

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer**

**Retrospektive Analyse der Resektion von Lebermetastasen bei
kolorektalem Karzinom am Universitätsklinikum Würzburg im
Zeitraum 2003 bis 2013 mit besonderem Fokus auf zweizeitige
Eingriffe und extrahepatische Manifestationen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Johannes Riegel
aus Haßfurt

Würzburg, August 2017



Referent: Prof. Dr. med. Ingo Klein
Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Geier
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2018

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern und meinem Großvater, Dr. Werner Mohler, gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....</i>	1
1.2	<i>Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms</i>	2
1.3	<i>Anatomie der Leber.....</i>	3
1.4	<i>Metastasen beim kolorektalen Karzinom und deren Therapie</i>	5
1.4.1	Lebermetastasen.....	5
1.4.2	Lungenmetastasen und andere Metastasen.....	6
1.5	<i>Chirurgische Therapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom</i>	6
1.5.1	Resektabilität von Lebermetastasen	7
1.5.2	Resektion von Lebermetastasen	8
1.5.2.1	Operative Resektionstechniken	8
1.5.2.2	Die zweizeitige Leberresektion als neuer Ansatz.....	10
1.5.3	Operation von Metastasen-Rezidiven	11
1.6	<i>Tumormarker als Indikatoren für die Krankheitsaktivität beim kolorektalen Karzinom</i>	11
1.6.1	CEA.....	11
1.6.2	CA 19-9.....	12
1.7	<i>Chemotherapie als essentieller Bestandteil der Behandlung von Lebermetastasen.....</i>	12
1.7.1	Neoadjuvante Chemotherapie	12
1.7.1.1	Neoadjuvante Chemotherapie bei initial irresektablen Lebermetastasen.....	13
1.7.1.2	Neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen.....	13
1.7.2	Adjuvante Chemotherapie	13
1.7.3	Palliative Chemotherapie	14
1.8	<i>Fragestellung.....</i>	14
2	Patienten und Methoden.....	16
2.1	<i>Erfassung der Patientendaten und Einschlusskriterien</i>	16
2.2	<i>Statistische Auswertung.....</i>	19
3	Ergebnisse	21
3.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	21
3.1.1	Geschlecht, BMI und Alter	22
3.1.2	Eigenschaften des Primärtumors.....	23

3.1.3	Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen	25
3.1.4	Tumormarker	30
3.1.5	Chemotherapien	31
3.1.6	Eigenschaften der zweizeitigen Operationen	34
3.2	Postoperativer Verlauf	36
3.2.1	Stationärer Verlauf	36
3.2.2	Lokalrezidive und Lebermetastasenrezidive	37
3.2.3	Extrahepatische Manifestationen.....	38
3.2.3.1	Eigenschaften und Operation von Lungenmetastasen	38
3.2.3.2	Weitere extrahepatische Metastasen	42
3.3	Prognose und Überleben	42
3.3.1	Gesamtüberleben	42
3.3.2	Patienten mit kurativer Resektion und Patienten mit kurativ intendierter Resektion im Vergleich	44
3.3.3	Einfluss von Geschlecht, BMI und Alter	45
3.3.4	Einfluss der Charakteristika des Primarius.....	46
3.3.5	Einfluss der Eigenschaften der Lebermetastasen	48
3.3.6	Einfluss des Operationsverlaufs	49
3.3.7	Ein- und zweizeitiges Verfahren im Vergleich	51
3.3.8	Einfluss der Tumormarker	53
3.3.9	Einfluss der Chemotherapien.....	53
3.3.10	Postoperativer Verlauf der Patienten.....	54
3.3.11	Einfluss extrahepatischer Manifestation	58
4	Diskussion	62
4.1	Gesamtüberleben	62
4.2	Allgemeine Einflussfaktoren auf das Überleben	62
4.2.1	Kurative Resektion im Vergleich mit abgebrochenem kurativen Behandlungsansatz.....	62
4.2.2	Einfluss von Geschlecht, BMI und Alter	63
4.2.3	Einfluss von Primarius, UICC-Stadium und N-Status	63
4.2.4	Einfluss der Eigenschaften der Lebermetastasen	64
4.2.5	Einfluss des Operationsverlaufs	65
4.2.6	Ein- und zweizeitiges Verfahren im Vergleich	66
4.2.7	Einfluss der Tumormarker	67
4.2.8	Einfluss der Chemotherapien.....	68
4.3	Postoperativer Verlauf der Patienten.....	69

4.4	<i>Einfluss extrahepatischer Manifestation auf das Überleben</i>	70
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	74
7	Tabellenverzeichnis	86
8	Abbildungsverzeichnis	87
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 *Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms*

Maligne Erkrankungen des Kolons und des Rektums stellen die häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltraktes dar und zählen zu den häufigsten Tumorerkrankungen und Tumortodesursachen in Deutschland⁹². So erkrankten im Jahr 2010 etwa 34 000 Männer und 29 000 Frauen an Darmkrebs⁹³. Auch in anderen Industrienationen wie den USA ist das kolorektale Karzinom eine der am meisten verbreiteten Krebsarten^{53,102}.

Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen. Trotz der demografischen Veränderungen haben die absoluten Fallzahlen von kolorektalen Karzinomen im Jahr 2010 nicht zugenommen, die altersstandardisierten Sterberaten haben in den letzten 10 Jahren sogar um mehr als 20 % abgenommen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten beziffern sich auf ca. 65 %⁹³.

Am häufigsten manifestieren sich Metastasen in der Leber und der Lunge. 20 bis 30 % aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen weisen synchrone Metastasen auf, zusätzlich entwickeln etwa ebenso viele Patienten im weiteren Krankheitsverlauf sogenannte metachrone Metastasen^{29,85}.

Der Anteil an Patienten mit kolorektalem Karzinom, welche synchrone Metastasen in der Leber entwickeln, beträgt etwa 15 %. In den ersten 5 Jahren nach der Primarius-Diagnose treten bei weiteren 15 % metachrone Lebermetastasen auf⁶⁹. Synchrone Lungenmetastasen entwickeln circa 11 % aller Patienten mit kolorektalem Karzinom. In den folgenden 5 Jahren treten bei 5,8 % aller Patienten metachrone Lungenmetastasen auf⁷⁶.

Eine extrahepatische oder extrapulmonale Metastasierung findet sich wesentlich seltener, am häufigsten betroffen sind hier Lymphknoten außerhalb des eigentlichen lymphatischen Abflussgebietes des Primarius und das Peritoneum im Sinne einer Peritonealkarzinose⁴⁶.

1.2 Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom wird anhand verschiedener Parameter nach der weltweit anerkannten TNM-Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) (Stand: 7. Auflage 2009) eingeteilt. Diese erlaubt prognostische Aussagen und entscheidet somit unter anderem über das therapeutische Vorgehen.

Die einzelnen Parameter werden in Tabelle 1 aufgeführt^{38,104,111}.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation inklusive ergänzender Parameter nach der UICC

TNM-Klassifikation inklusive relevanter ergänzender Parameter		
Ausdehnung des Primärtumors	T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
	T1	Tumor infiltriert die Submucosa
	T2	Tumor infiltriert die Tunica muscularis
	T3	Tumor infiltriert die Subserosa
	T4a	Tumor infiltriert Serosa
	T4b	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder Peritoneum viscerale
Regionärer Lymphknotenstatus	N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten (mindestens 12 untersucht)
	N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in mehr als 3 regionären Lymphknoten
Fernmetastasierung	M0	Keine Fernmetastasierung
	M1	Fernmetastasierung vorhanden
Lymphgefäße	L0	Keine Invasion in Lymphgefäße
	L1	Invasion in Lymphgefäße
Venen	V0	Keine Invasion in Venen
	V1	Mikroskopische Invasion in Venen
	V2	Makroskopische Invasion in Venen
Residueller Tumor	R0	Mikroskopisch und makroskopisch keine erkennbaren Residuen
	R1	Mikroskopisch erkennbare Residuen
	R2	Makroskopisch erkennbare Residuen
Differenzierungsgrad des Tumorgewebes	G1	Gut differenziertes Tumorgewebe
	G2	Mäßig differenziertes Tumorgewebe
	G3	Niedrig differenziertes Tumorgewebe
	G4	Undifferenziertes Tumorgewebe

1 Einleitung

Anhand der TNM-Parameter lassen sich kolorektale Karzinome in die sogenannten UICC-Stadien einteilen. Diese Einordnung dient als wichtige therapeutische Entscheidungshilfe beim kolorektalen Karzinom. In Tabelle 2 werden die einzelnen Stadien dargestellt^{104,111}.

Tabelle 2: Einteilung der Klassifikation von kolorektalen Karzinomen nach UICC-Stadien

UICC-Stadium	Ausdehnung des Primärtumors	Regionärer Lymphknotenstatus	Fernmetastasierung
0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 - 4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (> 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-T4a	N2b (> 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in einem Organ oder im Peritoneum)

1.3 Anatomie der Leber

Wird eine chirurgische Therapie von Lebermetastasen in Erwägung gezogen, ist ein genaues Verständnis der Anatomie der Leber unerlässlich. Nach Couinaud lässt sich die Leber in 8 Segmente einteilen. Diese Systematik wurde erstmals in den 60er-Jahren veröffentlicht und ist bis heute allgemein anerkannt²⁶. Scheele hat ein leicht modifiziertes Modell entwickelt, in welchem mögliche chirurgische Resektionsebenen genauer beschrieben werden. Nach diesem Schema wird die Leber in 2 Hälften, 5 Sektoren und 10 Segmente unterteilt (siehe Abbildung 1)⁹⁸. Die einzelnen Segmente stellen funktionell eigenständige Areale dar, welche von

1 Einleitung

Ästen der Vena portae, der Arteria hepatica und Gallengängen versorgt werden. Die Grenzen zwischen den Segmenten werden vom Verlauf der 3 Hauptstämme der Lebervenen definiert. Nach Scheele entspricht die Grenze zwischen der rechten und linken Leberhälfte dem Verlauf der mittleren Lebervene, nach Couinaud wird der linke und rechte Leberlappen durch die Aufteilung der Pfortader in ihren linken und rechten Versorgungsast definiert. Funktionell weitgehend autonom ist der sogenannte Lobus caudatus (nach Couinaud Segment I)^{26,98}.

Anatomische Variationen insbesondere des Gallengangsystems und der arteriellen Versorgung sind möglich und bei der chirurgischen Resektion stets zu beachten^{47,73}.

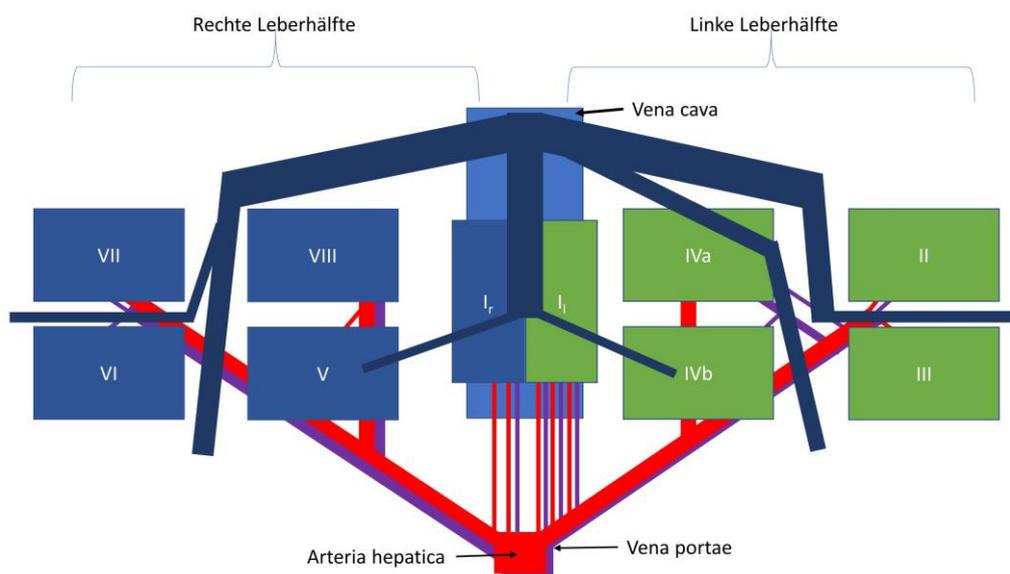


Abbildung 1: Funktionelle Anatomie der Leber, eigene Zeichnung nach Scheele⁹⁸

1.4 Metastasen beim kolorektalen Karzinom und deren Therapie

1.4.1 Lebermetastasen

Lebermetastasen stellen den häufigsten Metastasierungsort kolorektaler Karzinome dar. Treten sie auf, sind sie in den meisten Fällen der Prognose-definierende Faktor. So haben Patienten mit unbehandelten synchronen Lebermetastasen ein Gesamtüberleben von 6 bis 9 Monaten^{61,83}.

In den letzten Jahren wurden viele neue therapeutische Ansätze entwickelt, um Lebermetastasen beim kolorektalem Karzinom zu behandeln und somit das Gesamtüberleben zu verbessern. Hierzu zählen die chirurgische Resektion, lokal ablative Verfahren und die systemische Chemotherapie.

Wird die Lebermetastasierung als resektabel eingeschätzt, so ist die Resektion der Lebermetastasen neben der Ablation kleinerer Herde das einzige Therapieverfahren mit kurativem Ansatz und erwiesenem Langzeitüberleben¹. Patienten, bei welchen die Lebermetastasen in kurativer Absicht reseziert werden, zeigen in großen Serien ein durchschnittliches 5-Jahres-Überleben von 30 %¹⁰³. Lokal ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation sind den chirurgischen Verfahren im Outcome unterlegen^{49,59,90}.

Bei Patienten, die zum Beispiel auf Grund von Komorbiditäten nicht operabel sind, können lokale Behandlungsverfahren allerdings eine alternative Therapieoption darstellen. Hierzu zählen unter anderem bei den ablativen (potentiell kurativen) Verfahren die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA), sowie als andere lokale Verfahren die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Arteria hepatica-Infusion (HAI)⁴³.

Die systemische Chemotherapie spielt bei der Therapie von Lebermetastasen eine essentielle Rolle. Sie kann alleine oder in Kombination mit den genannten Therapieverfahren angewandt werden, sowohl im palliativen als auch im kurativen Behandlungsansatz⁶⁵. Auf diesem Gebiet sind in den letzten Jahren neue Therapiekombinationen und Wirkstoffe eingeführt worden – vor allem die Entwicklung von Biologika stellte hier eine wichtige Innovation dar. Auf die

1 Einleitung

verschiedenen Chemotherapie-Formen bei Vorliegen von Lebermetastasen wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

Experimentelle Verfahren wie z.B. die Lebertransplantation wurden in den letzten Jahren getestet, fanden aber bisher unter anderem aufgrund des Mangels an Spenderorganen keine Verbreitung^{35,36}.

1.4.2 Lungenmetastasen und andere Metastasen

Lungenmetastasen sind der zweithäufigste Metastasierungsort beim kolorektalen Karzinom⁷¹. Es gibt bisher keinen wissenschaftlichen Konsensus, der eine standardisierte Vorgehensweise beim Auftreten von Lungenmetastasen festlegt. Sofern die Lungenmetastasen resektabel sind, ist die Therapie der Wahl die kurative Resektion. Diverse Publikationen geben Hinweise darauf, dass mit diesem Verfahren ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht werden kann^{41,58}. Auch bei gleichzeitig vorliegenden Lebermetastasen bringt die Resektion zufriedenstellende Ergebnisse hervor^{74,96,106}.

Andere extrahepatische und extrapulmonale Metastasen treten insgesamt seltener auf⁷¹. Wenn möglich ist auch in diesen Fällen die Resektion die Therapie der Wahl. Je nach Lokalisation kommen dabei auch andere Therapieverfahren wie HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) oder Bestrahlung zum Einsatz^{27,72,108,116}.

1.5 Chirurgische Therapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom

Die Therapieverfahren bei der Behandlung von Lebermetastasen haben sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt. In der Vergangenheit war das Auftreten von Lebermetastasen und damit einer systemischen Manifestation der Erkrankung bei kolorektalem Karzinom gleichbedeutend mit einer palliativen Situation und mit einem deutlich eingeschränkten Gesamtüberleben von wenigen Monaten verbunden¹⁶. Unter der Vorstellung einer limitierten metastatischen Erkrankung wurden verschiedene Therapieformen entwickelt, darunter die chirurgische Resektion, die ein deutlich besseres Gesamtüberleben im Vergleich mit der konservativen Therapie bei ausgewählten Patienten zeigt¹¹⁹. Inzwischen

1 Einleitung

ist die Resektion bei resektablen Patienten der Goldstandard in der Therapie von Lebermetastasen.

1.5.1 Resektabilität von Lebermetastasen

Immer wieder wird über die Kriterien der Resektabilität von Lebermetastasen diskutiert. In den letzten Jahren wurden verschiedene Kriterienkataloge entwickelt und ein Konsensus von Adams et al. Im Jahr 2013 zuletzt zusammengefasst. Folgende Aussagen zur Resektabilität werden getroffen⁶:

Onkologische Kriterien:

1. Bevor eine Resektion kolorektaler Lebermetastasen in Erwägung gezogen wird, ist ein prätherapeutisches radiologisches Staging erforderlich, um die Präsenz und das Ausmaß der intra- und extrahepatischen Erkrankung zu beurteilen.
2. Patienten, welche eine limitierte extrahepatische Erkrankung aufweisen, die einer chirurgischen Resektion zugänglich ist, oder Patienten, die eine realistische Chance auf eine Langzeitkontrolle mit adjuvanter Therapie besitzen, können für eine hepatische Resektion in Betracht gezogen werden.
3. Bei Patienten mit signifikantem Progress der metastatischen Erkrankung (Wachstum in mehr als 3 existierenden Lebermetastasen und/oder Entwicklung multipler neuer Läsionen) während der Behandlung mit optimaler präoperativer Chemotherapie sollte die chirurgische Resektion aufgeschoben werden, bis die Krankheit mit einer Second-Line-Chemotherapie oder regionaler Therapie unter Kontrolle ist.

Technische Kriterien:

1. Resektabilität schließt die Erwartung mit ein, dass ein tumorfreier Resektatrand (d.h. R0) erreicht werden kann.
2. Die technische Durchführbarkeit einer hepatischen Resektion sollte auf folgenden Kriterien basieren, bezogen auf den Leberrest nach der Resektion:

1 Einleitung

- a. Bei Aussicht auf erfolgreiche Erhaltung einer adäquaten Gefäßversorgung und eines adäquaten Galleabflusses
- b. Bei Aussicht auf erfolgreiche Erhaltung eines adäquaten Restlebervolumens (mindestens 20 % in der normalen Leber, mindestens 30 % in einer Leber, die mit Chemotherapie vorbehandelt wurde)
- c. Bei Gewährleistung einer adäquaten Restleberfunktion; bei Patienten mit marginalem Restleber-Volumen und/oder zugrundeliegender Lebererkrankung wird basierend auf der angemessenen regenerativen Antwort nach Embolisation der Portalvene entschieden

1.5.2 Resektion von Lebermetastasen

Leberresektionen galten lange als risikoreiche Operationen mit beträchtlichem Blutverlust und hoher Morbiditätsrate¹¹². Das Verständnis der Anatomie der Leber entwickelte sich im Laufe der Zeit kontinuierlich weiter. Darüber hinaus unterlagen das perioperative und onkologische Management und die intraoperative Resektionstechnik einem stetigen Wandel. Heutzutage stellt die Leberresektion einen chirurgischen Standardeingriff dar⁵⁷.

Für den Operateur ist die genaue Kenntnis der Anatomie der Leber essentiell, um eine sichere Resektion gewährleisten zu können. Dabei ist jedoch immer die individuelle anatomische Variante jedes Patienten zu berücksichtigen⁴⁸.

1.5.2.1 Operative Resektionstechniken

Die unterschiedlichen Leberresektionsformen, orientiert an der „Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections“^{81,107}, werden in Abbildung 2 veranschaulicht.

1 Einleitung

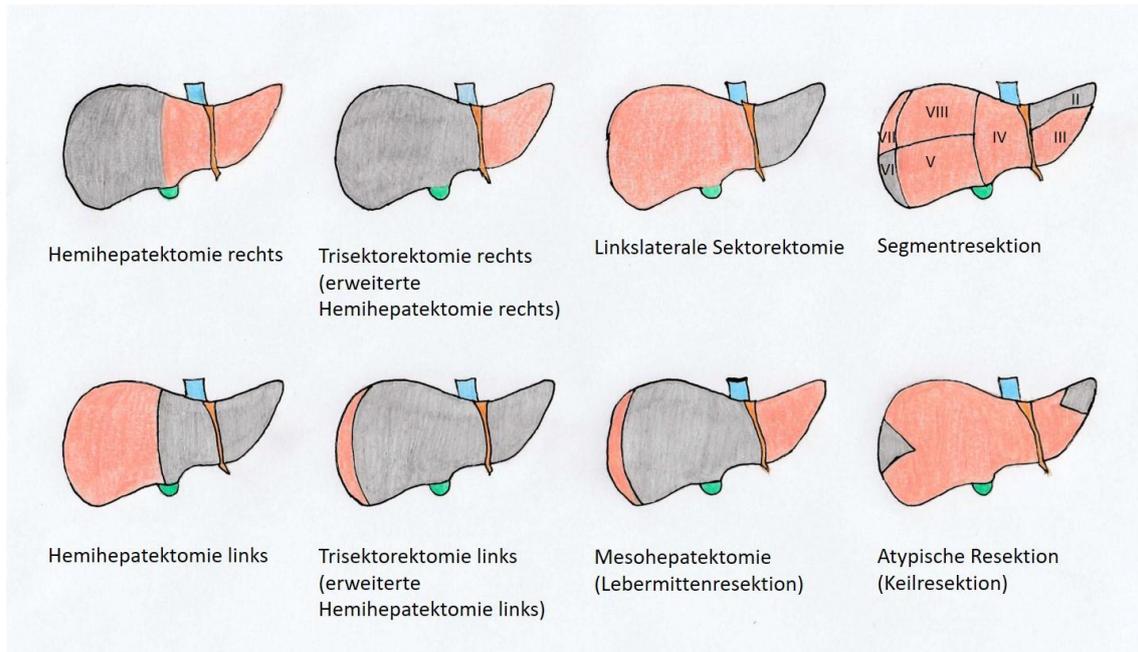


Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Leberresektionstypen, eigene Zeichnung nach Birth¹⁸

Allgemein kann zwischen atypischen Resektionen und anatomischen Resektionen unterschieden werden. Atypische Resektionen orientieren sich nur am pathologischen Befund und beachten die Segmentgrenzen nicht. Bei diesem Verfahren können vor allem kleine Metastasen an der Oberfläche entfernt werden. Vorteil dieser Methode ist der geringe Parenchymverlust. Nachteile sind, dass bei zentralen Tumoren häufig zentral liegende Gefäßstrukturen häufiger durchtrennt werden müssen und dadurch periphere Parenchym-Anteile nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden oder der biliäre Abfluss unterbrochen wird, so dass hier anatomische Resektionen erforderlich sind. Zudem kann ein höherer Blutverlust bestehen. Im Gegensatz hierzu orientiert sich die anatomische Resektion an den Segmenten, die den einzelnen Versorgungsbezirken der Leber entsprechen. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass intrasegmental disseminierte Herde mit entfernt werden. Da man bei diesem Verfahren entlang der Grenzen der Gefäßversorgung reseziert, reduziert sich zudem die Blutungsgefahr. Zu den anatomischen Resektionen zählen die allgemeine Segmentresektion, die Hemihepatektomie rechts, die Hemihepatektomie links, deren Erweiterungen und sogenannte Sektor-

1 Einleitung

/Lobektomien^{18,81,107}. In den letzten Jahren wurde wiederholt nachgewiesen, dass in der Metastasen Chirurgie parenchymsparende Resektionen gegenüber den anatomischen keine Nachteile aufweisen^{39,44,62,97}.

Es besteht auch die Möglichkeit, die chirurgische Resektion mit lokal ablativen Verfahren wie einer Radiofrequenzablation zu kombinieren. Diese Strategie wird vor allem bei operativ schwer zu erreichenden Metastasen mit großem Parenchymverlust durchgeführt^{30,45}.

