

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Prof. Dr. med. C. Bruns

Anatomische Resektion vs. kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation bei kolorektalen Lebermetastasen – eine Propensity Score Analyse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Hanna Hoffmann
aus Düren, Deutschland

promoviert am 24. April 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Wahba

2. Gutachter: Professor Dr. K.T. E. Beckurts

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir auf Grundlage der medizinischen Dokumentation der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie Köln erhoben. Die Betreuung erfolgte von Herrn Professor Dr. Wahba, Herrn Professor Dr. Stippel und Frau Dr. Buchner. Herr Professor Dr. Wahba, Herr Professor Dr. Stippel und Frau Dr. Buchner entwarfen zudem das Studiendesign und -konzept. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, nach einer allgemeinen Beratung zur Durchführung eines Propensity Score Matching (PSM), im Speziellen mit dem Schwerpunkt welche Aspekte für die Auswahl der Variablen (im PSM) zu beachten sind, durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, unter Leitung von Professor Dr. Hellmich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.11.2024

Unterschrift:

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Roger Wahba für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die Ermöglichung dieser Promotion. Zudem möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dirk Stippel für seine Anregungen und Korrekturen der Promotionsarbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Denise Buchner für die konstruktiven und kritischen Anregungen, Ausarbeitung des Promotionsthemas und die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung meiner Doktorarbeit. Auch für die Durchsicht und Korrektur möchte ich mich herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Christiane Bruns, Klinikdirektorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln, die mir als Teil ihres Teams ermöglicht hat wissenschaftlich zu arbeiten.

Ein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, Dr. med. Margret und Dr. med. Walter Hoffmann und meinen Geschwistern Max, Carla und Felix.

Ein weiterer persönlicher Dank gilt Dr. med. Titus Watrin für die Unterstützung während der gesamten Promotionsarbeit. Für die Stärkung in den herausfordernden Momenten und stetiges Verständnis für die schwierigen Phasen. Ich freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft.

Die Ellis
In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Kolorektales Karzinom	9
2.2. Kolorektale Lebermetastasen	9
2.3. Entwicklung der Therapie von CRLM	9
2.4. Chirurgische Methoden	9
2.5. Relevanz des Themas	11
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	11
3. MATERIAL UND METHODEN	12
3.1. Patienten	12
3.2. Datenerhebung	13
3.3. Chirurgische Resektion und thermale Ablationsmethoden	13
3.4. Statistische Analyse	14
3.4.1. Endpunkte	14
3.4.2. Deskriptive Statistik	14
3.4.3. Interferentielle Statistik	14
3.4.4. Auswahl der Kovariablen	14
3.4.5. Propensity Score Matching	15
3.5. Software	15
3.6. Ethikvotum	15
4. ERGEBNISSE	16
4.1. MR and CR+iTA	17

4.2.	Fong-Score	18
4.3.	Subgruppenanalyse	19
4.4.	Gesamtüberleben von MR und CR+iTA	21
4.5.	Auswertung des Propensity Score Matchings	21
4.6.	Primärer Endpunkt – MR und CR+iTA	22
4.7.	Zeitraum der Datenerhebung	23
4.8.	Sekundäre Endpunkte	25
4.8.1.	Postoperative Komplikationen	25
4.8.2.	Postoperative Organfunktion	26
4.8.3.	Progressionsfreies Überleben	26
5.	DISKUSSION	28
5.1.	Studienergebnisse	28
5.2.	Einordnung des Themas in die aktuelle Studienlage	28
5.3.	Einschränkung der Studie	31
5.4.	Schlussbemerkung	31
5.5.	Ausblick	31
6.	LITERATURVERZEICHNIS	33
7.	ANHANG	35
7.1.	Abbildungsverzeichnis	35
7.2.	Tabellenverzeichnis	37

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
CRLM	kolorektale Lebermetastasen
CRC	kolorektales Karzinom
CR+iTA	kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation
mCR+iTA	gematchte kombinierte Resektion mit intraoperativer thermalen Ablation
CTx	präoperative Chemotherapie
CI	95% Konfidenzintervall
Diff	Differenz zwischen dem Labor des fünften postoperativen Tages und präoperativem Tag
ECOG	Einteilung der Eastern Cooperative Oncology Group
HR	Hazard Ratio
MR	major Resektion
mMR	gematchte major Resektion
MWA	Mikrowellenablation
LHH	linke Hemihepatektomie
LOS	Länge des Krankenhausaufenthaltes
LN	Lymphknotenstatus
PSM	Propensity Score Matching
PFS	progressionsfreies Überleben
Preop	präoperatives Labor
OS	Gesamtüberleben
RFA	Radiofrequenzablation
RHH	rechte Hemihepatektomie
SD	Standardabweichung
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

1. Zusammenfassung

Bei Vorliegen von multiplen kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), mit entsprechend hoher Tumorlast, ist die anatomische Major-Resektion (MR) eine häufig notwendige, jedoch radikale, chirurgische Intervention. Eine MR reduziert das verbleibende Lebergewebe und erschwert somit zukünftige chirurgische Operationen im Falle eines Rezidivs. Die kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) stellt eine Parenchym-sparende Alternative dar. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob die CR+iTA bezüglich des Langzeitüberleben bei Patienten mit hoher Tumorlast eine Alternative zur MR darstellt.

Dazu wurden die Daten von 100 Patienten, die zwischen Januar 2004 und Oktober 2019, entweder durch eine MR oder CR+iTA an der Universitätsklinik Köln behandelt wurden analysiert. Es erfolgte ein Propensity Score Matching (PSM), das zu insgesamt 60 zugeordneten (gematchten) Patienten führte (insgesamt 30 PSM-Paare). Der FONG-Score und die zusätzliche Berücksichtigung der tatsächlichen Anzahl der CRLM sowie der größten CRLM wurden für das Matching verwendet, um der Tumorlast zusätzliches Gewicht zu verleihen und differenzierter darzustellen.

Kaplan-Meier-Kurven und Mantel-Cox-Test wurden zur Untersuchung des Überlebens der beiden Gruppen herangezogen. Als Ergebnis zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens (OS) zwischen MR und CR+iTA nach dem PSM (mittleres Überleben MR versus CR+iTA, 27,7 Monate versus 32,8 Monate, HR 1,36; 95% CI 0,71 bis 2,59, $p=0,350$). Darüber hinaus zeigten Subgruppenanalysen ein besseres OS der Patienten mit kleineren CRLM ($p=0,03$) und ein besseres geschlechtsspezifisches Überleben für ältere männliche Patienten ($p=0,02$) unabhängig von der Intervention. Außerdem zeigte der FONG-Score einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Risikogruppen ($p=0,002$).

Schlussfolgernd stellt die kombinierte Resektion mit Thermoablation eine vergleichbare Alternative bezogen auf das Langzeitüberleben zur anatomischen Resektion dar mit dem Vorteil des Erhalts von Lebergewebe.

2. EINLEITUNG

2.1. Kolorektales Karzinom

Kolorektale Karzinome (CRC) sind die dritthäufigste maligne Erkrankung in den westlichen Ländern und die zweithäufigste Krebs assoziierte Todesursache in den Vereinigten Staaten (1). Die Symptome des CRC sind häufig unspezifisch und treten erst spät auf, wenn eine chirurgische Intervention bereits notwendig oder die Erkrankung oftmals schon metastasiert ist (2). Im Frühstadium ist das CRC eine gut zu behandelnde Erkrankung, jedoch ist die Prognose maßgeblich vom Auftreten von Metastasen abhängig (3). Die häufigsten Orte der Metastasierung sind Leber, Lunge und das Peritoneum (4, 5).

2.2. Kolorektale Lebermetastasen

Kolorektale Lebermetastasen (CRLM) treten in 25% der Fälle entweder synchron oder metachron auf (4, 6) und haben dabei einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) der Patienten (7).

2.3. Entwicklung der Therapie von CRLM

In den letzten Jahrzehnten zeigte sich eine außerordentliche Entwicklung hinsichtlich der Therapie von CRLM (8). In den 70er Jahren konnten Patienten mit einem M1-Status keine chirurgische Therapieoption angeboten werden, somit bestand lediglich die Möglichkeit eines palliativen Vorgehens. Inzwischen stellt ein multimodales Therapiekonzept mit einer chirurgischen Leberresektion die beste Option hinsichtlich des OS dar. Das Fünf-Jahres-Überleben der Patienten liegt bei ca. 50% (7, 9, 10, 11).

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den chirurgischen Leberresektionen. Für eine kurative Resektion ist eine R0-Resektion notwendig. Um diese zu erreichen, gibt es unterschiedliche chirurgische Therapieoptionen (siehe Absatz 2.4. Chirurgische Methoden). Es gibt nach wie vor jedoch keine genau definierten Kriterien für die Resektabilität von CRLM.

In der Literatur werden verschiedene klinische Scores beschrieben, die in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorfaktoren ein Prädiktor für das Überleben darstellen. Diese Scores können bei der Auswahl der individuell besten Therapie eine Hilfestellung leisten. Der gebräuchlichste Score ist der FONG-Score (12).

2.4. Chirurgische Methoden

Die Therapieentscheidungen basieren zum einen auf dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten der Patienten und zum anderen auf der Verteilung, Lage und Anzahl der CRLM. Manche Patienten kommen aufgrund ihres Gesundheitszustandes und der Komorbiditäten für chirurgische Therapien nicht in Frage, so dass die Therapie auf ein striktes konservatives Therapiekonzept, zum Beispiel eine palliative Chemotherapie, limitiert ist.

Für OP-fähige Patienten ist die Tumorlast, gemessen an Anzahl, Größe und Verteilung der CRLM, von entscheidender Bedeutung.

Betroffene Patienten mit einzelnen kleinen CRLM können entweder mit einer Resektion, wobei sich diese auf ein einzelnes Segment oder Parenchym sparende Teilresektion beschränkt, oder einer Thermoablation therapiert werden. Ablative Methoden haben sich in den letzten Jahrzehnten in der Technik und Präzision verbessert, so dass diese als fester Bestandteil des Therapieregimes von CRLM etabliert wurden. Jüngste Studien haben gezeigt, dass kleinere CRLM (< 3 cm) gleichermaßen gut mit einer Ablation anstelle einer Resektion therapiert werden können (13).

Im Falle einer ausgedehnten Metastasierung mit großer Lebertumorlast ist eine umfangreiche Leberresektion notwendig. In dieser Situation sind die etablierten Methoden die Major Resektion (MR) oder die kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA).

MR ist als eine Resektion von mindestens vier benachbarten Lebersegmenten definiert (Abbildung 1A). Um mehr funktionales Leberparenchym zu erhalten, im Vergleich zur MR, ist die Kombination von nicht anatomischer, Parenchym sparender Resektion mit bildgesteuerter intraoperativer thermaler Ablation eine chirurgische Alternative (Abbildung 1B).

CR+iTA könnten eine Parenchym sparende, Risiko adaptierte therapeutische Option zur Resektion der gesamten Tumorlast sein und die Anzahl der therapiefähigen Patienten, aufgrund des geringeren Resektionsausmaßes, erweitern (14, 15).

Zudem wird bei der Thermoablation von Leberzellkarzinomen der abskopaler Effekt diskutiert, der auch bei der Anwendung ablativer Methoden bei CRLM eine Rolle spielen könnte (16). Der abskopale Effekt beschreibt den systemischen Einfluss einer lokalen Radiotherapie mit zum Beispiel einer Mikrowellenablation (MWA) auf das Tumorwachstum (17).

