

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik III,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt-Baildon

**ZNS-Metastasen beim kolorektalen Karzinom -
Evaluation von Krankheitsverlauf, Metastasierungsmuster,
Überlebenszeiten und Prognosefaktoren**

Dissertation

**Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**



**vorgelegt von
Johannes Thurmaier
aus Unna**

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Volker Heinemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Jens Neumann
Prof. Dr. David Anz

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Marlies Michl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2021

VERÖFFENTLICHUNGEN IN MEDIZINISCHEN FACHJOURNALEN:

Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors.

Michl M, Thurmaier J, Schubert-Fritschle G, Wiedemann M, Laubender RP, Nüssler NC, Ruppert R, Kleeff J, Schepp W, Reuter C, Löhe F, Karthaus M, Neumann J, Kirchner T, Engel J, Heinemann V.
Clin Colorectal Cancer. 2015 Dec;14(4):281-90.

BEITRÄGE AUF KONGRESSEN IN FORM VON ABSTRACTS:

2013 Jährliches Retreat der Medizinischen Klinik und Poliklinik III in Herrsching (abstract und Poster): **Titel „Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients“**

Thurmaier J, Laubender RP, Schubert-Fritschle G, Heinemann V, Michl M

2014 Jährliches Retreat der Medizinischen Klinik und Poliklinik III in Herrsching (abstract und Poster): **Titel „Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients“**

Michl M, Thurmaier J, Schubert-Fritschle G, Engel J, Laubender RP, Koch J, Karthaus M, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP, Jung A, Neumann J, Kirchner T, Heinemann V

Meinen Eltern, meinen neun Geschwistern.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren	1
1.1.3	Pathogenese	2
1.1.4	Klinik	5
1.1.5	Lokalisation des KRK-Primarius	5
1.1.6	Pathologische Klassifikation	7
1.1.7	Tumorklassifikation und Stadieneinteilung	8
1.2	Das metastasierte kolorektale Karzinom	10
1.2.1	Therapie und Überleben	10
1.2.2	Tumorausbreitung und Metastasierungsmuster	11
1.2.2.1	Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation	12
1.2.2.2	Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von der Tumorhistologie	13
1.2.2.3	Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von somatischen Mutationen	13
1.3	ZNS-Metastasen bei soliden Tumoren	16
1.3.1	Epidemiologie und Einteilung	16
1.3.2	Diagnostik	17
1.3.3	Therapie	18
1.3.3.1	Lokale Therapiekonzepte	18
1.3.3.2	Ganzhirnbestrahlung	21
1.3.3.3	Medikamentöse Therapie	22
1.3.3.4	Supportive Therapie	22
1.3.4	Nachsorge	23
1.4	ZNS-Metastasen beim metastasierten kolorektalen Karzinom	23
1.4.1	Epidemiologie	23
1.4.2	Lokalisation	24
1.4.3	Pathogenese	24
1.4.4	Klinik und Diagnostik	28
1.4.5	Therapie	29
1.4.6	Prognose	30
2	FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	32

3	MATERIAL UND METHODEN	34
3.1	Patienten	34
3.1.1	Patientenselektion	34
3.1.2	Patientengruppierung	35
3.1.3	Long term survivor	36
3.2	Statistik	36
3.2.1	Gesamtüberleben	36
3.2.2	Eingesetzte statistische Tests und Auswertung	37
4	ERGEBNISSE	39
4.1	Patienten- und Tumorcharakteristika	39
4.2	Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius	44
4.3	Überlebenszeitanalysen	45
4.3.1	Gesamtüberleben ab KRK-Erstdiagnose, ab Diagnose Fernmetastasierung und ab Diagnose ZNS-Metastasierung	45
4.3.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie extrakraniell Metastasierungsmuster	47
4.3.3	Gesamtüberleben nach klinischen Subgruppen	54
4.3.4	Multivariate Analyse	60
4.4	Long Term Survivor	61
4.4.1	Patienten- und Tumorcharakteristika	61
4.4.2	Überlebenszeitanalysen	65
4.4.2.1	Gesamtüberleben ab KRK-Erstdiagnose, ab Diagnose Fernmetastasierung und ab Diagnose ZNS-Metastasierung	65
4.4.2.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie extrakraniell Metastasierungsmuster	66
4.4.3	Gesamtüberleben nach klinischen Subgruppen	70
5	DISKUSSION	73
5.1	Charakterisierung von Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen	74
5.1.1	Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich zu Patienten mit mKRK ohne ZNS-Metastasierung	74
5.1.2	Das extrakranielle Metastasierungsverhalten bei Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen	76
5.2	Überlebenszeiten und prognostische Faktoren des untersuchten Patientenkollektivs mit mKRK und ZNS-Metastasen	78
5.2.1	Prognostische Relevanz ausgewählter Patienten- und Tumorcharakteristika	79

5.2.2	Stellenwert der Lokalisation des kolorektalen Primärtumors und des extrakraniellen Metastasierungsmusters mit dem Fokus auf den prognostischen Stellenwert einer Leber- und/oder Lungenmetastasierung	81
5.3	Identifikation klinischer Subgruppen im mKRRK-Patientenkollektiv mit ZNS-Metastasen	84
5.4	Die besondere Patientengruppe der Long term survivor	86
5.5	Limitationen der vorliegenden Arbeit	90
6	ZUSAMMENFASSUNG	91
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
8	TABELLENVERZEICHNIS	95
9	LITERATURVERZEICHNIS	96
10	DANKSAGUNG	111
11	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	112

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

A	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AFP	α -Fetoprotein
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
ASS	Acetylsalicylsäure
AZ	Allgemeinzustand
BRAF	Rat Fibrosarcoma type B
Ca	Karzinom
CD	Cluster of differentiation
CIMP	CpG-Insel-Methylator-Phänotyp
CIN	Chromosomale Instabilität
c-Myc	Avian myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog
COX-2	Cyclooxygenase-2
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
CT	Computertomographie
d	days / Tage
DCC	deleted in colorectal cancer
DNA	desoxyribonucleic acid, (Desoxyribonukleinsäure)
DS-GPA	diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EM	Extrakranielle Metastasierung/Extrakranielle Metastase

EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein like-4-anaplastic lymphoma kinase
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDG	Fluordesoxyglucose
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FU	Fluoruracil
G	Grading
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
GPA	Graded Prognostic Assessment
Gr.	Gruppe
HCG/(β -HCG)	Humanes Choriongonadotropin
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HM	Hirnmetastasierung/Hirnmetastase, übergeordnet: ZNS-Metastase
hMSH	humanes MutS Homolog
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal cancer, (Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom)
HR	Hazard Ratio
J	Jahr(e)
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall
ki67	Kiel 67-Antigen
KPS	Karnofsky-Performance-Status
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
KRK	kolorektales Karzinom
li.	links
LK	Lymphknoten

LTS	Long term survivor/Langzeitüberlebende
M	Fernmetastasierung
MANEC	Mixed-Adeno-Neuroendokrine Karzinome
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
meta.	metachron
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNS-Methyltransferase
mKRK	metastasiertes kolorektales Karzinom
MMR	Mismatch Repair
Mo	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
n	Anzahl
N	Lymphknotenstatus
NEC	Neuroendokrine Karzinome
NET	Neuroendokrine Tumore
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma
OP	Operation
OS	Overall Survival/Gesamtüberleben
OS-1	Gesamtüberleben ab Erstdiagnose kolorektales Karzinom
OS-2	Gesamtüberleben ab Diagnose erste Fernmetastase
OS-3	Gesamtüberleben ab Diagnose Hirn-/ZNS-Metastase
p	pathologisch
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression free survival/Progressionsfreies Überleben
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

PIK3CA	Gen (CA) der Phosphoinositid-3-Kinase
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R	Residualtumor
RAF	Rat Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
re.	rechts
RFS	Recurrence free survival/Rezidivfreies Überleben
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S.	Seite
s.a.	siehe auch
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SMAD	Sma and Mad related protein
SSA	Sessiles serratiertes Adenom
syn.	synchron
T	Tumorinfiltrationstiefe
Tab.	Tabelle
TGF- β	Transforming growth factor β
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
TSA	Traditionelles serratiertes Adenom
u	und
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜR	Überlebensrate
V.	Vena

vgl.	vergleich
Vv.	Venae
vs.	versus
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
Wnt	Wingless Int 1
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland zählt das kolorektale Karzinom (KRK) mit jährlich knapp über 62 000 Neuerkrankungen zu den häufigsten Krebserkrankungen. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 34 050 Männer und 28 360 Frauen mit der Diagnose KRK neu diagnostiziert [1]. Bei Männern zählt das KRK nach dem Prostata- und Lungenkarzinom zur dritthäufigsten krebsbedingten Neuerkrankung in Deutschland. Bei Frauen liegt das KRK nach dem Mammakarzinom bereits an zweiter Stelle. Männer weisen ein mittleres Erkrankungsalter von etwa 70 Jahren auf und liegen damit unter dem der Frauen von ca. 73 Jahren [1]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter. Im weltweiten Vergleich ist die Inzidenzrate für das KRK in Europa und Nordamerika am höchsten, in weniger entwickelten Teilen Afrikas oder Asiens am niedrigsten. An den Folgen von Darmkrebs sterben in Deutschland jährlich knapp 26 000 Menschen [1]. Allerdings ist die Darmkrebssterblichkeit in Deutschland in den letzten Jahren kontinuierlich rückläufig. So ist die altersbedingte Sterblichkeit bei beiden Geschlechtern in den letzten 10 Jahren um mehr als 20 Prozent gesunken [2]. Darmkrebs bleibt jedoch in Deutschland nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Fünf Jahre nach der Diagnose KRK (alle Stadien zusammengefasst) leben noch mehr als die Hälfte der Patienten. Die Eurocare-5-Studie weist auf steigende 5-Jahres-Überlebensraten für das KRK in den letzten Jahren in Europa hin, wobei Deutschland gemeinsam mit seinen zentraleuropäischen Nachbarländern noch deutlich vor den osteuropäischen Staaten liegt [3]. Demnach liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei beiden Geschlechtern für alle Stadien bei etwa 63% [1].

1.1.2 Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines KRK assoziiert sind. So erhöhen der Verzehr von rotem, nicht ganz durchgekochtem Fleisch und eine fettreiche Ernährung das KRK-Risiko [4, 5]. Übergewicht und geringe körperliche Aktivität fördern das KRK-Risiko genauso wie übermäßiger Alkoholkonsum und Nikotinabusus [6-9]. Die aktuelle S3-Leitlinie zum KRK empfiehlt eine

an Ballaststoffen, Obst und Gemüse reiche Ernährung [10]. Eine Prävention des Risikos durch Mikronährstoffsupplementierung wird nicht empfohlen, ebenso wenig eine Primärprophylaxe mit COX-2-Inhibitoren, Statinen oder Acetylsalicylsäure (ASS) [10]. Dabei wird dem Einsatz von ASS eine gewisse protektive Wirkung zugeschrieben, vor allem in der Senkung der Inzidenz von Kolonadenomen, allerdings wird ein breiter Einsatz bisher nicht empfohlen [11]. Patienten mit großen ($> 1\text{cm}$) und multiplen (≥ 3) Kolonadenomen tragen ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko [12, 13].

1.1.3 Pathogenese

Das sporadisch auftretende KRK macht etwa 70% der Darmkrebserkrankungen aus. Weitere 25% entstehen aufgrund einer familiären Vorbelastung ohne erkennbare Vererbungsmuster. Lediglich etwa 5% sind auf hereditäre Syndrome (HNPCC, FAP) zurück zu führen [14]. Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es im Wesentlichen drei unterschiedliche histopathologische Mechanismen zur Entstehung des sporadischen KRK:

1. Der häufigste Weg ist die Adenom-Karzinom-Sequenz. Demzufolge entwickelt sich über einen Zeitraum von 10-15 Jahren aus dem normalen Darmschleimhautgewebe über adenomatöse Vorstufen (Adenome) schließlich das invasive Karzinom [15, 16].
2. Seltener ist der Pfad der serratierten Karzinogenese aus der karzinogenen Vorläuferläsion des sessilen serratierten Adenoms (SSA) [17].
3. Ebenfalls seltener ist ein Mischtyp, definiert durch molekulare Charakteristika der ersten beiden Karzinogenesewege. Dieser entsteht aus den karzinogenen Vorläuferläsionen des traditionellen serratierten Adenoms (TSA) oder des villösen Adenoms [17].

Analog zur histopathologischen Genese spielen im wesentlichen drei Mechanismen auf molekulargenetischer Ebene bei der Entwicklung des sporadischen KRK eine Rolle: Die chromosomale Instabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) sowie die DNA-Hypermethylierung durch Cytosin-phosphatidyl-Guanin (CpG)-Inseln (entsprechend CpG-Insel-Methylator-Phänotyp, CIMP). Über diese Mechanismen kommt es zu einer Vielzahl genetischer Veränderungen, aus denen die Aktivierung von Onkogenen (z.B. RAS, RAF), die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. DCC, APC, p53) und DNA-Reparaturgenen (z.B. hMSH) resultiert [16]. Eine Akkumulation dieser karzinogenen Veränderungen führt folglich zum unkontrollierten malignen Zellwachstum.

Durch diese molekulargenetischen Veränderungen konnten bisher mindestens 5 molekulare KRK-Subentitäten beschrieben werden. Diese lassen sich mit ihren typischen molekulargenetischen Merkmalen den anfangs erwähnten drei histopathologischen Karzinogenese Pfaden zuordnen [18] (s.a. Tab. 1 und Abb. 3, S. 7):

Tabelle 1: Molekulargenetische und histopathologische Typen des kolorektalen Karzinoms

Molekulargenetischer Typ	CIMP-Status	MSI/MSS-Status	KRAS/BRAF-Status	Histopathologischer Typ
Typ 1	CIMP-high	MSI high	BRAF- Mut.	Serratierte Karzinogenese (SSA)
Typ 2	CIMP-high	MSI-low oder MSS	BRAF- Mut.	
Typ 3	CIMP-low	MSI-low oder MSS	KRAS- Mut.	Mischtyp (TSA)
Typ 4	CIMP negativ	MSS	KRAS- Mut.	Adenom-Karzinom-Sequenz
Typ 5	CIMP negativ	MSI high	KRAS- Mut.	

Übersicht über die Zuordnung der 5 molekulargenetischen und 3 histopathologischen Typen des kolorektalen Karzinoms anhand molekularer Eigenschaften (modifiziert aus [18]).

CIMP: CpG-Insel-Methylator-Phänotyp, MSI: Mikrosatelliteninstabilität, MSS: Mikrosatellitenstabilität, Mut.: Mutation, SSA: Sessiles serratiertes Adenom, TSA: Traditionelles serratiertes Adenom

Additiv werden molekulargenetische Kaskadenwege beschrieben, welche bedingt durch genetische Aberrationen bei der Genese des KRK eine Rolle spielen. Die genauen Abläufe sind bis dato noch nicht vollständig verstanden. Von wesentlicher Bedeutung sind hierbei jedoch

Defekte der Wnt-, MAPK/PI3K- und TGF- β -Signalwege sowie einzelner DNA-Funktionswege innerhalb der Zelle (s.a. Abb. 1).

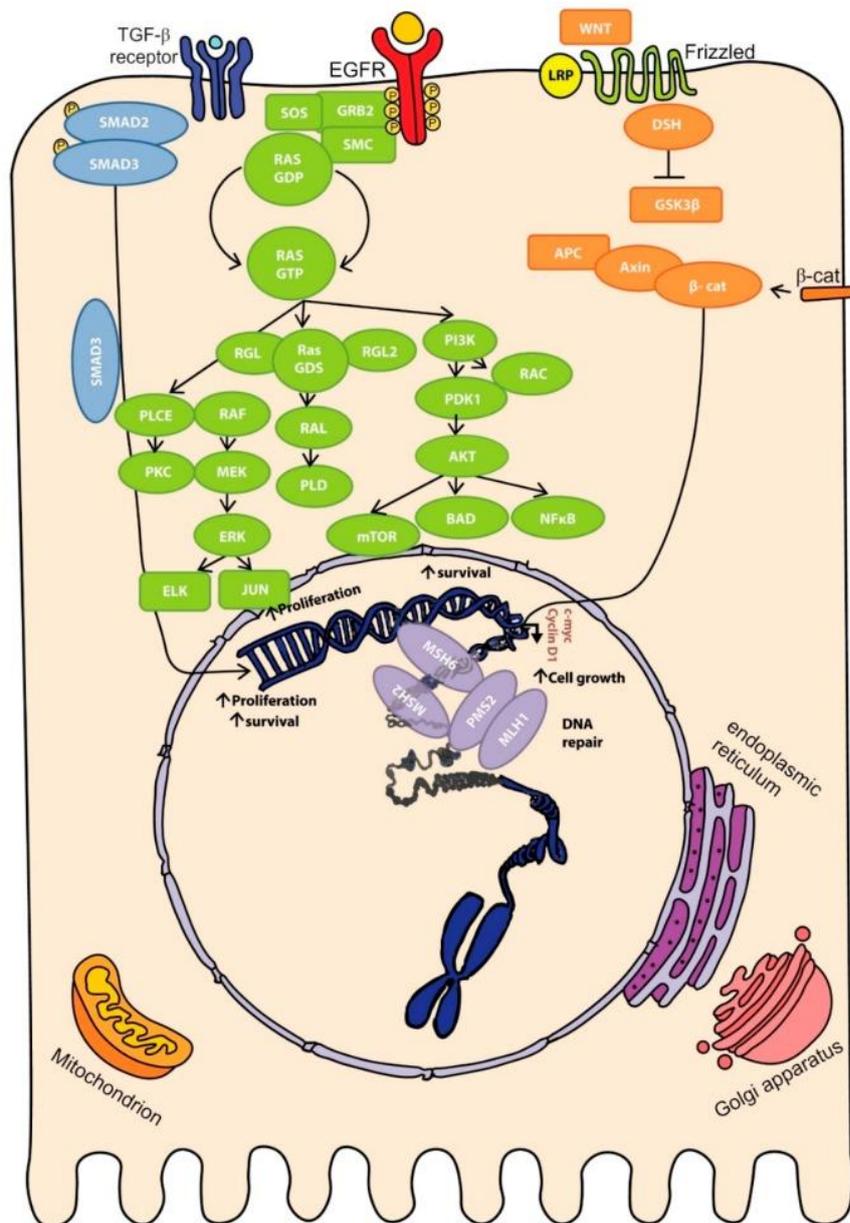


Abbildung 1: Molekulare Signalwege der kolorektalen Karzinogenese (aus [14]).

Mutationen betreffen Proteine des Wnt- (orange), MAPK/PI3K- (grün), SMAD/TGF- β - (blau) oder DNA Reparatur-Signalwegs (violett). Mutationen können zu vermehrter Zellproliferation und Zellüberleben führen mit maligner Wucherung und Karzinogeneseaktivierung. *Linien mit Pfeilspitzen signalisieren eine Proteinaktivierung, Linien mit Querstreifen eine Proteininhibierung.*

Der **Wnt-Signalweg** nimmt eine Schlüsselrolle beim Zellwachstum und der Stammzellendifferenzierung ein. Entsprechend besteht bei Defekten innerhalb dieser Signalkette ein malignes Entartungspotential. Die APC-Genmutation ist bei der Genese des KRK die Hauptmutation, welche auf den Wnt-Signalweg bezogen ist [14]. Weitere wichtige Akteure des

Wnt-Signalwegs sind das Strukturprotein β -Catenin und das c-myc-Protoonkogen.

Von aktuell klinisch-therapeutischer Bedeutung ist der **MAPK/PI3K-Signalweg** ausgehend vom EGF-Rezeptor (epidermal growth factor), welcher für die Zellproliferation und das Zellüberleben verantwortlich ist. Integrativer Bestandteil dieses Signalpfades sind bei der KRK-Genese die Onkogene KRAS, BRAF und PIK3CA.

Der **TGF- β -Signalweg** ist ebenfalls für Zellwachstum und -differenzierung sowie für die Zellapoptose zuständig. Untergeordnet sind dieser Signalkaskade die beiden Tumorsuppressorgene SMAD2 und SMAD4. Eine Mutation derselbigen führt zur Verhinderung der Apoptose und Dysregulationen im normalen Zellzyklus.

Dabei sind die molekulargenetischen Veränderungen durchaus von klinisch prognostischer und prädiktiver, sowie therapeutischer Bedeutung. Der serratierte Pfad der KRK-Entstehung scheint schneller zu verlaufen, weshalb frühzeitige Kenntnisse über die Vorläuferläsionen von entscheidender Bedeutung sind [17].

1.1.4 Klinik

Beim KRK fehlen zuverlässige Frühsymptome. Daher wird ein beträchtlicher Anteil aller KRK nur zufällig im Rahmen einer Vorsorge-Endoskopie entdeckt. Generell gilt eine Änderung der Stuhlgewohnheiten, wie Obstipation allein oder im Wechsel mit Diarrhö, insbesondere über einen längeren Zeitraum (>4 Wochen) als karzinomverdächtig. Proximal liegende Kolonkarzinome bleiben aufgrund der noch normalen Stuhlkonsistenz häufig lange Zeit asymptomatisch. Dagegen äußern sich weiter distal gelegene Karzinome (abwärts des Kolon deszendens) eher durch Obstruktionsbeschwerden oder einen mechanischen (Sub-) Ileus als Spätsymptom. Eine Eisenmangelanämie sowie sichtbares oder okkultes Blut im Stuhl sind sehr suspekt für ein KRK. Bei Metastasierung treten zudem häufiger Allgemeinsymptome wie Fatigue, Leistungsknick und B-Symptome (Fieber, ungewollter Gewichtsverlust und Nachtschweiß) auf. Ebenso kann es durch die Metastasierung zu lokalen Organkomplikationen kommen (z.B. Ikterus durch Cholestase bei Lebermetastasierung, (Sub-)Ileus bei Peritonealkarzinose, neurologische Ausfälle oder Krampfanfall bei ZNS-Metastasen).

1.1.5 Lokalisation des KRK-Primarius

Kolorektale Karzinome treten in ca. 50% der Fälle im Rektum auf, gefolgt von ca. 30% im Kolon sigmoideum und weiteren 10% im Zökum und Kolon ascendens. Die letzten 10%

verteilen sich auf das übrige Kolon. Mehrfachkarzinome machen 2-3% der Fälle aus. Anatomisch gesehen gibt es keine genaue Abgrenzung zwischen Kolon- und Rektum. In Europa umfasst die Rektumlänge 16 cm ab der Anokutanlinie, gemessen mit einem starren Rektoskop. In den USA beträgt die Rektumlänge definitionsgemäß 12 cm gemessen ab der Linea dentata. Rektumkarzinome werden in drei Abschnitte unterteilt: Karzinome des unteren Rektumdrittels (0-6 cm ab ano), Karzinome des mittleren Rektumdrittels (6-12 cm ab ano) und Karzinom des oberen Rektumdrittels (12-16 cm ab ano). Das Kolonkarzinom teilt sich auf in ein Karzinom des Zökum, des Kolon ascendens, des Kolon transversum, des Kolon deszendens und des Kolon sigmoideum. Zudem wird seit einigen Jahren eine Unterteilung in die prognostisch ungünstigeren rechtsseitigen und günstigeren linksseitigen Kolonkarzinome vorgenommen [19, 20] (s.a. Abb. 2). Das rechte Kolon umfasst somit Zökum, Kolon ascendens, rechte Kolonflexur und Kolon transversum. Das linke Kolon umfasst die linke Kolonflexur, das Kolon deszendens, Sigma und Rektum. Abbildung 3 veranschaulicht die Verbindung klinischer, histopathologischer und molekularer prognostischer Aspekte.

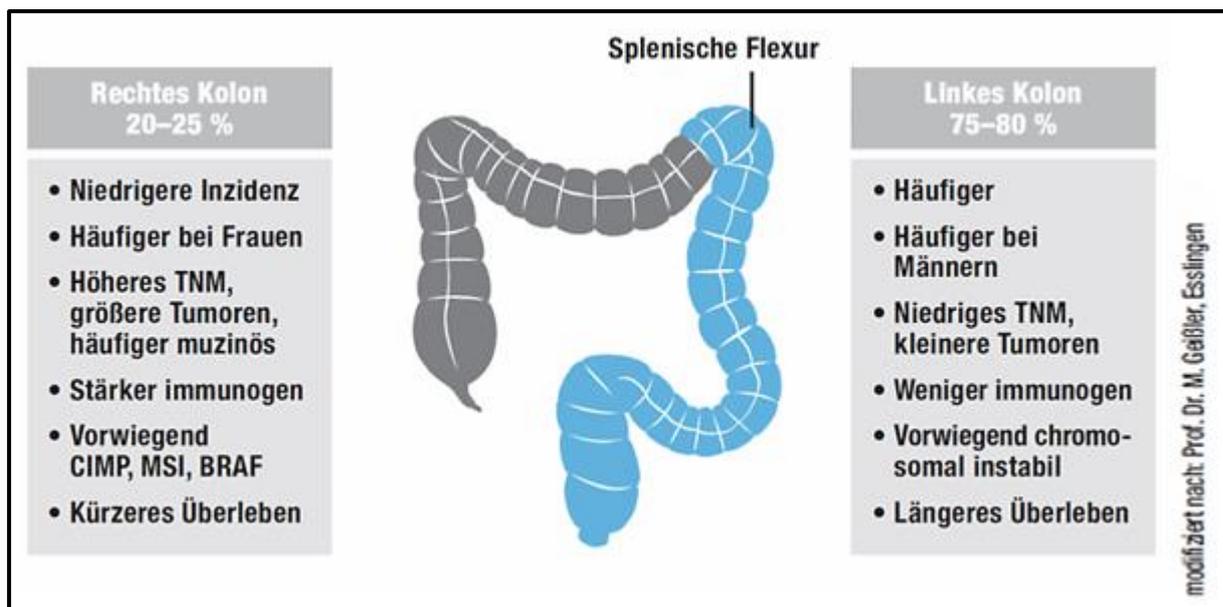


Abbildung 2: Lokalisation von Darmtumoren und deren Häufigkeit (nach [20])

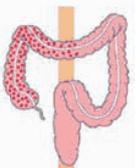
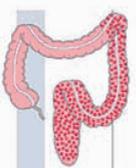
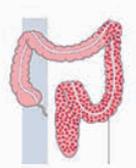
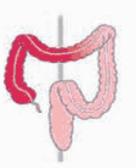
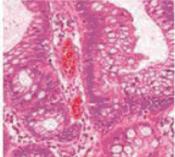
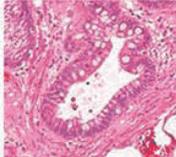
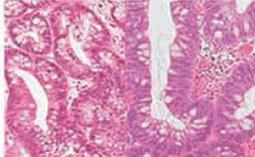
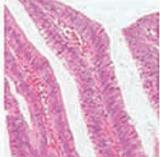
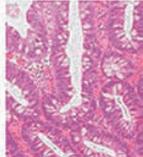
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Lokalisation Geschlecht Vorläuferläsion	 rechts > links F > M serratiertes Adenom	 rechts > links F > M serratiertes Adenom	 links > rechts M > F serratiertes Adenom/Adenom	 links > rechts M > F Adenom	 rechts > links F > M Adenom
schlechte Differenzierung (G3)	 +++	 +++	 +	 +	 ++
MSI-Status	H	S/L	S/L	S	H
Methylierung	+++	+++	++	+/-	+/-
Ploidie	2n > Aneuploidie	2n > Aneuploidie	Aneuploidie > 2n	Aneuploidie > 2n	2n > Aneuploidie
Mutationen					
APC	+/-	+/-	+	+++	++
KRAS	-	+	+++	++	++
BRAF	+++	++	-	-	-
TP53	-	+	++	+++	+

Abbildung 3: Lokalisation des Primärtumors, Vorläuferläsionen, Histopathologie und genetische Alterationen der (mindestens fünf) bisher bekannten Karzinogenesewege des kolorektalen Karzinoms (aus [17]). F=female/weiblich; M=male/männlich; MSI=Mikrosatelliteninstabilität; H=high/hoch; S=stable/stabil; L=low/tief; 2n=reguläre Diploidie mit zweifachem Chromosomensatz

1.1.6 Pathologische Klassifikation

Die WHO definiert verschiedene histologische Subtypen des Kolonkarzinoms. Adenokarzinome haben dabei mit 85-90% den größten Anteil an allen kolorektalen Karzinomen. Es folgen muzinöse Adenokarzinome mit 5-10% und Siegelringzellkarzinome mit rund 1%. Seltener sind kleinzellige Karzinome, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, medulläre Karzinome, undifferenzierte Karzinome, Karzinoide, Lymphome oder maligne Bindegewebstumoren, welche alle auch im Kolorektum auftreten können, aber Raritäten darstellen.

Anhand des prozentualen Drüsenanteils und Differenzierungsgrades lassen sich die verschiedenen kolorektalen Histologiesubtypen in unterschiedliche Gradingklassen einteilen. Das am häufigsten vorkommende Adenokarzinom (85-90%) wird demnach in drei Differenzierungstypen (G1-G3) eingeteilt. G1- und G2-Tumore werden als low-grade-Karzinome bezeichnet, G3-Tumore hingegen als high-grade-Karzinome. High-grade Karzinome zeichnen sich durch eine frühzeitige lymphogene Metastasierung aus. Tabelle 2

zeigt die histopathologischen Grading-Kriterien.

Undifferenzierte Karzinome werden immer als G4 klassifiziert und entsprechen Tumoren ohne Drüsenanteil, Schleimproduktion und Ausschluss einer plattenepithelialen, sarkomatoiden oder neuroendokrinen Differenzierung [21]. Siegelringzellkarzinome, muzinöse Karzinome, medulläre Karzinome, kribriiform-komedoartige Karzinome, serratierte Karzinome bzw. solid undifferenzierte Karzinome wurden bis vor kurzem gemäß ihrer Morphologie als G3-/G-4 Dickdarmkarzinome klassifiziert [22]. Neu in der WHO-Klassifikation der malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes von 2010 ist die Berücksichtigung der molekularen Charakterisierung hinsichtlich MSI bzw. MSS. So werden die oben genannten Subtypen nun beim Nachweis einer MSI in low-grade Karzinome und bei Vorliegen einer MSS in die prognostisch ungünstigeren high-grade Karzinome eingeteilt [21, 22].

Die im Gastrointestinaltrakt selten auftretenden Karzinoide werden gemäß WHO-Klassifikation 2010 in neuroendokrine Tumore (NET G1 bzw. G2), in schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC G3) sowie in Mixed-Adeno-Neuroendokrine Karzinome (MANEC) klassifiziert [21, 23].

Die kolorektal bedingten selten auftretenden Lymphome werden gemäß ihres nodalen und extranodalen Ursprungs den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet [24].

Die im Kolorektum ebenfalls selten auftretenden Bindegewebstumoren werden den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zugeordnet [25].

Tabelle 2: Histopathologisches Grading

Grading	Klassifizierung	Drüsenanteil
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	
G1	Gut differenziert	> 95%
G2	Mäßig differenziert	50-95%
G3	Schlecht differenziert	0-49%
G4	Undifferenziert	-

1.1.7 Tumorklassifikation und Stadieneinteilung

Für die Bewertung der Tumordinfiltrationstiefe des Primärtumors (T), des regionalen Lymphknotenstatus (N) sowie des Fernmetastasenstatus (M) ist eine genaue Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) erforderlich. Sie entscheidet über Therapie und Prognose. Tabelle 3 veranschaulicht die TNM-Klassifikation und Tabelle 4 zeigt die Stadieneinteilung der UICC.

Das Risiko für eine lymphatische Tumordinfiltration steigt mit zunehmender

Tumordinfiltrationstiefe des Primarius. Die lymphogene Metastasierung erfolgt beim Kolonkarzinom über das Lymphabflussgebiet entlang der A. ileocolica, der A. colica dextra, media oder sinistra sowie der Aa. sigmoideae. Tumore im oberen und mittleren Rektumdrittel drainieren entlang der A. rectalis superior zur A. mesenterica inferior. Karzinome des unteren Rektumdrittels metastasieren lymphogen entlang der Aa. rectales inferiores zu den Aa. iliacae internae. Lymphknotenmetastasen entlang des oben erwähnten arteriellen Versorgungsgebiets sowie mesorektal, präsakral und lateral sakral gelegene Lymphknotenmetastasen gelten als regionäre Lymphknotenmetastasen. Über diese Regionen hinausreichend betroffene Lymphknoten (z.B. paraaortal) werden als ferne oder nicht-regionäre Lymphknoten bezeichnet und gelten per definitionem bereits als Fernmetastasen (M1). Mit steigendem T- und N-Status sowie steigendem Tumorgrading (sinkende Tumorzelldifferenzierung) steigt das Risiko für die Ausbildung von Fernmetastasen.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation (UICC 2010) nach [26, 27]

T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in 1 regionären LK
N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären LK
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre LK-Metastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre LK) ohne peritoneale Metastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastase(n) im Peritoneum mit oder ohne andere Organmetastasen

Tabelle 4: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach [26, 27]

UICC-Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	jedes T	N1, N2	M0
IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b
IVC	jedes T	jedes N	M1c

1.2 Das metastasierte kolorektale Karzinom

1.2.1 Therapie und Überleben

Das Gesamtüberleben beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRC) ist in den letzten Jahren aufgrund verbesserter systemischer Therapiemöglichkeiten, dem zunehmenden Einsatz von Metastasen Chirurgie und zielgerichteten lokalen Therapieverfahren stets angestiegen. So war 5-FU/Leukovorin über einen langen Zeitraum von knapp 50 Jahren die alleinig wirksame Medikation im palliativen Setting mit einem damaligen Gesamtüberleben von weniger als einem Jahr [28]. Erst in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte durch die additive Kombinationstherapie von 5-FU/Leukovorin mit Oxaliplatin und Irinotecan das mediane Gesamtüberleben auf ca. 17-20 Monate gesteigert werden [29-31]. Nach Etablierung der gezielten monoklonalen Antikörpertherapie beim mKRC zu Beginn dieses Jahrtausends (Cetuximab (2004), Bevacizumab (2005), Panitumumab (2007)) konnte ein weiterer Anstieg der Überlebenszeiten auf knapp 2 Jahre beobachtet werden (Studien OPUS [32], CRYSTAL [33-35]). Die jüngsten randomisierten Phase-III-Studien berichten von einem medianen

Gesamtüberleben von ca. 25 bis 30 Monaten (FIRE-3 [36], CALGB/SWOG 80405 [37], PRIME [38] PEAK [39], TRIBE [40]). Berücksichtigt man einzelne Patientensubgruppen mit eher günstigen molekularpathologischen Tumoreigenschaften (erweiterter RAS-Wildtyp, keine BRAF-Mutation, linksseitiger Primarius) und gutem Therapieansprechen auf Antikörpertherapien mit EGF-Rezeptorantagonisten, so steigt das Gesamtüberleben in dieser Population auf über 33 Monate [41]. Zusätzlich zur systemischen Therapie wächst die Bedeutung der zielgerichteten lokalen Therapiemethoden wie der Leber- und Lungenmetastasen Chirurgie, die das Gesamtüberleben weiter verlängern [42-45].

1.2.2 Tumorausbreitung und Metastasierungsmuster

Die Tumorausbreitung des kolorektalen Karzinoms kann per continuitatem, lymphogen oder hämatogen erfolgen. Am häufigsten finden sich beim KRK Lebermetastasen (70-80%), gefolgt von Lungenmetastasen (10-35%), einer Peritonealkarzinose (17-32%) sowie Skelettmetastasen, Metastasen der Nebenniere und des Gehirns [46]. Die Ursachen für die unterschiedlichen Metastasierungsmuster sind bisher nicht geklärt und Gegenstand laufender Forschungsarbeiten. Neben der lange angenommenen Entstehung von Fernmetastasen nach dem rein mechanischen Prinzip vermutet man heute eine zunehmend wichtigere Rolle in den tumorbiologischen bzw. molekulargenetischen Charakteristika als entscheidende Wegweiser beim Metastasierungsprozess.

Eine synchrone Metastasierung liegt vor, wenn der Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors und der Fernmetastase(n) aufeinandertreffen. Liegt zwischen Tumor-erstdiagnose und Auftreten der Fernmetastase eine zeitliche Spanne, so spricht man von metachroner Metastasierung. Bei ca. 20-25% der Patienten liegt bereits bei Erstdiagnose des KRK eine synchrone Metastasierung vor und beinahe 50% aller Patienten mit KRK entwickeln zu einem späteren Zeitpunkt metachrone Metastasen [47-50].

Eine isolierte Lebermetastasierung tritt häufiger auf als eine kombinierte Leber- und Lungenmetastasierung sowie häufiger als eine Kombination aus Leber und weiteren Metastasenlokalisationen (wie z.B. Knochen oder ZNS) [51].

Lungenmetastasen in Kombination mit Lebermetastasen treten häufiger auf als isoliert vorkommende Lungenmetastasen sowie ebenfalls häufiger als die Kombination aus Lungenmetastasen mit anderen Lokalisationen (wie z.B. Knochen oder ZNS) [51, 52]. Bei KRK-Patienten mit Lungenmetastasen treten wiederum ZNS- und Knochenmetastasen häufiger auf als bei Patienten mit Lebermetastasierung [51]. Das mediane Gesamtüberleben beim

mKrk mit isolierten Lungenmetastasen liegt bei 41,1 Monaten und ist signifikant länger als beim mKrk mit anderen isolierten Organmetastasen [53]. Mitry et al. beschreiben eine in letzter Zeit steigende Inzidenz synchroner Lungenmetastasen bei gleichbleibender Inzidenz metachroner Lungenmetastasen [54].

