

Diplomarbeit

**PatientInnen mit
synchronen kolorektalen Lebermetastasen:
Therapiemöglichkeiten und Überlebensvorteile**

eingereicht von

Michaela Leitner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie**

Auenbruggerplatz 29, A-8036 Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Johann Pfeifer

Frohnleiten, am 22.5.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Frohnleiten, am 22.5.2018

Michaela Leitner eh.

Danksagungen

Ich möchte mich vor allem bei meiner Familie, meinen Freunden und Bekannten bedanken, die hilfreich an meiner Seite gestanden haben und es mir ermöglichten dieses Studium zu absolvieren. All diese Menschen haben an mich geglaubt und haben immer wieder, vor Prüfungen sowie bei meiner letzten großen Hürde der Diplomarbeit, aufmunternde Worte gefunden. Dadurch wurde es mir möglich diese Ausbildung auch mit einer gewissen Gelassenheit zu bewältigen.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Johann Pfeifer für das Bereitstellen des interessanten Diplomarbeitsthemas, sowie für die sehr hilfsbereite, verständnisvolle und unkomplizierte Diplomarbeitsbetreuung.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines zum kolorektalen Karzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie – Risikofaktoren - Prävention	5
1.1.3 Pathogenese.....	9
1.1.3.1 Adenome	9
1.1.3.2 Kolorektales Karzinom	13
1.1.4 Symptome und Klinik	15
1.1.5 Diagnostik.....	16
1.1.6 Staging – Grading - Prognose	17
1.1.6.1 Staging - TNM-Klassifikation – Stadieneinteilung nach UICC	17
1.1.6.2 Grading – Einteilung nach histologischen Differenzierungsgraden	20
1.1.6.3 Prognose - 5-Jahresüberlebensrate.....	20
1.1.7 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms	21
1.1.8 Therapiemöglichkeiten - UICC-Stadien I-III	22
1.1.8.1 Konventionelle Therapieformen des Kolonkarzinoms	23
1.1.8.2 Konventionelle Therapieformen des Rektumkarzinoms.....	26
1.1.9 Tertiärprävention.....	29
1.2 Kolorektale Lebermetastasen	31
1.2.1 Leberanatomie / Leberchirurgie	31
1.2.2 Lebermetastasen	31

1.2.3 Therapie kolorektaler Lebermetastasen.....	32
1.2.3.1 Chirurgische Option	32
1.2.3.2 Gruppe 1: Primär resektable Metastasen	34
1.2.3.3 Gruppe 2: Primär inoperable Metastasen – potentiell resektabel.....	37
1.2.3.4 Gruppe 3: Irresektable Metastasen.....	42
1.2.4 Synchron-hepatische Metastasierung – Timing of resection.....	43
1.2.4.1 Konventionelle (klassische) Therapieabfolge.....	43
1.2.4.2 Simultane (kombinierte) Resektion	44
1.2.4.3 Liver-first-approach (reversed management).....	45
1.3 Ziel dieser Arbeit.....	47
2 Material und Methoden	48
3 Ergebnisse.....	49
3.1 Mentha G et al.	49
3.2 Mentha G et al.	50
3.3 Andres A et al.	52
3.4 Brouquet A et al.	53
3.5 De Rosa A et al.....	56
3.6 Conrad C et al.....	58
3.7 Mayo SC et al.	61
3.8 Labori KJ et al.....	64
4 Diskussion	66
5 Literaturverzeichnis	69

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
ALPPS	associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy
APC-Gen	adenomatous polyposis coli gene
BMI	Body-Maß-Index
BSC	best supportive care
CEA	carcinoembryonales Antigen
CIN	chromosomale Instabilität
CME	komplette mesokolische Exzision
CRS	clinical risk score
CT	Computertomographie
DCC-Gen	deleted in colon cancer gene
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMTG	European Colorectal Metastases Treatment Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	fäkaler occulter Bluttest
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
Hrsg.	Herausgeber
IARC	International Association on Research of Cancer
IRE	irreversible Elektroporation
ISS	In situ splitting
JÜ	Jahresüberleben
JÜR	Jahresüberlebensrate/n
KM	klassische Methode/Management
KRAS-Gen	kirsten rat sarcoma viral oncogene
KRK	kolorektales Karzinom
LJ	Lebensjahr

MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCI	National Cancer Institute
PME	partielle mesorektale Exzision
pTNM	Postoperatives pathologisches TNM Tumor Stadium
PFE	Pfortaderembolisation
R	Resttumor
RM	reversed management
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selektive interne Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TME	totale mesorektale Exzision
TNM	Klassifikationssystem maligner Tumore
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLR	Überlebensrate/n
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
3D	drei Dimensionen
5-FU/FS	5-Fluorouracil mit Folinsäure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern	2
Abbildung 2: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen	3
Abbildung 3: Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	6
Abbildung 4: Lokalisation klassischer Adenome im Kolon	11
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Größe der Adenome und dem Malignitätsrisiko	12
Abbildung 6: Anatomische Verteilung der Karzinome im Kolonbereich	15
Abbildung 7: Häufigkeit des Einsatzes der Behandlungsstrategien (klassisch, kombiniert, umgekehrt) im Laufe der Behandlungszeiten	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beispiele von Risikofaktoren für die Entstehung nicht hereditärer kolorektaler Karzinome	7
Tabelle 2:	Klassische Adenomtypen, ihr Anteil im Darmbereich und deren Entartungsrisiko	11
Tabelle 3:	Stadiengruppierung des KRK nach UICC 2010	19
Tabelle 4:	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im jeweiligen UICC-Stadium	21
Tabelle 5:	Lokalisationen der Primärtumore mit jeweiliger Standardoperation	24
Tabelle 6:	Liver-first-approach - postoperative Ergebnisse – ÜLR	50
Tabelle 7:	Liver-first-approach - postoperative Ergebnisse – ÜLR	52
Tabelle 8:	Ergebnisse der 5-JÜR - klassische Therapiestrategie vs. Liver-first-approach	53
Tabelle 9 :	Postoperative Ergebnisse bei Personen, bei denen die jeweilige Therapiestrategie abgeschlossen wurde	55
Tabelle 10:	Darstellung der 1- und 3-JÜR nach der Liver-first-Behandlungsstrategie bzw. Zusammenfassung der Morbiditäts- und der Mortalitätsraten nach der Leber- und Darmresektion	58
Tabelle 11:	Ergebnisse der 5-JÜR der Behandlungsstrategien (klassisch, kombiniert, umgekehrt)	60
Tabelle 12:	5-Jahres-Gesamtüberleben nach den jeweiligen Behandlungszeitperioden	61
Tabelle 13:	5-JÜR bei simultaner und mehrzeitiger Therapiestrategie, bzw. 1-, 3-, 5-Gesamtjahresüberlebensraten	63
Tabelle 14:	90-Tage Gesamtmortalitätsrate bzw. 90-Tage Mortalitätsraten nach dem jeweiligen Therapieverfahren; Gesamtmorbiditätsrate	63
Tabelle 15:	Überleben und Mortalitäts- bzw. Morbiditätsraten nach modifizierter Liver-first-Strategie	65

Zusammenfassung

Einleitung: Als präkanzeröse kolorektale Läsionen sind Adenome in 90 % für die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms sporadischen Ursprungs verantwortlich. Histopathologisch entstehen in 85-90 % differenzierte Adenokarzinome. Zwischen 85-90 % der Fernmetastasen entwickeln sich in der Leber. Bei etwa 25 % der Betroffenen sind bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors Tochtergeschwülste in diesem Organ nachweisbar, sog. synchrone Metastasen. Die Therapieentscheidung, ob das konventionelle-, das simultane Verfahren oder das Liver-first-Konzept zum Einsatz kommt, wird im Zuge von interdisziplinären Tumorkonferenzen getroffen.

Methode: Für die Hintergrundrecherche, zu kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen, wurden hauptsächlich medizinische Fachbücher durchforstet. Zudem wurde im Internet nach relevanten Artikeln und nach aktuellen Leitlinien gesucht. Die weiteren Recherchen über Behandlungsstrategien und Überlebenschancen, von Menschen mit synchronen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs, stammen hauptsächlich aus der medizinischen Internetdatenbank PubMed.

Ergebnis und Diskussion: Für die potentielle Heilung sollte die komplette chirurgische Entfernung aller hepatischen Metastasen (R0-Resektion) angestrebt werden. Viele neue Chemotherapeutika und biologische Substanzen sorgen für eine effektive zielgerichtete Therapie und ermöglichen eine frühzeitige Behandlung der Metastasen, mit hohen Ansprechraten und einem verlängerten medianen Überleben. Dadurch kann die Resektabilitätsrate steigen und die Rezidivrate verringert werden. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die Resektion wird nach wie vor gestellt. Therapiestrategien, wie die klassische-, der simultane- und der Liver-first-Ansatz werden von Autoren immer wieder miteinander verglichen und bewertet. Dabei wird analysiert, welche Behandlungsvariante zu geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsraten führt bzw. welche mit einem höheren Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben verbunden ist. Von Jahr zu Jahr nimmt die Anwendung des Liver-first-Konzepts, bei Personen mit asymptomatischen Primärtumoren und umfangreicheren

synchronen Leberläsionen, zu. Diese Therapiestrategie hat einen kleinen Vorteil für PatientInnen mit Rektumkarzinomen. Ergebnisse von Morbiditäts- und Mortalitätsraten sowie vom Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben sind, selbst bei unterschiedlicher Krankheitsausprägung, nach erfolgreich abgeschlossener Therapie, bei allen 3 Therapieansätzen vergleichbar (positiv). Derzeit fehlen noch schlüssige Beweise, welche Therapiestrategie die genannten Faktoren signifikant verbessern kann. Dafür sind randomisierte Kontrollstudien notwendig.

Schlüsselwörter: Kolorektales Karzinom, synchrone Lebermetastasen, Therapiemöglichkeiten, Chemotherapie, Liver-first-Konzept

Abstract

Introduction: As precancerous colorectal lesions, adenomas are responsible in 90% for the development of a colorectal carcinoma of sporadic origin. Histopathology results in 85-90% differentiated adenocarcinomas. Between 85-90% of distant metastases develop in the liver. In approximately 25% of those affected, daughter tumors are already detectable in this organ at the time of diagnosis of the primary tumor, so-called synchronous metastases. The therapeutic decision as to whether the conventional, the simultaneous procedure or the liver-first approach is used will be made in the course of the interdisciplinary tumor conferences.

Method: For the background research on colorectal carcinomas and liver metastases mainly medical reference books were searched. In addition, the Internet was searched for relevant articles and current guidelines. The further research on treatment strategies and chances of survival in people with synchronous liver metastases of colorectal origin come mainly from the medical internet database PubMed.

Outcome: For potential healing, complete surgical removal of all hepatic metastases (R0 resection) should be sought. Many new chemotherapeutic agents and biological agents provide effective targeted therapy and enable early treatment of metastases, with high response rates and prolonged median survival. This can increase the rate of resectability and reduce the recurrence rate. The question of the optimal time for the resection is still asked. Therapeutic strategies such as classic, simultaneous and liver-first approaches are repeatedly compared and evaluated by authors. It is analyzed which treatment variant leads to lower morbidity and mortality rates or which is associated with higher overall survival and disease-free survival. From year to year, the application of the liver-first approach increases in individuals with asymptomatic primary tumors and more extensive synchronous liver lesions. This therapeutic strategy has a small advantage for patients with rectal cancer.

Results of morbidity and mortality rates, as well as of overall survival and disease-free survival, are comparable (positive) in all three therapeutic approaches, even with different degrees of disease after successfully completed therapy. There is still no conclusive evidence as to which therapeutic strategy can significantly improve these factors. For this, randomized control studies are necessary.

Keywords: Colorectal carcinoma, synchronous liver metastases, treatment options, chemotherapy, liver-first concept

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum kolorektalen Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Inzidenz und Mortalität

Nach der Häufigkeit des Vorkommens von Malignomen, stehen kolorektale Karzinome (KRK - Zusammenfassung von Kolon- und Rektumkarzinomen) weltweit an dritter Stelle, nach dem Lungen- und Brustkrebs. Lungenkrebs jedoch stellt die häufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle dar. Kolorektale Karzinome befinden sich dahingehend an vierter Stelle [5, 6, 7]. Laut International Association on Research of Cancer (IARC) gab es im Jahr 2012 auf der Erde, v. a. häufiger in wirtschaftlich hoch entwickelten Bevölkerungen mit einer westlichen Lebensweise, insgesamt etwa 1.361.000 Fälle von kolorektalen Karzinomen. Die Sterblichkeit war zwar mit 694.000 Fällen niedriger, jedoch kamen im Vergleich zu Ländern mit niedrigerem Lebensstandard mehrere Menschen ums Leben [8].

Die Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr) des KRK ist regional sehr unterschiedlich. So ist sie in den wirtschaftlich hoch entwickelten Industrieländern wie z. B. in Australien bei beiden Geschlechtern am höchsten, gefolgt von Nordamerika und West-Europa. Am niedrigsten ist sie beispielsweise in Süd-Central-Asien und Nordafrika [4].

Epidemiologische Studien betreffend der Inzidenz des KRK zeigen nicht nur innerhalb der Europäischen Union, sondern auch in Österreich ein deutliches Ost-West-Gefälle [1].

In den nachstehenden Abbildungen (Abb.) sind die gemäß Statistik Austria (österreichisches Krebsregister) häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht ersichtlich. So ist das KRK bei Männern das dritthäufigste diagnostizierte Krebsleiden (nach dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom) und bei Frauen das Zweithäufigste (nach dem Mammakarzinom) (Abb. 1 und 2) [2].

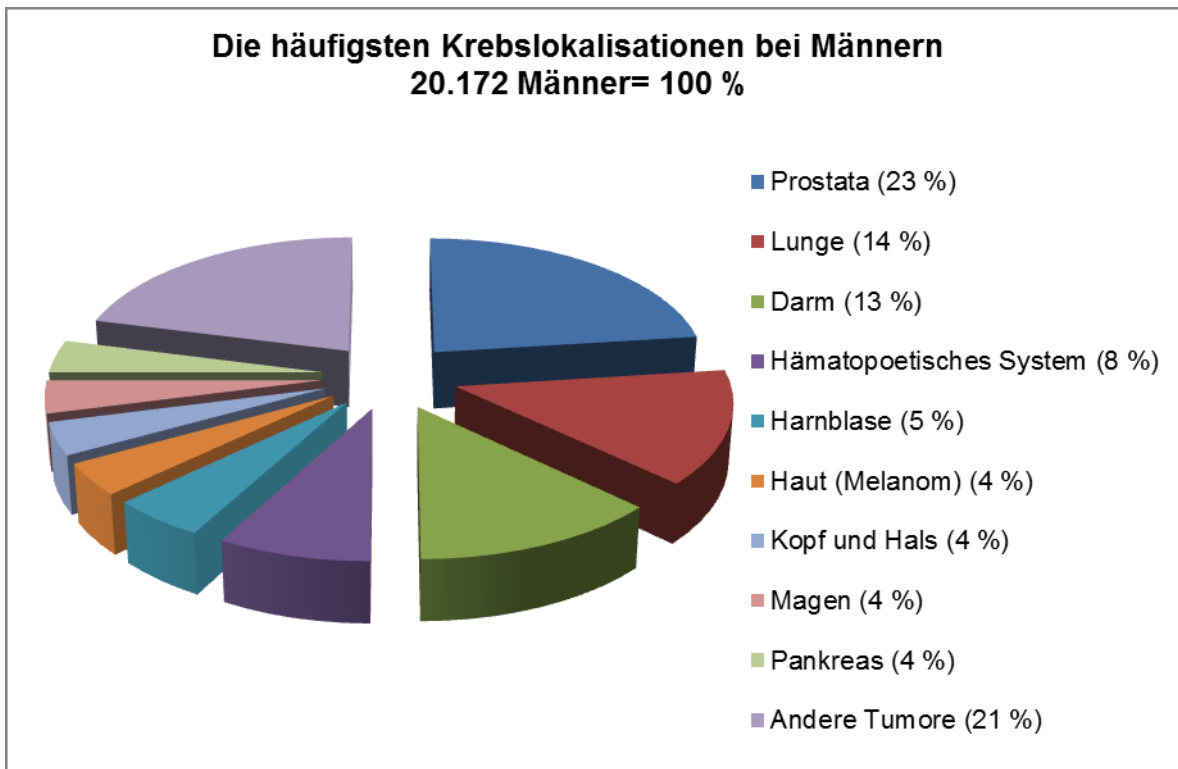


Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern (in %) (Statistik Austria, Stand 2.10.2015). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [2]

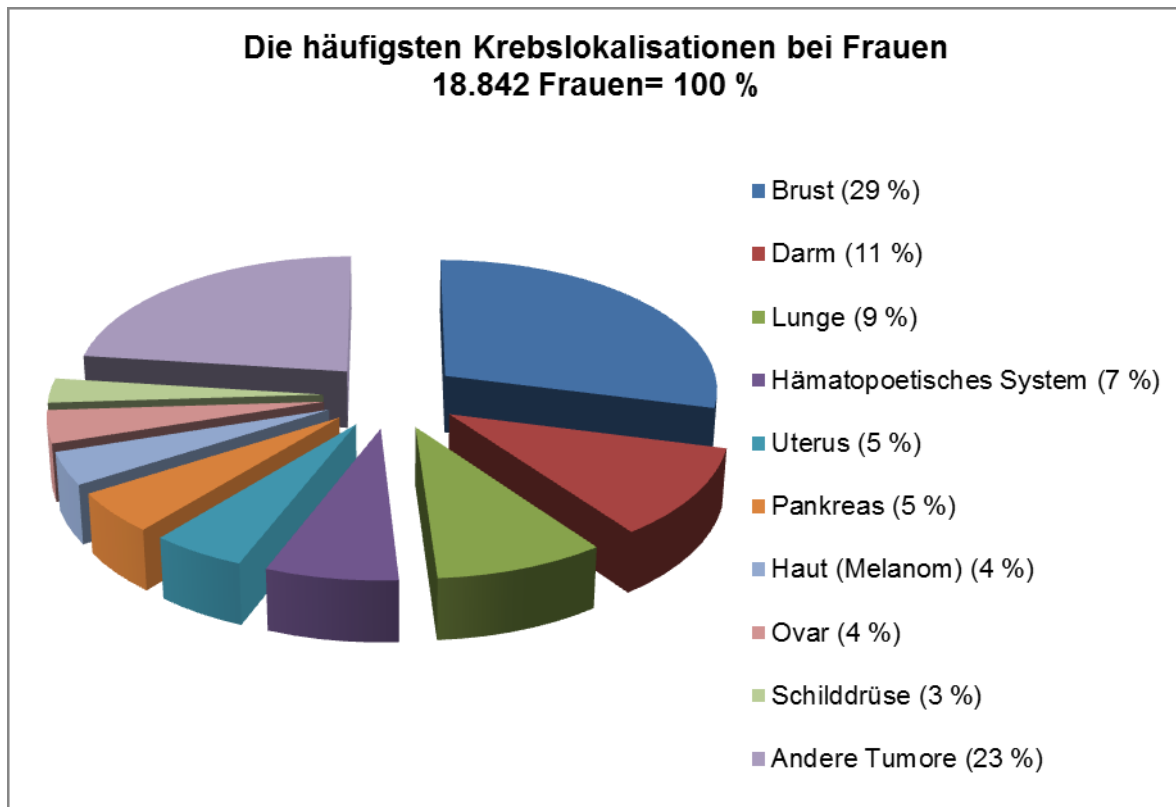


Abbildung 2: Die häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen (in %) (Statistik Austria, Stand 2.10.2015). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [2]

Die Darmkrebsinzidenz in Österreich (bösartige Neubildungen des Dickdarms und Enddarms) belief sich im Jahr 2000 insgesamt auf 5.136 und im Jahr 2012 auf 4.659 Fälle. Das waren im Jahr 2012 insgesamt 28,5 Neuerkrankungen pro 100000 Personen pro Jahr, wobei Frauen mit 21,9 seltener betroffen waren als Männer (36,9). Im Vergleich gab es im Jahr 2000 in Österreich insgesamt 2.536 Darmkrebssterbefälle pro Jahr, im Jahr 2012 insgesamt 2.141 [2].

