

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß-
und Kinderchirurgie**

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer

**Prognostischer Einfluss der adjuvanten Therapie nach
Resektion von metachronen kolorektalen Lebermetastasen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Matthias Kelm

aus Großen-Buseck

Würzburg, Mai 2019

Referent: Univ.-Prof. Dr. Nicolas Schlegel

Korreferent:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Primär und sekundär maligne Lebererkrankungen	9
1.1.1 Kolorektale Lebermetastasen	10
1.2 Chirurgische Herausforderungen	21
1.2.1 Anatomie der Leber	21
1.2.2 Leberchirurgie	22
1.2.3 Stellenwert der postoperativen Leberfunktion	23
2. Ziel der Arbeit	29
3. Methodik	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Statistische Analyse	34
3.3 Ethikvotum	35
4. Resultate	36
4.1 Patientenkollektiv	36
4.2 Krankheitsfreies Überleben	42
4.2.1 Einfluss der Lokalisation des Primarius	43
4.2.2 Einfluss des N-Status des Primarius	44
4.2.3 Einfluss des Zeitraums zwischen Primarius-OP und Leberresektion	45
4.2.4 Einfluss des CEA-Werts	46
4.2.5 Einfluss der Anzahl und Lokalisation kolorektaler Lebermetastasen	46

4.2.6	Einfluss der Größe kolorektaler Lebermetastasen.....	47
4.2.7	Einfluss des R-Status kolorektaler Lebermetastasen	48
4.2.8	Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie	49
4.2.9	Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie	50
4.3	Postoperatives Gesamtüberleben	53
4.3.1	Einfluss der Lokalisation des Primarius	55
4.3.2	Einfluss des N-Status des Primarius	56
4.3.3	Einfluss des Zeitraums zwischen Primäroperation und Leberresektion.....	57
4.3.4	Einfluss des CEA-Werts	58
4.3.5	Einfluss der Anzahl und Lokalisation kolorektaler Lebermetastasen	58
4.3.6	Einfluss der Größe kolorektaler Lebermetastasen.....	59
4.3.7	Einfluss des Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen	60
4.3.8	Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie	61
4.3.9	Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie	62
4.3.10	Einfluss eines hepatischen oder extrahepatischen Rezidivs	65
4.3.11	Einfluss von Zweitkarzinomen	67
5.	Diskussion.....	68
6.	Zusammenfassung.....	78
7.	Literaturverzeichnis	80

Abkürzungsverzeichnis

ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
cCRLM	Metachrone Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIN	Chromosomeninstabilität
CME	Komplette mesokolische Exzision
CRC	Kolorektales Karzinom
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DFS	Progressionsfreies Überleben (Disease Free Survival)
EGF	Epidermal Growth Factor
FAP	Familiär-adenomatöse Polyposis
FLR	Future Liver Remnant
GCP	Good Clinical Practice
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1

IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
ISS	In situ Split
JÜR	Jahresüberleben
MHA	Mittlere hepatische Arterie
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
N.D.	Nicht detektierbar
NET	Neuroendokrine Tumore
O.A.	Ohne Angabe
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PVE	Pfortaderembolisation
PVL	Pfortaderligatur
rCRLM	Metachrone Lebermetastasen eines Rektumkarzinoms
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TME	Totale mesorektale Exzision
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1	Postoperatives tumorfreies Überleben (%) von 1001 Patienten am Memorial-Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA bezogen auf den klinischen Risikoscore nach Fong et al. (20).	17
Abb. 2	Klassische Adenom-Karzinom Sequenz des kolorektalen Karzinoms.	19
Abb. 3	Prinzip des zweizeitigen Resektionsverfahrens.	27
Abb. 4	Studiendesign.	32
Abb. 5	Patientenauswahl.	36
Abb. 6	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Primärtumorlokalisation.	43
Abb. 7	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den N-Status.	44
Abb. 8	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitraum zwischen Primäroperation und Leberresektion (in Jahren).	45
Abb. 9	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den CEA-Wert (ng/ml).	46
Abb. 10	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Anzahl kolorektaler Lebermetastasen (A) und deren Lokalisation (B).	46
Abb. 11	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Größe kolorektaler Lebermetastasen (in cm).	47
Abb. 12	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen.	48

Abb. 13	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf eine neoadjuvante Chemotherapie.	49
Abb. 14	DFS nach Kaplan-Meier für alle Patienten bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie.	50
Abb. 15	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie für Patienten mit (A) und ohne (B) neoadjuvante Vorbehandlung.	51
Abb. 16	DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die unterschiedlichen Therapiestrategien im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie.	52
Abb. 17	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors.	55
Abb. 18	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine Lymphknotenmetastasierung aufgeteilt in N0 vs. N1/2 (A) und N0/1 vs. N2 (B).	56
Abb. 19	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitraum zwischen Primäroperation und Leberresektion (in Jahren).	57
Abb. 20	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CEA-Wert (in ng/ml).	58
Abb. 21	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Anzahl (A) und Lokalisation (B) kolorektaler Lebermetastasen.	58
Abb. 22	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Größe kolorektaler Lebermetastasen (in cm).	59

Abb. 23	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen	60
Abb. 24	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine neoadjuvante Chemotherapie.	61
Abb. 25	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für alle Patienten bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie.	62
Abb. 26	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie für Patienten mit (A) und ohne (B) neoadjuvante Therapie.	63
Abb. 27	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf unterschiedliche adjuvanten Therapieregime.	64
Abb. 28	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation des Erstrezidivs.	65
Abb. 29	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Diagnosezeitpunkt der extrahepatischen (A) oder hepatischen (B) Erstrezidive nach Leberresektion (in Monaten).	66
Abb. 30	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Zweitkarzinome.	67

Tabellenverzeichnis

Seite

Tab. 1	UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome (43).	11
Tab. 2	Therapieempfehlungen der EGOSLIM-Gruppe für synchron detektierte kolorektale Lebermetastasen (49).	15
Tab. 3	Prognostische Kriterien nach Fong et al. für CRLM (20).	17
Tab. 4	Leberresektionsverfahren mit den betroffenen Segmenten.	23
Tab. 5	Patientencharakteristika (n=92).	37
Tab. 6	Analyse des Einflusses verschiedener Variablen auf das krankheitsfreie Überleben. (DFS = Disease Free Survival)	42
Tab. 7	Analyse des Einflusses einzelner Variablen auf das postoperative Gesamtüberleben. (OS = Overall Survival)	53

1. Einleitung

Die Leber als hochkomplexe Drüse mit ihren multiplen Aufgaben ist von vitaler Bedeutung für alle Vertebraten. Sie stellt beispielsweise das zentrale Organ des Stoffwechsels dar und bildet essentielle Faktoren zur Blutgerinnung, was mitunter ihre herausragende Stellung im menschlichen Körper erklärt. Bereits die Babylonier vermuteten eine wichtige Bedeutung jener, da sie diese als "Sitz der Seele" ansahen, und auch in der griechischen Mythologie spielte die größte Drüse des menschlichen Körpers eine Rolle (1). Ihre herausragende Fähigkeit zur Regeneration wird zudem u.a. in der Sage von Prometheus thematisiert: jener wird durch Zeus bestraft und an einen Stein gebunden, woraufhin der Adler Ethon von Prometheus' Leber essen konnte und diese sich dabei immer wieder regenerierte, sodass seine Qualen über einen langen Zeitraum andauerten. Erstmals identifizierte zu Zeiten des römischen Reichs der Anatom Galen (ca. 129 n.Chr. – 210 n. Chr.) die Leber neben Herz und Gehirn als eines der drei überlebenswichtigen Organe (2). Es dauerte bis zum 16. Jahrhundert ehe diese von Galen geprägte wissenschaftliche Epoche durch Paracelsus beendet wurde und eine neue wissenschaftliche Hepatologie durch A. von Haller eingeleitet werden konnte (3). Schließlich waren es die Entwicklung von Anästhesie und Asepsis auf der Grundlage der zuvor genannten Hepatologie, die den Beginn der Leberchirurgie ermöglichten. Hier war es der deutsche Chirurg Carl Johann August Langenbuch 1888, der die erste erfolgreiche Leberresektion durchführte und somit eine neue chirurgische Ära eröffnete (4). Bereits 20 Jahre später konnten erste Fallserien mit größeren Patientenzahlen publiziert werden, was die rasante Entwicklung der Leberchirurgie im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert untermalt (5, 6). Gefolgt von weiteren Meilenschritten wie dem vom schottischen Chirurgen James Hogarth Pringle etabliertem Pringle-Manöver (7) sowie der ersten rechtsseitigen Hemihepatektomie 1952 von Lortat-Jacob (8), etablierte 1954 der französische Chirurg Claude Couinaud seine bis heute gültige anatomische und chirurgische Klassifikation der

einzelnen Lebersegmente (9). Schließlich führte ca. 80 Jahre nach Langenbuchs erster Leberresektion der amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl 1963 die erste menschliche Lebertransplantation durch. Nachdem der erste Patient, ein dreijähriges Kind mit biliärer Atresie, aufgrund einer nicht beherrschbaren Koagulopathie intraoperativ verstarb, konnte bei zwei weiteren Patienten ein postoperatives Überleben von 7 und 22 Tagen erzielt werden. Beide Patienten verstarben an einer Lungenembolie als Folge der damals benutzten Plastik-Shunts kombiniert mit ausgeprägter Substitution von Gerinnungsprodukten, eine Konsequenz aus den Erfahrungen mit dem ersten Patienten. (10) Trotz des frühen postoperativen Todes entwickelte sich die Lebertransplantation in der Folge rasch und letztlich schaffte Starzl mit seinem Team in Denver, Colorado, 1967 als Erster ein postoperatives Überleben von mehr als einem Monat zu erzielen (11). In den folgenden Jahrzehnten wurden viele neue chirurgische und diagnostische Methoden und Techniken bis hin zu minimal-invasiven Verfahren entwickelt, die immer größere und technisch schwierigere Eingriffe und Behandlungen ermöglichten und somit die Grenzen der Medizin und speziell der Leberchirurgie immer weiter verschoben (12).

Im Gegensatz zu diesen positiven Entwicklungen über die vergangenen Jahrzehnte ist die Inzidenz an primären malignen Lebererkrankungen im selben Zeitraum signifikant angestiegen und steht mittlerweile an zweiter Stelle der weltweiten Krebs-indizierten Todesfälle. Dies liegt in erster Linie an der hohen Zahl von Hepatitis-C Erkrankungen im afrikanischen und asiatischen Raum und wird nur vom Lungenkarzinom übertroffen. (13-15) Auf der anderen Seite stellen dagegen kolorektale Lebermetastasen (CRLM) nach wie vor die häufigste maligne Lebererkrankung dar. Ca. 40-50% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom werden letztlich im Krankheitsverlauf mit hepatischer Metastasierung diagnostiziert (16-18), wobei die Leber dabei allgemein die häufigste Lokalisation kolorektaler Metastasen darstellt (19). Trotz aller Fortschritte und Entwicklungen in der Medizin ist die Resektion nach wie vor die einzig kurative Option für Patienten mit hepatischen kolorektalen Metastasen (20-22). Das postoperative 5-Jahresüberleben von

Patienten nach Resektion von CRLM beträgt ca. 34-51% (23-28). Durch perioperative Chemotherapien im Rahmen multimodaler Therapieansätze konnte das postoperative Überleben dabei insgesamt tendenziell verlängert werden. Darüber hinaus ermöglichte zudem speziell die Einführung einer neoadjuvanten Chemotherapie für einen Teil der Patienten mit initial nicht-resektablen Metastasen eine kurative Resektion. Die Ansprechrate liegt dabei bei 14-58% (29), womit eine neoadjuvante Chemotherapie somit Patienten mit inkurablern Tumorgeschehen vielversprechende neue Behandlungsoptionen bietet (30, 31). Trotz sämtlicher Bestrebungen zur Optimierung der multimodalen Therapiekonzepte verbleiben jedoch weiterhin viele komplexe Herausforderungen für Mediziner um Patienten mit CRLM die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

1.1 Primär und sekundär maligne Lebererkrankungen

Als Indikationen zur onkologischer Leberchirurgie gelten multiple maligne Erkrankungen. Bezogen auf primär maligne Lebererkrankungen ist neben dem häufigeren hepatozellulären Karzinom (HCC) das seltenere cholangiozelluläre Karzinom (CCC) zu nennen. Ersteres entsteht aus den Hepatozyten und macht ca. 80% der primären Erkrankungen aus, wobei es in der Vielzahl der Fälle auf eine chronische Hepatitis-B oder -C Infektion zurückzuführen ist (32). Für das CCC hingegen, welches aus den Epithelzellen der intra- und extrahepatischen Gallengänge entsteht und ca. 10-15% der primär malignen Lebererkrankungen ausmacht, gilt eine primär sklerosierende Cholangitis als einer der Hauptrisikofaktoren (33). Trotz der Entwicklung neuerer Therapieansätze und Verfahren (Radiofrequenzablation, RFA; transarterielle Chemoembolisation, TACE; Kryoablation) gilt derzeit weiterhin für primäre hepatischen Karzinome die Resektion als einzig kurative Option neben einer möglichen Lebertransplantation (21, 34-36).

Verglichen mit primären hepatischen Karzinomen stellen sekundäre Neoplasien jedoch den Großteil maligner Lebererkrankungen dar, wobei eine kolorektale Metastasierung am häufigsten auftritt (37). Neben CRLM sind sekundär maligne Lebererkrankungen u.a. mit Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, Magen- und Lungenkarzinom sowie neuroendokrinen Tumoren (NET) assoziiert.

1.1.1 Kolorektale Lebermetastasen

Das kolorektale Adenokarzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen in der Welt (16, 37). Als prinzipielle Einflussfaktoren gelten dabei zum einen genetische und zum anderen Umwelteinflüsse. Galt darüber hinaus in der Vergangenheit neben dem Geschlecht auch das Alter als einer der Hauptrisikofaktoren, zeigen jüngere Studien jedoch eine zunehmende Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Patienten <50 Jahren und eine abnehmende Inzidenz >50 Jahren (38, 39). Ein ähnlicher Trend lässt sich diesbezüglich auch für die Mortalität des kolorektalen Karzinoms erkennen, wenn auch die Gesamtmortalität in den vergangenen Jahren langsam zurückgegangen ist (40). Speziell im linksseitigen Hemikolon sowie im Bereich des Rektums treten Karzinome dabei in den vergangenen Jahren in der jüngeren Population deutlich häufiger auf (39). Insgesamt wird bei ca. einem Fünftel der Patienten im Rahmen der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung diagnostiziert, wobei die häufigste Lokalisation dabei die Leber darstellt (37, 41, 42). Dies entspricht innerhalb der UICC-Klassifikation einem Stadium IV (Tab. 1). Diese Häufigkeit lässt sich dabei in erster Linie auf die Gefäßanatomie zurückführen, wobei das venöse Blut abgesehen vom unteren Rektumdrittel (V. rektalis inferior > V. iliaca interna > V. cava inferior) vollständig über die Vv. mesenterica superior et inferior sowie nachfolgend über die Pfortader in die Leber zur Verstoffwechslung abfließt.

UICC	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1a	M0
	T1	N2	M0
IIIB	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b
IVC	jedes T	jedes N	M1c

Tab. 1: UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome (43).

Kolorektalen Lebermetastasen werden prinzipiell in synchron und metachron auftretende Metastasen unterschieden. Bezüglich der genaueren Definition synchroner CRLM ist die Literatur uneinheitlich. Manche Autoren definieren kolorektale Lebermetastasen lediglich dann als synchron, wenn sie zum gleichen Zeitpunkt detektiert werden wie der Primarius, andere wiederum bezeichnen das Auftreten hepatischer Filiae innerhalb von bis zu sechs Monaten nach Primarius-Diagnose noch als synchrone Metastasierung (44-47). Auch die aktuelle deutsche S-3 Leitlinie zum kolorektalen Karzinom gibt diesbezüglich keine genaue Definition (48). Aufgrund jener Heterogenität hat eine internationale multidisziplinäre Expertengruppe (EGOSLIM – Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) 2015 einen Konsensus vorgeschlagen (49). Laut ihren Empfehlungen soll statt dem Begriff „synchron“ nun der Terminus „synchron diagnostiziert“ benutzt werden. Dieser impliziert alle kolorektalen Lebermetastasen, die vor oder zum gleichen Zeitpunkt der Diagnose des Primarius detektiert werden. Metachrone Lebermetastasen sollen zusätzlich in früh (<12 Monate) und spät (>12 Monate) eingeteilt werden. Darüber hinaus erweitern sie ihre Definition dahingehend, dass

synchron-diagnostizierte CRLM möglicherweise eine schlechtere Tumorbiologie aufweisen und mit einem geringeren Überleben vergesellschaftet sind im Vergleich zu metachron auftretenden Metastasen. (49, 50) Die Literatur diesbezüglich ist uneinheitlich. Während einige Studien ein verlängertes Überleben für metachrone CRLM zeigen konnten (42, 51), wurde in anderen Studien kein Unterschied in Hinblick auf das Gesamtüberleben identifiziert (52, 53).

Die chirurgische Resektion stellt nach wie vor die effektivste und einzig kurative Therapie für CRLM dar. Nichts desto trotz ist sie jedoch nur für eine Minderheit der Patienten durchführbar aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, ungünstiger Tumorlokalisation oder sonstiger Begleiterkrankungen (54). Neue, teils innovative Therapiemöglichkeiten sind aufgrund dessen in der jüngeren Vergangenheit entwickelt worden, mit denen ein verlängertes Überleben oder „Bridging“ bei initial inoperablen Patienten erzielt werden kann (55-58). Unbehandelt weisen Patienten mit CRLM mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 0-5% eine sehr schlechte Prognose auf (26, 28, 42).

1.1.1.1 Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie von 2019 geht nur sehr kurz auf kolorektale Lebermetastasen ein. Zur Diagnostik von CRLM empfiehlt sie primär den Einsatz der Sonographie. Ist jene uneindeutig oder auffällig, soll zur weiteren Diagnostik eine erweiterte Bildgebung mittels CT und/oder MRT erfolgen. Zudem soll präoperativ der Wert des carcinoembryonalen Antigens (CEA) bestimmt werden. Als Therapiestandard wird bei initial als resektabel eingeschätzten CRLM eine chirurgische Resektion empfohlen. Eine additive CTx wird nur bei initial als irresektabel angesehenen oder mit ungünstigen Kriterien verbundenen CRLM als Neoadjuvanz befürwortet. Das Evidenzlevel diesbezüglich ist gering. (48)

Das Fehlen klinischer Daten aus kontrollierten randomisierten Studien erschwert dabei das Formulieren eindeutiger Leitlinien speziell für die Therapie von CRLM

erheblich und führt wiederholt zu teils kontroversen Diskussionen. Die teils unspezifischen Aussagen der aktuellen Leitlinie bezüglich dieser Erkrankung spiegeln dabei deren Problematik und Komplexität wider. Hinzu kommt bei synchron-diagnostizierten CRLM die stets wiederkehrende Frage zur Therapie des Primarius. Die internationale EGOSLIM Expertengruppe hat auch hierzu einen Konsensus formuliert zur Verbesserung und Vereinheitlichung des Managements kolorektaler Lebermetastasen (49). Die chirurgische Resektion gilt hiernach weiterhin als Goldstandard und einzig kurative Option zur Therapie CRLM:

(Neo-)adjuvante Therapie: Im Falle eines asymptomatischen Kolonkarzinoms bzw. eines asymptomatischen Rektumkarzinoms im proximalen Rektumdrittel und synchron diagnostizierten CRLM wird von den EGOSLIM-Autoren prinzipiell eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen. Wird der Primarius im mittleren oder distalen Rektumdrittel diagnostiziert wird zusätzlich eine neoadjuvante Strahlentherapie empfohlen. Dies gilt sowohl im Fall von initial resektablen als auch irresektablen CRLM. Speziell für initial irresektable CRLM ist eine neoadjuvante Therapie mittlerweile mit einer hohen Ansprechrate von >50% assoziiert und ermöglicht in diesen Fällen anschließend oftmals eine chirurgische Resektion (59-61). Als optimales Chemotherapie-Protokoll für potentiell resektable synchron-detektierte CRLM empfehlen die Autoren Double- oder Triple-Therapien jeweils kombiniert mit einer „targeted therapy“ durch Biologicals abhängig vom RAS-Status (z.B. Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab). Als Double-Therapien gelten dabei z.B. FOLFOX (Folinsäure+5-FU+Oxaliplatin) oder FOLFIRI (Folinsäure+5-FU+Irinotecan), als Triple-Therapie eine Kombination aus beiden (FOLFOXIRI). Als Erstlinientherapie wird dabei entweder eine Double-Therapie mit Bevacizumab oder FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (60-64). Wird nach mindestens vier Zyklen der Erstlinientherapie eine Tumorprogression oder nach vier Monaten lediglich eine „stable disease“ festgestellt, empfehlen die Autoren die Umstellung auf eine Zweitlinientherapie mit z.B. FOLFIRI plus Panitumumab um weiterhin eine Resektabilität zu erzielen. Klinische Daten zeigen hierzu ein potentiell positives

Therapieansprechen einer Zweitlinientherapie nach initialem Versagen einer Erstlinientherapie (65, 66). Zudem zeigte eine Auswertung einer großen internationalen Kohorte, dass im Rahmen der Leberresektion nach Zweitlinientherapie ein vergleichbares Langzeitüberleben erreicht werden kann wie nach Erstlinientherapie (67). Somit sollte auch nach einer Zweitlinientherapie ein anschließendes operatives Vorgehen eindeutig angestrebt werden. Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach initial neoadjuvanter Therapie in Betracht gezogen und dies im Einzelfall entschieden werden. (49)

Chirurgische Therapie: Die Qualität der Chirurgie ist letztlich entscheidend für das Überleben des Patienten und sollte von daher nur von spezialisierten Chirurgen durchgeführt werden. Für das Kolon- bzw. Rektumkarzinom haben Studien den Vorteil einer kompletten mesokolischen Exzision (CME) bzw. einer totalen mesorektalen Exzision (TME) gezeigt (68-72). Die verbreitete Empfehlung in der Vergangenheit bei synchron-detektierten CRLM war lange Zeit zwei bis drei Monate nach Primariusresektion die kolorektalen Leberfiliae zu entfernen. Neuere Studien zeigen jedoch die Durchführbarkeit und den Vorteil einer simultanen Resektion von Primarius und CRLM so lange beide initial resektabel erscheinen und es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt (73, 74). In ihrem Konsens empfehlen die Experten der EGOSLIM-Gruppe eine simultane Resektion für Patienten mit limitiertem chirurgischem Aufwand. Erscheinen synchron-detektierte CRLM zunächst als irresektabel und wird nach initialer Chemotherapie ein erfolgreiches Downsizing erzielt und eine Resektion ermöglicht, empfehlen die Autoren einen „liver first“-Ansatz. Dieser Ansatz wird durch Daten der internationalen Datenbank „LiverMetSurvey“ unterstützt, in welchen sich ein deutlich verbessertes 5-Jahresüberleben für Patienten nach Tumordownsizing mit zuerst erfolgter Leberresektion zeigt (49). Der gleiche „liver first“-Ansatz wird ebenfalls favorisiert im Fall von ausgeprägten CRLM bzw. aufwändigen hepatobiliären Resektionen. Limitiert werden diese Resektionen generell vom postoperativ verbleibenden Lebervolumen (Future Liver Remnant, FLR) (75), welches eindeutig assoziiert ist mit

der postoperativen Leberfunktion (76). Der „liver first“-Ansatz besitzt allerdings keine Allgemeingültigkeit. Präsentiert sich der Patient z.B. dagegen mit einem symptomatischen Primarius (Obstruktion, Perforation), wird eine primäre Resektion des kolorektalen Karzinoms empfohlen, gefolgt von Chemotherapie und einer Leberresektion zuletzt. Dies wird sowohl für initial resektable als auch irresektable CRLM empfohlen. Ein Sonderfall stellt für die Autoren das blutende kolorektale Karzinom dar, welches in einer „milden“ Anämie resultiert. Hier wird zunächst je nach klinischem Zustand des Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen mit anschließender Resektion des Tumors mit der größeren Masse (Primarius vs. CRLM). Eine klare Definition einer „milden Anämie“ fehlt allerdings im Konsens der Gruppe. (49) Eine Übersicht der Therapieempfehlungen der EGOSLIM-Gruppe für synchron diagnostizierte CRLM ist in Tabelle 2 dargestellt.

	asymptomatischer Primarius	symptomatischer Primarius (Obstruktion, Perforation)
resektable CRLM	neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie, anschließend simultane Resektion oder „liver first“-Ansatz, adjuvante Therapie im Einzelfall	Primariusresektion zuerst, gefolgt von Chemotherapie und Leberresektion
irresektable CRLM	neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie. Bei erfolgreichem Downsizing der CRLM „liver first“-Ansatz gefolgt von Resektion des Primarius. Keine Empfehlung für simultane Resektion	Primariusresektion zuerst, gefolgt von Chemotherapie und Leberresektion

Tab. 2: Therapieempfehlungen der EGOSLIM-Gruppe für synchron detektierte kolorektale Lebermetastasen (49).