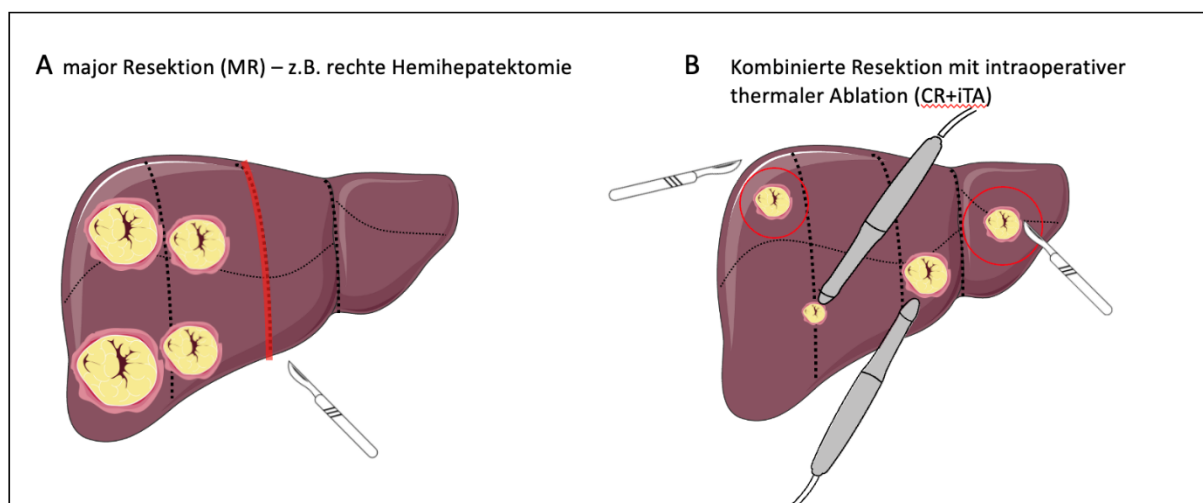


Abbildung 1 – Grafische Darstellung der Major Resektion (MR) (A) und kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) (B). (A) MR umfasst die Resektion von mindestens vier benachbarten Lebersegmenten. In der Abbildung beispielhaft an einer rechten Hemihepatektomie dargestellt. (B) CR+iTA kombiniert die Parenchym sparende, nicht-anatomische Resektion mit der intraoperativen Radiofrequenz- (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) von CRLM. Teile der Abbildung wurden mit Hilfe von Servier Medical Art erstellt.

2.5. Relevanz des Themas

In der Literatur finden sich Studien, die sich mit dem Vergleich zweier Interventionsmethoden bei CRLM beschäftigen: zum Beispiel nicht-anatomisch versus anatomisch und Resektion versus Ablation. Hierbei zeigen sich hauptsächlich äquivalente onkologische Resultate bei der Therapie einzelner CRLM. Darüber hinaus ist eine nicht-anatomische Resektion mit einer geringeren Morbidität verbunden als anatomische Resektionen (18). Bei der Therapie kleinerer CRLM unter < 3 cm ist die Ablation hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse vergleichbar zur Resektion (14, 19). Evidenz zu den onkologischen Ergebnissen einer MR, als maximale Therapieoption, im Vergleich zu einer CR+iTA sind bislang jedoch nur selten beschrieben.

In den aktuellen Leitlinien finden sich keine individuellen Empfehlungen zur Art der chirurgischen Therapie wie zum Beispiel alleinige Resektion (anatomisch oder nicht-anatomisch), Ablation oder CR+iTA. Daher werden die Therapieentscheidungen oftmals auf Basis der Komorbiditäten des Patienten und der chirurgischen Erfahrung des Operateurs, nicht aber evidenz-basiert, getroffen.

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In Abhängigkeit vom Verteilungsmuster, der Größe und Nähe der CRLM zu anatomischen Strukturen stellen sowohl die MR als auch die CR+iTA eine sinnvolle Therapieoption dar. Bisher gibt es wenig Evidenz, welche chirurgische Resektionsmethode angewandt werden soll. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich der chirurgischen Methoden der MR und CR+iTA sowie deren Einfluss auf das OS.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Alle Patienten mit CRLM, die zwischen dem 01.01.2004 und 31.10.2019, eine chirurgische Resektion erhalten haben, wurden aus der Datenbank der Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Köln extrahiert (n=307). Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf Patienten mit hoher Tumorlast liegt, wurden nur die Patienten, die eine MR oder CR+iTA erhielten, in die Analyse eingeschlossen (n=100). Nach dem Propensity Score Matching (PSM) der 100 Patienten fanden sich 60 Patienten, entsprechend 30 PSM-Paare MR versus CR+iTA (Abbildung 2).

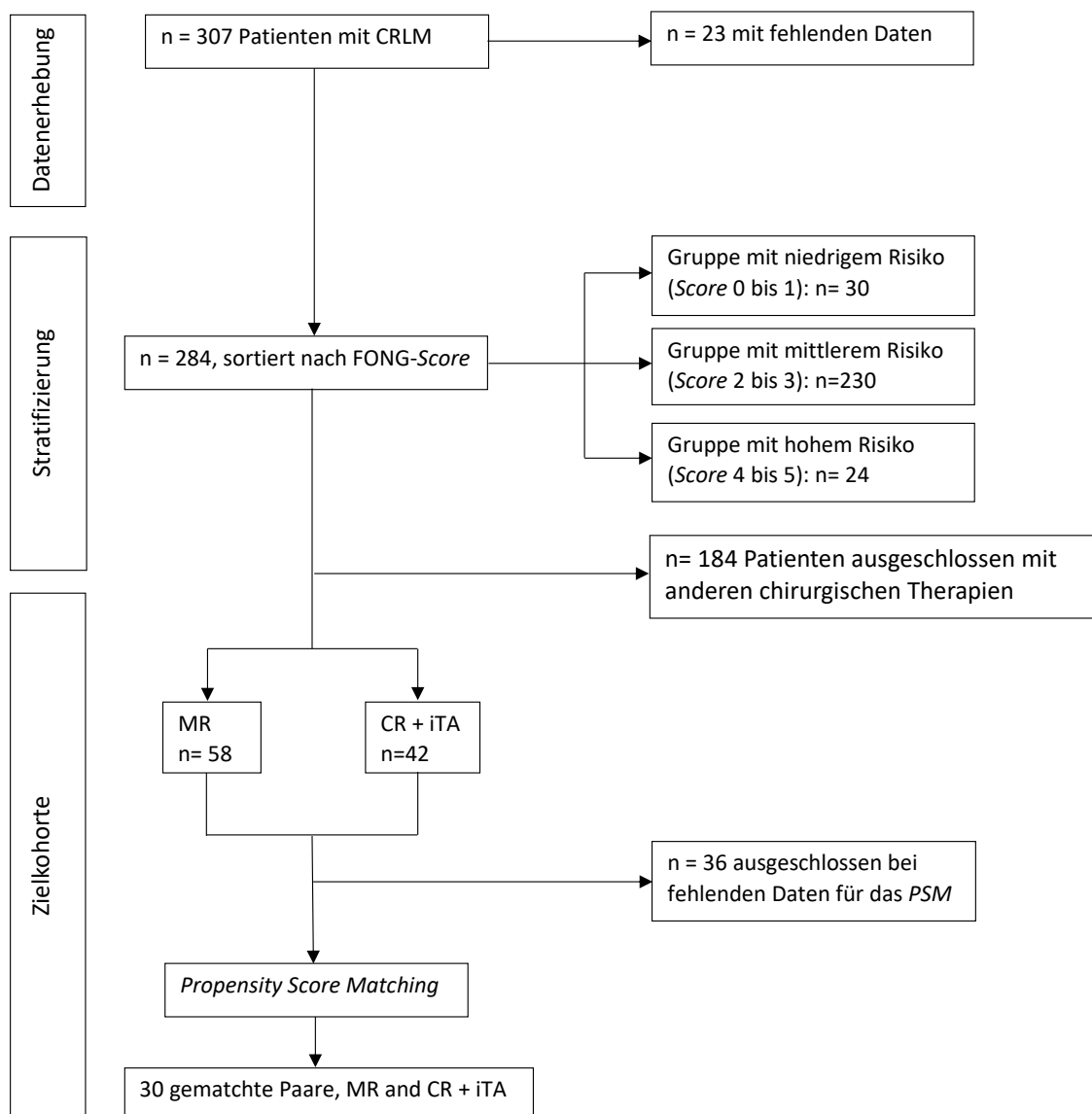


Abbildung 2 – Flussdiagramm der Studie. Ausgehend von 307 Patienten, die aus der Datenbank der Universitätsklinik Köln extrahiert wurden und zwischen dem 01.01.2004 und 31.10.2019 eine chirurgische Resektion der kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) erhielten. Beim Fokus der hohen Tumorlast, wurden nur die Patienten, die eine major Resektion (MR) oder kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation, miteingeschlossen (n=100). 64 Patienten konnten im Propensity-Score-Matching (PSM) analysiert werden (30 PSM-Paare, n=60).

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels REDCap, eine, auf wissenschaftliche Datenerhebung zugeschnittene Plattform, die von der Universitätsklinik Köln zur Verfügung gestellt wurde. REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine webbasierte Plattform zur wissenschaftlichen Datenerhebung und stellt dar:

- intuitive Schnittstelle für eine validierte Datenerhebung
- Prüfpfade für die Nachverfolgungen von Datenmanipulation und Exportverfahren
- automatisierte Exportverfahren in gängige statistische Programme
- Verfahren für die Datenintegration und Interoperabilität mit externen Quellen (20, 21).

Die Patientendaten wurden mit Hilfe der medizinischen Dokumentation erfasst. Zu diesen Daten zählten: demographische Daten, ASA-Score und bestehende Vorerkrankungen mit dem Fokus auf Lebererkrankungen sowie Daten des Primarius (Lokalisation des CRC, TNM-Klassifikation) und präoperativer Chemotherapien (CTx). Die aus den Patientenakten gewonnenen Daten schlossen neben der OP-Information (OP-Datum, Dauer der OP, Blutverlust), den präoperativen ECOG-Status, prä- und postoperative Laborwerte inklusive des Tumormarkers CEA und eine aktuelle Bildgebung ein.

Die Operation wurden wie folgt klassifiziert:

- der Art der Intervention (MR, nicht-anatomische Resektion, thermale Ablation und CR+iTA),
- Zugangsweg (offen oder laparoskopisch) und
- Resektionsausmaß (anatomisch oder nicht-anatomisch).

Postoperative Komplikationen wurden mittels Dindo-Clavien-Klassifikation erfasst.

Alle Patienten mit fehlenden Daten oder einer nicht erreichten R0-Resektion wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

3.3. Chirurgische Resektion und thermale Ablationsmethoden

Die MR wurde als Resektion von mindestens vier benachbarten Lebersegmenten definiert (Abbildung 1A). CR+iTA wurde bei einer bilobulären Metastasierung und fehlender Limitierung der CRLM auf vier benachbarte Segmente durchgeführt (Abbildung 1B).

Jedoch kann die Therapieentscheidung nicht nur auf Grundlage der Tumorfaktoren erfolgen. Weitere zu berücksichtigende klinische Aspekte sind patientenindividuelle Faktoren wie zum Beispiel Grunderkrankungen der Leber, Zustand nach Resektionen und die Nähe einzelner CRLM zu wichtigen anatomischen Strukturen. Die patientenindividuellen Faktoren schränken vor allem die Therapieentscheidung hinsichtlich der MR ein.

Resektionen, die als Teil der CR+iTA durchgeführt wurden, sind vor allem nicht-anatomisch und Parenchym sparende Resektionen. Die Radiofrequenz- (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) von CRLM wurden intraoperativ nach krankenhaus-internem Standard durchgeführt:

RFA-Ablationen mit dem RITA-Model (Rita Medical Systems, Inc, Fremont, California 1500X) und einer Frequenz von 460 kHz; MWA-Ablationen mit dem Solero-System (AngioDynamics, Latham, New York) und einer Frequenz von 2,45 GHz.

