

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Kinderchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor/Leiter: Univ.-Prof. Dr. med Wolfram T. Knoefel

Prognostische Relevanz ausgedehnter Leberresektionen zur Behandlung  
kolorektaler Lebermetastasen  
- Stellenwert der operativen Therapie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Andrea Flege  
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Alexander Rehders

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dirk Graf

für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Historischer Rückblick</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Das Kolonkarzinom</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 Die hepatische Metastasierung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft</b> .....	<b>12</b>
1.4.1 Therapeutischer Standard .....	12
1.4.2 Prognostische Risikoparameter der kolorektalen Lebermetastasierung .....	16
1.4.3 Offene Fragen .....	17
<b>1.5 Ziele</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Material</b> .....	<b>21</b>
2.1.1 Patientenkollektiv .....	21
2.1.2 Ein-/ Ausschlusskriterien .....	21
2.1.3. Statistische Analyse .....	22
2.1.4 Datenerhebung .....	23
<b>2.2 Methodik</b> .....	<b>24</b>
2.2.1 Primärtumorparameter .....	24
2.2.2 Lebermetastasen .....	24
2.2.3 Operation und perioperative Strategien.....	25
2.2.4 Postoperativer Verlauf .....	27
2.2.5 Onkologische Nachbehandlung .....	27
2.2.6 Follow up .....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1 Parameterauswertung</b> .....	<b>30</b>
3.1.1 Altersverteilung im Kollektiv.....	30
3.1.2 Parameter des Primärtumors.....	30
3.1.3 Lebermetastasen .....	31
3.1.4 Operation und perioperative Strategien.....	32
3.1.5 Postoperativer Verlauf .....	34
3.1.6 Onkologische Nachbehandlung .....	35
3.1.7 Follow up .....	35
<b>3.2 Prognostische Überlebensparameter</b> .....	<b>42</b>
3.2.1 Prognostisch relevante Tumorcharakteristika.....	42
3.2.2 Behandlungsspezifische Prognoseparameter .....	45
3.2.3 Multivariate Analyse: .....	54
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>56</b>
<b>4.1 Paradigmenwechsel der Operationsindikation</b> .....	<b>56</b>
<b>4.2 Chemotherapie</b> .....	<b>58</b>
<b>4.3 Risikostratifizierung</b> .....	<b>61</b>
4.3.1 Metastasen .....	63
<b>4.4 Überlebensanalyse des Hochrisikokollektivs- prognostische Relevanz</b> .....	<b>65</b>
<b>4.5 Stellenwert des Operationsausmaßes</b> .....	<b>66</b>
4.5.1 portalvenöse Embolisation.....	68
<b>4.6 Stellenwert eines prolongierten postoperativen Behandlungsbedarfs</b> .....	<b>71</b>
<b>4.7 Rezidiv</b> .....	<b>73</b>
4.7.1 Stellenwert der Rezidivtherapie .....	73

<b>5. Kritikpunkte dieser Arbeit .....</b>	<b>76</b>
<b>6. Fazit .....</b>	<b>77</b>
<b>7. Verzeichnisse .....</b>	<b>78</b>
<b>7.1 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>7.2 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>7.3 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>7.4 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>88</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>89</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Historischer Rückblick

Die wissenschaftlichen Anfänge über die Leber und deren Aufbau sind zurückführbar bis zu der Kultur der Etrusker und Babylonier.

Für viele Völker diente die sogenannte Leberschau als ein Versuch den Willen ihrer Götter und den Verlauf des Schicksals zu ergründen. Dies führten sie durch eine rituelle Deutung des Leberaufbaus eines Opfertieres durch. Eine Abweichung von der Norm, zum Beispiel in Form einer veränderten Oberfläche der Leber in Verbindung zu der topographischen Lage der Anomalie, war ausschlaggebend für die Deutung des Wahrsagers.

Aus Mesopotamien und Anatolien existieren Tonlebermodelle, die ein Leberschauobjekt inklusive einer beschrifteten Oberfläche nachbilden. Die berühmte Bronzeleber von Piacenza wurde 1877 in Italien gefunden. Ihre Oberfläche lässt vermuten, dass die Etrusker versuchten, eine topographische Einteilung der Leber vorzunehmen. Hier wird unter anderem eine Einteilung in rechten und linken Leberlappen analog zur heutigen Einteilung deutlich(1, 2).

Im heutigen Verständnis konnte sich die restliche topographische Einteilung der historischen Modelle nicht durchsetzen, jedoch sind diese Funde Zeugnis erster Versuche, sich mit der Anatomie der Leber auseinander zu setzen.

Erste Erwähnungen der Leber wurden auch bei dem griechischen Philosophen Platon beschrieben, der die Leber als Sitz der „Organseele“ bezeichnete.

Rein beschreibende Angaben über die Lage, Größe, Konturen und Blutversorgung finden sich zuerst bei Herophilus aus Kalchedon (334-280 vor Christus).

Erste Erwähnungen über chirurgische Eingriffe nach Verletzungen an der Leber treten im 17./18. Jahrhundert auf. Nach Ende des Krieges im Jahr 1871/72 machte dann Paul von Bruns in Deutschland die erste Erwähnung eines Eingriffs an der Leber bei einem Soldaten. In Deutschland war es Karl Johann August Langenbuch, der 1886 zuerst eine geplante Resektion an der Leber, den sogenannten „Schnürlappen“ (370 Gramm), vornahm. Eine onkologische Operation wegen eines Leberzellkarzinoms in Deutschland führte Walter Wendel 1911 erstmalig durch, indem er den rechten Leberlappen entfernte(3).

Einen wichtigen Meilenstein in der Leberchirurgie lieferte J. Hogarth Pringle, als er im Rahmen von Leberverletzungen eine Optimierung der Blutstillung diskutierte. Hier lieferte er den Vorschlag, die Pfortader und Arteria hepatica anzuzügeln und sie so zeitweise zu verschließen, um massive Blutungen zu vermeiden. Somit konnte mehr Zeit für die eigentliche Versorgung der Leber selbst geschaffen werden(4).

Die Basis der heutigen Anatomie der Leber und damit die Möglichkeit chirurgische Eingriffe vorzunehmen, schuf der französische Chirurg und Anatom Claude Couinaud.

1954 publizierte Couinaud die vollendete anatomische Einteilung der Leber durch acht Lebersegmente (I-VIII). Diese Segmenteinteilung ist die anatomische Grundlage der modernen Leberchirurgie.

Die Begründung dieser Einteilung liegt in der Gefäßversorgung. Couinaud fand heraus, dass die terminalen Äste der Pfortader in jeweils ein Segment der Leber münden und sie für das jeweilige Segment essentiell sind. Zusätzlich ergründete Couinaud, dass das Pfortadersystem nicht so variabel war wie das der Gallengänge oder der Arterien und somit eine gute Basis für die sichere und einheitliche Segmenteinteilung darstellt(5).

Dieses Gefüge von untereinander isolierten Segmenten, die intersegmental wenig kommunizieren, zeigt jedoch innerhalb der eigenen Einheit eine enge Verbindung, sodass die Segmenteinteilung die sinnvollste Untergruppierung der Leber zu sein scheint(6).

Die exakte Kenntnis dieser anatomischen Gegebenheiten hat die Evolution der chirurgischen Intervention an der Leber ermöglicht.

Erkenntnisse über die segmentale Gefäßversorgung und die bis zu einem gewissen Grade Eigenständigkeit der Lebersegmente machten eine Chirurgie auf Segmentebene erst möglich. Diese Feststellung bedeutete auch für Couinaud die Basis zur Entwicklung vieler verschiedener Varianten von Hepatektomien. Erst die Variierbarkeit einer Operation ermöglicht es auf das individuelle Krankheitsbild eines Patienten einzugehen.

Beobachtungen wie diese legten den Grundstein für den Beginn der Wissenschaft, die sich mit der Therapie von Lebermetastasen beschäftigt.

Ein fortdauernder Wissenszuwachs über die Beschaffenheit der Leber, ihren möglichen Metastasenbefall und deren Therapieprinzipien ist von essentieller Bedeutung, da nur

durch neue Erkenntnisse die große Gruppe der Patienten mit Lebermetastasen bei Kolorektalkarzinomen bestmöglich therapiert werden kann.

## 1.2 Das Kolonkarzinom

Das Robert Koch-Institut veröffentlichte 2015 eine epidemiologische Analyse bezüglich des Krebsaufkommens in Deutschland. Hier zeigt sich das Ausmaß und die Relevanz des Kolorektalkarzinoms für die Gesellschaft.

Im Jahr 2012 stand bei Männern diese Tumorentität nach dem Lungenkrebs an zweiter Stelle der häufigsten Todesursachen durch Krebs in Deutschland. Für die Frauen war der Darmkrebs die dritthäufigste Todesursache durch Krebs, nach Lungenkrebs und Mammakarzinom.

2012 starben in Deutschland laut diesem Bericht 13.772 Männer und 12.200 Frauen an den Folgen einer Darmkrebserkrankung. In zwei Drittel aller Fälle zeigte sich der Tumorherd im Dickdarm, in 30% der Fälle im Rektum und der Rest am rektosigmoidalen Übergang. Das Risiko jemals an einem Darmkrebs zu erkranken, liegt laut dem Robert Koch-Institut für 65-jährige Männer bei 6,3%, für gleichaltrige Frauen bei 4,9%.

Der Altersgipfel entspricht einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren bei Männern beziehungsweise 75 Jahren bei Frauen.

Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren ein leicht rückläufiger Trend der Inzidenz des Kolorektalkarzinoms gezeigt. Lag die Zahl der Neuerkrankungen für kolorektale Karzinome bei Männern im Jahr 2012 bei 33.740 Fällen, so wurde sie für 2016 auf 33.400 Fälle geschätzt. Im Vergleich zeigten sich bei den Frauen 28.490 Neuerkrankungen im Jahr 2012 und eine geschätzte Prognose von 27.600 Neuerkrankungen für 2016(7).

Zu erwähnen sei hier auch, dass im Rahmen des demographischen Wandels die Alterung der Bevölkerung weiter voranschreitet. Gründe für die gesteigerte Lebenserwartung liegen vor allem in der Reduktion von kardiovaskulärer und diabetesbezogener Mortalität. Die krebsbezogene Mortalität sinkt im Vergleich bisher auch, jedoch deutlich weniger(8).

Diese Tendenzen zeigen ebenfalls, dass das Kollektiv der älteren Patienten zunehmen wird und die Zahl krebsbezogener Erkrankungen absolut ansteigen wird.

Circa 50% der Patienten mit Kolorektalkarzinom versterben im Verlauf der Erkrankung(9). Ein Großteil der Todesfälle ist auf Fernmetastasierung zurückzuführen. Für Patienten mit einem Kolorektalkarzinom im metastasiertem Stadium, also Stadium IV(10), kann zum jetzigen Zeitpunkt nach operativer und chemotherapeutischer Behandlung von einer mittleren Überlebenszeit von 18,3 Monaten ausgegangen werden(11).

### 1.3 Die hepatische Metastasierung

Die Leber ist der Hauptprädispositionsort für kolorektale Metastasen. Extrahepatische Metastasierungen betreffen vor allem die Lunge, die Knochen, portale Lymphknoten, Peritoneum und Ovarien(12, 13).

Bedingt durch die besondere Durchblutung der Leber über den portalvenösen Kreislauf, der über die Venae mesentericae das Blut des Darmes drainiert, stellt sie eine Hauptlokalisation für Metastasen von Kolorektalkarzinomen dar. Durch die Leber werden die Tumorzellen aufgenommen und aus dem Blut herausgefiltert, so dass die Leber vielfach als der primäre Metastasierungsort angesehen werden kann. Aufgrund dieser Tatsache ist eine kurative Operation bei Lebermetastasen häufig sinnvoll(14).

Neben diesem eher mechanistischen Erklärungsansatz wurden vielfältige tumorbiologische Erklärungen für die häufige Metastasierung in der Leber publiziert. Einer der Gründe für das sogenannte „*liver-homing*“, sind molekulare Signale, die zu einer Extravasation in den Lebersinusoiden und durch entsprechende Oberflächenrezeptoren zu einer Tumorzelladhärenz führen. Inflammatorische Zellen und Mediatoren, die wahrscheinlich über genetische Veränderungen individuell vermehrt vorkommen, können sich an der Migration, Invasion und Metastasierung maligner Zellen beteiligen(15). So stellten Kim et al. fest, dass beispielsweise eine hohe Expression des Chemokinrezeptors CXCR4 mit einem gesteigerten Risiko für hepatische Metastasen beim Kolorektalkarzinom einhergeht. Die Konzentration des CXCR4 war höher in metastasiertem Lebergewebe(16). Gleiches zeigte sich bei einer vermehrten Expression von Interleukin- 4 und - 13 in Verbindung mit einer vermehrten Expression des Oberflächenrezeptors IL- 13 $\alpha$ 2(17).

Die Präferenz eines Metastasierungsortes, in diesem Fall der Leber, bei Kolorektalkarzinomen, ließ sich auch bei anderen Tumorarten feststellen. So zeigte sich beispielsweise auch ein Homing bei Mammakarzinomen, wo diverse Gene für den Hauptmetastasierungsort Lunge verantwortlich sind(18).

Damit scheinen molekulare Mechanismen an der Präferenz des Metastasierungsortes eine entscheidende Rolle zu spielen.

Eine epidemiologische Studie bezüglich Lebermetastasen bei Kolorektalkarzinomen ergab, dass bei Diagnosestellung bereits bei 14,5% der Fälle eine Lebermetastasierung vorhanden war. In diesen Fällen war die Leber zu 76,8% der alleinige Metastasierungsort. Eine metachrone Metastasierung erfolgte bei 12,8% der Patienten nach primär kurativen Darmtumorresektionen im Verlauf von 5 Jahren(19).

Lediglich in 15-20% der Fälle werden kolorektale Leberfiliae zum Diagnosezeitpunkt als resektabel eingestuft, jedoch besteht in einigen Fällen die Möglichkeit, durch eine neoadjuvante Chemotherapie eine sekundäre Resektabilität zu ermöglichen(20).

Die postoperative Drei- beziehungsweise Fünf- Jahres- Überlebensrate nach Lebermetastasenresektion bei Kolorektalkarzinom liegt laut Studienlage zwischen 51-65% beziehungsweise 34-50%. Das postoperative rezidivfreie Überleben wird nach drei beziehungsweise fünf Jahren mit 22-52% beziehungsweise 16-50% angegeben(21-24).

Angesichts dieser erfreulichen Ergebnisse, insbesondere im Vergleich mit anderen Tumorentitäten, zeigte sich in den letzten Jahren eine deutliche Tendenz, die Indikationskriterien für eine ausgedehnte Leberresektion zu erweitern. Hierzu haben unter anderem Fortschritte der präoperativen Vorbereitung und operativen Technik, aber auch Weiterentwicklungen der intensivmedizinischen Betreuung beigetragen, wodurch das Spektrum der hepatischen Metastasenchirurgie erweitert werden konnte(13, 21).

Die Häufigkeit von Kolorektalkarzinomen, die im metastasiertem Stadium diagnostiziert werden, unterstreicht, dass das Streben nach einer stetigen Verbesserung der kurativen Therapie einem Großteil der Bevölkerung zu Gute kommt. Dies ist außerdem von zusätzlicher sozioökonomischer Relevanz.

## 1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft

### 1.4.1 Therapeutischer Standard

Im ersten Teil des letzten Jahrhunderts bedeutete die Metastasierung eines Tumors das Vorliegen einer palliativen Therapiesituation. Aktuell ist bei gegebener Operabilität die Resektion einer kolorektalen Lebermetastase Therapiestandard, da sich gezeigt hat, dass die Patienten von einer operativen Therapie nicht nur profitieren, sondern in einigen Fällen auch dauerhaft tumorfrei bleiben können. So konnte nach einem zehnjährigen *Follow up* nach überstandener Operation ein Gesamtüberleben von 15,7 %(25), in anderen Studien sogar von 23 %(13) erzielt werden.

Neben einer zytostatischen Systemtherapie besteht die wichtigste Säule der onkologischen Behandlung in der operativen Resektion des Lebertumors. Aus der Resektion des Tumors resultiert aber ein Verlust von Lebervolumen und somit auch ein Verlust der Synthesebeziehungsweise Entgiftungsleistung, so dass hierdurch die operativen Möglichkeiten limitiert sind.

Durch die natürliche Regenerationsfähigkeit der Leber kann das entfernte Gewebe unter dem Einfluss verschiedener molekularer Mechanismen nachwachsen und die Leber kann sich effizient bis zu einem gewissen Grad regenerieren(26).

Die Leber bleibt ein lebenswichtiges Organ und kann daher nur in begrenztem Ausmaß reseziert werden. Ein Leberrestvolumen (*remnant liver volume*, RLV) von minimal 25% hat sich in diesem Rahmen als funktionelle Obergrenze erwiesen. Resektionen größeren Ausmaßes gehen mit einer erhöhten Rate an Komplikationen einher(27).

Ebenso wichtig wie das eben genannte prozentuale Verhältnis von Leberrest zu Lebergesamtvolumen scheint jedoch das Verhältnis zum Körpergewicht zu sein. Setzt man das residuelle Lebervolumen im Verhältnis zum Körpergewicht des Patienten sollte ein RLV von >0,5% des Körpergewichts angestrebt werden(28).

Das Befallsmuster der hepatischen Metastasierung ist oftmals sehr heterogen und muss individuell beurteilt werden. Zum einen gibt es solitäre Metastasen, die in kleine und große Herde subgruppiert werden. Ein Befallsmuster mit multiplen Metastasen wird in unilobär bzw. bilobär unterteilt. Bei diffus metastatischem Befall hingegen ist die Seitenzuordnung

irrelevant(14).

In diesem Zusammenhang stellt sich nun die Frage, wo also die Grenzen der modernen Leberchirurgie zu sehen sind?

Man unterteilt die Lebermetastasen in primär resektabel, potentiell resektabel und irresektabel. Die S3- Leitlinie zur Therapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Primärtumor definiert die Kriterien der Resektabilität vor allem anhand des Befallsmusters. Als primär resektabel gelten Metastasen, die weniger als 70% des Gesamtvolumens betreffen, weniger als sieben Segmente involvieren und mindestens eine Lebervene unbeteiligt lassen. Außerdem sollte kein irresektabler extrahepatischer Tumor vorliegen. Des Weiteren sollte keine gravierende vorbestehende Lebergewebestörung wie Leberinsuffizienz, Child B oder -C Zirrhose vorliegen. Eine schwerwiegende Begleiterkrankung sollte nicht bestehen(20).

Der limitierende Faktor für die Möglichkeiten der modernen Leberchirurgie findet sich also im Grad der Verteilung der einzelnen Leberherde. Ist ein gewisser Prozentsatz des Lebervolumens überschritten, ist eine Resektion mit postoperativ suffizienter Leberrestfunktion nicht mehr möglich, da dies ein Leberversagen zur Konsequenz hat.

Limitiert wird die Therapie der Lebermetastasen demnach vor allem durch ein zu geringes Leberrestvolumen nach einer großen Resektion.

Das sogenannte „*small for size syndrome*“ (SFS) fand zuerst Erwähnung in der Lebertransplantationsmedizin. Dieses Syndrom beschreibt ein akutes Leberversagen nach einer Transplantation durch eine zu kleine Leber(29).

Diesem Syndrom ähnlich etablierte sich der Begriff „*post-hepatectomy liver failure*“ (PHLF) für Operationen mit einer ausgedehnten Resektion von Lebervolumen. Die Definition hierfür ist uneinheitlich, jedoch beschrieb die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) diesen Zustand als erworbene Verschlechterung der synthetischen, exkretorischen und detoxifizierenden Funktion der Leber sichtbar am INR- Anstieg und einer Hyperbilirubinämie am fünften postoperativen Tag nach der Hepatektomie(30).

Schindl et al. beschrieben 2005, dass die kritische Grenze des Resektionsausmaßes ab einem Leberrestvolumen von 26,6% zu sehen ist. Ein verbliebenes Lebervolumen von <26,6% ging in dieser Studie mit einer signifikant höheren Rate von Leberdysfunktionen einher(31).

Um eine kurative Therapie auch bei ausgedehntem Leberbefall und primärer Irresektabilität garantieren zu können, haben sich in den letzten Jahren technische

Strategien etabliert, die eine Augmentation des residuellen Lebervolumens zum Ziel haben. Dadurch ist nach der Resektion noch ausreichend Leberrestvolumen vorhanden, um eine für den Organismus adäquate Restfunktion aufrechterhalten zu können.

Die wichtigsten Induktionsverfahren zur Leberhypertrophie sind die portalvenöse Embolisation, die sogenannte zweizeitige Hepatektomie sowie die *in-situ Split* Lebertranssektion.

