

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. A. Thiede

**Retrospektive Analyse prognostischer Faktoren nach Leberresektion bei
primären und sekundären Lebertumoren 1995 bis 2003**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Martin Simon

aus

Mülheim an der Ruhr

Würzburg, August 2008

Referent: Prof. Dr. med. Heinz-Jochen Gassel

Korreferent: Prof. Dr. med. Michael Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 15.07.2009

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| A | Verzeichnis der Tabellen | III |
| B | Verzeichnis der Abbildungen | V |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Material und Methoden | 3 |
| 2.1 | Patientengut und Tumorarten | 3 |
| 2.2 | Therapieverfahren | 7 |
| 2.3 | Operatives Vorgehen | 10 |
| 2.4 | TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung | 14 |
| 2.4.1 | Kolorektales Karzinom | 14 |
| 2.4.2 | Hepatozelluläres Karzinom (HCC) | 16 |
| 2.5 | Statistische Methoden | 18 |
| 3 | Ergebnisse | 19 |
| 3.1 | Patienten mit Lebermetastasen | 19 |
| 3.1.1 | TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung | 19 |
| 3.1.2 | Körperliche Leistungsfähigkeit | 22 |
| 3.1.3 | Diagnosezeitpunkt, Tumormasse und Tumormarker | 23 |
| 3.1.4 | Operatives Vorgehen und Sicherheitsabstand | 25 |
| 3.1.5 | Perioperative Parameter | 28 |
| 3.1.6 | Prognose beeinflussende Parameter | 30 |
| 3.1.7 | Gesamtüberlebensanalyse der Patienten mit Lebermetastasen | 34 |
| 3.1.8 | Morbidität und Mortalität | 35 |
| 3.2 | Patienten mit hepatozellulärem Karzinom | 36 |
| 3.2.1 | Leberzirrhose | 36 |
| 3.2.2 | TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung | 37 |
| 3.2.3 | Körperliche Leistungsfähigkeit | 39 |
| 3.2.4 | Tumorklassifikation, Tumorgröße und Tumormarker | 40 |
| 3.2.5 | Operatives Vorgehen und Sicherheitsabstand | 42 |
| 3.2.6 | Perioperative Parameter | 43 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.2.7 | Prognose beeinflussende Parameter | 45 |
| 3.2.8 | Gesamtüberlebensanalyse der Patienten mit HCC | 48 |
| 3.2.9 | Morbidität und Mortalität | 49 |
| 4 | Diskussion | 50 |
| 4.1 | Patienten mit Lebermetastasen | 50 |
| 4.2 | Patienten mit HCC | 53 |
| 5 | Zusammenfassung | 56 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 57 |

A Verzeichnis der Tabellen

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 1 | Verteilung der Primärtumoren bei sekundären Lebertumoren | 4 |
| Tabelle 2 | Soziodemographische Angaben zu den Patientengruppen | 5 |
| Tabelle 3 | Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud | 7 |
| Tabelle 4 | Einteilung chirurgischer Verfahren der Leberresektion | 8 |
| Tabelle 5 | Klassifikation kolorektaler Karzinome (TNM) | 14 |
| Tabelle 6 | Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC | 15 |
| Tabelle 7 | Grading maligner Tumoren | 15 |
| Tabelle 8 | TNM-Klassifikation des Hepatozellulären Karzinoms | 16 |
| Tabelle 9 | Stadieneinteilung des HCC nach UICC | 17 |
| Tabelle 10 | Klassifizierung der Leberzirrhose nach Child-Pugh | 17 |
| Tabelle 11 | TNM-Klassifikation der Patienten mit Lebermetastasen | 20 |
| Tabelle 12 | Grading der Patienten mit Lebermetastasen | 20 |
| Tabelle 13 | Anzahl und Größe der Tumorherde | 23 |
| Tabelle 14 | Rahmenbedingungen der Resektion Lebermetastasen | 25 |
| Tabelle 15 | Physiologische Parameter vor, während und nach der Resektion Lebermetastasen | 28 |
| Tabelle 16 | Überleben in den Patientengruppen Lebermetastasen | 30 |
| Tabelle 17 | Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in der LM-Gruppe | 31 |
| Tabelle 18 | Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in den beiden LM-Untergruppen | 31 |
| Tabelle 19 | TNM-Klassifikation der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom | 37 |
| Tabelle 20 | Grading der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom | 38 |
| Tabelle 21 | Anzahl und Größe der Tumorherde | 40 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 22 | Rahmenbedingungen der Resektion HCC | 42 |
| Tabelle 23 | Physiologische Parameter vor, während und nach der Resektion HCC | 43 |
| Tabelle 24 | Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in der HCC-Gruppe | 45 |
| Tabelle 25 | Mittlere Überlebenszeiten in der HCC-Gruppe | 46 |
| Tabelle 26 | Überleben in den Patientengruppen mit HCC | 48 |