1.1.1.2 *Prognose kolorektaler Lebermetastasen*

Das postoperative 5-Jahresüberleben von Patienten nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen beträgt derzeit ca. 34-51% (23-28). Eine adäquate prognostische Einschätzung des Patienten ist dabei ein essentieller Faktor für die richtige Indikationsstellung für die weitere Therapie. Diesbezüglich wurden in der Vergangenheit multiple Faktoren untersucht, um zu detektieren, welche Kriterien prognostisch relevant sind um entsprechende Punktesysteme zu entwickeln (20, 77-81). Während einige Autoren lediglich die Anzahl und Größe der Tumore als Kriterien angeben, beziehen andere ebenso spezifische Laborparameter, chirurgische Qualität und Tumorbiologie mit ein. In einer vergleichenden Analyse stellten Reissfelder et al. fünf publizierte Scoring-Systeme für CRLM gegenüber und untersuchten diese an 281 Patienten auf deren Prognose. Es zeigte sich, dass lediglich zwei dieser Punktesysteme, jene von Iwatsuki (81) und Fong (20), das Outcome verlässlich vorhersagen konnten. (82)

Leslie H. Blumgart, Yuman Fong und Kollegen vom Department of Surgery am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, USA, haben dazu in Letzterem auf der Basis und Analyse eines eigenen Kollektivs von über 1000 Patienten einen eigenen klinischen Score entwickelt (20). Sie untersuchten dazu ihre Kohorte von Patienten mit CRLM, welche sich einer Leberresektion unterzogen hatten, auf multiple Faktoren um letztlich fünf Kriterien herauszufiltern, welche signifikant mit dem postoperativen Überleben zusammenhängen. Insgesamt konnten Fong et al. dabei sieben Kriterien identifizieren, wobei synchrone extrahepatische Metastasen eine mögliche Kontraindikation zur Operation darstellen sowie ein positiver Resektionsrand (R1/R2-Status) sich nicht zur sinnvollen präoperativen Evaluation heranziehen lässt. Aus verbleibenden fünf

Fong-Kriterien
Positiver Lymphknotenstatus
Progressionsfreies Überleben <12 Monate
Anzahl der Metastasen >1
Größe des größten Metastase >5cm
CEA >200ng/ml
Tab. 3: Prognostische Kriterien nach Fong et al. für CRLM (20).

Kriterien - Lymphknotenstatus des Primarius, Detektion der CRLM <12 Monaten nach Diagnose des Primarius, Anzahl der Lebermetastasen >1, CEA-Wert >200ng/ml, Größe der größten Metastase >5cm - bildeten die Autoren einen klinischen Score, welcher sich

zum Vorhersagen des postoperativen Outcomes heranziehen lässt (Tab. 3). Wird eines der Kriterien erfüllt, bekommt der Patient einen Punkt (maximal fünf Punkte). Es zeigte sich, dass die Gesamtpunktzahl das Überleben signifikant wiedergab ($p < 0,0001$), wobei das mittels klinischem Risikoscore berechnete 5-Jahresüberleben in der Kohorte der Autoren mit null Punkten 60% betrug und mit der Maximalpunktzahl von fünf Punkten lediglich 14% (Abb. 1). Das postoperative Outcome ließ sich durch den Score wesentlich genauer vorhersagen als wenn die Autoren für ihre Kohorte lediglich die Anzahl der Tumore als Kriterien hinzuzog. Zwar seien darüber hinaus Kriterien wie Tumorbiologie und Genexpression von herausragender klinischer und prognostischer Bedeutung, jedoch ließen sich jene nur in den seltensten Fällen bereits präoperativ erheben, sodass diese für den klinischen Score vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nicht infrage kamen. (20)

Darüber hinaus wurden in der jüngsten Vergangenheit zwei neue prognostische Punktesysteme von Arbeitsgruppen aus der John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA publiziert. Im sog. „Metro-Ticket“ Tumor Burden Score fließen lediglich die Größe der größten

Score	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	Median (mo)
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.

Abb. 1: Postoperatives tumorfreies Überleben (%) von 1001 Patienten am Memorial-Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA bezogen auf den klinischen Risikoscore nach Fong et al. (20).

Metastase sowie die Anzahl der CRLM ein, um anschließend mit Hilfe eines Rechenmodells den Einfluss der Tumormorphologie auf das Langzeitüberleben zu bestimmen. Die Autoren konnten ihr Punktesystem dabei sowohl intern als auch extern in unterschiedlichen Kohorten aus Asien und Europa validieren. (83) Im Fall des sog. „GAME Score“ werden hingegen mehr Variablen zur Berechnung eines klinischen Risikoscores hinzugezogen und der zuvor genannte Score weiterentwickelt. Neben jenem Tumor Burden Score (3-8 = 1 Punkt, 9-12 = 2 Punkte) fließen der CEA-Wert (>20ng/ml 1 Punkt), KRAS-Status (wenn mutiert 1 Punkt), ein positiver Lymphknotenstatus des Primarius (1 Punkt) sowie eine mögliche extrahepatische Erkrankung (2 Punkte) mit ein. Dabei konnten die Autoren bezogen auf das Gesamtüberleben in zwei unterschiedlichen Kohorten aus New York und Baltimore eine Überlegenheit des GAME Score gegenüber dem Fong-Score nachweisen. (84) Alles in allem kann letztlich die Zuhilfenahme prognostischer Punktesysteme den behandelnden Chirurgen eine spezifischere Indikationsstellung und Patientenselektion ermöglichen und somit als Unterstützung zur optimalen Therapiefindung angesehen werden.

1.1.1.3 Tumorbilogie

Kolorektale Karzinome (CRC) stellen eine heterogene Erkrankung dar und können durch diverse Mechanismen entstehen, angefangen von Chromosomeninstabilität (CIN) bis hin zu Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und DNS-Promoter Methylierung (CIMP), welche alle in der Folge zu Genmutationen führen und das Ausmaß der Tumorprogression mitbestimmen können (85).

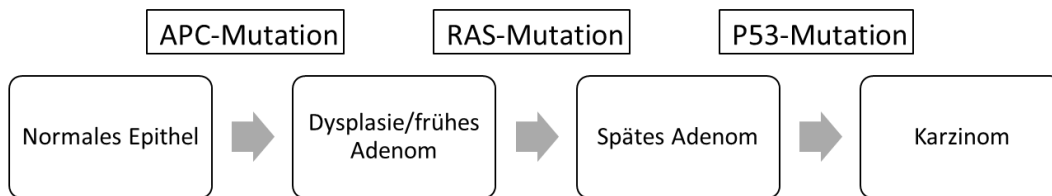


Abb. 2: Klassische Adenom-Karzinom Sequenz des kolorektalen Karzinoms.

Diese Mutationen können bestimmte Gene aktivieren oder inaktivieren, sodass es in der Folge zu einer Überexpression oder einem Verlust bestimmter Onko- oder Tumorsuppressorgene kommen kann. Der Großteil der kolorektalen Karzinome entsteht dabei auf dem Boden von CIN, wohingegen eine Minderheit aus MSI resultiert (86). Viele genetische Veränderungen sind dabei für die Karzinogenese des kolorektalen Karzinoms von normaler Mukosa über ein Adenom bis hin zum Karzinom allgemein notwendig, wobei einige Signalwege diesbezüglich bereits identifiziert wurden (Abb. 2). Der Verlust des Tumorsuppressorgens *APC* führt z.B. zu einer Überaktivierung des Wnt-Signalwegs (87), was die häufigste Mutation beim CRC darstellt und u.a. bei der familiär adenomatösen Polyposis (FAP) von besonderer Relevanz ist (88, 89). Weitere CRC-relevante inaktivierte Tumorsuppressorgene sind darüber hinaus *p53*, verantwortlich für die Steuerung von Zellzyklus und Apoptose, und Transforming Growth Factor beta (*TGF-β*) (90, 91). Onkogene führen im Gegensatz zu Tumorsuppressorgenen dagegen nicht zu Apoptose, sondern fördern die Entstehung bestimmter Karzinome durch verstärktes Zellwachstum (92-94). Die meiste Relevanz beim CRC haben hierbei die Onkogene *KRAS* und *BRAF*, deren Mutationen über eine übermäßige Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und dessen Signalwegs die Entstehung kolorektaler Karzinome entscheidend fördern und in bis zu 40% aller CRC histologisch nachgewiesen werden können (95-98). Ein weiteres Onkogen in diesem Zusammenhang stellt Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) dar, welches in bis zu einem Drittel aller CRC überexprimiert ist (99). Unterschiedliche Studien konnten

dabei feststellen, dass CRC-Patienten mit *BRAF*-Mutation ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen (100-103). Dies gilt insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Mikrosatellitenstabilität, wie ein jüngster systematischer Review von Alwers et al. aus Heidelberg sowohl für Mutationen von *BRAF* als auch *KRAS* bestätigen konnte (104). Speziell für CRLM konnte dazu jedoch in weiteren Untersuchungen gezeigt werden, dass neben *BRAF*- und *KRAS*-Mutationen auch Mutationen von *p53* für jene Patienten mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet und als prognostisch eindeutig relevant anzusehen sind (105-108). Dementsprechend ist die Diagnose genannter Mutationen und die damit einhergehende Identifikation von Hochrisikopatienten ist für etwaige Chemotherapiestrategien von entscheidender Bedeutung, da diverse Mutationen zu unterschiedlichen Ansprechraten einer Chemotherapie führen können (109). Alles in allem zeigt sich somit der Einfluss und die Relevanz der heterogenen Tumorbiologie des Primarius für CRLM auf Outcome und Langzeitüberleben der Patienten, ermöglicht gleichzeitig aber auch ein verbessertes Verständnis für die Erkrankung und stellt potentielle therapeutische Ansätze dar. Letztlich gibt es jedoch eine Vielzahl an Onko- und Tumorsuppressorgenen, sodass bislang keine „hauptverantwortliche“ Mutation für CRLM ausgemacht werden konnte. Die Vielfalt aller Genmutationen erschwert dabei ein potentiell therapeutisches Eingreifen massiv, weswegen weitere histopathologische Forschung generell unabdingbar ist.

1.2 Chirurgische Herausforderungen

1.2.1 Anatomie der Leber

Die Leber zeichnet sich auf histologischer Ebene u.a. durch das komplexe Zusammenspiel von Hepatozyten und nicht-parenchymatösen Zellen (Kupffer-Zellen, sinusoidale Endothelzellen, Sternzellen) aus, welches durch unterschiedliche Zytokine gesteuert wird. Im Rahmen der Leberregeneration sind dies z.B. Hepatocyte Growth Factor (HGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) und TGF- β (110-114). Trotz aller Erfahrungen ist jedoch unser Wissen über die Zusammenhänge in der Leber weiterhin limitiert, sodass regelmäßig neue wissenschaftliche Entdeckungen gemacht und etablierte Konzepte herausgefordert werden. Dies spiegelt letzten Endes die komplexen Zusammenhänge auf histologischer bzw. makroskopischer Ebene wider.

Auf makroskopischer Ebene ist dagegen die bis heute von Couinaud in den 50er Jahren etablierte funktionelle Segmenteinteilung der Leber gültig (9). Die Leber wird dabei in zwei Lappen und acht Segmente eingeteilt, wobei das Segment IV in a und b unterschieden wird. Die chirurgische Lappeneinteilung bezieht sich dabei auf die sogenannte „Cava-Gallenblase-Linie“, wonach die Segmente V-VIII den rechten Leberlappen bilden und die Segmente II-IV den linken Leberlappen. Die anatomische Einteilung orientiert sich dagegen am Lig. falciforme, wonach der linke Leberlappen von den Segmenten II und III gebildet wird und der rechte Lappen von den Segmenten IV-VIII. Der Lobus caudatus als Segment I wird dabei aufgrund seiner speziellen Lage keinem der beiden Leberlappen zugeteilt.

Die spezielle Segmenteinteilung von Couinaud basiert dabei auf der Gefäßversorgung der Leber, wonach jedes Segment eine separate Versorgung über individuelle Gefäßäste von V. portae und A. hepatica erfährt. Darüber hinaus hat jedes Segment einen individuellen Gallengang. Die weitere vertikale Segmentaufteilung orientiert sich zusätzlich an den drei Vv. hepaticae, welche im

sog. „Lebervenenstern“ in die dorsal gelegene V. cava inferior münden. Im Leberhilus mündet das Lig. hepatoduodenale, welches sich aus V. portae (dorsal), A. hepatica propria (ventromedial) und Ductus hepaticus communis, bzw. nach Eintritt des von der Gallenblase kommenden Ductus zysticus, aus Ductus choledochus (ventrolateral) zusammensetzt. Zahlreiche Variationen wie z.B. eine akzessorische Leberarterie oder eine variable arterielle Versorgung des Segments IV sind dabei möglich. Bezogen auf Letztere haben ältere Studien hierbei immer wieder auf eine mittlere hepatische Arterie (MHA) hingewiesen, die in einer Vielzahl an Variationen vorkommen kann (115-117). Lorf und Kollegen konnten jedoch dagegen zeigen, dass in ihrem Patientenkollektiv Segment IV hauptsächlich von rechter und linker Leberarterie versorgt wird und dass einer MHA unabhängig von ihrem Ursprung nur geringe Bedeutung zukommt (118). Dies ist nur ein Beispiel für ein einzelnes Segment, welches die Variationen und somit großen Herausforderungen der präoperativen Bildgebung und der Chirurgie in Bezug auf die detaillierte Gefäßversorgung einzelner Lebersegmente exemplarisch widerspiegelt.

1.2.2 Leberchirurgie

Bezogen auf die zuvor geschilderte Anatomie und abhängig von der Tumorlokalisation gibt es mehrere Resektionsverfahren der Leber. Diese reichen von einfachen atypischen Resektionen über anatomische Segmentresektionen bis hin zu erweiterten Hemihepatektomien sowie zweizeitigen Resektionsverfahren. Die einzelnen Resektionsverfahren mit den zu entfernenden Lebersegmenten sind dabei in Tabelle 4 zusammengefasst.

Operationsmethode	Segmente
linkslaterale Leberresektion	II, III
Hemihepatektomie links	(I), II, III, IV
erweiterte Hemihepatektomie links	(I), II, III, IV, V, VIII
Hemihepatektomie rechts	(I), V, VI, VII, VIII
erweiterte Hemihepatektomie rechts	(I), IV, V, VI, VII, VIII

Tab. 4: Leberresektionsverfahren mit den betroffenen Segmenten.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich zudem zunehmend auch die laparoskopische Leberchirurgie verbreitet, wobei verschiedene Studien und Meta-Analysen die sichere Durchführbarkeit laparoskopischer Lebereingriffe belegen (119-123). Da es sich jedoch mitunter um hochselektionierte Patienten handelt, sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren. Vergleichende Analysen in Hinblick auf das tumorfreie bzw. Gesamtüberleben sind ebenso noch ausstehend. Gleiches gilt für die hepatische Roboterchirurgie, die sich in den vergangenen Jahren vereinzelt entwickelt hat, wobei erste Daten mit begrenzten Fallzahlen auch hier die Machbarkeit jener Eingriffe in Bezug auf die Leber demonstrieren (124). U.a. im Rahmen der Lebendspende und der damit verbundenen Hemihepatektomie beim Spender wird der Roboter bereits vereinzelt assistierend eingesetzt (125, 126).

1.2.3 Stellenwert der postoperativen Leberfunktion

Postoperativ stellt eine ausreichende Leberfunktion das wichtigste Kriterium für das unmittelbare Überleben und den kurzfristigen Verlauf dar (76). Die überragende Qualität der Leber zur Regeneration wurde bereits zuvor diskutiert und präsentiert sich in der Regel nach ca. zwei Wochen auf ihrem Höhepunkt (127, 128), sodass nach ca. drei bis sechs Monaten etwa 75% des Ausgangsvolumens erreicht werden (129-131). Nichts desto trotz spiegelt diese Qualität der Leber lediglich die Wiederherstellung des Volumens wider, welche nicht zwangsläufig mit der Regeneration der Leberfunktion korreliert. Die postoperative Leberfunktion benötigt

insgesamt deutlich länger zur Regenerierung (131), sodass ihr präoperativ besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Sie ist in erster Linie abhängig von ihrer präoperativen Funktion, möglicher Adipositas sowie von dem verbleibenden Lebervolumen (Future Liver Remnant, FLR) (132).

Allgemein hängt die Leberfunktion neben dem Organvolumen ebenso von ihrer histologischen Beschaffenheit ab. Hepatische Erkrankungen (Leberzirrhose, -fibrose, Steatose, Tumore) sorgen für einen Umbau des Gewebes auf zellulärer Ebene und haben somit großen Einfluss auf die Funktion des Organs als Ganzes bzw. der Hepatozyten im Einzelnen. Mehrere Versuche sind diesbezüglich in der Vergangenheit unternommen worden, um die Leberfunktion besser einschätzen zu können (133, 134). Die beiden bekanntesten Punktesysteme diesbezüglich sind der Child-Pugh sowie der Child-Campbell Score. Ersterer basiert dabei auf einer Punktevergabe für Bilirubin, Aszites, International Normalized Ratio (INR), Albumin sowie dem Schweregrad einer hepatischen Enzephalopathie (135). Letzterer nimmt statt INR den Ernährungsstatus des Patienten in seine Berechnungen mit auf. Ein weiterer Test zur Einschätzung der Schwere einer Lebererkrankung stellt der MELD-Score dar, welcher sich aus Serum-Bilirubin, INR und Serum-Kreatinin zusammensetzt (136). Zwar haben Untersuchungen gezeigt, dass jene Tests durchaus eine allgemeine Einschätzung des Patienten zulassen und finden diesbezüglich bis heute Verwendung, z.B. zur präoperativen Evaluation und Listung für Lebertransplantationen (MELD-Score). Nichts desto trotz lässt sich jedoch anhand jener Scores keine verlässliche Aussage über die postoperative Leberfunktion treffen, sodass weitere Tests entwickelt werden müssen zur genaueren Einschätzung über generelle Operabilität und sichere Durchführbarkeit geplanter Resektionen.

1.2.3.1 Maximal Liver Function Capacity Test (LiMax-Test)

Eine neuere, innovative Möglichkeit zur Messung der Leberfunktion und zur Bestimmung des postoperativen Outcomes bietet der von Stockmann et al. 2009 entwickelte sogenannte LiMax-Test (76). Dieser misst die Funktion des

Hepatozyten-spezifischen Enzyms Cytochrom (Cyt) P450 CYP1A2. ¹³C-markiertes Methacin wird dafür intravenös injiziert und durch Cyt P450 CYP1A2 zu Paracetamol und ¹³CO₂ metabolisiert. Letzteres wird anschließend abgeatmet und der Wert über eine Maske gemessen, wobei am Ende über die Differenz zwischen abgeatmeten ¹³CO₂ und ¹²CO₂ die Funktion von Cyt P450 CYP1A2 errechnet werden kann und sich daraus schließlich die generelle Leberfunktion und das postoperative Outcome bestimmen lassen. In mehreren Studien und Fallberichten konnte dabei die Verlässlichkeit des Tests zur Bestimmung der Leberfunktion und des Outcomes aufgezeigt werden (76, 137-139), wobei der LiMax Test u.a. auch die Bestimmung eines möglichen Chemotherapie-assoziierten Einfluss auf die Leberfunktion ermöglicht (140, 141).

