Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Retrospektive Analyse der Risikofaktoren für das Gesamt- und tumorfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen unter besonderer Berücksichtigung der operativen Resektionsstrategie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Laura-Sophie Wohlthat

2026

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Nadja Lehwald-Tywuschik
Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Giovanna Lurati Buse

Für meine Eltern, Oma und Opa

Zusammenfassung (deutsch)

Kolorektale Lebermetastasen gelten als eine häufige Manifestation des kolorektalen Karzinoms und sind maßgeblich für die Prognose der Patienten verantwortlich. Obwohl in der chirurgischen Therapie Fortschritte erzielt wurden, besteht nach wie vor Ungewissheit bezüglich der relevanten prognostischen Faktoren, insbesondere im Zusammenhang mit unterschiedlichen operativen Strategien.
Ziel dieser Arbeit war die Identifikation prognostischer Faktoren für das Gesamt- und tumorfreie Überleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen unter besonderer Berücksichtigung der operativen Resektionsstrategie. Im Rahmen einer unizentrischen, retrospektiven Analyse wurden 236 Patienten untersucht, die zwischen 2004 und 2021 am Universitätsklinikum Düsseldorf chirurgisch behandelt wurden.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,95 Jahre, wobei die 3-Jahres-Überlebensrate bei 49,0 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 36,5 % lag. Das mediane tumorfreie Überleben wurde mit 4,59 Jahren ermittelt.
Gemäß den Ergebnissen der multivariaten Analyse konnten mehrere unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden, die das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen, darunter der N2-Status (HR 1,95; $p = 0,019$), eine erweiterte linksseitige Hemihepatektomie (HR 6,16; $p = 0,027$) sowie eine präoperative Portalvenenembolisation (HR 2,42; $p = 0,017$). Postoperative Komplikationen hatten ebenfalls einen signifikanten negativen Einfluss, insbesondere die Galleleckage (HR 2,69; $p = 0,011$), eine Leberinsuffizienz (HR 2,52; $p = 0,013$), eine Nachblutung (HR 4,76; $p = 0,012$) und eine Darmperforation (HR 161,47; $p < 0,001$). Demgegenüber wurde eine Tumorlokalisation im Rektum mit einem verbesserten Überleben assoziiert (HR 0,63; $p = 0,020$).
Für das tumorfreie Überleben wurden eine präoperative Portalvenenembolisation (HR 2,35; $p = 0,026$) sowie ein intrahepatisches Rezidiv (HR 9,69; $p < 0,001$) als unabhängige negative Prognosefaktoren identifiziert.

Die Ergebnisse betonen die Relevanz einer auf den Patienten abgestimmten operativen Strategie sowie einer kontinuierlichen postoperativen Überwachung und zeigen weitgehend eine Übereinstimmung mit vergleichbaren Studien. Insbesondere postoperative Komplikationen und tumorbiologische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle für die Prognose und sollten in der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Zusammenfassung (englisch)

Colorectal liver metastases are considered a common manifestation of colorectal cancer and play a decisive role in determining patient prognosis. Although progress has been made in surgical treatment, uncertainty remains regarding the relevant prognostic factors, particularly in relation to different surgical strategies.
The aim of this study was to identify prognostic factors for overall and disease-free survival in patients with colorectal liver metastases, with particular focus on the surgical resection strategy. As part of a single-centre, retrospective analysis, 236 patients who underwent surgical treatment at Düsseldorf University Hospital between 2004 and 2021 were examined.

The median overall survival was 2.95 years, with a 3-year survival rate of 49.0% and a 5-year survival rate of 36.5%. The median disease-free survival was found to be 4.59 years. According to the results of the multivariate analysis, several independent prognostic factors were identified that significantly influence overall survival, including N2 status (HR 1.95; $p = 0.019$), extended left-sided hemihepatectomy (HR 6.16; $p = 0.027$) and preoperative portal vein embolisation (HR 2.42; $p = 0.017$). Postoperative complications also had a significant negative impact, particularly bile leakage (HR 2.69; $p = 0.011$), liver failure (HR 2.52; $p = 0.013$), post-operative bleeding (HR 4.76; $p = 0.012$) and bowel perforation (HR 161.47; $p < 0.001$). In contrast, tumour localisation in the rectum was associated with improved survival (HR 0.63; $p = 0.020$).
Preoperative portal vein embolisation (HR 2.35; $p = 0.026$) and intrahepatic recurrence (HR 9.69; $p < 0.001$) were identified as independent negative prognostic factors for tumour-free survival.

The results highlight the importance of a surgical strategy tailored to the individual patient, as well as continuous postoperative monitoring, and are largely consistent with those of comparable studies. In particular, postoperative complications and tumour-related factors play a decisive role in the prognosis and should be taken into account when planning treatment.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ALPPS	*Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AR	anteriore Rektumresektion
ASA	*American Society of Anesthesiologists*
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	*Body-Mass-Index*
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA	karzino-embryonales Antigen
Ca	Karzinom
cm	Zentimeter
CME	komplette mesokolische Exzision
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	*Fresh Frozen Plasma*
FLR	*future liver remnant*
G	Differenzierungsgrad
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HR	Hazard Ratio
ISS-LR	*in-situ-split* Leberresektion
ISR	Intersphinktäre Rektumresektion
kg	Kilogramm
KRK	Kolorektales Karzinom
L	Lymphgefäßinvasion
li	links
LK	Lymphknoten
LM	Lebermetastasen
m^2	Quadratmeter

M	Fernmetastasen
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Stichprobe/Anzahl der Patienten
ng	Nanogramm
N	Lymphknotenmetastasierung
OP	Operation
p-Wert	empirisches Signifikanzniveau
PET-CT	Positronen-Emission-Tomografie-Computertomografie
pTNM	Pathologische Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen Klassifikation
PME	partielle mesorektale Exzision
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PVE:	Portalvenenembolisation
PVL	Pfortaderligatur
R	Resektionsstatus
re	rechts
RE	Rektumexstirpation
RKI	Robert Koch-Institut
T	Ausbreitung des Primarius/Infiltrationstiefe
TARR	tiefe anteriore Rektumresektion
TK	Thrombozytenkonzentrat
TME	totale mesorektale Exzision
TSH	zweizeitige Resektion
UICC	*union for international cancer control*
UKD	Uniklinikum Düsseldorf
V.	Vena
VE	Vorerkrankungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZOM I	Zentrum für operative Medizin I, Uniklinikum Düsseld

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Das kolorektale Karzinom 1
1.1.1 Definition und Epidemiologie 1
1.1.2 Klassifikation/Stadieneinteilung 2
1.1.3 Diagnostik und Metastasierung 4
1.1.4 Therapie 5

1.2 Kolorektale Lebermetastasen 7
1.2.1 Chirurgische Anatomie der Leber 7
1.2.2 Prognosefaktoren 9
1.2.3 Diagnostik 10
1.2.4 Therapie der Lebermetastasen 10
1.2.5 Mortalität und Morbidität 17
1.2.6 Rezidiv 18

1.3 Ziele der Arbeit 18

2. Material und Methoden 19

2.1 Auswahlkriterien 19

2.2 Datenerhebung der Patientenparameter 19
2.2.1 Allgemeine Daten 20
2.2.2 Daten zum Primärtumor 21
2.2.3 Laborbefunde und radiologische Bildgebung 23
2.2.4 Daten zu den Lebermetastasen 24
2.2.5 Postoperative Daten 26

2.3 Statistische Analyse 28

3. Ergebnisse 29

3.1 Häufigkeitsverteilung 29
3.1.1 Allgemeine Daten 29
3.1.2 Daten zum Primärtumor 30
3.1.3 Daten zu den Lebermetastasen 31
3.1.4 Postoperative Daten 34

3.2 Univariate Analyse: Gesamtüberleben 37
3.2.1 Einfluss von allgemeinen Daten auf das Gesamtüberleben 38
3.2.2 Einfluss von Daten zum Primärtumor auf das Gesamtüberleben 41
3.2.3 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen auf das Gesamtüberleben 46
3.2.4 Einfluss von postoperativen Daten auf das Gesamtüberleben 59

3.3 Univariate Analyse: tumorfreies Überleben 64
3.3.1 Einfluss von allgemeinen Daten auf das tumorfreie Überleben 65
3.3.2 Einfluss von Daten zum Primärtumor auf das tumorfreie Überleben 68
3.3.3 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen auf das tumorfreie Überleben 72
3.3.4 Einfluss von postoperativen Daten auf das tumorfreie Überleben 83

3.4 Multivariate Analyse 87
3.4.1 Multivariate Analyse: Gesamtüberleben 87
3.4.2 Multivariate Analyse: tumorfreies Überleben 89

4. Diskussion 90

4.1 Gesamtüberleben und tumorfreies Überleben 90

4.2 Einfluss von allgemeinen Daten 91

4.3 Einfluss von Daten zum Primärtumor 92

4.4 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen 95

4.5 Einfluss von postoperativen Daten 101

4.6 Limitierung der Arbeit 103

4.7 Schlussfolgerung 104

5. Literatur- und Quellenverzeichnis 105

6. Anhang 113

1. Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK), umgangssprachlich auch Darmkrebs genannt, ist eine maligne Neubildung im Bereich des Kolons (Dickdarm) oder Rektums (Mastdarm).

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland ist hoch. Jede achte Krebserkrankung in Deutschland betrifft entweder Darm oder Rektum und macht damit das KRK zu einer der am häufigsten vorkommenden Krebserkrankungen in Deutschland und zu dem häufigsten Tumor des Gastrointestinaltraktes (1). Die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2022 liegt nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) bei 24.654 Frauen und 29.956 Männern. Im gleichen Jahr sind etwa 10.320 Frauen und 12.639 Männer an den Folgen des Karzinoms verstorben (2). Das 5-Jahres-Überleben liegt dabei für Frauen bei 66 % und für Männer bei 64 % (2).
Somit ist das KRK bei Frauen die zweithäufigste (nach Mammakarzinom) und bei Männern die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (nach Prostata- und Lungenkarzinom) (1). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko zu erkranken. Über 50 % der Patienten erkranken demnach nach dem 70. Lebensjahr, während es vor dem 55. Lebensjahr nur etwa 10 % sind. So ergibt sich ein hohes mittleres Erkrankungsalter von 75 Jahren bei Frauen und 71 Jahren bei Männern (2).
Seit 2003 ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate rückläufig zu beobachten. Abseits des Colon ascendens nimmt die Zahl der Neuerkrankungen in allen Darmabschnitten ab. Die verschiedenen Darmabschnitte weisen hinsichtlich der Entstehung des Karzinoms unterschiedliche Prävalenzen auf. Dabei ist eine zunehmende Lokalisationshäufigkeit des Karzinoms nach aboral zu beobachten. In etwa 50 % der Fälle befindet sich das Karzinom im Rektum, circa 30 % liegen im Sigma und nur etwa 10 % sind im Zökum bzw. Colon ascendens lokalisiert. Die restlichen circa 10 % befinden sich im Colon transversum oder descendens (3).

1.1.2 Klassifikation/Stadieneinteilung

Eine einheitliche Klassifikation der Karzinome ist für die Beurteilung und die daraus folgende Behandlungsentscheidung von großer Bedeutung. Darüber hinaus können Patientengruppen verglichen und eine Aussage über die Prognose getroffen werden. Anhand verschiedener Parameter werden kolorektale Karzinome nach der international anerkannten TNM-Klassifikation und der UICC-Klassifikation (*union for international cancer control*) gegliedert (4).
Entsprechend der TNM-Klassifikation werden die Ausbreitung des Primarius (T), die Lymphknotenmetastasierung (N) sowie Fernmetastasen (M) beschrieben (4). Diese wurde 1943 erstmals von Pierre Denoix beschrieben und seitdem durch die UICC ständig weiterentwickelt (siehe Tabelle 1) (4).

T-Tumor	Eigenschaften
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis in Submukosa reichend
T2	Tumor bis in Muscularis propria reichend
T3	Tumor bis in Subserosa oder Fettgewebe reichend
T4	Tumore befällt andere Organe oder Bauchfell

N-Lymphknoten	Eigenschaften
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Befall regionärer Lymphknoten
N1	Befall von ein bis drei regionären Lymphknoten
N2	Befall von vier oder mehr regionären Lymphknoten

M-Fernmetastasen	Eigenschaften
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: **TNM-Klassifikation 8. Edition** (4)

Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden verschiedene Stadien von der UICC eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Stadium	Tumorgröße	Lymphknotenbefall	Fernmetastasen
Stadium 0	Kleine Tumore Frühstadium	Kein Lymphknotenbefall	Keine Fernmetastasen
Stadium I	Kleine Tumore	Kein Lymphknotenbefall	Keine Fernmetastasen
Stadium II	Mittelgroße bis große Tumore	Kein Lymphknotenbefall	Keine Fernmetastasen
Stadium III	Tumore jeder Größe	Regionärer Lymphknotenbefall	Keine Fernmetastasen
Stadium IV	Tumore jeder Größe	Regionärer Lymphknotenbefall	Fernmetastasen

Tabelle 2: **UICC-Einteilungen 8. Edition** (4)

Die folgende Tabelle 3 zeigt die UICC-Stadien in Abhängigkeit vom TNM-Status:

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2 T3 T3a (< 1 mm)	N0	M0
IIa	T3b (1-5 mm) T3c (5-15 mm) T3d (< 15 mm)	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	T1-T2	N1	M0
IIIb	T3-T4	N1	M0
IIIc	Alle T	N2	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 3: **UICC-Stadium in Abhängigkeit vom TNM-Status 8. Edition** (4)
mm = Millimeter (Maßeinheit)

Weiterhin können KRK nach ihren Gewebeeigenschaften klassifiziert werden, dies wird mit dem Grading beschrieben (siehe Tabelle 4).

Differenzierungsgrade	Eigenschaften
G1	Gut differenzierte Tumore
G2	Mäßig differenzierte Tumore
G3	Schlecht differenzierte Tumore
G4	Nicht differenzierte Tumore

Tabelle 4: **Grading** (4)

1.1.3 Diagnostik und Metastasierung

Die Diagnose des kolorektalen Karzinoms beginnt mit einer ausführlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung und einer endoskopischen Abklärung mit Biopsie. Die Stadieneinteilung erfolgt mithilfe bildgebender Verfahren. Dazu zählen CTs oder MRTs

des Abdomens ebenso wie Röntgen oder CTs des Thorax zum Ausschluss von Fernmetastasen. Beim Rektumkarzinom vervollständigen eine starre Rektoskopie und eine Becken-MRT das Staging (5).
Da die Leber ein häufiges Ziel von Metastasen ist (3), kommt der Abdomensonographie und der MRT oder CT der Leber zur Beurteilung möglicher Lebermetastasen eine besondere Bedeutung zu (5).
Das Kolorektalkarzinom zeigt eine ausgeprägte Metastasierung. Das KRK metastasiert früh lymphogen, wohingegen erst später im Krankheitsverlauf hämatogene Metastasen auftreten (6).
Metastasierte Lymphknoten sind von der Lokalisation des Primarius abhängig. Wie aktuelle Studien belegen, manifestieren sich Metastasen eines Rektumkarzinoms im oberen Drittel häufiger in den Lymphknoten längs der A. rectalis superior und A. mesenterica inferior. Bei einem Rektum-Ca im mittleren Drittel können LK-Metastasen zusätzlich lateral entlang der Beckenachse auftreten. Ein sehr tief sitzendes Rektum-Ca, das heißt im unteren Drittel des Rektums sitzend, streut zusätzlich in die inguinalen Lymphknoten (3, 6, 7). Die Stärke der Metastasierung und damit die Prognose für die Patienten sind dabei ungünstiger, je distaler das Rektumkarzinom sitzt (3).
Kolonkarzinome hingegen streuen zunächst in die regionalen und mesenterialen LK entlang der lymphatischen Abflusswege und arteriellen Gefäße (6).
Fernmetastasen im Sinne einer hämatogenen Metastasierung treten erst später auf. Auch hier kann man eine Korrelation zwischen Lokalisation des Tumors und Ort der Metastasierung erkennen. Über die Hälfte aller KRK-Patienten entwickelt Metastasen in der Leber, wobei diese bei etwa 25 % der Patienten mit Lebermetastasen bereits zum Diagnosezeitpunkt vorhanden sind (3). Weiterhin können Lungenmetastasen auftreten, die vor allem durch distale Rektumkarzinome über die V. cava entstehen. Weitere hämatogene Metastasierungsziele können Skelett oder Hirn sein (3).

1.1.4 Therapie

In einer interdisziplinären Tumorkonferenz sollte jeder Patient individuell diskutiert werden, um Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen und festzulegen (5).
Die operative Entfernung des Karzinoms stellt bei nicht palliativen (nicht-diffus metastasierten) Patienten den Goldstandard laut S3-Leitlinie dar (5). Dabei sollte immer

eine R0-Situation angestrebt werden, das heißt infiltrierte umliegende Strukturen werden zur Erreichung einer kompletten Tumorentfernung mit reseziert. Vor der eigentlichen Resektion des tumortragenden Darmabschnitts, wird ein intraoperatives Staging durchgeführt, welches die Inspektion und Palpation der Leber einbezieht, um Lebermetastasen auszuschließen (5, 8).
Eine kurative chirurgische Behandlung des Kolonkarzinoms kann durch eine radikale operative oder laparoskopische En-Bloc-Resektion mit kompletter mesokolischer Exzision (CME) erreicht werden (3, 5). Die CME beinhaltet dabei die Resektion des regionären Lymphabflussgebiets und die Entfernung von mindestens zwölf Lymphknoten (9).
Um das Risiko einer Tumorzellverschleppung und damit Lokalrezidive zu vermeiden, wird auf Schnellschnittuntersuchungen und Biopsien verzichtet. Dies wird auch als „*no-touch*"-Technik bezeichnet (5, 10).
Die Wahl des operativen Verfahrens hängt von der Lokalisation des Tumors ab und es existieren standardisierte Verfahren für Kolon- und Rektumkarzinome.
Bei fortgeschrittener Erkrankung oder hohem Rezidivrisiko werden neoadjuvante oder adjuvante Therapien, insbesondere Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom und Chemotherapie beim Kolonkarzinom ab Stadium III, eingesetzt (5).
Die TNM-Klassifikation stellt dabei einen entscheidenden Faktor für die Wahl der therapeutischen Strategie sowie die Prognoseeinschätzung dar und wird daher in dieser Arbeit als zentraler Aspekt analysiert.

<u>Operationsverfahren Kolonkarzinom (8):</u>

- Tumor im Zökum oder Colon ascendens: Hemikolektomie rechts
- Tumor in der rechten Kolonflexur oder rechtes Transversum: Erweiterte Hemikolektomie rechts
- Tumor im Transversum: Transversum-Resektion
- Tumor im Colon descendens: Hemikolektomie links
- Tumor in der linken Kolonflexur oder linkes Transversum: Erweiterte Hemikolektomie links
- Tumor im Sigmoid: Sigma-Resektion

Operationsverfahren Rektumkarzinom (8):

- Tumor im oberen Rektumdrittel: Anteriore Rektumresektion (AR) kombiniert mit einer partiellen mesorektalen Exzision (PME)
- Tumor im mittleren oder unteren Rektumdrittel: Tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) kombiniert mit einer totalen mesorektalen Exzision (TME)
- Tumor im unteren Rektumdrittel (tiefsitzend): Intersphinktäre Rektumresektion (ISR; kontinenzerhaltend), Abdominoperineale Rektumexstirpation (RE; nicht kontinenzerhaltend)

1.2 Kolorektale Lebermetastasen

Metastasen in der Leber stellen den häufigsten Metastasierungsort des kolorektalen Karzinoms dar und sind bei etwa 25 % der Patienten mit Lebermetastasen schon zum Diagnosezeitpunkt des Primarius vorhanden (3). Die Prognose dieser Patienten konnte in den letzten Jahren durch eine moderne multimodale Behandlung mit aggressiven chirurgischen und zielgerichteten systemischen Therapien deutlich verbessert werden und das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten reicht in der Literatur von 16 % bis 74 % (11).

1.2.1 Chirurgische Anatomie der Leber

Das Verständnis der Leberanatomie ist für die chirurgische Therapie der Lebermetastasen unerlässlich. Anatomisch gesehen besteht die Leber aus vier Leberlappen, welche ventral durch das Ligamentum falciforme sowie dorsal durch das Ligamentum teres hepatis und venosum getrennt werden. Demnach ergeben sich ventral der Lobus sinister (links) und Lobus dexter (rechts), sowie dorsal zwei kleinere Lappen, der Lobus quadratus (kaudal) und caudatus (kranial) (12).
Jedoch ist diese anatomische Einteilung der Leber für die chirurgische Therapie nicht brauchbar. Couinaud definierte bereits im Jahre 1954 eine, der Gefäßarchitektur der Leber zugrundeliegende, chirurgisch funktionelle Lebereinteilung (13).
Couinaud zufolge wird die Leber in acht Segmente eingeteilt, wobei jedes Segment über eine eigene Blutversorgung und Galleabfluss verfügt (8, 13). Dieses Verständnis ist

wichtig für die Leberchirurgie, da somit einzelne Segmente der Leber entfernt werden können, ohne dass ein nicht betroffenes Segment davon beeinträchtigt wird. Alle acht Segmente sind, funktionell betrachtet, voneinander unabhängig und werden von einem separaten Gefäßast der A. hepatica, V. portae und Ductus hepaticus versorgt (12, 13). Die Grenzen der einzelnen Segmente ergeben sich aus dem Verlauf der drei Hauptäste der Lebervenen (V. hepatica sinistra, - dextra und - media). Demnach ergeben sich die acht Segmente wie folgt:

- Das erste Segment bildet den Lobus caudatus und wird als einziges Segment autonom versorgt
- Segmente II bis IV befinden sich im linken Leberlappen
- Segmente V bis VIII befinden sich im rechten Leberlappen

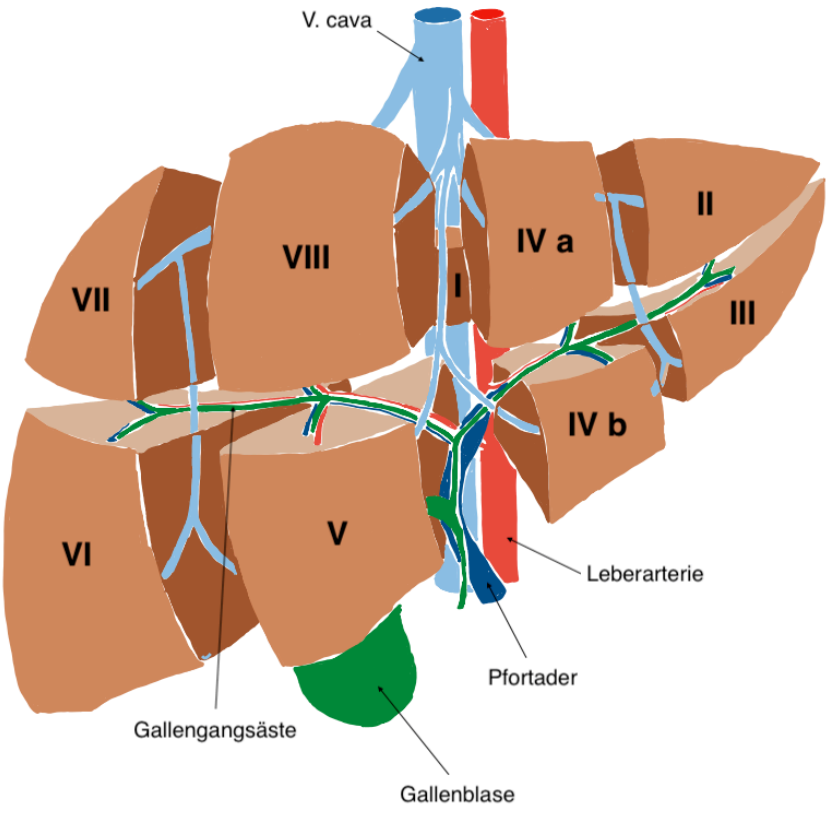


Abb. 1: **Leber Segmente nach Couinaud** (13)

V. = Vena

Eine Besonderheit stellt das Segment IV dar, da es ausgehend von seiner Gefäßstruktur in ein Segment IVa (oben) und IVb (unten) eingeteilt wird. Dabei entspricht Segment IVb dem anatomischen Lobus quadratus (siehe Abb. 1) (13).
Verschiedene Variationen des Gefäß- und Gallengangsystems sind möglich und bei jedem Patienten individuell zu beurteilen (14, 15).

1.2.2 Prognosefaktoren

Kolorektale Lebermetastasen zählen zum UICC-Stadium IV, allerdings gibt es innerhalb dieses Stadiums noch weitere Klassifizierungen.
Verschiedene Modelle fassen Risiko- und Prognosefaktoren von Patienten mit Lebermetastasen zusammen, wobei die Kriterien nach Fong et al. am weitesten verbreitet sind (16). Der Risiko-Score nach Fong et al. selektiert Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen präoperativ hinsichtlich fünf verschiedener Kriterien und dient dabei der Nutzen-Risiko-Abschätzung (siehe Tabelle 5).
Für jeden positiven Risikofaktor wird ein Punkt vergeben, sodass es maximal fünf Punkte gibt. Patienten ohne Risikofaktoren werden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet. Patienten mit ein bis zwei Risikofaktoren werden der intermediären Risikogruppe zugeordnet. Patienten mit über drei Risikofaktoren zählen zur Hochrisikogruppe. Je mehr Risikofaktoren auf die Metastasen des Patienten zutreffen, desto schlechter das 5-Jahres-Überleben und damit die Prognose (16). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei null bis zwei Risikofaktoren zwischen 50 und 60 % und fällt bei vier oder fünf positiven Risikofaktoren unter 10 % (16). Bei einem Fong-Score von über zwei, wird präoperativ eine PET-CT empfohlen. Eine neoadjuvante und adjuvante Therapie sollte bei einem Fong-Score von drei erfolgen (16).

Eigenschaft	Punkte
Nodal positiver Primärtumor	1 Punkt
Krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primarius und Diagnose der Lebermetastasen unter 12 Monaten	1 Punkt
Durchmesser der größten Lebermetastase in Bildgebung über 5 cm	1 Punkt
Anzahl der Metastasen in der Bildgebung über 1	1 Punkt
CEA präoperativ über 200 ng/ml	1 Punkt

Tabelle 5: **Fong Score zur präoperativen Prognoseabschätzung** (16)
cm = Centimeter (Maßeinheit) CEA = karzino-embryonales Antigen (Tumormarker)
ng = Nanogramm (Maßeinheit) ml = Milliliter (Maßeinheit)

1.2.3 Diagnostik

Lebermetastasen des Kolorektalkarzinoms werden häufig in der Nachsorge oder in der perioperativen Schnittbildgebung diagnostiziert. Studien haben gezeigt, dass synchrone Lebermetastasen bei bis zu 25 % der Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primarius vorhanden sind, weshalb eine sorgfältige Diagnostik von großer Bedeutung ist (3).
Eine B-Bild-Sonografie dient in der Primärdiagnostik dem groben Überblick über Lebermetastasen (5). Bei auffälligem Befund oder klinischem Verdacht sollte eine weitergehende Diagnostik angestrebt werden.
Die abdominelle CT-Untersuchung gilt als Standardverfahren zur Einschätzung der Resektabilität, während die MRT insbesondere bei unklaren Befunden zur genaueren Beurteilung des Metastasierungsausmaßes herangezogen werden kann (5). Auch die Kontrastmittelsonografie der Leber zeigt in Studien eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit und kann bei entsprechender Expertise eine Alternative darstellen (17, 18). In ausgewählten Fällen kann zusätzlich eine PET-CT erfolgen, insbesondere zur Vermeidung unnötiger Laparotomien, wenngleich sie keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat (5, 19).

1.2.4 Therapie der Lebermetastasen

Bis vor 20 Jahren galten Patienten mit Stadium IV Kolorektalkarzinom als unheilbar und wurden meist mit einer palliativen Chemotherapie behandelt. Durch den deutlichen Fortschritt der multimodalen Behandlung haben heutzutage Patienten mit metastasierten Karzinomen eine verbesserte Prognose.
Die S3-Leitlinie gibt zur Therapiewahl einen Entscheidungsalgorithmus an, der die Patienten anhand drei Kriterien klassifiziert (5):

- Allgemeinzustand (Tolerabilität einer Intensivtherapie)
- Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (therapeutische Optionen beinhalten Frage der Resektabilität oder lokoregionäre Intervention)
- Molekularbiologie des Tumors (Definition der optimal gezielten Therapie)

Eine diagnostische Untersuchung der Molekularbiologie des Tumors wird präoperativ durchgeführt, um eine individuelle Therapiestrategie zu entwickeln (5).
Lebermetastasen können synchron (Diagnose zeitgleich mit Primarius) oder metachron (Diagnose nicht zeitgleich/später mit Primarius) auftreten. In beiden Fällen ist die radikalchirurgische Resektion bei resektablen Patienten der Goldstandard laut S3-Leitlinie und kann sogar zu einer kurativen Ausgangssituation verhelfen (5). Bei bis zu 25 % der Patienten mit synchronen kolorektalen Lebermetastasen besteht ein kurativ Potenzial (20, 21).
Bei synchronen Lebermetastasen kann die Resektion vor, gleichzeitig oder nach der Primarius-OP durchgeführt werden. Aktuelle Studien untersuchen, inwieweit sich der Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs auf das Überleben der Patienten auswirkt (22). Die S3-Leitlinie empfiehlt eine zeitnahe Resektion der Metastasen (2-3 Monate) nach Stabilisierung der Erkrankung (5). Für eine kombinierte Operation der Lebermetastasen und des Darmtumors sprechen eine schnellere postoperative Genese und ein verkürzter Krankenhausaufenthalt. Jedoch ist eine kombinierte Operation auch mit einem höheren Risiko für Komplikationen und damit einer höheren chirurgischen Letalität verbunden (22, 23).

Resektabilität

In interdisziplinären Tumorkonferenzen wird über die Resektabilität der Lebermetastasen diskutiert. Nach Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und Prognosefaktoren des Patienten kann man die Metastasen in resektabel, potenziell resektabel und nicht resektabel einteilen (5).
Eine Resektabilität wird angenommen, wenn eine R0-Situation erreicht werden kann und mehr als 30 % funktionsfähiges residuales Lebergewebe („*future liver remnant*“, FLR) postoperativ zurückbleibt (9). Das FLR sollte zur Vermeidung eines postoperativen Leberversagens (PHLF) mithilfe einer CT-Volumetrie berechnet werden. Bei Patienten mit einem vorgeschädigten Leberparenchym, wie bei einer Steatose, Fibrose, Zirrhose, chronischer Cholestase oder Chemotherapie-geschädigten Leber, kann ein Restlebervolumen von bis zu 50 % notwendig sein (24).
Die gesonderte Gruppe der potenziell resektablen Metastasen umfasst alle Metastasen, die durch supportive Verfahren wie eine Pfortaderembolisation, neoadjuvante Chemotherapie, lokal ablative Tumordestruktionen oder mehrzeitige Operationen nachträglich R0 reseziert werden können (25-27). Mithilfe dieser Verfahren kann die Prognose jener Patienten deutlich gesteigert werden (28, 29).
Ursprüngliche Kontraindikationen einer Lebermetastasen-Operation konnten in mehreren Studien widerlegt werden (26, 30, 31). Dazu zählten Kriterien wie mehr als drei Metastasen, Metastasen über 5 cm, tumorfreier Resektionsrand unter 1 cm und zusätzliche extrahepatische Metastasen (32).
Letztlich sind nicht nur die Größe oder Anzahl der Metastasen entscheidend, sondern alle klinischen Faktoren in ihrer Gesamtheit. Die endgültige Entscheidung der Resektabilität liegt beim Chirurgen selbst (5).

Chirurgische Therapie

Je nach Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung gibt es verschiedene operative Ansätze, eine Lebermetastasen-Resektion durchzuführen.
Grundsätzlich unterscheidet man zwischen typischen/anatomischen und atypischen/nicht-anatomischen Resektionen.
Die anatomischen Segmentresektionen orientieren sich dabei an den von Couinaud beschriebenen Segmentgrenzen und Versorgungsarealen (8, 13). Da bei diesem Vorgehen

entlang der intersegmentalen Gefäße reseziert wird, kann der Blutverlust minimiert werden (13). Zudem können zentral und intrasegmentale Herde ebenfalls vollständig entfernt werden. Zu den anatomischen Verfahren zählen die mono-/bi-/tri-Segmentresektionen, (erweiterte) Hemihepatektomien rechts/links, zentrale Resektionen und linkslaterale Resektionen.

Bei der rechten Hemihepatektomie werden die Segmente V bis VIII entnommen. Bei einer zusätzlichen Entfernung des Segments IV spricht man von einer erweiterten Hemihepatektomie rechts. Entsprechend werden bei der linken Hemihepatektomie die Segmente II bis IV und bei Erweiterung zusätzlich Segment V und VIII (oder Teile davon) entfernt. Segment I kann je nach Tumorsitz zusätzlich entfernt werden, gehört allerdings nicht routinemäßig zu einer linken Hemihepatektomie. Zentrale Resektionen umfassen meist die Segmente IV, V und VIII. Von linkslateralen Resektionen spricht man bei Entfernung der Segmente II und III. Bei Resektionen von mehr als zwei Segmenten spricht man von major-Resektionen, bei zwei oder weniger von minor-Resektionen (siehe Abb. 2-10) (8). Je nach Befund können die Segmentresektionen um vaskuläre oder biliäre Strukturen erweitert werden.

Die atypischen Resektionen orientieren sich nicht an den von Couinaud definierten Segmentgrenzen, sondern an dem Ausmaß des pathologischen Befunds (siehe Abb. 11). Das Leberparenchym wird an den Tumorgrenzen durchtrennt, was einerseits eine größere Gefahr für Blutungen und Galleleckagen birgt, andererseits jedoch postoperative Leberfunktionsstörungen durch minimale Geweberesektion vermindern kann. Dieses Verfahren wird besonders bei multifokalen, oberflächlich/peripher sitzenden Herden oder vorgeschädigten Lebern angewendet (8).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass atypische parenchymsparende Resektionen gegenüber den Segmentresektionen keine Nachteile aufweisen (33-35). Kombinationen verschiedener Verfahren sind gängig.

