

## Spezielle Therapiesituationen beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Dirk Arnold<sup>a</sup> Hans-Joachim Schmoll<sup>a</sup> Hauke Lang<sup>b</sup> Wolfram Trudo Knoefel<sup>c</sup> Karsten Ridwelski<sup>d</sup>  
Tanja Trarbach<sup>e</sup> Ludger Staib<sup>f</sup> Thomas Kirchner<sup>g</sup> Michael Geißler<sup>h</sup> Thomas Seufferlein<sup>i</sup> Holger Amthauer<sup>k</sup>  
Hanno Riess<sup>l</sup> Hans J. Schlitt<sup>m</sup> Pompiliu Piso<sup>m</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Innere Medizin IV, Onkologie/Hämatologie, Universitätsklinikum Halle (Saale); <sup>b</sup>Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie, Universitätsmedizin Mainz; <sup>c</sup>Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf; <sup>d</sup>Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Magdeburg; <sup>e</sup>Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen; <sup>f</sup>Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Esslingen; <sup>g</sup>Pathologisches Institut der LMU München; <sup>h</sup>Klinik für Onkologie und Gastroenterologie, Zertifiziertes Darmzentrum der DKG, Klinikum Esslingen; <sup>i</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Gastroenterologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale); <sup>k</sup>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg; <sup>l</sup>Universitätsklinik Charité, Campus Virchow Klinikum, Abt. für Innere Medizin/Hämatologische Ambulanz, Universitätsmedizin Berlin; <sup>m</sup>Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum der Universität Regensburg, Deutschland

### Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom · Lebermetastasen · Neoadjuvante Therapie · Adjuvante Therapie · Lungenmetastasen · Peritonealkarzinose · Appendixkarzinom

### Zusammenfassung

Bezüglich des Managements primär resektabler Lebermetastasen konkurrieren derzeit alleinige Operation, prä- und postoperative Chemotherapie und alleinige postoperative Chemotherapie miteinander. Kernstück der Argumentation für die prä- und postoperative Chemotherapie bei diesen Patienten ist die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Studie 40983, die zu dem Ergebnis kam, dass verglichen mit der alleinigen Operation die perioperative Chemotherapie das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben (PFS) um 7 Monate verbessert. Im Gegensatz dazu gibt es 2 Studien mit eher geringerer Evidenzstärke, die zeigen, dass eine adjuvante Chemotherapie verglichen mit der alleinigen Operation das PFS um 9,1 Monate verlängert. In Deutschland wird das adjuvante Konzept vielerorts weiterhin bevorzugt; dies kommt auch in der Formulierung der S3-Leitlinie zum Ausdruck. Bei Patienten mit irresektablen Lebermetastasen – mit der Schwierigkeit der Zuordnung zu dieser Gruppe beim Fehlen von klaren und verbindlichen Kriterien – ist eine präoperative systemische Therapie zur «Konversion» indiziert, um eine sekundäre Resektion zu ermöglichen. Bei KRAS-Wildtyp-Tumoren werden mit einer Cetuximab/Chemotherapie-Kombination hohe Ansprechraten (im Sinne einer metrischen Verkleinerung der Metastasen, wie nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) und eine hohe Konversionsrate erzielt. Auch Dreifach-Chemotherapie-Kombinationen mit 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin und Irinotecan führen zu hohen Ansprechraten. Bevacizumab/Chemotherapie-Kombinationen haben in Phase-II-Studien zu einer hohen Anzahl pathohistologischer Komplett- und Partialremissionen geführt; diese scheinen mit langen Überlebenszeiten zu korrelieren. Beim Fehlen von Langzeitüberlebensdaten scheint es somit noch offen zu sein, welches der beste Parameter zur Erfolgsbeurteilung einer präoperativen Therapie ist. Auch Lungenmetastasen oder eine lokale Peritonealkarzinose können heute bei ausgewählten Patienten mit guter Aussicht auf eine langzeitige Remission oder gar Heilung operiert werden. Der Eingriff sollte, insbesondere bei der Peritonealkarzinose, jedoch erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Bei synchroner Metastasierung richtet sich das therapeutische Vorgehen nach der Größe bzw. dem Ausmaß der Lebermetastasierung und des Primärtumors. Kleine, peripher gelegene und sicher resektable Lebermetastasen können vor oder auch synchron mit dem Primärium entfernt werden, insbesondere dann, wenn es sich um eine Hemikolektomie handelt. Sind die Metastasen irresektabel und liegt keine Blutung oder Stenose vor, kann gegebenenfalls auch der Primärtumor in situ verbleiben und zunächst eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Allerdings muss auch bedacht werden, dass die palliative Resektion des Primärtumors, kombiniert mit einer systemischen Therapie, nach aktuellen Daten zu einem längeren Gesamtüberleben als die alleinige Chemotherapie führt. Ob zuerst reseziert oder zuerst chemotherapiert werden soll, hängt somit von der klinischen Situation des Patienten ab.

### Key Words

Colorectal cancer · Liver metastases · Neoadjuvant therapy · Adjuvant therapy · Lung metastases · Peritoneal carcinomatosis · Appendiceal cancer

### Summary

#### *Specific Treatment Situations in Metastatic Colorectal Cancer*

As far as the management of primary resectable liver metastases is concerned, three approaches are currently competing with each other: surgery alone, surgery with pre- and postoperative chemotherapy, and surgery with postoperative chemotherapy alone. The core of the argument for pre- and postoperative chemotherapy in these patients is the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 study, which concluded that, in comparison with surgery alone, perioperative chemotherapy improved the 3-year progression-free survival (PFS) by 7 months. In contrast to this, there are two smaller studies – at a somewhat lower strength of evidence – indicating that adjuvant chemotherapy extends PFS by 9.1 months compared with surgery alone. In Germany, the adjuvant approach continues to be favored in many places; this can also be seen in the formulation of the S3 guideline. In patients with unresectable liver metastases – with the associated difficulty of classification due to the lack of clear and definitive criteria – preoperative systemic therapy to induce ‘conversion’ is indicated, in order to allow secondary resection. In KRAS wild-type tumors, high response rates (in terms of a reduction in size of the metastases, such as according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) and a high conversion rate are achieved using a cetuximab/chemotherapy combination. Triple chemotherapy combinations with 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatin and irinotecan also produce high response rates. Bevacizumab/chemotherapy combinations have led to a high number of complete and partial pathohistological remissions in phase II studies; these seem to correlate with long survival times. In the absence of long-term survival data, it therefore seems to remain unclear as to what is the best parameter to use in order to assess the success of preoperative treatment. Lung metastases, too, or local peritoneal carcinomatosis can nowadays be operated on in selected patients with a good prospect of long-term remission or even cure. The surgery should, however, generally only be carried out in experienced centers, especially in the case of peritoneal carcinomatosis. For synchronous metastasization, the appropriate management depends on the size and extent of liver metastases and of the primary tumor. Small, peripherally lying and safely resectable liver metastases can be removed before or at the same time as the primary tumor, especially if a hemicolectomy is being carried out. If the metastases are unresectable and there is no bleeding or stenosis, the primary tumor can also be left in situ and systemic chemotherapy can be carried out first. However, it should be borne in mind that, according to current data, palliative resection of the primary tumor combined with systemic therapy leads to longer overall survival than does chemotherapy alone. Whether resection or chemotherapy should be done first therefore depends on the patient’s clinical situation.