Peritoneale Metastasen entstehen meist per continuitatem bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium. Auch eine Tumorzellverschleppung nach chirurgischen Operationen am Primarius kann die Ursache sein. Die Tumorzellanheftung am Peritonealmesothel ist mit einer Neoangiogenese verbunden und wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren vermittelt [55]. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Rate an BRAF-Mutationen bei Peritonealmetastasierung mit schlechterem Gesamtüberleben [56, 57]. Lemmens et al. postulieren in ihrer Studie ein erhöhtes Risiko für Peritonealmetastasen bei jungen Patienten (<60 Jahren), fortgeschrittenem T- und N-Stadium, schlechter Tumorzelldifferenzierung (Grading), muzinösem Adenokarzinom und rechtsseitigem Kkr [58]. Eine peritoneale Metastasierung geht mit einer im Vergleich zu anderen Metastasierungslokalisationen schlechten Überlebenszeitprognose mit einem medianen Gesamtüberleben von nur 6-8 Monaten einher, welches sich bei Vorliegen von weiteren Organmetastasen noch weiter verschlechtert [55, 58]. Hierfür kann die schlechtere Therapierbarkeit und Wirksamkeit palliativer Chemotherapien bei Peritonealmetastasen mitverantwortlich sein [59], denn klinische Komplikationen wie Aszites und (Sub-) Ileussyndromatik machen eine intensive Tumortherapie häufig unmöglich. Auch eine gehäufte Assoziation von vermehrt auftretenden Peritonealmetastasen bei den mit schlechteren Überlebenszeiten einhergehenden muzinösen Adenokarzinomen und Siegelringzellkarzinomen kann dies zusätzlich erklären.

1.2.2.1 Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation

Bei Kolonkarzinomen finden sich entsprechend des venösen Abflusses über die Portalvene (Pfortadertyp) gehäuft Lebermetastasen [51]. Bei Rektumkarzinomen treten hingegen vermehrt Lungenmetastasen (Cavatyp) auf [51, 60, 61]. Hugen et al. konnten zeigen, dass Kolonkarzinome mit einer vermehrten intraabdominalen Metastasierung (Peritoneum, Omentum, Ovar) einhergehen, Rektumkarzinome hingegen gehäuft extraabdominale Metastasen (Lunge, ZNS) aufweisen [62]. Die SEER-Studie von Qui et al. stellte außerdem fest, dass Rektumkarzinome im Vergleich zu Kolonkarzinomen vermehrt mit zweiseitigen Metastasenlokalisationen einhergehen, v.a. mit Lungen- und Lebermetastasen sowie mit

Lungen- und Knochenmetastasen [51].

1.2.2.2 Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Auch für die histologischen Tumorsubtypen scheint es unterschiedliche Metastasierungsmuster zu geben. So entwickeln die seltener vorkommenden muzinösen Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome zum einen häufiger und zum anderen an mehreren Lokalisationen Fernmetastasen als die typischen Adenokarzinome [62]. Adenokarzinome metastasieren vermehrt in die Leber, muzinöse Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome häufiger ins Peritoneum [62, 63]. Muzinöse Adenokarzinome stellen eine besondere histologische Subgruppe dar mit insgesamt schlechten Überlebenszeiten. Sie finden sich vorwiegend in rechtsseitig gelegenen Primären [64-66]. Siegelringzellkarzinome gehen im Vergleich zu Adenokarzinomen und muzinösen Adenokarzinomen mit einer extensiven Lymphknotenmetastasierung (v.a. weiter entfernte Lymphknoten) einher und haben insgesamt ein schlechteres Gesamtüberleben [62, 67]. Zudem besitzen sie ein Metastasierungspotenzial für seltene Lokalisationen wie Herz, Knochen, Pankreas und Haut. Dies lässt ein unterschiedliches, vermutlich tumorbiologisch begründetes Metastasierungspotenzial vermuten [62, 65, 67].

1.2.2.3 Metastasierungsmuster in Abhängigkeit von somatischen Mutationen

Im Folgenden werden die aktuell gängigsten somatischen Mutationen, welche Einfluss auf den kolorektalen Metastasierungsprozess haben und prognostische wie auch prädiktive Biomarkerfunktionen besitzen, beschrieben. Gemäß der aktuellen ESMO-Guidelines werden standardmäßig im kolorektalen Tumorgewebe der erweiterte RAS-Mutationsstatus (KRAS/NRAS, je Exon 2-4), der BRAF-Mutationsstatus und die Mikrosatelliten-(In)stabilität bestimmt [68]. Mao et al. zeigen in einer breit angelegten Metaanalyse, dass es zwischen kolorektalem Primärtumorgewebe und korrespondierendem Metastasengewebe eine hohe Konkordanzrate für KRAS- (92,0%), BRAF- (96,8%), und PIK3CA- (93,9%) Mutationen gibt [69].

KRAS-Status:

KRAS ist Bestandteil des MAPK-Signalwegs und ein Protoonkogen auf Chromosom 12, welches für ein Protein codiert, das für Zellwachstum und -differenzierung zuständig ist [17] (s.a. Abb. 1). Das Auftreten einer KRAS-Mutation ist ein frühes Phänomen in der kolorektalen

Karzinogenese via Adenom-Karzinom-Sequenz [16]. Der KRAS-Mutationsstatus ist ein prognostischer und prädiktiver Marker für die Therapieresistenz der EGFR-Antikörper (Epidermal-Growth-Factor-Receptor) beim mKRK [36, 38, 70, 71]. KRAS-Mutationen kommen bei ca. 40-49% aller KRK-Patienten vor, davon verteilen sich etwa zwei Drittel der Mutationen auf Codon 12 und ein Drittel auf Codon 13 des KRAS-Gens [72-74]. Zudem werden laufend weitere KRAS-Mutationslokalisationen beschrieben (Codons 61 und 146; Exon 3 und 4). Hinsichtlich KRAS-assoziierten Metastasierungsmustern lässt sich eine erhöhte kumulative Inzidenz an KRAS-Mutationen bei kolorektalen Lungen-, ZNS- und Knochenmetastasen feststellen [74-76]. Zudem ist die KRAS-Mutation ein unabhängiger prognostischer Marker für die kolorektale Metastasierungswahrscheinlichkeit in Lunge, ZNS und Knochen [75]. Hingegen ist ein KRAS-Wildtyp eher mit der Entstehung von Lebermetastasen assoziiert [74, 75]. Patienten mit KRAS-Wildtyp weisen ein längeres Gesamtüberleben auf als solche mit KRAS-Mutation [74]. Des Weiteren haben Patienten nach erfolgter kurativer kolorektaler Lebermetastasenresektion und vorliegender KRAS-Mutation ein schlechteres Gesamtüberleben und kürzeres RFS (Recurrence free survival) als KRAS-Wildtyp-Patienten sowie eine erhöhte kumulative Inzidenz für Rezidivmetastasen in Lunge, ZNS und Knochen [77-79]. Auch ist eine KRAS-Mutation nach kolorektaler Primariusresektion mit einer erhöhten Rate an Rezidivmetastasen in der Lunge assoziiert im Vergleich zu Lebermetastasen [75]. Dies verdeutlicht, dass das Vorhandensein einer KRAS-Mutation einen Einfluss auf das kolorektale Metastasierungsmuster haben muss.

NRAS-Status:

KRAS und NRAS werden heute zusammengefasst als erweiterter (extended) RAS-Status. NRAS ist als Protoonkogen Teil der RAS-Familie und somit ebenso Bestandteil des MAPK-Signalwegs. NRAS-Mutationen treten beim mKRK mit ca. 3% relativ selten auf [74, 80]. Sie gelten als prädiktive Faktoren für die Resistenz auf eine anti-EGFR-Therapie [38, 80] und sind mit einem ungünstigen Gesamtüberleben vergesellschaftet [81]. Ein richtungsweisendes NRAS-mutationsassoziiertes Metastasierungsmuster ist bis dato noch nicht bekannt.

BRAF-Status:

BRAF ist ebenfalls Bestandteil des MAPK-Signalwegs und ein Protoonkogen. Es codiert für ein Protein, das für die zelluläre Signaltransduktion, Zellteilung und Zellsekretion von Bedeutung und unmittelbar dem RAS-Kaskadeschritt nachgeschaltet ist [17, 82] (s.a. Abb. 1). BRAF-Mutationen treten im kolorektalen Karzinogeneseprozess als Schritt innerhalb der serratierten Route auf [18, 83] (s.a. Abb. 3 und Tab. 1). BRAF-Mutationen beim KRK besitzen

nebst negativem prognostischen auch einen negativen prädiktiven Stellenwert und sind daher mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert [56, 84-87]. BRAF-Mutationen (darunter fast immer BRAF-V600E-Mutationen) treten bei ca. 8-12% der KRK-Patienten auf. BRAF-Mutationen und RAS-Mutationen treten praktisch nie überlappend auf und schließen sich, mit Ausnahme von einzelnen Fallberichten, gegenseitig aus [56, 87-89]. BRAF-Mutationen beim KRK sind vermehrt mit nachteiligen histologischen Erscheinungsmerkmalen assoziiert, wie Lymphgefäßinvasion und Lymphknotenbefall, Perineuralscheideninvasion und vermehrtem Tumor budding (mikroskopischer Nachweis von malignen Zellen innerhalb der Tumor-Invasionsfront) [90]. Gleichzeitig tritt die BRAF-Mutation gehäuft bei schlecht differenzierten Adenokarzinomen, muzinösen und Siegelringzellkarzinomen auf [84, 90, 91]. BRAF-Mutationen finden sich gehäuft bei rechtsseitig gelegenen Primarien [56, 84, 91, 92]. Zudem zeigt sich im Vergleich zu anderen kolorektalen Mutationsmarkern ein unterschiedliches Metastasierungsmuster bei BRAF-Mutationen. So weisen diese eine gehäufte Inzidenz an Peritonealmetastasen und fernen, teils atypischen Lymphknotenmetastasen auf mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Lebermetastasierung [56, 84, 91, 93, 94].

PIK3CA-Status:

PIK3CA ist als Protoonkogen ebenfalls Bestandteil des MAPK/PI3K-Signalwegs und somit dem EGF-Rezeptor nachgeschaltet (s.a. Abb. 1). PIK3CA codiert für eine Isoform der PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) und Mutationen fördern durch verminderte Zellapoptose, Verlust der Zellkontakthemmung und vermehrte Tumordinvasion das Tumorwachstum [95, 96]. PIK3CA-Mutationen sind wie RAS-Mutationen ein frühes Phänomen im kolorektalen Karzinogeneseprozess via Adenom-Karzinom-Sequenz [16, 97]. Sie treten beim mKRK in ca. 10-15% der Fälle auf [98-106] und dann gehäuft konkordant mit KRAS-Mutationen [74, 97, 100]. Es wurde beschrieben, dass kolorektale Tumore mit PIK3CA-Mutation eine gewisse Resistenz gegenüber einer EGFR-Inhibitor-Therapie aufweisen [107]. Die Auswirkungen einer PIK3CA-Mutation auf das Gesamtüberleben werden jedoch kontrovers diskutiert. Man nimmt derzeit an, dass eine alleinige PIK3CA-Mutation keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben beim mKRK hat [108, 109]. Hinsichtlich des Metastasierungsmusters wird eine Assoziation mit Lungen- und ZNS-Metastasen beschrieben [74, 94, 110]. Allerdings nimmt man an, dass diese Assoziation am ehesten durch das gleichzeitige Auftreten von KRAS-Mutationen bedingt ist, welche bereits isoliert gesehen mit einer erhöhten Lungen- und ZNS-Metastasierung beim mKRK einhergehen [110].

Mikrosatelliten-Status:

Die Mikrosatelliteninstabilität bezeichnet eine Längenveränderung innerhalb kurzer repetitiver DNA-Sequenzen, sogenannter Mikrosatelliten, welche aufgrund eines Defekts in DNA-Mismatch-Reparaturproteinen (MMR-Proteinen) resultiert. Beim KRK tritt die MSI in ca. 4-8% der Fälle auf [68]. In etwa 30% der Fälle tritt neben einer MSI auch eine BRAF-Mutation auf [85, 111, 112]. Primären mit MSI sind vermehrt im rechten Kolon lokalisiert und weisen häufiger einen schlechten Differenzierungsgrad sowie muzinöse histologische Eigenschaften auf [112-115]. Betreff MSI-assoziiertes kolorektales Metastasierungsmuster kommt es bei Patienten mit MSI signifikant seltener zur Ausbildung von Fernmetastasen und Lymphknotenbeteiligung als bei MSS-KRK [116-118]. Tritt allerdings bei nachgewiesener MSI eine Fernmetastasierung auf, dann ist die Prognose ungünstig [85]. Diese scheint sich jedoch durch die jüngst eingeführten Immun-Checkpoint-Inhibitoren vermutlich therapeutisch günstig auszuwirken [119].

1.3 ZNS-Metastasen bei soliden Tumoren

1.3.1 Epidemiologie und Einteilung

Hirnmetastasen nehmen den mit Abstand größten Anteil an ZNS-Metastasen ein. Daher werden in dieser Promotionsschrift die Begriffe Hirnmetastasen und ZNS-Metastasen synonym verwendet. ZNS-Metastasen von soliden Tumoren stellen die Mehrheit der intrakraniellen malignen Tumore dar und übertreffen primäre ZNS-Malignome in ihrer Häufigkeit um fast das Zehnfache [120, 121]. Etwa 20-40% aller Krebspatienten entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen [60, 122, 123]. Untersucht man Histologie-Präparate von ZNS-Metastasengewebe handelt es sich am häufigsten um Filiae von Primärtumoren der Lunge (36-64%), der Brust (15-25%) und der Haut (Melanom; 5-20%), wohingegen das kolorektale Karzinom lediglich etwa 5% aller ZNS-Metastasen-Histologien ausmacht [124, 125]. Mit zunehmendem Lebensalter wird allgemein von einer steigenden Inzidenz für Hirnmetastasen bei soliden Tumoren berichtet und Männer sind häufiger betroffen als Frauen [126]. Die ZNS-Metastasierung wird wie folgt eingeteilt [127, 128]:

- **Solitäre ZNS-Metastase:** Von einer solitären ZNS-Metastase spricht man, wenn die Metastase die einzige nachgewiesene Tumorabsiedelung des Primärtumors im Organismus darstellt; diese muss im ZNS lokalisiert sein.

- **Singuläre ZNS-Metastase:** Bei einer singulären ZNS-Metastase handelt es sich um eine einzelne Tumorabsiedelung im ZNS bei zusätzlich nachgewiesenen Metastasen in anderen Organsystemen.
- **Multiple ZNS-Metastasen:** Von multiplen ZNS-Metastasen spricht man bei mehreren gleichzeitig nachweisbaren Tumorherden im ZNS. Dieser Begriff trifft keine Aussage, ob in anderen Organsystemen auch Metastasen vorliegen oder nicht.

1.3.2 Diagnostik

Die deutsche Gesellschaft für Neurologie definiert zusammengefasst folgende Leitlinien zur Diagnostik bei ZNS-Metastasen [128]:

„In der allgemeinen körperlichen und klinisch-neurologischen Untersuchung sollte auf einen erhöhten intrakraniellen Druck und neurologische Defizite (insbesondere fokale segmentale Ausfälle und Querschnittssymptome) geachtet werden. Zudem sollte nach einem extrakraniellen Primärtumor bzw. weiteren extrakraniellen Tumormanifestationen gesucht werden. Zur Detektion von ZNS-Metastasen ist die kontrastmittelverstärkte Schädel-MRT der Goldstandard. In Notfallsituationen, sowie bei Kontraindikationen für die MRT, hat weiterhin die kontrastmittelverstärkte CT den höchsten diagnostischen Stellenwert. Eine CT kann zudem eine ossäre Destruktion aufdecken.“

Die Indikation für eine histologische Diagnosebestätigung beispielsweise mittels stereotaktischer Biopsie oder offener Operation hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dabei spielen der klinische Zustand des Patienten, der Metastasierungsstatus und die Lokalisation des Primärtumors (z.B. Risiko-ärmere Gewebegewinnung aus extrakraniellen Tumorherden gut möglich) sowie der individuelle Therapieplan eine Rolle. So kann die Bestimmung molekularer Marker aus dem ZNS-Metastasengewebe eine wichtige Grundlage für die Initiierung einer individualisierten systemischen Tumorthherapie darstellen. Eine BRAF-Mutation im ZNS-Metastasengewebe beim metastasierten malignen Melanom oder eine EGFR-Mutation beim Bronchialkarzinom sind therapeutisch und prognostisch relevant, da der Tumor in diesen Fällen für eine systemische zielgerichtete Therapie zugänglich ist. Auch bei unbekanntem Primärtumor können immunhistochemische Nachweismethoden wichtige Erkenntnisse über den wahrscheinlichsten Tumorursprung liefern [129]. Bei solitären oder singulären ZNS-Metastasen wird die Indikation für eine bioptische Diagnosebestätigung anhand des Intervalls zwischen Erstdiagnose des Primarius und dem Auftreten der ZNS-Metastase gestellt. Demnach sollte eine histologische Sicherung erfolgen, je länger die Erstdiagnose des Primarius

zurückliegt. Die Fluordesoxyglukose-(FDG) oder Aminosäuren-Positronenemissionstomographie (PET-CT) kommt lediglich für spezielle Fragestellungen z.B. nach Radiochirurgie zum Einsatz, wenn durch MRT und CT nicht sicher zwischen einem Rezidiv bzw. einer Progression einer bekannten Metastase und z.B. einer Strahlennekrose unterschieden werden kann [130, 131].

1.3.3 Therapie

Für die ZNS-Metastasentherapie stehen prinzipiell drei therapeutische Modalitäten zur Verfügung:

1. Die operative Therapie (neurochirurgische Resektion)
2. Die Strahlentherapie (einmalige Radiochirurgie versus fraktionierte Strahlentherapie (Stereotaxie versus Ganzhirnbestrahlung))
3. Die medikamentöse systemische Tumorthherapie (Chemotherapie, Antikörper, Biologicals etc.)

Bei kurzer Lebenserwartung mit ungünstigen Prognosefaktoren kann jedoch auch eine rein palliative, supportive Therapie sinnvoll sein. Die einzelnen Fachgesellschaften schlagen teils unterschiedliche Therapiestrategien in ihren Leitlinien vor. Allerdings besteht bis heute noch kein abschließender Konsens hinsichtlich der optimalen Wahl bzw. Sequenz der verfügbaren Therapiemodalitäten. Hier besteht weiterhin ein großer Bedarf an prospektiven Studien.

1.3.3.1 Lokale Therapiekonzepte

Die Indikation für ein lokales Therapiekonzept ist bei solitären Hirnmetastasen und bei einer Anzahl von bis zu ca. drei Hirnmetastasen gegeben. Hierfür stehen die operative Resektion (mikrochirurgisch) und/oder die stereotaktische Radiochirurgie zur Verfügung [132]. Die Entscheidung des Therapieverfahrens (Operation vs. Radiochirurgie) hängt von klinischen Faktoren ab.

Operation:

Gemäß aktueller Studienlage ist die Resektion singulärer oder solitärer Hirnmetastasen mit adjuvanter Bestrahlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens der alleinigen Bestrahlung überlegen [133-135]. Die beobachtete erhöhte Rate an lokalen Rezidiven und distanten Rezidiven nach alleiniger chirurgischer Resektion kann durch eine an die Operation adjuvant

erfolgende Bestrahlung verringert werden [136, 137]. Bei infratentoriell gelegenen Metastasen bzw. bei größeren Metastasen, die durch Hirnmassenverschiebung eine Hirnstammkompression oder einen Hydrozephalus occlusus mit konsekutiver akuter neurologischer Symptomverschlechterung verursachen, ist ebenfalls eine operative meist „en bloc“-Resektion indiziert wenn möglich [138]. Yoshida und Takahashi zeigen in ihrer Studie, dass Patienten mit infratentorieller (zerebellärer) Metastasierung und erfolgter chirurgischer Resektion, unabhängig von einer durchgeführten oder nicht durchgeführten adjuvanten Strahlentherapie, ein längeres Gesamtüberleben aufweisen als solche ohne chirurgische Resektion [139]. Die palliative, endoskopisch-gesteuerte Ventrikulostomie stellt eine weitere chirurgische Operationsmöglichkeit beim durch Metastasen bedingten Hydrozephalus occlusus im Bereich des Hirnstamms oder des Aquädukts dar [140]. Zusammengefasst ist gemäß Hart et al., Siu et al. und der aktuellen Leitlinie zur Hirnmetastasierung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine operative Resektion bei folgenden Konstellationen indiziert [128, 141, 142]:

- Singuläre oder solitäre Metastasierung
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile (> 3 Monate dauernde) extrakranielle Tumormanifestationen
- Metastasen von strahlenresistenten Primärtumoren
- Unbekannter Primärtumor
- Operativ gut zugängliche Läsion
- Raumfordernde (Durchmesser > 3 cm) oder symptomatische Metastase, v.a. bei Hirndrucksymptomatik
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation
- Infratentorielle Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression

Zu erwähnen ist, dass auch bei Patienten mit 2 bis 3 Hirnmetastasen in Einzelfällen eine operative Resektion indiziert sein kann, wenn oben beschriebene Faktoren wie operativ gut zugängliche Läsionen und ein guter Allgemeinzustand gegeben sind [143].

Radiochirurgie:

Bei der Radiochirurgie erfolgt eine perkutane stereotaktische Bestrahlung des Tumorgewebes, die mittels Linearbeschleuniger, Cyber-Knife oder Gamma-Knife durchgeführt werden kann.

Die Radiochirurgie ist ein effektives lokales Therapieverfahren und laut aktueller Studienlage vergleichbar mit einer neurochirurgischen Resektion [133, 144-147]. Die lokale Rezidivrate scheint nach radiochirurgischem Vorgehen sogar niedriger zu sein als nach operativer Resektion [137].

Vorteile der Radiochirurgie sind die ambulante Durchführbarkeit, die nicht invasive Anwendung mit konsekutiver Umgehung einer potentiellen operativen Morbidität und Mortalität sowie die daraus resultierende Anwendbarkeit bei internistisch multimorbiden Patienten. Als bedeutendste Nebenwirkung der Radiochirurgie gilt die Radionekrose mit klinisch symptomatischer Ödembildung, die mit einer Häufigkeit von ca. 2-5% auftritt [148]. Die Kombination aus Radiochirurgie und adjuvanter Ganzhirnbestrahlung zeigt zwar einen Benefit hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle im Vergleich zur alleinigen Radiochirurgie, allerdings keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben [149, 150]. Brown et al. zeigen zudem, dass Patienten mit alleiniger Radiochirurgie eine verbesserte kognitive Funktionsfähigkeit und Lebensqualität nach Therapieende aufweisen als diejenigen mit zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung [150]. Aufgrund der erhöhten Lokalrezidivrate nach alleiniger operativer Resektion wurde in einer prospektiven Phase III-Studie von Brown et al. untersucht, ob die Kombination aus operativer Resektion mit adjuvanter Radiochirurgie des Tumorbetts vs. Operation mit adjuvanter Ganzhirnbestrahlung einen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben, kognitiver Defizite und Tumorkontrolle hat. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen gleich, die Gruppe mit adjuvanter Radiochirurgie hatte trotz schlechterer lokaler Tumorkontrollraten eine bessere kognitive Funktionsfähigkeit sowie eine bessere Lebensqualität [151]. Zusammenfassend definiert die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Hirnmetastasentherapie folgende Indikationen zur Anwendung der Radiochirurgie, die teilweise mit denen zur neurochirurgischen OP überlappen [128]:

- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasierung
- Oligometastasierung (2–4 Hirnmetastasen < 2.5 cm), auch z.B. nach Resektion einer raumfordernden Metastase
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Kleine, tief im ZNS gelegene Läsionen (operativ nicht gut zugänglich)
- Geringer raumfordernder Effekt der Metastase (Durchmesser < 3 cm)
- Rezidivmetastase nach Ganzhirnbestrahlung oder nach Operation
- Internistische Komorbiditäten mit einhergehenden erhöhten operativen Risiken

1.3.3.2 Ganzhirnbestrahlung

Die Ganzhirnbestrahlung ist die Therapie der Wahl bei multiplen Hirnmetastasen, als adjuvante Therapieform nach neurochirurgischer Operation bzw. Radiochirurgie oder prophylaktisch bei kleinzelligem Lungenkarzinom. Sie wird in fraktionierten Sitzungen durchgeführt. Die Strahlensensitivität der Hirnmetastasen ist gleichzusetzen mit der des Primarius. Aufgrund strahlentherapieassoziierter Nebenwirkungen, wie kognitive Defizite, wird zunehmend versucht die hierfür anfällige Hippocampusformation durch adjustierte Bestrahlungsfelder zu schonen ohne dabei eine schlechtere lokale Tumorkontrolle zu riskieren [152]. Oehlke et al. zeigen in ihrer Studie, dass durch die Hippocampus-schonende Bestrahlung sowohl die Entstehung neurokognitiver Defizite (Lernen, Gedächtnis) verhindert als auch positive lokale Tumorkontrollraten erzielt werden können [153].

Primäre Ganzhirnbestrahlung:

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie definiert folgende Indikationen für die primäre Ganzhirnbestrahlung bei Hirnmetastasen [128]:

- Multiple Hirnmetastasen, insbesondere bei weniger chemotherapie-sensitiven Tumoren
- 1-4 Hirnmetastasen, die nicht für Operation oder Radiochirurgie oder deren Kombination in Frage kommen
- Solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität des Patienten oder progredienten extrazerebralen Metastasen, ggf. in Kombination mit der Radiochirurgie
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Ggf. in Kombination mit Chemotherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom oder Keimzelltumoren

Adjuvante Ganzhirnbestrahlung:

Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen nach operativer Resektion oder Radiochirurgie wird zunehmend kontrovers diskutiert und in Frage gestellt. Sie verringert zwar das Risiko für lokale und distante zerebrale Rezidive, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit [136, 137, 154]. Zudem sind negative strahlentherapieassoziierte Auswirkungen auf neurokognitive Funktionen und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben [137, 150, 155]. Daher wird heute

bei suffizient erfolgter lokaler Therapie zunehmend auf eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung verzichtet [137, 155]. Engmaschige klinische Verlaufskontrollen und zerebrale Bildgebungen können Rezidive nach Operation/Radiochirurgie frühzeitig erkennen und somit können diesen Patienten weitere meist radiochirurgische Therapieformen angeboten werden [156, 157].

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung:

Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung hat ihren Stellenwert lediglich beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Dort ist die Indikation bei Patienten mit kurativem Therapieansatz im Stadium „limited disease“, sowie „extensive disease“, welche ein Ansprechen auf Chemotherapie zeigen, gegeben. Sie führt zu einer Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen, einer längeren krankheitsfreien Zeit und zu einem längeren Gesamtüberleben [158].

1.3.3.3 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie von ZNS-Metastasen erlangt einen zunehmenden Stellenwert. Dabei werden vorwiegend dieselben Therapieprotokolle verwendet wie bei extrakranieller Organmetastasierung des Primarius. Diese werden bei chemosensitiven Tumoren sowohl als Monotherapie wie auch als Kombinationstherapie mit der Radiochirurgie oder Strahlentherapie eingesetzt [159]. Einen Fortschritt gibt es in den letzten Jahren in der Entwicklung molekular zielgerichteter Behandlungsstrategien sowie immuntherapeutischer Verfahren, welche bereits für die Behandlung von ZNS-Metastasen einiger Primärtumore als Standard- oder Salvagetherapie etabliert sind [160]. Diese werden nach vorhergehender molekularer Testung beispielsweise beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom, beim EGFR- oder EML4-ALK-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom oder auch beim BRAF-mutierten Malignen Melanom eingesetzt [128].

1.3.3.4 Supportive Therapie

Die supportive symptomatische Therapie umfasst zum einen den breiten Einsatz von Kortikosteroiden zur Kontrolle einer intrakraniellen Ödembildung mit raumfordernder Wirkung [161]. Epileptische Anfälle werden symptomatisch mit Antikonvulsiva behandelt. Allerdings wird eine primärprophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva für alle Patienten mit ZNS-Metastasen nicht empfohlen [162]. Die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva kann jedoch bei Durchführung einer neurochirurgischen Operation erwogen werden, wie auch

während der ersten Wochen einer Strahlentherapie v.a. bei Patienten mit multiplen, großen Hirnmetastasen, was letztlich aber nicht durch Studienergebnisse validiert ist [128].

1.3.4 Nachsorge

Nach operativem Vorgehen, nach Radiochirurgie, aber auch bei palliativem Ansatz (z.B. nach Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Metastasen) wird empfohlen alle 3 Monate eine erneute Anamneseerhebung, klinisch-körperliche Untersuchung und eine kranielle MRT durchzuführen, bei entsprechend neu aufgetretener klinischer Symptome schon früher [128]. Ziel der regelmäßigen Verlaufskontrollen ist die frühzeitige Detektion eines potentiellen lokalen oder distanten Rezidivs bzw. einer Progression mit konsekutiv frühzeitiger erneuter Therapieeinleitung.

1.4 ZNS-Metastasen beim metastasierten kolorektalen Karzinom

1.4.1 Epidemiologie

Die ZNS-Metastasen-Inzidenzrate beim KKR ist bedeutend niedriger als diejenige von ZNS-Metastasen anderer häufig auftretender solider Tumore (Malignes Melanom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom) [163, 164]. Im Laufe ihrer Erkrankung entwickeln lediglich etwa 0,3-4% aller KKR-Patienten ZNS-Metastasen [165, 166]. Es wird postuliert, dass die Häufigkeit von ZNS-Metastasen beim KKR in den letzten Jahren ansteigt [167-169]. Gründe hierfür liegen möglicherweise in der höheren Detektionsrate durch den Fortschritt in diagnostischen Verfahren und der Verfügbarkeit immer präziserer neuroradiologischer Bildgebungstechniken [170]. Ein weiterer Grund kann auch in der Verbesserung und Optimierung der Therapie des zugrundeliegenden Primärtumors und dessen Fernmetastasen liegen, was zu längeren Überlebenszeiten führt und das Entstehen und Erleben einer ZNS-Metastasierung als Spätmanifestation einer systemischen Krebserkrankung begünstigt [170-172].

Das mediane Gesamtüberleben ab Diagnose einer ZNS-Metastasierung beim mKRK liegt bei 2,4 bis 8,7 Monaten [60, 61, 123, 173-187]. Es liegt demnach deutlich unter dem medianen Überleben von 13,8 Monaten bei Patienten mit ZNS-Metastasen von anderen soliden Karzinomen [188, 189]. ZNS-Metastasen beim KKR sind somit mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet. Es werden jedoch auch einige wenige Patienten mit mKRK beschrieben, die nach der Diagnose einer ZNS-Metastasierung mehr als ein Jahr überleben,

sogenannte „Langzeitüberlebende“ (Long term survivors) [185]. Ihr Anteil am Kollektiv der Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen ist jedoch sehr gering.

1.4.2 Lokalisation

Es gibt Publikationen, die postulieren, dass KRK-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderen soliden Tumoren häufiger singuläre statt multiple ZNS-Metastasen entwickeln [171, 190]. Zudem wird beschrieben, dass die Lokalisation der kolorektalen ZNS-Metastasen sich von denen anderer Primärtumore unterscheidet: So verteilt sich beim mKRK ein großer Anteil der Hirnmetastasen auf die Großhirnhemisphären (48%–58%), gefolgt von einem beachtlichen Anteil im Zerebellum (18%–43%) und nur selten treten Hirnmetastasen beim mKRK im Hirnstamm auf [172, 191]. Diese Lokalisationsverteilung der Hirnmetastasen speziell beim mKRK unterscheidet sich teils beachtlich von der allgemeinen kumulativen Hirnmetastasenverteilung aller Primarien entlang des zerebralen Hauptblutflusses und zerebralen Gewebevolumens (80% Großhirn, 15% Zerebellum, 5% Hirnstamm) [100, 192]. Hinsichtlich der Assoziation zwischen Lokalisation des KRK-Primärtumors und Entwicklung von ZNS-Metastasen gibt es unterschiedliche Angaben in der Literatur. Einige Studien berichten von einer erhöhten Anzahl Primarien im Sigma und Rektum [61, 123, 172, 180, 183]. Allerdings ist die Fallzahl der oben erwähnten Studien von durchschnittlich 56 Patienten eher gering. Interessanterweise zeigt die SEER-Studie von Qiu et al. mit insgesamt 91 Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen eine vergleichbare Inzidenz von ZNS-Metastasen für Primarien aus Kolon und Rektum [51].

Zum Zeitpunkt einer diagnostizierten ZNS-Metastase vom KRK besitzen die meisten Patienten bereits Metastasen in anderen Organen (79-95%) [61, 123, 166, 173, 175, 176, 178-185, 193]. Patienten mit solitären ZNS-Metastasen stellen eher eine Ausnahme dar [60, 123, 172, 180-185]. Die Koinzidenz von Lungenmetastasen mit ZNS-Metastasen übertrifft jene von Lebermetastasen mit ZNS-Metastasen [60, 61, 175, 183, 185].

1.4.3 Pathogenese

Der genaue Entstehungsprozess von kolorektalen ZNS-Metastasen ist bisher noch ungeklärt. Im Folgenden soll auf die Historie über Theorien zur Pathogenese von kolorektalen ZNS-Metastasen und den heutigen Kenntnisstand knapp eingegangen werden.

Cascino et al. beschrieben 1983 drei mögliche Wege für die hämatogene ZNS-Metastasierung des KRK [166] (s.a. Abb. 4):

1. Vom rektalen Venenplexus über die V. cava inferior ins Gehirn
2. Durch den Batson-Vertebralvenenplexus ins Kleinhirn/ZNS
3. Über die Portalvene in die Leber und Lunge und anschließend ins Gehirn

Die überwiegende Mehrheit der Hirnmetastasen ist am Übergang der grauen zur weißen Hirnsubstanz lokalisiert, wo sie entlang der vaskulären Versorgungsgebiete in den terminalen Arteriolen als Tumoremboli zum Liegen kommen, um dort einen Tumorsatelliten zu errichten [192]. Diese Annahme der Metastasierungsverteilung entlang des Blutabflusses wurde von James Ewing bereits schon frühzeitig (1940) in seiner mechanischen bzw. hämodynamischen Hypothese der Metastasierung begründet [194]. Allerdings treten Hirnmetastasen beim mKRR neben dem Großhirn als Hauptlokalisation auch vermehrt im Zerebellum und der Fossa posterior auf [172, 191]. Diese Areale sind jedoch weit entfernt vom eigentlichen Hauptzufluss des Blutes. Nimmt man an, dass die Metastasierung ins Kleinhirn allein durch die Versorgung über den Batson-Venenplexus erfolgt, so kann man sich aber nicht die Tatsache erklären, dass das mKRR keine hohe Inzidenz an Spinal- oder Schädelmetastasen aufweist, da diese Gebiete ebenfalls vom Batson-Venenplexus versorgt werden. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die hämatogene Metastasierung nach Ewing und die Metastasierung über den Vertebralvenenplexus nicht allein ausschlaggebend für die Metastasendiseminierung sind [192].

Stephen Paget entwickelte bereits 1889 die „Seed and Soil“ Theorie (vom englischen *seed* = Saat und *soil* = Ackerboden) für eine mögliche Erklärung der Metastasierung eines Primärtumors in andere Organe [195]. Demnach kann eine Tumorzelle (*seed*, Saat) nur dann in einem Zielorgan (*soil*, Ackerboden) anwachsen, wenn dieses Zielorgan eine bestimmte, biochemisch günstige Umgebung aufweist, die das Anwachsen der Tumorzelle begünstigt [196]. Die „Seed and Soil“ Theorie wird demnach auch als „molekulare Erkennungstheorie“ bezeichnet, da das Zielorgan auf molekularer Ebene fähig sein muss, die Tumorzelle (Saat) zu binden, damit sie sich dort vermehren und zu einer Metastase heranwachsen kann.

Hinsichtlich der „Seed and Soil“ Theorie gibt es verschiedene aktuell zeitgemäßere Auslegungen. So wird von einigen Autoren die Hypothese vertreten, dass die Bildung von ZNS-Metastasen durch hirnspezifisches Homing und die direkte Interaktion mit neuronalem Hirngewebe (*soil*) begünstigt wird [197, 198]. Demnach bietet das ZNS im Gegensatz zu den meisten anderen Organen ein einzigartiges Microenvironment bestehend aus Hirn-eigenen Zellen mit parakriner Sekretion von Wachstumsfaktoren, welche das Tumorwachstum fördern [199-201]. Demzufolge begünstigen Mikrogliazellen und reaktive Astrozyten die Kolonisierung und Invasion von Tumorzellen ins ZNS [201-203]. Demgegenüber steht die

Hypothese, dass nicht neuronales Hirngewebe sondern Interaktionen mit der bereits vorbestehenden Mikrovaskularisation des ZNS die Metastasenbildung begünstigen [204]. Dieser Prozess der Metastasenentstehung entlang von Außenstrukturen bereits existierender ZNS-Mikrogefäße wird als „vaskuläre Kooptation“ bezeichnet [204, 205].

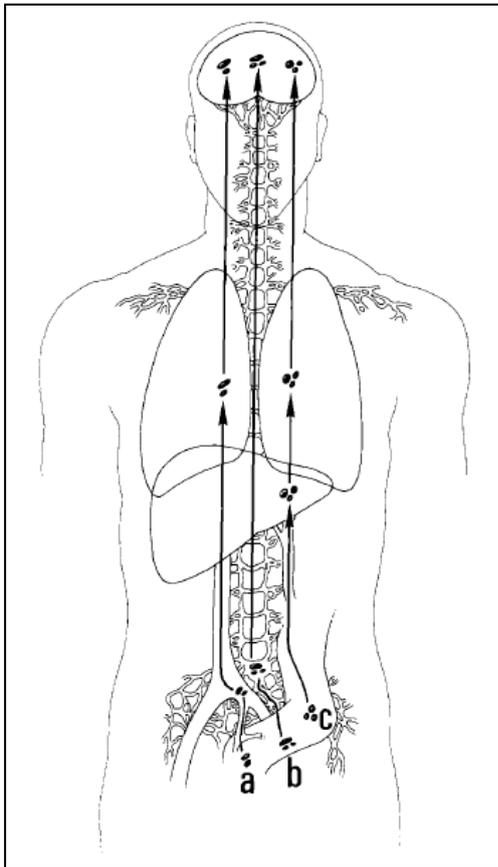


Abbildung 4: Mögliche hämatogene Metastasierungswege beim KHK ins Gehirn nach [166]. Metastasierungsweg via a) rektalen Venenplexus über V. cava inferior, b) Batson-Vertebralvenenplexus und c) Portalvene über Leber und Lunge.

