

Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Evaluation des Einflusses von Alter und Komorbiditäten
auf das Überleben von Patienten
mit metastasiertem kolorektalen Karzinom
nach lokaler Tumorablation oder Y90-Radioembolisation

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

vorgelegt von Julia Zörkler
aus Berlin
Magdeburg 2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Zörkler, Julia:

Evaluation des Einflusses von Alter und Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom nach lokaler Tumorablation oder Y90-Radioembolisation – 2023. - 74 Bl., 11 Abb., 6 Tab.,

Kurzreferat:

Lokale und lokoregionäre Therapien sind vielversprechende Optionen bei Patienten mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen. Sie eignen sich auch für Patienten, bei denen auf Grund von Vorerkrankungen die Therapieoptionen beschränkt sind.

Die vorliegende retrospektive Analyse widmet sich der Frage, ob und wie Komorbiditäten und Patientenalter das Überleben nach lokalen und lokoregionären Therapien beeinflussen. Hierzu wurden die Daten von 266 Patienten ausgewertet, die in Magdeburg eine Radiofrequenzablation (RFA), High-dose-rate Brachytherapie (HDRBT) oder Y90-Radioembolisation (Y90-RE) kolorektaler Metastasen mit entsprechender Nachsorge erhalten hatten.

Es konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten sowie Patienten mit Komorbiditäten (gemessen mit dem Charlson Comorbidity Index, CCI) kein schlechteres Überleben hatten. Das Vorhandensein eines Magen-/Duodenalulkus oder chronischer Niereninsuffizienz wirkten sich signifikant negativ auf das Überleben aus. Ein besseres Überleben zeigte sich bei Patienten, die nach der ersten lokalen/lokoregionären Therapie weiter oder erneut chemotherapeutisch behandelt wurden.

Schlüsselwörter:

Kolorektale Lebermetastasen, Interventionelle Radiologie, Multimodale Therapie, Lokale Ablation, Brachytherapie, Radiofrequenzablation, Y90-Radioembolisation, Ältere Patienten, Komorbidität, Charlson Comorbidity Index, Onkologie

Inhaltsverzeichnis

	Dokumentationsblatt	2
	Inhaltsverzeichnis	3
	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	7
1.1	Überblick	7
1.2	Demographie und Ätiologie des Kolorektalen Karzinoms	7
1.3	Alter	10
1.3.1	Krebs und Alter	10
1.3.2	Physiologische und pathologische Veränderungen im Alter	10
1.3.3	Messung von „biologischem“ Alter und Komorbiditäten	11
1.3.4	Studienlage	14
1.4	Therapieoptionen beim metastasierten kolorektalen Karzinom	15
1.4.1	Operative Therapie	16
1.4.2	Systemische Chemotherapie	17
1.4.3	Lokale und Lokoregionäre Therapien/Interventionelle Verfahren	18
1.4.3.1	Radiofrequenzablation	19
1.4.3.2	Interstitielle Brachytherapie	21
1.4.3.3	Y90-Radioembolisation	22
1.5	Zielstellung	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Datenerhebung	25
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3	Messung der Komorbidität	26
2.4	Durchführung der Therapien	27
2.4.1	Radiofrequenzablation	27
2.4.2	Interstitielle Brachytherapie	28
2.4.3	Y90-Radioembolisation	29
2.5	Statistische Analyse	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Gesamtüberleben	31

3.2	Alter und Überleben	32
3.3	Tumorstadium und Entwicklung von Metastasen	34
3.4.	Komorbiditäten	37
3.5	Vor- und Begleittherapie	40
3.6	Lokale und lokoregionäre Therapien	42
4	Diskussion	45
4.1	Therapien und Überleben	45
4.2	Komorbiditäten	48
4.3	Wechselwirkungen	49
4.4	Limitationen CCI	51
4.5	Ergebnisse CCI	52
4.6	Schlussbetrachtungen	53
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	55
	Danksagungen	72
	Ehrenerklärung	73
	Darstellung des Bildungsweges	74

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
Tc99m-MAA	Technetium markiertes makroaggregiertes Albumin
Abb.	Abbildung
ACE27	Adult Comorbidity Evaluation-27
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
BSC	Best Supportive Care
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CACI	Charlson Age Comorbidity Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CCI	Charlson Comorbidity Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
Ci	Curie
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
cm	Zentimeter
CRC	Colorectal Carcinoma – Kolorektales Karzinom
CRLM	kolorektale Lebermetastasen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomgraphie
d. h.	das heißt
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
F	French
FA	Folinic Acid (Folinsäure)
FDA	Food and Drug Administration
G	Gauge
GFI	Groningen Frailty Indicator
Gy	Gray
HAI	Hepatic Arterial Infusion
HDRBT	High Dose Rate Brachytherapie

HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
ICD	International Classification of Diseases
ICED	Index of Coexisting Disease
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kum.	kumuliert
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
max.	maximal
mCRC	metastasiertes Kolorektales Karzinom
min.	minimal
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
PACS	Picture Archiving and Communication System
REILD	Radioembolization induced liver disease
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
sl	Sekunde * Liter
SPECT	single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
Tab.	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UICC	Union internationale contre le cancer
U	Unit
ÜL	Überleben
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
Y90-RE	Yttrium 90 - Radioembolisation
z. B.	zum Beispiel

1. Einführung

1.1 Überblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einsatz von lokalen und lokoregionären Therapien zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms insbesondere bei älteren Menschen. Sie kommen hauptsächlich dann zum Einsatz, wenn chirurgische und chemotherapeutische Optionen ausgeschöpft sind. Auch bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung kann so in vielen Fällen eine lokale Kontrolle der Tumorerkrankung, teilweise auch langfristig, erreicht werden. Obwohl schon ermutigende Ergebnisse vorliegen, besteht bezüglich der vergleichsweise neuen Therapien noch Forschungsbedarf.

Die Ergebnisse konnten bereits in BMC Cancer publiziert werden. [1]

Die weitere Einleitung bietet eine Übersicht über die Epidemiologie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms, Besonderheiten der Therapie bei älteren und multimorbiden Patienten und geht besonders auf die Therapie der Lebermetastasen ein.

1.2 Demographie und Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Unter dem Begriff kolorektales Karzinom (colorectal cancer, CRC) werden maligne epitheliale Neoplasien des Kolons und Rektums zusammengefasst.

Das kolorektale Karzinom ist eine der drei häufigsten Krebserkrankungen überhaupt; allein im Jahr 2018 hat es weltweit zu schätzungsweise über 1,9 Millionen Neuerkrankungen und 935.000 Todesfällen geführt. [2] In Deutschland wird für 2022 von gut 58.000 neuen Fällen ausgegangen. [3]

Über 90 % der kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus Adenomen, die durch Anhäufung verschiedener Mutationen (z.B. des APC- oder p53-Tumorsuppressorgens oder des K-Ras-Protoonkogens) maligne transformieren. [4] Dieses Modell der Tumorentstehung - die Adenom-Karzinomsequenz - wurde zuerst von Fearon und Vogelstein beschrieben. [5]

Auch Keimbahnmutationen dieser Gene können zur Entstehung eines CRC führen, z.B. Mutationen des APC-Gens im Rahmen der Familiären Adenomatösen Polyposis Coli. Darüber hinaus sind Gendefekte für hereditäre CRC z.B. im Rahmen von Polyposis-Syndromen oder HNPCC (hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom) verantwortlich, die allerdings nur einen sehr kleinen Teil der CRC-Fälle ausmachen.

Der Großteil der CRC-Fälle wird verschiedenen kulturellen, sozialen und Lebensstil-assoziierten Faktoren zugeschrieben. Diese sind schon ausgiebig untersucht worden, aber teilweise noch nicht ausreichend verstanden, um daraus Empfehlungen zur Prävention abzuleiten.

Anerkannt als nicht modifizierbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht, positive Anamnese oder Familiengeschichte bezüglich CRC oder adenomatösen Polypen sowie das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. [6]

Gut belegt ist außerdem eine Assoziation von kolorektalen Karzinomen mit modifizierbaren Faktoren wie Übergewicht, körperlicher Inaktivität und Nikotinabusus. Ein sehr wichtiger Risikofaktor ist auch eine energiereiche Ernährung, die große Mengen rotes bzw. stark verarbeitetes Fleisch, Zucker, raffiniertes Getreide und Alkohol, aber wenige Ballaststoffe und Mikronährstoffe enthält. [7,8]

Die Inzidenzraten des CRC variieren stark je nach geografischer Region. So erkrankten in Australien/ Neuseeland von 100.000 Männern bzw. Frauen pro Jahr 36 bzw. 28 an CRC, im Westen Afrikas dagegen nur ca. 6 pro 100.000, wenn auch mit erhöhter Mortalität. [2] Entsprechend den Risikofaktoren sind die Inzidenzraten allgemein in sogenannten Industrieländern mit hohem Lebensstandard wie Europa, Nordamerika, Ozeanien sowie einigen sich entwickelnden Ländern am höchsten. Die niedrigsten Raten finden sich in Afrika, Asien und Zentral-/Südamerika. [2,9]

In etlichen Ländern mit hohem Lebensstandard (z.B. USA, Frankreich, Japan) nahmen sowohl Todesraten als auch Inzidenz zuletzt ab bzw. stabilisierten sich, vermutlich bedingt durch verbesserte Früherkennung, Entfernung präkanzeröser Läsionen und optimierte Behandlung. Dagegen findet man in anderen Ländern wie in Zentral-/Südamerika, Osteuropa und einigen asiatischen Ländern eine Zunahme der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms. [9,10]

Diese unerfreulichen Entwicklungen sind noch nicht genau verstanden, werden aber zumindest teilweise durch Lebensstiländerungen (im Sinne einer „Verwestlichung“ bzw. Zunahme von CRC-Risikofaktoren) im Zuge der wirtschaftlichen Entwicklung verursacht. [8,11] Hierfür spricht auch die Tatsache, dass sich bei Migranten schon in der ersten Generation das CRC-Risiko angleicht. [12] In den betroffenen Ländern kommt es häufig auch zu einer Zunahme der Mortalität auf Grund mangelnder Ressourcen und Gesundheitsinfrastruktur.

Da das Alter einen der wichtigsten Risikofaktoren für kolorektale und andere Karzinome darstellt, kann man im Zuge der demografischen Entwicklung bei vielen Krebserkrankungen trotz rückläufiger Inzidenzraten eine Zunahme der absoluten Fallzahlen beobachten. Beim CRC sind in Deutschland die Inzidenzraten und auch die absolute Zahl der Neuerkrankungen trotz steigendem Altersdurchschnitt in den letzten 10 Jahren zurückgegangen. [3] Der Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung wird in Zukunft aber noch stark zunehmen, laut einer Modellrechnung des Statistischen Bundesamtes von heute ca. 16% auf bis zu 23% im Jahr 2060. (siehe Abb. 1) [13] Dementsprechend nimmt auch der Altersdurchschnitt der Krebspatienten zu, was, unter anderem auf Grund von Multimorbidität, eine große Herausforderung darstellt.

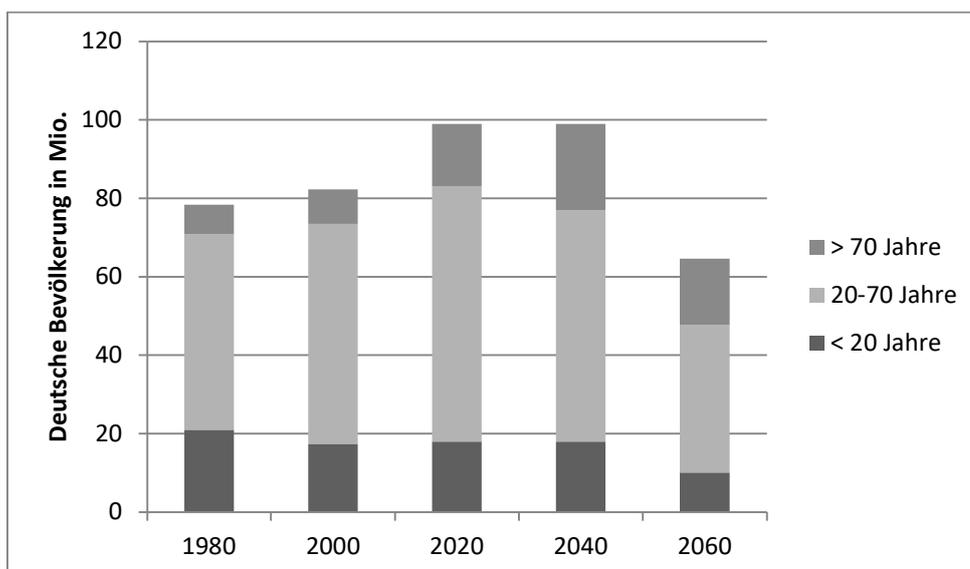


Abb. 1: Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes

1.3 Alter

1.3.1 Krebs und Alter

Alter ist der stärkste nicht modifizierbare Risikofaktor für kolorektale, aber auch viele andere Karzinome. [14,15] Für das mit dem Alter stark ansteigende Erkrankungsrisiko werden verschiedene Ursachen diskutiert, unter anderem die Dauer der Karzinogenese bzw. Kumulation von Schädigungen, oxidative Schäden, eine höhere Empfindlichkeit älterer Gewebe für Kanzerogene sowie eine Verminderung der zellvermittelten Immunität und zelleigenen Reparaturmechanismen.

Mehr als die Hälfte der Erstdiagnosen kolorektaler Karzinome betreffen Patienten über 70 Jahre. [3] Ältere Menschen stellen somit die Hauptzielgruppe der verschiedenen Therapieansätze dar, was sich auf Grund der demographischen Entwicklung noch verstärken wird. Unter anderem auf Grund von physiologischen Besonderheiten und meist bestehender Komorbidität ist hier auch in der Therapie erhöhte Aufmerksamkeit nötig. Leider sind ältere Patienten bisher aus verschiedenen Gründen in Forschung und Therapie unterrepräsentiert und haben so auch nicht in vollem Maße von den Verbesserungen in Diagnostik und Therapie des CRC profitiert. [16]

1.3.2 Physiologische und pathologische Veränderungen im Alter

Auch wenn keine allgemeine Definition besteht, kann man das Altern als Prozess beschreiben, der zu einem allmählichen Verlust der physiologischen Reservekapazität führt, also der Fähigkeit des Körpers, durch Kompensation auf verschiedene Stressoren zu reagieren. Die veränderte Körperzusammensetzung und reduzierte Funktion z.B. der Nieren und Leber führen zu veränderter Pharmakokinetik und -dynamik und müssen bei Therapieentscheidungen besonders berücksichtigt werden. [14,17,18]

Auch wenn nicht alle Veränderungen Krankheitswert haben und die Grenzen fließend sind, steigt die Prävalenz von Begleiterkrankungen und funktionellen Einschränkungen mit dem Alter an. [19,20] Krebspatienten über 70 Jahre leiden unter durchschnittlich je 3 Komorbiditäten. [21] Diese können selbst oder durch die bestehende Komedikation auf vielfältige Weise mit der Krebsbehandlung interferieren.

Die beschriebenen Veränderungen bedingen auch häufigere atypische Verläufe, ein erhöhtes Risiko für Toxizität in Zusammenhang mit verschiedenen pharmakologischen Therapien und erhöhte operationsassoziierte Morbidität und Letalität.

Die physiologischen und pathologischen Vorgänge sind zwar typisch für das Altern allgemein, variieren aber individuell und je nach Organsystem stark in ihrer Ausprägung und zeitlichen Abfolge, so dass ältere Menschen eine sehr heterogene Gruppe darstellen. Das chronologische Alter bietet hier bestenfalls eine grobe Einordnung.

1.3.3 Messung von „biologischem“ Alter und Komorbiditäten

In Studien werden teilweise recht willkürliche Altersgrenzen meist zwischen 65 und 85 Jahren gezogen. Balducci schlägt als Orientierungspunkt (ab dem erhöhte Aufmerksamkeit bzw. Screeningmaßnahmen empfehlenswert sind) ein Alter von 70 Jahren vor, da die Inzidenz altersbedingter Veränderungen (und Risiko für erhöhte Toxizität etc.) zwischen 70 und 75 Jahren stark zunimmt. [14]

Ansätze, das biologische Alter anhand von biochemischen Parametern zu schätzen, wie z.B. das Messen von Entzündungsparametern, Albumin, D-Dimeren, Anämie oder der Telomerlänge, sind Gegenstand aktueller Forschung, aber meist (noch) zu unspezifisch bzw. störanfällig und nicht ausreichend für Therapieentscheidungen. [22–24] Eine Kombination verschiedener Parameter könnte in Zukunft Eingang in den klinischen Alltag finden.

Vor dem Hintergrund des erhöhten Nebenwirkungsrisikos und der sehr unterschiedlichen Lebenserwartung ist eine gute Einschätzung des biologischen Alters und individuellen Gesundheitszustandes aber sehr wichtig, da gerade in Fällen einer eingeschränkten Lebenserwartung neben maximaler Lebensverlängerung auch andere Behandlungsziele wie Lebensqualität Vorrang haben können. [25] Es muss abgeschätzt werden, ob eine Einschränkung der Lebenserwartung bzw. –qualität durch den Tumor und/oder die Therapie zu erwarten ist.

Bei der Orientierung kann hier ein dreistufiges Modell zur Einschätzung von Ressourcen und Vulnerabilität der Patienten hilfreich sein: „Fitte“ Patienten ohne wesentliche Vorerkrankungen, die im Alltag weitgehend unabhängig sind, können entsprechend ihrem biologisch jungen Alter meist eine Standardbehandlung erhalten. Andere Patienten leiden

unter mehreren Begleiterkrankungen, einem geriatrischen Syndrom bzw. sind bei sogenannten Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily life, ADL; z.B. Körperpflege, Ernährung, Toilettenbenutzung) auf Hilfe angewiesen. [14,26] Bei diesen gebrechlichen Patienten („frail“) sind die Kompensationsfähigkeiten schon im Alltag ausgeschöpft und es besteht ein stark erhöhtes Risiko therapiebedingter Komplikationen, weshalb oft die Symptomkontrolle im Vordergrund steht. Die große Gruppe der Patienten dazwischen, die unter leichten Einschränkungen leidet, wird als „vulnerable“ (verwundbar) bzw. „compromised“ bezeichnet. Bei ihnen ist häufig eine Therapieanpassung oder verstärkt unterstützende Maßnahmen nötig. [27]

Um herauszufinden wie „fit“ oder „frail“ ein Patient ist und um individuelle (Be)Handlungspläne zu erstellen, hat sich in der Geriatrie ein sogenanntes multidimensionales geriatrisches Assessment (CGA) etabliert. Ein solches Assessment beinhaltet verschiedene validierte Instrumente zur Erfassung u.a. des funktionellen Status, des Vorliegens von Demenz und Depression, des Ernährungsstatus, der Mobilität und sozialen Situation. [28]

Dieses Assessment lässt sich auf onkologische Patienten übertragen und führt auch bei diesen zur Erkennung von individuellen Veränderungen und Defiziten, die in der üblichen Anamnese und Untersuchung oft übersehen werden und ein Prädiktor für Komplikationen und schlechteres Outcome sein können. [29–31] Daraus ableiten lassen sich Änderungen des Behandlungsplans (z.B. Dosisreduzierung oder palliatives Konzept), aber auch Empfehlungen zu nicht onkologischen Interventionen, z.B. zur Optimierung der Ernährung, Dauermedikation oder Sturzprophylaxe, was sich wiederum positiv auf Therapieverträglichkeit bzw. Adherence, Überleben und Lebensqualität auswirken kann. [32,33]

Der Einsatz des CGA bei älteren onkologischen Patienten wird mittlerweile von vielen Fachgesellschaften empfohlen. [30,34,35] Auf Grund des erhöhten Personal –und Zeitaufwandes ist das CGA bei älteren onkologischen Patienten jedoch noch nicht etabliert. Eine mögliche Alternative sind eher kürzlich entwickelte kurze Screening-Tools wie z.B. G8 (Geriatric 8) oder GFI (Groningen Frailty Indicator), die Hinweise geben, welche Patienten von einem ausführlichen Assessment profitieren, aber auch ihrerseits schon prognostische Informationen liefern. [36–38]

Auch wenn verschiedenste Aspekte der Lebenssituation der Patienten für Therapieentscheidungen berücksichtigt werden müssen, nehmen Begleiterkrankungen (auf denen hier das Hauptaugenmerk liegt) eine sehr wichtige Rolle ein. Sie tragen wesentlich dazu bei wie fit oder gebrechlich ein Mensch ist und können sich auf vielfältige Weise auf das Überleben von Krebspatienten auswirken. Bezüglich ihrer verschiedenen möglichen Einflüsse auf Entstehung, Diagnose, Therapie und Verlauf einer Krebserkrankungen besteht noch viel Forschungsbedarf.