B Verzeichnis der Abbildungen

| | | |
|--------------|---|----|
| Abbildung 1 | Verteilung der Primärtumoren bei sekundären Lebertumoren | 4 |
| Abbildung 2 | Altersverteilung in den drei Untergruppen der Stichprobe | 6 |
| Abbildung 3 | Lebersegmenteinteilung nach Couinaud | 8 |
| Abbildung 4 | Hiläre Phase der Leberresektion mit Darstellung der Strukturen des Ligamentum hepatoduodenale | 10 |
| Abbildung 5 | Venöse Phase der Leberresektion | 11 |
| Abbildung 6 | Parenchymdurchtrennung mittels CUSA | 12 |
| Abbildung 7 | Versiegelung der Resektionsfläche durch beschichtetes Kollagenvlies | 12 |
| Abbildung 8 | Stadieneinteilung der Lebermetastasen-Patienten nach UICC | 21 |
| Abbildung 9 | Zusammenhang zwischen Tumormarker CEA und Anzahl der Metastasen | 24 |
| Abbildung 10 | Zusammenhang zwischen Sicherheitsabstand und Anzahl der Metastasen | 27 |
| Abbildung 11 | Sicherheitsabstand (laut Chirurg) und Überlebenszeit | 32 |
| Abbildung 12 | Tumormarker CEA und Überlebenszeit | 33 |
| Abbildung 13 | Lokalisation des Primärtumors und Überlebenszeit der LM-Patienten | 34 |
| Abbildung 14 | Stadieneinteilung der HCC-Patienten nach UICC | 38 |
| Abbildung 15 | Karnofsky-Index in den Gruppen nach Child-Klassifikation | 39 |
| Abbildung 16 | Zusammenhang zwischen Alter und Tumormarker CA 19-9 | 41 |
| Abbildung 17 | Tumorgröße (mediandichotomisiert) und Überlebenszeit | 47 |
| Abbildung 18 | Tumormarker AFP (mediandichotomisiert) und Überlebenszeit | 47 |
| Abbildung 19 | Gesamtüberlebenszeit von HCC-Patienten mit und ohne Zirrhose | 48 |

1 Einleitung

Die Leberresektion ist ein Standardverfahren der kurativen Therapie primärer und sekundärer Lebertumoren. Der häufigste primäre maligne Lebertumor ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht. Die meisten sekundären Lebertumoren sind Metastasen kolorektaler Karzinome, deren Altersgipfel jenseits des fünften Lebensdekade liegt. Ca. 40 bis 70% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen, die in 80% bis 85% primär nicht resektabel sind (Bechstein, et al., 2005; Song, et al., 2005). Umso wichtiger erscheint die Tatsache, dass die Leberresektion in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend ein Verfahren mit niedriger Morbidität und Letalität geworden ist. Die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren ermöglicht eine genauere Einschätzung der Operabilität und eine präzisere Operationsplanung. Hier kommt neben den klassischen bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie zunehmend auch das sogenannte FDG-PET zum Einsatz. Vor allem zum Ausschluss extrahepatischer Tumormanifestationen und zur Dokumentation von Tumorregression unter Chemotherapie ist dieses Verfahren besonders geeignet (Amthauer, et al., 2006; Goshen, et al., 2006). Moderne Resektionsverfahren in Kombination mit verbessertem anästhesiologischen und perioperativen Management haben das postoperative Outcome deutlich verbessert.