1.2.3.2 Postoperatives Lebervolumen (FLR)

Verschiedene Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass bei gesundem Lebergewebe eine FLR von mindestens 25% des Ausgangsvolumens notwendig ist um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden (142-144). Liegen darüber hinaus Funktionseinschränkungen vor, wie z.B. durch einen histologischen Umbau der Leber (z.B. Leberzirrhose) oder neoadjuvante Chemotherapien, ist eine FLR von mindestens 30-40% des Ausgangsvolumens notwendig (145, 146). Lediglich ca. ein Drittel der Patienten präsentiert sich initial operabel mit ausreichender postoperativer FLR (147), sodass neben einer neoadjuvanten Chemotherapie weitere Strategien notwendig sind um die Operabilität der Patienten zu erhöhen.

Im Falle eines zu kleinen Restlebensvolumens (FLR, Future Liver Remnant) wurde zur Reduktion des Risikos eines postoperativen akuten Leberversagens (small for size-syndrom) das Prinzip der zweizeitigen Leberresektion etabliert (148), welches vor allem in der Lebermetastasenchirurgie Einzug fand (149). Bei diesem ursprünglichen Konzept wird in einem ersten operativen Schritt das FLR „saniert“ und eine Pfortaderligatur zur Hypertrophieinduktion durchgeführt. Eine synchrone Metastasenresektion im kontralateralen Leberlappen ist zudem möglich. Nach vier bis sechs Wochen erfolgt die Überprüfung des Hypertrophieerfolges mit

anschließender Resektion des noch-verbliebenden Metastasen-tragenden ipsilateralen Leberlappens (Abb. 3A). Das zugrundeliegende Prinzip ist die chirurgische Ligatur oder interventionell-radiologische Embolisation (PVE) des ipsilateral zum Tumor gelegenen Pfortaderastes, sodass anschließend lediglich der kontralaterale Leberlappen portalvenös perfundiert wird. Letzteres Verfahren wurde erstmalig bei Patienten mit CCC beschrieben, bei denen durch eine Tumorkompression des ipsilateralen Pfortaderastes in der Folge eine kontralaterale Leberhypertrophie beobachtet wurde (150). Insbesondere das relativ lange Intervall über mehrere Wochen zwischen Erst- und Zweiteingriff ist dabei jedoch immer wieder ein relativer Kritikpunkt, da in dieser Zeit auch der Tumor weiterwächst oder gar metastasiert. Zudem kann in 20-40% der Patienten keine ausreichende Leberhypertrophie erzielt werden (151-153).

In der jüngeren Vergangenheit entwickelten Chirurgen um Schnitzbauer et al. das Verfahren der zweizeitigen Leberresektion weiter, indem sie eine Pfortaderligatur mit einem sogenannten „in-situ split“ (ISS) der Leber kombinierten (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy, ALPPS) (154) (Abb. 3B). Ein bis zwei Wochen nach diesem Ersteingriff erfolgt im Anschluss die endgültige Resektion. Die Entwicklung dieser revolutionären zweizeitigen chirurgischen Technik führt zu einer wesentlich schnelleren kontralateralen Hypertrophie und verkürzt das Intervall zwischen Erst- und Zweiteingriff rapide (155, 156). Nichtsdestotrotz ist die Datenlage bislang sehr begrenzt und zeigt eine teils deutlich erhöhte Komplikationsrate und Mortalität (157-159). Interessanterweise konnten Autoren mit Hilfe des LiMax-Tests an 17 Patienten zeigen, dass zwar das Lebervolumen nach erfolgtem erstem ALPPS-Schritt signifikant zunimmt, die entscheidende Leberfunktion durch jeden Ersteingriff jedoch teils dramatisch abnimmt. Wird dagegen lediglich eine PVE durchgeführt, ist eine Abnahme der Leberfunktion in jener Studie nicht zu beobachten. (160) Entsprechende Patientenselektion sowie technische Modifikationen führen allerdings zu einer stetigen Verbesserung ALPPS-Prozedur und deren Outcome (161).

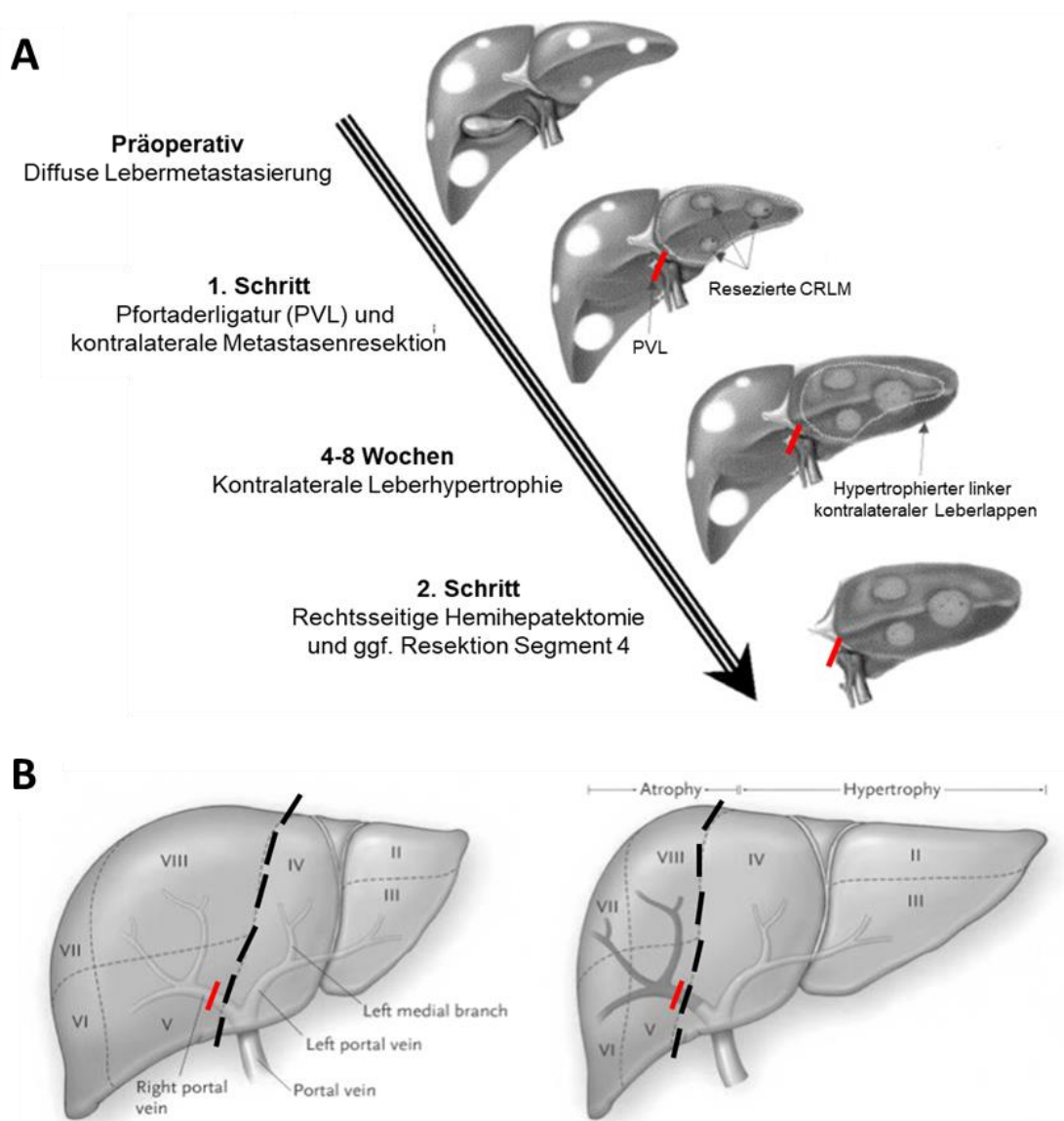


Abb. 3: Prinzip des zweizeitigen Resektionsverfahrens. **A:** In einem ersten Schritt erfolgt im ursprünglichen Verfahren zunächst eine Pfortaderligatur (rot) mit ggf. notwendiger Metastasenresektion. Anschließend wird nach einem Intervall von 6-8 Wochen eine ipsilateral Hemihepatektomie durchgeführt. (modifiziert nach: Kianmanesh et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Col Surg*, 2003. (136)). **B:** Bei dem ALPPS-Verfahren wird im ersten Schritt eine Parenchymdissektion entlang der zukünftigen Transsektionslinie (schwarz) in der Leber durchgeführt mit entsprechender Pfortaderligatur (rot). Nach einem Intervall von 1-2 Wochen wird in einem zweiten Schritt der zuvor getrennte Leberlappen endgültig reseziert. (modifiziert nach: Clavien et al. *Strategies for Safer Liver Surgery*. *NEJM*, 2017 (12)).

Weitere Strategien zur Verbesserung der Leberregeneration und der damit verbundenen hepatischen Volumen- und Funktionszunahme stellen darüber hinaus die Substitution spezifischer Wachstumsfaktoren und -hormonen dar (HGF, EGF, VEGF, IGF-1) (162). Neben jenen genannten Wachstumsstimulatoren wurde in der jüngeren Vergangenheit zudem zunehmend die Rolle von thrombozytärem Serotonin als ein „Mediator“ der Leberregeneration diskutiert (163, 164). Nach einer Vielzahl an tierexperimentellen Studien konnten Starlinger et al. dabei in einer ersten klinischen Studie die Bedeutung des Neurotransmitters auf die postoperative Leberregeneration in leberresezierten Patienten zeigen (165). Trotz dieses womöglich vielversprechenden pharmakologischen Ansatzes bleibt thrombozytäres Serotonin für die Leber jedoch zweischneidig, da es womöglich ebenso die Karzinomentstehung sowie weitere hepatische Erkrankungen (nicht-alkoholische Steatohepatitis, Virushepatitis) fördert (164, 166-168).

2. Ziel der Arbeit

Durch stetige chirurgische und wissenschaftliche Fortschritte und Innovationen werden Grenzen in der Medizin verschoben und Patientenleben verlängert. Zwangsläufig erhöht sich durch ein längeres Überleben im Rahmen maligner Erkrankungen jedoch auch die absolute Rate an sekundären Neoplasien. Das kolorektale Karzinom stellt dabei eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar, wobei heutzutage bis zu 50% dieser Patienten in ihrem Leben mit Lebermetastasen diagnostiziert werden und diese Zahl in der Zukunft vermutlich weiter ansteigen wird. Aufgrund dessen stellen richtige Indikation und Therapie von CRLM ein hochaktuelles und kontroverses Thema dar, für welches trotz der großen Patientenzahlen bislang keine einheitliche Leitlinie definiert wurde. Dies zeigt die Komplexität und Problematik dieser speziellen Erkrankung, da viele Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms weiterhin lediglich mit einem geringen Evidenzlevel versehen werden konnten (48). Viele internationale Empfehlungen und unterstützende Scoring-Systeme existieren dabei parallel, wodurch die Entscheidungen der letztlich in der Verantwortung stehenden behandelnden Ärzten nicht zwangsläufig einfacher werden und die vergleichende Analyse bzw. Interpretation der Daten schwierig bleibt. Entscheidend für ein verbessertes Outcome sind dazu letztlich ein Zusammenspiel multipler Faktoren wie einer weiterzuentwickelnden Operationstechnik, präzisere Diagnostik und präoperative Evaluation, ein verbessertes Verständnis der Leberphysiologie und – pathophysiologie sowie das Eruiere prognostischer Faktoren und die Weiterentwicklung additiver systemischer und lokoregionärer Therapiestrategien. Mit Hilfe dieser Arbeit wollen wir deswegen unser eigenes Patientenkollektiv mit metachronen CRLM retrospektiv auf mögliche relevante krankheits- und tumorspezifische Merkmale untersuchen, um potentielle prognostische Parameter und Therapiestrategien zu identifizieren. Ziel ist es, weiter Informationen und Wissen

zu generieren, um möglichen Subgruppen an Patienten mit CRLM zukünftig eine individualisierte Therapie zuführen zu können.

3. Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit metachronen CRLM, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2016 einer Leberresektion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie und/oder einer RFA am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Würzburg unterzogen, eingeschlossen. Zum Einschluss musste die Primäroperation zur Entfernung des kolorektalen Karzinoms nicht in selbiger Klinik erfolgt sein. Dabei wurde im Einklang mit dem EGOSLIM-Konsensus als metachron alle kolorektalen Lebermetastasen definiert, welche nach Primäresektion detektiert wurden. Patienten mit synchron diagnostizierten CRLM wurden aus der Studie ausgeschlossen und anderweitig eruiert. Das Ausmaß des leberchirurgischen Eingriffs war dagegen kein Ausschlusskriterium. Alle Patienten wurden dabei unabhängig vom Therapieverfahren primär mit einer kurativen Intention behandelt.

Die Auswahl der Patienten erfolgt dabei mittels OPS-Code Eingabe (5-500.0, 5-501.0X, 5-501.00, 5-501.01, 5-501.20, 5-501.21, 5-501.23, 5-501.53, 5-501.Y, 5-502-0, 5-502.1, 5-502.2, 5-502.3, 5-502.4, 5-502.5, 5-502.6, 5-502.X, 5-509). Anschließend wurden die entsprechenden elektronischen Patientenakten der Patienten im SAP eingesehen und ausgewertet. Bei unvollständigen Verlaufsdaten wurden diese entweder mit Hilfe des klinischen Krebsregisters Unterfrankens (Onkostar, <https://www.onkostar.de>) oder durch direkte Nachfrage bei den behandelnden Hausärzten erhoben (Abb. 4). Den entsprechenden Allgemeinmedizinern wurde dabei auf Nachfrage eine schriftliche Anfrage gestellt. Alle Patientendaten wurden dabei pseudoanonymisiert analysiert. Dies bedeutet,

dass bestimmte Identifikationsmerkmale (z.B. Name, Initialen) durch einen Code ersetzt wurden.

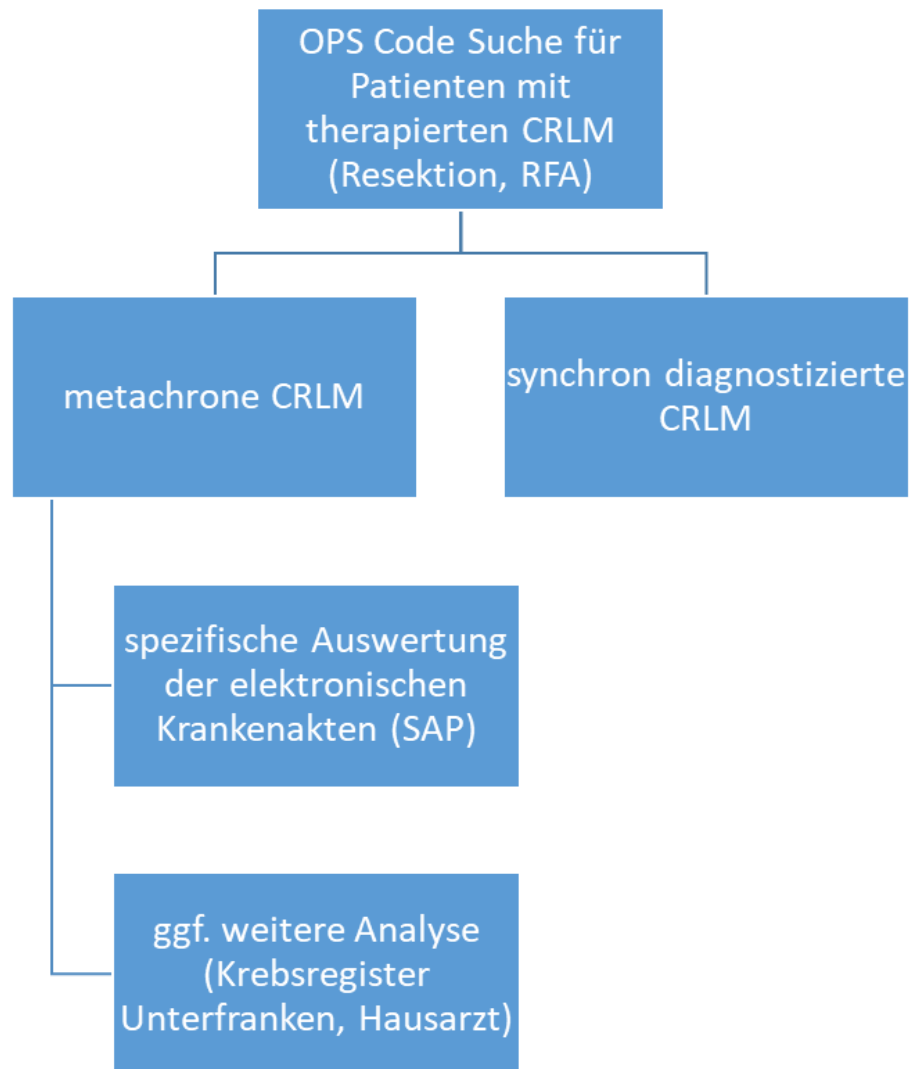


Abb. 4: Studiendesign.

Folgende Patientencharakteristika wurden pseudonymisiert erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Primärkarzinom
 - Tumorlokalisierung
 - Colon (Ascendens, Transversum, Descendens, Sigma)
 - Rektum (oberes, mittleres, unteres Drittel)
 - Tumorklassifikation (TNM-Klassifikation)
 - Tumormutationen (MSI, KRAS, BRAF)
 - Neoadjuvante Therapie
- Tumorstadium CRLM
 - OP-Datum
 - Synchrone extrahepatische Erkrankungen
 - Anzahl (<5, 5-10, >10), Größe (<1, 1-5, >5cm) und Lage (uni-/bilobär) der Metastasen
 - Tumormarker präoperativ (CEA, CA19-9)
 - Neoadjuvante Therapie
- Resektionsausmaß
 - Ein-/zweizeitig
 - Kurative Intention
 - Verfahren (Resektion, RFA) mit Anzahl der entfernten Segmente/Operationsverfahren
 - Resektionsstatus
- Verlauf
 - Adjuvante Chemotherapie inklusive verabreichter Medikamente (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab, Panitumumab, Bevacicumab, Capecitabine)
 - Rezidiv (intra-/extrahepatisch) mit Zeitpunkt (in Monaten) und Lokalisation sowie weiterführender Therapie (Resektion, CTx)

- Umstellung palliative Therapie
- Zweitkarzinom
- Zeitpunkt des Todes bzw. generelles Überleben (in Monaten)

3.2 Statistische Analyse

Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (OS = Overall Survival) und des krankheitsfreien Überlebens (DFS = Disease Free Survival) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Das OS wurde als die Zeit vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt des Todes und das DFS als die Zeit vom Operationszeitpunkt zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs definiert. Bei Patienten, bei denen kein Rezidiv auftrat bzw. die überlebten oder im Follow-Up verloren gingen, wurden OS und DFS in der statistischen Auswertung zum Zeitpunkt ihrer letzten bekannten Visite zensiert. Im Rahmen von zweizeitigen Resektionen wurden OS und DFS ab dem Zeitpunkt der zweiten Resektion berechnet.

Zur Analyse wurde das Statistikprogramm GraphPad Prism, Version 7 (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA) genutzt. Zur Erfassung der Häufigkeiten insbesondere der Patienten- (Geschlecht, Alter) und Tumorcharakteristika des Primärkarzinoms (Lage, TNM-Klassifikation) wurden zunächst deskriptive Verfahren verwendet. Anschließend wurden die einzelnen Gruppen untereinander verglichen mit Rücksicht auf die zugrundeliegenden Variablen des Risikoscores von Fong et al. (Lymphknotenstatus des Primarius, Rezidivzeitpunkt, Anzahl der Metastasen, präoperativer CEA-Wert, Durchmesser der größten Metastase) (20). Zudem wurde der Effekt der unterschiedlichen CTx-Regime statistisch erhoben. Bezüglich der Evaluation einer adjuvanten CTx wurden im Einklang mit der Literatur (169) nur Patienten miteinbezogen mit einem progressionsfreien Überleben von mehr als zwei Monaten, da Patienten mit R1/RX-Resektion, Frührezidiv oder postoperativen

Komplikationen andere Therapiestrategien erhielten (Palliation, verlängerte Rehabilitation, Intensivstation). Für alle statistischen Verfahren wurde ein p-Wert von <0.05 als signifikant angenommen. Die durch eine Kaplan-Meier Kurve dargestellten Überlebenskurven wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Tests validiert.

3.3 Ethikvotum

Von Seiten der Ethikkommission der Universität Würzburg bestand nach Rücksprache keinerlei Einwand für unsere retrospektive Studie und ein entsprechendes Ethikvotum war nicht notwendig.