Eine portalvenöse Embolisation (PVE) hat einen portalvenösen Verschluss bestimmter Lebersegmente zum Ziel. Unter röntgenologischer oder Ultraschallkontrolle wird über einen perkutanen transhepatischen Zugang ein Katheter in einen portalvenösen Ast eingebracht. Das gewünschte Gefäß kann mittels verschiedener Stoffe wie N-Butyl-Cyanoacrylat, Fibrinkleber, Polyvinylalkohol und diversen weiteren verschlossen werden. Dies führt zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit des nicht-embolisierten Gefäßes und zu einer Volumenzunahme der zugehörigen Segmente. Dadurch kann ein ausreichendes postoperatives Leberrestvolumen ermöglicht werden(32-34).

Eine zweizeitige Hepatektomie kann eine chirurgische Methode für funktionell irresektable Metastasen darstellen. Dabei wird zunächst ein Teil der Leber während einer ersten Hepatektomie entfernt. Im Abstand von wenigen Wochen, um die initiale Leberregeneration nicht zu beeinträchtigen, erfolgt meistens eine Chemotherapie, um das Risiko einer Tumorprogression in der restlichen Leber zu minimieren. Die kompensatorische Regeneration und Hypertrophie der verbliebenen Leber nach einem gewissen Intervall erlaubt eine zweite Resektion der verbliebenen Metastasen ohne die Gefahr eines postoperativen Leberversagens aufgrund eines zu geringen Volumens(22).

Die sogenannte „*In-situ-Split*“-Methode ist eine weitere Möglichkeit, ein potentiell zu kleines Leberrestvolumen im Vorfeld zu modifizieren. Dieses technisch aufwändige Verfahren hat eine besonders ausgeprägte und schnelle Leberhypertrophie zur Folge, da hierbei nicht nur der hiläre Pfortaderfluss unterbrochen wird, sondern auch das intrahepatische portalvenöse Shuntvolumen vollständig unterbunden wird. Vor allem kann diese Methode Anwendung finden, wenn eine Hypertrophisierung von linksseitigem Leberparenchym durch eine PVE alleine nicht ausreichend ist oder eine besonders schnelle Hypertrophie erforderlich ist. In diesem Fall erfolgt eine Parenchydissektion der rechten

Leberhälfte und eine Absetzung der rechten Pfortader. Die zugehörige Leberarterie, der Gallengang und die Lebervene bleiben zunächst intakt. Nach der Abtrennung der rechten Leber wird diese in einem Plastikbeutel zur Adhäsionsprophylaxe an gleicher Lokalisation im Körper verwahrt. Bei Nachweis einer entsprechenden Größenzunahme durch eine Computertomographie- gestützte Volumetrie im Intervall von einigen Tagen werden im Rahmen der zweiten Operation die vorher belassene Leberarterie, - vene und der Gallengang abgesetzt und der Plastikbeutel mit der rechten Leber entfernt, wobei eine bereits vergrößerte linke Leber zurückbleibt(35-37).

Vielversprechend zeigten sich auch Ansätze, diese Augmentationsverfahren zu kombinieren. Durch eine Kombination kann ein ausreichendes Leberrestvolumen in kürzester Zeit erreicht werden. Vor allem die Kombination aus *In- situ* Lebertransektion und PVE kann bei nicht ausreichender Hypertrophieinduktion nach alleiniger PVE einen Tumor resektabel gestalten(38).

Diese breite Auswahl an Möglichkeiten zur Leberaugmentation zeigt, dass eine Vielzahl von metastatischen Befallsmustern technisch operabel ist.

Die Leitlinien zur Therapie von Lebermetastasen sprechen ebenfalls die Empfehlung aus, dass im Falle einer primären Irresektabilität der Metastase zur präoperativen Reduktion der Ausdehnung eine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden sollte(20).

So zeigte sich in Studien, dass sich unter Chemotherapie eine Tumorreduktion bei 44% einstellte. Bei 30% der Patienten konnte zumindest eine Stabilisierung des Tumorwachstums erreicht werden(13).

Fragwürdig bleibt aber, ob das was technisch machbar auch wirklich onkologisch sinnvoll ist. Dieser Frage soll im Rahmen der vorliegenden Dissertation nachgegangen werden.

### 1.4.2 Prognostische Risikoparameter der kolorektalen Lebermetastasierung

Der sogenannte Fong- Score ist eine der bekanntesten Methoden, die Prognose eines Patienten anhand seiner onkologischen Parameter einzuschätzen. Fong et al. setzte fünf klinische Kriterien fest, die, falls vorhanden, jeweils einen Punkt zum Score beitragen:

War das krankheitsfreie Intervall bis zum Auftreten der Lebermetastase kürzer als zwölf Monate? War der Lymphknotenstatus des Primärtumors positiv? Ist mehr als ein hepatischer Tumorherd vorhanden? Überschreitet der Maximaldurchmesser der Metastase 5 cm? Liegt der präoperative CEA- Spiegel bei  $> 200\text{ng/ml}$ ?

Die Fünf- Jahres- Überlebensrate von Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von Null (Fong Score=0) lag bei 60%. Traf für den Patienten jeder dieser Parameter zu (Fong Score=5), lag das Fünf- Jahres- Überleben bei 14%. In diesem Zusammenhang diskutierten Fong et al., dass bei Patienten mit  $>3$  Punkten die chirurgische Therapie verzögert eingesetzt werden sollte, da hier zusätzliche Therapiekonzepte wie die Chemotherapie beachtet werden sollten(39).

Andere Studien beschrieben ebenfalls ausdehnungsassoziierte Faktoren, die prognostische Nachteile aufwiesen. So ist in den meisten Studien bestätigt worden, dass die Anzahl von Lebermetastasen eine bedeutende prognostische Rolle spielt(25, 40, 41).

Auch einige andere Faktoren, die das Verteilungsmuster der Herde beschreiben, wie beispielsweise eine bilobäre Ausdehnung der Metastasen, wiesen in vielen Fällen eine Signifikanz bezüglich der Prognose auf(42).

Allerdings hat sich bislang keine der beschriebenen Scores im klinischen Alltag durchgesetzt, sodass die Frage der Risikostratifizierung in der onkologischen Therapie kolorektaler Lebermetastasen noch nicht abschließend geklärt ist.

Auch der postoperative Verlauf ist richtungsweisend für das Gesamtüberleben. So stellte sich heraus, dass bei Auftreten von postoperativen Komplikationen das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben maßgeblich beeinflusst werden(23).

Im Kontext mit dem Auftreten von postoperativer Morbidität sollten auch patientenspezifische Parameter und hier vor allem das Alter betrachtet werden. Im Vergleich zu jüngeren Patienten ist die Rate an postoperativer Mortalität und Morbidität bei älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) nach Lebermetastasenresektion höher(43). Ist dieser

Unterschied aber entscheidend für die onkologische Prognose?

Fragwürdig und zu bedenken bleibt auch, ob mit dem Zustand einer ausgedehnten Lebermetastasierung auch eine aggressivere Tumorbiologie einhergeht. Spricht diese potentiell aggressivere Form des Tumors eventuell eher dafür, dass anstelle einer klinisch-hepatisch begrenzten Erkrankung bereits eine Systemerkrankung eingetreten ist? Muss man in diesem Fall die Therapie umstrukturieren und systemisch therapieren oder bleibt die lokale chirurgische Therapie das Mittel der ersten Wahl?

### **1.4.3 Offene Fragen**

Eindeutig belegt und daher auch leitliniengemäß empfohlen ist die Resektion einer solitären Lebermetastase bei Kolorektalkarzinom(20). Eine Kombination aus operativer Resektion und gegebenenfalls einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie ermöglicht sehr gute Überlebensraten mit einer Drei- beziehungsweise Fünf- Jahresüberlebensrate von bis zu 74% beziehungsweise 69%(42).

Viganò et al. postulierten 2008, dass eine ausreichende Nachsorgebeobachtung mindestens zehn Jahre umfassen sollte. Die meisten Rezidive traten in dieser Studie in den ersten drei Jahren auf, jedoch entwickelten sich auch nach fünf Jahren noch Spätrezidive. Da keine erneuten Rezidive nach Ablauf der zehn Jahre vermerkt wurden, könne man erst nach Ablauf dieser Zeit von einer potentiellen Heilung ausgehen. Ein rezidivfreies Überleben nach zehn Jahren wurde für das heterogene Patientenkollektiv dieser Studie mit 10,4% angegeben(25).

Diese Überlebenszahlen sind aber nicht vergleichbar beziehungsweise anwendbar auf das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv. Die Datenlage zu Patienten mit einem ausgedehnten Leberbefall ist sehr begrenzt.

Onkologische Hochrisikopatienten können als jene Patienten betrachtet werden, die durch einen ausgedehnten Leberbefall oder durch andere Begleitfaktoren als nicht eindeutig resektabel eingestuft werden können.

Dieses Patientenkollektiv befindet sich in einem Grenzbereich zwischen kurativem und palliativem Therapieansatz. Eine eindeutige Empfehlung für diese grenzwertigen Fälle ist nicht vorhanden. Deswegen kommt es bei diesen Patienten häufig zu kontroversen

Diskussionen in den jeweiligen Tumorkonferenzbesprechungen.

Durch den in den letzten Jahren auftretenden Zuwachs an möglichen Therapieverfahren, wie neoadjuvante Multimodaltherapie und Verfahren zur Leberaugmentation, durch die sekundär eine Resektabilität erreicht werden kann(13, 22), verstreichen die Grenzen der eindeutigen Empfehlungen und die Entscheidungen für oder gegen eine operative Therapie werden schwieriger.

Es besteht daher die Möglichkeit, die Grenzen für eine kurative Therapieentscheidung auszuweiten, jedoch fehlt die entsprechende Datenlage, die ein aggressiveres Vorgehen hinsichtlich der onkologischen Langzeitprognose rechtfertigen könnte.

Welcher Grad des Leberbefalls und welche weiteren Einflussfaktoren dienen als Grundlage für die Entscheidungsfindung für oder gegen einen kurativen Ansatz? Es fehlen eindeutige Parameter, die den Vorteil einer therapeutischen Intervention prognostisch definieren. Welche Kriterien lassen sich aufstellen, an denen festlegbar ist, ob ein Patient von der theoretisch maximal möglichen Therapie noch profitiert?

## 1.5 Ziele

Ziel dieser Arbeit ist der Zugewinn an Daten, der ein spezielles Kollektiv der lebermetastasierten Darmkrebspatienten beschreibt.

Insbesondere geht es um die Frage, welche prognostischen Langzeitergebnisse nach Resektion fortgeschrittener kolorektaler Lebermetastasen erzielt werden können.

Des Weiteren soll geklärt werden, ob bestimmte klinische oder tumorspezifische Parameter einen signifikanten prognostischen Einfluss in diesem Hochrisikokollektiv haben. Haben beispielsweise Patienten mit einem Metastasendurchmesser von über 10 Zentimeter eine schlechtere Prognose als Patienten mit kleineren Metastasen, die dafür aber auf beide Leberlappen verteilt sind? Oder haben Patienten mit initial zu geringem funktionellem Leberresidualvolumen nach entsprechenden augmentativen Verfahren eine ungünstigere Prognose als das Gesamtkollektiv?

Bezüglich der klinischen Verlaufparameter geht es insbesondere darum, inwieweit postoperative Komplikationen Einfluss auf die Prognose haben. Kommt es bei Patienten mit verlängertem Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthalt als Folge von Revisionsoperationen zu vermehrten oder verfrühten Tumorrezidiven?

Bei einem erheblichen Anteil der in diesem Kollektiv untersuchten Patienten wurden im weiteren Verlauf bei metastatischen Rezidiven erneute Rezidivresektionen durchgeführt. Es war daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Arbeit, den prognostischen Einfluss dieser erneuten Tumorresektionen zu untersuchen. Soll auch bei Wiederauftreten der Metastasen der maximal mögliche Behandlungsprozess eingeleitet werden oder profitieren die Patienten eher von der Unterlassung äußerster Maßnahmen, wodurch ihnen schmerzhaft diagnostische und therapeutische Prozesse erspart bleiben?

Auch die Durchführung neoadjuvanter oder adjuvanter Therapiemaßnahmen soll hinsichtlich einer potentiellen Prognoseverbesserung untersucht werden.

Letztendlich soll auf der Grundlage der hier erhobenen Daten Stellung dazu bezogen werden, unter welchen Voraussetzungen auch bei Hochrisikopatienten onkologische

Lebermetastasenresektionen sinnvoll durchgeführt werden können. Welche Parameter dienen der Entscheidungsfindung?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Die Studie umfasste 67 Patienten, die im Zeitraum 2004 bis 2012 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug im Mittel 65 Jahre und im Median 64 Jahre. Die Spannweite der Patientenalter umfasste Patienten von minimal 28 Jahren bis maximal 84 Jahren. Bezogen auf die Geschlechterverteilung der Studienpopulation überwog der Anteil der männlichen Patienten mit 76,1%. Der weibliche Anteil des Patientenkollektivs umfasste 23,9 %.

#### **2.1.2 Ein-/ Ausschlusskriterien**

Das wichtigste Einschlusskriterium für die genannten Fragestellungen waren Patienten mit einer fortgeschrittenen kolorektalen Lebermetastasierung. Voraussetzung zur Aufnahme in die Analyse war ein tumorfreier Absetzungsrand bei der Resektion des primären Kolorektalkarzinoms. Es wurden sowohl Patienten mit synchroner als auch metachroner Metastasierung miteinbezogen.

Wichtig für den Einschluss in diese Untersuchung war das Vorhandensein eines Hochrisikoprofils. Dieses Hochrisikoprofil definierte sich aus unterschiedlichen tumorbiologischen und patientenspezifischen Charakteristika. Hierzu zählte unter anderem ein ausgedehnter metastatischer Leberbefall. Der Begriff „ausgedehnt“ definierte sich in diesem Zusammenhang durch das Vorhandensein von multiplen Metastasen (>5), besonders großen Metastasen (>5 cm im Durchmesser) oder einem bilobären multiplen hepatischen Befall.

Zum anderen zeigte sich eine Hochrisikokonstellation dadurch, dass weitere extrahepatische Tumormanifestationen vorhanden waren, so dass auch Lungenmetastasen

aus diesem Grund explizit bei dieser Analyse nicht ausgeschlossen wurden.

Ein Hochrisikoprofil definierte sich aber auch durch die Art der Operation. In vielen Fällen musste bei Patienten, die eine Lebermetastasierung aufwiesen, ein Großteil der Leber entfernt werden. Das erforderliche Operationsausmaß war dementsprechend ebenfalls Einschlusskriterium für diese Studie. Wenn für eine onkologische Metastasektomie mindestens eine Hemihepatektomie erforderlich war, galt dies ebenfalls als Hochrisikosituation.

Patienten dieses Hochrisikokollektivs wiesen mindestens eine, die Mehrzahl aber die Kombination mehrere dieser Eigenschaften auf. Auch Patienten, die zunächst als irresektabel und im Therapieverlauf beispielsweise nach einer PVE erst als resektabel eingestuft wurden, waren Teil dieser Studie, solange ihre Operation einen kurativen Ansatz verfolgte.

### **2.1.3. Statistische Analyse**

Für die Auswertung der Daten wurde die Statistik- und Analyse Software IBM SPSS Statistics Version 22 (2013) verwendet.

Zur Analyse der Verteilung der zu untersuchenden Parameter dienten prozentuale Häufigkeiten, Mittelwert und Median sowie Minimum und Maximum.

Zur Prüfung einer bestehenden Korrelationen zweier Parameter dienten der Chi- Quadrat-Test und der Fisher's exact Test. Zusammenhänge wurden durch Kreuztabellen dargestellt. Das Gesamtzeit- sowie das rezidivfreie Überleben wurde mithilfe der Kaplan- Meier Methode zur Schätzung der Überlebensfunktion untersucht. Zur Überlebensanalyse bei Gruppenvergleichen fand der Log- Rank Test Anwendung.

Im Zusammenhang dieser Analyse wurde ein p-Wert von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert. Bei einem Wert von  $p \leq 0,05$  ist eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben, dass zwei untersuchte Parameter voneinander abhängig waren.

Die multivariate Analyse zur Bestimmung des Effekts mehrerer unabhängiger prognostischer Parameter auf die Zielvariable Gesamt- bzw. rezidivfreies Überleben erfolgte unter Verwendung des Cox- Regressionsmodells.

Bei einigen Patienten konnten die Werte nicht vollständig ermittelt werden, da viele Patienten oft nur für die benannte Operation im Universitätsklinikum vorstellig wurden oder aber in anderen Krankenhäusern voroperiert wurden. In solchen Fällen wurden sie für die Berechnung eines bestimmten Parameters aus der sich darauf beziehenden Statistik ausgeschlossen.

Für die Auswertung der Überlebens- und Rezidivanalyse wurden die Patienten, die perioperativ verstorben sind, ausgeschlossen.

#### **2.1.4 Datenerhebung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der Heinrich- Heine- Universität vergeben (Studiennummer: 4208).

Für die Einsicht in die Patientenparameter wurde Medico (Siemens Healthcare), das in der Universitätsklinik gebräuchliche System der Datenverwaltung, verwendet. Die Quellen der erhobenen Parameter (Tabelle 1) umfassten Arztbriefe, Operationsberichte, Befunde histopathologischer Untersuchungen, radiologische Volumetrieergebnisse, Kernspintomographie- sowie Computertomographie- Aufnahmen, Laborbefunde und Protokolle aus den jeweilig entsprechenden interdisziplinären Tumorkonferenzen.

Für die *Follow- up-* Datenerhebung wurde der Verlauf aus weiteren Arztbriefen entnommen. Falls aus den klinikeigenen Unterlagen keine vollständige *Follow-up-* Erhebung möglich war, wurden die Hausärzte der Patienten, bzw. in einzelnen Fällen die Patienten selbst kontaktiert.

## **2.2 Methodik**

### **2.2.1 Primärtumorparameter**

Für die Informationen über den Primärtumor dienten als Quelle vornehmlich die Arztbriefe, wobei besondere Berücksichtigungen hier die TNM- Klassifikation(10), die Lokalisation des Primärtumors und der Zeitpunkt der Erstdiagnose fanden.

Zusätzlich wurde zum späteren Vergleich mit der Lebermetastase das Grading des Primärtumors erfasst.

Die Lokalisation des Primärtumors in der Datenerhebung differenzierte sich in Kolon und Rektum. Bezüglich des therapeutischen Vorgehens in der Behandlung des Primärtumors war die Erfassung der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie von Wichtigkeit. Außerdem galt als Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie eine R0- Resektion des Primärtumors.

### **2.2.2 Lebermetastasen**

Angaben über die Lebermetastasen entstammten überwiegend den histopathologischen Befunden der Operationspräparate.

Dies implizierte die Anzahl der Metastasen und deren Lokalisation, im Speziellen, ob eine bilobäre Ausdehnung über die Leber gegeben war.

Im zeitlichen Verlauf interessierte in dieser Studie primär, ob sich das Auftreten der Lebermetastasen synchron oder metachron zum Primärtumor ereignet hat. Zusätzlich wurde im Falle eines metachronen Ereignisses das Zeitintervall in Monaten festgehalten.

Das Zeitintervall zwischen Auftreten des Primärtumors und Entwicklung der Lebermetastase wurde gruppiert in synchron, kurz- metachron bei  $\leq 12$  Monaten und lang- metachrones Auftreten bei  $>12$  Monaten.

Anhand der histopathologischen Auswertungen konnten zusätzlich zum einen Aussagen über die genaue Größe der Herde getroffen werden, zum anderen war eine Erfassung des Gratings der Metastase möglich.

Da in dieser Studie vorwiegend die ausgedehnte Lebermetastasierung diskutiert wird, war das Befallmuster und insbesondere das anatomische Ausmaß der verschiedenen Herde von primärem Interesse. Diese Angaben wurden aus den radiologischen Befundberichten der Computertomographien zum prä-operativen *Staging* entnommen.

Um den allgemeinen Zustand der Leber möglichst in seiner Gesamtheit aufnehmen und beurteilen zu können, ist die Erfassung einer hepatischen Vorschädigung erfolgt. Als hepatische Vorschädigung wurde beispielsweise eine Steatosis hepatis festgelegt, wobei keiner der Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv einen zirrhotischen Leberparenchymbau aufwies.

Kolorektalkarzinome metastasieren wie oben erwähnt gemäß des Pfortadertyps typischerweise in die Leber, zusätzlich sind extrahepatische Metastasierungen aber ebenfalls berücksichtigt und zusammengetragen worden. Die Darstellung der sekundären Metastasierungen anderer Lokalisationen differenzierte sich hier in Lunge oder sonstige.

### **2.2.3 Operation und perioperative Strategien**

Vorgänge, die für die Operationsvorbereitung von Bedeutung sind, umfassten in dieser Studie vor allem Parameter, die die Sicherstellung eines ausreichenden Leberrestvolumens nach besonders ausgedehnten Resektionen betreffen.

Gemäß dieser Intention ist für die Quantifizierung des restlichen Lebervolumens eine präoperative Volumetrie durchgeführt worden, wenn ein grenzwertig geringes Leberrestvolumen durch die Operation zu erwarten war. Als Quelle für diese diagnostische Bildgebung dienten hier radiologische Berichte.