Da Krebserkrankungen allgemein v. a. als altersassoziierte Erkrankungen betrachtet werden müssen, steigt die Zahl weltweit an. Ursachen dafür sind z. B. das Bevölkerungswachstum und die zunehmende Lebenserwartung, aber auch der schädliche Verhaltens- und Lebensstil der Menschen v. a. in den wohlhabenden Industrienationen [5, 6].

Laut Statistik Austria wird bei den bösartigen Neubildungen des Dickdarms ein Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz (um ca. 20 %) und der Sterberate (um ca. 30 %) für Männer und Frauen verzeichnet [2].

Der Rückgang der Inzidenz, der Mortalität des kolorektalen Karzinoms, bezieht sich nicht nur auf Österreich, sondern auch auf die hochentwickelten Industriestaaten der ganzen Welt. Dies mag auf verbesserte Vorsorgeuntersuchungstechniken, aber auch auf Fortschritte in der Entwicklung und Anwendung von Diagnostik und Therapie zurückzuführen sein. Die Verbesserung der Überlebensaussichten ist durch eine zeitigere Diagnosestellung möglich [3, 9].

Leider wird die Diagnose kolorektales Karzinom oft erst in einem sehr späten Stadium erstellt und so befinden sich viele Menschen zu diesem Zeitpunkt in einem kurativ nicht mehr resektablem Stadium [1].

Altersverteilung

Der Häufigkeitsgipfel an einem KRK zu erkranken liegt zwischen dem sechsten und siebenten Lebensjahrzehnt. Während ein KRK vor dem 40. Lebensjahr selten diagnostiziert wird, steigt die Häufigkeit des Auftretens dieser Erkrankung bereits ab diesem Alter [3].

Karzinomrisiko

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einem KRK zu erkranken liegt bei Menschen, die über 40 Jahre alt sind und keine Risikofaktoren aufweisen (ca. 75 %) bei ungefähr 6 %.

Etwa 25 % der Bevölkerung gehören zu Risikogruppen. So haben Verwandte ersten Grades von KRK-Erkrankten, bei denen der maligne Tumor erst nach dem 60. Lebensjahr (LJ) diagnostiziert wurde, ein Risiko von 10 % an der Entstehung eines Karzinoms. Ist das KRK bereits vor dem 60. LJ aufgetreten, so besteht für Verwandte ersten Grades ein Risiko von 30 %. Frauen mit bösartigen Mamma-, Ovarial- oder Uterustumoren haben ein ca. 10%iges Risiko für die Entwicklung eines KRK. Menschen die bereits seit über 15 Jahren an einer Colitis ulcerosa leiden, haben ein Karzinomrisiko von etwa 15 %. Patientinnen und Patienten mit einem hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) haben ein

Risiko von 75 % und bei Menschen mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) liegt das Risiko an einem KRK zu erkranken sogar bei 100 % [10, 20].

Kolorektale Adenome als die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen malignen Neubildungen werden nachstehend ausführlich beschrieben [10].

1.1.2 Ätiologie – Risikofaktoren - Prävention

Ätiologie und Risikofaktoren

Kolonpolypen:

Sie stellen Schleimhautvorwölbungen in das Darmlumen dar, zeigen unterschiedliche Wuchsformen und können nach der Histologie wie folgt eingeteilt werden: entzündliche, hyperplastische, neoplastische Polypen und Hamartome [10]. Von den benignen neoplastischen Polypen, die 95 % aller Polypen im Kolon ausmachen, sind Adenome mit etwa 90 % die am häufigsten vorkommenden epithelialen Tumoren im Kolonbereich. Sie tragen in hohem Maße als Risikofaktor, zur Entstehung eines KRK, bei [10, 20].

Über Adenome und dessen mögliche Entwicklung zum Karzinom wird im Abschnitt Pathogenese berichtet.

Ungefähr 65-80 % der KRK entstehen sporadisch (siehe Abb. 3). In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 1) sind Risikofaktoren für die Entstehung eines sporadischen kolorektalen Karzinoms zusammengefasst. Dies bedeutet, dass die Karzinomentstehung mit dem Alter, dem allgemeinen Lebensstil und mit der Ernährung im Zusammenhang steht. Deshalb sollte die Adenom- bzw. Karzinomanamnese sorgfältig durchgeführt werden, da sich z. B. sporadische KRK auch auf dem Boden langjähriger chronisch entzündlicher Darmerkrankungen entwickeln können. Insbesondere Dauer und Ausdehnung der Erkrankung, aber auch eine bestehende primäre sklerosierende Cholangitis, sowie eine positive Familienanamnese können richtungsweisend sein [9, 10, 13].

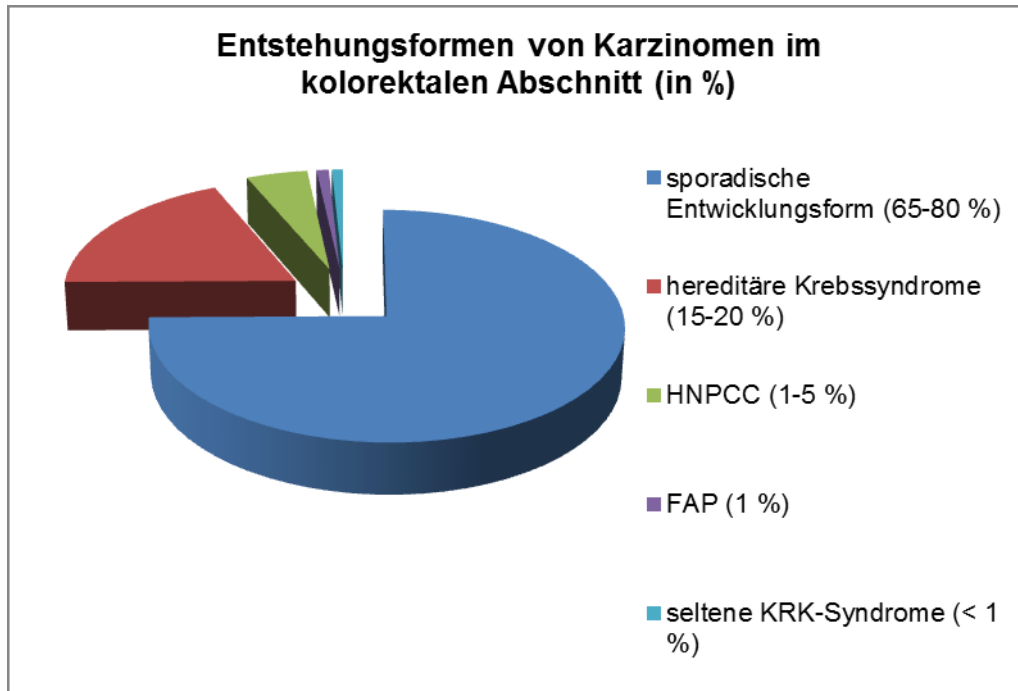


Abbildung 3: Entstehungsformen des KRK (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [9]

Alter > 40 Jahre	
Persönliche Anamnese	kolorektale Adenome (synchron oder metachron) stattgehabtes KRK
Familienanamnese	Verwandte 1. Grades von PatientInnen mit KRK Verwandte 1. Grades von PatientInnen mit kolorektalen Adenomen vor dem 60. Lebensjahr (LJ)
Chronisch entzündl. Darmerkrankungen	Menschen mit Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn
Exogene Risikofaktoren:	
Lebensstil	Bewegungsmangel Adipositas (BMI > 25 kg/m ²) langjähriger Alkoholkonsum langjähriger Nikotinkonsum
Ernährung	geringe Ballaststoffzufuhr (< 10 g/Tag) erhöhte Aufnahme von rotem Fleisch

Tabelle 1: Beispiele von Risikofaktoren für die Entstehung nicht hereditärer kolorektaler Karzinome.
Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [9, 10]

Hereditäre Krebs syndrome sind mit 15-20 % als Ursache in der Minderheit. Zu den beiden Wichtigsten zählen mit ca. 5 % das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (Lynch-Syndrom) und mit etwa 1 % die familiäre adenomatöse Polypose. Diese Formen treten, im Vergleich zum sporadischen Karzinom, in einem deutlich früheren Lebensalter auf [9, 11].

Prävention

Präventiv kann das Risiko der Adenom- oder Karzinomentstehung wie folgt verringert werden:

Primärprävention:

Ein um bis zu 30 % geringeres Karzinomrisiko besteht bei z. B. regelmäßiger körperlicher Betätigung und zusätzlicher Gewichtsreduktion bei einem Body-Mass-Index (BMI) < 25 kg/m². Ernährungstechnisch wird empfohlen auf eine hohe Fettaufnahme (v. a. tierisches Fett) und auf die tägliche Aufnahme von rotem Fleisch zu verzichten, stattdessen sollte eine ballaststoffreiche Kost bzw. Obst und Gemüse bevorzugt werden. Mittels Präventivmaßnahmen kann auch die Mortalität reduziert werden.

Bis dato konnte noch nicht bewiesen werden, dass eine kalziumreiche oder Vitamin D–reiche Ernährung das Risiko der Entstehung kolorektaler Neoplasien senkt. Das gilt ebenso für diverse Medikamente (z. B. Acetylsalicylsäure) [9, 10, 12].

Sekundärprävention (asymptomatische Bevölkerung):

Da die kolorektale Karzinomentstehung meistens über Jahre dauert, hat man eine längere Zeitspanne für die Früherkennung von Vorläuferläsionen (epitheliale Neoplasien).

Neben mehreren vorhandenen diagnostischen Methoden ist die Koloskopie die Nachweismethode der Wahl, das aussagekräftigste Verfahren und wird ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Untersuchungen ohne Befund sollten nach 10 Jahren wiederholt werden.

Einer der großen Vorteile der Endoskopie liegt darin, während des Untersuchungsvorganges bereits therapeutisch tätig werden zu können, um maligner Entartungen vorzubeugen (z. B. Polypektomie). Zusätzlich können verbesserte Prognoseergebnisse, aufgrund der Auffindung von Karzinomen im primär kurablen Stadien (Stadium I und II) in etwa 35 %, erzielt werden [1, 9, 12].

Weitere mögliche Verfahren zur Sekundärprävention (asymptomatische Bevölkerung):

- Körperliche Untersuchung (rektaler Tastbefund)
- Stuhltests
- Sigmoidoskopie
- eventuell virtuelle Koloskopie (3D-Spiral-CT, 3D-MRT)

Es gibt Personen, die die Vorsorgeuntersuchungsmethode mittels Koloskopie ablehnen. Diesen Menschen wird empfohlen, jährlich einen fäkalen occulten Bluttest (FOBT) (Guaiak-Test) durchführen zu lassen, denn maligne Neubildungen bluten häufiger als die gesunde Darmmucosa.

Generell gilt, dass bei positiven Testergebnissen eine Endoskopie des gesamten Kolons stattfinden sollte (siehe Diagnostik) [9, 10, 12].

Risikogruppen und Prävention:

Bei Personen, die zu den sog. Risikogruppen gehören, werden Screeningmaßnahmen zu einem früheren Zeitpunkt und engermaschiger angesetzt. Bei Menschen mit hereditären Krebsyndromen werden zusätzlich humangenetische Untersuchungen und Beratungen notwendig [14].

1.1.3 Pathogenese

1.1.3.1 Adenome

Kolorektale Adenome liegen als benigne epitheliale Tumore mit Drüsenepitheldysplasien unterschiedlichen Grades und Drüsenstrukturveränderungen, in einem Drittel aller Fälle multipel, vor. Sie stellen einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms dar, da sie durch einige charakteristische Faktoren ein hohes Entartungspotential aufweisen können. Ungefähr 30 % der Adenomträger sind Menschen im Alter von über 50 Jahren [11, 15, 17].

Adenome können makroskopisch eingeteilt werden, wobei die breitbasigen Wuchsformen das höchste Malignitätsrisiko aufweisen:

- gestielte Wuchsform
- villös/zottige Wuchsform
- breitbasige Wuchsform [11].

Die histologische Einteilung in verschiedene Adenomtypen erfolgt nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2010:

A) klassische Adenome:

- tubuläres Adenom
- villöses Adenom
- tubulovillöses Adenom

B) serratierte Läsionen

- hyperplastischer Polyp
- sessiles serratiertes Adenom
- traditionelles serratiertes Adenom [16].

Klassische Adenome sind, wie in der Abbildung 4 ersichtlich, prozentual auf die einzelnen Kolonabschnitte verteilt. Sie kommen hauptsächlich im Colon sigmoideum vor und haben nur einen 5%igen Anteil im Rektum.

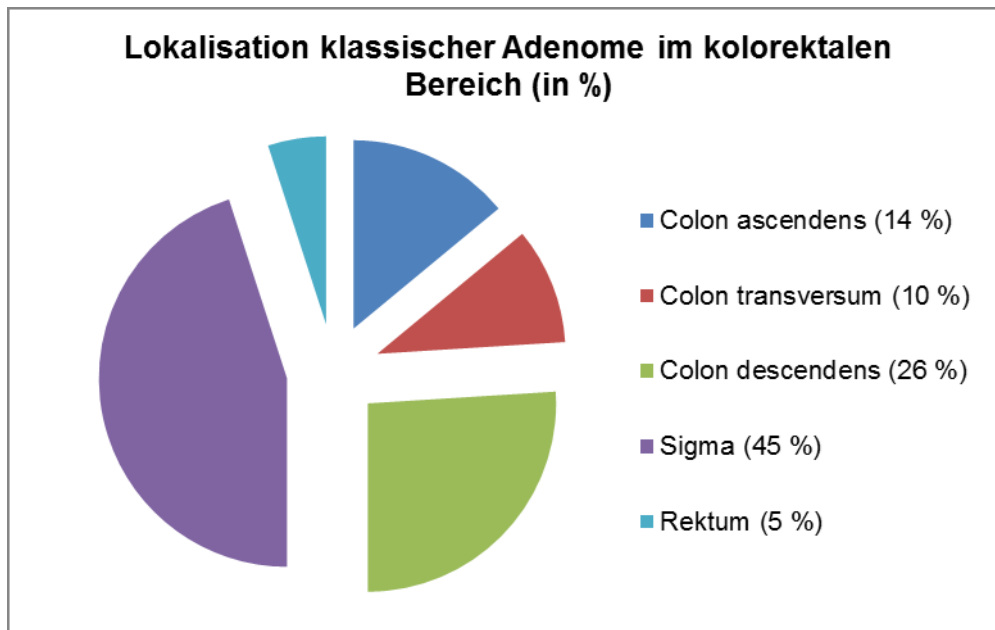


Abbildung 4: Lokalisation klassischer Adenome im kolorektalen Abschnitt (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [16, 17]

In der Tabelle 2 wird die Häufigkeit des Vorkommens der klassischen kolorektalen Adenome im Darmabschnitt und deren Entartungsrisiko dargestellt. Das tubuläre Adenom kann sich am häufigsten entwickeln (60-65 %). Der villöse Adenomtyp kommt mit 5-11 % und die Mischformen kommen ca. mit 20-26 % vor [15].

Villöse Adenome entarten mit ca. 15-30 % häufiger als der tubulovillöse oder der tubuläre Adenomtyp (ca. 5-10 %) [21].

klassische Adenomtypen	Anteil im Dickdarm (in %)	Entartungsrisiko (in %)
tubulär	60-65 %	5-10 %
tubulovillös	20-26 %	
villös	5-11 %	15-30 %

Tabelle 2: Darstellung der klassischen Adenomtypen mit ihrem Anteil (in %) im Darmbereich und deren Entartungsrisiko (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [15, 21]

Das Entartungsrisiko der Adenome ist von mehreren Faktoren abhängig:

- Adenomgröße
- Typ des Adenoms

- histologischer Differenzierungsgrad (gering- oder hochgradige intraepitheliale Neoplasien)
- Wuchsform (gestielt, villös/zottig, breitbasig) [15, 16].

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen der Größe eines Adenoms (als wichtiger Prognosefaktor) und der möglichen Entstehung eines invasiven Karzinoms. Ab einer Adenomgröße von 2 cm besteht dafür durchschnittlich ein 30%iges Risiko [20, 22].

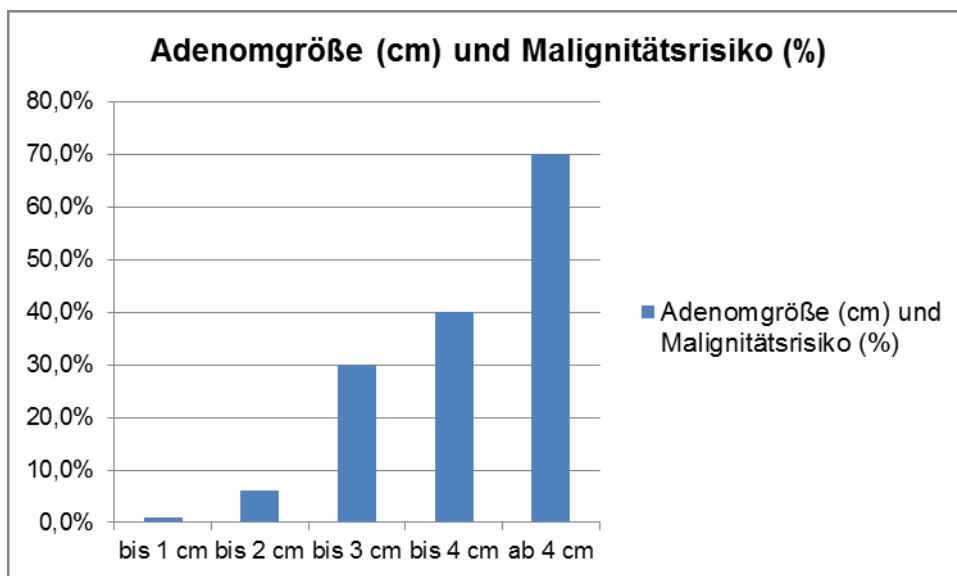


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Größe der Adenome (in cm) und des Malignitätsrisikos (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [22]

Adenomträger mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms sind jene Personen, bei denen bereits eine Adenomabtragung stattgefunden hat, dabei mehr als drei Adenome (< 1 cm) vorhanden waren oder mindestens ein Adenom mehr als einen Zentimeter an Größe aufgewiesen hat. Zusätzlich besteht ein hohes Risiko bei Vorhandensein des villösen Adenomtyps und bei Adenomen mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie [9, 14].

Aufgrund der Gefahr der malignen Entartung sollten Adenome, die größer sind als 1 cm, schnellstens entfernt werden [11, 16].

Verbleiben verdächtige Polypen im Darm, beträgt das Karzinomrisiko nach 5 Jahren ca. 4 % und steigt nach 20 Jahren auf ungefähr 35 % an. Das betrifft in

etwa 20 % der Menschen, die nicht adäquat behandelt werden (z. B. Polypektomie) [9, 22].

1.1.3.2 Kolorektales Karzinom

Die Entwicklung vom Adenom zum kolorektalen Karzinom:

Als präkanzeröse kolorektale Läsionen sind Adenome in 90 % für die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms sporadischen Ursprungs verantwortlich, wobei die Karzinogenese meist der sog. Adenom-Karzinom-Sequenz folgt. Es wird davon ausgegangen, dass Adenome in etwa 3 % bereits bei deren Entdeckung maligne entartet sind [1, 11, 16].