Andere therapeutische Möglichkeiten, die bei kleineren singulären CRLM, entsprechend einer niedrigeren Tumorlast, Anwendung finden, wurden in Abhängigkeit von der Lage mit einzelner Minor-Resektion, hauptsächlich Parenchym sparend, oder einer alleinigen Ablation behandelt (RFA oder MWA).

3.4. Statistische Analyse

3.4.1. Endpunkte

Overall Survival (OS) war der primäre Endpunkt der Studie. OS wurde als Differenz zwischen dem Datum der Leberintervention und dem letzten Tag des follow-up oder Todes festgelegt. Patienten, die sich vor dem 31.10.2019 einer chirurgischen Intervention unterzogen, wurden eingeschlossen. Der Stichtag hinsichtlich der Datenerhebung des follow-up war der 4. Januar 2021. Sekundäre Endpunkte waren postoperative Komplikationen, Hospitalisierung, gemessen an der Länge des Krankenhausaufenthaltes (LOS), postoperative Organfunktion sowie progressionsfreies Überleben (PFS).

3.4.2. Deskriptive Statistik

Die Patientendaten wurden nach der chirurgischen Interventionsmethode sortiert (MR versus CR+iTA) und dann hinsichtlich signifikanter Unterschiede der demographischen Daten, Daten des Primarius, präoperativer Faktoren, CRLM-Faktoren und des *FONG-Scores* analysiert. P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrattest oder t-Test zwischen den zwei Gruppen MR und CR+iTA errechnet. Der *FONG-Score* wurde gemäß der Originalkriterien errechnet (12). Das mediane follow-up wurde vom Zeitpunkt der Intervention bis zum Ende des follow-up berechnet.

3.4.3. Interferentielle Statistik

OS wurde mit Kaplan-Meier Grafiken dargestellt und mit Hilfe vom Log-Rank Test (Mantel-Cox) verglichen. Zuletzt wurden die Hazard Ratios (HR) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls nach der Mantel-Haenzel Methode errechnet. Das statistische Signifikanzlevel lag bei 0,05.

3.4.4. Auswahl der Kovariablen

Das Propensity Score Matching (PSM) wurde zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den zwei Gruppen MR und CR+iTA durchgeführt. Die eingeschlossenen Kovariablen waren Alter zum Zeitpunkt der Intervention, größte CRLM, Anzahl der CRLM und der *FONG-Score*.

Die Einbeziehung des Alters zum Zeitpunkt der Intervention erfolgte als unabhängiger Risikofaktor des OS. Außerdem ist das Alter als indirekter Indikator für Komorbiditäten und eine längere Genesungszeit nach einer Operation anzusehen. Um eine differenzierte

Darstellung der Tumorlast zu gewährleisten, wurde nicht nur das relative ungenaue Maß, wie im FONG-Score (>1 CRLM und größte CRLM >50mm) eingeschlossen, sondern auch die tatsächliche Anzahl und Größe der CRLM. Darüber hinaus wurde der FONG-Score, als etablierter klinischer Risikoscore, miteingeschlossen und berücksichtigt neben den CRLM- die Primarius-Faktoren.

Das Alter zum Zeitpunkt der Intervention, die größte CRLM und der *FONG*-Score wurden alle als Faktoren, die das OS signifikant beeinflussen als Kovariablen berücksichtigt.

Die Kovariablen wurden zum Ausgleich einer onkologischen und demographischen Kohorte hinsichtlich der Tumorlast ausgewählt.

3.4.5. Propensity Score Matching

Das Matching wurde nach dem nearest neighbor Verfahren mit einem Verhältnis von 1:1, einem caliper von 0.2 der Standardabweichung mit R-Studio (R version 4.2.0) und dem Paket MatchIt (Package MatchIt version 4.4.0) durchgeführt (22, 23, 24). Die Ergebnisse des PSM wurden mit Kaplan-Meier-Grafiken dargestellt und mit der Log-Rank Testung (Mantel-Cox) sowie der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) verglichen.

3.5. Software

SPSS, Version 29.0.0.0, wurde für die Übertragung von RedCap sowie die deskriptive Statistik genutzt. R-Studio (R Version 4.2.0) mit dem Paket MatchIt (Package MatchIt Version 4.4.0) wurde für das PSM verwendet. Kaplan-Meier Grafiken und Log-Rank Tests wurden mit GraphPad Prism Version 9 erstellt.

3.6. Ethikvotum

Das Ethikkomitee der Universitätsklinik Köln genehmigte die Durchführung der Studie (Votum Nr. 19-1692).

4. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.10.2019 wurden 307 Patienten wegen CRLM an der Universitätsklinik Köln operiert. Die Höhe der Tumorlast von 100 dieser 307 Patienten machte eine MR oder CR+iTA erforderlich. Eine Mehrheit von 95 Patienten (95%) wurde einer offenen Leberoperation unterzogen.

Diese Studie fokussiert sich auf Patienten mit einer hohen Tumorlast und des daraus resultierenden großen Resektionsausmaßes. Im Vergleich zu den 307 Patienten, zeigte sich bei den 100 Patienten mit MR oder CR+iTA eine höhere Anzahl von CRLM (3,0 im Vergleich zu 2,0) und eine höhere Rate an bilobulärer Metastasierung (57% im Vergleich zu 45,9%) (Tabelle 1, Tabelle 2). Gemessen an diesen Faktoren wie Anzahl der Lebermetastasen und bilobulärer Metastasierung hat die Patientengruppe der MR und CR+iTA eine höhere Tumorlast.

Die demographischen Daten der Patientenkohorte (n=100) finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 1: Darstellung der deskriptiven Statistik von allen Patienten mit CRLM, unabhängig von der durchgeführten Intervention (n=307).

	N	%
Gesamtanzahl der Patienten	307	100,0
demographische Daten		
mittleres Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Leberresektion + SD	63,06	+/- 10,44
Geschlecht		
weiblich	106	34,5
männlich	201	65,5
ASA-score		
I	9	2,9
II	166	54,1
III	127	41,4
IV	5	1,6
CRC-Status		
Lokalisation		
rechtsseitiges CRC	71	23,7
linksseitiges CRC	228	76,3
T-Status		
T1/T2	37	12,8
T3/T4	251	87,2
LN		
negativ	95	33,0
positiv	193	67,0
präoperative Faktoren		
krankheitsfreies Intervall		
>12 Monate	118	38,4
<12 Monate	189	61,6
CTx vor Leberresektion		
Ja	108	35,2

Nein	199	64,8
M1b – extrahepatischer Status	72	23,5
CRLM-Status		
Anzahl der CRLM median + max/min	2	11/1
mediane Größe der CRLM (mm)	37,0	
bilobuläre Lebermetastasierung	141	45,9
Leberintervention		
MR	72	23,5
minor resection	164	53,4
ablation	19	6,2
CR+iTA	52	16,9
FONG-score		
niedriges Risiko (0-1)	30	10,6
mittleres Risiko (2-3)	230	81,0
hohes Risiko (4-5)	24	8,4
SD = Standardabweichung, ASA = American Society of Anesthesiologists, CRC = kolorektales Karzinom, CRLM = kolorektales Lebermetastasen, LN = Lymphknotenstatus, CTx = präoperative Chemotherapie, MR = major Resektion, CR+iTA = kombinierte Resektion mit intraoperativer thermalen Ablation		

4.1. MR and CR+iTA

Bei insgesamt 100 Patienten wurden die CRLM mit MR oder CR+iTA behandelt. 58 Patienten erhielten eine MR (58%). Dabei wurde bei 43 Patienten (74,1%) eine Hemihepatektomie rechts durchgeführt. CR+iTA wurde dagegen bei 42 Patienten (42%) durchgeführt. Die mediane Anzahl der abladierten CRLM betrug 2,0 mit einer mittleren Größe von 19 mm (+/- 11,9 mm). Beide ablativen Methoden, MWA und RFA, wurden gleichermaßen häufig angewendet (Tabelle 2). Ungefähr zwei Drittel der Patienten erhielten vor der Leberintervention eine Chemotherapie (63%, n=63). 40% (n=40) der Patienten waren weiblich. 78% der Patienten hatten ein linkseitiges CRC. Zum Zeitpunkt der Leberintervention wurde eine Mehrheit von 98% der Patienten als ASA II oder III klassifiziert.

Tabelle 2: Die Tabelle der deskriptiven Daten der ungematchten und gematchten Gruppe von Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA), n=100. Dargestellt für alle Patienten MR und CR+iTA in der ungematchten Kohorte (MR: n=58, CR+iTA: n=42), und der gematchten Kohorte (30 Propensity Score matched Paare, MR: n=30, CR+iTA: n=30). Die P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat oder T-Test zwischen MR und CR+iTA berechnet.

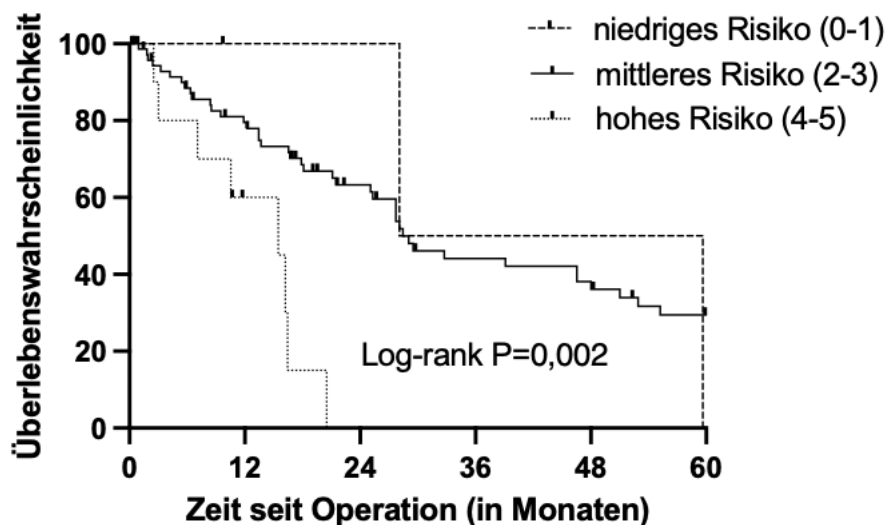
	Gesamt		unmatched					matched				
			MR		CR+iTA			MR		CR+iTA		
Gesamtanzahl der Patienten	100		58		42			30		30		
	N	%	N	%	N	%	P Wert (SMD)	N	%	N	%	P Wert (SMD)
Demographische Daten												
Mittleres Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Leberintervention + SD	63,0	+/- 10,11	64,2	+/- 10,17	59,7	+/- 9,53	0,028 (-0,468)	62.2	+/- 9,784	60.0	+/- 9,543	0,386 (-0,224)
Geschlecht							0,017					0,067
weiblich	40	40,0	29	50,0	11	26,2		16	53,3	9	30,0	
männlich	60	60,0	29	50,0	31	73,8		14	46,7	21	70,0	
ASA-score												
I	2	2,0	2	3,4	-	-	0,224	2	6,8	-	-	0,150
II	55	55,0	28	48,3	27	64,3	0,112	14	46,6	18	60,0	0,301
III	43	43,0	28	48,3	15	35,7	0,178	14	46,6	12	40,0	0,602
CRC-Status												
Lokalisation							0.022					0,021
rechtsseitiges CRC	18	18,8	15	26,3	3	7,7		11	36,7	3	10,7	
linksseitiges CRC	78	81,3	42	73,7	36	92,3		19	63,3	25	89,3	
T-Stadium							0.847					0,364
T1/T2	10	11,0	6	11,5	4	10,3		2	6,9	4	14,3	
T3/T4	81	89,0	46	88,5	35	89,7		27	93,1	24	85,7	
LN							0.352					0,889
negativ	26	28,9	17	32,7	9	23,7		8	27,6	7	25,9	
positiv	64	71,1	35	67,3	29	76,3		21	72,4	20	74,1	
Präoperative Faktoren												
Krankheitsfreies Intervall							<0,001					0,152
>12 Monate	33	33,0	27	46,5	6	14,3		11	36,7	6	20,0	
<12 Monate	67	67,0	31	53,5	36	85,7		19	63,3	24	80,0	
CTx vor Leberresektion							0,540					0,426
Ja	63	63,0	20	34,5	17	40,5		13	43,3	10	33,3	
Nein	37	37,0	38	65,5	25	59,5		17	56,7	20	66,7	
M1b – extrahepatischer Status	21	21,0	12	22,4	8	19,0	0,839	6	20,0	7	28,3	0,754
CRLM-Status												
Anzahl der CRLM median + min/max	3	1/11	3	1/11	4	1/11	0,118 (0,324)	5	1/11	3	1/11	>0,999 (0,000)
Mediane Größe der CRLM [mm] + SD	32,0	+/- 28,61	40,0	+/- 32,78	25,0	+/- 15,02	<0,001	29.5	+/- 13,42	25.5	+/- 16,33	0,904
Bilobuläre Lebermetastasierung	57	57,0	24	41,4	33	78,6	0,073	16	53,5	23	76,7	0,058
MR												
RHH			43	74,1	-	-		24	80,0	-	-	
LHH			15	25,9	-	-		6	20,0	-	-	
CR+iTA												
Anzahl der abladierten CRLM, median + min/max			-	-	2,0	1/13		-	-	2,0	1/13	
Größe der abaladierten CRLM [mm], median + SD			-	-	19.0	+/- 11,9		-	-	19.5	+/- 10,9	
MWA			-	-	21	50,0		-	-	14	46,7	
RFA			-	-	21	50,0		-	-	16	53,3	
FONG-score							(-0,022)					(0,173)
niedriges Risiko	4	4,4	2	3,9	2	5,0	0,803	2	6,7	2	6,7	>0,999
mittleres Risiko	75	82,4	40	78,4	35	87,5	0,259	25	83,3	25	83,3	>0,999
hohes Risiko	12	13,2	9	17,7	3	7,5	0,156	3	10,0	3	10,0	>0,999