Die Häufigkeit von Komorbiditäten – also dem Auftreten zusätzlicher Krankheiten zu einer definierten Grunderkrankung – steigt mit dem Alter an, wirkt sich aber auch unabhängig von Alter negativ auf das Überleben aus. [21,39]

Um den prognostischen Einfluss von Begleiterkrankungen nicht nur einzeln, sondern auch in ihrer Summe abschätzen zu können, wurden zahlreiche Tools und Indices entwickelt.

Einige Autoren haben dazu unterschiedlich umfangreiche Listen von Nebendiagnosen aufgestellt (z.B. Elixhauser et al., Tammemagi et al.). Manche Indices bewerten die Schwere der Betroffenheit von Organsystemen (z.B. CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), Kaplan-Feinstein Index, ICED (Index of Coexisting Disease), ACE27 (Adult Comorbidity Evaluation-27) und andere beziehen verschieden gewichtete Einzeldiagnosen ein wie der Charlson Comorbidity Index (CCI). Die Validität all dieser Indices konnte in Studien gezeigt werden.

Der am häufigsten verwendete Index ist der Charlson Comorbidity Index. [40] Er wurde in den 80er Jahren von Mary Charlson et al. entwickelt und seitdem durch zahlreiche Studien als guter Prädiktor für Mortalität bestätigt, unter anderem bei Patienten mit Brustkrebs [41], Lungenkrebs [42], Tumoren des HNO-Bereichs [43], kolorektalen Karzinomen [44] und auch nichtmalignen Erkrankungen [45]. Auch in bevölkerungsbezogenen Studien [46,47] und verschiedenen Settings bei CRC-Patienten, z.B. postoperativ [48] oder bei Chemotherapiepatienten [49–51] zeigte der CCI prognostische Relevanz. Gezielt für lokale und lokoregionäre Therapien ist dies bisher kaum untersucht.

1.3.4 Studienlage

Die Entscheidungsfindung bei älteren Patienten wird durch mangelnde Evidenz erschwert, da sie in Studien häufig unterrepräsentiert sind, während sie einen Großteil der eigentlichen Krebspatienten ausmachen.

Bei einer Analyse von 495 Studien des US-amerikanischen National Cancer Institutes stellten Lewis et al. fest, dass nur 32 % der Studienpatienten, aber 61 % der tatsächlichen Krebspatienten über 65 Jahre alt sind. [52] Andere Autoren haben ähnliche Ergebnisse mit teilweise noch größeren Differenzen bei Patienten über 70 Jahren publiziert. [53,54] Zwar findet hier ein Umdenken statt und es gibt zunehmend Studien, insbesondere bzgl. Chemotherapie, die gezielt ältere Menschen miteinbeziehen. Insgesamt sind diese jedoch immer noch unterrepräsentiert, wie besonders bevölkerungsbasierte Studien zeigen. [55–57]

Die klinische Anwendbarkeit hängt aber wesentlich davon ab, ob die Studienpopulation repräsentativ für die Zielgruppe der Behandlung ist.

Die Unterrepräsentation älterer Menschen ist nur zum Teil durch Altersgrenzen in den Ein- und Ausschlusskriterien bedingt. Häufiger bewirkt der allgemeine Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen, Dauermedikation oder reduzierter Organfunktion mit eventuell nötiger Dosisanpassung eine Selektion zu Lasten älterer Studienteilnehmer. [52,58] Um repräsentative Daten zu erheben, ist es zwingend notwendig, auch Studien an „typischen“ – also älteren, vorerkrankten – Krebspatienten durchzuführen, auch wenn auf Grund der beschriebenen Heterogenität teilweise höhere Fallzahlen nötig sind. Die Analyse von Daten älterer Patienten als Subgruppen größerer Studien (die also trotz ihres Alters strenge Einschlusskriterien erfüllt haben) ist nur bedingt aussagekräftig – z.B. auf Grund ungenügender Größe der Subgruppen oder fehlender Berücksichtigung von Confoundern. [59]

Häufig sind auch organisatorische Probleme für den mangelnden Einschluss älterer Patienten verantwortlich, z.B. Probleme bei der Anreise oder Finanzierung, mangelnde Unterstützung zu Hause oder erhöhter Zeitaufwand bei Einschluss älterer Patienten. [60] Älteren Patienten wird letztlich auch seltener die Studienteilnahme angeboten. [61] Immer noch spielen verallgemeinerte Vorstellungen bzw. (nichtzutreffende) Vorurteile über das Alter eine Rolle, z.B. dass ältere Menschen keine Behandlung wollen oder diese sich nicht lohne.

Ältere Patienten wünschen aber meist auch eine Chemotherapie. [25,62] Insgesamt geht man davon aus, dass ältere Patienten eine Studienteilnahme nicht häufiger ablehnen als jüngere Patienten. [61,63] Selbst, wenn man eine mögliche Ablehnung der Patienten mit einbezieht, lässt sich das Ungleichgewicht so nicht ganz erklären, sodass vermutlich auch andere, noch unbekannte Faktoren zur Unterrepräsentation beitragen. [64]

Es gibt zahlreiche Belege, dass Chemotherapie auch bei älteren Patienten wirksam ist, sowohl adjuvant als auch palliativ und mit akzeptablen, häufig nicht vermehrten Nebenwirkungen. [7,65–67]

Sie sollte also niemandem nur auf Grund des Alters vorenthalten werden. [35] Das gilt auch für Operationen [68,69], wo die Mortalität zwar leicht erhöht ist, aber deutlich niedriger als bei Notfalloperationen [70], die sich so teilweise verhindern lassen. Dennoch gibt es Belege, dass oft das chronologische Alter ausschlaggebend für negative Therapieentscheidungen ist und ein stärkeres Gewicht hat als z.B. Komorbiditäten. [47,71,72]

Zusätzlich werden ältere Patienten seltener Spezialisten vorgestellt und die Diagnostik wird häufiger nicht komplett durchgeführt. [73] Insgesamt kommt es dazu, dass alte Menschen oft suboptimal therapiert werden. [51,74]

1.4 Therapieoptionen beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Wie in der Onkologie üblich, erfolgt auch beim kolorektalen Karzinom die Therapie stadiengerecht.

In den UICC-Stadien I-III steht die lokale chirurgische Sanierung im Vordergrund, zur Prognoseverbesserung begleitet je nach Stadium und Tumorlokalisation von neoadjuvanter und/oder adjuvanter Chemotherapie. Außerdem kommt, vor allem beim Rektumkarzinom, die Radiochemotherapie zum Einsatz [7].

Dank beständiger Weiterentwicklung der Therapieoptionen beträgt das 5-Jahres-Überleben beim lokalisierten CRC 90 %, bei regionaler Ausbreitung 70 %. [75]

Etwa 20-25% der Patienten aber weisen schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen auf [75,76]. Synchroner Lebermetastasen schränken das 5-Jahres-Überleben

auf 3,3% ein [77]. Innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose entwickeln zudem bis zu 50 % der Patienten metachrone Lebermetastasen, die sich ebenfalls stark negativ auf das Überleben auswirken.

Auch bei diesen Patienten (UICC-Stadium IV) wird häufig die chirurgische Entfernung des Primärtumors in Betracht gezogen, unter anderem, um Komplikationen wie Ileus oder Perforation mit entsprechenden Notfall-Operationen und hoher Mortalität zu vermeiden.

Für die Prognose besonders entscheidend sind in diesen Fällen meist die Lebermetastasen. Ohne Behandlung sind sie mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. In einer älteren Studie, die heute so nicht mehr durchführbar wäre, verfolgten Stangl et al. zwischen 1980 und 1993 den Krankheitsverlauf von insgesamt 484 Patienten mit damals nicht behandelbaren kolorektalen Lebermetastasen. Es zeigte sich ein medianes Überleben von 7,5 Monaten. [78] Ähnliche und noch schlechtere Ergebnisse wurden von anderen Autoren publiziert. [79,80]

1.4.1 Operative Therapie

Die Resektion der Metastasen ist bis heute Goldstandard und einzige sicher kurative Option, ihr therapeutischer Nutzen wurde in zahllosen Studien belegt. [81,82]

Insgesamt kann heute nach Resektion der Lebermetastasen ein 5-Jahres-Überleben von ca. 30-40 % erreicht werden. [81,83,84] Auch wenn extrahepatische Metastasen vorliegen, ist eine Resektion von Lebermetastasen oft sinnvoll und führt noch zu einem 5-Jahres-Überleben von 18-29 %. [85]

Nach erfolgreicher R0-Resektion entwickeln jedoch zahlreiche Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung hepatische und extrahepatische Rezidive. [86] Auch in diesen Fällen kann eine (erneute) Resektion zu einem deutlich verbesserten Überleben führen. [87]

Können die Metastasen nicht vollständig entfernt werden, ist auch eine R1-Resektion sinnvoll, da damit teilweise ähnliche Überlebenszeiten erreicht werden können. [88]

Es existiert keine allgemeine Definition resektabler Lebermetastasen, aber auf jeden Fall können heute viel mehr Lebermetastasen als früher entfernt werden. [77] Statt der anatomischen Resektion sind mittlerweile auch parenchymsparende nicht anatomische

Resektionen akzeptiert, da sie vergleichbare Langzeitergebnisse liefern. [89] Die simultane Resektion von Primärtumor und Lebermetastasen hat sich als sicher und effektiv bewährt.

Einschränkend ist oft die Tatsache, dass nach der Resektion 20-30% funktionsfähiges Lebergewebe verbleiben sollten, um ein Leberversagen zu vermeiden. [90] Hier kann eine neoadjuvante Chemotherapie oder portalvenöse Embolisation mit Hypertrophie der Restleber in einigen Fällen eine Resektion ermöglichen. [85]

Trotz all dieser Ansätze ist für bis zu 80% der Patienten mit Lebermetastasen eine Resektion nicht möglich. [91,92]

1.4.2 Systemische Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie kann bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom in verschiedenen Situationen eingesetzt werden.

Ob bei R0-resezierbaren Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie (mit entsprechender Verzögerung der Resektion) durchgeführt werden sollte, ist noch umstritten. [93] Der möglichen frühen Behandlung von Mikrometastasen steht die Verzögerung der Operation und die Reduzierung chemotherapeutischer Optionen im Rezidivfall gegenüber. Einige Autoren konnten Trends zu längerem progressionsfreien und Gesamtüberleben nachweisen, allerdings auch vermehrt postoperative Komplikationen. [94]

Eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion von Lebermetastasen ist schon relativ verbreitet, aber auch hier ist die Datenlage noch nicht befriedigend.

Zahlreiche Studien konnten eine Verlängerung des symptomfreien Überlebens nachweisen, in Bezug auf das Gesamtüberleben sind die Ergebnisse weniger klar. [95,97]

Der Einsatz systemischer Chemotherapie bei primär irresektablen Lebermetastasen beruht auf einer eindeutigeren Datenlage. Durch diese Therapie kann in vielen Fällen eine Stabilisierung oder aber sekundäre Resektabilität mit guten Ergebnissen (5-Jahresüberleben bis 33 %) erreicht werden. [98] Wenn durch die Konversionstherapie eine kurative Resektion ermöglicht wird, sind sogar 5-Jahres-Überlebensraten von 50 % möglich. [99]

Auch beim CRC mit primär irresektablen Metastasen kommt heute meist eine Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil und Folinsäure mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan zur Anwendung, die ergänzt werden kann durch Antikörper wie Bevacizumab oder Cetuximab. So können mediane Überlebenszeiten von teilweise über 30 Monaten erreicht werden. [100–102] Im Gegensatz zu vorher üblichen Schemata mit 5-Fluorouracil und Folinsäure und einem medianen Überleben von etwa 12 Monaten wurde durch Entwicklung der neueren Substanzen ein deutlicher Fortschritt erzielt. [103] Auch bei älteren Patienten haben sich diese Therapieschemata als wirksam und verträglich (teilweise auch dosisreduziert) erwiesen. [56,57,104]

Durch Dreifach-Kombinationen wie Folfoxiri (Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan) können zum Teil signifikant bessere Ansprechraten (34 vs. 60%) und Überleben bis über 20 Monate erreicht werden, allerdings zum Preis höherer Toxizität. [105,106]

Bei Patienten ohne tumorbedingte Beschwerden, bei denen eine spätere Resektion keine Option ist und/oder schwere Komorbiditäten bestehen, wird häufig eine weniger intensive Monotherapie, z.B. mit Fluoropyrimidin, in Erwägung gezogen. [7]

Trotz der Entwicklung neuer, wirksamer Substanzen liegt das 5-Jahresüberleben bei CRC mit Fernmetastasen insgesamt aber weiterhin bei nur 16 %. [3]

1.4.3 Lokale und Lokoregionäre Therapien/Interventionelle Verfahren

In Fällen, wo Resektion oder Chemotherapie nicht möglich sind oder keine ausreichende Tumorkontrolle ermöglichen, bieten lokale bzw. lokoregionäre Verfahren eine vielversprechende Alternative: Über einen minimalinvasiven Zugang und meistens ohne die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie bewirken diese Methoden eine Reduktion der Tumormasse unter Schonung von gesundem Gewebe. Hierzu können verschiedene Verfahren genutzt werden: Bei der Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, LITT (Laserinduzierte Thermische Tumorablation) oder HIFU (hochintensiver fokussierter Ultraschall) wird der Tumor mittels Hitze, bei der Kryoablation durch Kälte behandelt. Bei der interstitiellen Hochdosis-Brachytherapie, Y90-Radioembolisation und Stereotaxie (sowie der konventionellen Radiatio) kommt Strahlung zum Einsatz. Außerdem können chemische Effekte genutzt werden, z.B. bei der Applikation von Chemotherapeutika in die

lebensversorgenden Arterien im Rahmen einer TACE (Transarterielle Chemoembolisation) oder HAI (Hepatic Arterial Infusion). Einige Verfahren wie die TACE und Radioembolisation bewirken zusätzlich eine Embolisation.

Durch diese Therapien kann so, relativ nebenwirkungsarm und sicher, eine lokale Tumorkontrolle bzw. Stabilisierung der Erkrankung erreicht und letztendlich das Überleben der Patienten verlängert werden. [107]

Diese Verfahren sind für kolorektale Lebermetastasen auf Grund ihrer Häufigkeit besonders gut untersucht, aber auch bei anderen, primären und sekundären Lebermalignomen und Tumormanifestationen an anderen Organen, z.B. Lymphknoten und Lunge, anwendbar.

Auf die in unserer Studie untersuchten Therapien wird hier kurz näher eingegangen.

1.4.3.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) wird seit den frühen 90er Jahren durchgeführt [108,109] und ist mittlerweile ein weit verbreitetes Verfahren, das sowohl intraoperativ als auch perkutan eingesetzt werden kann. Zu Grunde liegt die Anlage eines hochfrequenten Wechselstroms über eine teilweise isolierte Elektrode, welcher zu Erwärmung des Gewebes durch Resonanz und dadurch letztlich zu Eiweißdenaturierung und Koagulationsnekrosen führt. [110,111] Für die notwendige Bildgebung eignen sich Sonographie sowie CT oder MRT.

In Studien zeigen sich lokale Kontrollraten von 61% [112] bis 97% [113]. Das mediane Überleben liegt (u.a. je nach Patientenselektion) zwischen 24 und 36 Monaten [112,114], in einigen Studien bis 59 Monate. [115]

Neben Patientenselektion werden die Ergebnisse auch durch die unterschiedlichen Zugangswege beeinflusst. Ein offen chirurgischer Zugang war in einigen Studien mit geringerer Lokalrezidivrate und längerem tumorfreiem Überleben assoziiert, unter anderem, da während des Eingriffs oft weitere, zuvor nicht diagnostizierte, aber behandelbare Metastasen entdeckt werden. [116,117]

Nach RFA der Lunge wurden Überlebensraten von bis zu 30 Monate berichtet. [118,119]

Für solitäre Lebermetastasen bis 3 cm sind die Ergebnisse teilweise mit denen der Resektion vergleichbar, aber randomisierte kontrollierte Studien fehlen bislang. [120–122]

Allgemein gilt die RFA (besonders wenn perkutan durchgeführt) als sichere und effektive Methode. Ernsthaftige Komplikationen treten lediglich bei ca. 1-5% der Interventionen auf. [123–125] Unerwünschte Effekte sind neben den typischen punktionsassoziierten Risiken (Blutung, Entzündung, Leberabszesse) das sogenannte Postablationssyndrom mit grippeartigen Beschwerden bei bis zu 30% der Ablationen. [126] Besonders bei Einsatz an der Lunge kann es auch zu einem Pneumothorax oder Pleuraerguss kommen, die aber meistens nicht behandlungsbedürftig sind. [127]

Das Risiko für Stichkanalmetastasen ist von der Tumorentität abhängig und wird generell als niedrig (ca. 1-4 %) betrachtet. [128] Durch Verfahren wie „Track Ablation“, d.h. Ablation des Stichkanals beim Entfernen der Elektrode, kann es möglicherweise weiter reduziert werden.

Außerdem können durch die Hyperthermie Schäden an Gallenwegen, Blutgefäßen und anderen Verdauungsorganen (z.B. Gallengangsstenosen, Thrombosen, Fisteln, Perforationen) auftreten. Je nach Lage der Läsion (besonders im Leberhilus) kann dadurch eine komplette Ablation unmöglich gemacht werden.