## Lebermetastasen – chirurgisches Vorgehen

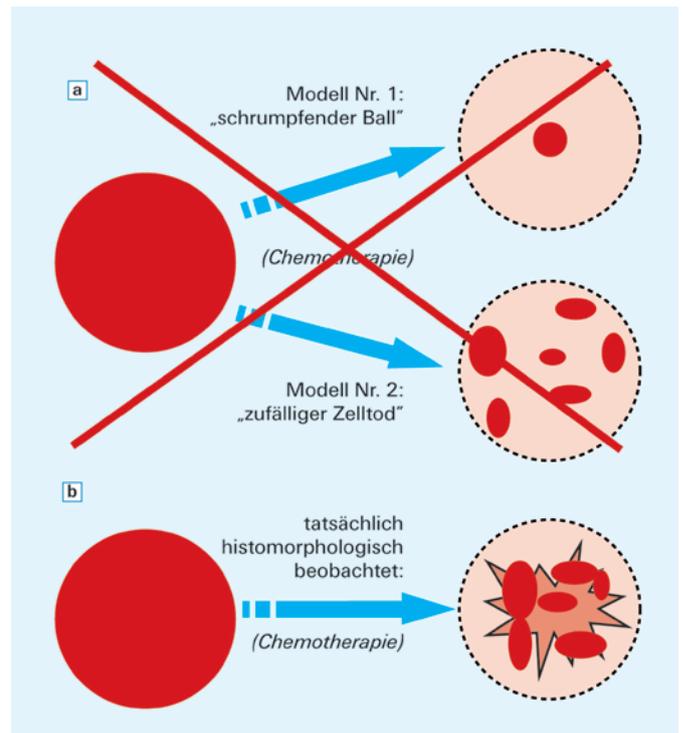
Das Therapieziel mit der größten prognostischen Bedeutung bei alleiniger hepatischer Metastasierung ist die Resektion ohne Residualtumor. Es hat sich allerdings erwiesen, dass die Größe des Sicherheitsabstandes bei der R0-Resektion ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben, die Lokalrezidivrate und das progressionsfreie Überleben (PFS) ist [1, 2]. Selbst eine histopathologisch bescheinigte R1-Resektion kann zur Not akzeptiert werden, wenn andernfalls keine Resektion möglich wäre, denn auch damit lassen sich Langzeitüberlebenszeiten erreichen, die denen von R0-resezierten Patienten kaum nachstehen [3]. Gründe hierfür sind wohl vor allem darin zu suchen, dass mit modernen Resektionsverfahren an der Leber mehrere Millimeter Lebergewebe zerstört werden und dem Pathologen nicht mehr zur Verfügung stehen. Patienten ohne Lokalrezidiv an diesen Stellen nach R1-Resektion dürften wohl eine R0-Resektion erfahren haben, wengleich die Tumorgrenze in der Nekrosezone oder im destruierten Lebergewebe lag. Auch das Paradigma der anatomischen Resektion wurde aufgegeben, da parenchymsparende, nichtanatomische Resektionen zu vergleichbaren Langzeitergebnissen führen [4]. Entscheidend ist aus chirurgischer Sicht lediglich, dass das zu erwartende Restlebertvolumen (bei guter Leberfunktion) >25% oder 0,5% des Körpergewichtes beträgt. Nach einer Chemotherapie sollte das zu erwartende funktionsfähige Restparenchym eher größer sein.

Aus dem Gesagten wird deutlich, dass unter «irresektablen Lebermetastasen» heute etwas anderes verstanden wird als früher, wengleich eine klare Definition dieses Begriffes nach wie vor nicht existiert, sondern stark von der Erfahrung des Chirurgen und dem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie abhängt.

Zu den Fortschritten der chirurgischen Technik kommen die Möglichkeiten der modernen Chemotherapie. In einer Arbeit von Adam, in der nach Konversionstherapie von zunächst irresektablen Metastasen bei insgesamt 184 Patienten sekundär Resektabilität gegeben war (bei dann im Median 5,3 Metastasen, 76% bilobär), wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bei diesen dann resektablen Patienten von 33% erreicht [5].

Zu beachten ist, dass auch solche Regionen reseziert werden müssen, die vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie Lebermetastasen enthielten, selbst wenn diese Metastasen nach der Chemotherapie radiologisch nicht mehr nachweisbar sind, denn eine komplette *radiologische* Response bedeutet keine Heilung. Nach einer französischen Beobachtungsstudie traten in 83% dieser ehemaligen Metastasenregionen Lokalrezidive auf [6]. Nach wie vor ungelöst ist das Problem, wie eine solche Region trotz Vollremission intraoperativ sicher wiederzufinden ist, weshalb (vor einer geplanten Resektion) die Vollremission möglichst vermieden werden sollte.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse einer histomorphologischen Studie, die zeigen konnte, dass Tumorzellen in Lebermetastasen infolge der



**Abb. 1.** Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors ziehen sich zentripetal zurück, wenn sie auf die Chemotherapie ansprechen (modifiziert nach Ng et al. [7]).

neoadjuvanten Chemotherapie offenbar von außen nach innen absterben, allerdings nicht gleichmäßig wie bei einem «schrumpfenden Ball», sondern in recht unregelmäßiger Weise (Abb. 1). Deshalb empfehlen die Autoren, nach einer neoadjuvanten Chemotherapie möglichst dennoch einen größeren Sicherheitsabstand (etwa 1 cm) einzuhalten [7].

## Technische versus onkologische Irresektabilität – internationale Empfehlungen

Im letzten Jahr wurde auf einem europäischen Workshop von einem Gremium bestehend aus Leberchirurgen und internistischen Onkologen eine Empfehlung zur Therapie resektabler und «nicht optimal resektabler» Lebermetastasen ausgesprochen [8]. Hierzu wurden die Lebermetastasen nach Größe, Lokalisation und Verteilungsmuster zunächst in 3 Gruppen eingeteilt: «sofort resektabel», «nicht optimal resektabel» und «irresektabel ohne die Wahrscheinlichkeit, jemals resektabel zu werden». Bei der Gruppe der «nicht optimal resektablen» Lebermetastasen wurde zwischen «technischen» und «onkologischen» Kriterien der eingeschränkten Resektabilität unterschieden. Es handelt sich also um Patienten, die entweder *onkologisch* nicht sinnvoll resektabel sind, weil sie ein vermutlich hohes Risiko für ein frühes Rezidiv haben, oder die *technisch* nicht resektabel erscheinen, weil die Metastasenverteilung den Erhalt eines adäquaten Lebertvolumens nach Resektion unmöglich macht.

**Tab. 1.** Perioperative Chemotherapie mit FOLFOX bei resektablen Lebermetastasen (EORTC-Studie 40983)

	Anzahl der Patienten mit Chemotherapie	Anzahl der Patienten mit Chirurgie	Absoluter Unterschied im 3-Jahres-PSF, %	Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Alle Patienten	182	182	+ 7,3% (Steigerung von 28,1% auf 35,4%)	0,79 (0,62–1,02)	p = 0,058
Alle auswertbaren Patienten	171	171	+ 8,1% (Steigerung von 28,1% auf 36,2%)	0,77 (0,60–1,00)	p = 0,041
Alle resezierten Patienten	151	152	+ 9,2% (Steigerung von 33,2% auf 42,4%)	0,73 (0,55–0,97)	p = 0,025

Modifiziert nach Nordlinger et al. [12].

Als onkologisch problematisch sind in dieser Publikation Patienten eingeschätzt, die (in Anlehnung an den Fong-Score [9]) mindestens 2 der folgenden, prognostisch ungünstigen Faktoren aufweisen: große Lebermetastase (>5 cm), mehr als 4 Lebermetastasen, synchrone Metastasierung (bei der Erstdiagnose des Primärtumors schon Vorliegen von Lebermetastasen), Lymphknoten-positiver Primärtumor, positive Tumormarker [10]. Das Gremium empfahl deshalb, bei diesen onkologisch problematischen Patienten ebenso wie bei den aus technischer Sicht problematischen eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie mit zusätzlicher Gabe von Bevacizumab oder Cetuximab durchzuführen. Sprächen die Patienten auf die Therapie an, könne dann die Leberteileresektion mit vermutlich besseren Ergebnissen erfolgen oder technisch überhaupt erst möglich werden.