Aus einem Adenom mit zunehmenden Zellatypien des Schleimhautepithels (intraepitheliale Neoplasien) entwickelt sich ein Carcinoma in situ. Wird die Lamina muscularis mucosae von den Tumorzellen durchbrochen und wachsen diese in die Submucosa ein oder dringen in tiefere Schichten vor (Infiltration), so entsteht ein invasives Karzinom. Daraus entstehen in über 90 % klassische Adenokarzinome [21, 22]. Demnach wird von einem Risiko von etwa 5 % für die Entwicklung von Tochtergeschwülsten ausgegangen, wenn die Submucosa infiltriert wird [25].

Pathogenese des kolorektalen Karzinoms auf molekularer Ebene - Adenom-Karzinom-Sequenz:

Die Induktion der Karzinogenese folgt einem histologischen und makroskopischen Mehrstufenprozess, wobei der Übergang von einem Adenom bis in das invasive Stadium über mehr als 10 Jahre dauern kann.

Die Entstehung von sporadischen KRKs sowie von familiären Formen basiert im Rahmen von Mutationen an unterschiedlichen Genen.

Die Prozesse beruhen auf genetischer und chromosomaler Veränderungen und können beispielsweise Onkogene, wie Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) aktivieren und Tumorsuppressorgene, wie Adenomatous polyposis coli gene,

(APC), Deleted in colon cancer gene (DCC) oder p53 inaktivieren. Es kommt zu chromosomalen- (CIN) oder Mikrosatelliteninstabilitäten (MSI).

Der Unterschied in der Pathogenese bei den hereditären kolorektalen Neoplasien ist, dass hierbei eine bestimmte Mutation bereits über die Keimbahn vererbt wurde (autosomal dominant). FAP ist auf eine Mutation des APC-Gens zurückzuführen und HNPCC basiert auf einer Mutation von Genen, die für das Desoxyribonukleinsäure-Reparatursystem (DNA) zuständig sind.

Die MSI betrifft familiäre KRK-Formen, können aber auch, in etwa 10-15 % für die Entstehung eines sporadischen kolorektalen Karzinoms, ausschlaggebend sein [9, 24].

Was passiert bei der Inaktivierung des APC-Gens, was geschieht durch die Aktivierung des KRAS-Gens, bzw. welche weiteren Schritte der Karzinomentstehung werden eingeleitet? Durch die Mutation der beiden erst erwähnten Gene kommt es zur Hyperproliferation des Schleimhautepithels und zur Entwicklung eines Adenoms mit schweren Atypien. Durch den Verlust des DCC-Gens wächst das Adenom, durch Inaktivierung des p53-Gens entsteht das invasive Karzinom. Weitere Mutationen leiten Metastasierungsschritte ein [24, 20].

Histopathologische Einteilung und Lokalisation:

Nach der histopathologischen Klassifizierung entstehen in 85-90 % differenzierte Adenokarzinome (Grad 1-4) mit vorwiegend tubulären oder villösen Wuchsformen. Zwischen 5-10 % liegen schleimbildende Adenokarzinome, die meist in den Differenzierungsgrad III eingestuft werden, vor. Seltenerer Formen sind das Siegelringkarzinom, sowie kleinzellige, medulläre, serratierte Karzinome [15, 22, 23].

Karzinome können polypoid, ulzerierend oder diffus infiltrierend wachsen und sind hauptsächlich rektosigmoidal lokalisiert [15].

Die nachstehende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der KRK in den einzelnen Dickdarmabschnitten. Sichtbar dargestellt sind die häufiger betroffenen tieferen Abschnitte im Vergleich zu höher gelegenen Regionen [28].

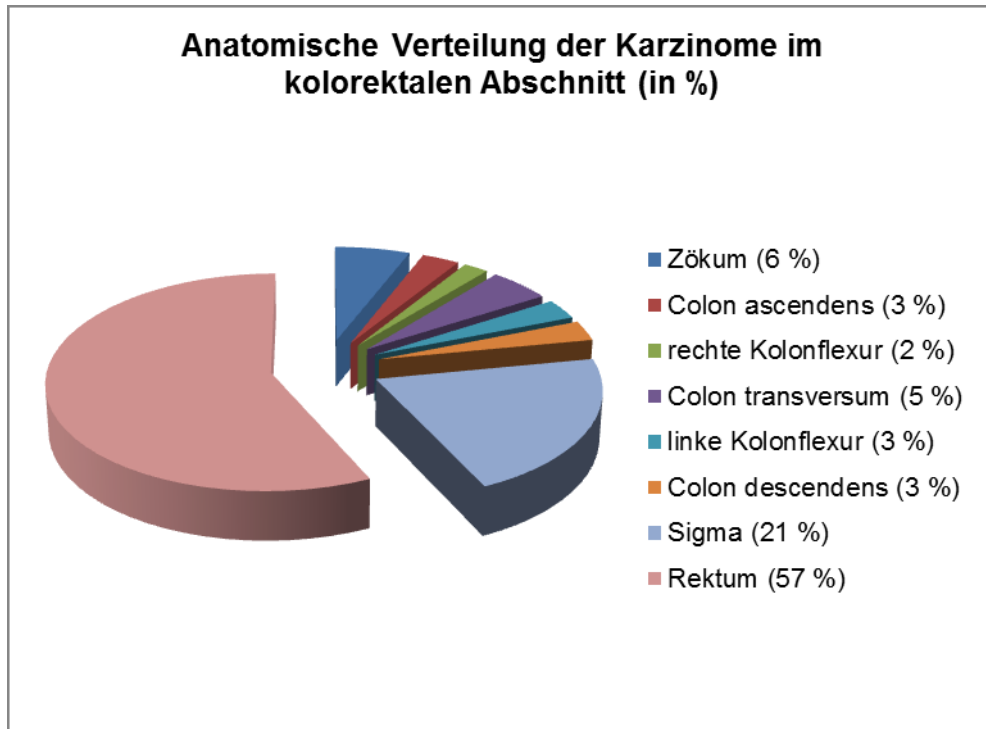


Abbildung 6: Anatomische Verteilung der Karzinome (in %) im Kolonbereich. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [28]

1.1.4 Symptome und Klinik

Nicht nur Kolonpolypen bzw. Adenome, sondern auch das entstandene Karzinom im Darm zeigen meist erst im fortgeschrittenen Stadium Symptome. Häufig aber werden diese Erkrankungen zufällig, z. B. im Zuge einer Koloskopie entdeckt.

Menschen mit dem bösartigen Dickdarmtumor können körperliche Schwäche, eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit und das Auftreten außergewöhnlich hoher Müdigkeit beobachten. Sehr oft verändert sich das Stuhlverhalten. Es kommt zum ständigen Wechsel von Obstipation und Diarrhoe oder zum Auftreten von Bleistiftstühlen. Aufgrund der Folgen von Obstruktionen des Darmlumens klagen die Personen eventuell auch über Schmerzen im abdominellen Bereich [11, 20]. Der mechanische Ileus, kann bis zu 90 % durch den malignen Darmtumor verursacht werden [19]. Blutungen manifestieren sich bei den Betroffenen als sichtbare oder unbemerkte (okkulte) Blutbeimengungen im Stuhl, die nicht selten für Hämorrhoidenblutungen gehalten werden. Die daraus resultierende Folge kann eine Tumoranämie sein. Im sehr späten Tumorstadium verlieren Menschen

innerhalb von kurzer Zeit sehr viel an Gewicht (sog. Tumorkachexie) [11, 20]. Als Folgen der Metastasierung der Leber können Gerinnungsstörungen oder ein Ikterus auftreten, wobei Aszites für eine Peritonealkarzinose spricht [11].

Die o. a. Symptome sollten raschesten Anlass zur Diagnostik geben.

1.1.5 Diagnostik

Primärdiagnostik:

Bei klinischem Verdacht auf ein malignes Geschehen im Dickdarm (z. B. positiver Stuhltest) sollte sofort mit etwaigen Untersuchungen begonnen werden:

- Ausführliche Anamnese

Anmerkung: Bei Verdacht auf HNPCC ist es sinnvoll, die Amsterdam (I, II)- oder die Bethesda-Klassifikation anzuwenden, die eventuellen Anlass zu einer MSI-Untersuchung geben [24].

- Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung stehen die Inspektion (z. B. Ikterus), die Palpation des Abdomens (z. B. Tasten von Tumoren) und die rektal-digitale Austastung (z. B. Tumor im Rektum oder Blutungen) im Vordergrund [20].

- komplette Koloskopie:

„Von allen Maßnahmen zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität (Goldstandard).“ [12]

Die Koloskopie mit Biopsie und anschließender mikroskopischer Untersuchung des entnommenen Materiales wird zur histologischen Sicherung der Diagnose eines KRK herangezogen [20].

Präoperative Diagnostik:

Wird im Zuge der vorhin erwähnten Untersuchungsmethoden ein Karzinom nachgewiesen, sind weitere diagnostische Maßnahmen notwendig, um einen Therapieplan festlegen zu können (Staging). Dazu gehören, neben der Labordiagnostik u. a. zur Bestimmung des carcinoembryonalen Antigens (CEA), Schnittbilduntersuchungen, wie Ultraschall, Computertomographie (CT), oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) zum Ausschluss oder der Identifizierung von Lebermetastasen. Ein Thorax-Röntgen kann Hinweise auf Lungenmetastasen liefern, manchmal ist eine CT-Thorax notwendig [9, 10, 12].

Befindet sich das Karzinom ausschließlich im Rektum wird eine (sog. starre) Rektoskopie und eine MRT des Beckens (bei Kontraindikationen eventuell eine CT des Beckens) zur Evaluation des Mesorektums notwendig. Im distalen Rektumdrittel ist oft auch eine rektale Endosonographie hilfreich. Zum Ausschluss oder zur Bestätigung von Tumorinfiltrationen in Nachbarorgane (z. B. Ureter, Blase, Uterus, Adnexen) sollten urologische bzw. gynäkologische Untersuchungen durchgeführt werden [12, 27, 33].

1.1.6 Staging – Grading - Prognose

1.1.6.1 Staging - TNM-Klassifikation – Stadieneinteilung nach UICC

Nach der *Diagnosestellung Darmkrebs* wird vor Therapiebeginn durch effiziente Diagnostik die Tumorausbreitung ermittelt. D. h. das Krankheitsstadium wird mit Hilfe des Klassifikationssystems maligner Tumore (TNM-Klassifizierung), der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), ausgedrückt [9, 12]. Das postoperative pathologische TNM-Tumorstadium (pTNM) gilt als ein sehr wichtiger Prognosefaktor der kolorektalen Neoplasien und ist für die weitere adäquate Therapieplanung und für die Nachsorge von großer Bedeutung [25].

Bei dieser Klasseneinteilung wird mit drei Merkmalen gearbeitet, die beim kolorektalen Karzinom folgende Bedeutungen haben (UICC 2010) [15, 27]:

pT: Ausdehnung des Primärtumors

pN: Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen

pM: Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

pT-Primärtumorstadium

- pTX keine Beurteilung des Primärtumors
- pT0 kein Zeichen für Primärtumor
- pTis Carcinoma in situ
- pT1 Tumor infiltriert die Submucosa
- pT2 Tumor infiltriert die Muscularis propria
- pT3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in das perikolorektale Gewebe oder in die Subserosa
- pT4a Perforation des viszeralen Peritoneums
- pT4b Infiltration direkt in andere Organe oder Strukturen

pN-regionäre Lymphknoten (perikolische, perirektale)

- pNX regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1a Metastasierung eines regionären Lymphknotens
- pN1b Metastasierung von 2-3 regionären Lymphknoten
- pN1c Tumorzellen siedeln in die Subserosa oder in nichtperitonealisierten perikolorektalen Weichteilgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
- pN2a Metastasierung von 4-6 regionären Lymphknoten
- pN2b Metastasierung ab 7 regionäre Lymphknoten

pM: Fernmetastasen

- pMX keine Beurteilung von Fernmetastasen
- pM0 keine Fernmetastasen vorhanden
- pM1a Metastasierung eines Organs
- pM1b Metastasierung mehrerer Organe oder des Peritoneums [15, 27].

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten der Klassifizierung des KRK. Als Beispiele werden die Einteilung nach Dukes, Astler-Coller usw. genannt. Weltweit hat sich jedoch die TNM-Klassifikation der UICC durchgesetzt (siehe Tab. 3) [12, 34].

UICC Stadium 2010	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/T2	N0	M0
II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4	N1	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 3: Stadiengruppierung des KRK nach UICC 2010. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [12]

Wurde der Tumor operativ vollständig entfernt? Nach der Primärtherapie wird die Resttumor-Klassifikation (R-Klassifikation) benutzt, da der weitere Krankheitsverlauf und die weiterführende Therapie vom sog. Residualtumor abhängen.

Der verbliebene Resttumor wird wie folgt klassifiziert:

- R0 kein Residualtumor vorhanden, d. h. vollständige Entfernung im Gesunden (R0-Resektion)
- R1 mikroskopischer Residualtumor
- R2 makroskopischer Residualtumor [15].

1.1.6.2 Grading – Einteilung nach histologischen Differenzierungsgraden

Neben der Ausbreitung des Tumors werden die Gewebeeigenschaften mit Hilfe der Graduierung bestimmt, die auch für die Prognose und Therapiewahl mitentscheidend sind. Das Biopsiematerial wird mikroskopisch auf das Wachstumsverhalten des Tumorgewebes, dessen Eigenschaften bzw. auf die tatsächliche Aggressivität der Tumorzellen, untersucht.

Die Einteilung erfolgt nach histologischen Malignitätsgraden in Grad 1 bis Grad 4 (G1-4):

- Grad 1 niedriger Malignitätsgrad – gut differenziert
- Grad 2 mittlerer Malignitätsgrad – mäßig differenziert
- Grad 3 hoher Malignitätsgrad – schlecht differenziert
- Grad 4 sehr hoher Malignitätsgrad – undifferenziert [15].

1.1.6.3 Prognose - 5-Jahresüberlebensrate

Das Stadium nach UICC bestimmt vor allem die Langzeitprognose des kolorektalen Karzinoms. Höhere UICC-Stadien sind mit niedrigen Überlebensraten verbunden. So haben Menschen im UICC-Stadium I und II eine gute Prognose, wobei beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (UICC III) die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜLR) zwischen 45 % und 55 % liegt, mit Fernmetastasen (UICC IV) beträgt sie nur mehr 5-10 % und somit ist die Sterblichkeitsrate hoch (siehe Tab. 4) [26]. Das zeigt die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und die damit verbundene Verringerung der Mortalität.

UICC-Stadien	5-JÜR (in %)
I	85-95 %
II	65-80 %
III	45-55 %
IV	5-10 %

Tabelle 4.: 5-JÜR (in %) im jeweiligen UICC-Stadium. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [26]

Weitere wichtige prognostisch relevante Faktoren sind:

- Differenzierungsgrade (undifferenziert Grad 4 – mit sehr hohen Malignitätsgrad)
- lokale Ausbreitung des Primärtumors
- Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
- Vorhandensein von Fernmetastasen
- Qualität des chirurgischen Eingriffes bzw. Residualtumor-Status [3, 9].

1.1.7 Metastasierungswege des kolorektalen Karzinoms

Ausgehend vom Primärtumor kann die Tumorabsiedelung entweder über den hämatogenen oder den lymphogenen Weg erfolgen oder kavitär bzw. per continuitatem [15, 22].

Hämatogene Metastasierung:

Die Metastasierung erfolgt, wenn der Primärtumor in das Blutgefäßsystem eingebrochen ist und über diesem Wege Krebszellen verschleppt werden. Die Tumorzellen siedeln v. a. in Lymphknoten und in die Leber, in weiterer Folge in die Lunge und Knochen ab. Am häufigsten ist die Leber (> 50 %) betroffen und zwar direkt über das Pfortadersystem, wobei bei etwa 25 % der Menschen zum Diagnosezeitpunkt des kolorektalen Karzinoms schon eine Tochtergeschwulst der Leber vorhanden ist. Bei tief sitzenden Rektumkarzinomen kann die Tumorabsiedelung über die Vena cava inferior direkt in die Lunge erfolgen [10, 15, 35].

Lymphogener Metastasierungsweg:

Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt über das Lymphgefäßsystem, wobei lymphogene Metastasen meistens zuerst in den regionären Lymphknoten auftreten. Dies betrifft vor allem perikolische oder perirektale Lymphknotenstationen, kann aber auch Lymphknotenstationen entlang der Aa. ileocolica, colica dextra, colica sinistra, colica media, mesenterica inferior, rectalis superior und der iliaca interna betreffen [15, 23].

Beim Rektumkarzinom hängt die lymphogene Ausbreitung von der genauen Lokalisation des Karzinoms ab, somit entstehen hier drei Metastasenwege (hoch, mittel, tief sitzend) [10].

Kavitäre Metastasierung:

Tumorzellen des Primärtumors brechen in seröse Hohlräume ein. Im Zuge des kolorektalen Karzinoms kann sich eine Peritonealkarzinose entwickeln [15].

Ausbreitung der Tumorzellen per continuitatem:

Durch Invasion entstehen lokale Metastasen in Organen, die in der Nähe des Primärtumors liegen. Das betrifft z. B. die Bauchwand, den Dünndarm oder andere Organe. Vom Rektumkarzinom ausgehend können in umliegenden Organen, wie z. B. in der Prostata bzw. in der Vagina Tochtergeschwülste entstehen [22].

1.1.8 Therapiemöglichkeiten - UICC-Stadien I-III

Allgemein ist zu erwähnen, dass beim Kolonkarzinom die Chance auf Heilung in erster Linie nur durch eine primäre chirurgische Therapie (vollständige Entfernung des Primärtumors) erfolgen kann [31]. Weitere Behandlungsmöglichkeiten in fortgeschrittenen Stadien, wie die Chemotherapie oder Strahlentherapie (oder in Kombination) werden für adjuvante, neoadjuvante oder palliative Therapieformen herangezogen [23]. Um ein adäquates Behandlungskonzept zu erstellen, wird das Fachwissen von Chirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten gefordert. Viele Patientenfälle müssen im Zuge interdisziplinärer Tumorkonferenzen besprochen werden [30].

1.1.8.1 Konventionelle Therapieformen des Kolonkarzinoms

Radikal-chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

Bleiben Kontraindikationen zur Operation aus, wird die möglichst vollständige chirurgische Entfernung des Primärtumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand im Gesunden (R0-Resektion) angestrebt. Im Zuge des operativen Eingriffes wird eine sog. En-Bloc-Resektion durchgeführt, bei welchen zeitgleich nicht nur die regionären Lymphknotenstationen, sondern auch umliegende tumorbefallene Nachbarorgane mit entfernt werden [29, 39]. Um die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen zu verhindern, wird das jeweilige Mesenterium mit der Gefäßversorgung samt regionärer Lymphknotenstationen (i. d. R. > 12 Lymphknoten) reseziert [30, 31, 35]. Im Falle des Kolonkarzinoms wird von der sog. kompletten mesokolischen Exzision (CME) gesprochen [12]. Durch die radikal-chirurgische Therapievariante kann die Entwicklung von Lokalrezidiven niedrig gehalten werden [29].

In der folgenden Tabelle (Tab. 5) wird ersichtlich, dass je nach Lokalisation des Primärtumors unterschiedliche Resektionstechniken notwendig werden [31, 32]. Das Ausmaß des zu entfernenden Organabschnittes hängt zusätzlich vom Lymphabflussgebiet bzw. von den versorgenden Blutgefäßen ab [29].