Um die Fälle zu erfassen, bei denen das Leberrestvolumen nicht für die angestrebte Operation ausreichte, ist zum einen die Durchführung einer PVE zum anderen die Durchführung eines Splitleberverfahrens für die Vergrößerung des nach der Operation verbliebenen Organteils im Rahmen dieser Untersuchung mit aufgeführt worden.

Ferner waren in manchen Fällen die Lebermetastasen so beschaffen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie zur Begrenzung der Ausdehnung indiziert war und ebenfalls als Parameter erhoben wurde.

Bezüglich der eigentlichen Operation der Lebermetastasen wurde zunächst zwischen den einzelnen Operationsverfahren unterschieden. Es wurde differenziert in multiple bilobäre Segmentresektionen, Hemihepatektomie rechts (Segmente V- VIII), erweiterte Hemihepatektomie rechts (Segmente V-VIII und partiell IV), Hemihepatektomie links (Segmente I-IV), erweiterte Hemihepatektomie links (Segmente I-IV und partiell V/VIII), sowie Trisegmentektomie links (Segmente I, II, III, IV, V und VIII) bzw. Trisegmentektomie rechts (Segmente IV- VIII und I). Darüber hinaus wurde erfasst, ob bei anatomischer Leberresektion eine atypische Zusatzresektion erfolgt ist.

In dem Fall, dass die Ausdehnung der Metastasen zu groß oder das restliche Lebervolumen zu gering waren, beinhalten die Auswertungen ebenfalls, ob ein zweizeitiges Vorgehen mit kurativem Ansatz erfolgt ist.

Um den kurativen Ansatz zu kontrollieren, wurde untersucht, ob die histopathologische Untersuchung der Exzidate in Verbindung mit den intraoperativen Schnellschnitten eine R0- Situation ergeben hat. Zusätzlich wurde die Absetzungsweite im Gesunden in Zentimetern aus den Befunden entnommen.

Um die Relevanz der Weite des Absetzungsrandes für dieses Kollektiv zu eruieren, erfolgte eine Stratifizierung in drei Gruppen. Die erste Gruppe beinhaltete Patienten mit einer Absetzungsweite von höchstens 0,1 cm. Die Grenzen der zweiten Gruppe wurden bei mehr als 0,1 cm und maximal 0,4 cm definiert. Alle Werte ab 0,5 cm bildeten die dritte Gruppe.

Weitere aufgenommene Parameter bezüglich der operativen Strategie waren die Durchführung einer biliodigestiven Anastomose und das Einlegen einer T- Drainage, da dies Einfluss auf die perioperativen Verläufe haben kann.

Um den Einfluss der Operationslänge auf die Prognose des Patienten zu evaluieren, wurde die Gesamtzeit der Operation in Minuten ermittelt. Im Falle eines zweizeitigen Vorgehens der Leberoperation wurden die Operationszeiten addiert. Die Patienten wurden entsprechend der Operationszeit gruppiert. Operationen, welche an Dauer 400 Minuten nicht überschritten, bildeten die erste Gruppe. Alle Operationen mit einer Gesamtdauer von mehr als 400 Minuten wurden als zweite Gruppe definiert.

#### **2.2.4 Postoperativer Verlauf**

Um einschätzen zu können wie schwerwiegend eine ausgedehnte Operation sich auf den postoperativen Verlauf auswirkt, wurde eine Reihe von Parametern aufgenommen, die den kurzfristigen postoperativen Verlauf widerspiegeln sollten. Um die Patienten in komplikationsträchtige oder –freie Verläufe einteilen zu können, wurden zunächst alle Komplikationen erfasst. Diese wurden dann in folgende Ereignisse subgruppiert: Galleleck, Abszess am Resektionsrand, Wundheilungsstörungen, Revisionsoperation (zum Beispiel nach Galleleck).

Um eine postoperative Leberinsuffizienz zu erfassen, wurden folgende Lebersyntheseparameter erfasst: Gesamtbilirubin, Albumin und der Quick- Wert. Hierzu diente jeweils ein Laborwert zwischen dem vierten und zehnten postoperativen Tag. Im Falle von Zeichen einer nicht ausreichenden Leberleistung oder bei Auftreten eines ausgedehnten Aszites wurde die Leberinsuffizienz zusätzlich als eigenständiger Parameter in die Datensammlung eingeschlossen.

Des Weiteren ist die Dauer des postoperativen Verlaufs von Bedeutung. Der Schwerpunkt lag hier erstens in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen. Zu diesem Zweck wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe entsprach einem Krankenhausaufenthalt von maximal 21 Tagen, die zweite von mindestens 22 Tagen.

Zum anderen wurde erfasst, ob ein postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation gegeben war, inklusive des Zeitintervalls bis zu dem die Patienten auf die periphere Station verlegt werden konnten. Unterteilt wurde hier in Patienten mit  $<5$  versus (vs.)  $\geq 5$  Tagen an intensivstationärer Überwachung. Im Falle von zweizeitigem Vorgehen wurden die Tage des Krankenhausaufenthalts sowie auch die Tage auf der Intensivstation addiert.

#### **2.2.5 Onkologische Nachbehandlung**

Für die postoperative Behandlung war die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie von Interesse. Falls im Verlauf deutlich wurde, dass die Therapie keinen kurativen Ansatz mehr verfolgen konnte, galt die Durchführung einer palliativen Chemotherapie ebenfalls als weiterer Parameter.

### **2.2.6 Follow up**

Üblicherweise sollten sich die Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf innerhalb der ersten zwei Jahre alle drei Monate zur Tumornachsorgeuntersuchung wiedervorstellen. Nach diesen ersten zwei Jahren erfolgte eine Nachsorgekontrolle alle sechs Monate. Um zu eruieren, in welchem Maß eine Operation zum verlängerten Überleben beiträgt, diente die Dauer der Beobachtungszeit in Monaten.

Die Prüfung, ob ein Todesereignis in der Langzeitbeobachtung eingetreten ist, sowie die Quantifizierung der Zeit bis zum Todeszeitpunkt dienten als Eckpunkte des Überlebens.

Um den Einfluss der Länge des Überlebens durch den Tumor beziehungsweise die Tumoroperation nicht durch andere Todesursachen zu verzerren, erfolgte eine Differenzierung in „Tod durch Tumor“ und „Tod durch andere Ursachen“. Für beide Parameter erfolgte auch hier die Quantifizierung der Zeit in Monaten.

Im Fall eines Rezidivs wurde das Zeitintervall bis zum Rezidiveintritt erfasst und unterschieden zwischen Lokalrezidiv des Primärtumors und Lokalrezidiv des Lebertumors, sowie neuauftretener Metastasen anderer Lokalisationen, jeweils mit einer Zeiterfassung in Monaten.

Falls Rezidive, auch extrahepatische, auftraten und kurativ resektabel waren, wurden diese Rezidivmetastasenresektionen ebenfalls erfasst.

**Tabelle 1: Parameter der Datensammlung**

	Parameter
Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> </ul>
Primärtumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TNM- Klassifikation</li> <li>- Lokalisation</li> <li>- synchron/ metachron</li> <li>- Zeitintervall in Monaten bei metachronem Ereignis</li> <li>- Neoadjuvante Chemotherapie</li> </ul>
Lebertumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metastasenanzahl</li> <li>- Durchmesser</li> <li>- bilobäre Ausdehnung</li> <li>- Grading</li> <li>- Leberverschädigung</li> <li>- Extrahepatische Metastasen</li> </ul>
OP/ perioperative Strategie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OP- Art</li> <li>- OP- Dauer</li> <li>- biliodigestive Anastomose</li> <li>- T- Drainage</li> <li>- zweizeitiges Vorgehen</li> <li>- Absetzungsrand</li> <li>- Weite der Absetzung</li> <li>- PVE</li> <li>- Splitleber</li> <li>- neoadjuvante Chemotherapie</li> </ul>
Postoperativer Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplikationen allgemein</li> <li>- Laborbefunde + Zeichen einer Leberinsuffizienz</li> <li>- Galleleck</li> <li>- Abszess am Resektionsrand</li> <li>- Wundheilungsstörungen</li> <li>- Revisions- OP</li> <li>- Dauer Krankenhausaufenthalt</li> <li>- Dauer Intensivstationsaufenthalt</li> <li>- perioperatives Versterben</li> </ul>
Postoperative Strategie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante Chemotherapie und palliative Chemotherapie</li> <li>- Rezidiv- OP</li> </ul>
Follow Up	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beobachtungszeit</li> <li>- Tod allgemein + Zeit bis Tod allgemein</li> <li>- Tod durch Tumor + Zeit bis Tod durch Tumor</li> <li>- Tod anderer Ursache + Zeit bis Tod anderer Ursache</li> <li>- Rezidiv + Zeit bis Rezidivdiagnose</li> <li>- Lokalrezidiv Primärtumor + Zeit bis Lokalrezidiv Primärtumor</li> <li>- Lokalrezidiv Lebertumor + Zeit bis Lokalrezidiv Lebertumor</li> <li>- neue Metastasen + Zeit bis Auftreten neuer Metastasen</li> </ul>

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Parametereauswertung**

#### **3.1.1 Altersverteilung im Kollektiv**

Das Patientenkollektiv zeigte bezüglich der Gruppierung des Alters eine relativ gleiche Verteilung. 50,7% der Patienten waren jünger als 65 Jahre und 49,3% waren mindestens 65 Jahre (Tabelle 2).

Die Gruppierung der Population in die genannten Altersstufen zeigte eine signifikante Korrelation mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation ( $p=0.043$ ) (Tabelle 3). So wurden im Alterskollektiv von unter 65 Jahren 65% der Patienten intensivstationär überwacht, während Patienten, die mindestens 65 Jahre und älter waren 88% postoperativ intensivstationspflichtig waren.

Allerdings zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten ( $<65$  vs.  $\geq 65$  Jahren) und der perioperativen Mortalität bzw. der Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Jedoch zeigte sich bei der statistischen Auswertung eine Tendenz zur einem vermehrten Auftreten von postoperativen Komplikationen bei älteren Patienten ( $\geq 65$ Jahren) ( $p=0.075$ ).

#### **3.1.2 Parameter des Primärtumors**

Die Lokalisation des Primärtumors umfasste in 67,2% der Fälle das Kolon. Bei 32,8% der Patienten war primär das Rektum befallen (Tabelle 2).

Die TNM- Klassifikation zeigte, dass bei den meisten Patienten (68,4%) ein T3- Stadium vorlag. In 15,8% der Fälle stellte sich ein T4- Stadium heraus. Bei 12,3% der Patienten war ein T2- Stadium vorhanden und bei 3,5% ein T1- Stadium.

Bei 28,1% der Patienten war keine Metastasierung in die Lymphknoten bekannt und ihr N- Stadium somit N0. Ein N1- und N2- Stadium zeigte sich in 42,1% beziehungsweise 29,8% der Fälle.

Ein synchrones Auftreten der Lebermetastasen bei der Erstdiagnose des Primärtumors lag bei 55,4% der Patienten vor. Bei 44,6% entwickelte sich der Lebertumor im Verlauf und galt somit als metachron.

Entsprechend der oben genannten Gruppierung ergab sich für ein synchrones, ein kurz metachrones ( $\leq 12$  Monate) und ein lang- metachrones ( $> 12$  Monate) Auftreten der Metastasen eine Verteilung von 58,1%, 14,5% beziehungsweise 27,4%.

Das Grading des Primärtumors lag bei 86,8% der Patienten bei G2 und bei 13,2% der Patienten bei G3. Ein G1- Stadium wurde nicht beschrieben.

Nach dem interdisziplinären Tumorkonferenzbeschluss erfolgte bei sieben Patienten (10,6%) die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie gegen den Primärtumor.

### **3.1.3 Lebermetastasen**

Die Patienten wiesen im Durchschnitt drei Metastasen auf. Die Anzahl der Metastasen variierte zwischen einer und zwölf Metastasen. Die Anzahl wurde gruppiert in Patienten mit  $< 5$  Metastasen und Patienten  $\geq 5$  Metastasen. Es ergab sich eine Verteilung von 80,3% in der ersten Gruppe beziehungsweise 19,7 % in der zweiten Gruppe (Tabelle 2).

Bezüglich der Lokalisation der Metastasen zeigten 62,7% eine bilobäre Ausdehnung. Bei 37,3% der Patienten lagen die Metastasen unilobär vor.

Der Maximaldurchmesser der Lebermetastase variierte in einer Ausdehnung von 0,7 cm bis 19 cm. Im Mittel betrug der Durchmesser der Metastase 6,2 cm.

56,1% der Patienten besaßen eine Metastase mit einem Durchmesser von maximal 5 cm. 43,9 % betrug der Anteil an Patienten, deren ausgedehnteste Metastase größer als 5 cm war. Diese Verteilung, anders gruppiert um besonders ausgedehnte Metastasen zu gewichten, zeigte, dass 78,8% der Patienten einen Tumordurchmesser von weniger als 10 cm hatten. Bei 21,2% lag der größte Durchmesser der Metastase 10 cm oder mehr.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Patientenpopulation bezüglich des *Gradings* der Metastase nur Stadien von G2 bzw. G3 mit 90,2% beziehungsweise 9,8% enthielt. Ein G1 Stadium wurde bei keinem Patienten gefunden.

Eine hepatische Vorschädigung im Sinne einer Steatosis hepatis wurde bei 7 Patienten (10,4%) festgestellt.

Das Patientenkollektiv, welches eine zusätzliche extrahepatische Metastasierung hatte, umfasste 17 Patienten (25,4%). Von den Patienten, die eine extrahepatische Metastasierung aufwiesen, zeigten zwölf Patienten (70,6%) einen pulmonalen Befall und fünf Patienten (29,4%) einen Tumorherd anderer Lokalisation. Diese Läsionen projizierten sich in diesen Fällen auf die Knochen, das Peritoneum, Lymphknoten und Infiltrationen in das Duodenum. Allerdings war bei allen extrahepatischen Tumormanifestationen bereits eine vollständige Resektion durchgeführt worden, sodass der Status einer kurativen Therapieabsicht weiterhin bestand.

### **3.1.4 Operation und perioperative Strategien**

Zur Operationsvorbereitung bei inadäquater Menge des Leberrestvolumens wurde in acht Fällen (11,9%) eine portalvenöse Embolisation durchgeführt, in zwei Fällen (3%) eine Splitleberresektion und in vier Fällen (6%) eine zweizeitige Hepatektomie. Somit wurde bei 14 Patienten (21%) eine perioperative Maßnahme zur Leberaugmentierung durchgeführt (Tabelle 2).

Des Weiteren erhielten 39,4 % der Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie vor der ersten Leberoperation. Eine signifikante Korrelation zwischen der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie und der perioperativen Mortalität konnte nicht festgestellt werden.

In den meisten Fällen (28,4%) erfolgte eine Hemihepatektomie rechts. An zweiter Stelle wurde bei 22,4% der Patienten eine Trisegmentektomie vorgenommen. In 19,4% konnten die Metastasen durch Resektionen mehrerer bilobärer Lebersegmente reseziert werden. In 11,9%, 10,4% und 7,5% der Fälle erfolgte eine erweiterte Hemihepatektomie rechts, eine Hemihepatektomie links beziehungsweise eine erweiterte Hemihepatektomie links.

Das Operationsverfahren korrelierte bei Durchführung einer Trisegmentektomie signifikant mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt von mindestens 21 Tagen und mehr ( $p=0.001$ )(Tabelle 3). Hier zeigte sich, dass von den 15 Patienten, die eine Trisegmentektomie erhielten, 12 Patienten länger als 21 Tage stationär verweilten.

Die Analyse ergab keine Korrelation zwischen Durchführung einer Trisegmentektomie und dem perioperativen Versterben.

Die Art der Operation zeigte eine signifikante Korrelation zum Tumordurchmesser ( $p=0.031$ ). Der größte Unterschied stellte sich bei den Segmentkombinationen dar. Zwölf Patienten mit einem Tumordurchmesser von  $<5$  cm bekamen eine Segmentkombination während nur ein Patient mit einem Tumordurchmesser von mehr als 5 cm diese Operation erhielt.

Ebenso wurde deutlich, dass eine Trisegmentektomie vorwiegend bei größeren Metastasen von mehr als 5 cm durchgeführt wurde. Vergleicht man die Trisegmentektomien gegen alle anderen Operationen, zeigt sich auch hier eine signifikante Korrelation mit dem Tumordurchmesser ( $p=0.016$ ). Hier fällt auf, dass bei einem Tumordurchmesser von weniger als 5 cm nur in vier Fällen eine Trisegmentektomie durchgeführt wurde. Sobald der Durchmesser 5 cm überschritten hat, wurden Trisegmentektomien häufiger durchgeführt. Mit elf Trisegmentektomien macht ihr Anteil in dieser Gruppe der Metastasen mit größerem Durchmesser 37,9% aus.

Zusätzlich zu den oben genannten Operationsverfahren erfolgte bei 40,3% der Fälle eine atypische Zusatzresektion.

Die Durchführung einer atypischen Zusatzresektion korrelierte positiv mit dem Patientenkollektiv, welches  $\geq 5$  Metastasen aufwies ( $p=0.025$ ). Analog dazu korrelierte die Anwendung atypischer Zusatzresektionen ebenfalls positiv mit einem bilobären Leberbefall ( $p<0,001$ ). 100% aller atypischen Zusatzresektionen erfolgten dementsprechend bei Patienten, die eine bilobäre Ausdehnung aufwiesen.

Eine atypische Zusatzresektion korrelierte hingegen nicht mit der Anlage einer T-Drainage, einem Galleleck, einem Abszess am Resektionsrand, einer Revisionsoperation oder allgemeinen Komplikationen.

Durch die histopathologische Untersuchung konnte bestätigt werden, dass bei 85,5% der Operationen eine R0- Situation erreicht wurde.

Bezüglich der Weite des Absetzungsrandes zeigte sich bei 47,5% der Resektate ein tumorfreier hepatischer Sicherheitsabstand von bis zu 0,1 cm, während bei 8,8% ein Sicherheitsabstand von bis zu 0,4 cm und bei 43,7% von  $\geq 0,5$  cm erreicht werden konnte.

81,5% aller Patienten mit einer Absetzungsweite von  $<0,1$  cm hatten einen bilobären Metastasenbefall. Nur 36,0% aller Patienten mit einer Absetzungsweite von mehr als 0,5 cm wiesen ebenfalls ein bilobäres Befallsmuster auf. Folglich korrelierte ein bilobärer Metastasenbefall mit einem geringeren Absetzungsrand ( $p<0.001$ ).

Die operative Therapie beinhaltete in 19,4 % der Fälle die Durchführung einer biliodigestiven Anastomose und in 34,3% die Einlage einer T- Drainage.

Die mittlere Operationszeit in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv betrug 456 Minuten (185–1070 Min.), wobei bei 46,3% der Patienten eine Operationszeit von weniger als 400 Minuten und bei 53,7% von über 400 Minuten zu verzeichnen war.

Hierbei erwies sich die Durchführung einer biliodigestiven Anastomose als ein Verfahren, welches die Operationszeit signifikant verlängerte ( $p=0.027$ ). Bei der Anlage einer T- Drainage hingegen konnte eine signifikant verlängerte Operationszeit nicht festgestellt werden.

### **3.1.5 Postoperativer Verlauf**

Um den kurzfristigen postoperativen Verlauf beurteilen zu können, wurde das Auftreten von Komplikationen anhand der vorliegenden Patientenakten erhoben. Insgesamt traten bei 64,2% der Patienten Komplikationen auf (Tabelle 2). Hiervon hatten 35,8% der Patienten ein postoperatives Galleleck, 16,4% einen Abszess am Resektionsrand und 29,9% eine Wundheilungsstörung. Dementsprechend musste aus einem dieser Gründe oder aus deren Kombination bei 28,4% eine Revisionsoperation durchgeführt werden.

Aufgrund von pathologisch erhöhten Bilirubin-, bzw. pathologisch erniedrigten Albumin- und Quickwerten wurde bei 22,2% der Patienten postoperativ eine Leberinsuffizienz festgestellt.

Mit einem Krankenhausaufenthalt von  $\geq 21$  Tagen gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 28 Patienten (41,8%) prolongiert.

76,1 % der Patienten waren postoperativ auf der Intensivstation überwachungspflichtig. Bei 14,9% betrug der intensivstationäre Verlauf  $\geq 5$  Tage (0- 84 Tage). Die Operationsdauer korrelierte hier signifikant mit der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes ( $p=0.023$ )(Tabelle 3). Von den zehn Patienten, die  $\geq 5$  Tage auf der

Intensivstation verweilten, betrug die vorangegangene Operationszeit in 80% der Fälle über 400 min.

Im Rahmen von postoperativen Komplikationen verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der primären Leberoperation sechs Patienten. Dies entspricht einer perioperativen Mortalität von 9%.

### **3.1.6 Onkologische Nachbehandlung**

Nach erfolgreicher Resektion der Lebermetastasen wurde bei 36 Patienten (53,7%) gemäß dem Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz eine adjuvante Chemotherapie eingeleitet (Tabelle 2).