Eine weitere Einschränkung der RFA und anderer thermischer Ablationsmethoden entsteht durch die Tatsache, dass benachbarte Blutgefäße (ab ca. 3 mm) bzw. die Blutversorgung des Tumors selbst zu beträchtlichen Kühlungseffekten führen können (sogenannter „heat-sink effect“) und die maximal erreichbare Größe der Nekrose so beschränkt wird. [129] Auch durch eine gewisse Barrierewirkung der Nekrose selbst kann ab einem bestimmten Punkt die weitere Hitzeausbreitung verhindert werden.

Trotz Weiterentwicklung der Technik wie z.B. leistungsfähigeren Generatoren, gekühlten oder expandierbaren Ablationssonden, Veränderung der lokalen Durchblutung durch Gefäßokklusion [130] oder Umpositionierung der Nadel gilt eine Läsionsgröße von 5 cm bei einer bzw. 3,5 cm bei mehreren Läsionen als Obergrenze für eine erfolgreiche RFA. [131]

1.4.3.2 Interstitielle Hochdosis-Brachytherapie

Können die übrigen Verfahren nicht eingesetzt werden, z.B. bei größeren Läsionen (> 5 cm) oder ungünstiger Lage (nahe größerer Blutgefäße oder Gallengänge) ist die interstitielle High Dose Rate Brachytherapie (HDBRT) eine weitere Option, bei der zur Ablation eine Strahlenquelle mit Iridium 192 eingesetzt wird. [132]

Der perkutane Einsatz ist nicht nur wenig invasiv, sondern ermöglicht nach CT-oder MR-gestützter Anlage der Katheter im Zielvolumen und Fixierung der Applikatoren mittels Hautnaht eine äußerst exakte Planung und Dosimetrie. Die Bestrahlung ist mit sehr hohen Dosen im Zielvolumen komplikationsarm möglich; ein steiler Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens ermöglicht den Schutz von Risikoorganen. [133,134] Durch die ferngesteuerte Applikation in Afterloading-Technik ist das Personal keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Neben der Fixierung der Applikatoren ist die einmalige Bestrahlung ein weiterer Vorteil gegenüber der perkutanen fraktionierten Bestrahlung.

Die Studienlage zur Brachytherapie ist insgesamt noch deutlich geringer als für die RFA. An unserem Institut zeigte sich 12 Monate nach Therapie eine lokale Tumorkontrolle von bis zu 95 % beim HCC [135] und 70% beim CRC [136]. Das mediane Überleben war 23,4 Monate (bei CRC-Patienten) [137]. Die Arbeitsgruppe von Collettini et al. berichtete eine lokale Tumorkontrolle von 88 % nach 12 Monaten und ein medianes Überleben von 18 Monaten nach HDRBT kolorektaler bzw. 20,24 Monate nach HDRBT verschiedener Lebermetastasen. [138,139]

Brachytherapierte Patienten, die nach der ersten Progression eine erneute Brachytherapie und zusätzliche Salvage-Chemotherapie erhielten, zeigten ein medianes Überleben von 26,3 Monaten im Vergleich zu 22,2/19,3 Monaten bei alleiniger Brachy-/Chemotherapie und 11,1 Monaten ohne weitere Therapie. [137]

Auch andere Tumorlokalisationen wie Lunge (91 % Kontrollrate nach 12 Monaten; [140]) und zahlreiche andere fast überall am Körper [141] können erfolgreich und sicher mit der HDRBT behandelt werden.

Auch bei intensiv vorbehandelten Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung kann die Brachytherapie nach bisherigen Erfahrungen ausreichend sicher durchgeführt werden. Nach der Behandlung auftretende Allgemeinsymptome wie Übelkeit und Erbrechen (in unserer

Erfahrung nur gering ausgeprägt) und allgemeinen Risiken der Punktion sind meist gut behandelbar [135]. Das Auftreten von Majorkomplikationen betrug in unserer Klinik bisher etwa 2,4 %. Auch Pleuraergüsse und Pneumothoraces (besonders bei Behandlung der Lunge) sind beschrieben. In unserer Klinik wurde ein Auftreten von Stichkanalmetastasen bei ca. 1% der eingelegten Katheter beobachtet. [142]

Bezüglich Effektivität und Komplikationen ist zu beachten, dass die Brachytherapie auch bei sehr großen Tumoren angewendet werden kann und gegenüber der Operation, aber auch anderen lokalen Verfahren wie z.B. der RFA einer negativen Selektion unterliegt.

1.4.3.3 Y90-Radioembolisation

Bei disseminiertem Befall der Leber sind die vorgenannten lokalen Verfahren nicht geeignet. Abgesehen von systemischen Therapien gibt es in diesen Fällen noch verschiedene lokoregionäre Ansätze, die eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration am Tumor unter Schonung des gesunden Lebergewebes ermöglichen. Dem liegt das Prinzip zu Grunde, dass die Tumorzellen in der Leber hauptsächlich über arterielle Gefäße versorgt werden, die gesunden Hepatozyten aber portalvenös. [143]

Eine vielversprechende Anwendungsmöglichkeit ist die relativ neue Technik der Radioembolisation, die auch bei ausgedehntem Leberbefall von über 20 % erfolgreich zur Anwendung kommt.

Über einen transfemorale Zugang werden Glas- oder Kunstharzmikrosphären, an die das radioaktive Isotop Yttrium-90 gebunden ist, direkt in die Leberarterie appliziert. Die Sphären akkumulieren in kleinen Tumorgefäßen und führen zu Tumordestruktion durch Gefäßembolisation und Bestrahlung.

Auch bei Patienten mit weit fortgeschrittener Krankheit, denen bis vor wenigen Jahren keinerlei Therapieoptionen mehr angeboten werden konnten, ist so häufig zumindest eine Stabilisierung der Krankheitssituation möglich. Es zeigte sich ein medianes Überleben von 8,3 bis 12,6 Monaten. [144–146].

Auf Grund der zahlreichen Vorbehandlungen ist der alleinige Effekt der SIRT schwer zu beurteilen. In einer Matched-Pair Analyse von 58 Patienten zeigten R. Seidensticker et al.

eine signifikante Überlebensverlängerung durch Y90-Radioembolisation und Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu BSC allein (8,3 vs. 3,5 Monate). [144] Eine weitere retrospektive Studie von Bester et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen (medianes Überleben 12 Monate nach Y90-RE und 6,3 Monate mit BSC allein). [147]

Eine Anwendung in früherem Krankheitsstadium kombiniert mit systemischer Chemotherapie erbrachte deutlich bessere Überlebenszeiten bis über 36 Monate. [148] Auch andere Studien belegen Überlebensvorteile durch die Kombination von Radioembolisation und Chemotherapie. [149,150]

Nach erfolgreicher Radioembolisation eröffnen sich bei einigen Patienten wieder andere Therapieoptionen wie Chemotherapie, RFA [151] und in Einzelfällen sogar eine Resektion [152].

Wenn auch erst in Einzelfällen erprobt, kann die Radioembolisation auch in der Lunge zum Einsatz kommen. [153]

Insgesamt ist die Y90-Radioembolisation gut verträglich und das Risiko für schwere Nebenwirkungen gering. [147,154,155] Um ein Abströmen der Mikrosphären über Kollateralgefäße in andere Verdauungsorgane oder die Lunge mit entsprechend schweren Nebenwirkungen zu vermindern, müssen vor der eigentlichen Therapie entsprechende Gefäße z.B. durch eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) dargestellt und wenn nötig verschlossen werden. Unerwünschte Effekte wie Fatigue, abdominelle Schmerzen und Übelkeit, gastrointestinale Ulcera und mit der Katheterisierung einhergehende Risiken sind in der Regel gut beherrschbar. [144,156]

Eine spezielle, in schweren Fällen lebensbedrohliche Nebenwirkung ist die REILD (Radioembolization induced liver disease), die mit Ikterus, Aszites und Bilirubin- bzw. teilweise AP-Anstieg sowie Pleuraergüssen assoziiert ist. Zu Grunde liegt eine strahlungsbedingte Obstruktion von Sinusoiden, vergleichbar mit einer veno-occlusive disease (VOD). [157] Bei vorbestehender Leberschädigung, z.B. durch Chemotherapie, ist das Risiko für eine REILD erhöht. [157,158] Das Auftreten dieser Komplikation kann durch ein zweizeitiges Vorgehen gesenkt werden [159]. Dabei wird zunächst nur ein Leberlappen und im Abstand von ca. 6 Wochen, wenn von einer beginnenden Regeneration der Hepatozyten auszugehen ist, der andere Leberlappen behandelt.

1.5 Zielstellung

Lokale und lokoregionäre Therapien sind vielversprechende Therapieoptionen für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, vor allem, da sie auch dann zum Einsatz kommen können, wenn auf Grund von Krankheitsstadium oder Vorerkrankungen eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich ist.

Gerade bei älteren und multimorbiden Patienten ist jedoch die allgemeine Studienlage noch unzureichend.

Daher widmet sich die vorliegende Arbeit der Frage, ob und wie Komorbiditäten (gemessen mit dem Charlson Comorbidity Index, CCI) und Patientenalter das Überleben nach lokalen und lokoregionären Therapien beeinflussen.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg unterhält eine Studiendatenbank (ASENA), in die alle für interventionelle Therapien evaluierten Patienten nach ihrer schriftlichen Einwilligung aufgenommen werden. Aus dieser Studiendatenbank wurden die für die Studie relevanten Patientendaten erhoben: demografische Daten, Daten zu Erstdiagnose incl. Staging und Grading, Zeitpunkt der Entwicklung von Metastasen, Informationen zu vorbestehender Komorbidität und Charlson Comorbidity Index (CCI), Anzahl und Art der lokalen und lokoregionären Therapien und Überleben nach den Therapien. Außerdem wurden vorherige und begleitende Therapien (Operationen, Chemotherapie, Radiatio) und Laborwerte (AP; CEA; CA 19-9) zum Zeitpunkt der ersten lokalen/lokoregionären Therapie erfasst.

Fehlende Daten wurden mit Hilfe des Radiologieinformationssystems – MEDOS – und durch Kontaktieren der mitbehandelnden niedergelassenen Ärzte ergänzt.

Follow-Up Daten wurden bis 2013 gesammelt, für mindestens 1 Jahr nach der ersten Therapie oder bis zum Tod des Patienten.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit kolorektalem Karzinom (ICD-10 C18, C19, C20), die zwischen 2006 und 2010 mindestens eine RFA, HDR-BT oder Y90-RE in Magdeburg erhalten haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen grundlegende Daten wie Sterbedatum oder Begleiterkrankungen nicht zu ermitteln waren. Insgesamt schlossen wir somit 266 Patienten (179 männlich, 87 weiblich, medianes Alter 66,5 zum Zeitpunkt der ersten Therapie) in die Studie ein.

2.3 Messung der Komorbidität

Um den Einfluss der Begleiterkrankungen der Patienten auf das Überleben abschätzen zu können, wählten wir den Charlson Comorbidity Index (CCI) [40], da er einfach und ohne spezielles Training und Handbücher anzuwenden ist, für die Anwendung bei älteren Menschen und verschiedenen Krebserkrankungen validiert ist und in seiner modifizierten Version auch das Alter mit einbezieht. [160] Der Charlson Comorbidity Index wurde in den 80er Jahren von Mary Charlson et al. entwickelt, in dem sie den Einfluss verschiedener Erkrankungen auf die 1-Jahres-Mortalität ihrer Patienten ermittelten. Basierend auf der Stärke ihrer Assoziation mit der Mortalität wurden 19 Diagnosen mit unterschiedlicher Gewichtung (je 1-6 Punkte) in den Score eingeschlossen. Die Summe dieser Punkte (theoretisch 0-30) ist ein guter Prädiktor für das Outcome und die Mortalität. Die Diagnosen sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

Der Index wurde seitdem in größeren Populationen und vielen verschiedenen Settings, unter anderem an Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen, eingesetzt. Validität und Reliabilität des Index wurden nachgewiesen. [161]

In Anlehnung an andere Arbeiten [162–165] erstellten wir eine Diagnosenliste, mit der wir den CCI anhand der ICD-10 kodierten Diagnosen errechnen konnten.

Um den Einfluss des Alters mit einzubeziehen, errechneten wir auch eine modifizierte Version des Index, den Charlson-Age-Comorbidity Index (CACI) [160], bei dem für jedes vollendete Jahrzehnt über 50 ein Punkt addiert wird. Wie üblich wurde die Grunderkrankung, das metastasierte CRC, bei der Berechnung ausgeschlossen.

Für die Auswertung verglichen wir das Outcome von Patienten mit schwerer Komorbidität (CCI von 3 und mehr Punkten) mit dem von entsprechend weniger schwer erkrankten (CCI 0-2 Punkte).

Da dies nicht im Charlson Score erfasst wird, ermittelten wir zusätzlich, ob bei den Patienten eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie oder Adipositas vorlag.

Tabelle 2.1: Zusammensetzung des Charlson Comorbidity Index [40]

Punkte *	Erkrankung
1	Myokardinfarkt, Koronare Herzkrankheit (KHK) Herzinsuffizienz Periphere Gefäßerkrankung (incl. Thrombosen und Lungenembolie) Zerebrale Gefäßerkrankung Demenz Chronische Lungenerkrankung Erkrankung des Bindegewebes Ulkus Leichte Lebererkrankung Diabetes ohne Komplikationen
2	Diabetes mit Endorganschäden Hemiplegie Moderate/schwere Nierenerkrankung Tumor ohne Metastasen (incl. Leukämie, Lymphome)
3	Moderate/schwere Lebererkrankung
6	Metastasierter solider Tumor (CRC ausgeschlossen) AIDS
8	AIDS und Tumor

* Altersadjustierter Index (CACI): ein Punkt zusätzlich für jedes vollendete Jahrzehnt über 50

2.4 Durchführung der Therapien

Während des Beobachtungszeitraums wurden bei den eingeschlossenen Patienten insgesamt 732 Interventionen durchgeführt. Die Indikationsstellung sowie weitere Therapieplanung bei Progress erfolgten durch ein multidisziplinäres Team.

Die Therapien wurden üblicherweise in Analgosedierung (Fentanyl und Midazolam in individueller Dosierung) und Lokalanästhesie (Lidocain) an der Punktionsstelle durchgeführt und gut toleriert.

2.4.1 Radiofrequenzablation

Die RFA wurde für einzelne, kleinere Leber- und Lungenmetastasen (bis 3 cm) eingesetzt und unter CT-Kontrolle (seltener MRT) mittels LeVeen- (LeVeen®, Boston Scientific, Natick, United States) oder RITA-Applikator (Starburst Semi-Flex®, AngioDynamics, Mountain View, Canada) entsprechend den Herstellerangaben durchgeführt.

Zur Entfernung des Applikators wurde üblicherweise die Pull-Back-Technik/Track Ablation zur Verhinderung von Stichkanalmetastasen eingesetzt.

Insgesamt erfolgten bei den Studienpatienten 21 Leber- und 77 Lungeninterventionen mittels Radiofrequenzablation.

2.4.2 Interstitielle Brachytherapie

Da sie nicht wie die RFA grundsätzlichen Beschränkungen bezüglich Metastasengröße oder Gefäßnähe unterliegt, wurde die HDRBT für oligonoduläre bzw. größere (> 3cm) Leber (n=422) - und Lungenläsionen (n=52) sowie für alle Lymphknotenmetastasen (n=9) und andere Lokalisationen wie Nebenniere (n=8) eingesetzt.

Die Positionierung der Applikatoren (Eupromed, Germany oder Nucletron, Veenendaal, Niederlande) erfolgte, wie in unserer Klinik üblich, überwiegend mittels Durchleuchtungs-CT (Siemens, Deutschland), alternativ unter MR-Fluoroskopie am offenen 1,0-T MRT (Panorama, Phillips, Niederlande).

Dann erfolgte ein kontrastmittelgestütztes (Ultravist-370) Spiral-CT in Atemanhalte-technik mit einer Schichtdicke von 3 mm. Anhand dieser CT-Daten erfolgte die genaue 3D-Bestrahlungsplanung (Oncentra®/ Plato, Nucletron, Veenendaal, Niederlande bzw. Abacus/Brachyvision, Varian Medical Systems, USA).

Es wurde ein High Dose Rate Afterloadingsystem (Gammamed, Varian, USA) eingesetzt mit Iridium-192 als Strahlenquelle (10 Ci Aktivität). Um eine sichere Ablation zu gewährleisten, wurde eine Zieldosis von 20 Gy tumorumschließend pro Einzelsitzung angestrebt. [137]

Im Anschluss an die Bestrahlung wurden die Katheter unter Applikation von Gelfoam oder Fibrinkleber entfernt. Die Nachsorge erfolgte mittels MRT der Leber, zunächst 6 Wochen und dann alle 3 Monate nach dem Eingriff. [132,136,166]

2.4.3 Y90-Radioembolisation

In Fällen von diffuser Lebermetastasierung wurden die Patienten für die Radioembolisation evaluiert. In unserer Kohorte wurden insgesamt 142 derartige Interventionen bei 96 Patienten durchgeführt.

Wie in unserer Klinik üblich erfolgte ein sequentielles Vorgehen, um ein Abströmen der Mikrosphären über Kollateralgefäße in Lunge oder andere Verdauungsorgane mit entsprechenden schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verhindern. [167] Zunächst wurden mit Hilfe einer Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) kollaterale Arterien ermittelt und ggf. mit Metallspiralen (Coils) verschlossen. Anschließend wurde mit Technetium markiertes makroaggregiertes Albumin (Tc-99m-LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau, Germany) appliziert, welches auf Grund ähnlicher Partikelgröße auf die spätere Verteilung der SIR-Sphären schließen lässt. Mittels Szintigraphie (Gamma-Kamera E.CAM 180, Siemens, Erlangen, Germany) konnte der Leber-Lungen-Shunt quantifiziert werden. Die Dosis wurde an Hand von Tumormasse und Körperoberfläche (body surface area method) berechnet und bei ausgeprägtem Leber-Lungen-Shunt (>10%) entsprechend reduziert. [168] Zusätzlich wurde mittels SPECT-Scan Tc99m-MAA außerhalb des Therapiebereichs ermittelt und wenn nötig Angiografie und Coiling wiederholt.

Erst danach wurden die mit dem Beta-Strahler Yttrium 90 (Halbwertszeit 64h; mittlere Energie 0.96 MeV) beladenen Kunstharzsphären (SIR-Spheres[®], Sirtex Medical, Lane Cove, Australia) über einen transfemorale Katheter appliziert. Seit 2007 wurde in Magdeburg in der Regel die sequentielle Therapie beider Leberlappen durchgeführt, um die Gefahr einer Leberschädigung zu vermindern. [159]

2.5 Statistische Analyse

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel®. Aus Datenschutzgründen wurden den Patienten zufällige ein- bis vierstellige Identifikationsnummern zugewiesen. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 21.0 (IBM®, New York, USA) genutzt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung mit Ermittlung von Mittelwert/Median, Minima und Maxima bzw. absoluten und relativen Häufigkeiten je nach Datenniveau. Um den Einfluss des Alters abschätzen zu können, verglichen wir Patienten bis einschließlich 70 Jahre mit entsprechend älteren Patienten.