Primärtumorlokalisation	Operationsverfahren	versorgende Gefäße - Lymphabflussgebiet
Zökum und Colon ascendens	Hemikolektomie rechts	Aa.: colica dextra und ileocolica
Rechte Flexur und proximales Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie rechts	Aa.: colica dextra, ileocolica und colica media
Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie rechts oder links	Aa.: colica dextra, colica sinistra und colica media
Colon descendens und Colon sigmoideum	Hemikolektomie links	Arteria mesenterica inferior
Linke Flexur	erweiterte Hemikolektomie links	Aa.: mesenterica inferior, colica media und colica sinistra
Sigma	erweiterte Sigmaresektion	Arteria mesenterica inferior
Mehrfachkarzinome	subtotale Kolektomie	je nach Ausdehnung

Tabelle 5: Operative Therapie des Kolonkarzinoms. Angeführt sind Lokalisationen der Primärtumore mit jeweiliger Standardoperation inklusive der Lymphabflussgebiete. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [31, 32]

Wie für das Kolonkarzinom besteht auch für das Rektumkarzinom die Möglichkeit der „offenen“ Operationstechnik oder des laparoskopischen Eingriffes [12].

Postoperative histologische Diagnostik beim KRK:

Die histologische Untersuchung der entnommenen Präparate erfolgt durch Pathologen. Diese geben Informationen über den Tumortypen, die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, den Differenzierungsgrad und über den Abstand von

den Resektionsrändern bekannt. Zusätzlich wird über die Ausdehnung des Primärtumors (pT), den Lymphknotenstatus (pN) und über die R-Klassifikation berichtet. Die Ergebnisse bestimmen den weiteren Therapieverlauf und die Prognose [9, 12].

Adjuvante medikamentöse Therapie

Das Ziel der adjuvanten Chemotherapie ist Tumorrezidivraten oder die Entstehung von Fernmetastasen nach radikal-chirurgischer Behandlung (R0-Resektion) des Primärtumors zu senken und die Prognose der 5-JÜR positiv zu beeinflussen [29, 35]. Ob diese Behandlung notwendig ist oder nicht, hängt von der Tumorstadienbestimmung, aber v. a. vom Lymphknotenstatus ab [9, 12].

UICC-Stadium I: Nach kurativer Resektion des Primärtumors ist keine unterstützende Behandlung, wie die adjuvante Chemotherapie, indiziert [31].

UICC-Stadium II: In diesem Stadium ist eine postoperative Chemotherapie hauptsächlich bei Menschen mit vorhandenen Risikofaktoren angebracht. Zu diesen zählen das Vorhandensein eines T4-Stadiums, die Perforation des Tumors, Notfalloperationen, aber auch die zu geringe Anzahl von untersuchten Lymphknoten (< 12) [12, 29].

UICC-Stadium III: Mit dem Ausschluss von Kontraindikationen gegen eine adjuvante Chemotherapie wird in diesem Stadium, aufgrund der befallenen Lymphnoten und der 5-JÜR von ungefähr 40 % eine postoperative medikamentöse Behandlung empfohlen [9, 23].

Als Standardtherapie wird die Gabe einer Zytostatikakombination aus 5-Fluorouracil mit Folinsäure (5-FU/FS) und Oxaliplatin angewandt. Es gibt verschiedene Behandlungspläne wie z. B. das FOLFOX4-Schema, indem der Ablauf der Infusionstherapie genau festgelegt ist [12]. Als Therapiebeginn werden die Zeit von ungefähr 6-8 Wochen nach Tumorresektion und eine Therapiedauer von 6 Monaten angegeben [12, 23]. Kann Oxaliplatin nicht verabreicht werden oder ist im UICC-Stadium II eine Zytostatikatherapie vorgesehen, so wird auf eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen zurückgegriffen [12, 37].

Wichtig zu erwähnen ist, dass für die Entscheidung der Verabreichung einer Chemotherapie v. a. bei älteren Personen der Allgemeinzustand, eventuelle Begleiterkrankungen sowie dessen psychosoziales Befinden berücksichtigt werden sollten [9, 37].

Aufgrund der Möglichkeit der Erzielung der R0-Resektionen von knapp 80 % gibt es beim Kolonkarzinom keine Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie [9].

Prognose – 5-JÜR in den UICC-Stadien I-III:

- UICC-Stadium I ca. 80-90 %
- UICC-Stadium II ca. 60-70 %
- UICC-Stadium III ca. 40 % [21].

1.1.8.2 Konventionelle Therapieformen des Rektumkarzinoms

Das Rektum wird nach dessen Lymphabfluss und je nach Abstand von der Linea anocutanea in Dritteln eingeteilt, wobei die Höhenangabe des malignen Tumors mit Hilfe der starren Rektoskopie erfolgt. Zudem werden die Karzinome einem oberen (12-16 cm), dem mittleren (6-12 cm) und dem unteren Rektumdrittel (kleiner 6 cm) zugeordnet [33, 35, 38]. Diese Einteilung spielt für die Auswahl der Operationstechnik eine Rolle. Nach der Häufigkeit sitzen epitheliale Malignome im Rektumbereich in bis zu 46,9 % im unteren Rektumdrittel [35].

Die Behandlung von Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III erfolgt hauptsächlich in dieser Reihenfolge:

- 1) Neoadjuvante Therapie: Radio- oder Radiochemotherapie
- 2) Chirurgische Therapie: Totale mesorektale Exzision (TME)
- 3) Adjuvante Therapie: Chemotherapie [37].

Neoadjuvante Radiochemotherapie

UICC-Stadium I: In diesem Stadium ist keine präoperative Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Da hier das Risiko für die Entstehung von Lokalrezidiven und die Bildung von Fernmetastasen eher niedrig ist, genügt die radikal-chirurgische Therapie mit En-Bloc-Resektion, bzw. die TME oder partielle mesorektale Exzision (PME) [12].

UICC-Stadium II und III: Die Radiochemotherapie sollte 4-6 Wochen vor der kompletten Entfernung des Primärtumors mittels Langzeitbestrahlung, mit einer Strahlendosis von 45-50,4 Gy, in Kombination mit dem Zytostatikum 5-FU (+/- FS) erfolgen [12, 34]. Das Verfahren wird angewandt, um bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen die Tumormasse zu verkleinern, die nachfolgende Operation zu erleichtern und eine möglichst sphinktererhaltende R0-Resektion durchführen zu können. Demnach ist die neoadjuvante Therapiestrategie, in kombinierter Form, der präoperativen Kurzzeitbestrahlung vorzuziehen. Weitere Ziele der Radiochemotherapie sind die Verringerung der Entwicklung von Tumorrezidiven und Fernmetastasen [9, 12, 37]. Studienergebnisse zeigen eine deutliche Verringerung der Lokalrezidivrate bei Durchführung einer präoperativen Radiochemotherapie gegenüber einer postoperativen [9, 12].

Radikal-chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

Wie beim Kolonkarzinom ist auch bei epithelialen Neoplasien im Bereich des Rektums, für die Durchführung einer chirurgisch-kurative Therapie, die Resektion des tumortragenden Darmabschnittes im Gesunden mit ausreichendem Sicherheitsabstand notwendig. Auch hier spielt die En-Bloc-Resektion sowie die partielle (bei Tumoren des oberen Drittels) oder totale (bei Tumoren des unteren oder mittleren Drittels) Entfernung des Mesorektums eine wichtige Rolle [9, 21, 35]. Als positiv zu betrachten ist, dass durch die TME das Auftreten von Lokalrezidiven auf weniger als 10 % gesenkt werden kann [9, 37]. Allerdings ist die Rezidivrate je nach Tumorstadium nach wie vor hoch und liegt zwischen 5-15 %, gefolgt vom Risiko der Tumorzellabsiedelung mit Bildung von Metastasen (ca. 32 %) [9, 21].

Wichtig für die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten ist, dass Rektumkarzinome in etwa 80-85 % aller Fälle sphinktererhaltend bzw. kontinenzerhaltend operiert werden können [10, 36]. Die Auswahl der Operationstechnik hängt von der Lokalisation des Primärtumors, von der Infiltrationstiefe, aber auch von der Schließmuskelfunktion ab. Folgende Operationsverfahren stehen zur Auswahl:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation und
- die intersphinktäre Rektumresektion [9, 12].

Sitzt der Tumor im unteren oder mittleren Drittel des Mastdarms, wird die tiefe anteriore oder intersphinktäre Rektumresektion mit TME angewandt. Handelt es sich um Tumore im oberen Drittel, so erfolgt die anteriore Rektumresektion mit PME [33, 36, 38]. Bei Tumordinfiltration in den Schließmuskelapparat ist die abdomino-perineale Exstirpation angezeigt. Hierbei ist keine kontinenzerhaltende Operation möglich und somit eine dauerhafte Stomaanlage notwendig [21, 36].

Lokaltherapie

Hier erfolgt die kurative lokal-chirurgische Entfernung des Primärtumors im Gesunden ohne regionäre Lymphadenektomie. Um diese Vollwandexzision durchführen zu können, sind R0-Resektionen und kein Nachweis von Tumorzellabsiedelungen in Lymphknoten notwendig. Diese Form der Therapie ist in ca. 3-5 % der Fälle bei pT1-Karzinomen mit den Differenzierungsgraden 1 und 2, mit einer Größe von bis zu 3 cm, ohne Infiltration der Lymphgefäße, anwendbar [3, 12].

Adjuvante Therapiemöglichkeiten

Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie:

„Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen Tumorstadium (also auch bei kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II) indiziert.“ [12]

Adjuvante Radiochemotherapie ohne neoadjuvante Therapie:

Menschen mit einem Rektumkarzinom, die vor dem chirurgischen Eingriff noch keine kombinierte Strahlen-Chemotherapie erhalten haben, können postoperativ nach 4-6 Wochen mit einer Radiochemotherapie beginnen. Diese kann durchgeführt werden, wenn sich Patientinnen und Patienten im Tumorstadium II oder III befinden, ein R1-Resektionsergebnis vorliegt, oder der Tumor während der Operation perforierte. Auch hierfür stehen vorgegebene Behandlungsschemata zur Verfügung, wie z. B. das O'Connell-Protokoll oder das National Cancer Institute-Schema (NCI). Als Zytostatikum wird 5-FU verabreicht [9, 12].

Prognose – 5-JÜR in den UICC-Stadien I-III:

- UICC-Stadium I ca. 80-95 %
- UICC-Stadium II ca. 70 %
- UICC-Stadium III ca. 30-40 % [21].

1.1.9 Tertiärprävention

Das Risiko, dass in den ersten beiden Jahren nach erfolgreicher R0-Resektion lokoregionäre Tumorrezidive entstehen, liegt zwischen 70 % und 80 % [10, 12]. Es besteht jedoch insgesamt für etwa 5 Jahre, in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Tumorlokalisation, eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung von Rezidiven, Fernmetastasen und das Auftreten von metachronen Zweittumoren. Daher sollten in bestimmten Zeitabständen regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden. Das betrifft v. a. Menschen mit einem KRK im fortgeschrittenen Stadium (UICC II-III) oder mit genetischer Veranlagung. Dazu gehört aber auch die Gruppe von Betroffenen, die sich im Stadium IV befinden und bei denen Metastasen kurativ entfernt wurden. Die Sinnhaftigkeit der regelmäßigen Untersuchungen besteht darin, neu entstandene Läsionen rechtzeitig zu diagnostizieren, um weitere Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Dadurch besteht die Chance auf Heilung (z. B. chirurgischer Zweiteingriff) und damit die Erhöhung der Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität [9, 10, 12].

UICC-Stadien II-III: In der Literatur werden unterschiedliche Nachsorgeschemata angegeben. Gemäß den S3-Leitlinien werden folgende Nachsorgeuntersuchungsmethoden, in vorgegebenen Zeitabständen für eine Dauer von 5 Jahren, empfohlen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung (v. a. rektal-digital)
- Bestimmung des CEA
- Koloskopie (Identifizierung von Tumorrezidiven, metachronen Adenomen oder Karzinomen)
- Abdomensonographie (Nachweis von Lebermetastasen)
- Rektumkarzinom: zusätzliche Sigmoidoskopie bzw. Rektoskopie, Spiral-CT, Thorax-Röntgen [9, 12].

UICC-Stadium I: In diesem Stadium stehen regelmäßige Untersuchungen des Kolorektalbereiches mittels Koloskopie im Vordergrund (Nachweis metachroner Zweitumore). Die oben beschriebenen regelmäßigen Untersuchungen sind hier prinzipiell nicht notwendig, da dieses Tumorstadium (nach R0-Resektion) mit niedrigem Tumorrezidivrisiko und guten Prognosen verbunden ist [12, 35].

Weitere Aspekte der Tumornachsorge:

- Die Kontrolle der Qualität der Behandlung, die im Zuge der Primärtherapie stattgefunden hat.
- Frühzeitige Erkennung von nicht mehr operablen Rezidiven, um eine palliative Therapie einleiten zu können.
- Psychoonkologische Begleitung und Rehabilitation [39].

1.2 Kolorektale Lebermetastasen

1.2.1 Leberanatomie / Leberchirurgie

Die Leber eines gesunden Erwachsenen wiegt ca. 1,5 kg und befindet sich im oberen rechten Quadranten des Abdomens. Sie ist das wichtigste Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers [24]. Grob anatomisch wird sie in einen größeren rechten (Lobus hepatis dexter) und in einen kleineren linken (Lobus hepatis sinister) Leberlappen eingeteilt. Zusätzlich gibt es einen Lobus quadratus und Lobus caudatus [35, 40].

In der Leberchirurgie gibt es verschiedene Klassifikationssysteme (z. B. von Bismuth, Couinaud, oder die Brisbane 2000 Nomenklatur) [18, 45]. Funktionell wird das parenchymatöse Organ nach Couinaud in insgesamt 8 Segmente aufgeteilt, die mit den Ziffern I-VIII benannt werden. Diese Gliederung entspricht der Aufzweigung der Strukturen der Porta hepatis, sowie des Verlaufes der Venae hepaticae [25, 35, 41]. Zum Lobus hepatis sinister gehören die Segmente I-IV, wobei das Lebersegment I vom Lobus caudatus gebildet wird. Dem Lobus hepatis dexter werden die Segmente V-VIII zugeordnet. Die fiktive Linie zwischen der V. cava inferior und der Gallenblase trennt die Leber funktionell in 2 Hälften [25, 32, 41]. Für die operative Entfernung der Segmente sind auch Kenntnisse des Verlaufes der Strukturen der entsprechenden Glisson'schen Trias notwendig. Jedes einzelne Segment wird von einem Ast der Vena portae, der Arteria hepatica propria und des Ductus hepaticus versorgt [35, 40].

1.2.2 Lebermetastasen

In Europa kommen sekundäre Lebertumore im Vergleich zu den primären Lebermalignomen mit einem beträchtlich hohen Anteil von ungefähr 90 % vor. Zwischen 85-90 % der Fernmetastasen, ausgehend von kolorektalen Karzinomen, entwickeln sich in der Leber [21, 24, 43].

Ausgehend vom Primärtumor des Dickdarms können Krebszellen über den hämatogenen Metastasierungsweg bzw. direkt über das Pfortadersystem vor allem in die Leber gelangen. Bei etwa 25 % der Betroffenen sind bereits zum

Diagnosezeitpunkt des Primärtumors Tochtergeschwülste in diesem Organ nachweisbar, sog. synchrone Metastasen. Bei ungefähr 25-30 % der Erkrankten entwickeln sich im weiteren Krankheitsverlauf sog. metachrone Metastasen [10, 15, 35, 47].

Menschen mit Lebermetastasen, die nicht in Behandlung sind, versterben ungefähr zwischen 5 und 15 Monaten nach der Diagnose [47, 54].

Vor der bevorstehenden Behandlung der Metastasen wird die Entscheidung des therapeutischen Vorgehens im Zuge von interdisziplinären Tumorkonferenzen festgelegt. So sollten Fachleute aus den Gebieten der Chirurgie, der Gastroenterologie, der Onkologie, sowie Radiologen, Strahlenexperten und Nuklearmediziner ein auf den Patienten abgestimmtes Behandlungskonzept erarbeiten [31, 49].

1.2.3 Therapie kolorektaler Lebermetastasen

1.2.3.1 Chirurgische Option

Die Teilentfernung von Lebergewebe wurde bereits in den 1970er Jahren populär, da Adson MA et al. schon damals zeigen konnten, dass sich Metastasen, die sich in der Leber befanden sehr wohl kurativ behandeln ließen [46].

Nach Möglichkeit sollte auch heute als Standardtherapie die komplette chirurgische Entfernung aller Leberanteile, die von bösartigem Tumorgewebe befallen sind, gewählt werden. D. h., für die potentielle Heilung sollte die R0-Resektion (tumorfreier Resektionsrand) angestrebt werden [42, 44].

Vor mehr als 20 Jahren wurde im Schnitt bei nur 10 % der PatientInnen eine Leberteileentfernung durchgeführt, wobei die Mortalitätsrate mit mehr als 5 % angegeben wird, die sich heute zwischen 1-2 % bewegt. Nach kompletter Entfernung aller Metastasen der Leber liegt das 5-Jahres-Überleben (5-JÜ) im Durchschnitt bei 50 %. Im Vergleich dazu haben Betroffene, die nur chemotherapiert werden, eine Überlebenschance von nur etwa 22 Monaten [50, 62].

Aufgrund von diversen Risikofaktoren (z. B. präoperative Zytostatikatherapie, Komorbiditäten, Metastasencharakteristika) ist der chirurgische Eingriff mit einer hohen Komplikationsrate (20-25 %) vergesellschaftet [59].

Erfreulicherweise können auch bei R1-Resektionen 5-JÜR bis 20 % erreicht werden [46].

Leberresektionsformen

Es kommen entweder anatomische (typische) oder nicht anatomische Resektionsformen (atypische) in Frage (z. B. Keilresektion, Wedge-Resektion). Nicht anatomische Resektionsformen werden meist bei kleinen Herden, die sich am Leberrand befinden, angewandt [24, 32, 41].

An die Lebersegmenteinteilung nach Couinaud orientieren sich Chirurgen, die anatomische Leberteileresektionen durchführen [32]. D. h., je nachdem welche Segmente entfernt werden müssen, werden die Resektionen dementsprechend benannt:

- Segment- oder Bisegmentresektionen
- Hemihepatektomie rechts (entfernt werden die Segmente V-VIII)
- erweiterte Hemihepatektomie rechts (Entfernung der Segmente IV-VIII; Trisegmentektomie rechts)
- Hemihepatektomie links (entfernt werden die Segmente II-IV)
- erweiterte Hemihepatektomie links (Entfernung der Segmente II, III, IV, V, VIII; Trisegmentektomie links)
- Lobektomie links (Entfernung der Segmente II/III)
- Mesohepatektomie (zentrale Resektion) (Entfernung der Segmente IV, V, VIII) [21, 35, 41].

Resektabilität von Lebermetastasen

Um die *bestmögliche* Therapie gewährleisten zu können, sollte primär die Resektabilität der hepatischen Metastasierung v. a. von erfahrenen

Leberchirurgen, Onkologen und Radiologen beurteilt werden. Dies ist ein wichtiger Faktor für die Prognose des längerfristigen krankheitsfreien Überlebens. Die Resektabilitätseinschätzung erfolgt im physiologischen (z. B. Begleiterkrankungen), onkologischen, technischen (z. B. Lagebeziehung der Tumore zu den umliegenden Gefäßen) bzw. im funktionellen (z. B. postoperatives Restlebervolumen) Bereich [44, 47, 57, 58, 63].

Nach der European Colorectal Metastases Treatment Group (ECMTG), aber auch entsprechend der S3-Leitlinie werden Patientinnen und Patienten, je nach klinisch onkologischer Einschätzung der hepatischen Metastasierung, in 3 Gruppen eingestuft:

- Gruppe 1: Metastasen sind primär resektabel
- Gruppe 2: Metastasen sind potentiell sekundär resezierbar
- Gruppe 3: Metastasen sind irresektabel

Hier kann keine operative Entfernung erfolgen (z. B. bei irresektablen extrahepatischen Tumorbefall, aber auch beim Vorhandensein von schweren Begleiterkrankungen) [12, 31, 54, 61].