4. Resultate

4.1 Patientenkollektiv

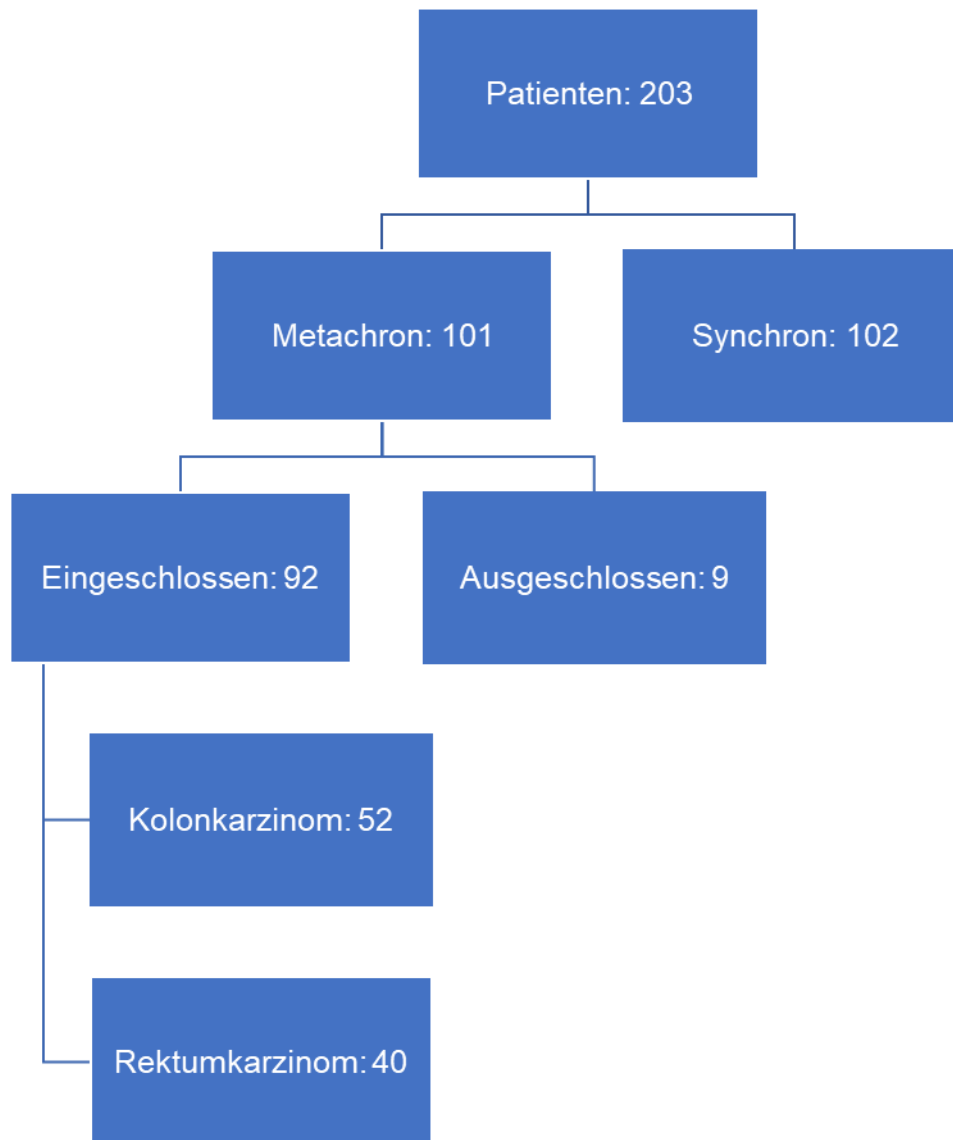


Abb. 5: Patientenauswahl.

	KOLON (N=52)	REKTUM (N=40)	P-WERT
WEIBLICH	20 (38%)	10 (25%)	ns
ALTER (MEDIAN, JAHRE)	67.9 (35-84)	64.3 (39-85)	ns
LOKALISATION PRIMARIUS			
KOLON: R	14		
T	2		
L	7		
S	28		
CUP	1		
REKTUM: OR		7	
MR		10	
UR		15	
O.A.		8	
NEOADJUVANTE THERAPIE PRIMARIUS	0	19 (46%)	<0.0001
N+ PRIMARIUS	27 (51%)	23 (58%)	ns
R-STATUS PRIMARIUS			
R0	51 (98%)	37 (93%)	
R1	0	2	
R2	0	1	
O.A.	1	0	
ZEIT PRIMARIUS-OP/LEBERRESEKTION			
<1 JAHR	15 (29%)	17 (43%)	ns
>1 JAHR	37	23	
SYNCHROME EXTRAHEPATISCHE ERKRANKUNG CRLM	6	6	ns
CEA (MEDIAN) (NG/ML)	27.87 (0.2-150)	22.92 (1.1-132.2)	ns
ANZAHL CRLM			
<5	47 (90%)	37 (93%)	ns
5-10	3	2	ns
>10	0	0	
O.A.	2	1	
CRLM BILOBÄR	15 (29%)	13 (33%)	ns
GRÖSSE CRLM			
<1 CM	1	1	ns
1-5 CM	39	33	ns
>5 CM	7	4	ns
O.A.	5	2	
LEBERRESEKTION			
INITIAL RESEKTABEL	47 (89%)	35 (88%)	ns
RFA	1	0	
R0	51	39	
R1	0	1	
MAJOR LIVER RESECTION	36	22	

NEOADJUVANTE CTX CRLM ZUSÄTZLICHER ANTIKÖRPER	10 (19%) 5	9 (23%) 7	ns
ADJUVANTE CTX CRLM ZUSÄTZLICHER ANTIKÖRPER	24 (46%) 4	19 (48%) 2	ns
REZIDIV	33 (63%)	30 (75%)	ns
HEPATISCH	21	19	
EXTRAHEPATISCH	12	11	
ZWEITKARZINOM	9 (17%)	6 (15%)	ns
DFS (MONATE)	20	15	ns
OS (MONATE)	62	53	ns

Tab. 5: Patientencharakteristika (n=92).

Insgesamt konnten durch OPS-Code Suche 203 Patienten mit CRLM identifiziert werden, welche sich im Rahmen eines kurativen Ansatzes in den Jahren von 2003-2016 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Würzburg einer Leberresektion unterzogen. Von jenen identifizierten Patienten konnten 102 Patienten einer synchronen und 101 Patienten einer metachronen Metastasierung zugeordnet werden. Drei Patienten verloren wir dabei im Follow-Up, ein Patient wurde bei metachronen CRLM bereits extern operiert und in Würzburg zur operativen Entfernung eines Erstrezidivs vorstellig und zudem verstarb postoperativ ein Patient nach längerer intensivmedizinischer Betreuung an Leberversagen sowie ein Patient nach sehr kurzem postoperativem Verlauf (drei Monate). Darüber hinaus wurden bei zwei Patienten intraoperativ eine Peritonealkarzinose diagnostiziert sowie bei einem weiteren Patienten ein Tumoreinbruch in den Lebervenenstern, sodass bei diesen Patienten keine kurative Resektion erzielt werden konnte. Somit konnten wir schließlich 92 Patienten in unsere retrospektive Studie einschließen (siehe Abb. 5). Das mediane Follow-Up betrug 38 Monate.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich 52 Patienten mit Kolonkarzinom und 40 Patienten mit Rektumkarzinom als Primarius. Beide Kollektive waren bezüglich Alter

und Geschlecht der Patienten vergleichbar (siehe Tab. 5). Die Kolonkarzinome konnten nach ihrer Lokalisation weiterhin unterteilt werden in rechtes Hemikolon (n=14), Colon Transversum (n=2), linkes Hemikolon (n=7) sowie Colon sigmoideum (n=28). Bei einem Patienten konnte kein Primarius identifiziert werden, jedoch zeigte die histologische Untersuchung der Lebermetastasen einen kolorektalen Ursprung (CUP = cancer of unknown primary). Rektumkarzinome wurden abhängig von der Anatomie des Rektums und der damit verbundenen therapeutischen Konsequenz in oberes Rektumdrittel (OR) (n=7), mittleres Rektumdrittel (MR) (n=10) und unteres Rektumdrittel (UR) (n=15) unterteilt. Bei acht Patienten mit Rektumkarzinom konnte keine genauere Differenzierung der Lokalisation vorgenommen werden aufgrund mangelhafter Dokumentation. Entsprechend ihrer Lokalisation und dem damit verbundenen unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen gemäß den aktuellen Leitlinien wurden lediglich Patienten mit Rektumkarzinom einer neoadjuvanten Therapie des Primarius unterzogen. Dabei erhielten keine Patienten mit einem Karzinom im oberen Rektumdrittel eine neoadjuvante Therapie, sondern nur Patienten mit einem Rektumkarzinom im mittleren (n=6) oder unterem Rektumdrittel (n=12). Ein Patient ohne genauere Höhenlokalisierung unterzog sich ebenfalls einer neoadjuvanten Therapie. 14 Patienten erhielten dabei im Rahmen ihrer neoadjuvanten Therapie eine kombinierte Radiochemotherapie bestehend aus 5-FU und/oder Oxaliplatin, vier Patienten eine Radiotherapie und ein Patient lediglich eine singuläre Chemotherapie mit 5-FU.

Alle Patienten unterzogen sich einer Leberresektion in initial kurativer Absicht. 47 (89%) Patienten mit metachronen Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms (cCRLM) bzw. 35 (88%) Patienten mit metachronen Lebermetastasen eines Rektumkarzinoms (rCRLM) wurden initial als resektabel eingestuft, wobei sich insgesamt 19 Patienten aus beiden Subgruppen einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen. Häufigste Gründe einer initialen Irresektabilität mit nachfolgender neoadjuvanter Chemotherapie waren dabei eine ungünstige Lage der Metastasen oder deren Anzahl. Letztlich konnte bei 51 (98%) cCRLM Patienten bzw.

39 (98%) rCRLM Patienten eine R0-Resektion erzielt werden. Von allen einbezogenen Patienten unterzogen sich 36 (69%) cCRLM Patienten bzw. 22 (55%) rCRLM Patienten einer Major Liver Resection, definiert als Resektion von mehr als zwei Lebersegmenten. Ein Patient mit cCRLM erhielt bei reduziertem Allgemeinzustand eine RFA (DFS = 13 Monate, OS = 15 Monate). Einer anschließenden adjuvanten CTx unterzogen sich in beiden Gruppen ca. die Hälfte der Patienten (jeweils 45 bzw. 48%).

Entsprechend dem Fong-Score (20) erhoben wir in unserem Kollektiv zudem den N-Status der kolorektalen Karzinome (N0-2), Anzahl und Größe der CRLM, den präoperativen CEA-Wert sowie das Intervall zwischen Primarius- und CRLM-Resektion. Des Weiteren differenzierten wir zwischen synchroner extrahepatischer Erkrankung, uni- und bilobärer hepatischer Metastasierung, hepatischen und extrahepatischen Rezidiven und erhoben zudem mögliche Zweitkarzinome. Ein nodal positiver Primarius lag in unserem Kollektiv in 27 (51%) bzw. 23 (58%) Fällen vor. Der Großteil der Patienten, 47 bzw. 37, wiesen zudem weniger als fünf CRLM auf und die größte Metastase war unter 5cm groß bei 40 cCRLM bzw. 34 rCRLM Patienten. Der mittlere CEA-Wert lag bei Patienten mit cCRLM bei 27.87ng/ml und bei Patienten mit rCRLM bei 22.92ng/ml. Kein Patient wies einen CEA-Wert von mehr als 200ng/ml auf, welcher Wert laut Fong et al. als unabhängiger Risikofaktor gilt (20). Darüber hinaus wiesen jeweils sechs Patienten zum Zeitpunkt der Detektion der CRLM eine synchrone extrahepatische Erkrankung auf im Sinne weiterer kolorektaler Metastasen. Weitere Lokalisationen kolorektaler Metastasen waren dabei Lunge (n=8), Nebenniere (n=2) und Lymphknoten (n=1). In einem Fall lag ein Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms im unteren Drittel vor. In beiden Subgruppen wiesen zudem 29% bzw. 33% der Patienten (15 vs. 13) eine bilobäre Lokalisation der CRLM auf. Ein Rezidiv nach erfolgter Leberresektion trat darüber hinaus bei 33 (63%) cCRLM bzw. 30 (75%) rCRLM Patienten auf, wobei im Verlauf in der Gruppe der cCRLM Patienten 21 hepatische und 12 extrahepatische Erstrezidive vorkamen und in der Gruppe der rCRLM Patienten 19 hepatische und 11 extrahepatische

Erstrezidive auftraten. Unabhängig aller Einflussgrößen betrug letztlich das progressionsfreie Überleben (DFS) 20 bzw. 15 Monate und das Gesamtüberleben (OS) 62 bzw. 53 Monate für cCRLM bzw. rCRLM Patienten. Abgesehen von der neoadjuvanten Therapie der Rektumkarzinome ($p < 0.0001$) konnte zwischen beiden Kollektiven im Rahmen der deskriptiven Analyse der zuvor genannten und erhobenen Variablen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tab. 5).

4.2 Krankheitsfreies Überleben

	ANZAHL PATIENTEN	MEDIANES DFS (MONATE)	P-WERT	HR (95% KI)
LOKALISATION PRIMARIUS				
KOLON	50	20	0.24	1.34 (0.80-
REKTUM	39	15		2.25)
N-STATUS PRIMARIUS				
N0	41	28	0.05	1.66 (0.99-
N1/2	47	14		2.76)
ZEIT PRIMARIUS-OP /LEBERRESEKTION (JAHR)				
<1	30	12.5	0.03	0.58 (0.33-
>1	59	24		1.01)
CEA (NG/ML)				
<70	51	24	0.51	1.35 (0.47-
>70	8	10		3.90)
ANZAHL CRLM				
<5	83	19	0.0107	3.36 (0.57-
>5	4	7.5		19.77)
CRLM				
UNILOBÄR	63	20	0.09	1.55 (0.88-
BILOBÄR	26	14		2.73)
GRÖSSE CRLM				
<5CM	71	19	0.22	1.55 (0.67-
>5CM	11	17		3.57)
R-STATUS CRLM				
R0	88	19	0.55	1.78 (0.13-
R1	1	14		24.30)
NEOADJUVANTE CTX				
JA	19	15	0.79	0.92 (0.49-
NEIN	70	20		1.73)
ADJUVANTE CTX ALLGEMEIN				
JA	39	29	0.34	1.28 (0.76-
NEIN	46	17		2.16)
ADJUVANTE CTX BEI NEOADJUVANT VORBEHANDELTEN PATIENTEN				
JA	11	29	0.59	1.36 (0.41-
NEIN	7	15		4.49)
ADJUVANTE CTX BEI NICHT NEOADJUVANT VORBEHANDELTEN PATIENTEN				
JA	28	24	0.56	1.18 (0.66-
NEIN	39	18		2.13)
ADJUVANTE CTX SCHEMATA				
CAPECITABINE	10	27.5	0.30	
CAPOX	5	n.d.		

FOLFOX/FOLFIRI	18	22
FOLFOX/FOLFIRI + AK	6	19

Tab. 6: Analyse des Einflusses verschiedener Variablen auf das krankheitsfreie Überleben. (DFS = Disease Free Survival)

Bei zwei Kolonkarzinom- bzw. einem Rektumkarzinompatienten konnte aufgrund lückenhafter Dokumentation retrospektiv kein genauer Zeitpunkt des Rezidivs identifiziert werden, sodass letztlich 89 Patienten bezüglich des DFS ausgewertet werden konnte. Dies betraf ebenso die Auswertung einzelner Parameter, sodass teilweise eine geringere Anzahl an Patienten zur statistischen Analyse hinzugezogen wurde. Das progressionsfreie 1-Jahresüberleben betrug 67% für cCRLM und 59% für rCRLM. Synchrone extrahepatische Erkrankungen hatten keinen Einfluss auf das DFS (Daten nicht angezeigt). Nach ausführlicher Analyse mehrerer Kriterien auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) (Tab. 6) lassen sich einzelne Einflussfaktoren bezüglich ihrer Relevanz hervorheben:

4.2.1 Einfluss der Lokalisation des Primarius

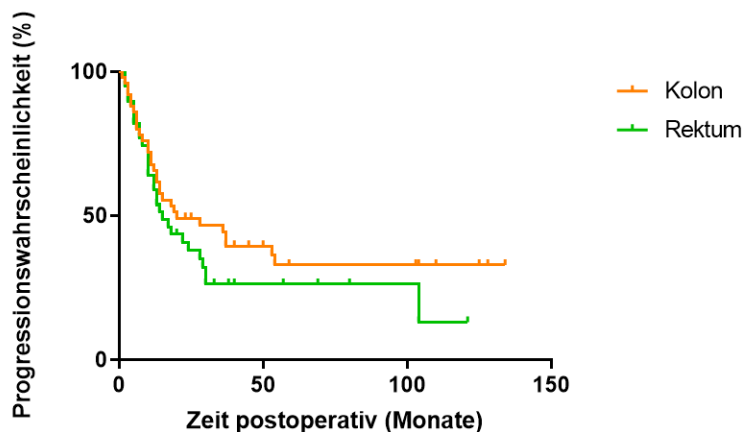


Abb. 6: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Primärtumorlokalisation.

50 Patienten mit Kolonkarzinom bzw. 39 Patienten mit Rektumkarzinom wurden bezüglich ihres DFS analysiert. Das mediane DFS betrug dabei 20 bzw. 15 Monate. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0.24 statistisch nicht signifikant (HR 1.34, 95%-KI: 0.80 – 2.25) (Abb. 6).

4.2.2 Einfluss des N-Status des Primarius

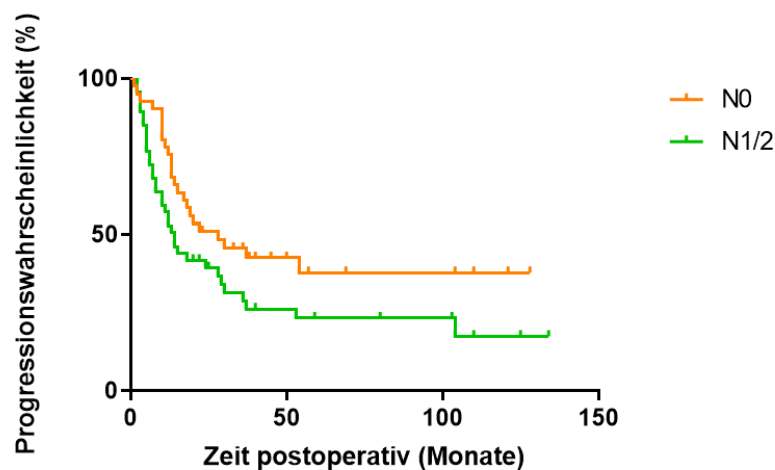


Abb. 7: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den N-Status.

Bezogen auf den N-Status des Primarius wiesen 41 Patienten in unserer Kohorte einen N0-Status auf im Gegensatz zu 47 Patienten mit einem N1- oder N2-Status. Bei einem Patienten war dies retrospektiv unklar. Das mediane DFS für Patienten mit N0-Status betrug 28 Monate, für Patienten mit N1/2-Status 14 Monate. Das Resultat war statistisch knapp nicht signifikant ($p=0.05$, HR 1.66, 95%-KI: 0.99 – 2.76) (Abb. 7).

4.2.3 Einfluss des Zeitraums zwischen Primärius-OP und Leberresektion

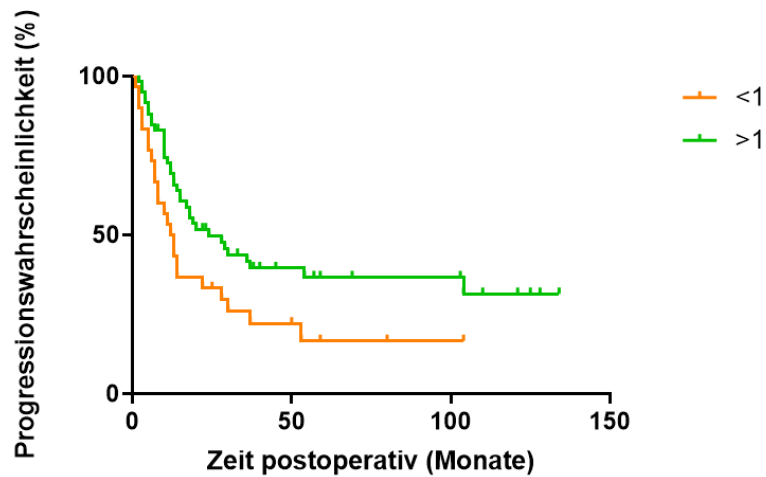


Abb. 8: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitraum zwischen Primäroperation und Leberresektion (in Jahren).

Bezogen auf das Zeitintervall zwischen Primäroperation und Leberresektion konnten wir in unserer Kohorte 30 Patienten mit einem Intervall von unter einem Jahr und 59 Patienten mit einem Zeitintervall von mehr als einem Jahr identifizieren. Das mediane DFS für Patienten mit einem Intervall von <1 Jahr betrug 12.5 Monate, wohingegen für Patienten mit einem Zeitintervall von >1 Jahr zwischen Erst- und Zweitoperation das mediane DFS 24 Monate betrug. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.03$, HR 0.58, 95%-KI: 0.33 – 1.01) (Abb. 8).

4.2.4 Einfluss des CEA-Werts

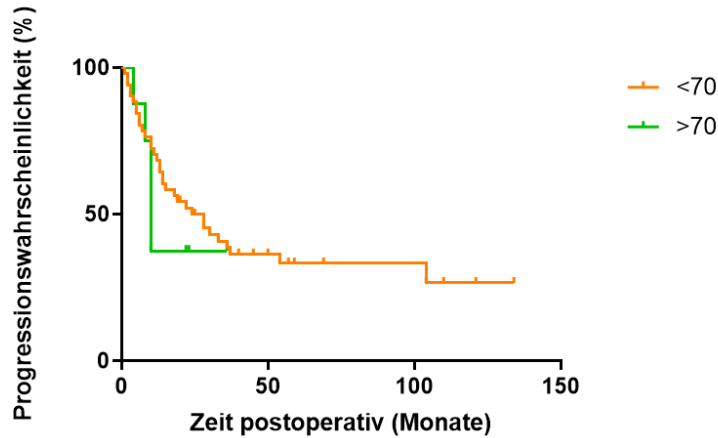


Abb. 9: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den CEA-Wert (ng/ml).

Bei 59 Patienten konnte der CEA-Wert retrospektiv erhoben werden. 51 Patienten wiesen dabei einen Wert von <70ng/ml auf, wohingegen bei acht Patienten ein Wert von >70ng/ml identifiziert werden konnte. Das mediane DFS betrug dabei 24 bzw. 10 Monate und war statistisch nicht signifikant ($p=0.51$, HR 1.35, 95%-KI: 0.47 – 3.90) (Abb. 9).

4.2.5 Einfluss der Anzahl und Lokalisation kolorektaler Lebermetastasen

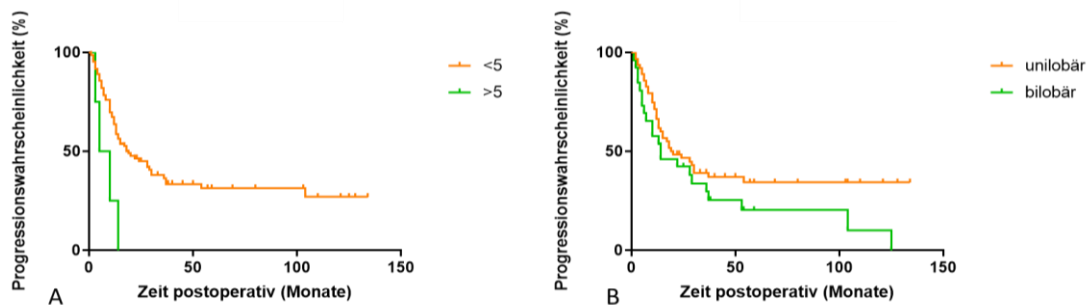


Abb. 10: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Anzahl kolorektaler Lebermetastasen (A) und deren Lokalisation (B).