Baseline-Variablen (inkl. CCI, CACI und Einzeldiagnosen) wurden zunächst in einer univariaten Cox-Regression bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben analysiert. Alle Variablen mit $p < 0,1$ wurden dann in ein multivariates Cox-Model eingeschlossen. In der multivariaten Analyse wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet. Häufigkeiten bei den Komorbiditäten wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Die Visualisierung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.

3. Ergebnisse

In die Studie wurden 266 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (ICD 10 C18, C19 oder C20) eingeschlossen, die in Magdeburg zwischen 2006 und 2010 mindestens eine RFA, HDRBT oder Y90-RE erhalten haben. Insgesamt wurden bei diesen Patienten 732 Interventionen durchgeführt mit einem Median von 2 pro Patient (Range 1-12). Unter den Patienten waren 179 Männer (67,3 %) und 87 Frauen (32,7 %).

3.1 Gesamtüberleben

Das mediane Überleben nach Erstdiagnose betrug 47,6 Monate nach der Kaplan-Meier-Methode, minimal 4,37 und maximal 211,98 Monate.

Das mediane Überleben nach der ersten lokalen bzw. lokoregionären Therapie in unserer Klinik betrug insgesamt 14,06 Monate mit einem Minimum von 0,89 und einem Maximum von 85,65 Monaten. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 20 der Patienten. Deren Follow-Up-Zeit betrug zwischen 39,9 und 85,7 Monate, durchschnittlich 55,44 Monate. Nach einem bzw. zwei Jahren lebten noch 149 bzw. 83 Patienten, die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten waren 56,02 % und 31,2 %. Die Überlebenskurve aller Patienten nach der ersten lokalen oder lokoregionären Therapie ist in Abb. 3.2 dargestellt.

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0.8$).

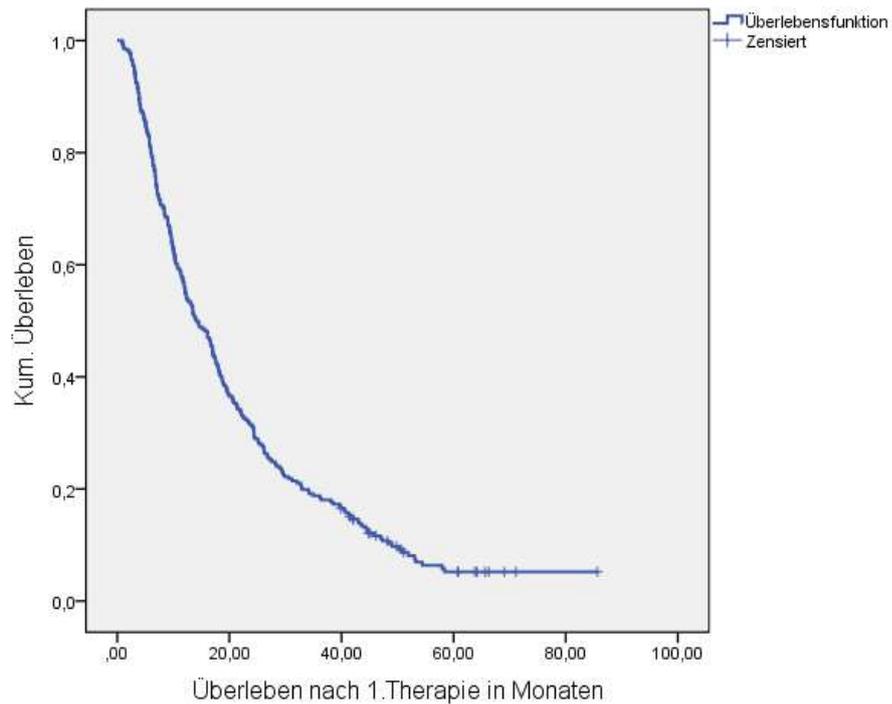


Abb. 3.1: Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der ersten interventionellen Therapie in Magdeburg

3.2 Alter und Überleben

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 63 Jahre (Range 34 – 86 Jahre) und 66 Jahre (Range 35 – 90 Jahre) zum Zeitpunkt der ersten interventionellen Therapie in Magdeburg. Das Alter bei dieser ersten Therapie war für die weitere Auswertung maßgeblich und die entsprechende Altersverteilung ist in Abb. 3.2 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren 177 Patienten (66,5%) 70 Jahre alt oder jünger und 89 (33,5%) älter als 70 Jahre.

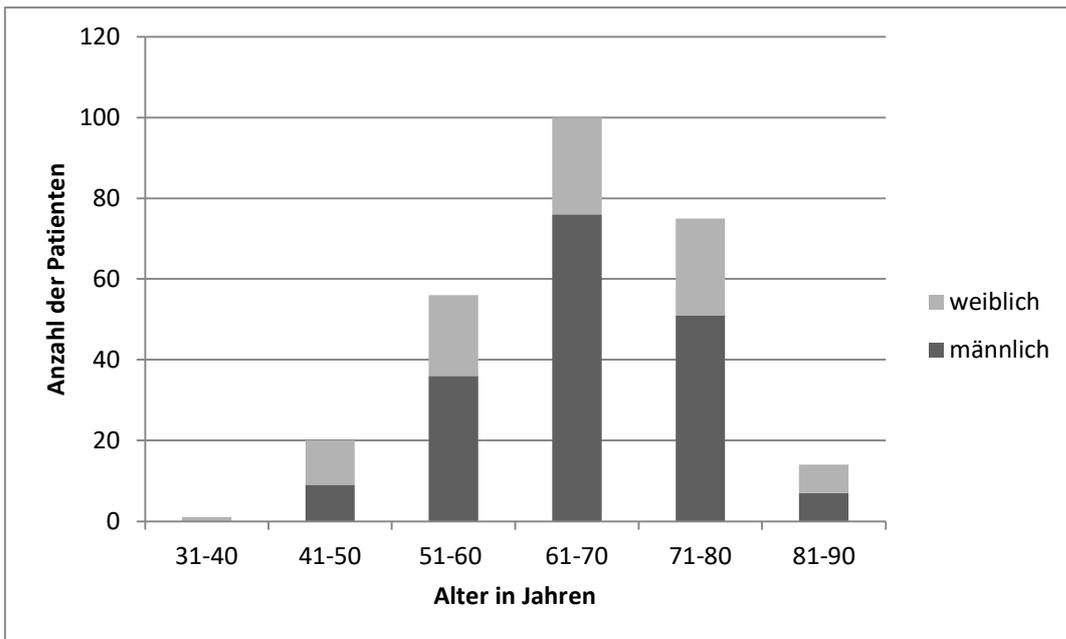


Abb. 3.2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten lokalen/lokoregionären Therapie in Magdeburg

Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt nach Kaplan Meier, betrug 13,2 Monate für Patienten bis 70 Jahre und 16,6 Monate für Patienten über 70 Jahre. Die Überlebenskurven sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen war nicht signifikant ($p=0.19$; Cox Regression).

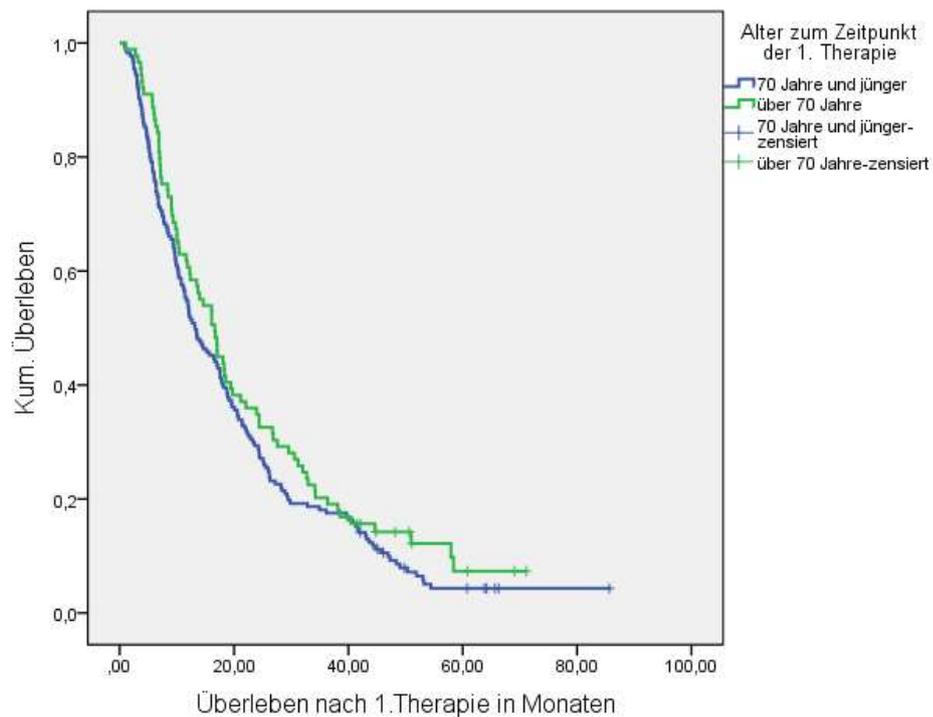


Abb. 3.3: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

3.3 Tumorstadium und Entwicklung von Metastasen

Der Primärtumor war bei 151 Patienten im Kolon lokalisiert (ICD-10: C18; 56,77 %), bei 18 Patienten am rektosigmoidalen Übergang (ICD-10: C19; 6,77 %) und bei 98 Patienten im Rektum (ICD-10: C20; 36,84 %). Der pTNM-Status sowie das Grading (G) bei Erstdiagnose sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tab. 3.1: pTNM-Status und Grading der Patienten bei Erstdiagnose

T	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	M	Anzahl (%)	G	Anzahl (%)
pT1	3 (1,1 %)	pN0	74 (27,8 %)	M0	100 (37,6 %)	G1	6 (2,3 %)
pT2	26 (9,8 %)	pN1	84 (31,6 %)	M1	166 (62,4 %)	G2	164 (61,7 %)
pT3	187 (70,3 %)	pN2	94 (35,3 %)			G3	44 (16,5 %)
pT4	40 (15,0 %)	pN3	1 (0,4 %)			G4	1 (0,4 %)
pTx	10 (3,8 %)	pNx	13 (4,9 %)			Gx	51 (19,2 %)

Insgesamt 179 Patienten (67,29%) wiesen schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befallene Lymphknoten auf (N1-3) und überlebten signifikant kürzer als Patienten ohne initiale Lymphknotenmetastasen (medianes Überleben 13,1 vs. 17 Monate); der Unterschied war aber nur in der univariaten Analyse signifikant ($p=0.004$ multivariat $p=0,25$). Das Überleben je nach Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose ist in Abb. 3.4 dargestellt.

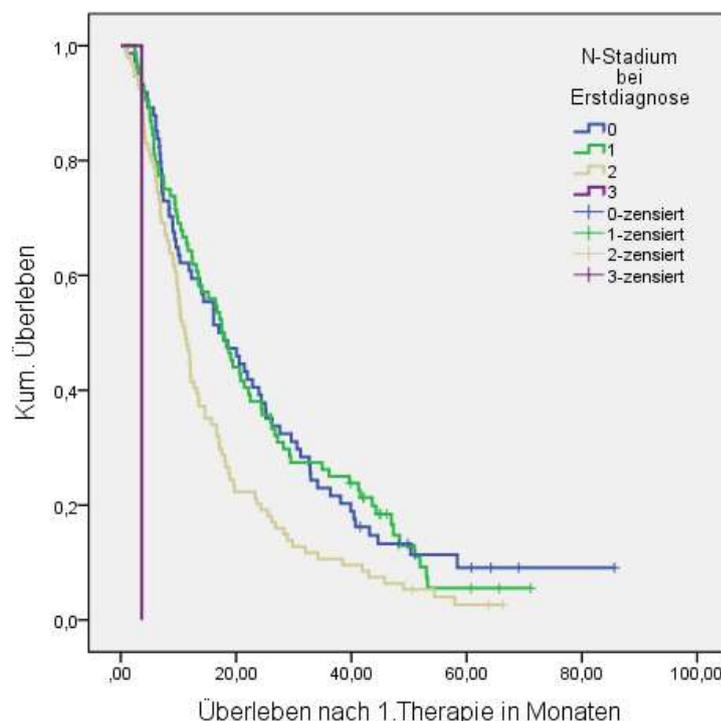


Abb. 3.4: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

Im Verlauf (bis zur ersten Therapie) auftretende Lymphknotenmetastasen waren ebenfalls mit kürzerem Überleben assoziiert (medianes Überleben 9.8 vs. 16.1 Monate;), jedoch ebenfalls ohne Signifikanz in der multivariaten Analyse (univariat $p=0.032$, multivariat $p=0,17$). (Abb. 3.5)

Bei Patienten, die initial bzw. im Verlauf positive Lymphknoten aufwiesen, wurde die Prognose durch höheres Alter nicht weiter verschlechtert ($p=0.11$; HR 1,24; 95% KI 0,95-1,61 bzw. $p=0.23$; HR 1,62; 95% KI 0,74-3,54).

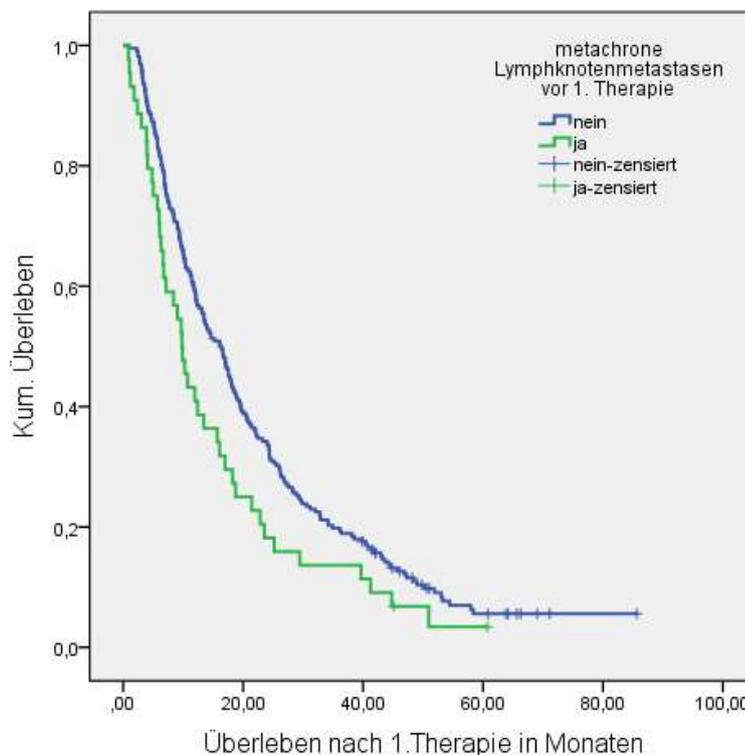


Abb. 3.5: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von metachronen Lymphknotenmetastasen

Bei 166 Patienten waren schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen vorhanden. Bei 139 Patienten war die synchrone Metastasierung auf die Leber, bei zwei auf die Lunge und bei einem Patienten auf Lymphknoten beschränkt; 24 Patienten hatten synchrone Metastasen in mehreren Organen.

Zum Zeitpunkt der ersten Therapie in Magdeburg hatten alle Patienten Metastasen, davon bei 121 auf die Leber beschränkt, bei vier auf die Lunge und bei einem Patienten auf die Lymphknoten. Im Verlauf breitete sich die Metastasierung bei vielen Patienten auch auf

extrahepatische Organe aus, so dass zum Ende des Beobachtungszeitraumes insgesamt 261 Patienten Lebermetastasen, 160 Lungenmetastasen und 159 andere Metastasen aufwiesen. Die Häufigkeit der Metastasen nach Organ und Zeitpunkt ist in Abb. 3.6 dargestellt.

Bei 51 Patienten (19,17 %) bestand eine diffuse Lungenmetastasierung, bei 45 (16,92 %) betrug die Tumorlast der Leber über 25%.

Synchrone Fernmetastasen (bis einschließlich 12 Monate nach Erstdiagnose) wirkten sich nur in der univariaten Analyse signifikant auf das Überleben aus ($p=0.036$ bzw. $p=0,9$ multivariat).

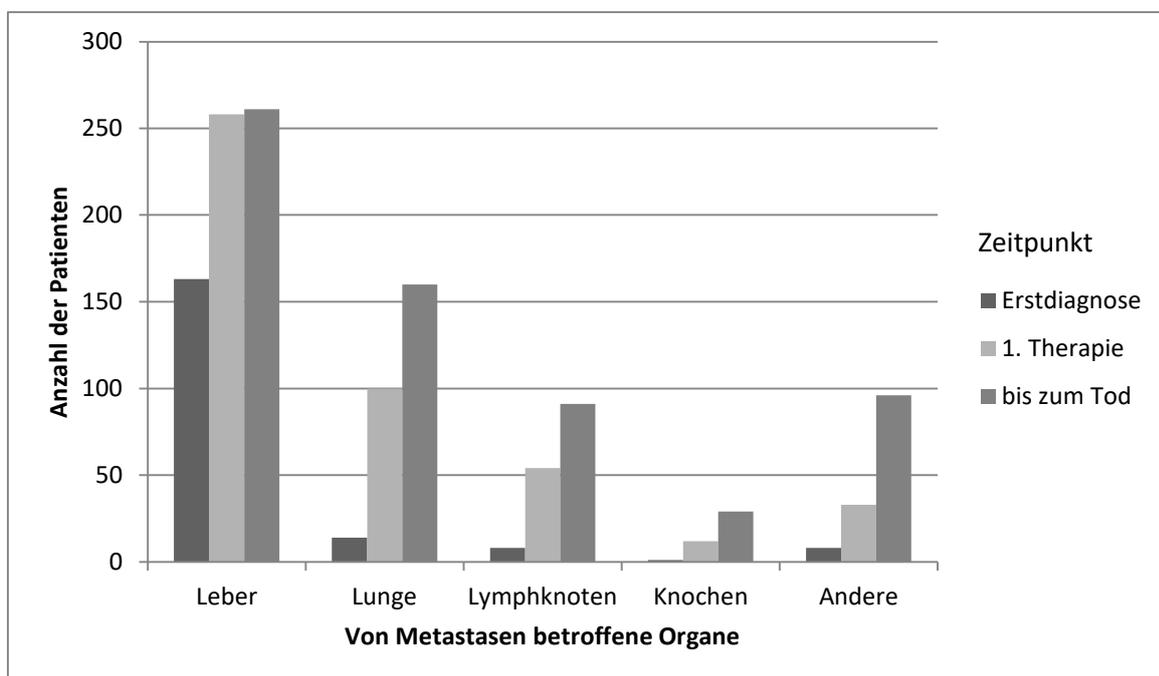


Abb. 3.6: Darstellung der Entwicklung von Metastasen in verschiedenen Organen im Verlauf

Metachrone Lungenmetastasen hatten keinen signifikanten Einfluss aufs Überleben ($p=0,55$).

Ein erhöhter Wert des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) (≥ 5 ng/ml) lag bei 220 Patienten (82,71 %) vor. Die CEA-Konzentration zum Zeitpunkt der ersten Therapie betrug bei den Patienten durchschnittlich 401,2 ng/ml mit einer Range von 0,2 bis 8716 ng/ml.