1.2.3.2 Gruppe 1: Primär resektable Metastasen

Bei ungefähr einem Fünftel bzw. bei 25-30 % der Betroffenen werden Tochtergeschwülste in der Leber als primär resezierbar eingestuft [49, 62].

Um eine Resektion primär durchführen zu können, sollten folgende Faktoren beachtet werden:

- Es dürfen keine extrahepatischen Metastasen vorhanden sein, die nicht resezierbar sind.
- Nicht mehr als 70 % des Leberparenchyms sollen von Metastasen befallen sein.
- Funktionsfähiges residuales Lebergewebe muss postoperativ erhalten bleiben (Cave: Leberinsuffizienz).

- Nicht mehr als 3 Lebervenen und 7 Segmente sollten betroffen sein.
- Genügend Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen muss gewährleistet sein.
- Eine Leberinsuffizienz oder eine Leberzirrhose (Child B oder C) sollen ausgeschlossen sein.
- Es sollen keine schweren Komorbiditäten vorhanden sein.
- PatientInnen sollten einen guten Allgemeinzustand aufweisen [12, 29, 34].

Zu einem sehr wichtigen Punkt der Resektionsplanung gehört v. a. die Bestimmung des postoperativ noch ausreichenden Restlebervolumens, um eine normale Leberfunktion gewährleisten zu können. Dieses sollte ca. 20-25 % beim ansonsten Lebergesunden und ca. 40 % z. B. nach einer Chemotherapie betragen. Steht ein ungenügender Anteil zur Verfügung, besteht die Gefahr eines postoperativen Leberversagens. Die Beurteilung des verbleibenden Volumens kann mit bildgebenden kontrastmittelunterstützten Verfahren (CT oder MRT) erfolgen. Bei Menschen ohne Lebervorschädigung oder Leberzirrhose hat das Organ die Fähigkeit, sich in den darauffolgenden Wochen durch Hypertrophie bzw. Hyperplasie, selbst nach ca. 80%igen Gewebsverlust, zu regenerieren (sog. Prometheus-Effekt). Bei Notwendigkeit können Maßnahmen ergriffen werden, um eine Vergrößerung des Restlebervolumens zu induzieren (z. B. mittels Pfortaderembolisation, u. a.) [24, 35, 44, 49, 50].

Prognostische Faktoren

In der Leberchirurgie werden Prognose-Scoring-Systeme (v. a. von Fong, Nordlinger, Iwatsuki, Rees) benutzt, um vor der Operation die 5-JÜR und das Tumorrückfallrisiko abschätzen und somit die Sinnhaftigkeit der primären Resektion beurteilen zu können [29, 46].

Clinical risk score (CRS) nach Fong et al. – prognostisch ungünstig sind:

- Lymphknotenmetastasen bei der Erstdiagnose
- ein krankheitsfreies Intervall < 12 Monate zwischen der Primärtumorresektion und der Lebermetastasendiagnose
- CEA-Wert präoperativ über 200 ng/ml
- Anzahl der Lebertumoren > 1 in der Bildgebung vor der Operation
- Durchmesser der größten Lebermetastase > 5 cm in der Bildgebung vor der Operation [29].

Jeder Risikofaktor erhält einen Punkt. Je mehr Punkte erreicht werden, umso kürzer wird die Überlebenschance nach einer primären Leberteilentfernung. Bei null Punkten besteht ein niedriges Rezidivrisiko und eine 5-JÜR zwischen 60-75 %, wobei beim Erreichen von 3-5 Punkten das Rezidivrisiko als hoch eingestuft wird und die 5-JÜR nur mehr zwischen 15-30 % liegt [12, 29].

Nichtsdestotrotz kann es innerhalb von ungefähr 2 bis 3 Jahren nach R0-resezierten Tumorherden zu einem Wiederauftreten von Metastasen kommen (50-70 %). Die Leber ist im überwiegenden Teil davon betroffen [46, 49, 51].

Chemotherapie bei PatientInnen mit primär resektablen Metastasen

Die Meinungen darüber sind kontrovers.

In einer Phase III Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurde das krankheitsfreie 3-JÜ von Betroffenen mit primär resektablen Metastasen überprüft (bis zu 4 Tumorherde). Die eine Gruppe erhielt vor und nach der Leberteilentfernung eine Chemotherapie mit FOLFOX4 (über je 3 Monate). Die Kontrollgruppe wurde einer alleinigen Leberteilentfernung unterzogen. Die Intent to treat-Analyse ergab unter Chemotherapieeinsatz eine krankheitsfreie 3-JÜR von 35,4 %. Im Vergleich zur Chirurgie alleine waren es 28,1 %. Die Verbesserung lag somit bei nur 7,3 %. Wurden jedoch nur die Operierten betrachtet, konnte ein krankheitsfreies Leben zwischen 33,2 % und 42,4 % erreicht werden. Ein möglicher Nachteil der Chemotherapie besteht in der

Gefahr der Hepatotoxizität mit nachstehenden postoperativen Risiken. Die Erhöhung der Morbidität im Vergleich zur alleinigen Resektion beträgt 25 % vs. 16 %. Ein Vorteil bestünde allerdings in der vorzeitigen Therapie von Mikrometastasen. Derzeit empfiehlt die S3-Leitlinie nur eingeschränkt eine neoadjuvante Chemotherapie bei primär resektablen Lebermetastasen [12, 46, 48, 55].

In Studien konnten Überlebensvorteile für die adjuvante Zytostatikatherapie gegenüber der alleinigen Metastasenresektion aufgezeigt werden:

Die Studie von Portier et al. zeigte ein verbessertes rezidivfreies 5-JÜ mit einer 5-FU-Bolustherapie, die allerdings heute nicht mehr Standard ist, gegenüber der alleinigen chirurgischen Entfernung der Metastasen (33,5 % vs. 26,7 %). Deutlich bessere Ergebnisse bzgl. des medianen Überlebens erklärt die Studie von Parks et al. Durch die adjuvante Behandlung mit 5-FU/FS konnten 47 Monate erzielt werden, in der Kontrollgruppe 36 Monate. Der Vergleich im 5-JÜ ergab 37 % vs. 31 % [12, 46, 64].

Nach der S3-Leitlinie kann eine adjuvante Behandlung eingeplant werden [12].

1.2.3.3 Gruppe 2: Primär inoperable Metastasen – potentiell resektabel

Konversionstherapie – Downsizing

Die eine Möglichkeit, um die Chance für eine sekundär kurative Resektion zu erhöhen, besteht in der Vorbehandlung der Leber mit der systemischen, evt. auch in Kombination mit regionaler Chemotherapie (Konversion) [49, 57, 61]. Um eine Verkleinerung der Tumormasse (downsizing) zu erreichen oder auch Mikrometastasen zu eliminieren, bewähren sich hierfür Chemotherapeutika wie 5-FU/FS, Oxaliplatin oder Irinotecan. Bei Bedarf werden auch Antikörper wie z. B. Cetuximab gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder Bevacizumab gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) *first-line* eingesetzt [12, 46, 49, 59]. Um eine Resektabilität zu erzielen, ist die gute Ansprechrate der Metastasen auf eine intensive Kombinationstherapie v. a. in der Erstlinie notwendig [57, 58].

5-FU bildete bereits in den 1950er Jahren die Basis als Monotherapie mit einer Remissionsrate von ca. 10 %. Durch die Kombination mit FS konnte diese auf 20 % angehoben werden. Das mediane Überleben betrug mit FU alleine ungefähr 6-9 Monate und konnte in Kombination mit FS auf ca. 12 Monate gesteigert werden [12, 55].

Durch folgende etablierte Chemotherapieschemata in der Erstlinie kann bei mehr als einem Drittel der Erkrankten eine Tumoransprechrage festgestellt werden, wobei diese mit einer höheren Resektionsrate korreliert und somit ein verbessertes krankheitsfreies- und Gesamtüberleben erzielt werden kann:

- FOLFOX: 5-FU/FS mit Oxaliplatin
- FOLFIRI: 5-FU/FS mit Irinotecan
- FOLFOXIRI: 5-FU/FS mit Oxaliplatin und Irinotecan als Dreifachkombination

Nach Falcone et al. liegt die Ansprechrage mit der Dreifachkombination bei ca. 60 %, die R0-Resektionsrate bei ungefähr 15 %. Im Vergleich dazu ergeben sich mit FOLFIRI eine Tumoransprechrage von ca. 34 % und eine Resektionsrate von ca. 6 % [9, 12, 55, 56].

Zusätzlich können diese Schemata mit Antikörperpräparaten kombiniert werden [55].

Ob Betroffene z. B. mit EGFR-Antikörper therapiert werden können, hängt davon ab, ob KRAS-Mutationen nachweisbar sind. Menschen mit KRAS-Wildtyp-Tumoren profitieren von der Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab. In der S3-Leitlinie wird ersichtlich, dass FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab ein Tumoransprechen von 59,3 % (43,2 % unter FOLFIRI alleine) ergibt. Für Menschen mit einer KRAS-Mutation bewährt sich am besten FOLFOXIRI (+/- Bevacizumab) [12, 56, 57, 61].

Dauer der Erstlinientherapie und Nebenwirkungen:

Sollte die Erkrankung im Zuge der medikamentösen Therapie stabil bleiben, kann der resektable Zustand meist schon zwischen 3 und 6 Monaten erreicht werden. 4-6 Wochen bevor operiert wird, sollten die Chemotherapeutika abgesetzt werden. Während der Konversionstherapie sind laufende Kontrollen des klinischen Befindens und der Laborwerte des Betroffenen notwendig, um das Ansprechen der Medikamente zu kontrollieren. Auch Schnittbildkontrollen (CT, MRT) sollten engmaschig durchgeführt werden, um auch die frühzeitige Identifizierung von Rezidiven möglich zu machen [49, 52, 56, 61]. Der Zeitpunkt der möglichen Resektabilität der Metastasen sollte nicht übersehen werden. Chemotherapeutika können zu kompletten Remissionen v. a. von sehr kleinen Metastasen führen. Histologisch jedoch sind sie oft nachweisbar und können später mit einer steigenden Anzahl von hepatischen Rezidiven in Verbindung stehen [57, 59].

Da die Lebertoxizität mit der Anzahl der Chemotherapiezyklen steigt, kann das Leberparenchym z. B. durch sinusoidale Obstruktionen (durch Oxaliplatin) oder durch eine Steatohepatitis (durch Irinotecan) geschädigt werden. Im Endeffekt kann es zum kompletten Leberversagen kommen. Außerdem wird Irinotecan nicht nur mit einer höheren Morbidität, sondern auch mit einer erhöhten postoperativen Mortalität in Verbindung gebracht [49, 57, 59, 61].

In der Literatur wird der Einfluss präoperativer Chemotherapien auf die Morbidität nach Leberteilentfernungen folgend beschrieben: Bei bis zu 5 Zyklen ist ein deutlicher Anstieg der Morbidität zu beobachten und liegt bei ca. 19 %. Nach 6-9 Zyklen steigt diese auf mehr als das Doppelte an (ungefähr 45 %). Nach ca. 10 Zyklen befindet sich die Morbiditätsrate bereits bei ca. 61 % [53].

Bei ca. 10-30 % der PatientInnen kann durch die Konversionschemotherapie die Tumormasse verkleinert werden, um im Endeffekt in kurativer Option operieren zu können [62].

Bismuth et al. beleuchteten das 5-JÜ nach der Konversionstherapie und nachfolgender Metastasenresektion. Deren Ergebnis zeigte eine ca. 50%ige Überlebenschance, nahezu vergleichbar mit den Ergebnissen der alleinigen

primären Leberteilentfernung [12, 46]. Dazu können Erkrankte nach der Erstlinientherapie ungefähr noch 14 bis 22 Monate am Leben bleiben [12].

Kann mit der Erstlinientherapie kein Therapieerfolg mehr erzielt werden, kann dies in einem 2. oder 3. Chemotherapieschritt versucht werden. Somit kann die Aussicht auf ein besseres Tumoransprechen eventuell durch andere Medikamentenkombinationen möglich sein [9, 12].

Lokalablative und regionalablative Verfahren

Diese können mit der systemischen und/oder chirurgischen Therapie kombiniert werden [47]. Tumordestraktionsverfahren beruhen auf dem Prinzip der gezielten lokalen Beseitigung der Tumormasse und unterscheiden sich v. a. in der Durchführung der Nekroseinduktion [42].

Thermoablationsverfahren arbeiten mit dem Prinzip der Hitzeentstehung mit nachfolgender Tumorzellzerstörung. Dabei sollten nicht mehr als 4-5 Leberherde mit je einer Tumorgöße von 3 cm bis maximal 5 cm vorhanden sein, da das Risiko zur Entwicklung von hepatischen Rezidiven schon ab einer Größe von 3 cm steigen kann [42, 52, 62].

Zur gängigsten Form zählt die Radiofrequenzablation (RFA), die v.a. vor dem operativen Eingriff zur Erlangung der R0-Resektion eingesetzt wird. Diese kann perkutan, intraoperativ (z. B. i. R. einer zweizeitigen Resektion) oder laparoskopisch (inkl. intraoperativer Sonographie zum Tumorstaging) durchgeführt werden. Über eine Sonde gelangt hochfrequenter Wechselstrom in die Tumormasse. Die Hitze induziert eine Tumorzellnekrose [47, 60].

Mit der RFA entsteht ein Risiko der Entwicklung von Rezidiven zwischen 27-45 % bei Leberherden, die größer sind als 5 cm. Im Vergleich dazu liegt die Rate bei ca. 3 %, wenn die Leberläsionen kleiner sind als 3 cm [62]. Um größere oder gefäßnahe Leberherde zerstören zu können, kann die Bestrahlungstechnik, die sog. interstitielle high-dose-rate Brachytherapie eingesetzt werden [42, 61].

Neben weiteren thermischen Möglichkeiten wie die Mikrowellenablation und der laserinduzierten Thermobehandlung existiert die Kryotherapie, wobei hier extreme

Kälte den Tumorzelluntergang erzielt. Als Alkoholablation ist die perkutane Ethanolinjektion zu erwähnen. Eine weitere nicht thermische Ablationsmethode stellt die perkutane irreversible Elektroporation (IRE) dar [42, 60, 62].

Zu den transarteriellen Tumorthérapien zählen die selektiv interne Radiotherapie (SIRT) bzw. die präoperative Radioembolisation (Bestrahlung und Embolisation) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) [58, 60, 62].

Optimierung der Restleberfunktion

Um eine Vergrößerung des Restlebervolumens zu erreichen, bietet sich die Möglichkeit der Thrombosierung der Pfortader. Die Pfortaderembolisation (PFE) wird transkutan, die Pfortaderligatur chirurgisch durchgeführt. Auch mittels Radioembolisation kann eine Hypertrophieinduktion im kontralateralen Leberlappen erfolgen [49, 60]. Diese Therapieformen werden dann eingesetzt, wenn z.B.:

- nach einer primären Leberteilresektion das verbleibende Restlebervolumen von ca. 20-25 % (normal ausreichend beim ansonsten Lebergesunden) nicht mehr gegeben wäre, um ein Leberversagen zu vermeiden [49],
- bei einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. Vorschädigung durch Chemotherapie) das funktionelle Reservevolumen weniger als 40 % beträgt und somit die Gefahr einer Leberinsuffizienz besteht [44, 49],
- eine zweizeitige Leberresektion bevorsteht [60, 61].

Ein positiver Aspekt der PFE ist, dass die Morbiditäts-, die Mortalitätsrate und das Langzeitüberleben mit denen der chirurgischen Leberteilentfernung nahezu ident sind [46]. Nachteilig ist jedoch, dass mit einem schnelleren Wachstum der Leberfiliae gerechnet werden muss [46, 61].

2-, mehrzeitige-, bzw. wiederholte- Leberresektionen

Neben multiplem und/oder beidseitigem Metastasenbefall kommen für eine 2-, oder mehrzeitige Operation auch Betroffene in Frage, bei denen sich Rezidive in der Leber gebildet haben [61]. Das 2-zeitige Therapieverfahren wird in mehreren

Schritten durchgeführt und kann mit oder ohne PFE erfolgen [60, 61, 63]. Kann mittels PFE z. B. nicht das gewünschte Therapieergebnis erzielt werden, gibt es stattdessen eine relativ neue und schnellere Technik zur Vergrößerung des verbleibenden Restvolumens. In-situ-splitting (ISS) bzw. associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) geht jedoch mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einher [44, 58, 63]. Eine weitere Möglichkeit der 2-zeitigen Leberteilresektion besteht in der Kombination mit z. B. ablativen Therapieverfahren [47].

Durch immense Fortschritte und der Zusammenarbeit in den chirurgischen, onkologischen und radiologischen Bereichen gibt es Chancen auf eine chirurgischen Therapie auch für diejenigen, die von einer ausgedehnten hepatischen oder einer extrahepatischen Metastasierung betroffen sind. D. h. auch dieser Personenkreis hat mit einer erfolgreichen Operation eine Chance auf eine 5-JÜR von ca. 30 %, die Mortalität liegt unter 3 %. Menschen, bei denen hepatische Metastasenrückfälle auftreten, haben heute mit weiteren chirurgischen Eingriffen in etwa die gleiche Chance auf die angegebene 5-JÜR [44, 49, 59].

1.2.3.4 Gruppe 3: Irresektable Metastasen

Die Behandlung kann nur mehr *palliativ* erfolgen. Im Vordergrund steht das Überleben bei guter Lebensqualität (körperlich und psychisch). Dieser Zustand kann möglicherweise durch die Kombination aus best supportive care (BSC) und einer Chemotherapie erreicht werden [9, 12, 29].

Körperliche Beschwerden können gelindert werden, indem versucht wird, die Leberläsionen zu verkleinern oder hepatische Rezidive zu eliminieren. Zur medikamentösen Therapie sollten prinzipiell alle vorhandenen Zytostatika zur Verfügung stehen (ggf. auch monoklonale Antikörper). Substanzen mit geringer Toxizität sollten zur verbesserten Lebensqualität beitragen. Die Behandlung kann mit einer Monotherapie (vorteilig orale 5-FU-Gabe) begonnen werden. Bei Bedarf können Kombinationstherapien wie CAPOX (5-FU mit Oxaliplatin) oder CAPIRI (5-FU mit Irinotecan) in Erwägung gezogen werden. Durch diese Therapievarianten können Überlebenszeiten zwischen 13 und 15 Monaten erreicht werden. Mit dem FOLFOX-, oder dem FOLFIRI-Schema liegt die Zeit des Überlebens sogar höher,

ungefähr zwischen 15 und 16 Monaten. Im Vergleich dazu können Menschen mit alleiniger supportiver Behandlung lediglich ca. 5 Monate am Leben bleiben [12].

Aufgrund der nicht zu geringen Nebenwirkungen dieser Präparate sollte der Therapieplan immer mit der erkrankten Person besprochen und v. a. auf den bisherigen Krankheitsverlauf, seinen Allgemeinzustand und jeweilige Begleiterkrankungen geachtet werden [12, 29].

1.2.4 Synchron-hepatische Metastasierung – Timing of resection

Randomisierte kontrollierte Studien fehlen, in denen alle drei chirurgischen Therapieansätze verglichen werden. Aus diesem Grund gibt es keine schlüssigen Beweise, welcher Therapieansatz die Morbiditäts- und Mortalitätsraten, das krankheitsfreie-, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität, bei PatientInnen mit Kolorektalkarzinomen und synchron hepatischer Metastasierung, eindeutig verbessern kann [70, 75]. Eine prospektive Anfangskohortenstudie (CoSMIC-Studie) wurde im April 2015 gestartet, wobei die Einstellungszeit der PatientInnen ca. 2 Jahre dauerte. Gerechnet wurde mit ungefähr 150 TeilnehmerInnen [75].