MR = major Resektion, CR+iTA = kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation, SD = Standardabweichung, ASA = American Society of Anesthesiologists, CRC = kolorektales Karzinom, LN = Lymphknotenstatus, CTx = präoperative Chemotherapie, CRLM = kolorektale Lebermetastasen, RHH = rechte Hemihepatektomie, LHH = linke Hemihepatektomie, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

4.2. Fong-Score

Die mit dem FONG-Score durchgeführte Risikostratifizierung (n=91) ordnete 4,4 % (n=4) der Patienten in die niedrig-Risikogruppe mit einem medianen Überleben von 43,9 Monaten zu. Die größte Patientengruppe war die des intermediären Risikos mit 82,4 % (n=75) der Patienten und einem medianen Überleben von 28,4 Monaten. 13,2% der Patienten (n=12) waren der

Hochrisikogruppe zugehörig und hatten ein medianes Überleben von 15,5 Monaten (Abbildung 3).



Patienten unter Risiko

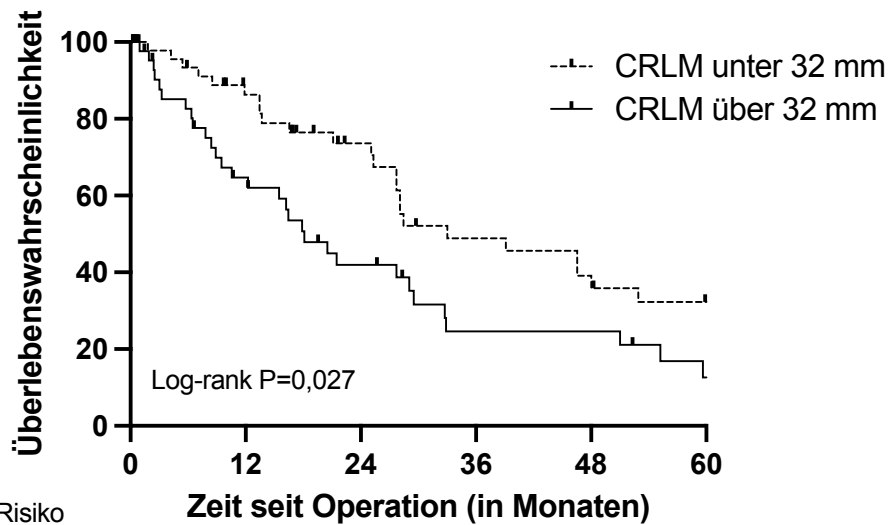
niedriges Risiko	4	3	3	2	2	0
mittleres Risiko	75	52	34	23	19	12
hohes Risiko	12	5	0	0	0	0

Abbildung 3 – Kaplan-Meier Kurve der Kohorte nach der Major Resektion (MR) und kombinierten Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation der kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), stratifiziert nach dem FONG-Score (n=91). Ein log-rank Mantel-Cox Test wurde zum Vergleich durchgeführt (p=0,002).

4.3. Subgruppenanalyse

Das Maß der größten CRLM beeinflusst das OS. Die Gruppe mit einer maximalen CRLM-Größe über dem Median von 32 mm der Gesamtkohorte hatte ein OS von 18,1 Monaten verglichen mit der Gruppe mit einer medianen Größe unter 32mm und einem OS von 33,0 Monaten (medianes Überleben CRLM unter 32mm versus CRLM über 32 mm, 33,0 Monate versus 18,1 Monate, HR 0,55; 95% CI 0,33 bis 0,94, p=0,027) (Abbildung 4A). Darüber hinaus zeigten die männlichen Patienten über dem medianen Alter der Kohorte von 63 Jahren ein besseres Überleben als die weibliche Vergleichsgruppe (medianes Überleben männlich über 63 Jahre versus weiblich über 63 Jahre, 32,9 Monate versus 17,9 Monate, HR 0.38; 95% CI 0,16 bis 0,88, p=0,024) (Abbildung 4B). Beide signifikanten Einflüsse zeigten sich jedoch unabhängig von der jeweiligen Intervention.

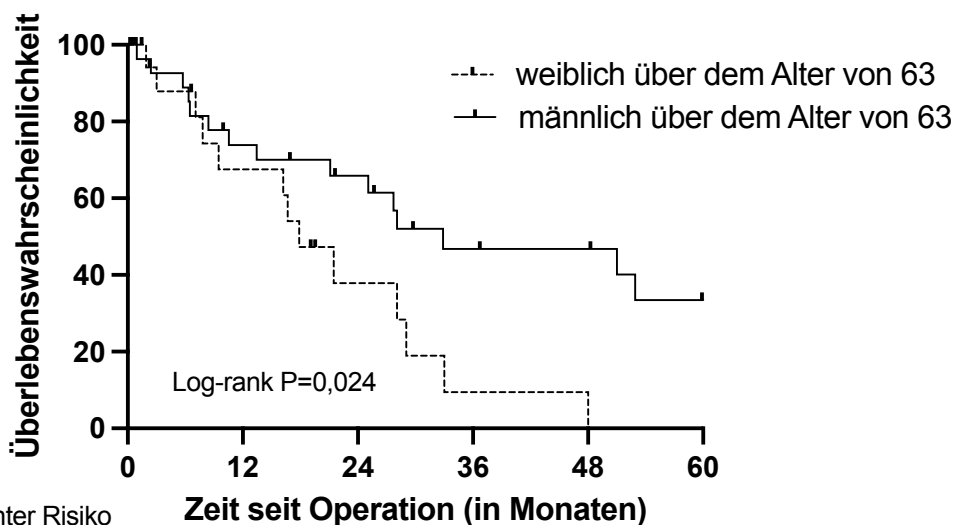
A



Patienten unter Risiko

CRLM unter 32 mm	48	36	25	16	12	9
CRLM über 32 mm	49	25	15	8	7	4

B



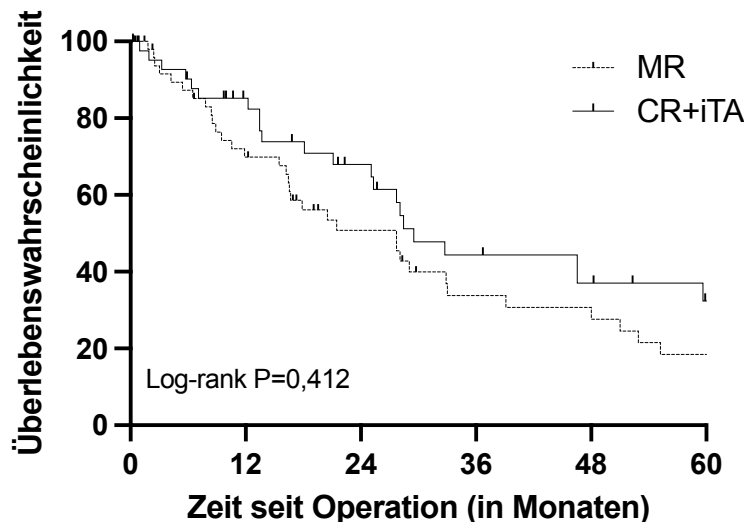
Patienten unter Risiko

weiblich über dem Alter von 63	19	11	5	2	1	0
männlich über dem Alter von 63	31	19	16	10	9	5

Abbildung 4 – Kaplan-Meier Grafiken der Subgruppenanalysen. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall wurde für die jeweilige HR bestimmt. (A) Kaplan-Meier Graph der Patienten mit den größten kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) unter und über der medianen Größe der Kohorte (32mm, n=97). Der Log-rank Mantel-Cox Test zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den Gruppen unter und über der medianen Größe von 32mm (medianes Überleben CRLM unter 32 mm versus CRLM über 32 mm, 32,9 Monate versus 18,1 Monate, HR 0,55; 95% CI 0,33 bis 0,94, p=0,027). (B) Kaplan-Meier Graph der Patienten über einem Alter von 63 Jahren, aufgeteilt nach dem Geschlecht (n=50). Der Log-rank Mantel-Cox Test zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den weiblichen und männlichen Gruppen über dem medianen Alter von 63 Jahren (medianes Überleben weiblich über 63 Jahre versus männlich über 63 Jahre, 17,9 Monate versus 32,9 Monate, HR 2,67; 95% CI 1,14 bis 6,27, p=0,024).

4.4. Gesamtüberleben von MR und CR+iTA

Vor dem Matching bestand kein signifikanter Unterschied des OS zwischen MR und CR+iTA (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27,7 Monate versus 29,5 Monate, HR 1,24; 95% CI 0,74 bis 2,06, $p=0,412$) (Abbildung 5). Das mediane follow-up betrug 16,8 Monate (mindestens 0,2 Monate, maximal 161,6 Monate). Während des Beobachtungszeitraums starben 62 Patienten, 36 Patienten aus der MR-Gruppe und 26 Patienten aus der CR+iTA-Gruppe. Außerdem wurden 38 Patienten während des Beobachtungszeitraums zensiert, 22 Patienten aus der MR-Gruppe und 16 Patienten aus der CR+iTA-Gruppe.



Patienten unter Risiko

MR	58	33	20	12	10	7
CR+iTA	42	31	22	13	12	7

Abbildung 5 – Kaplan-Meier Grafik der Kohorte: Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) vor dem Propensity Score Matching (PSM). Log-rank Mantel-Cox Tests und Hazard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Vor dem Matching zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben (OS) zwischen MR und CR+iTA (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27.7 Monate versus 29.5 Monate, HR 1.24; 95% CI 0.74 bis 2.06, $p=0.412$).

