Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. In: *Int J Colorectal Dis* 23 (2008), March, S. 683–688
- [52] M, Takahashi Kand Mori Tand Y.: Histologic grade of metastatic lymph node and prognosis of rectal cancer. In: *Dis Colon Rectum* 43 (2000), S. 40–46
- [53] J, Scheele ; A, Altendorf-Hofmann: Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions. In: *Swiss Surg Suppl* 4 (1996), S. 4–17
- [54] ZBUK, Kevin ; SIDEBOTHAM, E L. ; BLEYER, A ; QUAGLIA, M P L.: Colorectal Cancer in Young Adults. In: *Seminars in Oncology* 36 (2009), October, Nr. 5, S. 439–250
- [55] O’CONNELL, J.B. ; MAGGARD, M.A. ; LIU, J.H. ; ETZIONI, D.A. ; KO, E.H. L.: Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. In: *Am Surg* 69 (2003), S. 866–872
- [56] E, Fernandez ; C, Bosetti ; C, La V. ; F, Levi ; F, Fioretti ; E, Negri: Sex differences in colorectal cancer mortality in Europe 1955-1996. In: *European Journal od Cancer Prevention* 9 (2000), S. 99–104
- [57] JB, O’Connell ; MA, Maggard ; EH, Livingston ; CK, YO: Colorectal cancer in the young. In: *The American Journal of Surgery* 187 (2004), June, S. 342–348
- [58] C, Aguado ; B, García-Paredes ; MJ, Sotelo ; J, Sastre ; E, Díaz-Rubio: Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? In: *World Journal of Gastroenterology* 20 (2014), May, Nr. 20, S. 6092–6101
- [59] PM, Hoff ; R, Ansari ; G, Batist ; J, Cox ; W, Kocha ; M, Kuperminc ; J, Maroun ; D, Walde ; C, Weaver ; E, Harrison ; HU, Burger ; B, Osterwalder ; AO, Wong ; R, Wong: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. In: *Journal of Clinical Oncology* 19 (2001), April, Nr. 8, S. 2282–2292
- [60] HH, Lin ; YY, Chang ; JK, Lin ; JK, Jiang ; CC, Lin ; YT, Lan ; SH, Yang ; HS, Wang ; WS, Chen ; TC, Lin ; SC, Chang: The role of adjuvant chemotherapy in stage II colorectal cancer patients. In: *International Journal od Colorectal disease* 15 (2014), July

- [61] JY, Douillard ; S, Siena ; J, Cassidy ; J, Tabernero ; R, Burkes ; M, Barugel ; Y, Humblet ; G, Bodoky ; D, Cunningham ; J, Jassem ; F, Rivera ; I, Kocákova ; P, Ruff ; M, Błasińska-Morawiec ; M, Smakal ; JL, Canon ; M, Rother ; KS, Oliner ; Y, Tian ; F, Xu ; R, Sidhu: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. In: *Ann Oncol.* 25 (2014), July, Nr. 7, S. 1346–1355
- [62] J, Souglakos ; N, Androulakis ; K, Syrigos ; A, Polyzos ; N, Ziras ; A, Athanasiadis ; S, Kakolyris ; S, Tsousis ; CH, Kouroussis ; L, Vamvakas ; A, Kalykaki ; G, Samonis ; D, Mavroudis ; V, Georgoulis: FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). In: *Br J Cancer* 94 (2006), March, Nr. 6, S. 798–805
- [63] A, Falcone ; S, Ricci ; I, Brunetti ; E, Pfanner ; G, Allegrini ; C, Barbara ; L, Crinò ; G, Benedetti ; W, Evangelista ; L, Fanchini ; E, Cortesi ; V, Picone ; S, Vitello ; S, Chiara ; C, Granetto ; G, Porcile ; L, Fioretto ; C, Orlandini ; M, Andreuccetti ; G, Masi: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. In: *J Clin Oncol* 25 (2007), May, Nr. 13, S. 1670–1676
- [64] GRAMONT A de ; E, Van C. ; HJ, Schmoll ; J, Tabernero ; S, Clarke ; MJ, Moore ; D, Cunningham ; TH, Cartwright ; JR, Hecht ; F, Rivera ; SA, Im ; G, Bodoky ; R, Salazar ; F, Maindrault-Goebel ; E, Shacham-Shmueli ; E, Bajetta ; M, Makrutzki ; A, Shang ; T, André ; PM, Hoff: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. In: *Lancet Oncol.* 13 (2012), December, Nr. 12, S. 1225–1233
- [65] DAVID, Cunninghamand ; ISTVAN, Langand ; EUGENIO, Marcuelloand ; VITO, Lorussoand ; JANJA, Ocvirkand ; BOK, Shinand D. ; DEREK, Jonkerand ; STUART, Osborneand ; NIKO, Andreand ; DANIEL, Waterkampand ; P, Saundersand M.: Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 14 (2013), 10, Nr. 11, S. 1077–1085
- [66] SCHMOLL, H. J. ; CUTSEM, E. V. ; STEIN, A. ; VALENTINI, V. ; GLIMELIUS, B. ; HAUSTERMANS, K. ; ET.AL., B. N.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients wirh colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. In: *Ann Oncol.* 23 (2012), May, S. 2479–2516
- [67] M, Fleming ; S, Ravula ; SF, Tatishchev ; HL, Wang: Colorectal carcinoma- Pathologic aspects. In: *J Gastrointest Oncol* 3 (2012), Nr. 3, S. 153–173