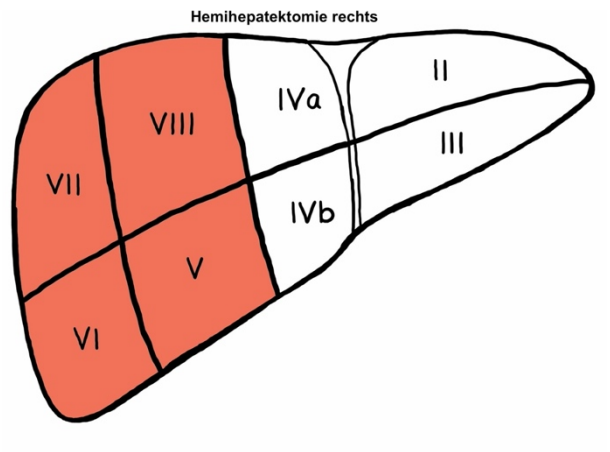


Abb. 2: **Hemihepatektomie rechts**

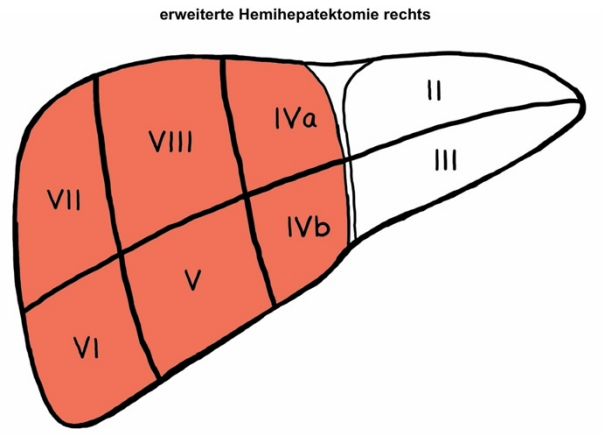


Abb. 3: **erweiterte Hemihepatektomie rechts**

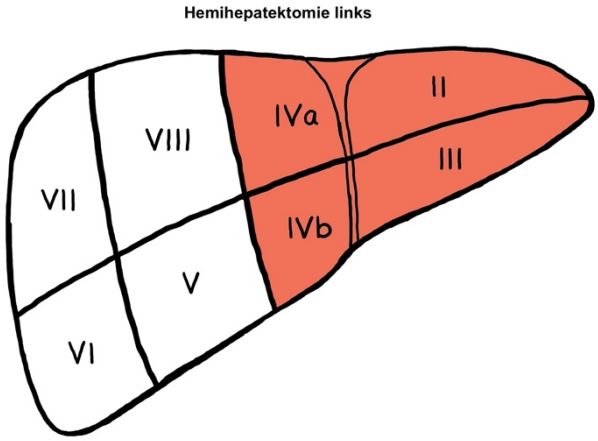


Abb. 4: **Hemihepatektomie links**

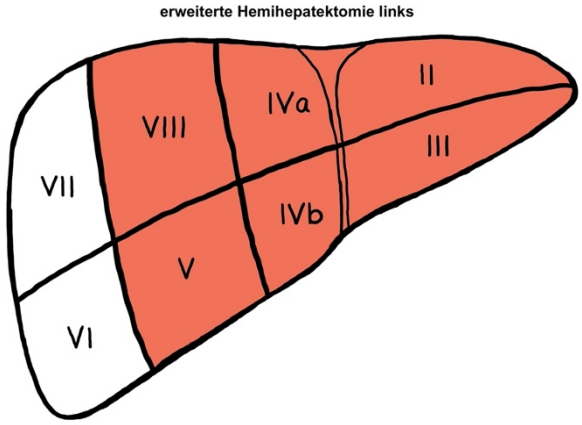


Abb. 5: **erweiterte Hemihepatektomie links**

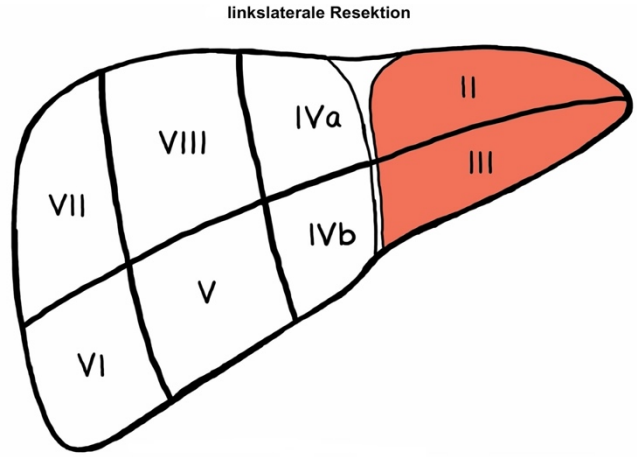


Abb. 6: **linkslaterale Resektion**

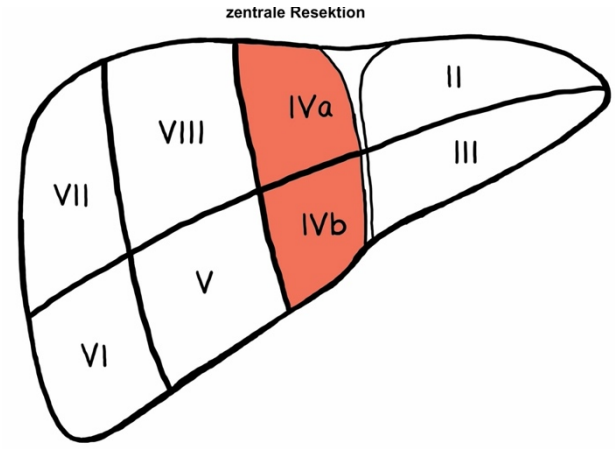


Abb. 7: **zentrale Resektion**

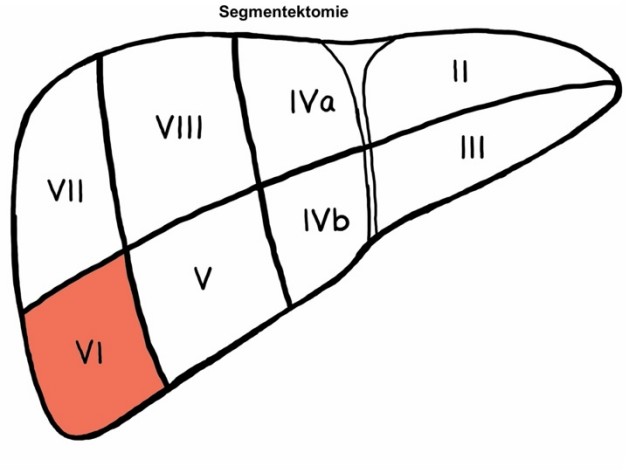


Abb. 8: **Segmentektomie**

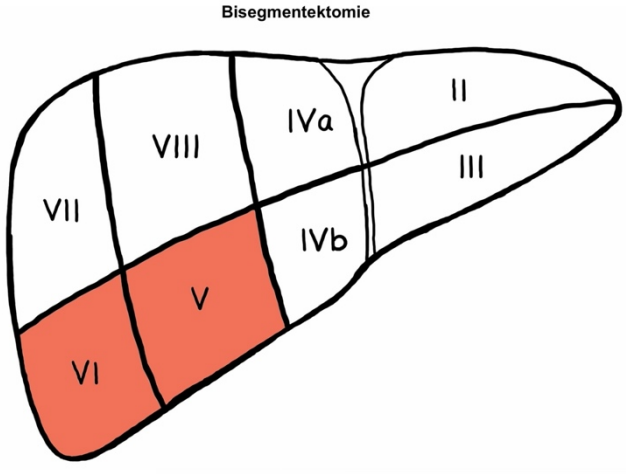


Abb. 9: **Bisegmentektomie**

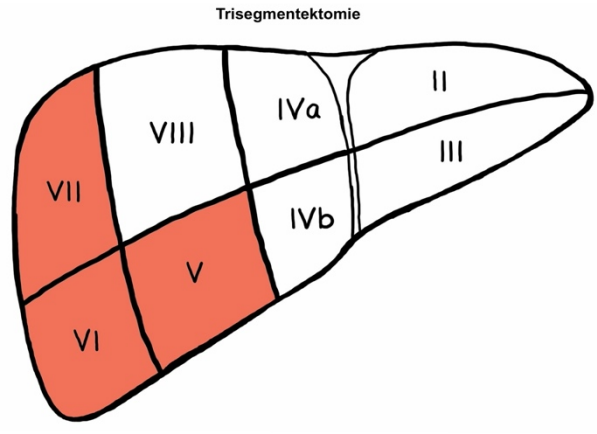


Abb. 10: **Trisegmentektomie**

Rote Segmente: chirurgisch reseziertes Lebergewebe

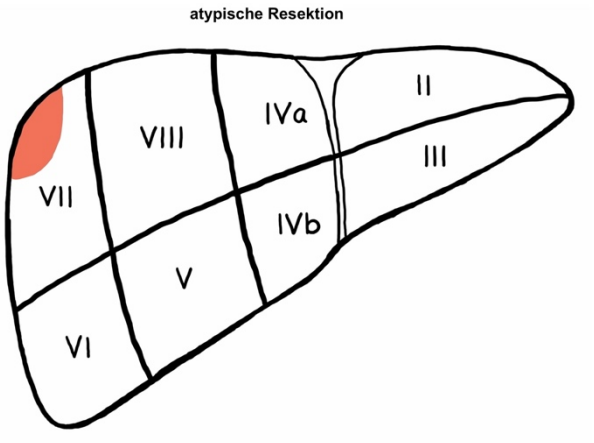


Abb. 11: **atypische Resektion**

weiße Segmente: verbleibendes Lebergewebe

<u>Strategien zur Erhöhung der Resektabilität</u>

Viele Patienten kommen initial nicht für eine Leberresektion infrage. Gründe hierfür könnten die Lokalisation und das Ausmaß der Metastasierung, der Allgemeinzustand des Patienten oder ein zu geringes Leberrestvolumen sein. Um diese Patienten sekundär für eine Resektion zugänglich zu machen, wurden verschiedene Verfahren entwickelt.

Dazu zählen Konversionschemotherapien oder auch neoadjuvante Therapien, die zu einer Verkleinerung (*downsizing*) der Metastasen führen und sie somit sekundär operabel machen (28, 29). Zudem kann eine Kombination aus Resektion mit gleichzeitiger intraoperativer, lokal ablativer Tumordestruktion zu einer R0-Situation verhelfen. Zu den Strategien, die das Leberrestvolumen (FLR) erhöhen, zählen die zweizeitigen Resektionen (*two-stage hepatectomy*, TSH), die Pfortaderembolisation/Ligatur (PVE/PVL) und die *in-situ-split* Resektionen (ISS-LR) bzw. das ALPPS-Verfahren (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*). In dieser Studie soll die präoperative Pfortaderembolisation genauer betrachtet werden.
Die Pfortaderembolisation ist ein sehr effektives Verfahren, um eine Hypertrophie des funktionellen Leberrestvolumens zu erreichen. Bei der interventionellen PVE werden jene Äste der Pfortader, die den zu resezierenden Leberteil versorgen, okkludiert, sodass dieses Gewebe atrophiert. Gleichzeitig werden die gesunden Leberteile mit ausreichend Blut versorgt und hypertrophieren infolgedessen (36). Mittels einer perkutanen transhepatischen Drainage (PTCD) können verschiedene Substanzen in die Äste eingespritzt werden. Die Regenerationszeit der Leber beträgt etwa drei bis neun Wochen und es kann mit einer Zunahme des FLR von 13 bis 44 % gerechnet werden (36, 37).
Die PVE ist eindeutig indiziert bei einem FLR unter 30 % (37).
Neben der interventionellen Pfortaderembolisation findet auch die chirurgische Pfortaderligatur (PVL) Anwendung in der TSH. Studien zufolge liefert die PVL ähnlich gute Ergebnisse wie die PVE und kann deshalb als gleichwertiges Verfahren genutzt werden. Allerdings wird dennoch häufig die PVE präferiert, da es ein minimalinvasives Verfahren ist (38, 39).

Chemotherapie

Die Chemotherapie nimmt eine zentrale Stellung in der nicht-chirurgischen Behandlung kolorektaler Lebermetastasen ein und kann neoadjuvant, adjuvant oder palliativ eingesetzt werden. Bei der neoadjuvanten Applikation zielt sie darauf ab, zunächst irresektable Metastasen zu verkleinern und somit eine spätere Resektion zu ermöglichen (5, 28, 29, 40). Für primär resektable Metastasen wird eine neoadjuvante Chemotherapie nicht empfohlen (5, 41). Eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion hat keinen evidenten Nutzen und wird nicht routinemäßig durchgeführt (5). Bei irresektablen Metastasen oder

Rezidiven kann eine palliative Chemotherapie in Erwägung gezogen werden, wobei der Allgemeinzustand des Patienten maßgeblich für die Indikation ist (5).

1.2.5 Mortalität und Morbidität

Die Mortalitätsrate der Lebermetastasen-Resektion konnte durch neuere Operationsverfahren und verbesserte Technologien deutlich gesenkt werden (2). Jedoch bleibt eine Morbiditätsrate, die in der Literatur mit 4,1 % bis 47,7 % beschrieben wird (42).

Eine der häufigsten Komplikationen nach Metastasen Resektionen in der Leber sind Galleleckagen, die mit einer Häufigkeit von 4 bis 17 % beschrieben werden (42).

Weitere Komplikationen nach Leberresektionen sind folgende: Darmperforation, Nachblutung, Pleuraerguss, Pneumonie, Kardiales Ereignis, Nierenversagen, Leberinsuffizienz, Sepsis und Wundinfektionen/Abszesse.
Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist eine weltweit eingesetzte Einteilung zur Beschreibung der Morbidität. Daraus folgt die folgende Gradierung (siehe Tabelle 6) (43):

Grade	Eigenschaften
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Einsatz von pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapien
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Therapien und/oder parenterale Ernährung oder Bluttransfusion
Grad III Grad IIIa Grad IIIb	Einsatz von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen Ohne Vollnarkose Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen mit intensivmedizinischer Behandlung

Grad IVa Grad IVb	Dysfunktion ein Organ Dysfunktion mehrere Organe
Grad V	Tod

Tabelle 6: **Clavien-Dindo-Klassifikation** (43)

1.2.6 Rezidiv

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen und neueren multimodalen Therapieansätzen und trotz kurativer Behandlung entwickeln etwa zwei Drittel aller Patienten ein oder mehrere Rezidive (44-46). Die Leber stellt dabei den häufigsten Ort für Rezidive dar (46).

1.3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt, bei der alle Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen analysiert wurden, die im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2021 am Klinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, operiert wurden. Dabei wurden prognostische Faktoren herausgefiltert, die das Gesamtüberleben der Patienten beeinflussen. Ein besonderes Interesse galt den verschiedenen operativen Resektionsstrategien und intraoperativen Daten. In einer univariaten Analyse wurden mehrere Prognosefaktoren hinsichtlich des Gesamt- und tumorfreien Überlebens der Patienten untersucht. In einer multivariaten Analyse erfolgte daraufhin eine Überprüfung der Unabhängigkeit der Prognosefaktoren. Die statistischen Ergebnisse der Studie wurden anschließend mit der bestehenden Literatur und vergleichbaren Studien verglichen und kritisch diskutiert. Daraus resultierende Erkenntnisse können dazu beitragen, Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen, individuelle Therapieentscheidungen zu verbessern und postoperative Strategien gezielter auszurichten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen zur Optimierung der onkologischen Versorgung beitragen und einen Beitrag zur Verbesserung der langfristigen Überlebenschancen betroffener Patienten leisten.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahlkriterien

Im Rahmen einer unizentrischen, retrospektiven Studie wurde das zu untersuchende Patientenkollektiv anhand des Suchbegriffs "Lebermetastasen" selektiert. In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die mit der Diagnose Lebermetastasen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf stationär behandelt wurden. Von dieser Zahl wurden lediglich Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen in die Studie einbezogen. Als Einschlusskriterium galt neben einem Alter von über 18 Jahren eine chirurgische Behandlung der Lebermetastasen im Zeitraum vom 1. Januar 2004 bis zum 31. Dezember 2021. Aus histologischer Perspektive wurden ausschließlich Adenokarzinome kolorektaler Karzinome berücksichtigt, während Tumore des neuroendokrinen Typs ausgeschlossen wurden. Letztlich erfüllten 236 Patienten die Kriterien dieser Studie.

2.2 Datenerhebung der Patientenparameter

Für die Datenerhebung wurde das System „Medico“ genutzt, welches am Universitätsklinikum Düsseldorf im Betrieb ist. Mithilfe eines Zugangs zu den Allgemein- und Viszeral-chirurgischen Patienten konnten digital Patientenakten eingesehen und relevante Daten erfasst werden. Die Akten von Patienten, die bis ungefähr 2007 behandelt worden sind, waren nur teilweise digitalisiert, sodass jene Patientenakten einzeln im Allgemein- und Viszeral-chirurgischen Archiv des ZOM I UKD aufgesucht wurden.

Retrospektiv wurden alle Daten mithilfe einer Datenbank (Microsoft® Excel für Mac Version 16.89.1) archiviert und zusammengefasst. Das Überleben basiert auf dem letzten Kontakt der Tumornachsorge oder auf Anfrage beim zuständigen Hausarzt des Patienten. Die Datenerhebung umfasste eine Vielzahl von klinischen, demografischen, tumorbiologischen und perioperativen Variablen. Für die statistische Auswertung wurden jedoch nur diejenigen Parameter berücksichtigt, die in Bezug auf die Zielsetzung der Arbeit relevant erschienen oder in der Literatur als potenziell prognoserelevant beschrieben wurden. Faktoren, welche zwar erfasst wurden, jedoch nicht in die statistische Analyse integriert wurden, werden aus Gründen der Vollständigkeit im Methodik-Teil in Kurzform aufgeführt.

Die Patientendaten wurden aus folgenden Dokumenten entnommen:

- Arztbriefe der Allgemein- und Viszeralchirurgie UKD
- Externe Arztbriefe
- Patienteninformationen
- OP-Berichte
- Histopathologieberichte
- Radiologiebefunde
- Nuklearmedizinische Befunde
- Prä- und postoperative Laborbefunde
- Anästhesieprotokolle

Fehlende Patientendaten von außerhalb des UKDs behandelten Patienten wurden in externen Briefen ermittelt.

2.2.1 Allgemeine Daten

Es erfolgte die Erhebung von allgemeinen Daten aller Patienten, darunter Geschlecht, Geburtsdatum, Größe und Gewicht, Body-Mass-Index, Vorerkrankungen, weitere Metastasen und Zweittumore.

- Geschlecht, Geburtsdatum

Daten zum Geschlecht des Patienten und das Geburtsdatum konnten anhand der digitalen Patientenakten bei den Patienteninformationen abgelesen werden.

- *Body-Mass-Index* (BMI) aus Größe und Gewicht

Der *Body-Mass-Index* (BMI) wird aus der Körpergröße und dem Körpergewicht des Patienten berechnet. Diese beiden Daten findet man in den Anästhesieprotokollen der Lebermetastasen-Operation. Der BMI ergibt sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht (in kg) zur Körpergröße (in m^2) und dient lediglich zur Abschätzung des Körperfettanteils.

- Vorerkrankungen (VE)

Die Vorerkrankungen des Patienten ließen sich anhand der Arztbriefe ablesen.

- ASA Score

Der ASA-Score ist eine Klassifikation zur Abschätzung des präoperativen Risikos und konnte aus den Anästhesieprotokollen abgelesen werden. Er lässt sich in sechs Kategorien einteilen, wobei ASA 1 einem gesunden Patienten und ASA 6 einem verstorbenen Patienten entspricht. Der ASA-Score wurde zum Zeitpunkt der Lebermetastasen-Resektion bestimmt. Patienten mit ASA 5 oder 6 wurden ausgeschlossen, da bei ihnen keine relevanten Rückschlüsse auf den Einfluss chirurgischer Maßnahmen auf das Überleben zu erwarten waren.

- Weitere Metastasen

Metastasen des kolorektalen Karzinoms, die außerhalb der Leber lagen, ließen sich zusammen mit den Vorerkrankungen, in den Arztbriefen ablesen.

2.2.2 Daten zum Primärtumor

Daten zum Primarius (kolorektales Karzinom) konnten aus Arztbriefen, Histopathologie-Berichten, radiologischen Berichten und OP-Berichten entnommen werden. Dabei wurden folgende Daten untersucht:

- Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors wurde vorwiegend aus den radiologischen CT- oder MRT-Befunden entnommen. Bei unklaren präoperativen Befunden wurde die Lokalisation des Primarius intraoperativ festgestellt.
Die Lage des Tumors wurde ursprünglich in sechs verschiedene Klassen unterteilt. Zur übersichtlicheren statistischen Analyse wurden zwei Gruppen (Kolon oder Rektum) gebildet:

- Hemikolon rechts
- Hemikolon links
- Transversum
- Sigma

- Rektum
- Kolon allgemein

Unter der Klasse „Kolon allgemein“ befinden sich alle Kolonkarzinome, die fast das komplette Kolon einnehmen und somit eine Entfernung des gesamten Kolons unter Erhalt des Rektums nötig wurde.

- Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie wurde von allen Primärtumoren in den entsprechenden Arztbriefen und OP-Berichten recherchiert. Dabei wurden anhand der Lokalisation des Tumors die entsprechenden Operationen geplant und durchgeführt. Die sechs verschiedenen Operationen wurden wie folgt klassifiziert:

- Hemikolektomie rechts
- Hemikolektomie links
- Transversum-Resektion
- Sigma-Resektion
- Rektum-Resektion
- subtotale Kolektomie

Zudem wurde das OP-Datum der Primarius-OP notiert. Bei acht Patienten konnte dieses OP-Datum nicht ermittelt werden, da es zum Beispiel aufgrund älterer oder unvollständiger Arztbriefe fehlte.

- Zusätzliche (neo-)adjuvante Therapie

Die nicht-chirurgische Therapie umfasst die Chemotherapie und/oder eine Radiatio (Strahlentherapie). Dabei wurde nochmal unterschieden in präoperative (neoadjuvante) oder postoperative (adjuvante) Therapie.

- Einteilung gemäß TNM-Klassifikation und UICC-Stadium

Alle Primärtumore wurden nach Tumorgröße (T), Lymphknotenmetastasierung (N) und Fernmetastasierung (M) entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC gegliedert. Weiterhin wurden die Lymphgefäßinvasion (L) und der Resektionsstatus (R) analysiert.

Anhand dessen konnte auch das UICC-Stadium ermittelt werden, welches dann für die spätere statistische Analyse statt der TNM-Klassifikation verwendet wurde.

- Grading

Histopathologisch wurde das Grading des Tumors in vier Stadien unterteilt.

2.2.3 Laborbefunde und radiologische Bildgebung

Da in dieser Arbeit vor allem die operativen Aspekte untersucht werden sollen, wurden Laborbefunde und radiologische Bildgebungen nicht weiter statistisch ausgewertet. Es wurden jedoch Angaben dazu gemacht, die hier nur in Kurzform wiedergegeben werden. Die Laborbefunde, welche direkt aus dem Laborviewer der Patientenakte entnommen werden konnten, beziehen sich auf die Zeit vor (präoperativ) beziehungsweise nach (postoperativ) der Operation der Lebermetastasen am UKD. Dabei wurden folgende Laborwerte gefiltert:

Präoperativ:

- Leberwerte: AST; ALT; GGT; AP; Bilirubin; Quick; Albumin
- Blutbild: Hämoglobin; Thrombozyten; Leukozyten; Lymphozyten
- Entzündungswert: CRP
- Tumormarker: CEA und CA19-9

Postoperativ:

- Aufgeteilt in 1. Tag, 3. Tag, 5. Tag und 7. Tag postoperativ
    - Leberwerte: AST; ALT; GGT; AP; Bilirubin; Quick; Albumin
    - Blutbild: Hämoglobin; Thrombozyten; Leukozyten; Lymphozyten
    - Entzündungswert: CRP
    - Laktat
- Tumormarker: CEA und CA19-9 während des stationären Aufenthalts und im Verlauf (zum Beispiel bei Tumornachsorgen) sofern vorhanden

Radiologische Verfahren wurden präoperativ (vor der Lebermetastasen Operation) genutzt, um Lokalisation (uni- oder bilobär), Anzahl und Größe (maximaler Durchmesser einer Metastase in mm) der Lebermetastasen festzustellen. Bei allen Patienten war die Sonografie das erste bildgebende Verfahren. Weitere Verfahren waren die CT, MRT und PET-CT.

2.2.4 Daten zu den Lebermetastasen

Daten zu den Lebermetastasen konnten aus den Arztbriefen, OP-Berichten, intraoperativen Anästhesieprotokollen und Histopathologie-Berichten entnommen werden. Dabei wurde besonderer Wert auf die chirurgische Therapie der Lebermetastasen gelegt.

- Zeitliches Auftreten der Lebermetastasen

Die Lebermetastasen wurden zeitlich eingeteilt in synchrone und metachrone Metastasen. Das Auftreten der Lebermetastasen wird als synchron angegeben, wenn diese schon zum Zeitpunkt der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vorhanden waren. Metachron bedeutet, dass die Lebermetastasen erst nach Diagnosestellung des Primärtumors auftraten. Entscheidend für das zeitliche Auftreten war dabei das Datum der radiologischen oder histologischen Bestätigung des Primärtumors und der Lebermetastasen.

- Präoperative Leberbiopsie

Zur Bestätigung des radiologischen Verdachts auf eine Lebermetastase wurde bei einigen Patienten bereits präoperativ eine Leberbiopsie (Probenentnahme) durchgeführt.

- OP-Datum und Zeit (in Tage) zwischen Primarius- und Leber-OP

- Chirurgische Therapie

Anhand der ausführlichen OP-Berichte konnten wichtige Daten zur Operation gesammelt werden. Die verschiedenen Operationsverfahren wurden in anatomische/typische Resektionen und atypische Resektionen eingeteilt. Anhand der resezierten Segmente werden die anatomischen Resektionen weiter differenziert:

- (erweiterte) Hemihepatektomie rechts
- (erweiterte) Hemihepatektomie links
- zentrale Resektion
- linkslaterale Resektion
- Trisegmentektomie
- mono-/bi-Segmentresektion

Auch Kombinationen der Verfahren wurden häufig durchgeführt. Falls der Tumor sich nicht nur auf die Lebersegmente beschränkt, sondern sich auch auf das vaskuläre Gefäßnetz ausdehnt, ist eine vaskuläre Resektion der Pfortader, A. hepatica oder V. cava notwendig.
Ebenfalls aus den OP-Berichten lässt sich entnehmen, ob nach der Resektion eine biliodigestive Anastomose oder das Einlegen einer T-Drainage erfolgte.

- Größe und Anzahl der Metastasen

Anhand von intraoperativen Probenentnahmen der Lebermetastasen konnte postoperativ eine histopathologische Untersuchung erfolgen. Dabei wurden, wie auch schon präoperativ radiologisch festgestellt, Lokalisation (uni-/bilobär), Anzahl und Größe (maximaler Durchmesser einer Metastase in mm) der Lebermetastasen vermerkt und verglichen.

- Portalvenöse Embolisation (PVE) und *in-situ-split* Operationen
- Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten können aus den Anästhesieprotokollen abgelesen werden, welche sich im digitalen Archiv des Medico-Systems UKD befanden. Dabei wurde die OP-Dauer (in Minuten), intraoperativ verabreichte Infusionen, Laborwerte und Vitalparameter dokumentiert.

Für diese Studie wurden das gemessene Hämoglobin am Anfang und Ende der Operation, der gesamte Blutverlust in ml und die minimale Körpertemperatur in Celsius abgelesen.

Zudem wurden kristalloide Lösungen in ml gemessen sowie die Zahl der Bluttransfusionen wie EK, TK und FFP notiert. Falls benötigt, wurden auch der Einsatz von Fibrinogen und/oder Tranexamsäure in Gramm vermerkt.

2.2.5 Postoperative Daten

Die postoperativen Komplikationen erschlossen sich aus den Arztbriefen und wurden klinisch sowie anhand verschiedener Scores eingeteilt. Der betrachtete Zeitraum bezieht sich auf die Dauer des stationären Aufenthalts post Leber-OP.

- Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Clavien-Dindo-Klassifikation dient der Einordnung der postoperativen Komplikationen anhand der Therapieart, die zur Behandlung der Komplikation eingesetzt wurde.

Klinisch wurden folgende postoperative Komplikationen genauer untersucht:

- Galleleckage
- Leberinsuffizienz
- Darmperforation
- Nachblutung
- Pleuraerguss
- Pneumonie
- Kardiales Ereignis
- Nierenversagen
- Sepsis
- Wundinfektionen/Abszesse

Dazu wurde die Therapie der Galleleckage notiert und in konservatives Vorgehen, CT-Drainage, Stent, perkutane transhepatische Cholangiodrainge (PTCD) und OP-Revision gegliedert.

Sofern eine adjuvante postoperative Chemotherapie durchgeführt wurde, wurde diese mit Namen des Wirkstoffes notiert.

- Re-Operationen

Re-Operationen aufgrund von operationsbedingten Komplikationen wurden im Zeitraum des stationären Aufenthaltes nach der Leberresektion festgehalten.

- Rezidiv und Wiederaufnahmen

Falls Patienten erneut aufgenommen wurden, konnte dies aus internen und externen Arztbriefen geschlussfolgert werden. Dabei wurden das Datum und der Grund der Wiederaufnahme angegeben. Rezidive von Patienten wurden hinsichtlich der Lokalisation und der darauffolgenden Therapie untersucht. Daraufhin konnte die Zeit zwischen Leberoperation und Auftreten eines Rezidivs als tumorfreie Zeit definiert werden.

- Liegedauer gesamt und intensiv

Die gesamte Liegedauer während des stationären Aufenthaltes zur chirurgischen Therapie der Lebermetastasen konnte anhand der allgemeinen Patienteninformationen ermittelt werden. Falls Patienten postoperativ zeitweise auf der Intensivstation verbleiben mussten, wurde dies ebenfalls notiert.

- Nachsorgen/Tod

Der postoperative Vitalstatus der Patienten wurde anhand verschiedener Parameter untersucht. Dazu zählt die Mortalität mit Angabe des Todesdatums dazu. Diese konnte beim jeweiligen Hausarzt erfragt werden oder wurde aus weitergehenden Arztbriefen einsichtig, falls der Patient im Krankenhaus verstorben ist. Bei einigen Patienten konnte der aktuelle Zustand nicht sicher ermittelt werden.

Die letzte Tumornachsorge wurde soweit vorhanden dokumentiert. Bei vielen bereits verstorbenen Patienten konnte kein sicheres Datum der letzten Tumornachsorge ausfindig gemacht werden.

2.3 Statistische Analyse

Für den deskriptiven Teil dieser Arbeit wurden einfache Häufigkeitstabellen genutzt, die mithilfe von Excel erstellt wurden. Der Median und Mittelwert sowie absolute und relative Häufigkeiten konnten zur deskriptiven Auswertung berechnet werden. Die Überlebenskurven wurden als Kaplan-Meier-Kurven mithilfe des Programms „DATAtab“ grafisch erstellt und eigenständig analysiert. Dabei wurde immer die tatsächliche Fallzahl bei unvollständigen Datensätzen verwendet. Die mediane Überlebenszeit mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall wurden in entsprechenden Tabellen festgehalten. Der p-Wert konnte mithilfe des Log-Rank Tests errechnet werden. In einem zweiten Schritt konnte eine multivariate Analyse durchgeführt werden, um verschiedene Variablen auf Unabhängigkeit zu überprüfen. Das hierfür verwendete Verfahren war eine Cox-Regression. Einschlusskriterien waren hierfür eine Signifikanz von $p < 0,05$ in der univariaten Analyse.
Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet: 2022-1908.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung

Bei der statistischen Untersuchung wurden Häufigkeitsverteilungen analysiert. Die Daten wurden wie folgt zusammengefasst und untergliedert:

3.1.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden die Daten von 236 Patienten ausgewertet. Die Operationen des ausgewählten Patientenkollektivs umfassen eine Zeitspanne von ungefähr 17 Jahren. Der erste Patient aus dem Datensatz wurde im Januar 2004 operiert. Der letzte Patient im Dezember 2021. Betrachtet wird hierbei das Datum der Leberoperation.

Etwa 65,7 % (n = 155) der Patienten waren männlich und 34,3 % (n = 81) weiblich. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Resektion der Lebermetastasen belief sich auf einen Zeitraum zwischen 20 und 94 Jahren (siehe Abb. 12).

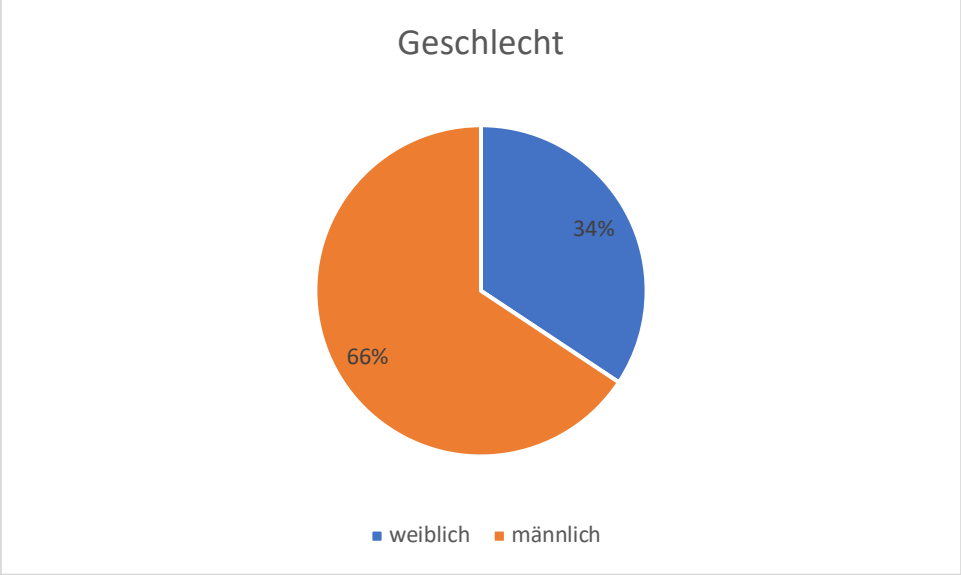


Abb. 12: **Geschlechterverteilung dieser Studie**

% = Prozent (Maßeinheit)

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Lebermetastasen-Resektion lag somit bei 65 Jahren. 152 Patienten waren unter 70 Jahre alt (64,4 %), 39 Patienten waren zwischen 70 und 75 Jahren (16,5 %) und 45 Patienten waren älter als 75 Jahre (19,1 %).

Die meisten Patienten (55,2 %, n = 111) wurden der ASA-Klassifizierung III zugeordnet, während 36,8 % der Patienten (n = 74) der ASA-Kategorie II angehörten. Lediglich 4,5 % (n = 9) wurden mit dem ASA-Wert IV eingestuft, während 3,5 % (n = 7) den niedrigsten ASA-Wert I erhielten.

3.1.2 Daten zum Primärtumor

Bei 25,8 % (n = 61) der kolorektalen Tumore befand sich der Tumor im rechten Hemikolon, während 12,3 % (n = 29) im linken Hemikolon lokalisiert waren. Ungefähr 4,2 % (n = 10) waren im Transversum zu finden. Der Primarius befand sich bei 36,4 % (n = 86) der Fälle im Rektum und bei 16,5 % (n = 39) sigmoidal (siehe Abb. 13). Bei elf Patienten befand sich der Tumor im Kolon, jedoch konnte keine genaue Lokalisation ausfindig gemacht werden. Demnach befanden sich 63,6% (n = 150) der Tumore im Kolon und 36,4% (n = 86) im Rektum.

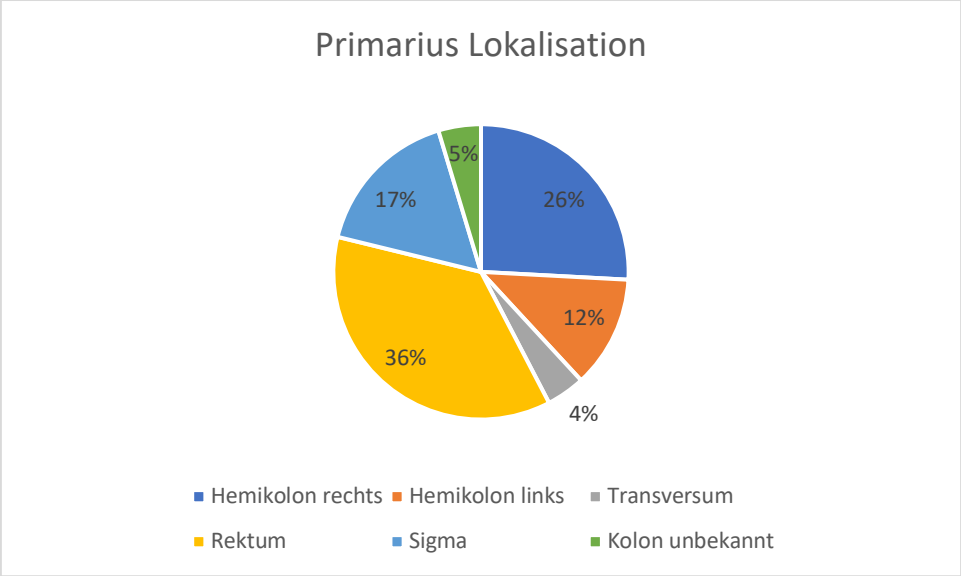


Abb. 13: **Verteilung Lokalisation des Primarius dieser Studie**

% = Prozent (Maßeinheit)

Die Einteilung des Primarius erfolgte nach der UICC-Klassifikation. Sieben Patienten konnten dem UICC-Stadium I zugeordnet werden, 21 UICC II und 34 Patienten dem UICC III. Den größten Anteil machten die 159 Patienten im UICC-Stadium IV aus (siehe Abb. 14).

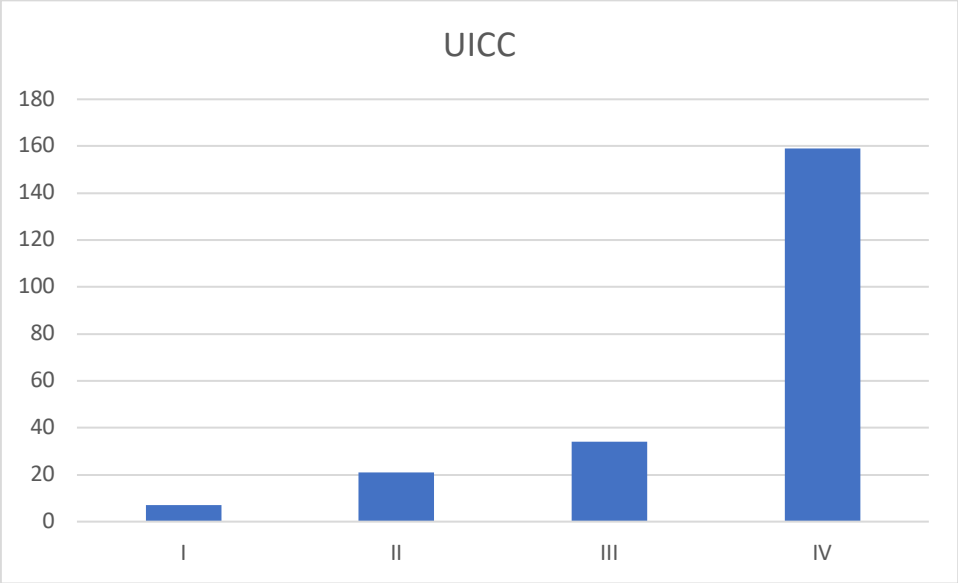


Abb. 14: **Verteilung der UICC-Stadien dieser Studie**

x-Achse = UICC-Stadium y-Achse = Anzahl Patienten

Darüber hinaus wiesen 150 Patienten (70,8 %) Lymphknotenmetastasen (pN1 oder pN2) auf, während bei 62 Patienten (29,2 %) ein negativer Lymphknotenstatus pN0 vorlag.