Darüber hinaus empfahl das oben erwähnte Gremium auch für die aus beiden Kriterien «unproblematischen», sofort resektablen Patienten die neoadjuvante Kombinationschemotherapie. Diese Empfehlung fußt vor allem auf den Ergebnissen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Studie 40983 (siehe unten). Nur Patienten mit einer relativ kleinen solitären Metastase (<2 cm Größe) und einem günstigen Fong-Score könnten ohne systemische Vorbehandlung direkt operiert werden – vor allem dann, wenn das Risiko besteht, dass die Metastase infolge der Chemotherapie verschwindet und dann intraoperativ die betroffene Region nicht mehr sicher erkannt und reseziert werden kann. Postoperativ sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Die Dauer der gesamten Chemotherapie sollte auf 6 Monate begrenzt werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass der von Fong et al. entwickelte Score zur Risikoeinschätzung zwar «logisch» klingt, aber hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit im Setting mit perioperativer Chemotherapie nicht evaluiert ist (er ist ein prognostischer Score für Patienten *nach* Lebermetastasenresektion, nicht für die Indikationsstellung *zur* Resektion oder für eine systemische Therapie!).

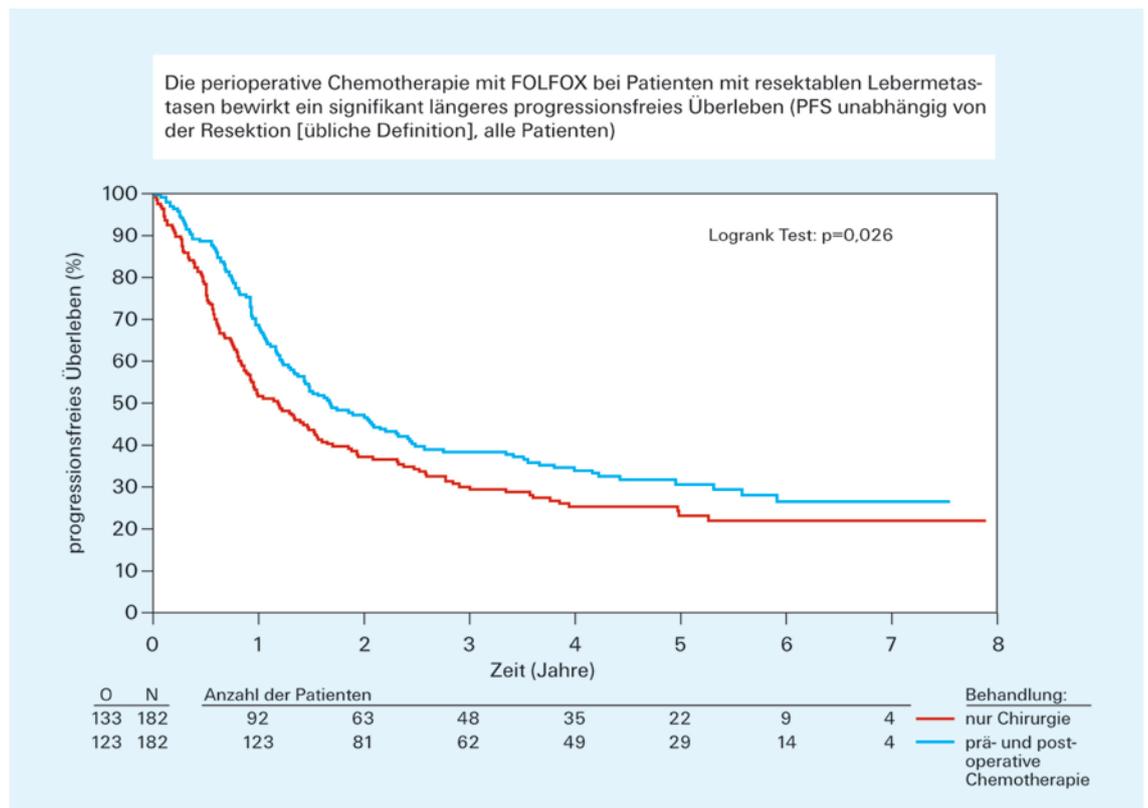
In Deutschland ist die Resonanz auf diesen neuen Behandlungsalgorithmus geteilt ausgefallen. Die Evidenz, die zu diesen Empfehlungen führte, wird weiterhin intensiv diskutiert.

### Primär resektable Lebermetastasen: prä- und postoperative, adjuvante oder keine adjuvante Therapie?

In die Gruppe der Patienten mit «primär resektablen Lebermetastasen» fallen aus Sicht der deutschen S3-Leitlinie vor allem die in technischer Hinsicht resektablen Patienten; eine Unterscheidung zwischen dem «onkologischen» Risikoprofil der Patienten wird – bis auf die Anregung einer zusätzlichen Positronenemissionstomografie (PET)-Untersuchung – nicht vorgenommen. Die S3-Leitlinie sagt aus, dass eine prä- und postoperative Chemotherapie mit FOLFOX (infusionales 5-Fluorouracil (FU)/Folinsäure (FS)/Oxaliplatin) bei diesen Patienten «in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden kann» [11]. Die alleinige postoperative Chemotherapie mit 5-FU/FS wird günstiger bewertet («... kann erwogen werden»). Damit gibt die S3-Leitlinie die bei vielen (überwiegend chirurgischen Ärzten) vorherrschende Meinung wieder, wonach eine R0-Resektion, wenn sie möglich ist, ohne Verzögerung erfolgen sollte; Patienten mit «ungünstigen onkologischen Kriterien» wie z.B. hohem Fong-Score könnten dann im Anschluss an die Operation chemotherapeutisch behandelt werden.

Damit stehen aus (überwiegend) internistischer Sicht die genannten Abschnitte der S3-Leitlinie nicht in Einklang mit der publizierten Evidenz, die mehr für eine prä- und postoperative Chemotherapie als für die alleinige postoperative Chemotherapie zu sprechen scheint.

Kernstück dieser Argumentation ist die EORTC-Studie 40983 [12]. An dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie nahmen insgesamt 364 Patienten teil, von denen mehr als 50% höchstens 1 isolierte Metastase und 78% höchstens 2 Lebermetastasen aufwiesen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die perioperative Chemotherapie mit FOLFOX4 (je 3 Monate prä- und postoperativ verabreicht) bei diesen Patienten das relative Rezidivrisiko verglichen mit der alleinigen Operation um etwa 20% reduziert. Das 3-Jahres-PFS konnte im Vergleich zu den nur resezierten Patienten um absolut 7,3% (von 28,1% auf 35,4%; Intent-to-treat (ITT)-Analyse) angehoben werden – dies bei einer Patientengruppe, die aufgrund ihrer Metastasierungscharakteristika «ideale» Kandidaten für eine primäre Resek-



**Abb. 2.** Update der Studie EORTC-40983 vom 25. Mai 2009 (modifiziert nach Nordlinger et al. [13]).

tion gewesen wären. Der Unterschied von 7,3% verfehlte in der ITT-Analyse, der primären Kohorte für die Studiauswertung, zwar knapp das statistische Signifikanzniveau ( $p = 0,058$ ). In der Analyse der «eligible patients» und der «resected patients», also der auswertbaren Patienten und derjenigen, die tatsächlich reseziert wurden, wurde das Signifikanzniveau aber erreicht ( $p = 0,041$  bzw.  $0,025$ ) (Tab. 1) [12].

Darüber hinaus konnte ein vom Autor bei der American Society of Clinical Oncology (ASCO)-Jahrestagung im Mai 2009 vorgestelltes Update der EORTC-Studie vom Mai 2009 das signifikant längere PFS aller perioperativ behandelten Patienten (also nicht nur der auswertbaren oder der resezierten) belegen ( $p = 0,047$  bzw.  $0,026$ , je nach Definition) [13] (Abb. 2).

Aus diesem Grund wird die prä- und postoperative Chemotherapie mit FOLFOX bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen jetzt in einigen Ländern als der neue Standard angesehen [8].