1.5.2.2 Die zweizeitige Leberresektion als neuer Ansatz

Ein neuerer Ansatz in der chirurgischen Therapie von Lebermetastasen ist das zweizeitige Resektionsverfahren. Bei Patienten mit bilobärer Metastasierung wird eine operative Therapie häufig nicht in Betracht gezogen, da nach der Resektion die Gefahr eines nicht ausreichenden Leberrestvolumens (future liver remnant) besteht und eine inkomplette Resektion keinen Überlebensvorteil darstellt⁹⁹. Für ein streng limitiertes Patientenkollektiv, deren Metastasen früher als irresektabel eingestuft wurden, besteht inzwischen die Möglichkeit eines kurativen Operationsansatzes⁴. Man macht sich bei diesem Verfahren die schnelle Regenerationsfähigkeit der Leber zunutze, welche durch eine Portalvenenembolisation verstärkt werden kann⁹⁴. Das Verfahren wird zweizeitig genannt, da in 2 zeitlich versetzten Operationen Lebergewebe operativ entfernt wird. Beispielsweise reseziert man in einem ersten Eingriff in dem Leberlappen, der erhalten werden soll, parenchymsparend die vorhandenen Lebermetastasen. Gleichzeitig wird durch eine Pfortaderligatur in der zu resezierenden Gegenseite eine ipsilaterale Atrophie und kontralaterale Hypertrophie induziert. Dabei kann eine Volumenvergrößerung des Leberrestvolumens von 13 - 44 % erreicht werden^{31,33}. Ist das Restlebervolumen durch die induzierte Hypertrophie groß genug geworden – meist etwa nach 3 bis 4 Wochen – und liegt keine signifikante Tumorprogression vor, können anschließend in einer zweiten Operation die restlichen Metastasen entfernt werden, meist im Rahmen einer Hemihepatektomie oder anderen anatomischen Resektion⁴.

1 Einleitung

1.5.3 Operation von Metastasen-Rezidiven

Ungefähr 60 % aller Patienten, die eine Leberresektion erhalten haben, entwickeln im Verlauf ein Tumorrezidiv^{12,28,52}. Bei etwa 30 - 40 % dieses Kollektivs handelt es sich um isolierte Lebermetastasen^{28,52}. In den letzten Jahren konnten mehrere Publikationen belegen, dass auch durch die Operationen von Lebermetastasen-Rezidiven ein verbessertes Langzeitüberleben erreicht werden kann^{8,51,120}. Selbst die chirurgische Resektion von Re-Rezidiven unter Berücksichtigung der Resektabilität ist Erfolg versprechend^{51,120}.

1.6 *Tumormarker als Indikatoren für die Krankheitsaktivität beim kolorektalen Karzinom*

Als Tumormarker bezeichnet man tumorassoziierte Substanzen, die in den Tumorzellen selbst oder in deren Umgebung gebildet werden. Bei Diagnose und Monitoring des kolorektalen Karzinoms spielen sie eine zentrale Rolle, vor allem bei der Detektion von Rezidiven oder Metastasen. Allerdings besitzen Tumormarker eine geringe Sensitivität und eine geringe organische Spezifität¹⁰⁹.

1.6.1 CEA

Das *carcinoembryonal antigen* (CEA) ist ein tumorassoziierter Marker, der ursprünglich als Screening-Test für das kolorektale Karzinom postuliert wurde, da er eine tumorspezifische Substanz darstellt. Heutzutage ist der CEA-Wert ein relevanter prognostischer Indikator beim Staging des kolorektalen Karzinoms, ein Indikator für den Behandlungserfolg und vor allem ein Prädiktor für eine rezidivierende Tumorerkrankung. Erhöhte präoperative CEA-Werte sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko und mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Bislang gibt es wenige Untersuchungen zum prognostischen Wert der prä- und postoperativen CEA-Werte bei Patienten, die sich einer Resektion kolorektaler Lebermetastasen unterzogen haben^{67,80,82}.

1 Einleitung

1.6.2 CA 19-9

Das *carbohydrate antigen 19-9* (kurz: CA 19-9) ist ein Glykoprotein mit einem hohen Molekulargewicht, welches in der Diagnostik von Pankreas-, Magen- und kolorektalen Karzinomen eine Rolle spielt. Die Spezifität dieses Tumormarkers ist jedoch limitiert, da er auch bei Pankreatitiden, sonstigen Lebererkrankungen und der Leberregeneration erhöht sein kann. Wie auch der Tumormarker CEA ist CA 19-9 nicht organspezifisch. Er wird heutzutage häufig zusammen mit dem CEA-Wert in der prä- und postoperativen Behandlung kolorektaler Metastasen erhoben¹⁰⁹.

1.7 ***Chemotherapie als essentieller Bestandteil der Behandlung von Lebermetastasen***

Die medikamentöse Chemotherapie ist ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Therapie von Lebermetastasen. Anfang der 90er Jahre konnte in einer prospektiven randomisierten Studie gezeigt werden, dass mit systemischer Chemotherapie behandelte Patienten ein besseres Gesamtüberleben zeigen als diejenigen, die *best supportive care* erhielten¹⁰⁰. Heute ist die systemische Chemotherapie bei der chirurgischen Therapie von Lebermetastasen im prä- und postoperativen Management von zentraler Bedeutung. Etablierte Behandlungsregimes sind die neoadjuvante Chemotherapie von Lebermetastasen, die adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion sowie die palliative Chemotherapie bei irresektabler intra- oder extrahepatischer Manifestation⁸⁷. Zu den wichtigsten Chemotherapeutika zählen 5-Fluoruracil, Oxaliplatin und Irinotecan, die kombiniert – auch zusammen mit anderen Chemotherapeutika oder Biologika – gegeben werden können⁶⁵. Auf die einzelnen Therapieschemata wird in dieser Arbeit nicht gesondert eingegangen.

1.7.1 **Neoadjuvante Chemotherapie**

Es können 2 Situationen vorliegen, bei denen vor dem chirurgischen Eingriff eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert sein kann.

1 Einleitung

1.7.1.1 *Neoadjuvante Chemotherapie bei initial irresektablen Lebermetastasen*

Nur bei einem geringen Anteil der Patienten mit Lebermetastasen ist eine initiale Resektion möglich. Bei Patienten, die nicht in diese Kategorie fallen, können die Metastasen mit Hilfe einer systemischen Chemotherapie in einen resektablen Zustand konvertieren, indem sie sich unter der Therapie verkleinern oder sogar ganz verschwinden. Es wurden mehrere retrospektive Analysen durchgeführt, die den Nutzen dieses Therapieverfahrens belegen^{5,79}. Allerdings ist die Rezidivrate bei diesem Patientenkollektiv vergleichsweise hoch²².

1.7.1.2 *Neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen*

Die neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen ist eine umstrittene Methode. Mögliche Mikrometastasen und vorhandene Makrometastasen sollen durch die präoperative Chemotherapie verkleinert werden oder im besten Fall ganz verschwinden. Ein verbessertes Gesamtüberleben nach Vorbehandlung durch eine neoadjuvante systemische Chemotherapie ist bislang nicht hinreichend belegt^{42,78,125}. Bei jedem Patienten muss diese Entscheidung individuell getroffen werden.

1.7.2 *Adjuvante Chemotherapie*

Eine adjuvante Chemotherapie nach Lebermetastasenresektion kann durchgeführt werden, allerdings ist der genaue Nutzen bislang ungeklärt⁸⁷. Trotz der fehlenden Beweislage ist die Applikation einer adjuvanten Therapie in den USA und auch in Deutschland weitgehend etabliert. Die S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms gibt vor, dass nach R0-Resektion des Primarius im UICC Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden kann, im UICC Stadium III ist die adjuvante Chemotherapie indiziert. Bei der Resektion von Lebermetastasen kann eine adjuvante Therapie erwogen werden, die tatsächliche Durchführung hängt häufig davon ab, ob im Rahmen der Primariusresektion bereits eine adjuvante Chemotherapie verabreicht wurde und

1 Einleitung

wie lange das Intervall zwischen der letzten Chemotherapie und dem Auftreten von Lebermetastasen war⁶⁵.

1.7.3 Palliative Chemotherapie

Bei irresektablen Redizivmetastasen oder irresektabler extrahepatischer Manifestation besteht die Indikation einer palliativen Chemotherapie. Die Applikationsdauer und -art ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten. Kommt es unter Applikation der Erstlinien-Chemotherapie zu einer Progression der Erkrankung, so ist eine Umstellung des Therapieschemas zu erwägen⁸⁷.

1.8 Fragestellung

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Anzahl von Metastasenresektionen bei kolorektalem Karzinom signifikant zugenommen. Patienten, bei welchen die Lebermetastasen in kurativer Absicht reseziert werden, zeigen ein durchschnittliches 5-Jahres-Überleben von 30 %¹⁰³. Ergebnisse in der Literatur reichen sogar von 16 bis 74 %⁵⁴. Auch die Resektion von Lungenmetastasen und extrahepatischen oder extrapulmonalen Metastasen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, sofern ein kurativer Ansatz durchgeführt werden kann. In Kombination mit optimierter perioperativer und multimodaler Chemotherapie wurde somit ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit Metastasen bei kolorektalem Karzinom erreicht.

Viele verschiedene Faktoren beeinflussen das Gesamtüberleben der an kolorektalen Metastasen operierten Patienten. Auch neuartige Verfahren wie die zweizeitige Leberresektion werden in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Neben der bereits etablierten chirurgischen Resektion von hepatischen kolorektalen Metastasen werden auch vermehrt Lungenmetastasen mit kurativem Behandlungsansatz reseziert.

Zweck dieser Arbeit ist es, die Daten der Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren am Universitätsklinikum Würzburg an kolorektalen Lebermetastasen operiert wurden, aufzuarbeiten. Die verschiedenen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben dieser Patienten sollen erarbeitet und diskutiert werden.

1 Einleitung

Ein besonderes Augenmerk soll auf die zweizeitige Leberresektion gerichtet werden. Das Outcome des Verfahrens, auch im Vergleich mit einzeitigen Operationen, soll beurteilt werden.

Darüber hinaus soll der Einfluss des Auftretens von extrahepatischen Metastasen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit kurativ resezierten Lebermetastasen betrachtet werden. Besonders das Auftreten und die Resektion von Lungenmetastasen soll hier beurteilt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Erfassung der Patientendaten und Einschlusskriterien

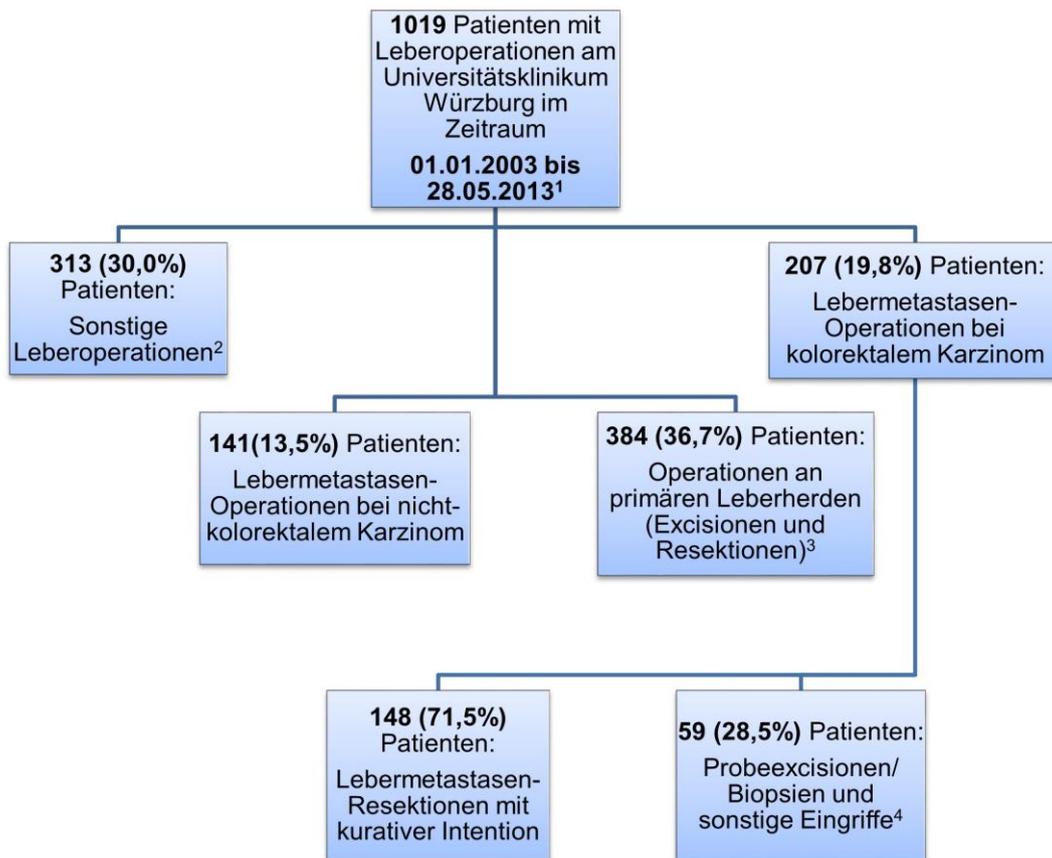
Mit Hilfe des klinikinternen Dokumentationssystems wurden sämtliche Patientendaten anhand der Anamnesebefunde, Laborwerte, Operationsprotokolle, Arztbriefe und histopathologischen Befunde retrospektiv ermittelt. Darüber hinaus wurden Informationen aus der Tumordatenbank des Universitätsklinikums Würzburg (Comprehensive Cancer Center Mainfranken) zur Ergänzung der Datenerhebung verwendet. Diese Daten wurden mit den Programmen Microsoft Access 2010 und Microsoft Excel 2010 erhoben und in eine gemeinsame Datenbank des Programmes „IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0“ (Armonk, NY) übertragen.

Alle Patienten, die sich einem Eingriff an der Leber am Universitätsklinikum Würzburg im Zeitraum von 01.01.2003 bis 28.05.2013 unterzogen, wurden in die Datenerhebung eingeschlossen. Insgesamt wurden 1019 Patienten gefunden. Das Follow-Up der Patienten wurde am 31.12.2013 beendet.

Aus diesem Patientenkollektiv wurden alle Patienten ermittelt, welche eine kurative Leberresektion bei kolorektalem Karzinom erhielten. Hierzu wurde in mehreren Schritten das Patientenkollektiv sortiert, anhand von Abbildung 3 dargestellt.

Insgesamt wurden 148 Patienten identifiziert, die mindestens eine Lebermetastasenresektion mit kurativer Intention bei kolorektaler Metastasierung erhielten.

2 Patienten und Methoden



¹16 Patienten wurden an verschiedenen Entitäten operiert:

- 1 Patient sowohl an kolorektalem Karzinom als auch an primärem Leberherd
- 11 Patienten sowohl an Lebermetastase bei nicht-kolorektalem Karzinom als auch an primärem Leberherd
- 4 Patienten sowohl sonstige OP als auch an primärem Leberherd

²Dazu zählen:

Naht, Klebung, Blutstillung, Packing, Tamponade, Spülung, Probeexcisionen/Biopsien, postmortale Leberentnahmen, Lebermobilisierungen, Lebertransplantation, unklare Raumforderungen

³Dazu zählen:

CCC, HCC, Gallenblasen-CA, Echinococcus, Leberzysten, Gutartige Leberherde (u.a. FNH, Hämangiome), Abszesse, Sarkom

⁴Dazu zählen:

Lebermobilisierungen, Mikrowellenablation, Radiofrequenzablation ohne gleichzeitige Resektion

Abbildung 3: Leberoperationen am Universitätsklinikum Würzburg im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 28.05.2013

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die erhobenen Patientendaten, welche als Grundlage für die spätere Auswertung dienen.

Die ermittelten Daten für adjuvante Chemotherapien wurden nach folgendem Schema eingeteilt: Eine Chemotherapie wurde als „durchgeführt“ eingeordnet, wenn der Patient mindestens 3 komplette Applikations-Zyklen erhielt. Sollte der Patient keine Chemotherapie oder weniger als 3 komplette Zyklen bekommen haben, wurde die adjuvante Chemotherapie als „nicht durchgeführt“ angesehen.

Tabelle 3: Umfang der Datenerhebung

Umfang der Datenerhebung	
Patientenstammdaten	Patientennummer, Geburtsdatum, Geschlecht
Primarius	Lokalisation des Primarius, Zeitpunkt des Primarius-Erstbefundes, Zeitpunkt der Primarius-Operation, Ort der Primarius-Operation
	TNM-Klassifikation des Primarius mit Lymphgefäßen (L) und Venen (V), Residueller Tumor (R), Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (G), UICC-Status
	Auftreten eines Lokalrezidives/Zweitkarzinoms, Operation des Lokalrezidives/Zweitkarzinoms erfolgt ja/nein
Präoperative Daten zur Lebermetastasen-Operation	Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Lebermetastasen-Operation, Karnofsky-Index vor der Lebermetastasen-Operation, Zeitpunkt des Erstbefundes der Lebermetastase, Synchroner/Metachroner Metastasierung, Lokalisation der Lebermetastase
Operative Daten zu allen Lebermetastasen-Operationen	Operationsverfahren der Leberresektion, Art der Leberresektion, Zahl der Metastasen, Zeitpunkt der Operation, Schnitt-Naht-Zeit der Operation
Operative Daten zu allen Lebermetastasen-Operationen	Abstand der Metastase zum Resektatrand, Größe des Resektates, Residueller Tumor (R), Einsatz von Erythrozyten/Plasma/Thrombozyten-Konzentraten, Lymphknotenresektion in Leberumgebung erfolgt ja/nein, Lymphknotenmetastasierung in Umgebung der Leber ja/nein, Liegedauer des Patienten
Lebermetastasen-Rezidive	Rezidiv entwickelt ja/nein, Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs, Operation des Rezidivs ja/nein
Chemotherapien	Neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt ja/nein, adjuvante Chemotherapie durchgeführt ja/nein, palliative Chemotherapie ja/nein

Umfang der Datenerhebung	
Lungenmetastasen	Lungenmetastase aufgetreten ja/nein, Zeitpunkt des Erstbefundes der Lungenmetastase, Lungenmetastase operiert ja/nein, Zeitpunkt der Operation, Ort der Operation, Zahl der Metastasen, Abstand der Metastase zum Resektatrand, Residueller Tumor (R), Lokale Lymphknotenentnahme ja/nein, Lokale Lymphknotenmetastasierung ja/nein, Schnitt-Naht-Zeit der Operation, Kurative Resektion der Lungenmetastase ja/nein
Sonstige extrahepatische Manifestation	Sonstige extrahepatische Metastasierung aufgetreten ja/nein, Lokalisation der extrahepatischen Metastasierung Zeitpunkt des Erstbefundes der sonstigen extrahepatischen Metastasierung
Tumormarker	CEA-/CA 19-9-Level zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primarius, CEA-/CA 19-9-Level zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Lebermetastase, CEA-/CA 19-9-Level zum Zeitpunkt des Befundes eines Lebermetastasenrezidivs
Sonstige Daten	Kurative Resektion ja/nein, Zeitpunkt der kurativen Resektion, Rezidiv nach kurativer Resektion entwickelt ja/nein, Zeitpunkt der Rezidiventwicklung, Lokalisation des Rezidivs, Sonstiges Malignom bekannt ja/nein, Art des Malignoms, Metastasierung des Malignoms ja/nein
Follow-Up	Letztes Follow-Up, Todesursache

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte ausschließlich mit dem Programm „IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0“ (Armonk, NY). Mit Hilfe des Programmes wurden Häufigkeitstabellen, Kaplan-Meier-Analysen und Diagramme erstellt.

Der Vergleich von kategorischen Variablen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes durchgeführt.

Für metrische Variablen wurden die Mittelwerte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Der Levene-Test, der die Gleichheit der Varianzen überprüft, wurde zur richtigen Einordnung der Signifikanzen genutzt.

Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, Vergleiche wurden hier mit Hilfe des Log-Rank-Tests durchgeführt. Ein Jahr

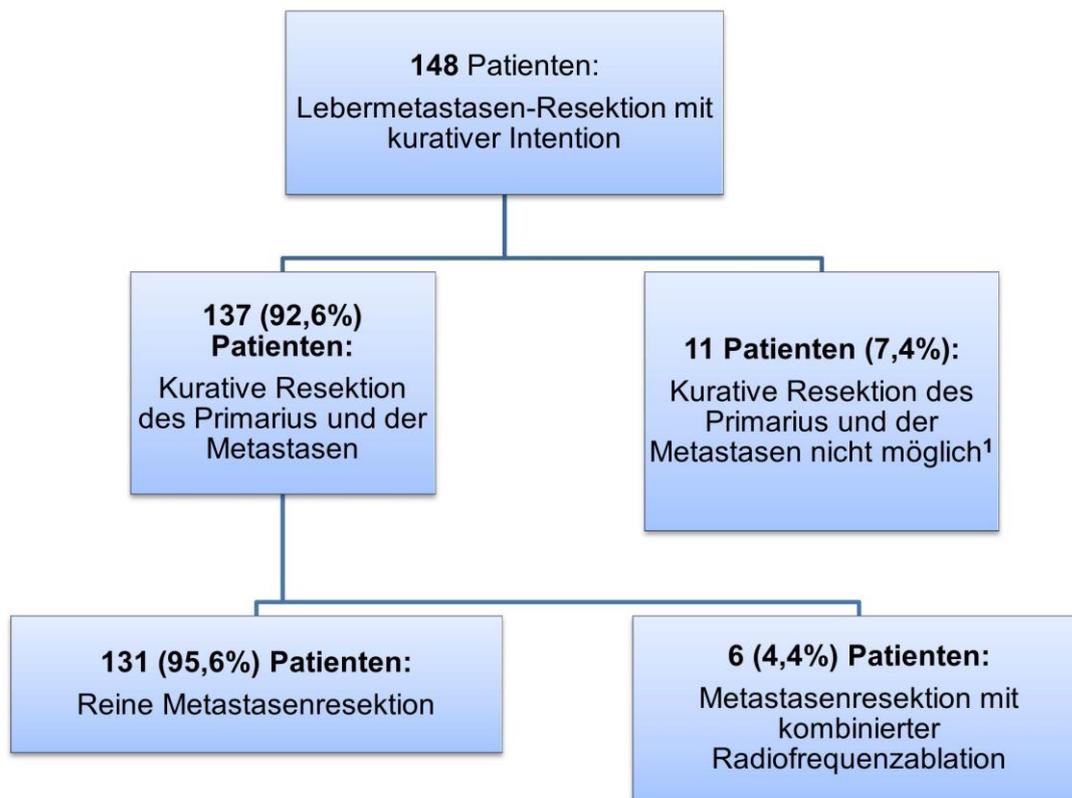
2 Patienten und Methoden

entsprach in den Berechnungen genau 365,25 Tagen. Patienten, die an einem unbekanntem Ereignis verstorben waren, wurden in die Kaplan-Meier-Analyse als zensierte Fälle ab dem Todeszeitpunkt mit einbezogen.

In allen Fällen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p \leq 0,05$) als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs



¹Davon: 2 (18,2%) Patienten: R2-Resektion der Lebermetastasen
3 (27,3%) Patienten: Abgebrochene zweizeitige Operation
6 (54,5%) Patienten: Keine komplette Resektion von vorhandenen
extrahepatischen Manifestationen

Abbildung 4: Lebermetastasenoperationen mit kurativer Intention

Wie schon in Kapitel 2.1 erläutert wurden 148 Patienten identifiziert, die mindestens eine Lebermetastasenresektion mit kurativer Intention bei kolorektaler Metastasierung erhielten. Bei 11 Patienten dieses Kollektivs wurde die kurative Resektion des Primärtumors oder der Lebermetastasen beziehungsweise einer extrahepatischen Manifestation nicht komplett durchgeführt. Zu diesem Kollektiv zählen 2 Patienten (18,2 %) mit R2-Resektion und 3 Patienten (27,3 %) mit geplantem zweizeitigem Operationsverfahren,

3 Ergebnisse

wobei die zweite Operation aufgrund der Progredienz der Tumorerkrankung nicht durchgeführt wurde. 6 Patienten (54,5 %) wiesen zum Zeitpunkt der Lebermetastasenresektion noch weitere extrahepatische Manifestationen auf, die aus verschiedenen Gründen nicht operiert wurden.

Dies berücksichtigend wurden 137 Patienten kurativ am Primärtumor, den Lebermetastasen und – falls vorhanden – weiteren Metastasen operiert. Bei 131 Patienten (95,6 %) wurde eine reine Lebermetastasenresektion, bei 6 Patienten (4,4 %) eine Lebermetastasenresektion mit kombinierter Radiofrequenzablation (Abbildung 4) durchgeführt.