73 Patienten zeigten zudem eine Invasion in Lymphgefäße (L1). Bei 64 Patienten konnte ein L0-Status festgestellt werden. In einigen Fällen war es nicht möglich alle Eigenschaften retrospektiv zu ermitteln, insbesondere vor dem Jahr 2008 waren die Angaben zur Invasion in Lymphgefäße mitunter unvollständig.

3.1.3 Daten zu den Lebermetastasen

Es wurde eruiert, ob die Lebermetastasen synchron oder metachron zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose auftraten. Synchron wurde definiert, wenn die Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose bekannt waren. Im Gegensatz dazu wurden alle Metastasen, die zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert wurden, als metachron bezeichnet. Insgesamt wiesen 153 Patienten (64,8 %) eine synchron auftretende Metastasierung auf, während bei 83 Patienten (35,2 %) die Metastasierung metachron erfolgte (siehe Abb. 15)

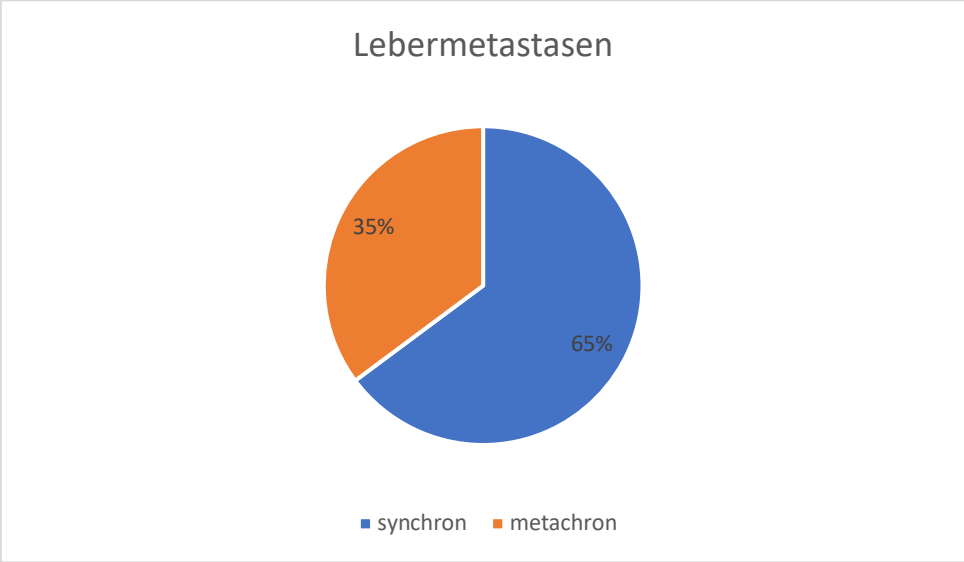


Abb. 15: **Verteilung der Lebermetastasen (synchron und metachron) dieser Studie**

% = Prozent (Maßeinheit)

Die Leberresektionen wurden folgendermaßen eingeteilt:

- (erweiterte) Hemihepatektomie rechts
- (erweiterte) Hemihepatektomie links
- zentrale Resektion
- linkslaterale Resektion.

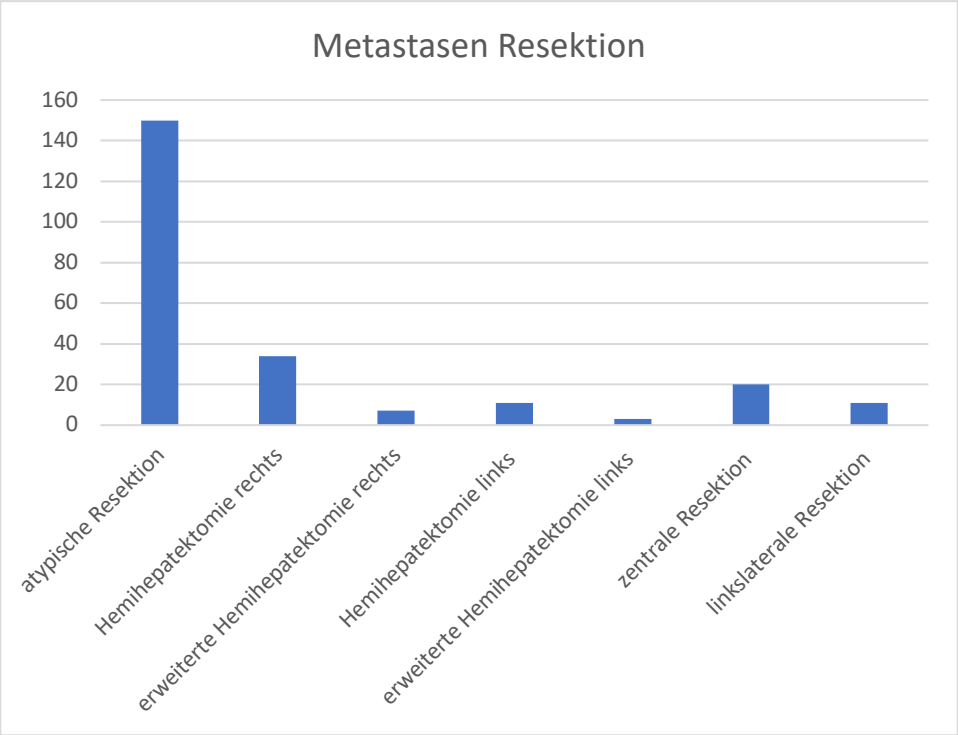


Abb. 16: **Verteilung der Metastasen Resektion dieser Studie**

x-Achse = Art der Metastasen Resektion y-Achse = Anzahl der Patienten

Zudem wurden in 150 Fällen (63,6 %) atypische Resektionen durchgeführt. Insgesamt wurden 34 (14,4 %) Hemihepatektomie rechts, sieben (3,0 %) erweiterte Hemihepatektomie rechts, elf (4,7 %) Hemihepatektomie links und drei (1,3 %) erweiterte Hemihepatektomie links durchgeführt. 20 Patienten (8,5 %) erhielten eine zentrale Resektion und elf Patienten (4,7 %) eine linkslaterale Resektion (siehe Abb. 16).

Zudem wurde histopathologisch die Größe der Metastasen ermittelt. Bei der Datenerhebung wurde jeweils die Metastase mit dem größten Durchmesser betrachtet. 10,3 % (n = 22) der Metastasen hatten einen Durchmesser von kleiner oder gleich 10 mm, 39 % (n = 83) waren größer als 10 mm, aber kleiner oder gleich 30 mm, 25,4 % (n = 54) waren größer als 30 mm, aber kleiner oder gleich 50 mm, und 18,3 % (n = 39) waren größer als 50 mm, aber kleiner oder gleich 100 mm. Den kleinsten Anteil (7 %, n = 15) machten Metastasen mit einem Durchmesser von mehr als 100 mm aus.

In 115 Fällen (52,3 %) wurde eine solitäre Metastase diagnostiziert, während 75 Patienten (34,1 %) zwei bis drei Metastasen und 30 Patienten (13,6 %) vier oder mehr Metastasen aufwiesen.
Bei 13 Patienten erfolgte einige Wochen vor der Resektion eine Pfortaderembolisation, gefolgt von einer anschließenden Resektion. Sieben Patienten erhielten eine vorzeitige *in-situ-split*-Operation.

Die genaue Distanz zum Resektionsrand der Lebermetastasen wurde bei den meisten Patienten erfasst. Bei 84,9 % der Resektionen konnte eine komplette (R0) Resektion erreicht werden, während bei 15,1 % ein Resttumor (R1) verblieb.

Die mittlere Operationsdauer, also die Zeit vom ersten Schnitt bis zur Naht, der Lebermetastasen-Resektion, betrug etwa 383 Minuten (6 Stunden und 38 Minuten). Vollständige intraoperative Daten konnten nur bei einigen Patienten erhoben werden. Bei 107 Patienten wurde der durchschnittliche perioperative Blutverlust ermittelt, der bei 1540 ml lag. Weiterhin wurde untersucht, ob bei der ersten Lebermetastasen Operation Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate oder frisches Plasma verabreicht wurden. 52 % (n = 103) erhielten kein Erythrozytenkonzentrat, 17 % (n = 33) erhielten ein oder zwei Erythrozytenkonzentrate, 31 % (n = 62) erhielten mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate. Die höchste Anzahl an Erythrozytenkonzentraten, die während einer Leber-OP transfundiert wurden, lag bei 18 Konzentraten. 15 Patienten erhielten zusätzlich Thrombozytenkonzentrate (TK), die durchschnittliche Anzahl lag bei vier Konzentraten. 174 Patienten erhielten kein TK. 97 Patienten erhielten gefrorenes Frischplasma (FFP). Dabei lag die mittlere Anzahl an Plasma bei sechs Konzentraten. 103 Patienten erhielten kein FFP.

3.1.4 Postoperative Daten

Die postoperativen Komplikationen wurden standardisiert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt (siehe Abb. 17).

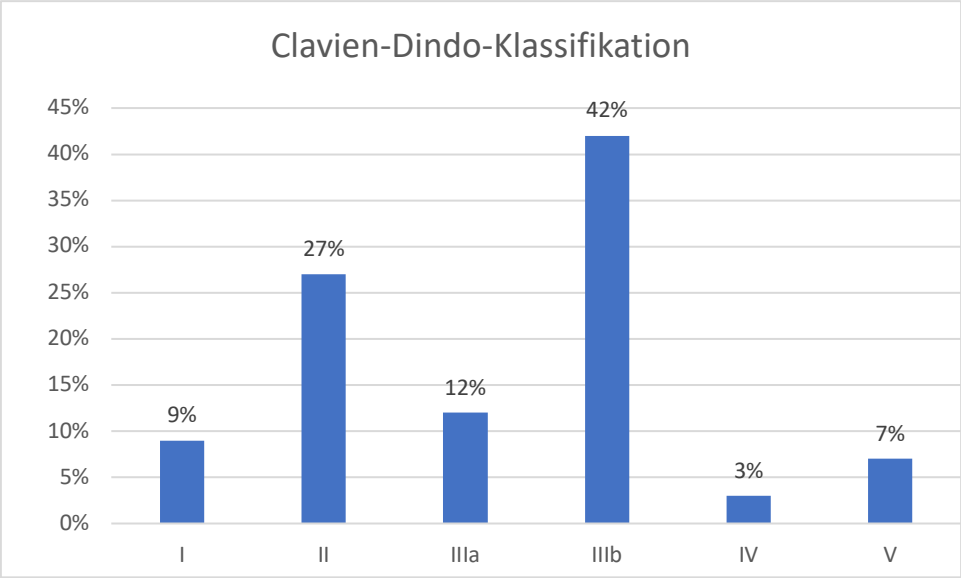


Abb. 17: **Verteilung Clavien-Dindo-Klassifikation dieser Studie**

x-Achse = Clavien-Dindo-Stadium y-Achse = Anteil Patienten in Prozent % = Prozent (Maßeinheit)

Es zeigte sich, dass 52,5 % der Operationen komplikationslos verliefen. Die zehn häufigsten Komplikationen wurden in Abb. 18 dargestellt.

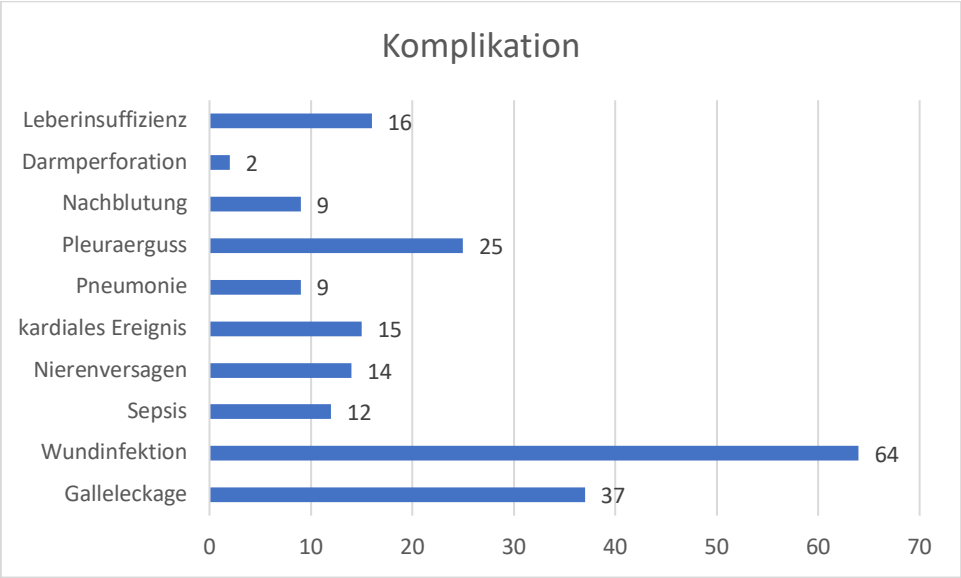


Abb. 18: **Verteilung der zehn häufigsten Komplikationen dieser Studie**

x-Achse = Anzahl der Komplikationen y-Achse = Art der Komplikation

42,4 % der Patienten (n = 100) entwickelten im Verlauf ein Rezidiv. Zu etwa 69,0 % befand sich das Rezidiv in der Leber (n = 69). 13 Patienten erlebten anschließend ein Zweitrezidiv, fünf Patienten ein Drittrezidiv und ein Patient sogar ein viertes Rezidiv in der Leber.

Insgesamt verstarben 64,4 % der Patienten (n = 152) in der beobachteten Zeit. Daraus ergab sich eine 30-Tage-Mortalität von 4,2 % (n = 10).

3.2 Univariate Analyse: Gesamtüberleben

Zur Analyse des Gesamtüberlebens der Patienten wurden Kaplan-Meier-Analysen mit unterschiedlichen Einflussfaktoren durchgeführt. Als Ausgangspunkt der Kaplan-Meier-Analysen wurde der Zeitpunkt gewählt, ab dem der Patient eine kurative Leberresektion erhielt. Das ermittelte Ereignis war der Tod des Patienten. Die Daten jener Patienten, die die Studie bis zum Endpunkt begleitet haben, wurden als zensiert klassifiziert. Im Folgenden wird zunächst das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs betrachtet und anschließend mit verschiedenen Variablen in Verbindung gebracht. Auf der x-Achse wird die Zeit in Jahren dargestellt. Auf der y-Achse jeweils der Prozentsatz der überlebenden Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Für den Log-Rank Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Voraussetzungen resultierte für das Patientenkollektiv von 236 Patienten die in Abb. 19 gezeigte Überlebenszeitkurve. Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 2,95 Jahre. Das 3-Jahres-Überleben lag bei 49 %, das 5-Jahres-Überleben bei etwa 36,5 % (siehe Abb. 19 und Tabelle 7).

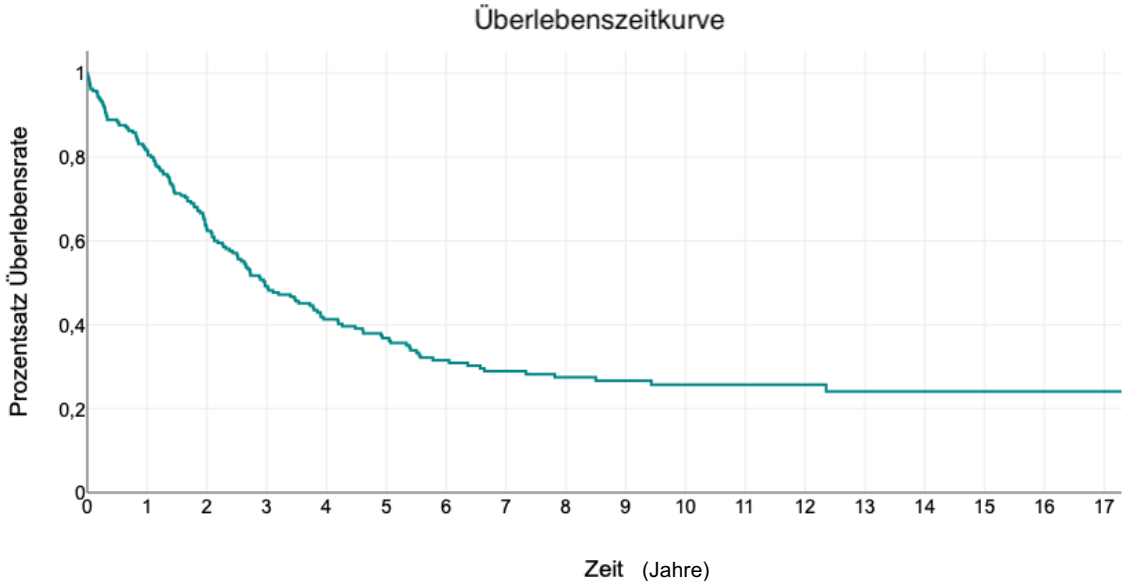


Abb. 19: **Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve**

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Gesamtüberleben	236	49	36,50	2,95

Tabelle 7: **Kaplan-Meier Gesamtüberleben**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit)

3.2.1 Einfluss von allgemeinen Daten auf das Gesamtüberleben

Die männlichen Patienten wiesen ein medianes Überleben von 2,73 Jahren auf, während die weiblichen ein medianes Überleben von 3,84 Jahren hatten. Der Log-Rank Test ergab keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Vergleichsgruppen (p = 0,267) (siehe Abb. 20 und Tabelle 8).

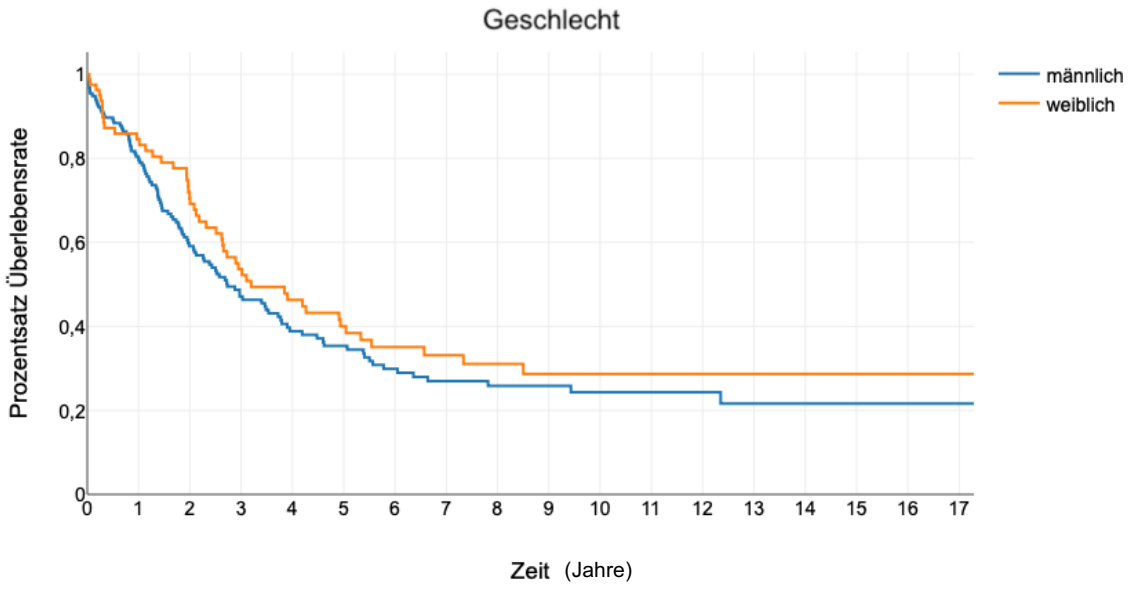


Abb. 20: **Kaplan-Meier Geschlecht**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
männlich	155	2,73	2,08-3,72	0,267

weiblich	81	3,84	2,64-5,04	

Tabelle 8: **Kaplan-Meier Geschlecht**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Für den Altersvergleich wurden drei Gruppen betrachtet und untersucht. Die Gruppe unter 70 Jahren hatte das höchste mediane Überleben von 3,84 Jahren. Die Gruppe der Patienten zwischen 70 und 75 Jahren zeigte ein medianes Überleben von 2,65 Jahren. Die über 75-jährigen Patienten zeigten das niedrigste mediane Überleben mit 2,38 Jahren. Für die vorliegenden Daten ergab der Log-Rank Test, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gibt. Der p-Wert liegt bei 0,020 (siehe Abb. 21 und Tabelle 9).

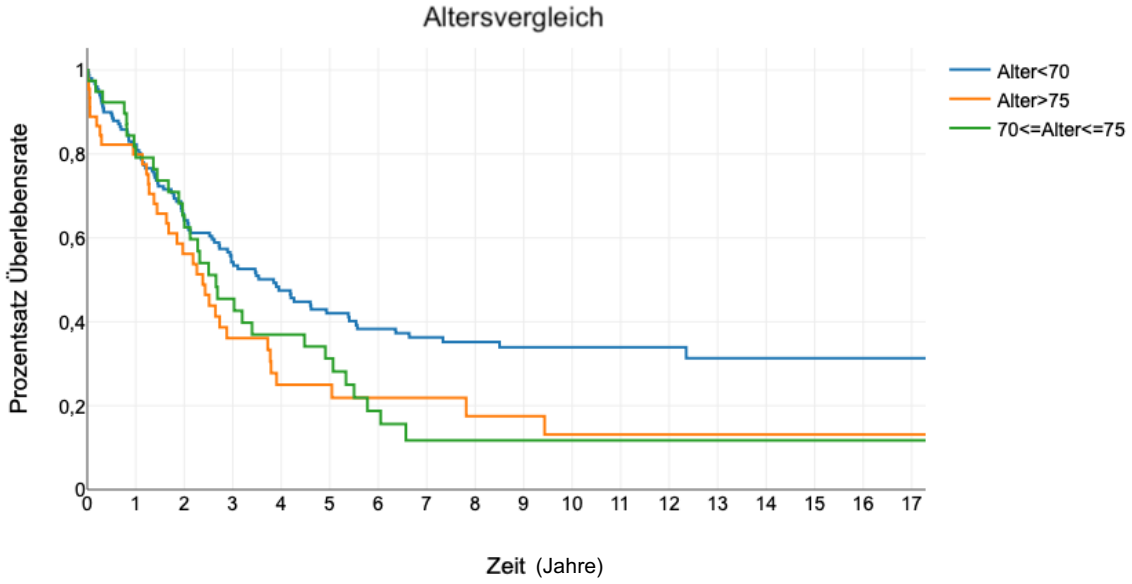


Abb. 21: **Kaplan-Meier Altersvergleich**

	N	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Alter < 70	152	3,84	2,72-5,39	0,020
70 ≤ Alter ≤ 75	39	2,65	2,0-3,40	
Alter > 75	45	2,38	1,63-2,88	

Tabelle 9: **Kaplan-Meier Altersvergleich**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Der Vergleich der vier Gruppen der ASA-Klassifikation ergab folgende Überlebensanalysen. Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die ASA II eingestuft wurden, betrug 3,84 Jahre, bei Patienten mit ASA III 2,95 Jahre und bei Patienten mit ASA IV 0,24 Jahre. Der Median von dem einen Patienten mit ASA I konnte nicht bestimmt werden. Laut Analyse gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen ASA-Einstufungen (p = 0,039) (siehe Abb. 22 und Tabelle 10).

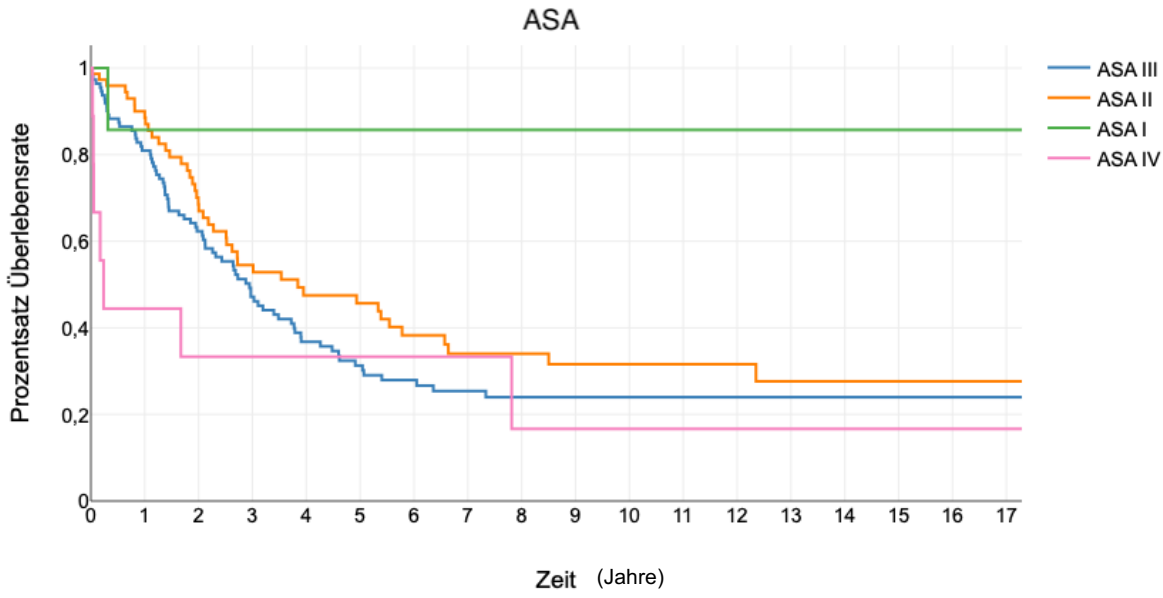


Abb. 22: **Kaplan-Meier ASA**

ASA = *American Society of Anesthesiologists*

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
ASA I	7			0,039
ASA II	74	3,84	2,51-5,78	
ASA III	111	2,95	2,12-3,72	
ASA IV	9	0,24	0,05-1,67	

Tabelle 10: **Kaplan-Meier ASA**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
ASA = *American Society of Anesthesiologists*

3.2.2 Einfluss von Daten zum Primärtumor auf das Gesamtüberleben

150 Patienten wiesen ein Kolonkarzinom auf, welches mit einem medianen Überleben von 2,68 Jahren verknüpft war. Die 86 Patienten, die an einem Rektumkarzinom erkrankten, wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 4,61 Jahren eine längere Überlebensrate auf als Patienten mit Kolonkarzinom. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte statistische Signifikanz (p = 0,008) (siehe Abb. 23 und Tabelle 11).

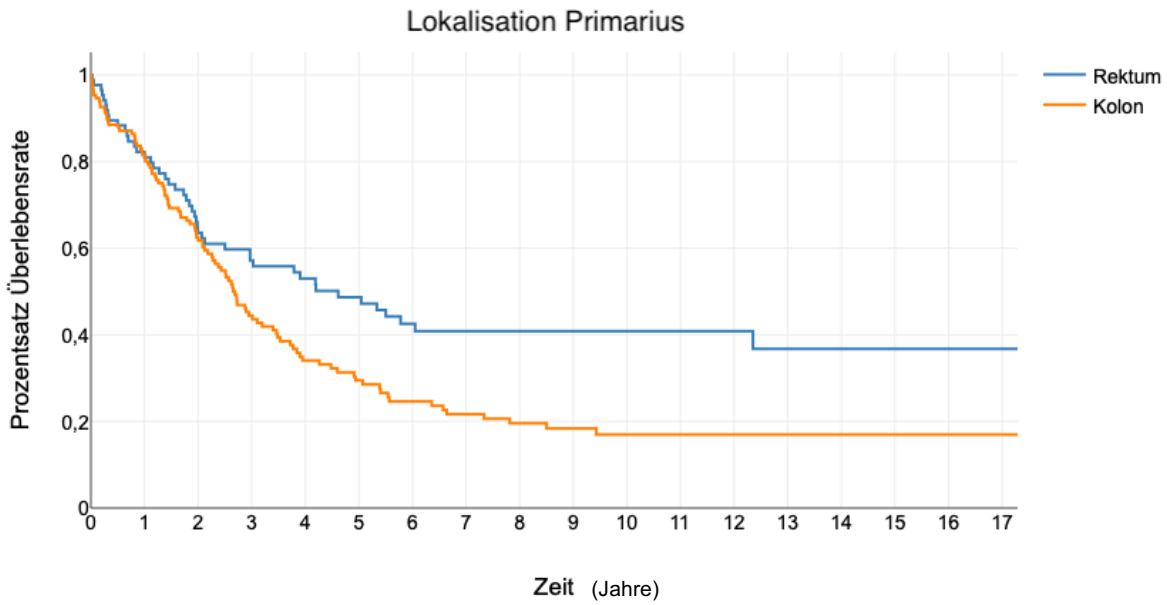


Abb. 23: **Kaplan-Meier Lokalisation Primarius**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Rektum	86	4,61	2,50-6,05	0,008
Kolon	150	2,68	2,26-3,19	

Tabelle 11: **Kaplan-Meier Lokalisation Primarius**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Patienten mit einem UICC-Stadium von I oder II zeigten in der Überlebenskurve ein deutliches längeres Überleben als Patienten mit UICC-Stadium III oder IV. Jedoch konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden (p = 0,089) (siehe Abb. 24 und Tabelle 12). Wenn man jedoch das UICC-Stadium I mit II und III mit IV zusammenfasst, kann man eine deutliche Signifikanz (p = 0,013) und eine bessere Überlebenschance für Patienten mit UICC I oder II feststellen (siehe Abb. 25 und Tabelle 13).

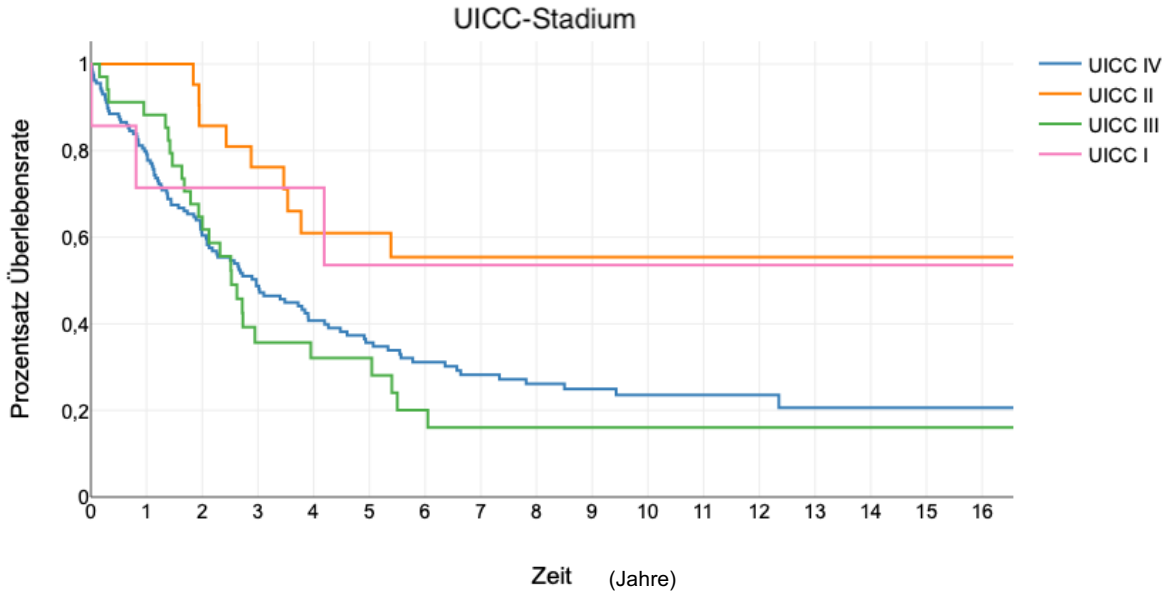


Abb. 24: **Kaplan-Meier UICC-Stadium**

UICC = *union for international cancer control*

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
UICC I	7		0,81-4,19	0,089
UICC II	21	3,84	3,53-5,39	
UICC III	34	2,52	1,93-2,95	
UICC IV	159	2,97	2,12-3,84	

Tabelle 12: **Kaplan-Meier UICC-Stadium**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
UICC = *union for international cancer control*

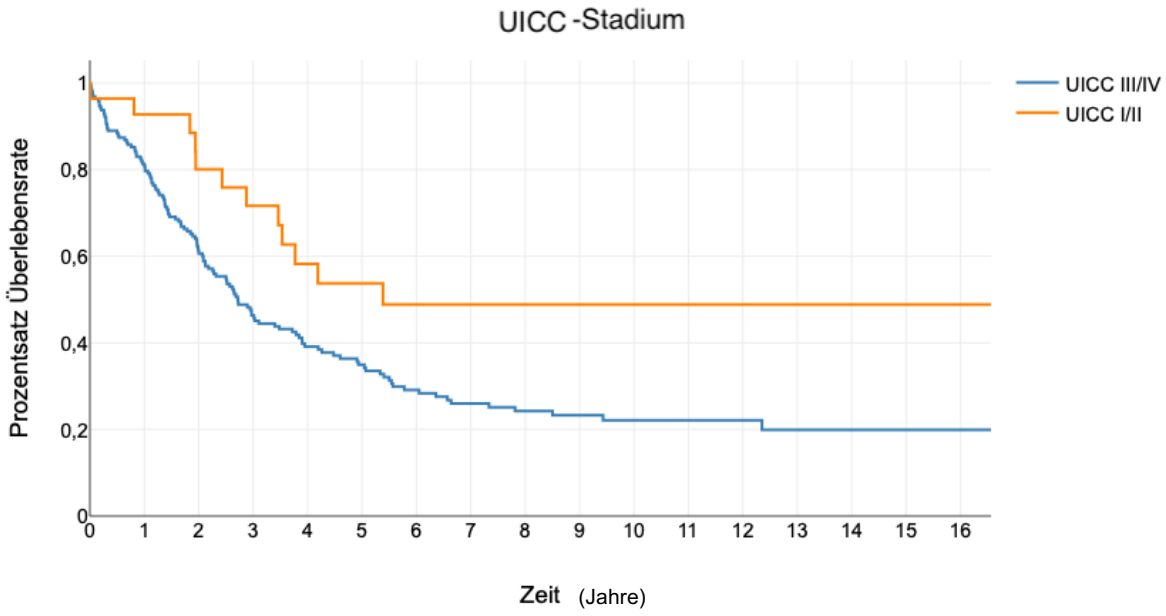


Abb. 25: **Kaplan-Meier UICC-Stadium 2.0**

UICC = *union for international cancer control*

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
UICC I/II	28	5,39	3,46-5,39	0,013

UICC III/IV	193	2,72	2,18-3,48	

Tabelle 13: **Kaplan-Meier UICC-Stadium 2.0**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
UICC = *union for international cancer control*

Der Lymphknotenbefall des Primarius wurde gesondert auf das Überleben der Patienten untersucht. Das mediane Überleben war bei Patienten mit N0-Status am höchsten mit 3,77 Jahren, während Patienten mit N2-Status im Median nur 2,50 Jahre überlebten. Patienten mit N1-Status liegen dazwischen mit 3,03 Jahren. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz laut Log-Rank Test (p = 0,054) (siehe Abb. 26 und Tabelle 14).

Bei der weiteren Analyse konnte man jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „N2-Status“ und „N0- oder N1-Status“ sehen (p = 0,015).