Für die alleinige postoperative Chemotherapie, die in den deutschen Leitlinien bevorzugt wird, sprechen zwei wegen unzureichender Rekrutierung vorzeitig abgebrochene Studien, in denen ein (heute nicht mehr zeitgemäßes, weil weniger effektives) 5-FU-Bolus-Regime eingesetzt wurde [14, 15]. Die «gepoolte» Analyse der Daten beider abgebrochenen Studien kommt zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens um 9,1 Monate, also einem mit der oben genannten EORTC-Studie 40983 mit um 7 Monate verlängertem rezidivfreiem Überleben vergleichbaren Ergebnis, wenngleich das mediane Gesamtüberleben in der Therapiegruppe bei

62,2 Monaten lag und damit – gegenüber 47,3 Monaten in der Kontrollgruppe – nicht signifikant verbessert war ( $p = 0,095$ ) [16].

Ein weiterer Grund für die Präferenz der adjuvanten Therapie in Deutschland ist die Einschätzung des Risikos der Leberschädigung durch die neoadjuvante Chemotherapie und des daraus resultierenden erhöhten Operationsrisikos. Zum anderen wird das Risiko des Nichtansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie genannt, wodurch Patienten möglicherweise inoperabel werden könnten. Hiergegen kann aber argumentiert werden, dass diese progredienten Patienten ohnehin nicht operiert werden sollten, da sie aufgrund ihrer Tumorbiologie ein hohes Rezidivrisiko aufweisen; zudem ist die Anzahl der definitiv erfolgten R0-Resektionen in der EORTC-Studie 40983 in beiden Armen gleich. Die präoperative Chemotherapie reduziert also nur die absolute Anzahl der Eingriffe, nicht aber die Zahl der kurativen Resektionen; «unnötige» Eingriffe können somit vermieden werden. Andererseits gibt es auch Hinweise dafür, dass nicht immer ein «test-of-time» von Vorteil ist und dass, auch bei unter Chemotherapie progredienten Patienten, eine Leberresektion von Nutzen sein kann [17].

#### Fazit

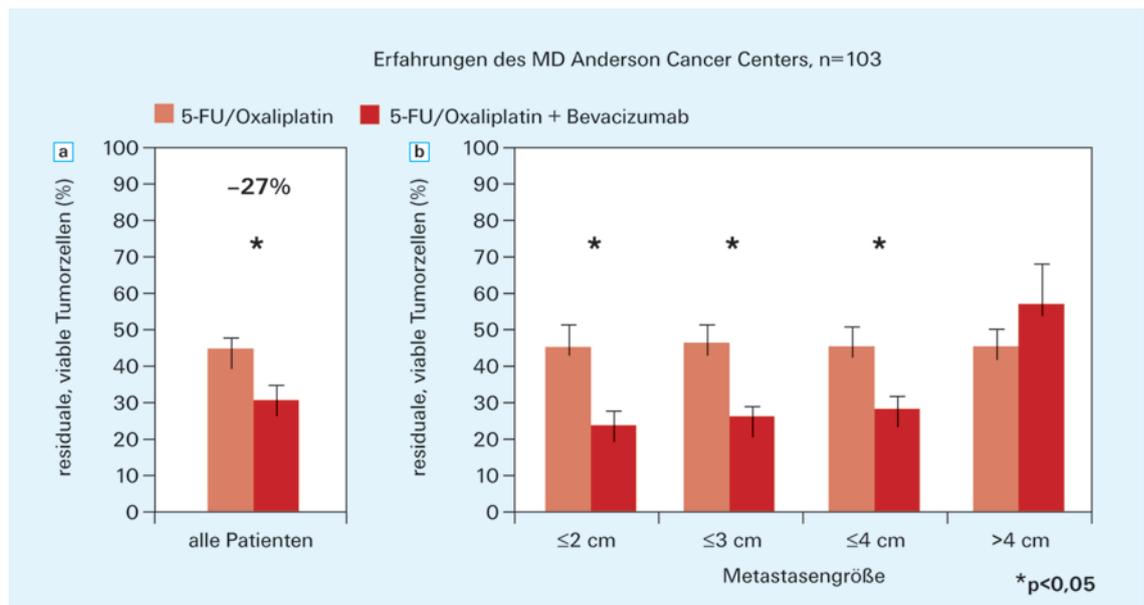
Derzeit wird die «optimale» Behandlungsstrategie bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen in Deutschland noch kontrovers diskutiert. Aus Sicht der internistischen Onkologen spricht die Evidenz der Effektivität und der Patienten-

**Tab. 2.** Pilotstudie mit Bevacizumab bei Patienten mit «grenzwertig» resektablen Lebermetastasen

Ansprechen	Auswertbare Patienten (n = 56)	
	Anzahl	%
Vollständiges pathologisches Ansprechen	5	8,9
Partielles Ansprechen	36	64,3
Krankheit stabil	12	21,4
Krankheitskontrollrate <sup>a</sup>	53	94,6
Tumor progredient	3	5,4

<sup>a</sup>Vollständiges pathologisches Ansprechen + partielles Ansprechen + Krankheit stabil. Modifiziert nach Grünberger et al. [25].

**Abb. 3.** Signifikante Reduktion lebender Tumorzellen unter der präoperativen Bevacizumab-haltigen Therapie verglichen mit der alleinigen Chemotherapie (modifiziert nach Ribero et al. [29]).



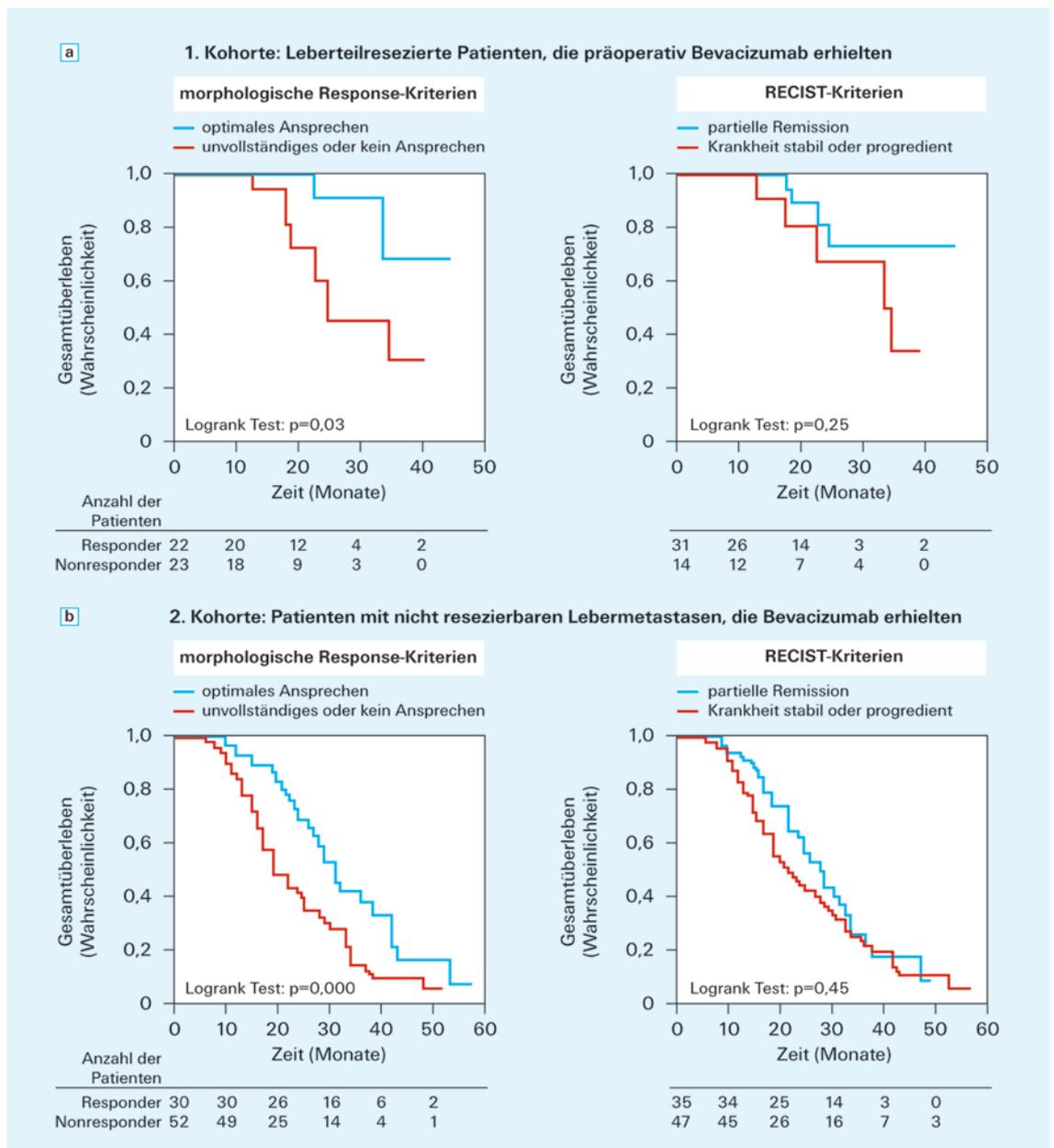
selektion für die prä- und postoperative Chemotherapie (mit oder ohne zusätzliche Gabe von Antikörpern), die Toxizität nicht maßgeblich dagegen. Aus Sicht der chirurgischen Onkologen wird die primäre Resektion und gegebenenfalls die adjuvante Chemotherapie favorisiert, insbesondere aufgrund der erhöhten Morbidität bei ausgedehnter Leberresektion nach neoadjuvanter Therapie. Letztlich wird von beiden Seiten die Durchführung weiterer Studien befürwortet.