Bezogen auf die Anzahl CRLMs wiesen 83 Patienten weniger als fünf und vier Patienten fünf oder mehr Metastasen auf. Für zwei Patienten war die Anzahl der CRLM retrospektiv nicht nachvollziehbar. Das mediane DFS betrug dabei für Patienten mit weniger als fünf CRLMs 19 Monate und für Patienten mit fünf oder mehr CRLMs 7.5 Monate und war statistisch signifikant ($p=0.0107$, HR 3.36, 95%-KI: 0.57 – 19.77) (Abb. 10A).

Die Lokalisation CRLMs unterteilten wir in uni- und bilobäre Metastasen. Unilobäre CRLM wiesen 63 Patienten auf, wohingegen bei 26 Patienten bilobäre Leberfiliae diagnostiziert wurden. Das mediane DFS für Patienten mit unilobärer Metastasierung betrug 20 Monate, für Patienten mit bilobären CRLM 14 Monate. Das Resultat war statistisch nicht signifikant ($p=0.09$, HR 1.55, 95%-KI: 0.88 – 2.73) (Abb. 10B).

4.2.6 Einfluss der Größe kolorektaler Lebermetastasen

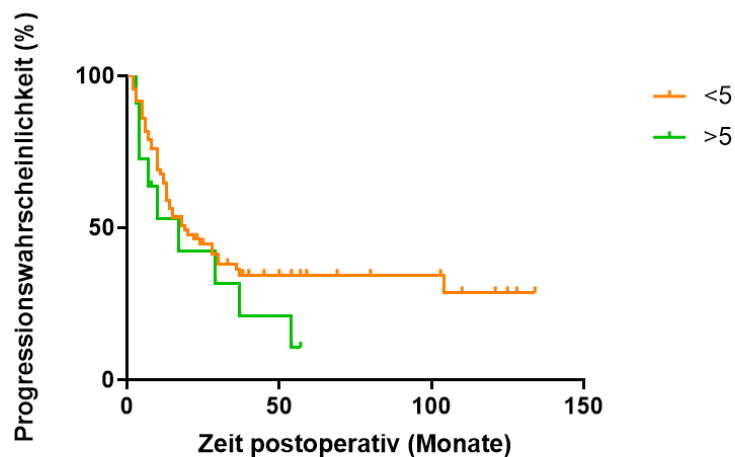


Abb. 11: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Größe kolorektaler Lebermetastasen (in cm).

Bei 71 Patienten betrug die Größe der größten kolorektalen Lebermetastasen weniger als 5cm, wohingegen elf Patienten eine oder mehrere CRLM größer 5cm aufwiesen. Das mediane DFS betrug dabei in unserer Kohorte 19 Monate bzw. 17

Monate. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0.22 statistisch nicht signifikant (HR 1.55, 95%-KI: 0.67 – 3.57) (Abb. 11).

4.2.7 Einfluss des Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen

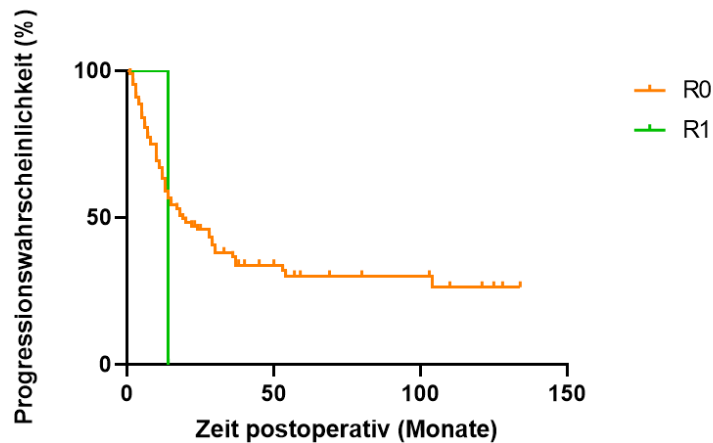


Abb. 12: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf den Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen.

88 Patienten konnten in unserer Kohorte R0 reseziert werden, lediglich bei einem Patienten kam es zu einer R1-Resektion. Das mediane DFS betrug dabei im Fall einer R0-Resektion 19 Monate sowie im Rahmen einer R1-Resektion 14 Monate. Der Unterschied war bei sehr großem Konfidenzintervall mit einem p-Wert von 0.55 (HR 1.78, 95%-KI: 0.13 – 24.30) statistisch nicht signifikant (Abb. 12).

4.2.8 Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie

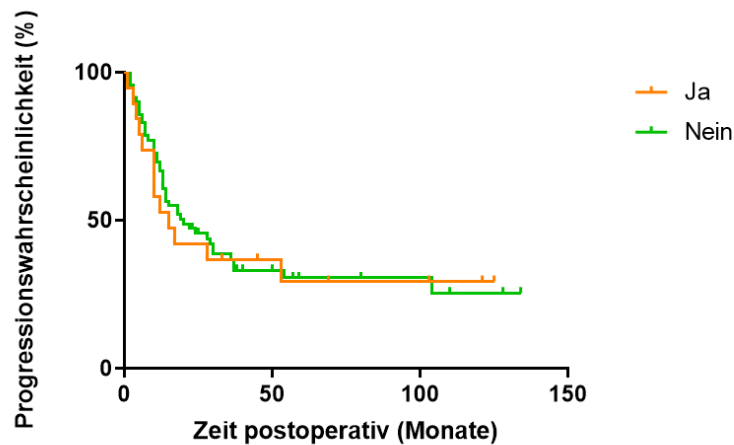


Abb. 13: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf eine neoadjuvante Chemotherapie.

Eine neoadjuvante CTx wurde in unserer Kohorte bei 19 Patienten durchgeführt, 70 Patienten erhielten dagegen keine neoadjuvante Therapie. Das mediane DFS für Patienten mit neoadjuvanter CTx betrug in unserer Kohorte 15 Monate, für Patienten ohne jene 20 Monate. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0.79$, HR 0.92, 95%-KI: 0.49 – 1.73) (Abb. 13). Erhielten Patienten im Rahmen ihrer neoadjuvanten Therapie zusätzlich einen Antikörper betrug das mediane DFS 19 Monate mit und 15 Monate ohne Antikörper ($p=0.89$, Daten nicht angezeigt).

4.2.9 Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie

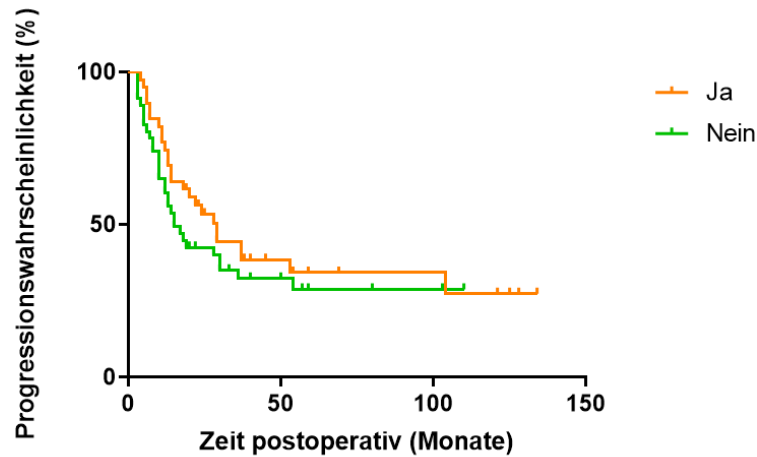


Abb. 14: DFS nach Kaplan-Meier für alle Patienten bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie.

Zur Auswertung des Effekts einer adjuvanten CTx konnten wir insgesamt 85 Patienten einschließen, da vier Patienten ein postoperatives progressionsfreies Überleben von weniger als zwei Monaten aufwiesen und wir diese im Einklang mit der Literatur (169) von der Analyse ausschlossen. Von diesen erhielten 39 Patienten eine adjuvante Therapie und 46 Patienten keine adjuvante Therapie. Das mediane OS betrug für Patienten mit adjuvanter CTx 29 Monate und ohne adjuvante CTx 17 Monate. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0.34$, HR 1.28, 95%-KI: 0.76 – 2.16) (Abb. 14).

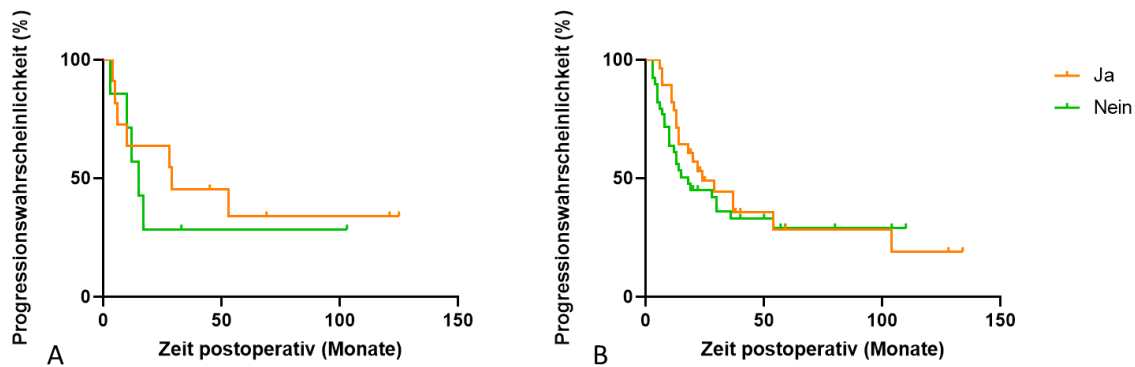


Abb. 15: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie für Patienten mit (A) und ohne (B) neoadjuvante Vorbehandlung.

Jenes Patientenkollektiv unterteilten wir darüber hinaus nach einer möglichen neoadjuvanten Vorbehandlung. Elf Patienten erhielten sowohl eine neoadjuvante als auch adjuvante CTx, wohingegen bei sieben Patienten lediglich eine präoperative CTx durchgeführt wurde. Ein Patient mit neoadjuvanter Vorbehandlung wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er ein Frührezidiv (<2 Monate) erlitt. Das mediane DFS betrug in der Gruppe mit adjuvanter CTx 29 Monate und ohne additive postoperative Therapie 15 Monate. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0.59$, HR 1.36, 95%-KI: 0.41 – 4.49) (Abb. 15A). Von den verbliebenen 67 Patienten ohne neoadjuvante CTx erhielten 28 eine adjuvante CTx. Das mediane DFS betrug für diese Patienten 24 Monate und für Patienten ohne adjuvante CTx 18 Monate. Der Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0.56$, HR 1.18, 95%-KI: 0.66 – 2.13) (Abb. 15B).

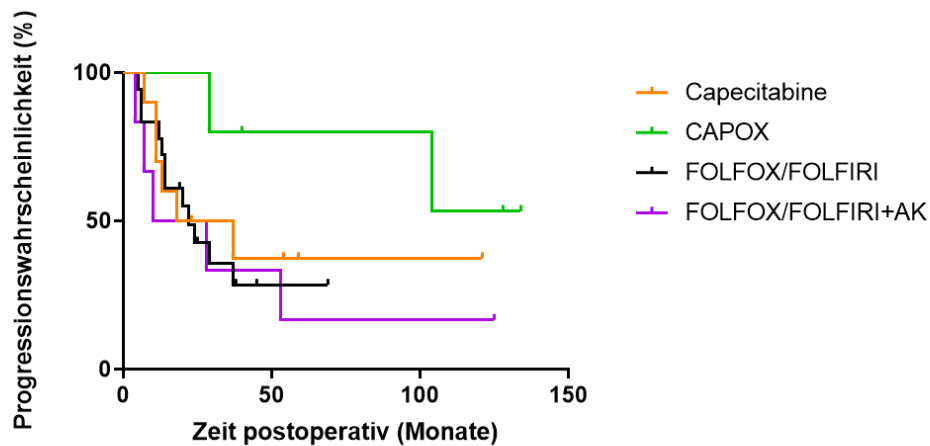


Abb. 16: DFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die unterschiedlichen Therapiestrategien im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie.

Darüber hinaus führten wir bei Patienten mit adjuvanter CTx eine Subgruppenanalyse durch bezogen auf den Effekt der unterschiedlichen postoperativen Therapieregime auf das DFS (Abb. 16). Aufgrund der geringen Fallzahlen unterschieden wir hier nicht hinsichtlich einer neoadjuvanten Vorbehandlung. Zwar zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0.30$), jedoch konnten wir einen eindeutigen Trend zugunsten von CAPOX (Capecitabine plus Oxaliplatin, $n=5$, Abb. 16) feststellen. Die weiteren Strategien FOLFOX/FOLFIRI mit ($n=6$, medianes DFS 19 Monate) oder ohne ($n=18$, 22 Monate) additivem Antikörper sowie Capecitabine alleine ($n=10$, 27.5 Monate) wiesen ein deutlich schlechteres medianes DFS auf (Abb. 16).

4.3 Postoperatives Gesamtüberleben

	ANZAHL PATIENTEN	MEDIANES OS (MONATE)	P-WERT	HR (95% KI)
LOKALISATION PRIMARIUS				
KOLON	52	62	0.48	1.21 (0.70-2.07)
REKTUM	40	53		
N-STATUS PRIMARIUS				
N0	41	62	0.26	1.35 (0.80-2.30)
N1/2	50	51		
ZEIT PRIMARIUS-OP /LEBERRESEKTION (JAHR)				
<1	32	50	0.13	0.67 (0.37-1.19)
>1	60	57		
CEA (NG/ML)				
<70	52	62	0.06	2.26 (0.68-7.45)
>70	8	41		
ANZAHL CRLM				
<5	85	57	0.0163	3.20 (0.57- 17.97)
>5	4	19		
CRLM				
UNILOBÄR	64	62	0.85	1.06 (0.59-1.89)
BILOBÄR	28	53		
GRÖSSE CRLM				
<5CM	74	57	0.47	1.32 (0.57-3.03)
>5CM	11	53		
R-STATUS CRLM				
R0	90	57	0.0136	7.97 (0.03- 1940)
R1	1	15		
NEOADJUVANTE CTX				
JA	19	103	0.35	1.37 (0.73-2.56)
NEIN	73	57		
ADJUVANTE CTX ALLGEMEIN				
JA	40	62	0.02	1.89 (1.08-3.29)
NEIN	47	51		
ADJUVANTE CTX BEI NEOADJUVANT VORBEHANDELTEN PATIENTEN				
JA	11	45	0.034	3.92 (0.98-15.6)
NEIN	7	33		
ADJUVANTE CTX BEI NICHT NEOADJUVANT VORBEHANDELTEN PATIENTEN				
JA	29	62	0.16	1.53 (0.84-2.81)
NEIN	40	51		
ADJUVANTE CTX SCHEMATA				
CAPECITABINE	11	57	0.10	
CAPOX	5	142		

FOLFOX/FOLFIRI	18	53		
FOLFOX/FOLFIRI + AK	6	n.d.		
REZIDIV ALLGEMEIN				
HEPATISCH	25	37	0.0184	
EXTRAHEPATISCH	23	65		
SYNCHRON HEPATISCH + EXTRAHEPATISCH	15	24		
REZIDIV HEPATISCH (MO)				
<3	7	11	<0.0001	
3-6	7	24		
6-12	11	37		
>12	15	62		
REZIDIV EXTRAHEPATISCH (MO)				
<3	1	66	0.23	
3-6	4	39		
6-12	5	27		
>12	13	57		
ZWEITKARZINOM				
JA	15	93	0.95	1.02 (0.52-2.02)
NEIN	77	57		

Tab. 7: Analyse des Einflusses einzelner Variablen auf das postoperative Gesamtüberleben (OS = Overall Survival).

92 Patienten konnten hinsichtlich ihres OS ausgewertet werden. Wie auch bei der Auswertung des DFS konnten vereinzelt Patienten für die statistische Analyse einzelner Parameter aufgrund einer unvollständigen Dokumentation nicht miteinbezogen werden. Synchrone extrahepatische Erkrankungen hatten insgesamt in unserer Kohorte keinen Einfluss auf das OS (Daten nicht angezeigt). Das 1-Jahres-Überleben unserer Gesamtpopulation lag bei 92.4%, wobei zum Zeitpunkt der Auswertung 61.3% aller Patienten (n=57) verstorben waren. Innerhalb der einzelnen Subgruppen war für rCRLM Patienten das 1-Jahresüberleben mit 97.5% etwas höher als im Vergleich zu cCRLM Patienten (87%). Darüber hinaus betrug das 5-Jahresüberleben 34% für rCRLM Patienten und 39% für Patienten mit cCRLM.

4.3.1 Einfluss der Lokalisation des Primarius

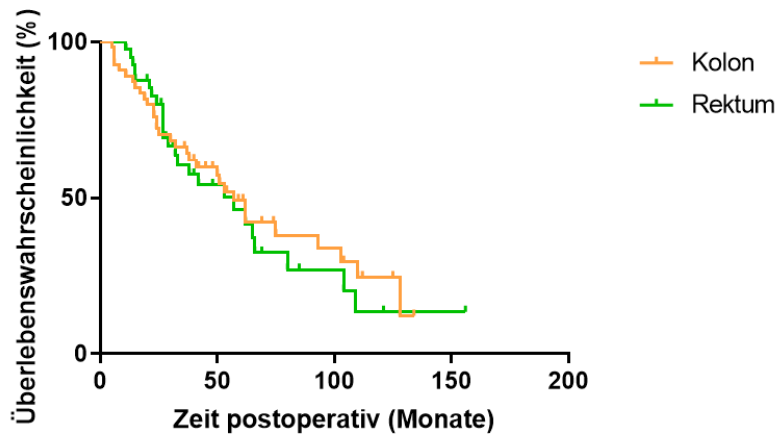


Abb. 17: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation des Primärtumors.

Bei 52 Patienten in unserer Kohorte war der Primärtumor im Kolon lokalisiert, 40 Patienten waren demgegenüber an einem Rektumkarzinom erkrankt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 62 Monate bzw. 53 Monate, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0.48$, HR 1.21, 95%-KI: 0.70 – 2.07) (Abb. 17). Auch in den Subgruppen (Colon ascendens, transversum, descendens, sigmoideum; oberes, mittleres, unteres Rektumdrittel) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der unterschiedlichen Lokalisationen bezogen auf das Gesamtüberleben (Kolon: $p=0.31$; Rektum: $p=0.44$) (Daten nicht angezeigt).

4.3.2 Einfluss des N-Status des Primarius

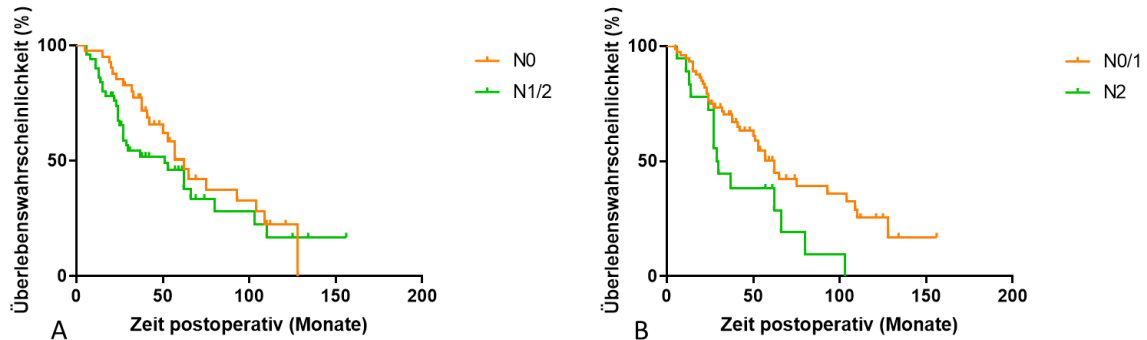


Abb. 18: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine Lymphknotenmetastasierung aufgeteilt in N0 vs. N1/2 (A) und N0/1 vs. N2 (B).

In unserer Kohorte wiesen 41 Patienten einen N0- und 50 Patienten einen N1/2-Status des Primarius auf. Das mediane OS ergab dabei nach Kaplan-Meier für die N0-Gruppe 62 Monate sowie für die N1/2-Gruppe 51 Monate. Statistisch lag keine Signifikanz vor ($p=0.26$, HR 1.35, 95%-KI: 0.80 – 2.30) (Abb. 18A). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch ein deutlich schlechteres Überleben für Patienten mit N2- ($n=18$) im Vergleich zu einem N0/N1-Stadium ($n=73$) (29.5 versus 62 Monate) (Abb. 18B). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.0208$, HR 1.96, 95%-KI: 0.95 – 4.03).

4.3.3 Einfluss des Zeitraums zwischen Primäroperation und Leberresektion

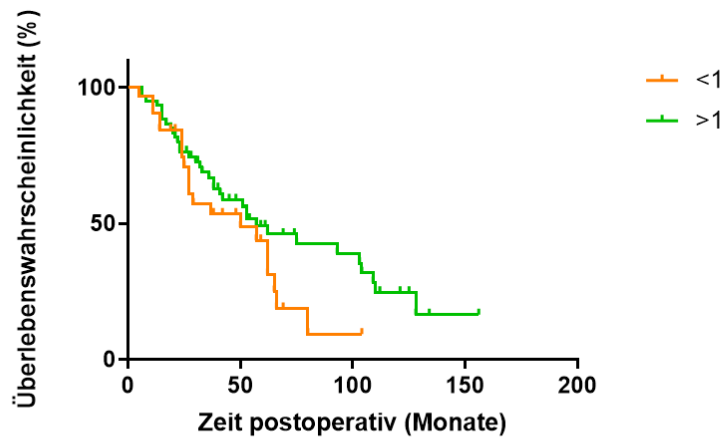


Abb. 19: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Zeitraum zwischen Primäroperation und Leberresektion (in Jahren).