- [68] G, Spolverato ; A, Ejaz ; N, Azad ; TM, Pawlik: Surgery for colorectal liver metastasis: The evolution of determining prognosis. In: *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 5 (213), December, Nr. 12, S. 207–221
- [69] J, Preiß ; W, Dornoff ; FG, Hagemann ; A, Schmieder: *Taschenbuch Onkologie 2012/13*. Bd. 16. W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2012
- [70] MA, Choti ; JV, Sitzmann ; MF, Tiburi ; W, Sumetchotimetha ; R, Rangsin ; RD, Schulick ; KD, Lillemoe ; CJ, Yeo ; JL, Cameron: Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. In: *Annals of Surgery* 235 (2002), Nr. 6, S. 759–766
- [71] T, Beppu ; Y, Sakamoto ; K, Hasegawa ; G, Honda ; K, Tanaka ; Y, Kotera ; H, Nitta ; H, Yoshidome ; E, Hatano ; M, Ueno ; H, Takamura ; H, Baba ; T, Kosuge ; N, Kokudo ; K, Takahashi ; I, Endo ; G, Wakabayashi ; M, Miyazaki ; S, Uemoto ; T, Ohta ; K, Kikuchi ; H, Yamaue ; M, Yamamoto ; T, Takada: A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. In: *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science* 19 (2012), January, Nr. 1, S. 72–84
- [72] MS, Tsai ; YH, Su ; MC, Ho ; JT, Liang ; TP, Chen ; HS, Lai: Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. In: *Ann Surg Oncol* 14 (2007), S. 786–794
- [73] SKP, John ; SM, Robinson ; S, Rehman ; B, Harrison ; A, Vallance ; JJ, French ; BC, Jaques ; RM, Charnley ; DM, Manas ; SA, White: Prognostic Factors and Survival after Resection of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Preoperative Chemotherapy: An 11-Year Single-Centre Study. In: *Digestive Surgery* 30 (2013), August, S. 293–301
- [74] TM, Pawlik ; RD, Schulick ; MA, Choti: Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. In: *Oncologist* 13 (2008), January, Nr. 1, S. 51–64
- [75] HAAS RJ de ; DA, Wicherts ; P, Andreani ; G, Pascal ; F, Saliba ; P, Ichai ; R, Adam ; D, Castaing ; D, Azoulay: Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. In: *Ann Surg*. 253 (2011), June, Nr. 6, S. 1069–1079
- [76] GX, Cai ; SJ, Cai: Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. In: *World Journal of Gastroenterology* 18 (2012), January, Nr. 1, S. 16–24
- [77] EC, Jehle ; C, Bokemeyer ; E, Brand ; W, Budach ; M, Buntrock ; C, Burkhart ; H, Eisold ; A, Greschniok ; KE, Grund ; E, Günther ; JT, Hartmann ; K, Keller-Matschke ; B, Klump ; O, Nehls ; A, Ohmenhäuser ; J, Schäfer ; P, Steinebrunner