Die Blut-Hirn-Schranke stellt einen weiteren noch nicht abschließend entschlüsselten Faktor bei der ZNS-Metastasierung dar. Viele systemische Zytostatika, die beim KHK zwar den Primärtumor erfolgreich bekämpfen, scheinen keinen substanziellen Effekt auf ZNS-Metastasen zu haben [206]. Historisch gesehen wurde die Chemotherapieresistenz der ZNS-Metastasen der protektiven Funktionseinheit der Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben [207]. So ging man initial davon aus, dass die Blut-Hirn-Schranke im Gefäßsystem der Metastasenläsionen intakt war und so eine Verteilung von Chemotherapeutika verhindert werden konnte [208]. Neuere Studien kommen allerdings zur Kenntnis, dass die ZNS-Metastasierung zu einer strukturellen [209] wie auch funktionellen [210] Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke führt. Warum aber trotz dieser Erkenntnisse systemische Chemotherapeutika bei

kolorektalen ZNS-Metastasen kaum wirken bleibt bis dato unklar.

Auch auf molekulargenetischer Ebene sind noch viele Fragen hinsichtlich des Metastasierungsmusters von ZNS-Filiae unbeantwortet. So konzentrieren sich viele aktuelle Forschungsarbeiten auf die Detektion molekularer Tumorbiologiecharakteristika. Diese sollen, ausgehend vom histologischen Primariusgewebe bis hin zum Fernmetastasengewebe, Aufschluss über potentielle tumorbiologische Metastasierungscharakteristika und -muster geben. Die Studie von Huang et al. mit einem Patienten mit Nierenzellkarzinom und ZNS-Metastase sowie die Studie von Brastianos et al. mit 86 Patientenproben von diversen Primarien mit zugehörigem ZNS-Metastasengewebe, darunter allerdings lediglich 4 KRK-Primarien, zeigen mittels Whole-Genome/Exome-Sequencing, dass die ZNS-Metastasierung dem Branched Evolution-Modell folgt und es im Verlauf der Entstehung von Hirnmetastasen zur Zunahme von Driver- und Passengermutationen kommt [211, 212]. Die Branched-Evolution geht davon aus, dass Primarius und Metastase von einer gemeinsamen Ursprungszelle entspringen, es jedoch im Verlauf zur voneinander unabhängigen Weiterentwicklung kommt. Diese These wird gemäß Brastianos et al. dadurch bestätigt, dass eine hohe Rate an genetischen Alterationen (53%) im untersuchten ZNS-Metastasengewebe im Vergleich zum Primärtumorgewebe vorliegt [212]. Xie et al. zeigen mittels Whole-Genome-Sequencing an zwei KRK-Primarien mit Lebermetastasen ebenfalls auf, dass es aufgrund somatischer Alterationen zur Entwicklung unterschiedlicher klonaler Metastasenausbildungen kommt [213]. Demgegenüber stehen allerdings auch Forschungsergebnisse, die von einer vermehrten Konkordanz zwischen ZNS-Metastasengewebe und Primärtumorgewebe berichten. So beschrieben Aprile et al. 2013 bei 50 KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen eine hohe Konkordanzrate von 89% bei der Expression des HER-2 Protoonkogens im kolorektalen ZNS-Metastasengewebe und dem entsprechenden KRK-Primarius, wenngleich auch die Positivität von HER-2 insgesamt niedrig war (ZNS-Metastasen: 5 Patienten (13,5%) vs. KRK-Primarius: 3 Patienten (8,1%)) [214]. De Maglio et al. arbeiten in ihrer Studie ebenfalls eine erhöhte Konkordanzrate von 84,6% für die Expression des MGMT-Methylierungsstatus zwischen kolorektalem Primarius und korrespondierenden ZNS-Metastasen heraus [215]. MGMT ist ein DNA-Reparaturprotein, welches durch epigenetisches Silencing zu einem Funktionsverlust und konsekutiv verminderter antikanzerogener DNA-Reparatur führt. Dies verdeutlicht ebenfalls, dass spezifische epigenetische und molekulare Charakteristika während des Metastasierungsprozesses vom Primarius hin zur ZNS-Metastase weitergegeben werden können.

Aprile et al. untersuchten 2016 in ihrer Studie die molekulare Biologie von 56 KRK-

Gewebeproben des Primärtumors mit korrespondierenden ZNS-Metastasen anhand des KRAS-, BRAF-, NRAS und PIK3CA-Mutationsstatus [100]. Dabei beschrieben sie (1) eine hohe Rate an KRAS-Mutationen bei kolorektalen ZNS-Metastasen (64,3%) sowie (2) eine hohe 95,1%-ige Konkordanzrate des molekularen Mutationsstatus zwischen dem untersuchten ZNS-Gewebe und dem entsprechenden kolorektalen Primariusgewebe [100]. Tie et al., Yaeger et al. sowie El-Deiry et al. bestätigten ebenfalls in ihren molekulargenetischen Untersuchungen an KRK-Gewebeproben mit korrespondierendem Metastasengewebe eine erhöhte Inzidenz an KRAS-Mutationen bei ZNS-Metastasen [74-76]. Michl et al. erarbeiteten in einer weiteren, der hier vorliegenden Arbeit aufbauenden Studie, dass bei einer kolorektalen ZNS-Metastasierung ein Trend hin zur Mutation innerhalb des MAPK-Signalweges (KRAS- oder BRAF Mutation; $p=0,05$ bzw. $p=0,21$) vorliegt mit geringer Expression von β -Catenin (Wnt-Signalweg) [216]. Zudem konnte die Studiengruppe zeigen, dass eine vermehrte Expression von β -Catenin sowie eine high-grade Expression der malignen Stammzellmarker CD133 und CD44, was einer Deregulation des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs entspricht, mit einer Lebermetastasierung, jedoch nicht mit einer ZNS-Metastasierung korreliert [216]. Aus diesem bisherigen Forschungsstand lässt sich schlussfolgern, dass die ZNS-Metastasierung und auch die Fernmetastasierung beim KRK unterschiedlichen molekularen Metastasierungspfaden folgen.

1.4.4 Klinik und Diagnostik

Klinische Symptome, die am häufigsten auf eine Erstmanifestation einer ZNS-Metastasierung beim KRK hinweisen können, sind vorwiegend durch neurologische Ausfälle bedingt. Dazu zählen Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, veränderter Mentalstatus, Hemiparese, Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen, Gedächtnisverlust, Sehstörungen und Krampfanfälle [172, 185, 217]. Auch allgemeine Hirndrucksymptome wie Übelkeit und Erbrechen sind möglich. Die Symptome können schleichend oder auch akut, das heißt schlaganfallartig, auftreten. Diese plötzlich schlaganfallartig auftretenden Symptome sind durch intratumorale Blutungen oder auch ischämische Vorgänge wie eine Tumorembolisation oder Tumorkompression bedingt. Wichtig ist, diese Symptome von neurologischen Ausfallserscheinungen anderer Genese zu unterscheiden, wie beispielsweise echten zerebralen thromboembolischen Ereignissen oder zerebralen Hämorrhagien. Beim mKRK gibt es aktuell während des primären Stagings keine Diagnostikempfehlungen für ein Screening nach ZNS-Metastasen. Daher erfolgt die Diagnose von ZNS-Metastasen fast ausschließlich nach Neuauftreten neurologischer Defizite.

Die ZNS-Metastasediagnostik speziell beim mKRK unterscheidet sich nicht von der

Diagnostik der ZNS-Metastasen anderer solider Tumore (siehe Kapitel 1.3.2). Auch hier gilt die kontrastmittelunterstützte MRT als sensitivste Methode zum Nachweis von ZNS-Metastasen und ist der CT hinsichtlich Detektion von Läsionen, anatomischer Lokalisation und Unterscheidung von singulären oder multiplen ZNS-Metastasen überlegen [218, 219]. Eine Tumorbiopsie der ZNS-Metastase ist nur dann sinnvoll, wenn der Primärtumor unbekannt oder der Zeitraum zwischen einst kurativ behandeltem Primärtumor und einer auftretenden ZNS-Metastase sehr lange ist. Auf das weitere diagnostische Vorgehen und mögliche Stagingmethoden bei noch unbekanntem Primärtumor wird hier nicht weiter eingegangen. Bei allen Patienten mit mKrk sollte man sich über die Möglichkeit auftretender ZNS-Metastasen bewusst sein. Daher wird unter Berufung auf einige Studienergebnisse postuliert Patienten mit Lungenmetastasen, Lungen- und Lebermetastasen oder mit Primärtumoren in Sigma oder Rektum einem neuroradiologischen Screening zu unterziehen, um somit kleine noch asymptomatische ZNS-Metastasen frühzeitig zu diagnostizieren [174, 184, 220]. Die frühzeitige Feststellung von ZNS-Metastasen, noch vor deren symptomatischem Erscheinen, kann zur erhöhten Zugänglichkeit der ZNS-Metastasen für die chirurgische Resektion oder stereotaktische Radiochirurgie mit konsekutiv längerem Überleben führen. Heutiger Stand der Leitlinien ist jedoch, dass radiologische Routineuntersuchungen des Gehirns zu Stagingzwecken weder nutzbringend noch kostenwirksam das Gesamtüberleben verändern und daher nicht empfohlen sind [180, 184].

1.4.5 Therapie

Es gibt noch keine speziell für die Therapie der kolorektalen ZNS-Metastasen ausgelegte Leitlinie. Therapiemaßnahmen berufen sich daher auf einzelne Studienergebnisse bzw. auf allgemein gültige Leitlinien zu ZNS-Metastasen solider Tumore (siehe Kapitel 1.3.3). Therapieentscheidungen müssen immer mit Blick auf den klinischen Zustand des Patienten, den Primärtumor und mögliche weitere Fernmetastasen getroffen werden. Im Folgenden wird nur auf die Therapiemöglichkeiten der ZNS-Metastasen eingegangen, nicht aber auf die Therapie des Kkrk an sich und möglicher weiterer Fernmetastasen.

Man unterscheidet zwei Therapieziele: Zum einen die symptomatische palliative Therapie, die die Symptome und Beschwerden durch die ZNS-Metastasen vorübergehend reduzieren und kontrollieren soll, und zum anderen die definitive Therapie, die die eigentliche Tumorbekämpfung und langfristige Tumorentfernung zum Ziel hat. Zur symptomatischen Behandlung zählen Kortikosteroide, die sowohl auf zerebrale Ödeme wie auch auf dadurch ausgelöste neurologische Beschwerden mildernd wirken. Antikonvulsiva sind zur Therapie und

Prophylaxe von Krampfanfällen sinnvoll. Zur definitiven Therapie zählen die chirurgische Resektion der Hirnmetastasen, die Radiochirurgie (z.B. Cyberknife) oder stereotaktische Bestrahlung, die Ganzhirnbestrahlung sowie die systemische Chemotherapie.

Ohne Behandlung der kolorektalen ZNS-Metastasen liegt das mediane Überleben nach Diagnose der ZNS-Metastasierung bei wenigen Wochen (4-6 Wochen (0,9-1,4 Monate)) [123, 185]. Kortikosteroide mildern zwar die neurologischen Symptome, zeigen aber keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [60, 123, 174]. Die Ganzhirnbestrahlung alleine zeigt nur eine moderate Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 9-16 Wochen (2,1-3,7 Monate) [123, 166, 173, 174, 185, 217]. Die beste Therapieform -wenn möglich- stellt die chirurgische Resektion der kolorektalen ZNS-Metastase(n) mit oder ohne adjuvante Bestrahlung dar, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf bis zu 45 Wochen (10,4 Monate) führen kann [185, 217]. Allerdings gilt das nur für Patienten, die über einen guten Allgemeinzustand verfügen und somit einer chirurgischen Operation zugänglich sind. Die Chemotherapie bei kolorektalen ZNS-Metastasen hat noch keinen klar festgelegten Stellenwert. Die optimale Therapieform muss daher individuell auf den Patienten, je nach Allgemeinzustand, Ausmaß der systemischen Erkrankung und der Anzahl und Größe der betroffenen ZNS-Metastasen zugeschnitten werden. Wenig ist bisher bekannt, welche Parameter generell einen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit kolorektalen ZNS-Metastasen haben.

1.4.6 Prognose

Die Gesamtüberlebenszeit bei vorhandenen ZNS-Metastasen ist wie oben beschrieben insgesamt schlecht. Prognosefaktoren wie diverse Patienten- und Tumorcharakteristika, welche Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, variieren je nach Studie. Folgende Prognosefaktoren scheinen jedoch mit einem längeren Überleben bei Patienten mit ZNS-Metastasen unabhängig vom Primarius assoziiert zu sein: Sehr guter klinischer Allgemeinzustand (hoher Karnofsky-Performance-Status $\geq 70\%$ (KPS), guter ECOG-Performance-Status 0 und 1), solitäre und singuläre ZNS-Metastasierung, fehlende extrakranielle Metastasierung, kontrollierter Primärtumor und junges Alter (<60-65 Jahre) [125, 185, 221-226]. Ein langes Intervall zwischen Erstdiagnose des Primarius und der ZNS-Metastase, wie auch chirurgisch gut zugängliche Hirnmetastasen korrelieren ebenfalls mit einem besseren Überleben [133, 227]. Gaspar et al. konzipierten 1997 mittels rekursiver Partitionsanalyse (RPA/ Recursive Partitioning Analysis) der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ein auf drei Patientengruppen ausgerichtetes Prognosemodell für die mediane

Überlebenszeit basierend auf einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemaßnahme [228]. Diese Klassifikation berücksichtigt jedoch nicht die tumorentitätsspezifischen Unterschiede. Sperduto et al. erarbeiteten daher 2008 einen neuen Prognosescore (GPA, Graded Prognostic Assessment), wiederum basierend auf einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemaßnahme [229]. Dieser wurde im Verlauf weiter ergänzt (DS-GPA, diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment, Sperduto et al. 2010, 2012 und s.a. Abb. 5) und berücksichtigt nun zur Schätzung des medianen Gesamtüberlebens je nach Tumorentität Alter, Anzahl der Hirnmetastasen, KPS, extrakranielle Metastasierung sowie histologische und molekularbiologische Tumorsubklassifikationen [188, 230]. Dies ermöglicht die Festlegung eines individualisierten Therapiekonzepts je nach Primärtumor. Für gastrointestinale Tumore geht lediglich der KPS als Prognosefaktor in den DS-GPA ein (s.a. Abb. 5) [188]. Pietrantonio et al. erarbeiteten 2015 ein Nomogramm zur individuellen Vorhersage des medianen Gesamtüberlebens speziell bei KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen [231]. Zur Vorhersage dienten die Angaben aus Alter (in Jahren), KPS, Hirnmetastasenlokalisation (supratentoriell vs. infratentoriell oder beides) sowie die Anzahl an Hirnmetastasen.

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
Prognostic Factor		0	0.5	1.0			
Age, years	> 60	50-60	< 50			—	
KPS	< 70	70-80	90-100			—	
ECM	Present	—	Absent			—	
No. of BM	> 3	2-3	1			—	
Sum total						—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8							
Melanoma		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
Prognostic Factor		0	1.0	2.0			
KPS	< 70	70-80	90-100			—	
No. of BM	> 3	2-3	1			—	
Sum total						—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2							
Breast cancer		GPA Scoring Criteria					Patient Score
Prognostic Factor		0	0.5	1.0	1.5	2.0	
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a		—
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB		—
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a		—
Sum total							—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3							
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria				Patient Score	
Prognostic Factor		0	1.0	2.0			
KPS	< 70	70-80	90-100			—	
No. of BM	> 3	2-3	1			—	
Sum total						—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8							
GI cancers		GPA Scoring Criteria					Patient Score
Prognostic Factor		0	1	2	3	4	
KPS	< 70	70	80	90	100		—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5							

Abbildung 5: Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) zur Schätzung der Überlebenszeiten von ZNS-Metastasen-Patienten bei Diagnosestellung (nach [188]).

ECM: extracranial metastases (extrakranielle Metastasen); BM: brain metastases (Hirnmetastasen); No: number (Anzahl); KPS: Karnofsky performance score.

2 FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

ZNS-Metastasen beim mKRK sind selten, jedoch in den letzten Jahren mit beobachtbarer steigender Inzidenz. Bisherige Studien zu diesem Kollektiv beziehen sich lediglich auf geringe Patientenfallzahlen, die oftmals nicht repräsentativ erscheinen. Oft handelt es sich dabei um ein stark selektiertes Patientenkollektiv unter dem Aspekt radiotherapeutischer und neurochirurgischer Herangehensweisen. Das KRK ist eines der häufigsten Malignome, allerdings sind Kenntnisse über die Pathogenese, Überlebensdaten und Prognosefaktoren speziell beim mKRK mit ZNS-Metastasen rar. Vor diesem Hintergrund ist die Zielsetzung dieser Arbeit die Erfassung und Charakterisierung eines repräsentativ umfassenden mKRK-Patientenkollektivs mit ZNS-Metastasen. Dieses wurde von verschiedensten klinischen Institutionen dem Tumorregister München zwischen 1998 bis 2011 gemeldet. Somit soll erstmals ein breitgefächertes, nicht durch therapeutische Herangehensweisen, wie Radiochirurgie und Neurochirurgie, vorselektiertes Patientengut in die retrospektive Analyse einfließen. Dadurch sollen Zusammenhänge hinsichtlich Krankheitsverlauf, Tumor- und Patientencharakteristika, Metastasierungsmuster sowie prognostischer Faktoren das Gesamtüberleben betreffend, gefunden werden. Hierbei ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es Unterschiede im Metastasierungsverhalten bei Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen im Vergleich zu Patienten mit konventionellem Metastasierungsmuster?
2. Welche Metastasenlokalisationen treten auf? Wie unterscheiden sich diese im zeitlichen Auftreten?
3. Ist die Entwicklung von ZNS-Metastasen Folge einer verlängerten kolorektalen Krankheitsdauer oder Folge einer unterschiedlichen Tumorsubentität?
4. Sind Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen eine homogene oder heterogene Patientengruppe? Gibt es klinisch-prognostische Subgruppen innerhalb dieser Kohorte?
5. Wie stellen sich die Überlebenszeiten (ab Erstdiagnose, ab erster extrakranieller Metastasierung, ab erster ZNS-Metastasierung) dar? Gibt es prognostische oder prädiktive klinische Marker?

6. Gibt es Patienten, die trotz eigentlich bekanntermaßen kurzen Überlebenszeiten ab ZNS-Metastasierung dennoch lange leben (Langzeitüberleber)? Wie sind diese charakterisiert im Vergleich zum Gesamtkollektiv?

Anhand der erworbenen Erkenntnisse soll eine potentielle Übertragbarkeit für den Klinikalltag eruiert werden. Zudem soll durch die Erstellung einer Datenbank zum mKRR mit ZNS-Metastasen der Grundstein für weitere zukünftige wissenschaftliche Forschungsarbeiten an diesem Kollektiv gelegt werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenselektion

Für die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv mit diagnostiziertem KRK und ZNS-Metastasen rekrutiert. Dieses wurde erstellt aus Patienten mit KRK und ZNS-Metastasen, die im Zeitraum von 1998 bis 2011 dem Tumorregister München (TRM) durch diverse Kliniken und pathologische Institute in München und Umgebung gemeldet worden waren. Das TRM ist eines von sechs klinischen Krebsregistern in Bayern und umfasst in seinem Einzugsgebiet ca. 4,81 Millionen Einwohner [232].

Ziel war die Erstellung einer Datenbank, die als Grundlage zur Berechnung und Auswertung von medizinisch relevanten Fragestellungen in diesem Kollektiv dienen sollte. Als Ausschlusskriterien galten das Vorhandensein eines Zweitmalignoms sowie eine Tumorphistologie, die eine andere als die adenokarzinomatöse Differenzierung zeigte. Unter Berücksichtigung oben aufgeführter Ausschlusskriterien konnten 228 Patienten, die von insgesamt 19 verschiedenen Instituten und Klinikeinrichtungen gemeldet wurden, zur Auswertung herangezogen werden.

In die Untersuchung eingehende Daten waren Kenntnisse über Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Primärdiagnose KRK, Datum des erstmaligen Auftretens einer extrakraniellen Metastasierung, Datum der erstmals festgestellten ZNS-Metastasierung und das Todesdatum. Ebenfalls wurden Daten zu den Tumorcharakteristika erhoben, darunter die Lokalisation des Primarius, die Lokalisation der Fernmetastasen, die Tumorphistologie, die Tumordinfiltrationstiefe (pT), der Lymphknotenstatus (pN), das Vorhandensein einer Fernmetastasierung (M), das entsprechende UICC-Stadium und das Tumorgrading. Des Weiteren wurden, soweit vorhanden, Angaben bezüglich Therapieverfahren berücksichtigt. Darunter das OP-Verfahren des Primarius und der Resektionszustand (R-Status). Daten bezüglich einer durchgeführten neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie des KRK-Primarius waren leider nur spärlich vorhanden. Auch konnten aus der Datenbank keine Angaben über ECOG bzw. KPS des Patienten und der lokalen oder systemischen Therapie der ZNS-Metastasierung gezogen werden.

Bei unvollständigen Datenangaben wurden diese, soweit möglich, per Telefonkonsultation der betreuenden Kliniken oder Hausärzte eingeholt.

Für die Durchführung der Studie lag ein bewilligtes Ethikvotum durch die lokale Ethikkommission vor (Zulassungsnummer 505-11).

3.1.2 Patientengruppierung

Analog des klinischen Krankheitsverlaufs sowie des extra- und intrakraniellen Metastasierungsverhaltens wurde das Patientenkollektiv in sechs klinische Subgruppen unterteilt (Abb. 6).

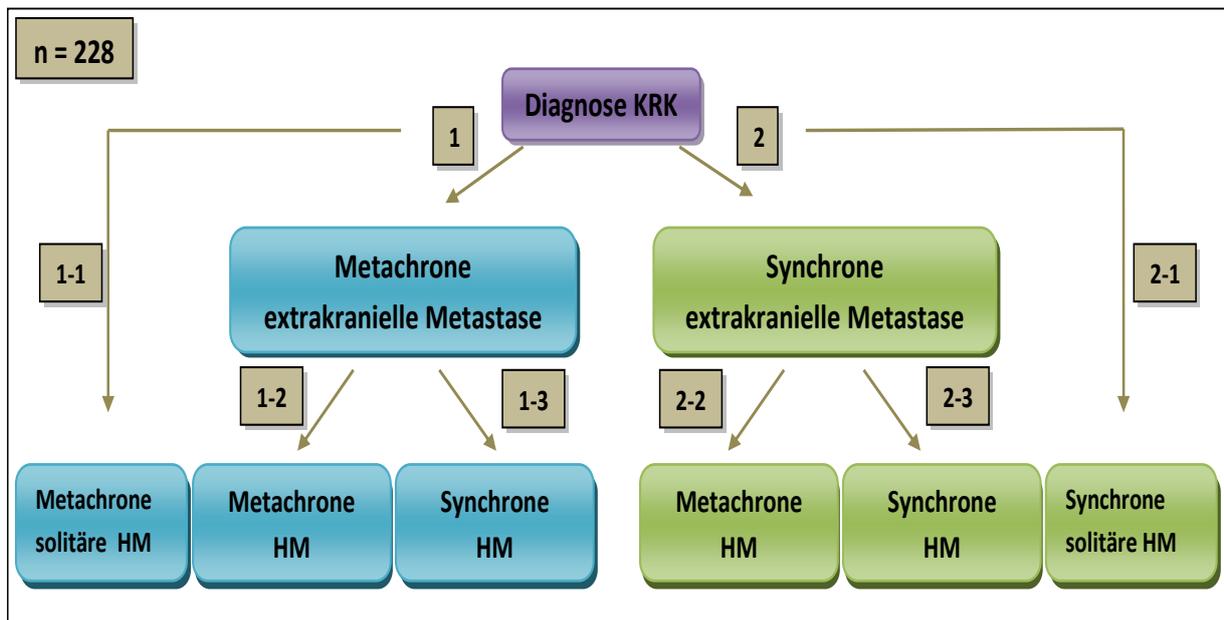


Abbildung 6: Klinische Subgruppen anhand des zeitlichen Metastasierungsverhaltens
 Sechs klinische Subgruppen nach metachronem vs. synchronem Auftreten von extrakraniellen Metastasen bzw. intrakraniellen Metastasen.
 KRK: Kolorektales Karzinom, HM: Hirnmetastase/ZNS-Metastase

Zuerst wurden alle Patienten hinsichtlich des Auftretens extrakranieller Metastasen in eine Gruppe (Gr.) mit metachroner extrakranieller Metastasierung (Gruppe 1-2 und 1-3) und einer Gruppe mit synchroner extrakranieller Metastasierung (Gruppe 2-2 und 2-3) eingeteilt. Anschließend wurden die Patienten jeder Gruppe weiter eingeteilt bezüglich ihres Auftretens synchroner oder metachroner ZNS-Metastasen. Eine Sonderstellung nahmen die Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung ein, die im Verlauf ihrer Erkrankung keine extrakraniellen Metastasen entwickelten (Gruppe 1-1 und 2-1).

Bei der Einteilung der solitären ZNS-Metastasen (Gruppe 1-1 und 2-1) bezieht sich die Einteilung metachrone vs. synchrone ZNS-Metastasierung auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose

des KRK. Hingegen bezieht sich die Einteilung metachrone vs. synchrone ZNS-Metastasierung in den Gruppen mit extrakraniellen Metastasen (Gruppe 1-2, 1-3, 2-2, 2-3) auf das Diagnosedatum der extrakraniellen Metastasen. Eine Zeitspanne von 30 Tagen wurde als Grenze für die metachrone oder synchrone Kategorienzuteilung angesehen.

3.1.3 Long term survivor

In einem weiteren Schritt wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich der Überlebensdauer nach Diagnose der ersten ZNS-Metastase in weitere Gruppen eingeteilt. Dabei wurden drei Gruppen wie folgt generiert:

1. Gruppe: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastase bis Tod < 6 Monate (Mo)
2. Gruppe: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastase bis Tod ≥ 6 Mo bis < 12 Mo
3. Gruppe: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastase bis Tod ≥ 12 Mo

Analog der Arbeit von Farnell et al. [185] entspricht die Gruppe 3 mit einem Überleben von ≥ 12 Monaten nach Diagnose der ZNS-Metastase den Langzeitüberlebenden („Long term survivor“ (LTS)). Das heißt sie bilden die Gruppe, die entgegen statistischer und studienbelegter Aussagen auch nach der Diagnose einer ZNS-Metastasierung noch besonders lange lebt.

3.2 Statistik

3.2.1 Gesamtüberleben

Im Vordergrund der statistischen Auswertungen der Studie stand als wichtigster Endpunkt das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Dieses wurde für drei verschiedene Zeitspannen wie folgt angegeben und berechnet (s.a. Abb. 7):

Das OS-1 wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose KRK an bis zum Tod berechnet. Das OS-2 stellte den Zeitpunkt ab dem Auftreten der ersten extrakraniellen Fernmetastasierung bis zum Tod dar. Das OS-3 spiegelte den Zeitraum ab der ersten ZNS-Metastasierung bis zum Tod wider. Eine Sonderstellung nahmen die Subgruppen der solitären ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1 und 2-1, s.a. Abb. 6) ein: In der Gruppe der metachronen solitären ZNS-Metastasen (Gr. 1-1) ist das OS-2 identisch mit dem OS-3; in der Gruppe der synchronen solitären ZNS-Metastasen

(Gr. 2-1) ist das OS-1 identisch mit dem OS-3 (OS-2 entfällt in diesem Fall).

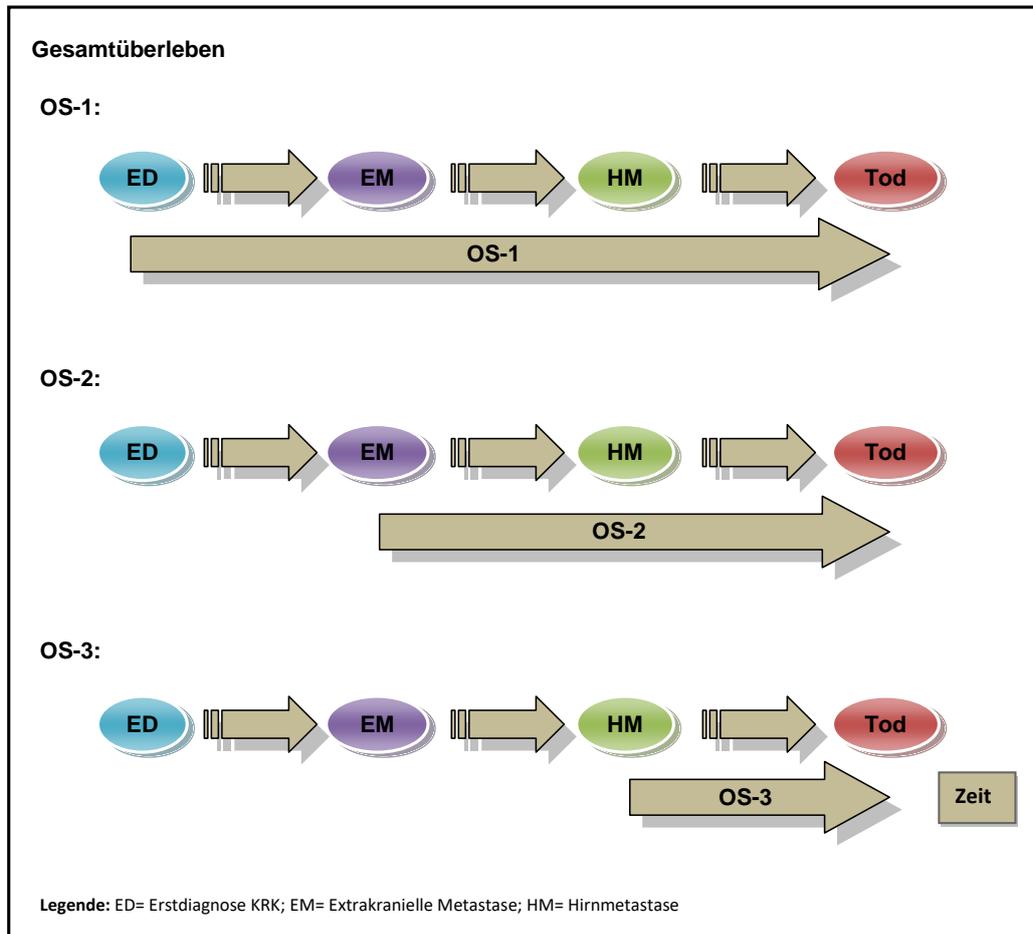


Abbildung 7: Definitionen für OS-1, OS-2 und OS-3 nach [193]

OS-1: Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose KRK; OS-2: Überleben ab dem Zeitpunkt der ersten extrakraniellen Metastasierung; OS-3: Überleben ab dem Zeitpunkt der ersten ZNS-Metastasierung.

3.2.2 Eingesetzte statistische Tests und Auswertung

Die Erstellung der Patientendatenbank erfolgte mit dem Programm Microsoft® Office Excel 2007. Die statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS® Version 21 für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Alle durchgeführten statistischen Tests wurden bei einem Signifikanzniveau α von 5% ($p < 0,05$) als signifikant angesehen. Die Auswertung des medianen Gesamtüberlebens wurde mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt und teils graphisch dargestellt. Dies erfolgte jeweils für das OS-1, OS-2 und OS-3. Der Einfluss einzelner unabhängiger Variablen auf das Gesamtüberleben der Patienten wurde in der univariaten Analyse mit dem Cox-Regressionsmodell ermittelt. Hierbei

wurde die Hazard Ratio (HR), das dazugehörige 95%- Konfidenzintervall und der p-Wert angegeben. Zur Berechnung der HR wurde jeweils die erste Variable einer Kategorie als Referenzvariable angegeben.

Für die multivariate Analyse des Gesamtkollektivs wurde ebenfalls das Cox-Regressionsmodell verwendet. Dieses erfolgte nach dem Rückwärtseliminationsverfahren. Dabei gingen aus der univariaten Analyse alle signifikanten Variablen sowie solche mit einem Signifikanzniveau von $<0,1$ in die multivariate Berechnung mit ein. Eine multivariate Analyse wurde bei der Gruppe der Long term survivor aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht durchgeführt.

Im Falle einer zu geringen Patientenzahl in einer Kategorie wurden einige Variablen für die statistische Analyse dichotomisiert. Zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen bestimmter Merkmale wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson (χ^2) verwendet und der entsprechende p-Wert berechnet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Die der vorliegenden Analyse zugrundeliegenden Patienten- und Tumorcharakteristika sowie die operativen Therapieverfahren des Primarius sind in Tabelle 5-7 zusammengefasst. Insgesamt wurden 228 Patienten mit mKRRK und ZNS-Metastasen rekrutiert, darunter 134 (58,8%) männliche und 94 (41,2%) weibliche. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 63 Jahre (range: 27-94 Jahre) und bei Diagnose der ZNS-Metastasierung 66 Jahre (range: 28-97 Jahre). Der Primärtumor war hauptsächlich im linken Kolon lokalisiert (n=173; 75,9%) und dort vor allem im Rektum (n=113; 49,6%; (Rektosigmoidaler Übergang und multifokale Karzinome nicht mitgezählt)). Innerhalb des Rektums war die Primärtumorverteilung nahezu auf alle Drittel gleich verteilt mit einer nicht signifikant erhöhten Anzahl im mittleren Rektumdrittel. Nahezu zwei Drittel der Patienten präsentierten sich bei Erstdiagnose mit einem T3 oder T4 Tumorstadium (n=144; 63,2%) und einem G2-Tumorgrading (n=145; 63,6%). Bei Erstdiagnose waren 126 Patienten (55,3%) noch ohne Fernmetastasierung (M0). Eine solitäre ZNS-Metastasierung trat bei 31 Patienten (13,6%) auf, alle anderen Patienten (n=197; 86,4%) wiesen weitere extrakranielle Metastasen auf.

Tabelle 5: Patientencharakteristika (Gesamtkollektiv)

Charakteristika	n	%
Gesamt	228	100,0
Geschlecht		
Frauen	94	41,2
Männer	134	58,8
Alter bei ED (Jahre)		
Median		63
Range		27-94
≤65	142	62,3
>65	86	37,7
Alter bei Diagnose ZNS-Metastase (Jahre)		
Median		66
Range		28-97
Primärtumor		
Kolon	102	44,7
Rektum	126	55,3
Lokalisation Primarius		
Rechtes Kolon	49	21,5
Zökum	16	7,0
Kolon ascendens	25	11,0
rechte Kolonflexur	4	1,8
Kolon transversum	4	1,8
Linkes Kolon	173	75,9
linke Kolonflexur	2	0,9
Kolon descendens	9	3,9
Kolon sigmoideum	38	16,7
Rektosigmoidaler Übergang	11	4,8
Rektum	113	49,6
Oberes Drittel (>12 cm)	25	11,0
Mittleres Drittel (7,5-12 cm)	38	16,7
Unteres Drittel (4-7,5 cm)	30	13,2
Unbekannt	20	8,8
Doppel-Ca/Multifokales Primär-Ca	5	2,2
Unbekannt	1	0,4
Metastasierung		
EM + ZNS-Metastase	197	86,4
ZNS-Metastase ohne EM (=solitäre HM)	31	13,6

Fortsetzung Tabelle 5: Patientencharakteristika (Gesamtkollektiv)

Charakteristika	n	%
Gesamt	228	100,0
Lokalisation extrakranielle Metastasen (n=197)		
Leber	102	44,7
nur Leber	63	27,6
nur Leber+Lunge	22	9,6
Leber+andere* ¹ (ohne Lunge)	8	3,5
Leber+Lunge+andere* ²	9	3,9
Lunge	96	42,1
nur Lunge	55	24,1
nur Lunge+andere* ³ (ohne Leber)	10	4,4
nur Lymphknoten	3	1,3
nur Knochen	6	2,6
nur Peritoneum	13	5,7
Andere* ⁴	8	3,5
Lokalisation ZNS-Metastase		
Gehirn/ ZNS	210	92,1
Zerebellum	9	3,9
Zerebrum	2	0,9
Hirnnerven	1	0,4
Medulla oblongata	1	0,4
Zerebrale Hirnhäute	2	0,9
Rückenmark	3	1,3
Extrakranielle Metastasierung (n=197)		
synchron (<i>in Bezug auf ED</i>)	97	42,5
metachron	100	43,9
ZNS-Metastasierung (n=228)		
synchron (<i>in Bezug auf ED</i>)	21	9,2
metachron	207	90,8
<p>*¹: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, Pankreas *²: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, weibliche Adnexe, Haut *³: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, Nebenniere *⁴: Andere (Einzelnen oder in Kombination vorkommend): Weibliche Adnexe, Nebenniere, Harntrakt, Nebennierenrinde, Herz, Haut, Niere ED: Erstdiagnose, HM: Hirnmetastase/ZNS-Metastase, EM: Extrakranielle Metastasierung, Ca: Karzinom</p>		

Tabelle 6: Tumorcharakteristika (Gesamtkollektiv)

Tumorcharakteristika	n	%
	228	100
T-Status (Primarius)		
T1	9	3,9
T2	13	5,7
T3	99	43,4
T4	45	19,7
Tx	1	0,4
Unbekannt	61	26,8
N-Status (Primarius)		
N0	40	17,5
N1	55	24,1
N2	68	29,8
Nx	3	1,3
Unbekannt	62	27,2
M-Status (Primarius)		
M0	126	55,3
M1	102	44,7
Tumorstadium bei ED		
UICC I	10	4,4
T1N0M0	6	2,6
T1NxM0	1	0,4
T2N0M0	3	1,3
UICC II	21	9,2
T3N0M0	17	7,5
T4N0M0	4	1,8
UICC III	56	24,6
T1N1M0	0	0
T1NxM0	1	0,4
T1N2M0	0	0
T2N1M0	4	1,8
T2N2M0	1	0,4
T3N1M0	18	7,9
T3N2M0	20	8,8
T4N1M0	5	2,2
T4N2M0	7	3,1
UICC IV	102	44,7
T1N0M1	1	0,4
T1N1M1	0	0
T1N2M1	0	0
T2N0M1	1	0,4
T2N1M1	0	0
T2N2M1	4	1,8
T3N0M1	6	2,6
T3N1M1	17	7,5
T3N2M1	21	9,2
T4N0M1	3	1,3
T4N1M1	11	4,8
T4N2M1	15	6,6
TxNxM1	23	10,1
Unbekannt	39	17,1

Fortsetzung Tabelle 6: Tumorcharakteristika (Gesamtkollektiv)

Tumorcharakteristika	n	%
Tumordifferenzierung		
G1	1	0,4
G2	145	63,6
G3	66	28,9
Gx	6	2,6
Unbekannt	10	4,4
Tumorhistologie		
Adenokarzinom	209	91,7
Muzinöses Adenokarzinom	15	6,6
Unbekannt	4	1,8
Residualtumor (OP Primarius)		
R0	112	49,1
R1	8	3,5
R2	20	8,8
RX	3	1,3
Unbekannt	85	37,3

ED: Erstdiagnose, T: Tumorinfiltrationstiefe, N: Lymphknoten(status), M: Metastasierungs(status), UICC: Union Internationale Contre le Cancer, G: Grading, R: Resektionsstatus

Tabelle 7: OP-Verfahren KRK-Primarius (Gesamtkollektiv)

Therapie	n	%
OP des Primarius		
Ja	223	97,8
Nein	5	2,2
OP-Verfahren		
Hemikolektomie rechts	42	18,4
Hemikolektomie links	19	8,3
Sigmaresektion	13	5,7
Rektum-OP	109	47,8
- anteriore Rektumresektion		
- tiefe anteriore Rektumresektion		
- totale mesorektale Exzision		
- abdominoperineale Rektumexstirpation		
- Hartmann OP		
- Rektumexstirpation		
Kolektomie/ subtotale Kolektomie	5	2,2
Tumorektomie (= nicht onkologische Resektion)	9	3,9
palliative OP	7	3,1
Mehrfach-OP: Sigmaresektion + Rektum-OP	7	3,1
Mehrfach-OP: Hemikolektomie re. + Rektum-OP	1	0,4
Mehrfach-OP: Hemikolektomie li. + Rektum-OP	2	0,9
Unbekannt	9	3,9

OP: Operation

4.2 Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit der Lokalisation des Primarius

In der Kreuztabelle (Tab. 8) ist die Häufigkeitsverteilung extrakranieller Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius sowie deren Assoziation zur syn- und metachronen extra- und intrakraniellen Metastasierung aufgelistet. Patienten mit Primärtumor im Rektum wiesen häufiger Lungenmetastasen (n=46; 20,2%) auf als Patienten mit Kolonkarzinom (n=19; 8,3%; p=0,03). Kolonkarzinome metastasierten häufiger in die Leber (n=37; 16,2%) als in die Lunge (n=19; 8,3%; p=0,03). Gleich viele Primarien aus Kolon und Rektum metastasierten in Leber und Lunge gleichzeitig (n=15; 6,6% vs. n=16; 7,0%).