4.5. Auswertung des Propensity Score Matchings

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht sind die onkologischen und demographischen Faktoren der beiden Gruppen unterschiedlich, so dass zum besseren Vergleich des onkologischen Outcomes zwischen den Gruppen ein PSM durchgeführt wurde.

Folgende Variablen wurden in das Matching eingeschlossen: Alter zum Zeitpunkt der Intervention, Geschlecht, größte CRLM, Anzahl der CRLM und der FONG-Score. Das Alter, die größte CRLM und der FONG-Score zeigten als einzelne Variable einen signifikanten Einfluss auf das OS (Abbildung 3, Abbildung 4A und 4B). Ziel ist es durch diese ausgewählten Variablen eine homogenere Gruppe bezüglich der Tumorlast und der Prognose zu schaffen. Dabei wurde durch die Hinzunahme der Variablen – Anzahl der CRLM, größte CRLM und des FONG-Scores – der Fokus auf die Tumorlast gelegt.

36 der 100 Patienten wurden wegen fehlender Daten aus dem PSM ausgeschlossen.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse nach dem Matching dargestellt. Zur Beurteilung der Homogenität, der in das PSM eingeschlossenen Variablen, zeigte sich die SMD nur für die Variablen der Anzahl der CRLM und größte CRLM ausgeglichen (Abbildung 6). Eine Homogenität hinsichtlich der Tumorlast konnte durch das PSM erreicht werden.

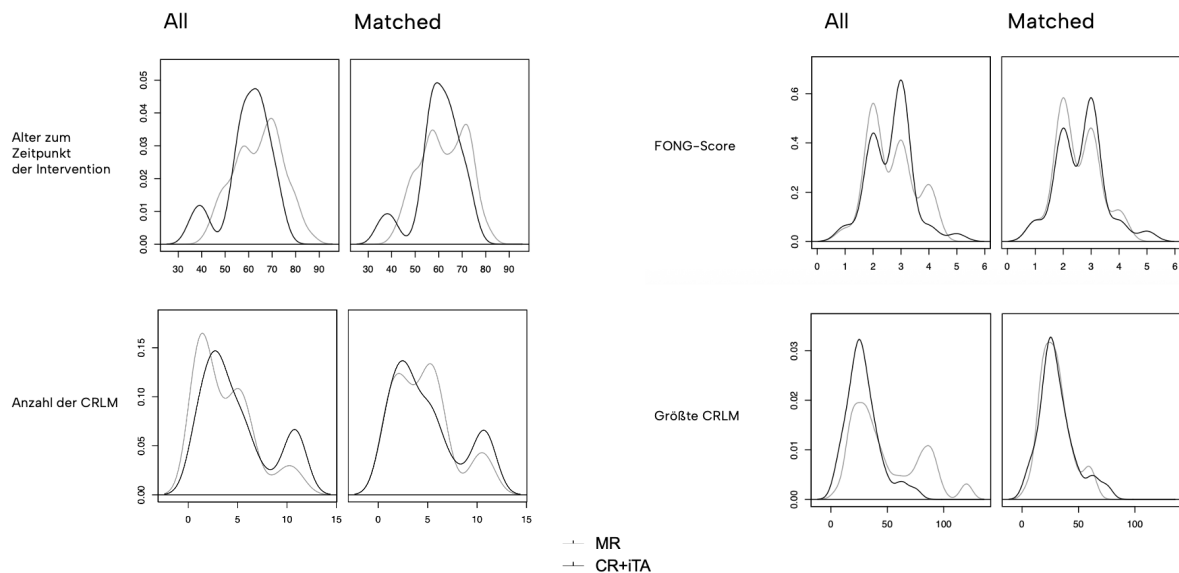
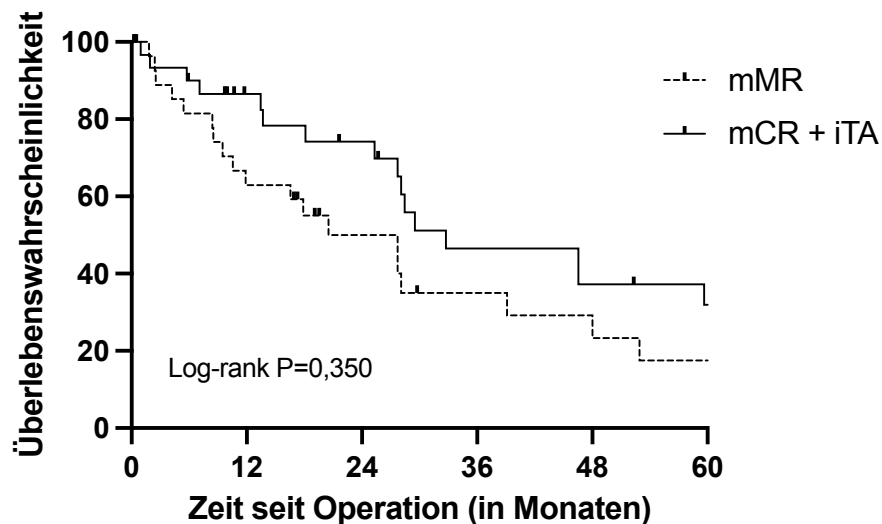


Abbildung 6 – Darstellung der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit des untersuchten Merkmals vor und nach dem PSM für Alter zum Zeitpunkt der Intervention, Anzahl der CRLM, FONG-Score und größten CRLM.

4.6. Primärer Endpunkt – MR und CR+iTA

Nach dem Matching zeigte sich bezogen auf das OS kein signifikanter Unterschied zwischen MR und CR+iTA (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27,7 Monate versus 32,8 Monate, HR=1,36; 95% CI 0,71 bis 2,59, p=0,350) (Abbildung 7). Das mediane follow-up betrug 19,3 Monate (minimal 0,2 Monate, maximal 152,3 Monate). Während des Beobachtungszeitraums starben insgesamt 40 Patienten, jeweils 20 Patienten aus der jeweiligen Gruppe.



Patienten unter Risiko

mMR	30	18	11	7	5	4
mCR+iTA	30	22	18	11	10	6

Abbildung 7 – Kaplan-Meier Grafik der gematchten Paare (n=60) zwischen Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA). Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Die Propensity Score Matched (PSM)-Gruppen zeigten sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen MR und CR+iTA keinen signifikanten Unterschied (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27,7 Monate versus 32,8 Monate, HR 1,36; 95% CI 0,71 bis 2,59, p=0,350).

4.7. Zeitraum der Datenerhebung

Der Zeitraum der Datenerhebung betrug 16 Jahre. Dieser Zeitraum wurde noch einmal unterteilt in Interventionen zwischen 2004 bis 2011 sowie von 2012 bis 2019. Hier galt es zu klären, ob beispielsweise eine veränderte Operationstechnik oder weiterentwickeltes perioperatives Management abhängig vom Zeitpunkt der Intervention (Intervention zwischen 2004-2011 und 2012-2019) das OS signifikant beeinflusst.

Die Analyse der gematchten Studienkohorte ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des OS innerhalb der beiden betrachteten Zeiträume (2004-2011 versus 2012-2019 für MR, medianes Überleben der mMR 2004-2011 versus mMR 2012-2019, 28,1 Monate versus 18,5 Monate, HR 0,77; 95% CI 0,31 bis 1,92, p=0,570) (Abbildung 8A) und CR+iTA (2004-2011 versus 2012-2019 für CR+iTA, medianes Überleben mCR+iTA 2004-2011 versus mCR+iTA 2012-2019, 29,5 Monate versus 46,6 Monate, HR 1,45; 95% CI 0,60 bis 3,51, p=0,416) (Abbildung 8B).

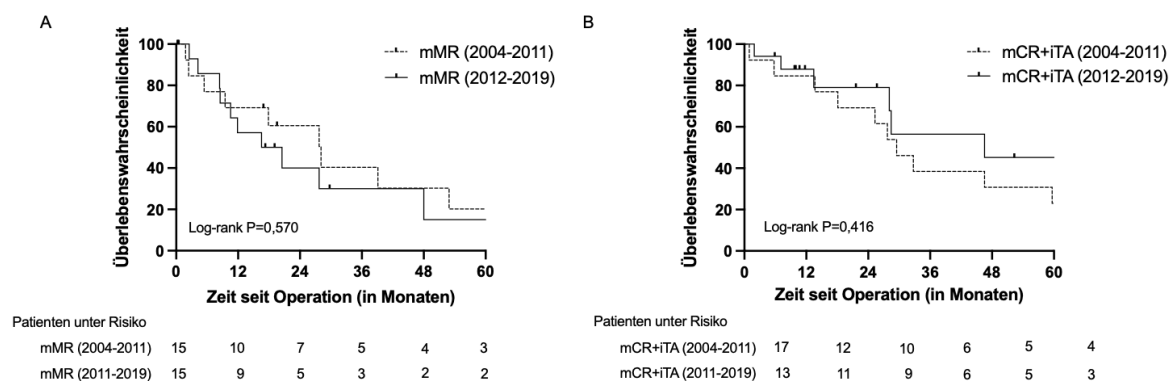


Abbildung 8 – Kaplan-Meier Grafik der Analyse von der gematchten Kohorte, aufgeteilt nach der Intervention – Major Resektion (MR) oder kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) – in der Zeitperiode 2004-2011 versus 2012-2019. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Das Gesamtüberleben (OS) der Patienten hat sich hinsichtlich der Zeitperiode, in der die Intervention durchgeführt wurde (2004-2011 versus 2012-2019) nicht unterschieden. (A) Analyse der gematchten MR (mMR) in der Zeitperiode von 2004-2011 versus 2012-2019 (medianes Überleben mMR 2004-2011 versus mMR 2012-2019, 28,1 Monate versus 18,5 Monate, HR 0,77; 95% CI 0,31 bis 1,92, p=0,570). (B) Analyse der gematchten CR+iTA (mCR+iTA) in der Zeitperiode von 2004-2011 versus 2012-2019 (medianes Überleben mCR+iTA 2004-2011 versus mCR+iTA 2012-2019, 29,5 Monate versus 46,6 Monate, HR 1,45; 95% CI 0,60 bis 3,51, p=0,416).

Eine zusätzliche Analyse vergleicht die Interventionsgruppen (mMR versus mCR+iTA) untereinander innerhalb eines kürzeren Zeitraums von sieben Jahren. Hierbei gilt es zu prüfen, ob die Weiterentwicklung beider Methoden und die generelle Verbesserung des multimodalen Therapiekonzeptes einen signifikanten Einfluss auf das OS dieser Kohorte hat. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss hinsichtlich des OS bei der gematchten Gruppe, wenn ein Zeitraum von sieben Jahren, in welchem die Interventionen durchgeführt wurden, untersucht wird (medianes Überleben mMR versus mCR+iTA, 20,5 Monate versus 46,6 Monate, HR 1,38; 95% CI 0,60 bis 3,16, p=0,449) (Abbildung 9).