Vom 01.01.2003 bis zum 28.05.2013 wurden somit 137 Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen am Universitätsklinikum Würzburg kurativ operiert. Eine Resektion wurde erst dann als kurativ angesehen, wenn eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Dies schließt die Entfernung des Primärtumors, der Lebermetastasen und die Resektion von Lungen- und anderen extrahepatischen Metastasen mit ein.

3.1.1 Geschlecht, BMI und Alter

96 (70,1 %) der 137 Patienten waren männlich, 41 (29,9 %) weiblich.

Der mittlere Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenresektion lag bei $26,71 \text{ kg/m}^2$ (SD = $\pm 4,22 \text{ kg/m}^2$). Ein Patient (0,7 %) war untergewichtig (BMI unter $18,5 \text{ kg/m}^2$). Normalgewichtig waren 52 Patienten (38,2 %; BMI von $18,50$ bis $24,99 \text{ kg/m}^2$). 83 Patienten (61,0 %) waren übergewichtig oder adipös (ab $25,00 \text{ kg/m}^2$). Bei einem Fall konnte der BMI-Wert retrospektiv nicht eruiert werden¹²⁴.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenresektion 64,06 Jahre (SD = $\pm 11,05$ Jahre). 15 Patienten (10,9 %) waren jünger als 50 Jahre, 72 Patienten (52,6 %) waren zwischen 50 und 70 Jahre alt, 50 Patienten (36,5 %) waren 70 Jahre alt und älter (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlecht, Body-Mass-Index und Alter

	n=137	%	Mittelwert
GESCHLECHT			
Männlich	104	70,3	
Weiblich	44	29,7	
BODY-MASS-INDEX (in kg/m²) (n=136)*			
<18,50	1	0,7	26,71 (SD +/- 4,22)
18,50-24,99	52	38,2	
Ab 25,00	83	61,0	
ALTER (in Jahren)*			
<50	15	10,9	64,06 (SD +/- 11,05)
50-69,99	72	52,6	
Ab 70	50	36,5	
*Zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasen-OP			

3.1.2 Eigenschaften des Primärtumors

Der Primärtumor war in 92 Fällen (67,2 %) im Kolon und in 45 Fällen (32,8 %) im Rektum lokalisiert. Im Rektosigmoid gelegene Karzinome wurden zu den Kolonkarzinomen gezählt. Patienten mit Kolon-CA waren zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenresektion signifikant älter als Patienten mit Rektum-CA ($p=0,017$). Die Altersmittelwerte lagen bei den Patienten mit Kolon-CA bei 65,63 Jahren, bei den Fällen mit Rektum-CA bei 60,86 Jahren (Tabelle 6).

Die Einteilung des Primärtumors erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Das Patientengut befand sich mit 96 Fällen (70,6 %) überwiegend im pathologischen Tumorstadium pT3. 22 Fälle (16,2 %) befanden sich im Stadium pT4. Darüber hinaus lag bei 87 Patienten (64,0 %) eine Lymphknotenmetastasierung (pN1 oder pN2) vor, 49 Patienten (36,0 %) hatten einen negativen Lymphknotenstatus pN0. 67 Patienten (48,9 %) wiesen zum Zeitpunkt der Primärtumoroperation keine Fernmetastasierung auf, 70 Patienten (51,1 %) hingegen schon. Ein Großteil der Patienten (80,0 %) zeigte im histopathologischen Ergebnis den Differenzierungsgrad G2. 16,9 % der Patienten wiesen den Differenzierungsgrad G3 auf. Der Primärtumor wurde überwiegend R0 reseziert, bei 3 Patienten (2,4 %) war lediglich eine R1-Resektion bzw. bei 4 Patienten (3,2 %) eine R2-Resektion möglich. 46,9 % der Patienten wiesen einen Einbruch in Lymphgefäße (L-Stage; L+), 25,8 % der Patienten einen Einbruch in Venen (V-Stage; V+) auf.

3 Ergebnisse

Von einigen Patienten konnten nicht alle Eigenschaften retrospektiv ermittelt werden, vor allem Angaben zur Invasion in Lymphgefäße und Venen waren vor dem Jahr 2008 mitunter unvollständig. Von 71,5 % der Patienten konnte das L-Staging erfasst werden, von 70,8 % aller Patienten das V-Stage.

Tabelle 5: Eigenschaften des Primärtumors

	n=137	%
PRIMARIUS*		
Kolon-CA	92	67,2
Rektum-CA	45	32,8
T-STAGE (n=136)		
pT0	1	0,7
pT1	4	2,9
pT2	13	9,6
pT3	96	70,6
pT4	22	16,2
N-STAGE (n=136)		
pN0	49	36,0
pN1	42	30,9
pN2	45	33,1
M-STAGE		
M0	67	48,9
M1	70	51,1
G-GRADE (n=130)		
1	3	2,3
2	104	80,0
2-3	1	0,8
3	22	16,9
L-STAGE (n=98)		
0	52	53,1
1	46	46,9
V-STAGE (n=97)		
0	72	74,2
1	19	19,6
2	6	6,2
RESEKTION DES PRIMARIUS (n=125)		
R0	118	94,4
R1	3	2,4
R2	4	3,2
UICC-STADIUM (n=136)		
I	2	1,5
II	26	19,1
III	39	28,7
IV	69	50,7
*Rektosigmoidale Tumore zu Kolon-CA zugeordnet		

3 Ergebnisse

Mit diesen gesammelten Informationen ließ sich das UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Primärtumoroperation von 136 der 137 Patienten ermitteln. Demnach befanden sich 2 Patienten (1,5 %) im Stadium I, 26 Patienten (19,1 %) im Stadium II, 39 Patienten (28,7 %) im Stadium III und 69 Patienten (50,7 %) im Stadium IV (Tabelle 5).

Tabelle 6: Vergleich des mittleren Alters bei Kolon- und Rektum-CA

	Kolon-CA (n₁=92)	Rektum-CA (n₂=45)	p-Wert (t-Test)
ALTER (in Jahren) Mittelwert	65,63 (SD +/- 11,33)	60,86 (SD +/- 9,82)	0,017
*Zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasen-OP			

3.1.3 Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen

Bei den ausgewählten 137 Patienten wurden im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 28.05.2013 181 Lebermetastasen-Operationen durchgeführt. In 120 Fällen wurde eine klassische einzeitige Resektion vorgenommen. 13 Patienten wurden im zweizeitigen Verfahren operiert. In 2 weiteren Fällen wurde einige Wochen vor der Resektion die Pfortader embolisiert und anschließend eine einzeitige Resektion durchgeführt. 2 Patienten wurden zweimal hintereinander an ihren Lebermetastasen operiert, aber nicht in Form des klassischen zweizeitigen Verfahrens mit Wachstumsinduktion der Restleber. 26 Patienten wurden an einem im Verlauf entwickelten Lebermetastasenrezidiv operiert, 3 Patienten anschließend noch an einem Zweitrezidiv.

Abbildung 5 zeigt die Anzahl von Operationen an kolorektalen Lebermetastasen über die letzten Jahre. Erhielten im Jahr 2003 12 Patienten (1 Patient pro Monat) ihre erste Lebermetastasenresektion, waren es im Jahr 2012 25 Patienten (2,1 Patienten pro Monat). Im Jahr 2013 wurden bis zum 28. Mai 1,2 Patienten pro Monat erstmalig bei Metastasen operiert.

3 Ergebnisse

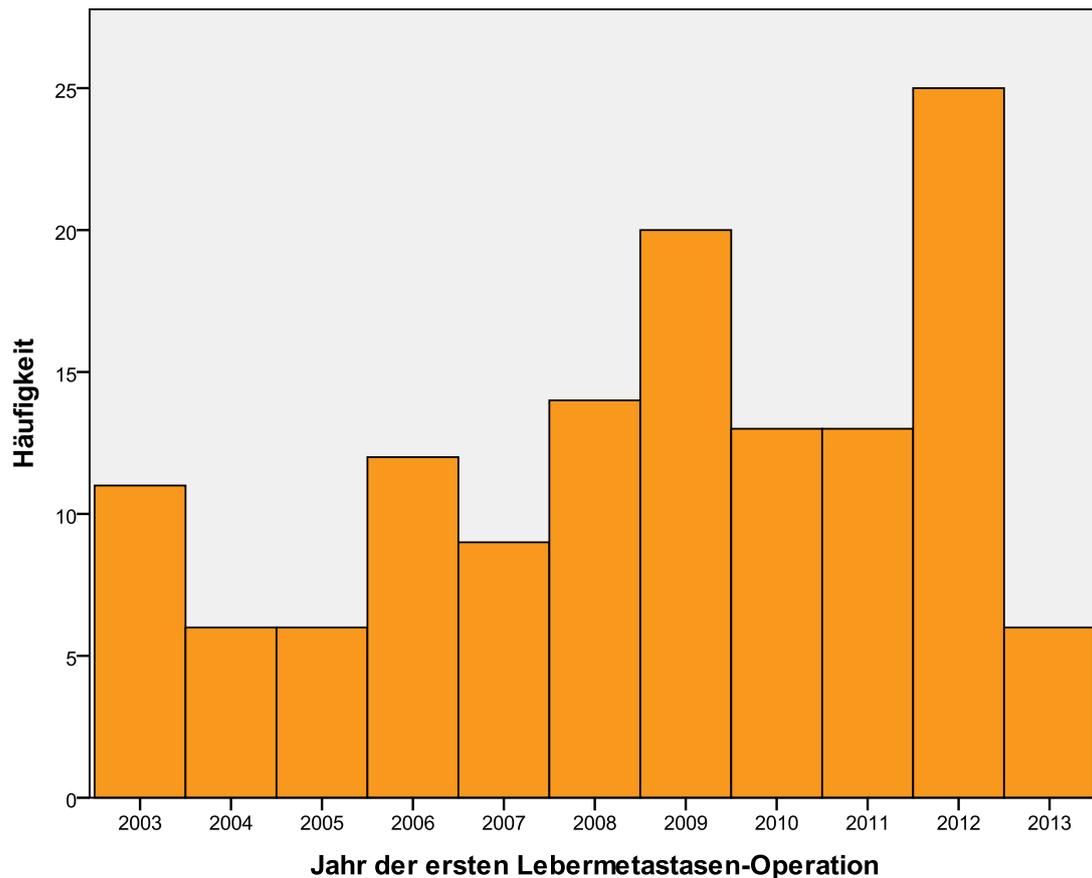


Abbildung 5: Anzahl der Lebermetastasen-Erstresektionen pro Jahr (keine Berücksichtigung von zweizeitigen und Rezidiv-Operationen)

Die folgenden Daten beziehen sich allesamt auf die erste Lebermetastasenresektion, Entwicklungen von Rezidiven bzw. Operationen von Rezidiven werden im späteren Verlauf dieser Arbeit behandelt.

Bei 43,4 % (n=59) der Patienten waren die Lebermetastasen in beiden Leberlappen lokalisiert. 12,5 % (n=17) der Patienten wiesen die Metastasierung ausschließlich im linken, 44,1 % (n=60) ausschließlich im rechten Leberlappen auf.

Von 124 Patienten konnte die Gesamtzahl der Metastasen in der postoperativen histopathologischen Untersuchung identifiziert werden. Bei den Patienten, welche eine zweizeitige oder zweifache Metastasenresektion erhielten, wurde die Zahl der Metastasen aus der ersten und zweiten Operation addiert. In 57 Fällen

3 Ergebnisse

(46,8 %) lag eine solitäre Metastase vor, bei 56 Patienten (41,4 %) 2 bis 5 Metastasen, bei 11 Patienten (2,7 %) 6 oder mehr Metastasen.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde ermittelt, ob die Lebermetastasen synchron oder metachron zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors detektiert wurden. Von einer synchronen Metastasierung wurde ausgegangen, wenn die Tumorabsiedlung in der Leber zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bekannt war. Darüber hinaus wurden alle Metastasen, die sich im Zeitraum von 3 Monaten nach der Primärtumordiagnose entwickelten, als synchron angesehen. Im Gegensatz hierzu wurden alle anderen Filiae, welche zeitlich später detektiert wurden, als metachron eingeordnet. Unter Berücksichtigung der genannten Kriterien konnten so 136 Patienten eingeteilt werden. 72 Patienten (52,9 %) wiesen eine synchrone Metastasierung, 64 Patienten (47,1 %) eine metachrone Metastasierung auf.

Die Leberresektion wurde in 3 verschiedene Eingriffsarten unterteilt: Die atypische Resektion, die Hemihepatektomie (rechts oder links) und die erweiterte Hemihepatektomie (rechts oder links). Es wurden 91 atypische Resektionen (66,4 %), 32 Hemihepatektomien (23,4 %) und 14 erweiterte Hemihepatektomien (10,2 %) durchgeführt (Tabelle 7). Bei zweizeitigen und zweifachen Eingriffen wurde die erste und zweite OP zusammengerechnet. Es wurde immer nur der jeweils größte Eingriff berücksichtigt.

Es zeigte sich, dass Patienten, welche einzeitig an der Leber operiert wurden, im zeitlichen Verlauf immer parenchymsparender reseziert wurden. Vergleicht man zum Beispiel die einzeitigen Operationen bis zum Jahr 2008 mit denen ab dem Jahre 2009, zeigte sich, dass im letzten Zeitraum signifikant weniger Hemihepatektomien und erweiterte Hemihepatektomien, dagegen vermehrt atypische Resektionen durchgeführt wurden ($p=0,004$; Tabelle 8).

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen Teil 1

	n=137	%
LOKALISATION DER LEBERMETASTASEN (n=136)		
Bilobär	59	43,4
Links	17	12,5
Rechts	60	44,1
METASTASENZAHL IN DER HISTOPATHOLOGIE* (n=124)		
Solitär	57	46,8
2 bis 5	56	41,4
6 oder mehr	11	2,7
LEBERMETASTASIERUNG (n=136)		
Synchron**	72	52,9
Metachron	64	47,1
RESEKTIONSVERFAHREN		
Einzeitiges Verfahren	120	87,6
Zweizeitiges Verfahren	13	9,5
Embolisation der Pfortader, dann Resektion	2	1,5
Zweifache Resektion	2	1,5
GRÖßTER LEBEREINGRIFF*		
Atypische Resektion	91	66,4
Hemihepatektomie	32	23,4
Erweiterte Hemihepatektomie	14	10,2
*OP 1 und OP 2 der zweizeitigen Operationen zusammengerechnet		
**Synchron: Lebermetastasendiagnose bis zu 3 Monate nach Primärtumordiagnose		

Tabelle 8: Die größten Lebereingriffe bei einzeitigen Operationen im zeitlichen Verlauf im Vergleich

	Zeitpunkt der Erstmetastasen-OP bis 2008 (n₁=58)		Zeitpunkt der Erstmetastasen-OP ab 2009 (n₂=62)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
GRÖßTER LEBEREINGRIFF					
Atypische Resektion	35	60,3	52	83,9	0,004
Hemihepatektomie oder erweiterte Hemihepatektomie	23	39,7	10	16,1	

Der Resektionsstatus der Metastasen wurde folgendermaßen eingeteilt: War der Rand des Resektates makroskopisch und histopathologisch frei von malignen Zellen, wurde von einer R0-Resektion ausgegangen. Konnte im

3 Ergebnisse

histopathologischen Ergebnis eine Tumorfreiheit des Resektatrandes nicht bewiesen werden, wurde die Operation als R1-Resektion eingeteilt. Patienten, welche eine R2-Resektion erhielten, wurden im kurativ resezierten Patientenkollektiv mit 137 Patienten nicht berücksichtigt. Hingegen wurden diese 2 betroffenen Patienten zu dem Kollektiv mit 11 Patienten zugeordnet, bei denen eine kurative Resektion der Metastasen nicht möglich war. Insgesamt wurden so 106 Patienten (82,8 %) mit einer R0-Resektion, 22 Patienten (17,2 %) mit einer R1-Resektion identifiziert. Bei zweizeitigen und zweifachen Operationen wurden wieder die OP 1 und OP 2 gemeinsam berücksichtigt.

Der genaue Abstand der Metastasen zum Resektatrand wurde bei 118 Patienten im histopathologischen Befund ermittelt. Für jede Leberresektion wurde so der kleinste Abstand zum Resektatrand erhoben - bei zweizeitigen und zweifachen Operationen wurden wieder die OP 1 und OP 2 gemeinsam berücksichtigt. Für R1-Resektionen wurde definiert, dass der Abstand zum Resektatrand 0 cm beträgt. Unter diesen Voraussetzungen betrug der mittlere Abstand zum Resektatrand 0,48 cm (SD +/- 0,59 cm).

Der Zeitpunkt der Operation des Primärtumors im Verhältnis zur Metastasenresektion zeigte deutliche Unterschiede. 23 Patienten (16,8 %) wurden gleichzeitig an Primärtumor und Lebermetastase operiert, 5 Patienten (3,6 %) erhielten die Metastasenresektion vor der Primärtumor-OP, 109 Patienten (79,6 %) erhielten zuerst die Primärtumor-OP.

In 55 (40,1 %) von 137 Fällen wurde eine Lymphknotenentfernung an der Leber vorgenommen. Mindestens eine der folgenden Lymphknotenstationen wurde entfernt: Nummer 8 (entlang der Arteria hepatica), 12 (Ligamentum hepatoduodenale) und der Leberhilus¹¹⁰. Bei 4 Patienten (7,3 %) konnte histopathologisch eine Metastasierung in den der Leber umliegenden Lymphknoten nachgewiesen werden, 51 Patienten waren tumorfrei.

Bei 122 Patienten wurde untersucht, ob während der Erstoperation der Lebermetastasen Erythrozytenkonzentrate oder gefrorenes Frischplasma transfundiert wurden oder nicht. Bei den zweizeitigen und zweifachen Resektionen wurden wieder OP 1 und OP 2 gemeinsam berücksichtigt. 37

3 Ergebnisse

Patienten (30,3 %) erhielten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat, 85 Patienten (69,7 %) wurden nicht transfundiert. 16 Patienten (13,1 %) wurde mindestens ein gefrorenes Frischplasma verabreicht, 106 Patienten (86,9 %) erhielten kein Frischplasma.

Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit der ersten Lebermetastasen-Operation betrug 4:26h (SD +/- 1:20h). Bei den zweizeitigen und zweifachen Methoden wurde hier nur die erste Operation berücksichtigt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen Teil 2

	n=137	%
R-STATUS DER LEBERRESEKTION* (n=128)		
R0	106	82,8
R1	22	17,2
ABSTAND ZUM RESEKTATRAND (in cm) (n=118)		
Mittelwert	0,48 (SD +/- 0,59)	
ZEITPUNKT DER LEBERRESEKTION*		
Vor der OP des Primärtumors	5	3,6
Zeitgleich mit der OP des Primärtumors	23	16,8
Nach der OP des Primärtumors	109	79,6
LYMPHKNOTENMETASTASIERUNG IN DER UMGEBUNG DER LEBER (n=55)		
Ja	4	7,3
Nein	51	92,7
GABE VON ERYTHROZYTENKONZENTRAT* (n=122)		
Ja	37	30,3
Nein	85	69,7
GABE VON GEFRORENEM FRISCHPLASMA* (n=122)		
Ja	16	13,1
Nein	106	86,9
SCHNITT-NAHT-ZEIT DER ERSTEN LEBERRESEKTION (in h); (n=118)		
Mittelwert	4:26 (SD +/- 1:20)	
*OP 1 und OP 2 der zweizeitigen und zweifachen OPs zusammengerechnet		

3.1.4 Tumormarker

Es wurden CEA- und CA-19-9-Werte in die retrospektive Datenanalyse aufgenommen, welche im Rahmen der Erstdiagnose der Lebermetastase bzw.

3 Ergebnisse

vor der ersten Leberresektion ermittelt wurden. Diese Werte wurden nicht einheitlich zu einem festen Zeitpunkt vor der Operation bestimmt, da sie zum Teil extern, zum Teil an der Universitätsklinik Würzburg gemessen wurden.

Von 96 Patienten konnten präoperative CEA-Werte, von 80 Patienten präoperative CA-19-9-Werte erhoben werden. Der mittlere CEA-Wert betrug 74,93 µg/l (SD +/- 211,45 µg/l), der mittlere CA 19-9-Wert 151,88 kU/l (SD +/- 414,50 kU/l). 62 Patienten (64,6 %) lagen präoperativ über dem konventionellen CEA-Grenzwert von 5 µg/l, 29 Patienten (36,3 %) lagen präoperativ über dem konventionell festgelegten CA 19-9-Wert von 40 kU/l (Tabelle 10).

Tabelle 10: Präoperative CEA- und CA 19 9-Werte

PRÄOPERATIVER CEA-WERT(in µg/l) (n=96) Mittelwert	74,93 (SD +/- 211,45)
PRÄOPERATIVER CA 19-9-WERT(in kU/l) (n=80) Mittelwert	151,88 (SD +/- 414,50)

3.1.5 Chemotherapien

Patienten können im Rahmen der Resektion von Lebermetastasen Chemotherapien erhalten: Vor der Operation in neoadjuvanter oder nach der Operation in adjuvanter Intention.

Für alle 137 Patienten konnte ermittelt werden, ob eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht wurde. Für 127 Patienten konnte retrospektiv eruiert werden, ob eine Chemotherapie in adjuvanter Absicht nach der Resektion der Lebermetastasen durchgeführt wurde. Bereits in Kapitel 2.1 wurde erläutert, wann eine Chemotherapie als durchgeführt angesehen wird.

53 Patienten (38,7 %) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, 66 Patienten (52,0 %) eine Chemotherapie in adjuvanter Intention. Aufgrund einer zeitnahen Entwicklung eines Tumorrezidivs erhielten 2 Patienten nach der Metastasenresektion unmittelbar eine Chemotherapie in palliativer Intention (1,6 %). Die Tabelle 11 liefert einen Überblick.

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Chemotherapien im Rahmen der Leberresektion

	n=137	%
CHEMOTHERAPIE IN NEOADJUVANTER INTENTION DURCHGEFÜHRT		
Ja	53	38,7
Nein	84	61,3
CHEMOTHERAPIE IN ADJUVANTER INTENTION DURCHGEFÜHRT (n=127)		
Ja	66	52,0
Nein	59	46,5
Palliative Therapie	2	1,6

Die Patienten, die eine Chemotherapie in neoadjuvanter Intention erhielten, waren im Vergleich zu den Patienten ohne neoadjuvante Therapie signifikant häufiger im UICC-Stadium IV ($p=0,004$) und wiesen häufiger eine synchrone ($p<0,001$) oder bilobäre ($p=0,002$) Lebermetastasierung auf. Bei diesen Patienten wurden signifikant mehr Metastasen reseziert ($p<0,001$) und diese reichten im histopathologischen Ergebnis häufiger an den Resektatrand ($p=0,002$). Es wurden signifikant mehr große Lebereingriffe durchgeführt ($p=0,008$). Darüber hinaus hatten die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie einen signifikant erhöhten präoperativen CEA-Wert ($p=0,044$; Tabelle 12). Dieser war im Mittel gegenüber dem Normwert von 5 $\mu\text{g/l}$ um 2905 % erhöht (Mittelwert 145,26 $\mu\text{g/l}$).

Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, waren im Vergleich zu den Patienten ohne adjuvanter Chemotherapie signifikant häufiger zum Zeitpunkt der Primärtumoroperation im UICC-Stadium IV ($p<0,001$) und wiesen öfter eine synchrone ($p<0,001$) und bilobäre ($p=0,006$) Lebermetastasierung auf (Tabelle 13).