Tabelle 8: Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit vom Primarius

		Metastasenlokalisierung						Gesamt		X ² -Test		
		Leber		Lunge		Leber + Lunge		Andere*1		p-Wert		
		n	%	n	%	n	%	n	%			
Primarius	Kolon	37	16,2	19	8,3	15	6,6	31	13,6	102	44,7	0,030
	Rektum	34	14,9	46	20,2	16	7,0	30	13,2	126	55,3	
Gesamt		71	31,1	65	28,5	31	13,6	61	26,8	228	100,0	
		Synchrone vs. metachrone EM*2				Gesamt		X ² -Test				
		Synchrone EM		Metachrone EM		Gesamt		p-Wert				
		n	%	n	%	n	%					
Primarius	Kolon	53	26,9	36	18,3	89	45,2	0,009				
	Rektum	44	22,3	64	32,5	108	54,8					
Gesamt		97	49,2	100	50,8	197	100,0					
		Metastasenlokalisierung						Gesamt		X ² -Test		
		Lunge		Leber		Leber + Lunge		Gesamt		p-Wert		
		n	%	n	%	n	%	n	%			
Metachrone EM*2		53	31,7	21	12,6	9	5,4	83	49,7	<0,001		
Synchrone EM		12	7,2	50	29,9	22	13,2	84	50,3			
Gesamt		65	38,9	71	42,5	31	18,6	167	100,0			
		Metastasenlokalisierung						Gesamt		X ² -Test		
		Lunge		Leber		Leber + Lunge		Gesamt		p-Wert		
		n	%	n	%	n	%	n	%			
Synchrone HM*2		2	1,2	5	3,0	8	4,8	15	9,0	0,001		
Metachrone HM		63	37,7	66	39,5	23	13,8	152	91,0			
Gesamt		65	38,9	71	42,5	31	18,6	167	100,0			

- EM: Extrakranielle Metastasierung, HM: Hirn-/ZNS-Metastasierung, x²: Chi-Quadrat Test nach Pearson
- *1Andere: Solitäre ZNS-Metastasen (n=31), Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, weibliche Adnexe, Haut, Pankreas, Niere, Nebenniere, Nebennierenrinde, Harntrakt, Herz
- *2:in Bezug zur Erstdiagnose kolorektales Karzinom

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden Patienten mit Kolonkarzinom häufiger mit synchronen extrakraniellen Metastasen (n=53; 26,9%) diagnostiziert, während Patienten mit Rektumkarzinom häufiger mit metachronen extrakraniellen Metastasen (n=64; 32,5%; p=0,009) diagnostiziert wurden. Zudem traten Lungenmetastasen häufiger metachron (n=53; 31,7%) und Lebermetastasen häufiger synchron (n=50; 29,9%; p<0,001) auf. Eine synchrone ZNS-Metastasierung trat bei Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen (n=8; 4,8%) häufiger auf als bei Patienten mit nur Lebermetastasen (n=5; 3,0%) und Patienten mit nur Lungenmetastasen (n=2; 1,2%), wenngleich auch die Patientenzahl der synchronen ZNS-Metastasierung sehr gering war.

4.3 Überlebenszeitanalysen

4.3.1 Gesamtüberleben ab KRK-Erstdiagnose, ab Diagnose Fernmetastasierung und ab Diagnose ZNS-Metastasierung

Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs wurde ab der Erstdiagnose des KRK (OS-1), ab Diagnose der ersten extrakraniellen Fernmetastasierung (OS-2) und ab Diagnose der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3) bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache berechnet (Tab. 9, Abb. 7 und 8). Für das Gesamtkollektiv betrug das mediane OS-1 35,6 Monate, das mediane OS-2 16,5 Monate und das mediane OS-3 2,0 Monate. Die mediane Zeitspanne von der Erstdiagnose KRK bis zur Entwicklung der ersten ZNS-Metastase betrug für das Gesamtkollektiv 29,2 Monate. Die mediane Zeitspanne von Diagnose der ersten extrakraniellen Metastasierung bis zur ersten ZNS-Metastase betrug 10,8 Monate.

Tabelle 9: Medianes Gesamtüberleben (Gesamtkollektiv, n=228)

	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	95%-KI (Monate)
OS-1	35,6	30,1 - 41,1
OS-2	16,5	13,9 - 19,1
OS-3	2,0	1,5 - 2,5

Tabelle 10 zeigt die Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs (n=228) nach 6 Monaten, sowie 1, 2 und 5 Jahren unterteilt nach OS-1, OS-2 und OS-3. Ab Diagnose der ersten Fernmetastasierung (OS-2) lag die 6-Monatsüberlebensrate bei 76,3%, die 1-Jahresüberlebensrate (JÜR) bei 57,5%, die 2-JÜR bei 36,8% und die 5-JÜR bei 5,7%. Ab dem

Zeitpunkt der ersten ZNS-Metastasierung betrug die 6-Monatsüberlebensrate 26,8%, die 1-JÜR 11%, die 2-JÜR 2,6% und die 5-JÜR 0,4%. Nur ein Patient lebte nach Diagnose der ZNS-Metastase länger als 5 Jahre.

Tabelle 10: Überlebensraten (Gesamtkollektiv, n=228)

Überlebensrate	6-Monate		1 Jahr		2 Jahre		5 Jahre	
	N	%	N	%	N	%	n	%
OS-1	215	94,3	190	83,3	145	63,6	40	17,5
OS-2	174	76,3	131	57,5	84	36,8	13	5,7
OS-3	61	26,8	25	11,0	6	2,6	1	0,4

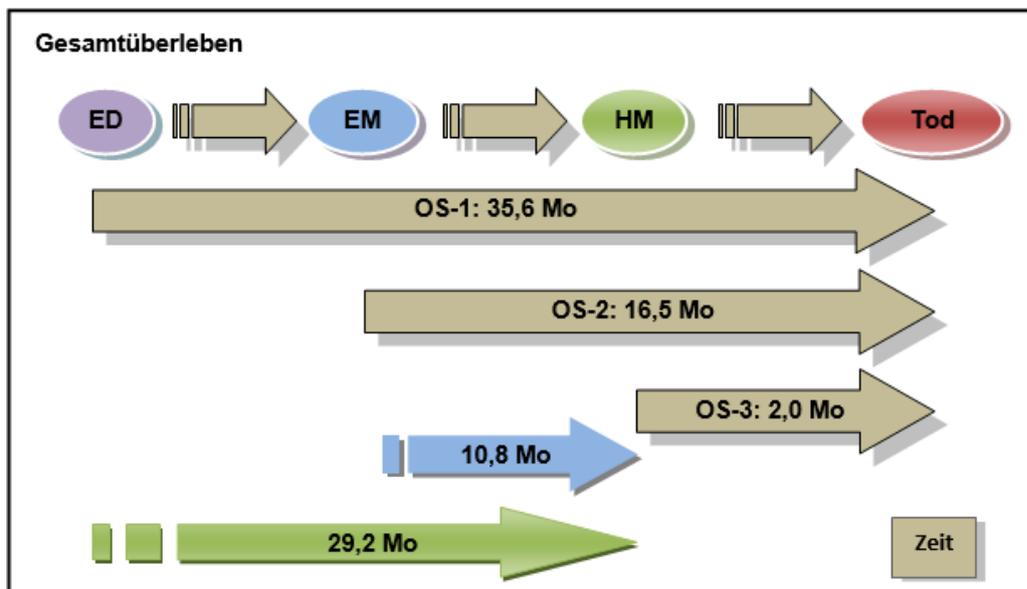


Abbildung 8: Überlebenszeit-Analyse von 228 KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen
OS-1: Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2: Überleben ab extrakranieller Metastasierung; OS-3: Überleben ab ZNS-Metastasierung. ED= Erstdiagnose; EM= extrakranielle Metastasierung; HM= Hirnmetastase/ZNS-Metastase. Blauer Pfeil: Zeitspanne von erster extrakranieller Metastasierung bis erster ZNS-Metastasierung. Grüner Pfeil: Zeitspanne von Erstdiagnose KRK bis ZNS-Metastasierung

4.3.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie extrakraniell Metastasierungsmuster

Mittels univariater Analyse wurde der prognostische Einfluss nachfolgend aufgelisteter patienten- und tumorassoziierter Parameter auf das jeweilige Gesamtüberleben (OS-1, OS-2 und OS-3 (Tab 11)) berechnet:

- Alter bei ED
- Geschlecht
- Tumordinfiltrationstiefe (pT-Stadium)
- Lymphknotenstatus (pN-Status)
- Metastasierungsstatus bei ED (M-Status)
- UICC-Stadium
- Grading
- Resektionszustand des Primarius (R-Status)
- Lokalisation des Primarius
- Lokalisation der Fernmetastasen

Alter: In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob dem Alter zum Zeitpunkt der ED hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens eine prognostische Bedeutung zukommt (s.a. Tab. 11). Sowohl OS-1, OS-2 und OS-3 sind bei Patienten ≤ 65 Jahren länger im Vergleich zu Patienten > 65 Jahren. Beim OS-1 zeigte sich ein Unterschied von 11,2 Monaten, beim OS-2 von 9,3 Monaten und beim OS-3 von 0,8 Monaten. Statistisch wurde das Signifikanzniveau nur für das OS-2 erreicht (≤ 65 J: 19,6 Mo vs. > 65 J: 10,3 Mo; $p=0,001$), wobei sich für OS-1 und OS-3 ein Trend zeigte, der nahe dem Signifikanzniveau lag.

Geschlecht: Im OS-1 zeigte sich ein Überlebensvorteil für das männliche Geschlecht von 9 Monaten, was sich jedoch nicht in statistischer Signifikanz ausdrückte. Im OS-2 und OS-3 blieb das Geschlecht ebenfalls ohne prognostische Relevanz, obwohl auch hier Männer tendenziell länger überlebten als Frauen.

Tumordinfiltrationstiefe: Patienten mit T3-Tumorstatus hatten mit 17,3 Monaten ein längeres medianes Überleben ab Diagnose mKRR (OS-2) als Patienten mit T1-, T2- und T4-Status (9,7 Mo; 9,2 Mo; 11,8 Mo; s.a. Tab. 12). Aufgrund geringer Patientenzahlen wurde jedoch bei der Überlebenszeitanalyse eine Variablendichotomisierung (T1/2/3 vs. T4) durchgeführt. Der T-Status war für das OS-1, nicht jedoch für das OS-3 ein unabhängiger Prognosefaktor.

Tabelle 11: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3) nach Patienten- und Tumorcharakteristika

Patienten- und Tumorcharakteristika	N	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
Alter^a	228									
≤ 65 Jahre	142	37,9			19,6			2,3		
> 65 Jahre	86	26,7 (11,2)	1,27 (0,97-1,67)	0,079	10,3 (9,3)	1,57 (1,20-2,06)	0,001	1,5 (0,8)	1,31 (1,00-1,72)	0,055
Geschlecht	228									
Männlich	134	38,1			17,1			2,2		
Weiblich	94	29,1 (9,0)	1,25 (0,96-1,62)	0,104	14,9 (2,2)	0,93 (0,71-1,22)	0,596	1,9 (0,3)	0,94 (0,72-1,22)	0,617
TNM^a										
T-Status	166									
T1+T2+T3	121	39,5			16,5			1,9		
T4	45	24,3 (15,2)	1,46 (1,03-2,06)	0,031	11,8 (4,7)	1,08 (0,76-1,52)	0,682	1,7 (0,2)	1,03 (0,73-1,46)	0,857
N-Status	163			<0,001			0,033			0,678
N0 (<i>Referenz</i>)	40	52,4	- (-)	-	34,5	- (-)	-	2,2	- (-)	-
N1	55	35,0 (17,4)	1,50 (0,99-2,26)	0,057	11,8 (22,7)	1,63 (1,08-2,46)	0,021	1,5 (0,7)	0,89 (0,59-1,35)	0,58
N2	68	23,6 (28,8)	2,32 (1,56-3,47)	<0,001	14,2 (20,3)	1,63 (1,09-2,43)	0,017	2,3 (-0,1)	1,05 (0,71-1,55)	0,82
M-Status	228									
M0	126	44,2			11,1			2,7		
M1	102	17,5 (26,7)	2,22 (1,70-2,90)	<0,001	17,5 (-6,4)	0,68 (0,52-0,89)	0,005	1,5 (1,2)	1,35 (1,03-1,75)	0,027
UICC^a	189									
I + II + III	87	44,4			11,1			2,4		
IV	102	17,5 (26,9)	2,31 (1,72-3,09)	<0,001	17,5 (-6,4)	0,70 (0,52-0,93)	0,015	1,5 (0,9)	1,26 (0,94-1,68)	0,117
Grading^a	212									
G1+G2	146	39,5			17,4			2,0		
G3	66	24,4 (15,1)	1,61 (1,20-2,16)	0,002	11,2 (6,2)	1,42 (1,05-1,90)	0,021	1,6 (0,4)	1,14 (0,85-1,53)	0,374
Resektionszustand	140									
R0	112	39,2			15,4			2,0		
R1+R2	28	15,4 (23,8)	2,78 (1,80-4,30)	<0,001	15 (0,4)	1,08 (0,71-1,64)	0,729	1,5 (0,5)	1,29 (0,85-1,97)	0,227

Fortsetzung Tabelle 11: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3) nach Patienten- und Tumorcharakteristika

Patienten- und Tumorcharakteristika	N	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
Lokalisation Primarius (1)	228									
Kolon	102	31,0			14,3			1,7		
Rektum	126	37,6 (-6,6)	0,88 (0,68-1,15)	0,375	17,7 (-3,4)	0,90 (0,69-1,16)	0,408	2,3 (-0,6)	0,75 (0,57-0,98)	0,034
Lokalisation Primarius (2)^b	222									
Rechtes Kolon	49	22,2			11,2			1,5		
Linkes Kolon	173	36,9 (14,7)	0,81 (0,58-1,11)	0,191	17,9 (-6,7)	0,69 (0,50-0,96)	0,026	2,2 (-0,7)	0,76 (0,55-1,04)	0,087
Lokalisation Fernmetastase										
Lokalisation Metastase (1)				<0,001			0,002			0,115
Lunge (Referenz)	65	43,9	- (-)	-	19,6	- (-)	-	3,8	- (-)	-
Leber	71	34,6 (9,3)	1,74 (1,23-2,47)	0,002	27,1 (-7,5)	0,74 (0,53-1,04)	0,08	1,1 (2,7)	1,46 (1,04-2,06)	0,028
Leber + Lunge	31	15,4 (28,5)	2,87 (1,86-4,44)	<0,001	10,4 (9,2)	1,71 (1,11-2,63)	0,015	2,2 (1,6)	1,47 (0,95-2,26)	0,083
Keine Lunge	132	35,0 (8,9)	1,62 (1,20-2,20)	0,002	17,1 (2,5)	0,97 (0,72-1,31)	0,849	1,5 (2,3)	1,35 (1,00-1,82)	0,052
Lokalisation Metastase (2)				<0,001			<0,001			0,082
Leber (Referenz)	71	34,6	- (-)	-	27,1	- (-)	-	1,1	- (-)	-
Leber + Lunge	31	15,4 (19,2)	1,65 (1,08-2,52)	0,021	10,4 (16,7)	2,20 (1,43-3,38)	<0,001	2,2 (-1,1)	1,01 (0,66-1,54)	0,970
Keine Leber	126	39,8 (-5,2)	0,69 (0,51-0,93)	0,015	10,4 (16,7)	1,60 (1,19-2,14)	0,002	2,6 (-1,5)	0,74 (0,55-0,99)	0,045

p-Wert <0,05 fett markiert. Erste Variable einer Kategorie entspricht Referenzvariable. Zeitangaben in medianen Monaten.

Abkürzungen: KRK = kolorektales Karzinom; n = Anzahl; (Δ) = Differenz der Überlebenszeit in Bezug zur Referenzvariable; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung; TNM = Tumor-, Lymphknoten-, Metastasierungsstatus; UICC = Union Internationale Contre le Cancer

^a Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose KRK

^b Für genaue Einteilung der Primärtumorlokalisierung in rechtes vs. linkes Kolon s.a. Tab. 5

Tabelle 12: Medianes Gesamtüberleben nach Tumordinfiltrationstiefe

	T1		T2		T3		T4	
	n	Überleben (Monate)						
OS-1	9	56,9	13	43,9	99	36,9	45	24,3
OS-2	9	9,7	13	9,2	99	17,3	45	11,8
OS-3	9	1,9	13	1,8	99	2,0	45	1,7

Lymphknotenstatus: Patienten mit N2-Status lebten ab ED des KRK (OS-1) kürzer als Patienten mit N0-Status (23,6 Mo vs. 52,4 Mo; $p < 0,001$). Für Patienten mit N1-Status lag der Unterschied für das OS-1 in der Nähe des Signifikanzniveaus ($p = 0,057$). Patienten mit N0-Status wiesen ein längeres OS-2 auf als Patienten mit N1-Status (34,5 Mo vs. 11,8 Mo; $p = 0,021$) und als Patienten mit N2-Status (34,5 Mo vs. 14,2 Mo, $p = 0,017$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS-3 in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus.

Metastasierungsstatus: Der Metastasierungsstatus ergab sich in allen Überlebenskategorien (OS-1 bis OS-3) als unabhängiger prognostischer Faktor. Beim OS-2 hatten allerdings Patienten mit M1-Status eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als Patienten mit M0-Status (17,5 Mo vs. 11,1 Mo; $p = 0,005$). Ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung (OS-3) waren umgekehrt Patienten mit M0-Status bei ED mit einer längeren medianen Überlebenszeit assoziiert als Patienten mit M1-Status (2,7 Mo vs. 1,5 Mo; $p = 0,027$).

UICC-Stadium: Patienten im Stadium UICC I hatten ein kürzeres OS-2 als Patienten im Stadium II, III oder IV (1,6 Mo vs. 31,6 Mo vs. 10,4 Mo vs. 17,5 Mo; Tab. 13). Dieses Verhältnis zeigte sich annähernd auch für das OS-3 (1,6 Mo vs. 3,4 Mo vs. 2,4 Mo vs. 1,5 Mo; Tab 13). Das UICC-Stadium hatte analog zum M-Status eine prognostische Relevanz für das OS-2. So lebten Patienten ab Fernmetastasierung mit UICC Stadium IV länger als Patienten mit Stadium I/II/III (17,5 Mo vs. 11,1 Mo; $p = 0,015$). Für das UICC-Stadium IV ergaben sich eine 1-JÜR von 66,7%, eine 2-JÜR von 39,2% und eine 5-JÜR von 8,8% ab Erstdiagnose KRK.

Tabelle 13: Medianes Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

	UICC I		UICC II		UICC III		UICC IV	
	n	Überleben (Monate)	n	Überleben (Monate)	n	Überleben (Monate)	n	Überleben (Monate)
OS-1	10	56,9	21	52,4	56	41,7	102	17,5
OS-2	10	1,6	21	31,6	56	10,4	102	17,5
OS-3	10	1,6	21	3,4	56	2,4	102	1,5

Grading: Hier ist zu berücksichtigen, dass nur ein Patient ein G1-Karzinom aufwies, alle anderen zeigten eine G2- oder G3-Differenzierung (s.a. Tab. 6). Das Tumorgrading stellte für das OS-1 und OS-2 einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Keinen Einfluss hatte das Grading auf das OS-3 (G1/2: 2,0 Mo vs. G3: 1,6 Mo; $p=0,37$).

Resektionszustand: Der Resektionsstatus hatte keinen Einfluss auf das OS-2 (R0: 15,4 Mo vs. R1/2: 15,0 Mo; $p=0,73$) und OS-3 (R0: 2,0 Mo vs. R1/2: 1,5 Mo; $p=0,23$).

Lokalisation Primarius: Patienten mit Rektumkarzinom hatten im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinom ein tendenziell längeres OS-1 (Rektum: 37,6 Mo vs. Kolon: 31,0 Mo; $p=0,38$) und längeres OS-2 (Rektum: 17,7 Mo vs. Kolon: 14,3 Mo; $p=0,41$), welche allerdings nicht das Signifikanzniveau erreichten. Für das OS-3 wiesen Patienten mit Rektumkarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil auf im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinom (Rektum: 2,3 Mo vs. Kolon: 1,7 Mo; $p=0,034$). Auch die Einteilung der Primärtumorlokalisation in linkes versus rechtes Kolon wurde hinsichtlich einer potentiellen prognostischen Relevanz auf das Gesamtüberleben überprüft. Eine detaillierte Zuordnung der Primärtumorlokalisation in rechtes und linkes Kolon zeigt Tabelle 5. Linksseitig gelegene Karzinome wiesen sich durch ein längeres OS-1 aus als rechtsseitige Karzinome, wenngleich auch nicht signifikant (36,9 Mo vs. 22,2 Mo; $p=0,19$). Ab einsetzender Fernmetastasierung (OS-2) wiesen Patienten mit linksseitigen Kolorektalkarzinomen einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit rechtsseitigen Kolorektalkarzinomen auf (17,9 Mo vs. 11,2 Mo; $p=0,026$). Auch für das OS-3 schienen linksseitige Kolonkarzinom-Patienten tendenziell länger zu leben als rechtsseitige (2,2 Mo vs. 1,5 Mo; $p=0,087$).

Lokalisation Fernmetastasen: Eine isolierte Lungenmetastasierung (ohne gleichzeitige Lebermetastasierung) stellte einen unabhängigen prognostisch günstigen Faktor hinsichtlich des OS-1 dar. So lebten Patienten mit Lungenmetastasen ab Erstdiagnose KRK länger als Patienten mit Lebermetastasen und Patienten ohne Lungenmetastasen (43,9 Mo vs. 34,6 Mo ($p=0,002$); vs. 35,0 Mo ($p=0,002$)). Die korrespondierenden Kaplan-Meier Überlebenskurven sind in Abbildung 9 dargestellt. Eine Lebermetastasierung war mit einem kürzeren OS-1 vergesellschaftet als eine nicht hepatotrope Metastasierung (34,6 Mo vs. 39,8 Mo; $p=0,015$). Des Weiteren galt eine gleichzeitige Leber- und Lungenmetastasierung als ungünstiger Prognosefaktor für das OS-1 im Vergleich zu einer isolierten Leber- oder Lungenmetastasierung (15,4 Mo vs. 34,6 Mo ($p=0,021$); vs. 43,9 Mo ($p<0,001$)). Für das OS-2 betrachtet schien die Lebermetastasierung im Vergleich zur Lungenmetastasierung „vorteilhafter“ zu sein (27,1 Mo vs. 19,6 Mo; $p=0,08$). Auch war eine Lebermetastasierung mit einem längeren OS-2 einhergehend als eine nicht hepatotrope Metastasierung (27,1 Mo vs. 10,4

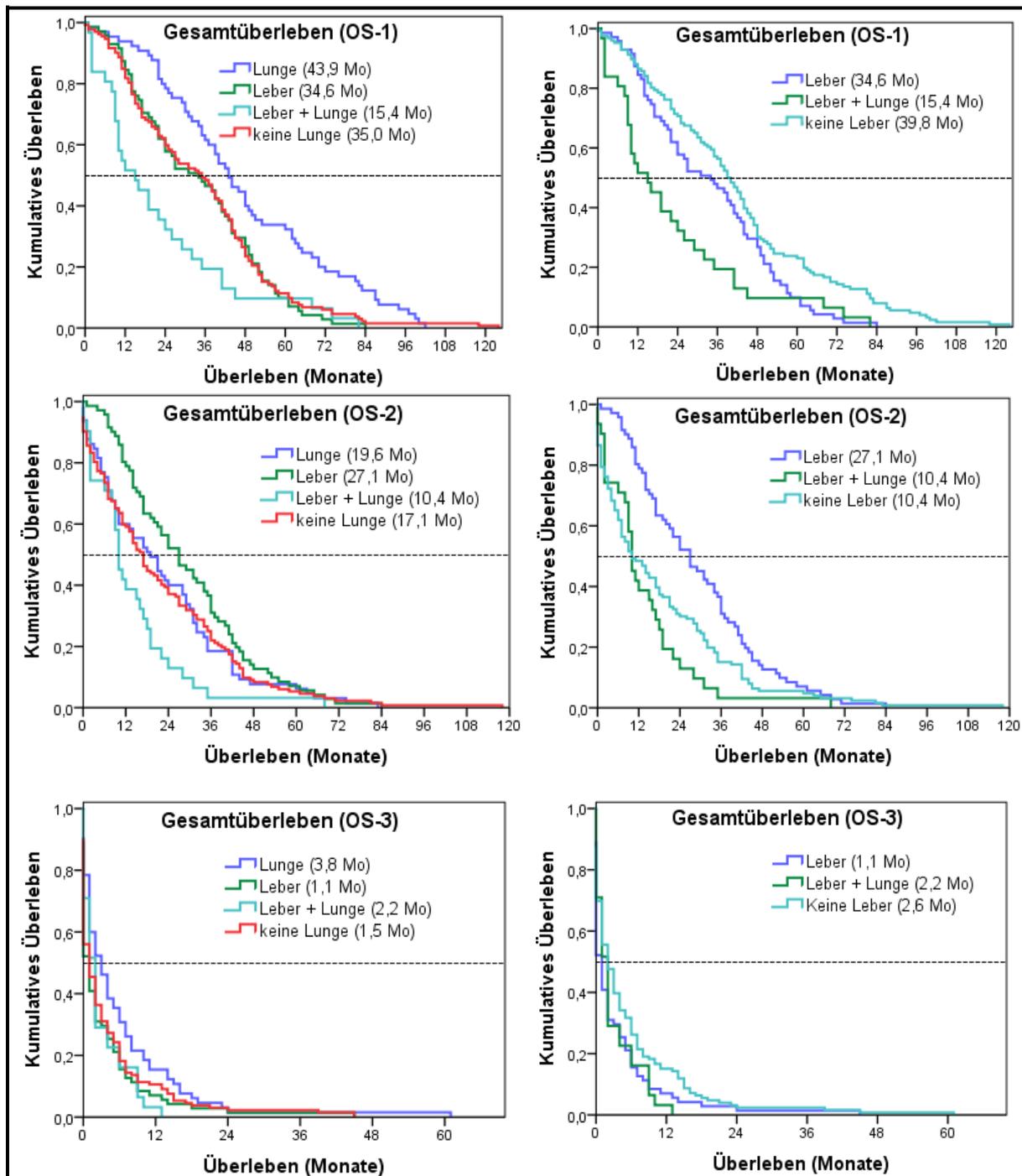


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven für OS-1, OS-2 und OS-3 nach extrakraniellen Metastasenlokalisationen

Kaplan-Meier Überlebenskurven korrespondierend zur univariaten Überlebensanalyse der Kategorie „Lokalisation Fernmetastase“ (Tab. 11). Linke Spalte: „Lokalisation Metastase (1), rechte Spalte „Lokalisation Metastase (2).

Abkürzungen: OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose kolorektales Karzinom; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab erster ZNS-Metastasierung

Mo; $p=0,002$). Die gleichzeitige Leber- und Lungenmetastasierung war auch das OS-2 betreffend ein schlechter Prognosefaktor im Vergleich zu einer isolierten Leber- oder

Lungenmetastasierung (10,4 Mo vs. 27,1 Mo ($p < 0,001$); vs. 19,6 Mo ($p = 0,015$)).

Patienten mit Lungenmetastasen tendierten dazu, ab Diagnose der ZNS-Metastasierung (OS-3) länger zu leben als Patienten mit Lebermetastasen (3,8 Mo vs. 1,1 Mo; $p = 0,115$ (globaler Test)).

Eine Tendenz zu einem längeren OS-3 zeigten auch Patienten ohne Lebermetastasen im direkten Vergleich zu Patienten mit Lebermetastasen (2,6 Mo vs. 1,1 Mo; $p = 0,08$ (globaler Test)). Abbildung 10 zeigt schematisch die zeitliche Metastasierungssequenz der Patienten mit Lungen- und Lebermetastasierung.

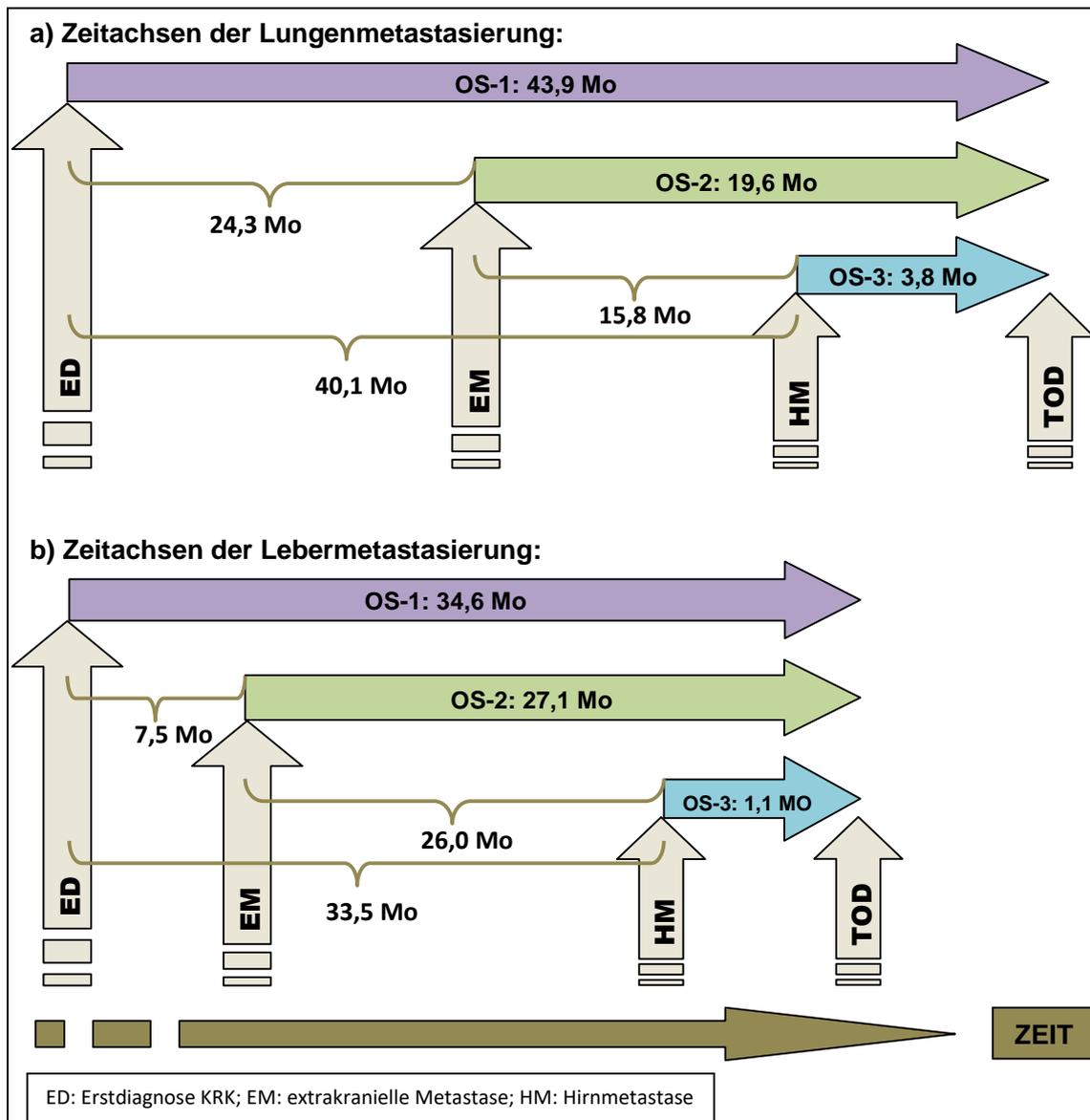


Abbildung 10: Zeitachsen der (a) Lungen- und (b) Lebermetastasierung im untersuchten KRK-Gesamtkollektiv.

Mediane Zeitangaben in Monaten (Mo). OS-1: Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose kolorektales Karzinom; OS-2: Überleben ab dem Zeitpunkt der extrakraniellen Metastasierung; OS-3: Überleben ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung.

Lungenmetastasen traten demnach später im Krankheitsverlauf auf als Lebermetastasen (24,3 Mo vs. 7,5 Mo nach ED). Auch trat die ZNS-Metastasierung bei Patienten mit Lungenmetastasen später auf als bei denen mit Lebermetastasen (40,1 Mo vs. 33,5 Mo nach ED). Allerdings war das Intervall von der ersten Fernmetastase bis zur Entstehung der ZNS-Metastasierung bei Patienten mit Lungenmetastasen kürzer im Vergleich zu Patienten mit Lebermetastasen (15,8 Mo vs. 26,0 Mo nach EM). Das heißt, lag erstmal eine Lungenmetastasierung vor, so war der Zeitraum zur Entwicklung einer ZNS-Metastasierung um 10,2 Monate kürzer als bei einer Lebermetastasierung.

4.3.3 Gesamtüberleben nach klinischen Subgruppen

Das Patientenkollektiv wurde anhand seines zeitlichen und charakteristischen Metastasierungsverhaltens in sechs klinische Subgruppen unterteilt (Abb. 11). Abbildung 6 (S. 35) und Abbildung 12 verdeutlichen schematisch die charakteristischen Metastasierungsmuster der einzelnen klinischen Subgruppen und ihre korrespondierenden zeitlichen Ereignisse im Rahmen der Tumorprogression.