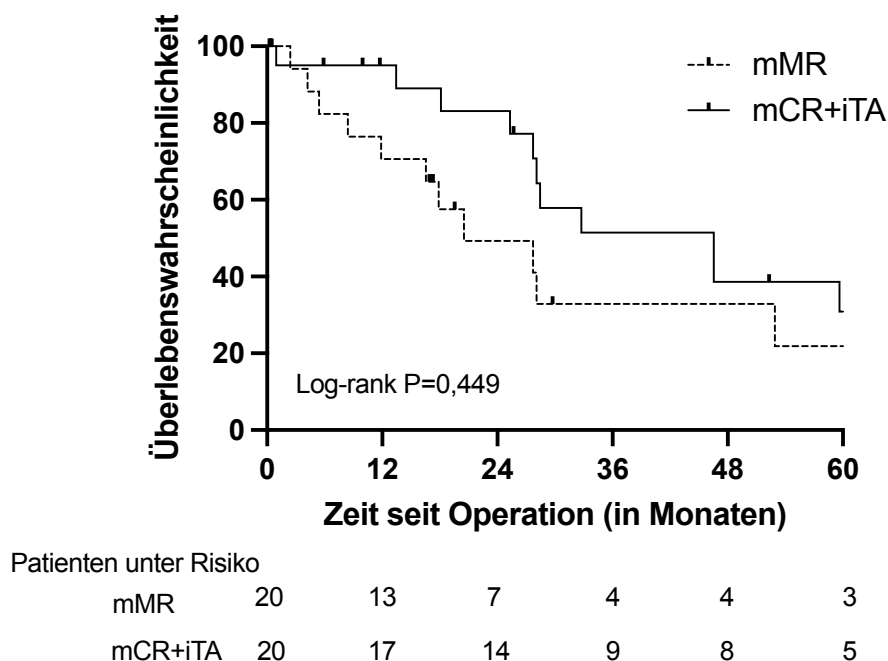


Abbildung 9 – Analyse und direkter Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den gematchten Paaren (gematchte Major Resektion (mMR) versus gematchte kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation

(mCR+iTA). Alle hier eingeschlossenen Propensity Score gemachten (PSM)-Paare haben eine Intervention innerhalb von sieben Jahren erhalten. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Das mediane Überleben mMR versus mCR+iTA war 20,5 Monate versus 46,6 Monate mit einer HR von 1,18 und einem 95% CI von 0,60 bis 3,16, $p=0,449$.

4.8. Sekundäre Endpunkte

4.8.1. Postoperative Komplikationen

Die Studienkohorte wurde zusätzlich auf postoperative Komplikationen untersucht. Der Großteil von 41% ($n=41$) beider ungematchten Interventionsgruppen hatten keine Komplikationen.

In 28% der Fälle trat eine Komplikation Grad zwei nach Dindo-Clavien-Klassifikation auf (pharmakologische Therapie ($n=28$)). Tödliche Komplikationen traten in beiden Gruppen jeweils einmal auf.

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) lag bei MR versus CR+iTA, 12,5 Tage versus 10 Tage, IQR 9-19 Tage versus IQR 9-13 Tage ($p=0,035$) (Tabelle 3).

Die LOS in der ungematchten Gruppe könnte durch die Gruppenzusammensetzung verfälscht sein und somit das signifikante Ergebnis vor dem Matching erklären. Vor dem Matching bestand nämlich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters und medianen Größe der CRLM (oftmals einhergehend mit einem größeren Resektionsausmaß) zur CR+iTA-Gruppe. Daher ist zu vermuten, dass nicht die Intervention selbst, sondern die eingeschlossenen Patienten der MR-Gruppe aufgrund des höheren Alters und Tumorlast einen längeren LOS haben.

Nach dem Matching zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des LOS zwischen mMR und mCR+iTA, 10,5 Tage versus 10 Tage, IQR 9-18 Tage versus IQR 9-13 Tage, $p=0,162$ (Tabelle 3). Allerdings sank hier die statistische Kraft mit der Anzahl der gefährdeten Patienten (vor dem Matching $n=100$ versus PSM $n=60$).

Tabelle 3 – Darstellung der postoperativen Komplikationen, gemessen an der Dindo-Clavien Klassifikation sowie an der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) in Tagen. Die Tabelle zeigt die postoperativen Komplikationen der ganzen Studienkohorte (total, $n=100$), aufgeteilt nach der Intervention Major Resektion (MR, $n=58$) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA, $n=42$) vor dem Matching sowie nach dem Matching (mMR, $n=30$; mCR+iTA, $n=30$). Die P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat oder t-Test zwischen MR und CR+iTA berechnet.

	Gesamt		unmatched						matched					
			MR		CR+iTA				MR		CR+iTA			
Gesamtanzahl der Patienten	100		58		42				30		30			
Dindo-Clavien-Klassifikation	N	%	N	%	N	%	P Wert		N	%	N	%	P Wert	
keine Komplikationen	41	41,0	24	41,4	17	40,5	0,928		14	46,7	11	36,7	0,432	
I	8	8,0	3	5,2	5	11,9	0,221		1	3,3	2	6,7	0,554	
II	28	28,0	14	24,1	14	33,3	0,312		8	26,7	12	40	0,273	
IIla	14	14,0	12	20,7	2	4,8	0,024		5	16,7	1	3,3	0,085	

IIIb	7	7,0	4	6,9	3	7,1	0,962	1	3,3	3	10	0,301
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	2	2,0	1	1,7	1	2,4	0,817	1	3,3	1	3,3	>0,999
	median (min/max)		median (min/max)				P Wert	median (min/max)				P Wert
LOS (in Tagen)	11,0		12,5		10,0		0,035	10,5		10,0		0,162
	(4/72)		(4/72)		(6/31)			(6/72)		(6/31)		
MR = major Resektion, CR+iTA = kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation, LOS = Länge des Krankenhausaufenthaltes												

4.8.2. Postoperative Organfunktion

Die Laborparameter zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Leber- und Nierenfunktion oder der Thrombozytenzahl. MR und CR+iTA ließen postoperativ jeweils einen Anstieg des Kreatinins und Bilirubins erkennen (Tabelle 4). Vor und nach dem PSM wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 4 – Die Tabelle zeigt die Mittelwerte der Laborergebnisse des Kreatinins [mg/dl], Bilirubins [mg/dl] und der Thrombozyten [x10⁹] der ungematchten (Major Resektion (MR) n=58, kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) n=42) und gematchten Gruppen (mMR n=30, mCR+iTA n=30). Der angegebene präoperative Laborparameter ist der Mittelwert des jeweiligen Parameters Kreatinin, Bilirubin und der Thrombozyten. Die Differenz wurde aus dem präoperativen und dem, am fünften, postoperativen Tag gemessenen Laborwert, errechnet. Ein t-Test wurde zum Vergleich zwischen MR und CR+iTA durchgeführt.

	unmatched							matched						
	MR			CR+iTA			P Wert	MR			CR+iTA			P Wert
Laborparameter	Preop	Diff	SD	Preop p	Diff	SD		Preop	Diff	SD	Preop	Diff	SD	
mittleres Kreatinin [mg/dl]	0,85	+ 0,07	+/- 0,65	0,93	+0,06	+/- 0,72	0,916	0,84	+0,05	+/- 0,43	1,0	+0,12	+/- 0,84	0,690
mittleres Bilirubin [mg/dl]	0,52	+0,67	+/- 0,98	0,63	+ 0,37	+/- 1,49	0,183	0,52	+0,74	+/- 1,15	0,67	0,44	+/- 1,73	0,432
mittlere Thrombozytenzahl [x10 ⁹ /l]	267	-34,90	+/- 114,46	254	-36,71	+/- 52,38	0,924	280	-57,67	+/- 117,32	271	-41,4	+/- 59,63	0,501
MR = major Resektion, CR+iTA = kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation, Preop = präoperatives Labor, Diff = Differenz zwischen dem Labor des fünften postoperativen Tages und präoperativ, SD = Standardabweichung														

4.8.3. Progressionsfreies Überleben

Die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (PFS) vor dem PSM ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen MR und CR+iTA (medianes PFS MR versus CR+iTA, 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 0,90; 95% CI 0,54 to 1,51, p=0,690) (Abbildung 10A). Der mediane follow-up des PFS betrug 6,1 Monate.

Nach dem PSM zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen mMR und mCR+iTA (medianes PFS mMR versus mCR+iTA 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 1,02, 95% CI 0,52-2,01, p=0,956) (Abbildung 10B). Der mediane follow-up des PFS betrug 6,0 Monate.

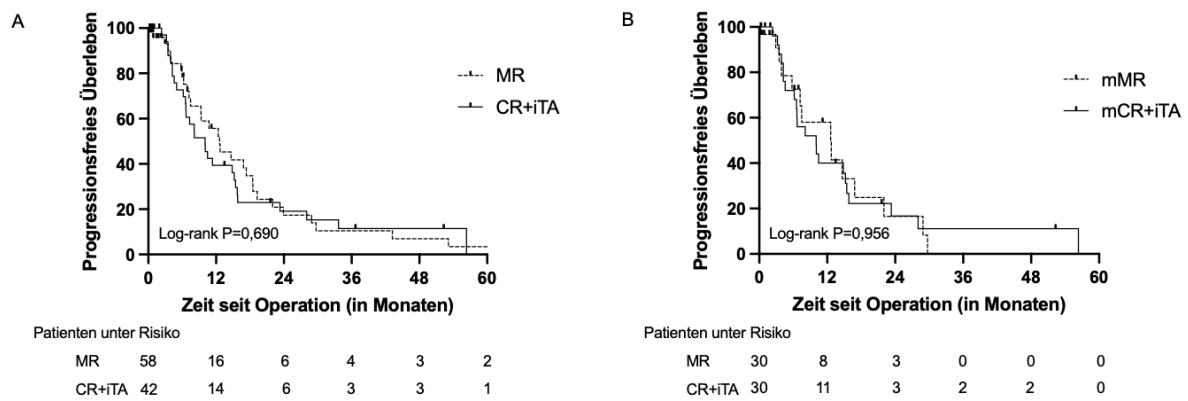


Abbildung 10 – Kaplan-Meier Grafik des progressionsfreien Überlebens (PFS) vor ($n=100$) und nach ($n=60$) dem Propensity Score Matching (PSM) zwischen Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA). Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. (A) PFS vor PSM (medianes PFS MR versus CR+iTA, 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 0,90; 95% CI 0,54 to 1,51, $p=0,690$). (B) PSM nach PSM (medianes PFS MR versus CR+iTA, 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 1,02, 95% CI 0,52-2,01, $p=0,956$).

5. Diskussion

Therapieziel bei der Operation von CRLM ist die vollständige Resektion (R0) des Tumors bei maximalem Erhalt von gesundem Leberparenchym sowie größerer biliärer und vaskulärer Strukturen, um im Falle eines Rezidivs weiterhin über chirurgische Interventionsmöglichkeiten zu verfügen (10, 25). Häufig ist der Erhalt des Leberparenchyms und wichtiger Strukturen durch eine hohe Tumorlast limitiert. Deshalb sind Patienten mit einer hohen Tumorlast, die entweder mit einer MR oder CR+iTA behandelt wurden, Gegenstand unserer Studie.

5.1. Studienergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Intervention bei Männern über dem medianen Alter von 63 Jahren und das Maß der größten CRLM hinsichtlich des postoperativen OS. Vor und nach dem PSM zeigt sich kein signifikanter Unterschied des OS oder PFS.

Die sekundären Endpunkte zeigen ein signifikant längeren LOS der MR-Gruppe vor dem Matching. Nach dem Matching zeigt sich der signifikante Unterschied nicht mehr.

In Zusammenschau der Ergebnisse stellt die CR+iTA hinsichtlich des OS bei Patienten mit hoher Tumorlast eine vergleichbar gute Therapieoption zur MR dar.