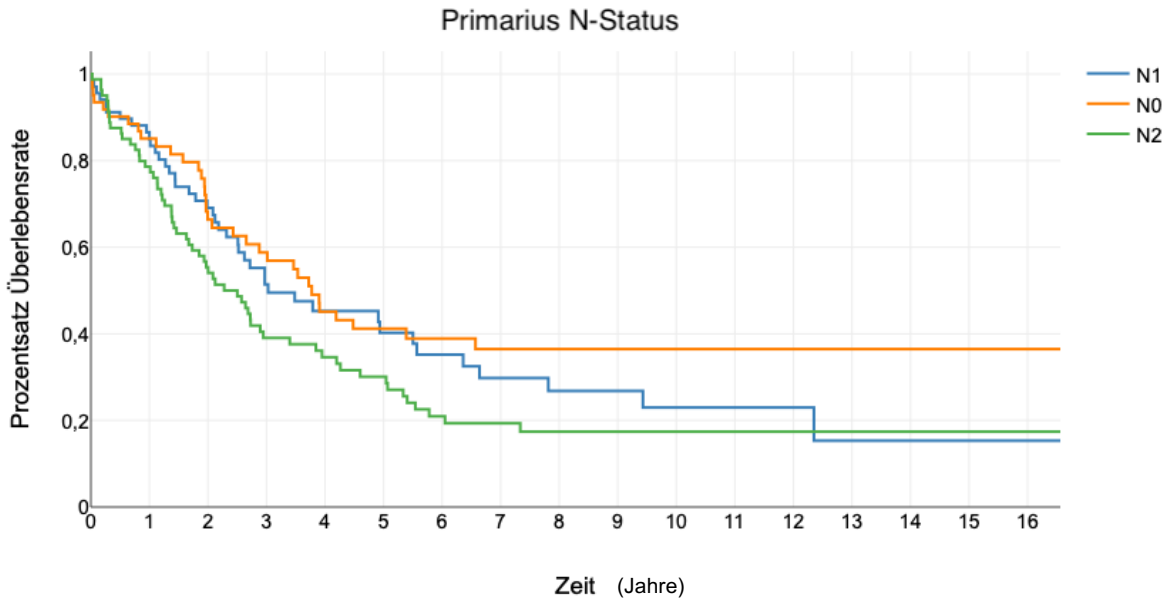


Abb. 26: **Kaplan-Meier Primarius N-Status**

N = Lymphknotenbefall

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
N0	62	3,77	2,43-5,39	0,054
N1	68	3,03	2,51-5,50	
N2	82	2,50	1,67-2,95	

Tabelle 14: **Kaplan-Meier Primarius N-Status**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
N = Lymphknotenbefall

Beim Betrachten des Überlebens im Hinblick auf die Lymphgefäßinvasion konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen L0 und L1 festgestellt werden (p = 0,020). Das mediane Überleben von Patienten mit L1-Status war mit 2,32 Jahren kürzer als das von Patienten mit L0-Status, die ein medianes Überleben von etwa 4,91 Jahren hatten (siehe Abb. 27 und Tabelle 15).

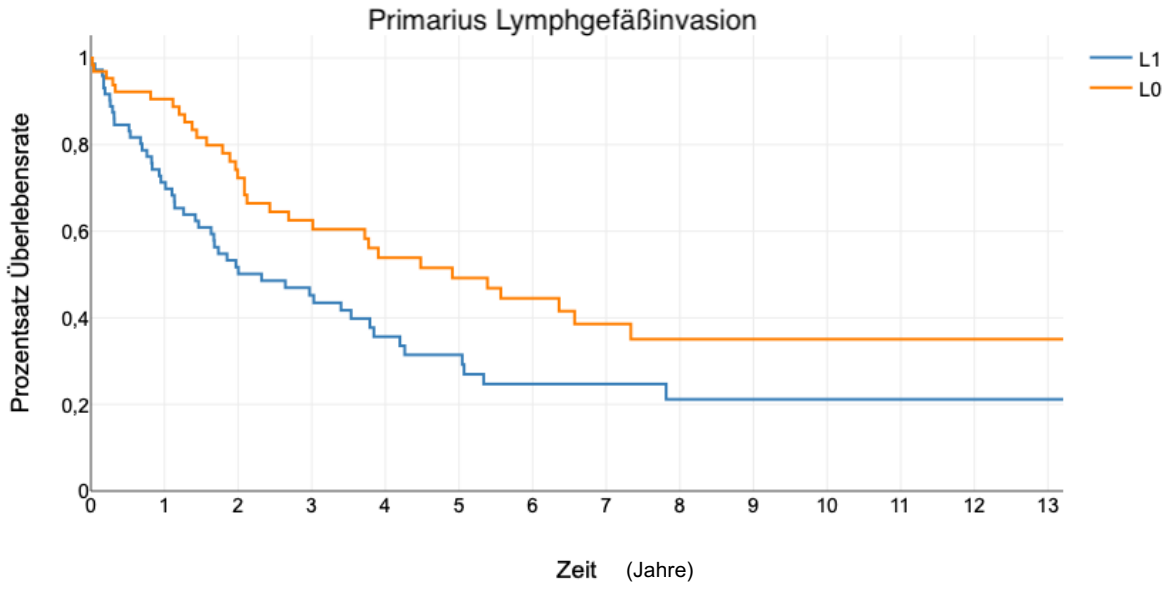


Abb. 27: **Kaplan-Meier Primarius Lymphgefäßinvasion**

L = Lymphgefäßinvasion

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
L0	64	4,91	2,68-6,57	0,020
L1	73	2,32	1,46-3,53	

Tabelle 15: **Kaplan-Meier Primarius Lymphgefäßinvasion**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
L = Lymphgefäßinvasion

3.2.3 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen auf das Gesamtüberleben

Ob die Lebermetastasen synchron oder metachron zum Primarius auftraten, ergab statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied (p = 0,554) (siehe Abb. 28 und Tabelle 16).

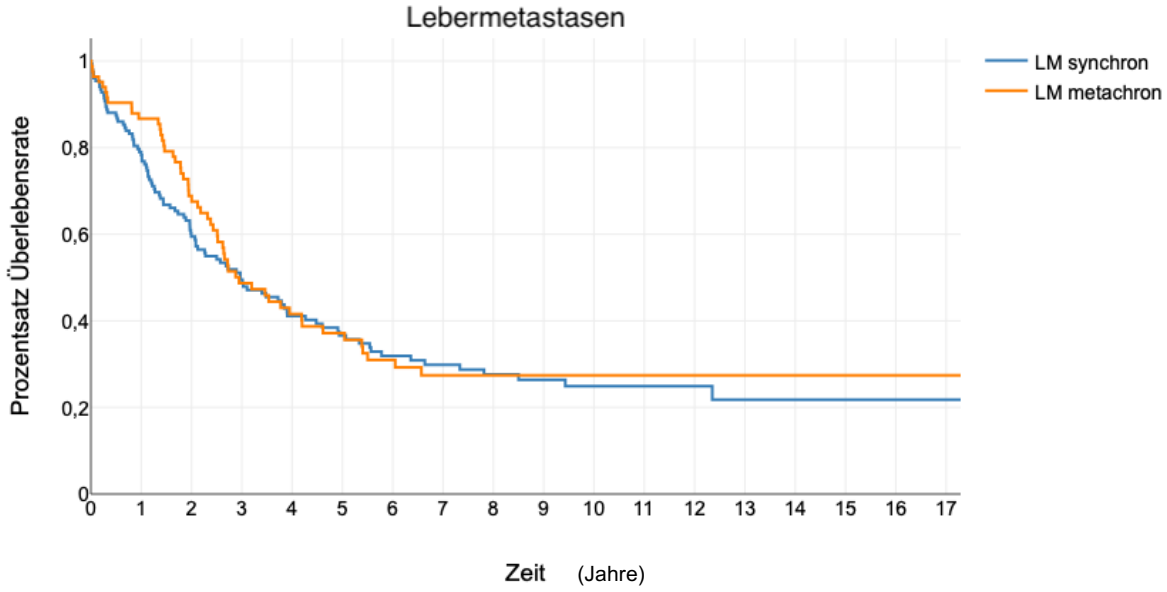


Abb. 28: **Kaplan-Meier Lebermetastasen**

LM = Lebermetastasen

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)

LM synchron	153	2,97	2,08-3,90	0,554
LM metachron	83	2,95	2,51-4,19	

Tabelle 16: **Kaplan-Meier Lebermetastasen**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
LM = Lebermetastasen

Die Art der Leberresektion war entscheidend für das Überleben der untersuchten Patienten und es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den operativen Verfahren ($p < 0{,}001$). Das mediane Überleben war mit 5,39 Jahren bei einer linkslateralen Resektion am größten, während das geringste Überleben mit 0,53 Jahren bei einer erweiterten Hemihepatektomie rechts auftrat (siehe Abb. 29 und Tabelle 17). Alle weiteren medianen Überlebensraten sind in Tabelle 17 zu finden.

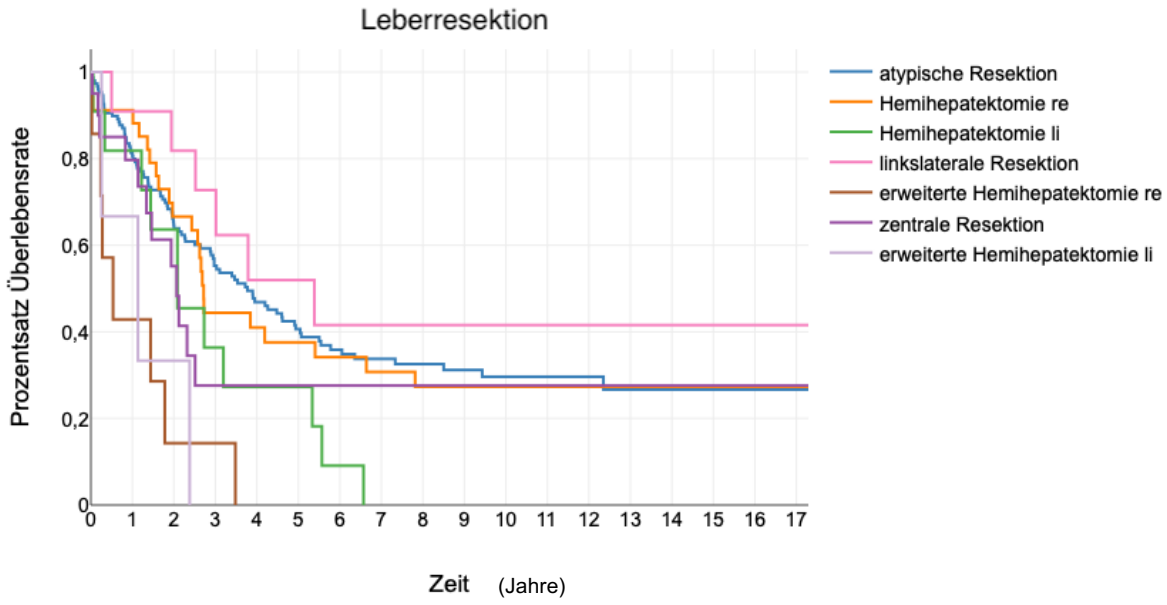


Abb. 29: **Kaplan-Meier Leberresektion**

re = rechts li = links

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
atypische Resektion	150	3,77	2,89-4,91	< 0,001
Hemihepatektomie re	34	2,72	2,43-5,40	
Hemihepatektomie li	11	2,08	1,22-3,19	
Linkslaterale Resektion	11	5,39	2,52-5,39	
Erweiterte Hemihepatektomie re	7	0,53	0,24-1,44	
Zentrale Resektion	20	2,07	1,34-2,51	
Erweiterte Hemihepatektomie li	3	1,13	0,26-1,13	

Tabelle 17: **Kaplan-Meier Leberresektion**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
re = rechts li = links

Ebenso ergab sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Größen der Metastasen (p = 0,579) (siehe Abb. 30 und Tabelle 18) oder der Anzahl der Metastasen (p = 0,159) (siehe Abb. 31 und Tabelle 19).

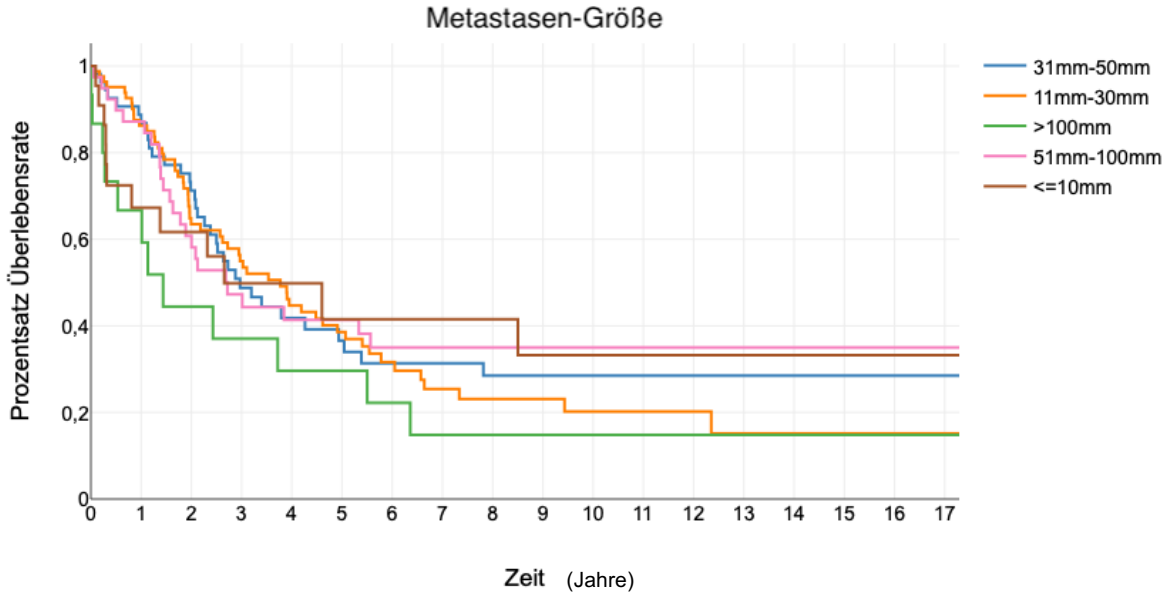


Abb. 30: **Kaplan-Meier Metastasen-Größe**

mm = Millimeter

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
≤ 10 mm	22	2,65	0,81-8,50	0,579
11 mm-30 mm	83	3,77	2,57-4,61	
31 mm-50 mm	54	2,97	2,26-4,93	
51 mm-100 mm	39	2,72	1,78-5,57	
> 100 mm	15	1,44	0,53-3,72	

Tabelle 18: **Kaplan-Meier Metastasen-Größe**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
mm = Millimeter

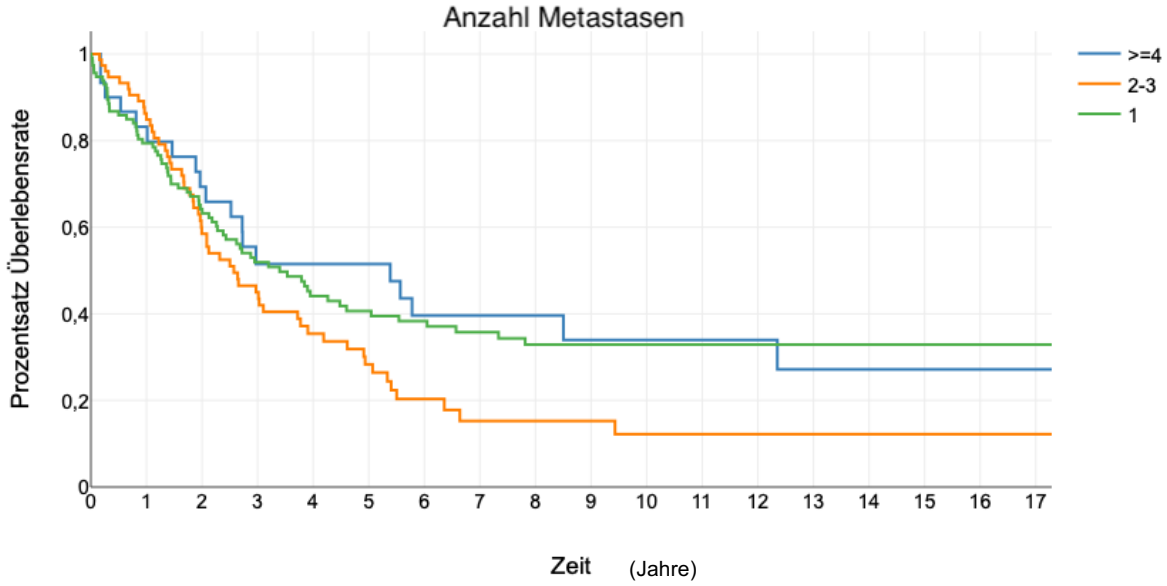


Abb. 31: **Kaplan-Meier Metastasen-Anzahl**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
1	115	3,40	2,28-4,60	0,149
2-3	75	2,57	1,99-3,72	
≥ 4	30	5,39	2,07-8,50	

Tabelle 19: **Kaplan-Meier Metastasen-Anzahl**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Weiterhin wurde der Einfluss einer präoperativen Portalvenenembolisation untersucht. Das mediane Überleben für Patienten, die eine PVE bekamen, lag bei 1,44 Jahren. Patienten, bei denen keine PVE nötig war, hatten ein medianes Überleben von etwa 3,03 Jahre. Der berechnete Log-Rank Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (p = 0,006) (siehe Abb. 32 und Tabelle 20).

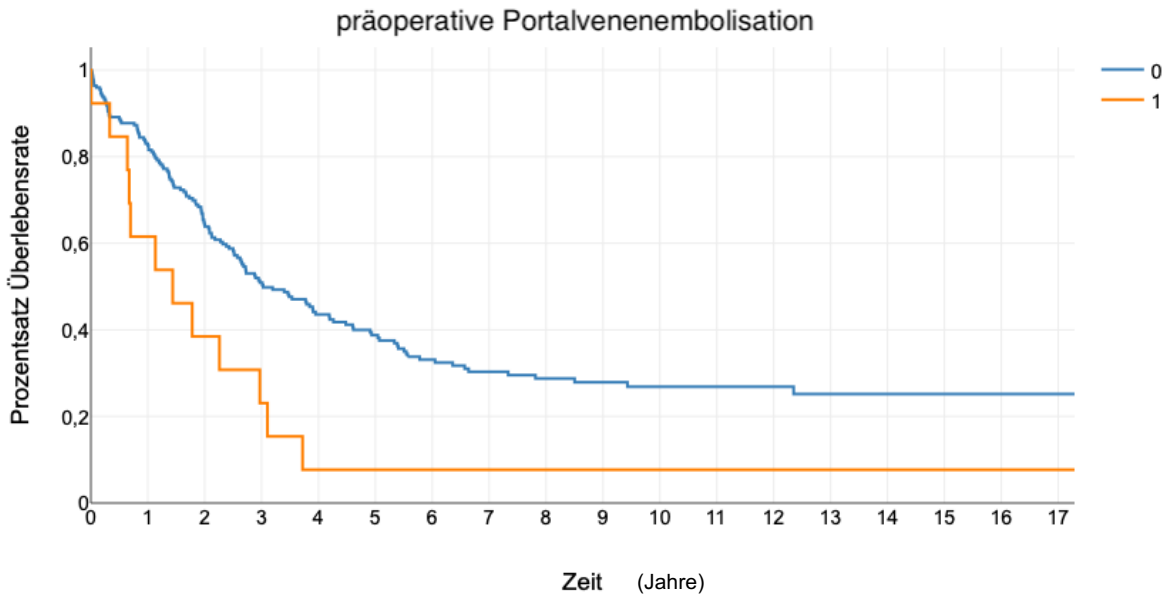


Abb. 32: **Kaplan-Meier Portalvenenembolisation**

0 = nein (keine präoperative Portalvenenembolisation) 1 = ja (präoperative Portalvenenembolisation)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	223	3,03	2,57-3,95	0,006
Ja (1)	13	1,44	0,67-2,26	

Tabelle 20: **Kaplan-Meier Portalvenenembolisation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Um den Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen, wurden zwei Gruppen (R0 und R1) eingeteilt und auf Signifikanz überprüft. Patienten, deren Lebermetastasen R0 reseziert wurden, hatten ein medianes Überleben von 3,01 Jahre. Patienten mit R1-Status überlebten im Median deutlich kürzer mit 1,99 Jahren. Jedoch konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,624) (siehe Abb. 33 und Tabelle 21).

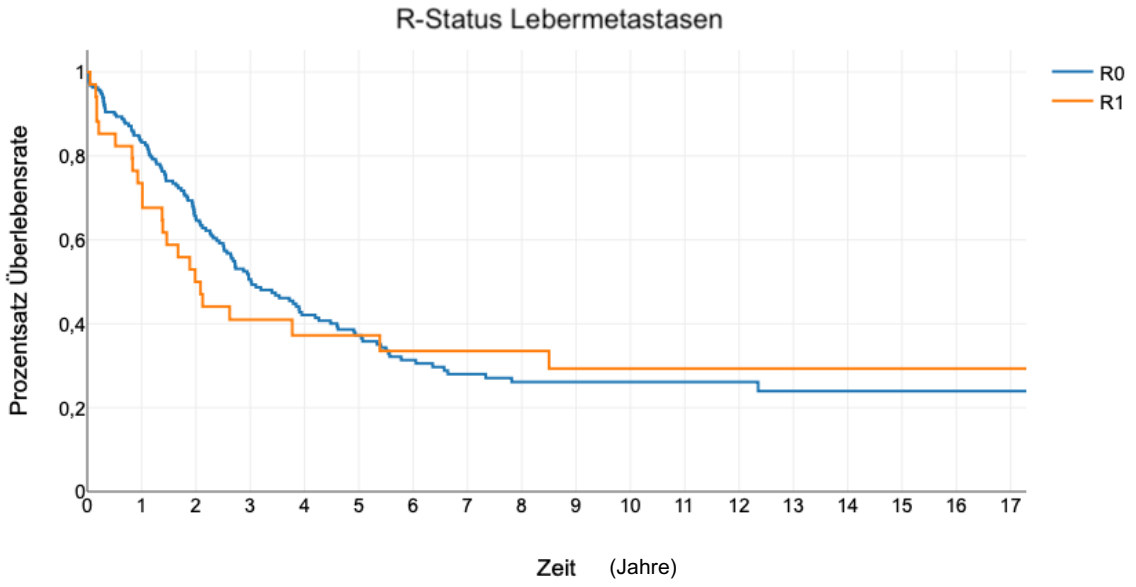


Abb. 33: **Kaplan-Meier Resektionsstatus Lebermetastasen**

R = Resektionsstatus (nach Lebermetastasen-OP)

	n	Median (Jahre)	95%-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
R0	191	3,01	2,52-3,90	0,624
R1	34	1,99	1,38-3,77	

Tabelle 21: **Kaplan-Meier Resektionsstatus Lebermetastasen**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
R = Resektionsstatus (nach Lebermetastasen-OP)

Verschiedene intraoperative Variablen wurden analysiert, um deren Einfluss auf das Überleben zu beurteilen.

Als Grenze für die OP-Dauer wurde ebenso der Median gewählt, der bei 355 Minuten lag. Patienten, deren Operation weniger als 355 Minuten andauerte, hatten ein medianes Überleben von 2,88 Jahren, während das Vergleichskollektiv 2,97 Jahre überlebte. Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz (p = 0,979) (siehe Abb. 34 und Tabelle 22).

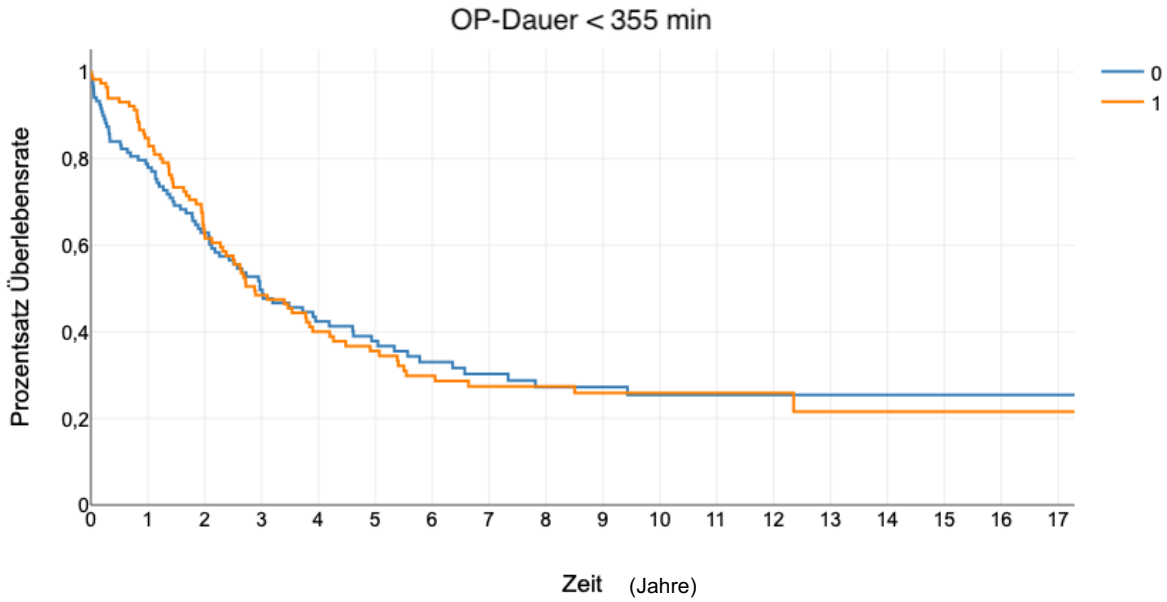


Abb. 34: **Kaplan-Meier OP-Dauer**

0 = nein (> 354 Minuten) 1 = ja (< 355 Minuten) min = Minuten

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	120	2,97	2,18-4,19	0,979
Ja (1)	116	2,88	2,32-3,84	

Tabelle 22: **Kaplan-Meier OP-Dauer**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (> 354 Minuten) 1 = ja (< 355 Minuten)

Die einzige intraoperative statistisch signifikante Variable war das Ausmaß des Blutverlustes (p = 0,047). Als Grenze für den Blutverlust wurden 3000 ml gewählt. Patienten, die mehr als 3000 ml Blut verloren, zeigten ein medianes Überleben von einem Jahr. Die Vergleichsgruppe wies ein längeres Überleben von 4,61 Jahren auf. Wenn jedoch der Median als Grenze betrachtet wird, fällt auf, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven gibt (p = 0,143) (siehe Abb. 35 und Tabelle 23).

Patienten, die weniger als 1000 ml Blut während der Operation verloren, überlebten im Median 5,54 Jahre. Die Vergleichsgruppe im Gegensatz dazu nur 3,03 Jahre (siehe Tabelle 24).

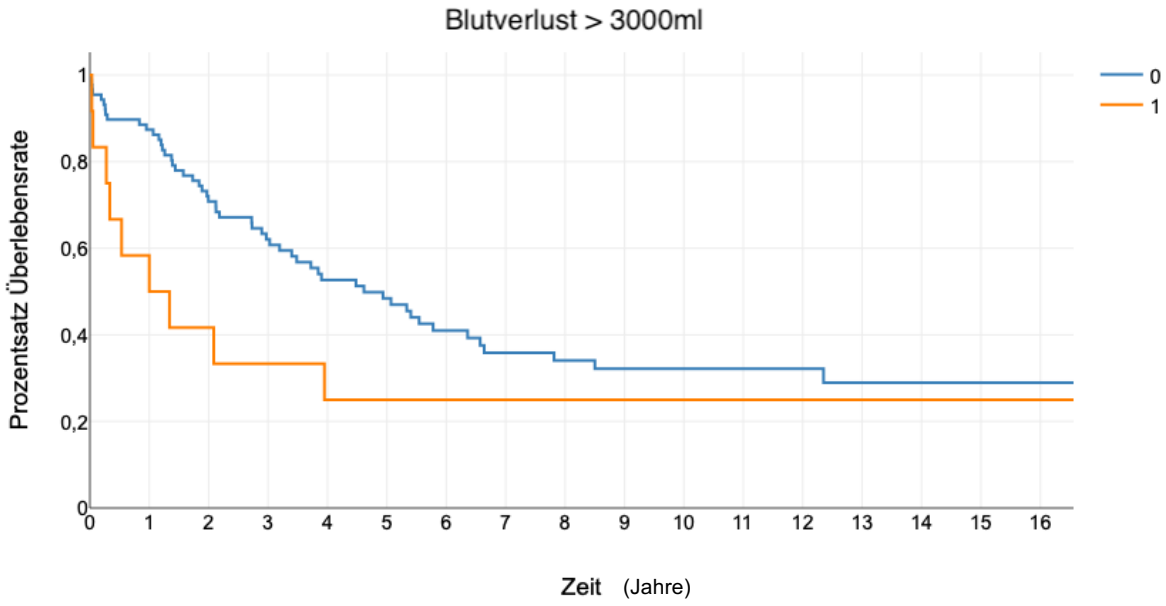


Abb. 35: **Kaplan-Meier Blutverlust**

0 = nein (< 3001 Milliliter Blutverlust) 1 = ja (> 3000 Milliliter Blutverlust) ml = Milliliter

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Blutverlust ≤ 3000 ml (0)	88	4,61	3,19-6,36	0,047
Blutverlust > 3000 ml (1)	12	1,0	0,33-2,08	

Tabelle 23: **Kaplan-Meier Blutverlust**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (< 3001 Milliliter Blutverlust) 1 = ja (> 3000 Milliliter Blutverlust) ml = Milliliter

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Blutverlust ≤ 1000 ml (0)	42	5,54	3,72-8,5	0,143
Blutverlust > 1000 ml (1)	58	3,03	2,08-5,07	

Tabelle 24: **Kaplan-Meier Blutverlust 2.0**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
ml = Milliliter

Des Weiteren wurde die intraoperative Gabe von verschiedenen Konzentraten untersucht. Keines dieser Konzentrate zeigte eine statistische Signifikanz.

Die 95 Patienten, die mindestens ein Erythrozytenkonzentrat (EK) während der OP erhielten, hatten ein medianes Überleben von 2,68 Jahren, während die Vergleichsgruppe von 103 Patienten 3,90 Jahre überlebte (p = 0,096) (siehe Abb. 36 und Tabelle 25). Zudem wurde analysiert, ob die Anzahl der EK einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Patienten, die mehr als vier EK bekamen, überlebten 2,08 Jahre, während die Vergleichsgruppe 3,40 Jahre überlebte. Auch hier besteht nur knapp keine Signifikanz (p = 0,052) (siehe Abb. 37 und Tabelle 26).

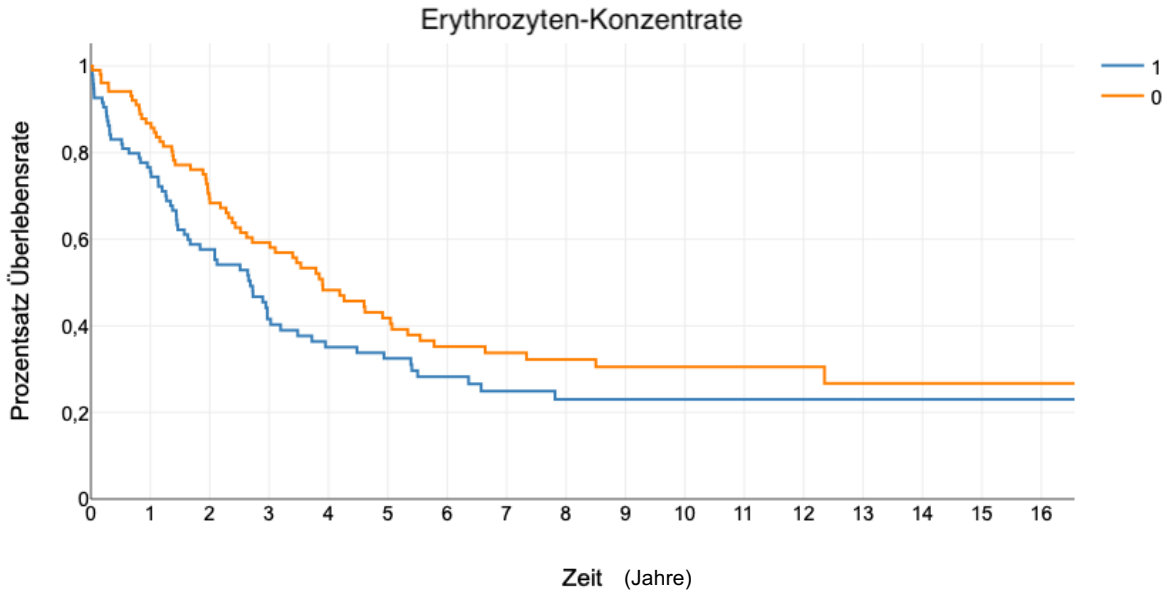


Abb. 36: **Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat**

1 = ja (mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat) 0 = nein (kein Erythrozytenkonzentrat)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	103	3,90	2,72-5,04	0,096
Ja (1)	95	2,68	1,63-3,03	

Tabelle 25: **Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
1 = ja (mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat) 0 = nein (kein Erythrozytenkonzentrat)

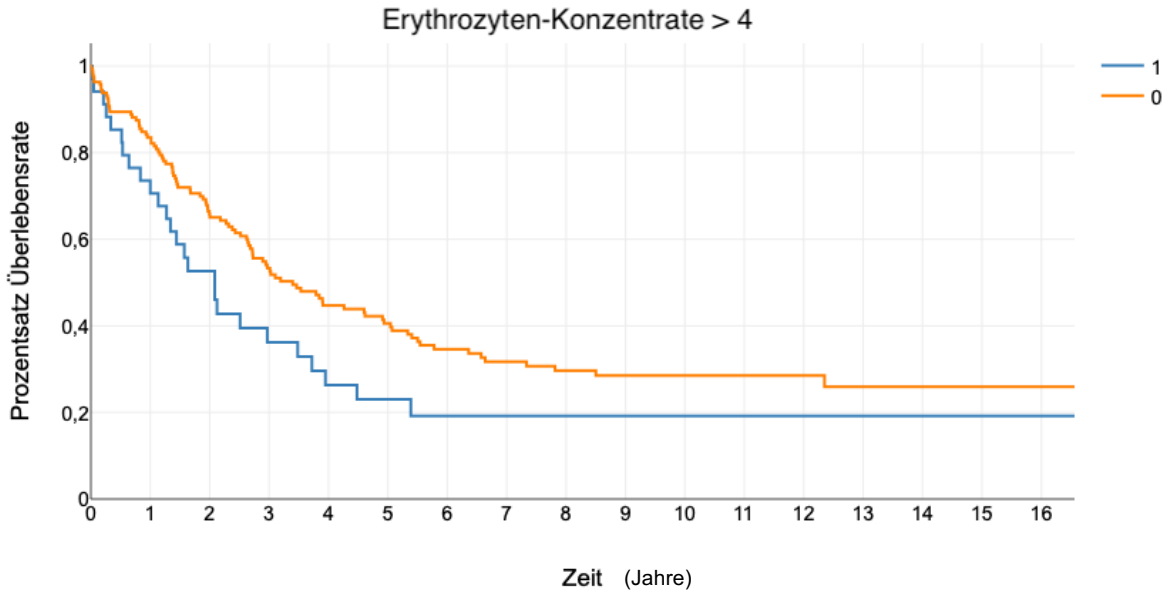


Abb. 37: **Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat 2.0**

1 = ja (> 4 Erythrozytenkonzentrate) 0 = nein (< 5 Erythrozytenkonzentrate)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
EK ≤ 4 (0)	163	3,40	2,68-4,61	0,052
EK > 4 (1)	34	2,08	1,27-2,97	

Tabelle 26: **Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat 2.0**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
EK = Erythrozytenkonzentrat

Auch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (p = 0,208) (siehe Abb. 38 und Tabelle 27) oder *Fresh Frozen Plasma* (p = 0,388) (siehe Abb. 39 und Tabelle 28) zeigte keine Signifikanz. Bei beiden überlebten die Patienten länger, wenn keine Gabe nötig wurde.