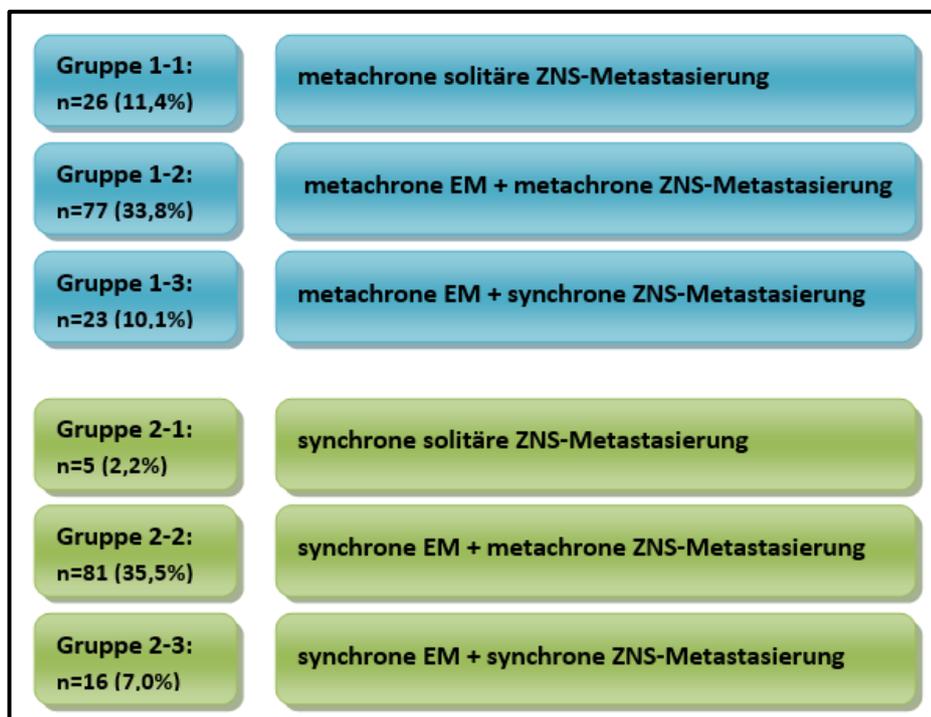


Abbildung 11: Übersicht klinische Subgruppen

EM: Extrakranielle Metastasierung

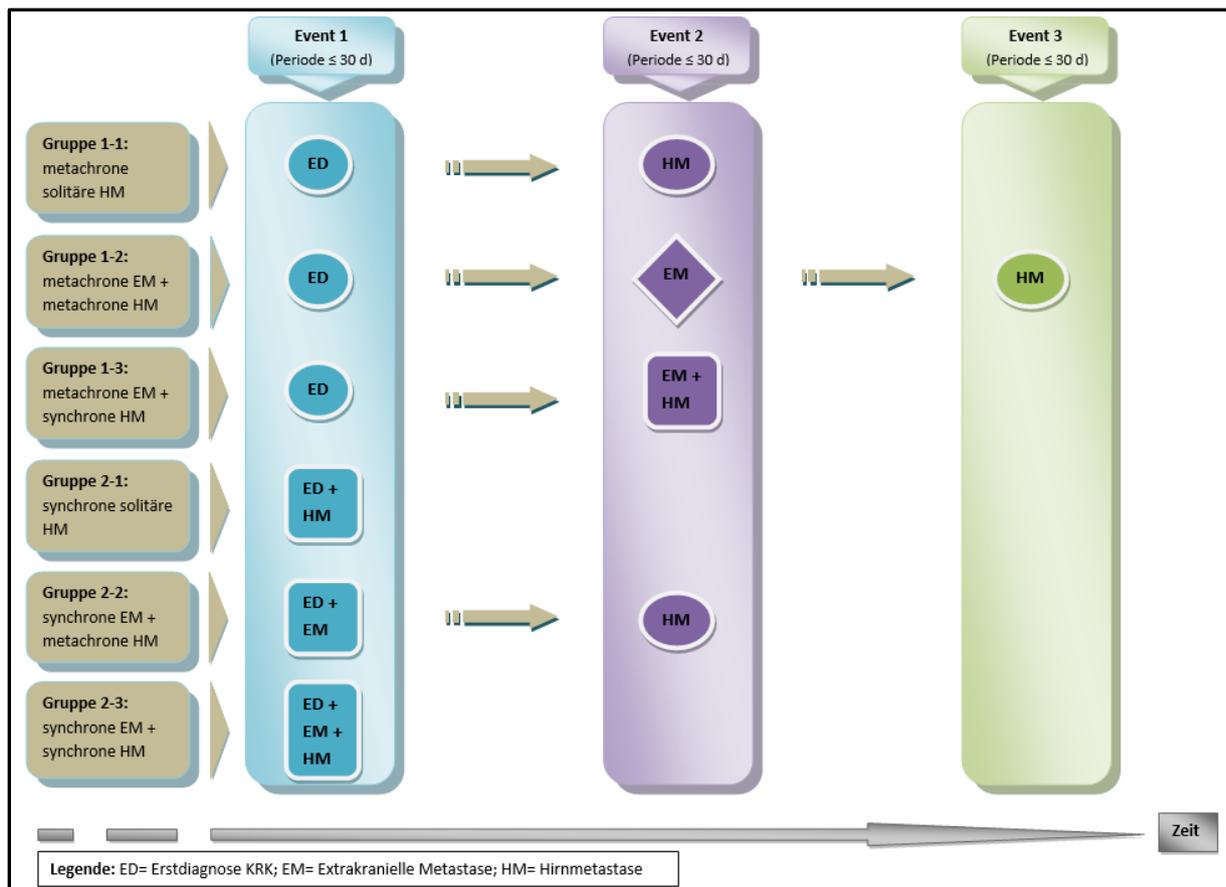


Abbildung 12: Klinische Subgruppen nach Events und Zeitverlauf

Bei 197 Patienten (86,4%; Gr. 1-2, 1-3, 2-2, 2-3) lag zum Zeitpunkt des Auftretens der ZNS-Metastasierung eine extrakranielle Metastasierung vor. Die restlichen 31 Patienten (13,6%) hatten eine solitäre ZNS-Metastasierung. Darunter waren 26 Patienten (11,4%) mit metachroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1) und 5 Patienten (2,2%) mit synchroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1). Kein Patient entwickelte eine extrakranielle Metastase nach der Diagnose einer ZNS-Metastase. Eine rein metachrone ZNS-Metastasen-Entwicklung (im Vergleich zur ED und EM) trat bei 184 Patienten (80,7%; Gr. 1-1, 1-2, 2-2) auf. Von diesen hatten 158 Patienten (69,3%) bereits bestehende extrakranielle Metastasen, welche entweder metachron (77 Patienten, 33,8%, Gr. 1-2) oder synchron (81 Patienten, 35,5%, Gr. 2-2) entstanden waren.

Nachfolgend wurden die medianen Gesamtüberlebenszeiten der sechs klinischen Subgruppen untersucht. Das jeweilige Gesamtüberleben (OS-1, OS-2 und OS-3) wurde mittels univariater Analyse für folgende Gruppenvergleiche berechnet:

- Gesamtgruppenvergleich
- Vergleich synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung

- Vergleich synchrone vs. metachrone extrakranielle Metastasierung
- Vergleich solitäre vs. nicht solitäre ZNS-Metastasierung

Die medianen Überlebenszeiten der klinischen Subgruppen und ihre statistisch berechneten Überlebensanalysen sind in Tabelle 14 sowie in den entsprechenden Kaplan-Meier Überlebenskurven (Abb. 13) dargestellt.

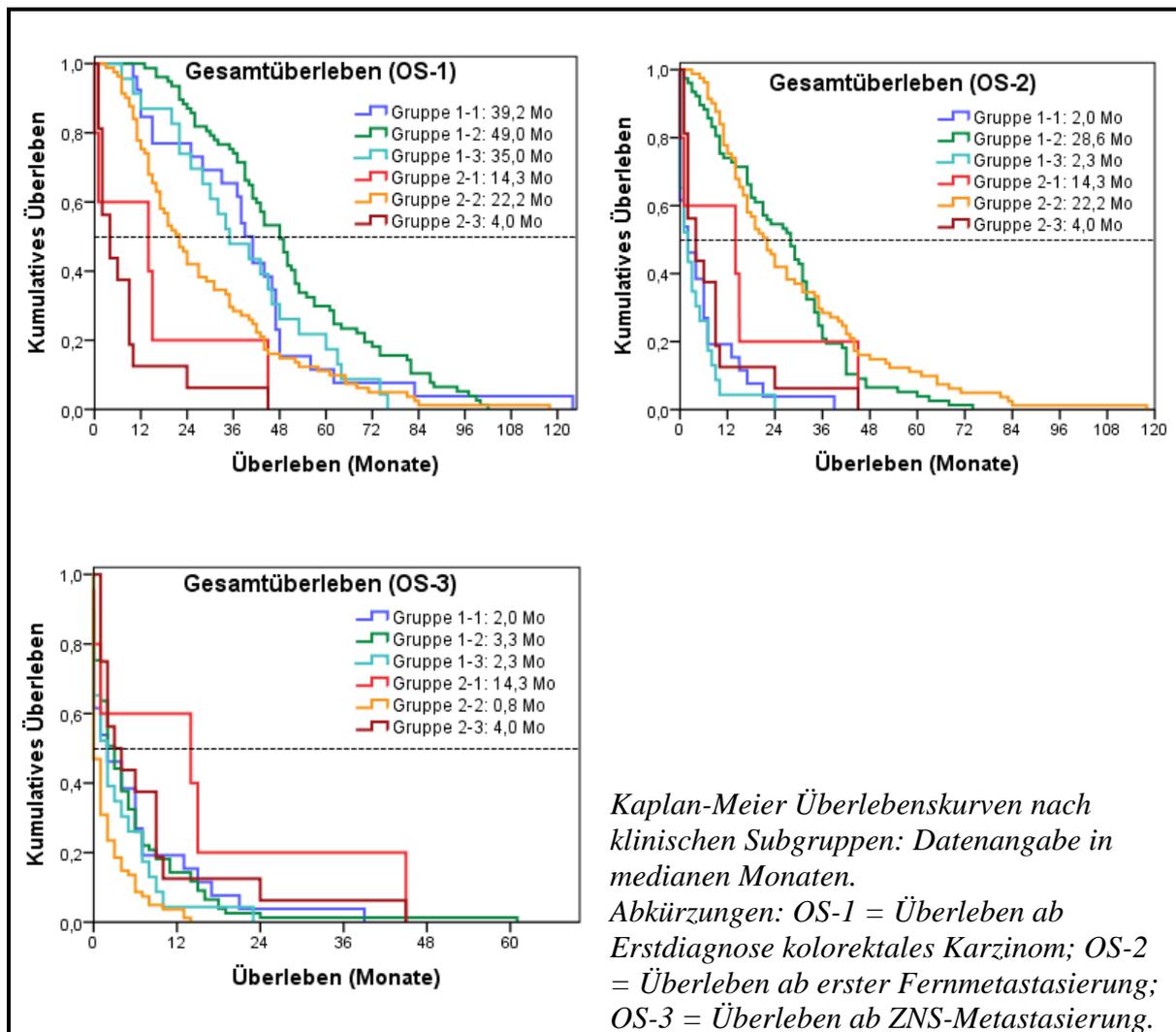


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurven für OS-1, OS-2 und OS-3 nach klinischen Subgruppen

Medianes Gesamtüberleben ab Erstdiagnose KRK (OS-1): Patienten mit metachroner Metastasierung (Gruppe 1, n=126) hatten ein längeres OS-1 als Patienten mit synchroner Metastasierung (Gruppe 2, n=102). Für das OS-1 betrachtet wies die Patientengruppe der metachronen extra- und intrakraniellen Metastasierung (Gr. 1-2; 49,0 Mo) das längste Überleben auf, gefolgt von der Gruppe der metachronen solitären ZNS-Metastasierung (Gr. 1-

Tabelle 14: Vergleich klinischer Subgruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3)

	Gruppe 1: KRK mit metachroner Metastasierung			Gruppe 2: KRK mit synchroner Metastasierung		
	1-1: Metachrone solitäre HM	Metachrone extrakranielle Metastase		2-1: Synchroner solitäre HM	Synchroner extrakranielle Metastase	
		1-2: Metachrone HM	1-3: Synchroner HM		2-2: Metachrone HM	2-3: Synchroner HM
Patient n (%)	26 (11,4)	77 (33,8)	23 (10,1)	5 (2,2)	81 (35,5)	16 (7,0)
OS-1	39,2 (34,4-44,1)	49,0 (43,3-54,6)	35,0 (22,1-47,9)	14,3 (0,0-41,0)	22,2 (17,2-27,2)	4,0 (0,2-7,7)
OS-2	2,0 (0,0-5,7)	28,6 (22,6-34,7)	2,3 (0,0-4,7)	14,3 (0,0-41,0)	22,2 (17,2-27,2)	4,0 (0,2-7,7)
OS-3	2,0 (0,0-5,7)	3,3 (2,1-4,4)	2,3 (0,0-4,7)	14,3 (0,0-41,0)	0,8 (0,1-1,5)	4,0 (0,2-7,7)
	OS-1		OS-2		OS-3	
	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)
1-1 ↔ 1-2	0,161	0,72 (0,46-1,14)	0,000	0,20 (0,13-0,32)	0,952	0,99 (0,63-1,54)
1-1 ↔ 1-3	0,675	1,13 (0,64-2,00)	0,132	1,55 (0,88-2,74)	0,406	1,27 (0,72-2,23)
1-1 ↔ 2-1	0,009	3,62 (1,38-9,51)	0,025	0,33 (0,13-0,87)	0,525	0,53 (0,20-1,38)
1-1 ↔ 2-2	0,049	1,57 (1,00-2,47)	<0,001	0,17 (0,11-0,27)	0,004	1,94 (1,23-3,06)
1-1 ↔ 2-3	<0,001	8,39 (4,40-15,98)	0,191	0,66 (0,35-1,23)	0,364	0,75 (0,40-1,40)
1-2 ↔ 1-3	0,062	1,57 (0,98-2,51)	<0,001	7,62 (4,59-12,65)	0,29	1,29 (0,81-2,06)
1-2 ↔ 2-1	0,001	5,01 (2,01-12,51)	0,289	1,64 (0,66-4,05)	0,177	0,53 (0,21-1,33)
1-2 ↔ 2-2	<0,001	2,18 (1,59-2,99)	0,255	0,83 (0,60-1,14)	<0,001	1,97 (1,42-2,72)
1-2 ↔ 2-3	<0,001	11,61 (6,60-20,44)	<0,001	3,24 (1,87-5,60)	0,318	0,76 (0,44-1,31)
1-3 ↔ 2-1	0,019	3,20 (1,21-8,47)	0,002	0,21 (0,08-0,58)	0,078	0,41 (0,16-1,10)
1-3 ↔ 2-2	0,165	1,39 (0,87-2,22)	<0,001	0,11 (0,07-0,18)	0,075	1,53 (0,96-2,44)
1-3 ↔ 2-3	<0,001	7,42 (3,86-14,27)	0,010	0,43 (0,22-0,81)	0,107	0,59 (0,31-1,12)
2-1 ↔ 2-2	0,072	0,44 (0,18-1,08)	0,144	0,51 (0,21-1,26)	0,006	3,70 (1,47-9,33)
2-1 ↔ 2-3	0,102	2,32 (0,85-6,36)	0,184	1,98 (0,72-5,42)	0,493	1,42 (0,52-3,91)
2-2 ↔ 2-3	<0,001	5,33 (3,07-9,27)	<0,001	3,90 (2,25-6,76)	0,001	0,39 (0,22-0,67)

p-Wert <0,05 fett markiert. Erste Variable einer Kategorie entspricht Referenzvariable. Zeitangaben in medianen Monaten, in Klammer (): 95%-KI
 Abkürzungen: KRK = kolorektales Karzinom; n = Anzahl; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 =
 Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung

Tabelle 15: Vergleich des Metastasierungsverhaltens klinischer Subgruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3)

Patienten- und Tumorcharakteristika	n	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
ZNS-Metastasierung (1)^{a,b}	228									
Synchron	21	4,6			4,6			4,6		
Metachron	207	38,3 (-33,7)	0,17 (0,10-0,27)	<0,001	17,7 (-13,1)	0,48 (0,30-0,75)	0,001	1,9 (2,7)	1,79 (1,13-2,83)	0,013
Extrakranielle Metastasierung^{a,c}	197									
Metachron	100	45,0			18,1			2,8		
Synchron	97	18,5 (26,3)	2,24 (1,68-2,97)	<0,001	18,5 (-0,4)	0,77 (0,58-1,03)	0,077	1,5 (1,3)	1,47 (1,11-1,95)	0,008
ZNS-Metastasierung (2)^d	228									
Solitär	31	38,3			2,5			2,5		
nicht solitär	197	35,0 (3,3)	0,98 (0,66-1,44)	0,905	18,5 (-16,0)	0,33 (0,22-0,49)	<0,001	2,0 (0,5)	1,37 (0,93-2,01)	0,108

p-Wert <0,05 fett markiert. Erste Variable einer Kategorie entspricht Referenzvariable. Zeitangaben in medianen Monaten.

Abkürzungen: KRK = kolorektales Karzinom; n = Anzahl; (Δ) = Differenz der Überlebenszeit in Bezug zur Referenzvariable; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung;

^a in Bezug zur Erstdiagnose KRK

^b synchrone ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 2-1 u. 2-3) vs. metachrone ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-1, 1-2, 1-3 u. 2-2)

^c metachrone extrakranielle Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-2 u. 1-3) vs. synchrone extrakranielle Metastasierung (Klin. Subgruppen 2-2 u. 2-3)

^d solitäre ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-1 u. 2-1) vs. nicht solitäre ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-2, 1-3, 2-2 u. 2-3)

1; 39,2 Mo) und der Gruppe der metachronen EM und synchronen ZNS-Metastasierung (Gr. 1-3; 35,0 Mo). In Gruppe 2 lagen die Patienten mit synchroner EM und metachroner ZNS-Metastasierung (Gr. 2-2; 22,2 Mo) hinsichtlich OS-1 vor der Gruppe mit synchroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1; 14,3 Mo) und vor der Gruppe mit synchroner EM und synchroner ZNS-Metastasierung (Gr. 2-3; 4,0 Mo). Das OS-1 unterschied sich innerhalb der Gruppe 1 nicht signifikant unter den 3 Subgruppen. Jedoch hatten alle Patientensubgruppen aus Gruppe 1 verglichen mit denen aus Gruppe 2 ein signifikant verlängertes OS-1. Auch innerhalb der Gruppe 2 unterschieden sich im OS-1 nur die Subgruppen 2-2 und 2-3 signifikant voneinander, die restlichen Gruppenvergleiche waren nicht signifikant (22,2 Mo vs. 4,0 Mo; $p < 0,001$).

Medianes Gesamtüberleben ab extrakranieller Metastasierung (OS-2): Beim OS-2 zeigte wiederum die Patientengruppe der metachronen extra- und intrakraniellen Metastasen (Gr. 1-2; 28,6 Mo) das längste Überleben, gefolgt von der Gruppe mit synchroner EM und metachroner ZNS-Metastasierung (Gr. 2-2; 22,2 Mo), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,26$). Patientengruppen mit metachroner ZNS-Metastasierung (Gr. 1-2 u. 2-2) wiesen ein signifikant längeres OS-2 auf im Vergleich zu Patientengruppen mit synchroner ZNS-Metastasierung (Gr. 1-3 u. 2-3), ungeachtet dessen ob die extrakranielle Metastasierung syn- oder metachron entstand.

Medianes Gesamtüberleben ab ZNS-Metastasierung (OS-3): Ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung war das OS-3 in allen Subgruppen relativ kurz (Range OS-3: 0,8-4,0 Mo) mit Ausnahme der Patientengruppe mit synchroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1; 14,2 Mo; $n=5$). Das OS-3 teilte sich in dieser Subgruppe bei den 5 Patienten wie folgt auf: 0,6 Mo; 1,9 Mo; 14,3 Mo; 15,1 Mo; 45,5 Mo. Die Subgruppe mit synchroner EM und metachroner ZNS-Metastasierung hatte das kürzeste OS-3 (Gr. 2-2; 0,8 Mo), welches sich signifikant von allen anderen Subgruppen unterschied. Bei der Patientengruppe mit solitären ZNS-Metastasen zeigten die Patienten mit synchroner ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1; 14,3 Mo) ein längeres OS-3 als die Patienten mit metachroner (Gr. 1-1; 2,0 Mo; $p=0,53$).

Gesamtüberleben nach synchroner vs. metachroner ZNS-Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose (vgl. Tab. 15):

Ab der Diagnose einer ZNS-Metastase war die synchrone ZNS-Metastasierung mit einem längeren OS-3 assoziiert als bei metachroner Entstehung der ZNS-Metastasierung (4,6 Mo vs. 1,9 Mo; $p=0,013$).

Gesamtüberleben nach synchroner vs. metachroner extrakranieller Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose:

Für das OS-2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die metachrone extrakranielle Metastasierung war mit einem längeren OS-3 assoziiert als die synchrone extrakranielle Metastasierung (2,8 Mo vs. 1,5 Mo; $p < 0,008$; Tab. 15).

Gesamtüberleben nach solitärer vs. nicht solitärer ZNS-Metastasierung:

Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1 u. 2-1; $n=31$) zeigten im Vergleich zu Patienten mit nicht solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-2, 1-3, 2-2 u. 2-3; $n=197$) keinen prognostischen Unterschied für das OS-1 und OS-3 (Tab. 15). Die nicht solitäre ZNS-Metastasierung war mit einem längeren OS-2 vergesellschaftet als die solitäre ZNS-Metastasierung (18,5 Mo vs. 2,5 Mo; $p < 0,001$).

4.3.4 Multivariate Analyse

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse für OS-1, OS-2 und OS-3.

Tabelle 16: Prognosefaktoren nach multivariater Analyse für OS-1, OS-2 und OS-3

OS-1			
Variable	HR	95%-KI (HR)	p-Wert
UICC-Stadium	5,13	1,98–13,24	0,001
N-Status	1,55	1,19–2,01	0,002
OS-2			
Variable	HR	95%-KI (HR)	p-Wert
N-Status	1,56	1,18–2,05	0,002
Lokalisation Metastase (1)	1,63	1,17–2,29	0,004
Klinische Subgruppen	71,11	22,32–226,60	<0,001
Synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung	23,87	6,50–87,72	<0,001
OS-3			
Variable	HR	95%-KI (HR)	p-Wert
Alter (bei ED)	1,58	1,16–2,14	0,004
Klinische Subgruppen	1,06	1,03–1,10	<0,001
Synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung	2,82	1,60–4,97	<0,001
<i>Legende: Lokalisation Metastase (1)=Lunge (Referenz) vs. Leber vs. Leber+Lunge vs. keine Lunge; ED = Erstdiagnose, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung</i>			

Multivariate Analyse OS-1: Für die Berechnung der multivariaten Analyse wurde der Resektionszustand aufgrund zu geringer Patientenzahlen ausgeschlossen. Das UICC-Stadium und der Lymphknotenstatus erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren für das OS-1.

Multivariate Analyse OS-2: Der Lymphknotenstatus, die Metastasenlokalisation (Lunge vs. Leber vs. Leber+Lunge vs. keine Lunge), die klinische Subgruppeneinteilung und die synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung stellten sich als unabhängige Prognosefaktoren für das OS-2 heraus.

Multivariate Analyse OS-3: Die multivariate Analyse für das OS-3 arbeitete das Alter, die klinische Subgruppeneinteilung und die synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung als unabhängige prognostische Faktoren für das OS-3 heraus.

4.4 Long Term Survivor

In Kapitel 3.1.3 wurde bereits die Einteilung des Patientenkollektivs in Überlebenszeitgruppen (Gr.1 bis Gr.3) anhand der Überlebensdauer nach Diagnose der ersten ZNS-Metastase beschrieben. Die Gruppe 1 zeigte demzufolge eine Überlebensdauer von Diagnose der ersten ZNS-Metastasierung bis zum Tod < 6 Monaten. Die Gruppe 2 wies eine Überlebensdauer von Diagnose der ersten ZNS-Metastasierung bis zum Tod ≥ 6 Monaten bis < 12 Monaten auf. Die eigentliche Gruppe der Long term survivor (Gruppe 3) zeichnete sich durch eine Überlebensdauer von Diagnose der ZNS-Metastasierung bis zum Tod ≥ 12 Monaten aus. Insgesamt konnten 25 Patienten (11% des Gesamtkollektivs) der Gruppe der Long term survivor (LTS, Gr. 3) mit einem Überleben ≥ 12 Monaten nach Diagnose der ZNS-Metastasierung zugeordnet werden (Tab. 17). Weitere 37 Patienten (16,2% des Gesamtkollektivs; Gr.2) lebten ≥ 6 Monate bis < 12 Monate. Ein Großteil der Patienten ($n=166$; 72,8% des Gesamtkollektivs; Gr. 1) lebte jedoch kürzer als 6 Monate nach Diagnose der ZNS-Metastasierung.

4.4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Patienten- und Tumorcharakteristika sowie die operativen Therapieverfahren, aufgelistet nach Überlebensdauer seit der Diagnose der ZNS-Metastasierung, sind in Tabelle 17 und 18 zusammengefasst. Die LTS waren zum Zeitpunkt der KRK-Erstdiagnose jünger als Patienten der Gruppen 1 und 2 (58J vs. 63J vs. 64J). Ab Diagnose der ZNS-Metastasierung schienen die LTS ebenfalls ein tendenziell jüngerer medianes Alter zu haben als in den Gruppen 1 und 2

(62J vs. 66J vs. 67J; $p=0,074$). Mit zunehmendem OS-3 war der Primärtumor vermehrt im linken Kolon lokalisiert (Gr.1: 75% vs. Gr.2: 76% vs. Gr.3: 84%) und dort vor allem im Rektum (Gr.1: 51% vs. Gr.2: 62% vs. Gr.3: 72%; $p=0,098$). Eine solitäre ZNS-Metastasierung schien gehäuft bei den LTS aufzutreten (LTS: 32% vs. Gr.1: 11% vs. Gr.2: 14%; $p=0,016$).

Tabelle 17: Patientencharakteristika nach Überlebenszeitgruppen ab Diagnose ZNS-Metastasierung

Charakteristika	Gruppe 1 OS-3 <6 Monate		Gruppe 2 OS-3 ≥6 – <12 Monate		Gruppe 3 OS-3 ≥12 Monate (LTS)		χ ² - TEST	
	n	%	n	%	n	%	p- Wert	
Gesamt	166	100	37	100	25	100		
Geschlecht								
Frauen	100	60,2	21	56,8	13	52,0	0,711	
Männer	66	39,8	16	43,2	12	48,0		
Alter bei ED (Jahre)								
Median	63		64		58		0,588	
Range	27-94		38-86		41-87			
≤65	101	60,8	24	64,9	17	68,0	0,741	
>65	65	39,2	13	35,1	8	32,0		
Alter bei Diagnose ZNS-Metastasierung								
Median (Jahre)	66		67		62		0,074	
Range	28-97		42-86		44-88			
Primärtumor								
Kolon	81	48,8	14	37,8	7	28,0	0,098	
Rektum	85	51,2	23	62,2	18	72,0		
Lokalisation Primarius								
Rechtes Kolon	39	23,5	6	16,2	4	16,0	0,392	
Zökum	13	7,8	1	2,7	2	8,0		
Kolon ascendens	20	12,0	3	8,1	2	8,0		
rechte Kolonflexur	3	1,8	1	2,7	0	0		
Kolon transversum	3	1,8	1	2,7	0	0		
Linkes Kolon	124	74,7	28	75,7	21	84,0		
linke Kolonflexur	2	1,2	0	0	0	0		
Kolon descendens	7	4,2	1	2,7	1	4,0		
Kolon sigmoideum	32	19,3	4	10,8	2	8,0		
Rektosigmoidaler Übergang	9	5,4	1	2,7	1	4,0		
Rektum	74	44,6	22	59,5	17	68,0		
Oberes Drittel (>12 cm)	15	9,0	7	18,9	3	12,0		
Mittleres Drittel (7,5-12 cm)	27	16,3	8	21,6	3	12,0		
Unteres Drittel (4-7,5 cm)	21	12,7	5	13,5	4	16,0		
Unbekannt	11	6,6	2	5,4	7	28,0		
Doppel-Ca/Multifokales Primär-Ca	3	1,8	2	5,4	0	0		
Unbekannt	0	0	1	2,7	0	0		
Metastasierung								
EM + ZNS-Metastase	148	89,2	32	86,5	17	68,0		0,016
ZNS-Metastase ohne EM (=solitäre HM)	18	10,8	5	13,5	8	32,0		

Fortsetzung Tab. 17: Patientencharakteristika nach Überlebenszeitgruppen ab Diagnose ZNS-Metastasierung

Charakteristika	Gruppe 1 <6 Monate		Gruppe 2 ≥6 – <12 Monate		Gruppe 3 ≥12 Monate (LTS)		χ ² -TEST
	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Lokalisation extrakranielle Metastasen (n=197)							0,017
Leber	80	48,2	16	43,2	6	24,0	
nur Leber	53	31,9	8	21,6	2	8,0	
nur Leber+Lunge	15	9,0	6	16,2	1	4,0	
Leber+andere* ¹ (ohne Lunge)	3	1,8	2	5,4	3	12,0	
Leber+Lunge+andere* ²	9	5,4	0	0	0	0	
Lunge	66	39,8	19	51,4	11	44,0	
nur Lunge	37	22,3	10	27,0	8	32,0	
nur Lunge+andere* ³ (ohne Leber)	5	3,0	3	8,1	2	8,0	
nur Lymphknoten	3	1,8	0	0	0	0	
nur Knochen	4	2,4	2	5,4	0	0	
nur Peritoneum	12	7,2	0	0	1	4,0	
Andere* ⁴	7	4,2	1	2,7	0	0	
Lokalisation ZNS-Metastase							0,926
Gehirn/ ZNS	154	92,8	33	89,2	23	92,0	
Zerebellum	5	3,0	2	5,4	2	8,0	
Zerebrum	1	0,6	1	2,7	0	0	
Hirnnerven	1	0,6	0	0	0	0	
Medulla oblongata	1	0,6	0	0	0	0	
Zerebrale Hirnhäute	2	1,2	0	0	0	0	
Rückenmark	2	1,2	1	2,7	0	0	
Extrakranielle Metastasierung (n=197)							0,098
synchron (<i>in Bezug auf ED</i>)	79	47,6	13	35,1	5	20,0	
metachron	69	41,6	19	51,4	12	48,0	
ZNS-Metastasierung (n=228)							0,060
synchron (<i>in Bezug auf ED</i>)	11	6,6	5	13,5	5	20,0	
metachron	155	93,4	32	86,5	20	80,0	
<p>*¹: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, Pankreas *²: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, weibliche Adnexe, Haut *³: Andere: Lymphknoten, Peritoneum, Knochen, Nebenniere *⁴: Andere (Einzelnen oder in Kombination vorkommend): Weibliche Adnexe, Nebenniere, Harntrakt, Nebennierenrinde, Herz, Haut, Niere ED: Erstdiagnose, HM: Hirnmetastase/ZNS-Metastase, EM: Extrakranielle Metastasierung, Ca: Karzinom, LTS: Long term survivor</p>							

Tabelle 18: Tumorcharakteristika nach Überlebenszeitgruppen ab Diagnose ZNS-Metastasierung

Charakteristika	Gruppe 1 <6 Monate		Gruppe 2 ≥6 – <12 Monate		Gruppe 3 ≥12 Monate LTS		X ² -TEST
	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamt	166	100	37	100	25	100	
UICC bei ED							0,726
I	8	4,8	2	5,4	0	0	
II	14	8,4	4	10,8	3	12,0	
III	40	24,1	9	24,3	7	28,0	
IV	81	48,8	13	35,1	8	32,0	
Unbekannt	23	13,9	9	24,3	7	28,0	
T-Status (Primarius)							0,046
T1	7	4,2	1	2,7	1	4,0	
T2	7	4,2	6	16,2	0	0	
T3	75	45,2	14	37,8	10	40,0	
T4	35	21,1	5	13,5	5	20,0	
Tx	0	0	1	2,7	0	0	
Unbekannt	42	25,3	10	27,0	9	36,0	
N-Status (Primarius)							0,430
N0	31	18,7	6	16,2	3	12,0	
N1	38	22,9	9	24,3	8	32,0	
N2	53	31,9	11	29,7	4	16,0	
Nx	1	0,6	1	2,7	1	4,0	
Unbekannt	43	25,9	10	27,0	9	36,0	
M-Status (Primarius)							0,127
M0	85	51,2	24	64,9	17	68,0	
M1	81	48,8	13	35,1	8	32,0	
Tumordifferenzierung							0,955
G1	1	0,6	0	0	0	0	
G2	104	62,7	24	64,9	17	68,0	
G3	50	30,1	10	27,0	6	24,0	
Gx	5	3,0	1	2,7	0	0	
Unbekannt	6	3,6	2	5,4	2	8,0	
Tumorhistologie							0,839
Adenokarzinom	154	92,8	33	89,2	22	88,0	
Muzinöses Adenokarzinom	10	6,0	3	8,1	2	8,0	
Unbekannt	2	1,2	1	2,7	1	4,0	
Residualtumor (OP Primarius)							0,853
R0	83	50,0	17	45,9	12	48,0	
R1	7	4,2	1	2,7	0	0	
R2	16	9,6	3	8,1	1	4,0	
RX	2	1,2	1	2,7	0	0	
Unbekannt	58	34,9	15	40,5	12	48,0	

ED: Erstdiagnose, LTS: Long term survivor, T: Tumorinfiltrationstiefe, N: Lymphknoten(status), M: Metastasierungs(status), UICC: Union Internationale Contre le Cancer, G: Grading, R: Resektionsstatus

LTS wiesen deutlich seltener eine Lebermetastasierung auf als Patienten der Gruppe 1 und 2 (LTS: 24% vs. Gr.1: 48% vs. Gr.2: 43%; globaler p-Wert: 0,017). Eine isolierte Lungenmetastasierung war mit zunehmender Frequenz bei Patienten mit verlängertem OS-3 zu beobachten (LTS: 32% vs. Gr.1: 22% vs. Gr.2: 27%; globaler p-Wert: 0,017). Die mediane Überlebenszeit ab der Diagnose ZNS-Metastasierung war bei synchroner ZNS-Metastasierung länger als bei metachroner Metastasierung (LTS: 20% vs. Gr.1: 7% vs. Gr.2: 14%; globaler p-Wert: 0,06; Tab. 17). Knapp zwei Drittel der LTS präsentierten sich bei Erstdiagnose mit einem T3 oder T4 Tumorstadium (15 Patienten; 60%) und einem G2-Tumorgrading (17 Patienten; 68%). In der Patientengruppe mit längerem OS-3 waren bei Erstdiagnose Patienten häufig noch ohne Fernmetastasierung (M0) (LTS: 68% vs. Gr.1: 51% vs. Gr.2: 65%; globaler p-Wert: 0,127; Tab. 18).

4.4.2 Überlebenszeitanalysen

4.4.2.1 Gesamtüberleben ab KRK-Erstdiagnose, ab Diagnose Fernmetastasierung und ab Diagnose ZNS-Metastasierung

Das mediane Gesamtüberleben der Long term survivor wurde ab der Erstdiagnose des KRK (OS-1), ab Diagnose der ersten extrakraniellen Fernmetastasierung (OS-2) und ab Diagnose der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3) bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache berechnet und mit dem Gesamtkollektiv verglichen (Tab. 19). Das mediane OS-1 betrug für die LTS 44,3 Monate, das mediane OS-2 24,4 Monate und das mediane OS-3 17,0 Monate und lag damit in allen Kategorien deutlich über den Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs. Die mediane Zeitspanne von der Erstdiagnose KRK bis zur Entwicklung der ersten ZNS-Metastase betrug für die LTS 24,0 Monate. Die mediane Zeitspanne von Diagnose der ersten extrakraniellen Metastasierung bis zur ersten ZNS-Metastase betrug bei den LTS 4,8 Monate.

Tabelle 19: Medianes Gesamtüberleben Long term survivor (LTS) vs. Gesamtkollektiv

	Medianes Gesamtüberleben LTS (= Gruppe 3; n=25) (95%-KI, Monate)	Medianes Gesamtüberleben Gesamtkollektiv (n=228) (95%-KI, Monate)
OS-1	44,3 (39,9 – 48,7)	35,6 (30,1 - 41,1)
OS-2	24,4 (16,9 – 32,0)	16,5 (13,9 - 19,1)
OS-3	17,0 (14,3 – 19,6)	2,0 (1,5 - 2,5)

4.4.2.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie extrakraniell Metastasierungsmodus

Mittels univariater Analyse wurde der prognostische Stellenwert nachfolgend aufgelisteter patienten- und tumorassoziierter Parameter auf das jeweilige Gesamtüberleben (OS-1, OS-2, OS-3) für die LTS berechnet (Tab. 20):

- Alter bei ED
- Geschlecht
- Tumordinfiltrationstiefe (pT-Stadium)
- Lymphknotenstatus (pN-Status)
- Metastasierungsstatus bei ED (M-Status)
- UICC-Stadium
- Grading
- Lokalisation des Primarius
- Lokalisation der Fernmetastasen

Alter: Jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) lebten länger ab Erstdiagnose KHK (OS-1), ab erster Fernmetastasierung (OS-2) und ab ZNS-Metastasierung (OS-3) als ältere Patienten (> 65 Jahre). Beim OS-1 zeigte sich ein Unterschied von 16,7 Monaten, der in der Nähe des Signifikanzniveaus lag (≤ 65 J: 45,7 Mo vs. > 65 J: 29,0 Mo; $p=0,077$). Ab erster EM (OS-2) lebten jüngere Patienten im Median 13,8 Monate länger als ältere (≤ 65 J: 29,2 Mo vs. > 65 J: 15,4 Mo; $p=0,003$). Für das OS-3 lag ebenfalls ein Überlebensvorteil von im Median 3,8 Monaten für jüngere Patienten vor (≤ 65 J: 18,5 Mo vs. > 65 J: 14,7 Mo; $p=0,01$).

Geschlecht: Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für das männliche Geschlecht von 5,6 Monaten beim OS-1, was in der Nähe des Signifikanzniveaus lag (Männer: 48,4 Mo vs. Frauen: 42,8 Mo; $p=0,087$). Ab dem Zeitpunkt der ersten EM (OS-2) lebten Frauen 5,7 Monate länger als Männer, was sich nicht in einer statistischen Signifikanz ausdrückte (29,2 Mo vs. 23,5 Mo; $p=0,66$). Für das OS-3 blieb das Geschlecht ohne prognostische Relevanz.

Tumordinfiltrationstiefe: Kein Patient hatte einen T2-Tumorstatus bei den LTS (s.a. Tab. 18). Insgesamt gesehen lebten Patienten mit niedrigerem Tumorstatus (T1+T3) in allen Überlebenskategorien (OS-1 bis OS-3) länger als Patienten mit T4-Tumorstatus, wenngleich auch keine prognostische Signifikanz vorlag.