5.2. Einordnung des Themas in die aktuelle Studienlage

Als die drei gängigen Interventionsmethoden bei CRLM werden die alleinige Thermoablation, die alleinige Resektion und als Kombination dieser beiden Verfahren die kombinierte Resektion mit Ablation verglichen. Evidenz basierte Empfehlungen hinsichtlich der bevorzugt zu nutzenden chirurgischen Technik bei Patienten mit kurativem Ziel liegen nicht vor. In der Studie von McKay et al. wurde die intraoperative Radiofrequenz-Ablation (RFA), die alleinige Resektion und die Kombination von intraoperativer RFA und Resektion verglichen. Patienten, die eine alleinige RFA erhielten, wurden als nicht-resektabel gewertet. Eine Randomisierung oder ein Matching erfolgten nicht. In dieser Studie ergab sich ein signifikant schlechteres OS für Patienten, die mit alleiniger Ablation oder intraoperativer RFA mit Resektion behandelt wurden, verglichen mit der alleinigen Resektion. Zudem zeigte sich in den Ablationsgruppen ein höheres Risiko für Lokalrezidive. Die mediane Größe der abladierten CRLM lag bei 3 cm (von 1 cm bis 7,5 cm). Zusammenfassend zeigte die Studie eine Unterlegenheit der RFA gegenüber der alleinigen Resektion (26). Nach aktueller Datenlage ist das onkologische Ergebnis von Ablation und Resektion nur bei CRLM kleiner als 4 cm vergleichbar (27). Eine weitere Studie von Gleisner et al. hatte beim Vergleich von alleiniger Resektion gegenüber CR+iTA (RFA) auch einen Überlebensvorteil der alleinigen Resektion gezeigt. Das durchgeführte PSM zeigte jedoch mangelnde Vergleichbarkeit hinsichtlich des Ausgangstumors und der behandlungsbezogenen Faktoren. Die Autoren sahen die unterschiedlichen Ergebnisse eher als Einfluss der unterschiedlichen onkologischen

Voraussetzungen als der chirurgischen Methoden. Darüber hinaus umfasste die alleinige Resektionsgruppe 50% nicht-anatomische Resektionen (28). Das Resektionsausmaß selbst kann zukünftige Interventionen bei hepatischen Rezidiven einschränken. Eine weitere Studie, die in einer Fall-Kontroll-Studie Resektion und kombinierte Resektion mit intraoperativer Mikrowellenablation (MWA) verglich, schloss in die Resektionsgruppe auch hauptsächlich Parenchym sparende Resektionen ein. Guandi et al. matchte in der Fall-Kontroll-Studie 40 Patienten (20 Patienten je Gruppe) mit den Kovariablen Alter, Geschlecht, ASA-Risikoklassifikation, BMI und hepatischer Tumorlast. Die hepatische Tumorlast wurde durch die Anzahl der CRLM und größter CRLM festgelegt und in niedrige, mittlere und hohe Tumorlast eingeteilt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den beiden Subgruppen Resektion und kombinierte Resektion mit intraoperativer MWA (29). Eine Studie aus den Niederlanden stellte die CR+iTA hinsichtlich des kurzfristigen Resultats als vielversprechende Alternative zur MR dar. In der Studie wurden die kurzfristigen Ergebnisse nach kombinierter Resektion mit Ablation zur alleinigen Resektion in einer Kohorte mit hoher Tumorlast untersucht. Nach dem PSM zeigte sich eine geringere kurzfristige Komplikationsrate, wie Leberversagen und biliäre Leckagen, bei der CR+iTA. Zusätzlich ergab sich ein kürzerer LOS und eine niedrigere 30-Tages Mortalität der CR+iTA-Kohorte (30). Daten dieser Kohorte hinsichtlich des langfristigen outcome stehen noch nicht zur Verfügung. Bezüglich des langfristigen onkologischen Resultats zwischen Resektion und kombinierter Resektion mit intraoperativer Ablation liegt eine Studie von Saskia et al. vor. Die genutzte ablative Methode war die RFA. Da eine schlechtere Prognose der CR+iTA (RFA) in Abhängigkeit von der Tumorbiologie bestand, wurde eine Multivariantenanalyse durchgeführt. Hier ergaben sich der noduläre Status des Primarius, der KRAS-Status, das präoperative carcinoembryonale Antigen und die Anzahl der abladierten CRLM (≥ 3) als Risikofaktoren, die das OS der CR+iTA(RFA)-Gruppe reduzierten. Der Vergleich des OS zwischen der Resektionsgruppe und der CR+iTA-Gruppe mit niedrigem Risiko (0-1 Risikofaktoren) zeigte keinen Unterschied. Hingegen zeigte sich beim Vergleich der Resektionsgruppe und der CR+iTA-Gruppe mit hohem Risiko (2-3 Risikofaktoren) ein signifikant schlechteres OS (31). Zusammenfassend ist zu sagen, dass sowohl Gleisner et al. als auch Elfrink et al. und Guandi et al. ähnlich wie in unserer Studie ein Matching durchführten. Die Autoren der Studie von Gleisner et al. stellten selbst eine mangelnde Vergleichbarkeit nach durchgeführten *PSM* heraus. Dabei wurden die differierenden Ergebnisse eher auf den Einfluss der unterschiedlichen onkologischen Voraussetzungen zurückgeführt und nicht mit der chirurgischen Methode in Zusammenhang gebracht. In unserer Studie wurde auf vergleichbare onkologische Voraussetzungen geachtet, indem der FONG-Score, welcher auch den Primarius selbst berücksichtigt, eingeschlossen wurde. Die onkologische Homogenität durch das PSM erhöht. Guandi et. al und unsere Arbeit kommen zum Ergebnis

eines nicht signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des OS zwischen alleiniger Resektion und kombinierter Resektion mit intraoperativer Ablation. Dabei werden auch in unserer Arbeit im Vergleich zu Guandi et. al und auch Gleisner et al. weitere Faktoren, die den Primarius der CRLM berücksichtigen, miteingeschlossen. Hierzu zählen das krankheitsfreie Intervall und der N-Status (4, 12). Darüber hinaus unterscheidet sich das Resektionsausmaß der alleinigen Resektion-Subgruppen von Guandi et al. und Gleisner et al. zu dieser Arbeit. Es zeigte sich ein geringeres Resektionsausmaß in den Resektionsgruppen von Guandi und Gleisner et al. mit überwiegend Parenchym sparenden, nicht-anatomischen Resektion, im Vergleich zu unserer Arbeit, bei der in der MR-Gruppe nur Patienten mit rechtseitiger oder linksseitiger Hemihepatektomie eingeschlossen wurden, was einer chirurgischen Maximaltherapie entspricht. Trotz des erhöhten Resektionsausmaßes der MR-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied des OSs zwischen MR und CR+iTA festgestellt werden.

Die niederländische Studie von Elfrink et. al zeigte bereits einen Vorteil der CR+iTA-Gruppe hinsichtlich des kurzfristigen outcomes. Vor dem Matching zeigte sich zwar auch in unserer Studie ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt der MR-Gruppe, der jedoch nach dem Matching nicht mehr signifikant war.

Bei der Studie von McKay und Saskia et al. hingegen erfolgte kein Matching. Die Ergebnisse von McKay et al. können durch die Patientenwahl und Nutzung der intraoperativen Ablation bei großen CRLM als verzerrt angesehen werden (im Median abladierte CRLM-Größe von 3cm, in der Range 1-7,5cm). In der hier präsentierten Arbeit wurde die Ablation nur bei CRLM mit einem Median von 19.5 mm (+/- 10.9 mm) genutzt und die Homogenität der Gruppen durch das PSM erhöht. Darüber hinaus liegt bei dieser Arbeit ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von RFA und MWA in der CR+iTA-Gruppe vor. Die hier vorgestellten Daten haben keine Unterlegenheit der CR+iTA zur MR gezeigt.

In der Studie von Saskia et. al war nur beim Vergleich vom hohen Risiko der CR+iTA-Gruppe (2-3 Risikofaktoren) und MR ein signifikant schlechteres OS zu erkennen. Der Vergleich zur CR+iTA-Gruppe mit niedrigem Risiko (0-1 Risikofaktoren) ergab keinen Unterschied. Die Risikostratifizierung innerhalb der eingeschlossenen Fälle in dieser Arbeit erfolgte anhand des FONG-Scores. Hier wurden somit, die bereits herausgestellten Faktoren von Saskia et. al, nodulärer Status des Primarius und das CEA-Level, berücksichtigt.

Die Mehrheit der Patientenfälle entsprechen mindestens einem intermediären Risiko nach dem FONG-Score, so dass angenommen werden kann, dass das Nutzen des PSM eine verbesserte Homogenität und Vergleichbarkeit zwischen MR und CR+iTA erbracht hat als bei der Studie von Saskia et. al. Die Ergebnisse zeigten ein vergleichbares OS zwischen CR+iTA und MR. Die vorläufig publizierten Ergebnisse des „COLLISON Trial“, das die alleinige Resektion gegen die Thermoablation bei Patienten mit CRLM <3cm verglich, zeigten dass bei

Patienten mit multiplen, in der Leber verteilten, Lebermetastasen (in dieser Studie <10 CRLM) die Thermoablation (MWA) eine Alternative zur chirurgischen Resektion darstellen kann (32).

5.3. Einschränkung der Studie

Die präsentierte Studie ist durch die retrospektive Datenerhebung, einer Single-Center Studie und der kleinen Kohorte eingeschränkt. Darüber hinaus könnten die unterschiedlichen intraoperativen Ablationsmethoden (MWA und RFA) das Ergebnis der CR+iTA beeinflusst haben. Einer potenziellen Stichprobenverzerrung wurde jedoch mit dem PSM entgegengewirkt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Balance des PSM, gemessen an der SMD, nur für die Tumorlast gegeben war. Eine fehlende Homogenität des Matchings bestand hingegen beim Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention und dem FONG-Score. Grund für die fehlende Balance dieser Faktoren könnte neben den verschiedenen Einflussfaktoren des FONG-Scores die Größe der untersuchten Kohorte sein.

Alle berücksichtigten Faktoren wurden streng vor der Datenerhebung festgelegt und fortlaufend von einer Studiengruppe erhoben.

Der PFS ist durch den relativ kurzen medianen Nachbeobachtungszeitraum begrenzt. Dies ist gegebenenfalls auch mit bedingt durch die Tatsache, dass Operationen in Leberzentren, wie der Universitätsklinik Köln, durchgeführt werden und weitere Nachsorgen und inoperable Rezidive durch das operierende Zentrum nicht erfasst werden konnten.

5.4. Schlussbemerkung

Eine personalisierte Therapieentscheidung bei onkologischen Patienten, die alle Aspekte des Patienten selbst und die Tumorbiologie einschließt, ist eine anspruchsvolle jedoch notwendige Maßnahme, um das Therapieergebnis für den Patienten zu verbessern. Ein besonderes Augenmerk sollte den Patienten mit einer hohen Tumorlast und limitierten operativen sowie interventionellen Therapieoptionen zukommen. Leberparenchym sparende und Leberstruktur erhaltende Operationen können zu besseren therapeutischen und chirurgischen Optionen im Falle eines Rezidivs führen.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass das OS von MR und CR+iTA vergleichbar ist. Dies bedeutet, dass CR+iTA eine vergleichbar gute Alternative für Patienten mit hoher Tumorlast darstellt, die in manchen Fällen auch erst durch die Kombination der Resektion und Thermoablation von allen Lebermetastasen zu befreien waren. Das damit verbundene geringere Resektionsausmaß eröffnet im Verlauf der Erkrankung für zukünftige notwendige Lebereingriffe mehr Möglichkeiten.