Die Aktivität des Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) betrug durchschnittlich 1060,329 U/ml mit einer Spannweite von 0 bis 45393,0 U/ml und war bei 143 Patienten (53,76 %) erhöht (über 37 U/ml).

Die Alkalische Phosphatase (AP) war bei 135 Patienten (50,75 %) erhöht bei einem Normbereich von 0.67-2.15 $\mu\text{mol/sl}$ bei Männern und 0.58-1.74 $\mu\text{mol/sl}$ bei Frauen.

3.4 Komorbiditäten

Es wurden die im Charlson Comorbidity Index enthaltenen Komorbiditäten sowie das Vorhandensein von Hypertonus, Hyperlipidämie und Adipositas erfasst.

Insgesamt litten 191 Patienten (71,8 %) zum Zeitpunkt der ersten Therapie an einer Begleiterkrankung (nach CCI und/oder zusätzliche erfasste Erkrankungen), beziehungsweise 82 % der über 70-jährigen und 66,67 % der jüngeren Patienten ($p=0,009$). Die häufigsten Komorbiditäten waren arterieller Hypertonus (43,6 %), Diabetes Mellitus (22,2%), periphere Gefäßerkrankungen (20,7 %) und Koronare Herzkrankheit (KHK) (13,5 %) sowie eine weitere Tumorerkrankung (12,8 %). Die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen ist in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tab. 3.2: Häufigkeit der Begleiterkrankungen in der Studienpopulation; statistische Kennzahlen für Gesamtüberleben/univariate Cox-Regression

Erkrankung	Patienten n=266	Häufigkeit in Prozent			Univariate Cox-Regression	
		Gesamt	<=70 J.	>70 J.	p-Wert	HR (95% KI)
Myokardinfarkt, KHK	36	13,5	7,9	24,7	0,38	0.85 (0.58–1.23)
Herzinsuffizienz	15	5,6	4,0	9,0	0,62	0.87 (0.51–1.50)
Periphere Gefäßerkrankung	55	20,7	19,8	22,5	0,81	0.96 (0.71–1.31)
Zerebrale Gefäßerkrankung	13	4,9	4,5	5,6	0,58	0.85 (0.48–1.52)
Demenz	0	0,0	0,0	0,0	-	-
Chronische Lungenerkrankung	21	7,9	5,6	12,4	0,046	0.61 (0.38–0.99)
Erkrankung des Bindegewebes	2	0,8	1,1	0,0	0,93	0.94 (0.23–3.78)
Ulkus	2	0,8	1,1	0,0	0,006	7.40 (1.80–30.50)
Leichte Lebererkrankung	10	3,8	2,8	5,6	0,26	1.44 (0.76–2.72)
Diabetes ohne Komplikationen	42	15,8	13,0	21,3	0,94	0.99 (0.70–1.40)
Diabetes mit Endorganschäden	17	6,4	6,8	5,6	0,74	0.92 (0.55–1.52)
Hemiplegie	1	0,4	0,0	1,1	0,7	1.48 (0.21–10.61)
Moderate/schwere Nierenerkrankung	12	4,5	3,4	6,7	0,005	2.3 (1.29–4.13)
Tumor ohne Metastasen	34	12,8	12,4	13,5	0,89	1.03 (0.71–1.50)
Moderate/schwere Lebererkrankung	3	1,1	1,7	0,0	0,33	1.77 (0.57–5.55)
Tumor mit Metastasen (außer CRC)	0	0,0	0,0	0,0	-	-
AIDS	0	0,0	0,0	0,0	-	-
Arterieller Hypertonus	116	43,6	35,6	59,6	0,54	0.93 (0.72–1.20)
Adipositas	18	6,8	10,2	0,0	0,32	0.77 (0.47–1.28)
Hyperlipidämie	20	7,5	6,8	9,0	0,48	0.84 (0.51–1.37)

Die meisten Erkrankungen waren in der Gruppe der Patienten über 70 Jahre häufiger (siehe Tab. 3.2). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nur für Myokardinfarkt/KHK (24,7% vs. 7,9%; $p < 0,001$), arteriellen Hypertonus (59,6% vs. 35,6 %; $p < 0,001$) und tendenziell für Chronische Lungenerkrankungen (12,4% vs. 5,6%; $p = 0,056$). Adipositas war für keinen Patienten der älteren Gruppe dokumentiert worden im Vergleich zu 10,2 % der jüngeren Patienten ($p = 0,002$).

Durch Gewichtung und Addition der Einzelerkrankungen und Berücksichtigung des Alters wurden CCI und CACI berechnet. Die ermittelten Werte sind in Abb. 3.7 dargestellt.

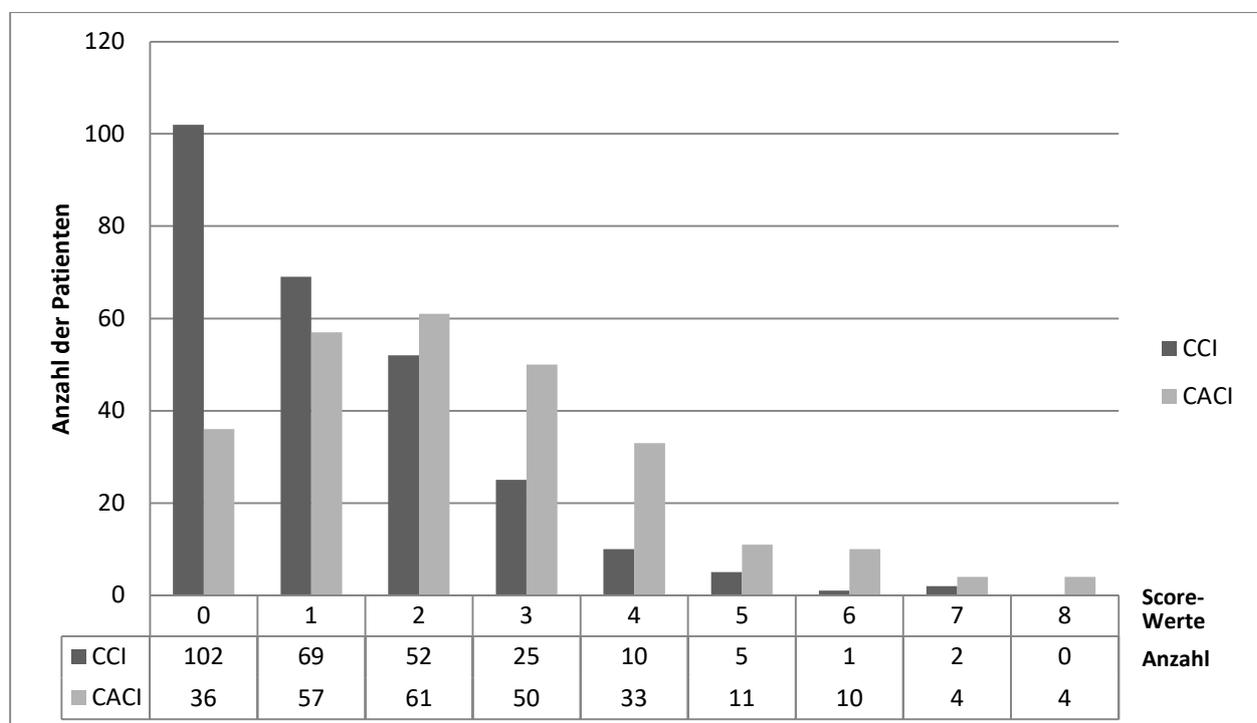


Abb. 3.7: Ergebnisse der Berechnung von CCI und CACI

Die Scores schwankten bei unserem Patientenkollektiv zwischen 0 und 7 beim CCI (median 1) und 0 und 8 beim CACI (median 2). Insgesamt 102 (38,3 %) bzw. 36 (13,5 %) Patienten hatten keine Komorbiditäten nach CCI bzw. CACI. 43 (16,17 %) bzw. 112 (42,12 %) Patienten hatten schwere Komorbiditäten im Sinne eines CCI bzw. CACI von mindestens 3 Punkten. Ältere Patienten litten signifikant häufiger unter schweren Komorbiditäten (23,6 vs. 12,43 %; $p = 0,023$ im Chi-Quadrat-Test) und waren seltener frei von Komorbiditäten (31,46 vs. 41,81 %; $p = 0,1$). Die Verteilung der CCI-Werte auf die Altersgruppen ist in Abbildung 3.8 dargestellt.

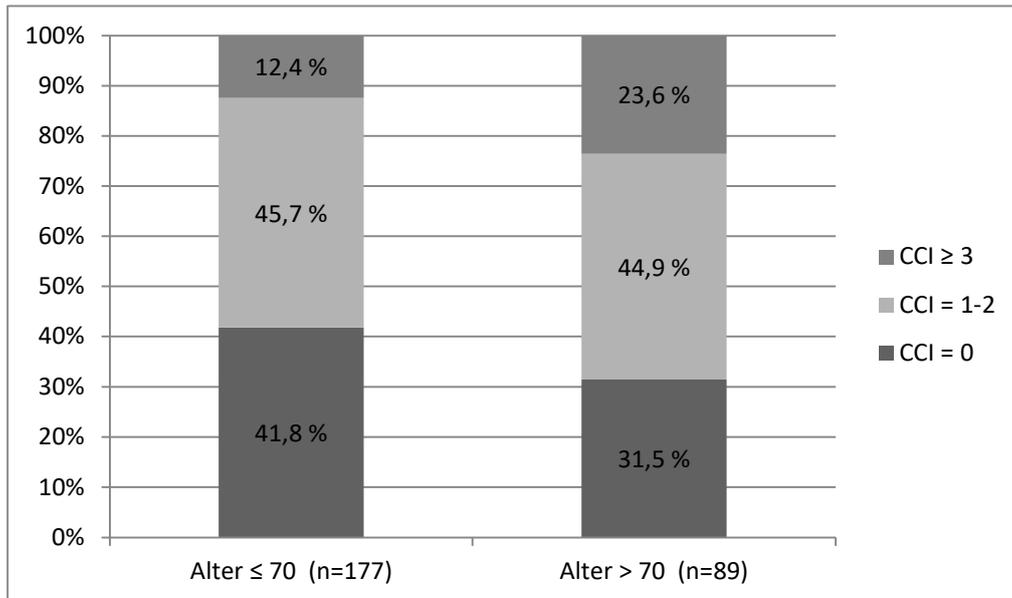


Abb. 3.8: Häufigkeit der CCI-Scores bei unter bzw. über 70-jährigen Patienten

Weder CCI noch CACI hatten in der COX-Regression einen signifikanten Einfluss auf die Prognose ($p=0.82$, $p=0.86$ in der univariaten Cox-Regression).

Auch ein Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit schweren ($CCI \geq 3$) vs. keinen/moderaten Vorerkrankungen zeigte keine signifikanten Überlebensvorteil (18,8 vs 21,9 Monate, $p=0,41$).

In der univariaten Regression der Einzeldiagnosen zeigte sich ein signifikanter Effekt lediglich bei moderaten/schweren Nierenerkrankungen (medianes Überleben 5,5 vs. 15,2 Monate) ($p=0,005$). Zwei Patienten mit Magen- und Duodenalulcera überlebten 3,7 bzw. 5,7 Monate ($p=0,006$). Bei Patienten mit Chronischer Lungenerkrankung zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei jedoch niedriger Hazard Ratio. ($p=0,046$, HR 0,61; 95 CI 0,38-0,99)

In der multivariaten Regressionsanalyse bestätigte sich der signifikante Einfluss von moderaten/schweren Nierenerkrankungen ($p=0,005$).

Die übrigen Diagnosen des CCI (auch pAVK, Myokardinfarkt) sowie die nicht im Index enthaltenen Erkrankungen (Hypertonus, Hyperlipidämie, Adipositas) hatten keinen signifikanten Einfluss.

3.5 Vor- und Begleittherapie

Alle Patienten waren intensiv vortherapiert. 263 von 266 Patienten waren im Vorfeld an ihrem Primärtumor operiert worden, bei 91 wurden Lebermetastasen und bei 14 Patienten Lungenmetastasen operativ entfernt. Bei 21 Patienten war der Primärtumor bestrahlt worden, 40 Patienten hatten eine perkutane Bestrahlung oder interventionelle Therapie ihrer Lebermetastasen erhalten. Die Vortherapien sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tab. 3.3: Therapien vor der ersten RFA, HDRBT oder Y90-RE in Magdeburg

Behandlung		n =	%
Systemisch	Chemotherapie	248	93,23
	Radiochemotherapie	30	11,28
Operativ	Primärtumor	263	98,87
	Lebermetastasen	91	34,21
	Lungenmetastasen	14	5,26
	Andere Metastasen	20	7,52
Lokale Therapie	Primärtumor (Bestrahlung)	21	7,89
	Lebermetastasen (Bestrahlung, RFA, LITT, HAI u.a.)	40	15,04
	andere Metastasen (Bestrahlung, RFA)	5	1,88

Von den 266 Patienten hatten 248 (93,23%) vor der ersten lokalen/lokoregionären Therapie eine systemische Chemotherapie erhalten. Darunter erhielten 79 Patienten eine und 160 Patienten zwei Linien Chemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil in Kombination mit Irinotecan oder bzw. und Oxaliplatin, und wurden entsprechend als Zweit- bzw. Drittlinienpatienten klassifiziert.

Insgesamt hatten 231 Patienten 5-Fluorouracil erhalten, 49 Capecitabin, 169 Patienten Oxaliplatin, 174 Patienten Irinotecan, außerdem 132 Patienten Bevacizumab, 79 Patienten Cetuximab und 31 Patienten andere Substanzen. 27 Patienten hatten keine Chemotherapie erhalten und wurden als Erstlinienpatienten klassifiziert, auch wenn einige Kontraindikationen für Chemotherapie allgemein aufwiesen.

Patienten, bei denen 2 Chemotherapielinien versagt hatten, überlebten kürzer als Erst- und Zweitlinienpatienten ohne Signifikanz in der multivariaten Analyse (13.2 vs. 16.6 Monate; $p=0.001$ bzw. $p=0,3$ multivariat). Die Subgruppe der Drittlinienpatienten, bei denen eine lokale Therapie (d.h. RFA/HDR-BT) möglich war, erreichten ein Überleben von 17,5 Monaten.

Ein Teil der Patienten (45%; $n=120$) wurde auch nach der ersten lokalablativen Behandlung chemotherapeutisch behandelt. Diese Patienten überlebten median 22 Monate (siehe Abb. 3.9), Patienten ohne weitere Chemotherapie dagegen nur 16,1 Monate ($p=0,009$; HR 0,71; 95% KI 0,55-0,92).

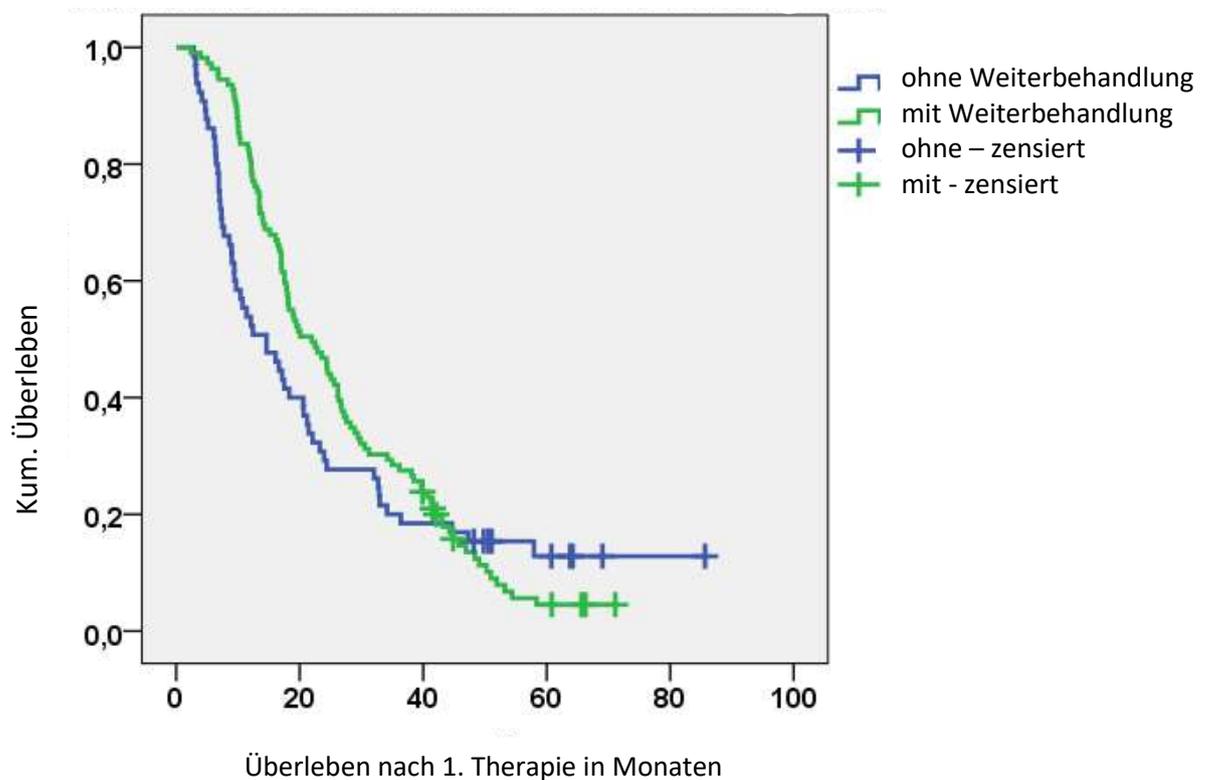


Abb. 3.9: Überleben von Patienten mit und ohne chemotherapeutische Weiterbehandlung nach der 1. Therapie

3.6 Lokale und lokoregionäre Therapien

Insgesamt erhielten die in dieser Studie untersuchten Patienten 732 lokale und lokoregionäre Therapien. Jeder Patient erhielt zwischen 1 und 12 Therapien, median 2. Das zeitliche Intervall zwischen Erstdiagnose und erster lokaler/lokoregionärer Therapie betrug 1,22 bis 157,04 Monate, median 28,34 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben nach der ersten lokalen oder lokoregionären Therapie betrug 14,06 Monate.

Patienten, die eine RFA kleiner, singulärer Metastasen der Leber (n=18) bzw. Lunge (n=42) erhalten hatten, überlebten median 24,4 bzw. 26,7 Monate. Ein Patient erhielt eine RFA seiner Wirbelkörpermetastasen, überlebte danach aber nur 2,37 Monate. Das Überleben nach den verschiedenen Therapien ist in Tabelle 3.4 zusammengefasst. 50 der RFA-Patienten (83 %) erhielten erneute RFA und/oder HDR-BT bei Rezidivmetastasen.