Im Zuge der interdisziplinären Behandlungsplanung wird besprochen, ob der Primärtumor oder die Leber zuerst oder ob beide gleichzeitig einer Resektion unterzogen werden können. Die adäquate Therapieentscheidung hängt von Faktoren ab. Zu diesen zählen z. B.:

- das Alter, der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten des Patienten
- die Lokalisation und die Ausdehnung der Leberfiliae
- die lokale Ausbreitung des primären Tumors [64].

1.2.4.1 Konventionelle (klassische) Therapieabfolge

Zuerst wird die operative Entfernung des kolorektalen Primärtumors vorgenommen. Danach erfolgt eine Chemotherapie (bzw. Radiochemotherapie). Bis zur Hepatektomie resektabler Metastasen können ungefähr 1 1/2 bis 6 Monate vergehen [65, 66]. D. h., bei Anwendung dieser Behandlungsstrategie kann die Zeitspanne zwischen der kolorektalen- und der nachfolgenden Leberteilentfernung

sehr groß werden v. a. wenn der rektale Tumor mit einer Radiochemotherapie vorbehandelt werden muss oder wenn postoperative Komplikationen des Primärtumors auftreten. In diesem Intervall besteht die Gefahr einer Progression hepatischer Leberläsionen. Dadurch kann ein nachfolgender größerer hepatisch chirurgischer Eingriff notwendig werden oder im Endeffekt irresektable Metastasen vorhanden sein [54, 65, 70].

Diese Therapiestrategie wird v. a. beim Auftreten von Komplikationen des Primärtumors (z. B. Verschluss, Blutung, Perforation), die eine Notfalloperation nach sich ziehen, angewandt [70].

Die Meinungen über die Sinnhaftigkeit des Einsatzes einer neoadjuvanten bzw. perioperativen Zytostatikatherapie bei primär resektablen Leberherden, zwischen dem Eingriff im Darm und der Leber, sind kontrovers (siehe Kapitel „primär resektable Metastasen“) [65].

1.2.4.2 Simultane (kombinierte) Resektion

Die Resektion des Primärtumors und der Lebermetastasen kann *in einer operativen Sitzung* durchgeführt werden. Ist das Kolonkarzinom im rechten Abschnitt lokalisiert bzw. sind klar resektable hepatische Metastasen vorhanden, kann eine simultane Behandlung sinnvoll sein. Diese Therapieform kann auch in Erwägung gezogen werden, wenn sich der Darmtumor im linken Abschnitt des Kolons befindet und max. 2 resektable Lebersegmente (minor-Resektion) entfernt werden müssen [64]. Auch bei Rektumkarzinomen mit geringem Rezidivrisiko, resektablen synchronen Lebermetastasen und bestehender Aussicht auf eine minor-Hepatektomie kann die simultane Strategie eingesetzt werden. Nach all diesen Behandlungsabfolgen kann evtl. eine postoperative Chemotherapie hinzugezogen werden [64].

Erfolgt eine simultane Entfernung ausgedehnter Leberherde mit einer großen Darmresektion, hat dies einen Morbiditäts- und Mortalitätsanstieg zur Folge [65]. Dies wird in einer Studie von Reddy et al. aus dem Jahr 2007 ersichtlich. Hier wurden die kombinierte- und die zweizeitige Resektion synchroner Lebermetastasen, in Bezug auf die Morbidität und die Letalität, gegenübergestellt.

Es gab 610 StudienteilnehmerInnen, wobei bei 135 Personen eine simultane Resektion durchgeführt wurde und 99 Betroffene einer minor- Hepatektomie, 36 einer major-Hepatektomie (mehr als 2 Segmente) unterzogen wurden. Der Rest der Erkrankten wurde in einem zweizeitigen Vorgehen behandelt. 184 Personen hatten eine kleine Leberresektion, 291 Personen eine großen Eingriff. Die großen Unterschiede in den Ergebnissen lagen v. a. bei der major-Hepatektomie. Die Mortalitätsrate lag beim simultanen Eingriff bei 8,3 %. Im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen, lag sie bei nur 1,4 %. Die Morbiditätsrate belief sich auf 44 % vs. 27 % [65].

1.2.4.3 Liver-first-approach (reversed management)

Beim Vorhandensein eines stenosefreien Darmtumors, eines niedrigen CEA-Wertes und möglicher R0-resezierbarer synchron hepatischer Metastasen kann die Metastasenchirurgie ungefähr 4 bis 6 Wochen vor der Operation des Primärtumors zum Einsatz kommen [50, 57].

Menschen die eine fortgeschrittene Metastasierung aufweisen, bei denen eine größere oder bilaterale Leberteileresektion ansteht, erhalten vor der Leberoperation eine Chemotherapie [70]. Da bei der Durchführung des Liver-first-Konzepts auch die Gefahr einer kolorektalen Tumorprogression besteht, scheint die Anwendung der Induktionszytostatikatherapie sinnvoll zu sein [70].

Mittels Konversionstherapie kann eine hohe Tumorausprechrte und somit eine hohe Resektionsrate erzielt werden [65].

Einsatzmöglichkeiten des Liver-first-Konzepts:

Kolonkarzinome mit synchronen resektablen bzw. irresektablen Lebermetastasen:

Handelt es sich um ein linksseitiges Kolonkarzinom mit resektablen Metastasen in der Leber und steht eine major-Hepatektomie bevor, kann diese Form des zweizeitigen Vorgehens angewandt werden. Im Fall eines Kolonkarzinoms mit primär irresektablen Metastasen wird mit einer intensiven Zytostatikatherapie begonnen (Konversion). Kann ein downsizing der Metastasen erreicht werden, so

kann die Leberteileresektion vor der Entfernung des Primärtumors erfolgen und im Anschluss kann ggf. chemotherapiert werden.

Rektumkarzinome mit synchronen resektablen bzw. irresektablen Lebermetastasen:

Nach der chirurgischen Entfernung der resektablen Lebermetastasen wird beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit großem Rezidivrisiko vor der Resektion des betroffenen Darmabschnittes eine Radiochemotherapie durchgeführt. Nach der Operation kann ggf. eine Chemotherapie eingesetzt werden [64]. Bei Rektumkarzinomen mit irresektablen synchronen Lebermetastasen kann nach erfolgreichem downsizing zunächst die Metastasenchirurgie erfolgen. Beim Vorhandensein eines lokal fortgeschrittenen Primärtumors mit hohem Rezidivrisiko wird vor der chirurgischen Entfernung dessen neoadjuvant chemotherapiert, wobei danach eine Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie durchgeführt werden kann [64].

1.3 Ziel dieser Arbeit

Zwischen 85-90 % der Fernmetastasen, ausgehend von kolorektalen Karzinomen, entwickeln sich in der Leber. Bei etwa 25 % der Betroffenen sind bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors Tochtergeschwülste in diesem Organ nachweisbar, sog. synchrone Metastasen.

Diese Arbeit setzt sich mit recherchierten Studien auseinander, die sich mit den Möglichkeiten des therapeutischen Vorgehens synchroner Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs befassen und beleuchtet welche Therapievariante mit verbesserten Morbiditäts- bzw Mortalitätsraten einhergeht und welche einen deutlicheren Überlebensvorteil mit sich bringen kann.

2 Material und Methoden

Literaturrecherche

Um ein Hintergrundwissen über kolorektale Karzinome und Lebermetastasen zu erhalten, wurden zur Recherche von Grundlageninformationen hauptsächlich medizinische Fachbücher aus der Bibliothek der medizinischen Universität Graz herangezogen. Hierzu zählen Bücher der Pathophysiologie, Pathologie, Anatomie, Inneren Medizin, Chirurgie und der Onkologie. Zudem wurde im Internet über die Google Suche nach relevanten Artikeln, nach aktuellen Leitlinien und nach gängigen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten gesucht. Weitere Literatur bzw. relevante Studien über Behandlungsstrategien und Überlebenschancen, von Menschen mit synchronen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs, konnten aus der Internetdatenbank PubMed bezogen werden. PubMed bietet eine englisch- bzw. deutschsprachige Online-Literatursuche in Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), der Meta-Datenbank des NCBI (National Center of Biotechnology Information).

3 Ergebnisse

3.1 Mentha G et al.

Mentha und seine KollegInnen berichteten schon im Jahr 2006 über ihre Erfahrungen mit der Liver-first-Strategie. Zwischen Dezember 1999 und Mai 2005 wurden in deren kleinen prospektiven Studie 20 PatientInnen mittleren Alters (56 Jahre) eingeschlossen. Sie wiesen fortgeschrittene synchrone Lebermetastasen (CRS nach Fong et al. 3 oder mehr) eines Kolon- oder Rektumtumors auf. Elf von diesen Personen zeigten sich mit einem Rektumkarzinom. Zu den Einschlusskriterien gehörten folgende Faktoren:

- Alter < 70 Jahre
- PatientInnenstatus < 2
- Ausschluss eines stenosierten Primärtumors
- Vorhandensein von mind. 2 Lebersegmenten ohne Metastasen und das Vorhandensein von mind. 2 Leberläsionen
- Vorhandensein von nicht mehr als 3 resektable Lungenmetastasen
- Ausschluss von extrahepatischen Metastasen anderer Organe
- PatientInnenakzeptanz der Behandlungsstrategie.

Allen 20 Personen wurden 2-6 Zyklen systemischer Chemotherapie (z. B. 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan) verabreicht. Davon reagierten 16 positiv auf diese Behandlung und konnten, durchschnittlich nach dem dritten Zyklus, an der Leber operiert werden. Die Resektion des Primärtumors wurde innerhalb von 3-8 Wochen nach diesem Eingriff bzw. nach einer Strahlentherapie, wenn diese induziert war, durchgeführt. Bei den übriggebliebenen 16 Personen, von denen 8 ein Kolonkarzinom und 8 ein Rektumkarzinom aufwiesen, konnten sowohl die Leberläsionen und die Primärtumoren vollständig entfernt werden. Das ergab eine Resektabilitätsrate von 80 %. Zu bemerken ist jedoch, dass die Merkmale der Lebermetastasen (wie die Anzahl, Größe, Lokalisation) bei den Betroffenen variabel ausgeprägt waren. Auch die chirurgische Behandlung war teils

unterschiedlich, da bei einigen PatientInnen z. B. eine PFE oder eine Portalvenenligation durchgeführt werden musste. Nichtsdestotrotz lagen die Überlebensraten (ÜLR) bei den 16 Personen nach 1, 2, 3 und 4 Jahren bei 100 %, 93 %, 81 % und 61 %, im Vergleich zu allen 20 TeilnehmerInnen, bei 85 %, 79 %, 71 % und 56 % (siehe Tab. 6) [68].

Liver-first-approach – postoperative Ergebnisse	ÜLR nach dem 1. Jahr	ÜLR nach dem 2. Jahr	ÜLR nach dem 3. Jahr	ÜLR nach dem 4. Jahr
Überlebensrate (in %) 16 Personen mit erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie	100 %	93 %	81 %	61 %
Überlebensrate (in %) 20 Personen, die in die Studie miteingeschlossen waren	85 %	79 %	71 %	56 %

Tabelle 6: Liver-first-approach - postoperative Ergebnisse – ÜLR (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [68]

Die Morbiditäts- bzw. die Mortalitätsraten lagen ungefähr bei 19 % bzw. 0 % [71].

3.2 Mentha G et al.

In eine weitere kleine prospektive Untersuchung, zwischen den Jahren 1998 und 2007, bezogen Mentha et al. 35 Menschen mit fortgeschrittenen synchronen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs ein. Da der klinische Risiko-Score nach

Fong durchschnittlich bei 3 Punkten lag, zählte der Durchschnitt somit zur Hochrisikogruppe. Dreizehn Personen wiesen ein Rektumkarzinom auf. Als Therapiestrategie wurde das Liver-first-Konzept angeboten. Zu den Einschlusskriterien gehörten folgende Faktoren:

- Alter < 70 Jahre
- PatientInnenstatus < 2
- Ausschluss eines stenosierten Primärtumors
- Vorhandensein von mind. 2 Lebersegmenten ohne Metastasen
- Ausschluss von extrahepatischen metastasierten Organen (z. B. Lunge, Lymphknoten), bzw. Ausschluss derer, die als nicht resektabel gelten.

Zunächst wurden alle Erkrankten mit 3-6 Zyklen FOLFOXIRI behandelt, einige auch mit Bevacizumab und Cetuximab. Fünf Personen konnten den gesamten Behandlungsverlauf nicht beenden. Bei den restlichen 30 Personen wurde nach den Chemotherapiezyklen die chirurgische Entfernung der Lebermetastasen durchgeführt. Bei denjenigen, die ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom aufwiesen, erfolgten anschließend eine Radiotherapie und danach die Resektion des Primärtumors. Bei den 30 Personen, die den gesamten Behandlungsverlauf ohne größere Komplikationen abschließen konnten, lag die 1-, 3- und 5-JÜR bei 100 %, 60 % und 31 %, im Vergleich zu allen 35 TeilnehmerInnen, bei 91 %, 54 % und 30 % (siehe Tab. 7). Die mittlere Überlebensdauer betrug 44 Monate. Leider waren nur 10 von den erfolgreich behandelten Menschen, nach dem mittleren Follow-up, im Endeffekt ohne Krankheitsanzeichen am Leben. Insgesamt kann aber von einem erfreulichen Ergebnis gesprochen werden, da es sich um eine prognostisch ungünstige PatientInnengruppe handelte [69].

Liver-first-approach – postoperative Ergebnisse	ÜLR nach dem 1. Jahr	ÜLR nach dem 3. Jahr	ÜLR nach dem 5. Jahr
Überlebensrate (in %) 30 Personen mit erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie	100 %	60 %	31 %
Überlebensrate (in %) 35 Personen, die in die Studie miteingeschlossen waren	91 %	54 %	30 %

Tabelle 7: Liver-first-approach - postoperative Ergebnisse – ÜLR (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [69]

3.3 Andres A et al.

Andres et al. verglichen das konventionelle Therapieverfahren (klassische Methode – KM) mit dem Liver-first-Konzept (reversed management – RM), um zu bewerten in welcher Gruppe die 5-JÜR (Gesamtüberleben vs. rezidivfreies Überleben) höher ausfallen. Die Studie basierte auf einer prospektiven internationalen Datenbank (LiverMetSurvey) und umfasste insgesamt 787 PatientInnen mit fortgeschrittenen synchronen Lebermetastasen (mit mind. 2 Läsionen) kolorektalen Ursprungs, wobei 729 Betroffene konventionell behandelt wurden und sich 58 in der RM-Gruppe befanden. Zu den Einschlusskriterien zählten u. a. auch die erfolgreiche R0-Resektion, sowohl des Primärtumors als auch der Leberläsionen, sowie die Eingriffszeit (Jahr 2000 bis 2010). Eine weitere

Voraussetzung war die Oxaliplatin- und/oder Irinotecantherapie vor der chirurgischen Metastasenentfernung. Diese 787 Menschen, die in die Studie eingeschlossen wurden, ähnelten sich hinsichtlich der epidemiologischen Daten und der Merkmale der Leberfiliae (z. B. Größe, Anzahl, Lokalisation). Der klinische Risiko-Score nach Fong lag bei 3 oder mehr Punkten. In der RM-Gruppe kamen mehrere Personen mit einem Rektumkarzinom, neoadjuvanter Strahlentherapie und einer Kombinationschemotherapie (Oxaliplatin und Irinotecan) vor, während das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in dieser Gruppe, im Vergleich zur KM-Gruppe, geringer war. Alle TeilnehmerInnen konnten alle Behandlungsschritte erfolgreich abschließen und somit kamen Andres et al. zum Ergebnis, dass die 5-JÜR (Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben) in der RM-Gruppe, im Vergleich zur KM-Gruppe, um einen geringen Anteil höher lagen (48 % vs. 46 %, 30 % vs. 26 %) (siehe Tab. 8) [67].

5-JÜR	Klassische Therapiestrategie	Liver-first-approach
Gesamtüberleben (in %)	30 %	48 %
rezidivfreies Überleben (in %)	26 %	46 %

Tabelle 8: Ergebnisse der 5-JÜR (in %) - klassische Therapiestrategie vs. Liver-first-approach.
Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [67]

3.4 Brouquet A et al.

Zwischen den Jahren 1992 und 2009 sammelten Brouquet et al. Daten von 156 PatientInnen (aus einer Institution), die zum Zeitpunkt der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms Lebermetastasen aufwiesen und deren Primärtumoren asymptomatisch waren. 142 PatientInnen konnten entweder die klassische-, kombinierte- und umgekehrte- chirurgische Behandlungsmethode abschließen. Somit konnten Brouquet et al. diese Strategien vergleichen, um die Morbiditäts- bzw. Mortalitätsraten zu analysieren bzw. das Gesamtüberleben, vom Zeitpunkt der letzten Resektion, berechnen. Alle StudienteilnehmerInnen wurden präoperativ

chemotherapiert, wobei im Durchschnitt nach 3-5 Zyklen der chirurgische Eingriff stattfinden konnte.

Das Durchschnittsalter der 156 Personen lag bei 55 Jahren. Einundachtzig (52 %) der Betroffenen wiesen ein Rektumkarzinom auf, von denen 66 (81 %) eine Radiochemotherapie erhielten. Ein hoher Anteil von 122 (78 %) Personen wurden first-line chemotherapiert (5-FU in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan). Nur 13 % erhielten eine Zweitlinien-Zytostatikatherapie und bei ungefähr 50 % der PatientInnen konnte Bevacizumab und/oder Cetuximab verabreicht werden. Bei 67 Menschen (43 %) wirkte sich die Chemotherapie erfolgreich auf die Tumoren aus. Die bilaterale Lebermetastasenrate lag insgesamt bei 53 %, wobei sie in der Liver-first-Gruppe 63 % und in den beiden anderen Gruppen (Kombinierte vs. Klassische) 30 % vs. 60 % betrug.

Von den insgesamt 41 Erkrankten, bei denen das Liver-first-Konzept zur Anwendung kam, konnte bei 14 Personen, von denen 9 ein Rektumkarzinom aufwiesen, die chirurgische Entfernung des Primärtumors nicht erfolgen. Die Ursachen dafür waren unterschiedlich. Bei einigen kam es z. B. zur Progression der Metastasen, in einem Fall zur Progression des Primärtumors oder zum Tod nach der Leberteilentfernung. Sieben der 14 PatientInnen waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-up verstorben.

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up hatten 142 Personen eine von den o. a. Behandlungsmöglichkeiten abgeschlossen, d. h. die Leberläsionen und der Primärtumor wurden chirurgisch entfernt. 43 PatientInnen befanden sich in der kombinierten- und 72 in der klassischen Behandlungsgruppe. Bei 27 Personen wurde Liver-first-approach angewandt, wobei der Anteil von 19 PatientInnen (70 %) die ein Rektumkarzinom aufwiesen, in dieser Gruppe ersichtlich höher war als in den beiden anderen Therapiegruppen (46 %). Zum Diagnosezeitpunkt konnten im Durchschnitt 2-3 Lebermetastasen pro Person entdeckt werden und die Größe der Leberläsionen bewegte sich zwischen 2-4 cm. Personen, die sich in der RM-Gruppe befanden, wiesen in 63 % bilaterale Metastasen auf. In der kombinierten Behandlungsgruppe betraf es 30 % und in der KM-Gruppe 60 %.

Eine major-Hepatektomie wurde bei 24 Personen in der RM-Gruppe und bei 63 Personen in den beiden anderen Behandlungsgruppen durchgeführt.