- ; S, Vetter: *Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom*. Bd. 2. ITZ Tübingen, 2013
- [78] AAP, Slessor ; M, Chand ; R, Goldin ; G, Brown ; PP, Tekkis ; S, Mudan: Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. In: *European Journal of Surgical Oncology* 39 (2013), September, S. 1384–1393
- [79] *Duale Reihe Innere Medizin*. 2013
- [80] AG, Zauber ; SJ, Winawer ; MJ, O'Brien ; I, Lansdorp-Vogelaar ; BALLEGOOIJEN M van ; BF, Hankey ; W, Shi ; JH, Band ; M, Schapiro ; JF, Panish ; ET, Stewart ; JD, Waye: Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. In: *The new england journal of medicine* 366 (2012), February, Nr. 8
- [81] F, Lordick ; U, Hacker: *Zielgerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms*. Bd. 1. Uni Med, 2013
- [82] M, Dietel ; N, Suttortp ; M, Zeitz: *Harrison Innere Medizin*. Bd. 16. McGraw-Hill, ABW Wissenschaftsverlag, Lehmanns Media, 2005
- [83] MITARBEITER, Gerd H.: *Innere Medizin*. Gerd Herold, 2011
- [84] HAAS RJ de ; R, Adam ; DA, Wicherts ; D, Azoulay ; H, Bismuth ; E, Vibert ; C, Salloum ; F, Perdigao ; A, Benkabbou ; D, Castaing: *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases*. 2010
- [85] HJ, Wanebo ; M, Le G. ; PB, Paty ; S, Saha ; M, Zuber ; MI, D'Angelica ; NE, Kemeny: Meeting the biologic challenge of colorectal metastases. In: *Clinical and Experimental Metastasis* 29 (2012), July, S. 821–839
- [86] AAP, Slessor ; C, Similis ; R, Goldin ; G, Brown ; S, Mudan ; PP, Tekkis: A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. In: *Surgical Oncology* 22 (2013), March, S. 36–47
- [87] D, Gomez ; AM, Zaitoun ; A, De R. ; S, Hossaini ; IJ, Beckingham ; A, Brooks ; IC, Cameron: Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. In: *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* (2014)
- [88] GESTEL YRBM van ; HINGH IHJT de ; HERK-SUKEL MPP van ; ERNING FN van ; LV, Beerepoot ; JH, Wijsman ; GD, Slooter ; HJT, Rutten ; GJM, Creemers ; VEPP, Lemmens: Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. In: *Cancer Epidemiology* (2014)