Tab. 3.4: Überleben nach RFA, HDRBT oder Y90-RE

Therapie	Patienten	Interventionen	Medianes Überleben in Monaten *				
			Gesamt	< 70	≥ 70	CCI < 3	CCI ≥ 3
RFA	60	99		24,3	26,7	26,6	24,0
Leber	18	21	24.4				
Lunge	42	77	26.7				
andere	1	1	n.a.				
HDR-BT	192	491		18,2	19,1	18,9	16,4
Leber	176	422	18.1				
Lunge	29	52	29.6				
Lymphknoten	9	9	17.0				
andere	8	8	26.7				
Y90-RE	96	142	6.7	6,5	6,9	6,9	5,3
nur Y90-RE	68	100	5.8				
* Vergleich Altersgruppen und CCI-Subgruppen in Cox Regression ohne Signifikanz							

Bei größeren oder oligonodulären Metastasen wurde die HDRBT eingesetzt. Das mediane Überleben betrug 18,1 Monaten bei Patienten mit Brachytherapie der Leber (n=176) und 29,6 Monate bei Patienten mit Brachytherapie der Lunge.

Außerdem wurde die Brachytherapie eingesetzt bei Lymphknotenmetastasen (n=9) und selteneren Lokalisationen wie Nebenniere und Pankreas (n=8) mit einem medianen Überleben von 17.0 bzw. 26.7 Monaten.

Bei insgesamt 96 Patienten wurde ein Y90-RE durchgeführt. Diese Patienten überlebten median 6,7 Monate.

Waren zusätzlich zur Radioembolisation andere lokale Therapien möglich, betrug das Überleben 9,9 Monate (p=0.001; siehe Abb. 3.10). Der übrige Teil (n=68) waren Salvage-Patienten, bei denen Therapieversuche mit 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin und teilweise weiteren Substanzen versagt hatten, keine anderen Therapieoptionen bestanden und das mediane Überleben nach Y90-RE signifikant verkürzt war (5,8 Monate, p<0,001 in der multivariaten Cox-Regression). Bei 19 dieser Salvage-Patienten zeigte sich jedoch ein Überleben von über 9 (bis zu 30) Monaten.

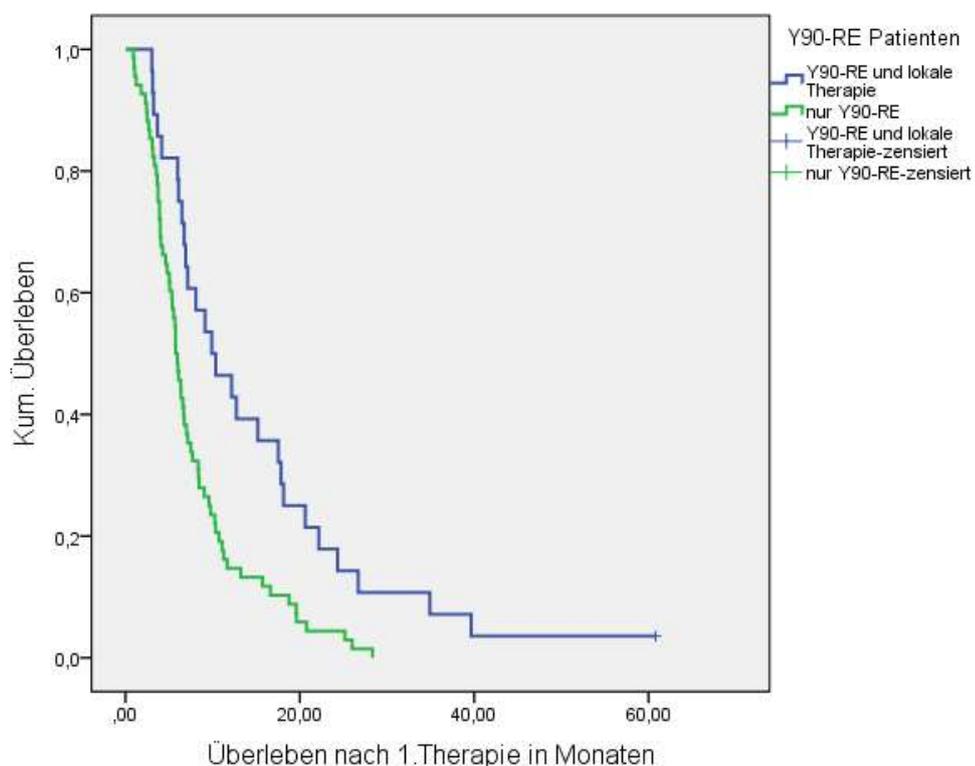


Abb. 3.10: Überleben von Radioembolisations-Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Salvage-Situation

Das Outcome nach den verschiedenen Therapien wurde nicht signifikant durch das Alter beeinflusst. (siehe Tab 3.4)

Komorbiditäten mit signifikanten p-Werten in der univariaten Analyse und Baseline-Charakteristika wurden in eine COX-Regressionsanalyse eingeschlossen wie bereits beschrieben, die Ergebnisse sind in Tab. 3.5 zusammengefasst.

Tab. 3.5: Ergebnisse der multivariaten COX-Regressionsanalyse

Variable	P univariat	HR (95 % KI)	P multivariat	HR (95 % KI)
CCI-Diagnosen (p < 0,1)				
Chronische Lungenerkrankung	0,046	0.61 (0.38–0.99)	0,3	0.76 (0.45–1.28)
Ulkus	0,006	7.40 (1.80–30.50)	0,17	2.75 (0.65–11.69)
Moderate/schwere Nierenerkrankung	0,005	2.3 (1.29–4.13)	0,005	2.46 (1.32–4.57)
Andere Charakteristika				
N + bei Erstdiagnose	0,004	1.27 (1.08–1.50)	0,25	1.11 (0.93–1.33)
Synchrone Metastasen	0,036	1.36 (1.02–1.81)	0,9	0.98 (0.71–1.35)
Metachr. LK-Metastasen	0,032	1.44 (1.03–2.00)	0,17	1.31 (0.89–1.91)
1./2. Vs. 3. Therapielinie	0,001	0.83 (0.77–0.90)	0,3	0.89 (0.72–1.1)
Y90-RE Salvage Therapie	0,001	2.17 (1.37–3.45)	< 0,001	4.35 (3.06–6.17)

4. Diskussion

Kolorektale Lebermetastasen stellen nach wie vor eine große therapeutische Herausforderung mit ungünstiger Prognose dar, besonders bei älteren und multimorbiden Patienten.

Die Resektion dieser Metastasen ist Goldstandard und die einzige kurative Option, aber für bis zu 80 % der Patienten wegen Vorerkrankungen oder auf Grund von Metastasengröße, Anzahl oder Lokalisation nicht möglich.

Lokale und lokoregionäre Therapien wie RFA, HDRBT und Y90-RE sind in diesen Fällen eine vielversprechende Option und haben in bisherigen Studien zu ermutigenden Ergebnissen geführt.

4.1 Therapien und Überleben

Unsere retrospektive Analyse untersuchte das Überleben von 266 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die sich zwischen 2006 und 2009 in Magdeburg mindestens einer lokalen oder lokoregionären Therapie unterzogen hatten. Insgesamt überlebten die Patienten median 14,06 Monate nach der ersten interventionellen Therapie.

In unserem Studienkollektiv überlebten Patienten, die eine RFA ihrer Lebermetastasen erhalten hatten, median 24,4 Monate, vereinbar mit in anderen Studien ermittelten medianen Überlebenszeiten von 24 bis 36 Monaten. [112,114] Zur breiten Streuung der Ergebnisse tragen unter anderem verschiedene Selektionskriterien bei: während bei unseren Patienten keine Selektion anhand von Metastasenanzahl oder –größe erfolgte, konnten in anderen Studien durch eine derartige Selektion weit höhere mediane Überlebenszeiten von bis zu 59 Monaten erreicht werden. [115]

Nach RFA von Lungenmetastasen überlebten unsere Patienten median 26,7 Monate, Gillams et al. berichteten kürzlich von Überlebenszeiten von 41 Monaten, allerdings litten hier nur die Hälfte der Patienten zusätzlich unter Lebermetastasen (in unserem Kollektiv dagegen fast alle) und Angaben zu Begleiterkrankungen fehlen. [169]

Generell wird der Vergleich verschiedener Studienergebnisse dadurch erschwert, dass Durchführung und Indikationsstellung der RFA bisher wenig standardisiert und teilweise sogar widersprüchlich sind. [170] So werden beispielsweise extrahepatische Metastasen teilweise als Indikation, teilweise als Kontraindikation für eine RFA der Leber betrachtet. [170,171] Das trägt auch zur großen Spannweite der Studienergebnisse bei; das 5-Jahres-Überleben beträgt zwischen 17 und 48 %.

Ob die RFA in Zukunft auch in kurativer Intention bzw. bei resektablen Metastasen zum Einsatz kommen sollte, ist noch unklar. [121,122,170] Für nicht resektable Metastasen aber könnte das Überleben der Patienten weiter verbessert werden, wenn RFA kombiniert mit Chemotherapie auch in früheren Krankheitsstadien – nicht erst nach Versagen sämtlicher chemotherapeutischer Optionen – zum Einsatz käme. [172] In einer Übersichtsarbeit kamen Stang et al. zu dem Schluss, dass durch die Kombination von RFA und Chemotherapie Überlebensvorteile von 5 bis 30 Monaten im Vergleich zu Chemotherapie allein möglich sind. [173]

Bei Metastasen, die auf Grund ihrer Größe oder Lokalisation einer RFA nicht zugänglich sind, bedeutet die bildgeführte Hochdosis-Brachytherapie eine vielversprechende Therapieoption. Entsprechend weisen die Patienten i.d.R. von vornherein eine schlechtere Prognose als RFA-Patienten auf.

Patienten mit Lebermetastasen, die mittels Brachytherapie behandelt wurden, überlebten in unserer Analyse median 18,1 Monate. Eine retrospektive Analyse von Collettini et al. kam zu einem ähnlichen Ergebnis von 18,75 Monaten. [139]

In anderen Studien zeigten sich lokale Kontrollraten von 70-90 % nach 12 Monaten [136,138], im Gegensatz zu über 90 % nach Therapie primärer oder anderer sekundärer Lebermalignome [135,174], trotz einer möglicherweise verminderten Strahlensensibilität des CRC. Hier könnte gegebenenfalls eine kombinierte Anwendung mit Chemotherapie sinnvoll sein, wie auch unsere Studienergebnisse vermuten lassen.

Nach Brachytherapie verschiedener Lungenmetastasen wurden lokale Kontrollraten von über 90 % nach 12 Monaten berichtet. [140] Mediane Überlebensraten lagen im Bereich von

10 Monaten beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen. [175] In unserer Analyse betrug das Überleben nach HDR-BT der Metastasen 29,6 Monate.

Patienten, die unter weiter fortgeschrittenen kolorektalen Lebermetastasen oder hoher hepatischer Tumorlast leiden, können oft von einer Y90-Radioembolisation profitieren.

Nach Radioembolisation überlebten unsere Patienten median 6,6 Monate, Salvage-Patienten (der überwiegende Teil dieser Patienten) jedoch nur 5,8 Monate. Dieser Wert liegt nur wenig über den Überlebenszeiten, die unter Best Supportive Care ohne weitere Therapie beobachtet werden. [144] Ein Viertel der Salvage-Patienten erreichte jedoch ein Überleben von 9 Monaten, in Einzelfällen fast 30 Monaten. Andere Autoren berichteten von medianen Überlebenszeiten von 8,2 bis 15,2 Monaten. [154,155,176,177] In Kombination mit Chemotherapie wurden auch hier deutlich bessere Überlebenszeiten von bis zu 29 Monaten beobachtet [148]. Die Überlebenszeiten sind auch stark vom Ausmaß extrahepatischer Metastasierung abhängig sowie vom Vorliegen einer Salvage-Situation, wie bei vielen unserer Patienten. Thome et al. beobachteten ein Überleben 8,2 Monaten [155]. In Anbetracht dieser breiten Streuung ist es nötig, Parameter für eine bessere Selektion der Patienten zu finden. [144]

Bei allen bisher genannten Vorteilen beinhalten lokale und lokoregionäre Therapien allgemein den Nachteil, dass der systemischen Ausbreitung der Grunderkrankung möglicherweise nicht genug Rechnung getragen wird. [179] Dies ist möglicherweise ursächlich dafür, dass in zahlreichen Studien Patienten, die zusätzlich zur lokalen bzw. lokoregionären Therapie chemotherapeutisch behandelt wurden, länger überlebten. [149,177,180]

Auch in unserer Analyse ergab sich ein um 5,9 Monate verlängertes Überleben für Patienten, die nach der ersten lokalen bzw. lokoregionären Therapie eine Chemotherapie erhielten. Weitere Studien sind notwendig, um die Therapien optimal in ein multimodales Behandlungskonzept einbinden zu können.

4.2 Komorbiditäten

Kolorektale Karzinome werden in über der Hälfte der Fälle bei Patienten diagnostiziert, die bereits älter als 70 Jahre sind und häufig bereits vorbestehende Erkrankungen haben, da die Prävalenz von Komorbiditäten mit dem Alter ansteigt [19,47,181]. Viele Studien belegen, dass die Last von Begleiterkrankungen bei CRC-Patienten noch höher ist als in der Durchschnittsbevölkerung. [182] Das erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass das kolorektale Karzinom mit ähnlichen Risikofaktoren assoziiert ist wie viele lebensstilbedingte Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre oder Stoffwechselerkrankungen). Zudem sind einige dieser Erkrankungen, wie z.B. Diabetes, ihrerseits Risikofaktoren für kolorektale und andere Karzinome.

In unserer Studienpopulation hatten 61,7 % der Patienten Komorbiditäten laut Charlson Comorbidity Index (CCI), 86,5% laut CACI. 42% litten unter schwerer Komorbidität im Sinne eines CACI von 3 Punkten und mehr. Wenn man zusätzlich zum CCI Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas miteinbezieht, wiesen 71,43 % der Patienten Komorbiditäten auf.

Eine ähnlich hohe Inzidenz von Komorbiditäten berichteten Sarfati et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie neuseeländischer Patienten mit Kolonkarzinom, von denen 69,3 % an Komorbiditäten litten, 52% einen CCI von 1 und mehr bzw. 11 % einen CCI von 3 und mehr aufwiesen. [49] In einem dänischen Krebsregister waren 62 % der Patienten von Komorbiditäten (incl. Hypertonie) betroffen. [183] In vielen anderen Studien wurden niedrigere Prävalenzen ermittelt: In einer Analyse von Patientendaten aus einem niederländischen Krebsregister berichteten Ostensfeld et al. von mindestens einer Begleiterkrankung (nach CCI) bei 32-41 % der CRC-Patienten. [46] In einer großen populationsbezogenen Studie von Janssen-Heijnen et al. litten, je nach Alter, 40-71 % der männlichen und 37 bis 65 % der weiblichen CRC-Patienten an Komorbiditäten. [47]

Daten aus dem SEER-Programm des US-amerikanischen National Cancer Institutes ergaben Komorbiditäten bei 40,7 % der CRC-Patienten. [184] Vergleiche mit deutschen Patienten sind in Ermangelung eines nationalen Krebsregisters schwieriger. Jehn et al. ermittelten bei ihren Patienten mit mCRC ebenfalls eine niedrigere Prävalenz von Komorbiditäten: 37% der unter 65-jährigen und 49% der älteren Patienten hatten einen CCI von einem Punkt und mehr. [185]

Zu der in unserem Patientenkollektiv vergleichsweise hohen Prävalenz von Komorbiditäten könnten neben Unterschieden in der Datenerfassung und Verzerrungen durch die verhältnismäßig kleine Patientenzahl auch regionale Unterschiede beigetragen haben: So sind einige wichtige Erkrankungen (wie koronare Herzkrankheit) und Risikofaktoren wie das metabolische Syndrom in Sachsen-Anhalt häufiger als in anderen Regionen Deutschlands. [186,187]

Eine mögliche Fehlerquelle bestand in der Tatsache, dass die retrospektiv ermittelten Komorbiditäten hauptsächlich auf Entlassungsdiagnosen anderer Klinikaufenthalte beruhten und so eventuell nicht alle bestehenden Komorbiditäten vollständig erfasst wurden. Da die Häufigkeit von Begleiterkrankungen in unserem Studienkollektiv eher hoch war, scheint hier zumindest keine übermäßige positive Selektion stattgefunden zu haben.

Dennoch ist auch eine positive Selektion nicht auszuschließen. Zwar wurden keine Patienten auf Grund ihres Alters ausgeschlossen und auch Patienten mit schweren Vorerkrankungen einbezogen, jedoch sind die angewandten Therapien noch nicht Teil der üblichen onkologischen Therapieschemata und durch die entsprechend nötige Eigeninitiative seitens Patienten oder behandelnder Ärzte waren möglicherweise fittere Patienten im Vorteil.

Ein Hinweis könnte das mediane Alter bei Erstdiagnose sein, das in unserem Studienkollektiv (wie auch in den meisten anderen derartigen Untersuchungen) mit 63 Jahren niedriger als das mediane Erkrankungsalter in Deutschland liegt. [3]

Ein weiterer Nachteil unserer Studie, neben der fehlenden Erfassung von Toxizitäten, ist die Zusammenfassung der Therapien für lokale, aber auch disseminierte Lebermetastasierung in der Überlebensanalyse.

4.3 Wechselwirkungen

Ein erhöhter CCI sowie auch viele der Diagnosen allein sind allgemein mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Es erscheint daher plausibel, dass Krebspatienten mit Komorbiditäten auch eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen im Vergleich zu Patienten, deren einzige Erkrankung das jeweilige Krebsleiden ist.

Ein negativer Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Krebspatienten konnte für viele verschiedene Tumore, unter anderem der Brust, Lunge, Prostata und des Kolorektums gezeigt werden [44,48,49], auch in populationsbasierten Studien. [46,47,188,189]

Bezüglich des Zusammenspiels der Grunderkrankung (CRC) mit Komorbiditäten gibt es verschiedene Erklärungsansätze.

Diese betreffen einerseits die Erstdiagnose des Karzinoms: Begleiterkrankungen wie Demenz oder Alkoholmissbrauch können Symptome verschleiern und die Diagnose eines CRC oder anderen Karzinoms verzögern. [190–192] Andererseits können chronische Erkrankungen auch zu einer Diagnose in früherem Stadium mit eventuell besserer Prognose führen, wenn sie z.B. regelmäßige Kontrollen erfordern. [193,194]

Zudem können bestehende Komorbiditäten und/oder deren Medikation die Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der onkologischen Therapien beeinträchtigen. [49,195,196] Unter anderem auf Grund der schlechten Studienlage werden Patienten mit Komorbiditäten zurückhaltender behandelt, z.B. wird ihnen seltener eine adjuvante Therapie angeboten. Die wenigen Studien zu dieser Frage deuten aber darauf hin, dass auch Patienten mit Komorbiditäten von adjuvanter Therapie profitieren und ihnen diese öfter vorenthalten wird als aus Sicherheitsbedenken berechtigt wäre. [197] Allerdings wurde der negative Einfluss von Komorbiditäten auch unabhängig von der Therapie gezeigt. [195]

Des Weiteren bestehen Wechselwirkungen zwischen Malignom und Begleiterkrankungen sowie zwischen Komorbiditäten untereinander [197]. In einer großen bevölkerungsbasierten Studie verglichen Erichsen et al. die Mortalität von Patienten mit und ohne CRC, die nach Alter, Geschlecht und einzelnen Komorbiditäten (nach CCI) gematched waren. Bei CRC-Patienten mit Begleiterkrankungen zeigte sich eine deutlich höhere Mortalität, als rein rechnerisch bei unabhängigen Risiken zu erwarten wäre. [196] Bei Patienten mit metastasiertem CRC war dieser Einfluss allerdings deutlich geringer. Entsprechende Interaktionen wurden auch schon früher beim Mamma-Karzinom beschrieben. [198]

Möglicherweise werden durch einige Komorbiditäten auch Tumoreigenschaften verändert. Erhöhte Tumorzellproliferation durch Hyperinsulinämie und Hyperglykämie könnte zu unerwartet hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten diabetischer CRC-Patienten führen. [199–201] Auch Erhöhungen von pro-angiogenetischen Faktoren wie VEGF, z.B. im Rahmen von

Erkrankungen wie KHK, Hypertonus und Adipositas könnten zum Fortschreiten einer bestehenden Krebserkrankung beitragen, aber auch mögliche Therapieansätze darstellen [202]

Auch das Alter kann einen Einfluss auf den Verlauf einer Tumorerkrankung haben. In unserer Analyse wiesen ältere Patienten numerisch längere Überlebenszeiten auf.