Die Tab. 9 zeigt postoperative Ergebnisse von 142 Personen, bei denen die jeweilige Therapiestrategie abgeschlossen werden konnte [71].

postoperative Ergebnisse	kombinierte Therapiestrategie	klassische Therapiestrategie	umgekehrte Therapiestrategie
30 vs. 90 Tage postoperative Mortalitätsrate (in %)	5 % vs. 5 %	3 % vs. 3 %	0 % vs. 4 %
postoperative kumulative Morbiditätsrate (in %)	47 %	51 %	37 %
3-JÜR (in %)	65 %	58 %	79 %
5-JÜR (in %)	55 %	48 %	39 %
mediane Überlebensrate (in Monaten)	95	55	50
mediane krankheitsfreie Überlebensrate (in Monaten)	11	11	11
Anzahl der Personen - Rezidiventwicklung	23	51	19

Tabelle 9: Postoperative Ergebnisse bei Personen, bei denen die jeweilige Therapiestrategie abgeschlossen wurde. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [71]

Es ist ersichtlich, dass sich die Ergebnisse der 5-JÜR zwischen den drei Therapiestrategiegruppen nicht allzu groß unterscheiden, obwohl die PatientInnen in der Liver-first-Gruppe eine höhere Krankheitsbelastung aufwiesen [71].

3.5 De Rosa A et al.

Von Jänner 2009 bis Dezember 2012 wurden von De Rosa und KollegInnen Daten (aus zwei tertiären hepatobiliären Refernzzentren) von PatientInnen, mit synchronen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs, zusammengestellt und die Ergebnisse der Überlebensraten des Liver-first-Konzepts wurden bewertet.

37 PatientInnen wurden für das Liver-first-Konzept vorgeschlagen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre und 26 Personen waren männlich. Der größere Anteil von 25 Personen wies ein Rektumkarzinom auf. Bei 23 Erkrankten konnten multiple Lebermetastasen festgestellt werden und bei 15 war der maximale Durchmesser > 5 cm. Diejenigen die resektable oder potentiell resektable Leberläsionen aufwiesen, erhielten dementsprechend eine neoadjuvante Chemo- oder eine Induktionschemotherapie. Es wurden Oxaliplatin oder Irinotecan und bei Bedarf Cetuximab eingesetzt. Personen mit resektablen Primärtumor und resezierbaren Leberläsionen kamen durchschnittlich 4-6 Wochen nach dem letzten Zytostatikazyklus für den Liver-first-Ansatz in Frage. Bei 7 PatientInnen war die Konversionstherapie der Bilateralmetastasen erfolglos. Somit blieben 30 Menschen übrig, die einer Leberteilentfernung unterzogen werden konnten, wobei die Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate bei 0% bzw. 40 % lagen. Die R0-Resektionsrate nach der Metastasenchirurgie kann mit 56,7 % angegeben werden. Danach bekamen 19 Personen mit Rektumkarzinom eine Radiochemotherapie. Die Resektion des Primärtumors wurde durchschnittlich nach 4-8 Wochen danach durchgeführt. Insgesamt 6 PatientInnen konnten am Darm nicht operiert werden (z.B. Tod, Progression der Erkrankung). Im Endeffekt blieben 24 Menschen für diesen Eingriff übrig. Nach der rektalen Operation betrug die Mortalitäts- bzw. die Morbiditätsrate 4,2 % bzw. 25 % und die R0-Resektionsrate wurde mit 91,7 % beziffert.

Fünfundzwanzig PatientInnen konnten die Therapiestrategie Liver-first-Konzept abschließen. Innerhalb von rund 4 Monaten entwickelten 13 Personen v. a. in der Leber ein Rezidiv. Davon verstarben 12 und eine Person musste palliativ behandelt werden. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wiesen die restlichen 12 PatientInnen ein krankheitsfreies Gesamtüberleben auf, im Vergleich zu den erwähnten 7 Personen (mit z. B. Krankheitsprogress), die durchschnittlich nur 5 Monate zu leben hatten.

Nach abgeschlossener Liver-first-Therapie wird die 1- und 3-JÜR mit 65,9 % bzw. mit 30,4 % angegeben (siehe Tab. 10). Somit ist das Ergebnis der 3-JÜR mit den Ergebnissen von anderen Autoren mit 31-39 % vergleichbar. Außerdem fiel die Rezidivrate, wahrscheinlich aufgrund der höheren Tumorlast und/oder der schlechteren Tumorbiologie, mit ungefähr 52 % relativ hoch aus. Im Durchschnitt wird diese zwischen 25 % und 70 % angegeben [72].

postoperative Ergebnisse	Liver-first-Strategie
Überlebensrate (in %) nach erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie nach dem 1. Jahr	65,90 %
Überlebensrate (in %) nach erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie nach dem 3. Jahr	30,40 %
postoperative Morbiditätsrate (in %) nach Leberresektion	40 %
Postoperative Mortalitätsrate (in %) nach Leberresektion	0 %
postoperative Morbiditätsrate (in %) nach Resektion Darmtumor	25 %
postoperative Mortalitätsrate (in %) nach Resektion Darmtumor	4,20 %

Tabelle 10: Darstellung der 1- und 3-JÜR nach der Liver-first-Behandlungsstrategie bzw. Zusammenfassung der Morbiditäts- und der Mortalitätsraten nach der Leber- und Darmresektion (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [72]

3.6 Conrad C et al.

Conrad et al. sammelten Daten von PatientInnen, die zwischen den Jahren 1999 und 2014 synchrone Lebermetastasen rektalen oder rektosigmoidalen Ursprungs aufwiesen. In deren Studie wurden 300 Personen eingeschlossen, die für eine kurativ chirurgische Therapie geeignet waren, wobei 32 Personen aufgrund der Notwendigkeit einer zweistufigen Hepatektomie ausgeschlossen wurden. Von den übriggebliebenen 268 PatientInnen wurden 150 einer klassischen-, 44 einer kombinierten- und 74 einer umgekehrten Therapiestrategie unterzogen. Somit

konnten Conrad et al. die Überlebensraten anhand dieser Behandlungsstrategien in den jeweiligen Behandlungszeiträumen ermitteln.

Die Abb. 7 zeigt die Häufigkeit des Einsatzes der drei Behandlungsstrategien im Laufe der Behandlungszeit von ungefähr 15 Jahren. Zu beobachten ist, dass das Liver-first-Konzept von Jahr zu Jahr immer häufiger zur Anwendung kam und der Einsatz des klassischen Therapieansatzes abgenommen hat.

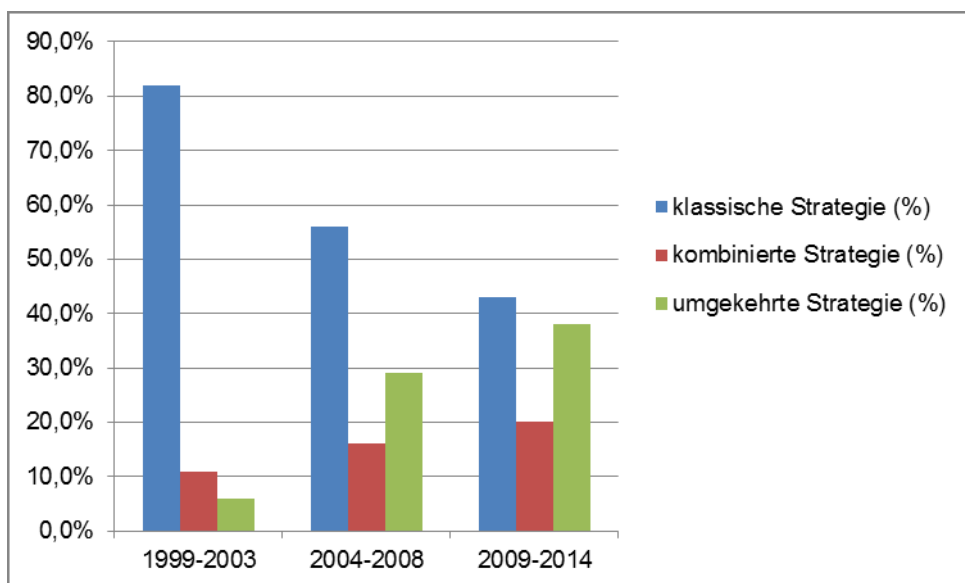


Abbildung 7: Häufigkeit des Einsatzes der Behandlungsstrategien (klassisch, kombiniert, umgekehrt) (in %) im Laufe der Behandlungszeiten (Jahre). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [73]

Das Alter der StudienteilnehmerInnen war durchschnittlich 54 Jahre. Von diesen Personen die sich in der Liver-first-Therapiegruppe befanden, wiesen 87,8 % ein Karzinom im rektalen Abschnitt, im Durchschnitt 3 Leberherde (jeweils eine in den beiden anderen Gruppen) und mit 56,8 % bilobare Läsionen auf, wobei die Größte 3,4 cm betrug (2,7 cm in der klassischen- und 2,2 cm in der kombinierten Gruppe). Im Vergleich zur klassischen- vs. kombinierten Behandlungsgruppe zeigten 64,7 % vs. 79,5 % der Personen einen Primärtumor im Rektum und bilobare Lebermetastasen kamen in 38,7 % vs. 34,1 % vor. Eine major-Hepatektomie musste bei 67,6 % der PatientInnen in der Liver-first-Gruppe durchgeführt werden, im Vergleich dazu waren in der klassischen Behandlungsgruppe 62,7 % und in der kombinierten Gruppe 11,4 % davon betroffen.

Eine Radiotherapie des Beckens wurde von 268 Erkrankten bei 152 durchgeführt. Durch Progression der Erkrankung oder durch Komplikationen während der Behandlung konnte die komplette Behandlungsstrategie bei 58 Personen nicht und bei 210 (78 %) sehr wohl abgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der 5-JÜR (Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben) der 210 Personen sind in der Tab. 11 aufgezeigt. Bei den StudienteilnehmerInnen, die in der kombinierten Gruppe behandelt wurden, waren die Überlebensraten am höchsten.

Postoperative Ergebnisse	kombinierte Therapiestrategie	klassische Therapiestrategie	umgekehrte Therapiestrategie
5-JÜR	37 PatientInnen	134 PatientInnen	39 PatientInnen
Gesamtüberleben (in %)	77,30 %	52,20 %	53,60 %
krankheitsfreies Überleben (in %)	40,40 %	23,80 %	18,10 %

Tabelle 11: Ergebnisse der 5-JÜR (in %) von Behandlungsstrategien (klassisch, kombiniert, umgekehrt). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [73]

Die Nachbeobachtungszeit wird mit durchschnittlich 44,1 Monaten angegeben. Das Gesamtüberleben bei den 210 Behandelten verbesserte sich über die Zeit. Im Vergleich dazu lag die 5-JÜR bei den 58 PatientInnen, bei denen die kompletten chirurgischen Eingriffe nicht durchgeführt werden konnten, bei lediglich 6,3 % (siehe Tab. 12). Diese Zahlen ähneln den Ergebnissen von verschiedensten Autoren, die über das Gesamtüberleben von PatientInnen mit Rektumkarzinomen und synchronen Lebermetastasen berichteten [73].

Behandlungszeiträume und postoperative Ergebnisse nach erfolgreichem Therapieabschluss	1999- 2003	2004- 2008	2009- 2014	58 PatientInnen ohne Abschluss der Gesamtbehandlung 5-JÜR
5-Jahres- Gesamtüberleben (in %)	45,20 %	54,20 %	75,90 %	6,30 %

Tabelle 12: 5-Jahres-Gesamtüberleben (in %) nach den jeweiligen Behandlungszeitperioden.
Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [73]

3.7 Mayo SC et al.

Mayo et al. sammelten Daten von 1.004 PatientInnen mit synchronen kolorektalen hepatischen Metastasen, die zwischen den Jahren 1982 und 2011 in kurativer Intention behandelt wurden. Diese Personen wurden in 3 Therapiegruppen eingeteilt (klassische-, umgekehrte-, kombinierte Gruppe). Mayo und seine KollegInnen konnten diese operativen Strategien vergleichen, um herauszufinden welche einen signifikanten Überlebensvorteil mit sich brachte und um die Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu ermitteln.

Für die klassische Therapiestrategie kamen 647, für das Liver-first-Konzept 28 und für die simultane Variante 329 Menschen in Frage. Das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Die Studie zeigte eine höhere Anzahl von männlichen Teilnehmern (598). Insgesamt wurden ca. 50 % der PatientInnen chemotherapiert, entweder präoperativ oder adjuvant, wobei 11 % beide erhielten. Kolonkarzinome überwiegen mit 72,3 % gegenüber den Rektumkarziomen (27,5 %). Der Anteil an PatientInnen mit einem Rektumkarzinom war in der RM-Gruppe mit 53,6 % am höchsten, im Vergleich zur klassischen- vs. kombinierten Gruppe 26,4 % vs. 27,7 %. Außerdem wiesen PatientInnen in der RM-Gruppe einen hohen Anteil an bilateralen Lebermetastasen auf (64 %). Die durchschnittliche Metastasenanzahl, zum Zeitpunkt der hepatischen Operation, lag bei 4 und die mittlere Größe der

Läsionen betrug 3 cm. Im Gegensatz dazu zeigten Personen in der klassischen- vs. simultanen Gruppe bilaterale Tumoren in 37,5 % vs. 38,3 % und die mediane Anzahl und die Größe der Metastasen waren in beiden Gruppen vergleichbar (2 vs. 2; 3,5 cm vs. 3 cm).

Insgesamt präsentierten sich 117 (11,7 %) Personen mit extrahepatischen Metastasen, wobei die prozentuelle Aufteilung in allen 3 Therapiestrategiegruppen ähnlich war. Eine Resektion, kombiniert mit einem Ablationsverfahren, erhielten insgesamt nur 105 StudienteilnehmerInnen und 899 wurden ohne zusätzliche Verfahren an der Leber operiert. Für eine major-Hepatektomie kamen 338 Personen (33,6 %) in Frage, wobei der Anteil im klassischen-, umgekehrten und gleichzeitigen Verfahren mit 38,6 % vs. 35,7 % vs. 23,7 % angegeben wird.

Der Einsatz der klassischen Therapiestrategie sowie des Liver-first-Konzepts nahm im Laufe der Jahre zu. In den Jahren 1982-1997 wurden insgesamt 254 Menschen an der Leber operiert (25,3 %), davon wurden 143 (22,1 %) klassisch, 3 (10,7 %) umgekehrt und 108 (32,8 %) behandelt. Im Vergleich zu den Jahren 2007-2011 machten zwar nur 250 Personen eine Leberoperation durch, aber die Personenanzahl und somit der prozentuelle Anteil stiegen im klassischen vs. umgekehrten Verfahren an (172, 26,6 % vs. 15, 53,6 %).

Postoperative Komplikationen traten bei 197 PatientInnen auf. Die 90-Tage Mortalitätsrate lag insgesamt bei 3 % (30 Personen), die Gesamtmorbidität nach hepatischer Chirurgie bei 19,6 %. Bei der Anwendung der zweizeitigen- vs. simultanen Therapieverfahren, wo eine major-Hepatektomie durchgeführt wurde, kam es zu 90-Tage Mortalitätsraten von 3,2 % vs. 6,6 %, bei der Anwendung der minor-Hepatektomie beliefen sich die Raten auf 3,8 % vs. 1,8 % (siehe Tab. 14).

Von den restlichen 974 PatientInnen die noch am Leben waren, präsentierten sich 556 (57 %), nach einem durchschnittlichen follow-up von 34 Monaten, mit einem Rezidiv. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit, nach Abschluss der chirurgischen Therapien, wird mit 51 Monaten beziffert, die 5-JÜR beläuft sich auf 44 %. Bei Betrachtung der mehrstufigen Therapieansätze und des simultanen Ansatzes ergeben sich 5-JÜR von 42 % vs. 44 % (siehe Tab. 13). Somit zeigen alle

Behandlungsstrategien keine wesentlichen Unterschiede bei den Ergebnissen des Gesamtüberlebens, der Morbiditäts- bzw. der Mortalitätsraten [74].

postoperative Ergebnisse	Gesamtjahres- überlebensraten	simultane Therapiestrategie	mehrzeitige Therapiestrategie
1-JÜR (in %)	89 %		
3-JÜR (in %)	60 %		
5-JÜR (in %)	44 %	42 %	44 %

Tabelle 13: 5-JÜR bei simultaner und bei mehrzeitiger Therapiestrategie bzw. 1-, 3-, 5-Gesamtjahresüberlebensraten (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [74]

	90-Tage- Mortalitätsraten (in %)	Gesamtmorbiditätsrate (in %)
Gesamtmortalitätsrate	3 %	
mehrzeitige Therapieverfahren und major-Hepatektomie	3,20 %	
simultane Therapieverfahren und major-Hepatektomie	6,60 %	
mehrzeitige Therapieverfahren und minor-Hepatektomie	3,80 %	
simultane Therapieverfahren und minor-Hepatektomie	1,80 %	
Morbiditätsrate		19,60 %

Tabelle 14: 90-Tage Gesamtmortalitätsrate bzw. 90-Tage Mortalitätsraten nach dem jeweiligen Therapieverfahren; Gesamtmorbiditätsrate (in %). Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [74]

3.8 Labori KJ et al.

Labori und KollegInnen sammelten Daten von 45 PatientInnen mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen und synchronen Lebermetastasen, bei denen in der Zeit von Juli 2009 bis Dezember 2013 die Metastasen Chirurgie in kurativer Intention, zwischen präoperativer Radiotherapie und der anschließenden Resektion des Primärtumors, stattfand. Diese Form der Therapie wird „modifiziertes“ Liver-first-Konzept genannt. Das Gesamt- und rezidivfreie Überleben wurde ermittelt.

Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen war 62 Jahre. Die malignen Tumoren des Rektums lagen im Stadium T3 oder T4 vor, die Anzahl der hepatischen Leberläsionen war durchschnittlich 2, bei 16 Personen handelte es sich um bilaterale Läsionen. Ein Mensch wies eine resektable Lungenmetastase auf.

Mind. 4 Zyklen neoadjuvanter Zytostatikatherapie wurden bei 34 PatientInnen, hauptsächlich mit 5-FU und Oxaliplatin, durchgeführt, wobei bei 11 keine notwendig war, da diese z. B. solitäre und/oder kleine Leberherde aufwiesen. Eine Radiochemotherapie erhielten 24 Personen und 17 eine adjuvante Behandlung. Eine Kurz- oder Langzeitstrahlentherapie wurde bei allen 45 TeilnehmerInnen verordnet. Die Zeit zwischen letzter Radiotherapie und der hepatischen Chirurgie betrug durchschnittlich 21 und bis zur Rektumresektion durchschnittlich 60 Tage. Beide Organe konnten offen oder laparoskopische operiert werden. Bei 3 Erkrankten konnte die rektale Operation nicht beendet werden, somit blieben 42 für die Rektumresektion übrig. Schwerere postoperative Komplikationen (Clavian-Dindo-Grade III oder IV) entwickelten 3 Personen nach der Leberoperation und 8 nach der Rektumresektion.

Im Endeffekt konnten 40 Personen kurativ reseziert und werden und die gesamte Behandlungsstrategie beenden. Beim Miteinbeziehen aller 45 PatientInnen bewegte sich das mediane Gesamtüberleben bei 48,4 Monaten. Im Vergleich dazu lag es bei 49,7 Monaten, das krankheitsfreie Überleben bei 13 Monaten, wenn die 40 Personen, die die Behandlung komplett abschließen konnten,

bewertet wurden. Nach der Metastasen Chirurgie und der Rektumresektion traten Morbiditätsraten von 11 % und 38 % auf und niemand von den PatientInnen starb innerhalb von 90 Tagen (siehe Tab. 15). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug ca. 48 Monate und in dieser Zeitspanne erlitten 30 ein Rezidiv, hauptsächlich in der Leber [76].

postoperative Ergebnisse	modifizierte Liver-first-Strategie
Gesamtüberleben (in Monaten) nach erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie	49,7
krankheitsfreies Überleben (in Monaten) nach erfolgreich abgeschlossener Therapiestrategie	13
postoperative Morbiditätsrate (in %) nach Leberresektion	11 %
postoperative Mortalitätsrate (in %) nach Leberresektion	0 %
postoperative Morbiditätsrate (in %) nach Rektumresektion	38 %
postoperative Mortalitätsrate (in %) nach Rektumresektion	0 %

Tabelle 15: Überleben (in Monaten) und Mortalitäts- bzw. Morbiditätsraten (in %) nach modifizierter Liver-first-Strategie. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [76]

Dadurch, dass die Metastasen Chirurgie mittlerweile mit einer relativ geringen Komplikationsrate assoziiert ist, könnte das ein Grund dafür sein, dass es zu einer höheren Behandlungsabschlussrate kam. Wie in dieser Studie ersichtlich, lag diese bei 89 % (40 Personen), vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, die von 73-97 % berichteten [76].