Zusätzlich wurden weitere Therapieverfahren primärer und sekundärer Lebertumoren weiterentwickelt. In zunehmendem Maße wurden lokal ablativ Verfahren wie Chemoembolisation, Ethanolinjektion und Radiofrequenz-induzierte-Thermoablation (RITA/RFA) etabliert und verbessert. Diese haben vor allem die Therapie von malignen Lebertumoren bei anatomischer oder funktioneller Inoperabilität auf Grund fortgeschrittener Tumorbefunde oder mangelnder Operationsfähigkeit der Patienten zum Ziel (Chen, et al., 2006; Lee, et al., 2008). Vor allem bei Patienten mit primären Lebertumoren kann hier durch Kombination von Chemoembolisation und lokal ablativem Verfahren eine Überlebensverlängerung erreicht werden (Marelli, et al., 2006).

Verbesserte Chemotherapieprotokolle in adjuvanter, neoadjuvanter und palliativer Intention haben die Überlebenszeit der Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren deutlich verbessert. Neoadjuvante Chemotherapie bei zunächst nicht operablen Befunden kann hier zu einer erhöhten Resektabilität führen, verursacht im Lebergewebe jedoch Schäden, die die Leberrestfunktion nach Resektion beeinflussen (Adam, et al., 2004; Capussotti, et al., 2006; Karoui, et al., 2006; Vauthey, et al., 2006).

Dennoch verbleibt die radikale Resektion von Lebermetastasen, besonders die kolorektaler Karzinome, und primärer Lebertumoren das einzig kurative Verfahren, bei dem eine dauerhafte Heilung der Patienten erreicht werden kann. Bei Patienten mit wiederaufgetretenen Lebermetastasen nach bereits erfolgter Leberresektion konnte durch erneute Leberresektion das Langzeitüberleben deutlich verbessert werden (Shaw, et al., 2006). Besonders bei den Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, die eher ein schlechtes Ansprechen auf Chemotherapeutika zeigen, ist eine Lebenszeitverlängerung am ehesten durch eine kurative Leberresektion zu erreichen. Zunehmend tritt hier auch die Lebertransplantation in den Vordergrund. Auf Grund des Spendeorganmangels wird die Indikation zur Transplantation jedoch bei malignen Erkrankungen zurückhaltend gestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die im Beobachtungszeitraum 1995 bis 2003 durchgeführten kurativen Leberresektionen in Bezug auf präoperative, intraoperative und postoperative Parameter retrospektiv auszuwerten und Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben der im Beobachtungszeitraum operierten Patienten zu finden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut und Tumorarten

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv Patienten erfasst, bei denen aufgrund eines primären bzw. sekundären Lebertumors eine Leberresektion mit kurativem Ansatz durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren somit intraoperativer Ausschluss eines Malignoms sowie palliativer Operationsansatz. Die Daten wurden den Patientenakten der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, die durch ICD-Schlüssel und ICPM-Codierung identifiziert worden waren, entnommen und in einer dazu erstellten Datenbank gesammelt.

Nach Entlassung aus der Klinik wurde ein Großteil der Patienten in der Leberchirurgischen Spezialsprechstunde nachgesorgt, Verlaufsdaten aller Patienten wurden der Datenbank für Tumornachsorge entnommen, fehlende Parameter wurden durch Anfragen bei Hausärzten und Einwohnermeldeämtern erfasst.

Die Therapie der Primärtumoren bei Patienten mit sekundären Lebertumoren war sowohl in der Chirurgischen Universitätsklinik als auch an auswärtigen Kliniken erfolgt. Die hier untersuchten Leberresektionen wurden ausschließlich in der Chirurgischen Universitätsklinik durchgeführt.

Im Zeitraum von 1995 bis 2003 wurden insgesamt 165 Patienten mit malignen Lebertumoren operiert, davon litten 39 Patienten an einem HCC (23,7%), 126 Patienten an Metastasen verschiedener Primärtumoren (76,3%).

Den Großteil dieser Primärtumoren stellen kolorektale Karzinome (93 Patienten) dar. (Abbildung 1). Dies entspricht 73,8% der insgesamt operierten sekundären Lebertumoren. Die Verteilung Nicht-Kolorektaler Karzinome ist Tabelle 1 zu entnehmen.