### Vorgehen bei technisch zunächst irresektablen Lebermetastasen

Welche präoperative Therapie für Patienten mit zunächst nicht resektablen Lebermetastasen die «Beste» ist, lässt sich derzeit – beim Fehlen von Langzeitüberlebensdaten – nicht klar beantworten; es besteht erheblicher Studienbedarf. Zudem existieren verschiedene Hypothesen darüber, was überhaupt das wichtigste Kriterium für die Therapieauswahl ist: Ist (nur) die durch die präoperative Therapie erzielte Verkleinerung der Metastasen entscheidend? Welche Rolle spielen «biologische» Faktoren wie das pathologische Ansprechen?

*Einschätzung der (potenziellen) Resektabilität: CELIM-Studie*  
 Von den bisher vorliegenden Studien zur sekundären Resektabilität von Lebermetastasen bietet nur die deutsche CELIM-Studie eine klare prospektive Definition der (potenziellen) Resektabilität – und eine methodisch kontrollierte Auswertung der Einschätzung derselben in einem verblindeten zentralen Review-Verfahren: Die Computertomografie (CT)-Bilder der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit «potenziell resektablen Lebermetastasen» wurden in einem unabhängigen und für die Therapieabfolge (prä-/posttherapeutischer Befund?) und die Mitbewerter verblindeten Verfahren begutachtet. In therapeutischer Hinsicht hatten die Patienten entweder FOLFOX oder FOLFIRI (5-FU/FS/Irinotecan) und zusätzlich Cetuximab erhalten. Interessanterweise zeigte sich, dass durch diese Therapie, die sehr hohe Ansprechraten erzielte, 28% der (prätherapeutisch) zunächst nicht resektablen Patienten durch die neoadjuvante Therapie (posttherapeutisch) als sekundär resektabel eingeschätzt wurden [18].

Zwar fehlt in dieser Studie eine Vergleichsgruppe. Aus den großen Phase-III- und -IV-Studien, in denen überwiegend Patienten ohne klare «Konversionszielsetzung» und mit mul-



**Abb. 4.** Eine Response nach RECIST-Kriterien hat für Bevacizumab-behandelte Patienten keine Aussagekraft bezüglich des zu erwartenden Gesamtüberlebens, wohl aber eine Response nach CT-basierten morphologischen Kriterien (modifiziert nach Chun et al. [32]).

tiplen Metastasierungsarten behandelt wurden, lässt sich die Rate an sekundären Resektionen in vergleichender Hinsicht aber noch viel schlechter abschätzen.

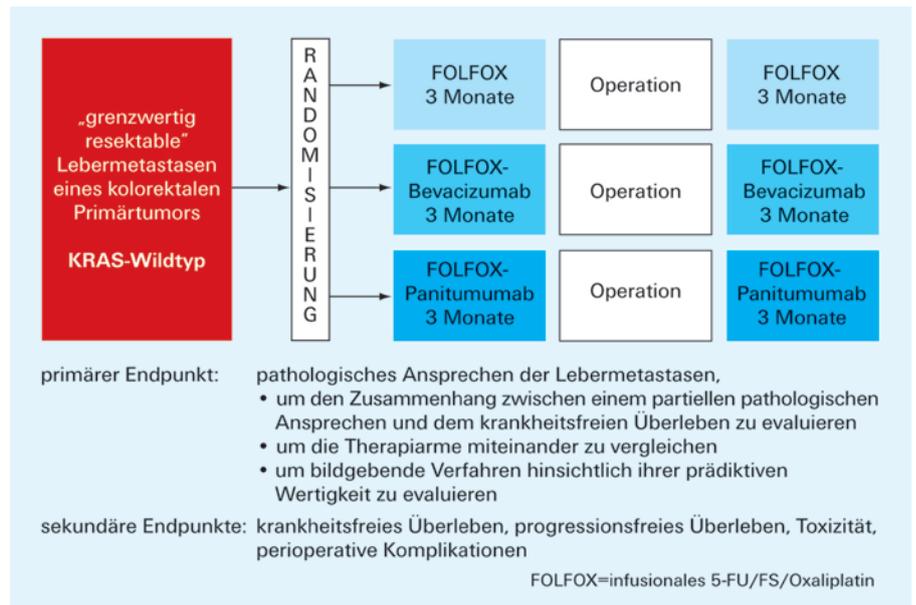
#### Ansprechrate als bester Parameter?

Wenn man von der Hypothese ausgeht, dass die Ansprechrate und/oder das Ausmaß des Größenrückgangs einer Metastase nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) das Entscheidende ist, scheinen die Cetuximab-haltigen [18–20] bzw. Panitumumab-haltigen [21] Kombinationen bei den KRAS-Wildtyp-Patienten aufgrund der wiederholt und übereinstimmend dokumentierten hohen Ansprechraten Vorteile zu bieten und sollten bei dieser Zielsetzung bevorzugt angewandt werden. Interessant in Bezug auf die Ansprechrate ist aber auch die Dreifach-Chemo-

therapie-Kombination FOLFOXIRI (5-FU/FS/Oxaliplatin/Irinotecan) [22, 23] und die in einer Phase-II-Studie berichtete Vierfach-Therapie FOLFOXIRI plus Bevacizumab. Letztere führte zu einer Ansprechrate von 76% und einer Tumorkontrollrate von 100% [24]. Darüber hinaus hat eine Pilotstudie zum neoadjuvanten Einsatz von Bevacizumab plus XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) eine Gesamtansprechrate von 73% und eine Tumorkontrollrate von 94,6% ergeben [25] (Tab. 2).

Bezüglich der Toxizität gilt, dass alle derzeit verfügbaren Mehrfach-Kombinationen «machbar» sind, wobei die Bevacizumab-Chemotherapie-Kombination die beste subjektive Verträglichkeit aufweist. Perioperative Komplikationen sind durch Bevacizumab offenbar nicht erhöht [25, 26].