Lymphknotenstatus: Der Lymphknotenstatus fand sich nicht als Prognosefaktor für die LTS, auch wenn ein niedrigerer Lymphknotenstatus (N0+N1 vs. N2) mit einem längeren Überleben

Tabelle 20: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3) nach Patienten- und Tumorcharakteristika in der Gruppe der Long term survivor

Patienten- und Tumorcharakteristika	n	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
Alter^a	25									
≤ 65 Jahre	17	45,7			29,2			18,5		
> 65 Jahre	8	29,0 (16,7)	2,21 (0,92-5,33)	0,077	15,4 (13,8)	4,23 (1,66-10,78)	0,003	14,7 (3,8)	3,51 (1,34-9,15)	0,010
Geschlecht	25									
Männlich	13	48,4			23,5			16,6		
Weiblich	12	42,8 (5,6)	2,20 (0,89-5,40)	0,087	29,2 (-5,7)	0,83 (0,37-1,87)	0,658	17,3 (-0,7)	0,92 (0,41-2,07)	0,924
TNM^a										
T-Status	16									
T1+T3	11	42,8			28,6			18,2		
T4	5	24,4 (18,4)	2,35 (0,74-7,49)	0,149	24,4 (4,2)	0,97 (0,32-2,93)	0,958	14,8 (3,4)	1,59 (0,53-4,82)	0,409
N-Status	15									
N0+N1	11	43,3			29,2			17,3		
N2	4	24,4 (18,9)	3,19 (0,84-12,03)	0,087	21,6 (7,6)	2,27 (0,64-8,14)	0,207	15,7 (1,6)	1,36 (0,40-4,68)	0,625
M-Status	25									
M0	17	48,4			28,6			17,3		
M1	8	24,3 (24,1)	4,87 (1,74-13,65)	0,003	24,3 (4,3)	0,91 (0,38-2,15)	0,821	14,8 (2,5)	1,06 (0,44-2,56)	0,893
UICC^a	18									
II + III	10	42,8			28,6			18,2		
IV	8	24,3 (0,5)	3,65 (1,18-11,36)	0,025	24,3 (4,3)	0,96 (0,36-2,55)	0,940	14,8 (3,4)	1,34 (0,51-3,55)	0,553
Grading^a	23									
G2	17	45,7			28,6			17,0		
G3	6	29,0 (16,7)	6,19 (1,78-21,46)	0,004	21,6 (7,0)	2,16 (0,78-5,97)	0,139	15,7 (1,3)	1,11 (0,42-2,92)	0,839

Fortsetzung Tabelle 20: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens nach Patienten- und Tumorcharakteristika in der Gruppe der Long term survivor

Patienten- und Tumorcharakteristika	n	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
Lokalisation Primarius (1)	25									
Kolon	7	39,2			23,5			15,7		
Rektum	18	45,7 (-6,5)	0,60 (0,24-1,48)	0,263	28,6 (-5,1)	0,58 (0,23-1,46)	0,249	18,2 (-2,5)	0,47 (0,18-1,20)	0,113
Lokalisation Primarius (2)^b	25									
Rechtes Kolon	4	39,2			22,2			14,8		
Linkes Kolon	21	45,7 (-6,5)	0,34 (0,10-1,14)	0,080	24,4 (-2,2)	0,85 (0,28-2,52)	0,762	18,2 (-3,4)	0,35 (0,11-1,11)	0,075
Lokalisation Fernmetastase										
Lokalisation Metastase (1)	-			0,037			0,696			0,184
Lunge (Referenz)	10	49,1	- (-)	-	28,6	- (-)	-	17,0	- (-)	-
Leber	5	43,3 (5,8)	2,85 (0,88-9,23)	0,081	43,3 (-14,7)	0,65 (0,21-1,98)	0,451	18,5 (-1,5)	0,95 (0,32-2,86)	0,931
Leber + Lunge	1	24,3 (24,8)	15,29 (1,51-154,7)	0,021	24,3 (4,3)	1,83 (0,22-14,97)	0,572	13,5 (3,5)	15,05 (1,29-176,0)	0,031
Keine Lunge	14	39,2 (9,9)	3,04 (1,20-7,68)	0,019	22,2 (6,4)	1,13 (0,48-2,64)	0,784	15,7 (1,3)	1,15 (0,49-2,66)	0,749
Lokalisation Metastase (2)	25			0,129			0,389			0,080
Leber (Referenz)	5	43,3	- (-)	-	43,3	- (-)	-	18,5	- (-)	-
Leber + Lunge	1	24,3 (19,0)	4,94 (0,46-52,81)	0,186	24,3 (19,0)	2,79 (0,30-25,78)	0,366	13,5 (5,0)	26,18 (1,45-473,2)	0,027
Keine Leber	19	45,5 (-2,2)	0,57 (0,20-1,59)	0,282	24,0 (19,3)	1,98 (0,71-5,49)	0,192	17,0 (1,5)	1,14 (0,42-3,12)	0,796

p-Wert <0,05 fett markiert. Erste Variable einer Kategorie entspricht Referenzvariable. Zeitangaben in medianen Monaten.

Abkürzungen: KRK = kolorektales Karzinom; n = Anzahl; (Δ)=Differenz der Überlebenszeit in Bezug zur Referenzvariable; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung; TNM = Tumor-, Lymphknoten-, Metastasierungsstatus; UICC = Union Internationale Contre le Cancer

^a Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose KRK

^b Für genaue Einteilung der Primärtumorklassifikation in rechtes vs. linkes Kolon s.a. Tab. 17

assoziiert war. Für das OS-1 gesehen lag der Unterschied in der Nähe des Signifikanzniveaus (N0+N1: 43,3 Mo vs. N2: 24,4 Mo; p=0,087).

Metastasierungsstatus: Fehlende Fernmetastasen bei Erstdiagnose KRK waren für alle Überlebenszeitanalysen (OS-1 bis OS-3) mit einem längeren OS assoziiert. Für das OS-1 zeigte sich der Metastasierungsstatus als unabhängiger prognostischer Parameter (M0: 48,4 Mo vs. M1 24,3 Mo; p=0,003).

UICC-Stadium: Die LTS besaßen bei Erstdiagnose bereits ein UICC-Stadium von mindestens zwei oder höher (Tab. 21). Analog zum M-Status galt das UICC-Stadium als prognostischer Faktor für das OS-1 (UICC II/III: 42,8 Mo vs. UICC IV 24,3 Mo; p=0,025).

Tabelle 21: Medianes Gesamtüberleben nach UICC-Stadium (LTS; OS-3 ≥12 Monate)

	UICC II		UICC III		UICC IV	
	n	Überleben (Monate)	n	Überleben (Monate)	n	Überleben (Monate)
OS-1	3	68,5	7	39,2	≅ Zeiten bei OS-2	
OS-2	3	34,5	7	28,6	8	24,3
OS-3	3	18,2	7	19,2	8	14,8

Grading: Das Tumorigradung stellte für das OS-1 einen unabhängigen Prognosefaktor dar (G2: 45,7 Mo vs. G3: 29,0 Mo; p=0,004). Keinen prognostischen Einfluss hatte das Grading auf das OS-2 und OS-3.

Lokalisation Primarius: Patienten mit Rektumkarzinom hatten im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinom keinen Überlebenszeitunterschied für das OS-1 (45,7 Mo vs. 39,2 Mo; p=0,26), das OS-2 (28,6 Mo vs. 23,5 Mo; p=0,25) und auch nicht für das OS-3 (18,2 Mo vs. 15,7 Mo; p=0,11). Eine genaue Zuordnung der Primärtumorlokalisation in rechtes vs. linkes Kolon wurde in Tabelle 17 aufgelistet. Linksseitig gelegene Karzinome wiesen sich tendenziell durch ein längeres OS-1, OS-2 und OS-3 aus als rechtsseitige Karzinome. Für das OS-1 und OS-3 lag der Überlebensunterschied in der Nähe des Signifikanzniveaus (OS-1 re: 39,2 Mo vs. li: 45,7 Mo, p=0,08; OS-3 re: 14,8 Mo vs. li: 18,2 Mo; p=0,075).

Lokalisation der Fernmetastasen: Eine isolierte Lungenmetastasierung (ohne zeitgleiche Lebermetastasierung) war ein prognostisch günstigerer unabhängiger Faktor betreff eines verlängerten OS-1. Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung lebten ab Erstdiagnose KRK länger als Patienten mit Leber- und Lungenmetastasierung, länger als Patienten ohne Lungenmetastasierung und tendenziell länger als Patienten mit Lebermetastasierung (49,1 Mo

vs. 24,3 Mo (p=0,02); vs. 39,2 Mo (p=0,02) vs. 43,3 Mo (p=0,08); s.a. Abb. 14).

Eine gleichzeitig auftretende Leber- und Lungenmetastasierung war tendenziell mit einem schlechteren OS-3 vergesellschaftet als eine isolierte Leber- oder Lungenmetastasierung (13,5 Mo vs. 18,5 Mo, p=0,08 (globaler Test); vs. 17,0 Mo p=0,184 (globaler Test)).

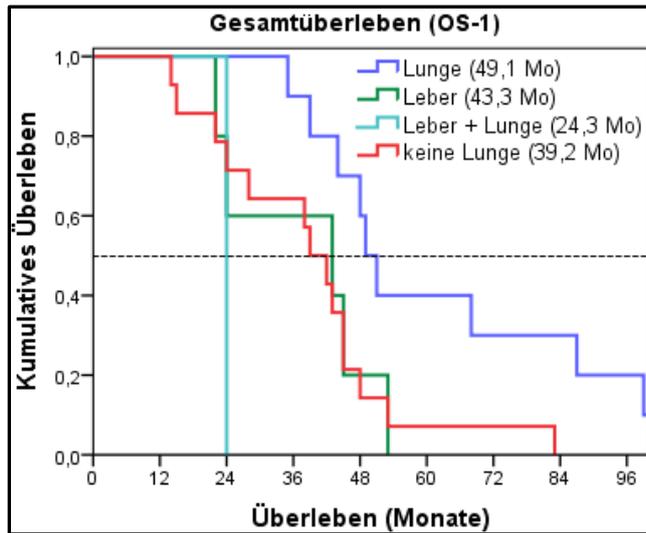


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Long term survivor für OS-1 nach extrakraniellen Metastasenlokalisationen

Kaplan-Meier Überlebenskurven korrespondierend zur univariaten Überlebensanalyse der Kategorie „Lokalisation Fernmetastase“ (Tab. 20).

Abkürzungen: OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose kolorektales Karzinom

4.4.3 Gesamtüberleben nach klinischen Subgruppen

Tabelle 22 zeigt, dass es zwischen den drei Überlebensgruppen 1 (OS-3 <6 Monate), 2 (OS-3 ≥6 – <12 Monate) und 3 (OS-3 ≥12 Monate) einen signifikanten Unterschied bei der Zuordnung zu den klinischen Subgruppen (vgl. Abb. 6, S. 35) gab (globaler p-Wert 0,002). Die klinischen Subgruppen der solitären ZNS-Metastasierung (Gr.1-1, 20%; Gr.2-1, 12%) schienen bei den LTS gehäuft aufzutreten. Die klinische Subgruppe 2-2 mit synchroner extrakranieller Metastasierung war tendenziell mit den Gruppen kürzeren Überlebens ab Diagnose ZNS-Metastase assoziiert (Gr.1: 42% vs. Gr.2: 22% vs. LTS: 12%).

Eine klinische Subgruppenanalyse, analog zum Gesamtkollektiv, wurde aufgrund der geringen Patientenzahlen der LTS (n=25) nicht durchgeführt. Lediglich das jeweilige Gesamtüberleben (OS-1, OS-2 und OS-3) wurde mittels univariater Analyse anhand folgender Gruppenvergleiche berechnet (s. Tab. 23):

- Vergleich synchrone vs. metachrone ZNS-Metastasierung

- Vergleich synchrone vs. metachrone extrakranielle Metastasierung
- Vergleich solitäre vs. nicht solitäre ZNS-Metastasierung

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung klinischer Subgruppen in den Überlebenszeitgruppen ab ZNS-Metastasierung

Charakteristika	Gruppe 1 OS-3 <6 Monate		Gruppe 2 OS-3 ≥6 – <12 Monate		Gruppe 3 LTS OS-3 ≥12 Monate		X ² -TEST
	n	%	n	%	n	%	p-Wert
Anzahl gesamt	166	100,0	37	100,0	25	100,0	0,002
Klinische Subgruppen							
Gruppe: 1-1	16	9,6	5	13,5	5	20,0	
Gruppe: 1-2	52	31,3	14	37,8	11	44,0	
Gruppe: 1-3	17	10,2	5	13,5	1	4,0	
Gruppe: 2-1	2	1,2	0	0,0	3	12,0	
Gruppe: 2-2	70	42,2	8	21,6	3	12,0	
Gruppe: 2-3	9	5,4	5	13,5	2	8,0	

Gesamtüberleben nach synchroner vs. metachroner ZNS-Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose: Die synchrone ZNS-Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose des KRK (Gr. 2-1 u. 2-3; n=5) zeigte im Vergleich zur metachronen ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1, 1-2, 1-3 u. 2-2; n=20) keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten OS-2 und OS-3 (Tab. 23).

Gesamtüberleben nach synchroner vs. metachroner extrakranieller Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose: Patienten mit metachroner extrakranieller Metastasierung in Bezug zur Erstdiagnose des KRK (Gr. 1-2 u. 1-3; n=12) wiesen verglichen mit Patienten synchroner extrakranieller Metastasierung (Gr. 2-2 u. 2-3; n=5) keinen Unterschied im OS-2 und OS-3 auf.

Gesamtüberleben nach solitärer vs. nicht solitärer ZNS-Metastasierung: Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1 u. 2-1; n=8) zeigten im Vergleich zu Patienten mit nicht solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-2, 1-3, 2-2 u. 2-3; n=17) keinen Unterschied im OS-1, OS-2 und OS-3 (Tab. 23). Patienten mit nicht solitärer ZNS-Metastasierung tendierten allerdings zu einem längeren OS-2 als Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung (28,7 Mo vs. 15,4 Mo; p=0,065).

Tabelle 23: Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit des Metastasierungsverhaltens in der Gruppe der LTS (OS-1, OS-2, OS-3)

Patienten- und Tumorcharakteristika	n	OS-1			OS-2			OS-3		
		Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert	Monate(Δ)	HR (95%-KI)	p-Wert
ZNS-Metastasierung (1)^{a,b}	25									
Synchron	5	24,4			24,4			24,4		
Metachron	20	44,3 (-19,9)	0,31 (0,11-0,91)	0,033	24,3 (0,1)	1,20 (0,44-3,31)	0,723	16,6 (7,8)	1,72 (0,62-4,77)	0,300
Extrakranielle Metastasierung^{a,c}	17									
Metachron	12	49,1			28,7			17,0		
Synchron	5	24,4 (24,7)	6,15 (1,61-23,48)	0,008	24,4 (4,3)	0,95 (0,33-2,79)	0,929	14,8 (2,2)	1,15 (0,39-3,40)	0,804
ZNS-Metastasierung (2)^d	25									
Solitär	8	38,3			15,4			15,4		
nicht solitär	17	45,7 (-7,4)	0,52 (0,22-1,25)	0,143	28,7 (-13,3)	0,44 (0,18-1,05)	0,065	17,0 (-1,6)	0,90 (0,38-2,14)	0,813

p-Wert <0,05 fett markiert. Erste Variable einer Kategorie entspricht Referenzvariable. Zeitangaben in medianen Monaten.

Abkürzungen: KRK = kolorektales Karzinom; n = Anzahl; (Δ) = Differenz der Überlebenszeit in Bezug zur Referenzvariable; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS-1 = Überleben ab Erstdiagnose KRK; OS-2 = Überleben ab erster Fernmetastasierung; OS-3 = Überleben ab ZNS-Metastasierung;

^a in Bezug zur Erstdiagnose KRK

^b synchrone ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 2-1 u. 2-3) vs. metachrone ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-1, 1-2, 1-3 u. 2-2)

^c metachrone extrakranielle Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-2 u. 1-3) vs. synchrone extrakranielle Metastasierung (Klin. Subgruppen 2-2 u. 2-3)

^d solitäre ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-1 u. 2-1) vs. nicht solitäre ZNS-Metastasierung (Klin. Subgruppen 1-2, 1-3, 2-2 u. 2-3)

5 DISKUSSION

Die Inzidenz von ZNS-Metastasen beim mKRR ist mit 0,3-4% sehr niedrig [165, 166], jedoch ansteigend in den vergangenen Jahren [167-169]. Die Überlebenszeiten von im Median 2,4-8,7 Monaten ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung sind äußerst kurz [173-187]. Das mKRR ist eines der häufigsten Krebsleiden, allerdings sind Erkenntnisse über das mKRR mit ZNS-Metastasen begrenzt. So gibt es in der Literatur nur wenige Publikationen zu dieser Thematik. Die bis heute veröffentlichten Studien fußen allesamt auf geringen Patientenfallzahlen. Oftmals handelt es sich dabei zudem um ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit verschiedenen therapeutischen Herangehensweisen zu ZNS-Metastasen beim mKRR aus insbesondere radiotherapeutischen und neurochirurgischen Studien [174, 180, 217, 233, 234]. Die vorliegende Studie ist bis dato die größte Analyse zu dieser seltenen Patientengruppe. Im Zeitraum zwischen 1998 und 2011 wurden insgesamt 228 Patienten mit mKRR und ZNS-Metastasen in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum München und der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern (München) rekrutiert. Ziel dieser Studie war es, anhand eines groß ausgewählten Patientenkollektivs aussagekräftige, charakteristische Eigenschaften und Zusammenhänge dieser Patientenkohorte zu beschreiben und prognostische Überlebensfaktoren und -gruppen zu definieren. Ebenfalls sollte mit Hilfe einer neu angefertigten Datenbank zu diesem Kollektiv der Grundstein zur Analyse weiterer künftiger tumorbiologischer und klinisch-translatationaler Fragestellungen gelegt werden. Wichtigster Endpunkt der vorliegenden Arbeit war das Gesamtüberleben der Patienten, berechnet ab der Erstdiagnose KRR (OS-1), ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) und ab der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3) (s.a. Abb. 7/S. 37). Erstmals konnten wir das Patientenkollektiv anhand des zeitlichen Metastasierungsverhaltens sechs klinischen prognostischen Subgruppen zuteilen (s.a. Abb. 6/S. 35, Abb. 11/S. 54 u. Abb. 12/S. 55) und unterschiedliche Überlebensgruppen anhand des extrakraniellen Metastasierungsmusters beschreiben (Abb.10/S. 53, Tab.8/S. 44). Des Weiteren wurden diejenigen Patienten, die nach Diagnose der ZNS-Metastasierung noch mehr als 12 Monate lebten (Long term survivor), als Subgruppe hinsichtlich prognostischer Faktoren untersucht.

5.1 Charakterisierung von Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen

5.1.1 Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich zu Patienten mit mKRK ohne ZNS-Metastasierung

Das mediane Patientenalter in unserer Studienpopulation betrug 63 Jahre bei KRK-Erstdiagnose (range 27-94 Jahre; Tab. 5/S. 40) bzw. 66 Jahre bei der Erstdiagnose ZNS-Metastasierung und entspricht somit den Altersangaben der publizierten Studien zum mKRK und ZNS-Metastasen [174, 178, 180]. Das Auftreten von ZNS-Metastasen war gehäuft in der Altersklasse von ≤ 65 Jahren anzutreffen (n=142; 62,3%) was den Daten von Barnholtz-Sloan et al. [164] entspricht. Allerdings lag es deutlich unter dem medianen Erkrankungsalter von 72,4 Jahren bei Männern und 74,7 Jahren bei Frauen aus epidemiologischen Krebsregisterdaten zum mKRK allgemein [235]. Daraus lässt sich schließen, dass das Phänomen der ZNS-Metastasierung eher bei KRK-Patienten mit jüngerem Alter aufzutreten scheint.

Der Anteil an Männern (n=134; 58,8%) lag in unserer Studie deutlich über dem der Frauen (n=94; 41,2%; Tab. 5). Eine derartige Geschlechterverteilung spiegelt die bereits bekannte Häufigkeitsverteilung des KRK wider, nach der Männer häufiger am KRK erkranken als Frauen [175-185].

Die Lokalisation des Primärtumors erstreckte sich in unserem Studienkollektiv über den kompletten kolorektalen Trakt. Kommt es zur Bildung von ZNS-Metastasen beim mKRK so scheinen jedoch insbesondere linksseitig gelegene Karzinome zu überwiegen (n=173; 75,9%; Tab. 5), was in zahlreichen KRK-Studien mit ZNS-Metastasen ebenso gezeigt wird [172, 175, 184]. Der Primarius in unserem Kollektiv lag häufiger im Rektum als im Kolon (n=126; 55,3% vs. n=102; 44,7%) [60, 166].

Nahezu zwei Drittel der Patienten in unserem Studienkollektiv wurden bei KRK-Erstdiagnose im T3/T4 Tumorstadium (n=144; 63,2%) diagnostiziert und weitere 123 Patienten (53,9%) zeigten einen N+-Status.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren 126 Patienten (55,3%) noch ohne Fernmetastase (M0), dagegen wiesen bereits 102 Patienten (44,7%; Tab. 6/ S. 42) eine Fernmetastasierung (M1) auf. Betrachtet man das KRK im Allgemeinen, so liegen bei nur 20-25% der Patienten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor [47-50]. Dieser Prozentsatz wird im Kollektiv der Patienten mit KRK und ZNS-Metastasen weit übertroffen, in dem bei ca. doppelt so vielen Patienten eine synchrone Metastasierung vorzuliegen scheint. Dies lässt wiederum die Vermutung zu, dass beim mKRK mit ZNS-Metastasen von einer besonderen Metastasierungstendenz oder einer andersartigen, möglicherweise aggressiveren Tumorbiologie von Beginn an auszugehen ist als beim mKRK ohne ZNS-Metastasen.

Patienten mit extrakranieller Metastasierung und ZNS-Metastase (n=197; 86,4%) waren den Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung (n=31; 13,6%; Tab. 5) zahlenmäßig deutlich überlegen. Von den 197 extrakraniell metastasierten Patienten entwickelten 158 Patienten (69,3%) die ZNS-Metastasen nach der extrakraniellen Metastasierung, das heißt als letzten Metastasierungsschritt. Die ZNS-Metastasierung war in unserem Kollektiv somit bei einem Großteil der Patienten auch das Endstadium der tumorösen Erkrankung. Kein Patient entwickelte nach einer ZNS-Metastase eine extrakranielle Metastase. Dieses Erkenntnis deckt sich mit der aktuellen Studienlage, wonach beschrieben wird, dass bei etwa 77-95% aller Patienten zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung bereits eine extrakranielle Metastasierung vorliegt [178-185]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die ZNS-Metastasierung vermutlich bei einem Großteil der Patienten eine Spätmanifestation bzw. den letzten Metastasierungsschritt innerhalb der Tumorerkrankung darstellt. Patienten mit solitären ZNS-Metastasen stellen somit eher eine Ausnahme dar. Unser Kollektiv liegt mit einem Anteil an solitären ZNS-Metastasen von 13,6% im Studienvergleich deutlich im überdurchschnittlichen Bereich. Diese Zahlen sind allerdings konform mit den ebenfalls überdurchschnittlichen Häufigkeitsraten solitärer ZNS-Metastasen von ca. 12% bei Onodera et al. und Jiang et al. sowie bis zu 21% bei Alden et al. und Noura et al. [173, 176, 181, 182].

In unserer Studie wiesen 21 Patienten (9,2%; Tab. 5) synchrone intrakranielle Metastasen bei der Erstdiagnose KRK auf. Die übrigen 207 Patienten (90,8%) entwickelten metachrone ZNS-Metastasen in Bezug zur Erstdiagnose KRK. Bereits veröffentlichte Studien zum mKRRK mit ZNS-Metastasen zeigen ebenfalls eine geringe synchrone ZNS-Metastasierungsrate (3,0-17,1%) bezogen zur Erstdiagnose KRK [174, 175, 181, 183, 184].

Des Weiteren zeigte sich, dass 102 Patienten (44,7%) eine Lebermetastasierung und 96 Patienten (42,1%; Tab. 5) eine Lungenmetastasierung aufwiesen. Der Anteil der Patienten mit Lungenmetastasen in unserem Kollektiv fiel dabei im Vergleich zu anderen Fachpublikationen zum mKRRK mit ZNS-Metastasen geringer aus. Dort wird die Inzidenz von Lungenmetastasen mit ca. 55-85% beschrieben [184, 185, 217]. Lebermetastasen treten in ca. 24-53% der Fälle beim mKRRK mit ZNS-Metastasen auf und entsprechen somit unseren Ergebnissen mit 44,7% [173, 179-185]. In einer SEER-Studie beschreiben Qiu et al. an einem mKRRK-Kollektiv von 46.027 Patienten, dass Patienten mit Lungenmetastasen eine signifikant erhöhte Inzidenz an ZNS-Metastasen aufweisen als Patienten ohne Lungenmetastasen (3,1% vs. 0,1%; $p < 0,001$) [51]. Auch bei einer Lebermetastasierung ist das Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen erhöht, wenn gleichzeitig Lungenmetastasen vorliegen [51]. Auch Yaeger et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von ZNS-Metastasen bei bereits vorhandenen

Lungenmetastasen (HR 2,3; 95%KI 1,13-4,82; p=0,022) [74]. In unserer Studie waren zwar die Häufigkeiten von Leber- und Lungenmetastasen annähernd gleich verteilt (44,7% vs. 42,1%), was am ehesten auf die retrospektive Patientenselektion zurück zu führen ist, die allesamt ZNS-Metastasen aufwiesen, und müssen somit nicht im Widerspruch zu den Resultaten von Yaeger et al. sowie Qiu et al. stehen, die ihre Ergebnisse aus epidemiologischen Longitudinalstudien akquiriert haben. Die Angaben zur genauen Lokalisation der intrakraniellen Metastasen waren leider wenig reliabel, da mit einem Prozentsatz von >90% die Lokalisation allgemein im Gehirn/ZNS angegeben wurde. Diese verallgemeinerte Lokalisationsangabe ging auf Kosten einer präziseren Unterscheidung wie Großhirn (Zerebrum) vs. Kleinhirn (Zerebellum) vs. Rückenmark. Diese Ungenauigkeiten sind am ehesten potentiell unpräzisen Kodierungen innerhalb des Krebsregisters geschuldet.

In unserer Analyse wiesen die Primärtumoren von 145 Patienten (63,6%) bei Erstdiagnose eine G2-Graduierung und weitere 66 (28,9%; Tab. 6) eine G3-Graduierung auf. Eine histologische Gradingklassifikation von G1 zeigte hingegen nur ein Patient (0,4%). Dies lässt vermuten, dass wir es beim mKRK mit ZNS-Metastasen mit einer von Beginn an aggressiven Tumorbiologie zu tun haben.

Die tumorhistologische Untersuchung ergab in unserem Kollektiv 209 Patienten (91,7%, Tab. 6) mit Adenokarzinom und 15 Patienten (6,6%) mit muzinösem Adenokarzinom, was der generellen histologischen Häufigkeitsverteilung beim KRK entspricht.

Erwähnenswert ist auch, dass bei praktisch allen Patienten in unserem Kollektiv eine Primarius-Operation stattfand (n=223, 97,8%; Tab. 7/S. 43). Dies führt sicher zu einer gewissen Patientenselektion und ist wohl aufgrund der Meldungen der einzelnen Krankenhäuser an das Tumorregister bedingt. Möglicherweise werden Meldungen an das Krebsregister vorwiegend nach histopathologischer Bestätigung des Primariusresektats getätigt.

5.1.2 Das extrakranielle Metastasierungsverhalten bei Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wiesen Patienten mit Primärtumor im Rektum häufiger Lungenmetastasen (n=46; 20,2%) auf als Patienten mit Kolonkarzinom (n=19; 8,3%; Tab. 8/S. 44). Demgegenüber metastasierten Karzinome des Kolons häufiger in die Leber (n=37; 16,2%) als in die Lunge (n=19; 8,3%). Die bisherige Studienlage beschreibt ebenfalls eine höhere Assoziation von rektal gelegenen Tumoren mit Lungenmetastasen im Vergleich zu Tumoren im Kolon und rechtsseitig gelegenen Tumoren [51, 60, 61]. Unsere Studie konnte jedoch erstmals eine Signifikanz in der Häufigkeitsverteilung zwischen Rektumkarzinom und

Lungenmetastasen, sowie Kolonkarzinom und Lebermetastasen beim mKRK mit ZNS-Metastasen darstellen. Nebst dem hämatogenen Metastasierungsansatz nach dem Kolonkarzinome via Portalvene in die Leber und Rektumkarzinome via V. cava inferior in die Lunge metastasieren, spielen vermutlich molekulargenetische Faktoren für die Entwicklung von Leber- und Lungenmetastasen beim mKRK ebenso eine Rolle. So zeigt sich eine erhöhte kumulative Inzidenz an KRAS- und PIK3CA-Mutationen bei kolorektalen Lungen- und ZNS-Metastasen [74-76, 94, 110], wohingegen ein KRAS-Wildtyp vermehrt mit einer Lebermetastasierung assoziiert ist [74, 75].

Des Weiteren stellte unsere Studie erstmals fest, dass Patienten mit Kolonkarzinom und ZNS-Metastasen häufiger mit synchronen extrakraniellen Metastasen (n=53; 26,9%; Tab. 8) diagnostiziert werden, während beim Rektumkarzinom häufiger metachrone extrakranielle Metastasen (n=64; 32,5%) entstanden. Diese Feststellung könnte dadurch begründet sein, dass Patienten mit Rektumkarzinom früher symptomatisch werden als Kolonkarzinome und daher in einem früheren Stadium diagnostiziert werden, wenn noch keine extrakranielle Metastasierung aufgetreten ist. Eine weitere Erklärung könnte jedoch auch sein, dass Rektumkarzinome eine andere Tumorbilogie als Kolonkarzinome besitzen, erst später metastasieren und somit eine systemische Erkrankung erst später eintritt als bei Karzinomen des Kolons. Lungenmetastasen traten zudem häufiger metachron (n=53; 31,7%) und Lebermetastasen häufiger synchron (n=50; 29,9%) auf. Daraus könnte man schließen, dass das Auftreten von Lungenmetastasen ein spätes Phänomen ist bzw. eine Lebermetastasierung mit einem aggressiveren Tumorverhalten assoziiert ist.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis unserer Studienergebnisse festhalten, dass Rektumkarzinome und Lungenmetastasen prognostisch günstige Faktoren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Gegensatz zu Kolonkarzinomen und Lebermetastasen sowie einer kombinierten Leber- und Lungenmetastasierung. Folgende Feststellungen lassen sich aus unserem Kollektiv herausarbeiten: (1) Rektumkarzinome metastasieren später als Kolonkarzinome und entwickeln (2) mehr Lungenmetastasen. (3) Lungenmetastasen treten häufiger bei Rektumkarzinomen auf als bei Kolonkarzinomen und (4) unterliegen häufiger einem metachronen Metastasierungsmuster als Lebermetastasen.

Eine, bezogen auf die Erstdiagnose, synchrone ZNS-Metastasierung kam häufiger bei Patienten mit kombinierter Leber- und Lungenmetastasierung (n=8; 4,8%) vor als bei Patienten mit nur Lebermetastasen (n=5; 3,0%) und Patienten mit nur Lungenmetastasen (n=2; 1,2%; Tab. 8), wengleich die Aussagekraft dieser Feststellung aufgrund der geringen Patientenzahl gering war (n=21, Tab. 5). Dies unterstreicht den Aspekt, dass eine kombinierte Leber- und

Lungenmetastasierung ein insgesamt aggressiveres Metastasierungsverhalten zeigen als ein solitärer Organbefall.

5.2 Überlebenszeiten und prognostische Faktoren des untersuchten Patientenkollektivs mit mKRK und ZNS-Metastasen

Als wichtigstes zeitliches Kriterium unserer Studie wurde das Gesamtüberleben der Patienten berechnet ab der Erstdiagnose KRK (OS-1), ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) und ab der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3). Wir sind die erste Studiengruppe, welche bis dato Überlebensanalysen für die Zeitspannen OS-1 bis OS-3 innerhalb der kolorektalen Metastasogenese berechnet und vergleicht. Das mediane OS-1 betrug in unserem Kollektiv 35,6 Monate (95%-KI 30,1-41,1 Mo; Tab. 9/S. 45). In der Literatur werden von anderen Studiengruppen zum mKRK mit ZNS-Metastasen Überlebenszeiten von 28,4-38,6 Monaten angegeben [173, 174, 178, 234]. Die 6-Monats-ÜR, sowie die 1-, 2- und 5-JÜR ab Erstdiagnose KRK (OS-1) betragen 94,3%, 83,3%, 63,6% und 17,5% (Tab. 10/S. 46), was mit den beschriebenen Überlebensraten der KRK-Studien mit ZNS-Metastasen von Alden et al. und Kruser et al. übereinstimmt [173, 178].

Das Überleben ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) war mit 16,5 Monaten (95%-KI 13,9-19,1 Mo; Tab. 9) relativ kurz. Allerdings beinhaltete es die Überlebenszeiten ab der Erstmetastasierung, das heißt inklusive ZNS-Metastasierung, falls diese synchron zur extrakraniellen Metastasierung oder solitär war. In der Literatur gibt es gemäß unserem Wissen bis dato keine weitere Publikation, welche das OS-2 explizit bei einem mKRK-Kollektiv mit ZNS-Metastasen berechnet hat. Erst Fountzilias et al. veröffentlichten 2017 in ihrer Studie an 40 KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen ein OS-2 von 31,6 Monaten, was deutlich über unserem OS-2 liegt [187]. Der Grund hierfür liegt am ehesten darin, dass die Patienten nicht zwischen 1998-2011, sondern später rekrutiert wurden und somit modernere (System-) Therapien erhalten konnten.

Das Überleben ab Auftreten der ZNS-Metastasierung (OS-3) fiel in unserem Patientenkollektiv mit 2,0 Monaten (95%-KI 1,5-2,5 Mo; Tab. 9) ebenfalls sehr kurz aus. Es lag damit unter dem berichteten medianen Überleben anderer Studien zum mKRK und ZNS-Metastasen (2,4-8,7 Mo) [173-187]. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass viele Studien in der Literatur meist einen therapieorientierten radiologischen oder neurochirurgischen Aspekt verfolgten und ein hochselektioniertes Patientengut rekrutierten. Um einer bestimmten Therapieform zugänglich zu sein, mussten diese Patienten über einen guten Allgemeinzustand verfügen. Dadurch konnte nach den therapeutischen Maßnahmen auch ein längeres Überleben

beschrieben werden. Eine derart kurze Überlebenszeit von lediglich 2 Monaten lag aber auch in anderen Studien vor, wenn die ZNS-Metastasen nicht therapierbar waren [180]. Für das OS-3 betrachtet waren die Überlebensraten in unserer Studie äußerst ungünstig (6-Monats-ÜR, 1-, 2-, 5-JÜR: 26,8%, 11,0%, 2,6% und 0,4%). Lediglich ein Patient lebte noch 5 Jahre nach der Diagnose ZNS-Metastasierung. Von ähnlich ungünstigen Überlebensraten ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung wird auch in der Literatur berichtet [173-175, 178, 181, 183]. Aus bisher ungeklärter Ursache leben Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen kürzer als Patienten mit ZNS-Metastasen von anderen soliden Tumoren. Berghoff et al. sehen dies im vergleichsweise hohen ki67-Proliferationsindex (Median: 64.0% (range 16-91%)) in kolorektalen ZNS-Metastasen begründet [236].

Das mediane Zeitintervall von Erstdiagnose KRK bis zum Auftreten der ersten ZNS-Metastase betrug in unserem Gesamtkollektiv 29,2 Monate. Damit entsprach es dem Zeitintervall von 21-36 Monaten bereits veröffentlichter Studien zum mKRK mit ZNS-Metastasen [172-175, 182-185]. Jung et al. berichtete beispielsweise, dass das Intervall von Erstdiagnose KRK bis ZNS-Metastase länger ausfiel als das entsprechende Intervall für andere Metastasenlokalisationen [175]. Die mediane Zeitspanne von Diagnose der ersten extrakraniellen Metastasierung bis zur ersten ZNS-Metastase betrug in unserem Kollektiv 10,8 Monate. Dies verdeutlicht wiederum, dass die ZNS-Metastasierung beim mKRK sehr häufig ein spätes Ereignis und oft das Endstadium der Erkrankung darstellt.

5.2.1 Prognostische Relevanz ausgewählter Patienten- und Tumorcharakteristika

Jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) lebten in unserem Kollektiv sowohl für das OS-1 und OS-2 als auch OS-3 betrachtet länger als ältere Patienten (> 65 Jahre, s.a. Tab. 11/S. 48). Ab dem Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (OS-2) galt ein jüngeres Alter als positiver Prognosefaktor ($p=0,001$). Die multivariate Analyse konnte ab dem Zeitpunkt der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3) das Alter ebenso als unabhängigen Prognosefaktor ausweisen (HR 1,58; 95%-KI 1,16-2,14; $p=0,004$; Tab. 16/S. 60). Unsere Ergebnisse bestätigen die aktuell rare Studienlage, wonach ein steigendes Lebensalter mit einem geringeren Überleben ab Diagnose einer ZNS-Metastasierung (OS-3) beschrieben wird [178, 179, 182, 185]. Das verlängerte Gesamtüberleben ab Fernmetastasierung bzw. ab ZNS-Metastasierung bei jüngeren Patienten ist am ehesten auf einen besseren KPS bzw. ECOG-Status zurückzuführen.

Männer tendierten sowohl für das OS-1, OS-2 und OS-3 länger zu leben als Frauen, wenngleich auch keine statistische Signifikanz in unserer Studie erreicht wurde (Tab. 11). Diese Aussage

ist konform mit Studienergebnissen zum mKRK mit ZNS-Metastasen, welche das Geschlecht nicht als Prognosefaktor sehen [178-180]. Allerdings wird der Trend zu längeren Überlebenszeiten bei männlichen Patienten auch von weiteren neueren Studienquellen dokumentiert und bedarf sicherlich weiterer ausgiebiger Untersuchungen zum Thema „Gender“ [175, 180, 237].

Bezüglich des Tumorinfiltrationsstatus und des Lymphknotenstatus bestätigen unsere Daten die bereits bekannte prognostische Relevanz für das OS-1, jedoch ist dieser Effekt für das OS-3 nicht mehr relevant (Tab. 11).

Der Fernmetastasierungsstatus zeigte sich in unserem Studienkollektiv durchgehend für das OS-1, OS-2 und OS-3 als unabhängiger prognostischer Faktor (Tab. 11). Vom Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (OS-2) lebten allerdings Patienten mit M1-Status länger als Patienten mit M0-Status (17,5 Mo vs. 11,1 Mo; $p=0,005$). Vielleicht profitierten diese M1-klassifizierten Patienten von einer fehlenden tumorbedingten therapeutischen Vorgeschichte und wiesen zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung einen besseren KPS/ECOG-Status auf als Patienten, welche erst im Verlauf metastasierten (M0) und somit bereits eine ausgedehnte Krankheitsgeschichte mit potentiell langem Therapieverlauf innehatten. Sobald eine ZNS-Metastasierung vorlag (OS-3), lebten umgekehrt wieder Patienten mit M0-Status bei Erstdiagnose länger als Patienten mit M1-Status (2,7 Mo vs. 1,5 Mo; $p=0,027$). Die Ursache hierfür ist nicht ganz offensichtlich. Möglicherweise gehen M1-Status-Patienten mit einer molekularbiologisch aggressiveren Tumorentität einher als Patienten mit M0-Status, was letztlich zu einem kürzeren OS-3, wie auch OS-1 führt. Die vorliegende Studie konnte somit zum ersten Mal den Metastasierungsstatus als Prognosefaktor für das Überleben ab ZNS-Metastasierung (OS-3) beim mKRK mit ZNS-Metastasen belegen. Vorherige Studien zum mKRK mit ZNS-Metastasen konnten bisher noch keine derartigen Berechnungen und Aussagen veröffentlichen, weshalb zukünftige Bestätigungsarbeiten diesbezüglich sicherlich notwendig sind.