Die statistische Analyse ergab, dass die Aufenthaltsdauer insofern signifikant mit der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie korrelierte ( $p=0.036$ ), als dass bei 70% der Patienten mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt von  $<21$  Tagen eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, wohingegen lediglich 44% der Patienten mit prolongiertem Aufenthalt eine entsprechende Therapie erhielten (Tabelle 3).

Wiesen Patienten eine perioperative Morbidität auf, wurde eine adjuvante Chemotherapie signifikant ( $p=0.037$ ) zurückhaltender durchgeführt. So erhielten 75% der Patienten ohne perioperative Morbidität eine adjuvante Chemotherapie. Für alle Patienten mit perioperativer Morbidität lag die Chemotherapierate bei nur 49%.

Da bei einigen Patienten im späteren Krankheitsverlauf ein kurativer Therapieansatz nicht mehr erzielt werden konnte, erhielten 54,2% der Patienten eine palliative Chemotherapie.

### **3.1.7 Follow up**

Das letzte *Follow up* erfolgte 2014. Hierbei wurden die perioperativ verstorbenen Patienten von der *Follow up* Untersuchung ausgeschlossen. Die Beobachtungszeit betrug bei den 61 verbliebenen Patienten im Mittel 32,92 Monate und im Median 28 Monate (3-90 Monate).

Die Drei- und Fünf- Jahres- Gesamtüberlebensrate lag bei 49% beziehungsweise 35% (siehe Abbildung 1). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 45

Patienten (67,6%), wobei dies bei 33 (73,3%) tumorabhängig und bei 12 (26,7%) tumorunabhängig der Fall war (Tabelle 2).

Im Verlauf stellten sich bei 52 Patienten (77,6%) Rezidive ein, welche im Mittel nach einem rezidivfreien Intervall von zwölf Monaten auftraten (1–41 Monate) (siehe Abbildung 2). Die längste rezidivfreie Zeit bis zum Wiederauftreten eines Tumors betrug in diesem Patientenkollektiv 41 Monate. Von den 52 Patienten wurden 21 (40,4%) aufgrund eines Rezidivs erneut operativ behandelt.

Zu differenzieren ist die Art des Rezidivs. Hierbei stellten sich die Rezidive in drei Fällen als Lokalrezidive des Primärtumors und in neun Fällen als Lokalrezidiv der Leber dar. Die restlichen Rezidive galten als neue Metastasen anderer Lokalisation.

Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier

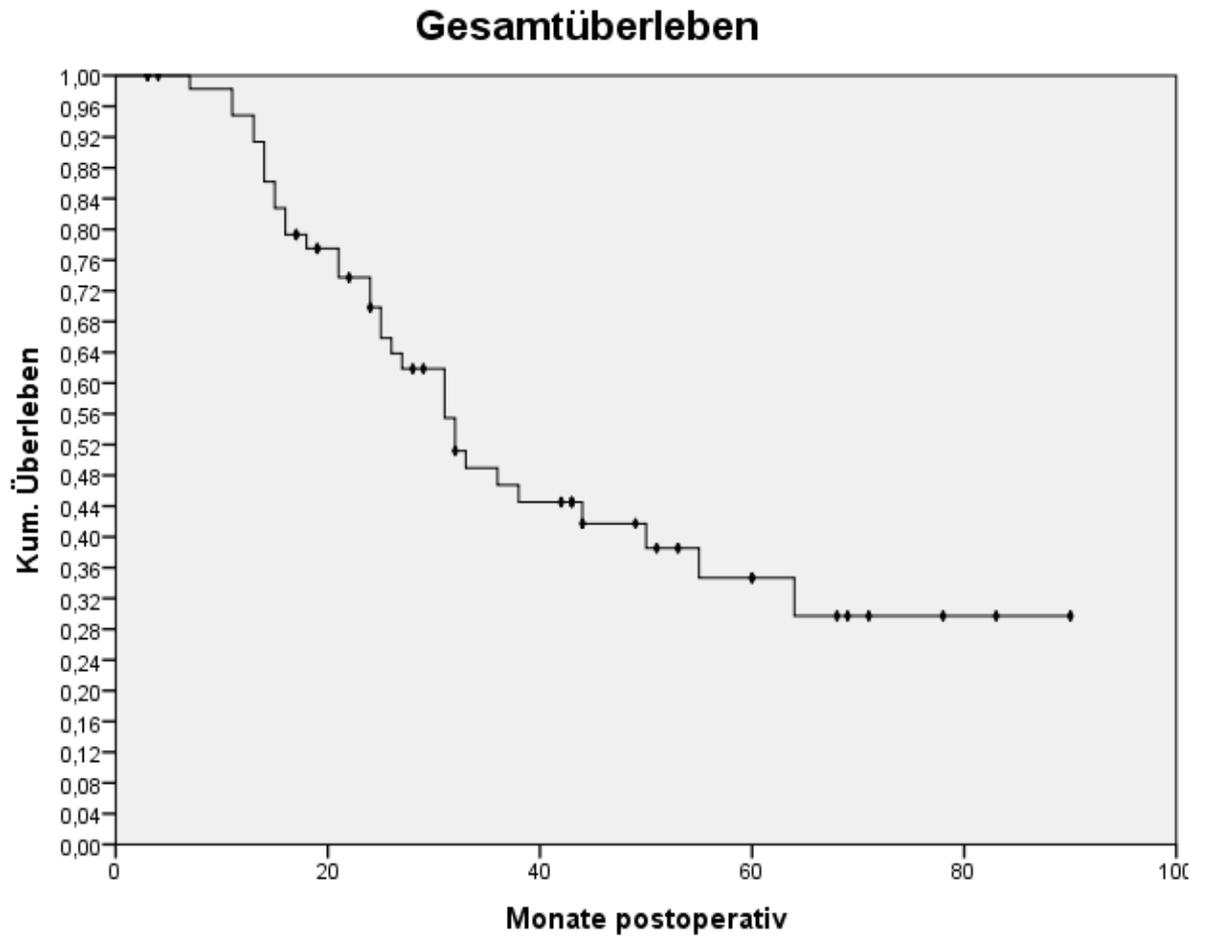
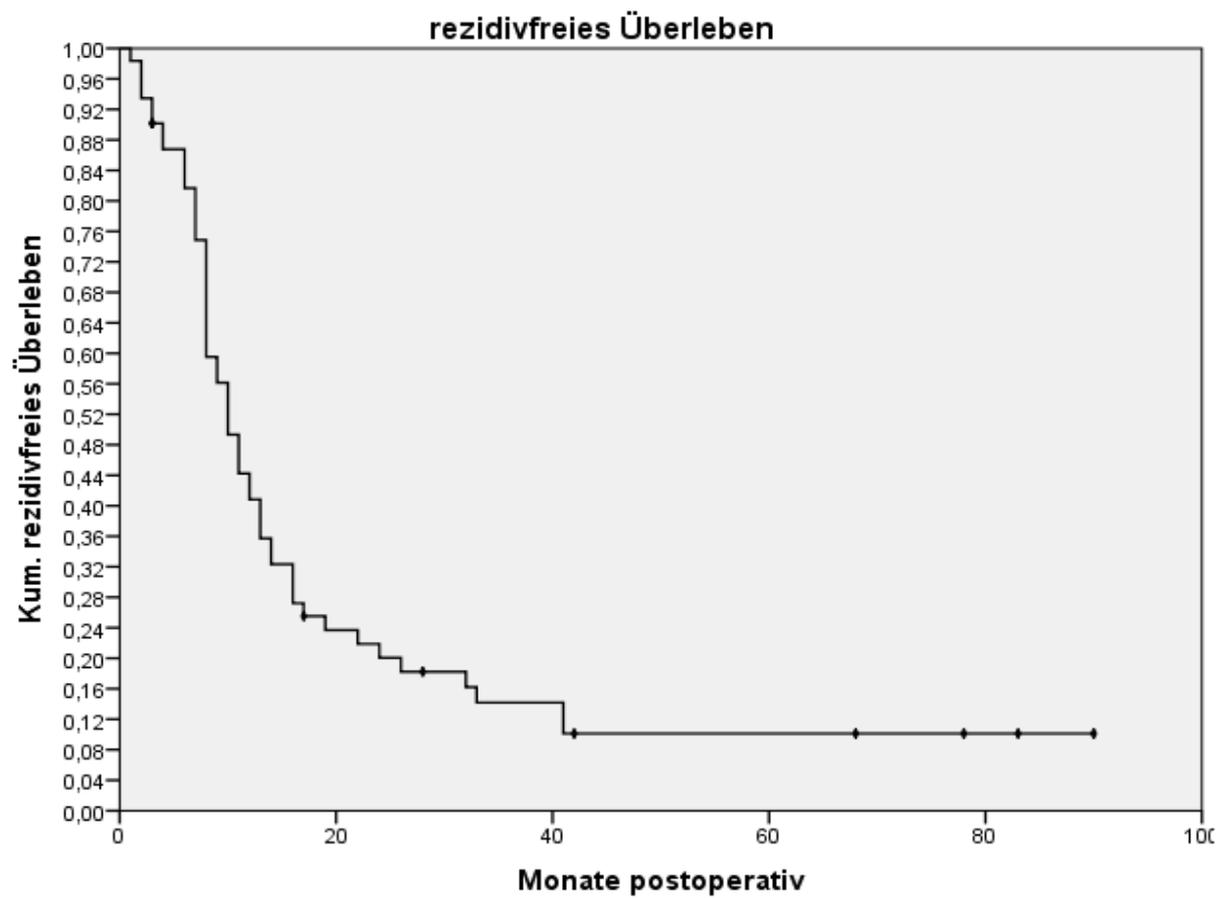


Abbildung 2: rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier



**Tabelle 2: prozentuale Verteilung der Parameter**

	<b><u>Parameter</u></b>	<b>%</b>
<b>Patienten</b>		
Geschlecht	männlich	76,1
	weiblich	23,9
Alter	<65 Jahre	50,7
	≥65 Jahre	49,3
<b>Primärtumor</b>		
Primärtumor	Kolon	67,2
	Rektum	32,8
T- Stadium	T1	3,5
	T2	12,3
	T3	68,4
	T4	15,8
N-Stadium	N0	28,1
	N1	42,1
	N2	29,8
Zeitpunkt	synchron	55,4
	metachron	44,6
Zeitintervall	synchron	58,1
	metachron <12 Monate	14,5
	metachron >12 Monate	27,4
<i>Grading</i>	G1	/
	G2	86,8
	G3	13,2
neoadjuvante CTX	erhalten	10,6
	nicht erhalten	68,2
<b>Lebermetastase</b>		
Anzahl Metastasen	<5 Metastasen	80,3
	≥ 5 Metastasen	19,7
Ausdehnung	unilobär	62,7
	bilobär	37,3
Größe	≤5 cm	56,1
	>5 cm	43,9
	<10 cm	78,8
	≥10 cm	21,2
<i>Grading</i>	G1	/
	G2	90,2
	G3	9,8
hepatische Vorschädigung	vorhanden	10,4
	nicht vorhanden	89,6
extrahepatische Metastasen	vorhanden	25,4
	Anteil von pulmonalen Metastasen	70,6
	Anteil Tumorherd anderer Lokalisation	29,4

<b>Operation/ perioperative Strategien</b>		
Volumenvergrößernden Verfahren	insgesamt	21,0
	PVE	11,9
	Splitleberresektion	3,0
	zweizeitige Hepatektomie	6,0
Neoadjuvante Chemotherapie Metastase	erhalten	39,4
	nicht erhalten	60,6
Operation	Hemihepatektomie rechts	28,4
	Trisegmentektomie	22,4
	Segmentkombination	19,4
	erweiterte Hemihepatektomie rechts	11,9
	Hemihepatektomie links	10,4
	erweiterte Hemihepatektomie links	7,5
atypische Zusatzresektion	durchgeführt	40,3
	nicht durchgeführt	59,7
Resektionsrand	RO	85,5
	R1	14,5
Absetzungsweite	<0,1	47,4
	0,1-0,4	8,8
	>0,5	43,9
operative Strategien	biliodigestive Anastomose	19,4
	T- Drainage	34,3
Operationszeit	<400 Minuten	46,3
	>400 Minuten	53,7
<b>Postoperativer Verlauf</b>		
Komplikationen	allgemein	64,2
	Galleleck	35,8
	Abszess am Resektionsrand	16,4
	WHS	29,9
	Revisionsoperation	28,4
	Leberinsuffizienz	22,2
	perioperatives Versterben (30d)	9,0
	Krankenhausaufenthalt	
	<21 d	58,2
	≥21 d	41,8
Intensivstation	mindestens ein Tag	76,1
	<5 d	85,1
	≥5 d	14,9
<b>Postoperative Strategie</b>		
Adjuvante Chemotherapie	erhalten	53,7
	nicht erhalten	46,3
Palliative Chemotherapie	erhalten	54,2
	nicht erhalten	45,8
<b>Follow up</b>		
Überleben	3- Jahres Überlebensrate	49,0
	5- Jahres Überlebensrate	35,0
Versterben	insgesamt	67,6
	Anteil Tod durch den Tumor	73,3
	Anteil Tod durch tumorunabh. Gründe	26,7
Rezidiv	eingetreten	77,6
	Anteil der Rezidivoperationen	40,4

Tabelle 3: Parameter mit signifikanter positiver Korrelation

Parameter		p (Chi- Quadrat)		
<b>Alter</b>	<b>Intensivaufenthalt</b>			
	nein	ja		
<65 Jahre	12	22	0.043	
≥65 Jahre	4	29		
<b>Alter</b>	<b>Komplikationen allgemein</b>			
	nein	ja		
<65 Jahre	16	18	0.075	
≥65 Jahre	8	25		
<b>OP- Dauer</b>	<b>Biliodigestive Anastomose</b>			
	nein	ja		
<400 min	33	3	0.027	
>400 min	21	10		
<b>OP- Dauer</b>	<b>Intensivaufenthalt</b>			
	<5 d	≥5 d		
<400 min	34	2	0.023	
>400 min	23	8		
<b>atyp. Zusatzresektion</b>	<b>Anzahl Metastasen</b>			
	<5	≥5		
nein	36	4	0.025	
ja	17	9		
<b>OP- Art</b>	<b>Tumordurchmesser</b>			
	<5 cm	≥5 cm		
	Hemihepatektomie rechts	10	9	0.031
	Hemihepatektomie links	4	3	
	Trisegmentektomie	4	11	
	Hemihepatektomie rechts erweitert	4	3	
Hemihepatektomie links erweitert	3	2		
Segmentkombination	12	1		
<b>Trisegmentektomie</b>	<b>Tumordurchmesser</b>			
	<5 cm	≥5 cm		
nein	33	18	0.016	
ja	4	11		
<b>Trisegmentektomie</b>	<b>Krankenhausaufenthalt</b>			
	< 21 d	≥ 21 d		
nein	36	16	0.001	
ja	3	12		
<b>Weite des Absetzungsrades</b>	<b>bilobäre Metastasen</b>			
	nein	ja		
≤ 0,1cm	5	22	0.001	
0,1 - 0,4 cm	0	5		
≥ 0,5 cm	16	9		
<b>Krankenhausaufenthalt</b>	<b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
	nicht erhalten	erhalten		
< 21 d	10	24	0.036	
≥ 21 d	15	12		
<b>perioperative Morbidität</b>	<b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
	nicht erhalten	erhalten		
nein	6	18	0.037	
ja	19	18		

## 3.2 Prognostische Überlebensparameter

Die statistische Analyse zeigte, dass vier Parameter von prognostischer Relevanz für das Gesamtüberleben waren (Tabelle 4). Fünf Faktoren beeinflussten signifikant das rezidivfreie Überleben (Tabelle 5).

Patienten, die perioperativ verstorben sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die postoperative Zeit bis zum Tod durch den Tumor wurde als Überlebensfunktion gewählt.

### 3.2.1 Prognostisch relevante Tumorcharakteristika

Die Anzahl der Metastasen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten (siehe Abbildung 3). Lagen  $\geq 5$  Metastasen vor, zeigte sich eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten mit weniger Metastasen ( $p=0.034$ ). Im Mittel blieben die Patienten mit  $< 5$  Metastasen 23 Monate rezidivfrei während die Patienten mit mindestens fünf Metastasen eine mittlere rezidivfreie Überlebensdauer von neun Monaten aufwiesen.

Die restlichen tumorbiologischen Charakteristika wie *Grading*, Länge des tumorfreien Intervalls, Maximaldurchmesser der Metastasen, bilobäre bzw. unilobäre Ausdehnung und extrahepatische Metastasen wiesen keinen prognostischen Einfluss auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben auf (Auswahl Tabelle 6).

Bezüglich der Leberabsetzungsränder zeigte sich, dass bei R0- Resektionen die Überlebenszeiten tendenziell länger waren (52 Monate) als bei R1- Resektion (27 Monate) (siehe Abbildung 4). Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $p=0.070$ ).

Abbildung 3: rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Metastasenzahl

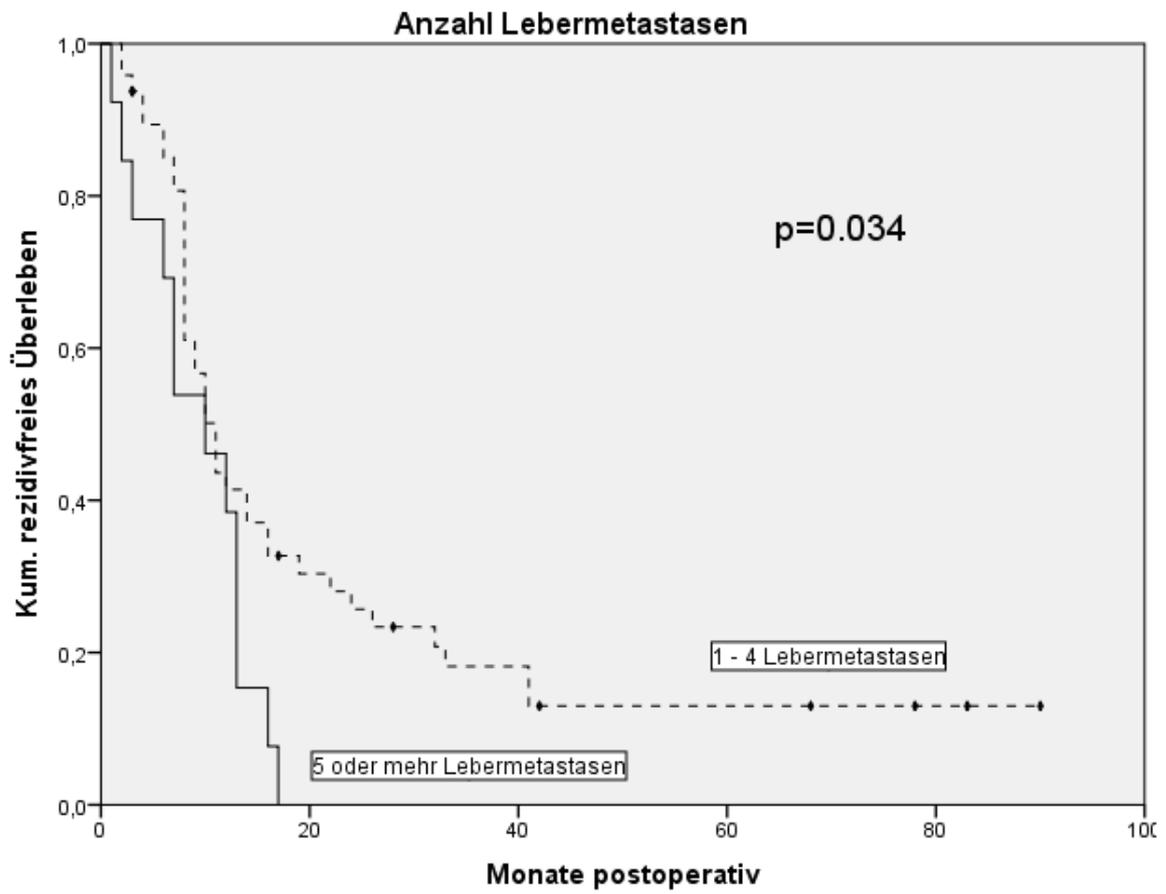
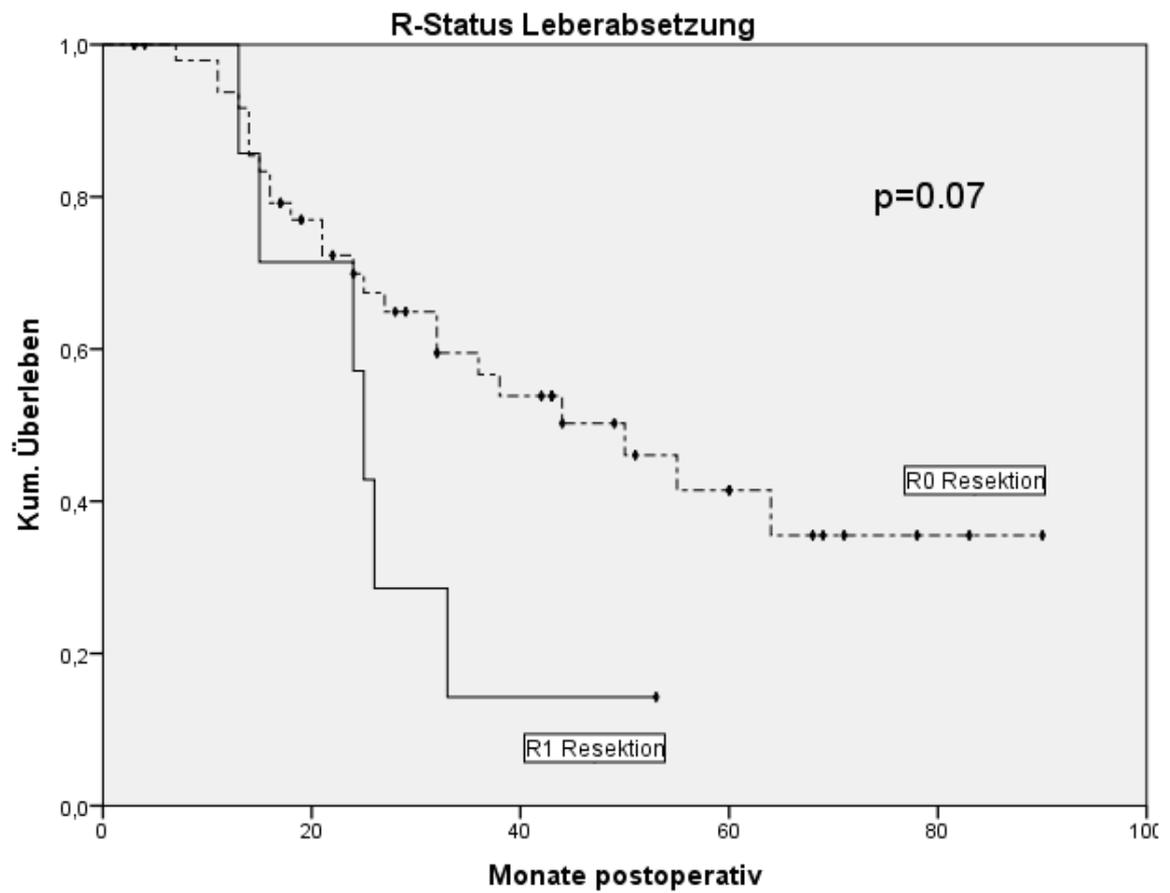


Abbildung 4: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf den Resektionsstatus nach Metastasenabsetzung



### 3.2.2 Behandlungsspezifische Prognoseparameter

Die Analyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn die Dauer der Operation auf unter 400 Minuten begrenzt blieb ( $p=0.050$ ) (siehe Abbildung 5). Die Patienten, deren Operationsdauer weniger als 400 Minuten beanspruchte, zeigten ein mittleres Überleben von 53,92 Monaten, während die Patienten, die einen verlängerten Operationsverlauf von mehr als 400 Minuten aufwiesen, im Mittel 34,70 Monate überlebten (Tabelle 4).