3 Ergebnisse

Tabelle 12: Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvanter Chemotherapie

	Neoadjuvante Chemotherapie (n ₁ =53)		Keine neoadjuvante Chemotherapie (n ₂ =84)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
UICC-STADIUM (n₂=83)					0,004
I	1	1,9	1	1,2	
II	7	13,2	19	22,9	
III	8	15,1	31	37,3	
IV	37	69,8	32	38,6	
LEBERMETASTASIERUNG (n₁=52)					<0,001
Synchron*	38	73,1	34	40,5	
Metachron	14	26,9	50	59,5	
LOKALISATION DER LEBERMETASTASEN (n₂=83)					0,002
Bilobär	33	62,3	26	31,3	
Links	4	7,5	13	15,7	
Rechts	16	30,2	44	53,0	
METASTASENZAHL IN DER HISTOPATHOLOGIE** (n₁=48; n₂=76)					<0,001
Solitär	11	22,9	46	60,5	
2 bis 5	28	58,3	28	36,8	
6 oder mehr	9	18,8	2	2,6	
R-STATUS DER LEBERRESEKTION** (n₁=50; n₂=78)					0,002
R0	35	70,0	71	91,0	
R1	15	30,0	7	9,0	
GRÖßTER LEBEREINGRIFF					0,008
Atypische Resektion	28	52,8	63	75,0	
Hemihepatektomie	15	28,3	17	20,2	
Erweiterte Hemihepatektomie	10	18,9	4	4,8	
CEA-WERT BEI DER METASTASEN-DIAGNOSE (in µg/l); (n₁=36; n₂=60)					0,044 (T-Test)
Mittelwert	145,26 (SD +/- 316,35)		32,74 (SD +/- 88,28)		
*Synchron: Lebermetastasendiagnose bis zu 3 Monate nach Primärtumordiagnose					
**OP 1 und OP 2 der zweizeitigen und zweifachen OPs zusammengerechnet					

Tabelle 13: Patienten mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich mit Patienten ohne adjuvante Chemotherapie

	Adjuvante Chemotherapie (n ₁ =66)		Keine adjuvante Chemotherapie (n ₂ =59)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
UICC-STADIUM (n ₁ =65)					<0,001
I	0	0,0	1	1,7	
II	11	16,9	13	22,0	
III	9	13,8	27	45,8	
IV	45	69,2	18	30,5	
LEBERMETASTASIERUNG (n ₂ =58)					<0,001
Synchron*	47	71,2	19	32,8	
Metachron	19	28,8	39	67,2	
LOKALISATION DER LEBERMETASTASEN					0,006
Bilobär	37	56,1	17	28,8	
Links	8	12,1	8	13,6	
Rechts	21	31,8	34	57,6	

*Synchron: Lebermetastasendiagnose bis zu 3 Monate nach Primärtumordiagnose

3.1.6 Eigenschaften der zweizeitigen Operationen

Wie in Kapitel 3.1.3 bereits erläutert, wurde an 13 Patienten mit Lebermetastasen eine zweizeitige Operationsmethode mit Leberhypertrophieinduktion durchgeführt.

Die erhobenen Daten für die einzeitigen Operationen wurden mit denen der zweizeitigen Operationen verglichen. Aus der Analyse wurden 4 Patienten ausgeschlossen: Zum einen 2 Patienten, die eine zweifache Resektion erhielten, welche nicht in Form des zweizeitigen Verfahrens mit induzierter Hypertrophie durchgeführt wurde; zum anderen 2 Patienten, bei denen zwar eine einzeitige Leberresektion durchgeführt wurde, die aber zuvor eine Embolisation der Pfortader erhielten.

Folglich konnten 13 Patienten mit zweizeitiger Operation und 120 Patienten mit einzeitiger Operation verglichen werden.

Patienten, bei denen die zweizeitige Methode durchgeführt wurde, befanden sich signifikant häufiger ($p=0,014$) im UICC-Stadium IV (12 Patienten; 92,3 %) als das Vergleichskollektiv (54 Patienten; 45,4 %). Dieses Ergebnis spiegelte sich auch

3 Ergebnisse

im zeitlichen Auftreten der Lebermetastasen wider. Während 92,3 % der Patienten (n=12) mit zweizeitiger Operation eine synchrone Metastasierung aufwiesen, hatten diese nur 47,9 % des Vergleichskollektivs (n=57). Dies entsprach einer Signifikanz von $p=0,002$.

Des Weiteren wurden bei zweizeitigen Operationen signifikant mehr Metastasen entfernt. So wurden bei 7 Patienten (58,3 %) 6 oder mehr Metastasen reseziert, bei den Patienten mit einzeitiger Operation gab es 3 Fälle (2,7 %) mit 6 oder mehr Metastasen ($p<0,001$). Zudem waren die Lebermetastasen bei Patienten mit zweizeitigen Operationen ausschließlich bilobär lokalisiert ($p<0,001$).

In zweizeitigen Operationen wurden signifikant mehr R1-Resektionen ($p<0,001$) durchgeführt und der Abstand zum Resektatrand war geringer ($p<0,001$). Es wurden insgesamt größere Eingriffe durchgeführt ($p<0,001$). Außerdem erhielten diese Patienten signifikant häufiger eine neoadjuvante Chemotherapie ($p<0,001$). Eine signifikant häufigere Gabe von Erythrozytenkonzentraten ($p<0,001$) sowie von Gefrorenem Frischplasma ($p=0,008$) konnte ebenso festgestellt werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einzeitige Leberresektionen im Vergleich zu zweizeitigen Leberresektionen

	Einzeitige Operation (n ₁ =120)		Zweizeitige Operation (n ₂ =13)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
UICC-STADIUM (n₁=119)					0,014
I	2	1,7	0	0,0	
II	25	21,0	1	7,7	
III	38	31,9	0	0,0	
IV	54	45,4	12	92,3	
LEBERMETASTASIERUNG (n₁=119)					0,002
Synchron**	57	47,9	12	92,3	
Metachron	62	52,1	1	7,7	
LOKALISATION DER LEBERMETASTASEN (n₁=119)					<0,001
Bilobär	42	35,3	13	100,0	
Links	17	14,3	0	0,0	
Rechts	60	50,4	0	0,0	

3 Ergebnisse

	Einzeitige Operation (n ₁ =120)		Zweizeitige Operation (n ₂ =13)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
METASTASENZAHL IN DER HISTOPATHOLOGIE* (n ₁ =110; n ₂ =12)					
Solitär	57	51,8	0	0,0	<0,001
2 bis 5	50	45,5	5	41,7	
Mehr als 6	3	2,7	7	58,3	
R-STATUS DER LEBERRESEKTION* (n ₁ =112)					
R0	99	88,4	5	38,5	<0,001
R1	13	11,6	8	61,5	
GRÖßTER LEBEREINGRIFF*					
Atypische Resektion	87	72,5	2	15,4	<0,001
Hemihepatektomie	24	20,0	7	53,8	
Erweiterte Hemihepatektomie	9	7,5	4	30,8	
NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE VOR LEBERRESEKTION					
Ja	40	33,3	12	92,3	<0,001
Nein	80	66,7	1	7,7	
ABSTAND ZUM RESEKTATRAND (in cm); (n ₁ =103; n ₂ =12)					
Mittelwert		0,53 (SD +/- 0,60)		0,05 (SD +/- 0,08)	<0,001 (T-Test)
GABE VON ERYTHROZYTENKONZENTRAT* (n ₁ =108; n ₂ =11)					
Ja	26	24,1	9	81,8	<0,001
Nein	82	75,9	2	18,2	
GABE VON GEFRORENEM FRISCHPLASMA* (n ₁ =108; n ₂ =11)					
Ja	10	9,3	4	36,4	0,008
Nein	98	90,7	7	63,6	
*OP 1 und OP 2 der zweizeitigen und zweifachen OPs zusammengerechnet					
**Synchron: Lebermetastasendiagnose bis zu 3 Monate nach Primärtumordiagnose					

3.2 Postoperativer Verlauf

3.2.1 Stationärer Verlauf

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus im Rahmen der ersten Lebermetastasenresektion betrug 16,58 Tage (SD +/- 11,28 Tage). Es wurden hier auch die Erstoperationen der zweizeitigen Verfahren berücksichtigt (Tabelle 15).

3 Ergebnisse

Tabelle 15: Verweildauer im Krankenhaus im Rahmen der ersten Resektion der Lebermetastasen

	n=132
VERWEILDAUER IM RAHMEN DER ERSTEN RESEKTION DER LEBERMETASTASEN IN TAGEN (d) Mittelwert	16,58 (SD +/- 11,28)

3.2.2 Lokalrezidive und Lebermetastasenrezidive

12 Patienten (8,8 %) entwickelten im Verlauf ein Lokalrezidiv oder ein kolorektales Zweitkarzinom. 10 dieser 12 Patienten (83,3 %) wurden an der jeweiligen Manifestation kurativ operiert (Tabelle 16).

Tabelle 16: Lokalrezidive und kolorektale Zweitkarzinome

	n=137	%
ENTWICKLUNG EINES LOKALREZIDIVS ODER EINES KOLOREKTALEN ZWEITKARZINOMS		
Ja	12	8,8
Nein	125	91,2
OPERATION DES LOKALREZIDIVS ODER DES KOLOREKTALEN ZWEITKARZINOMS (n=12)		
Ja	10	83,3
Nein	2	16,7

Darüber hinaus wurden bei 64 Patienten (46,7 %) im Verlauf neu aufgetretene Lebermetastasen festgestellt. 26 Patienten (40,6 %) erhielten eine erneute Resektion. Die mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines Rezidivs nach Leberresektion betrug 440,32 Tage (SD +/- 467,98). 39 Patienten (62,9 %) entwickelten das Rezidiv innerhalb eines Jahres nach der Resektion der Lebermetastasen, 23 Patienten (37,1 %) im späteren Verlauf. Bei 2 Patienten war der genaue Zeitpunkt der Diagnose des Rezidives nicht zu eruieren.

8 Patienten (30,8 %) entwickelten nach zweifacher kurativer Leberresektion ein erneutes Rezidiv in der Leber. In 3 Fällen (37,5 %) wurden diese wiederum kurativ operiert (Abbildung 6; Tabelle 17).

3 Ergebnisse

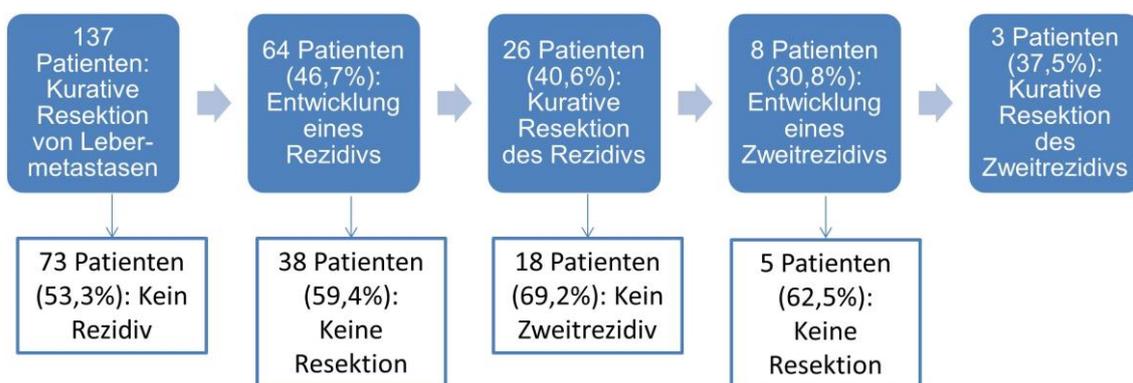


Abbildung 6: Entwicklung und Operationen von Lebermetastasenrezidiven

Tabelle 17: Rezidive von Lebermetastasen

	n=137	%
DAUER BIS ZUR ENTWICKLUNG EINES LEBERREZIDIVS NACH LEBERRESEKTION IN TAGEN (d); (n=62) Mittelwert Range	440,32 (SD +/- 467,98) 17,00 – 2260,00	
ZEITPUNKT DER REZIDIVENTWICKLUNG NACH LEBERRESEKTION* (n=62) Innerhalb eines Jahres ≥ 1 Jahr	39 23	62,9 37,1
*Startpunkt war der Zeitpunkt der letzten kurativen Leberresektion		

3.2.3 Extrahepatische Manifestationen

3.2.3.1 *Eigenschaften und Operation von Lungenmetastasen*

Die häufigste extrahepatische Tumormanifestation, die das Patientenkollektiv entwickelte, war eine Metastasierung in die Lunge. In 53 Fällen (38,7 %) wurden Lungenmetastasen im radiologischen Befund diagnostiziert. Im Vergleich zu den Patienten ohne Lungenmetastasen entwickelte dieses Patientenkollektiv signifikant mehr Leberrezidive ($p < 0.001$) und sonstige extrahepatische Metastasen ($p < 0.001$; Tabelle 18).

Etwa die Hälfte der 53 Patienten – genau 25 (47,2 %) – erhielt eine Resektion ihrer Lungenmetastasen, wobei diese bei 3 Patienten nur teilweise reseziert wurden. Insgesamt wurden 22 Patienten kurativ an Lungenmetastasen operiert.

3 Ergebnisse

In 8 Fällen war die Metastasierung in der Lunge bereits zum Zeitpunkt der Leberresektion bekannt. Diese Patienten erhielten alle eine kurative Resektion der Lungenmetastasen. 3 Patienten dieses Kollektivs wurden primär an der Lunge, dann an der Leber operiert (Tabelle 19).

Tabelle 18: Patienten mit Lungenmetastasen im Vergleich mit Patienten ohne Lungenmetastasen

	Lungenmetastasen vorhanden oder entwickelt (n=53)		Keine Lungenmetastasen (n ₂ =84)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
LEBERREZIDIV ENTWICKELT					<0,001
Ja	35	66,0	29	34,5	
Nein	18	34,0	55	65,5	
SONSTIGE METASTASEN ENTWICKELT					<0,001
Ja	29	54,7	18	21,4	
Nein	24	45,3	66	78,6	

Tabelle 19: Auftreten und operative Behandlung von Lungenmetastasen

	n=137	%
ENTWICKLUNG VON LUNGENMETASTASEN (IM RADIOLOGISCHEN BEFUND)		
Ja	53	38,7
Nein	84	61,3
OPERATION DER LUNGENMETASTASEN (n=53)		
Ja	22	41,5
Teilresektion	3	5,7
Nein	28	52,8
LUNGENMETASTASEN ZUM ZEITPUNKT DER LEBERRESEKTION BEKANNT (n=53)		
Ja	8	15,1
Nein	45	84,9
LUNGENMETASTASEN ZUM ZEITPUNKT DER LEBERRESEKTION BEREITS RESEZIERT (n=8)		
Ja	3	37,5
Nein	5	62,5

3 Ergebnisse

Die Lungenmetastasen der 22 kurativ operierten Patienten wiesen folgende Eigenschaften auf:

In 8 Fällen (36,4 %) waren die Lungenmetastasen im rechten Lungenlappen, in 6 Fällen (27,3 %) im linken Lappen, in 8 weiteren Fällen bilobär (36,4 %) lokalisiert. Im histopathologischen Ergebnis zeigte sich in 8 Fällen (36,4 %) eine solitäre Metastasierung. 2 bis 5 Metastasen wurden bei 9 Patienten (40,9 %) reseziert, 6 und mehr Metastasen bei 5 Patienten (22,7 %).

Im Vergleich hierzu zeigten die Patienten mit nicht operierten Lungenmetastasen im radiologischen Befund folgende Metastasenanzahl: 31,8 % der Fälle (n=7) wiesen eine solitäre Metastasierung auf, 18,2 % der Fälle (n=4) 2 bis 5 Metastasen und 50,0 % der Patienten (n=11) 6 und mehr Metastasen. Bei 6 Patienten waren die Daten nicht zu eruieren. Im Pearson-Chi-Quadrat ist dieser Unterschied zu den operierten Lungenmetastasen statistisch nicht signifikant (p=0,120). Diese Patienten wurden zum Großteil (85,1 %; n=23) aufgrund einer fortgeschrittenen metastasierten Erkrankung nicht an ihren Lungenmetastasen operiert. Darüber hinaus entwickelten sie signifikant häufiger ein Leberrezidiv als die pulmonal resezierten Patienten (p=0,034). Hingegen wurden die an Lungenmetastasen resezierten Patienten signifikant öfter an einem entwickelten Leberrezidiv operiert (p=0,044).

16 der 22 an Lungenmetastasen operierten Patienten (72,7 %) entwickelten im Verlauf eine erneute Lungenmetastasierung, diese trat überwiegend bilobär auf (75,0 %; n=12). Die mittlere Dauer von der Operation der Lungenmetastasen bis zur Entwicklung eines Rezidivs in der Lunge betrug 278,31 Tage (SD +/- 246,04; Tabelle 20 und Tabelle 21).

3 Ergebnisse

Tabelle 20: Eigenschaften der Lungenmetastasen und der Rezidive

	n=137	%
LOKALISATION DER LUNGENMETASTASEN (n=53)		
Bilobär	22	41,5
Links	3	5,7
Rechts	28	52,8
ZAHL DER LUNGENMETASTASEN DER KURATIV RESEZIERTEN PATIENTEN IM HISTOPATHOLOGISCHEN ERGEBNIS* (n=22)		
Solitär	8	36,4
2 bis 5	9	40,9
6 und mehr	5	22,7
ZAHL DER LUNGENMETASTASEN DER NICHT OPERIERTEN PATIENTEN IM RADIOLOGISCHEN BEFUND (n=28)		
Solitär	7	31,8
2 bis 5	4	18,2
6 und mehr	11	50,0
Fehlend	6	-
GRUND, WESHALB KEINE LUNGENMETASTASEN-OP DURCHGEFÜHRT WURDE (n=28)		
Abwartende Haltung wegen Größenkonstanz	2	7,1
Diffuse Metastasierung	23	82,1
Kein Follow-Up	1	3,6
Lungenmetastase nach Chemotherapie	1	3,6
Verschwunden	1	3,6
Fehlend	-	-
ENTWICKLUNG EINES REZIDIVS NACH LUNGENMETASTASEN-OPERATION (n=22)		
Ja	16	72,7
Nein	6	27,3
LOKALISATION DES REZIDIVS NACH LUNGENMETASTASEN-OPERATION (n=16)		
Rechts	2	12,5
Links	2	12,5
Bilobär	12	75,0
MITTLERE DAUER BIS ZUR ENTWICKLUNG EINES LUNGENMETASTASENREZIDIVS IN TAGEN (d)*		
Mittelwert	278,31 (SD +/- 246,04)	
Range	24,00 – 860,00	
*Startpunkt war der Zeitpunkt der letzten kurativen pulmonalen Resektion		

3 Ergebnisse

Tabelle 21: Patienten mit kurativer Resektion der Lungenmetastasen im Vergleich mit Patienten ohne Resektion der Lungenmetastasen

	Kurative Resektion von Lungenmetastasen (n=22)		Keine Resektion von Lungenmetastasen (n=28)		p-Wert (Pearson-Chi-Quadrat)
	n	%	n	%	
LEBERREZIDIV ENTWICKELT					0,034
Ja	11	50,0	22	78,6	
Nein	11	50,0	6	21,4	
OPERATION DES LEBERREZIDIVS (n ₁ =11; n ₂ =22)					0,044
Ja	7	63,6	6	27,3	
Nein	4	36,4	16	72,7	

3.2.3.2 Weitere extrahepatische Metastasen

Im Verlauf nach der Resektion der Lebermetastasen entwickelten 47 Patienten weitere Manifestationen, die sowohl extrahepatisch als auch extrapulmonal lokalisiert waren. Häufigste Orte waren Lymphknoten, Nebenniere und Peritoneum (Tabelle 22).

Tabelle 22: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung

	n=137	%
EXTRAHEPATISCHE, EXTRAPULMONALE METASTASEN VORHANDEN ODER ENTWICKELT		
Ja	47	34,3
Nein	90	65,7

3.3 Prognose und Überleben

3.3.1 Gesamtüberleben

Die Patienten konnten mit einem durchschnittlichen Follow-Up von 1155,85 Tagen (\pm 3,16 Jahren) nachverfolgt werden. Als Startpunkt wurde der Zeitpunkt der kurativen Leberresektion definiert.

3 Ergebnisse

Im Verlauf verstarben 49 Patienten. Bei 42 Patienten (85,7 %) war die Todesursache tumorbedingt, 5 Patienten (10,2 %) verstarben nicht tumorbedingt. Bei 2 Patienten (4,1 %) war die genaue Todesursache nicht zu ermitteln (Tabelle 23).

Tabelle 23: Überleben der Patienten

	n=137	%
DURCHSCHNITTLICHES FOLLOW-UP IN TAGEN (d)		
Mittelwert	1155,85 (SD +/- 886,21)	
Median	902	
Range	9 – 4942	
PATIENT IM VERLAUF VERSTORBEN		
Ja	49	64,2
Nein	88	35,8
TODESURSACHE		
Tumorbedingt	42	85,7
Nicht tumorbedingt	5	10,2
Unklar	2	4,1

Um das Gesamtüberleben der Patienten analysieren zu können, wurden Kaplan-Meier-Analysen mit verschiedenen Parametern durchgeführt. Als Startpunkt der Kaplan-Meier-Analysen wurde der Zeitpunkt gewählt, ab dem der Patient kurativ und damit tumorfrei reseziert war. Dies war – abhängig vom Patienten – entweder der Zeitpunkt der Leberresektion, der Zeitpunkt der Resektion von Lungenmetastasen oder von sonstigen extrahepatischen Manifestationen. Das zu untersuchende Ereignis war der tumorbedingte Tod. Die Daten der Patienten, bei welchen das Follow-Up abbricht oder die zum Endpunkt der Studie lebten, wurden als zensiert eingeordnet. Ebenso wurden Patienten mit nicht tumorbedingter bzw. unklarer Todesursache als zensiert beurteilt. Abweichungen von diesem Schema werden explizit erwähnt.

Unter diesen Voraussetzungen ergab sich für das gesamte Patientenkollektiv von 137 Patienten eine mediane Überlebenszeit von 6,40 Jahren (Konfidenzintervall KI 4,08 – 8,72 Jahre). Das 5-Jahres-Überleben betrug 60,5 % (Abbildung 7 und Tabelle 24).

3 Ergebnisse

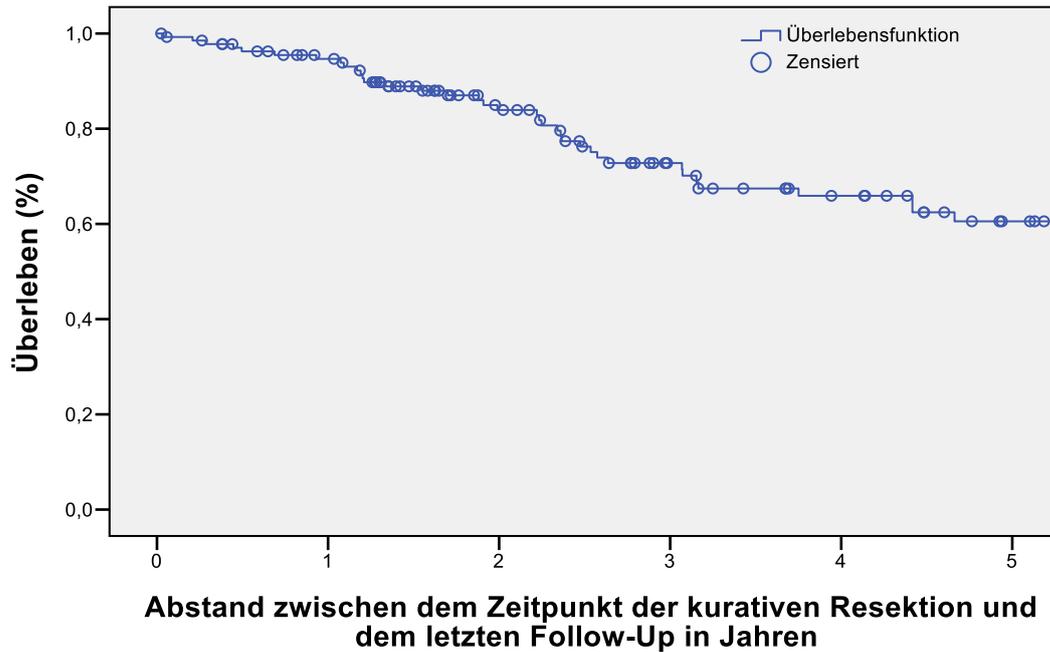


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben der Patienten

Tabelle 24: Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben der Patienten

	n	3-J-Überleben (%)	5-J-Überleben (%)	Mediane Überlebenszeit	95 %-Konfidenzintervall
GESAMTÜBERLEBEN	137	72,8	60,5	2337 d (6,40 Jahre)	1489,72 – 3185,28 d (4,08 – 8,72 Jahre)

3.3.2 Patienten mit kurativer Resektion und Patienten mit kurativ intendierter Resektion im Vergleich

Wie in Kapitel 2.1 aufgeführt, wurden 148 Patienten mit kurativer Intention an Lebermetastasen operiert. In 137 Fällen konnte eine komplette kurative Resektion erfolgen, in 11 Fällen konnte die kurative Resektion nicht erfolgen.

Die Patienten mit kompletter kurativer Resektion überleben signifikant besser als die Vergleichsgruppe mit den abgebrochenen Operationen ($p < 0,001$).

3 Ergebnisse

Für diesen Vergleich wurde als Startpunkt der Kaplan-Meier-Analyse der Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenresektion genommen (Abbildung 8 und Tabelle 25).