Das UICC-Stadium bei Erstdiagnose ist für das weitere therapeutische Vorgehen von Bedeutung und daher ein wichtiger klinischer Parameter. Unsere Studienresultate bestätigten, analog zum M1-Status bei Erstdiagnose, den bereits allgemein bekannten negativ prognostischen Aussagewert des UICC-Stadiums IV für das OS-1 [238-240]. Interessanterweise lagen für das UICC-Stadium IV die beobachteten Jahresüberlebensraten unserer Patienten (1-JÜR: 66,7%, 2-JÜR: 39,2%) deutlich über denen der allgemeinen Darmkrebsvergleichsgruppe des Tumorregisters München (1-JÜR: 54,4%, 2-JÜR: 31,8%) [241]. Diese Tatsache könnte die These unterstützen, dass das Auftreten von ZNS-Metastasen

beim mKRK die Folge längerer Überlebenszeiten ist bzw. ZNS-Metastasen nach einer insgesamt schon lange bestehenden und andauernden Krebserkrankung von den Patienten erlebt werden [167, 168].

In der Klinik nimmt das Tumorgrading hinsichtlich Therapierelevanz eher eine untergeordnete Rolle ein. Dies hängt sicherlich auch damit zusammen, dass es jahrelang keine einheitlichen standardisierten Gradingkriterien gab [240]. Für das Überleben ab ZNS-Metastasierung (OS-3) zeigte das Tumorgrading in unserem Kollektiv keine Signifikanz (G1/2: 2,0 Mo vs. G3: 1,6 Mo; $p=0,37$; Tab. 11). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Magni et al. überein, die in ihrer retrospektiv angelegten Studie an 41 mKRK-Patienten mit ZNS-Metastasen ebenfalls keinen prognostischen Einfluss des Tumorgradings auf das Überleben ab Diagnose einer ZNS-Metastasierung beschrieben (G1/2: 6,3 Mo (n=11) vs. G3: 51,5 Mo (n=4); $p=0,18$) [183].

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte sich jedoch von prognostischer Relevanz. So lebten Patienten mit Rektumkarzinom in unserem Kollektiv signifikant länger sobald eine ZNS-Metastase diagnostiziert wurde (OS-3) als Patienten mit Kolonkarzinom (2,3 Mo vs. 1,7 Mo; $p=0,034$; Tab. 11). Unsere Studie ist die erste, speziell die Fragestellung mKRK und ZNS-Metastasen betreffend, die bis dato Rektumkarzinome als positiven Prognoseparameter für das Überleben ab Diagnose der ZNS-Metastasierung (OS-3) hervorbrachte. Zuvor konnte keine Studie zum mKRK und ZNS-Metastasen einen prognostischen Einfluss der Primärtumorlokalisierung auf das OS-3 zeigen [60, 61, 179, 182, 183, 242]. Ein Grund könnte darin liegen, dass unsere Studie mit 228 Patienten erstmals ein solch großes Patientenkollektiv rekrutiert hat und demnach repräsentativer ist als die gängigen Studien zum mKRK mit ZNS-Metastasen. Zukünftige groß angelegte Studien sollten diesen Aspekt ebenfalls weiter untersuchen.

5.2.2 Stellenwert der Lokalisation des kolorektalen Primärtumors und des extrakraniellen Metastasierungsmusters mit dem Fokus auf den prognostischen Stellenwert einer Leber- und/oder Lungenmetastasierung

Durch Analysen großer Phase III-Studien in den letzten Jahren weiß man, dass die Aufteilung der Primärtumorlokalisierung in rechtes vs. linkes Kolon (Grenze unmittelbar vor Flexura lienalis) von herausragender prognostischer Bedeutung hinsichtlich des Überlebens beim mKRK ist. So zeichnen sich linksseitig gelegene Karzinome durch ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) und auch Gesamtüberleben aus sowie durch ein besseres Ansprechen auf diverse Systemtherapien als rechtsseitige Kolonkarzinome [243-245]. Unsere Studie war die erste, welche speziell dieser Fragestellung für ein mKRK-Kollektiv mit ZNS-

Metastasen nachging. Linksseitig gelegene Karzinome lebten demnach in unserem Kollektiv ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) signifikant länger als rechtsseitig gelegene Karzinome (17,9 Mo vs. 11,2 Mo; $p=0,026$; Tab. 11/S. 48). Auch ab der Diagnose der ZNS-Metastase (OS-3) tendierten Patienten mit linksseitigen Karzinomen länger zu leben als mit rechtsseitigen (2,2 Mo vs. 1,5 Mo; $p=0,087$). Hammoud et al. führten in ihrer retrospektiven Studie an 100 mKRK-Patienten mit ZNS-Metastasen eine Unterteilung in proximal und distal gelegene Tumore durch (Beginn distale Tumore: Kolon sigmoideum) und zeigten ebenso, dass distal gelegene Karzinome ein längeres Überleben ab ZNS-Metastasierung (OS-3) aufwiesen als proximal gelegene Karzinome (6,0 Mo vs. 3,0 Mo; $p=0,005$) [123].

Die isolierte Lungenmetastasierung (ohne kombinierte Lebermetastasierung) zeigte sich in unserem Patientenkollektiv als positiver unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose KRK (OS-1). Patienten mit alleiniger Lungenmetastasierung lebten ab Erstdiagnose KRK in unserem Kollektiv länger als Patienten mit alleinigen Lebermetastasen und Patienten ohne Lungenmetastasen (43,9 Mo vs. 34,6 Mo ($p=0,002$); vs. 35,0 Mo ($p=0,002$); Tab. 11). Demgegenüber war eine Lebermetastasierung in unserem Patientenkollektiv mit einem prognostisch schlechteren OS-1 einhergehend als eine nicht hepatotrope Metastasierung (34,6 Mo vs. 39,8 Mo; $p=0,015$). Auch eine kombinierte Leber- und Lungenmetastasierung wurde als ungünstiger Prognosefaktor für das Überleben ab Erstdiagnose KRK (OS-1) im Vergleich zu einer isolierten Leber- oder Lungenmetastasierung identifiziert (15,4 Mo vs. 34,6 Mo ($p=0,021$); vs. 43,9 Mo ($p<0,001$)). Wie bereits in Kapitel 4.2 beschrieben, waren Rektumkarzinome vermehrt mit Lungenmetastasen assoziiert und unterlagen vermehrt einer metachronen extrakraniellen Metastasierung, die wiederum vermehrt durch Lungenmetastasen verursacht wurde (s.a. Tab. 8/S. 44). Dies lässt die Verdachtsäußerung zu, dass speziell die Lungenmetastasierung und die Lage des Primarius im Rektum möglicherweise einen tumorbiologischen „Vorteil“ haben könnten hinsichtlich der übrigen Primariuslokalisationen und Metastasierungsmuster bei Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen. Auch Kohne et al. zeigten in ihrer Studie zum mKRK, allerdings ohne spezifischen Bezug auf ZNS-Metastasen, dass eine Lungenmetastasierung mit einem längeren Überleben verbunden war, hingegen eine Lebermetastasierung mit einem kürzeren [246].

Ab dem Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (OS-2) schien die Lungenmetastasierung in unserem Kollektiv ihren positiven Einfluss auf ein längeres Überleben gegenüber der Lebermetastasierung zu verlieren. Demnach lebten Patienten mit isolierter Lebermetastasierung tendenziell länger ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) als Patienten mit isolierter

Lungenmetastasierung (27,1 Mo vs. 19,6 Mo; $p=0,08$; Tab. 11 und Abb. 10/S. 53). Auch ging die Lebermetastasierung mit einem längeren OS-2 einher als die nicht hepatotrope Metastasierung (27,1 Mo vs. 10,4 Mo; $p=0,002$). Möglicherweise ist ein Teil dieses Effekts in der zunehmend verbesserten Lebermetastasen Chirurgie und -therapie mit konsekutiv verlängerten Überlebenszeiten begründet. Allerdings lieferten die Tumorregisterdaten leider keinen Aufschluss über die einzelnen stattgefundenen Metastasen Therapien. Die kombinierte Leber- und Lungenmetastasierung war ein ungünstiger Prognosefaktor für das OS-2 im Vergleich zu einer isolierten Leber- oder Lungenmetastasierung (10,4 Mo vs. 27,1 Mo ($p<0,001$); vs. 19,6 Mo ($p=0,015$)).

Ab Diagnose der ZNS-Metastasierung (OS-3) tendierten in unserer Studie Patienten mit isolierten Lungenmetastasen länger zu leben als Patienten mit isolierten Lebermetastasen (3,8 Mo vs. 1,1 Mo; $p=0,028$), allerdings $p=0,115$ (globaler Test)). Auch Patienten ohne Lebermetastasen zeigten eine Tendenz zu einem längeren OS-3 im direkten Vergleich zu Patienten mit Lebermetastasen (2,6 Mo vs. 1,1 Mo; $p=0,045$). Diese Unterschiede fielen allerdings nicht signifikant aus, da der Gesamttest der jeweiligen Rubrik nicht signifikant war ($p=0,115$ bzw. $p=0,082$, Tab. 11).

Das OS-1 der Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung von 43,9 Monaten lag deutlich über dem OS-1 unseres Gesamtkollektivs von 35,6 Monaten und auch über dem berichteten OS-1 von 41,1 Monaten bei Patienten mit mKRRK und solitären Lungenmetastasen (d.h. ohne ZNS-Metastasen) [53]. Das OS-3 der Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung fiel mit 3,8 Monaten ebenfalls länger aus als das OS-3 des Gesamtkollektivs von 2,0 Monaten. Hingegen lag das OS-1 der Patienten mit isolierter Lebermetastasierung mit 34,6 Monaten unterhalb des OS-1 des Gesamtkollektivs (35,6 Mo). Auch das mediane OS-3 lag bei Patienten mit isolierter Lebermetastasierung mit 1,1 Monaten unter dem des Gesamtkollektivs (2,0 Mo).

Eine Lungenmetastasierung trat bei unserem Patientenkollektiv später im Krankheitsverlauf auf als eine Lebermetastasierung (24,3 Mo vs. 7,5 Mo nach Erstdiagnose KRRK, Abb. 10). Auch setzte die ZNS-Metastasierung bei Patienten mit Lungenmetastasierung später nach Erstdiagnose KRRK ein als bei Patienten mit Lebermetastasierung (40,1 Mo vs. 33,5 Mo). Allerdings war das Zeitintervall von Beginn der ersten Fernmetastase bis zur Entstehung der ZNS-Metastasierung bei Patienten mit Lungenmetastasen kürzer als bei Patienten mit Lebermetastasierung (15,8 Mo vs. 26,0 Mo, Abb. 10). Demnach war der mediane Zeitraum ab Erstdiagnose einer Lungenmetastasierung bis zur Entwicklung einer ZNS-Metastasierung um 10,2 Monate kürzer als bei einer vorliegenden Lebermetastasierung. In der Literatur gibt es nur eine kleine publizierte Fallserie, an der ähnliche Berechnungen durchgeführt wurden. So

zeigten Chyun et al. 1980 an nur 18 KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen (darunter 10 mit Lungenmetastasierung und 5 mit Lebermetastasierung), dass das Intervall von Beginn der Lungenmetastasierung bis zur ZNS-Metastasierung kürzer war als dasselbige bei bestehender Lebermetastasierung (18,5 Mo vs. 22 Mo) [247]. Insgesamt erhärten unsere Ergebnisse die Vermutung, dass die Lungenmetastasierung im Vergleich zur Lebermetastasierung ein Spätphänomen in der kolorektalen Metastasogenese auf dem Weg zur ZNS-Metastasierung ist.

Für die klinische Verlaufsbeobachtung und Nachsorge von KRK-Patienten mit Lungenmetastasierung ist es daher von bedeutender Wichtigkeit frühzeitig an die Gefahr einer potentiellen ZNS-Metastasierung zu denken und diese Überlegungen in zukünftige bildgebende Staging-Untersuchungen (ZNS-Bildgebung) einzuplanen. Unsere oben ausgeführten Ergebnisse bekräftigen die in Studien bereits postulierten Forderungen nach einem neuroradiologischen ZNS-Screening bei Patienten mit Lungenmetastasen, Lungen- und Lebermetastasen und mit Primärtumoren in Sigma oder Rektum, um somit kleine noch asymptomatische ZNS-Metastasen frühzeitig zu detektieren [174, 184, 220]. Die frühzeitige Diagnostizierung von ZNS-Metastasen, noch bevor diese klinisch symptomatisch werden, kann zur erhöhten Zugänglichkeit der ZNS-Metastasen für die chirurgische Resektion oder stereotaktische Radiochirurgie mit konsekutiv längerem Überleben führen.

5.3 Identifikation klinischer Subgruppen im mKRK-Patientenkollektiv mit ZNS-Metastasen

Unsere Studie ist die erste, die für ein Patientenkollektiv mit mKRK und ZNS-Metastasen je nach zeitlichem Auftreten der extra- und intrakraniellen Metastasierung (synchron vs. metachron) eine Einteilung in klinische Subgruppen vorgenommen hat und deren prognostischen Einfluss auf das OS-1, OS-2 und OS-3 analysiert hat.

Die Gruppe 1 mit metachronem Metastasierungsmuster setzte sich aus folgenden Subgruppen zusammen (s.a. Abb. 6/S. 35, Abb. 11/S. 54 u. Abb. 12/S. 55): Gruppe 1-1 mit metachronen solitären ZNS-Metastasen, Gruppe 1-2 mit metachronen EM und metachronen ZNS-Metastasen sowie der Gruppe 1-3 mit metachronen EM und synchronen ZNS-Metastasen.

Die Gruppe 2 mit synchronem Metastasierungsmuster setzte sich aus folgenden Subgruppen zusammen: Gruppe 2-1 mit synchronen solitären ZNS-Metastasen, Gruppe 2-2 mit synchronen EM und metachronen ZNS-Metastasen sowie der Gruppe 2-3 mit synchronen EM und synchronen ZNS-Metastasen.

Die Mehrheit der Patienten wies bereits zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasendiagnose extrakranielle Metastasen auf (n=197; 86,4%; Gr. 1-2, 1-3, 2-2, 2-3 Tab. 14/S. 57 u. Tab. 15/S. 58). Bei den restlichen 31 Patienten (13,6%) lag eine solitäre ZNS-Metastasierung vor, aufgeteilt in 26 Patienten (11,4%) mit metachroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 1-1) und 5 Patienten (2,2%) mit synchroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1). Eine (im Vergleich zur Erstdiagnose KRK und EM) rein metachrone ZNS-Metastasen-Entwicklung zeigte sich bei 184 Patienten (80,7%; Gr. 1-1, 1-2, 2-2).

Generell gesehen hatten Patienten mit metachroner extra- und intrakranieller Metastasierung, sprich sukzessivem Metastasierungsverlauf, das längste OS-1. Demgegenüber waren die Subgruppen mit synchron auftretender extra- und intrakranieller Metastasierung mit kürzerem OS-1 gestellt.

Auch für das OS-2 betrachtet hatte die Gruppe mit metachroner extra- und intrakranieller Metastasierung die längste Überlebenszeit (Gr. 1-2: 28,6 Monate). Subgruppen mit metachroner ZNS-Metastasierung (Gr. 1-2 u. 2-2) zeigten ein signifikant längeres OS-2 als Subgruppen mit synchroner ZNS-Metastasierung (Gr. 1-3 u. 2-3), ungeachtet dessen, ob die extrakranielle Metastasierung syn- oder metachron entstand. Der unabhängige prognostische Stellenwert der klinischen Subgruppen auf das OS-2 wurde durch die multivariate Analyse bestätigt ($p < 0,001$; Tab. 16/S. 60). Interessant zu erwähnen ist, dass bei den Patienten mit allmählicher (metachroner) Entwicklung der ZNS-Metastase nach zuvor syn- oder metachron entstandener EM (Gr. 1-2: 28,6 Mo; Gr. 2-2: 22,2 Mo) das Gesamtüberleben etwas kürzer war als in den jüngsten Phase III-Studien zum mKRK (FIRE-3 und CALGB/SWOG) [36, 37].

Das mediane Überleben ab der ZNS-Metastasierung (OS-3) war in fast allen Subgruppen relativ kurz (OS-3: 0,8-4,0 Mo). Eine Ausnahme bildete die Patientengruppe mit synchroner solitärer ZNS-Metastasierung (Gr. 2-1; 14,2 Mo; n=5). Das sehr lange OS-3 dieser Patienten-Subgruppe ist möglicherweise auf die kürzere Dauer der systemischen Krebserkrankung und dem Fehlen vorhergehender intensiver Therapieregime mit folglich besserem Allgemeinzustand zurückzuführen, was optimale Voraussetzungen für eine intensive ZNS-Metastastherapie mit sich bringt [178, 247]. Patienten mit synchroner EM und metachroner ZNS-Metastasierung (Gruppe 2-2; n=81) hatten das kürzeste OS-3 von 0,8 Monaten und waren somit die prognostisch ungünstigste Subgruppe. Auch hier konnte die multivariate Analyse den unabhängigen prognostischen Stellenwert der klinischen Subgruppen auf das OS-3 bestätigen ($p < 0,001$; Tab. 16).

Insgesamt lässt sich daraus schlussfolgern, dass unser mKRK-Kollektiv mit ZNS-Metastasen

eher heterogen zu sein scheint aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Metastasierungsverhaltens und der damit verbundenen unterschiedlichen Überlebensdauer.

Ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung war die synchrone ZNS-Metastasierung mit einem längeren OS-3 assoziiert als bei Patienten mit metachroner ZNS-Metastasierung (4,6 Mo vs. 1,9 Mo; $p=0,013$; Tab. 15/S. 58) und demnach ein positiver Prognosefaktor für das OS-3. Auch Magni et al. konnten in einer 2013 veröffentlichten retrospektiven Studie an 41 mKRR-Patienten mit ZNS-Metastasen die synchrone ZNS-Metastasierung als positiven Prognosefaktor für das OS-3 herausarbeiten (synchron: 21,4 Mo vs. metachron 4,2 Mo; $p=0,01$) [183]. Auch hier erscheint ursächlich möglich, dass diese Patienten, aufgrund kürzerer Krankheitsdauer mit fehlenden vorausgehenden Therapiebehandlungen, einer intensiven und damit lebensverlängernden ZNS-Therapie zugänglicher zu sein scheinen mit konsekutiv längeren Überlebenszeiten (OS-3) [178, 247].

Eine solitäre ZNS-Metastasierung innerhalb unseres Kollektivs (Gr. 1-1 u. 2-1; $n=31$) erbrachte im Vergleich zur nicht solitären ZNS-Metastasierung (Gr. 1-2, 1-3, 2-2 u. 2-3; $n=197$) keinen prognostischen Unterschied für das OS-1 und OS-3 (Tab. 15). Beim OS-2 hingegen hatte die Gruppe der nicht solitären ZNS-Metastasierung ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zur Gruppe der solitären ZNS-Metastasierung (18,5 Mo vs. 2,5 Mo; $p<0,001$). Dieser Unterschied ist dadurch erklärbar, da bei der Gruppe der solitären ZNS-Metastasierung keine extrakranielle Metastasierung vorlag und demnach das OS-2 mit dem OS-3 identisch und folglich relativ kurz war (2,5 Mo). Zudem entwickelten Patienten mit nicht solitärer ZNS-Metastasierung häufig erst nach Entwicklung der EM im Verlauf ihre ZNS-Metastasierung, was folglich ein längeres OS-2 bedingte. Für das OS-3 wies die Gruppe der solitären ZNS-Metastasierung ein längeres Überleben auf als die Gruppe der nicht solitären, wenngleich der Unterschied auch nicht signifikant war (2,5 Mo vs. 2,0 Mo; $p=0,108$). Dieser fehlende prognostische Einfluss der solitären ZNS-Metastasierung auf das OS-3 wurde ebenfalls von vielen Studien zum mKRR mit ZNS-Metastasen berichtet [173, 178, 182]. Hingegen gab es auch einige andere Studien, die Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung eine längere Überlebenszeit ab ZNS-Metastasendiagnose (OS-3) einräumten [175, 179, 185, 248].

5.4 Die besondere Patientengruppe der Long term survivor

Bisher ist wenig bekannt über die Patientengruppe, die auch nach Diagnose der ZNS-Metastasierung ein überdurchschnittlich langes Überleben aufweist. Farnell et al. erörtern in

einer deskriptiven Herangehensweise das Kollektiv der Long term survivor (LTS) [185]. Ansonsten beschränkt sich die aktuelle Studienlage bezüglich Long term survivor beim mKRR mit ZNS-Metastasen lediglich auf einzelne Fallbeschreibungen [249-251]. In unserer Studie wurden die Patienten mit einem Überleben von ≥ 12 Monaten nach Diagnose der ZNS-Metastasierung zu den LTS gezählt. Bis dato ist die hier vorliegende Studie die erste, die innerhalb dieser Gruppe prognostische Parameter, das Gesamtüberleben betreffend, untersucht hat. Ebenso wurden erstmals patienten- und tumorcharakteristische Zusammenhänge und Unterschiede der LTS im Vergleich zu Patienten mit geringerer Überlebenszeit ab Diagnose ZNS-Metastasierung herausgearbeitet. Dabei wurden folgende drei Gruppen (Gr.) definiert:

- Gr. 1: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastasierung bis Tod < 6 Mo (n=166; 72,8%)
- Gr. 2: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastasierung bis Tod ≥ 6 Mo bis < 12 Mo (n=37; 16,2%)
- Gr. 3: Überlebensdauer von Diagnose ZNS-Metastasierung bis Tod ≥ 12 Mo (=LTS; n=25; 11%)

Der Anteil von 11% (n=25) LTS am Gesamtkollektiv lag etwas unter dem beschriebenen Anteil von 16% LTS (n=24) in der retrospektiv angelegten Studie von Farnell et al. an 150 mKRR-Patienten mit ZNS-Metastasen [185].

Die Long term survivor waren bei Erstdiagnose des KRR im Median 58 Jahre alt und damit deutlich jünger als die Patienten der Gruppen 1 und 2 (63 J vs. 64 J; Tab. 17/S. 62). Ab ZNS-Metastasendiagnose schienen die LTS ebenfalls ein median jüngeres Alter zu haben als die Vergleichsgruppen 1 und 2 (62 J vs. 66 J vs. 67 J; p=0,074). Unsere Beobachtungen gehen konform mit anderen Veröffentlichungen in der Literatur, wonach ein längeres Überleben (long term survival ≥ 1 Jahr) nach ZNS-Metastasierung vor allem mit jungem Alter assoziiert ist [185, 249, 251].

Mit steigendem Überleben ab Diagnose der ZNS-Metastasierung war der Primärtumor in unserem Patientenkollektiv gehäuft im linken Kolon lokalisiert (Gr.1: 75% vs. Gr.2: 76% vs. Gr.3: 84%) und dort vor allem im Rektum (Gr.1: 51% vs. Gr.2: 62% vs. Gr.3: 72%; p=0,098; Tab. 17).

Mit steigender Überlebenszeit (OS-3) nahm die Anzahl der Patienten mit solitärer ZNS-Metastasierung zu (LTS: 32% vs. Gr.1: 11% vs. Gr.2: 14%; p=0,016) und der Anteil der Patienten mit extrakranieller Metastasierung entsprechend ab. Farnell et al. beschrieben mit 38% (n=9) in ihrem LTS-mKRR-ZNS-Kollektiv annähernd die gleiche Rate an Patienten ohne extrakranielle Metastasierung (= solitäre ZNS-Metastasierung). Zudem beschrieben sie, dass nebst der Absenz einer extrakraniellen Metastasierung, auch die Absenz von

Knochenmetastasen, die Absenz von Gedächtnisverlustsymptomen zu Beginn der ZNS-Erkrankung und eine singuläre ZNS-Metastasenläsion mit einem längeren Überleben assoziiert waren [185]. Des Weiteren waren LTS in unserem Studienkollektiv seltener mit einer Lebermetastasierung assoziiert als Patienten der Gruppe 1 und 2 (LTS: 24% vs. Gr.1: 48% vs. Gr.2: 43%; globaler p-Wert: 0,017; Tab. 17), aber häufiger mit einer isolierten Lungenmetastasierung (LTS: 32% vs. Gr.1: 22% vs. Gr.2: 27%; globaler p-Wert: 0,017). Farnell et al. konnten in ihrem LTS-Kollektiv von 24 Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen sogar eine leicht höhere Rate von 38% (n=9) „nur Lungenmetastasen“-Patienten als die einzige extrakranielle Metastasenlokalisation nachweisen [185]. Dieses Metastasierungsverhalten ist konform zu den Berechnungen unseres Gesamtkollektivs, wonach ein tendenziell längeres OS-3 ebenfalls mit einer Lungenmetastasierung (p=0,028, Tab. 11/S. 49) und einer Absenz von Lebermetastasen (p=0,045) assoziiert war.

Das mediane Gesamtüberleben der LTS (n=25; 16%) betrug in unserer Studie ab der Erstdiagnose KRK (OS-1) 44,3 Monate (95%-KI 39,9-48,7 Mo; Tab. 19/S. 65) und lag damit deutlich über dem medianen OS-1 des Gesamtkollektivs von 35,6 Monaten (n=228). Es entsprach interessanterweise in etwa dem OS-1 der Patienten mit Lungenmetastasierung (43,9 Mo; Tab. 11/S. 49, Abb. 10/S. 53). Eine Lungenmetastasierung trat wie bereits weiter oben beschrieben gehäuft bei den LTS auf. Das mediane Überleben der LTS ab Diagnose der ersten Fernmetastase (OS-2) lag mit 24,4 Monaten (95%-KI 16,9-32,0 Mo; Tab. 19) ebenfalls deutlich über den 16,5 Monaten des Gesamtkollektivs. Ab Diagnose der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3) betrug das mediane Überleben der LTS 17,0 Monate (95%-KI 14,3-19,6 Mo; Tab. 19) und übertraf damit bei weitem das OS-3 von 2,0 Monaten unseres Gesamtkollektivs und das beschriebene mediane OS-3 der aktuellen Studienlage zum mKRK mit ZNS-Metastasen (2,4-8,7 Monate) [173-187]. Dies ist nachvollziehbar, da es sich bei den LTS generell um Patienten handelt, die ohnehin ein OS-3 von ≥ 12 Monaten besitzen. Farnell et al. arbeiteten in ihrer Studie ein OS-3 von 20,0 Monaten explizit nur für die LTS heraus (n=24; 16%) [185], was mit dem OS-3 von 17,0 Monaten der LTS unserer Studie vergleichbar ist.

Von den 25 LTS (11% des Gesamtkollektivs) unserer Studie lebten sechs Patienten (2,6%) noch zwei Jahre nach ZNS-Metastasierung, darunter ein Patient (0,4%) sogar noch nach 5 Jahren (Tab. 10/S. 46). Damit ordnet sich der Anteil an LTS von 11% in unserer Studie in etwa den berichteten 1-JÜR nach ZNS-Metastasierung von 11,5% bei Jung et al., 13% bei Kruser et al., 15,8% bei Noura et al. und 16% bei Farnell et al. ein [175, 178, 181, 185]. In ausgewählten Studien war der Anteil der LTS mit 21,8-52% sogar weitaus höher [60, 174, 179, 182, 242]. Grund hierfür war allerdings die Tatsache, dass es sich um therapierorientierte Studien handelte,

in denen die Patienten einer chirurgischen oder radiotherapeutischen ZNS-Therapie zugeführt wurden und somit einer Selektionierung unterlagen [185]. In unserer Studie wurden im Gegensatz dazu jedoch Patienten unabhängig der ZNS-Therapieform (OP, Radiatio, konservativ) aus einem Krebsregister rekrutiert.

Die mediane Zeitspanne von der Erstdiagnose KRK bis zur ZNS-Metastasendiagnose betrug für die LTS unseres Kollektivs 24,0 Monate und lag damit unterhalb der entsprechenden Zeitspanne für das Gesamtkollektiv von 29,2 Monaten. Die mediane Zeitspanne von Diagnose der ersten extrakraniellen Metastasierung bis zur ersten ZNS-Metastase betrug bei den LTS 4,8 Monate und lag damit ebenfalls unterhalb der entsprechenden medianen Zeit von 10,8 Monaten des Gesamtkollektivs.

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Studie ist zudem die erste, welche explizit innerhalb des LTS-Kollektivs Überlebensanalysen in Abhängigkeit von Patienten-, Tumor- und Metastasierungscharakteristika durchführte.

Ein jüngeres Alter galt als positiver Prognosefaktor für das Überleben ab erster Fernmetastasierung (OS-2) und ab erster ZNS-Metastasierung (OS-3) im LTS-Kollektiv (Tab. 20/S. 67).

Der TNM-Status und das Tumorgrading hatten keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebensdauer ab erster extrakranieller Metastasierung (OS-2) und ab erster ZNS-Metastasierung (OS-3; Tab. 20).

Die Lokalisation des Primarius (Kolon- vs. Rektumkarzinom) war kein prognostischer Faktor im LTS-Kollektiv. Patienten mit linksseitig gelegenen Karzinomen lebten tendenziell länger (OS-1, OS-2 und OS-3) als solche mit rechtsseitigen Karzinomen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in unserer Studie unter den LTS die Anzahl an Patienten mit Rektumkarzinomen diejenigen mit Kolonkarzinomen weit übertraf ($n=18$, 72,0% vs. $n=7$, 28,0%; Tab. 17/S. 62), was somit eine eingeschränkte Aussagekraft bedeutet. Auch das Auftreten von linksseitig gelegenen Karzinomen bei den LTS übertraf die der rechtsseitig gelegenen ($n=21$, 84% vs. $n=4$, 16%; Tab. 17). Demnach sollte in künftigen Studien der Stellenwert der Primärtumorlokalisation hinsichtlich des Überlebens an größeren LTS-Kollektiven untersucht werden.

Eine isolierte Lungenmetastasierung (ohne kombinierte Lebermetastasierung) stellte sich auch im untersuchten LTS-Kollektiv als positiver Prognosefaktor für das OS-1 dar. So lebten Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung bezogen ab Erstdiagnose KRK (OS-1) länger als Patienten mit kombinierter Leber- und Lungenmetastasierung, länger als Patienten ohne Lungenmetastasierung und tendenziell länger als Patienten mit isolierter Lebermetastasierung

(49,1 Mo vs. 24,3 Mo ($p=0,02$); vs. 39,2 Mo ($p=0,02$) vs. 43,3 Mo ($p=0,08$); vgl. Tab. 20/S 68). Diese Ergebnisse einer positiv auf das OS-1 sich auswirkenden Lungenmetastasierung widerspiegeln die bereits ausgeführten Resultate unseres Gesamtkollektivs und Studienergebnisse zum KRK allgemein [246]. Für das OS-2 und OS-3 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit des extrakraniellen Metastasierungsmusters. In der Literatur beschriebene begünstigende Überlebensfaktoren beziehen sich vorwiegend auf Therapiemaßnahmen durchgeführt an extra- und intrakraniellen Metastasen. So berichteten Studien, dass eine radikale Lebermetastasenresektion [252] oder die Resektion isolierter Lungenmetastasen bei ausgewählten Patienten [253] zu einem long term survival führen. Auch diverse neurochirurgische Ansätze an selektionierten Patienten können sich positiv auf das Überleben auswirken. So beschreibt die Literatur, dass eine operative ZNS-Metastasenentfernung oder Radiochirurgie an Patienten mit isolierten oder symptomatischen ZNS-Metastasen, eventuell mit einer additiven Bestrahlung, ein längeres Gesamtüberleben zur Folge haben können [186, 217, 254, 255].

Die klinische Subgruppenanalyse war beim LTS-Kollektiv, aufgrund geringer Fallzahlen, nicht möglich und daher prognostische Berechnungen nicht sinnvoll. Insgesamt ist zusammenfassend zu sagen, dass innerhalb der LTS keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich prognostischer Faktoren identifiziert werden konnten.

5.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Studie ist leider durch ihren retrospektiven Charakter limitiert. Dies betrifft zum einen mangelnde bzw. fehlende Informationen über diverse Patienten- und Tumorcharakteristika wie z.B. den Allgemeinzustand der Patienten zu diversen Studienzeitpunkten und fehlende Angaben zu (System-)therapien. Im Gegensatz dazu ist es von Vorteil, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv nicht um ein hochselektioniertes Patientengut einer therapieorientierten Studie handelt. Auch liegen kaum Kenntnisse über die genaue intrakranielle Lage der ZNS-Filiae, deren Anzahl sowie Symptomen durch die ZNS-Metastasierung vor. Dies ist durch die Datenakquirierung aus einem Krebsregister begründet. So können potentielle Dokumentationsfehler bzw. -unstimmigkeiten einzelner Variablenmerkmale oder Fehl kategorisierungen nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich ist teilweise die Patientenzahl in einigen klinischen Subgruppen sehr gering, was deren statistische Aussagekraft mindert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine der häufigsten malignen Tumorerkrankungen, jedoch sind Kenntnisse über Krankheitsverlauf, Prognosefaktoren und Überlebenszeiten in der mKRK-Patientengruppe mit ZNS-Metastasierung spärlich. Die meisten Daten hierzu stammen aus postmortem-Studien oder Therapiestudien neurochirurgischer oder radiologischer Herangehensweise mit Fokus auf lokale Therapieformen für ZNS-Metastasen von diversen soliden Tumoren. Nur ein geringer Prozentsatz (0,3-4%) an mKRK-Patienten entwickelt in ihrem Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen. Sind diese einmal nachgewiesen, ist die Überlebensprognose von im Median 2,4-8,7 Monaten ungünstig. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist nur wenig über diesen seltenen Metastasierungsverlauf bekannt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war es daher, das Patientenkollektiv mit mKRK und ZNS-Metastasen zu charakterisieren. Dabei wurden klinische Subgruppen und prognostische Parameter mit Einfluss auf das Überleben bestimmt und evaluiert.

Zwischen 1998 und 2011 wurden in Zusammenarbeit mit dem Tumorregister München für die vorliegende Analyse insgesamt 228 Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen rekrutiert. Dies stellt das bis dato größte Patientenkollektiv zu diesem Thema dar. Wir konnten das Patientenkollektiv erstmals anhand des zeitlichen Metastasierungsverhaltens sechs klinischen prognostischen Subgruppen zuteilen, welche die Heterogenität von Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen verdeutlicht.

In einem weiteren Schritt wurden diejenigen Patienten, die nach erstmaliger Diagnose der ZNS-Metastasierung noch mehr als 12 Monate lebten (Long term survivor) als Subgruppe untersucht. Wichtigster Endpunkt dieser durchgeführten Analyse war das Gesamtüberleben der Patienten, berechnet ab der Erstdiagnose KRK (OS-1), ab der ersten Fernmetastasierung (OS-2) und ab der ersten ZNS-Metastasierung (OS-3). Die zusammengestellte Datenbank und die dabei gewonnenen Erkenntnisse sollten zudem als Grundlage für künftige klinisch-translazionale Projekte zum Thema mKRK und ZNS-Metastasen dienen.

Das mediane Gesamtüberleben unseres Patientenkollektivs betrug 35,6 Monate für das OS-1 (95%-KI: 30,1-41,1 Mo), 16,5 Monate für das OS-2 (95%-KI: 13,9-19,1 Mo) und 2,0 Monate für das OS-3 (95%-KI: 1,5-2,5 Mo). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose KRK bis zur Entwicklung der ersten ZNS-Metastase betrug 29,2 Monate, die Zeit von der ersten extrakraniellen Metastasierung bis zur ersten ZNS-Metastasierung 10,8 Monate.

In der vorliegenden Analyse arbeiteten wir heraus, dass Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen deutlich jünger zu sein scheinen (Median 63 Jahre) verglichen mit Patienten aus

Krebsregisterdaten zum KRK allgemein. Die Mehrzahl der Primären war im linken Kolon lokalisiert und dort vorwiegend im Rektum. Die meisten Patienten wiesen bei Erstdiagnose ein T3/T4-Tumorstadium, einen positiven-Lymphknotenstatus (N+) sowie ein G2/G3-Tumorgrading auf. Auch zeigte sich eine vermehrte Anzahl an Patienten mit M1-Metastasierungsstatus bereits bei Erstdiagnose. In den meisten Fällen war die ZNS-Metastasierung ein Spätphänomen und gleichzeitig der letzte Metastasierungsschritt in der kolorektalen Metastasogenese. Nach diagnostizierter ZNS-Metastasierung entwickelte kein Patient eine weitere extrakranielle Metastasierung. Hinsichtlich der Primärtumorlokalisation und des zeitlichen Metastasierungsmusters schienen Patienten mit Rektumkarzinomen und Lungenmetastasierung einen Überlebensvorteil zu haben. So metastasierten Rektumkarzinome später (vermehrt metachron) als Kolonkarzinome. Lungenmetastasen traten häufiger metachron auf im Gegensatz zu Lebermetastasen. Rektumkarzinome waren vermehrt mit Lungenmetastasen assoziiert als Kolonkarzinome. Eine Lungenmetastasierung trat später im Metastasogeneseprozess beim KRK auf, eine Lebermetastasierung setzte früher ein. Der Zeitraum von Erstdiagnose KRK bis zur Entwicklung einer ZNS-Metastase war bei Patienten mit Lungenmetastasierung länger als bei Patienten mit Lebermetastasierung. War allerdings bei den KRK-Patienten eine Lungenmetastasierung bekannt, so trat die ZNS-Metastasierung ab diesem Zeitpunkt früher ein als bei Patienten mit Lebermetastasierung.

Hinsichtlich des prognostischen Stellenwertes von Patienten- und Tumorcharakteristika auf das OS-1, OS-2 und OS-3 lässt sich vereinfacht zusammenfassen, dass die bereits bekannten, beim mKRK prognostisch relevanten Faktoren wie T-Stadium, N-Status, M-Status sowie UICC-Stadium, Differenzierungsgrad (Grading) und Resektionszustand (R) ihre Gültigkeit behielten, auch wenn es im Krankheitsverlauf später zur Entwicklung von ZNS-Metastasen kommt. Offensichtlich verlieren diese jedoch ihren Stellenwert sobald es zur ZNS-Metastasierung kommt (OS-3). Die fehlende Signifikanz für das OS-3 kann Folge der allerdings auch nur kurzen Überlebenszeiten ab diesem Zeitpunkt sein.