Bei den Patienten mit präoperativen Verfahren zur Leberaugmentation wie eine portalvenöse Embolisation, eine *in-Situ*- Splitleberresektion und eine zweizeitige Hepatektomie zeigte sich in der Überlebensanalyse ein tendenziell kürzeres Gesamtüberleben als bei den Patienten, die keine Augmentation benötigten (29 Monate vs 51 Monate) ( $p=0.104$ ). Hier zeigte sich, dass bei Durchführung der genannten Verfahren eine Neigung zu einer verkürzten Überlebenszeit auftrat. Bezüglich des rezidivfreien Überlebens unter Anwendung dieser Verfahren war ein ähnlicher Trend vorhanden ( $p=0.114$ ).

Im Gegensatz zu den genannten augmentativen Verfahren (*in-situ Split* und zweizeitige Hepatektomie) zeigte sich, dass bei isolierter Betrachtung der portalvenösen Embolisationen signifikant verkürzte rezidivfreie Intervalle entstanden ( $p=0.028$ ) (siehe Abbildung 6), aber keine Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit resultierten ( $p=0.131$ ). Sollte dieses Verfahren nicht angewendet worden sein, lag die mittlere rezidivfreie Zeit bei 22 Monaten im Vergleich zu acht Monaten bei entsprechender Durchführung.

Bezüglich neoadjuvanter sowie adjuvanter Chemotherapieverfahren zeigten sich in dieser Population keinerlei prognostische Vorteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben ( $p=0.916$  beziehungsweise  $p=0.130$ ). Auch die Durchführung einer Chemotherapie in einer palliativen Therapiesituation war nicht mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ( $p=0.649$ ).

Die Analyse zeigte, dass die Dauer des Krankenhausaufenthalts (siehe Abbildung 7) ein signifikanter prognostischer Parameter für das Überleben war ( $p=0.026$ ). Ein prolongierter Krankenhausaufenthalt von mehr als 21 Tagen war ein Prädiktor für ein kürzeres

Gesamtüberleben. Im Mittel zeigte sich bei einem Aufenthalt von bis zu 21 Tagen eine Überlebenszeit von 53 Monaten im Gegensatz zu 36 Monaten bei prolongiertem Krankenhausaufenthalt. In der Konsequenz prognostizierte ein verlängerter Krankenhausaufenthalt ein kürzeres Überleben von im Mittel 17 Monaten.

Auch zeigte sich, dass die Patienten, die mehr als 21 Tage im Krankenhaus lagen, ein verkürztes rezidivfreies Intervall aufwiesen ( $p=0.045$ ). Die rezidivfreie Zeit dieser Gruppe lag im Mittel bei 14 Monaten wobei ein verkürzter Krankenhausaufenthalt von weniger als 21 Tagen eine Prognoseverbesserung bezüglich des Auftretens eines Rezidivs von im Mittel zehn Monaten bedeutete. Das rezidivfreie Intervall dieses Kollektivs (Krankenhausaufenthalt  $<21$  Tage) betrug entsprechend 24 Monate.

Ebenso zeigte sich die Dauer des Intensivaufenthalts als wichtiger prognostischer Parameter (siehe Abbildung 8). Die Patienten, die mindestens fünf Tage intensivstationäre Betreuung benötigten, wiesen mit im Mittel 22 Monaten eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit auf als die Patienten deren intensivstationäre Zeit  $<5$  Tage entspricht (50 Monate)( $p=0.010$ ). Ebenso zeigte die Gruppe mit einem längeren Intensivaufenthalt ( $\geq 5$  Tage) ein rezidivfreies Intervall von im Mittel acht Monaten, während die Patienten, die kürzere Zeit intensivstationäre Behandlung benötigten ( $<5$  Tage), im Mittel ein rezidivfreies Intervall von 22 Monaten aufwiesen ( $p=0.052$ ).

Auch stellte sich heraus, dass die Durchführung einer Trisegmentektomie im Vergleich zu anderen operativen Verfahren prognostisch ein signifikant verkürztes rezidivfreies Intervall zur Konsequenz hatte (10 Monate vs. 27 Monate) ( $p=0.010$ ).

Vorausgesetzt, ein Rezidiv trat auf, war die erneute Resektion des Rezidivs (siehe Abbildung 9) mit einem signifikanten Vorteil bezüglich der Überlebenszeit assoziiert ( $p=0.029$ ). Die Patienten, die trotz Rezidiv keine erneute Operation erhielten, lebten im Mittel 32 Monate. Demgegenüber wies eine erneute Resektion wie im Fall der zweiten Gruppe im Mittel ein Überleben von 47 Monaten auf.

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Operationsdauer

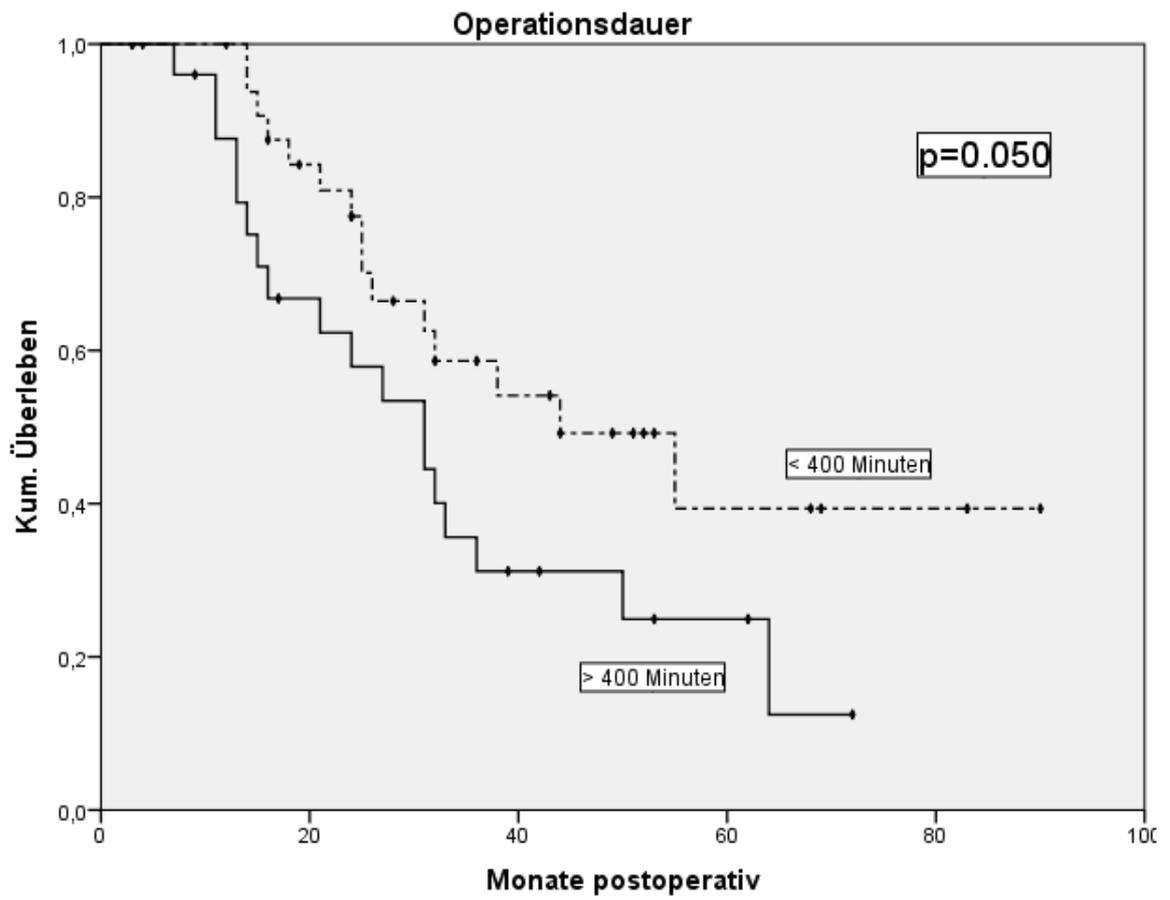


Abbildung 6: rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Durchführung einer Pfortaderembolisation

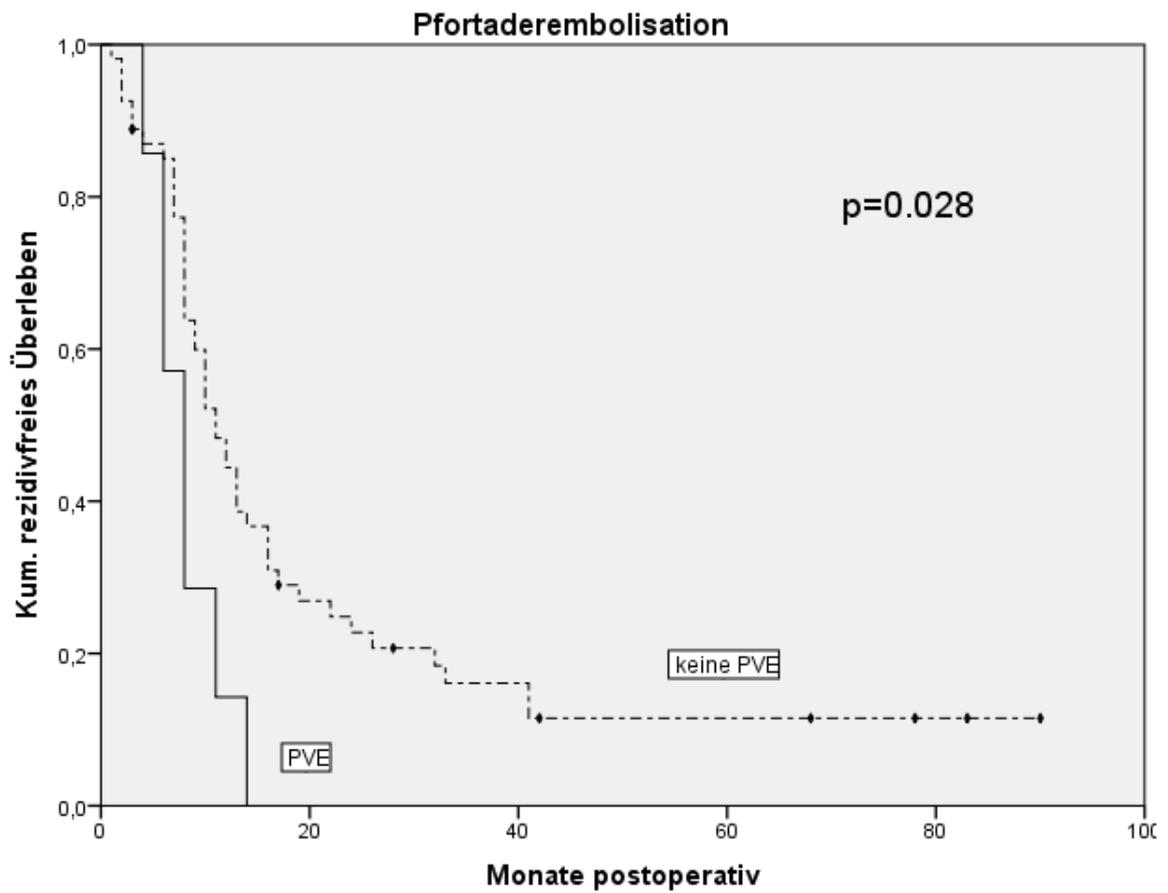


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

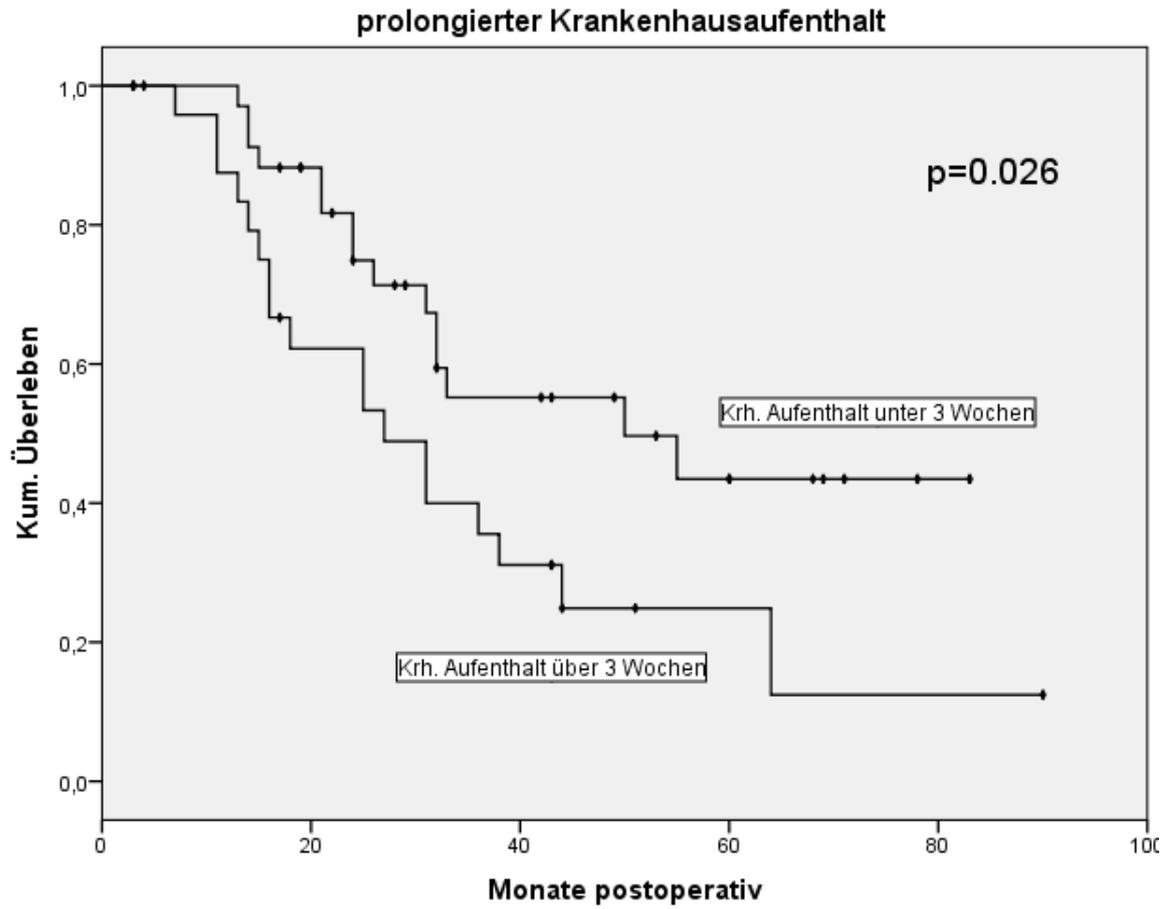


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Dauer des Intensivaufenthaltes, ICU = intensive care unit

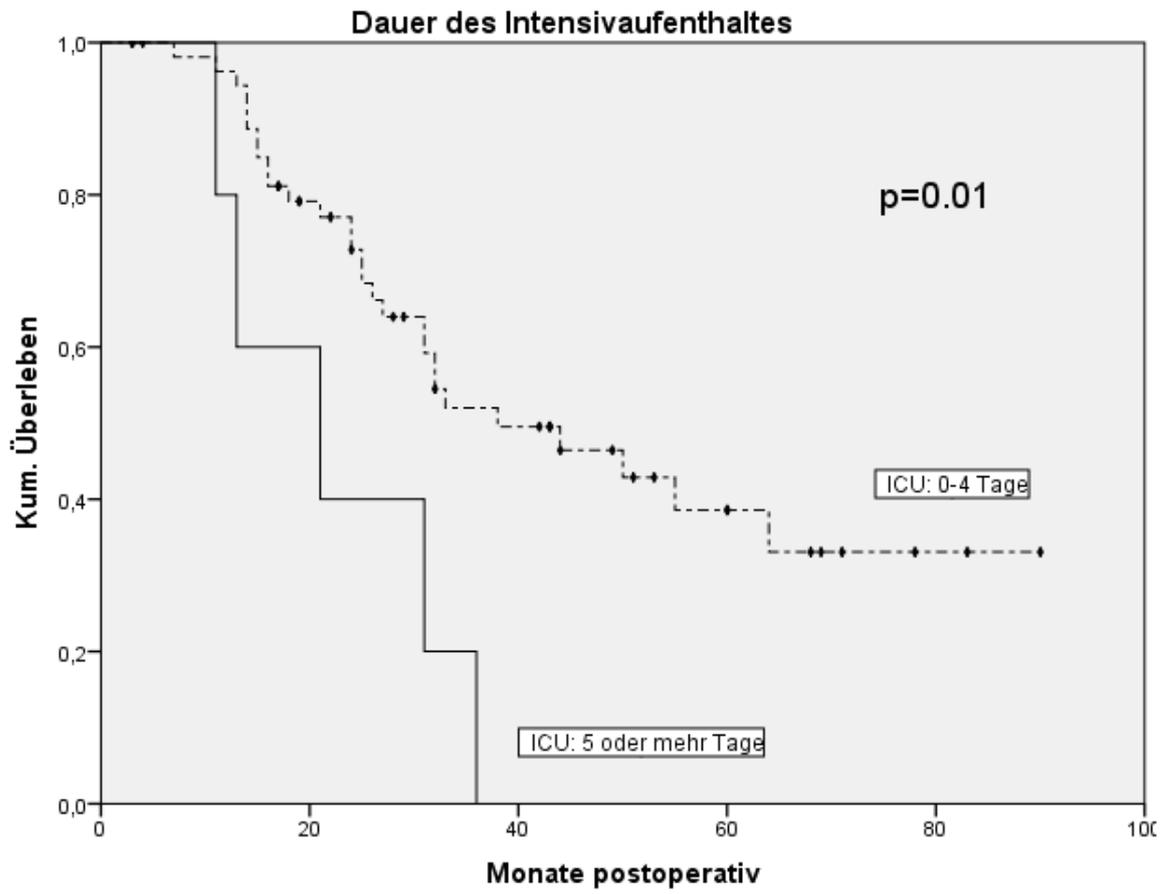
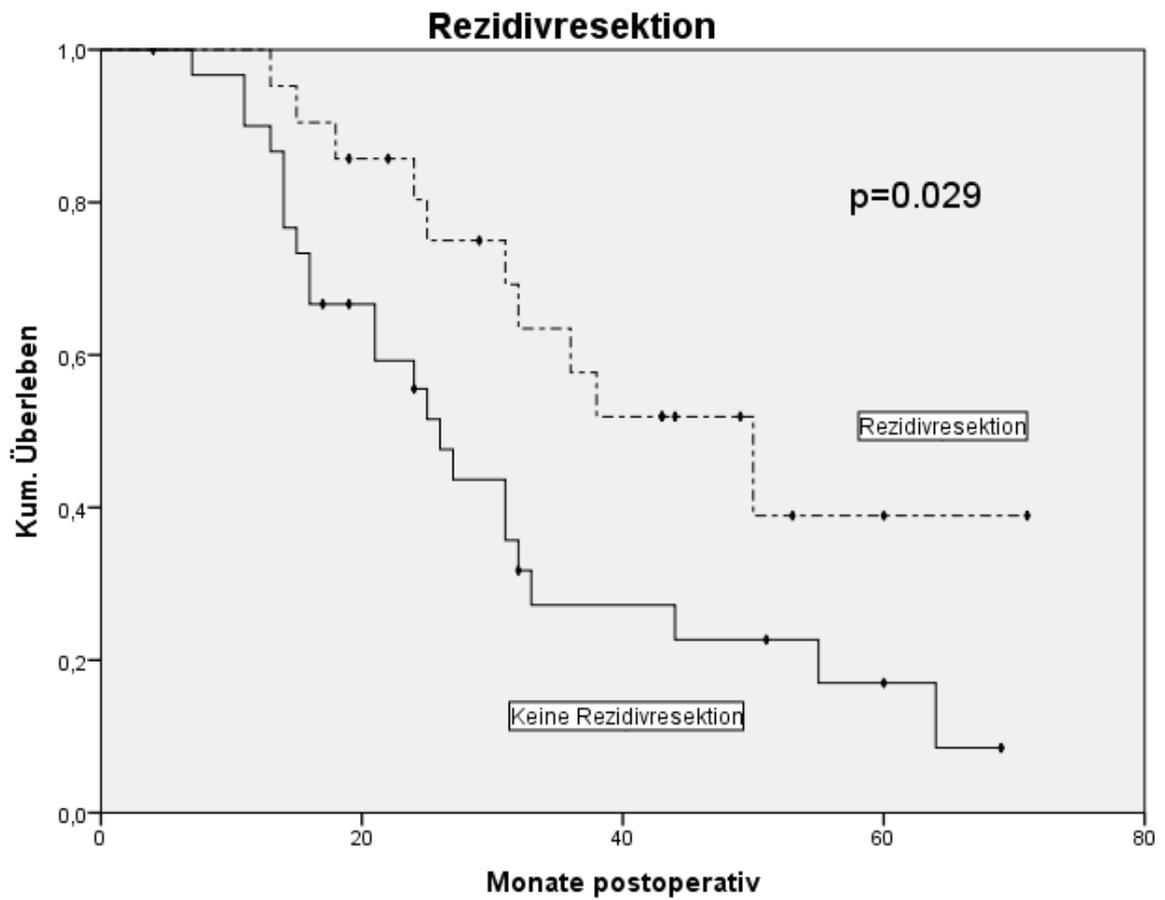