**Abb. 5.** Geplante EORTC/(US?)-Studie «New BOS» (Nordlinger, Arnold/Vauthey, Ellis et al.).



### Bedeutung des pathologischen Ansprechens

In der Doppelblindstudie NO16966, die Chemotherapie ± Bevacizumab prüfte, war das Erzielen von Resektabilität kein erklärtes Studienziel (eine geplante größere Operation stellte damals sogar ein Ausschlusskriterium dar). Dennoch betrug die Rate der kurativen Leberoperationen bei den Patienten, bei denen die Leber das einzige von Metastasen befallene Organ war, 17,1% (36/210) im Bevacizumab-Arm versus 12,6% (26/207) im Vergleichsarm [27], obwohl der Arm mit Bevacizumab keine höhere RECIST-Ansprechrates aufwies. Das 2-Jahres-Überleben der jeweils R0-resezierten Patienten betrug 92,3% in der Bevacizumab-Gruppe versus 79,0% in der Gruppe, die nur chemotherapiert worden war – eine Verbesserung um absolute 13,3% [28]. Diese retrospektive Analyse, die allerdings prospektiv überprüft werden muss, unterstützt die Hypothese, dass unter einer Bevacizumab-haltigen Therapie tumorbiologische Veränderungen auftreten, die sich nicht durch die Größenabnahme nach RECIST-Kriterien abbilden lassen.

Für diese These sprechen auch zwei Studien des MD Anderson Cancer Centers. In der ersten Studie [29] konnte gezeigt werden, dass durch die präoperative Gabe von Bevacizumab, zusätzlich zu 5-FU/Oxaliplatin verabreicht, die Rate residualer, lebender Tumorzellen im Gegensatz zur alleinigen 5-FU/Oxaliplatin-Gabe signifikant reduziert wird. Interessanterweise war das Ergebnis aber nur bei Lebermetastasen bis zu einer Größe von 4 cm signifikant (Abb. 3). In der zweiten Studie wurden die Resektionspräparate von 219 Patienten analysiert, die – nicht randomisiert – präoperativ entweder FOLFOX (5-FU/FS/Oxaliplatin) oder FOLFOX mit Bevacizumab erhalten hatten. Die Rate der pathologischen Voll- und Teilremissionen war in der Gruppe, die präoperativ mit Bevacizumab behandelt worden war, signifikant größer als in der Gruppe, die nur die Chemotherapie erhalten hatte [30].

Dass Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die präoperativ systemisch therapiert werden und eine komplette pathologische Remission aufweisen, beste Langzeitüberlebenschancen haben, ist belegt [31]. Aus diesem Grund wird die pathologische Remission derzeit als ein möglicher Endpunkt für den Erfolg einer präoperativen Therapie diskutiert.

Das Ansprechen in großen klinischen Studien wird aber in der Regel nicht pathologisch, sondern mithilfe bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien definiert. Wie oben bereits erwähnt, korreliert das nach RECIST-Kriterien bestimmte Ansprechen aber nicht zwangsläufig mit der Abnahme der «biologischen Aktivität» wie z.B. dem pathologischen Ansprechen. Dieses Phänomen wird bei einer Vielzahl von «molekularen» Therapieverfahren, vor allem auch der Antiangiogenese, beobachtet und hat dazu geführt, dass zur Korrelation der pathohistologischen Response mit dem bildmorphologischen Ansprechen neue (CT-basierte) morphologische Kriterien des Ansprechens definiert und evaluiert werden [32]: Hier konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen nach CT-morphologischen Kriterien mit dem Gesamtüberleben der Bevacizumab-vorbehandelten Patienten signifikant korreliert. Dies bedeutet, dass der prädiktive Wert der morphologischen Response belegt werden konnte; dagegen korrelierte ein Ansprechen nach RECIST-Kriterien nicht. Dies galt sowohl für Patienten, die leberreseziert werden konnten (und bei denen somit ein pathohistologisches Korrelat vorlag), als auch für eine zweite untersuchte Kohorte, deren Metastasen irresektabel waren (Abb. 4).

Vor diesem Hintergrund wird derzeit eine große europäische Studie der EORTC (möglicherweise mit US-amerikanischer Beteiligung) geplant, in der KRAS-Wildtyp-Patienten mit zunächst nicht resektablen Lebermetastasen randomisiert entweder FOLFOX oder FOLFOX + Bevacizumab oder FOLFOX + Panitumumab erhalten. Die systemische Thera-

pie erfolgt über jeweils 3 Monate prä- und postoperativ. Primärer Studienendpunkt ist das *pathologische* Ansprechen, um die Korrelation zwischen pathologischem Ansprechen, bildmorphologischen Veränderungen in verschiedenen Untersuchungsverfahren und krankheitsfreiem Überleben in den drei Studienarmen evaluieren zu können (Abb. 5).

### Sonderfall Lungenmetastasen

Zur Resektion pulmonaler Metastasen eines kolorektalen Primärtumors wurde kürzlich eine systematische Übersichtsarbeit publiziert [33]. In die Analyse gingen 51 Arbeiten ein, die zwischen 1971 und 2007 publiziert wurden und insgesamt 3504 Patienten erfassten. In keiner Studie wurde der Nutzen einer pulmonalen Metastasektomie randomisiert evaluiert. Das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben nach Entfernung einer solitären Lungenmetastase wird in jüngerer Zeit mit 54% angegeben. Nach Entfernen multipler Metastasen liegt es bei 37%.

Insgesamt ist die Datenlage unbefriedigend, so dass die Münsinger Expertenrunde für die Durchführung einer randomisierten Studie plädierte, um – bei zunehmender Anwendung der Resektion von Lungenmetastasen – eine bessere Evidenz für den Nutzen dieses chirurgischen Eingriffs zu schaffen. Zudem ist zu Prognosefaktoren wenig bekannt bzw. sind die bekannten prognostischen Parameter bisher schlecht validiert.

Technisch wird von vielen Chirurgen das offene (konventionelle) Vorgehen bevorzugt, weil es ein manuelles Ertasten der Metastasen ermöglicht. Bei der heutigen präzisen Bildgebung kann auf ein Abtasten der Lunge in der Regel allerdings oft verzichtet werden. Daher kommt auch ein minimal invasives Vorgehen in Frage, z.B. die videoassistierte Thorakoskopie (VATS). Die minimal invasiven Verfahren verursachen zwar ein geringeres Operationstrauma, sind aber mit dem Risiko behaftet, dass kleinere Metastasen übersehen werden können. Für Patienten, die nicht operiert werden können, bleibt die Radiofrequenz-induzierte Thermoablation (RITA) als weitere Option, die durch Studien noch validiert werden muss.

Liegen bei einem Patienten sowohl Leber- als auch Lungenmetastasen vor, sollte, wenn die Leber grenzwertig resektabel ist, zuerst dieses Problem angegangen werden. Sind die Lebermetastasen aber unproblematisch und leicht zu entfernen, könnte man auch mit der pulmonalen Metastasektomie beginnen, weil der Patient sich von diesem Eingriff im Regelfall schneller erholt und die Leberoperation dann bald darauf erfolgen kann. Somit richtet sich die Behandlungsstrategie nach der prognoseführenden Läsion.

### Sonderfall Peritonealkarzinose

Etwa einer von 7 Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt eine Peritonealkarzinose [34]. Das Vorliegen einer

Peritonealkarzinose wird häufig uniform als terminaler Zustand betrachtet, resultierend aus den berichteten Überlebensdaten mit schlechterer Prognose als eine viszerale Metastasierung. In den letzten Jahren wurde aber für ausgewählte Patienten mit einer begrenzten Ausdehnung der Peritonealkarzinose ein kombiniertes Vorgehen bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie und perioperativer hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) entwickelt [35, 36], mit dem sich beachtliche Erfolge erzielen lassen. So wird aus einer französischen Multicenter-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten berichtet [36]. Trotz des operationstechnisch sehr aufwendigen Verfahrens liegt die 30-Tage-Mortalität unter 3%, dabei konstatieren die Autoren, dass die Ergebnisse sehr vom jeweiligen Zentrum abhängen und sich mit zunehmender Erfahrung der Teams in Zukunft weiter verbessern dürften. Derzeit schwankt das mediane Gesamtüberleben der Patienten je nach Zentrum zwischen 12 Monaten und mehr als 4 Jahren [37].