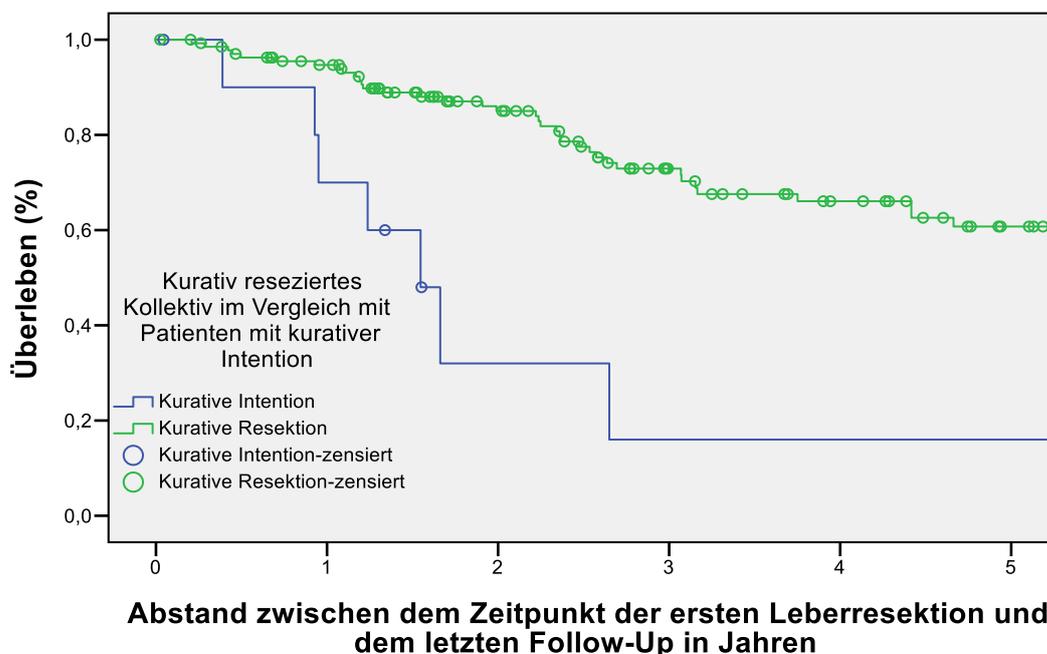


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: Kurativ reseziertes Patientenkollektiv im Vergleich mit kurativ intendierten Patienten

Tabelle 25: Kaplan-Meier-Analyse: Kurativ reseziertes Patientenkollektiv im Vergleich mit kurativ intendierten Patienten

	n	3-J-Überleben (%)	5-J-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
KURATIV RESEZIERTES KOLLEKTIV	137	72,9	60,8	<0,001
KURATIV INTENDIERTES KOLLEKTIV	11	16,0	16,0	

3.3.3 Einfluss von Geschlecht, BMI und Alter

Die 96 männlichen Patienten wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 58,5 % auf. Das 5-Jahres-Überleben der 41 weiblichen Patienten betrug 64,5 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,615$).

3 Ergebnisse

Der Vergleich der 53 Patienten mit Unter- oder Normalgewicht mit den 83 Patienten mit Übergewicht in der univariaten Analyse ergab folgendes Ergebnis: Das 5-Jahres-Überleben des erstgenannten Kollektivs betrug 51,4 %. Die übergewichtige Fallgruppe wies ein 5-Jahres-Überleben von 64,2 % auf. Ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen ($p=0.346$).

Die Altersgrenze wurde beim Median von 65,57 Jahren gezogen. Das jüngere Kollektiv zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 72,0 %. Die ältere Patientengruppe wies hingegen ein 5-Jahres-Überleben von 49,2 % auf. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,066$; Tabelle 26).

Tabelle 26: Kaplan-Meier Analyse: Geschlecht, Body-Mass-Index und Alter

	n	3-J-Überleben (%)	5-J-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
GESCHLECHT				
MÄNNLICH	96	71,2	58,5	0,615
WEIBLICH	41	76,4	64,5	
BODY-MASS-INDEX (BMI) (n=136)				
UNTER- ODER NORMALGEWICHT (BIS 24,99 kg/m ²)	53	70,6	51,4	0,346
ÜBERGEWICHT (AB 25,00 kg/m ²)	83	73,5	64,2	
ALTER (MEDIAN CUT-OFF)				
<65,57 Jahre	69	81,4	72,0	0,066
>=65,57 Jahre	68	64,5	49,2	

3.3.4 Einfluss der Charakteristika des Primarius

92 Patienten mit Kolon-CA wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 56,6 % auf. Die 45 Patienten mit Rektum-Karzinom überlebten tendenziell länger mit einer 5-Jahres-Überlebens-Rate von 70,0 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,295$).

Die 69 Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Primärtumoroperation im UICC-Stadium IV befanden, überlebten mit einem 5-Jahres-Überleben von 69,9 % länger als die 39 Patienten im UICC-Stadium III (5-Jahres-Überleben: 40,1 %). Der Vergleich aller UICC-Stadien zeigt statistische Signifikanz ($p=0,037$; Abbildung 9 und Tabelle 27).

3 Ergebnisse

Nodal-positive Patienten (N+) – Patienten mit einem N-Stage von N=1 oder N=2 – überlebten signifikant schlechter (5-Jahres-Überleben: 52,2 %) als nodal-negative Patienten (5-Jahres-Überleben: 77,6 %). Der p-Wert betrug in diesem Fall 0,008 (Abbildung 10 und Tabelle 27).

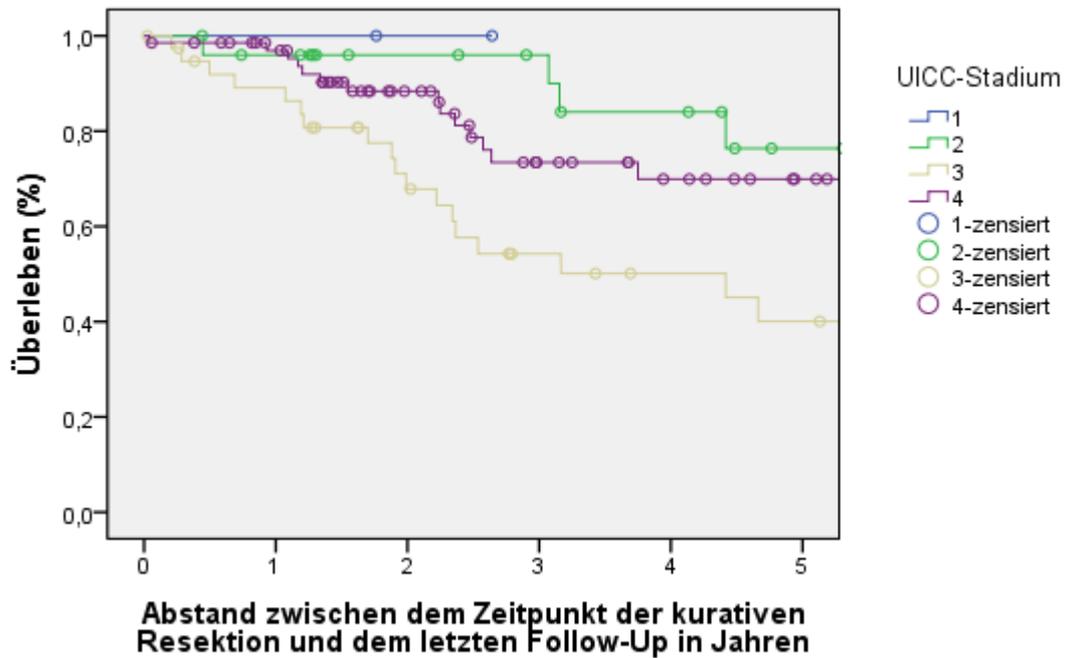


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: UICC-Stadien im Vergleich

3 Ergebnisse

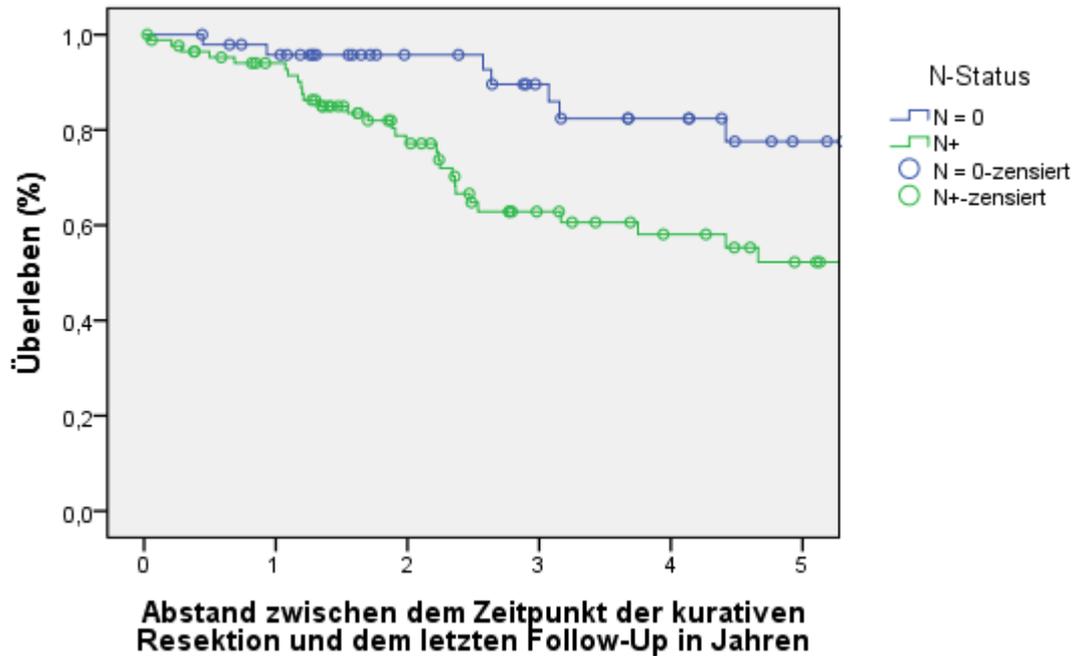


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse: N-Status

Tabelle 27: Kaplan-Meier-Analyse: Primarius, UICC-Stadium und N-Status des Primarius

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
PRIMARIUS				
KOLON-CA	92	71,6	56,6	0,295
REKTUM-CA	45	75,0	70,0	
UICC-STADIUM				
I	2	-	-	0,037
II	26	96,0	76,4	
III	39	54,3	40,1	
IV	69	73,4	69,9	
N-STATUS DES PRIMARIUS				
N=0	49	89,6	77,6	0,008
N+	87	62,9	52,2	

3.3.5 Einfluss der Eigenschaften der Lebermetastasen

77 Patienten mit unilobärer Lebermetastasierung wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 64,1 % auf. Das 5-Jahres-Überleben der 59 Fälle mit bilobärer Metastasierung wurde hingegen mit 57,0 % ermittelt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,479$).

3 Ergebnisse

Die 72 Patienten mit synchroner Lebermetastasierung zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 66,6 %. Im Vergleich dazu überlebten die Patienten mit metachroner Metastasierung vergleichbar (5-Jahres-Überleben: 56,7 %). Die univariate Analyse ergab keine Signifikanz ($p=0,731$).

Auch der Vergleich der Patientenkollektive mit solitären, 2 bis 5 bzw. 6 oder mehr Metastasen ergab keinen signifikanten Unterschied. Der p-Wert betrug hier 0,635 (Tabelle 28).

Tabelle 28: Kaplan-Meier-Analyse: Metastasierung und Zahl der Metastasen

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
LOKALISATION DER LEBERMETASTASEN (n=136)				
UNILOBÄR	77	77,9	64,1	0,479
BILOBÄR	59	66,9	57,0	
METASTASIERUNG (n=136)				
SYNCHRON	72	72,7	66,6	0,731
METACHRON	64	73,5	56,7	
ZAHL DER METASTASEN				
SOLITÄR	57	74,6	59,8	0,635
2 BIS 5	56	72,4	61,4	
6 ODER MEHR	11	59,7	59,7	

3.3.6 Einfluss des Operationsverlaufs

Die 106 R0-resezierten Patienten wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 62,6 % auf. Die R1-resezierten Patienten zeigten eine tendenziell niedrigere Überlebenschance von 54,9 %. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,226$).

Des Weiteren wurde untersucht, ob die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. Die 85 Patienten, welche im Verlauf der Leberresektion kein Erythrozytenkonzentrat erhielten, wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 72,7 % auf. Im Gegensatz dazu zeigte das Vergleichskollektiv mit 37 Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 44,6 %. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,004 statistisch signifikant (Abbildung 11 und Tabelle 29).

3 Ergebnisse

Als Grenze für die Operationsdauer der ersten Leberresektion wurde der Median genommen. Patienten, die kürzer als 4:22 h operiert wurden, zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 69,7 %. Die Vergleichsgruppe wies ein kürzeres 5-Jahres-Überleben von 61,7 % auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,132$; Tabelle 29).

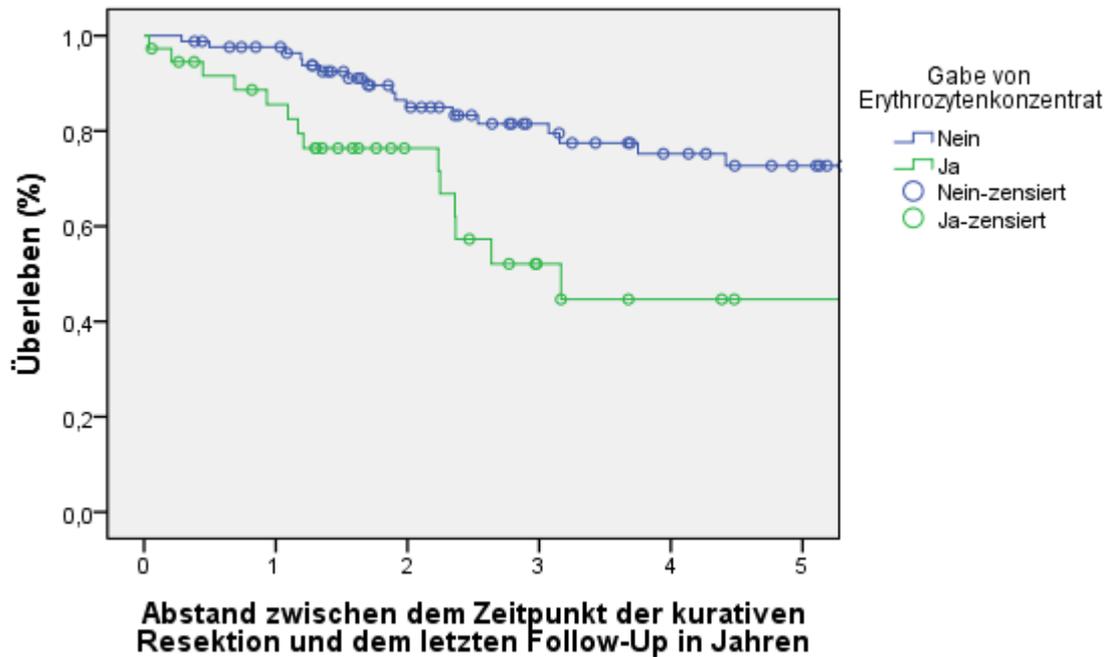


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: Gabe von Erythrozytenkonzentrat

Tabelle 29: Kaplan-Meier-Analyse: Einfluss des Operationsverlaufs

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
R-STATUS DER LEBERRESEKTION (n=128)				
R0	106	74,6	62,6	0,226
R1	22	54,9	54,9	
GABE VON ERYTHROZYTENKONZENTRAT (n=122)				
Ja	85	81,5	72,7	0,004
Nein	37	52,1	44,6	
OP-DAUER DER ERSTEN LEBERRESEKTION (MEDIAN CUT-OFF) (n=118)				
$\leq 4:22h$	59	85,2	69,7	0,132
$> 4:22h$	59	65,5	61,7	

3 Ergebnisse

3.3.7 Ein- und zweizeitiges Verfahren im Vergleich

Von besonderem Interesse war der Vergleich des zweizeitigen Operationsverfahrens mit dem klassischen einzeitigen Verfahren. In die Kaplan-Meier-Analyse wurden die 120 Patienten mit einzeitiger Resektion und die 13 Patienten mit zweizeitiger Resektion eingeschlossen. Das einzeitige Kollektiv zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 58,7 %, während hingegen das zweizeitig operierte Kollektiv ein 5-Jahres-Überleben von 92,3 % aufwies. Dieser Unterschied war aufgrund der kleinen Vergleichsgruppe statistisch nicht signifikant ($p=0,369$; Abbildung 12 und Tabelle 30).

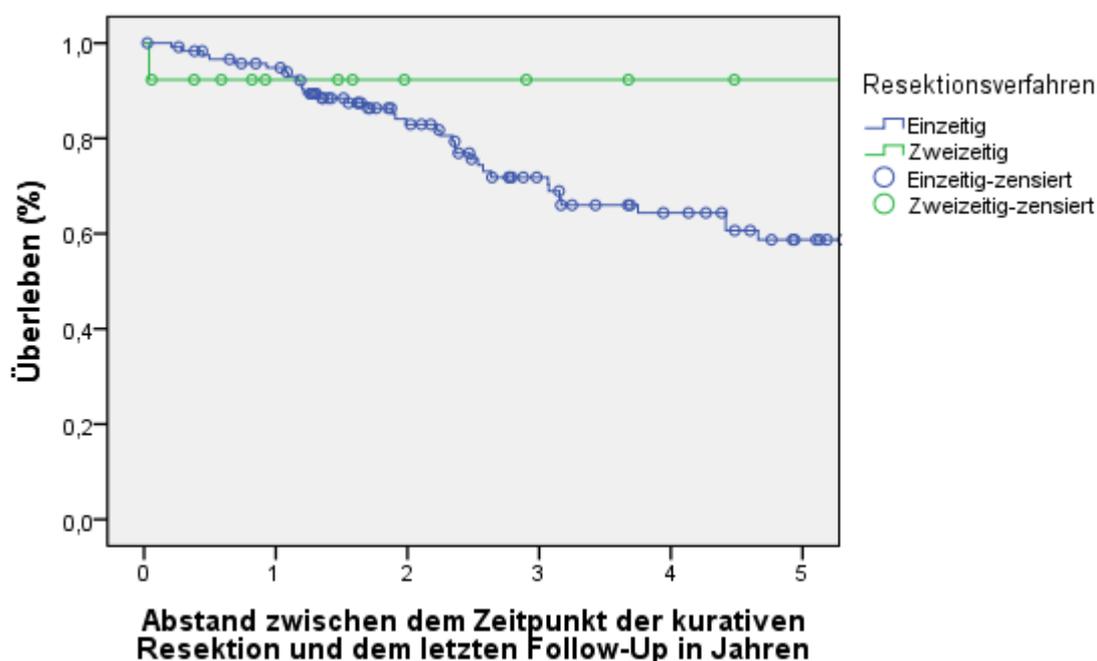


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse: Vergleich zwischen ein- und zweizeitigem Resektionsverfahren

Tabelle 30: Kaplan-Meier-Analyse: Vergleich zwischen ein- und zweizeitigem Resektionsverfahren

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
RESEKTIONSVERFAHREN (n=133)				
EINZEITIG	120	71,8	58,7	0,369
ZWEIZEITIG	13	92,3	92,3	

3 Ergebnisse

Darüber hinaus wurde das Gesamtüberleben der abgeschlossenen zweizeitigen Operationen mit den abgebrochenen zweizeitigen Operationen verglichen. Die Patienten mit abgebrochenen zweizeitigen Operationen wurden aus dem Patientenkollektiv der kurativ intendierten Patienten (n=148) rekrutiert. Hierzu zählten Patienten, die eine abgeschlossene erste Resektion erhielten, bei denen aber eine zweite Resektion nicht durchgeführt werden konnte. Als Startpunkt für die Kaplan-Meier-Analyse wurde wieder der Zeitpunkt der ersten Leberresektion genommen.

Somit konnten die 13 Patienten mit einem Kollektiv aus 3 Patienten verglichen werden. Die 3 Patienten zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 0,0 %. Darüber hinaus war der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen statistisch signifikant ($p=0,003$; Abbildung 13 und Tabelle 31).

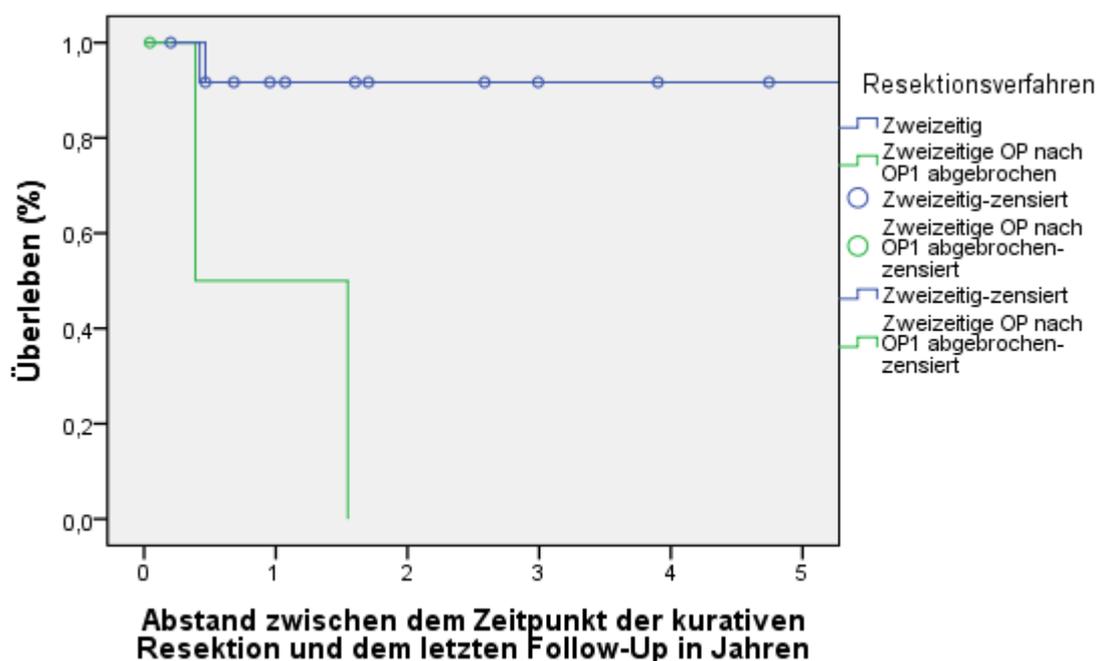


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse: Abgeschlossenes zweizeitiges Verfahren im Vergleich mit abgebrochenem zweizeitigen Verfahren

3 Ergebnisse

Tabelle 31: Kaplan-Meier-Analyse: Abgeschlossenes zweizeitiges Verfahren im Vergleich mit abgebrochenem zweizeitigen Verfahren

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
RESEKTIONSVERFAHREN (n=16)				
ZWEIZEITIG	13	92,3	92,3	0,003
ABGEBROCHEN ZWEIZEITIG	3	0,0	0,0	

3.3.8 Einfluss der Tumormarker

Die 96 Patienten, deren präoperative CEA-Werte ermittelt werden konnten, wurden in 2 gleich große Gruppen aufgeteilt. Die Grenze wurde beim Median mit dem Wert 10,9 µg/l gezogen. Zwar überlebte das Patientenkollektiv mit den niedrigeren CEA-Werten etwas besser, doch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (p=0,348; Tabelle 32).

Darüber hinaus wurden die 80 Patienten, deren präoperative CA 19-9-Werte zur Verfügung standen, ebenso in 2 gleich große Gruppen anhand des Medians (29,2 kU/l) eingeteilt. Auch hier überlebte die Gruppe mit den niedrigeren Werten etwas besser, doch es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,179; Tabelle 32).

Tabelle 32: Kaplan-Meier-Analyse: Präoperative CEA- und CA 19 9-Werte

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
PRÄOPERATIVER CEA-WERT (n=96)				
<= 10,9 µg/l	48	79,2	63,8	0,348
> 10,9 µg/l	48	66,1	61,4	
PRÄOPERATIVER CA 19-9-WERT (n=80)				
<= 29,2 kU/l	40	81,8	72,8	0,179
> 29,2 kU/l	40	69,7	57,2	

3.3.9 Einfluss der Chemotherapien

Die 53 Patienten, welche vor ihrer Leberresektion eine Chemotherapie in neoadjuvanter Intention erhielten, wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 57,5 % auf. Im Vergleich dazu zeigte die Vergleichsgruppe ohne neoadjuvante

3 Ergebnisse

Chemotherapie (n=84) ein 5-Jahres-Überleben von 62,2 %. Eine statistische Signifikanz war nicht vorhanden (p=0,507).