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Durchführung einer erneuten Resektion im Fall eines Rezidiveintrittes



**Tabelle 4: signifikante Parameter des Gesamtüberlebens**

Parameter	Mittleres Gesamtüberleben (Monate)	p (Chi- Quadrat)
<b>Krankenhausaufenthalt</b>		
<21 Tage	53,00	
≥21 Tage	36,46	0.026
<b>Intensivaufenthalt</b>		
<5 Tage	50,18	
≥5 Tage	22,40	0.010
<b>Rezidivmetastasenresektion</b>		
ja	46,86	
nein	31,56	0.029
<b>Operationszeit</b>		
<400 Minuten	53,92	
>400 Minuten	34,70	0.050

**Tabelle 5: signifikante Parameter des rezidivfreien Überlebens**

Parameter	Mittleres rezidivfreies Überleben (Monate)	p (Chi- Quadrat)
<b>Anzahl Metastasen</b>		
<5 Metastasen	23,41	
≥5 Metastasen	9,23	0.034
<b>Krankenhausaufenthalt</b>		
<21 Tage	23,81	
≥21 Tage	14,24	0.045
<b>Intensivaufenthalt</b>		
<5 Tage	21,50	
≥5 Tage	7,50	0.052
<b>PVE</b>		
erhalten	8,14	
nicht erhalten	21,97	0.028
<b>Trisegmentektomie</b>		
ja	10,40	
nein	26,70	0.010

**Tabelle 6: nicht- signifikante Parameter bezogen auf das Gesamtüberleben (Auswahl)**

Parameter	Gesamtüberleben (Monate)	p (Chi- Quadrat)
<b>Alter</b>		
<65 Jahre	40,42	0.937
≥65 Jahre	46,93	
<b>Tumordurchmesser</b>		
< 5cm	50,69	0.187
≥5 cm	38,61	
<b>Ausdehnung</b>		
unilobär	50,33	0.244
bilobär	43,30	
<b>Zeitpunkt</b>		
synchron	51,67	0.202
metachron	37,88	
<b>extrahepatische Metastasen</b>		
nein	35,99	0.135
ja	47,46	
<b>Komplikationen allgemein</b>		
nein	50,08	0.259
ja	43,36	
<b>neoadjuvante Chemotherapie</b>		
nicht erhalten	45,04	0.879
erhalten	41,11	
<b>adjuvante Chemotherapie</b>		
nicht erhalten	38,97	0.144
erhalten	46,41	
<b>palliative Chemotherapie</b>		
nicht erhalten	37,66	0.871
erhalten	57,34	
<b>Leberinsuffizienz</b>		
nein	48,95	0.491
ja	31,75	
<b>Weite der Absetzung</b>		
<1 cm	43,59	0.736
>1 cm	45,50	
<b>OP- Art</b>		
Hemihepatektomie rechts	52,73	0.501
Hemihepatektomie links	43,80	
Trisegmentektomie	33,92	
Hemihepatektomie rechts erweitert	30,57	
Hemihepatektomie links erweitert	25,00	
Segmentkombination	51,48	
<b>OP- Art</b>		
anatomisch	46,21	0.550
nicht- anatomisch	42,99	

### **3.2.3 Multivariate Analyse:**

In der multivariaten Analyse, unter Einschluss gängiger prognostisch relevanter Parameter (Tabelle 7), stellte sich in unserem Kollektiv als einziger unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben die Dauer des intensivstationären Aufenthalts dar ( $p= 0.050$ ).

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens (Tabelle 8) stellte sich ebenfalls nur ein Parameter deutlich als unabhängiger Faktor dar. Als ein prognostischer Risikoparameter wurde hier die Anzahl der Metastasen identifiziert. Die Gruppierung in ein bis vier Metastasen gegenüber fünf und mehr Metastasen war in diesem Fall ein Parameter mit prognostischer Signifikanz ( $p=0.023$ ).

**Tabelle 7: multivariate Analyse bezogen auf das Gesamtüberleben**

	Gesamtüberleben		
	p	RR	95% KI
Dauer Krankenhausaufenthalt (<21d vs. ≥21 d)	0.357	1,460	[0,652-3,270]
Dauer Intensivaufenthalt (<5d vs. ≥5d)	0.050	1,293	[1,000-1,671]
bilobäre Metastasen	0.735	1,195	[0,426-3,349]
adjuvante Chemotherapie Metastasen	0.222	1,644	[0,740-3,651]
atypische vs. anatomische Resektion	0.362	0,606	[0,207-1,780]
Lymphknoten- Status	0.216	0,939	[0,850-1,038]
Tumor Durchmesser (<5cm vs. ≥5 cm)	0.081	1,968	[0,921-4,205]
Grading Metastasen	0.706	1,024	[0,905-1,159]

**Tabelle 8: multivariate Analyse bezogen auf das rezidivfreie Überleben**

	rezidivfreies Überleben		
	p	RR	95% KI
Dauer Krankenhausaufenthalt (<21d vs. ≥21 d)	0.268	1,409	[0,769-2,582]
Dauer Intensivaufenthalt (<5d vs. ≥5d)	0.768	0,975	[0,823-1,155]
Anzahl Metastasen (<5 vs. ≥5)	0.023	2,221	[1,117-4,416]
Resektionsrand (RO vs. R1)	0.310	0,924	[0,790-1,076]
PVE	0.063	2,520	[0,952-6,671]

## 4. Diskussion

### 4.1 Paradigmenwechsel der Operationsindikation

Exakte anatomische Kenntnisse über den segmentalen Aufbau ermöglichten Claude Couinaud Mitte des 20. Jahrhunderts als einem der Ersten eine „kontrollierte“ Hepatektomie durchzuführen. Durch eine genaue Kartierung hepatischer Strukturen ist die Chirurgie heute im Stande Tumoren zu entfernen, die früher als irresektabel galten(5).

Eine dem Couinaud'schem Prinzip ähnliche Einteilung der Lebersegmente anhand der Portalvenen bestätigten auch Goldsmith und Woodburne 1957. Die Zunahme anatomischer Kenntnisse durch eine Vielzahl an Wissenschaftlern und deren Einbindung in chirurgische Vorgehensweisen bewirkte eine Abnahme der Mortalität nach Leberoperationen im Allgemeinen von 15% in den sechziger Jahren (44) auf 2–3,5% in der heutigen Zeit(23, 45, 46).

Henri Bismuth erörtere 2014 inwiefern Couinauds Konzept der Leberanatomie einen Stellenwert in dem heutigen Verständnis moderner Therapiestrategien einnimmt. Während früher vor allem onkologisch radikale anatomische Leberresektionen im Vordergrund standen, werden nun weniger radikale, sondern vermehrt Parenchym- sparende und atypische Leberresektionen durchgeführt. Operationen bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen, schwächeren Patienten und häufigere Re- Operationen bei möglichst geringen Komplikationsraten und möglichst volumensparenden Leberresektionen spiegeln die Tendenzen dieser Entwicklung wider. Die Ansprüche der modernen Chirurgie, möglichst Parenchym- sparende Eingriffe durchzuführen, übertreffen die einstige acht-Segment- Unterteilung von Couinaud. Dies bietet laut Bismuth die Möglichkeit sich mehr auf die Individualität eines Krankheitsfalles einzulassen und vermehrt Rezidivresektionen durchzuführen(47).

Die Tatsache, dass ein breiteres Patientenspektrum sowohl mit multiplen hepatischen Filiae, stattgehabten extrahepatischen Tumorkläsionen oder komplexen Komorbiditäten Zugang zur Leberresektion findet zeigt einen Paradigmenwechsel. Pawlik et al. beschrieben in diesem Rahmen, dass früher die Entscheidung zur Leberresektion von den Parametern der Metastasen definiert wurde. So galt früher der Nachweis von  $\geq 4$

Metastasen, ein tumorfreier Absetzungsrand an der Leber von weniger als 1cm oder das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen als Kriterien für Inoperabilität.

Diese starren Grenzen seien in heutiger Zeit überwunden. Es stelle sich aber primär die Frage: Ist eine kurative R0- Resektion technisch möglich? Kann ein ausreichendes Leberrestparenchym erhalten werden(48)?

So bestätigte auch eine 2011 veröffentlichte Studie(21), dass die Kriterien für eine Resektabilität mit guten Ergebnissen erweitert wurden und in neuerer Zeit mehr Patienten mit ausgedehnteren Krankheitsstadien, Komorbiditäten und höherem Alter eine Metastasenresektion erhielten.

Das Alter stellt bezüglich der Operationsindikation auch kein Hindernis mehr dar. Das Drei- Jahres- Gesamtüberleben war laut einer 2010 veröffentlichten Studie zwar bei Patienten unter 70 Jahren besser, unterschied sich aber nicht signifikant zwischen den Altersgruppen 70 bis 75, 75 bis 80 und über 80. Allenfalls stellte sich in diesen Gruppen nur eine leicht erhöhte Rate an postoperativer Mortalität und Morbidität dar(43). Somit bekräftigt diese Aussage die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse (Tabelle 6), wobei das Alter keine Kontraindikation für eine Operation darstellen sollte. Diese Erkenntnis ist vor allem von besonderer Bedeutung, betrachtet man den aktuell immer weiter steigenden Trend einer höheren Lebenserwartung(8).

Auch die hier vorliegende Arbeit konnte diese Ergebnisse bestätigen (Tabelle 6). So zeigten beispielsweise Metastasenparameter wie der Maximaldurchmesser  $\geq 5$  cm ( $p=0.187$ ), extrahepatische Tumorkläsionen ( $p=0.135$ ) oder ein Tumorabsetzungsrand  $< 1$ cm ( $p=0.736$ ) keinerlei Signifikanz in der Überlebensanalyse. Ebenso konnte eine Prognoseverschlechterung durch die Überschreitung der Altersgrenze ( $\geq 65$  Jahre) nicht festgestellt werden ( $p=0.937$ ).

Obwohl einige wenige Parameter wie zum Beispiel die Metastasenanzahl prognostisch negativ für das rezidivfreie Überleben assoziiert waren, ist eine technisch anspruchsvolle operative Therapie in der überwiegenden Anzahl der Fälle onkologisch sinnvoll.

## 4.2 Chemotherapie

An dieser Stelle stellt sich dennoch die Frage, welche möglichen Alternativen zur Operation gegeben sind. Padman et al. diskutierten 2013 den Stellenwert von chemotherapeutischen Verfahren und operativer Therapie. Während bei rein operativ behandelten Patienten eine Drei- Jahres Überlebensrate von 73,8% erzielt werden konnte, zeigte sich bei den allein chemotherapeutisch behandelten Patienten ein Drei- Jahres-Überleben von 19,5%(49). Hier muss jedoch bei retrospektivem Studiendesign von einem Selektionsbias ausgegangen werden. Dennoch zeigen diese Daten, dass die Patienten, die einer operativen Therapie zugänglich sind, hiervon hinsichtlich ihrer Prognose zu profitieren scheinen.

Hinsichtlich der Durchführung adjuvanter Chemotherapieverfahren nach Lebermetastasenresektion fand sich in der Publikation von Brandi et al., dass eine adjuvante Chemotherapie zu empfehlen ist, da sich gezeigt hat, dass vor allem das rezidivfreie Überleben dadurch verbessert wurde(50). Auch Tranchart et al. bestätigten, dass eine adjuvante Therapie die Gesamtüberlebenszeit sowie das rezidivfreie Überleben verbesserte(40).

Übereinstimmend mit Portier et al.(51) zeigte die Analyse der Daten für das hier vorliegende Patientenkollektiv lediglich einen Trend (Tabelle 6) zu einem verbesserten Gesamtüberleben durch die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, jedoch konnte auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Ein Grund für diese Nichtsignifikanz könnte sicherlich in der mit 53,7% relativ geringen Durchführungsrate von adjuvanten Chemotherapiemaßnahmen für das hier vorliegende Patientenkollektiv liegen (Tabelle 2). Bei perioperativer Morbidität und zum Teil auch dadurch bedingten verlängerten Krankenhausaufenthalten, fiel die Entscheidung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie signifikant zurückhaltender aus ( $p= 0.037$  bzw  $p= 0.036$ ). Dies ist am ehesten dem reduzierten Allgemeinzustand dieser Patienten zuzuschreiben (Tabelle 3). Inwiefern dieser Umstand des Verzichts auf eine adjuvante Chemotherapie sich auf das Gesamtüberleben prognostisch nachteilig auswirkt, kann anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend beurteilt werden(12, 52, 53).

Präzise Aussagen über den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie können an dieser Stelle auf Grundlage der hier vorliegenden Daten nicht getroffen werden. Für eine Untersuchung des Chemotherapieeffekts ist das hier vorgestellte Patientenkollektiv zu klein und ein zu geringer Anteil an Patienten erhielt dieses zusätzliche Therapieverfahren. Auch waren die eingesetzten Substanzen nicht einheitlich oder wurden in Kombination verabreicht, was eine genaue einheitliche Aussage über deren Effekt zusätzlich erschwert.

Die Bedeutung von neoadjuvanten chemotherapeutischen Verfahren wurde in einer 2013 veröffentlichten Studie diskutiert, die explizit sowohl R0- als auch R1- resezierte Patienten einbezog. Hier zeigte sich, dass deren Durchführung signifikant mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert war(40). Hierbei bleibt zu bedenken, dass die Patienten, die dort neoadjuvant eine Chemotherapie erhielten, teilweise irresektable Metastasen aufwiesen, sodass hier ohnehin von einer schlechteren Prognose auszugehen ist und eine eindeutige Aussage über den prognostischen Nutzen daher hier vermutlich verzerrt ist.

John et al. sahen durch den Erhalt von neoadjuvanten Chemotherapien ähnliche Überlebensraten wie bei den Patienten, die keine präoperative Chemotherapie erhielten(54).

Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend konnte auch die hier vorliegende Arbeit keinen prognostischen Effekt nach dem Erhalt von neoadjuvanten chemotherapeutischen Verfahren feststellen. Allerdings wurde diese Therapie lediglich bei 39,4% der Patienten durchgeführt, sodass angesichts dieser geringen Fallzahl statistische Untersuchungen nur eine geringe Aussagekraft haben.

Demgegenüber offenbarten Adam et al. die Relevanz einer neoadjuvanten Chemotherapie, wo gezeigt wurde, dass 12,5% der initial nicht resektablen Lebermetastasen durch eine neoadjuvante Chemotherapie in ihrer Ausprägung minimiert werden konnten, sodass eine Operation mit kurativer Intention möglich wurde. Durch diese Therapie konnte dann ein Fünf- bzw. Zehn- Jahres- Überleben von 33% beziehungsweise 23 % erzielt werden(13).

In einer anderen Studie zeigte sich, dass insbesondere bei den Patienten, die eine Progression in der Tumorausdehnung unter einer neoadjuvanten Chemotherapie aufweisen, mit einem signifikant schlechterem Überleben zu rechnen ist. In diesem Rahmen wurde diskutiert, dass der Therapieansatz einer potentiell kurativen Resektion in vielen Fällen nur dann zu einem verlängerten Überleben führt, wenn bei der neoadjuvant durchgeführten Chemotherapie keine Tumorprogression auftritt. So postulierte diese Studie, dass eine

Tumorprogression unter Chemotherapie eventuell sogar eine Kontraindikation zur Operation darstellen könnte. Anzumerken sei zu dieser Studie zusätzlich, dass in der Gruppe, die eine Progression der Krankheit unter Chemotherapie aufwies, signifikant mehr metachrone Metastasen und höhere Tumormarker erfasst wurden(55).

Nordlinger et al. stellten hingegen in einer 2008 veröffentlichten Studie dar, dass das progressionsfreie Überleben durch eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie signifikant bessere Ergebnisse als eine alleinige operative Resektion erreichte. Dennoch sei zu berücksichtigen, dass bei Erhalt einer Chemotherapie signifikant häufiger perioperative Komplikationen auftraten(56).

### 4.3 Risikostratifizierung

Verschiedene Studien versuchten einen Score zu definieren, der eine Risikostratifizierung der Patienten bezüglich Operabilität und Prognose mittels sehr unterschiedlicher Parameter ermöglichen soll.

Das wahrscheinlich bekannteste Schema zur Risikostratifizierung von Lebermetastasen bei Kolorektalkarzinom entwickelten Fong et al. 1999: Der sogenannte Fong- Score.

Fong et al. entwickelten eine Risikobewertung mittels eines Punktesystems, welches einen Prädiktor für ein vermindertes Gesamtüberleben darstellen soll(39). Von den fünf Kriterien, die in Fongs Arbeit als prognostisch ungünstig angesehen wurden, konnte lediglich die Anzahl der Metastasen in dieser Studie bestätigt werden.

Allerdings zeigte es sich hier nur für das rezidivfreie Intervall, dass der Nachweis von mehr als fünf hepatischen Filiae einen signifikanten prognostischen Einfluss hatte. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war dieser Einfluss jedoch nicht mehr nachweisbar.

Ein Grund hierfür könnte gegebenenfalls in der Durchführung einer palliativen Chemotherapie oder einer erneuten Rezidivresektion liegen, durch die das Gesamtüberleben möglicherweise verlängert worden sein könnte.

Da überraschenderweise nur die Anzahl der Metastasen und auch nur für das rezidivfreie Überleben von prognostischer Relevanz waren, relativieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit die Aussage der Risikoprofilstudie von Fong et al..

Im Gegensatz zur „Fong- Studie“ erwiesen sich weder der Maximaldurchmesser, das Zeitintervall bis zur Metastasierung, noch der Lymphknotenstatus des Primärtumors in der vorliegenden Analyse als prognostisch relevant. Stattdessen waren mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bzw. der Operationszeit klinische bzw. operationsspezifische Parameter von Bedeutung.

Somit scheint das eigentliche Operationstrauma in Verbindung mit dem postoperativen Krankenhausaufenthalt von entscheidender Bedeutung zu sein. Eventuell ist vor allem der kurzfristige postoperative Verlauf entscheidender für die onkologische Prognose als bisher angenommen.