Ein Erklärungsansatz könnten Unterschiede in der Tumorbiologie sein. Die früher verbreitete Annahme, dass im Alter allgemein weniger aggressive Tumore auftreten, stützte sich zwar auf tierexperimentelle Beobachtungen, gilt aber heute als zu vereinfachend [203]. Für einige Tumorentitäten werden bei älteren Patienten niedrigere Remissionsraten beobachtet (z.B. AML, hochmaligne Lymphome, Ovarial-Karzinom), beim Mamma-Karzinom dagegen Tumore mit günstigeren Eigenschaften. [14,204] Bezüglich CRC gibt es Beobachtungen, dass bei jüngeren Patienten häufiger fortgeschrittene Karzinome mit schlechter Differenzierung oder anderen prognostisch ungünstigen histologischen Merkmalen diagnostiziert werden bzw. es häufiger zu Rezidiven kommt. [205–208] Auch wenn die genauen Zusammenhänge noch unklar sind, könnten Unterschiede in der Tumorbiologie dazu beigetragen haben, dass ältere Patienten in unserer Studie tendenziell länger lebten.

4.4 Limitationen CCI

Vor dem Hintergrund dieser komplexen und noch unzureichend verstandenen Zusammenhänge wird deutlich, dass der Charlson Comorbidity Index sowie andere derartige Indices generell nur eingeschränkte Aussagekraft haben können. Der CCI ist der am häufigsten verwendete und wahrscheinlich am einfachsten anwendbare Index. [209,210] Er ist unter anderem dadurch eingeschränkt, dass Schweregrade der meisten Erkrankungen nicht berücksichtigt werden und Patienten mit gleichem Punktwert sehr unterschiedlich krank sein können. So kann hinter einem CCI von einem Punkt ein gut eingestellter Diabetes, aber auch eine schwere chronische Lungenerkrankung stehen. Andere Erkrankungen, z.B. Störungen der Hämatopoese, neurologische Erkrankungen (z.B. Parkinson) oder auch Hypertonus werden nicht erfasst.

Wie in den anderen Indices auch finden die Wechselwirkungen der Komorbiditäten untereinander auch im CCI keinen Eingang. Zudem spielen Begleiterkrankungen

unterschiedliche Rollen, je nachdem welche Krebserkrankung im Fokus liegt.

Krebsspezifische Indices könnten hier Abhilfe schaffen, wären dann aber untereinander nur schwer vergleichbar.

Die einzelnen Indices unterscheiden sich zwar in ihren Stärken und Schwächen, aber ein allgemein überlegener Index existiert nicht. [161,210]

4.5 Ergebnisse CCI

Sowohl CCI als auch CACI hatten in der univariaten Cox-Regression keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Da die Validität des CCI gut belegt ist, kann man schlussfolgern, dass die Therapien auch bei vorerkrankten Patienten sicher durchführbar sind.

Unsere Ergebnisse decken sich mit anderen Arbeiten, die zeigen konnten, dass der Zusammenhang von Komorbiditäten und Krebsmortalität unter anderem von der Tumorentität abhängig ist. Der Einfluss von Komorbiditäten ist schwächer bei Krebserkrankungen mit generell schlechter Prognose, wie z.B. Pankreas-CA [211,212], sowie bei Patienten, die aus anderen Gründen – z.B. auf Grund eines fortgeschrittenen Stadiums oder aggressiver Tumorbiologie – eine geringe Lebenserwartung haben. [47,213,214] So versterben ca. 81,4-88,6 % der Patienten mit mCRC und nur 6,7-26,1 % mit lokalisiertem CRC an dieser Erkrankung. [184]

Auch Boakye et al. konnten in einer großen Metaanalyse die Aussagekraft des CCI in Hinsicht auf Mortalität erneut bestätigen, nicht jedoch bei fortgeschrittenen Stadien. [215]

Da die nicht tumorbedingte Mortalität bei Patienten mit so fortgeschrittener Erkrankung offenbar gering ist, zeigt sich einmal mehr, dass der pauschale Ausschluss älterer und multimorbider Patienten aus Studien oft unbegründet ist. [214]

Die einzigen Begleiterkrankungen, die bei uns signifikant mit kürzerem Überleben assoziiert waren, waren das Vorhandensein eines duodenalen oder gastralen Ulkus (n=2) oder moderate bis schwere Nierenerkrankungen (n=12). Die kleinen Fallzahlen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse ein und zeigen, dass nach wie vor eine individuelle Therapieentscheidung für jeden Patienten zu treffen ist.

Die beiden von einem Ulkus betroffenen Patienten wiesen eine ausgeprägte Metastasierung auf (u.a. Tumorlast der Leber 20 bzw. 32,5 %), die das extrem schlechte Überleben von 3,3 bzw. 5,7 Monaten erklären kann. Somit hat dieses Ergebnis nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Chronisches Nierenversagen geht im Allgemeinen mit einer verkürzten Lebenserwartung einher und schließt einige Therapieformen aus. Auch in anderen Studien wurde bei Patienten mit kolorektalen und anderen Karzinomen eine besonders schlechte Prognose im Falle von zusätzlich bestehender Nierenerkrankung beschrieben. [132] Das mediane Überleben der Patienten mit Nierenerkrankung betrug in unserer Studie nur 5,5 Monate, also nicht deutlich länger als man bei anderen Patienten mit Best Supportive Care erreichen kann. Da sie aber auch bei anderen Therapieverfahren wie Operationen einem stark erhöhtem Risiko ausgesetzt wären [216,217], spricht dies nicht unbedingt gegen lokale Verfahren. Eine gute Patientenselektion und Monitoring bei Patienten mit bekannter Nierenfunktionsstörung sind unerlässlich.

4.6 Schlussbetrachtungen

In Einklang mit Studien in anderen Therapiesettings bzw. für andere Tumorentitäten kamen wir zu dem Ergebnis, dass höheres Alter und/oder (die meisten) Begleiterkrankungen bei Patienten mit fortgeschrittenem CRC nicht mit einem schlechteren Überleben nach lokalablativer oder lokoregionärer Therapie assoziiert sind. Die beschriebenen interventionellen Verfahren scheinen also gute Therapieoptionen auch bei multimorbiden Patienten zu sein, insbesondere da diese, sowie ältere Patienten allgemein, nach Operationen eine teilweise deutlich erhöhte Mortalität aufweisen. [218–220]

Weitere Studien sind nötig, um die komplexen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Erkrankungen weiter aufzuklären und eine möglichst gute Evidenz für die Behandlung älterer multimorbider Patienten zu schaffen. Soweit möglich sollten Studienpopulationen in Alter und Gesundheitszustand die Gesamtheit der Betroffenen repräsentieren.

5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen überhaupt und betrifft überwiegend ältere Menschen, die häufig unter zusätzlichen Erkrankungen leiden.

Besonders in diesen Fällen stellen kolorektale Metastasen eine therapeutische Herausforderung dar. Da sie in bis zu 80 % der Fälle nicht kurativ reseziert werden können, haben neben der Chemotherapie auch interventionelle Verfahren mit geringen systemischen Nebenwirkungen Bedeutung erlangt.

Aus verschiedenen Gründen sind ältere und multimorbide Patienten – also die Mehrzahl der CRC-Patienten - in Studien bisher unterrepräsentiert. Daher sind viele Therapieentscheidungen mit unnötiger Unsicherheit behaftet und das Zusammenspiel von Alter und Komorbiditäten noch nicht ausreichend verstanden. Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, diese Unsicherheiten zu vermindern und die Wirksamkeit lokaler und lokoregionärer Therapien bei älteren und multimorbiden Patienten besser einschätzen zu können. Das Ziel war es zu klären, ob und wie Alter und/oder Komorbiditäten (gemessen durch den Charlson Comorbidity Index, CCI bzw. CACI) das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom beeinflussen. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 266 Patienten analysiert, die in Magdeburg eine Radiofrequenzablation (RFA), High-dose-rate Brachytherapie (HDR-BT) oder Y90-Radioembolisation (Y90-RE) kolorektaler Metastasen mit entsprechender Nachsorge erhalten hatten.

Die Ergebnisse untermauern die bisherigen vielversprechenden Zahlen. Es konnte gezeigt werden, dass lokale und lokalablative Therapien bei älteren (\leq / $>$ 70) und multimorbiden Patienten (42 % der Patienten hatten einen CACI von 3 und mehr Punkten) ebenfalls wirksam und nicht mit schlechterem Überleben assoziiert sind. Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz wirkte sich negativ auf das Überleben aus, während Chemotherapie nach der ersten lokalen bzw. lokoregionären Therapie mit längerem Überleben assoziiert war.

Das günstigere Überleben von Patienten mit weiterer Chemotherapie unterstreicht, dass die lokalen Therapien Teil eines multimodalen Konzepts sein sollten. Unsere Ergebnisse unterstützen die Ansicht, dass chronologisches Alter kein Grund sein sollte, von einer Therapie abzusehen. In Zukunft sollten ältere und multimorbide Patienten - eine stark wachsende Gruppe - gezielt in Studien einbezogen und Daten zu Begleiterkrankungen erhoben werden, auch um das Zusammenspiel von Krebserkrankung und Komorbiditäten besser zu verstehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Seidensticker R, Damm R, Enge J, Seidensticker M, Mohnike K, Pech M, Hass P, Amthauer H, Ricke J: Local ablation or radioembolization of colorectal cancer metastases: comorbidities or older age do not affect overall survival. *BMC cancer* 2018, 18:882.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71:209-249.
3. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin, 2021
4. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IPM, Bodmer WF: Genetic pathways in colorectal and other cancers. *European Journal of Cancer* 1999, 35:1986-2002.
5. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990, 61:759-767.
6. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA: A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2013, 34:2469-2476.
7. Pox CP, Schmiegel W: German S3-guideline colorectal carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2013, 138:2545.
8. Edward Giovannucci MS: Diet, Body Weight, and Colorectal Cancer: A Summary of the Epidemiologic Evidence.
9. Center M, Jemal A, Smith R, Ward E: Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009, 59:366-378.
10. Edwards B, Ward E, Kohler B, Ehemann C, Zauber A, Anderson R, Jemal A, Schymura M, Lansdorp-Vogelaar I, Seeff L, van B, Goede S, Ries L: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010, 116:544-573.
11. Popkin B: The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev* 2004, 62:S140-3.
12. Boyle P, Langman JS: ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 2000, 321:805-808.
13. Statistisches Bundesamt: 15.koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Bevölkerungspyramide [<https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>]. Letzter Abruf 15.6.2023
14. Balducci L: Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000, 36:1741-1754.
15. Aapro MS, Kohne C-H, Cohen HJ, Extermann M: Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *The Oncologist* 2005, 10:198-204.
16. Sineshaw HM, Robbins AS, Jemal A: Disparities in survival improvement for metastatic colorectal cancer by race/ethnicity and age in the United States. *Cancer Causes Control* 2014.

17. Rishi Sawhney MD, Mary Sehl MD, Arash Naeim MD, PhD: Physiologic Aspects of Aging: Impact on Cancer Management and Decision Making, Part I.
18. Sehl M, Sawhney R, Naeim A: Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J* 2005, 11:461-473.
19. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW: The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, 67:124-132.
20. Harris T, Kovar MG, Suzman R, Kleinman JC, Feldman JJ: Longitudinal study of physical ability in the oldest-old. *Am J Public Health* 1989, 79:698-702.
21. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L: Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998, 16:1582-1587.
22. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF: Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003, 114:180-187.
23. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD: Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994, 272:1036-1042.
24. Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber R-E, Navarrete Santos A: Potential biomarkers of ageing. *Biological Chemistry* 2008, 389.
25. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT: Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1766-1770.
26. Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM: Managing Older Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25:1891-1897.
27. Wedding U: Geriatric assessment prior to oncological therapy. *Urologe A* 2013, 52:827-831.
28. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ: Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993, 342:1032-1036.
29. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen H-O, Bakka A, Wyller TB: Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer. A prospective observational cohort study. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010, 76:208-217.
30. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E: Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 55:241-252.
31. Wedding U, Wendt TG: Besonderheiten der Chemo- und Radiotherapie bei älteren Tumorpatienten und spezielle Aspekte der supportiven Therapie. *Onkologie* 2009, 32:24-28.
32. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH: The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *Journal of geriatric oncology* 2018, 9:430-440.

33. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, Rønholt F, Johansen JS, Nielsen DL: The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer* 2021, 124:1949-1958.
34. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Hurria A: Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology Summary. *Journal of oncology practice* 2018, 14:442-446.
35. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes, M C, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H: EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010, 46:1502-1513.
36. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, Culine S, Canoui-Poitrine F, Audureau E: Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2017, 83:211-219.
37. Russo C, Giannotti C, Signori A, Cea M, Murialdo R, Ballestrero A, Scabini S, Romairone E, Odetti P, Nencioni A, Monacelli F: Predictive values of two frailty screening tools in older patients with solid cancer: a comparison of SAOP2 and G8. *Oncotarget* 2018, 9:35056-35068.
38. Baitar A, van Fraeyenhove F, Vandebroek A, Droogh E de, Galdermans D, Mebis J, Schrijvers D: Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *Journal of geriatric oncology* 2013, 4:32-38.
39. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Pientka L, Hoffken K: Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007, 133:945-950.
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40:373-383.
41. Ahern TP, Lash TL, Thwin SS, Silliman RA: Impact of acquired comorbidities on all-cause mortality rates among older breast cancer survivors. *Med Care* 2009, 47:73-79.
42. BIRIM O, KAPPETEIN A, BOGERS A: Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005, 28:759-762.
43. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE: Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997, 107:1469-1475.
44. OUELLETTE J, SMALL D, TERMUHLEN P: Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004, 8:1061-1067.
45. Huang Y-Q, Gou R, Diao Y-S, Yin Q-H, Fan W-X, Liang Y-P, Chen Y, Wu M, Zang L, Li L, Zang J, Cheng L, Fu P, Liu F: Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014, 15:58-66.

46. Ostenfeld EB, Norgaard M, Thomsen RW, Iversen LH, Jacobsen JB, Sogaard M: Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013, 5:65-74.
47. Janssen-Heijnen, Maryska L G, Houterman S, Lemmens, Valery E P P, Louwman, Marieke W J, Maas, Huub A A M, Coebergh, Jan Willem W: Prognostic impact of increasing age and comorbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 55:231-240.
48. Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Hogel J: The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbecks Arch Surg* 2002, 387:72-76.
49. Sarfati D, Hill S, Blakely T, Robson B, Purdie G, Dennett E, Cormack D, Dew K: The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2009, 9:116.
50. Kroep JR: Randomised study of tegafur–uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer — TLC study.
51. Thomas Aparicio, Atika Navazesh, Isabelle Boutron, Nadia Bouarioua: Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009:249-257.
52. Lewis J, Kilgore M, Goldman D, Trimble E, Kaplan R, Montello M, Housman M, Escarce J: Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003, 21:1383-1389.
53. Talarico L, Chen G, Pazdur R: Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004, 22:4626-4631.
54. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman C, Albain KS: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999, 341:2061-2067.
55. Kalata P, Martus P, Zettl H, Rodel C, Hohenberger W, Raab R, Becker H, Liersch T, Wittekind C, Sauer R, Fietkau R: Differences between clinical trial participants and patients in a population-based registry: the German Rectal Cancer Study vs. the Rostock Cancer Registry. *Dis Colon Rectum* 2009, 52:425-437.
56. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE: Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2). An open-label, randomised factorial trial. *The Lancet* 2011, 377:1749-1759.
57. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard J-Y, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Kohne C-H: Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008, 26:1443-1451.
58. Harter P, Du Bois A, Schade-Brittinger C, Burges A, Wollschlaeger K, Gropp M, Schmalfeldt B, Huober J, Staehle A, Pfisterer J: Non-enrolment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background. *Ann Oncol* 2005, 16:1801-1805.

59. Donna M. Zulman, MD, MS, Jeremy B. Sussman, MD, MS: Examining the Evidence: A Systematic Review of the Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 2011;783-790.
60. Townsley CA: Systematic Review of Barriers to the Recruitment of Older Patients With Cancer Onto Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23:3112-3124.
61. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, Muss HB, Wheeler J, Levine E, Bartlett N, Fleming G, Cohen HJ: Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:2268-2275.
62. Lüttje D, Maio G, Wedding U: Situation des ¨teren Patienten. *Onkologie* 2008, 31:1-5.
63. Townsley CA, Chan KK, Pond GR, Marquez C, Siu LL, Straus SE: Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials. *BMC Cancer* 2006, 6:34.
64. Basche M, Baron AE, Eckhardt SG, Balducci L, Persky M, Levin A, Jackson N, Zeng C, Vranas P, Steiner JF: Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract* 2008, 4:162-168.
65. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1091-1097.
66. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD: Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 2005, 294:2703-2711.
67. Nakayama Y, Kawamura H, Honda M, Takano Y, Takiguchi K, Kamiga T, Yamazaki S, Muto A, Shiraso S, Yamashita N, Iwao T, Kono K, Konno S: Benefit of intensive chemotherapy for elderly patients aged 80 years or older with metastatic colorectal cancer. A state-wide multicenter cohort study. *International journal of clinical oncology* 2021, 26:1248-1256.
68. Basdanis G, Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Fahantidis E, Apostolidis S, Berovalis P, Zatagias A, Karamanlis E: Colorectal cancer in patients over 70 years of age: determinants of outcome. *Tech Coloproctol* 2004, 8 Suppl 1:s112-5.
69. PD Simmonds, L Best, S George, C Baughan: Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000, 356:968-974.
70. Janssen-Heijnen, Maryska L G, Maas, Huub A A M, Houterman S, Lemmens, Valery E P P, Rutten, Harm J T, Coebergh, Jan Willem W: Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer* 2007, 43:2179-2193.
71. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN, Fletcher RH, Rogers SO, Doucette WR, Tisnado D, Clauser S, Kahn KL: Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Do Physicians Agree About the Importance of Patient Age and Comorbidity? *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26:2532-2537.
72. Etzioni DA, El-Khoueiry AB, Beart RW: Rates and predictors of chemotherapy use for stage III colon cancer. *Cancer* 2008, 113:3279-3289.
73. Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, Selby PJ: Cancer in old age--is it inadequately investigated and treated? *BMJ* 1999, 319:309-312.