Bekamen die Patienten eine adjuvante Chemotherapie (n=66), lag das 5-Jahres-Überleben bei 67,6 %. Im Vergleichskollektiv zeigte sich ein 5-Jahres-Überleben von 54,2 %. Die Patienten, welche keine adjuvante Chemotherapie erhielten, überlebten somit etwas schlechter. Dies war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,053; Tabelle 33).

Tabelle 33: Kaplan-Meier-Analyse: Chemotherapien

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
CHEMOTHERAPIE IN NEOADJUVANTER INTENTION (n=137)				
Ja	53	66,8	57,5	0,507
Nein	84	75,8	62,2	
CHEMOTHERAPIE IN ADJUVANTER INTENTION (n=125)				
Ja	66	83,3	67,6	0,053
Nein	59	63,8	54,2	

3.3.10 Postoperativer Verlauf der Patienten

Im postoperativen Verlauf war von Interesse, wie oft ein Tumorrezidiv unter den operierten Patienten auftrat.

In einer Kaplan-Meier-Analyse wurde der Abstand zwischen der kurativen Resektion und dem Zeitpunkt der Entwicklung eines Tumorrezidivs untersucht. Die Kurve zeigt einen asymptotischen Verlauf. Somit wurde deutlich, dass im späteren Verlauf nach der Operation immer weniger Tumorrezidive auftraten. Nach 5 Jahren blieben nach der Kaplan-Meier-Schätzung 32,8 % der Patienten rezidivfrei. Das am spätesten detektierte Tumorrezidiv trat nach 5,29 Jahren auf (Abbildung 14).

3 Ergebnisse

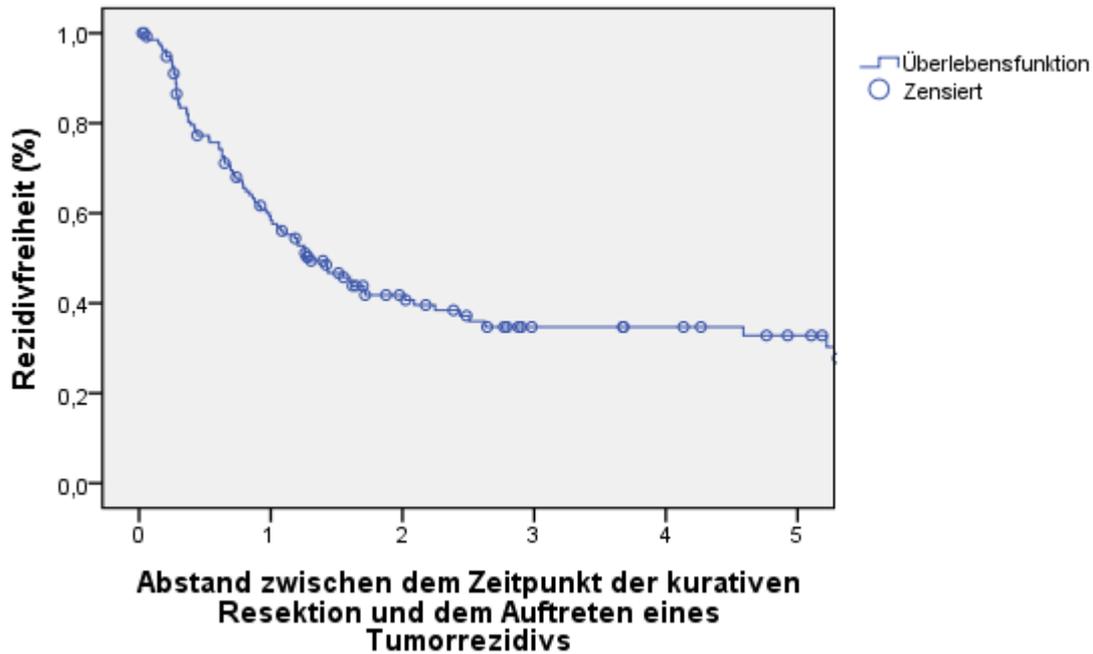


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse: Auftreten eines Tumorrezidivs

Darüber hinaus wurde in einer Kaplan-Meier-Analyse genauer untersucht, welche Auswirkung das Auftreten eines Leberrezidivs auf das Gesamtüberleben hat. Als Startpunkt wurde der Zeitpunkt der kurativen Resektion gewählt. Die 64 Patienten, die im Verlauf ein Leberrezidiv entwickelten, wiesen ein durchschnittliches 5-Jahres-Überleben von 46,4 % auf. Das Vergleichskollektiv ohne Rezidiventwicklung (n=73) überlebte mit 77,5 % signifikant besser. Der p-Wert betrug 0,001 (Abbildung 15 und Tabelle 34).

Die 26 Patienten, bei denen das Leberrezidiv kurativ reseziert wurde, zeigten im Verlauf ein 5-Jahres-Überleben von 69,4 %. Für die 38 Fälle mit Leberrezidiv, aber ohne kurative Operation, ergab sich ein 5-Jahres-Überleben von 28,2 %. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant (p=0,004; Abbildung 16 und Tabelle 34).

Für das Gesamtüberleben war auch der Zeitpunkt des Rezidivbefundes von Bedeutung. Von 62 der 64 Patienten mit einem Lebermetastasenrezidiv konnte der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ermittelt werden. Orientiert am klinischen Score nach Fong wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt³⁴. 39 Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv, 23 Patienten nach über einem

3 Ergebnisse

Jahr. In einer Kaplan-Meier-Analyse wurde das Gesamtüberleben der beiden Gruppen verglichen. Als Startpunkt wurde der Zeitpunkt der kurativen Resektion gewählt. Das Kollektiv, welches innerhalb eines Jahres ein Rezidiv entwickelte, zeigt ein 5-Jahres-Überleben von 31,0 %. Das Vergleichskollektiv überlebte signifikant besser, das 5-Jahres-Überleben lag bei 60,2 % ($p=0,020$; Tabelle 34).

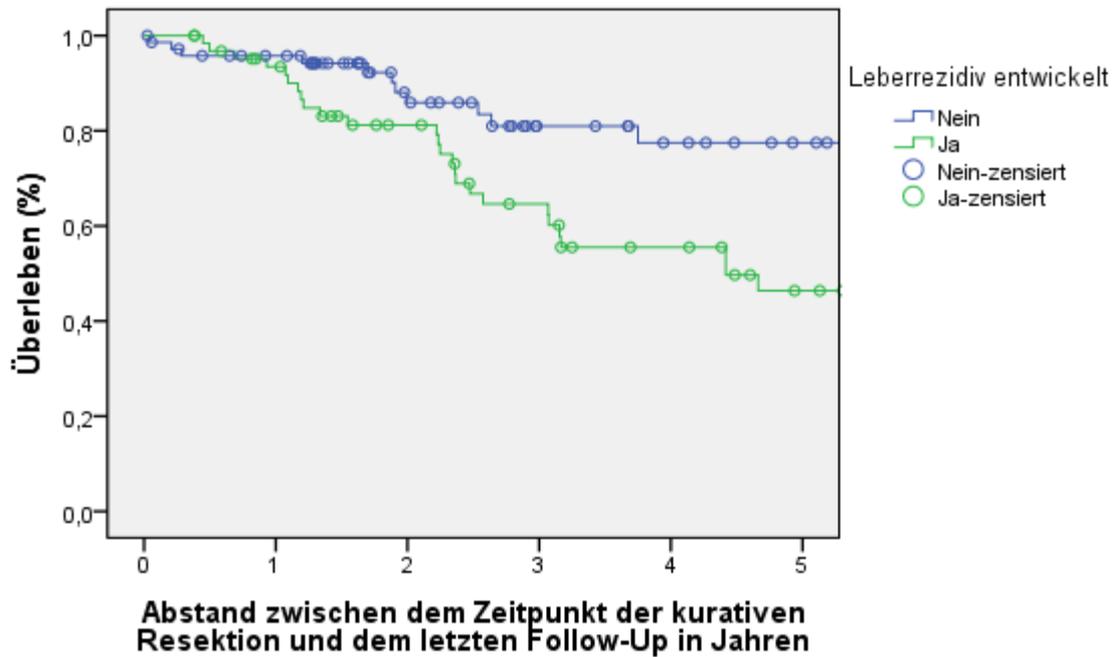


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse: Entwicklung eines Leberrezidivs

3 Ergebnisse

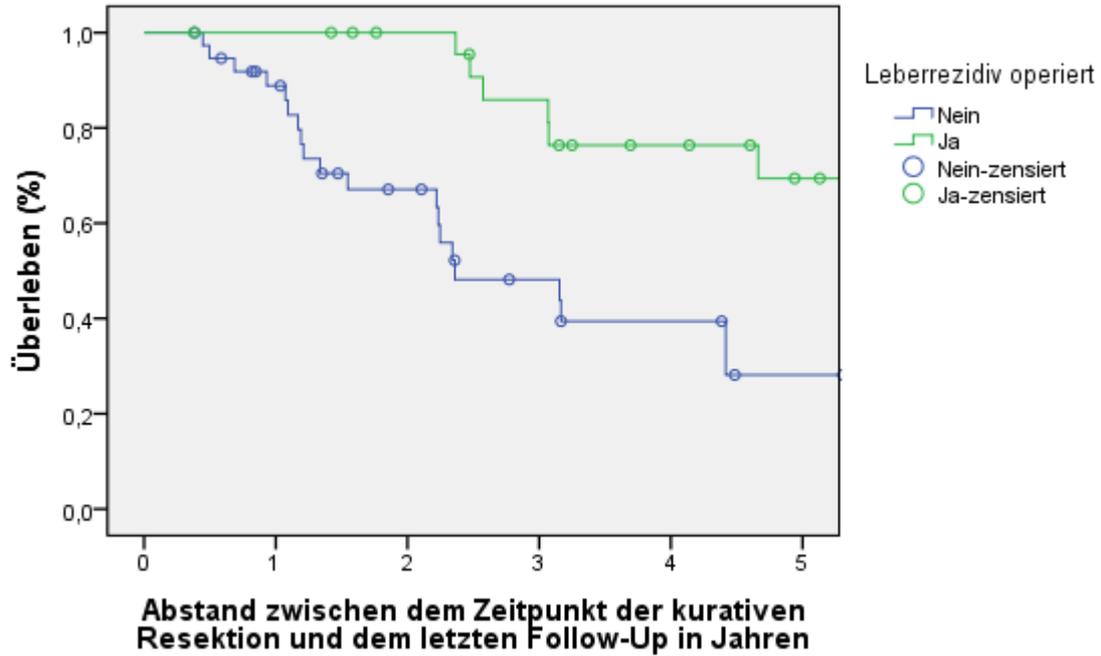


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse: Operation des Leberrezidivs

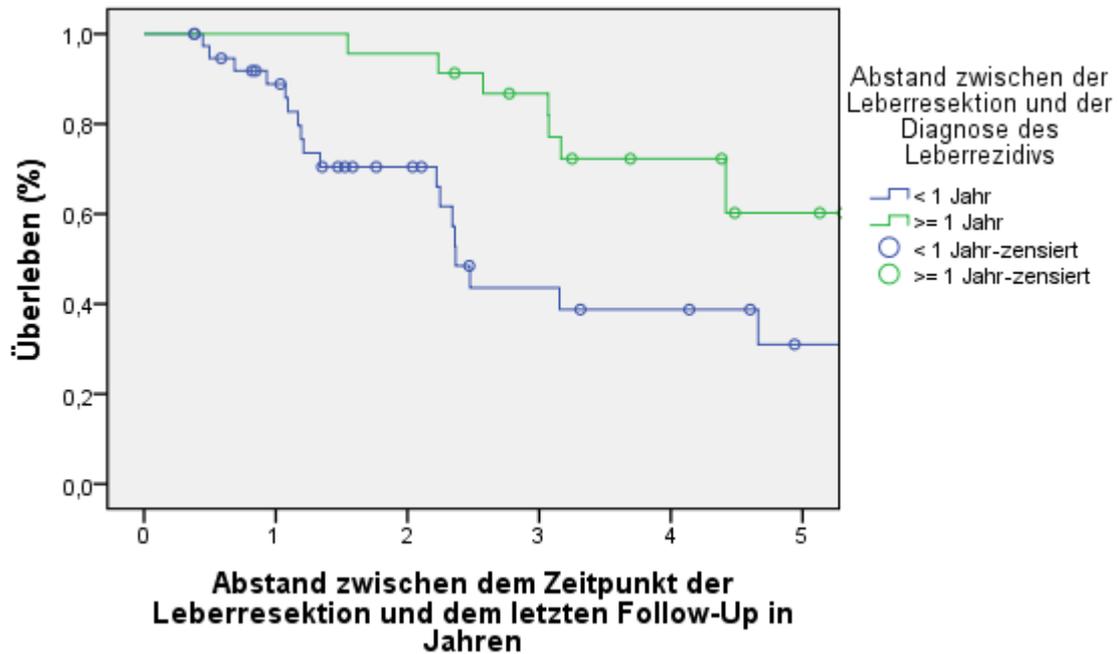


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse: Frühe Leberrezidive im Vergleich mit späten Leberrezidiven

Tabelle 34: Kaplan-Meier-Analyse: Leberrezidive

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
LEBERMETASTASENREZIDIV ENTWICKELT (n=137)				
Ja	64	64,6	46,4	0,001
Nein	73	81,0	77,5	
LEBERMETASTASENREZIDIV OPERIERT (n=64)				
Ja	26	85,9	69,4	0,004
Nein	38	48,2	28,2	
ZEITPUNKT DER DIAGNOSE DES LEBERREZIDIVS (n=62)				
<1 Jahr	39	43,6	31,0	0,020
>=1 Jahr	23	86,7	60,2	

3.3.11 Einfluss extrahepatischer Manifestation

Der Einfluss extrahepatischer Manifestation auf das Gesamtüberleben zeigte folgende Ergebnisse. So wurde das 5-Jahres-Überleben der 53 Patienten, welche eine Lungenmetastasierung aufwiesen oder entwickelten, mit 63,5 % ermittelt. Patienten, bei denen keine Lungenmetastase diagnostiziert wurde, überlebten mit einem 5-Jahres-Überleben von 56,7 % erstaunlicherweise etwas kürzer. In der Überlebenskurve der Kaplan-Meier-Analyse verlaufen die beiden Variablen allerdings weitestgehend parallel. Der Unterschied der beiden Patientenkollektive war statistisch nicht signifikant ($p=0.836$; Abbildung 18 und Tabelle 35).

Wurde jedoch die Lungenmetastase operiert, ergab sich ein zum nicht operierten Vergleichskollektiv (mit Lungenmetastasen) signifikant besseres 5-Jahres-Überleben ($p=0,015$). Die 22 operierten Patienten zeigten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77,5 %, das Vergleichskollektiv mit 28 Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 36,5 % (Abbildung 19 und Tabelle 35).

16 der 22 resezierten Patienten entwickelten im Verlauf ein Lungenmetastasenrezidiv, nur 6 blieben im Verlauf innerhalb der Lunge rezidivfrei. Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben ($p=0,708$). Die Patienten mit Rezidiv wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 84,8 % auf, die Patienten ohne Rezidiv ein 5-Jahres-Überleben von 50,0 % (Tabelle 35).

3 Ergebnisse

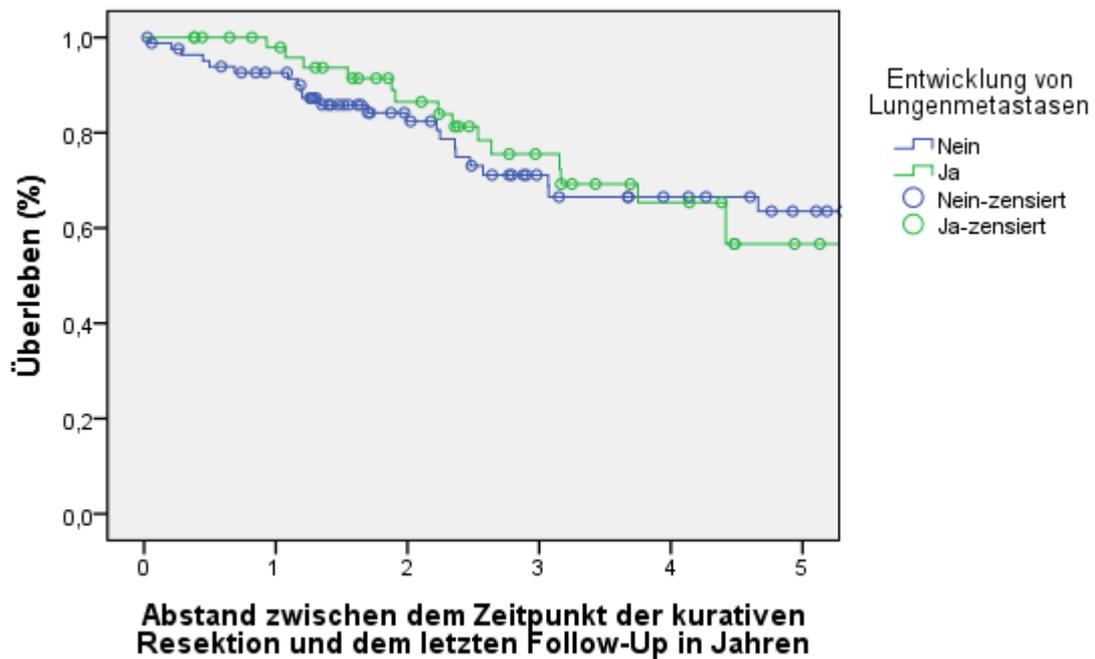


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse: Entwicklung von Lungenmetastasen (im radiologischen Befund)

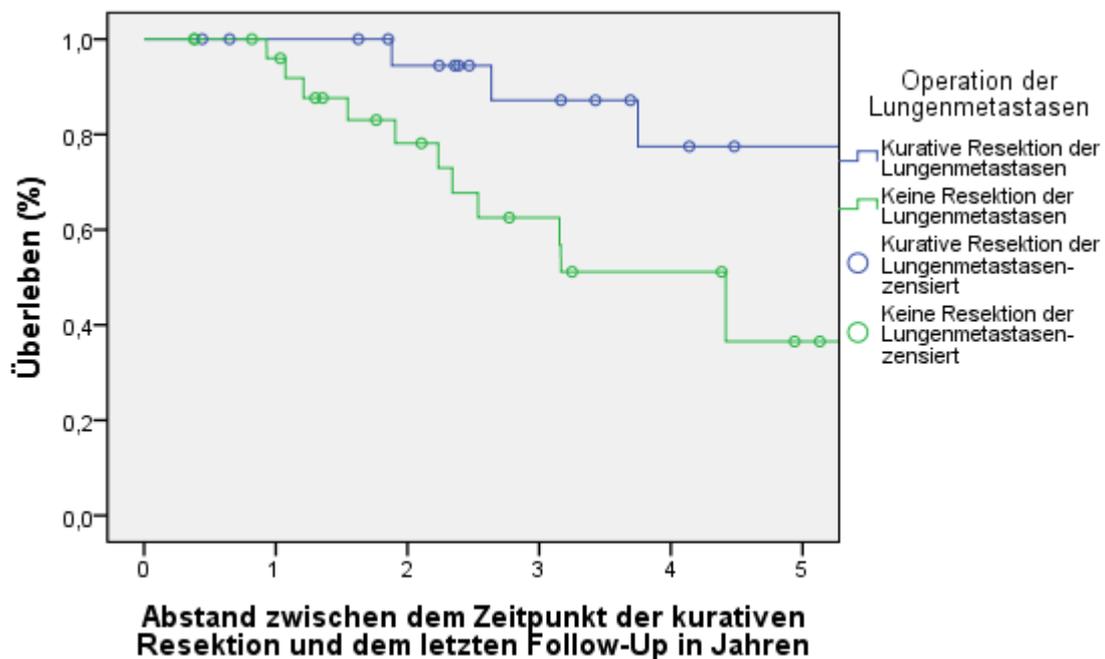


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse: Operation der Lungenmetastasen (ohne Teilresektionen)

3 Ergebnisse

Tabelle 35: Kaplan-Meier-Analyse: Lungenmetastasen

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-value (Log-Rank)
ENTWICKLUNG VON LUNGENMETASTASEN (IM RADIOLOGISCHEN BEFUND) (n=137)				
Ja	53	71,1	63,5	0,836
Nein	84	75,5	56,7	
OPERATION DER LUNGENMETASTASEN (OHNE TEILRESEKTIONEN) (n=50)				
Ja	22	87,2	77,5	0,015
Nein	28	62,5	36,5	
ENTWICKLUNG EINES LUNGENMETASTASENREZIDIVES (n=22)				
Ja	16	84,8	84,8	0,703
Nein	6	100,0	50,0	

Darüber hinaus wurde untersucht, ob der Zeitpunkt des Auftretens der Lungenmetastasen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten aufwies. Die Patienten wurden hierzu in ein „synchrones“ bzw. „metachrones“ Kollektiv aufgeteilt. Die sogenannten „synchronen“ Patienten wiesen die Lungenmetastasen schon vor oder zum Zeitpunkt der ersten Leberresektion auf. Die „metachronen“ Patienten entwickelten die Lungenmetastasen im Verlauf nach der ersten Leberresektion. 8 „synchronen“ Patienten konnten so mit einem 5-Jahres-Überleben von 80,0 % identifiziert werden. Die 45 „metachronen“ Fälle wiesen hingegen ein 5-Jahres-Überleben von 53,8 % auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,364$).

Folgende Patientenkollektive wurden separat miteinander verglichen: 22 Patienten, welche an ihren Lungenmetastasen kurativ reseziert wurden, mit den 84 Patienten, die keine Lungenmetastasen entwickelten. Interessanterweise überlebten die Patienten mit kurativer Lungenresektion nominell besser als das Vergleichskollektiv. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,211$; Tabelle 36).

47 Patienten entwickelten eine extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung. Diese wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 38,9 % auf. Die 90 Fälle im Vergleichskollektiv zeigten hingegen ein besseres 5-Jahres-Überleben von 75,9 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$; Abbildung 20 und Tabelle 37Tabelle 36).

3 Ergebnisse

Tabelle 36: Kaplan-Meier-Analyse: Lungenmetastasen Teil 2

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
ZEITLICHES AUFTRETEN DER LUNGENMETASTASEN (n=53)				
„Synchron“	8	80,0	80,0	0,364
„Metachron“	45	74,9	53,8	
OPERATION DER LUNGENMETASTASEN (OHNE TEILRESEKTIONEN) IM VERGLEICH MIT KEINER ENTWICKLUNG VON LUNGENMETASTASEN (n=50)				
Operation	22	87,2	77,5	0,211
Keine Lungenmetastasen	84	71,1	63,5	

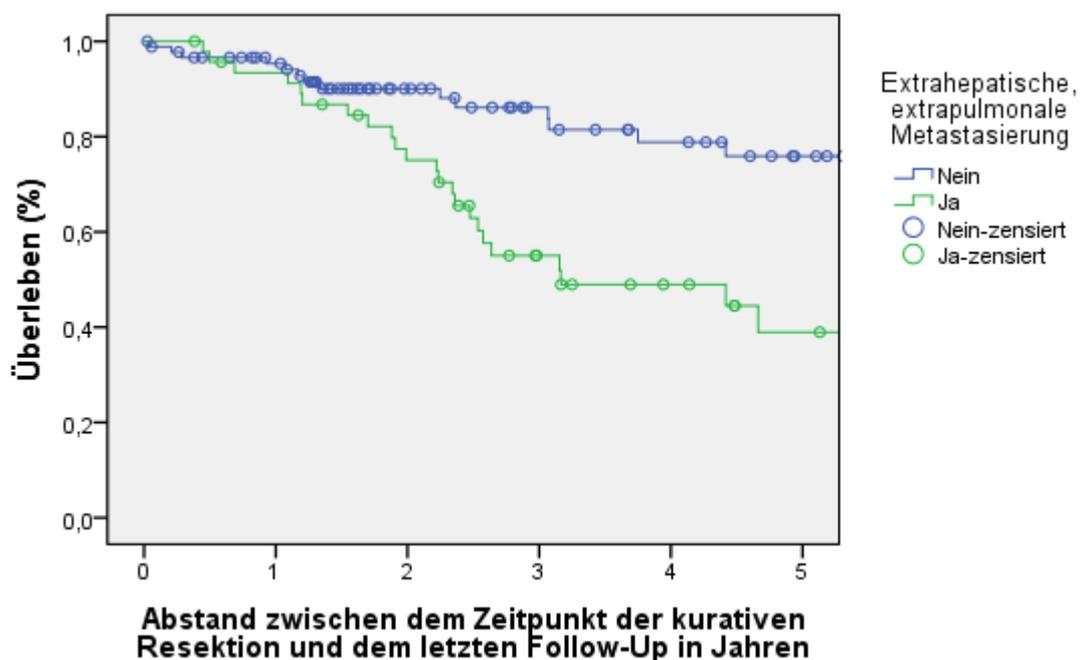


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung

Tabelle 37: Kaplan-Meier-Analyse: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung

	n	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	p-Wert (Log-Rank)
EXTRAHEPATISCHE, EXTRAPULMONALE METASTASIERUNG (n=137)				
Ja	47	55,1	38,9	<0,001
Nein	90	86,1	75,9	

4 Diskussion

Im Folgenden werden nun die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit kurativ resezierten Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom diskutiert. Ein besonderes Augenmerk gilt der sogenannten zweizeitigen Lebermetastasenresektion und dem gleichzeitigen Auftreten von extrahepatischen Metastasen, insbesondere der Behandlung von Lungenmetastasen.