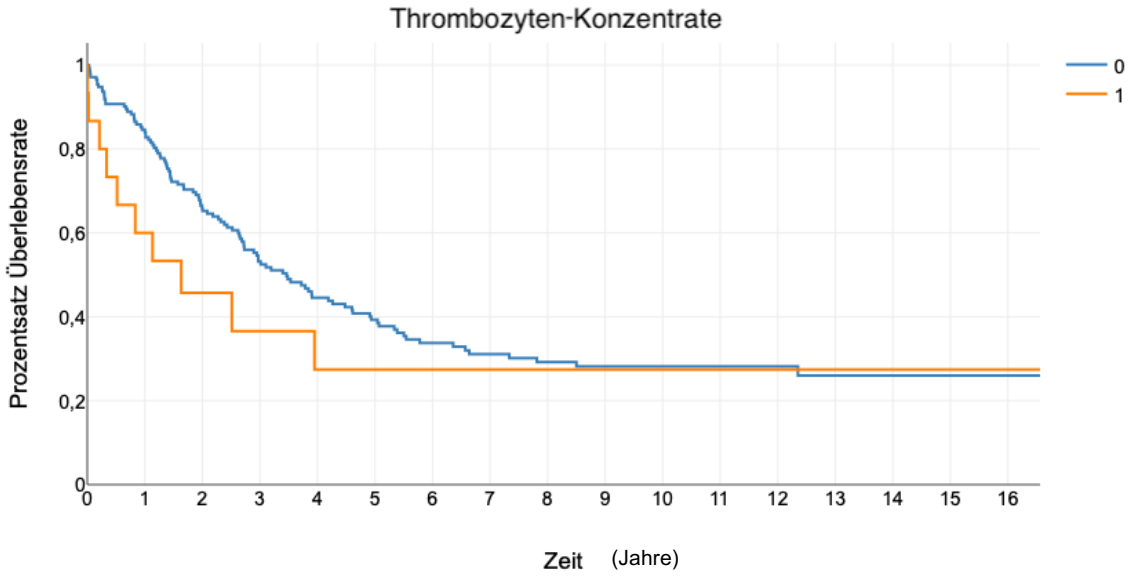


Abb. 38: **Kaplan-Meier Thrombozytenkonzentrat**

0 = nein (kein Thrombozytenkonzentrat) 1= ja (mindestens 1 Thrombozytenkonzentrat)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	174	3,46	2,72-4,48	0,208
Ja (1)	15	1,63	0,52-3,95	

Tabelle 27: **Kaplan-Meier Thrombozytenkonzentrat**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (kein Thrombozytenkonzentrat) 1= ja (mindestens 1 Thrombozytenkonzentrat)

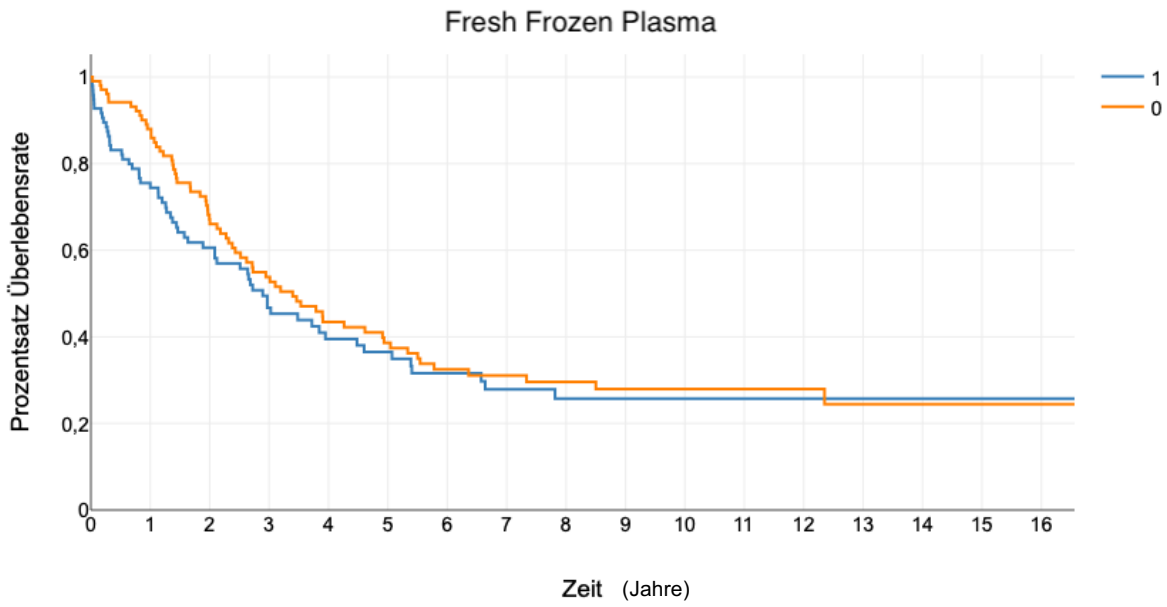


Abb. 39: **Kaplan-Meier *Fresh Frozen Plasma***

1 = ja (mindestens 1 *Fresh Frozen Plasma*) 0 = nein (kein *Fresh Frozen Plasma*)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	103	3,40	2,43-4,61	0,388
Ja (1)	97	2,89	2,08-3,95	

Tabelle 28: **Kaplan-Meier *Fresh Frozen Plasma***

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
1 = ja (mindestens 1 *Fresh Frozen Plasma*) 0 = nein (kein *Fresh Frozen Plasma*)

3.2.4 Einfluss von postoperativen Daten auf das Gesamtüberleben

Mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation konnte die Morbidität der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben analysiert werden. Für Patienten, die der Klasse I zugeordnet wurden, ergab sich ein medianes Überleben von 4,61 Jahren. Patienten, die der Klasse IV zugeordnet wurden, überlebten im Median 2,43 Jahre. Alle weiteren Mediane sind in

Tabelle 29 angegeben. Der Vollständigkeit halber wurde die Klasse V mit angegeben, obwohl sie definitionsgemäß nicht zum Überleben beiträgt. Der Log-Rank Test hat ergeben, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Klassen nach Clavien-Dindo-Einteilung gibt ($p < 0{,}001$) (siehe Abb. 40 und Tabelle 29).

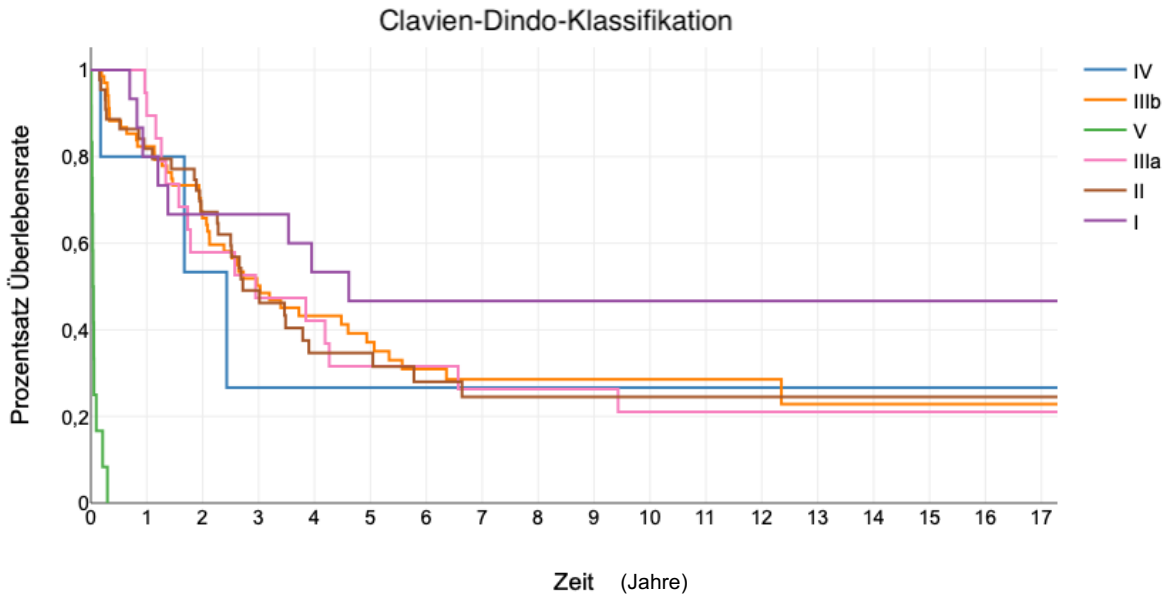


Abb. 40: **Kaplan-Meier Clavien-Dindo-Klassifikation**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
I	15	4,61	1,38-4,61	< 0,001
II	44	2,72	2,28-3,79	
IIIa	19	2,95	1,57-4,26	
IIIb	68	3,03	2,12-4,60	
IV	5	2,43	0,17-2,43	
V	12	0,04	0,03-0,05	

Tabelle 29: **Kaplan-Meier Clavien-Dindo-Klassifikation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Ob der Patient eine Komplikation postoperativ entwickelte oder der postoperative Verlauf komplikationsfrei verlief, erbrachte keinen signifikanten Unterschied (p = 0,21). Jedoch konnten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Komplikationen gefunden werden (p < 0,001) (siehe Abb. 41). Von den zehn häufigsten Komplikationen war das mediane Überleben beim Auftreten einer einfachen Wundinfektion am längsten. Patienten, die eine Darmperforation oder ein kardiales Ereignis erlitten, hatten ein geringes medianes Überleben. Alle Komplikationen sind in Tabelle 30 aufgelistet.

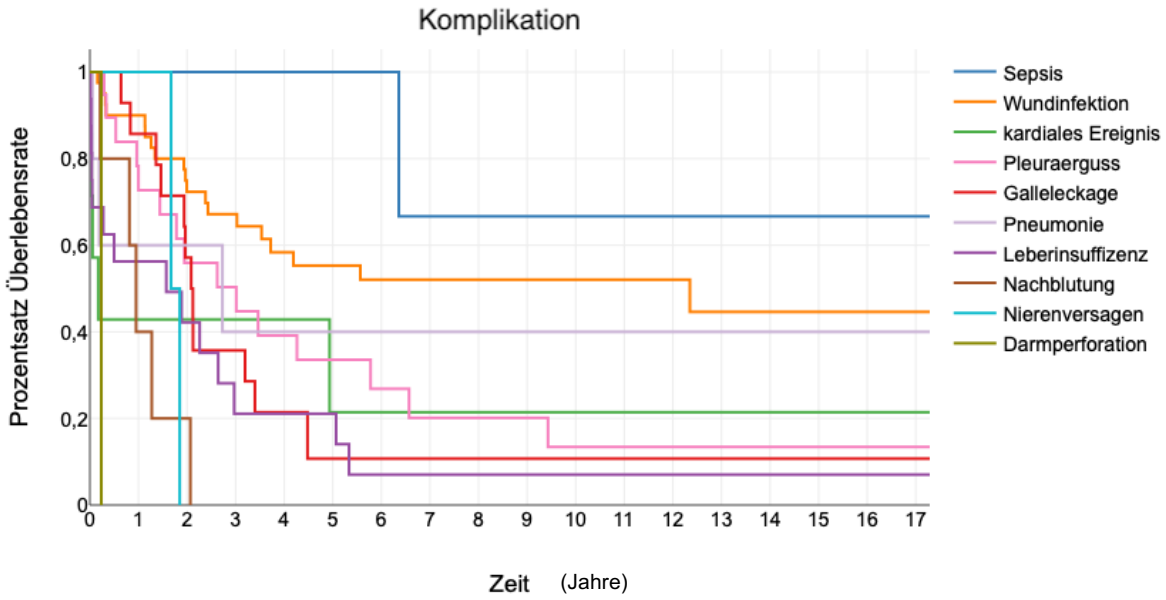


Abb. 41: **Kaplan-Meier Komplikation**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Sepsis	3		6,36-6,36	< 0,001
Wundinfektion	40	12,35	3,03-12,35	
Kardiales Ereignis	7	0,17	0,03-4,93	
Pleuraerguss	19	3,01	1,44-4,26	
Galleleckage	14	2,12	1,46-3,19	
Pneumonie	5	2,73	0,05-2,73	
Leberinsuffizienz	16	1,57	0,05-2,73	

Nachblutung	5	0,95	0,21-1,27	
Nierenversagen	2	1,85	1,67-1,67	
Darmperforation	1	0,24		

Tabelle 30: **Kaplan-Meier Komplikation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Weiterhin wurde die Rezidivrate im Hinblick auf das mediane Überleben der Patienten überprüft. Dabei konnte man feststellen, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt, wenn man betrachtet, ob der Patient ein Rezidiv entwickelt oder nicht (p = 0,739) (siehe Abb. 42 und Tabelle 31) und wo dieses Rezidiv liegt (p = 0,298) (siehe Abb. 43 und Tabelle 32). Das mediane Überleben ist dennoch bei Patienten mit extrahepatischem Rezidiv mit 5,04 Jahren größer als bei Patienten mit intrahepatischem Rezidiv (2,72 Jahre).

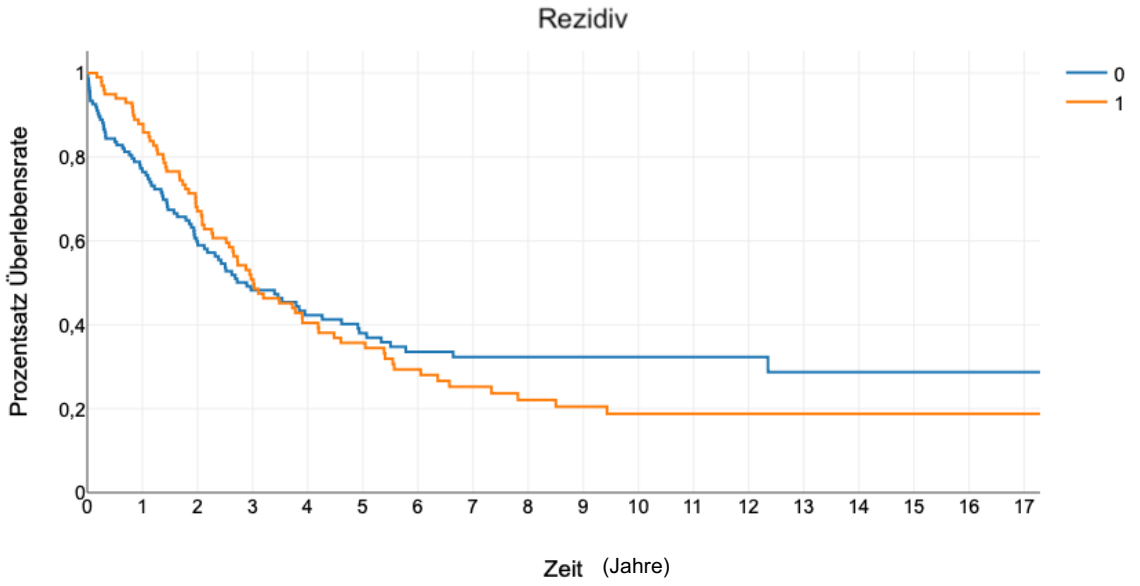


Abb. 42: **Kaplan-Meier Rezidiv**

0 = nein (kein Rezidiv) 1 = ja (Rezidiv)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)

Nein (0)	136	2,89	2,12-4,26	0,739
Ja (1)	100	3,01	2,52-3,90	

Tabelle 31: **Kaplan-Meier Rezidiv**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (kein Rezidiv) 1 = ja (Rezidiv)

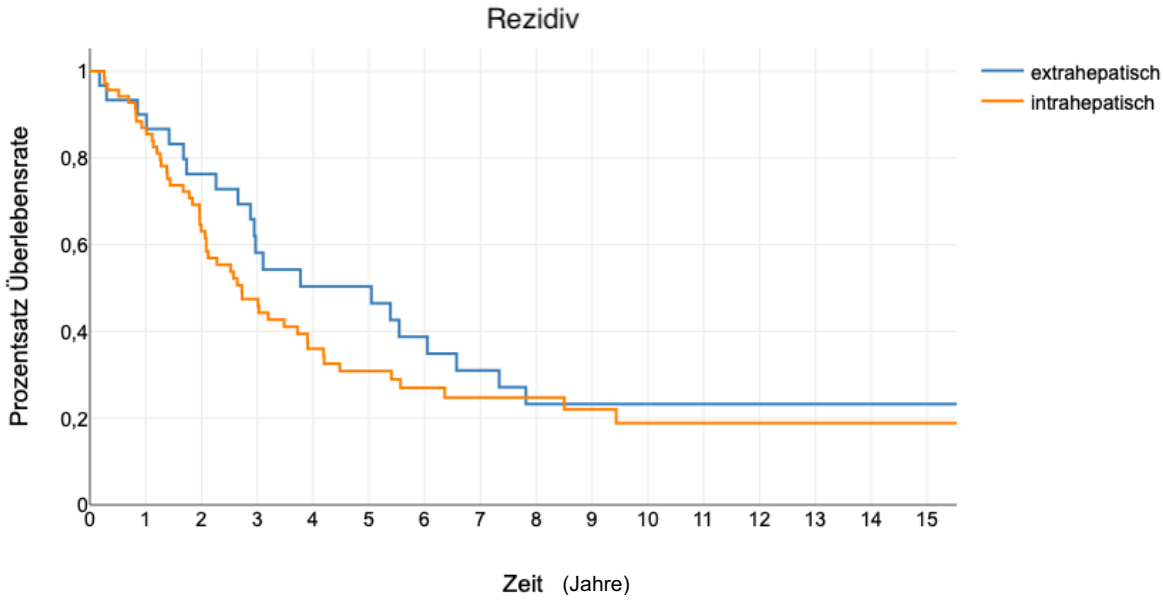


Abb. 43: **Kaplan-Meier Rezidiv extra- oder intrahepatisch**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
extrahepatisch	30	5,04	2,88-6,05	0,298
intrahepatisch	69	2,72	2,07-3,72	

Tabelle 32: **Kaplan-Meier Rezidiv extra- oder intrahepatisch**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

3.3 Univariate Analyse: tumorfreies Überleben

In einem nächsten Schritt wurde das tumorfreie Überleben der Patienten betrachtet. Hierfür wurden, wie auch schon in der Analyse des Gesamtüberlebens der Patienten, Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Als Startpunkt diente ebenfalls der Zeitpunkt, ab dem der Patient eine kurative Leberresektion erhielt. Das zu untersuchende Ereignis war das Auftreten eines Rezidivs. Auf der x-Achse wird ebenfalls die Zeit in Jahren repräsentiert. Auf der y-Achse jedoch der Prozentsatz der rezidivfreien Patienten an einem bestimmten Zeitpunkt. Somit ergab sich für die 236 Patienten die untenstehende tumorfreie Überlebenszeitkurve (siehe Abb. 44). Für den Log-Rank Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

Die mediane tumorfreie Überlebenszeit lag bei 4,59 Jahren. Das tumorfreie 3-Jahres-Überleben betrug 55 % und das tumorfreie 5-Jahres-Überleben bei etwa 49 % (siehe Abb. 44 und Tabelle 33).

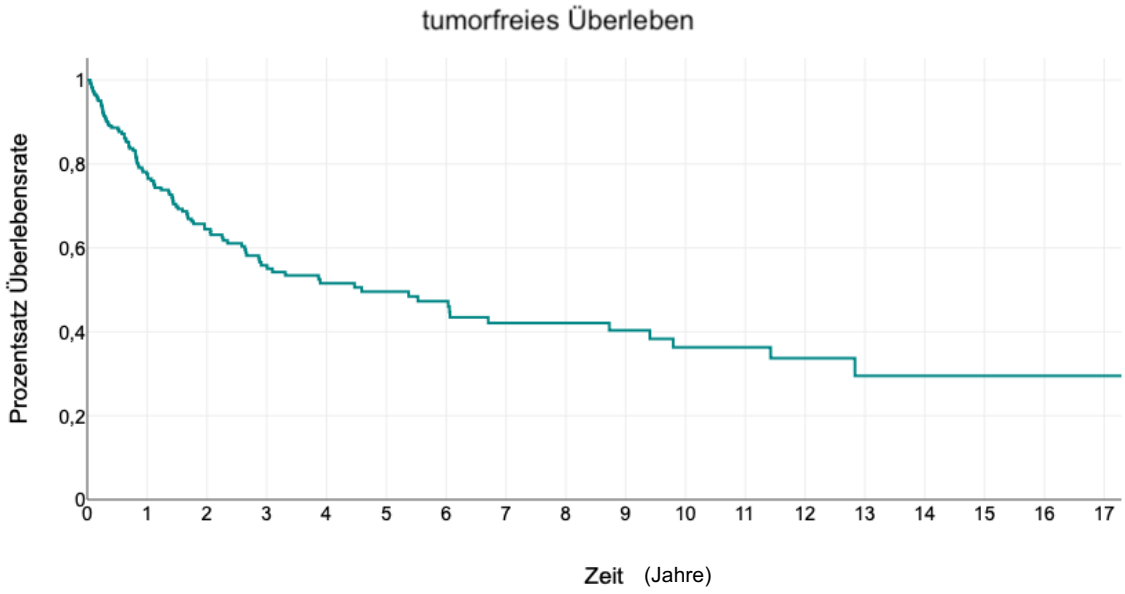


Abb. 44: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben**

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Tumorfreies Überleben	236	55	49	4,59

Tabelle 33: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit)

3.3.1 Einfluss von allgemeinen Daten auf das tumorfreie Überleben

Für männliche Patienten ergab sich ein medianes tumorfreies Überleben von 3,87 Jahren, währenddessen Patientinnen 6,06 Jahre median tumorfrei blieben. Für beide Gruppen ergab sich laut Log-Rank Test jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,284) (siehe Abb. 45 und Tabelle 34).

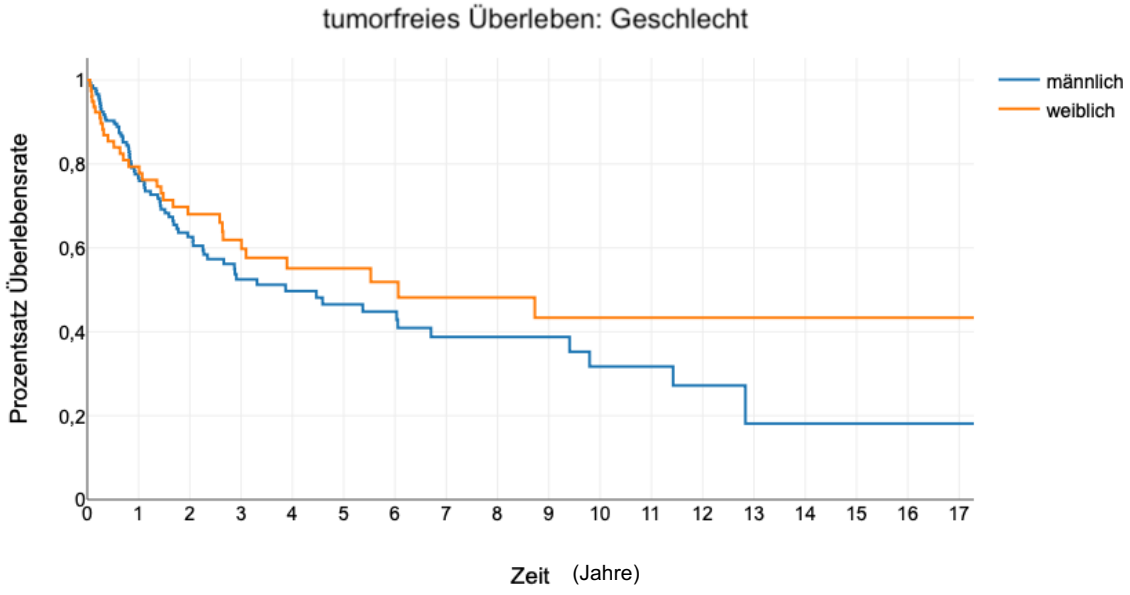


Abb. 45: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Geschlecht**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
männlich	149	3,87	2,27-6,05	0,284

weiblich	79	6,06	2,65-8,73	

Tabelle 34: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Geschlecht**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich des Alters in drei Gruppen aufgeteilt. Patienten unter 70 Jahren hatten ein medianes tumorfreies Überleben von 4,59 Jahren. Patienten über 75 Jahre hatten das kürzeste mediane tumorfreie Überleben von 2,87 Jahren. Patienten zwischen 70 und 75 Jahren blieben median am längsten tumorfrei, mit 6,06 Jahren. Der p-Wert liegt bei 0,293 und zeigte damit keine statistische Signifikanz (siehe Abb. 46 und Tabelle 35).

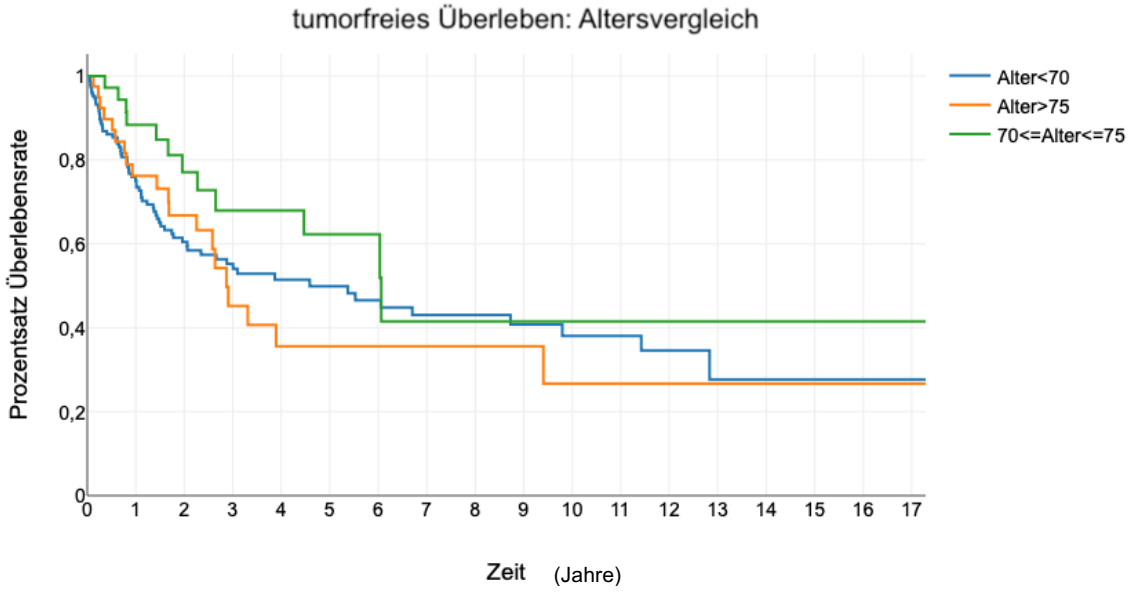


Abb. 46: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Altersvergleich**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Alter < 70	148	4,59	2,06-8,73	0,293
70 ≤ Alter ≤ 75	38	6,06	4,47-6,06	
Alter > 75	42	2,87	2,25-3,89	

Tabelle 35: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Altersvergleich**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Beim Betrachten des tumorfreien Überlebens der vier Gruppen der ASA-Klassifikation ergaben sich folgende Analysen. Patienten mit ASA I zeigten ein medianes tumorfreies Überleben von 2,97 Jahren, Patienten mit ASA II 6,06 Jahre, Patienten mit ASA III 3,10 Jahre und das kürzeste tumorfreie Überleben zeigten Patienten mit ASA IV mit 1,67 Jahren. Für die vorliegenden Daten ergab der Log-Rank Test, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ASA-Klassen gibt (p = 0,340) (siehe Abb. 47 und Tabelle 36).

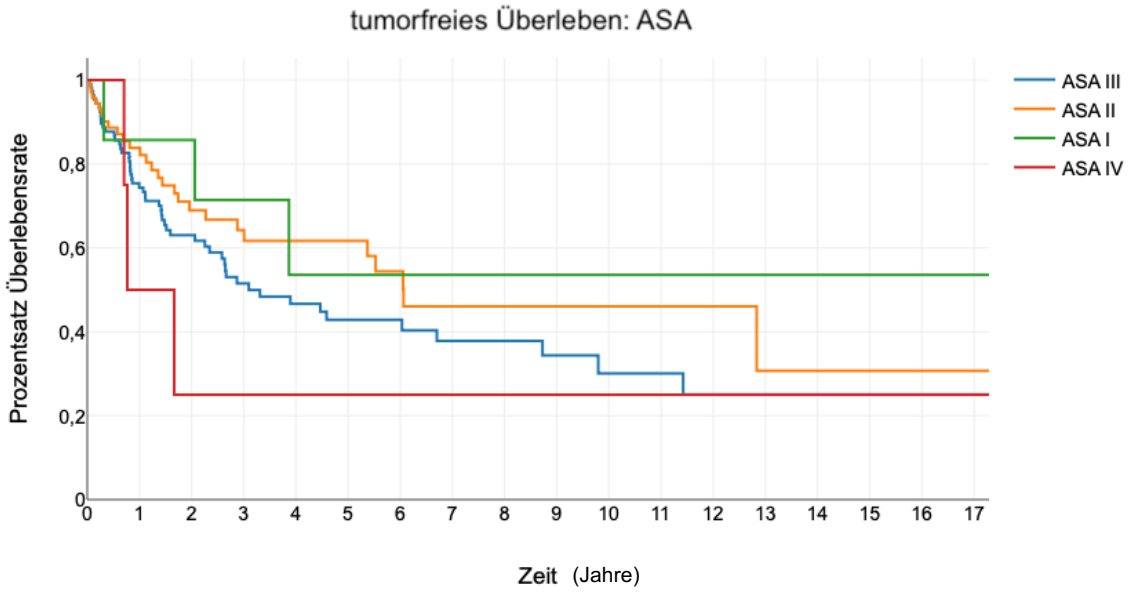


Abb. 47: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: ASA**

ASA = *American Society of Anesthesiologists*

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
ASA I	7	2,97	2,06-3,87	0,340
ASA II	72	6,06	3,01-12,83	
ASA III	108	3,1	2,34-6,03	
ASA IV	7	1,67	0,7-1,67	

Tabelle 36: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: ASA**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
ASA = *American Society of Anesthesiologists*

3.3.2 Einfluss von Daten zum Primärtumor auf das tumorfreie Überleben

Patienten, die ursprünglich ein Rektumkarzinom hatten, zeigten ein medianes tumorfreies Überleben von 9,80 Jahren, während Patienten mit Kolonkarzinom ein kürzeres medianes tumorfreies Überleben mit 2,91 Jahren aufwiesen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte keine statistische Signifikanz (p = 0,086) (siehe Abb. 48 und Tabelle 37).

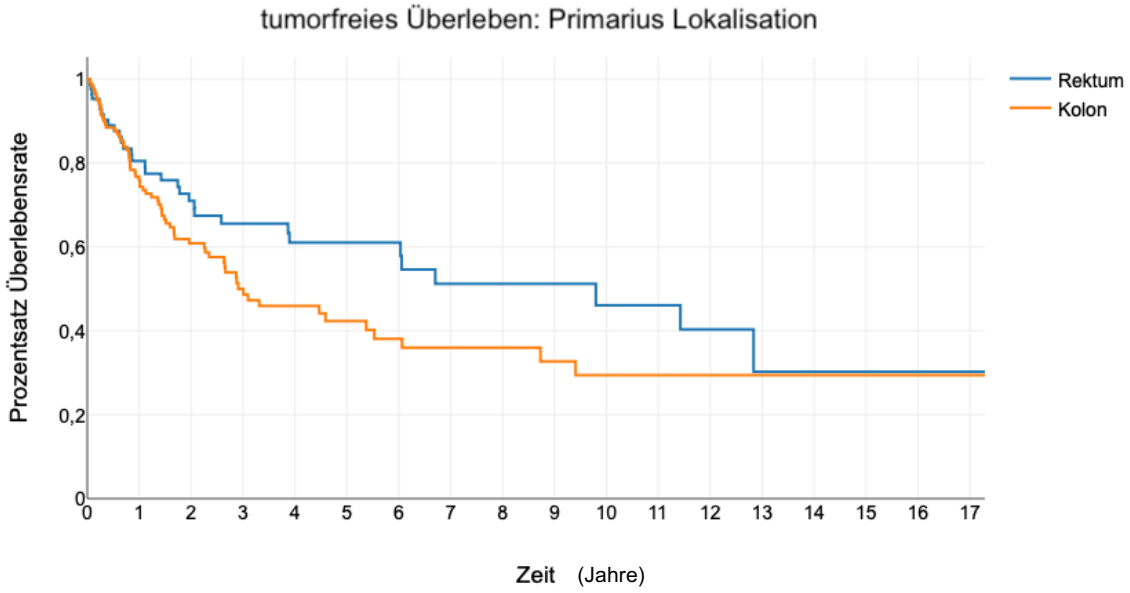


Abb. 48: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lokalisation Primarius**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Rektum	85	9,80	3,89-12,83	0,086
Kolon	143	2,91	2,27-5,37	

Tabelle 37: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lokalisation Primarius**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Patienten mit einem UICC-Stadium von I oder II blieben median länger tumorfrei (6,04 Jahre) als Patienten mit einem UICC-Stadium von III oder IV (3,87 Jahre). Diese Differenz konnte mit einer statistischen Signifikanz festgestellt werden (p = 0,032) (siehe Abb. 49 und Tabelle 38). Die Untersuchung der einzelnen UICC-Stadien erbrachte keine statistische Signifikanz (p = 0,105).

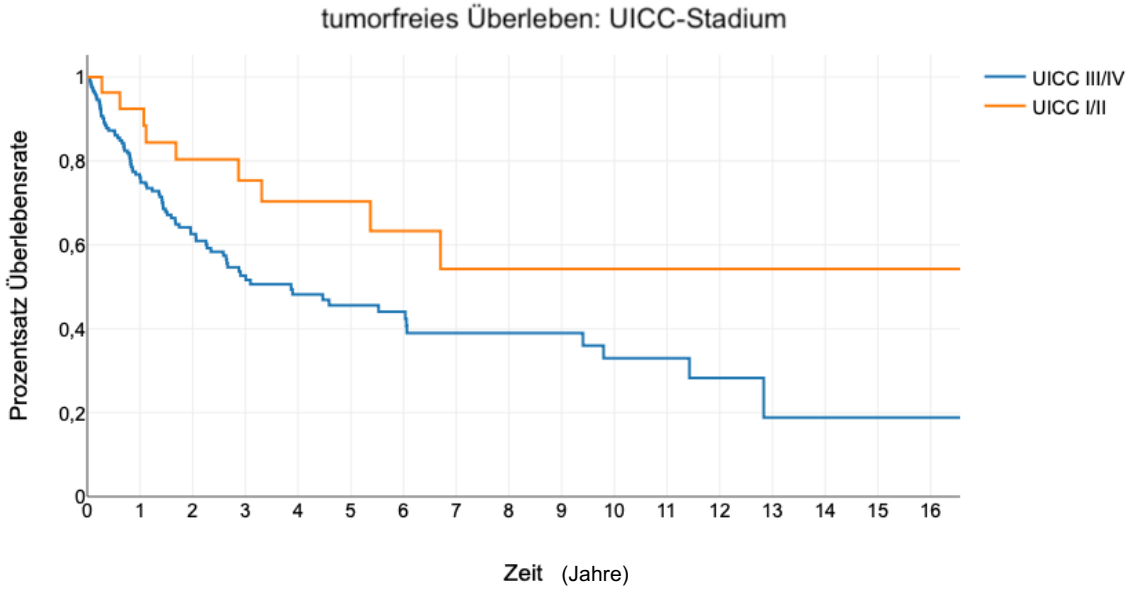


Abb. 49: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: UICC-Stadium**

UICC = *union for international cancer control*

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)

UICC I/II	27	6,04	5,37-6,70	0,032
UICC III/IV	188	3,87	2,58-6,05	

Tabelle 38: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: UICC-Stadium**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
UICC = *union for international cancer control*

Der Lymphknotenbefall und die Lymphgefäßinvasion des Primarius wurden genauer analysiert. Der Lymphknotenbefall wurde in drei Gruppen aufgeteilt und die Analysen hinsichtlich des tumorfreien Überlebens erbrachten folgende Erkenntnisse. Das mediane tumorfreie Überleben war mit 4,47 Jahren am kürzesten bei Patienten mit N0-Status. Patienten mit N1 wiesen ein medianes tumorfreies Überleben von 9,40 Jahren auf, Patienten mit N2 4,59 Jahre. Diese Unterschiede zeigten laut Log-Rank Test keine statistische Signifikanz (p = 0,631) (siehe Abb. 50 und Tabelle 39).
Ebenso zeigte auch die Analyse der Lymphgefäßinvasion hinsichtlich des tumorfreien Überlebens keine statistische Signifikanz (p = 0,576). Patienten mit L0-Status zeigten im Median 5,37 Jahre tumorfrei, während das tumorfreie Überleben von Patienten mit L1-Status kürzer war, mit 2,91 Jahren (siehe Abb. 51 und Tabelle 40).