Vor diesem Hintergrund ist es zunehmend zu erwägen, Patienten mit lokalisierter Peritonealkarzinose zur Evaluation an ein hierfür erfahrenes Zentrum zu überweisen [38]. Auch das gleichzeitige Vorliegen von Lebermetastasen und Peritonealkarzinose ist kein Ausschlussgrund für ein kombiniertes Verfahren.

Darüber hinaus wird in einer großen Studie (COMBATAC-Studie), getragen von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), derzeit ein erweitertes Therapieschema geprüft, bei dem die Patienten zusätzlich zur HIPEC eine 3-monatige neoadjuvante und 3-monatige adjuvante Kombinationschemotherapie erhalten.

### Sonderfall zystisches Adenokarzinom des Appendix

Die Karzinome des Appendix entstehen in der Regel innerhalb einer Mukozele. Der Tumor kann minimal aggressiv oder sehr invasiv sein. Rupturiert bei der Operation die Wand der Mukozele, kommt es zur peritonealen Aussaat der Tumorzellen. Manchmal ist zur Kontrolle eine Second-Look-Operation erforderlich. Liegt tatsächlich eine peritoneale Aussaat vor, kann heute mit kurativer Absicht behandelt werden. Die Therapie der Wahl ist die zytoreduktive Chirurgie, gefolgt von HIPEC. Mit diesem Vorgehen ist bei niedrig malignen Tumoren ein 20-Jahres-Überleben von 80% zu erreichen. Bei hochmalignen Tumoren leben nach 20 Jahren noch etwa 45% der Patienten, wobei das Ausmaß der peritonealen Streuung einerseits und die Vollständigkeit der Zytoreduktion andererseits die für die Prognose wichtigsten Faktoren sind. Dagegen hat das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen nur einen geringen Einfluss auf das Überleben. Die genannten Ergebnisse werden nur in erfahrenen Zentren erzielt, wobei auch hier die Rate schwerer Komplikationen mit 19% beachtlich ist. Die Mortalität liegt bei 2% [39, 40].

## Synchrone Metastasierung – Vorgehen gegenüber Primarius und Metastasen

Bis vor einigen Jahren war es üblich, bei Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms im Stadium IV den Primarius auch bei asymptomatischen Patienten vor der Einleitung einer systemischen Therapie zu operieren, um im weiteren Verlauf der Erkrankung Notfallsituationen wie Obstruktion, Blutung oder Perforation zu verhindern. Aufgrund der jedoch in vielen Fällen möglicherweise nicht nur palliativen, sondern auch kurativen Intention ist nach Meinung der Expertenrunde ein differenzierteres Vorgehen unter Integration aller dreier Fachdisziplinen (Chirurgie, Strahlentherapie und Onkologie) nötig. Die verschiedenen klinischen Situationen, die sich im Tumorboard ergeben können, und deren mögliche Lösungsansätze sollen im Folgenden auf dem Boden der aktuellen Datenlage dargestellt werden.

### *Fall 1: Kolorektaler Primärtumor und definitiv irresektable Lebermetastasen*

Eine Analyse der Daten der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank der Jahre 1988–2000 ergab, dass in den USA in diesem Zeitraum bei 17 658 (66%) von 26 754 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium IV der Primärtumor initial entfernt wurde. Dabei zeigte sich bei den resezierten Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit (beim Kolonkarzinom: 11 vs. 2 Monate,  $p < 0,001$ ; beim Rektumkarzinom 16 vs. 6 Monate,  $p < 0,001$ ). Bei der Interpretation der Daten ist jedoch kritisch zu berücksichtigen, dass keine Informationen zu den Komorbiditäten, dem Performance Status, der Ausdehnung der Metastasierung sowie der chemotherapeutischen Behandlung vorlagen, so dass von den Autoren bezüglich der beiden Vergleichsgruppen eine mögliche ungleiche Verteilung hinsichtlich prognostischer Faktoren diskutiert wurde [41].

Des Weiteren wurde in einer kürzlich publizierten Metaanalyse, in die 8 Studien mit insgesamt 1062 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium IV eingingen, aufgezeigt, dass die palliative Entfernung des Primärtumors verglichen mit der alleinigen Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant um 6 Monate im Median verlängerte ( $p < 0,001$ ). Insbesondere profitierten Patienten mit  $>50\%$  gesundem Leberrestgewebe, fehlenden peritonealen Metastasen und gutem Performance Status. Darüber hinaus trat bei den Patienten, die nur chemotherapiert wurden, eine Komplikation seitens des Primärtumors 7,3-mal häufiger auf ( $p = 0,008$ ) [42]. In die Metaanalyse gingen allerdings nur Daten aus retrospektiven, nicht randomisierten Studien ein, die primär aus der 5-FU/FS-Ära stammten und somit nicht den möglichen positiven Einfluss moderner systemischer Therapieoptionen, wie z.B. Kombinationschemotherapie plus zielgerichtete Agenzien, berücksichtigten.

Letzteres erfolgte in einer beim ASCO-Meeting 2009 präsentierten retrospektiven Analyse [43], in der bei 105 Patienten

mit metastasiertem Kolonkarzinom zuerst der Primärtumor entfernt, bei weiteren 123 Patienten primär eine Chemotherapie  $\pm$  zielgerichtete Therapie durchgeführt wurde. Zwar führte die primäre Entfernung des Primärtumors im Vergleich zur primären systemischen Therapie zu einem signifikant längeren PFS (25,5 vs. 18,3 Monate;  $p = 0,006$ ), hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Vorgehensweisen aufgezeigt werden.

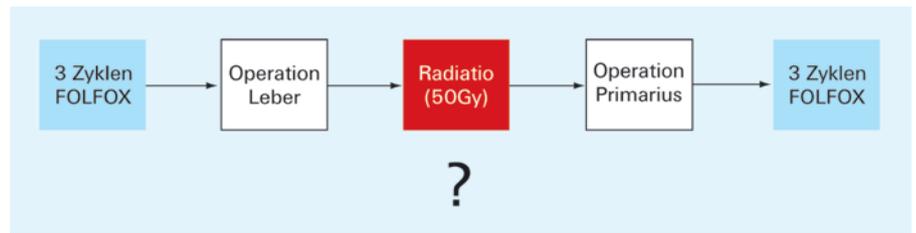
Des Weiteren berichteten Poultsides et al. [44] kürzlich über 233 Patienten mit synchronen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, davon 34% mit Rektumkarzinom, deren Primärtumore zunächst belassen und die primär mit einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltigen Chemotherapie  $\pm$  Bevacizumab behandelt worden waren. Nur bei 7% der Patienten ( $n = 16$ ) wurde eine Notfalloperation des Primärtumors erforderlich. Bezüglich des medianen Überlebens fand sich kein Unterschied zwischen den Patienten, die einer Notfallintervention bedurften, und denen, bei denen dies nicht indiziert war. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass die routinemäßige, prophylaktische Entfernung des Primärtumors im rein palliativen Setting nicht erforderlich ist, wenn eine moderne, hoch wirksame Kombinationstherapie gegeben wird, sondern nur bei Obstruktionen oder Blutungen erfolgen sollte.

Zusammenfassend kann auf dem Boden der dargestellten Datenlage analog zur deutschen S3-Leitlinie [11] geschlussfolgert werden, dass bei asymptomatischen Patienten mit definitiv inoperablen Lebermetastasen der Primärtumor belassen und primär mit einer systemischen Therapie begonnen werden kann.

### *Fall 2: Kolorektaler Primärtumor und zunächst irresektable, aber potenziell resektable Lebermetastasen*

In diesem Fall ist es wichtig zu berücksichtigen, dass primär irresektable Lebermetastasen durch eine neoadjuvante systemische Therapie möglicherweise in einen resektablen Zustand überführt und sekundär reseziert werden können und somit insgesamt nach anschließender chirurgischer Entfernung des Primarius eine kurative Situation für den Patienten erzielt werden kann. Welche systemische Therapie zu wählen ist, wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert [18–30].