So könnten durch ein ausgeprägtes chirurgisches Trauma vermehrt Entzündungsmediatoren freigesetzt werden, die zu einer Schwächung des Immunsystems führen(57). Der daraus resultierende verminderte Allgemeinzustand könnte gegebenenfalls

dann auch dafür verantwortlich sein, dass adjuvante Chemotherapien seltener durchgeführt werden oder diese durch auftretende Komplikationen abgebrochen werden müssen.

Ebenfalls konnte das Zeitintervall zur Metastasierung, welches in der „Fong- Studie“ als weiterer Risikoparameter identifiziert wurde, in der hier vorliegenden Studie nicht als prognostischer Parameter bestätigt werden (Tabelle 6). Übereinstimmend konnten andere Studien ebenfalls keine signifikante Bedeutung bezüglich der Prognose in der Unterscheidung von metachronem gegenüber synchronem Auftreten der Metastasen feststellen(22, 54, 58).

Jedoch existiert weiterhin kein Konsens über die prognostische Gewichtung von synchronem gegenüber metachronem Auftreten. So zeigte sich auch in einigen Studien eine prognostische Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei Vorhandensein von synchronen Metastasen(25, 41).

Dem Fong- Score ähnlich zeigten sich auch bei Nordlinger et al. und Iwatsuki et al. vergleichbare Punktescores. Es ist anzumerken, dass es sowohl Gemeinsamkeiten zwischen den ausgewählten Parametern der drei genannten Publikationen gab, aber sich auch Unterschiede in der Auswahl der Parameter zwischen den Studien ergaben. So hielten alle Scores das Zeitintervall zur Metastasierung, die Größe der Tumoren und einen positiven Lymphknotenstatus für prognostisch relevant. Jedoch wurde beispielsweise bei Fong et al., im Gegensatz zu beiden anderen Scores, der R0- Status nicht beachtet. Iwatsuki et al. verzichteten im Scoring der Parameter auf den Tumormarker CEA. Keiner der genannten Scores beinhaltete den postoperativen Verlauf(39, 59, 60).

Eine Besonderheit zeigte sich beim sogenannten Basingstoke Index. Hier entwickelten Rees et al. ein Punktesystem, welches eine gewisse Gewichtung einzelner Parameter vornahm und das Vorhandensein bestimmter Parameter als prognostisch ungünstiger wertete. Ein Befund am hepatischen Resektionsrand (R1) wird beispielsweise mit mehr Scorepunkten (elf Punkte) bedacht als das Vorhandensein eines positiven Lymphknotenstatus bei dem Primärtumor (zwei Punkte). Bei Vorliegen eines besonders hohen prognostischen Risikoindex diskutierten Rees et al. für solch einen Fall alternative Therapieoptionen zur klassischen Tumorsektion zu bedenken(61).

Zwar konnten einzelne Scoreparameter, vor allem von Fong et al. und Iwatsuki et al., in anderen Untersuchungen für eine adäquate Risikostratifizierung bestätigt werden, letztendlich hat sich jedoch bisher kein Score in der klinischen Anwendung durchsetzen

können, was sowohl Reissfelder et al.(62) als auch Zakaria et al.(63) bezüglich einer Transferierbarkeit auf andere Patientenpopulationen zeigen konnten. Im Zuge dieser Arbeit diskutierten Reissfelder et al. in der Folge, dass eine Operationsindikation auf Grundlage von *Scoring*- Systemen nicht zulässig sei.

Diese Aussage konnte durch die hier durchgeführte Datenanalyse bestätigt werden. Der Fong- Score zeigte keine Anwendbarkeit für das hier besprochene Patientenkollektiv.

#### **4.3.1 Metastasen**

Diese Studie zeigte, dass die Anzahl der Metastasen eine wichtige prognostische Information bezüglich des rezidivfreien Überlebens enthält. Patienten mit mindestens fünf Metastasen und mehr, wie es bei diesem Patientenkollektiv bei 19,7% der Fälle auftrat, zeigten ein im Mittel um circa 14 Monate verkürztes rezidivfreies Überleben. Die Anzahl an Metastasen konnte auch in der multivariaten Analyse (Tabelle 8) als unabhängiger Parameter für das rezidivfreie Überleben bestätigt werden ( $p=0.023$ ) (relatives Risiko=2,221).

Andere Studien ergaben ebenfalls, dass die Anzahl der Metastasen zwar nicht entscheidend für das Gesamtüberleben, jedoch viel mehr entscheidend für das rezidivfreie Überleben sei. So zeigten Tsai et al. 2007, dass die Anzahl der Metastasen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, jedoch ein signifikant verkürztes rezidivfreies Intervall bei einer Anzahl von mehr als drei Metastasen zu erwarten sei(64).

Auch eine 2013 veröffentlichte Studie bestätigte, dass mehr als drei Lebermetastasen ein signifikant verkürztes krankheitsfreies Überleben bedeuteten(40). Ebenso identifizierten Laurent et al. die Anzahl an Metastasen in der multivariaten Analyse für das krankheitsfreie Überleben als prognostische Parameter von hoher Signifikanz(41).

Die Studie von Fong et al. wies bereits 1999 auf, dass, wie schon erwähnt, die Anzahl der Metastasen wesentlich zur Prognose des Patienten beiträgt. Hier wurde ab einer Anzahl von mehr als einer Metastase ein prognostischer Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens gesehen(39). Sowohl Adam et al.(43) als auch Iwatsuki et al.(60) wie auch der Basingstoke Index sahen eine prognostische Relevanz bei drei Metastasen(61).

Die Vermutung, dass, ab einer Anzahl von fünf Metastasen ein vermindertes Überleben prognostiziert werden kann, konnte auch durch Tanaka et al. 2008 bekräftigt werden. Diese Studie wies ein Kollektiv von 85 Patienten auf, deren jeweilige Anzahl an Metastasen mindestens vier betrug. In der multivariaten Analyse stellte sich bei Tanaka et al. heraus, dass sich die Anzahl von Metastasen ( $\leq 5$  vs.  $> 5$ ) als einziger signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Überlebens darstellt(65).

Shimada et al. zeigten 2004 ergänzende Ergebnisse. Das in drei Gruppen unterteilte Patientenkollektiv zeigte in der Gruppe mit bilobär gelegenen Metastasen mit über fünf Leberherden keine signifikant schlechteren Fünf- Jahres- Überlebensraten. Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe, mit nur einem befallenen Leberlappen zeigte sich signifikant besser als in den Gruppen mit bilobärem Befall(24).

Die prognostische Bedeutung der Metastasenanzahl spiegelt sich in einer Zehnjahresstudie wider. Hier überlebte kein Patient mit mehr als drei Lebermetastasen oder lokaler Metastaseninfiltration die gesamten zehn Beobachtungsjahre(25).

Erwähnenswert bleibt ein Ergebnis dieser Studie, das besagt, dass unabhängig von der Anzahl der Metastasen der Status einer bilobären Lebermetastasenausssaat keine prognostische Relevanz zeigte. Diese Aussage wird von bereits durchgeführten Studien unterstützt(46).

#### **4.4 Überlebensanalyse des Hochrisikokollektivs- prognostische Relevanz**

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse sind mit einer Drei- beziehungsweise Fünf- Jahres Überlebensrate von 49% beziehungsweise 35% vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Publikationen bei denen ein Hochrisikoprofil nicht explizit erwähnt wurde. Dementsprechend ist es überraschend, dass vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten, obwohl bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit einem Hochrisikoprofil schlechtere Ergebnisse zu erwarten gewesen wären.

Beispielsweise zeigte sich für bilobäre Lebermetastasen ebenfalls ein vergleichbares Fünf- Jahres- Überleben von 30%(66).

Eine andere Publikation wies eine Drei- und Fünf- Jahresüberlebensrate von 42,1% und 23,1% auf(25), wobei deren Patientenkollektiv kein Hochrisikoprofil aufwies.

Eine weitere 2009 veröffentlichte Studie zeigte eine Drei- beziehungsweise Fünf- Jahresüberlebensrate von 52% bzw. 25%, obwohl bei allen Patienten des Studienkollektivs eine PVE durchgeführt werden musste, sodass hier von einem ausgedehnten lebermetastatischem Befall mit entsprechendem Hochrisikoprofil auszugehen ist(67).

Es gibt auch andere Literaturangaben, die bessere Überlebensraten zeigen. De Haas et al. beschrieben ein Drei- und Fünf- Jahres- Überleben von 69% und 58%(21). Anzumerken ist hier, dass dieses Patientenkollektiv ebenfalls nicht als Hochrisikoprofil- Kollektiv charakterisiert wurde.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass auch Patienten mit einem Hochrisikoprofil von einer operativen Therapie offensichtlich profitieren. Dabei stellt sich jedoch die Frage, ob es bestimmte Befundkonstellationen gibt, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind und bei der Therapieentscheidung gesondert berücksichtigt werden sollten.

#### 4.5 Stellenwert des Operationsausmaßes

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie legte dar, dass eine Operationszeit von über 400 Minuten ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben impliziert ( $p=0.050$ ). Gründe für eine verlängerte Operationszeit sind vielfältig und können durch intraoperative Komplikationen, schwierige Tumorlokalisation, multiple Herde und Nachresektionen bei nicht-tumorfrem Schnellschnittbefund bedingt sein. Für diese Studie korrelierte lediglich die Durchführung einer biliodigestiven Anastomose statistisch signifikant mit einer verlängerten Operationsdauer ( $p=0.027$ ). Die verlängerte Operationszeit mag auch mit der Anzahl von Metastasen zusammenhängen. Wie sich zeigte, besteht ein signifikanter Zusammenhang in der Durchführung einer atypischen Zusatzresektion falls mehr als fünf Metastasen vorhanden waren ( $p=0.025$ ). So scheint die intraoperative Belastung von gewisser Relevanz für den Patienten zu sein, was allerdings nicht in der Ausdehnung der Resektion begründet zu sein scheint.

Auch korrelierte die Operationsdauer signifikant mit der Länge des postoperativen intensivstationären Aufenthalts ( $p=0.023$ ), welcher wiederum ebenfalls mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Hier sei erneut zu betonen, dass sich die prognostische Bedeutsamkeit eines prolongierten intensivstationären Aufenthaltes in der multivariaten Analyse bestätigt hat und dieser Faktor als unabhängiger prognostischer Indikator für das Gesamtüberleben identifiziert wurde. Dies verdeutlicht an dieser Stelle die Bedeutung des Ausmaßes der intraoperativen Belastung für den kurzfristigen postoperativen Verlauf.

Dass sich eine verlängerte Operationszeit negativ auf den postoperativen Verlauf auswirkt, kann verschiedene Gründe haben. Hierbei können ein gesteigerter Flüssigkeits- und Wärmeverlust über ein eröffnetes Peritoneum als auch ein erhöhter Blutverlust einen postoperativ schlechten Allgemeinzustand und somit gegebenenfalls eine verminderte Immunabwehrlage bedingen.

Eine berühmte Studie von Kurz et al. verdeutlichte bereits 1996 die Relevanz des Wärmemanagements für das Immunsystem. So zeigte sich in dieser Studie an darmoperierten Patienten, dass mit einem intraoperativen Wärmeverlust signifikant häufiger Wundinfektionen und verlängerte Krankenhausaufenthalte einhergingen(68).

In der vorliegenden Studie wies das Ausmaß der durchgeführten Operation und die Unterscheidung in nicht-anatomischer gegenüber anatomischer Resektion keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben auf ( $p=0.501$  beziehungsweise  $p=0.550$ )

(Tabelle 6). Auch atypische Zusatzresektionen zeigten kein höheres Komplikationspotential ( $p=0.799$ ), sodass deren Durchführung als sichere und volumensparende Methode zur Metastasenresektion gewertet werden kann.

Finch et al. bestätigten 2007 übereinstimmend, dass eine anatomische Resektion im Vergleich zu einer nicht- anatomischen Resektion keine Unterschiede im Fünf- Jahres-Überleben bedingt(45).

Auch in einer 2008 veröffentlichten Studie konnte in dem reinen Ausmaß der Leberresektion (*major-* vs. *minor-* Resektion) kein signifikanter Einfluss auf das krebsspezifische Überleben gefunden werden(61).

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen erwies es sich in der Studie von Finch et al., dass zusätzliche atypische Zusatzresektionen bei Hemihepatektomien ein schlechteres Langzeitüberleben zur Konsequenz hatten. Allerdings zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikant ungünstiger Einfluss durch multiple hepatische Filiae, die wiederum mit der Durchführung atypischer Zusatzresektionen korrelierten, sodass der prognostische Effekt am ehesten auf die zu Grunde liegende Metastasenanzahl zurückgeführt wurde.

In der hier vorliegenden Studie wird das Ausmaß des Volumenverlustes bei Trisegmentektomien verdeutlicht durch eine positive Korrelation der Trisegmentektomien mit Metastasen, die größer als 5 cm sind ( $p=0.016$ ). Hier wiesen 11 von 15 Trisegmentektomien Metastasen auf, deren Maximaldurchmesser über 5 cm lag. Nur vier Patienten, die diese Operation erhielten, hatten Metastasen, die kleiner als 5 cm waren. Vergleicht man das rezidivfreie Überleben von Trisegmentektomien im Vergleich zu allen anderen Operationsarten zeigt sich eine verkürzte Zeitspanne bis zum Rezidiveintritt nach einer Trisegmentektomie ( $p=0.01$ ). So lag das mittlere rezidivfreie Überleben bei zehn Monaten nach Trisegmentektomie und bei 27 Monaten ohne Trisegmentektomie (Tabelle 5).

Die Analyse ergab ebenfalls, dass Trisegmentektomien mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt korrelierten ( $p=0.001$ ) (Tabelle 3), welcher ebenfalls Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nahm. Ein unabhängiger prognostischer Einfluss der Trisegmentektomie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Spekulativ könnte ein Erklärungsansatz für den verlängerten Krankenhausaufenthalt in der Größe des

Operationstraumas liegen, welches über eine Verschlechterung des Allgemeinzustands zu einer Immunsuppression und somit zu einem verfrühten Rezidiv führen könnte.

Durch bereits durchgeführte Studien wurde bestätigt, dass nach operativem Trauma bei Tumorresektionen durch Mediatoren und Kortikosteroide eine massive postoperative Immunsuppression hervorgerufen wird. Faktoren, die mit der Schwere der Immunsuppression korrelieren, sind zum einen das Ausmaß der Operation zum anderen aber auch verabreichte Opiode, Bluttransfusionen und Anästhetika. Diese Immunsuppression zum Beispiel von Makrophagen und Natürlichen Killerzellen sei entscheidend, da so die Eliminierung von Tumorzellen beeinträchtigt werde(57). So können durch die erzeugte Immunsuppression schlafende Mikrometastasen und residuelle Tumorzellen aktiviert werden, wodurch die unmittelbare postoperative Phase von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Rezidiven sei(69, 70).

Zum anderen zeigte sich, dass in der Wundheilungsphase nach Operationen und der damit einhergehende Angiogenese das Signalmolekül VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) zur Aktivierung von Mikrometastasen beziehungsweise gesteigertem Tumorwachstum beiträgt(57, 70).

#### **4.5.1 portalvenöse Embolisation**

Bekannterweise können ausgedehnte Lebermetastasenresektionen nur dann durchgeführt werden, wenn postoperativ eine entsprechende funktionelle hepatische Reservekapazität von mindestens 25% zur Verfügung steht(27). Häufig ist die resultierende Restleber zum Beispiel nach Trisegmentektomie nicht ausreichend, sodass Leber- augmentative Verfahren zur Anwendung kommen, um durch Induktion einer Leberhypertrophie auf der gesunden Seite eine operative Therapie doch noch zu ermöglichen. Mit 11,9% stellte die portalvenöse Embolisation (PVE) den größten Anteil volumenvergrößernder Verfahren dar.

Überraschenderweise zeigte sich in der hier vorliegenden Studie, dass bei Durchführung einer PVE zur Leberaugmentierung ein um im Mittel 13,8 Monate signifikant verkürztes rezidivfreies Überleben vorlag ( $p=0.028$ ) (Tabelle 5).

Entsprechend wurden in einer 2012 veröffentlichten Studie von Hoekstra et al. Risiko und Nutzen einer präoperativen PVE diskutiert. Es zeigte sich hier ein stärkeres präoperatives Tumorwachstum und eine höhere Rate an Tumorneubildungen in der residuellen Leber bei Patienten, die eine PVE erhielten. Bei 42% der PVE- Patienten zeigten sich Rezidive im

Gegensatz zu 4% der Gruppe ohne PVE. Dementsprechend zeigte sich eine Drei- Jahres-Überlebensrate von 26% in der PVE- Gruppe gegenüber 77% bei Patienten ohne PVE. Als Grund für das hohe und schnelle Rezidivauftreten diskutierten Hoekstra et al., ob der Grund in tatsächlich neuen Tumoren oder bereits präoperativ vorhandenen, mittels CT nicht detektierbaren Mikrometastasen liegt, deren Wachstum ebenfalls durch eine PVE humoral getriggert wurde(71).

Auch andere Studien bestätigen, dass das rezidivfreie Überleben der PVE- Patienten schlechter ist als das der Kontrollgruppe(67).

Ardito et al. hingegen stellten keine signifikant erhöhte Rezidivrate bei PVE- Patienten fest(72).

Diese Varianz der Ergebnisse bezüglich der Rezidivfreiheit nach PVE hat vor allem zur Konsequenz, dass die Indikation zur Durchführung eines solchen Verfahrens streng gestellt werden sollte.

Jedoch bietet die Entwicklung von augmentativen Verfahren wie der PVE oder anderen lebertumorsparenden Verfahren wie dem *in-situ-Splitting* einem Patientenkollektiv die Möglichkeit einer Therapie mit kurativer Intention, welches vorher als palliativ eingestuft wurde.

Knoefel et al. zeigten, dass die Kombination aus *in-situ-Splitting* nach PVE den Patienten zugute kommt, die durch eine PVE allein kein ausreichendes Leberrestvolumen erreichen konnten. Vor allem konnte durch eine Kombination ein schnelleres Wachstum von Lebergewebe erzielt werden, sodass auch die Operation wesentlich früher durchgeführt werden konnte(38).

Auch eine andere 2012 veröffentlichte Studie zeigte, dass eine PVE in Kombination mit einem *in-situ-Splitting* interessante Ansätze für eine schnelle massive Volumensteigerung innerhalb kürzester Zeit bietet. Postoperative Komplikationen schränken den Erfolg laut dieser Studie zur Zeit noch ein, jedoch bieten sie eine hoffnungsvolle Perspektive, um einem breiteren Patientenkollektiv eine Therapie mit kurativer Intention zu ermöglichen(37).

Fraglich bleibt, warum die PVE so einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat. Spekulativ lässt sich zusätzlich erwähnen, dass die Zeit zwischen Entschluss, Durchführung und eigentlicher Operation Zeit einnimmt, was zusätzlich die Prognose verschlechtert.

Des Weiteren bleibt zu bedenken, dass eine PVE per se nur bei größeren Metastasen oder ausgedehntem hepatischen Befall durchgeführt wird, was allein schon eine schlechtere Prognose mit sich führt.

#### **4.6 Stellenwert eines prolongierten postoperativen Behandlungsbedarfs**

Eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens (Tabelle 4) zeigte sich durch einen Krankenhausaufenthalt von über 21 Tagen ( $p=0.026$ ), sowie durch einen verlängerten intensivstationären Aufenthalt von über 5 Tagen ( $p=0.010$ ).

Ein prolongierter intensivstationärer Aufenthalt erwies sich zudem als einziger Parameter, der sich in der multivariaten Analyse (Tabelle 7) als unabhängiger prognostischer Indikator für das Gesamtüberleben darstellte ( $p=0.050$ ). Somit ist ein verlängerter intensivstationärer Bedarf eines Patienten als relevantester prognostischer Faktor zu werten.

Der Grund für das verkürzte Gesamtüberleben bei diesen Patienten ist am ehesten multifaktoriell bedingt. So zeigte sich, wie schon erwähnt, eine positive Korrelation (Tabelle 3) in der Durchführung einer Trisegmentektomie mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt ( $p=0.001$ ). Falls eine Trisegmentektomie durchgeführt wurde, verweilten 12 von 15 Patienten länger als 21 Tage im Krankenhaus. Hier scheint das Trauma, bedingt durch eine Trisegmentektomie, ein größeres Ausmaß zu haben.

Zu erwähnen sei zusätzlich, dass der Parameter der postoperativen Komplikationen, wie für diese Studie oben definiert, nicht isoliert als signifikanter Faktor für kürzeres Gesamtüberleben identifiziert werden konnte.

Postoperative Komplikationen unterschiedlichster Art können aber der Grund für verlängerte Krankenhausaufenthalte sein. Laurent et al. postulierten 2003 die Wichtigkeit der postoperativen Morbidität für eine Prognoseverschlechterung des Langzeitüberlebens. So zeigte sich bei Patienten ein Fünf- Jahres- Überleben von 21% bei postoperativer Morbidität im Vergleich zu 42% bei komplikationslosen Verläufen. Des Weiteren sei zu erwähnen, dass in der gleichen Studie ein größeres Resektionsausmaß der Leber eine höhere Morbiditätsrate bedingte(41).