- [89] M, Bockhorn ; ANDREJA, Frilling ; NR, Frühauf ; J, Neuhaus ; E, Molmenti ; T, Trarbach ; M, Malagó ; H, Lang ; CE, Broelsch: Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases – is there a difference? In: *Journal Gastrointestinal Surgery* 12 (2008), June, S. 1399–1405
- [90] M, Bardou ; AN, Barkun ; M, Martel: Obesity and colorectal cancer. In: *Gut* 62 (2013), Jun, Nr. 6, S. 933–947
- [91] TE, Robsahm ; B, Aagnes ; A, Hjartaker ; H, Langseth ; FI, Bray ; IK, Larsen: Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Eur J Cancer Prev* 22 (2013), Nov, Nr. 6, S. 492–505
- [92] Y, Ma ; Y, Yang ; F, Wang ; P, Zhang ; AL., Shi C.: *Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies*. 2013
- [93] L, Durko ; E, Malecka-Panas: *Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer*. 2014
- [94] P, Ferrari ; M, Jenab ; AL, Norat T.: *Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. 2007
- [95] AM, Leufkens ; FJB, Van D. ; PD, Siersema ; HC, Boshuizen ; A, Vrieling ; A, Agudo ; IT, Gram ; E, Weiderpass ; C, Dahm ; K, Overvad ; A, Tjonneland ; A, Olsen ; MC, Boutron-Ruault ; F, Clavel-Chapelon ; S, Morois ; D, Palli ; S, Grioni ; R, Tumino ; C, Sacerdote ; A, Mattiello ; S, Herman ; R, Kaaks ; A, Steffen ; H, Boeing ; A, Trichopoulou ; P, Lagiou ; D, Trichopoulos ; PH, Peeters ; GILS CH van ; KRANEN H van ; E, Lund ; V, Dumeaux ; D, Engeset ; L, Rodriguez ; MJ, Sanchez ; MD, Chirlaque ; A, Barricarte ; J, Manjer ; M, Almquist ; GUELPEB van ; G, Hallmans ; KT, Khaw ; N, Wareham ; KK, Tsilidis ; K, Straif ; M, Leon-Roux ; P, Vineis ; T, Norat ; E, Riboli ; MESQUITA HB, Bueno de: Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9 (2011), Feb, Nr. 2, S. 137–144
- [96] CC, Dahm ; RH, Keogh ; EA, Spencer ; DC, Greenwood ; TJ, Key ; IS, Fentiman ; MJ, Shipley ; EJ, Brunner ; JE, Cade ; VJ, Burley ; G, Mishra ; AM, Stephen ; D, Kuh ; IR, White ; R, Luben ; MAH, Lentjes ; KT, Khaw ; SA, Rodwell: Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. In: *J Natl Cancer Inst* 102 (2010), May, Nr. 9, S. 614–626
- [97] PS, Liang ; TY, Chen ; E, Giovannucci: Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. In: *Internacional Journal of Cancer* 124 (2009), May, Nr. 10, S. 2406–2415

-
- [98] T., Boyle ; T., Keegel ; F., Bull ; J., Heyworth ; L., Fritschi: *Physical Activity and Risk of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review an Meta-analysis*. 2012
- [99] IT, Parajuli R.and Bjerkaas E.and Tverdal A.and Le Marchand L.and Weiderpass E.and G.: *Cigarette smoking and colorectal cancer mortality among 602.242 Norwegian males and females*. 2014
- [100] *S3-Leitlinie kolorektales Karzinom,Langversion 2.1 AWMF Registernummer: 021/007OL*. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/kolorektales-karzinom/>. Version: January 2019, Abruf: 31.05.2019
- [101] PM, Rothwell ; FGR, Fowkes ; JFF, Belch ; H, Ogawa ; CP, Warlow ; TW, Meade: Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. In: *The Lancet* 377 (2011), Nr. 9759, S. 31 – 41
- [102] P, Lopez ; E., Marzano ; T., Piardi ; P., Pessaux: Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature. In: *Journal of Visceral Surgery* 149 (2012), Nr. 2, S. e97 – e103
- [103] V., Robert Koch-Institutsand G. e.: *Darm*. 2013
- [104] http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html

Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Carla Welters, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Analyse prädiktiver Faktoren für das Überleben beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom (Clinical analysis of prognostic factors influencing survival after surgical treatment of colorectal liver metastasis) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Düsseldorf, den 5. Januar 2021

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, allen Menschen zu danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation mit Motivation, Ideen, Korrekturen und viel Geduld und Verständnis unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater PD. Dr. med. Carsten Kamphues. Danke für Ihre Geduld, die vielen Anregungen, Hilfestellungen und Unterstützung bei dem langwierigen Projekt diese Arbeit umzusetzen.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinem Bruder sowie meinem Ehemann, die mir bei technischen Fragen und vielen Formatierungshürden beiseite standen.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich immer wieder trotz diverser Verzögerungen ermutigt haben die Arbeit zu Ende zu bringen.