Bezüglich des Zeitraums zwischen Primäroperation und anschließender Leberresektion unterteilten wir die Patienten in zwei Gruppen (<math><1</math> Jahr vs >1 Jahr). Bei 32 Patienten kam es dabei innerhalb eines Jahres nach dem Ersteingriff zur Leberresektion, bei 60 Patienten kam es dagegen nach über einem Jahr zur Resektion der CRLM. Das mediane OS betrug für die Patientengruppe mit erfolgreichem Zweiteingriff innerhalb eines Jahres nach initialem kolorektalem Eingriff 50 Monate, für die Gruppe mit einem längeren Zeitraum dagegen 57 Monate ($p=0.13$, HR 0.67, 95%-KI: 0.37 – 1.19) (Abb. 19).

4.3.4 Einfluss des CEA-Werts

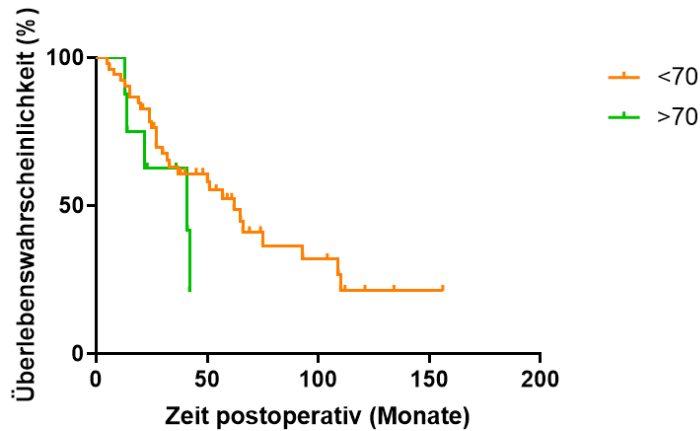


Abb. 20: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den CEA-Wert (in ng/ml).

Für unser Patientenkollektiv wählten wir einen CEA-Wert von 70ng/ml als Cut-off. 52 Patienten hatten einen geringeren Wert, wohingegen acht Patienten einen CEA-Wert >70ng/ml aufwiesen. Das mediane OS nach Kaplan-Meier betrug 62 bzw. 41 Monate und war mit einem p-Wert von 0.06 statistisch knapp nicht signifikant (HR 2.26, 95%-KI: 0.68 – 7.45) (Abb. 20).

4.3.5 Einfluss der Anzahl und Lokalisation kolorektaler Lebermetastasen

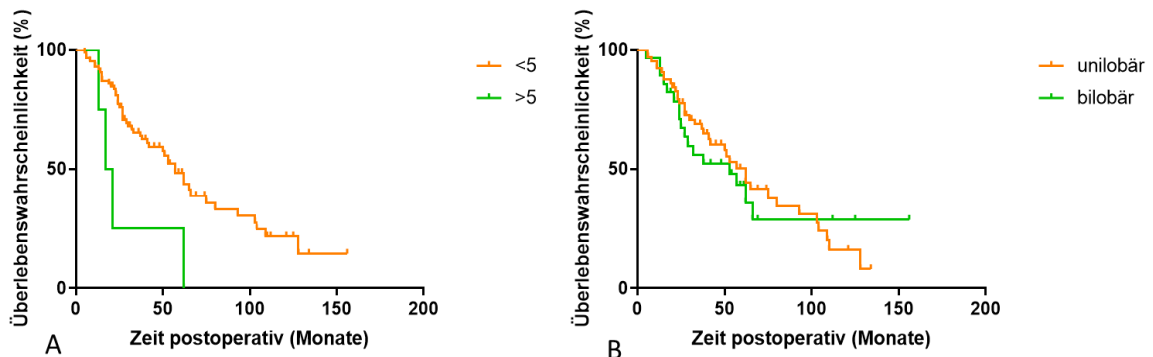


Abb. 21: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Anzahl (A) und Lokalisation (B) kolorektaler Lebermetastasen

Bei drei Patienten war die Anzahl der CRLM retrospektiv nicht nachvollziehbar. Vier Patienten wiesen schließlich in unserem Patientenkollektiv fünf oder mehr CRLM auf. Das mediane Überleben betrug für jene 19 Monate gegenüber 57 Monaten für Patienten mit weniger als fünf Metastasen (n=85). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.0163$, HR 3.20, 95%-KI: 0.57 – 17.97) (Abb. 21A).

Zudem wiesen innerhalb unserer Kohorte 64 Patienten eine uni- und 28 Patienten eine bilobäre CRLM-Lokalisation auf. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Analyse nach Kaplan-Meier 62 und 53 Monate, was statistisch keinen signifikanten Unterschied ausmachte ($p=0.85$, HR 1.06, 95%-KI: 0.59 – 1.89) (Abb. 21B).

4.3.6 Einfluss der Größe kolorektaler Lebermetastasen

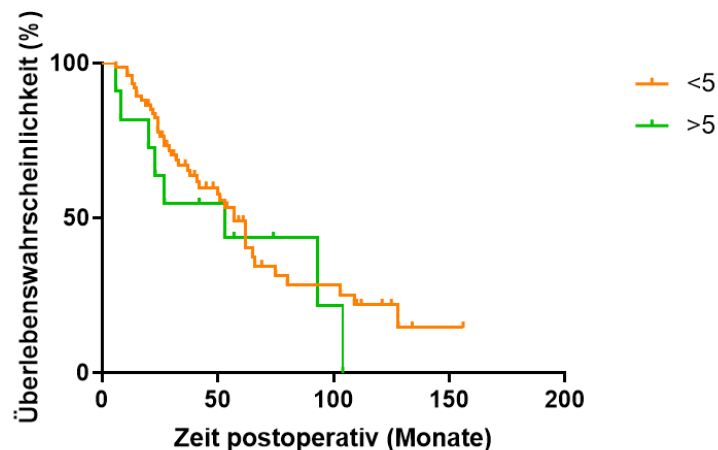


Abb. 22: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Größe kolorektaler Lebermetastasen (in cm).

Bei elf Patienten wies die größte Lebermetastase einen Durchmesser von mehr als 5cm auf, 74 Patienten dagegen hatten einen Durchmesser der größten Lebermetastase von weniger als 5cm. Bei sieben Patienten konnte der Durchmesser der größten Metastase retrospektiv nicht ermittelt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug dabei in unserer Kohorte für Patienten mit >5cm Metastasendurchmesser 53 Monate, wohingegen im Fall von Filiae <5cm das

mediane Überleben 57 Monate betrug. Die Differenz war statistisch nicht signifikant ($p=0.47$, HR 1.32, 95%-KI: 0.57 – 3.03) (Abb. 22).

4.3.7 Einfluss des Resektionsstatus kolorektaler Lebermetastasen

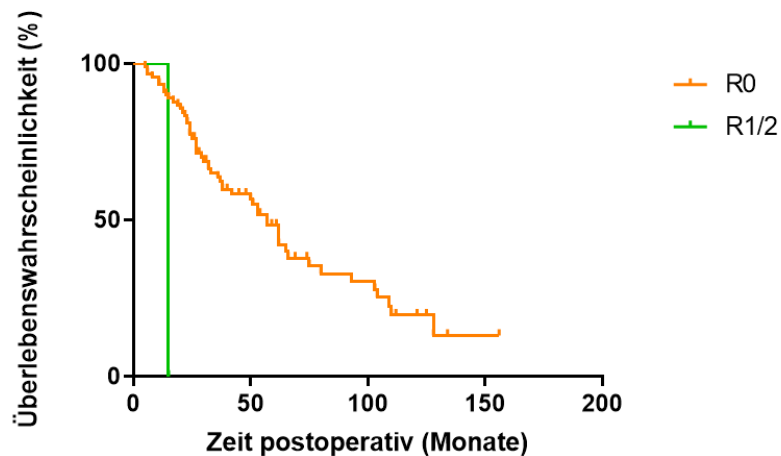


Abb. 23: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Resektionsstatus der kolorektalen Lebermetastasen.

Bei 90 Patienten konnten im Rahmen der Leberresektion eine R0-Resektion erzielt werden, ein Patient konnten hingegen keine Resektion im Gesunden erhalten (R1-Resektion). Das mediane OS für Patienten mit R0-Resektion betrug in unserer Kohorte 57 Monate und für den Patienten mit R1-Resektion 15 Monate. Der Unterschied war bei sehr großem Konfidenzintervall statistisch signifikant ($p=0.0136$, HR 7.97, 95%-KI: 0.03 – 1940) (Abb. 23).

4.3.8 Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie

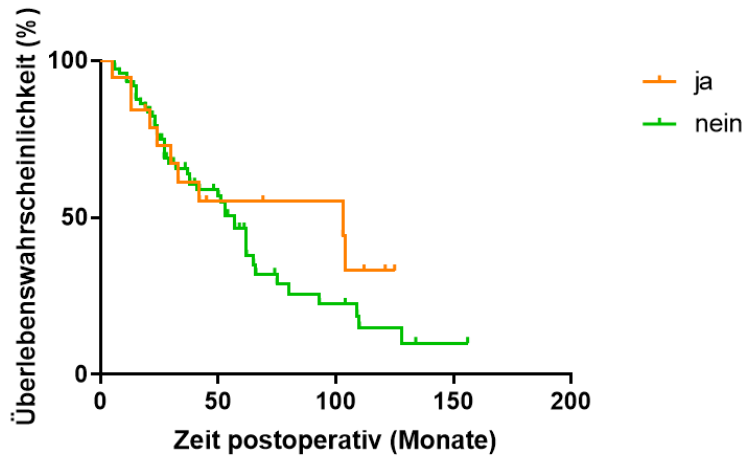


Abb. 24: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine neoadjuvante Chemotherapie.

Einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen sich innerhalb unserer Kohorte 19 Patienten, 73 Patienten hingegen erhielten keine neoadjuvante CTx. Das mediane Überleben betrug dabei 103 bzw. 57 Monate und war mit einem p-Wert von 0.35 statistisch nicht signifikant (HR 1.37, 95%-KI: 0.73 – 2.56) (Abb. 24). 12 der 19 Patienten mit neoadjuvanter CTx erhielten zudem zusätzlich einen Antikörper, was jedoch innerhalb unserer Kohorte nicht zu einem verlängerten Überleben führte (p=0.67, HR 1.28, 95%-KI: 0.38 – 4.30) (Daten nicht angezeigt).

4.3.9 Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie

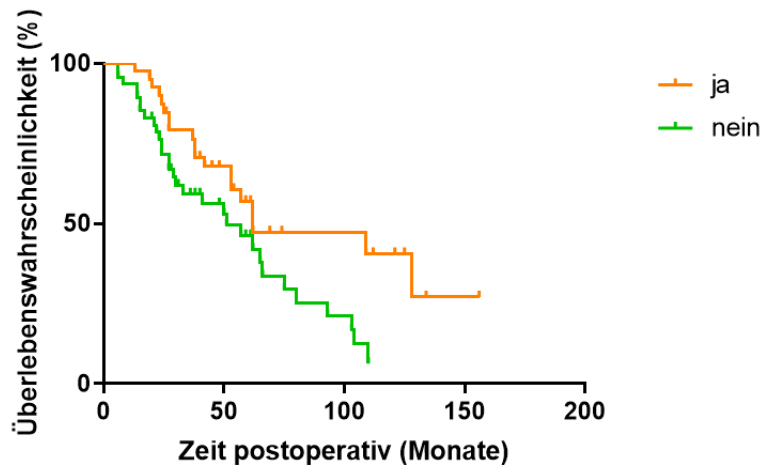


Abb. 25: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier für alle Patienten bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie.

Fünf Patienten wurden für die Analyse dieses Parameters ausgeschlossen, da sie ein postoperatives progressionsfreies Überleben von weniger als zwei Monaten aufwiesen. 40 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, wohingegen 47 Patienten nicht weiterführend therapiert wurden. Das mediane OS betrug für Patienten mit adjuvanter CTx 62 Monate und ohne adjuvante CTx 51 Monate. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.02$, HR 1.89, 95%-KI: 1.08 – 3.29) (Abb. 25).

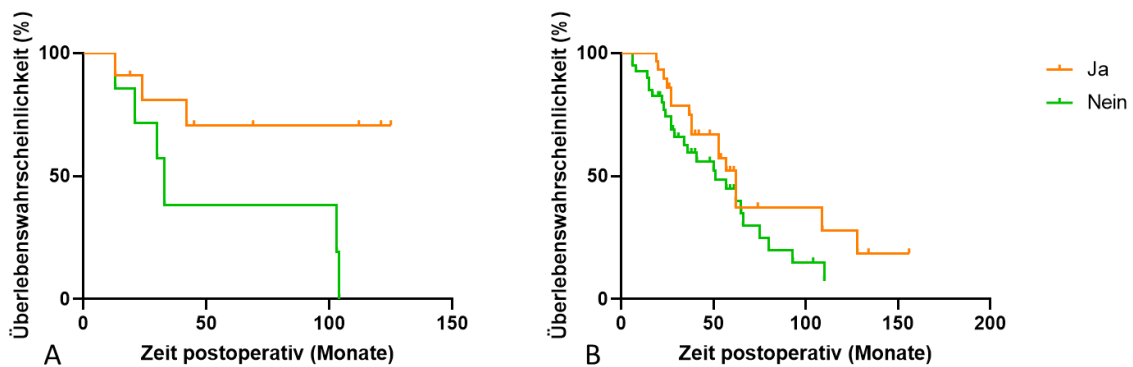


Abb. 26: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf eine adjuvante Chemotherapie für Patienten mit (A) und ohne (B) neoadjuvante Therapie.

Darüber hinaus unterschieden wir auch hier hinsichtlich einer neoadjuvanten CTx. Von initial 19 Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung erkrankte ein Patient an einem Frührezidiv nach weniger als zwei Monaten, sodass wir 18 Patienten zur Auswertung heranzogen. Von diesen 18 Patienten erhielten elf zusätzlich eine adjuvante CTx. Das mediane OS für diese betrug 45 Monate im Gegensatz zu 33 Monaten für Patienten ohne zusätzliche postoperative Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.034$, HR 3.92, 95%-KI: 0.98 – 15.6) (Abb. 26A). Von den Patienten ohne neoadjuvante CTx erhielten 29 eine adjuvante CTx. Das mediane OS nach Kaplan-Meier betrug für Patienten aus jenem Kollektiv 62 Monate und für Patienten ohne adjuvante CTx 51 Monate ($n=40$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0.16$, HR 1.53, 95%-KI: 0.84 – 2.81) (Abb. 26B).

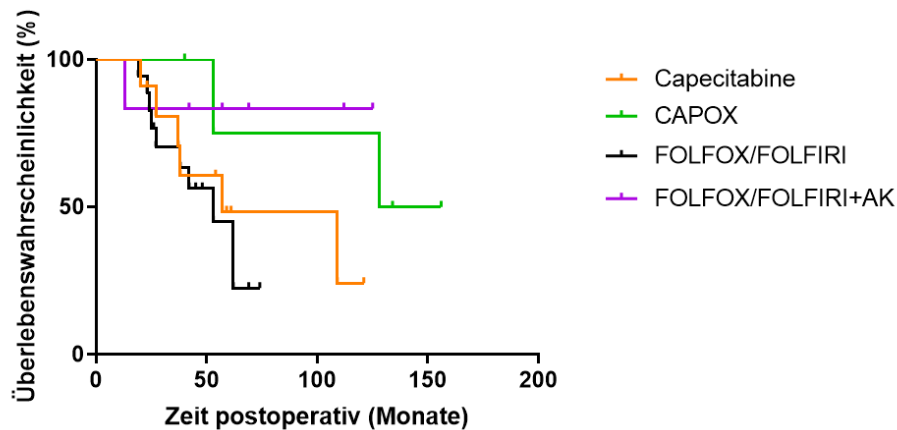


Abb. 27: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf unterschiedliche adjuvante Therapieregime.

Nach einer Subgruppenanalyse der Patienten mit adjuvanter CTx (n=40) zeigten sich darüber hinaus zudem deutliche Unterschiede im Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die unterschiedlichen adjuvanten Therapieregime (Abb. 27). Eine Unterscheidung bezüglich einer neoadjuvanten CTx führten wir aufgrund der geringen Fallzahl nicht durch. Patienten, welche im Rahmen ihrer adjuvanten Therapie CAPOX (Capecitabine plus Oxaliplatin, n=5) erhielten wiesen ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben (142 Monate für CAPOX) auf als Patienten, die Capecitabine alleine (n=11, medianes OS 57 Monate) oder FOLFOX (5-FU plus Leucovorin plus Oxaliplatin) bzw. FOLFIRI (5-FU plus Leucovorin plus Irinotecan) ohne (n=18, medianes OS 53 Monate) oder mit additiven Antikörper (n=6) erhielten. Trotz dieser Tendenz waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (p=0.10) (Abb. 27).

4.3.10 Einfluss eines hepatischen oder extrahepatischen Rezidivs

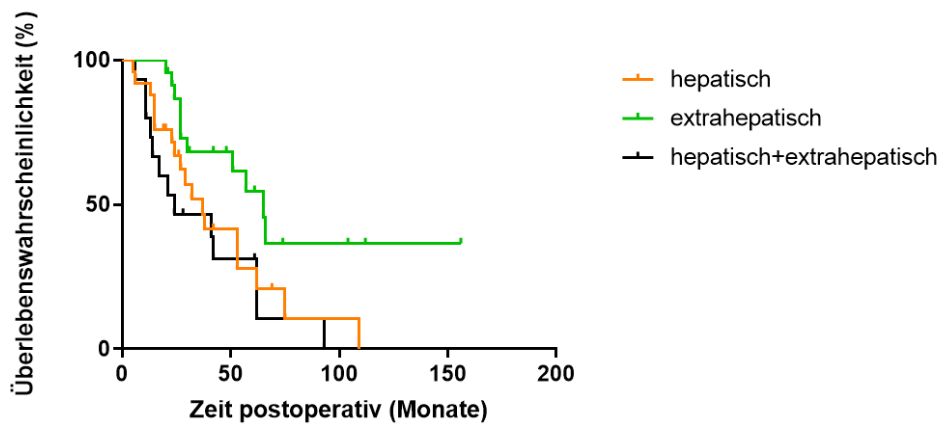


Abb. 28: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf die Lokalisation des Erstrezidivs.

66 von 92 Patienten (72%) wiesen im postoperativen Verlauf ein Rezidiv auf, wobei bei drei Patienten jedoch retrospektiv kein genauer Zeitpunkt erhoben werden konnte. Abhängig von der Lokalisation des Erstrezidivs (hepatisch, extrahepatisch oder beides) zeigten sich dabei deutliche Unterschiede im OS (Abb. 28). Das mediane Gesamtüberleben war für Patienten mit initialem extrahepatischen Erstrezidiv deutlich größer (65 Monate, n=23) als für Patienten mit hepatischen (37 Monate, n=25) oder initial synchron extrahepatisch und hepatisch detektierten Rezidiv (24 Monate, n=15). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0.0184$) (Abb. 28).

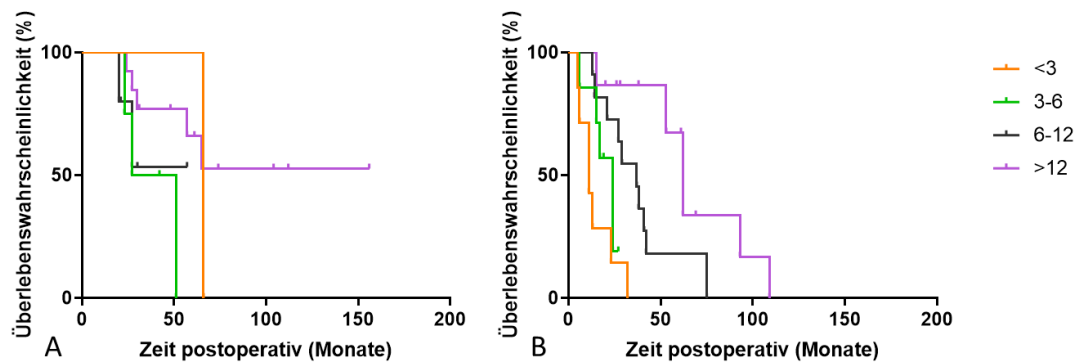


Abb. 29: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf den Diagnosezeitpunkt der extrahepatischen (A) oder hepatischen (B) Erstrezidive nach Leberresektion (in Monaten).

Anschließend analysierten wir die Patienten mit Rezidiv auf den Einfluss des Diagnosezeitpunkts des Erstrezidivs auf das OS (Abb. 29). Dazu fassten wir Patienten, welche zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose entweder ein hepatisches oder bereits ein hepatisches und extrahepatisches Rezidiv aufwiesen, aufgrund ihrer zuvor gezeigten Parallelität (Abb. 28) zusammen. Von 63 Patienten wiesen 23 Patienten initial ein extrahepatisches Rezidiv nach CRLM-Resektion auf. Bezüglich des Rezidivzeitpunkts konnten keine statistischen Unterschiede für das OS gezeigt werden (Abb. 29A) ($p=0.23$). Ein limitierender Faktor war dabei die geringen Fallzahlen für <3 Monate ($n=1$), 3-6 Monaten ($n=4$) sowie 6-12 Monaten ($n=5$). Unter palliativer CTx konnte für den einzelnen Patienten mit frühem postoperativem extrahepatischem Rezidiv nach zwei Monaten ein OS von 66 Monaten erzielt werden.

Ein hepatisches oder sowohl synchron diagnostiziertes hepatisches als auch extrahepatisches Erstrezidiv trat bei verbliebenen 40 Patienten auf. Das mediane OS betrug bei einem frühzeitigen Auftreten (<3 Monate) 11 Monate ($n=7$), nach 3-6 Monaten 24 Monate ($n=7$), nach 6-12 Monaten 37 Monate ($n=11$) und bei einem Spätrezidiv nach >12 Monaten 62 Monate ($n=15$). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p<0.0001$) (Abb. 29B).