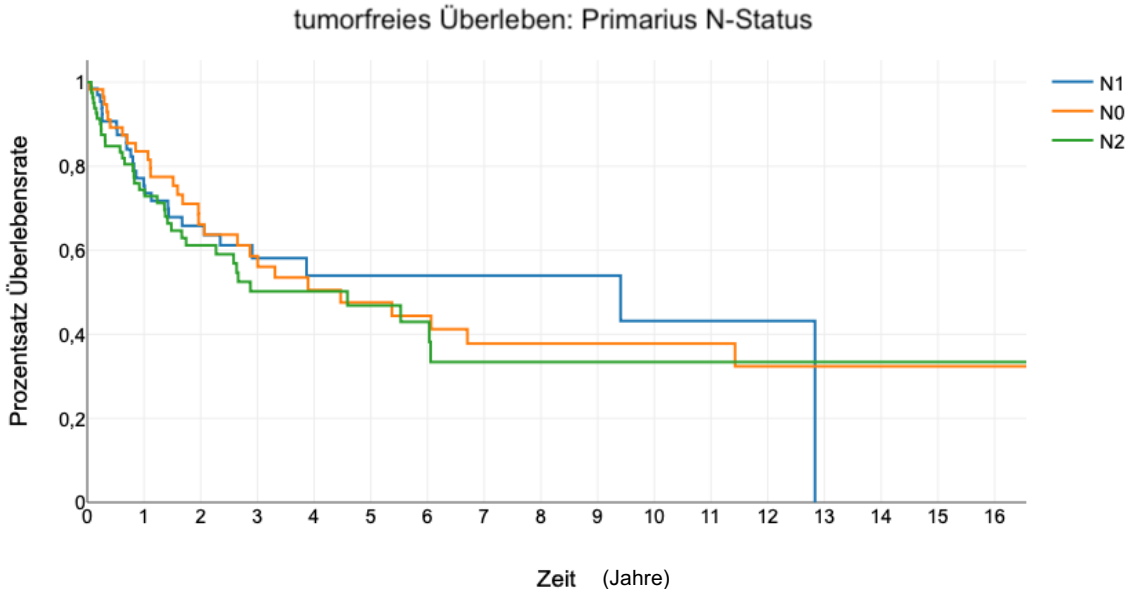


Abb. 50: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius N-Status**

N = Lymphknotenbefall

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
N0	58	4,47	2,65-6,70	0,631
N1	67	9,40	2,34-9,40	
N2	81	4,59	1,74-6,03	

Tabelle 39: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius N-Status**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
N = Lymphknotenbefall

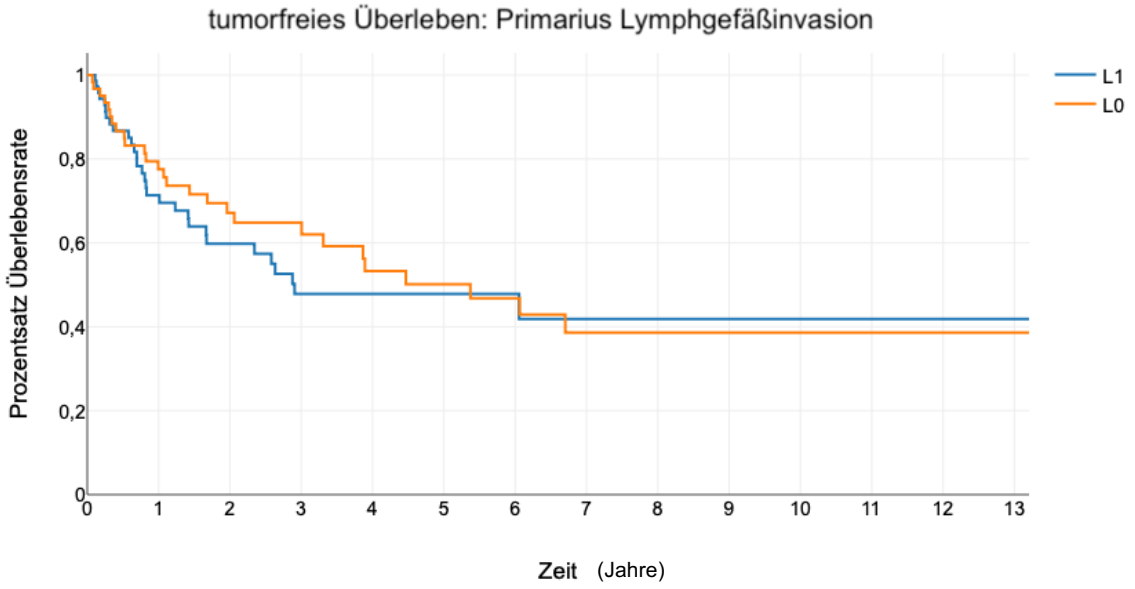


Abb. 51: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius Lymphgefäßinvasion**

L = Lymphgefäßinvasion

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
L0	61	4,57	3,01-6,70	0,576
L1	71	2,91	1,67-6,05	

Tabelle 40: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius Lymphgefäßinvasion**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
L = Lymphgefäßinvasion

3.3.3 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen auf das tumorfreie Überleben

Ob die Lebermetastasen der Patienten synchron oder metachron auftraten, zeigte streng betrachtet keine statistische Signifikanz, jedoch kann man trotzdem eine Tendenz zu einem Unterschied der beiden Gruppen erkennen (p = 0,057). Patienten mit synchronen Lebermetastasen blieben im Median 3,10 Jahre tumorfrei, während das mediane tumorfreie Überleben von Patienten mit metachronen Lebermetastasen mit 6,70 Jahren länger war (siehe Abb. 52 und Tabelle 41).

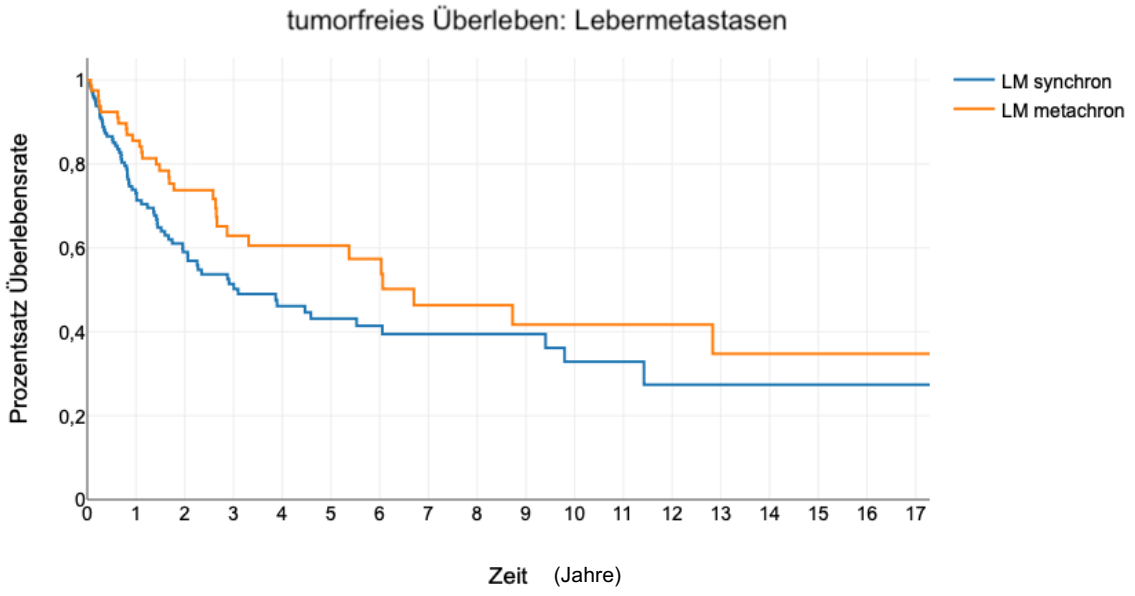


Abb. 52: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lebermetastasen**

LM = Lebermetastasen

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
LM synchron	148	3,10	2,06-5,53	0,057
LM metachron	80	6,70	3,31-12,83	

Tabelle 41: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lebermetastasen**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
LM = Lebermetastasen

Die Art der Leberresektion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben der Patienten (p = 0,170). Patienten, die eine zentrale Resektion erhielten, blieben im Median am längsten tumorfrei (6,70 Jahre). Patienten, die eine erweiterte Hemihepatektomie links oder eine einfache Hemihepatektomie links erhielten, blieben mit Abstand am kürzesten tumorfrei (0,26 Jahre und 0,99 Jahre) (siehe Abb. 53 und Tabelle 42). Weitere Analysen sind in Tabelle 42 zu finden.

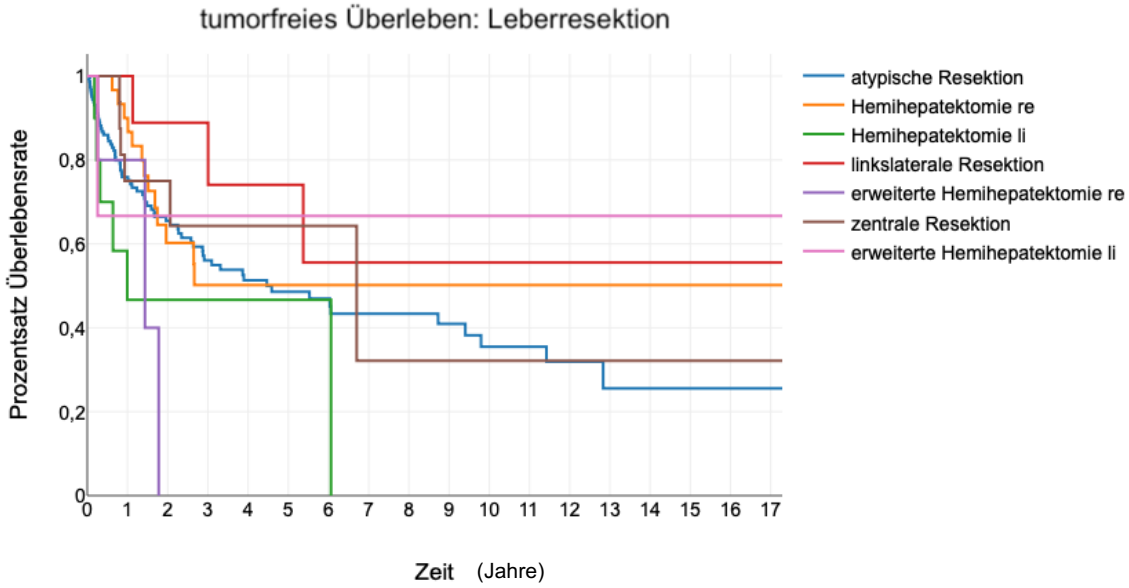


Abb. 53: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Leberresektion**

re = rechts li = links

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
atypische Resektion	147	4,47	2,87-8,73	0,170
Hemihepatektomie re	31	2,20	1,74-2,66	
Hemihepatektomie li	11	0,99	0,32-0,99	
Linkslaterale Resektion	11	4,19	3,01-5,37	
Erweiterte Hemihepatektomie re	6	1,43	0,26-1,43	
Zentrale Resektion	19	6,70	2,06-6,70	
Erweiterte Hemihepatektomie li	3	0,26	0,26-0,26	

Tabelle 42: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Leberresektion**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
re = rechts li = links

Zudem gab es auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Größen der Metastasen (p = 0,334) (siehe Abb. 54 und Tabelle 43). Jedoch konnte eine Signifikanz hinsichtlich der Anzahl der Metastasen gezeigt werden (p = 0,044). Je weniger Metastasen der Patient hatte, desto länger blieb er tumorfrei. Patienten mit nur einer Metastase blieben dabei im Median 8,73 Jahre tumorfrei, Patienten mit zwei oder drei Metastasen 2,66 Jahre und Patienten mit vier oder mehr Metastasen 2,06 Jahre (siehe Abb. 55 und Tabelle 44).

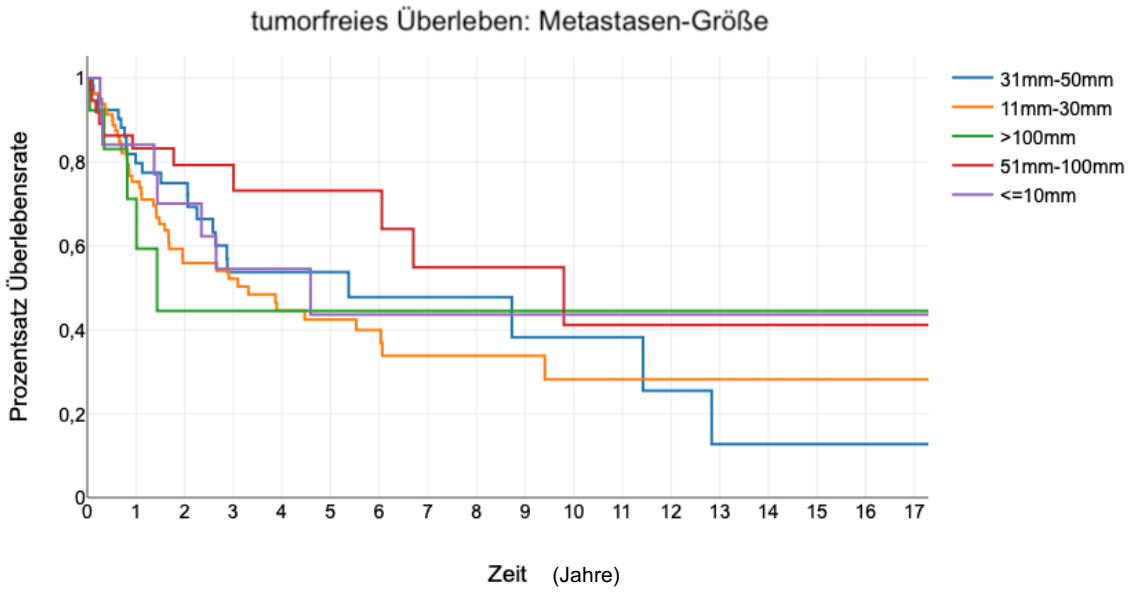


Abb. 54: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Größe**

mm = Millimeter

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
≤ 10 mm	22	4,59	1,44-4,59	0,334
11 mm-30 mm	83	3,31	1,67-5,53	
31 mm-50 mm	53	5,37	2,58-11,42	
51 mm-100 mm	38	9,80	6,05-9,80	
> 100 mm	13	1,43	0,82-1,43	

Tabelle 43: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Größe**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
mm = Millimeter

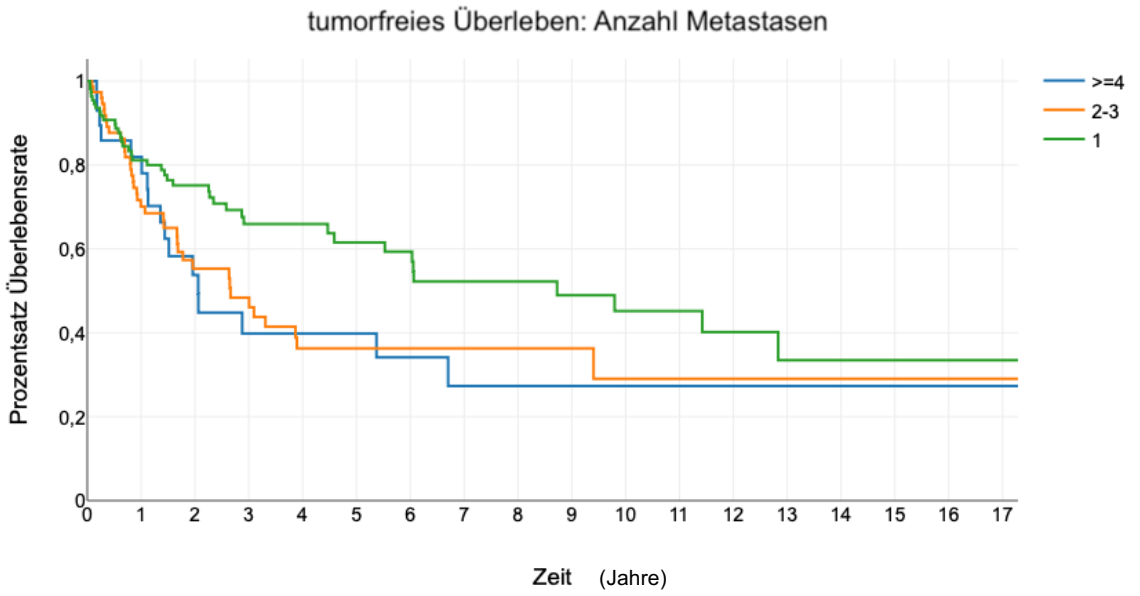


Abb. 55: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Anzahl**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
1	111	8,73	5,53-12,83	0,044
2-3	75	2,66	1,67-3,87	
≥ 4	30	2,06	1,36-5,37	

Tabelle 44: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Anzahl**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Darüber hinaus wurde der Einfluss einer präoperativen Portalvenenembolisation (PVE) auf das tumorfreie Überleben untersucht. Patienten, die eine präoperative PVE bekamen, blieben im Median 1,43 Jahre tumorfrei. Patienten, die keine PVE bekamen, hatten mit 5,53 Jahren eine längere mediane tumorfreie Zeit. Laut Log-Rank Test liegt mit einem p-Wert von 0,004 eine statistische Signifikanz vor (siehe Abb. 56 und Tabelle 45).

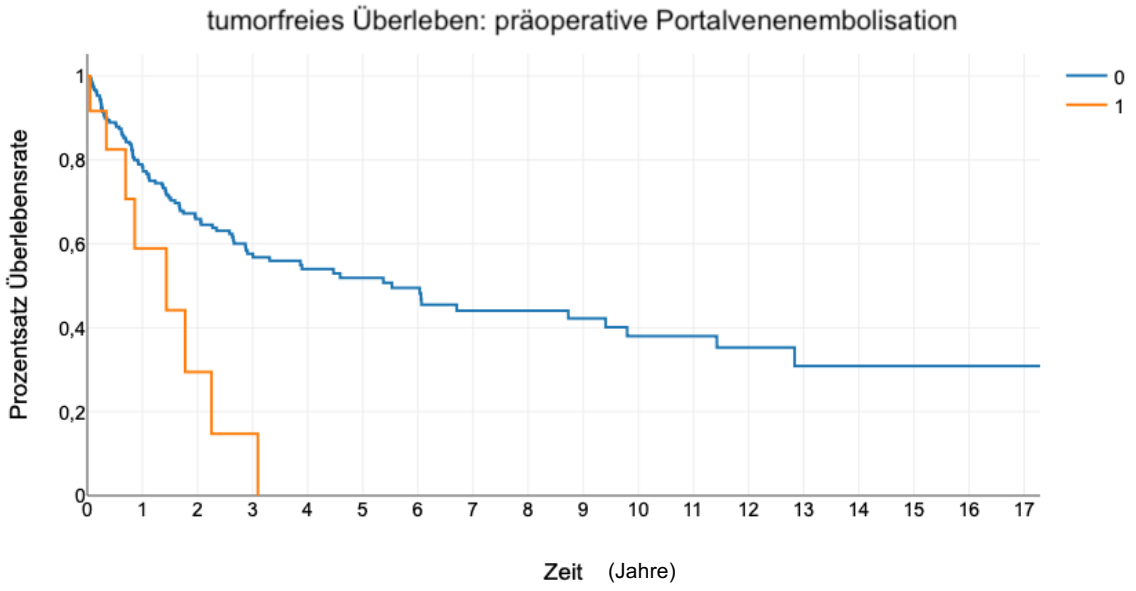


Abb. 56: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Portalvenenembolisation**

0 = nein (keine präoperative Portalvenenembolisation) 1 = ja (präoperative Portalvenenembolisation)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	216	5,53	3,01-8,73	0,004
Ja (1)	12	1,43	0,69-1,78	

Tabelle 45: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Portalvenenembolisation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Beim Betrachten des Resektionsstatus der Lebermetastasen konnten deutliche Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden. Das Signifikanzniveau von 0,05 wurde dabei nur knapp verfehlt (p = 0,063). Patienten mit R0-Status hatten ein deutlich längeres tumorfreies Überleben (5,53 Jahre) als Patienten mit R1-Status (2,34 Jahre) (siehe Abb. 57 und Tabelle 46).

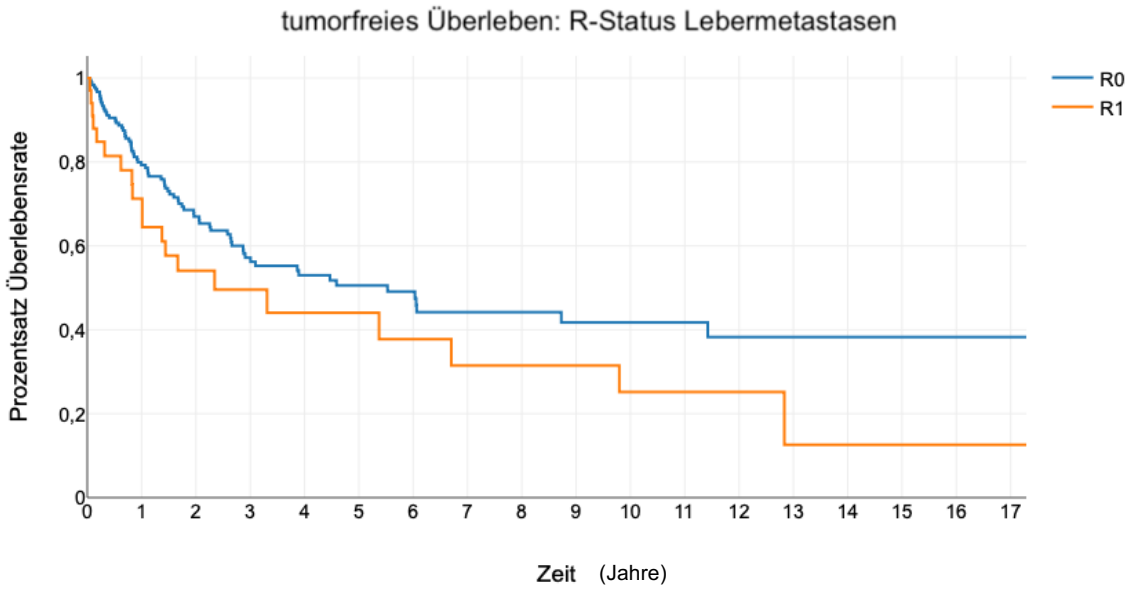


Abb. 57: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Resektionsstatus Lebermetastasen**

R = Resektionsstatus (nach Lebermetastasen-OP)

	n	Median (Jahre)	95%-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
R0	185	5,53	2,88-8,73	0,063
R1	34	2,34	1,01-6,70	

Tabelle 46: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Resektionsstatus Lebermetastasen**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
R = Resektionsstatus (nach Lebermetastasen-OP)

Patienten, die kürzer als 355 Minuten operiert wurden, hatten ein medianes tumorfreies Überleben von 5,53 Jahren. Patienten, die länger operiert wurden, blieben median 3,01 Jahre tumorfrei. Eine statistische Signifikanz konnte bei diesem Unterschied nicht bestätigt werden (p = 0,106) (siehe Abb. 58 und Tabelle 47).

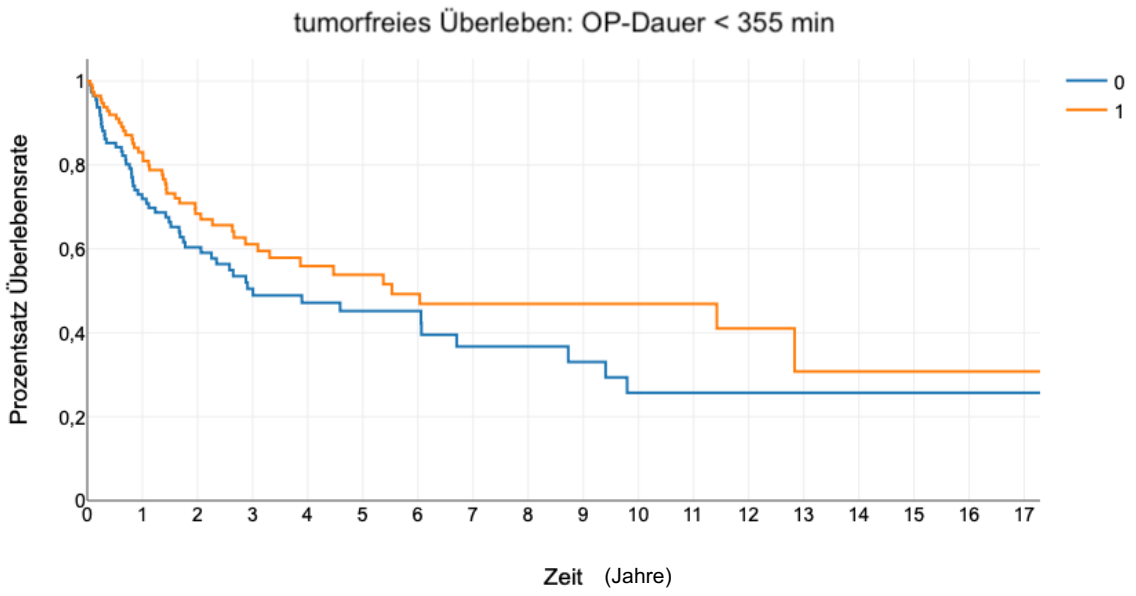


Abb. 58: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: OP-Dauer**

0 = nein (> 354 Minuten) 1 = ja (< 355 Minuten) min = Minuten

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	114	3,01	2,06-6,06	0,106
Ja (1)	114	5,53	3,10-12,83	

Tabelle 47: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: OP-Dauer**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (> 354 Minuten) 1 = ja (< 355 Minuten)

Ebenso wie in der Analyse des Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs, wurden auch für die Untersuchung des tumorfreien Überlebens intraoperative Variablen herangezogen. Es konnte gezeigt werden, dass ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 3000 ml mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Patienten, die mehr als 3000 ml Blut verloren, blieben im Median nur 0,99 Jahre tumorfrei, das Vergleichskollektiv dahingegen 6,05 Jahre. Jedoch konnte keine statistische Signifikanz für diesen Zusammenhang nachgewiesen werden (p = 0,374) (siehe Abb. 59 und Tabelle 48).

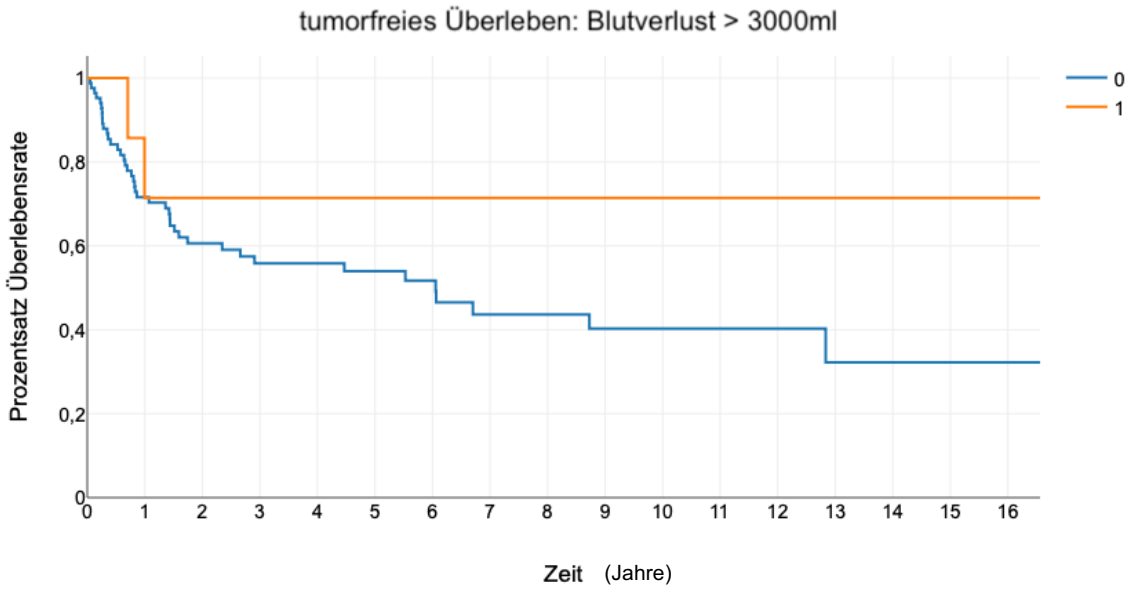


Abb. 59: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Blutverlust**

0 = nein (< 3001 Milliliter Blutverlust) 1 = ja (> 3000 Milliliter Blutverlust) ml = Milliliter

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Blutverlust ≤ 3000 ml (0)	84	6,05	1,74-12,83	0,374
Blutverlust > 3000 ml (1)	11	0,99	0,99-0,99	

Tabelle 48: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Blutverlust**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau ml = Milliliter

Als einzige intraoperative statistisch signifikante Variable konnte die Gabe von intraoperativen Blutkonserven ermittelt werden (p = 0,005). Demnach scheint die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten eine negative Auswirkung auf das tumorfreie Überleben der Patienten zu haben. Patienten, die intraoperativ mindestens ein Erythrozyten-Konzentrat erhielten, blieben im Median 2,65 Jahre tumorfrei, während Patienten, die kein EK erhielten, etwa 11,42 Jahre median tumorfrei blieben (siehe Abb. 60 und Tabelle 49).

Die genaue Anzahl an Erythrozyten-Konzentraten, die intraoperativ gegeben wurden, scheint keine statistische Signifikanz auf das tumorfreie Überleben zu haben (p = 0,433 bei einer EK-Gabe über vier).

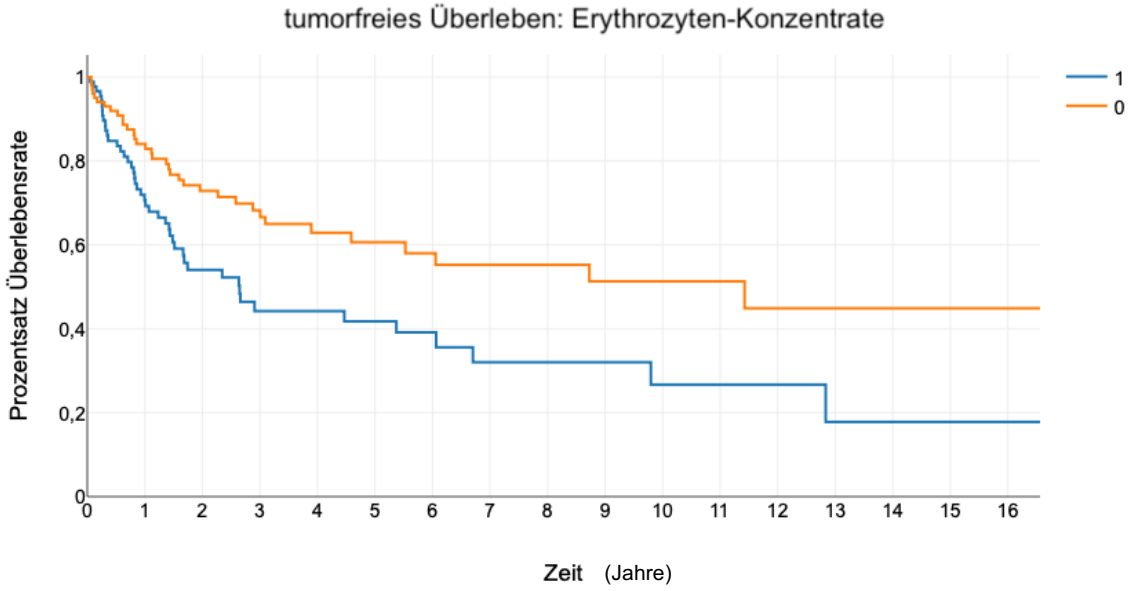


Abb. 60: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Erythrozytenkonzentrat**

1 = ja (mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat) 0 = nein (kein Erythrozytenkonzentrat)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	101	11,42	4,59-11,42	0,005
Ja (1)	90	2,65	1,48-5,37	

Tabelle 49: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Erythrozytenkonzentrat**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
1 = ja (mindestens 1 Erythrozytenkonzentrat) 0 = nein (kein Erythrozytenkonzentrat)

Sowohl die Gabe von intraoperativen Thrombozyten-Konzentraten (TK) (siehe Abb. 61 und Tabelle 50) als auch von *Fresh Frozen Plasma* (FFP) scheint das tumorfreie Überleben der Patienten negativ zu beeinflussen (siehe Abb. 62 und Tabelle 51). Allerdings konnte in beiden Fällen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Jedoch zeigt sich insbesondere bei der Gabe von FFP eine leichte Tendenz, mit einem p-Wert von 0,060, der nur knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt.

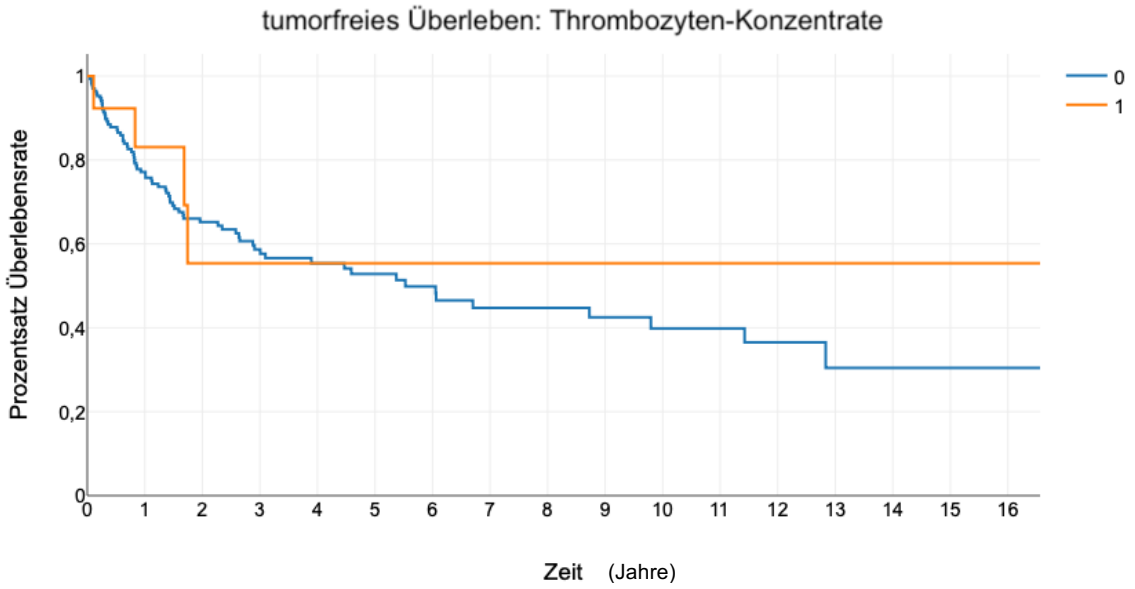


Abb. 61: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Thrombozytenkonzentrat**

0 = nein (kein Thrombozytenkonzentrat) 1= ja (mindestens 1 Thrombozytenkonzentrat)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	170	5,53	3,01-9,80	0,709
Ja (1)	13		1,68-1,74	

Tabelle 50: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Thrombozytenkonzentrat**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
0 = nein (kein Thrombozytenkonzentrat) 1= ja (mindestens 1 Thrombozytenkonzentrat)

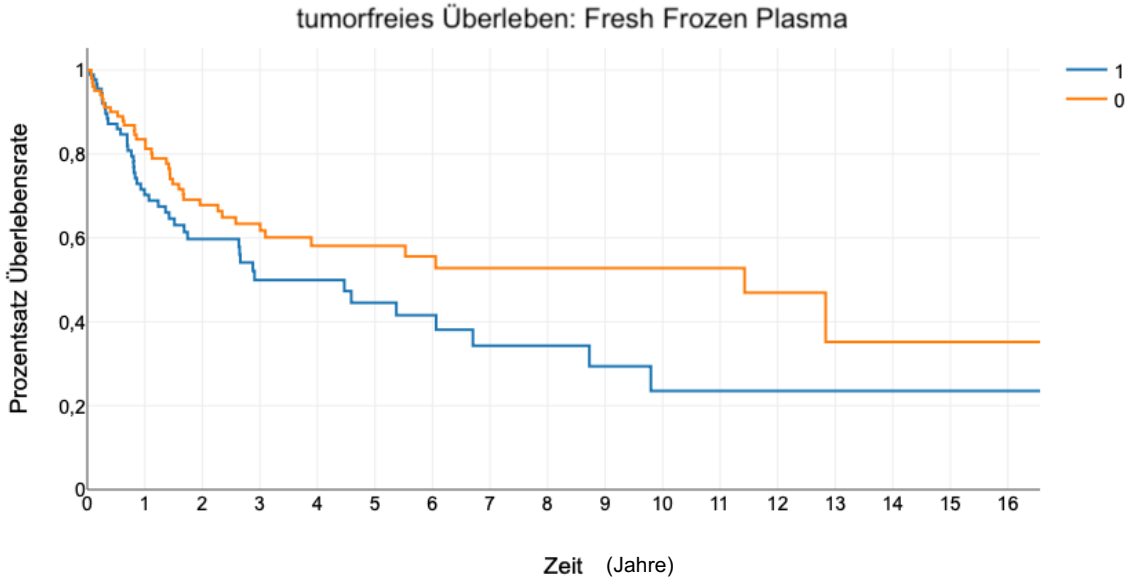


Abb. 62: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: *Fresh Frozen Plasma***

1 = ja (mindestens 1 *Fresh Frozen Plasma*) 0 = nein (kein *Fresh Frozen Plasma*)

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Nein (0)	102	11,42	3,10-12,83	0,060
Ja (1)	91	2,91	1,74-6,06	

Tabelle 51: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: *Fresh Frozen Plasma***

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
1 = ja (mindestens 1 *Fresh Frozen Plasma*) 0 = nein (kein *Fresh Frozen Plasma*)

3.3.4 Einfluss von postoperativen Daten auf das tumorfreie Überleben

Mithilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation konnte die Morbidität der Patienten untersucht werden. Dabei konnte in Bezug auf das tumorfreie Überleben keine statistische Signifikanz festgestellt werden (p = 0,728). Patienten, die der Klasse I zugeordnet wurden, blieben im Median 9,80 Jahre tumorfrei. Patienten in Klasse IV blieben median 1,67 Jahre tumorfrei. Alle weiteren Werte sind in Tabelle 52 angegeben. Auch hier wurde der Vollständigkeit

halber Klasse V angegeben, obwohl sie definitionsgemäß nicht relevant für das tumorfreie Überleben ist (siehe Abb. 63 und Tabelle 52).