4.1 Gesamtüberleben

Das 5-Jahres-Überleben des am Universitätsklinikum Würzburg untersuchten Patientenkollektivs mit kurativ resezierten Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom betrug 60,5 %, das 3-Jahres-Überleben lag bei 72,8 %. Damit lagen die Ergebnisse im oberen Bereich der Beobachtungen anderer Autoren. In der Literatur reichen die Werte für das 5-Jahres-Überleben von 16 % bis zu 74 %, für das 3-Jahres-Überleben von 29,7 % bis 80 %⁵⁴.

4.2 Allgemeine Einflussfaktoren auf das Überleben

Die berechneten Ergebnisse der verschiedenen Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten werden in diesem Abschnitt den Resultaten der Literatur der letzten Jahre gegenübergestellt und interpretiert.

4.2.1 Kurative Resektion im Vergleich mit abgebrochenem kurativen Behandlungsansatz

Patienten, bei denen die komplette Resektion aller Tumorherde nicht durchgeführt werden konnte, wiesen eine signifikant kürzere Überlebenszeit auf (16,0 % gegenüber 60,8 %). Diese Patienten waren ursprünglich für eine kurative Resektion geplant, konnten aber aufgrund der Krankheitsprogredienz oder eines R2-Resektatrandes nicht einer kurativen Resektion unterzogen werden. Somit befanden sich die Patienten nach abgebrochenem kurativem Behandlungsansatz im palliativen Stadium mit einem deutlich kürzeren 5-Jahres-Überleben. In der Literatur wird deshalb im Allgemeinen für einen chirurgischen

Behandlungsansatz für das metastasierte kolorektale Karzinom die komplette und somit kurative Resektion aller identifizierten Herde empfohlen⁶.

4.2.2 Einfluss von Geschlecht, BMI und Alter

Es konnte kein signifikanter Einfluss von Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, spiegelt sich auch in der Literatur wider³⁴. Auch der fehlende Einfluss des Body-Mass-Indexes stimmt mit den Ergebnissen in der Literatur überein. Mathur et al. wiesen nach hepatischen Resektionen eine erhöhte postoperative Komplikationsrate bei Übergewicht nach, konnten aber keinen Einfluss auf die postoperative Mortalität und das Langzeitüberleben demonstrieren⁷⁰.

Für den Einfluss des Alters auf das Überleben ergab sich kein signifikantes Ergebnis im Gesamtüberleben, wenn man den Median als Cut-Off zur Einteilung nahm (bei 65,57 Jahren; $p=0,066$). Auffällig war, dass eine große Anzahl von Patienten mit über 70 Jahren und somit in höherem Alter operiert wurde (36,5 % aller Patienten). In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse. Cook et al. verglichen das Outcome nach Lebermetastasenresektion von älteren Patienten mit jüngeren Patienten, indem sie den Cut-Off bei 75 Jahren zogen. Sie konnten feststellen, dass ältere Patienten zwar eine höhere perioperative Morbidität und 90-Tages-Mortalität – aber keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres-Überleben – aufwiesen²⁵. In einer Veröffentlichung von Adam et al. konnte zwar ein signifikanter Unterschied im 3-Jahres-Überleben bei einem Cut-Off von 70 Jahren gefunden werden. Das Ergebnis wurde aber als akzeptabel angesehen, sodass daraus keine Alterslimitierung für die Resektion von Lebermetastasen resultierte². Zudem scheint das nominelle Alter in der Prädiktion des Überlebens sowie der postoperativen Morbidität und Letalität im Vergleich zum ASA-Score eine nur untergeordnete Rolle zu spielen¹²².

4.2.3 Einfluss von Primarius, UICC-Stadium und N-Status

Der Vergleich der Patienten mit Kolon-Karzinom und Rektum-Karzinom im 5-Jahres-Überleben ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,295$). Diese

4 Diskussion

Beobachtung stimmt mit weiteren Veröffentlichungen überein^{11,89}. Unterschiede bestehen aber in der perioperativen und operativen Behandlung⁶⁵. Offenbar scheint dies aber keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten zu haben.

Vergleicht man den Einfluss der UICC-Stadien zum Zeitpunkt der Primärtumorresektion auf das Gesamtüberleben der Patienten, zeigt sich ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten im Stadium III im Vergleich zu den anderen UICC-Stadien. Das entspricht denjenigen Patienten, welche bei Tumorresektion des Primarius bereits regionale Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Im Vergleich von nodal-positiven Patienten mit nodal-negativen ergab sich somit ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben ($p=0,008$). Zu ähnlichen eindeutigen Ergebnissen kamen bereits mehrere Autoren^{10,37,60,64}. Darüber hinaus ist der Nodalstatus auch ein entscheidender Faktor in etablierten Prognosescores von Lebermetastasen, wie dem „Fong-Score“³³.

4.2.4 Einfluss der Eigenschaften der Lebermetastasen

Sowohl die Anzahl der Metastasen, der Zeitpunkt des Erstauftretens der Metastasierung (synchron oder metachron) als auch das Ausmaß der Metastasierung (unilobär oder bilobär) hatte in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Bei Betrachtung der Anzahl der Metastasen im Hinblick auf das Gesamtüberleben gibt es in der Literatur – je nach gewähltem Cut-Off – unterschiedliche Ergebnisse. Beispielsweise legen mehrere Autoren dar, dass Patienten mit mehr Metastasen ein statistisch signifikant schlechteres Outcome haben^{17,68}. Dahingegen zeigten unsere Patienten interessanterweise ein ähnliches Outcome, unabhängig von der Anzahl der Metastasen ($p=0,635$). Vergleichbare Ergebnisse finden sich bei Arru et al¹¹. Nach Expertenkonsensus bedeutet eine höhere Anzahl von Metastasen keinesfalls eine Kontraindikation für eine chirurgische Resektion⁶.

Das Gesamtüberleben unserer Patientenkohorte war nicht abhängig vom Erstauftreten der Metastasierung ($p=0,731$). Dies stimmt mit den Ergebnissen mehrerer Veröffentlichungen überein^{19,114}. Tsai et al. legen allerdings dar, dass

4 Diskussion

das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit synchronen Metastasen signifikant verkürzt ist¹⁴.

Vergleicht man das Ausmaß der Metastasierung (unilobär oder bilobär), konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden ($p=0,479$). Ähnliche Ergebnisse liefern zum Beispiel Bolton et al. Sie verglichen das Gesamtüberleben von Patienten mit unilobären Lebermetastasen (insgesamt nicht mehr als 3 Metastasen) mit Patienten mit 4 oder mehr Metastasen oder bilobären Metastasen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben der beiden Kohorten²⁰. Sakamoto et al. untersuchten dagegen ein Kollektiv von 200 Patienten, wobei die unilobäre Kohorte ($n=123$) statistisch signifikant länger überlebte als die bilobäre Kohorte ($n=77$; $p=0,006$)⁹⁵. Unterschiede in der perioperativen Versorgung und der Auswahl der Kohorten können hier eine Rolle bei der Diskrepanz der Ergebnisse spielen.

4.2.5 Einfluss des Operationsverlaufs

In den vergangenen Jahren wurde immer wieder diskutiert, ob der Abstand der Metastasen zum Resektatrand eine Rolle im Überleben der Patienten spielt. Heutzutage sind Experten der Ansicht, dass der Abstand zum Resektatrand bei kolorektalen Metastasen nicht relevant ist, sofern eine R0-Resektion erreicht werden kann⁶. Beim Vergleich von Patienten mit histologischer R1-Resektion (Abstand zum Resektatrand 0 mm) zu Patienten mit R0-Resektion zeigen sich in der Literatur allerdings unterschiedliche Ergebnisse. In unserer Untersuchung ergab sich beispielsweise kein signifikanter Unterschied der beiden Kollektive ($p=0,226$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Eveno et al.³². Bei Angelsen et al. hingegen zeigt das Kollektiv mit R0-Resektion ein signifikant längeres 5-Jahres Überleben. Sie definierten eine R1-Resektion als weniger als 1 mm Abstand zum Resektatrand⁹. Ayez et al. gliederten die Patienten mit R1- bzw. R0-Resektion in ein Kollektiv mit neoadjuvanter und ohne neoadjuvante Chemotherapie auf. Wurde eine neoadjuvante Chemotherapie gegeben, zeigte sich keine Differenz im Gesamtüberleben der R0- bzw. R1-Resezierten, bei Patienten ohne Chemotherapie überlebte hingegen das Kollektiv mit R0-

4 Diskussion

Resektion signifikant länger¹³. Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte somit auf die unterschiedliche Definition von R1-Resektionen und das perioperative Management zurückzuführen sein.

Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte in unserer Kohorte der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten während der Operation ($p=0,004$). Auch Schiergens et al. untersuchten den Einfluss der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und kamen zu dem Ergebnis, dass die Patientengruppe ohne Transfusion länger überlebte, der Unterschied jedoch nicht signifikant war ($p=0,08$). Allerdings kam es zu einem verkürzten krankheitsfreien Überleben bei der Kohorte, die Transfusionen erhielt¹⁰¹. Ebenso unterstrichen Kooby et al. das verschlechterte Gesamtüberleben für Patienten (hier statistisch signifikant), die perioperativ Bluttransfusionen erhielten. Die Gabe von Bluttransfusionen schloss allerdings einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach der Operation und jegliche Blutprodukte mit ein. Kooby et al. führen dies unter anderem auf die immunsuppressive Wirkung von Blutprodukten und deren Inhaltsstoffen – wie z.B. Chelatbildnern zurück⁶⁰.

4.2.6 Ein- und zweizeitiges Verfahren im Vergleich

In unserer Untersuchung zeigte das Kollektiv mit vollendeter zweizeitiger Leberresektion überraschenderweise trotz einer vermeintlich ausgedehnteren Metastasierung ein besseres Gesamtüberleben als die Patienten mit einzeitiger Resektion von Lebermetastasen. Das Ergebnis war zwar aufgrund des kleinen zweizeitigen Patientenkollektivs ($n=13$) nicht signifikant ($p=0,369$) und das Follow-Up der zweizeitig Operierten war aufgrund der neuartigen Operationsmethode relativ kurz. Dennoch machten mehrere Autoren ähnliche Beobachtungen: So überlebten die Patienten mit ein- oder zweizeitiger Resektion in der Untersuchung mehrerer Autoren vergleichbar lange^{24,115,121}. Das Ergebnis ist insofern bemerkenswert, da bei der zweizeitigen Leberresektion 2 kurz aufeinanderfolgende Operationen durchgeführt werden, mehr Lebergewebe entnommen wird, die Patienten mehr Blutverlust erleiden und initial eine größere Tumorlast besitzen als die einzeitig Resezierten. Dies kann man an den Ergebnissen in Kapitel 3.1.6 gut nachvollziehen. Auf der anderen Seite sind die

4 Diskussion

Patienten, die für eine zweizeitige Operation in Betracht gezogen werden trotz der fortgeschrittenen Tumorerkrankung, ein streng ausgewähltes Kollektiv, das in gutem Allgemeinzustand sein und eine Aussicht auf eine kurative Resektion haben muss.

In unserer Untersuchung wurde bei 3 Patienten die zweizeitige Operation bereits nach der ersten Operation abgebrochen, da bei diesen Patienten ein Tumorprogress festgestellt wurde, welche eine kurativ-intendierte Resektion nicht mehr möglich erscheinen ließ. Diese Patienten starben alle innerhalb von 2 Jahren. Hiermit wird deutlich, dass dieses Verfahren nur bei kompletter Tumorsektion eine Aussicht auf Erfolg haben kann und im Falle einer Tumorprogression eine ungünstige Tumorbiologie zum Ausdruck bringt. Mehrere Autoren machten vergleichbare Beobachtungen^{55,77,115,121}. Bei Narita et al. hatten beispielsweise die Patienten, bei denen die zweizeitige Resektion nicht vollendet werden konnte, ein 5-Jahres-Überleben von 0 %. Das entsprach 23,75 % der Patienten des gesamten Kollektivs mit der Intention zur zweizeitigen Leberresektion (zum Vergleich in unserem Kollektiv 18,75 %)⁷⁷.

4.2.7 Einfluss der Tumormarker

Präoperative CEA- und CA-19-9-Werte hatten in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p=0,348$ bzw. $p=0,179$). In der Vergangenheit wurde immer wieder diskutiert, welche Aussagekraft die Tumormarker CEA und CA-19-9 in der Diagnostik, Therapie und Prognose für das kolorektale Karzinom haben. Die Bestimmung von CEA wird bei der Tumornachsorgeuntersuchung und damit für die Detektion potentieller Tumorrezidive eingesetzt, allerdings wird die Zuverlässigkeit der Methode wegen niedriger Sensitivität und fraglicher Reduktion der Mortalität in Frage gestellt¹⁰⁵. Auch wurde von mehreren Autoren die Relevanz der perioperativen CEA-Werte als prognostischer Marker diskutiert. So wurde von mehreren Autoren beschrieben, dass die Reduktion des CEA-Wertes nach der Metastasenresektion einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. In mehreren Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass diese Patienten signifikant länger überleben als Patienten mit gleichbleibenden oder erhöhten

4 Diskussion

postoperativen CEA-Werten^{80,82}. Aufgrund mangelnder Daten konnten in unserem Kollektiv lediglich die präoperativen CEA-Werte bestimmt werden. Neoadjuvante Chemotherapie oder bereits durchgeführte Resektionen des Primarius könnten die initialen Werte des Tumormarkers verändert haben. Dieser Umstand wurde registriert, aber in der Erhebung nicht berücksichtigt. Andere Autoren kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, ob erhöhte präoperative CEA-Werte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Ahmad et al. wiesen keinen signifikanten Zusammenhang nach, während hingegen Bakalacos et al. signifikante Ergebnisse erhielten. Es wurden jeweils verschiedene Cut-Offs für die CEA-Werte ausgewählt^{7,14}. Auch bezüglich des Tumormarkers CA-19-9 existieren Veröffentlichungen, in den präoperativ erhöhte Werte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten^{15,56}. Dies zeigte sich in unserem Kollektiv nicht.

4.2.8 Einfluss der Chemotherapien

Der Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie hatte in unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,507$). Die Gabe adjuvanter Chemotherapie zeigte jedoch eine Tendenz zu einem verbesserten Gesamtüberleben, erreichte aber ebenso keine statistische Signifikanz ($p=0,053$). Die Indikationen, Kontraindikationen und verschiedenen Schemata für neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien sind sehr komplex. Für eine genauere Analyse wäre es ebenso von Bedeutung zu eruieren, warum gewisse Patienten keine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Dies kann von Ablehnung, fehlender Indikation, Unverträglichkeit über einen schlechten Allgemeinzustand bis zum Tumorprogress mehrere verschiedene Gründe haben. Dies würde den Rahmen dieser Arbeit jedoch übersteigen.

In einer Metaanalyse von Wieser et al. aus dem Jahre 2010 wurde untersucht, ob die perioperative Chemotherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Die meisten Studien, die dort zusammengetragen wurden, untersuchten jedoch lediglich adjuvante Chemotherapien. Lediglich eine Studie prüfte ein kombiniert neoadjuvantes und adjuvantes Therapieschema. Insgesamt

konnten Wieser et al. keinen Vorteil der Gabe von Chemotherapie gegenüber chirurgischem Vorgehen alleine auf das Gesamtüberleben nachweisen¹²³.

Mitry et al. hingegen konnten einen marginalen Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit erhaltener adjuvanter Chemotherapie darlegen⁷⁵. Auf jeden Fall ist die Datenlage zur Effektivität adjuvanter Chemotherapien nicht eindeutig. Aufgrund ständig wechselnder, neuer Therapieschemata sind randomisiert prospektive Studien mit entsprechendem Nachbeobachtungszeitraum selten oder wurden vorzeitig abgebrochen⁸⁶. In unserem Fall ist ein Teil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie wegen Tumorprogress oder Chemotherapie-Unverträglichkeit aus dem Therapieregime ausgeschieden. Deswegen ist die Aussagekraft unseres Patientenkollektives im Hinblick auf die adjuvanten Chemotherapien nur eingeschränkt verwendbar.

Vor allem Patienten mit initial irresektablen Lebermetastasen können von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, sodass im Verlauf eine kurativ-intendierte Resektion nach Abschluss der Therapie möglich wird. Jedoch berichteten Cauchy et al., dass das operative Risiko und die Rezidivrate bei diesen Patienten erhöht ist²³. Bei unserer Datenerhebung unterschieden wir jedoch nicht, ob eine neoadjuvante Therapie bei initial resektablen oder irresektablen Metastasen durchgeführt wurde. Deshalb ist auch hier die Interpretationskraft der erhobenen Daten etwas eingeschränkt.

4.3 Postoperativer Verlauf der Patienten

In unserem Patientenkollektiv untersuchten wir die Rezidivrate nach der kurativen Resektion. Nach 5 Jahren waren 32,8 % der Patienten ohne Rezidiv, das letzte Tumorrezidiv trat nach 5,29 Jahren auf. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Langzeituntersuchungen, die mit der Interpretation sogar soweit gingen, von einer Heilung der Patienten zu sprechen: Tomlinson et al. definieren Heilung, wenn die Patienten 10 Jahre nach der Leberresektion tumorfrei überlebt haben. Ein Drittel der 5-Jahres-Überlebenden verstarben noch im weiteren Verlauf innerhalb der nächsten 5 Jahre an ihrer Krebserkrankung¹¹³. Weitere Autoren haben 10 Jahre als Grenze für die Definition der Heilung festgelegt, da danach nur noch extrem selten Rezidive auftreten^{88,118}.

Bereits mehrere Autoren konnten belegen, dass eine erneute Operation bei einem Lebermetastasenrezidiv einen Benefit aufweisen kann^{8,51,120}. In unserem Fall überlebten die Patienten, welche an ihrem Rezidiv operiert wurden, mit einem hervorragenden 5-Jahres-Überleben von 69,4 % und damit statistisch signifikant besser als die Patienten, an denen keine Operation trotz Rezidiventwicklung durchgeführt wurde. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass die meisten der Patienten, an denen keine zweite Operation durchgeführt wurde, zumeist wegen des Ausmaßes ihres intrahepatischen Tumorprogresses, extrahepatischer Manifestation oder anderer Gründe inoperabel waren. Somit sind diese beiden Gruppen nicht miteinander vergleichbar.

Von Bedeutung für das Gesamtüberleben in unserem Fall war auch der Zeitpunkt des Rezidivs. Trat es innerhalb eines Jahres nach der Leberresektion auf, überlebten diese Patienten signifikant schlechter als das Vergleichskollektiv. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur: Viganò et al. legten dar, dass das frühe Auftreten eines Rezidives mit einem signifikant schlechterem Gesamtüberleben einherging, unabhängig davon, ob eine erneute Resektion durchgeführt wurde. Allerdings wurde hier ein früheres Rezidiv als 6 Monate nach der kurativen Primärresektion definiert¹¹⁷. Auch Liu et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Eine erneute Resektion – sofern dies mit kurativer Intention möglich ist – wird daher auch bei frühen Rezidiven eindeutig empfohlen⁶⁶.

4.4 Einfluss extrahepatischer Manifestation auf das Überleben

Dass die Resektion von pulmonalen Metastasen einen Überlebensvorteil bringt, ist bereits bekannt^{41,58}. Darüber hinaus finden sich mehrere Veröffentlichungen mit zufriedenstellenden Langzeitergebnissen, die die Resektion von Lungen- und Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom untersucht haben^{74,96,106}. Nichtsdestotrotz wurde eine vorangegangene Leberresektion als negativer prädiktiver Marker für das Outcome nach Lungenmetastasenresektion angesehen⁶³.

4 Diskussion

In unserem Fall konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, bei denen eine Lungenmetastasenresektion durchgeführt wurde, signifikant besser überlebten als solche Patienten mit Lungenmetastasen, bei denen keine Resektion durchgeführt wurde. Das 5-Jahres-Überleben in unserem Kollektiv war besser als in der Vergleichsliteratur^{40,63}. Das kann an verschiedenen Faktoren liegen: Ein Selektionsbias ist möglich, allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen identifiziert werden. Ein weiterer Grund könnte sein, dass viele unserer Patienten bereits mit moderner multimodaler Chemotherapie behandelt wurden, im Unterschied zu den vorhandenen, älteren Veröffentlichungen⁶³.

Trotzdem ist die Entwicklung von Rezidiven nach der Resektion von Lungenmetastasen verhältnismäßig häufig (72,7 %). Vergleichbar äußern sich auch Kim et al. in ihrer Veröffentlichung⁵⁸. Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen solchen Patienten, die ein Rezidiv entwickeln und jenen ohne Rezidiv, findet sich aber nicht ($p=0,708$).

Eine Einschränkung in der Beurteilung der beiden Patientengruppen ist, dass wir lungenresezierte Patienten mit Patienten verglichen, bei denen Lungenmetastasen aufgrund von sich vergrößernden oder neu identifizierten Läsionen im CT-Befund identifiziert wurden. Retrospektiv kann man so nur teilweise beurteilen, warum einige Patienten keine Resektion erhielten, obgleich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Metastasen oder anderer Faktoren festgestellt wurden. Da Lungenmetastasen mit einer Größe von weniger als 3 cm normalerweise nicht durch eine Lungenbiopsie bestätigt werden, gibt es keine Sicherheit, dass alle nicht-resezierten Patienten tatsächlich Lungenmetastasen aufwiesen. Nichtsdestotrotz sind die Gruppen vergleichbar, da Anzahl und Auftreten von extrapulmonalen und extrahepatischen Metastasen ähnlich waren.

Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die im Verlauf Lungenmetastasen entwickelten, ein vergleichbares Gesamtüberleben aufwiesen wie Patienten ohne Lungenmetastasierung. Vergleich man die Patienten mit Lungenresektion mit den Patienten ohne Lungenmetastasen, gab

4 Diskussion

es sogar eine Tendenz, dass Erstere besser überlebten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bereits bei Brouquet et al. und Riquet et al.^{21,91}. Mögliche Erklärungen dafür sind, dass die Entwicklung von einzelnen oder resektablen multiplen Lungenmetastasen einer günstigen Tumorbiologie entspricht.

Fortgeschrittene Peritonealkarzinosen oder Knochenmetastasen können nicht kurativ reseziert werden, deshalb überlebten Patienten mit extrapulmonalen und extrahepatischen Metastasen in unserer Analyse schlechter als Patienten ohne diese. Ähnliche Beobachtungen machten auch Pfannschmidt et al.: In einer Untersuchung von Patienten mit Lungenmetastasenresektion waren extrathorakale Metastasen ein negativer prognostischer Marker⁸⁴.