4.3.11 Einfluss von Zweitkarzinomen

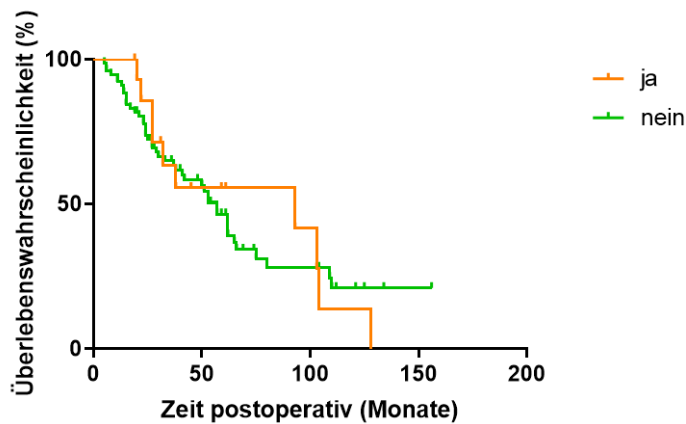


Abb. 30: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier bezogen auf Zweitkarzinome.

Zweitkarzinome traten bei 15 Patienten auf und hatten ihren Ursprung in Prostata (n=7), Lunge (n=4), Mamma (n=1), Pankreas (n=1) und Colon transversum (n=1). Ein Patient erkrankte zusätzlich im postoperativen Verlauf an einem B-Zell Lymphom, welches sich nach Behandlung mittels CTx zum Zeitpunkt der Studiauswertung in partieller Remission befand. Bei einem weiteren Patienten konnte die Lokalisation des Zweitkarzinoms nicht genauer definiert werden aufgrund mangelnder Dokumentation. Das mediane Überleben betrug 93 bzw. 57 Monate und war mit einem p-Wert von 0.95 statistisch nicht signifikant (HR 1.02, 95-KI: 0.52 – 2.02) (Abb. 30).

5. Diskussion

Das kolorektale Karzinom stellt sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine der häufigsten malignen Erkrankungen dar, dessen Inzidenz weiterhin ansteigt (16). Bei bis zu 50% der Patienten werden im Verlauf der Erkrankung kolorektale Lebermetastasen diagnostiziert (16, 17). Bei 15-20% dieser Patienten handelt es sich dabei um synchron-detektierte CRLM, d.h. diese werden bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose identifiziert (37, 170). Trotz einer vertieften Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Strahlentherapeuten, und hepatobiliären Chirurgen und wesentlichen Weiterentwicklungen chirurgischer Techniken stellt die Therapie von sowohl synchron-detektierten als auch metachronen CRLM weiterhin eine große interdisziplinäre Herausforderung dar. Einige Studien deuten darauf hin, dass metachrone CRLM ein verlängertes OS aufweisen als synchron-diagnostizierte CRLM (42, 51), jedoch beträgt die postoperative 5-JÜR insgesamt trotz allem lediglich 34-51% (23-28). Eine prospektive Studie von Creasy und Kollegen vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA konnte dazu nach einer Leberresektion eine 10-JÜR von ca. 25% aufzeigen (171). Die chirurgische Resektion stellt somit nach wie vor die einzig kurative Option für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen dar (19-21). Nichts desto trotz ist diese jedoch nur für eine Patientenminderheit durchführbar, da oftmals bei der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium oder eine ungünstige Tumorlokalisation vorliegen, sodass eine kurative Resektion technisch nicht möglich ist (48). Studien zeigen, dass dagegen Patienten mit unbehandelten CRLM mit einer 5-JÜR von 0-5% ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen im Vergleich zu Patienten nach chirurgischer Resektion (26, 28). Aufgrund dessen sind neue Therapiestrategien sowie die Weiterentwicklung bisheriger Behandlungsmethoden unabdingbar. Perioperative Chemotherapien könnten dabei eine Möglichkeit darstellen, um sowohl mehr Patienten eine Operation zu ermöglichen als auch das postoperative Überleben signifikant zu verlängern. Zwar ist die Studienlage diesbezüglich limitiert,

jedoch konnten einzelne randomisierte Studien positive Daten vorlegen, die das mögliche Potential additiver Chemotherapien erahnen lassen (31, 172, 173). Eine entsprechende Selektion der Patienten nimmt dafür allerdings eine wichtige Bedeutung ein. Ziel dieser Arbeit war es daher, in einer retrospektiven Analyse relevante krankheits- und tumorspezifische Merkmale zu untersuchen, um potentielle prognostische Parameter in unserer Patientenpopulation mit metachronen CRLM zu identifizieren. Darüber hinaus wollten wir den Effekt perioperativer Chemotherapien auf den postoperativen Verlauf unserer Patienten auswerten.

Letzten Endes konnten wir 92 Patienten mit metachronen kolorektalen Lebermetastasen, die im Zeitraum von 2003-2016 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Würzburg eine Leberresektion mit kurativem Ansatz erhielten, in unsere retrospektive Studie einschließen. Zudem erhielt ein Patient bei reduziertem Allgemeinzustand am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie eine RFA, welche von der deutschen Leitlinie bei bestimmten Indikationen (solitäre Metastase, <3cm, reduzierter Allgemeinzustand des Patienten) als angemessene Therapie definiert wird (48). Die postoperative 5-JÜR betrug dabei analog zu anderen Studien (23-28) 39% (cCRLM) bzw. 34% (rCRLM). Insgesamt fanden wir in unserem Kollektiv mehr Patienten mit Kolonkarzinom als Primarius im Vergleich zu Rektumkarzinomen. Beide Gruppen waren jedoch vergleichbar in Patienten- und Tumorcharakteristika sowie in ihrem Gesamtüberleben, sodass wir analog der vorbestehenden Literatur (20, 49, 174) cCRLM und rCRLM Patienten gemeinsam auswerteten. Bezogen auf den Primarius zeigte ein positiver Lymphknotenstatus ein deutlich schlechteres DFS (14 vs 28 Monate, $p=0.05$) und OS (51 vs 62 Monate, $p=0.26$). Interessanterweise präsentierten sich in einer Subgruppenanalyse Patienten mit einem N0/N1-Status mit einem statistisch signifikant verlängerten OS im Vergleich zu Patienten mit einem N2-Status des Primarius (29.5 vs 62 Monate, $p=0.0208$). Darüber hinaus zeigte ein kurzes Intervall (<1 Jahr) zwischen

Primärtumoroperation und Leberresektion in unserem Kollektiv ein statistisch signifikant schlechteres DFS (12.5 vs 24 Monate, $p=0.03$) sowie ein tendenziell schlechteres OS (50 vs 57 Monate, $p=0.13$) auf. Zudem war ebenso eine vermehrte Anzahl an CRLM (>5) mit einem statistisch signifikant schlechteren DFS (7.5 vs 19 Monate, $p=0.0107$) und OS (19 vs 57 Monate, $p=0.0163$) vergesellschaftet. Lokalisation ($p=0.09$) und Größe ($p=0.22$) der CRLM waren in erster Linie mit einem tendenziell verringerten DFS verbunden, hatten in unserem Kollektiv aber keinen Einfluss auf das OS. Interessanterweise zeigten zudem Patienten bereits mit einem CEA-Wert von $>70\text{ng/ml}$ ein deutlich schlechteres OS (41 vs 62 Monate, $p=0.06$) als Patienten mit geringerem CEA-Wert. In dem von Blumgarts-Arbeitsgruppe entwickelten Fong-Score nennen die Autoren dagegen einen Cut-Off von 200ng/ml als Faktor für ein signifikant schlechteres Überleben (20). Die anderen zuvor genannten Parameter (N-Status des Primarius, Zeitraum zwischen Primariusdiagnose und Leberresektion, Anzahl der CRLM) bestätigen dagegen den Einfluss der von Fong et al. genannten Kriterien auf OS und DFS in unserem Kollektiv abgesehen von der Größe der CRLM.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang bestand in unserer Kohorte zwischen dem postoperativen OS und dem Diagnosezeitpunkt eines hepatischen oder synchron hepatischen und extrahepatischen Erstrezidivs. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer späteren Rezidivdiagnose ein deutlich besseres medianes Gesamtüberleben aufwiesen ($p<0.0001$). Zudem stellte sich heraus, dass ein alleiniges extrahepatisches Erstrezidiv mit einem deutlich besseren OS vergesellschaftet war im Vergleich zu einem hepatischen bzw. synchron hepatisch und extrahepatisch diagnostizierten Erstrezidiv ($p=0.0184$). Eine lokale hepatische Tumorkontrolle erscheint also von zentraler Bedeutung für das OS dieses Kollektivs und bestätigt die Resultate vorausgegangener Studien (175, 176). Eine Erklärung könnte eine möglicherweise veränderte, weniger aggressive Tumorbilogie in extrahepatischen Metastasen darstellen. Dies steht im Einklang mit den Daten anderer Zentren, in denen primär extrahepatische kolorektale Metastasen generell mit einem

verbesserten OS vergesellschaftet sind im Vergleich zu CRLM (28). Des Weiteren ist eine Tumorkontrolle bzw. Resektion eines extrahepatischen Erstrezidivs oftmals eher möglich als ein erneuter Eingriff an einer voroperierten Leber, womit die entsprechenden Therapiemöglichkeiten ebenso Einfluss auf das unterschiedliche Outcome haben könnten.

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag darüber hinaus auf der Analyse des Einflusses einer perioperativen Chemotherapie auf DFS und OS von Patienten mit metachronen CRLM. Die Studienlage diesbezüglich ist limitiert und in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von 2019 wird derzeit keine adjuvante CTx empfohlen (Empfehlungsgrad B), wobei die Leitlinie einräumt, dass die aktuelle Datenlage als unbefriedigend anzusehen ist und derzeit keine abschließende Aussage bezüglich einer adjuvanten Therapie gemacht werden könne (48). Eine neoadjuvante Therapie wird dagegen bei prognostisch ungünstigen Kriterien empfohlen (48).

In unserer Kohorte zeigte sich weder für das DFS noch für das OS ein eindeutiger statistischer Vorteil einer alleinigen neoadjuvanten CTx (DFS: 15 vs 20 Monate, $p=0.79$; OS: 103 vs 57 Monate, $p=0.35$). Auch die Hinzunahme eines Antikörpers brachte keinen zusätzlichen Überlebensvorteil (DFS: $p=0.89$; OS: $p=0.67$; Daten nicht gezeigt). Dies ist nicht weiter überraschend, da eine neoadjuvante Therapie in der Regel bei Patienten mit ungünstigerer Prognose bzw. fortgeschrittenen hepatischen Tumorleiden durchgeführt wird.

Bezogen auf eine adjuvante Therapie stellte sich die Situation jedoch etwas anders dar. So zeigte sich, dass in unserer Kohorte eine adjuvante Therapie mit einem statistisch signifikant verlängertem OS für Patienten vergesellschaftet war im Vergleich zu Patienten ohne diese zusätzliche Therapie (62 vs 51 Monate, $p=0.02$). Dieser Effekt bestätigte sich speziell für Patienten mit neoadjuvanter CTx, bei denen eine zusätzliche postoperative Therapie zu einem statistisch signifikant verlängertem OS führte (45 vs 33 Monate, $p=0.034$). Darüber hinaus zeigte sich ebenso für Patienten mit alleiniger adjuvanter CTx ohne neoadjuvante Vorbehandlung ein deutlicher Trend hinsichtlich eines längeren OS (62 vs 51

Monate, $p=0.16$). Unterteilt werden die Patienten anschließend nach ihrem adjuvanten Therapieregimen zeigte sich im Median ein eindeutiger Vorteil für CAPOX (Capecitabine plus Oxaliplatin) (OS: 142 Monate) gegenüber Capecitabine alleine (DFS: 27.5 Monate, OS: 57 Monate) oder FOLFOX bzw. FOLFIRI unabhängig von der Gabe zusätzlicher Antikörper (DFS: 22/19 Monate, OS: 53/n.d.). Dies ergab sich tendenziell bei der Auswertung sowohl im Rahmen des OS ($p=0.10$) als auch des DFS ($p=0.30$).

Aufgrund der kleinen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters unserer Auswertung sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch bleiben diese Ergebnisse interessant und stehen im Gegensatz zu der aktuellen deutschen S3-Leitlinienempfehlung. Wie bereits zuvor erwähnt ist die Studienlage bezüglich einer adjuvanten CTx uneindeutig. Rene Adam et al. detektierten in einer retrospektiven Analyse der Datenbank LiverMetSurvey keinen Vorteil einer adjuvanten Therapie bei älteren Patienten (>70 Jahre) und konnten zudem eine signifikant erhöhte Morbidität für jene Patienten mit zusätzlich verabreichter CTx feststellen (53). In einer weiteren Studie konnten Hirokawa et al. speziell für Patienten mit günstigeren Prognosekriterien (Metastasengröße und -anzahl, Tumorstadium, Lymphknotenstadium) ebenfalls keinen Vorteil einer postoperativen CTx ausmachen (177). Brandi und Kollegen aus Bologna, Italien konnten in ihrer retrospektiven Single-Center Studie zwar einen statistisch signifikant verlängertes DFS zeigen, eine adjuvante CTx hatte allerdings keinen Einfluss auf das OS (178). In einer der wenigen randomisierten Studien zu dieser Thematik konnte ein französisches Team in einer gepoolten Analyse keinen statistisch signifikanten Vorteil einer adjuvanten CTx mit einem 5-FU Bolusregime nachweisen. Nichts desto trotz wurde das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt (DFS: $p=0.058$; OS: $p=0.095$). Bezogen auf das rezidivfreie 5-Jahresüberleben wurde dies bei 36.7% der Patienten mit adjuvanter Therapie gegenüber 27.2% der Patienten mit alleiniger Leberresektion erreicht. Das OS betrug darüber hinaus nach fünf Jahren 52.8% mit bzw. 39.6% ohne additive postoperative CTx. (179) In einer jüngsten Metaanalyse

von drei randomisierten Studien mit insgesamt 482 Patienten konnten die Autoren ein signifikant verlängertes DFS für Patienten mit adjuvanter CTx aufzeigen, verfehlten das Signifikanzniveau für das OS allerdings erneut knapp ($p=0.08$). Nichts desto trotz konnten sie einen eindeutigen klinischen Trend zugunsten einer postoperativen CTx identifizieren. In den eingeschlossenen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden als Therapieschemata Fluorpyrimidine (u.a. 5-FU) mit zusätzlich entweder Folinsäure bzw. Leucovorin verabreicht. (180) In einem systematischen Review konnten Emily Koo et al. aus Edinburgh, Schottland in vier randomisierten Studien und 1082 Patienten ähnlich wie zuvor zwar ein signifikant verlängertes DFS für eine adjuvante Fluorpyrimidin-haltige CTx zeigen, jedoch hatte eine adjuvante CTx keinen Einfluss auf das generelle OS (181). Etwas detaillierter konnten darüber hinaus zwei retrospektiven Studien einen Vorteil einer postoperativen CTx für spezielle Patientenkollektive herausarbeiten: in der ersten Studie mit knapp 1500 Patienten führte eine adjuvante CTx zu einem signifikant verlängerten DFS und OS speziell bei Patienten mit größeren metachronen CRLM ($>5\text{cm}$). Lediglich Patienten mit einer adjuvanten Strategie bestehend aus FOLFOX bzw. FOLFIRI mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab wurden dafür einbezogen ($n=169$). (169) In einer weiteren Studie konnten Allard et al. eine adjuvante CTx als prognostisch günstigen Faktor auf das OS von Patienten mit zehn oder mehr CRLM identifizieren (182). Allerdings ist die Aussagekraft aller genannten Studien bezüglich des Effekts einer adjuvanten CTx bei metachronen CRLM limitiert. Das 5-FU Bolusregime der gepoolten randomisierten prospektiven Studie stellt mittlerweile keinen Behandlungsstandard mehr dar und im Rahmen der großen retrospektiven Studien wurden teilweise unetrschiedliche adjuvante Therapiestrategien miteinbezogen. Somit bleibt es derzeit schwierig einen Therapiestandard zu identifizieren und definieren. Des Weiteren sind die Patientenkollektive sehr heterogen, wobei zudem in einigen der Studien Patienten mit synchronen und metachronen CRLM kombiniert wurden. Nichts desto trotz liefern vor allem aber die beiden zuletzt genannten großen Studien interessante Erkenntnisse, sodass spezifische Subgruppen durchaus von einer adjuvanten

Therapie zu profitieren scheinen. Diesbezüglich konnte speziell im Fall einer Oligometastasierung im Rahmen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie keine Empfehlung ausgesprochen werden (48).

Im Vergleich zu der deutschen Leitlinie geht die European Society for Medical Oncology (ESMO) deutlich ausführlicher auf die Thematik kolorektaler Lebermetastasen und deren Therapie ein und gibt einer additiven CTx einen höheren Stellenwert, ohne allerdings zwischen synchron-detektierten und metachronen CRLM zu unterscheiden (183). So empfehlen die Autoren im Fall von günstigen onkologischen und chirurgischen Kriterien eine alleinige Resektion durchzuführen. Liegen dagegen ungünstige prognostische Faktoren (Tumorprogression, mehr als fünf Metastasen, extrahepatische Erkrankung) vor, empfehlen die Autoren eine perioperative CTx durchzuführen. Als Standardtherapie werden dabei FOLFOX und CAPOX genannt, insgesamt über sechs Monate (jeweils drei Monate prä- bzw. postoperativ) (183). Diese Strategien werden u.a. mit den Daten aus der EPOC-Studie (184) untermauert, in welcher ein signifikant verlängertes DFS unter perioperativer CTx erzielt wurde. Leider vergleicht die Studie dabei lediglich den Effekt einer zusätzlichen perioperativen CTx, ein Kollektiv zur Untersuchung des Effekts einer spezifisch adjuvanten Therapie fehlt. In einer kürzlich erschienenen Stellungnahme aus 2018 übernehmen auch die onkologischen Gesellschaften aus Asien (Japan, China, Korea, Malaysia, Singapur, Taiwan) die Leitlinien der ESMO weitestgehend (185). Darüber hinaus empfehlen die aktuellen amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) bei entsprechenden prognostischen und chirurgischen Kriterien (Allgemeinzustand des Patienten, Resektabilität) Patienten speziell mit metachronen CRLM initial zu reseziieren. Im Anschluss soll eine adjuvante CTx mit FOLFOX oder CAPOX erfolgen, insbesondere wenn der Patient zuvor generell noch keine oder keine Oxaliplatin-basierte Chemotherapie im Rahmen seiner Primärustherapie erhalten hat. Erfolgte zuvor bereits eine Oxaliplatin-basierte Chemotherapie empfiehlt die Leitlinie zunächst eine alleinige Nachbeobachtung des

Patienten (Colon cancer, Version 4; Rectal cancer, Version 3; <https://www.nccn.org>). Trotz der generell limitierten Studienlage und der teils geringen Evidenz wird somit der Stellenwert einer perioperativen bzw. adjuvanten CTx bei metachronen CRLM international offensichtlich höher angesehen als in Deutschland.

Konsens der unterschiedlichen internationalen Leitlinien und Fachgesellschaften herrscht dagegen bezüglich nicht-resektabler CRLM, für welche allgemein primär eine neoadjuvante systemische Therapie empfohlen wird. Mit der steigenden Gewichtung perioperativer bzw. neoadjuvanter CTx steigt allerdings auch die Gefahr entsprechender Nebenwirkungen wie der Chemotherapie-induzierten Lebertoxizität (CALI). Daraus folgende Parenchymschäden wie eine Steatohepatitis oder das Sinusoidale Obstruktions Syndrom (SOS) können zu schweren Leberfunktionsstörungen führen und sind mit einer erhöhten postoperativen Morbidität verbunden (186-188). Diese sind vor allem mit Oxaliplatin- (SOS) und Irinotecan-haltigen (Steatohepatitis) Chemotherapeutika assoziiert (189, 190). Trotz dieses Wissens ist der pathophysiologische Hintergrund der CALI weitestgehend unklar, sodass weitere wissenschaftliche und klinische Studien notwendig sind um ein besseres Verständnis dieser komplexen Zusammenhänge zu erlangen (191). Andere Möglichkeiten für initial nicht-resektable CRLM stellen darüber hinaus zweizeitige Verfahren wie z.B. eine PVL oder das ALPPS-Verfahren dar (Abb. 3). Beide Verfahren verfolgen das Ziel einer Hypertrophie des gesunden Lebergewebes um somit das FLR zu vergrößern und folglich eine ausreichende postoperative Leberfunktion zu gewährleisten. Aufgrund der zunehmenden Komplexität und des stetig wachsenden technischen Fortschritts kommt dabei verlässlichen Verfahren zur Messung der Leberfunktion (LiMax-Test) eine immer größer werdende Rolle zu. Damit einhergehend ist ein besseres Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Leberregeneration.

Unsere Datenanalyse weist einige Schwächen auf. Der retrospektive Charakter sowie die damit verbundene Heterogenität der Patienten bezüglich ihrer individuellen Charakteristika und Therapien lässt letztlich nur eine limitierte

Interpretation der Daten zu. Zudem ist unser Kollektiv mit 92 Patienten relativ klein. Leider war darüber hinaus die Dokumentation einiger Patienten unvollständig, sodass individuelle Verläufe teils schwierig nachzuvollziehen waren. Dies betrifft u.a. die pathologische und histologische Aufarbeitung, sodass der Einfluss möglicher Tumormutationen (KRAS, Mikrosatelliteninstabilität, BRAF) nicht detaillierter untersucht werden konnte. Auf der anderen Seite stellt dagegen der lange Beobachtungszeitraum von mehr als zehn Jahren (2003-2016) eine wesentliche Stärke unserer Studie dar.

In unserem Kollektiv konnten wir entgegen einiger vorangegangener Studien (180, 181, 184) keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer adjuvanten CTx und einem verlängerten DFS finden. Allerdings sahen wir in unserer Studie einen deutlichen Vorteil bezogen auf das OS, sowohl für das Gesamtkollektiv ($p=0.02$) als auch in den Subgruppen für Patienten mit ($p=0.034$) und ohne ($p=0.16$) neoadjuvante CTx. Dies stellt eine neue und interessante Erkenntnis dieser Arbeit dar, da ein Vorteil einer adjuvanten CTx auf das OS bislang in den großen internationalen Multicenterstudien nicht eindeutig belegt werden konnte. Wie in unserem Kollektiv gesehen (CAPOX), scheint sich hier entsprechend den internationalen Leitlinien ein Trend zugunsten fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapieregime (FOLFOX, CAPOX) zu ergeben, sodass sich ein großes Potential spezifischer perioperativer systemischer oder lokaler Therapien erahnen lässt (183, 185). Dies gilt derzeit insbesondere für selektierte Patienten mit ungünstigeren Kriterien wie z.B. größeren und vermehrten CRLM (169, 182).