Ebenso stellten Mavros et al. 2013 dar, dass die Patienten, bei denen postoperative Komplikationen auftraten, unter anderem auch hier repräsentiert durch die Länge des Krankenhausaufenthaltes, ein kürzeres Allgemein- und rezidivfreies Überleben aufwiesen. Spezifizierend fügten Mavros et al. hinzu, dass mit zunehmender Schwere der postoperativen Komplikation die Überlebensprognose gesenkt wird(23).

Alternative Gründe für einen prolongierten Krankenhausaufenthalt können an dieser Stelle nur vermutet werden. Eventuell ist die Multimorbidität nicht außer Acht zu lassen, wenn man davon ausgeht, dass das Alter in vielen Fällen mit Multimorbidität und intensiverer postoperativer Überwachungsnotwendigkeit einhergehen kann. In dieser Studie korrelierte das Alter positiv mit einem prolongierten intensivstationären Aufenthalt ( $p=0.043$ ) und fast signifikant mit allgemeinen Komplikationen ( $p=0.075$ ).

Rees et al. zeigten in der univariaten Analyse seiner 2008 veröffentlichten Studie, dass das krebsspezifische Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen signifikant vom allgemeinen Gesundheitszustand abhing. Hier zeigte sich, dass, nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists üblichen Klassifikation(73), von einem signifikant kürzeren Überleben der Patienten auszugehen ist, die als ASA III- IV eingestuft wurden(61).

Wie bereits bei der Länge des Gesamtüberlebens diskutiert, zeigte sich auch bei dem mittleren rezidivfreien Überleben der postoperative Verlauf als prognostisch entscheidend. Ein Krankenhausaufenthalt von über 21 Tagen beziehungsweise ein intensivstationärer Aufenthalt von über 5 Tagen verkürzte das rezidivfreie Überleben (Tabelle 5) im Mittel um 9,6 beziehungsweise 14 Monate ( $p=0.045$  beziehungsweise  $p=0.052$ ).

Die Wichtigkeit der Frage nach der Morbidität lässt sich durch die 2013 veröffentlichte Studie bestätigen, die zeigen konnte, dass mit der Schwere der Komplikationen das rezidivfreie Überleben in gleichem Maße beeinflusst wird. Hier wies die Gruppe mit postoperativen Komplikationen ein um 7,9 Monate verkürztes rezidivfreies Intervall auf. Des Weiteren sei zu erwähnen, dass bei der Untersuchung auf Risikofaktoren, die mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert waren, die Patienten mit postoperativen Komplikationen ein doppelt so hohes Risiko für ein Rezidiv hatten im Vergleich zu jenen Patienten ohne postoperative Komplikationen(23).

Ebenso bestätigten Laurent et al. diese Aussage durch die Ergebnisse des Fünf- Jahres- rezidivfreien- Überlebens, welches bei Patienten mit postoperativen Komplikationen 12% und Patienten ohne Komplikationen 28% betrug(41).

## 4.7 Rezidiv

### 4.7.1 Stellenwert der Rezidivtherapie

Der Eintritt eines Rezidivs trifft für das hier untersuchte Kollektiv auf 77,6% der Fälle zu (Tabelle 2). Der prozentuale Anteil an Rezidiven entspricht somit anderen Studien, die Rezidivraten von 62,5 – 85,1% angaben(25, 41, 72, 74).

Falls ein Rezidiv eintrat, verbesserte eine Rezidivmetastasenresektion das Überleben im Mittel um 15,3 Monate ( $p=0.029$ ).

Vigano et al. bestätigten in ihrer Studie von 2008, dass im Falle eines Rezidivs sowohl isoliert als auch in Kombination mit extrahepatischen Herden in 63,1% die Leber betroffen ist, wobei 88,3% der Rezidive in den ersten 3 Jahren auftraten. Nach über 5 Jahren rezidivfreier Zeit entwickelten nur noch 15% der Patienten ein neues Rezidiv und nach über 10 Jahren trat kein weiteres Rezidiv neu auf(25).

Autoren wie Petrowsky et al. postulierten, dass eine erneute Leberresektion nach Rezidivereignis eine sichere und sinnvolle Therapiemethode für Lebermetastasenrezidive darstellt. Jedoch sei zu erwähnen, dass solitäre Läsionen und Tumorausbreitungen unter 5cm mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben nach Operation einhergingen als größere oder zahlreiche Tumorherde. Die Metastasenparameter der ersten Leberläsion spielten bei Rezidiveintritt keine prognostische Rolle mehr(75).

Auch andere Autoren wie Jones et al. bestätigten die Empfehlung zur operativen Therapie bei Rezidiveintritt, falls eine Operation technisch möglich sei(76).

Kulik et al. konnten 2013 zwar Unterschiede in der Morbiditätsrate nach einer wiederholten Leberoperation im Vergleich zur ersten Operation feststellen, diese erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Erstoperation war hingegen signifikant besser für die Gruppe, bei der eine erneute Leberoperation durchgeführt wurde. Im Vergleich hatten die Patienten mit nur einer Leberoperation schlechtere Ergebnisse. Auch für die Rezidivresektion galt ein Metastasendurchmesser ab 5 cm als prognostisch ungünstig(77).

Auch die Studie von Shaw et al. bestätigte, dass die postoperative Morbiditätsrate nach einer Rezidivresektion akzeptabel ist, wobei die Rezidivherde in der Tumorausbreitung kleiner und in der Anzahl geringer als zum Zeitpunkt der ersten Leberoperation waren. Es wurden sogar signifikant kürzere postoperative Krankenhausaufenthalte bei Rezidivresektionen beobachtet. Auch die Überlebenszeit zeigte in der genannten Studie eine Verbesserung durch die Durchführung einer Rezidivmetastasenresektion(78).

Auch in Zehn- Jahres- *Follow- up*- Studien zeigte sich im Falle eines Rezidiveintritts eine signifikant verlängerte Überlebenszeit durch eine erneute Resektion. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich unabhängig von der Lokalisation des Rezidivs(25).

Selbst die Durchführung einer dritten Hepatektomie nach zwei durchlebten Rezidiven birgt laut Studien keine signifikant höhere Rate an Komplikationen und ist im Kontext der Überlebensrate einer nicht- operativen Strategie überlegen(79).

Anzumerken bleibt jedoch, dass mit Rezidivoperationen in einigen Studien ein höherer Transfusionsbedarf beziehungsweise ein höherer Blutverlust einherging(77, 78).

Resümierend scheint der Status „Resektabilität“ eines Rezidivs allein schon einen prognostischen Vorteil zu erbringen, da es sich hierbei in der Regel um umschriebene, häufig solitäre Metastasenrezidive handelt. Patienten mit einem multiplen bzw. diffusen Rezidivmetastasierungsmuster kommen dagegen nur noch für eine palliative Chemotherapie in Frage, die allein schon eine deutlich schlechtere Überlebensrate mit sich führt(80).

Der Status „Resektabilität“ birgt vermutlich diesen prognostischen Vorteil durch die vorhandene Tumorbiologie, die dazu führt, dass die Metastasierungsherde das Leberparenchym nicht diffus, sondern lokal begrenzt, einnehmen.

Fraglich bleibt ob nicht die Rezidivresektion den prognostischen Überlebensvorteil erbringt, sondern der Metastasierungstyp des Rezidivs.

Eine generalisierte Empfehlung zur Rezidivresektion ohne Berücksichtigung der Metastasierungsausprägung kann auf Grundlage der hier vorgelegten Daten naturgemäß nicht erfolgen. Das Ergebnis eines prognostischen Vorteils durch eine erneute Resektion ist daher vermutlich mit einem statistischen Bias belegt. Allein der Status „resektabel“,

was in diesem Fall kleine oder wenige Herde impliziert, verbessert die Überlebensprognose.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zur Rezidivmetastasenresektion belegen eindrucksvoll, dass eine Subgruppe der Patienten von dieser Therapie signifikant profitiert, sodass bei diesen Patienten die chirurgische Therapieoption grundsätzlich geprüft werden sollte. Andernfalls würde diesen Patienten ein potentieller Überlebensvorteil von 15,3 Monaten vorenthalten.

## **5. Kritikpunkte dieser Arbeit**

Diese Studie umfasste ein gemischtes und sehr heterogenes Patientenkollektiv. Dieses schloss Patienten mit und ohne extrahepatischen Tumoren, nicht genauer erfassten Komorbiditäten und einigen weiteren Faktoren ein. Dies hat zur Folge, dass prognostische Parameter primär in einem individuellen, multikausalen Zusammenhang beurteilt werden müssen, der schwer erfassbar ist. Dennoch spiegelt ein gemischtes Patientenkollektiv am ehesten den Krankenhausalltag wider.

Der Umfang des Patientenkollektivs in dieser Studie umfasst mit 67 Patienten ein relativ kleines Kollektiv, aber auch andere Studien zu diesem sehr speziellen Thema sind nur unwesentlich größer. Im Speziellen wurden nur Patienten ausgewählt, deren primäre Leberoperation maximal bis 2004 zurückreicht, um einem möglichst aktuellen Stand der medizinisch möglichen Therapieverfahren zu entsprechen.

Zu bedenken bleibt, dass aus einer längeren Überlebenszeit nicht zwangsläufig eine längere Lebenszeit mit einem akzeptablen Stand an Lebensqualität resultiert. Dies ist schwer quantifizierbar und mit den hier gewählten Parametern nicht erfasst worden. Letztendlich gilt auch hier, dass der individuelle Patientenstatus geprüft werden muss.

## 6. Fazit

Auch wenn nur Hochrisikopatienten in dieses Kollektiv aufgenommen wurden, sind die Überlebensraten dennoch sehr gut und vergleichbar mit anderen Studienergebnissen.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass neben der Anzahl der Lebermetastasen insbesondere der postoperative Verlauf in Form der Dauer des Intensivaufenthaltes für die onkologische Prognose entscheidend war.

Die übrigen untersuchten Tumorcharakteristika konnten nicht mit einer Prognoseverschlechterung in Verbindung gebracht werden. Somit unterstützt dieses Ergebnis die Ansicht, dass die Metastasenparameter nicht als alleiniges Entscheidungskriterium für die Operationsindikation gelten sollten. Auch von onkologischen Hochrisikopatienten können grenzwertig resektable Metastasen, falls technisch möglich, reseziert werden.

Auch ein großer Verlust von Lebervolumen scheint toleriert zu werden, wobei die Operationszeit so kurz wie möglich gehalten und die Indikation zu einer Trisegmentektomie vorsichtig und zurückhaltend gestellt werden sollte.

Obwohl kein Einfluss in den sonstigen Operationstechniken gesehen werden konnte, kann das Ausmaß der individuellen perioperativen Belastung, einschätzbar durch die Länge des Krankenhaus- und insbesondere des intensivstationären Aufenthaltes die Langzeitprognose widerspiegeln. So sollte auch der Allgemeinzustand des Patienten immer mitbeachtet werden.

Der Stellenwert der PVE ist auch in der Literatur umstritten, was diese Arbeit durch die prognostisch ungünstigeren Ergebnisse bezüglich des rezidivfreien Überlebens bestätigen konnte.

Falls es zu einem Rezidiv kam, haben die Patienten in dieser Untersuchung von einer erneuten Metastasenresektion profitiert. Demnach zeigte sich auch nach dieser Untersuchung: Ist eine Resektion technisch möglich, scheinen die Patienten davon zu profitieren.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier	Seite 37
Abbildung 2	rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier	Seite 38
Abbildung 3	rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Metastasenanzahl	Seite 43
Abbildung 4	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf den Resektionsstatus nach Leberabsetzung	Seite 44
Abbildung 5	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Operationsdauer	Seite 47
Abbildung 6	rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Durchführung einer Pfortaderembolisation	Seite 48
Abbildung 7	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Seite 49
Abbildung 8	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Dauer des Intensivaufenthaltes	Seite 50
Abbildung 9	Gesamtüberleben nach Kaplan Meier bezogen auf die Durchführung einer erneuten Resektion im Fall eines Rezidiveintritts	Seite 51

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Parameter der Datensammlung	Seite 29
Tabelle 2	Prozentuale Verteilung der Parameter	Seite 39 - 40
Tabelle 3	Parameter mit signifikanter positiver Korrelation	Seite 41
Tabelle 4	signifikante Parameter des Gesamtüberlebens	Seite 52
Tabelle 5	signifikante Parameter des rezidivfreien Überlebens	Seite 52
Tabelle 6	nicht-signifikante Parameter bezogen auf das Gesamtüberleben	Seite 53
Tabelle 7	multivariate Analyse bezogen auf das Gesamtüberleben	Seite 55
Tabelle 8	multivariate Analyse bezogen auf das rezidivfreie Überleben	Seite 55

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
MRT	Magnetresonanztomographie
Min	Minuten
OP	Operation
PHLF	post- hepatectomy liver failure
PVE	portalvenöse Embolisation
RLV	remnant liver volume
SFS	small for size syndrome
vs	versus
zB	zum Beispiel

## 7.4 Literaturverzeichnis

1. Stoltenberg, Lorenz H. Sammlung praktischer Lehr- und Handbücher auf wissenschaftlicher Grundlage; II Reihe: Philologie, 1. Gruppe: Allgemeine Sprachwissenschaft, 3. Die wichtigsten etruskischen Inschriften: Text, Übersetzung und Erläuterung; Gottall der Bronzeleber von Piacenza, Opferinschriften, Familie und Staat. 1. Auflage ed: Leverkusen: Gottschalksche Verlagsbuchhandlung; Gesamtherstellung: Gießen: Brühlsche Universitätsdruckerei; 1956. 5-7.
2. Meyer J-W. Untersuchungen zu den Tonlebermodellen aus dem Alten Orient. 1. Auflage ed. Neukirchen Vlym und Kevelaer: Neukirchener Verlag des Erziehungsvereins GmbH und Butzon und Bercker 1987. 2-3, 53.
3. Köckerling F, Waclawiczek HW. Leberchirurgie: Anatomie, Operationstechniken, Komplikationsvermeidung, Ergebnisse und Perspektiven. 1. Auflage ed. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. 1-5.
4. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of surgery*. 1908;48(4):541-9.
5. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. *Archives of surgery*. 2002;137(11):1305-10.
6. Durst J, Rohen JW. Bauchchirurgie mit topographischer Anatomie und gastroenterologischer Onkologie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 1990. 356.
7. Robert Koch- Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2011/ 2012*. Berlin 2015. 19, 38-41.
8. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet*. 2014.
9. Le H, Ziogas A, Lipkin SM, Zell JA. Effects of socioeconomic status and treatment disparities in colorectal cancer survival. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(8):1950-62.
10. C Wittekind, Meyer HJ. *TNM, Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage ed. Weinheim: Wiley- Blackwell; 2010. 94-9.
11. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(5):683-91.
12. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic

disease: results in 127 patients treated at a single center. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(8):2138-46.

13. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.

14. Izbicki JR, Wilker DK, Schweiberer L. Das kolorektale Karzinom und seine Präkanzerosen: Grundlagen, Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Operationstechniken. 1. Auflage ed. Berlin: Walter de Gruyter & Co.; 1990. 351 - 3, 61.

15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.

16. Kim J, Takeuchi H, Lam ST, Turner RR, Wang HJ, Kuo C, et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2744-53.

17. Barderas R, Bartolome RA, Fernandez-Acenero MJ, Torres S, Casal JI. High expression of IL-13 receptor alpha2 in colorectal cancer is associated with invasion, liver metastasis, and poor prognosis. *Cancer research*. 2012;72(11):2780-90.

18. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*. 2005;436(7050):518-24.

19. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006;244(2):254-9.

20. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1 2014 [Zugriff: 10.12.2014]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-0070Ll\\_S3\\_KRK\\_2014-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0070Ll_S3_KRK_2014-08.pdf). 149-182.

21. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1069-79.

22. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgery*. 2008;248(6):994-1005.

23. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, Hyder O, Pawlik TM. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2013;100(5):711-8.

24. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, et al. Results of surgical treatment for multiple (> or =5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(2):114-21.
25. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Annals of surgical oncology.* 2008;15(9):2458-64.
26. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997;276(5309):60-6.
27. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000;127(5):512-9.
28. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons.* 2007;204(1):22-33.
29. Ikegami T, Shimada M, Imura S, Arakawa Y, Nii A, Morine Y, et al. Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surgery today.* 2008;38(11):971-82.
30. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149(5):713-24.
31. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver S, et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 2005;54(2):289-96.
32. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthey JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology.* 2003;227(1):251-60.
33. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Seminars in interventional radiology.* 2012;29(2):81-9.
34. Goto Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Annals of surgery.* 1998;228(2):209-13.
35. Lang SA, Loss M, Schlitt HJ. ["In-situ split" (ISS) liver resection: new aspects of technique and indication]. *Zentralblatt fur Chirurgie.* 2014;139(2):212-9.

36. Bjornsson B, Gasslander T, Sandstrom P. In situ split of the liver when portal venous embolization fails to induce hypertrophy: a report of two cases. *Case reports in surgery*. 2013;2013:238675.
37. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14.
38. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *The British journal of surgery*. 2013;100(3):388-94.
39. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
40. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Ballardur P, Lefevre LB, Svrcek M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World journal of surgery*. 2013;37(11):2647-54.
41. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2003;90(9):1131-6.
42. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, Avella DM, et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(7):1860-7.
43. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *The British journal of surgery*. 2010;97(3):366-76.
44. McClusky DA, 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World journal of surgery*. 1997;21(3):330-42.
45. Finch RJ, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, et al. Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2007;94(10):1242-8.
46. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Beissbarth T, Lorf T, et al. Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1359-67.

47. Bismuth H. A new look on liver anatomy: Needs and means to go beyond the Couinaud scheme. *J Hepatol.* 2014;60(3):480-1.
48. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The oncologist.* 2008;13(1):51-64.
49. Padman S, Padbury R, Beeke C, Karapetis CS, Bishnoi S, Townsend AR, et al. Liver only metastatic disease in patients with metastatic colorectal cancer: impact of surgery and chemotherapy. *Acta oncologica.* 2013;52(8):1699-706.
50. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Olio FG, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(2):519-33.
51. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(31):4976-82.
52. Brandi G, Derenzini E, Falcone A, Masi G, Loupakis F, Pietrabissa A, et al. Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clinical colorectal cancer.* 2013;12(3):188-94.
53. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons.* 2007;204(5):753-61; discussion 61-3.
54. John SK, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Digestive surgery.* 2013;30(4-6):293-301.
55. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Annals of surgery.* 2004;240(6):1052-61; discussion 61-4.
56. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9617):1007-16.
57. van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Annals of surgery.* 2009;249(5):727-34.

58. Bova R, Kamphues C, Neuhaus P, Puhl G. [Impact of time of occurrence of liver metastases (synchronous vs. metachronous) on early postoperative outcome and long-term survival of colorectal cancer patients]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2014;139(2):220-5.
59. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
60. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(3):291-9.
61. 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. *Annals of surgery*. 2008;247(1):125-35.
62. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(12):3279-88.
63. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Annals of surgery*. 2007;246(2):183-91.
64. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):786-94.
65. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, et al. Impact of the degree of liver resection on survival for patients with multiple liver metastases from colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2008;32(9):2057-69.
66. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Annals of surgery*. 2008;247(1):109-17.
67. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolisation prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(5):1202-7.
68. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *Study of Wound Infection and Temperature Group. The New England journal of medicine*. 1996;334(19):1209-15.

69. Miki C, Tanaka K, Inoue Y, Araki T, Ohi M, Mohri Y, et al. Perioperative host-tumor inflammatory interactions: a potential trigger for disease recurrence following a curative resection for colorectal cancer. *Surgery today*. 2008;38(7):579-84.
70. Oosterling SJ, van der Bij GJ, van Egmond M, van der Sijp JR. Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(1):29-37.
71. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Annals of surgery*. 2012;256(5):812-7; discussion 7-8.
72. Ardito F, Vellone M, Barbaro B, Grande G, Clemente G, Giovannini I, et al. Right and extended-right hepatectomies for unilobar colorectal metastases: impact of portal vein embolization on long-term outcome and liver recurrence. *Surgery*. 2013;153(6):801-10.
73. Larsen R. *Anästhesie*. 10. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2013. 319 - 20.
74. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, Habib NA, Bansal DS, Wasan H, et al. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(7):1939-46.
75. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Annals of surgery*. 2002;235(6):863-71.
76. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, et al. Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2224-9.
77. Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Repeat liver resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2013;100(7):926-32.
78. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, Bygrave S, John TG. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *The British journal of surgery*. 2006;93(4):457-64.
79. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Annals of surgery*. 2003;238(6):871-83; discussion 83-4.
80. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases:

impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(7):1009-17.

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken die mich bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.- Doz. Dr. med Alexander Rehders für die Überlassung des Themas sowie für die gute Beratung, für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und die Ideen im Rahmen der Fertigstellung dieser Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie für die fortwährende Geduld, Motivation und Unterstützung.

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

02.09.2016, Andrea Flege

Unterschrift