Liegt als Primarius ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom vor, stellt sich bei einem maximal kurativen Gesamtkonzept zur Minimierung des Lokalrezidivrisikos die Frage nach der Integration der neoadjuvanten Strahlenchemotherapie. In einer kleinen prospektiven Untersuchung wurden 35 Patienten, davon 13 mit einem Rektumkarzinom und fortgeschrittener hepatischer Metastasierung (Fong-Score  $\geq 3$ ), zunächst mit 3–6 Zyklen FOLFOXIRI oder CAPOXIRI (Capecitabin/Oxaliplatin/Irinotecan) behandelt. Bei 30 Patienten wurde nach dieser Vorbehandlung eine hepatische Metastektomie durchgeführt. Im Anschluss an die Leberoperation erfolgte bei den Patienten, die ein N+ Rektumkarzinom aufwiesen, eine Bestrahlung des Primärtumors (50 Gy). Darauf-



**Abb. 6.** Mögliches neoadjuvantes Vorgehen bei synchronen hepatischen, primär resektablen Metastasen.

hin wurde die chirurgische Entfernung des Primärtumors veranlasst. Nach 5 Jahren lebten noch 30% der Patienten (31% der resezierten Patienten), was bei dieser prognostisch ungünstigen Patientenpopulation ein vielversprechendes Ergebnis ist [45].

### Fall 3: Kolorektaler Primärtumor und resektable Lebermetastasen

Auf dem Boden der EORTC-40983-Intergroup-Studie [8, 12, 13] sollte eine neoadjuvante Vortherapie auch bei Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen erwogen werden. In dieser Studie erhielten insgesamt 364 Patienten mit bis zu 4 resektablen Lebermetastasen prä- und postoperativ entweder 6 Zyklen FOLFOX oder wurden primär metastasektomiert. Die beim ASCO-Meeting 2009 präsentierten finalen Ergebnisse zeigten ein signifikant verlängertes PFS für die Patienten des perioperativen Behandlungsarms ( $p = 0,026$ ) (Abb. 2).

Liegt seitens des Primarius ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom vor, kann im Anschluss an die hepatische Metastasektomie und noch vor der adjuvanten Chemotherapiekomponente eine neoadjuvante Radiatio des Primärtumors erwogen werden. Analog den Mentha-Daten [45] ist ein mögliches Behandlungsschema in Abbildung 6 dargelegt.

Des Weiteren wurden beim ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2010 vielversprechende Daten eines maximal interdisziplinären Konzeptes für die Situation des Rektumkarzinoms bei primär resektablen Metastasen von einer niederländischen Arbeitsgruppe vorgelegt [46]. Nach einer Radi-

atio mit  $5 \times 5$  Gy erhielten die Patienten sechs Zyklen XELOX (Capecitabin/Oxaliplatin) plus Bevacizumab. Im Anschluss daran erfolgte entweder ein- oder zweizeitig die Resektion der Lebermetastasen und des Primarius. Von 41 Patienten mit Leberfiliae erreichten 34 (85%) den primären Endpunkt der Resektion und/oder Radiofrequenzablation (RFA) von Metastasen und Primärtumor. Dabei wurde eine komplette pathologische Remission bei 9 Patienten (22,5%) erreicht; nur noch wenige Tumorrestzellen wurden bei weiteren 7 Patienten (17,5%) festgestellt.

### Fazit

Auch wenn zu den dargestellten klinischen Situationen und deren Lösungsansätzen zum Teil nur Daten aus kleinen Phase-I/II-Studien vorliegen, sind die Ergebnisse eines interdisziplinären Maximalkonzeptes unter Berücksichtigung aller drei Fachdisziplinen vielversprechend. Aufgrund der je nach Ausgangssituation komplexen therapeutischen Vorgehensweise sollten Patienten mit synchronen Lebermetastasen obligat vor Einleitung jeglicher therapeutischer Maßnahmen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

### Disclosure Statement

The authors were speakers at the meeting and contributors to the publication 'X. Interdisziplinärer Expertenworkshop "Gastrointestinale Tumore", Schlossgut Oberambach, Münsing', sponsored by Roche Pharma AG.

## Literatur

- Pawlík TM, et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715–724.
- Jonas S, et al.: Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2007; 31:511–521.
- de Haas RJ, et al.: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248:626–637.
- Sarpel U, et al.: Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009;16:379–384.
- Adam R, et al.: Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829–1835.
- Benoist S, et al.: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939–3945.
- Ng JK, et al.: Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer* 2008;112:362–371.
- Nordlinger B, et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20:985–992.
- Fong Y, et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309–318; discussion 318–321.
- Merkel S, et al.: Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2009;100:349–357.
- Schmiegel W, et al.: S3-Leitlinie «Kolorektales Karzinom» – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 2008;46:799–840.
- Nordlinger B, et al.: 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.
- Nordlinger B: Orale Präsentation. Orlando, ASCO Annual Meeting 2009.
- Portier G, et al.: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976–4982.

- 15 Langer B, et al.: Fluorouracil (FU) plus L-leucovorin (L-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 592.
- 16 Mitry E, et al.: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906–4911.
- 17 Neumann UP, et al.: Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2009;146:52–59.
- 18 Folprecht G, et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38–47.
- 19 Van Cutsem E, et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417.
- 20 Bokemeyer C, et al.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–671.
- 21 Douillard JY, et al.: *Eur J Cancer Suppl* 2009;45: abstr 10LBA.
- 22 Falcone A, et al.: for the Gruppo Oncologico Nord Ovest: 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. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670–1676.
- 23 Souglakos J, et al.: 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.
- 24 Masi G, et al.: Bevacizumab in combination with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin and infusional 5-FU/LV) in metastatic colorectal cancer: updated results of a phase II G.O.N.O. trial. Berlin, ESMO Multidisciplinary Congress 2009, abstr P-6081.
- 25 Grünberger B, et al.: Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830–1835.
- 26 Kesmodel SB, et al.: Complication rates following hepatic surgery in patients receiving neoadjuvant bevacizumab (BV) for colorectal cancer (CRC) liver metastases. Orlando, ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2007, abstr 234.
- 27 Saltz LB, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–209. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008;26:3110.
- 28 Cassidy J, et al.: Surgery with curative intent in patients treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966. Chicago, ASCO Annual Meeting 2008, abstr 4022.
- 29 Ribero D, et al.: Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110: 2761–2767.
- 30 Zorzi D, et al.: Effect of extended preoperative chemotherapy on pathologic response and postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Orlando, ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2009, abstr 295.
- 31 Blazer DG 3rd, et al.: Pathologic response to pre-operative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344–5351.
- 32 Chun YS, et al.: Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302: 2338–2344.
- 33 Fiorentino F, et al.: Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med* 2010;103:60–66.
- 34 Ceelen WP, Bracke ME: Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2009;10:72–79.
- 35 Dahlke MH, Schlitt HJ, Piso P: Continuous peritoneal perfusion: techniques, methods and applications. *Cancer Treat Res* 2007;134:265–273.
- 36 Yan TD, et al.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237–6242.
- 37 Elias D, et al.: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63–68.
- 38 Piso P, et al.: Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 2009;15:236–242.
- 39 Sugarbaker PH: New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7:69–76.
- 40 Sugarbaker PH: Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J* 2009;15:225–235.
- 41 Cook AD, Single R, McCahill LE: Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005;12:637–645.
- 42 Stillwell AP, et al.: Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010;34:797–807.
- 43 Sobhani I, et al.: Outcome of colon cancer patients with synchronous metastases. *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl):15s, abstr 4029.
- 44 Poultsides GA, et al.: Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27:3379–3384.
- 45 Mentha G, et al.: ‘Liver first’ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008;25:430–435.
- 46 Van Dijk TH, et al.: Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin, and radical resection of primary tumor and metastases in primary stage IV rectal cancer: A phase II multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group. Orlando, ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2010, abstr 427.