Insgesamt ist der Nutzen einer additiven/perioperativen CTx jedoch trotz der Empfehlungen der unterschiedlichen Fachgesellschaften bislang weiterhin nicht eindeutig belegt. Es gilt allerdings zu beachten, dass statistische Signifikanz nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz und, umgekehrt, fehlende Signifikanz nicht gleichbedeutend mit fehlender Relevanz ist (192). Aufgrund der fehlenden Evidenz sind dementsprechend weitere prospektiv-randomisierte Studien mit „modernen“ CTx-Regimen sowie zusätzlichen Antikörpern notwendig. Hierbei gilt es Strategien

zu optimieren und Patientenkollektive zu identifizieren, die von einer perioperativen CTx profitieren. Neben der Weiterentwicklung additiver systemischer und lokoregionärer Therapien ist für ein verbessertes Outcome dabei zudem das Zusammenspiel multipler Faktoren wie eine weiterzuentwickelnde Operationstechnik, spezifischere/sensiblere Diagnostik, ein verbessertes Verständnis der Leberphysiologie und – pathophysiologie sowie das Eruiieren prognostischer Faktoren (z.B. GAME score) entscheidend. Zwar bleibt die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapie für metachrone CRLM, jedoch ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (Chirurgie, Innere Medizin, Strahlentherapie, Radiologie) letztlich essentiell um Patienten und deren Angehörigen schlussendlich die bestmögliche und effektivste Therapie anbieten zu können.

6. Zusammenfassung

Der Nutzen einer additiven Therapie im Rahmen der Resektion metachroner kolorektaler Lebermetastasen (CRLM) ist nicht eindeutig belegt und wird kontrovers diskutiert, wobei die Evidenz insgesamt gering ist und verschiedene internationale Fachgesellschaften unterschiedliche Empfehlungen abgeben. Ziel dieser Arbeit war es daher, mögliche krankheits- und tumorspezifische Merkmale für das postoperative progressionsfreie Überleben (DFS) sowie das postoperative Gesamtüberleben (OS) zu identifizieren, wobei wir einen Schwerpunkt auf den Einfluss einer perioperativen Chemotherapie (CTx) legten.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse werteten wir dazu 101 Patienten mit metachronen CRLM aus, welche sich in den Jahren von 2003 bis 2016 am Universitätsklinikum Würzburg in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie einer Leberresektion und/oder am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie einer Radiofrequenzablation unterzogen.

92 Patienten konnten schließlich in die Auswertung einbezogen werden. Das postoperative 5-Jahresüberleben betrug 37%. Patienten, welche sich einer adjuvanten CTx unterzogen, wiesen ein statistisch signifikant verlängertes OS auf im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Therapie (62 versus 51 Monate, $p=0.02$, HR 1.89, 95%-KI: 1.08-3.29). Ein Vorteil ergab sich dabei speziell für eine postoperative CTx mit CAPOX (Capecitabine plus Oxaliplatin) unabhängig einer neoadjuvanten Vorbehandlung. Weitere signifikant veränderte relevante Parameter für das postoperative Outcome waren in unserem Kollektiv darüber hinaus zudem der Zeitraum zwischen Primärsoperation und Leberresektion (<1 Jahr versus >1 Jahr; DFS: 12.5 versus 24 Monate, $p=0.03$; OS: 50 versus 57 Monate, $p=0.13$), die Anzahl kolorektaler Lebermetastasen (DFS: 19 versus 7.5 Monate, $p=0.0107$; OS:

57 versus 19 Monate, $p=0.0163$) sowie das Auftreten eines hepatischen Rezidivs (OS: $p=0.0184$) und dessen Zeitpunkt (OS: $p<0.0001$).

Letztlich führte somit in unserer Studie eine adjuvante CTx für Patienten mit metachronen CRLM zu einem signifikant verlängerten OS. Größere sowie prospektive Studien mit einheitlichen adjuvanten Therapieregimen sind notwendig, um das Potential perioperativer Chemotherapien für jenes spezielles Patientenkollektiv detaillierter zu eruieren und um weitere Fortschritte in der Therapie von CRLM zu erzielen.

7. Literaturverzeichnis

1. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust N Z J Surg.* 1990;60(10):811-7.
2. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:118-29.
3. Markus PM, Koenig S, Liersch T, Becker H. Die Leberregeneration. *Onkologe.* 2000;6:348-55.
4. Langenbuch C. Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. *Berl Klin Wochenschr.* 1888;25:37-8.
5. Keen WW. IV. Report of a Case of Resection of the Liver for the Removal of a Neoplasm, with a Table of Seventy-six Cases of Resection of the Liver for Hepatic Tumors. *Annals of surgery.* 1899;30(3):267-83.
6. Giordano E. Ancora del trattamento delle ferite abdominali. *Gazz Internaz Med Prat Napoli.* 1901;4:15.
7. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of surgery.* 1908;48(4):541-9.
8. Lortat-Jacob JL, Robert HG. [Well defined technic for right hepatectomy]. *Presse Med.* 1952;60(26):549-51.
9. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *Presse Med.* 1954;62(33):709-12.
10. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
11. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery.* 1968;168(3):392-415.
12. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England journal of medicine.* 2007;356(15):1545-59.
13. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16018.
14. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology.* 2017;152(4):745-61.
15. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England).* 2015;385(9963):117-71.
16. National Cancer Institute SEER cancer stat facts: colon and rectum cancer, 2003–2009 [Internet]. 2013 [cited September 24, 2017]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.

17. Cancer Research UK Bowel cancer incidence statistics. [Internet]. [cited September 24, 2017]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence>.
18. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57(1):43-66.
19. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(2):501-6.
20. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
21. Bouvriez N, Lakkis Z, Lubrano J, Tuerhongjiang T, Paquette B, Heyd B, et al. Liver resection for colorectal metastases: results and prognostic factors with 10-year follow-up. *Langenbeck's archives of surgery*. 2014;399(8):1031-8.
22. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British journal of surgery*. 1990;77(11):1241-6.
23. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(4):347-53.
24. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of surgery*. 2002;235(6):759-66.
25. John SK, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2013;30(4-6):293-301.
26. House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(5):744-52, 52-5.
27. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4575-80.
28. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC cancer*. 2018;18(1):78.
29. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2013;100(11):1414-20.
30. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1829-35.

31. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):38-47.
32. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-38.
33. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10 Suppl 4:308-11.
34. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *The New England journal of medicine*. 1999;341(18):1368-78.
35. Pulitanò C, Castillo F, Aldrighetti L, Bodingbauer M, Parks RW, Ferla G, et al. What defines 'cure' after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(4):244-9.
36. Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clinics in liver disease*. 2008;12(1):131-50, ix.
37. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29.
38. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(3):352-61.
39. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):177-93.
40. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Boishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. 2016 [updated April 2017. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
41. Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer--too good to be true? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10(6):623-6.
42. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006;244(2):254-9.
43. Brierley JD GM, Wittekind C, editors. *The TNM classification of malignant tumours. 8.*: Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
44. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2619-26.

45. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
46. Siriwardena AK, Mason JM, Mullanitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(8):446-59.
47. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JHJM, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *British journal of cancer*. 2010;103(2):159-64.
48. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
49. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(9):729-41.
50. Zheng P, Ren L, Feng Q, Zhu D, Chang W, He G, et al. Differences in clinical characteristics and mutational pattern between synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Cancer management and research*. 2018;10:2871-81.
51. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2860-8.
52. Wang X, Hershman DL, Abrams JA, Feingold D, Grann VR, Jacobson JS, et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *British journal of cancer*. 2007;97(12):1606-12.
53. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *The British journal of surgery*. 2010;97(3):366-76.
54. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007;109(4):718-26.
55. Dupre A, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Curative-intent treatment of recurrent colorectal liver metastases: A comparison between ablation and resection. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(10):1901-7.
56. Stattner S, Jones RP, Yip VS, Buchanan K, Poston GJ, Malik HZ, et al. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(8):844-9.

57. Liu M, Huang GL, Xu M, Pan FS, Lu MD, Zheng KG, et al. Percutaneous thermal ablation for the treatment of colorectal liver metastases and hepatocellular carcinoma: a comparison of local therapeutic efficacy. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2017;1-11.
58. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Darvishi A, Bazrafshan B, Mbalisike E, et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *La Radiologia medica.* 2014;119(7):451-61.
59. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Annals of surgery.* 2012;255(2):237-47.
60. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine.* 2014;371(17):1609-18.
61. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2014;15(10):1065-75.
62. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *British journal of cancer.* 2010;103(10):1542-7.
63. Elez E, Argiles G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Current treatment options in oncology.* 2015;16(11):52.
64. CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O.* 2006;4(6):452-3.
65. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(31):4706-13.
66. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist.* 2012;17(10):1225-39.
67. Adam R, Yi B, Innominato PF, Barroso E, Laurent C, Giuliani F, et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2017;78:7-15.

68. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
69. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(2):272-8.
70. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(9):857-65.
71. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Annals of surgery*. 2004;240(2):260-8.
72. Piso P, Dahlke MH, Mirena P, Schmidt U, Aselmann H, Schlitt HJ, et al. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients. *Journal of surgical oncology*. 2004;86(3):115-21.
73. Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(8):e104348.
74. Slessor AA, Chand M, Goldin R, Brown G, Tekkis PP, Mudan S. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(12):1384-93.
75. Nadalin S, Testa G, Malago M, Beste M, Frilling A, Schroeder T, et al. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(8):1024-9.
76. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery*. 2009;250(1):119-25.
77. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994;116(4):703-10; discussion 10-1.
78. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):938-46.
79. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A

- prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
80. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England). 2005;365(9454):153-65.
 81. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(3):291-9.
 82. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(12):3279-88.
 83. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of surgery*. 2018;267(1):132-41.
 84. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N, et al. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2018;105(9):1210-20.
 85. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;361(25):2449-60.
 86. Horvat M, Stabuc B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Radiology and Oncology*. 2011;45(2):75-81.
 87. Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/colon carcinoma. *Science (New York, NY)*. 1997;275(5307):1784-7.
 88. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial cancer*. 2008;7(1):27-39.
 89. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(9):1967-79.
 90. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer research*. 1990;50(23):7717-22.
 91. Grady WM, Rajput A, Myeroff L, Liu DF, Kwon K, Willis J, et al. Mutation of the type II transforming growth factor-beta receptor is coincident with the transformation of human colon adenomas to malignant carcinomas. *Cancer research*. 1998;58(14):3101-4.
 92. Iurlaro R, Leon-Annicchiarico CL, Munoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods in enzymology*. 2014;542:59-80.
 93. Vicente-Duenas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sanchez-Garcia I. Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *The EMBO journal*. 2013;32(11):1502-13.

94. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science (New York, NY)*. 2002;297(5578):63-4.
95. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
96. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. 2002;418(6901):934.
97. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature*. 1987;327(6120):293-7.
98. Watanabe T, Yoshino T, Uetake H, Yamazaki K, Ishiguro M, Kurokawa T, et al. KRAS mutational status in Japanese patients with colorectal cancer: results from a nationwide, multicenter, cross-sectional study. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(7):706-12.
99. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science (New York, NY)*. 2004;304(5670):554.
100. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(10):e47054.
101. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(3):890-900.
102. Kadowaki S, Kakuta M, Takahashi S, Takahashi A, Arai Y, Nishimura Y, et al. Prognostic value of KRAS and BRAF mutations in curatively resected colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015;21(4):1275-83.
103. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):466-74.
104. Alwers E, Jia M, Kloor M, Blaker H, Brenner H, Hoffmeister M. Associations Between Molecular Classifications of Colorectal Cancer and Patient Survival: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(3):402-10.e2.
105. Chun YS, Passot G, Yamashita S, Nusrat M, Katsonis P, Loree JM, et al. Deleterious Effect of RAS and Evolutionary High-risk TP53 Double Mutation in Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgery*. 2017.
106. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2013;258(4):619-26; discussion 26-7.

107. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;99:150-7.
108. Belluco C, Guillem JG, Kemeny N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, et al. p53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(10):2696-701.
109. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4176-87.
110. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(4):1441-6.
111. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.
112. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(5):1861-6.
113. Fausto N, Webber EM. Control of liver growth. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 1993;3(2):117-35.
114. Webber EM, Bruix J, Pierce RH, Fausto N. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(5):1226-34.
115. Jin GY, Yu HC, Lim HS, Moon JI, Lee JH, Chung JW, et al. Anatomical variations of the origin of the segment 4 hepatic artery and their clinical implications. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14(8):1180-4.
116. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Mimoz O, Bismuth H. Transplantation of three adult patients with one cadaveric graft: wait or innovate. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2000;6(2):239-40.
117. Suzuki H. [Correlation and anomalies of the vascular structure in Glisson's area around the hepatic hilum, from the standpoint of hepatobiliary surgery]. *Nihon geka hokan Archiv fur japanische Chirurgie*. 1982;51(5):713-31.
118. Alghamdi T, Viebahn C, Justinger C, Lorf T. Arterial Blood Supply of Liver Segment IV and Its Possible Surgical Consequences. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(4):1064-70.

119. Leong WQ, Ganpathi IS, Kow AWC, Madhavan K, Chang SKY. Comparative study and systematic review of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(27):2765-73.
120. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P, Salloum C, Cherqui D, Laurent A, et al. Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study. *World journal of surgery*. 2014;38(11):2919-26.
121. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):721-7.
122. Shehta A, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: 10-year single-center experience. *Surgical endoscopy*. 2016;30(2):638-48.
123. Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma: The European experience. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2017;22(5):1160-71.
124. Zhu Z, Liu Q, Chen J, Duan W, Dong M, Mu P, et al. Robotic surgery twice performed in the treatment of hilar cholangiocarcinoma with deep jaundice: delayed right hemihepatectomy following the right-hepatic vascular control. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014;24(5):e184-90.
125. Chen PD, Wu CY, Hu RH, Ho CM, Lee PH, Lai HS, et al. Robotic liver donor right hepatectomy: A pure, minimally invasive approach. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(11):1509-18.
126. Chen P-D, Wu C-Y, Wu Y-M. Use of robotics in liver donor right hepatectomy. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2017;6(5):292-6.
127. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography. *Annals of surgery*. 1991;213(3):227-9.
128. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD, Gordon FD, Burns DL, Lally A, et al. Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts: donor evaluation and surgical outcome. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2001;136(4):425-33.
129. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gordon FD, Erbay N, Lyn Price L, Lewis WD, et al. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. *Transplantation*. 2003;76(1):5-10.
130. Pascher A, Sauer IM, Walter M, Lopez-Haeninnen E, Theruvath T, Spinelli A, et al. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(9):829-37.

131. Nadalin S, Testa G, Malagó M, Beste M, Frilling A, Schroeder T, et al. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver Transplantation*. 2004;10(8):1024-9.
132. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Rohl RI, Niehues SM, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(8):1297-304.
133. Wilson A, Calvert RJ, Geoghegan H. Plasma cholinesterase activity in liver disease: its value as a diagnostic test of liver function compared with flocculation tests and plasma protein determinations. *The Journal of clinical investigation*. 1952;31(9):815-23.
134. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN, 2nd. The plasma removal on indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. *The Journal of clinical investigation*. 1961;40:1648-55.
135. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1-85.
136. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):864-71.
137. Kaffarnik M, Stoeger G, Liebich J, Grieser C, Pratschke J, Stockmann M. Liver Function, Quantified by LiMAX Test, After Major Abdominal Surgery. Comparison Between Open and Laparoscopic Approach. *World journal of surgery*. 2017.
138. Oldhafer F, Ringe KI, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Cammann S, et al. Monitoring of liver function in a 73-year old patient undergoing 'Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy': case report applying the novel liver maximum function capacity test. *Patient safety in surgery*. 2016;10:16.
139. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):651-8.
140. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M. Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function--an analysis of impact and functional recovery using the LiMAX test. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401(1):33-41.
141. Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, et al. LiMAX Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2447-55.
142. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1545-59.

143. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Annals of surgery*. 2009;250(4):540-8.
144. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of surgery*. 2003;237(5):686-91; discussion 91-3.
145. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Annals of surgery*. 2000;232(5):665-72.
146. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(8):2493-500.
147. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.
148. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(1):164-70.
149. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(10):978-82; discussion 82.
150. Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology*. 1986;160(2):389-93.
151. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(2):297-303.
152. Malinowski M, Stary V, Lock JF, Schulz A, Jara M, Seehofer D, et al. Factors influencing hypertrophy of the left lateral liver lobe after portal vein embolization. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400(2):237-46.
153. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2008;247(1):49-57.
154. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14.

155. Zhang GQ, Zhang ZW, Lau WY, Chen XP. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(5):437-41.
156. Maulat C, Philis A, Charriere B, Mokrane FZ, Guimbaud R, Otal P, et al. Rescue associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy after portal embolization: Our experience and literature review. *World journal of clinical oncology*. 2017;8(4):351-9.
157. Dimitroulis D, Tsaparas P, Valsami S, Mantas D, Spartalis E, Markakis C, et al. Indications, limitations and maneuvers to enable extended hepatectomy: Current trends. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(24):7887-93.
158. Maulat C, Philis A, Charriere B, Mokrane F-Z, Guimbaud R, Otal P, et al. Rescue associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy after portal embolization: Our experience and literature review. *World journal of clinical oncology*. 2017;8(4):351-9.
159. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Annals of surgery*. 2015;262(5):780-5; discussion 5-6.
160. Stockmann M, Bednarsch J, Malinowski M, Bluthner E, Pratschke J, Seehofer D, et al. Functional considerations in ALPPS - consequences for clinical management. *HPB (Oxford)*. 2017;19(11):1016-25.
161. Lang H, de Santibanes E, Schlitt HJ, Malago M, van Gulik T, Machado MA, et al. 10th Anniversary of ALPPS-Lessons Learned and quo Vadis. *Annals of surgery*. 2019;269(1):114-9.
162. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mechanisms of development*. 2003;120(1):117-30.
163. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science (New York, NY)*. 2006;312(5770):104-7.
164. Lesurtel M, Soll C, Humar B, Clavien PA. Serotonin: a double-edged sword for the liver? *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2012;10(2):107-13.
165. Starlinger P, Assinger A, Haegele S, Wanek D, Zikeli S, Schauer D, et al. Evidence for serotonin as a relevant inducer of liver regeneration after liver resection in humans. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(1):257-66.
166. Soll C, Jang JH, Riener MO, Moritz W, Wild PJ, Graf R, et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(4):1244-54.
167. Alpini G, Invernizzi P, Gaudio E, Venter J, Kopriva S, Bernuzzi F, et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. *Cancer research*. 2008;68(22):9184-93.

168. Padickakudy R, Pereyra D, Offensperger F, Jonas P, Oehlberger L, Schwarz C, et al. Bivalent role of intra-platelet serotonin in liver regeneration and tumor recurrence in humans. *Journal of hepatology*. 2017;67(6):1243-52.
169. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Annals of surgery*. 2010;252(5):774-87.
170. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2006;93(4):465-74.
171. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*. 2018;163(6):1238-44.
172. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4976-82.
173. Saiura A, Yamamoto J, Hasegawa K, Oba M, Takayama T, Miyagawa S, et al. A combination of oral uracil-tegafur plus leucovorin (UFT + LV) is a safe regimen for adjuvant chemotherapy after hepatectomy in patients with colorectal cancer: safety report of the UFT/LV study. *Drug discoveries & therapeutics*. 2014;8(1):48-56.
174. Kulik U, Plohm-Meyer M, Gwiasda J, Kolb J, Meyer D, Kaltenborn A, et al. Proposal of Two Prognostic Models for the Prediction of 10-Year Survival after Liver Resection for Colorectal Metastases. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 2018;2018:5618581-.
175. Govaert KM, van Kessel CS, Steller EJ, Emmink BL, Molenaar IQ, Kranenburg O, et al. Recurrence location after resection of colorectal liver metastases influences prognosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014;18(5):952-60.
176. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(4):1096-103.
177. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Reconsideration of the indications for adjuvant chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer after initial hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(1):139-46.
178. Brandi G, Derenzini E, Falcone A, Masi G, Loupakis F, Pietrabissa A, et al. Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clinical colorectal cancer*. 2013;12(3):188-94.
179. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4906-11.

180. Mauri D, Zarkavelis G, Filis P, Tsali L, Zafeiri G, Papadaki A, et al. Postoperative chemotherapy with single-agent fluoropyrimidines after resection of colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis of randomised trials. *ESMO open*. 2018;3(4):e000343.
181. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2016;18(6):485-93.
182. Allard MA, Adam R, Giuliante F, Lapointe R, Hubert C, Ijzermans JNM, et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *British journal of cancer*. 2017;117(5):604-11.
183. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
184. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-15.
185. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(1):44-70.
186. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(3):460-6.
187. Zhao J, van Mierlo KMC, Gomez-Ramirez J, Kim H, Pilgrim CHC, Pessaux P, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2017;104(8):990-1002.
188. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Annals of surgery*. 2007;245(6):923-30.
189. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(2):137-44.
190. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430-9.

191. Duwe G, Knitter S, Pesthy S, Beierle AS, Bahra M, Schmelzle M, et al. Hepatotoxicity following systemic therapy for colorectal liver metastases and the impact of chemotherapy-associated liver injury on outcomes after curative liver resection. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(9):1668-81.
192. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die diese Arbeit durch ihre Unterstützung ermöglichten und förderten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stefan Löb für seine große Hilfe, sein entgegengebrachtes Vertrauen und sein herausragendes persönliches Engagement. Trotz schwieriger räumlicher Verhältnisse war er stets erreichbar und stand mir mit konstruktiver Kritik und wertvollen Anregungen immer zur Seite.

Zudem möchte ich mich außerordentlich ebenso bei Herrn Prof. Dr. C.-T. Germer und Herrn Prof. Dr. N. Schlegel für ihre Unterstützung bedanken.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, welche mir stets mit Rat zur Seite standen und mich immer unermüdlich unterstützten und förderten, weit über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.