74. Parakh S: Patterns of care and outcomes for elderly patients with metastatic colorectal cancer in Australia.
75. Siegel R, Carol DeSantis, Ahmedin Jemal: Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014, 64:104-117.
76. Hölzel D, Eckel R, Engel J: Metastasierung beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 2009, 80:331-340.
77. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M: Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery* 2006, 244:254-259.
78. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994, 343:1405-1410.
79. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990, 77:1241-1246.
80. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981, 141:586-589.
81. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery* 1999, 230:309-18; discussion 318-21.
82. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D: Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:1271-1280.
83. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996, 77:1254-1262.
84. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:S22-31.
85. Grundmann R, Hermanek P, Merkel S, Germer C-T, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hopt U, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp W, Kraus M, Lang H, Link K-H, Löhe F, Oldhafer K, Raab H-R, Rau H-G, Reinacher-Schick A, RICKE J, Roder J, Schäfer A-O, Schlitt H, Schön M, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl T: Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralbl Chir* 2008, 133:267-284.
86. Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hofmann A: Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis. *Chirurg* 1995, 66:965-973.
87. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey J-N: Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011, 13:774-782.

88. de Haas, Robbert J, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Annals of Surgery* 2008, 248:626-637.
89. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM: Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009, 16:379-384.
90. Stone HH, Long WD, Smith RB, Haynes CD: Physiologic considerations in major hepatic resections. *The American Journal of Surgery* 1969, 117:78-84.
91. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P: The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2010, 107:335-342.
92. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J: Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005, 23:8490-8499.
93. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 1.0.
94. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371:1007-1016.
95. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y: Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007, 204:753-61; discussion 761-3.
96. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset J-F, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006, 24:4976-4982.
97. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D, Ohue M, Komori K, Shiomi A, Shiozawa M, Watanabe J, Suto T, Kinugasa Y, Takii Y, Bando H, Kobatake T, Inomata M, Shimada Y, Katayama H, Fukuda H: Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603). A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021, 39:3789-3799.
98. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of Surgery* 2004, 240:644-57; discussion 657-8.
99. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Levi F: Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999, 10:663-669.

100. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T-S, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008, 26:2013-2019.
101. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan Z-Z, Mitchell L, Waterkamp D, Tabernero J: Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. Pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The Oncologist* 2013, 18:1004-1012.
102. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015, 16:1306-1315.
103. Pascal Piedbois, Philippe Rougier, Marc Buyse, Jean-Pierre Pignon, Louise Ryan, Richard Hansen, Benny Zee, Brian: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:301-308.
104. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, Gramont A de, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ: Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:4085-4091.
105. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007, 25:1670-1676.
106. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis C, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V: FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006, 94:798-805.
107. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P: Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999, 9:675-684.
108. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD: Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992, 3:291-297.
109. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996, 167:759-768.
110. Rühl R, Ricke J: Image-Guided Microtherapy for Tumor Ablation: From Thermal Coagulation to Advanced Irradiation Techniques. *Onkologie* 2006, 29:219-224.

111. Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Strobel D, Hansler J, Buscarini L, Gaiti L, Zambelli A: Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol* 2005, 15:884-894.
112. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS: Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients. *Radiology* 2001, 221:159-166.
113. Helmberger T, Holznecht N, Schopf U, Kulinna C, Rau H, Stabler A, Reiser M: Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results. *Radiologe* 2001, 41:69-76.
114. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT: Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Annals of Surgery* 2007, 246:559-65; discussion 565-7.
115. Gillams AR, Lees WR: Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008, 19:712-717.
116. Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher G: Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg* 2009, 33:804-811.
117. Elias D, Sideris L, Pocard M, Baere T de, Dromain C, Lassau N, Lasser P: Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol* 2005, 12:298-302.
118. Ambrogi MC, Lucchi M, Dini P, Melfi F, Fontanini G, Faviana P, Fanucchi O, Mussi A: Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, 30:177-183.
119. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL: Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:1529-1537.
120. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I: Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003, 90:1240-1243.
121. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, Ha HK, Kim JC: Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 2011, 81:25-34.
122. Mulier S, Ruers T, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ni Y: Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. *Dig Surg* 2008, 25:445-460.
123. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, Scaife C, Raut C, Wolff R, Choi H, Loyer E, Vallone P, Fiore F, Scordino F, Rosa V de, Orlando R, Pignata S, Daniele B, Izzo F: Early and Late Complications After Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors in 608 Patients. *Annals of Surgery* 2004, 239:450-458.
124. Zagoria RJ, Chen, Michael Y M, Shen P, Levine EA: Complications from radiofrequency ablation of liver metastases. *Am Surg* 2002, 68:204-209.

125. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN: Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003, 226:441-451.
126. Dodd, Gerald D 3rd, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 185:51-57.
127. Steinke K, Sewell PE, Dupuy D, Lencioni R, Helmberger T, Kee ST, Jacob AL, Glenn DW, King J, Morris DL: Pulmonary radiofrequency ablation--an international study survey. *Anticancer Res* 2004, 24:339-343.
128. Nemcek AA: Complications of radiofrequency ablation of neoplasms. *Semin Intervent Radiol* 2006, 23:177-187.
129. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK: Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Annals of Surgery* 1998, 227:559-565.
130. Baere T de, Bessoud B, Dromain C, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Smayra T, Girish BV, Roche A, Elias D: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 2002, 178:53-59.
131. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D: Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *Rofo* 2003, 175:20-27.
132. RICKE J, WUST P, STOHLMANN A, BECK A, CHO C, PECH M, WIENERS G, SPORS B, WERK M, ROSNER C: CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 2004, 58:1496-1505.
133. Zimmermann JS, Blume J, Zimmermann P, Kovacs G, Jensen M, Hutzelmann A, Freund M, Kimmig B: Spiral computed tomography for treatment planning and quality assurance in radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1996, 172:218-224.
134. Kovacs G, Hebbinghaus D, Dennert P, Kohr P, Wilhelm R, Kimmig B: Conformal treatment planning for interstitial brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 1996, 172:469-474.
135. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R, Wust P, Lopez-Hänninen E, Gademann G, Peters N, Berg T, Malferttheiner P, Ricke J: Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma: Safety, Efficacy, and Effect on Survival. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2010, 78:172-179.
136. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hanninen E, Felix R: CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases. *Strahlenther Onkol* 2004, 180:274-280.
137. Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Ruhl R, Wieners G, Gaffke G, Kropf S, Felix R, Wust P: Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 78:479-485.

138. Collettini F, Lutter A, Schnapauff D, Hildebrandt B, Puhl G, Denecke T, WUST P, Gebauer B: Unresectable Colorectal Liver Metastases: Percutaneous Ablation Using CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy (CT-HDBRT). *Rofo* 2014.
139. Collettini F, Singh A, Schnapauff D, Powerski MJ, Denecke T, Wust P, Hamm B, Gebauer B: Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum. *Eur J Radiol* 2013, 82:e509-14.
140. Peters N, Wieners G, Pech M, Hengst S, Ruhl R, Streitparth F, Lopez Hanninen E, Felix R, Wust P, Ricke J: CT-guided interstitial brachytherapy of primary and secondary lung malignancies: results of a prospective phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2008, 184:296-301.
141. Wieners G, Pech M, Rudzinska M, Lehmkuhl L, Wlodarczyk W, Miersch A, Hengst S, Felix R, Wust P, Ricke J: CT-guided interstitial brachytherapy in the local treatment of extrahepatic, extrapulmonary secondary malignancies. *Eur Radiol* 2006, 16:2586-2593.
142. March C, Omari J, Surov A, Thormann M, Hass P, Pech M, Damm R: Needle track seeding in colorectal carcinoma after local ablation by high-dose-rate brachytherapy. A retrospective study of 1,107 catheter placements. *Journal of contemporary brachytherapy* 2022, 14:169-175.
143. BREEDIS C, YOUNG G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954, 30:969-977.
144. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Matched-Pair Comparison of Radioembolization Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Chemotherapy Refractory Liver-Dominant Colorectal Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012, 35:1066-1073.
145. Kennedy AS1, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, Overton C, Meranze S, Niedzwiecki J, Sailer S.: Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: Modern USA experience. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 2006, 65:412-425.
146. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, Mancini R, Sperduti I, Pizzi G, Diodoro MG, Perrone M, Giampalma E, Angelelli B, Fiore F, Lastoria S, Bacchetti S, Gasperini D, Geatti O, Izzo F: Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010, 103:324-331.
147. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, Morris DL: Radioembolization versus Standard Care of Hepatic Metastases: Comparative Retrospective Cohort Study of Survival Outcomes and Adverse Events in Salvage Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2012, 23:96-105.
148. Kosmider S, Tan TH, Yip D, Dowling R, Lichtenstein M, Gibbs P: Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2011, 22:780-786.
149. Hendlisz A, Van den Eynde, Marc, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, Keukeleire K de, Verslype C, Defreyne L, van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, van Laethem J-L, Flamen P: Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010, 28:3687-3694.

150. Gray B, van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, GebSKI V: Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001, 12:1711-1720.
151. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Stemmler HJ, Trumm C, Tatsch K, Helmberger TK, Reiser MF: Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible? *Eur J Radiol* 2010, 74:199-205.
152. Van den Eynde, Marc, Flamen P, El Nakadi I, Liberale G, Delatte P, Larsimont D, Hendlisz A: Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Clin Nucl Med* 2008, 33:697-699.
153. Ricke J, Grosser O, Amthauer H: Y90-radioembolization of lung metastases via the bronchial artery: a report of 2 cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013, 36:1664-1669.
154. Smits, Maarten L J, van den Hoven, Andor F, Rosenbaum, Charlotte E N M, Zonnenberg BA, Lam, Marnix G E H, Nijssen, Johannes F W, Koopman M, van den Bosch, Maurice A A J: Clinical and laboratory toxicity after intra-arterial radioembolization with (90)y-microspheres for unresectable liver metastases. *PLoS One* 2013, 8:e69448.
155. Tohme S, Sukato D, Nace GW, Zajko A, Amesur N, Orons P, Chalhoub D, Marsh JW, Geller DA, Tsung A: Survival and tolerability of liver radioembolization. A comparison of elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2014, 16:1110-1116.
156. Saxena A, Bester L, Shan L, Perera M, Gibbs P, Meteling B, Morris DL: A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014, 140:537-547.
157. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Inarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI: Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008, 112:1538-1546.
158. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004, 15:460-466.
159. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schutte K, Malfertheiner P, van Buskirk M, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012, 35:1109-1118.
160. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J: Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994, 47:1245-1251.
161. Extermann M: Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000, 36:453-471.
162. Chae J-W, Song CS, Kim H, Lee K-B, Seo B-S, Kim D-I: Prediction of Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis by Charlson Comorbidity Index Using ICD-10 Database. *Nephron Clin Pract* 2011, 117:c379-c384.

163. Ramiarina R, Ramiarina B, Almeida R, Pereira W: Comorbidity adjustment index for the international classification of diseases, 10th revision. *Rev Saude Publica* 2008, 42:590-597.
164. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA: New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004, 57:1288-1294.
165. DEYO R: Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992, 45:613-619.
166. Bretschneider T, Peters N, Hass P, RICKE J: Update interstitielle Brachytherapie. *Radiologe* 2012, 52:70-73.
167. Denecke T, Ruhl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hanninen E: Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol* 2008, 18:892-902.
168. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A3, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D: Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:13-23.
169. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W: Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013, 36:724-730.
170. Eisele R, Chopra S, Kubale R, Glanemann M: Die Radiofrequenzablation in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen: Was ist belegt? *Zentralbl Chir* 2013.
171. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd, Gerald D 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson, Al B 3rd: American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28:493-508.
172. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, Kylstra JW: Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006, 12:318-326.
173. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D: A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009, 45:1748-1756.
174. Wieners G, Mohnike K, Peters N, Bischoff J, Kleine-Tebbe A, Seidensticker R, Seidensticker M, Gademann G, Wust P, Pech M, Ricke J: Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. *Radiother Oncol* 2011, 100:314-319.
175. Wang Z-M, Lu J, Liu T, Chen K-M, Huang G, Liu F-J: CT-guided interstitial brachytherapy of inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011, 74:253-257.

176. Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell D, Drooz A, Ehrenwald E, Kanani S, Rose SC, Nutting CW, Moeslein FM, Savin MA, Schirm S, Putnam SG, Sharma NK, Wang EA: Safety and Efficacy of Radioembolization in Elderly (≥ 70 Years) and Younger Patients With Unresectable Liver-Dominant Colorectal Cancer. *Clinical colorectal cancer* 2016, 15:141-151.e6.
177. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, Shady W, Gonen M, Pandit-Taskar N, Petre EN, Brody LA, Alago W, Do RK, D'Angelica MI, Osborne JR, Segal NH, Carrasquillo JA, Kemeny NE: Radioembolization as a Salvage Therapy for Heavily Pretreated Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors That Affect Outcomes. *Clinical colorectal cancer* 2015, 14:296-305.
178. Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M, Garlipp B, Mohnike K, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. *BMC cancer* 2016, 16:509.
179. Seidensticker M, Ricke J: Minimal invasive Onkologie in der Therapie von Lebermetastasen. *Chir Gastroenterol* 2008, 24:207-215.
180. van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B: Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004, 88:78-85.
181. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leigh NB, Winton TL, Whitehead M, Spaans JN, Graham BC, Goss GD: Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 2008, 26:54-59.
182. Jorgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J: Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer* 2012, 106:1353-1360.
183. van Leersum, N J, Janssen-Heijnen, M L G, Wouters, M W J M, Rutten, H J T, Coebergh JW, Tollenaar, R A E M, Lemmens, V E P P: Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995-2010. *Int J Cancer* 2013, 132:2157-2163.
184. Edwards BK, Noone A-M, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM: Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2013.
185. Jehn CF, Boning L, Kroning H, Pezzutto A, Luftner D: Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014.
186. Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Lösch C, Hauner H, Wasem J, Jöckel K-H: Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Deutsches Ärzteblatt international* 2008, 105:207-213.
187. Hannelore Löwel: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt, 2006.
188. Luchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Mellemgaard A, Moller H: The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2012, 48:3386-3395.

189. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D: The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:1101-1111.
190. Gupta SK, Lamont EB: Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52:1681-1687.
191. Vaeth PA, Satariano WA: Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, 22:928-934.
192. Gonzalez EC, Ferrante JM, Van Durme, D J, Pal N, Roetzheim RG: Comorbid illness and the early detection of cancer. *South Med J* 2001, 94:913-920.
193. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K: Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care* 2005, 43:132-140.
194. De Marco, M F, Janssen-Heijnen ML, van der Heijden, L H, Coebergh JW: Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur J Cancer* 2000, 36:95-99.
195. Lemmens, V E P P, Janssen-Heijnen, M L G, Verheij, C D G W, Houterman S, Repelaer van Driel, O J, Coebergh, J W W: Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2005, 92:615-623.
196. Erichsen R, Horváth-Puhó E, H Iversen L, Lash TL, Sørensen HT: Does comorbidity interact with colorectal cancer to increase mortality? A nationwide population-based cohort study. *Br J Cancer* 2013, 109:2005-2013.
197. Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, Paltiel AD, Bhasin D, Tinetti ME: The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Intern Med* 2006, 145:646-653.
198. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LE, Bellantoni M, Helzlsour K, Diener-West M: Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998, 53:M372-8.
199. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson, Al B 3rd, Fuchs CS: Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:433-440.
200. Richardson LC, Pollack LA: Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005, 2:48-53.
201. van de Poll-Franse, L V, Haak HR, Coebergh, J W W, Janssen-Heijnen, M L G, Lemmens, V E P P: Disease-specific mortality among stage I-III colorectal cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. *Diabetologia* 2012, 55:2163-2172.
202. Aksoy S, Aksoy H, Harputluoglu H, Kilickap S, Altundag K: Treatment of comorbidities besides the treatment of primary tumor may further increase effective management of cancer. *Med Hypotheses* 2006, 67:744-746.
203. Ershler WB, Moore AL, Shore H, Gamelli RL.: Transfer of age-associated restrained tumor growth in mice by old-to-young bone marrow transplantation. *Cancer Res.* 1984.

204. Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:550-556.
205. Chou C-L, Chang S-C, Lin T-C, Chen W-S, Jiang J-K, Wang H-S, Yang S-H, Liang W-Y, Lin J-K: Differences in clinicopathological characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. *Am J Surg* 2011, 202:574-582.
206. Yeo SA, Chew MH, Koh PK, Tang CL: Young colorectal carcinoma patients do not have a poorer prognosis: a comparative review of 2,426 cases. *Tech Coloproctol* 2013, 17:653-661.
207. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel JA, Causey MW: The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Dis Colon Rectum* 2014, 57:303-310.
208. Samer Tohme, Daniel Sukato, Gary W Nace: Survival and tolerability of liver radioembolization: a comparison of elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)* 2014.
209. Mansour T. A. Sharabiani, MD, MRes, PhD, Paul Aylin, FFPHM, and Alex Bottle, PhD: Systematic Review of Comorbidity Indices for Administrative Data. *Med Care* 2012, 50:1109-1118.
210. Sarfati D: Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *Journal of Clinical Epidemiology* 2012, 65:924-933.
211. Kos FT, Yazici O, Civelek B, Seker M, Arik Z, Aksoy S, Uncu D, Ozdemir N, Zengin N: Evaluation of the effect of comorbidity on survival in pancreatic cancer by using "Charlson Comorbidity Index" and "Cumulative Illness Rating Scale". *Wien Klin Wochenschr* 2014, 126:36-41.
212. Sarfati D, Gurney J, Lim BT, Bagheri N, Simpson A, Koea J, Dennett E: Identifying important comorbidity among cancer populations using administrative data: Prevalence and impact on survival. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013.
213. Gronberg BH, Sundstrom S, Kaasa S, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Hjelde HH, Plessen Cv, Jordhoy M: Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010, 46:2225-2234.
214. Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel, Edward L J, Piccirillo JF: Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004, 22:3099-3103.
215. Boakye D, Rillmann B, Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H: Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients. A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 2018, 64:30-39.
216. Masoomi H, Kang CY, Chen A, Mills S, Dolich MO, Carmichael JC, Stamos MJ: Predictive factors of in-hospital mortality in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 2012, 215:255-261.
217. Ricciardi R, Roberts PL, Read TE, Hall JF, Marcello PW, Schoetz DJ: Which adverse events are associated with mortality and prolonged length of stay following colorectal surgery? *J Gastrointest Surg* 2013, 17:1485-1493.

218. Morris, Eva J A, Taylor EF, Thomas JD, Quirke P, Finan PJ, Coleman MP, Rachet B, Forman D: Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut* 2011, 60:806-813.
219. Ahmed S, Howel D, Debrah S: The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2014, 5:133-140.
220. Falch C, Kratt T, Beckert S, Kirschniak A, Zieker D, Konigsrainer I, Lob S, Hartmann JT, Konigsrainer A, Brucher, Bjorn L D M: Surgery of colorectal carcinoma in patients aged over 80. *Onkologie* 2009, 32:10-16.

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Evaluation des Einflusses von Alter und Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom nach lokaler Tumorablation oder Y90-Radioembolisation“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Ricke, PD Dr. med. Robert Damm und PD Dr. med. Ricarda Seidensticker

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 14.06.2023

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.