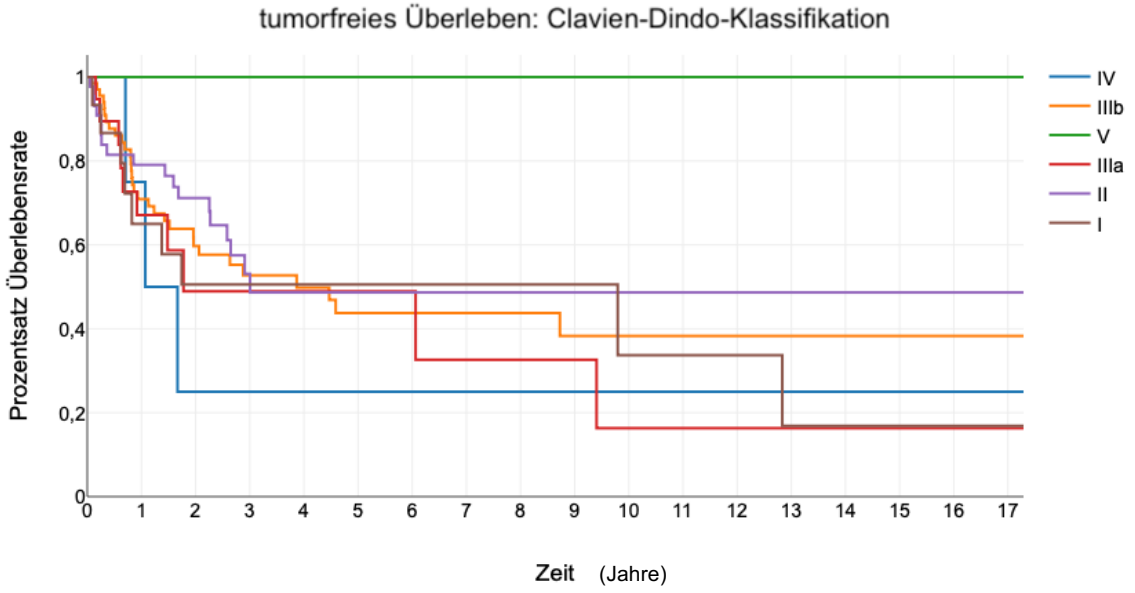


Abb. 63: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Clavien-Dindo-Klassifikation**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
I	15	9,80	0,69-9,80	0,728
II	44	3,01	2,27-3,01	
IIIa	19	1,78	0,92-6,06	
IIIb	68	3,87	1,96-8,73	
IV	5	1,67	0,70-1,67	
V	5			

Tabelle 52: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Clavien-Dindo-Klassifikation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Ob der Patient eine postoperative Komplikation entwickelte, war auch im Hinblick auf das tumorfreie Überleben nicht signifikant (p = 0,290). Ebenso scheint es auch nicht von statistischer Signifikanz zu sein, welche Komplikation der Patient entwickelte und wie

schwerwiegend diese war (p = 0,207). Das mediane tumorfreie Überleben war am größten bei Patienten, die eine Wundinfektion bekamen (12,83 Jahre). Patienten, die eine Pneumonie entwickelten, blieben im Median nur 0,36 Jahre tumorfrei. Die zehn häufigsten Komplikationen und deren tumorfreie Überlebensprognosen sind in Tabelle 53 angegeben (siehe Abb. 64 und Tabelle 53).

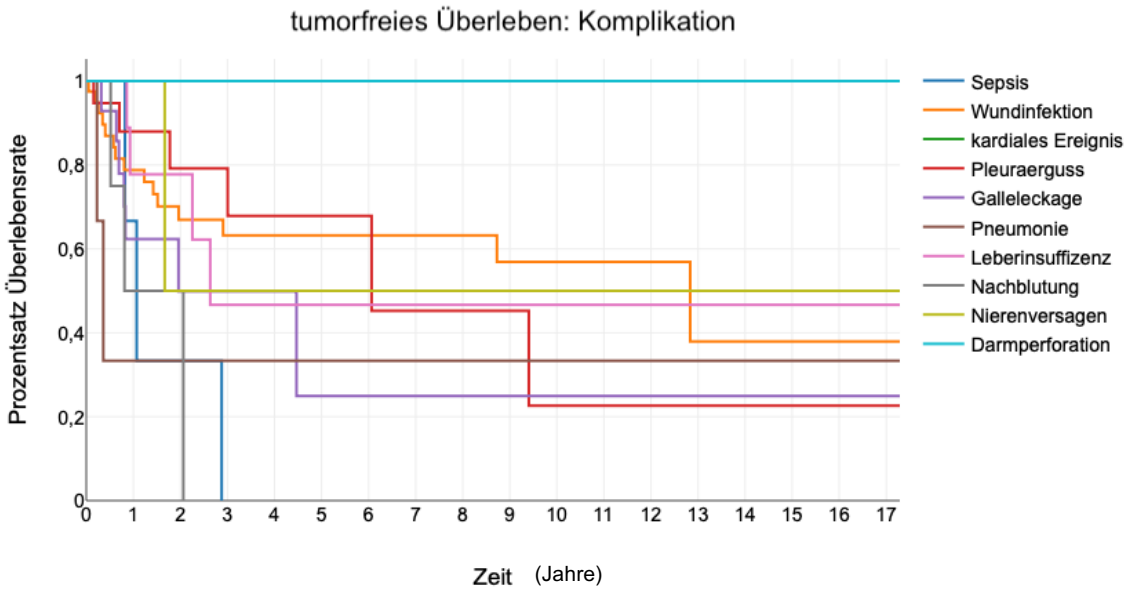


Abb. 64: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Komplikation**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Sepsis	3	1,07	0,82-1,07	0,207
Wundinfektion	40	12,83	2,91-12,83	
Kardiales Ereignis	5			
Pleuraerguss	19	6,06	3,01-9,40	
Galleleckage	14	1,96	0,80-4,47	
Pneumonie	5	0,36	0,23-0,36	
Leberinsuffizienz	11	2,63	2,25-2,63	
Nachblutung	5	2,06	0,52-0,81	
Nierenversagen	2		1,67-1,67	
Darmperforation	1			

Tabelle 53: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Komplikation**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

Zuletzt wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten gibt, die ein intrahepatisches Rezidiv oder ein extrahepatisches Rezidiv entwickelt haben. Dabei konnte mit einem p-Wert von 0,014 eine deutliche Signifikanz festgestellt werden. Patienten, die ein intrahepatisches Rezidiv hatten, blieben bis zum Rezidiv etwa 0,82 Jahre tumorfrei. Patienten mit extrahepatischem Rezidiv blieben mit 1,74 Jahren länger tumorfrei (siehe Abb. 65 und Tabelle 54).

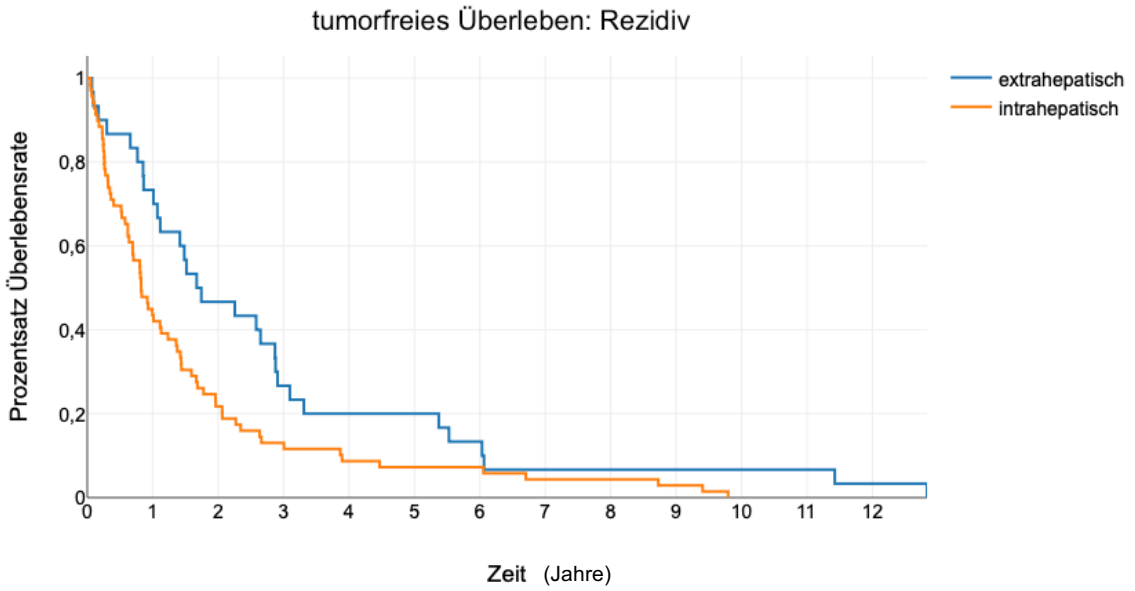


Abb. 65: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Rezidiv extra- oder intrahepatisch**

	n	Median (Jahre)	95 %-Konfidenzintervall (Jahre)	p-Wert (Log-Rank)
Extrahepatisch	30	1,74	1,07-2,87	0,014
Intrahepatisch	69	0,82	0,64-1,13	

Tabelle 54: **Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Rezidiv extra- oder intrahepatisch**

n = Stichprobe % = Prozent (Maßeinheit) p-Wert = empirisches Signifikanzniveau

3.4 Multivariate Analyse

3.4.1 Multivariate Analyse: Gesamtüberleben

Im Rahmen der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Die genauen Werte der multivariaten Analyse sind in Tabelle 55 dargestellt.

Faktor	**HR**	**95 % KI (HR)**	**p-Wert**
Alter > 75 Jahre	1,40	0,87-2,25	0,160
Alter 70-75 Jahre	1,45	0,89-2,36	0,141
ASA II	0,75	0,42-1,34	0,337
ASA III	0,88	0,51-1,50	0,634
ASA IV	0,54	0,16-1,78	0,313
Primarius Rektum	**0,63**	**0,42-0,93**	**0,020**
UICC III/IV	1,21	0,64-2,31	0,554
N2	**1,95**	**1,12-3,40**	**0,019**
L1	1,14	0,74-1,76	0,554
Atypische Resektion	0,98	0,38-2,52	0,963
Hemihepatektomie rechts	1,46	0,53-4,0	0,460
Hemihepatektomie links	1,51	0,48-4,76	0,480
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	3,27	0,87-12,36	0,080
Erweiterte Hemihepatektomie links	**6,16**	**1,23-30,75**	**0,027**
Zentrale Resektion	1,36	0,44-4,25	0,597
PVE	**2,42**	**1,17-5,01**	**0,017**
Blutverlust > 3000 ml	1,95	0,91-4,20	0,086
CD II	0,85	0,50-1,45	0,552
CD IIIa	0,98	0,47-2,07	0,965
CD IIIb	0,64	0,37-1,10	0,108
CD IV	1,31	0,28-6,18	0,731
Sepsis	0,90	0,12-6,81	0,915
Kardiales Ereignis	1,94	0,71-5,34	0,197
Pleuraerguss	1,59	0,77-3,26	0,209

Galleleckage	**2,69**	**1,25-5,76**	**0,011**
Pneumonie	0,98	0,27-3,55	0,972
Leberinsuffizienz	**2,52**	**1,22-5,22**	**0,013**
Nachblutung	**4,76**	**1,40-16,19**	**0,012**
Nierenversagen	2,44	0,48-12,47	0,283
Darmperforation	**161,47**	**10,90-2391,78**	**< 0,001**

Tabelle 55: **multivariate Analyse: Gesamtüberleben**

HR = *Hazard Ratio* % = Prozent (Maßeinheit) KI = Konfidenzintervall
p-Wert = empirisches Signifikanzniveau
ASA = *American Society of Anesthesiologists* N = Lymphknotenbefall L = Lymphgefäßinvasion
UICC = *union for international cancer control* PVE = Portalvenenembolisation ml = Milliliter
CD = Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Ergebnisse der Untersuchung weisen darauf hin, dass folgende Faktoren unabhängig signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (in Tabelle 55 fett dargestellt):

- N2-Status (HR 1,95; p = 0,019)
- Erweiterte Hemihepatektomie links (HR 6,16; p = 0,027)
- PVE (HR 2,42; p = 0,017)
- Postoperative Komplikationen
    - Galleleckage (HR 2,69; p = 0,011)
    - Leberinsuffizienz (HR 2,52; p = 0,013)
    - Nachblutung (HR 4,76; p = 0,012)
    - Darmperforation (HR 161,47; p < 0,001).

Demgegenüber war eine Tumorlokalisation im Rektum mit einer signifikant besseren Prognose verbunden (HR 0,63; p = 0,02).

3.4.2 Multivariate Analyse: tumorfreies Überleben

Des Weiteren wurde die multivariate Analyse eingesetzt, um den Einfluss der signifikanten Faktoren aus der univariaten Messung auf das tumorfreie Überleben zu untersuchen. Hier wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Die genauen Werte der multivariaten Analyse sind in Tabelle 56 dargestellt.

Faktor	HR	95 %-KI (HR)	p-Wert
UICC III/IV	1,53	0,87-2,68	0,140
EK-Gabe	1,24	0,83-1,85	0,298
2-3 Metastasen	1,03	0,66-1,62	0,881
≥ 4 Metastasen	1,18	0,66-2,09	0,579
PVE	**2,35**	1,11-4,98	**0,026**
Rezidiv intrahepatisch	**9,69**	6,13-15,31	**< 0,001**

Tabelle 56: **multivariate Analyse: tumorfreies Überleben**

HR = *Hazard Ratio* % = Prozent (Maßeinheit) KI = Konfidenzintervall
p-Wert = empirisches Signifikanzniveau UICC = *union for international cancer control*
EK = Erythrozytenkonzentrat PVE = Portalvenenembolisation

Die Ergebnisse der Untersuchung legen nahe, dass die nachfolgenden Faktoren in unabhängiger Weise signifikant mit einem reduzierten tumorfreien Überleben assoziiert waren (in Tabelle 56 fett dargestellt):

- PVE (HR 2,35; p = 0,026)
- Intrahepatisches Rezidiv (HR 9,69; p < 0,001).

4. Diskussion

Nachfolgend werden die Einflussfaktoren, die das Gesamt- und tumorfreie Überleben der Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom beeinflussen, diskutiert. Dabei werden die Resultate der verschiedenen Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen und interpretiert.

4.1 Gesamtüberleben und tumorfreies Überleben

Das mediane Gesamtüberleben des Patientenkollektivs betrug 2,95 Jahre. Das 3-Jahres-Überleben ergab 49,0 %, das 5-Jahres-Überleben etwa 36,50%. Somit lagen die Resultate der Auswertung im unteren bis mittleren Bereich der Untersuchungen anderer Autoren. In der Literatur findet man ein medianes Gesamtüberleben von 5,2 Jahre welches weit über den 2,95 Jahren dieser Studie liegt (47). Das 5-Jahres-Überleben reicht in anderen Studien von 16 % bis 74 % (Median 38,0 %) (11). Somit liegt das errechnete 5-Jahres-Überleben nur knapp unter dem Median anderer Studien. Das 3-Jahres-Überleben liegt in vergleichbaren Studien zwischen 29,7 % und 80 % (Median 57,5 %) (11). Infolgedessen liegt das 3-Jahres-Überleben dieses Patientenkollektivs im unteren Bereich anderer Studien (11).

Das tumorfreie Überleben der Patienten dieser Studie betrug im Median 4,59 Jahre. Dies ist deutlich höher als in vergleichbaren Studien, die von Medianen zwischen 0,7 und 2 Jahren berichten (47-49). Dies könnte damit zusammenhängen, dass vergleichbare Studien ein größeres Patientenkollektiv von bis zu 2893 Patienten wählten (47). Ebenso könnte es eine Verzerrung der Ergebnisse durch teilweise unvollständige Nachverfolgung dieser Studie geben, sodass die Rezidivrate und damit das rezidivfreie Überleben überschätzt werden. In dem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, dass vom Patientenkollektiv dieser Studie der überwiegende Teil der Patienten (84,9 %) R0 reseziert worden sind und dadurch die Zahl an Frührezidiven sank.

Die in dieser Studie resultierende 30-Tage-Mortalität liegt mit 4,2 % über der in der Literatur beschriebenen medianen Mortalität von 2,8 %, jedoch innerhalb des angegebenen Intervalls von 0 bis 6,6 % nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen (105).

4.2 Einfluss von allgemeinen Daten

In dieser Studie waren etwa zwei Drittel der Patienten (65,7 %) männlich und etwa ein Drittel weiblich (34,3 %). Andere Studien zeigten einen weniger ausgeprägten Unterschied zwischen den Geschlechtern, jedoch scheinen männliche Patienten eher kolorektale Lebermetastasen zu bekommen als weibliche. In der Literatur liegt der Anteil männlicher Patienten bei 56–57 %, jener weiblicher Patientinnen bei 43–44 % (50, 51). Die Untersuchung der Daten hat keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Einflusses auf das Gesamtüberleben ergeben. Dieses Phänomen spiegelt sich auch in anderen Studien wider (52).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass weibliche Patientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten im Median länger tumorfrei blieben (6,06 Jahre versus 3,87 Jahre), jedoch ohne statistische Signifikanz. Dieser Unterschied könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein: zum Beispiel Unterschiede in der Tumorbiologie, im Hormonstatus oder auch geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen der Therapien. Nur wenige Autoren konnten einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des tumorfreien Überlebens aufzeigen (53). Bhogal et al. fanden heraus, dass das männliche Geschlecht mit einem frühen Leberrezidiv assoziiert ist (54). Andere Studien zeigten keine Signifikanz (55).

Weiterhin lag das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt dieser Studie bei 65 Jahren, welches sich deutlich unter den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) befindet (2). Laut RKI erkranken mehr als 50 % der Patienten nach dem 70. Lebensjahr, was ebenso mit 35,6 % über 70-Jährige über den Ergebnissen dieser Studie liegt (2). Da besonders jung erkrankte Patienten das Uniklinikum Düsseldorf als ausgewiesenes Darm- und Leberzentrum überregional besuchen, sinkt dementsprechend auch das durchschnittliche Alter dieser Studie. Die Analyse hat gezeigt, dass es einen signifikanten Unterschied beim Betrachten des Alters auf das Gesamtüberleben gibt. Unter 70-jährige Patienten hatten ein längeres medianes Gesamtüberleben (3,84 Jahre) als über 75-Jährige (2,38 Jahre). Dies bestätigen einige Studien (52, 56), jedoch gibt es auch vermehrt Hinweise darauf, dass das Alter allein einen geringen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Währenddessen scheinen andere Faktoren einen größeren Einfluss zu nehmen, weshalb das Alter nicht isoliert zu betrachten ist (52).

Ähnliche Zusammenhänge konnten auch bei der Analyse des tumorfreien Überlebens betrachtet werden. Jüngere Patienten blieben im Median länger rezidivfrei (4,59 Jahre) als ältere Patienten (2,87 Jahre). Dies könnte damit zusammenhängen, dass jüngere Patienten eventuell radikaler behandelt werden und es demnach zu weniger Rezidiven kommt. Ähnlich wie in weiteren Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch ohne statistische Signifikanz festgestellt werden (49, 57, 58). Die Studie von Imai et al. konnte in einer multivariaten Analyse ein Alter unter 57 Jahren als unabhängigen prädiktiven Faktor für ein frühes Rezidiv feststellen (59).

Der ASA-Score schient einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben. Je höher der ASA-Score, desto geringer war das mediane Gesamtüberleben. Verschiedene Studien zeigten diesen Zusammenhang ebenfalls und geben den ASA-Score als signifikanten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben an (60). Allerdings scheint der ASA-Score keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit der Patienten zu haben, obwohl auch hier festgestellt werden kann, dass Patienten mit ASA IV das geringste mediane tumorfreie Überleben mit 1,67 Jahren haben. Obwohl einige Studien den ASA-Score als prognostischen Marker für das Gesamtüberleben der Patienten berücksichtigen, gibt es in der Literatur nur begrenzt vergleichbare Studien, die den Zusammenhang zwischen ASA-Score und tumorfreiem Überleben beschreiben.

4.3 Einfluss von Daten zum Primärtumor

Im Folgenden wird versucht, Faktoren zu identifizieren, die das Ergebnis und damit das Überleben nach der Lebermetastasen-Operation schon bei Diagnosestellung des kolorektalen Karzinoms beeinflussen können.
In dieser Studie befanden sich etwa 36 % der Primarius Karzinome im Rektum, während sich ungefähr 64 % der Karzinome im Kolon befanden, davon etwa 26 % im rechten Hemikolon, circa 4 % im Transversum, etwa 12 % im linken Hemikolon und 17 % im Sigmoid. Der Rest befand sich im Kolon, jedoch ohne genaue Lokalisation.
In der Literatur ist eine ausgeglichene Balance der Lokalisation des Primarius mit 50 % angegeben, wobei die Lokalisationshäufigkeit nach aboral ansteigen sollte (3). Dies ist kritisch zu betrachten, da in dieser Studie nur Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen eingeschlossen wurden und nicht alle Patienten mit KRK. In der multivariaten Analyse zwischen den beiden Gruppen konnte ein unabhängiger signifikanter Unterschied

festgestellt werden. Patienten mit Rektumkarzinom überlebten mit 4,61 Jahren im Median länger als Patienten mit Kolonkarzinom (2,68 Jahre). Studien konnten diesen Zusammenhang ebenfalls feststellen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit rechts sitzendem Primarius Tumor ein geringeres Überleben haben als links sitzende Tumore und Rektumkarzinome (52). Engstrand et al. erklären diesen Zusammenhang aufgrund der höheren Anzahl an Metastasen und übergreifenden Segmentbeteiligung bei rechts sitzenden Tumoren. Ebenso scheinen rechts sitzende Tumore später entdeckt zu werden als links sitzende Tumore und jene im Rektum, was zu einem fortgeschrittenen TNM-Status führt und demnach zu einem schlechteren Outcome (52).
Konträr zu den Ergebnissen der Gesamtüberlebensanalysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Rektumkarzinom länger (9,8 Jahre) rezidivfrei blieben als Patienten mit Kolonkarzinom (2,91 Jahre). Dieser Unterschied konnte jedoch ohne statistische Signifikanz erkannt werden. Mehrere Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse zu diesem Zusammenhang. Autoren wie Younes et al. oder Dai et al. zeigten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse wie in dieser und sagen, dass die Lokalisation des Primarius ein unabhängiger signifikanter Faktor ist für das Auftreten von frühen Rezidiven (61, 62). Tan et al. konnten in ihrer Studie Gegenteiliges zeigen und nennen die Lokalisation des Primarius als nicht signifikanten Faktor (55).

Die Bedeutung des UICC-Stadiums kommt in dieser Studie ebenfalls zum Tragen und zeigt beim Zusammenfassen von UICC I mit II und UICC III mit IV sowohl in der Analyse des Gesamtüberlebens als auch des tumorfreien Überlebens eine deutliche statistische Signifikanz. Hier zeigt sich ebenfalls die Relevanz des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung. Beim Auftreten von positiven Lymphknoten oder Fernmetastasen, wird ein UICC-Stadium III oder IV diagnostiziert und die mediane Überlebenschance sowie die rezidivfreie Zeit sinken drastisch. Ähnliche Aussagen werden von vergleichbaren Studien getroffen (16, 44, 63, 64), jedoch berücksichtigen ältere Studien fast ausschließlich die TNM-Klassifizierung und noch nicht das UICC-Stadium.

Der nodale Befall des Primarius scheint ein signifikanter Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Leberresektion zu sein. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten ohne oder mit niedrigem Lymphknotenbefall ein längeres medianes Überleben aufweisen als Patienten mit N2-Status. Studien bestätigen den wichtigen Einfluss des N-Status auf das Überleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Eine in der

Fachzeitschrift „BMC Cancer“ veröffentlichte Studie zeigt, dass der positive Lymphknotenbefall einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren für ein kürzeres Überleben nach Hepatektomie bei kolorektalen Lebermetastasen ist. In der Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit N2-Status im Vergleich zu Patienten mit N0- oder N1-Status eine deutlich schlechtere Überlebenschance hatten (50). Die Ergebnisse unserer Untersuchung sowie die von anderen Autoren weisen darauf hin, dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N+) ein unabhängiger Faktor ist, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (63). Patienten mit N2-Status weisen eine fast doppelt so hohe Mortalitätsrate auf wie Patienten mit weniger oder keinen befallenen Lymphknoten.
Die besondere Rolle des N-Status wird ebenso im Fong-Score beschrieben (16, 44). Durch diese und weitere vergleichbare Studien kann untermauert werden, wie unentbehrlich die ausführliche Entfernung mesenterialer Lymphknoten bei der Darmoperation ist. Demnach kann nur betont werden, dass die neuen Forderungen in den Leitlinien zum Entfernen und histologischen Begutachtung mindestens zwölf Lymphknoten von großer Bedeutung sind.
In dieser Studie konnte der nodale Befall des Primarius nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die rezidivfreie Zeit bestimmt werden. Dementgegen zeigte die Studie von Tian et al., dass ein starker Lymphknotenbefall des Primarius (N2) mit einem höheren Risiko für ein frühes Rezidiv verbunden ist (64). Weitere Studien befürworten diese Annahme und vermuten eine Korrelation zwischen einem primären Lymphknotenbefall und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit des Tumors. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass eine Streuung des Tumors in die Lymphknoten auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hindeutet, welches eine ungünstigere Prognose impliziert (55, 57, 65).

Ferner scheint auch eine Lymphgefäßinvasion ein Faktor zu sein, der das Gesamtüberleben signifikant beeinflusst. Patienten mit L0-Status wiesen im Median eine doppelt so hohe Lebenserwartung auf wie Patienten mit L1-Status.
Ähnliche Studien beschränken sich hauptsächlich auf eine intrahepatische Lymphgefäßinvasion, sodass diese Ergebnisse nur teilweise vergleichbar sind. Eine in der „*Annals of Surgical Oncology*“ veröffentlichte Studie zeigte, dass eine intrahepatische Lymphgefäßinvasion bei Patienten, die sich einer kolorektalen Lebermetastasenresektion unterzogen, mit einer deutlich schlechteren Überlebenschance verbunden ist (66). Eine weitere im „*International Journal of Colorectal Disease*“ veröffentlichte Studie berichtete ebenfalls von einer schlechteren Prognose bei lymphatischer Gefäßinvasion (67). Demnach

scheint der L-Status sowohl beim Primarius als auch bei den Lebermetastasen eine große Bedeutung zu haben.
Beim Betrachten der Ergebnisse der Lymphgefäßinvasion und des tumorfreien Überlebens fällt auf, dass Patienten mit L0-Status deutlich länger rezidivfrei (4,57 Jahre) blieben als Patienten mit L1-Status (2,91 Jahre). Ähnliche Korrelationen konnten auch in anderen Studien gezeigt werden, jedoch genau wie in dieser Studie ohne statistische Signifikanz (58).

4.4 Einfluss von Daten zu den Lebermetastasen

Nicht aussagekräftig ist der in der Literatur stark umstrittene Faktor des Zeitpunktes der Metastasierung (synchron, metachron). Diese Studie kann keinen signifikanten Einfluss des Zeitpunkts auf das Überleben der Patienten nach Metastasen-Resektion feststellen. Viele vergleichbare Studien bestätigen dies (51, 68, 69), während andere Studien eine Signifikanz feststellen, jedoch mit gegenteiligen Aussagen über das Überleben der beiden Gruppen (70, 71).
Patienten mit metachronen Lebermetastasen blieben mehr als doppelt so lang rezidivfrei wie Patienten mit synchroner Metastasierung (6,7 Jahre versus 3,1 Jahre). Streng gesehen konnte keine Signifikanz zu dieser Korrelation bewiesen werden, allerdings zeigte sich doch ein starker Unterschied der beiden Gruppen ($p = 0,057$). Mehrere Studien können diese Annahme ebenfalls belegen und sagen, dass eine synchrone Metastasierung mit einem frühen Leberrezidiv zusammenhängt (54, 72).

Die Analyse der Daten ergab, dass das gewählte Vorgehen bei der Leberresektion sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Das beste Überleben hatten Patienten, die sich einer linkslateralen Resektion unterzogen. Allerdings war dieses Verfahren nur bei elf Patienten möglich. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten, bei denen eine erweiterte Hemihepatektomie durchgeführt wurde, eine signifikant geringere Überlebensrate aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen weniger Lebersegmenten reseziert wurden. Eine erhöhte *Hazard Ratio* von 6,16 weist auf ein stark erhöhtes Sterberisiko nach einer erweiterten Hemihepatektomie links im Vergleich zu einer linkslateralen Resektion hin. Andere Studien zeigten ebenfalls, dass größere Operationen prognostisch ungünstig sind. In der Literatur werden häufig Minor- (bis zu zwei Segmente) von Major-Operationen

(mehr als zwei Segmente) unterschieden. Nuzzo et al. fanden heraus, dass Major-Operationen mit einem deutlich schlechteren Gesamt- und rezidivfreien Überleben einhergehen (53). Giuliante et al. bestätigen diese Annahme (73). Unklar bleibt allerdings, ob Major-Operationen einen direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten haben. Denkbar wäre ebenfalls, dass große Resektionen mit einer erhöhten postoperativen Morbidität einhergehen und nachfolgend zu einem geringeren Überleben führen.

Weiterhin kann man anatomische von nicht-anatomischen (atypischen) Resektionen unterscheiden. Da sich anatomische Resektionen an den von Couinaud definierten Segmentgrenzen orientieren, kann der Blutverlust minimiert und zentrale Herde ebenfalls vollständig entfernt werden. Demzufolge gehen viele Studien von einer prognostisch günstigeren Situation bei anatomischen Resektionen aus (74). Eine aktuelle Studie von Wang et al. bestätigte die Ergebnisse unserer Studie und zeigte ein gutes Überleben bei Patienten, die eine atypische Resektion bekamen (75). Welches Verfahren das bessere Outcome hat, sollte kontrovers betrachtet werden. Zum einen werden häufig auch kombinierte Verfahren verwendet, sodass die atypische Resektion selten isoliert betrachtet werden kann. Zum anderen macht es der klinische Ausgangsbefund des Patienten selten möglich, zwischen verschiedenen Verfahren zu wählen, um das beste Überleben für den Patienten zu sichern.

In dieser Studie konnte keine Signifikanz hinsichtlich des tumorfreien Überlebens und der Art der Leberresektion gezeigt werden. Dennoch wird deutlich, dass Patienten, bei denen eine (erweiterte) Hemihepatektomie notwendig war, eine verkürzte rezidivfreie Zeit zeigten. In der Literatur findet man nur wenige Studien, die diesen Zusammenhang untersuchten. Das Team um Tian konnte zeigen, dass große Hepatektomien mit einem Risiko für frühe Rezidive assoziiert sind (64). Andere Studien zeigten zwar ein längeres rezidivfreies Überleben bei „kleineren“ Resektionen, jedoch ohne statistische Signifikanz (58, 61). Um diese Beobachtungen zu bestätigen und die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen, sind weitere Studien in dem Bereich unerlässlich.

Bei unseren Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Metastasen und dem Gesamtüberleben festgestellt werden, jedoch zeigt sich, dass das mediane Überleben bei Patienten mit Metastasen größer als 50 mm kürzer ist als bei Metastasen mit einer Größe von kleiner oder gleich 50 mm. Andere Autoren bestätigen, dass die Größe der Metastasen mit dem Gesamtüberleben korreliert. Fong et al. zeigten,

dass schon in der Bildgebung bei einem Durchmesser von größer als 5 cm bei der größten Lebermetastase das Überleben signifikant negativ beeinflusst wird und nehmen diesen Faktor in ihrem klinischen Score auf (16). Kavlakoglu et al. gehen sogar weiter und zeigten in ihrer Studie, dass bereits Lebermetastasen aber einer Größe von 4 cm mit einer ungünstigeren Prognose verbunden sind (76). Die Metastasen-Größe zeigte auch in der Analyse des tumorfreien Überlebens keine statistische Signifikanz. Jedoch konnte man feststellen, dass die rezidivfreie Zeit bei kleineren Metastasen (unter 10 mm) länger war als bei sehr großen Metastasen (über 100 mm). Zhai et al. gehen sogar weiter und beschreiben in ihrer Studie, dass je größer die größte Lebermetastase, desto schlechter das rezidivfreie Überleben (77). Weitere Studien konnten diese Annahme bestätigen (16, 54, 61), andere Studien beschrieben dementgegen keine Signifikanz zwischen Metastasen-Größe und tumorfreies Überleben (58, 65).

Ebenso sollte man die Anzahl der Metastasen nicht außer Acht lassen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Patienten mit einer solitären Metastase ein besseres medianes Gesamtüberleben hatten als Patienten, die zwei bis drei Metastasen aufwiesen. Patienten mit mehr als drei Metastasen hatten in dieser Studie das beste Überleben, jedoch sollte man diese Untersuchung kritisch hinterfragen und lässt vermutlich auf die geringe Fallzahl der Patienten mit mehr als drei Metastasen schließen. Die Ergebnisse brachten keine statistische Signifikanz. Neben der Größe der Metastasen wurde in der Studie von Fong et al. auch deren Anzahl analysiert und im klinischen Score festgehalten (16). Bei mehr als einer Metastase in der Bildgebung, wird das Outcome der Patienten negativ beeinflusst (16). Kavlakoglu zeigte ebenfalls, dass mit einer steigenden Zahl der Metastasen, das Gesamtüberleben der Patienten negativ beeinflusst wird (76). Er unterschied zwischen Patienten mit weniger als vier Metastasen und vier oder mehr Metastasen und zeigte einen starken Unterschied im 3-Jahres-Überleben von 92 % bei weniger als vier Metastasen und 36 % bei vier oder mehr Metastasen (76).
Die Zahl der Metastasen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Länge der Rezidivfreiheit. Je weniger Metastasen der Patient aufwies, desto länger blieb er tumorfrei. Diese Annahme konnte durch weitere Studien belegt werden (54, 58, 59, 61, 62, 64, 72), andere Studien sehen keinen Zusammenhang (55, 78). Die Abgrenzung zwischen einer hohen und niedrigen Anzahl an Lebermetastasen ist in der aktuellen Literatur nicht eindeutig definiert. Einige Studien treffen eine Unterscheidung ab einer einzelnen Metastase, während andere die Grenze bei fünf oder mehr Metastasen setzen. Diese

Diskrepanz in der Definition erschwert eine eindeutige Bewertung des Einflusses der Anzahl der Metastasen auf das rezidivfreie Überleben. In der Fachliteratur finden sich demzufolge teils widersprüchliche Aussagen.

Nur 13 Patienten erhielten vor der Leberresektion eine Portalvenenembolisation, um das Leberrestvolumen zu erhöhen und damit initial inoperable Metastasen dennoch resezieren zu können. Dieser Eingriff ist minimalinvasiv, jedoch konnte unsere Studie zeigen, dass sich das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit präoperativer PVE mehr als halbiert (1,44 Jahre versus 3,03 Jahre) und als unabhängiger signifikanter Faktor das Sterberisiko erhöht. Dieser Zusammenhang konnte von einigen Autoren bestätigt werden (79-81). Anderenfalls beschäftigten sich mehrere Studien damit, die Bedeutung der präoperativen PVE herauszuarbeiten (82-84) und zu zeigen, dass sowohl das mediane Gesamtüberleben (82, 85) als auch das tumorfreie Überleben nicht negativ beeinflusst wird (82). Die Ergebnisse der multivariaten Analyse unserer Untersuchung ergaben einen negativen Einfluss der präoperativen Portalvenenembolisation auf das tumorfreie Überleben ($p = 0,004$). Diese Erkenntnis wurde von zahlreichen anderen Autoren bestätigt (79-81, 85). Eine präoperative PVE ist indiziert, wenn das Leberrestvolumen nach erfolgter Resektion zu klein wäre, um eine ausreichende Leberfunktion sicherzustellen. In diesen Fällen wird meist auch eine Major-Hepatektomie durchgeführt, da das Ausmaß an Metastasen zu groß ist. Es ist jedoch zu bedenken, dass größere Resektionen mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergehen und häufiger bei Patienten mit aggressiverer Tumorbiologie durchgeführt werden. Dies kann sekundär zu einem geringeren Überleben führen. Es herrscht jedoch nach wie vor Unklarheit über den möglichen Zusammenhang zwischen PVE, Major-Hepatektomien, postoperativen Komplikationen sowie dem Gesamt- und rezidivfreien Überleben. Die derzeit verfügbaren Studien erlauben keine eindeutige Schlussfolgerung. Zukünftig wären prospektive Studien obligatorisch, um den Einfluss dieser Faktoren zu analysieren und die daraus resultierenden Ergebnisse nach PVE und Leberresektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu verstehen.