4 Diskussion

PatientInnen mit synchronen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs besitzen von Anfang an eine schlechtere Prognose, im Gegensatz zur metachronen Erkrankung. Diese Personen benötigen eine individuelle und interdisziplinäre Behandlungsentscheidung, um eine sichere und effiziente Therapie zu erhalten.

Menschen mit Lebermetastasen, die nicht in Behandlung sind, versterben ungefähr zwischen 5 und 15 Monaten nach der Diagnose.

In den vergangenen Jahren konnte eine beträchtliche Verbesserung der Überlebenszeitverlängerung erreicht werden. Dies wurde u. a. durch verbesserte multimodale Therapiekonzepte möglich.

In den letzten Jahren kommen viele neue zytotoxische- und biologische Substanzen und deren Kombinationen zum Einsatz und ergeben eine effektive zielgerichtete Therapie (z. B. downsizing). Somit besteht die Möglichkeit einer frühzeitigen Behandlung der Metastasen, mit hohen Ansprechraten von durchschnittlich 50 % und einem verlängerten medianen Überleben von 30 Monaten. Dadurch kann die Resektabilitätsrate steigen und die Rezidivrate verringert werden. Zusätzlich sind die Chemotherapeutika besser verträglich geworden, somit gibt es gute Chancen für eine angemessene Lebensqualität.

Durch radikale Leberteileresektionen (R0-Resektionen) ist eine langfristige Heilung mit 5-JÜR von ungefähr 25-60 % zu erzielen. Im Vergleich dazu haben Betroffene mit alleiniger Chemotherapie eine Überlebenschance von nur etwa 22 Monaten.

Vor mehr als 20 Jahren wurde im Schnitt bei nur 10 % der PatientInnen eine Leberteilentfernung durchgeführt, wobei die Mortalitätsrate mit mehr als 5 % angegeben wird, die sich heute zwischen 1-2 % bewegt. Dieses Ergebnis ist auch auf bessere PatientInnenselektionen, die Anwendung klinischer Risikoscores, Fortschritte im perioperativen Management zurückzuführen.

Es ist daher wichtig, Personen, die von einer multimodalen Therapie mit kurativer Intention profitieren könnten (Chirurgie, Chemotherapie), zu identifizieren.

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die Resektion wird nach wie vor gestellt. Die Therapiestrategien, wie die klassische-, oder der simultane Ansatz und der Liver-first-Ansatz, werden in Studien immer wieder verglichen und bewertet, um herauszufinden welche Behandlungsvariante zu geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsraten neigt bzw. welche mit einem höheren Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben verbunden ist.

Von Jahr zu Jahr nimmt die Anwendung des Liver-first-Konzepts, bei Personen mit asymptomatischen Primärtumoren, umfangreicheren synchronen Leberläsionen oder mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, zu. Mentha et al. haben im Jahr 2006 eine kleine prospektive Studie erstellt. Diese kamen zum Ergebnis, dass dieser Ansatz v. a. für PatientInnen mit rektalem Primärtumor vorteilhaft ist, da diese Personen eine umfangreichere Behandlung benötigen und eine etwaige Verzögerung (z. B. Radiochemotherapie) bei der Behandlung der Lebermetastasen vermieden und eine evt. Krankheitsprogression verhindert werden kann. Sie berichten von Überlebensraten (nach dem 1.-, 2.-, 3.-, und 4. Jahr) von 100 %, 93 %, 81 % und 61 %.

Autoren berichten auch vom „modifizierten“ Ansatz des Liver-first-Behandlungskonzepts, welcher v. a. für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome und synchronen Lebermetastasen sinnvoll zu sein scheint. Hier findet die hepatische Resektion in einem Zeitfenster, nämlich zwischen der präoperativen Strahlentherapie und der Rektalchirurgie statt. Diese Therapiestrategie bringt Vorteile mit sich, u. a. die optimale Kontrolle der hepatischen Metastasen und des Rektumkarzinoms, während der systemischen Chemotherapie vs. Strahlentherapie. Weitere Vorteile können die frühe Resektionsmöglichkeit sein, die das Risiko für eine Progression der Tumoren, während der Behandlung der Leberläsionen, verringern kann sowie die Therapiebeendigung in einem kompakteren Zeitfenster.

Aus Studien wird ersichtlich, dass die Anwendung des Liver-first-Konzepts einen kleinen Vorteil, für PatientInnen mit synchronen Lebermetastasen rektalen Ursprungs, hat.

Studien belegen auch, dass das Krankheitsausmaß zwar die Auswahl der Reihenfolge der Therapie beeinflusst, aber auch dass die berichteten Überlebensergebnisse, selbst bei unterschiedlicher Krankheitsausprägung, nach erfolgreich abgeschlossener Therapie, bei allen Therapieansätzen vergleichbar (positiv) sind.

Trotz der tollen Ergebnisse der 5-JÜR nach Leberteilentfernungen, entwickeln sich zwischen 50 % und 70 % Rezidive. Die Leber ist davon sehr häufig betroffen, daher ist in ca. 15 % eine wiederholte Leberresektion notwendig. Auch in dieser Situation besteht eine Aussicht auf Kuration und 5-JÜR bis zu 33 % können erreicht werden.

Wie schon erwähnt, existieren derzeit viele retrospektive Studien, dringend notwendig sind randomisierte Kontrollstudien. Eine Anfangskohortenstudie (CoSMIC) ist in Arbeit. Diese Untersuchung soll brauchbare Ergebnisse von Morbiditäts-, Mortalitätsraten, vom Langzeit-Outcome und von der Lebensqualität der unterschiedlichen Therapieablaufmöglichkeiten liefern. D. h., in dieser Studie soll herausgefiltert werden, welche Therapiestrategie eindeutigere Verbesserungen der genannten Faktoren aufzeigen kann.

Wichtig ist, dass für alle PatientInnen ein individuelles Behandlungskonzept (betrifft die jeweilige Person und das Krankheitsausmaß), in fachspezifischen Zentren von einem multidisziplinären Team, zusammengestellt und besprochen werden sollte. Dadurch können die operative Morbidität minimiert, die Überlebensrate und die Lebensqualität erhöht bzw. verbessert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Hauser H. Das kolorektale Karzinom Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär und Sekundärprävention. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen [Internet]. 2004; 2(4), 6-11 [letzter Zugriff 10.10.2016]. <http://www.kup.at/kup/pdf/4819.pdf>.
2. Statistik Austria. Krebserkrankungen in Österreich 2016 [Internet]. 5. Auflage. [letzter Zugriff 10.10.2016]. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen .
3. Kandioler D, Hrsg. Manual der chirurgischen Krebstherapie. In: ACO-ASSO Manual der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie. Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH; 2011: 270-307.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians. January/February 1999, Volume 49, Issue 1:33-64.
5. Deutscher Verlag für Gesundheitsinformationen GmbH. Krebsstatistik– Häufigkeit von Krebserkrankungen [Internet]. Oncology-Guide. [letzter Zugriff 30.10.2016]. <https://www.oncology-guide.com/ursachen/krebsstatistik/>.
6. ZEIT ONLINE GmbH. WHO-Studie: Krebserkrankungen steigen weltweit drastisch an [Internet]. 2014 [letzter Zugriff 30.10.2016]. <http://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2014-02/who-studie-krebserkrankungen-weltweit>.
7. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Original Article: Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [Internet]. Gut 2016; 0: 1-9 [letzter Zugriff 28.10.2016]. <http://www-dep.iarc.fr/includes/Gut-2016-Arnold-gutjnl-2015-310912.pdf>.

-
8. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Surveillance (17/12/2016). Colorectal Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [letzter Zugriff 28.10.2016] <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/colorectal-new.asp>.
 9. Geißle M, Graeven U. Das Kolorektale Karzinom - Evidenzbasierte Leitlinien. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2005: 1-88.
 10. Herold G, Hrsg. Innere Medizin. Köln 2016: 494-501.
 11. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag; 2008: 617-622.
 12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [Internet]. Version 1.1 – August 2014 [letzter Zugriff 1.10.2016]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>.
 13. Angelberger S, Campregher C, Fuchssteiner H, Gasche C, et al. Kolorektales Karzinom: Screening und Surveillance bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen–Konsensus der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH [Internet]. Z Gastroenterol 2013; 51: 450–457 [letzter Zugriff 12.10.2016]. http://www.oeggh.at/.../kolorektales_karzinom_-_screening_und_surveillance_bei_ced_2013....
 14. Schaberl-Moser R. Das kolorektale Karzinom. Tumorspezifische Therapieformen. Skriptum der Klinischen Abteilung für Onkologie LKH-Graz, Medizinische Universität 2013.
 15. Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie [E-Book]. 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012: 137-614.
 16. Sinn P. Kolorektales Adenom [Internet]. Institute of Pathology Heidelberg (el-IPH) 2014 [letzter Zugriff 1.12.2016]. https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/705/kolorektales-adenome.

-
17. Thomas C, Adler CP, Büttner R, Hagedorn M, Mennel HD, Moll R, Rüschoff J. Makro-pathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 9. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2003: 99-107.
18. Rabl H. Grundprinzipien Leberchirurgie [Internet]. Vortrag vom 22.10.2013 [letzter Zugriff 2.1.2017]. https://www.oegkv.at/fileadmin/user_upload/lv_steiermark/Rabl_LEBERCHIRURG_IE_2013.pdf .
19. Siegenthaler W, Hrsg. Klinische Pathophysiologie. 8. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2001: 839-842.
20. Arastéh K; Baenkler HW; Bieber Ch; et al. Innere Medizin. Duale Reihe. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2013: 557-564.
21. Müller M et al. Chirurgie für Studium und Praxis. 13. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste: Breisach/Rh; 2016/2017: 195-249.
22. Riede UN, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004: 722-725.
23. Schmoll H.J, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006: 354-386.
24. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U. Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010: 345-385.
25. Tscheliessnigg KH, Uranüs S, Pierer G. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie. 3. Auflage. Wien-München-Bern: Wilhelm-Maudrich-Verlag; 2005: 55-124.
26. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 6. Auflage. München: Urban Fischer Verlag; 2009: 929-932.
27. Autschbach R, Jacobs M, Neumann UP. Chirurgie in 5 Tagen - Band 1. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012: 200-205.

-
28. Henry M.M, Thompson JN. Clinical Surgery. Third edition. Edinburgh: Saunders; 2012: 376-378.
29. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, et al. Kolonkarzinom [Internet]. Onkopedia Leitlinien 2016 [letzter Zugriff 2.1.2017]. <http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidlines/kolonkarzinom> .
30. Jauch KW, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz KG. Chirurgie Basisweiterbildung. 2. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 793-806.
31. Hübner J, Hrsg. Onkologie Interdisziplinär. Stuttgart: Schattauer-Verlag; 2014: 261-269.
32. Siewert JR, Brauer RB. Basiswissen Chirurgie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010: 288-308.
33. Schumacher G, Neumann UP, Hrsg. 20 Basis-OPs in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. 1. Auflage. München: Urban & Fischer-Verlag; 2016: 75-85.
34. Sedlacek HH. Onkologie-Die Tumorerkrankungen des Menschen. Berlin, Boston: De Gruyter Verlag; 2013: 778-797.
35. Schwarz NT, Reutter KH. Allgemein- und Viszeralchirurgie – Intensivkurs zur Weiterbildung. 7. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag; 2013: 162-235.
36. Hirner A, Weise K. Chirurgie. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag; 2008: 618-619.
37. Pohl M, Schmiegel W. Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW). Kolorrektale Karzinome – personalisierte, stadienadaptierte Tumorthherapie [Internet]. 2013 [letzter Zugriff 19.1.2017]. Datei http://www.medunikkh.de/files/file_302.pdf .
38. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 641-687.

-
39. Scheithauer W. Experte für Tumoren des Magen-Darmtraktes. Forschung – Karzinomkrankungen – Therapie und Vorsorge [Internet]. 2017 [letzter Zugriff 20.1.2017]. <https://scheithauer.co/therapie-vorsorge/> .
40. Waldeyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen I. 16. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 1993: 276-282.
41. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ, Bruch HP, Trentz O. Chirurgie. 6.Auflage. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag; 2008: 906-911.
42. Wybranski C, Gazis A, Ricke J. Hepatisch metastasiertes kolorektales Karzinom. Evidenz und Perspektive interventionell radiologischer Techniken [Internet]. Der Onkologe 2015 [letzter Zugriff 12.10.2016]. https://www.researchgate.net/.../276236704_Hepatisch_metastasiertes_kolorektales_Karz...
43. Aigner KR, Stephens FO, Hrsg. Onkologie Basiswissen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016: 78-161.
44. Nüssler NC, Beaumont K, Klier T, Schenk M. Chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen [Internet]. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2014;12(4),12-16 [letzter Zugriff 24.2.2017]. <http://www.kup.at/kup/pdf/12633.pdf> .
45. Nadalin S, Capobianco I, Königsrainer A. Vascular management in anatomical liver resection. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; Chirurg 2015; 86: 121-124. (PUBMED)
46. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom [Internet]. Übersichtsarbeit aus: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 107, Heft 19, 14. Mai 2010 [letzter Zugriff 11.10.2017]. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/74879/Chirurgische-Therapie-von-Lebermetastasen-beim-kolorektalen-Karzinom>.

-
47. Luedde T, Roderburg C, Binnebösel M, Neumann UP, Trautwein C. Interdisziplinäre Therapie kolorektaler Lebermetastasen [Internet]. Gastroenterologe November 2016, Volume 11, Issue 6: 479-488 [letzter Zugriff 20.2.2017]. <http://www.link.springer.com/article/10.1007/s11377-016-0114-4> .
48. Wesselmann S, Seufferlein T. Was leisten Darmkrebszentren bei der Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen? [Internet]. Chirurg 2013 [letzter Zugriff 12.10.2017]. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00104-013-2562-4.pdf>.
49. Chiapponi C, Bruns CJ. Resektion von Lebermetastasen. Aktuelle Konzepte – CME-Protal [Internet]. Chirurgische Praxis Band 82/2: 239-249, 2017 [letzter Zugriff 17.10.2017]. https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_141.pdf.
50. Scheiwiller A, Metzger J. Operative Therapie kolorektaler Lebermetastasen [Internet]. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2014 [letzter Zugriff 18.10.2017]. https://www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=12443.
51. Spatz H, Rüth S, Anthuber M. Kolorektale Lebermetastasen – Aktuelle Therapiestrategien aus chirurgischer Sicht [Internet]. Krebsmedizin 2013 [letzter Zugriff 18.10.2017]. http://www.viszeralchirurgie.barmherzige-muenchen.de/uploads/.../km1-13_Spatz_20-3-13.pdf.
52. Vogl T.J, Zegelman A, Bechstein WO, Zeuzem S, Zangos S. Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms: Übersicht der hyperthermen Ablationsverfahren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 792-798.
53. Schlitt HJ. Hoffnung auch bei Metastasen: Fortschritte in der Behandlung von Lebermetastasen [Internet]. Klinik und Poliklinik für Chirurgie Klinikum der Universität Regensburg [letzter Zugriff 18.10.2017]. http://www.tumorzentrum-regensburg.de/files/Daten/Dokumente/Symposien/Symp2012/03_Schlitt_R-TUZR-MetChir-01-12.pdf.

-
54. Kaczirek K. Aktuelle Therapiekonzepte bei kolorektalen Lebermetastasen [Internet]. 2009 [letzter Zugriff 19.10.2017]. <http://www.springermedizin.at/artikel/13668-aktuelle-therapiekonzepte-bei-kolorektalen-lebermetastasen>.
55. Samaras P, Pestalozzi BC. Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms: Evidenzbasierte medikamentöse und operative Therapie [Internet]. Onkologie 3/2007 [letzter Zugriff 20.10.2017]. <https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2007/03/Therapie-des-metastasierten-kolorektalen-Karzinoms.pdf>.
56. Scheithauer W. Jahrestagung der DGHO, ÖGHO und SGMO: Medikamentöse Therapie beim kolorektalen Karzinom [Internet]. JATROS Hämatologie & Onkologie 2012 [letzter Zugriff 20.10.2017]. http://www.ccc.ac.at/fileadmin/ccp/Presse/onko_1206_48-50_DGHO_-_Expertenseminar_CRC_Prof._Scheithauer_.pdf.
57. Folprecht G. Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 2098-2103.
58. Albertsmeier M, Stintzing S. Lebermetastasen: Heute kein Todesurteil mehr! Langzeitüberleben von Darmkrebspatienten dank multimodaler Therapieoptionen. MMW-Fortschr.Med 2015; 157 (14).
59. Heinrich S, Lang H. Neoadjuvante Chemotherapie oder primäre Chirurgie bei kolorektalen Lebermetastasen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; Chirurg 2014; 85: 17-23.
60. Schmidt F, Senninger N, Wolters HH, Mees ST. Fortschritt, Limitationen und Zukunft der onkologischen Leberchirurgie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Zentralbl Chir 2014; 139: 203-2011.
61. Seehofer D, Neuhaus P. Kolorektale Lebermetastasen: Aktueller Stand der multimodalen Therapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Zentralbl Chir 2011; 136: 343-351.

-
62. Hoffmann RT. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Berlin: Springer Medizin Verlag; Radiologe 2017; 57: 90-96.
63. Schoening WN, Denecke T, Neumann UP. Präoperative Bildgebung/Operationsplanung für die Leberchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; Chirurg 2015; 86: 1167-1181.
64. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome – Workflow. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Zentralbl Chir 2008; 133: 267-284.
65. Hopt UT, Drognitz O, Neeff H. Zeitlicher Ablauf von Leber- und Darmresektion bei Patienten mit kolorektalen Karzinom und synchronen Lebermetastasen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; Zentralbl Chir 2009; 134: 425-429.
66. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? World J Gastroenterol 2015, 21 (22): 7014-7021.
67. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. Ann Surg. 2012 Nov; 256(5): 772-8; discussion 778-9.
68. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. BJS 2006; 93: 872-878.
69. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. Liver First Approach in the Treatment of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases. Dig Surg 2008; 25: 430-435.
70. Waisberg J, Ivankovics IG. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. World J Hepatol 2015 Jun 18; 7(11): 1444-1449.

71. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J Am Coll Surg*; Vol. 210, No. 6, June 2010.

72. De Rosa A, Gomez D, Hossaini S. Stage IV Colorectal Cancer: Outcomes Following the Liver-First Approach. *Journal of Surgical Oncology* 2013;108: 444–449.

73. Conrad C, Vauthey JN, Masayuki O et al. Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3857–3864.

74. Mayo SC, Pulitano C, Marques H et al. Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis: *J Am Coll Surg* 2013; 216: 707-718.

75: Siriwardena AK, Chan AKC, Ignatowicz AM et al. Colorectal cancer with Synchronous liver-limited Metastases: the protocol of an Inception Cohort study (CoSMIC). *BMJ Open* 2017; 7: e015018.

76. Labori KJ, Guren MG, Brudvik KW et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. *Colorectal Disease* 2017; The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 19, 731–738.