5.5. Ausblick

Zur weiteren Bewertung der chirurgischen und interventionellen Behandlungsoptionen bei Patienten mit hoher Tumorlast könnte ein landesweites oder sogar europäisches Register der

nächste Schritt sein. Weiterhin sollten randomisierte multizentrische Studien durchgeführt werden, die auf einer Evidenz-basierten Entscheidung beruhen und Bias reduzieren. Solche Studien zu initiieren ist herausfordernd. Die LAVA-Studie, die als internationale RCT-Studie – eine internationale prospektive und randomisiert-kontrollierte Nicht-Überlegenheitsstudie – angelegt wurde und den Vergleich der Ablation versus Leberresektion bei Hochrisikopatienten zum Ziel hatte, konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl an notwendigen Patienten nicht durchgeführt werden (33). Ebenso bleiben die endgültigen Ergebnisse des COLLISION-Trials abzuwarten, welches die Leberresektion vs. Thermoablation (MWA) bei multiplen kleinen Lebermetastasen miteinander vergleicht. Dies unterstreicht die Bedeutung von multizentrischen Studien, um die Evidenz zu erhöhen und personalisierte Therapieentscheidungen voranzutreiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467-80.
3. McQuade RM, Stojanovska V, Bornstein JC, Nurgali K. Colorectal Cancer Chemotherapy: The Evolution of Treatment and New Approaches. *Curr Med Chem.* 2017;24(15):1537-57.
4. Väyrynen V, Wirta EV, Seppälä T, Sihvo E, Mecklin JP, Vasala K, et al. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open.* 2020;4(4):685-92.
5. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29765.
6. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18(1):78.
7. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:810.
8. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3677-83.
9. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):125-35.
10. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg.* 2012;256(5):772-8; discussion 8-9.
11. Wang K, Liu W, Yan XL, Li J, Xing BC. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis. *Oncotarget.* 2017;8(45):79927-34.
12. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
13. Luo M, Chen SL, Chen J, Yan H, Qiu Z, Chen G, et al. Resection vs. ablation for lesions characterized as resectable-ablative within the colorectal liver oligometastases criteria: a propensity score matching from retrospective study. *PeerJ.* 2020;8:e8398.
14. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1):49-58.
15. de Jong MC, van Vledder MG, Ribero D, Hubert C, Gigot JF, Choti MA, et al. Therapeutic efficacy of combined intraoperative ablation and resection for colorectal liver metastases: an international, multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(2):336-44.
16. Leuchte K, Staib E, Thelen M, Gödel P, Lechner A, Zentis P, et al. Microwave ablation enhances tumor-specific immune response in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(4):893-907.
17. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, Stanbery L, Hamouda D, Edelman G, et al. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol.* 2021;17(13):1683-94.
18. Brown KM, Albania MF, Samra JS, Kelly PJ, Hugh TJ. Propensity score analysis of non-anatomical versus anatomical resection of colorectal liver metastases. *BJS Open.* 2019;3(4):521-31.
19. Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):207.
20. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.

21. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
22. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(35-36):597-603.
23. Chan BKC. Data Analysis Using R Programming. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1082:47-122.
24. Zhang Z. Propensity score method: a non-parametric technique to reduce model dependence. *Ann Transl Med.* 2017;5(1):7.
25. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, Lanella S, Ribero D, Strub J, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(12):2141-51.
26. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surg.* 2009;2009:346863.
27. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):912-9.
28. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2008;143(12):1204-12.
29. Guadagni S, Marmorino F, Furbetta N, Carullo M, Gianardi D, Palmeri M, et al. Surgery combined with intra-operative microwaves ablation for the management of colorectal cancer liver metastasis: A case-matched analysis and evaluation of recurrences. *Front Oncol.* 2022;12:1023301.
30. Elfrink AKE, Nieuwenhuizen S, van den Tol MP, Burgmans MC, Prevoo W, Coolsen MME, et al. Hospital variation in combined liver resection and thermal ablation for colorectal liver metastases and impact on short-term postoperative outcomes: a nationwide population-based study. *HPB (Oxford).* 2021;23(6):827-39.
31. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Kim Y, Wilson A, Gani F, et al. Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J Surg Res.* 2016;206(1):182-9.
32. Meijerink MR, Lei Svd, Dijkstra M, Versteeg KS, Buffart TE, Lissenberg-Witte BI, et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(17_suppl):LBA3501-LBA.
33. Davidson B, Gurusamy K, Corrigan N, Croft J, Ruddock S, Pullan A, et al. Liver resection surgery compared with thermal ablation in high surgical risk patients with colorectal liver metastases: the LAVA international RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(21):1-38.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Grafische Darstellung der Major Resektion (MR) (A) und kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) (B). (A) MR umfasst die Resektion von mindestens vier benachbarten Lebersegmenten. In der Abbildung beispielhaft an einer rechten Hemihepatektomie dargestellt. (B) CR+iTA kombiniert die Parenchym sparende, nicht-anatomische Resektion mit der intraoperativen Radiofrequenz- (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) von CRLM. Teile der Abbildung wurden mit Hilfe von Servier Medical Art erstellt. Servier Medical Art von Servier ist unter der Creative Commons Attribution 3.0 Unported License lizenziert (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).....	10
Abbildung 2 – Flussdiagramm der Studie. Ausgehend von 307 Patienten, die aus der Datenbank der Universitätsklinik Köln extrahiert wurden und zwischen dem 01.01.2004 und 31.10.2019 eine chirurgische Resektion der kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) erhielten. Beim Fokus der hohen Tumorlast, wurden nur die Patienten, die eine major Resektion (MR) oder kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation, miteingeschlossen (n=100). 64 Patienten konnten im Propensity-Score-Matching (PSM) analysiert werden (30 PSM-Paare, n=60).	12
Abbildung 3 – Kaplan-Meier Kurve der Kohorte nach der Major Resektion (MR) und kombinierten Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation der kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), stratifiziert nach dem FONG-Score (n=91). Ein log-rank Mantel-Cox Test wurde zum Vergleich durchgeführt (p=0,002).....	19
Abbildung 4 – Kaplan-Meier Grafiken der Subgruppenanalysen. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall wurde für die jeweilige HR bestimmt. (A) Kaplan-Meier Graph der Patienten mit den größten kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) unter und über der medianen Größe der Kohorte (32mm, n=97). Der Log-rank Mantel-Cox Test zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den Gruppen unter und über der medianen Größe von 32mm (medianes Überleben CRLM unter 32 mm versus CRLM über 32 mm, 32,9 Monate versus 18,1 Monate, HR 0,55; 95% CI 0,33 bis 0,94, p=0,027). (B) Kaplan-Meier Graph der Patienten über einem Alter von 63 Jahren, aufgeteilt nach dem Geschlecht (n=50). Der Log-rank Mantel-Cox Test zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den weiblichen und männlichen Gruppen über dem medianen Alter von 63 Jahren (medianes Überleben weiblich über 63 Jahre versus männlich über 63 Jahre, 17,9 Monate versus 32,9 Monate, HR 2,67; 95% CI 1,14 bis 6,27, p=0,024).....	20
Abbildung 5 – Kaplan-Meier Grafik der Kohorte: Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) vor dem Propensity Score Matching	

(PSM). Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Vor dem Matching zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben (OS) zwischen MR und CR+iTA (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27.7 Monate versus 29.5 Monate, HR 1.24; 95% CI 0.74 bis 2.06, p=0.412).	21
Abbildung 6 – Darstellung der relativen Häufigkeit in Abhängigkeit des untersuchten Merkmals vor und nach dem PSM für Alter zum Zeitpunkt der Inteverntion, Anzahl der CRLM, FONG-Score und größten CRLM.	22
Abbildung 7 – Kaplan-Meier Grafik der gematchten Paare (n=60) zwischen Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA). Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Die Propensity Score Matched (PSM)-Gruppen zeigten sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen MR und CR+iTA keinen signifikanten Unterschied (medianes Überleben MR versus CR+iTA, 27,7 Monate versus 32,8 Monate, HR 1,36; 95% CI 0,71 bis 2,59, p=0,350).	23
Abbildung 8 – Kaplan-Meier Grafik der Analyse von der gematchten Kohorte, aufgeteilt nach der Intervention – Major Resektion (MR) oder kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) – in der Zeitperiode 2004-2011 versus 2012-2019. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Das Gesamtüberleben (OS) der Patienten hat sich hinsichtlich der Zeitperiode, in der die Intervention durchgeführt wurde (2004-2011 versus 2012-2019) nicht unterschieden. (A) Analyse der gematchten MR (mMR) in der Zeitperiode von 2004-2011 versus 2012-2019 (medianes Überleben mMR 2004-2011 versus mMR 2012-2019, 28,1 Monate versus 18,5 Monate, HR 0,77; 95% CI 0,31 bis 1,92, p=0,570). (B) Analyse der gematchten CR+iTA (mCR+iTA) in der Zeitperiode von 2004-2011 versus 2012-2019 (medianes Überleben mCR+iTA 2004-2011 versus mCR+iTA 2012-2019, 29,5 Monate versus 46,6 Monate, HR 1,45; 95% CI 0,60 bis 3,51, p=0,416).....	24
Abbildung 9 – Analyse und direkter Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den gematchten Paaren (gematchte Major Resektion (mMR) versus gematchte kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (mCR+iTA). Alle hier eingeschlossenen Propensity Score gemachten (PSM)-Paare haben eine Intervention innerhalb von sieben Jahren erhalten. Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. Das mediane Überleben mMR versus mCR+iTA war 20,5 Monate versus 46,6 Monate mit einer HR von 1,18 und einem 95% CI von 0,60 bis 3,16, p=0,449.	24

Abbildung 10 – Kaplan-Meier Grafik des progressionsfreien Überlebens (PFS) vor (n=100) und nach (n=60) dem Propensity Score Matching (PSM) zwischen Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA). Log-rank Mantel-Cox Tests und Harzard ratios (HR) wurden nach der Mantel-Haenszel Methode berechnet. Das 95% Konfidenzintervall (CI) wurde für die jeweilige HR bestimmt. (A) PFS vor PSM (medianes PFS MR versus CR+iTA, 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 0,90; 95% CI 0,54 to 1,51, p=0,690). (B) PSM nach PSM (medianes PFS MR versus CR+iTA, 12,6 Monate versus 10,1 Monate, HR 1,02, 95% CI 0,52-2,01, p=0,956)..... 27

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der deskriptiven Statistik von allen Patienten mit CRLM, unabhängig von der durchgeführten Intervention (n=307)..... 16

Tabelle 2: Die Tabelle der deskriptiven Daten der ungematchten und gematchten Gruppe von Major Resektion (MR) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA), n=100. Dargestellt für alle Pateinten MR und CR+iTA in der ungematchten Kohorte (MR: n=58, CR+iTA: n=42), und der gematchten Kohorte (30 Propensity Score matched Paare, MR: n=30, CR+iTA: n=30). Die P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat oder T-Test zwischen MR und CR+iTA berechnet. 17

Tabelle 3 – Darstellung der postoperativen Komplikationen, gemessen an der Dindo-Clavien Klassifikation sowie an der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (LOS) in Tagen. Die Tabelle zeigt die postoperativen Komplikationen der ganzen Studienkohorte (total, n=100), aufgeteilt nach der Intervention Major Resektion (MR, n=58) und kombinierter Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA, n=42) vor dem Matching sowie nach dem Matching (mMR, n=30; mCR+iTA, n=30). Die P-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat oder t-Test zwischen MR und CR+iTA berechnet. 25

Tabelle 4 – Die Tabelle zeigt die Mittelwerte der Laborergebnisse des Kreatinins [mg/dl], Bilirubins [mg/dl] und der Thrombozyten [$\times 10^9$] der ungematchten (Major Resektion (MR) n=58, kombinierte Resektion mit intraoperativer thermaler Ablation (CR+iTA) n=42) und gematchten Gruppen (mMR n=30, mCR+iTA n=30). Der angegebene präoperative Laborparamater ist der Mittelwert des jeweiligen Parameters Kreatinin, Bilirubin und der Thrombozyten. Die Differenz wurde aus dem präoperativen und dem, am fünften, postoperativen Tag gemessenen Laborwert, errechnet. Ein t-Test wurde zum Vergleich zwischen MR und CR+iTA durchgeführt. 26