Der Resektionsstatus nach der Lebermetastasen Operation konnte nicht als signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden. Vergleichbare Studien zeigten eine deutlich eingeschränkte Überlebenschance für Patienten, deren Metastasen nicht vollständig R0 reseziert werden konnten (11).

In dieser Studie konnte eine längere rezidivfreie Zeit für Patienten mit R0 Resektion festgestellt werden. Zwar konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden, jedoch wurde das Signifikanzniveau von 0,05 nur knapp verfehlt (p = 0,063). Die Beeinflussung des Rezidivrisikos durch den Resektionsstatus ist ein Thema, über das in der Fachliteratur ausführlich diskutiert wird. In einigen Studien wurde eine Korrelation zwischen einem R1-Status und der höheren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv beobachtet (54, 58, 78, 86-88), andere Studien behaupten das Gegenteil (65, 89).
Für eine Antwort auf diese Frage sind intensive Forschungsaktivitäten und neue wissenschaftliche Erkenntnisse erforderlich, da bisher gegenteilige Daten vorliegen.

Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit betrug etwa 382 Minuten. Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer OP-Dauer von weniger als 355 Minuten und gleich oder mehr als 355 Minuten sowohl in der Analyse des Gesamtüberlebens als auch des tumorfreien Überlebens finden. Es existieren kaum aktuelle Studien zu diesem Sachverhalt. Younes et al. zeigten in ihrer Studie bereits 1991, dass die OP-Dauer einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat (61). Diese Erkenntnis konnte jedoch nicht in der multivariaten Analyse standhalten. Das mediane Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der OP-Dauer wurde in dieser Studie leider nicht überprüft. Die Frage, inwieweit die Operationsdauer mit dem Gesamtüberleben und dem tumorfreien Überleben zusammenhängt, lässt sich nicht eindeutig beantworten, da sie insbesondere von der Art des Eingriffs abhängt. Major-Hepatektomien sind tendenziell mit einer längeren OP-Dauer verbunden als kleinere Resektionen, was jedoch ursprünglich auf das größere Resektionsausmaß und die intraoperativen Herausforderungen zurückzuführen ist. Infolgedessen kann die Operationsdauer allein nicht als unabhängiger Prognosefaktor betrachtet werden.

Zu intraoperativen Einflussfaktoren gibt es bislang nur wenige Studien. In dieser Studie konnte als einziger intraoperativer signifikanter Faktor, im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten, das Ausmaß des Blutverlusts identifiziert werden. Der durchschnittliche perioperative Blutverlust lag in dieser Studie bei etwa 1540 ml und der Median bei 1000 ml, was deutlich über den Werten anderer Studien lag (90). Patienten, die mehr als 3000 ml Blut perioperativ verloren, überlebten im Median etwa 1 Jahr, während die Vergleichsgruppe 4,61 Jahre überlebte. Je niedriger die Grenze gewählt wurde, desto weniger stark war der Unterschied zwischen den Gruppen. Margonis et al. konnten in ihrer

Studie zeigen, dass ein steigender intraoperativer Blutverlust zu einem schlechteren Gesamtüberleben führte. In deren multivariater Analyse konnte ein Blutverlust von mehr als 250 ml als unabhängiger prognostischer Faktor erkannt werden (90). Weitere Studien können diesen Zusammenhang bekräftigen (91, 92).
Im Gegensatz dazu scheint der Blutverlust nicht das rezidivfreie Überleben der Patienten zu beeinflussen ($p = 0,374$). Allerdings war zu beobachten, dass Patienten, die weniger als oder genau 3000 ml Blut perioperativ verloren, ein sehr viel längeres rezidivfreies Überleben hatten als die Vergleichsgruppe (6,05 Jahre versus 0,99 Jahre). Diese Annahme ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da es aufgrund der sehr geringen Stichprobe zu Verzerrungen kommen kann.

Mit dem intraoperativen Blutverlust geht auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten einher. 48 % der Patienten erhielten mindestens ein EK intraoperativ. Obwohl die Ergebnisse dieser Studie nicht statistisch signifikant waren, konnte doch ein Unterschied bei den Überlebenschancen der Patienten festgestellt werden. Es konnte eine Steigerung des medianen Gesamtüberlebens von 2,68 Jahren bei EK-Bedarf auf 3,9 Jahre ohne EK-Bedarf beobachtet werden. Simultan zu den Ergebnissen für den intraoperativen Blutverlust, zeigten dieselben Studien, dass Patienten mit intraoperativem EK-Bedarf ein kürzeres Überleben hatten als Patienten, die ohne EK-Gabe auskamen (91, 93). Kooby et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich eine intraoperative EK-Gabe, als unabhängiger Faktor, ungünstig auf die Mortalität, Komplikationsrate und Länge des Krankenhausaufenthalts auswirkt (94).
Ähnliches gilt beim Betrachten des Einflusses einer intraoperativen EK-Gabe auf das tumorfreie Überleben. Mit statistischer Signifikanz konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne EK-Bedarf länger rezidivfrei blieben als Patienten mit EK-Bedarf (11,42 Jahre versus 2,65 Jahre).
Der signifikante Zusammenhang konnte in dieser wie auch in weiteren Studien (61) jedoch nur für die EK-Gabe identifiziert werden und nicht für die Gabe von Thrombozyten oder FFP.
Eine Studie von Scheele et al. konnte zeigen, dass eine intraoperative Gabe von *Fresh Frozen Plasma* das Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse signifikant senkt (95). In Ergänzung zu den Ergebnissen der vorangehenden Studie zeigte sich in unserer Untersuchung ein negativer Einfluss der FFP-Gabe auf das tumorfreie Überleben. Zwar wurde das festgelegte Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht, jedoch nur knapp verfehlt.

Es besteht die Möglichkeit, dass dieser Zusammenhang in Studien mit einer größeren Stichprobe bestätigt werden könnte. Die potenziellen negativen Auswirkungen von FFP könnten durch eine Kombination aus Immunsuppression durch FFP, vermehrt postoperative Komplikationen, Leberbelastung durch Volumenüberladung und Gerinnungsstörungen bedingt sein. Daher könnte eine striktere Transfusionsstrategie von Vorteil sei und bedarf ausführlicher wissenschaftlicher Forschung.
Zwar wurde dieser Faktor nicht in unserer Studie untersucht, allerdings zeigten weitere Studien ebenfalls, dass eine intraoperative Hypotension des Blutdrucks beim Patienten zu einem kürzeren Langzeitüberleben führt (61, 95, 96).

4.5 Einfluss von postoperativen Daten

Im letzten Schritt wurden in dieser Studie die postoperativen Komplikationen in Bezug auf die Überlebensaussichten der Patienten untersucht. Die Komplikationen wurden standardisiert gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation ausgewertet. Dabei konnte analysiert werden, dass Patienten in Klasse I mit nur leichtgradigen Komplikationen ein besseres Überleben zeigten als Patienten mit mittel- bis schwergradigen Komplikationen. Patienten in Klasse 2 und 3 zeigten eine ähnliche Lebenserwartung. Patienten in Klasse 4 hatten nach Patienten, die in Klasse 5 und somit gestorben sind, die schlechteste Lebenserwartung mit 2,43 Jahren. Dieser Unterschied zwischen den Clavien-Dindo-Klassen zeigte eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$) und es scheint, je schwerwiegender die postoperative Komplikation, desto kürzer das mediane Überleben. Diese Aussage sollte man mit Vorsicht genießen, da die geringen Fallzahlen in der Statistik darauf schließen, dass die Zuordnung der Patienten in die jeweilige Klasse manchmal nicht ganz eindeutig war und subjektiv erfolgte. In der Literatur findet man nur vereinzelt Studien, die den Sachverhalt zwischen der Clavien-Dindo-Klassifikation und dem Gesamtüberleben der Patienten nach Metastasen Resektion in der Leber überprüfen. Plúa-Muñiz et al. zeigten in ihrer multivariaten Analyse, dass eine schwerwiegende postoperative Komplikation ein unabhängiger Faktor ist, der die Prognose des Patienten maßgeblich negativ beeinflusst (97). Ribeiro et al. zeigten ebenfalls in der multivariaten Analyse, dass eine mittel- bis schwerwiegende postoperative Komplikation ein unabhängiger Prognosefaktor ist (98).

Etwas weniger als die Hälfte aller Patienten dieser Studie hatte postoperative Komplikationen. Dabei muss zwischen den verschiedenen Komplikationen unterschieden werden. Die statistische Analyse der zehn häufigsten Komplikationen zeigte unabhängige Signifikanz. Patienten, die postoperativ eine Galleleckage, eine Leberinsuffizienz oder eine Nachblutung bekamen, hatten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko. Laut dem Ergebnis der multivariaten Analyse weist eine postoperative Darmperforation den stärksten negativen Einfluss auf die Mortalität auf. Jedoch sollte man aufgrund der geringen Fallzahl das Ergebnis und die Aussagekraft nicht zu hoch bewerten. Was auch schon die Analyse der Clavien-Dindo-Klassen erbrachte, wird hier noch einmal bestätigt. Mit steigender Schwere der Komplikation sinkt das mediane Überleben der Patienten und man sollte zwischen den Komplikationen abwiegen (98).

Die vorliegende Analyse ergab, dass weder die Clavien-Dindo-Klassifikation noch die Art der postoperativen Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patienten haben. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen vieler früherer Studien, in denen postoperative Komplikationen als potenziell negativer Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben betrachtet wurden (64, 99, 100). Es ist jedoch anzumerken, dass die Aussagekraft der Analyse aufgrund der geringen Stichprobengröße sowie der subjektiven Zuordnung innerhalb der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeschränkt sein könnte, was eine vorsichtige Interpretation des Ergebnisses bedingt.

Über 42 % der Patienten entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung ein Rezidiv. Dies ist deutlich geringer als die Ergebnisse vergleichbarer Studien, die eine Rezidivrate von etwa 65 % angibt (44-46). In der vorliegenden Studie sowie in der aktuellen Literatur wird übereinstimmend gezeigt, dass die Leber der häufigste Ort für Rezidive ist (circa 70 %) (46). Obwohl unsere Ergebnisse in der Hinsicht keine statistische Relevanz zeigten, ist trotzdem auffallend, dass das mediane Überleben der rezidivfreien Patienten nur wenig besser ist als das Überleben von Patienten, die ein Rezidiv im Verlauf entwickelten (3,01 Jahre versus 2,89 Jahre). Andere Studien zeigten ebenfalls, dass die Überlebensprognose durch eine erneute (multimodale) Therapie ähnlich gut ist wie die erste Behandlung der Patienten (45).
Obwohl das Gesamtüberleben von Patienten mit extrahepatischem Rezidiv fast doppelt so hoch war wie das Überleben von Patienten, die ein intrahepatisches Rezidiv entwickelten,

konnte kein signifikanter Unterschied in der Analyse gezeigt werden (5,04 Jahre versus 2,72 Jahre). Ähnliche Studien bestätigen diese Ergebnisse (101).
Gleiche Zusammenhänge konnten bei der Analyse des tumorfreien Überlebens erkannt werden, allerdings mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,014$, die sogar in der multivariaten Analyse standhalten konnte. Eine vergleichbare Studie von Scheele et al. konnte übereinstimmende Aussagen treffen (95).
In dieser Studie konnte das genaue zeitliche Auftreten der hepatischen Rezidive aufgrund von fehlenden Daten nicht erfasst werden. Mehrere vergleichbare Studien zeigten dennoch, dass Patienten, die ein frühes Rezidiv in den ersten sechs Monaten nach der Erstbehandlung aufzeigten, eine signifikant schlechtere Überlebensprognose hatten als Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv bekamen (102). Patienten, die daraufhin eine erneute Hepatektomie erhielten, hatten eine bessere Prognose als Patienten, die andere Behandlungen bekamen (102). Eine erneute (aggressive) Hepatektomie kann die Prognose der Patienten positiv beeinflussen und sollte bei Rezidiven diskutiert werden (103, 104).

4.6 Limitierung der Arbeit

Eine Limitierung dieser Arbeit ist auf das monozentrische, retrospektive Studiendesign zurückzuführen. Eine Kausalität der erbrachten Ergebnisse kann durch das retrospektive Studiendesign nicht untersucht werden, weshalb die Beobachtungen und Hypothesen in einer prospektiven Studie überprüft werden müssten.

Die Qualität der retrospektiv gesammelten Datensätze kann variieren, was auf eine unterschiedlich sorgfältige/ausführliche Dokumentation zurückzuführen ist. Eine gewissenhafte und ausführliche Übertragung der noch handschriftlich erhobenen Dokumentation in die digitale Datenbank beeinflusst die Qualität dieser Arbeit enorm. Die in dieser Studie erhobenen prädiktiven Faktoren zum Überleben der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen anderer Studien und der Literatur überein.

4.7 Schlussfolgerung

Aus der vorliegenden retrospektiven Analyse geht hervor, dass sowohl tumorbiologische als auch operative und postoperative Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und tumorfreie Überleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen haben. Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere der Nodalstatus, das Ausmaß der Leberresektion, eine präoperative Portalvenenembolisation sowie bestimmte postoperative Komplikationen wie eine Galleleckage, Leberinsuffizienz, Nachblutung oder Darmperforation unabhängige Faktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben sind. Darüber hinaus konnten sowohl eine präoperative Portalvenenembolisation als auch ein intrahepatisches Rezidiv als unabhängige Risikofaktoren für ein verkürztes rezidivfreies Überleben gezeigt werden

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung einer individualisierten operativen Strategie. Eine engmaschige postoperative Überwachung sowie die frühzeitige Erkennung und Behandlung von postoperativen Komplikationen sind essenziell zur Verbesserung des Überlebens der Patienten. Die vorliegende Studie bietet wesentliche Hinweise für die klinische Entscheidungsfindung und zeigt, dass bei der Therapieplanung von Lebermetastasen neben onkologischen Kriterien auch operative und patientenbezogene Kriterien berücksichtigt werden sollten.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. Berlin: Robert Koch-Institut; 2019.
2. Robert Koch-Institut. *Darmkrebs* [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut; o. J. Available from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html zuletzt am 11.05.2025
3. Herold G. *Innere Medizin 2023*. Berlin: De Gruyter; 2023
4. Wittekind C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 8., korrigierter Nachdruck mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. Version Januar 2019.
6. Braun J, Dormann A. *Klinikleitfaden Innere Medizin*. 15. Aufl. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2022.
7. Aktories K. *Innere Medizin*. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018.
8. Ghadimi M, Kähler G, Rintelen H. *Allgemein- und Viszeralchirurgie II: Spezielle operative Techniken*. 4. Aufl. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2022.
9. Onkopedia. *Kolonkarzinom* [Internet]. o. J. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html zuletzt am 11.05.2025
10. Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 1990;33(7):610-4.
11. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol. 2012;4:283-301.
12. Schünke M, Schulte, E., Schumacher, U. PROMETHEUS Innere Organe . 6., vollständig überarbeitete und erweiterte ed. Stuttgart: Thieme; 2022.
13. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. Presse Med (1893). 1954;62(33):709-12.
14. Szucs A, Fabian B, Karlinger K, Ruttkay T. [Rare variation of hepatic blood supply with accessory right and left hepatic artery]. Orv Hetil. 2022;163(32):1281-6.
15. HEALEY JE Jr SP. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. AMA Archives of Surgery. 1953;66(5):599–616.
16. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
17. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. Colorectal Dis. 2011;13(4):420-5.
18. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. Eur Radiol. 2006;16(7):1599-609.
19. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. J Nucl Med. 2009;50(7):1036-41.

20. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol. 2009;20(6):985-92.
21. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84(1):59-70.
22. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. Ann Surg. 2021;273(1):49-56.
23. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. Br J Surg. 2010;97(8):1279-89.
24. Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? Hepatology. 2010;52(2):715-29.
25. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? Semin Oncol. 2005;32(6 Suppl 9):S118-22.
26. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist. 2008;13(1):51-64.
27. Chun YS, Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2007;33 Suppl 2:S52-8.
28. Popescu I, Alexandrescu S, Croitoru A, Boros M. Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology. 2009;56(91-92):739-44.
29. Kawamura J, Yazawa T, Sumida K, Kida Y, Ogawa R, Tani M, et al. Clinical efficacy of liver resection after downsizing systemic chemotherapy for initially unresectable liver metastases. World J Surg Oncol. 2016;14:56.
30. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2003;90(5):567-74.
31. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg. 2008;248(4):626-37.
32. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg. 1986;73(9):727-31.
33. 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. Ann Surg. 2008;247(1):109-17.
34. Guzzetti E, Pulitano C, Catena M, Arru M, Ratti F, Finazzi R, et al. Impact of type of liver resection on the outcome of colorectal liver metastases: a case-matched analysis. J Surg Oncol. 2008;97(6):503-7.
35. Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, et al. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2012;27(7):939-46.
36. Takayama T, Makuuchi M, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Inoue K. Preoperative portal embolization. Ann Ital Chir. 1997;68(6):745-50.

37. Elias D, Ouellet JF, De Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. Surgery. 2002;131(3):294-9.
38. Isfordink CJ, Samim M, Braat M, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. 2017;26(3):257-67.
39. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. Surgery. 2015;157(4):690-8.
40. Power DG, Kemeny NE. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;79(3):251-64.
41. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. Surgeon. 2015;13(2):83-90.
42. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. World J Hepatol. 2014;6(10):745-51.
43. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-13.
44. 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 Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996;77(7):1254-62.
45. Chiappa A, Zbar AP, Biella F, Staudacher C. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal metastases. Hepatogastroenterology. 1999;46(26):1065-70.
46. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. Ann Surg Oncol. 2011;18(4):1096-103.
47. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis. Lancet Oncol. 2022;23(10):1332-42.
48. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, Shindoh J, Mise Y, Aoki T, et al. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. Ann Surg Oncol. 2014;21(6):1817-24.
49. Bredt LC, Rachid AF. Predictors of recurrence after a first hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: a retrospective analysis. World J Surg Oncol. 2014;12:391.
50. Siebenhuner AR, Guller U, Warschkow R. Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. BMC Cancer. 2020;20(1):246.
51. Engstrand J, Stromberg C, Nilsson H, Freedman J, Jonas E. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer-towards a clinically relevant definition. World J Surg Oncol. 2019;17(1):228.

52. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. BMC Cancer. 2018;18(1):78.
53. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. Surgery. 2008;143(3):384-93.
54. Bhogal RH, Hodson J, Bramhall SR, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF, et al. Predictors of early recurrence after resection of colorectal liver metastases. World J Surg Oncol. 2015;13:135.
55. Tan MC, Butte JM, Gonen M, Kemeny N, Fong Y, Allen PJ, et al. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. HPB (Oxford). 2013;15(10):803-13.
56. van Tuil T, Dhaif AA, Te Riele WW, van Ramshorst B, van Santvoort HC. Systematic Review and Meta-Analysis of Liver Resection for Colorectal Metastases in Elderly Patients. Dig Surg. 2019;36(2):111-23.
57. Yamada H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg. 2001;25(9):1129-33.
58. Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham IJ, Brooks A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. HPB (Oxford). 2014;16(9):836-44.
59. Imai K, Allard MA, Benitez CC, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors? Oncologist. 2016;21(7):887-94.
60. Angelsen JH, Viste A, Loes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. World J Surg Oncol. 2015;13:328.
61. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. Ann Surg. 1991;214(2):107-13.
62. Dai S, Ye Y, Kong X, Li J, Ding K. A predictive model for early recurrence of colorectal-cancer liver metastases based on clinical parameters. Gastroenterol Rep (Oxf). 2021;9(3):241-51.
63. Sakai N, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Ohtsuka M. Differential effects of KRAS mutational status on long-term survival according to the timing of colorectal liver metastases. BMC Cancer. 2021;21(1):412.
64. Tian Y, Wang Y, Wen N, Wang S, Li B, Liu G. Prognostic factors associated with early recurrence following liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2024;24(1):426.
65. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg. 2000;231(4):487-99.
66. Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Takizawa K, Cruz PV, et al. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3472-80.
67. Bockhorn M, Sotiropoulos G, Neuhaus J, Sgourakis G, Sheu SY, Molmenti E, et al. Prognostic impact of intrahepatic lymphatic and microvascular involvement in cases of colorectal liver metastases. Int J Colorectal Dis. 2009;24(7):845-50.

68. Bockhorn M, Frilling A, Fruhauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, et al. Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases--is there a difference? J Gastrointest Surg. 2008;12(8):1399-405.
69. 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]. Zentralbl Chir. 2014;139(2):220-5.
70. Quireze Junior C, Brasil AMS, Morais LK, Campion ERL, Taveira EJF, Rassi MC. Metachronous Colorectal Liver Metastases Has Better Prognosis - Is It True? Arq Gastroenterol. 2018;55(3):258-63.
71. Willem H, Jooste V, Boussari O, Romain G, Bouvier AM. Impact of absence of consensual cutoff time distinguishing between synchronous and metachronous metastases: illustration with colorectal cancer. Eur J Cancer Prev. 2019;28(3):167-72.
72. Vigano L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. Ann Surg Oncol. 2014;21(4):1276-86.
73. Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Ranucci G, Federico B, Giovannini I, et al. Role of the surgeon as a variable in long-term survival after liver resection for colorectal metastases. J Surg Oncol. 2009;100(7):538-45.
74. Norero E, Jarufe N, Butte JM, Norero B, Duarte I, Torres J, et al. [Outcome of surgical treatment of liver metastasis from colorectal cancer]. Rev Med Chil. 2009;137(4):487-96.
75. Wang K, Liu Y, Hao M, Li H, Liang X, Yuan D, et al. Clinical outcomes of parenchymal-sparing versus anatomic resection for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2023;21(1):241.
76. Kavlakoglu B, Ustun I, Oksuz O, Pekcici R, Ergocen S, Oral S. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution. Arch Iran Med. 2011;14(2):120-5.
77. Zhai Y, Bai W, Zhou J, Dong Q, Zhang J. Effect of tumour size ratio on liver recurrence-free survival of patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastases. BMC Cancer. 2022;22(1):103.
78. Di Carlo S, Yeung D, Mills J, Zaitoun A, Cameron I, Gomez D. Resection margin influences the outcome of patients with bilobar colorectal liver metastases. World J Hepatol. 2016;8(34):1502-10.
79. 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. Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1202-7.
80. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. Br J Cancer. 2009;100(4):617-22.
81. Ironside N, Bell R, Bartlett A, McCall J, Powell J, Pandanaboyana S. Systematic review of perioperative and survival outcomes of liver resections with and without preoperative portal vein embolization for colorectal metastases. HPB (Oxford). 2017;19(7):559-66.
82. Collin Y, Pare A, Belblidia A, Letourneau R, Plasse M, Dagenais M, et al. Portal vein embolization does not affect the long-term survival and risk of cancer recurrence among colorectal liver metastases patients: A prospective cohort study. Int J Surg. 2019;61:42-7.

83. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg. 2010;97(2):240-50.
84. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. Br J Surg. 2013;100(13):1777-83.
85. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. Hepatology. 2001;34(2):267-72.
86. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.
87. Masuda Y, Yeo MHX, Burdio F, Sanchez-Velazquez P, Perez-Xaus M, Pelegrina A, et al. Factors affecting overall survival and disease-free survival after surgery for hepatocellular carcinoma: a nomogram-based prognostic model-a Western European multicenter study. Updates Surg. 2024;76(1):57-69.
88. Ausania F, Landi F, Martinez-Perez A, Sandomenico R, Cuatrecasas M, Pages M, et al. Impact of microscopic incomplete resection for colorectal liver metastases on surgical margin recurrence: R1-Contact vs R1 < 1 mm margin width. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022;29(4):449-59.
89. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. Surgery. 2021;169(5):1061-8.
90. Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, et al. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. J Surg Res. 2016;202(2):473-80.
91. Masatsune S, Kimura K, Kashiwagi S, En W, Okazaki Y, Maeda K, et al. Impact of Intraoperative Blood Loss and Blood Transfusion on the Prognosis of Colorectal Liver Metastasis Following Curative Resection. Anticancer Res. 2021;41(11):5617-23.
92. Jiang W, Fang YJ, Wu XJ, Wang FL, Lu ZH, Zhang RX, et al. Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis. PLoS One. 2013;8(10):e76125.
93. Postlewait LM, Squires MH, 3rd, Kooby DA, Weber SM, Scoggins CR, Cardona K, et al. The relationship of blood transfusion with peri-operative and long-term outcomes after major hepatectomy for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional study of 456 patients. HPB (Oxford). 2016;18(2):192-9.
94. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2003;237(6):860-9; discussion 9-70.
95. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. [Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?]. Chirurg. 2001;72(5):547-60.
96. Nordlinger B, Balladur P, Delva E. Effect of intraoperative hypotension on survival after resection of colorectal liver metastases. HPB Surg. 1992;6(2):131-4.
97. Plua-Muniz K, Bailon-Cuadrado M, Perez-Saborido B, Pacheco-Sanchez D, Pinto P, Asensio-Diaz E. Survival analysis and identification of prognostic factors in colorectal liver metastasis after liver resection. Cir Esp (Engl Ed). 2023;101(3):160-9.
98. Ribeiro HS, Stevanato-Filho PR, Costa WL, Jr., Diniz AL, Herman P, Coimbra FJ. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. Arq Gastroenterol. 2012;49(4):266-72.

99. Kaibori M, Iwamoto Y, Ishizaki M, Matsui K, Yoshioka K, Asano H, et al. Predictors and outcome of early recurrence after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Langenbecks Arch Surg. 2012;397(3):373-81.
100. Dorcaratto D, Mazzinari G, Fernandez M, Munoz E, Garces-Albir M, Ortega J, et al. Impact of Postoperative Complications on Survival and Recurrence After Resection of Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019;270(6):1018-27.
101. Govaert KM, van Kessel CS, Steller EJ, Emmink BL, Molenaar IQ, Kranenburg O, et al. Recurrence location after resection of colorectal liver metastases influences prognosis. J Gastrointest Surg. 2014;18(5):952-60.
102. Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, et al. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. Dig Surg. 2020;37(4):282-91.
103. Nakamura S, Sakaguchi S, Nishiyama R, Suzuki S, Yokoi Y, Baba S, et al. Aggressive repeat liver resection for hepatic metastases of colorectal carcinoma. Surg Today. 1992;22(3):260-4.
104. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. Br J Surg. 2013;100(6):808-18.
105. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982–99

6. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: ***Leber Segmente nach Couinaud*** *(13)* *8*
Abb. 2: ***Hemihepatektomie rechts*** *Abb. 3:* ***erweiterte Hemihepatektomie rechts*** *14*
Abb. 4: ***Hemihepatektomie links*** *Abb. 5:* ***erweiterte Hemihepatektomie links*** *14*
Abb. 6: ***linkslaterale Resektion*** *Abb. 7:* ***zentrale Resektion*** *14*
Abb. 8: ***Segmentektomie*** *Abb. 9:* ***Bisegmentektomie*** *15*
Abb. 10: ***Trisegmentektomie*** *Abb. 11:* ***atypische Resektion*** *15*
Abb. 12: ***Geschlechterverteilung dieser Studie*** *29*
Abb. 13: ***Verteilung Lokalisation des Primarius dieser Studie*** *30*
Abb. 14: ***Verteilung der UICC-Stadien dieser Studie*** *31*
Abb. 15: ***Verteilung der Lebermetastasen (synchron und metachron) dieser Studie*** *32*
Abb. 16: ***Verteilung der Metastasen Resektion dieser Studie*** *33*
Abb. 17: ***Verteilung Clavien-Dindo-Klassifikation dieser Studie*** *35*
Abb. 18: ***Verteilung der zehn häufigsten Komplikationen dieser Studie*** *35*
Abb. 19: ***Kaplan-Meier Überlebenszeitkurve*** *37*
Abb. 20: ***Kaplan-Meier Geschlecht*** *38*
Abb. 21: ***Kaplan-Meier Altersvergleich*** *39*
Abb. 22: ***Kaplan-Meier ASA*** *40*
Abb. 23: ***Kaplan-Meier Lokalisation Primarius*** *41*
Abb. 24: ***Kaplan-Meier UICC-Stadium*** *42*
Abb. 25: ***Kaplan-Meier UICC-Stadium 2.0*** *43*
Abb. 26: ***Kaplan-Meier Primarius N-Status*** *44*
Abb. 27: ***Kaplan-Meier Primarius Lymphgefäßinvasion*** *45*
Abb. 28: ***Kaplan-Meier Lebermetastasen*** *46*
Abb. 29: ***Kaplan-Meier Leberresektion*** *47*
Abb. 30: ***Kaplan-Meier Metastasen-Größe*** *49*
Abb. 31: ***Kaplan-Meier Metastasen-Anzahl*** *50*
Abb. 32: ***Kaplan-Meier Portalvenenembolisation*** *51*
Abb. 33: ***Kaplan-Meier Resektionsstatus Lebermetastasen*** *52*
Abb. 34: ***Kaplan-Meier OP-Dauer*** *53*
Abb. 35: ***Kaplan-Meier Blutverlust*** *54*
Abb. 36: ***Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat*** *56*
Abb. 37: ***Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat 2.0*** *57*
Abb. 38: ***Kaplan-Meier Thrombozytenkonzentrat*** *58*
Abb. 39: ***Kaplan-Meier Fresh Frozen Plasma*** *59*
Abb. 40: ***Kaplan-Meier Clavien-Dindo-Klassifikation*** *60*
Abb. 41: ***Kaplan-Meier Komplikation*** *61*
Abb. 42: ***Kaplan-Meier Rezidiv*** *62*
Abb. 43: ***Kaplan-Meier Rezidiv extra- oder intrahepatisch*** *63*
Abb. 44: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben*** *64*
Abb. 45: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Geschlecht*** *65*
Abb. 46: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Altersvergleich*** *66*
Abb. 47: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: ASA*** *67*
Abb. 48: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lokalisation Primarius*** *68*
Abb. 49: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: UICC-Stadium*** *69*
Abb. 50: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius N-Status*** *70*
Abb. 51: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius Lymphgefäßinvasion*** *71*
Abb. 52: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lebermetastasen*** *72*
Abb. 53: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Leberresektion*** *73*
Abb. 54: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Größe*** *75*
Abb. 55: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Anzahl*** *76*
Abb. 56: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Portalvenenembolisation*** *77*
Abb. 57: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Resektionsstatus Lebermetastasen*** *78*
Abb. 58: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: OP-Dauer*** *79*
Abb. 59: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Blutverlust*** *80*
Abb. 60: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Erythrozytenkonzentrat*** *81*
Abb. 61: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Thrombozytenkonzentrat*** *82*
Abb. 62: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Fresh Frozen Plasma*** *83*

Abb. 63: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Clavien-Dindo-Klassifikation*** *84*
Abb. 64: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Komplikation*** *85*
Abb. 65: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Rezidiv extra- oder intrahepatisch*** *86*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ***TNM-Klassifikation 8. Edition*** *(4)* *2*
Tabelle 2: ***UICC-Einteilungen 8. Edition*** *(4)* *3*
Tabelle 3: ***UICC-Stadium in Abhängigkeit vom TNM-Status 8. Edition*** *(4)* *4*
Tabelle 4: ***Grading*** *(4)* *4*
Tabelle 5: ***Fong Score zur präoperativen Prognoseabschätzung*** *(16)* *10*
Tabelle 6: ***Clavien-Dindo-Klassifikation*** *(43)* *18*
Tabelle 7: ***Kaplan-Meier Gesamtüberleben*** *38*
Tabelle 8: ***Kaplan-Meier Geschlecht*** *39*
Tabelle 9: ***Kaplan-Meier Altersvergleich*** *40*
Tabelle 10: ***Kaplan-Meier ASA*** *41*
Tabelle 11: ***Kaplan-Meier Lokalisation Primarius*** *42*
Tabelle 12: ***Kaplan-Meier UICC-Stadium*** *43*
Tabelle 13: ***Kaplan-Meier UICC-Stadium 2.0*** *44*
Tabelle 14: ***Kaplan-Meier Primarius N-Status*** *45*
Tabelle 15: ***Kaplan-Meier Primarius Lymphgefäßinvasion*** *46*
Tabelle 16: ***Kaplan-Meier Lebermetastasen*** *47*
Tabelle 17: ***Kaplan-Meier Leberresektion*** *48*
Tabelle 18: ***Kaplan-Meier Metastasen-Größe*** *49*
Tabelle 19: ***Kaplan-Meier Metastasen-Anzahl*** *50*
Tabelle 20: ***Kaplan-Meier Portalvenenembolisation*** *51*
Tabelle 21: ***Kaplan-Meier Resektionsstatus Lebermetastasen*** *52*
Tabelle 22: ***Kaplan-Meier OP-Dauer*** *53*
Tabelle 23: ***Kaplan-Meier Blutverlust*** *54*
Tabelle 24: ***Kaplan-Meier Blutverlust 2.0*** *55*
Tabelle 25: ***Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat*** *56*
Tabelle 26: ***Kaplan-Meier Erythrozytenkonzentrat 2.0*** *57*
Tabelle 27: ***Kaplan-Meier Thrombozytenkonzentrat*** *58*
Tabelle 28: ***Kaplan-Meier Fresh Frozen Plasma*** *59*
Tabelle 29: ***Kaplan-Meier Clavien-Dindo-Klassifikation*** *60*
Tabelle 30: ***Kaplan-Meier Komplikation*** *62*
Tabelle 31: ***Kaplan-Meier Rezidiv*** *63*
Tabelle 32: ***Kaplan-Meier Rezidiv extra- oder intrahepatisch*** *63*
Tabelle 33: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben*** *65*
Tabelle 34: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Geschlecht*** *66*
Tabelle 35: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Altersvergleich*** *67*
Tabelle 36: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: ASA*** *68*
Tabelle 37: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lokalisation Primarius*** *69*
Tabelle 38: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: UICC-Stadium*** *70*
Tabelle 39: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius N-Status*** *71*
Tabelle 40: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Primarius Lymphgefäßinvasion*** *72*
Tabelle 41: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Lebermetastasen*** *73*
Tabelle 42: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Leberresektion*** *74*
Tabelle 43: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Größe*** *75*
Tabelle 44: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Metastasen-Anzahl*** *76*
Tabelle 45: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Portalvenenembolisation*** *77*
Tabelle 46: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Resektionsstatus Lebermetastasen*** *78*
Tabelle 47: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: OP-Dauer*** *79*
Tabelle 48: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Blutverlust*** *80*
Tabelle 49: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Erythrozytenkonzentrat*** *81*
Tabelle 50: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Thrombozytenkonzentrat*** *82*
Tabelle 51: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Fresh Frozen Plasma*** *83*
Tabelle 52: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Clavien-Dindo-Klassifikation*** *84*
Tabelle 53: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Komplikation*** *86*
Tabelle 54: ***Kaplan-Meier tumorfreies Überleben: Rezidiv extra- oder intrahepatisch*** *86*
Tabelle 55: ***multivariate Analyse: Gesamtüberleben*** *88*
Tabelle 56: ***multivariate Analyse: tumorfreies Überleben*** *89*

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.
Ich möchte mich insbesondere bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel, dem Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können, bedanken.
Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Nadja Lehwald-Tywuschik für die Überlassung des Themas sowie für ihre wertvolle Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeitsphase herzlich bedanken.
Ich möchte mich ausdrücklich bei Dr. med. Sinan Kalmuk für seine kontinuierliche fachliche Unterstützung und seinen engagierten Einsatz bedanken.
Von Herzen danke ich auch meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich in jeder Hinsicht auf meinem Weg unterstützt haben. Ich danke meinen Großeltern von ganzem Herzen für ihre beständige Zuversicht, ihre liebevolle Teilnahme und ihre aufrichtige Freude an meinen Erfolgen.
Ein besonderer Dank gilt meinem Freund, der mich insbesondere in der Endphase dieser Arbeit mit großem Engagement unterstützt, an mich geglaubt und mich mit seiner Geduld und Motivation bis zum Schluss begleitet hat.