Die Gruppe der Long term survivor (LTS; Überleben ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung > 12 Monate; n=25, 11% des untersuchten Gesamtkollektivs) wies häufiger eine solitäre ZNS-Metastasierung oder eine auf die Lunge beschränkte Metastasierung auf. Zudem schienen die LTS tendenziell ein jüngeres Alter zu haben als Patienten unseres Kollektivs mit kürzerem Überleben ab ZNS-Metastasierung. Des Weiteren traten bei den LTS-Patienten vermehrt linksseitig gelegene Karzinome und dort v.a. Rektumkarzinome auf als bei den Patienten mit kürzerer Überlebensdauer ab ZNS-Metastasierung. Das mediane

Gesamtüberleben der LTS betrug 44,3 Monate für das OS-1 (95%-KI: 39,9-48,7 Mo), 24,4 Monate für das OS-2 (95%-KI: 16,9-32,0 Mo) und 17,0 Monate für das OS-3 (95%-KI: 14,3-19,6 Mo).

Auf Grundlage unserer Analyse ist es nun ein Stück weit mehr möglich, die Prognose von Patienten mit mKRK und ZNS-Metastasen, in diversen zeitlichen Krankheitsstadien (ab ED, ab EM, ab ZNS-Metastasierung) abzuschätzen, indem man sie klinischen Subgruppen zuordnet und anhand ausgewählter Parameter Prognoseaussichten bezüglich des Überlebens stellt. Dem Kliniker können somit die erworbenen Erkenntnisse als Stütze für therapeutische Entscheidungen im Hinblick auf das zu erwartende Überleben des einzelnen Patienten dienen. Insbesondere für die klinische Verlaufskontrolle und Nachsorge von KRK-Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren, z.B. Lungenmetastasen, ist es von bedeutender Wichtigkeit frühzeitig an das Risiko für eine potenzielle ZNS-Metastasierung zu denken. Auch sollte generell im Klinikalltag bei mKRK im Endstadium, langer Krankheitsdauer und Lungen- und/oder Lebermetastasierung an das Spätphänomen einer ZNS-Metastasierung gedacht werden. Diese Erkenntnisse sind, wenn möglich und sinnvoll bei bildgebenden Staging-Methoden (ZNS-Bildgebung) einzuplanen. Einige wenige Patienten weisen ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung ein längeres Überleben auf als andere was das Augenmerk auf die Notwendigkeit unterschiedlich ausgelegter Therapiestrategien lenkt.

Der Fokus zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten sollte in der klinisch-translationalen Untersuchung von Primarius- und Metastasengewebe liegen, um dieses Patientenkollektiv genauer zu charakterisieren und frühzeitig Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen tragen. Dabei gilt es, molekulargenetische bzw. immunhistologische Marker aus dem Primärtumor-, extrakraniellen Metastasen- und ZNS-Metastasengewebe zu untersuchen. Diese sollten frühzeitig (postoperativ) Aufschluss über ein erhöhtes Risiko des Patienten für eine ZNS-Metastasenentwicklung geben. So könnten Therapieschemata und Diagnosemöglichkeiten zur Früherkennung ausgearbeitet und in den Klinikalltag integriert werden.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Molekulare Signalwege der kolorektalen Karzinogenese.....	4
Abbildung 2: Lokalisation von Darmtumoren und deren Häufigkeit	6
Abbildung 3: Lokalisation des Primärtumors, Vorläuferläsionen, Histopathologie und genetische Alterationen der (mindestens fünf) bisher bekannten Karzinogenesewege des kolorektalen Karzinoms	7
Abbildung 4: Mögliche hämatogene Metastasierungswege beim KRK ins Gehirn	26
Abbildung 5: Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)	31
Abbildung 6: Klinische Subgruppen anhand des zeitlichen Metastasierungsverhaltens	35
Abbildung 7: Definitionen für OS-1, OS-2 und OS-3	37
Abbildung 8: Überlebenszeit-Analyse von 228 KRK-Patienten mit ZNS-Metastasen	46
Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven für OS-1, OS-2 und OS-3 nach extrakraniellen Metastasenlokalisationen	52
Abbildung 10: Zeitachsen der (a) Lungen- und (b) Lebermetastasierung	53
Abbildung 11: Übersicht klinische Subgruppen	54
Abbildung 12: Klinische Subgruppen nach Events und Zeitverlauf	55
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurven für OS-1, OS-2 und OS-3 nach klinischen Subgruppen.....	56
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Long term survivor für OS-1 nach extrakraniellen Metastasenlokalisationen.....	70

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Molekulargenetische und histopathologische Typen des kolorektalen Karzinoms ..	3
Tabelle 2: Histopathologisches Grading	8
Tabelle 3: TNM-Klassifikation (UICC 2010)	9
Tabelle 4: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.....	10
Tabelle 5: Patientencharakteristika (Gesamtkollektiv)	40
Tabelle 6: Tumorcharakteristika (Gesamtkollektiv)	42
Tabelle 7: OP-Verfahren KRK-Primarius (Gesamtkollektiv).....	43
Tabelle 8: Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit vom Primarius	44
Tabelle 9: Medianes Gesamtüberleben (Gesamtkollektiv, n=228)	45
Tabelle 10: Überlebensraten (Gesamtkollektiv, n=228)	46
Tabelle 11: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3) nach Patienten- und Tumorcharakteristika	48
Tabelle 12: Medianes Gesamtüberleben nach Tumorinfiltrationstiefe	50
Tabelle 13: Medianes Gesamtüberleben nach UICC-Stadium.....	50
Tabelle 14: Vergleich klinischer Subgruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3).....	57
Tabelle 15: Vergleich des Metastasierungsverhaltens klinischer Subgruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3).....	58
Tabelle 16: Prognosefaktoren nach multivariater Analyse für OS-1, OS-2 und OS-3	60
Tabelle 17: Patientencharakteristika nach Überlebenszeitgruppen ab Diagnose ZNS-Metastasierung	62
Tabelle 18: Tumorcharakteristika nach Überlebenszeitgruppen ab Diagnose ZNS-Metastasierung	64
Tabelle 19: Medianes Gesamtüberleben Long term survivor (LTS) vs. Gesamtkollektiv	65
Tabelle 20: Univariate Analyse des medianen Gesamtüberlebens (OS-1, OS-2, OS-3) nach Patienten- und Tumorcharakteristika in der Gruppe der Long term survivor	67
Tabelle 21: Medianes Gesamtüberleben nach UICC-Stadium (LTS; OS-3 \geq 12 Monate).....	69
Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung klinischer Subgruppen in den Überlebenszeitgruppen ab ZNS-Metastasierung.....	71
Tabelle 23: Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit des Metastasierungsverhaltens in der Gruppe der LTS (OS-1, OS-2, OS-3).....	72

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. p. 28-31.
2. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015. **10. Ausgabe**.
3. De Angelis, R., et al., *Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. 23-34.
4. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. *Int J Cancer*, 2006. **119**(11): p. 2657-64.
5. Norat, T., et al., *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(12): p. 906-16.
6. Kirkegaard, H., et al., *Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study*. *Bmj*, 2010. **341**: p. c5504.
7. Moskal, A., et al., *Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies*. *Int J Cancer*, 2007. **120**(3): p. 664-71.
8. Giacosa, A., et al., *Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk*. *Eur J Cancer Prev*, 1999. **8 Suppl 1**: p. S53-60.
9. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. *Jama*, 2008. **300**(23): p. 2765-78.
10. Leitlinienprogramm-Onkologie, (*Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF*): *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 01.02.2018]*.
11. Dube, C., et al., *The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(5): p. 365-75.
12. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, *Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(10): p. 658-62.
13. Noshirwani, K.C., et al., *Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2000. **51**(4 Pt 1): p. 433-7.
14. Marmol, I., et al., *Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(1).
15. Morson, B.C., *Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues*. *Jama*, 1962. **179**: p. 316-21.
16. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. *Cell*, 1990. **61**(5): p. 759-67.
17. Tannapfel A., et al., *The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions*. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(43): 760–6. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0760.
18. Jass, J.R., *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 113-30.

19. Yahagi, M., et al., *The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis*. J Gastrointest Surg, 2016. **20**(3): p. 648-55.
20. Siegmund-Schultze, N., *Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt*. . Dtsch Arztebl 2017; 114(5): [20]; DOI: 10.3238/PersOnko/2017.02.03.05
21. Bosman, F.T., et al., *WHO Classification of Tumours of the Digestive System, The International Agency for Research on Cancer; 2010, 4th edition*. 4th ed.
22. Tumorzentrum München. *Manual Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. Auflage 2013, Corrigendum Kapitel Kolonkarzinom "Pathologie und Tumorausbreitung"*. Available from: [Online im Internet:] URL: https://www.zuckschwerdtverlag.de/fileadmin/Dateien/Korrigiertes_Kapitel_Kolonkarzinom_Manual_Gastro.pdf; p.175f [Stand: 25.06.2018, 14:15 Uhr].
23. Oberg, K., et al., *Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii124-30.
24. Tumorzentrum München, *Manual Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. Auflage 2013, Kapitel Gastrointestinale Lymphome*, p. 262ff. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
25. Tumorzentrum München, *Manual Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. Auflage 2013, Kapitel Gastrointestinale Stromatumore*, p. 273ff. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
26. James D. Brierley, M.K.G., Christian Wittekind., *TNM Classification of Malignant Tumours, (UICC) 8th Edition*. Wiley-VCH. Weinheim January 2017.
27. Wittekind Christian, *TNM– Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage 2017; 2. korrigierter Nachdruck 2018; Wiley-VCH. Weinheim.
28. Cunningham, D. and M. Findlay, *The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored*. Eur J Cancer, 1993. **29a**(15): p. 2077-9.
29. Douillard, J.Y., et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet, 2000. **355**(9209): p. 1041-7.
30. Giacchetti, S., et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 136-47.
31. Kohne, C.H., et al., *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4856-65.
32. Bokemeyer, C., et al., *Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study*. Ann Oncol, 2011. **22**(7): p. 1535-46.
33. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.
34. Saltz, L.B., 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**(12): p. 2013-9.

35. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
36. Heinemann, V., et al., *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1065-75.
37. Venook AP, N.D., Lenz HJ, et al. , *CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) ntrated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) (abstract LBA3)*. J Clin Oncol 2014; 32(suppl 15).
38. Douillard, J.Y., et al., *Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(11): p. 1023-34.
39. Schwartzberg, L.S., et al., *PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(21): p. 2240-7.
40. Falcone, A., et al., *FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(15_suppl): p. 3505-3505.
41. Stintzing, S., et al., *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(10): p. 1426-1434.
42. 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**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
43. Adam, R., et al., *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?* J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1829-35.
44. Nordholm-Carstensen, A., et al., *Occurrence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study*. Eur J Cancer, 2014. **50**(2): p. 447-56.
45. Kopetz, S., et al., *Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3677-83.
46. Tumorzentrum München. *Manual Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. Auflage 2013, Corrigendum Kapitel Kolonkarzinom "Pathologie und Tumorausbreitung". S. 178*. Available from: [Online im Internet:] URL: https://www.zuckschwerdtverlag.de/fileadmin/Dateien/Korrigiertes_Kapitel_Kolonkarzinom_Manual_Gastro.pdf; p.178f [Stand: 25.06.2018, 14:30 Uhr].
47. Eisenberger, A., R.L. Whelan, and A.I. Neugut, *Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review*. Int J Colorectal Dis, 2008. **23**(6): p. 559-68.
48. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.

49. Howlader, N., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
50. Van Cutsem, E. and J. Oliveira, *Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 4**: p. 61-3.
51. Qiu, M., et al., *Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study*. Oncotarget, 2015. **6**(36): p. 38658-66.
52. Tan, K.K., L. Lopes Gde, Jr., and R. Sim, *How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(4): p. 642-8.
53. Khattak, M.A., et al., *Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(4): p. 247-54.
54. Mitry, E., et al., *Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study*. Gut, 2010. **59**(10): p. 1383-8.
55. Jayne, D.G., *The molecular biology of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer*. Ann Acad Med Singapore, 2003. **32**(2): p. 219-25.
56. Tran, B., et al., *Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer*. Cancer, 2011. **117**(20): p. 4623-32.
57. Sasaki, Y., et al., *Value of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and Survival Benefit from Systemic Chemotherapy in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2016. **17**(2): p. 539-43.
58. Lemmens, V.E., et al., *Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study*. Int J Cancer, 2011. **128**(11): p. 2717-25.
59. Klaver, Y.L., et al., *Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy*. Ann Oncol, 2011. **22**(10): p. 2250-6.
60. Kye, B.H., et al., *Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients*. Colorectal Dis, 2012. **14**(7): p. e378-85.
61. Ko, F.C., et al., *Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience*. Dis Colon Rectum, 1999. **42**(11): p. 1467-71.
62. Huguen, N., et al., *Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype*. Ann Oncol, 2014. **25**(3): p. 651-7.
63. Catalano, V., et al., *Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy*. Br J Cancer, 2009. **100**(6): p. 881-7.
64. Huguen, N., et al., *Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma*. Ann Oncol, 2013. **24**(11): p. 2819-24.
65. Hyngstrom, J.R., et al., *Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(9): p. 2814-21.
66. Mekenkamp, L.J., et al., *Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2012. **48**(4): p. 501-9.

67. Chew, M.H., et al., *Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers*. Int J Colorectal Dis, 2010. **25**(10): p. 1221-9.
68. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1386-422.
69. Mao, C., et al., *Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 8065.
70. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2011-9.
71. Bokemeyer, C., et al., *FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2015. **51**(10): p. 1243-52.
72. Neumann, J., et al., *Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer*. Pathol Res Pract, 2009. **205**(12): p. 858-62.
73. Janakiraman, M., et al., *Genomic and biological characterization of exon 4 KRAS mutations in human cancer*. Cancer Res, 2010. **70**(14): p. 5901-11.
74. Yaeger, R., et al., *RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer*. Cancer, 2015. **121**(8): p. 1195-203.
75. Tie, J., et al., *KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(5): p. 1122-30.
76. El-Deiry, W.S., et al., *Molecular profiling of 6,892 colorectal cancer samples suggests different possible treatment options specific to metastatic sites*. Cancer Biol Ther, 2015. **16**(12): p. 1726-37.
77. Karagkounis, G., et al., *Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases*. Cancer, 2013. **119**(23): p. 4137-44.
78. Kemeny, N.E., et al., *KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases*. Cancer, 2014. **120**(24): p. 3965-71.
79. Vauthey, J.N., et al., *RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2013. **258**(4): p. 619-26; discussion 626-7.
80. De Roock, W., et al., *Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis*. Lancet Oncol, 2010. **11**(8): p. 753-62.
81. Wang, Y., et al., *Mutant N-RAS protects colorectal cancer cells from stress-induced apoptosis and contributes to cancer development and progression*. Cancer Discov, 2013. **3**(3): p. 294-307.
82. Wan, P.T., et al., *Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF*. Cell, 2004. **116**(6): p. 855-67.
83. Rustgi, A.K., *BRAF: a driver of the serrated pathway in colon cancer*. Cancer Cell, 2013. **24**(1): p. 1-2.

84. Yokota, T., et al., *BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer*. Br J Cancer, 2011. **104**(5): p. 856-62.
85. Venderbosch, S., et al., *Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(20): p. 5322-30.
86. Tol, J., I.D. Nagtegaal, and C.J. Punt, *BRAF mutation in metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 98-9.
87. Mao, C., et al., *BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis*. Mol Biol Rep, 2011. **38**(4): p. 2219-23.
88. Maughan, T.S., et al., *Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2103-14.
89. Tveit, K.M., et al., *Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(15): p. 1755-62.
90. Pai, R.K., et al., *BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(5): p. 744-52.
91. Yaeger, R., et al., *BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer*. Cancer, 2014. **120**(15): p. 2316-24.
92. Roth, A.D., et al., *Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(3): p. 466-74.
93. Lipsyc, M.D., et al., *Axillary Lymph Node Involvement, a Unique Pattern of Metastasis in BRAF-Mutant Colorectal Cancer*. JAMA Oncol, 2015. **1**(5): p. 686-7.
94. Russo, A.L., et al., *Mutational Analysis and Clinical Correlation of Metastatic Colorectal Cancer*. Cancer, 2014. **120**(10): p. 1482-1490.
95. Ikenoue, T., et al., *Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer*. Cancer Res, 2005. **65**(11): p. 4562-7.
96. Samuels, Y., et al., *Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells*. Cancer Cell, 2005. **7**(6): p. 561-73.
97. Whitehall, V.L., et al., *Oncogenic PIK3CA mutations in colorectal cancers and polyps*. Int J Cancer, 2012. **131**(4): p. 813-20.
98. CancerGenomeAtlasNetwork, *Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer*. Nature, 2012. **487**(7407): p. 330-7.
99. Liao, X., et al., *Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(8): p. 2257-68.
100. Aprile, G., et al., *Comparison of the molecular profile of brain metastases from colorectal cancer and corresponding primary tumors*. Future Oncol, 2017. **13**(2): p. 135-144.
101. Abubaker, J., et al., *Clinicopathological analysis of colorectal cancers with PIK3CA mutations in Middle Eastern population*. Oncogene, 2008. **27**(25): p. 3539-45.
102. Board, R.E., et al., *Multiplexed assays for detection of mutations in PIK3CA*. Clin Chem, 2008. **54**(4): p. 757-60.

103. Noshu, K., et al., *PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations*. Neoplasia, 2008. **10**(6): p. 534-41.
104. Rosty, C., et al., *PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e65479.
105. Simi, L., et al., *High-resolution melting analysis for rapid detection of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutations in colorectal cancer*. Am J Clin Pathol, 2008. **130**(2): p. 247-53.
106. Velho, S., et al., *The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer*. Eur J Cancer, 2005. **41**(11): p. 1649-54.
107. Perrone, F., et al., *PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients*. Ann Oncol, 2009. **20**(1): p. 84-90.
108. Karapetis, C.S., et al., *PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(3): p. 744-53.
109. Tol, J., et al., *Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab*. Eur J Cancer, 2010. **46**(11): p. 1997-2009.
110. Lipsyc, M. and R. Yaeger, *Impact of somatic mutations on patterns of metastasis in colorectal cancer*. J Gastrointest Oncol, 2015. **6**(6): p. 645-9.
111. Oliveira, C., et al., *BRAF mutations characterize colon but not gastric cancer with mismatch repair deficiency*. Oncogene, 2003. **22**(57): p. 9192-6.
112. Goldstein, J., et al., *Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H)*. Annals of Oncology, 2014. **25**(5): p. 1032-1038.
113. Kim, H., et al., *Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences*. Am J Pathol, 1994. **145**(1): p. 148-56.
114. Samowitz, W.S., et al., *Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(9): p. 917-23.
115. Benatti, P., et al., *Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(23): p. 8332-40.
116. Malesci, A., et al., *Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(13): p. 3831-9.
117. Sinicrope, F.A., et al., *DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(11): p. 863-75.
118. Gryfe, R., et al., *Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer*. N Engl J Med, 2000. **342**(2): p. 69-77.
119. Le, D.T., et al., *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2509-20.
120. Arnold, S.M. and R.A. Patchell, *Diagnosis and management of brain metastases*. Hematol Oncol Clin North Am, 2001. **15**(6): p. 1085-107, vii.
121. Newton, H.B., *Primary brain tumors: review of etiology, diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 1994. **49**(4): p. 787-97.

122. Posner, J.B., *Management of brain metastases*. Rev Neurol (Paris), 1992. **148**(6-7): p. 477-87.
123. Hammoud, M.A., et al., *Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival*. Ann Surg Oncol, 1996. **3**(5): p. 453-63.
124. Patchell, R.A., *The management of brain metastases*. Cancer Treat Rev, 2003. **29**(6): p. 533-40.
125. Soffietti, R., R. Ruda, and R. Mutani, *Management of brain metastases*. J Neurol, 2002. **249**(10): p. 1357-69.
126. Tumorzentrum München, *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. 4. überarbeitete Auflage 2016, J. Schlegel et al.: WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. p 1-16*. 2016, München: W. Zuckschwerdt Verlag.
127. Westphal, M., O. Heese, and M. de Wit, *Intracranial metastases: therapeutic options*. Ann Oncol, 2003. **14 Suppl 3**: p. iii4-10.
128. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, *S2k- Leitlinie für Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Aufl. 5, 2012, vollständig überarbeitet: 1. März 2014*.
129. Becher, M.W., et al., *Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system*. J Neuropathol Exp Neurol, 2006. **65**(10): p. 935-44.
130. Belohlavek, O., et al., *Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(1): p. 96-100.
131. Kickingeder, P., et al., *Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature*. Radiat Oncol, 2013. **8**: p. 52.
132. Soon, Y.Y., et al., *Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. Cd009454.
133. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.
134. Vecht, C.J., et al., *Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?* Ann Neurol, 1993. **33**(6): p. 583-90.
135. Rades, D., et al., *Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(5): p. 1319-24.
136. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial*. Jama, 1998. **280**(17): p. 1485-9.
137. Kocher, M., et al., *Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(2): p. 134-41.
138. Kalkanis, S.N., et al., *The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 33-43.
139. Yoshida, S. and H. Takahashi, *Cerebellar metastases in patients with cancer*. Surg Neurol, 2009. **71**(2): p. 184-7; discussion 187.
140. Chen, C.C., E. Kasper, and P. Warnke, *Palliative stereotactic-endoscopic third ventriculostomy for the treatment of obstructive hydrocephalus from cerebral metastasis*. Surg Neurol Int, 2011. **2**: p. 76.

141. Hart, M.G., et al., *Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd003292.
142. Siu, T.L., R.L. Jeffree, and J.W. Fuller, *Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence-based review*. J Clin Neurosci, 2011. **18**(11): p. 1429-34.
143. Schackert, G., et al., *Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(3): p. 379-87.
144. Auchter, R.M., et al., *A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **35**(1): p. 27-35.
145. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
146. Garell, P.C., et al., *Stereotactic Radiosurgery Versus Microsurgical Resection for the Initial Treatment of Metastatic Cancer to the Brain*. Journal of Radiosurgery, 1999. **2**(1): p. 1-5.
147. Schoggl, A., et al., *Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases*. Acta Neurochir (Wien), 2000. **142**(6): p. 621-6.
148. Suh, J.H., *Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases*. N Engl J Med, 2010. **362**(12): p. 1119-27.
149. Kondziolka, D., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(2): p. 427-34.
150. Brown, P.D., et al., *Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. **316**(4): p. 401-9.
151. Brown, P.D., et al., *N107C/CEC.3: A Phase III Trial of Post-Operative Stereotactic Radiosurgery (SRS) Compared with Whole Brain Radiotherapy (WBRT) for Resected Metastatic Brain Disease*. Astro Annual Meeting 2016. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, 2016. **96**(5): p. 937.
152. Prokic, V., et al., *Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(1): p. 264-70.
153. Oehlke, O., et al., *Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(6): p. 461-9.
154. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. Jama, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
155. Soffietti, R., et al., *A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results*. J Clin Oncol, 2013. **31**(1): p. 65-72.

156. Muacevic, A., et al., *Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter*. J Neurosurg, 1999. **91**(1): p. 35-43.
157. Ammirati, M., et al., *The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 85-96.
158. Slotman, B., et al., *Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(7): p. 664-72.
159. Mehta, M.P., et al., *The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 71-83.
160. Tumorzentrum München, *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. 4. überarbeitete Auflage 2016, O. Schnell et al.: Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa. p 170-179*. 2016, München: W. Zuckschwerdt Verlag.
161. Ryken, T.C., et al., *The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 103-14.
162. Mikkelsen, T., et al., *The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 97-102.
163. Schouten, L.J., et al., *Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma*. Cancer, 2002. **94**(10): p. 2698-705.
164. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2865-72.
165. Rovirosa, A., et al., *[Cerebral metastases in adenocarcinoma of the colon]*. Rev Esp Enferm Dig, 1991. **79**(4): p. 281-3.
166. Cascino, T.L., et al., *Brain metastases from colon cancer*. J Neurooncol, 1983. **1**(3): p. 203-9.
167. Sul, J. and J.B. Posner, *Brain metastases: epidemiology and pathophysiology*. Cancer Treat Res, 2007. **136**: p. 1-21.
168. Johnson, J.D. and B. Young, *Demographics of brain metastasis*. Neurosurg Clin N Am, 1996. **7**(3): p. 337-44.
169. Nieder, C., et al., *Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years?* Cancer, 2011. **117**(11): p. 2505-12.
170. Tabouret, E., et al., *Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview*. Anticancer Res, 2012. **32**(11): p. 4655-62.
171. Nathoo, N., S.A. Toms, and G.H. Barnett, *Metastases to the brain: current management perspectives*. Expert Rev Neurother, 2004. **4**(4): p. 633-40.
172. Mongan, J.P., et al., *Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines*. Clin Colorectal Cancer, 2009. **8**(2): p. 100-5.
173. Alden, T.D., J.W. Gianino, and T.J. Saclarides, *Brain metastases from colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(5): p. 541-5.
174. Wronski, M. and E. Arbit, *Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1677-85.

175. Jung, M., et al., *Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome*. J Neurooncol, 2011. **101**(1): p. 49-55.
176. Onodera, H., et al., *Brain metastasis from colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2005. **20**(1): p. 57-61.
177. Pramateftakis, M.G., et al., *Brain metastases in colorectal cancer*. Tech Coloproctol, 2010. **14 Suppl 1**: p. S67-8.
178. Kruser, T.J., et al., *Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study*. Cancer, 2008. **113**(1): p. 158-65.
179. Suzuki, Y., et al., *Prognostic factors and treatment effects in patients with curatively resected brain metastasis from colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2014. **57**(1): p. 56-63.
180. Damiens, K., et al., *Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution*. Curr Oncol, 2012. **19**(5): p. 254-8.
181. Noura, S., et al., *Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival*. J Surg Oncol, 2012. **106**(2): p. 144-8.
182. Jiang, X.B., et al., *Brain metastases from colorectal carcinoma: a description of 60 cases in a single Chinese cancer center*. Tumour Biol, 2011. **32**(6): p. 1249-56.
183. Magni, E., et al., *Brain metastases from colorectal cancer: main clinical factors conditioning outcome*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(2): p. 201-8.
184. Tan, W.S., K.S. Ho, and K.W. Eu, *Brain metastases in colorectal cancers*. World J Surg, 2009. **33**(4): p. 817-21.
185. Farnell, G.F., et al., *Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors*. Cancer, 1996. **78**(4): p. 711-6.
186. Fokas, E., et al., *Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from colorectal cancer incorporating stereotactic radiosurgery: analysis of 78 patients*. Clin Colorectal Cancer, 2011. **10**(2): p. 121-5.
187. Fountzilias, C., et al., *Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with colorectal cancer who develop brain metastasis: a single institution experience*. J Gastrointest Oncol, 2017. **8**(1): p. 55-63.
188. Sperduto, P.W., et al., *Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases*. J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 419-25.
189. Sperduto, P.W., et al., *Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(5): p. 2111-7.
190. Nussbaum, E.S., et al., *Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival*. Cancer, 1996. **78**(8): p. 1781-8.
191. Zang, Y.W., et al., *Brain metastases from colorectal cancer: microenvironment and molecular mechanisms*. Int J Mol Sci, 2012. **13**(12): p. 15784-800.
192. Delattre, J.Y., et al., *Distribution of brain metastases*. Arch Neurol, 1988. **45**(7): p. 741-4.
193. Michl, M., et al., *Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors*. Clin Colorectal Cancer, 2015. **14**(4): p. 281-90.
194. Ewing, J., *Metastasis*. In: Ewing J, (ed): *Neoplastic Diseases: A Treatise on Tumours*. 1940, Philadelphia: W. B. Saunders. pp 62-74.

195. Paget, S., *The distribution of secondary growths in cancer of the breast*. *Cancer Metastasis Rev*, 1989. **8**(2): p. 98-101.
196. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited*. *Nat Rev Cancer*, 2003. **3**(6): p. 453-8.
197. Marchetti, D., et al., *Brain-metastatic melanoma: a neurotrophic perspective*. *Pathol Oncol Res*, 2003. **9**(3): p. 147-58.
198. Santarelli, J.G., et al., *Molecular events of brain metastasis*. *Neurosurg Focus*, 2007. **22**(3): p. E1.
199. Nicolson, G.L., et al., *Brain metastasis: role of trophic, autocrine, and paracrine factors in tumor invasion and colonization of the central nervous system*. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1996. **213** (Pt 2): p. 89-115.
200. Joyce, J.A. and J.W. Pollard, *Microenvironmental regulation of metastasis*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(4): p. 239-52.
201. Fitzgerald, D.P., et al., *Reactive glia are recruited by highly proliferative brain metastases of breast cancer and promote tumor cell colonization*. *Clinical & experimental metastasis*, 2008. **25**(7): p. 799-810.
202. Lorger, M. and B. Felding-Habermann, *Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis*. *Am J Pathol*, 2010. **176**(6): p. 2958-71.
203. Pukrop, T., et al., *Microglia promote colonization of brain tissue by breast cancer cells in a Wnt-dependent way*. *Glia*, 2010. **58**(12): p. 1477-89.
204. Carbonell, W.S., et al., *The Vascular Basement Membrane as "Soil" in Brain Metastasis*. *PLoS ONE*, 2009. **4**(6): p. e5857.
205. Holash, J., et al., *Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF*. *Science*, 1999. **284**(5422): p. 1994-8.
206. Gavrilovic, I.T. and J.B. Posner, *Brain metastases: epidemiology and pathophysiology*. *J Neurooncol*, 2005. **75**(1): p. 5-14.
207. Winkler, F., *The brain microenvironment: friend or foe for metastatic tumor cells?* *Neuro Oncol*, 2014. **16**(12): p. 1565-6.
208. Lin, J., et al., *Current and emerging treatments for brain metastases*. *Oncology (Williston Park)*, 2015. **29**(4): p. 250-7.
209. Nduom, E.K., et al., *Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms*. *J Neurosurg*, 2013. **119**(2): p. 427-33.
210. Henson, J.W., C. Cordon-Cardo, and J.B. Posner, *P-glycoprotein expression in brain tumors*. *J Neurooncol*, 1992. **14**(1): p. 37-43.
211. Huang, Y., et al., *Multilayered molecular profiling supported the monoclonal origin of metastatic renal cell carcinoma*. *Int J Cancer*, 2014. **135**(1): p. 78-87.
212. Brastianos, P.K., et al., *Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets*. *Cancer discovery*, 2015. **5**(11): p. 1164-1177.
213. Xie, T., et al., *Patterns of somatic alterations between matched primary and metastatic colorectal tumors characterized by whole-genome sequencing*. *Genomics*, 2014. **104**(4): p. 234-41.
214. Aprile, G., et al., *HER-2 Expression in Brain Metastases from Colorectal Cancer and Corresponding Primary Tumors: A Case Cohort Series*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013. **14**(2): p. 2370-2387.

215. De Maglio, G., et al., *MGMT promoter methylation status in brain metastases from colorectal cancer and corresponding primary tumors*. *Future Oncol*, 2015. **11**(8): p. 1201-9.
216. Michl, M., et al., *Expression of cancer stem cell markers in metastatic colorectal cancer correlates with liver metastasis, but not with metastasis to the central nervous system*. *Pathol Res Pract*, 2015. **211**(8): p. 601-9.
217. Go, P.H., et al., *Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign*. *Cancer*, 2011. **117**(16): p. 3630-40.
218. Schellinger, P.D., H.M. Meinck, and A. Thron, *Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases*. *J Neurooncol*, 1999. **44**(3): p. 275-81.
219. Sze, G., et al., *Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990. **11**(4): p. 785-91.
220. Bernardi, D., et al., *Brain metastases in colorectal cancer patients: less rare than before*. *Neurol Sci*, 2013. **34**(11): p. 2035-6.
221. Nieder, C., M. Hintz, and A.L. Grosu, *Colorectal cancer metastatic to the brain: analysis of prognostic factors and impact of KRAS mutations on presentation and outcome*. *Clin Transl Oncol*, 2016. **18**(1): p. 88-92.
222. Diener-West, M., et al., *Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **16**(3): p. 669-73.
223. Jacot, W., et al., *Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors*. *Br J Cancer*, 2001. **84**(7): p. 903-9.
224. Lagerwaard, F.J., et al., *Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(4): p. 795-803.
225. Noordijk, E.M., et al., *The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **29**(4): p. 711-7.
226. Gaspar, L.E., et al., *The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. *J Neurooncol*, 2010. **96**(1): p. 17-32.
227. Flickinger, J.C., et al., *A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **28**(4): p. 797-802.
228. Gaspar, L., et al., *Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(4): p. 745-51.
229. Sperduto, C.M., et al., *A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment*. *J Neurosurg*, 2008. **109** **Suppl**: p. 87-9.
230. Sperduto, P.W., et al., *Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **77**(3): p. 655-61.
231. Pietrantonio, F., et al., *A new nomogram for estimating survival in patients with brain metastases secondary to colorectal cancer*. *Radiother Oncol*, 2015. **117**(2): p. 315-21.

232. Tumorregister München am Tumorzentrum München, *Einzugsgebiet*. [Online im Internet:] URL:<https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php> [Stand: 14.08.2017, 13:33].
233. Bartelt, S., et al., *Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: prognostic factors and survival*. World J Gastroenterol, 2004. **10**(22): p. 3345-8.
234. Fowler, A., et al., *Survival of patients following neurosurgical treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis in the Northern Sydney-Central Coast area*. J Clin Neurosci, 2008. **15**(9): p. 998-1004.
235. Tumorregister München (Krebsdaten 2015), *ICD-10 C18-C20: Darmtumor - Inzidenz und Mortalität [Internet]. 2017 [aktualisiert 17.08.2017]*. Abrufbar von: <http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf> [Stand: 28.08.2017, 15:30].
236. Berghoff, A.S., et al., *Differential role of angiogenesis and tumour cell proliferation in brain metastases according to primary tumour type: analysis of 639 cases*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2015. **41**(2): p. e41-55.
237. Heinemann, V., Fischer von Weikersthal, L., Decker, T. et al., *Gender and tumor location as predictors for efficacy: influence on end points in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KKR 0306 (FIRE3) trial (abstract 3600)*. J Clin Oncol. 32:5s, 2014, 2014.
238. Andreoni, B., et al., *Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients*. World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 73.
239. Chapuis, P.H., et al., *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer*. Br J Surg, 1985. **72**(9): p. 698-702.
240. Ratto, C., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application*. Dis Colon Rectum, 1998. **41**(8): p. 1033-49.
241. Tumorregister München, *Überleben ICD-10 C18-C20: Darmtumor [Internet]. 2017 [aktualisiert 23.08.2017]*. Abrufbar von: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf> [Stand: 31.08.2017, 10:30].
242. Mege, D., et al., *Patients with brain metastases from colorectal cancer are not condemned*. Anticancer Res, 2013. **33**(12): p. 5645-8.
243. Arnold, D., et al., *Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials*. Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1713-1729.
244. Tejpar, S., et al., *Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials*. JAMA Oncol, 2016.
245. von Einem, J.C., et al., *Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KKR-0104 trial*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(9): p. 1607-14.
246. Kohne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.

247. Chyun, Y., E. Hayward, and J. Lokich, *Metastasis to the central nervous system from colorectal cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 1980. **8**(3): p. 305-8.
248. Nieder, C., A. Pawinski, and L. Balteskard, *Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome*. *Oncology*, 2009. **76**(5): p. 369-74.
249. Kuratsu, J.-i., et al., *Long-term survival after successful surgical treatment of a solitary brain metastasis*. *International Journal of Clinical Oncology*, 1997. **2**(4): p. 208-212.
250. Nakajima, N., et al., *Rectal carcinoma with solitary cerebral metastasis: report of a case and review of the literature*. *Dis Colon Rectum*, 1979. **22**(4): p. 252-5.
251. Takeshima, H., et al., *Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergoing surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature*. *Surg Neurol*, 2002. **58**(2): p. 118-23; discussion 123.
252. Rees, M., et al., *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. *Ann Surg*, 2008. **247**(1): p. 125-35.
253. Salah, S., et al., *Colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and construction of a clinical lung metastasectomy prognostic model*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(10): p. 2649-55.
254. Byrne, B.E., et al., *The incidence and outcome of brain metastases after liver resection for colorectal cancer metastases*. *Colorectal Dis*, 2012. **14**(6): p. 721-6.
255. Aprile, G., et al., *Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. **135**(3): p. 451-7.

10 DANKSAGUNG

Mein persönlicher Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann für die Möglichkeit der Promotion in seiner Studiengruppe am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Ratschläge während persönlicher Treffen und sein Interesse an meiner Forschungsthematik waren sehr hilfreich.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Marlies Michl für die freundliche Unterstützung und ausgezeichnete Betreuung während der Promotionsarbeit. Ihre Anregungen und Erfahrungen waren immer sehr hilfreich und auch wertvoll für meine fachliche Weiterbildung. Bei auftretenden Schwierigkeiten und Fragestellungen über all die Jahre während der Entstehung dieser Arbeit war sie stets eine kompetente und geduldige Ansprechpartnerin und positive Motivatorin. Das habe ich sehr geschätzt und förderlich für meine Dissertationsarbeit empfunden.

Herrn Matthias Wolff vom Studiensekretariat und den dortigen study nurses danke ich für die Unterstützung bei der Koordination mit externen klinischen Institutionen sowie kooperierenden niedergelassenen Ärzten.

Ein großer Dank geht an das Tumorregister München unter Leitung von Prof. Dr. med. Jutta Engel mit Ihrer Mitarbeiterin Frau Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle, welche durch Ihre jahrelange Arbeit am Krebsregister die Identifikation unseres Studienkollektivs ermöglichten. Ganz besonders ist hier die hervorragende Zusammenarbeit und Kooperation mit Herrn Max Wiedemann vom Tumorregister München im Rahmen der Datenakquisition vorliegender Studie zu nennen.

Für seine hilfreichen Anregungen zu statistischen Fragestellungen danke ich Herrn dipl. verw. wiss. Rüdiger Laubender vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Nicht zuletzt ist es mir ein großes Anliegen meiner Familie und Freundin für die herzliche Begleitung während meines Studiums und der Zeit des Dissertationsschreibens zu danken. Ich konnte mich immer über ihre Unterstützung und ihr ständiges Interesse an meiner Arbeit erfreuen.

11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

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

ZNS-Metastasen beim kolorektalen Karzinom - Evaluation von Krankheitsverlauf, Metastasierungsmuster, Überlebenszeiten und Prognosefaktoren

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

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

Rorschacherberg, 11.03.2021

Johannes Thurmaier