In der Zusammenschau der Ergebnisse hat die extrapulmonale Metastasierung, sei sie in der Leber oder extrahepatisch lokalisiert, einen deutlich größeren Einfluss auf das Überleben als die pulmonale Metastasierung selbst. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit diffusen irresektablen pulmonalen Metastasen, aber resektablen Lebermetastasen, könnte somit eine Resektion der Lebermetastasen mit anschließender multimodaler Chemotherapie erwogen werden. Auch mit diesem nicht-kurativen Ansatz könnte möglicherweise ein besseres Outcome für dieses streng ausgewählte Patientenkollektiv erzielt werden. Hwang et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, dass eine hepatische Resektion sogar im Rahmen extrahepatischer Metastasierung zu einem besseren Outcome führen kann. Besonders die hepatische Resektion bei vorliegender alleiniger extrahepatischer Metastasierung in der Lunge habe das beste Outcome⁵⁰. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Adam et al.³. Zur weiteren Beurteilung und Ausführung dieser Möglichkeit ist allerdings weitere Forschung mit größeren Patientenkollektiven und prospektivem Ansatz notwendig. Außerdem sollten die neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapieschemata für diese Patienten im Rahmen weiterer Forschung optimiert werden.

5 Zusammenfassung

Aus dieser umfassenden Analyse der Resektion von Leber- und Lungenmetastasen bei zugrundeliegendem kolorektalem Karzinom lassen sich einige wichtige Schlussfolgerungen ziehen:

Es konnte gezeigt werden, dass die Resektion von sowohl Lungen- als auch Lebermetastasen zu einem im Vergleich zum konservativen Vorgehen deutlich verbessertem Langzeitüberleben führt und daher – wenn möglich – immer in Betracht gezogen werden sollte. Insbesondere ein fortgeschrittenes Alter ist bei gutem Allgemeinzustand des Patienten kein Hindernis für eine Operation. Interessanterweise überlebten Patienten mit vermehrtem Einsatz von Blutprodukten deutlich schlechter.

Es konnte dargelegt werden, dass der neue Ansatz des zweizeitigen Resektionsverfahrens von Lebermetastasen für ein sorgfältig ausgewähltes Patientenkollektiv mit einem sehr guten Langzeitüberleben verbunden ist.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die Entwicklung von zusätzlichen resektablen Lungenmetastasen bei zugrundeliegender Lebermetastasierung per se keinen negativen prognostischen Marker darstellt.

Diese Beobachtungen sollen multidisziplinäre Tumorkonferenzen dazu ermutigen, alle Patienten mit resektablen synchronen und metachronen hepatischen und pulmonalen Metastasen und bei denen es Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen erlauben, für einen kurativen chirurgischen Eingriff vorzuschlagen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-1280. doi:10.1245/s10434-006-9045-5.
2. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010;97(3):366-376. doi:10.1002/bjs.6889.
3. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Concomitant Extrahepatic Disease in Patients With Colorectal Liver Metastases: When Is There a Place for Surgery? *Ann Surg*. 2011;253(2):349-359. doi:10.1097/SLA.0b013e318207bf2c.
4. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-Stage Hepatectomy: A Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors. *Ann Surg*. 2000;232(6):777-785.
5. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ de, et al. Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1829-1835. doi:10.1200/JCO.2008.19.9273.
6. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey J-N. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 2013;15(2):91-103. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00557.x.
7. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg*. 2007;142(6):526-532. doi:10.1001/archsurg.142.6.526.
8. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey J-N. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB*. 2011;13(11):774-782. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00370.x.
9. Angelsen J-H, Horn A, Eide GE, Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J Surg Oncol*. 2014;12:127. doi:10.1186/1477-7819-12-127.
10. Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. *Surgery*. 2008;143(6):706-714. doi:10.1016/j.surg.2008.02.004.
11. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, et al. Analysis of Prognostic Factors Influencing Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic

- Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2008;32(1):93-103. doi:10.1007/s00268-007-9285-y.
12. Assumpcao L, Choti MA, Gleisner AL, et al. Patterns of Recurrence Following Liver Resection for Colorectal Metastases. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2008;143(8):743-750. doi:10.1001/archsurg.143.8.743.
 13. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, et al. Outcome of Microscopic Incomplete Resection (R1) of Colorectal Liver Metastases in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1618-1627. doi:10.1245/s10434-011-2114-4.
 14. Bakalakos E, Burak Jr. W, Young D, Martin Jr. E. Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg.* 1999;177(1):2-6. doi:10.1016/S0002-9610(98)00303-1.
 15. Basbug M, Arikanoglu Z, Bulbuller N, et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(106):400-405.
 16. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jönsson P-E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* 1981;141(5):586-589. doi:10.1016/0002-9610(81)90057-X.
 17. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Optimal cut-off value for the number of colorectal liver metastases: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2014;21(3):169-175. doi:10.1002/jhbp.58.
 18. Birth M, Bläker H, Bruch H-P, et al. *Lebermetastasen.* 2. Auflage. Bremen; London; Boston, Mass.: Uni-Med, Bremen; 2010.
 19. Bockhorn M, Frilling A, Frühauf NR, et al. Survival of Patients with Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases—is there a Difference? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8):1399-1405. doi:10.1007/s11605-008-0508-9.
 20. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival After Resection of Multiple Bilobar Hepatic Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Surg.* 2000;231(5):743-751.
 21. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved Survival after Resection of Liver and Lung Colorectal Metastases Compared with Liver-Only Metastases: A Study of 112 Patients with Limited Lung Metastatic Disease. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):62-69. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.001.

22. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006;93(8):1001-1006. doi:10.1002/bjs.5386.
23. Cauchy F, Faivre S, Belghiti J. Surgical Results after Downstaging of Initially Marginal or Non-Resectable Liver Metastases. *Dig Dis*. 2012;30(s2):143-149. doi:10.1159/000342048.
24. Chun YS, Vauthey J-N, Ribero D, et al. Systemic Chemotherapy and Two-Stage Hepatectomy for Extensive Bilateral Colorectal Liver Metastases: Perioperative Safety and Survival. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1498-1505. doi:10.1007/s11605-007-0272-2.
25. Cook EJ, Welsh FKS, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1210-1216. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.02946.x.
26. Couinaud C. *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson; 1957.
27. Damiens K, Ayoub JPM, Lemieux B, et al. Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. *Curr Oncol*. 2012;19(5):254-258. doi:10.3747/co.19.1048.
28. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Effect on Outcome of Recurrence Patterns After Hepatectomy for Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1096-1103. doi:10.1245/s10434-010-1409-1.
29. Eadens MJ, Grothey A. Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(3):168-176. doi:10.1007/s11912-011-0157-0.
30. Elias D, Baton O, Sideris L, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2005;90(1):36-42. doi:10.1002/jso.20237.
31. Elias D, Ouellet J-F, de Baère 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):294-299. doi:10.1067/msy.2002.120234.
32. Eveno C, Karoui M, Gayat E, et al. Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections. *HPB*. 2013;15(5):359-364. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00581.x.
33. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(2):208-217. doi:10.1097/01.SLA.0000048447.16651.7B.

34. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 1999;230(3):309.
35. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int*. 2010;23(7):679-685. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x.
36. Foss A, Lerut JP. Liver transplantation for metastatic liver malignancies. [Miscellaneous Article]. *Curr Opin Organ Transplant June 2014*. 2014;19(3):235-244. doi:10.1097/MOT.0000000000000086.
37. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to Neoadjuvant Chemotherapy Does Not Predict Overall Survival for Patients With Synchronous Colorectal Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1844-1851. doi:10.1245/s10434-009-0348-1.
38. Garcia-granero E, Frasson M, Pous S, Cervantes A. T4a and T4b Colorectal Cancer: What Does This Mean Nowadays? *Dis Colon Rectum*. 2012;55(11). doi:10.1097/DCR.0b013e31826915d8.
39. Gold JS, Are C, Kornprat P, 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 January 2008*. 2008;247(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0b013e3181557e47.
40. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, et al. Survival after Lung Metastasectomy in Colorectal Cancer Patients with Previously Resected Liver Metastases. *World J Surg*. 2011;36(2):386-391. doi:10.1007/s00268-011-1381-3.
41. Goonerante D, Gray C, Lim M, et al. Survival outcome in New Zealand after resection of colorectal cancer lung metastases. *ANZ J Surg*. 2013;83(12):959-962. doi:10.1111/ans.12012.
42. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008;8:120. doi:10.1186/1471-2407-8-120.
43. Grundmann R, Hermanek P, Merkel S, et al. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralblatt Für Chir*. 2008;133(3):267-284. doi:10.1055/s-2008-1076796.
44. Guzzetti E, Pulitanò C, Catena M, 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):503-507. doi:10.1002/jso.20979.

45. Gwak JH, Oh B-Y, Lee RA, Chung SS, Kim KH. Clinical Applications of Radio-Frequency Ablation in Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctology*. 2011;27(4):202-210. doi:10.3393/jksc.2011.27.4.202.
46. de Haas RJ, Wicherts DA, Adam R. Resection of Colorectal Liver Metastases with Extrahepatic Disease. *Dig Surg*. 2008;25(6):461-466. doi:10.1159/000184737.
47. Healey Jr. JE, Schroy PC. 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 Arch Surg*. 1953;66(5):599-616. doi:10.1001/archsurg.1953.01260030616008.
48. Heinrich S, Lang H. Liver metastases from colorectal cancer: Technique of liver resection. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):579-584. doi:10.1002/jso.23138.
49. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009;197(6):728-736. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.04.013.
50. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer*. doi:10.1016/j.ejca.2014.03.277.
51. Jong MC de, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat Curative Intent Liver Surgery is Safe and Effective for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Results from an International Multi-institutional Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2141-2151. doi:10.1007/s11605-009-1050-0.
52. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and Patterns of Recurrence Following Curative Intent Surgery for Colorectal Liver Metastasis: An International Multi-Institutional Analysis of 1669 Patients. *Ann Surg Sept 2009*. 2009;250(3):440-448. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b4539b.
53. Jung K-W, Won Y-J, Kong H-J, Oh C-M, Seo HG, Lee J-S. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2010. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2013;45(1):1-14. doi:10.4143/crt.2013.45.1.1.
54. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301. doi:10.2147/CLEP.S34285.
55. Karoui M, Vigano L, Goyer P, et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar

- synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(9):1354-1362. doi:10.1002/bjs.7128.
56. Kato H, Yamashita K, Kokuba Y, et al. Surgical Resection of Stage IV Colorectal Cancer and Prognosis. *World J Surg.* 2008;32(6):1130-1137. doi:10.1007/s00268-008-9535-7.
57. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the Frontiers of Surgical Therapy for Hepatic Colorectal Metastases: Is There a Limit? *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8490-8499. doi:10.1200/JCO.2004.00.6155.
58. Kim HK, Cho JH, Lee HY, Lee J, Kim J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: How many nodules, how many times? *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(20):6133-6145. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6133.
59. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo H-I. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(2):525-531. doi:10.3748/wjg.v20.i2.525.
60. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of Transfusions on Perioperative and Long-Term Outcome in Patients Following Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2003;237(6):860-870. doi:10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA.
61. Lahr CJ, Soong SJ, Cloud G, Smith JW, Urist MM, Balch CM. A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1983;1(11):720-726.
62. Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AEM, Verheij J, IJzermans JNM, Verhoef C. Anatomical Versus Nonanatomical Resection of Colorectal Liver Metastases: Is There a Difference in Surgical and Oncological Outcome? *World J Surg.* 2011;35(3):656-661. doi:10.1007/s00268-010-0890-9.
63. Landes U, Robert J, Perneger T, et al. Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surg.* 2010;10:17. doi:10.1186/1471-2482-10-17.
64. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* 2003;90(9):1131-1136. doi:10.1002/bjs.4202.
65. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL,

- <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 29.07.2015].
66. Liu W, Yan X, Wang K, et al. [Risk factor analysis of early recurrence after resection of colorectal liver metastasis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg.* 2015;18(11):1098-1101.
 67. Lokich J, Ellenberg S, Gerson B, Knox WE, Zamcheck N. Plasma clearance of carcinoembryonic antigen following hepatic metastatectomy. *J Clin Oncol.* 1984;2(5):462-465.
 68. Malik HZ, Hamady ZZR, Adair R, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2007;33(4):468-473. doi:10.1016/j.ejso.2006.09.030.
 69. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2006;244(2):254-259. doi:10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
 70. Mathur AK, Ghaferi AA, Osborne NH, et al. Body Mass Index and Adverse Perioperative Outcomes Following Hepatic Resection. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(8):1285-1291. doi:10.1007/s11605-010-1232-9.
 71. Mavros MN, Hyder O, Pulitano C, Aldrighetti L, Pawlik TM. Survival of patients operated for colorectal liver metastases and concomitant extra-hepatic disease: External validation of a prognostic model. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):481-485. doi:10.1002/jso.23260.
 72. Meyners T, Heisterkamp C, Kueter J-D, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2010;10:582. doi:10.1186/1471-2407-10-582.
 73. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966;112(3):337-347. doi:10.1016/0002-9610(66)90201-7.
 74. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes after Resection of Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg.* 2007;205(2):231-238. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.039.
 75. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4906-4911. doi:10.1200/JCO.2008.17.3781.
 76. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung

- metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-1388. doi:10.1136/gut.2010.211557.
77. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2011;98(10):1463-1475. doi:10.1002/bjs.7580.
78. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208-1215. doi:10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
79. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Liver Resection for Primarily Unresectable Colorectal Metastases Downsized by Chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(3):318-324. doi:10.1007/s11605-006-0070-2.
80. Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, et al. Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases: A prospective study. *Arch Surg*. 2008;143(12):1150-1158. doi:10.1001/archsurg.143.12.1150.
81. Pang YY, Strasberg SM. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB*. 2002;4(2):99-100. doi:10.1080/136518202760378489.
82. Park Y-A, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic Effect of Perioperative Change of Serum Carcinoembryonic Antigen Level: A Useful Tool for Detection of Systemic Recurrence in Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(5):645-650. doi:10.1245/ASO.2006.03.090.
83. Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, Judd ES, Dockerty MB. The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg*. 1964;108(6):826-829. doi:10.1016/0002-9610(64)90041-8.
84. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):324-338. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.093.
85. van der Pool AEM, Damhuis RA, IJzermans JNM, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. 2012;14(1):56-61. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02539.x.
86. Power DG, Kemeny NE. Role of Adjuvant Therapy After Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2300-2309. doi:10.1200/JCO.2009.26.9340.

87. Pox C, Schmiegel W. Das kolorektale Karzinom. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(05):193-206. doi:10.1055/s-0033-1359874.
88. Pulitanò C, Castillo F, Aldrighetti L, et al. What defines “cure” after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB.* 2010;12(4):244-249. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00155.x.
89. Rees MM, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke TF, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. *Ann Surg January 2008.* 2008;247(1):125-135. doi:10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2.
90. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency Ablation vs. Resection for Hepatic Colorectal Metastasis: Therapeutically Equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009;13(3):486-491. doi:10.1007/s11605-008-0727-0.
91. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary Resection for Metastases of Colorectal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2):375-380. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.10.005.
92. Robert Koch-Institut, ed. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010.
93. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. 2013.
94. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE. *J Exp Med.* 1920;31(5):609-632.
95. Sakamoto Y, Fujita S, Akasu T, et al. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?—an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol.* 2010;102(7):784-788. doi:10.1002/jso.21721.
96. Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. Surgical Outcomes After Resection of Both Hepatic and Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2012;36(11):2708-2713. doi:10.1007/s00268-012-1708-8.
97. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does Anatomic Versus Nonanatomic Resection Affect Recurrence and Survival in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Liver Metastasis? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):379-384. doi:10.1245/s10434-008-0218-2.
98. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chir.* 2001;72:113-124.

99. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71. doi:10.1007/BF00316981.
100. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993;306(6880):752-755.
101. Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch K-W, Thasler WE. Impact of Perioperative Allogeneic Red Blood Cell Transfusion on Recurrence and Overall Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: *Dis Colon Rectum.* 2015;58(1):74-82. doi:10.1097/DCR.0000000000000233.
102. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):104-117. doi:10.3322/caac.21220.
103. 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;94(7):982-999. doi:10.1038/sj.bjc.6603033.
104. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley & Sons; 2011.
105. Sørensen CG, Karlsson WK, Pommergaard H-C, Burcharth J, Rosenberg J. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence – A systematic review. *Int J Surg.* 2016;25:134-144. doi:10.1016/j.ijso.2015.11.065.
106. Sourrouille I, Mordant P, Maggiori L, et al. Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol.* 2013;108(4):220-224. doi:10.1002/jso.23385.
107. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(5):351-355. doi:10.1007/s00534-005-0999-7.
108. Sugarbaker PH. Update on the prevention of local recurrence and peritoneal metastases in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(28):9286-9291. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9286.
109. Swiderska M, Choromanska B, Dabrowska E, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol.* 2014;18(1):1-6. doi:10.5114/wo.2013.39995.

110. Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:e748745. doi:10.1155/2011/748745.
111. Tannapfel PDA, Wittekind C. Aktuelles TNM-System der gastrointestinalen Tumoren Teil II. *Pathol*. 2010;31(5):348-352. doi:10.1007/s00292-010-1305-2.
112. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg*. 1983;197(4):375-388.
113. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-4580. doi:10.1200/JCO.2007.11.0833.
114. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):786-794. doi:10.1245/s10434-006-9215-5.
115. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB*. 2010;12(4):262-269. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00161.x.
116. Vallicelli C, Cavaliere D, Catena F, et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(8):895-898. doi:10.1007/s00384-014-1907-x.
117. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, 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):1276-1286. doi:10.1245/s10434-013-3421-8.
118. Viganò L, Ferrero A, Tesoriere RL, Capussotti L. Liver Surgery for Colorectal Metastases: Results after 10 Years of Follow-Up. Long-Term Survivors, Late Recurrences, and Prognostic Role of Morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2458-2464. doi:10.1245/s10434-008-9935-9.
119. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg*. 1984;199(5):502-508.
120. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg*. 2013;100(6):808-818. doi:10.1002/bjs.9088.
121. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-Term Results of Two-Stage Hepatectomy for Irresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Dec 2008*. 2008;248(6):994-1005. doi:10.1097/SLA.0b013e3181907fd9.

6 Literaturverzeichnis

122. Wiegering A, Stein A, Germer C-T, Bokemeyer C. Kolorektales Karzinom beim alten Patienten. *Onkol.* 2015;21(6):470-477. doi:10.1007/s00761-014-2831-y.
123. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;10:309. doi:10.1186/1471-2407-10-309.
124. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Rep WHO Consult WHO Tech Rep Ser.* 2000;894. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Accessed December 15, 2014.
125. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. *PLoS ONE.* 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086543.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation inklusive ergänzender Parameter nach der UICC	2
Tabelle 2: Einteilung der Klassifikation von kolorektalen Karzinomen nach UICC-Stadien.....	3
Tabelle 3: Umfang der Datenerhebung	18
Tabelle 4: Geschlecht, Body-Mass-Index und Alter.....	23
Tabelle 5: Eigenschaften des Primärtumors	24
Tabelle 6: Vergleich des mittleren Alters bei Kolon- und Rektum-CA.....	25
Tabelle 7: Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen Teil 1	28
Tabelle 8: Die größten Lebereingriffe bei einzeitigen Operationen im zeitlichen Verlauf im Vergleich.....	28
Tabelle 9: Eigenschaften und Operation der Lebermetastasen Teil 2.....	30
Tabelle 10: Präoperative CEA- und CA 19 9-Werte	31
Tabelle 11: Chemotherapien im Rahmen der Leberresektion.....	32
Tabelle 12: Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvanter Chemotherapie.....	33
Tabelle 13: Patienten mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich mit Patienten ohne adjuvante Chemotherapie	34
Tabelle 14: Einzeitige Leberresektionen im Vergleich zu zweizeitigen Leberresektionen.....	35
Tabelle 15: Verweildauer im Krankenhaus im Rahmen der ersten Resektion der Lebermetastasen	37
Tabelle 16: Lokalrezidive und kolorektale Zweitkarzinome	37
Tabelle 17: Rezidive von Lebermetastasen	38
Tabelle 18: Patienten mit Lungenmetastasen im Vergleich mit Patienten ohne Lungenmetastasen.....	39
Tabelle 19: Auftreten und operative Behandlung von Lungenmetastasen	39
Tabelle 20: Eigenschaften der Lungenmetastasen und der Rezidive.....	41
Tabelle 21: Patienten mit kurativer Resektion der Lungenmetastasen im Vergleich mit Patienten ohne Resektion der Lungenmetastasen.....	42
Tabelle 22: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung.....	42

8 Abbildungsverzeichnis

Tabelle 23: Überleben der Patienten.....	43
Tabelle 24: Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben der Patienten	44
Tabelle 25: Kaplan-Meier-Analyse: Kurativ reseziertes Patientenkollektiv im Vergleich mit kurativ intendierten Patienten	45
Tabelle 26: Kaplan-Meier Analyse: Geschlecht, Body-Mass-Index und Alter ...	46
Tabelle 27: Kaplan-Meier-Analyse: Primarius, UICC-Stadium und N-Status des Primarius.....	48
Tabelle 28: Kaplan-Meier-Analyse: Metastasierung und Zahl der Metastasen .	49
Tabelle 29: Kaplan-Meier-Analyse: Einfluss des Operationsverlaufs	50
Tabelle 30: Kaplan-Meier-Analyse: Vergleich zwischen ein- und zweizeitigem Resektionsverfahren	51
Tabelle 31: Kaplan-Meier-Analyse: Abgeschlossenes zweizeitiges Verfahren im Vergleich mit abgebrochenem zweizeitigen Verfahren.....	53
Tabelle 32: Kaplan-Meier-Analyse: Präoperative CEA- und CA 19 9-Werte	53
Tabelle 33: Kaplan-Meier-Analyse: Chemotherapien	54
Tabelle 34: Kaplan-Meier-Analyse: Leberrezidive	58
Tabelle 35: Kaplan-Meier-Analyse: Lungenmetastasen.....	60
Tabelle 36: Kaplan-Meier-Analyse: Lungenmetastasen Teil 2.....	61
Tabelle 37: Kaplan-Meier-Analyse: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung	61

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionelle Anatomie der Leber, eigene Zeichnung nach Scheele ⁹⁸	4
Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Leberresektionstypen, eigene Zeichnung nach Birth ¹⁸	9
Abbildung 3: Leberoperationen am Universitätsklinikum Würzburg im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 28.05.2013.....	17
Abbildung 4: Lebermetastasenoperationen mit kurativer Intention	21
Abbildung 5: Anzahl der Lebermetastasen-Erstresektionen pro Jahr (keine Berücksichtigung von zweizeitigen und Rezidiv-Operationen).....	26

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 6: Entwicklung und Operationen von Lebermetastasenrezidiven	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben der Patienten.....	44
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: Kurativ reseziertes Patientenkollektiv im Vergleich mit kurativ intendierten Patienten	45
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: UICC-Stadien im Vergleich	47
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse: N-Status.....	48
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: Gabe von Erythrozytenkonzentrat	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse: Vergleich zwischen ein- und zweizeitigem Resektionsverfahren	51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse: Abgeschlossenes zweizeitiges Verfahren im Vergleich mit abgebrochenem zweizeitigen Verfahren	52
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse: Auftreten eines Tumorrezidivs	55
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse: Entwicklung eines Leberrezidivs	56
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse: Operation des Leberrezidivs	57
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse: Frühe Leberrezidive im Vergleich mit späten Leberrezidiven	57
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse: Entwicklung von Lungenmetastasen (im radiologischen Befund)	59
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse: Operation der Lungenmetastasen (ohne Teilresektionen).....	59
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse: Extrahepatische, extrapulmonale Metastasierung	61

Danksagung

Danksagung

Herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ingo Klein für die freundliche Überlassung des interessanten Themas.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Armin Wiegering für seine sehr gute Betreuung und seine stetige Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich herzlich Herrn Dr. Johannes Hain für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten danken. Darüber hinaus ein herzliches Dankeschön an Frau Katrin Bischof vom Transplantationszentrum, die stets als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand und immer geholfen hat.

Ein herzlicher Dank geht auch an meine Familie und meine Verlobte Jhenny für die Unterstützung und Begleitung während meines Studiums und während meiner Arbeit an der Promotion.

Lebenslauf

Lebenslauf

Johannes Hermann Riegel
Eltern: Harald Riegel und Dr. Heike Mohler-Riegel
Konfession: römisch-katholisch
Ledig

Schulische Ausbildung

September 2000 – Juni 2009 *Regiomontanus-Gymnasium, Hassfurt, Deutschland*
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Studium

Oktober 2009 – Juni 2016 *Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, Deutschland*
Abgeschlossenes Studium der Humanmedizin
1. Staatsexamen Mai 2011
2. Staatsexamen April 2015
3. Staatsexamen Juni 2016

Berufliche Ausbildung

Seit Oktober 2016 *Luzerner Kantonsspital Wolhusen, Wolhusen, Schweiz*
Assistenzarzt Medizin

Würzburg, 20. November 2018

Johannes Riegel