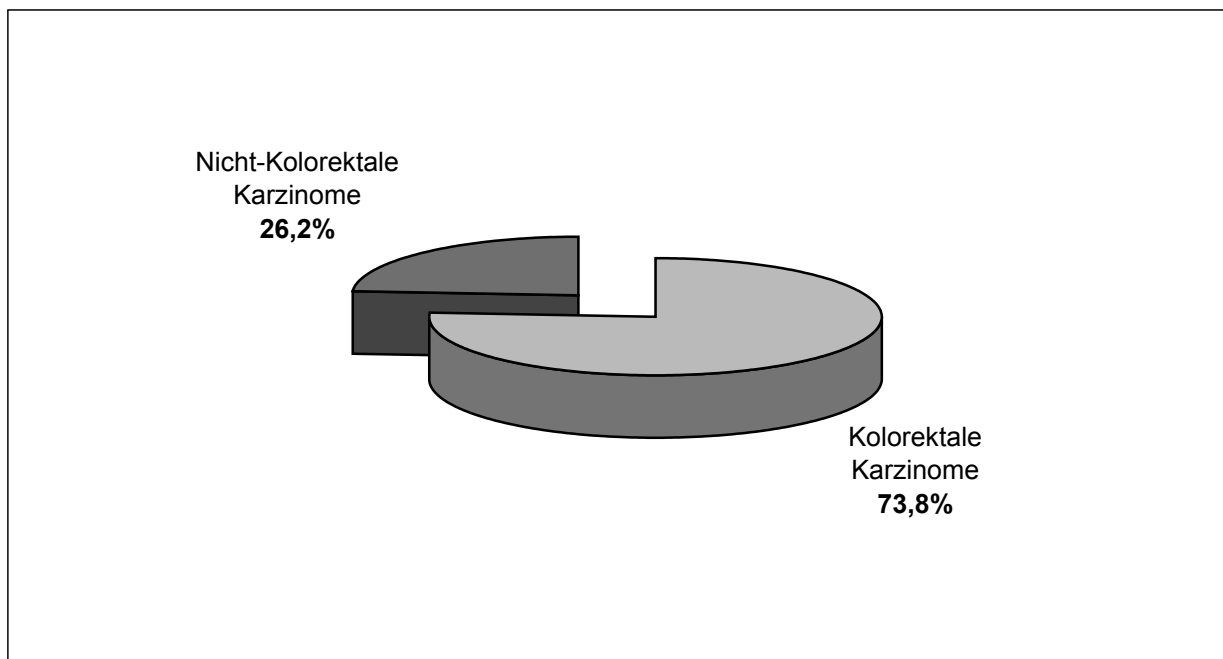


Abb. 1 Verteilung der Primärtumoren bei sekundären Lebertumoren

| Primärtumor | Anzahl |
|------------------------------|------------|
| Kolorektales Karzinom | 93 |
| Nierenzellkarzinom | 7 |
| Magenkarzinom | 5 |
| Malignes Melanom | 5 |
| Mammakarzinom | 5 |
| Pankreaskarzinom | 4 |
| Bronchialkarzinom | 2 |
| Schilddrüsenkarzinom | 1 |
| Cervixkarzinom | 1 |
| Karzinoid | 1 |
| Gallenblasenkarzinom | 1 |
| Liposarkom | 1 |
| Summe | 126 |

Tab. 1 Verteilung der Primärtumoren bei sekundären Lebertumoren

Bei insgesamt vier Patienten traten Zweittumoren auf. Darunter zeigte sich bei Patienten mit Metastasenresektionen einmal ein Bronchialkarzinom, einmal ein Non-Hodgkin-Lymphom der Magens und einmal ein HNPCC (Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom). In der Gruppe der Patienten mit HCC-Resektionen war einmal in der Vorgeschichte ein malignes Melanom entfernt worden.

Zur statistischen Auswertung wurden lediglich Patienten mit kolorektalen Metastasen und Patienten mit einem HCC herangezogen. Diese 132 Patienten verteilen sich auf zwei Gruppen: 93 Patienten (70,5% der Stichprobe) mit Lebermetastasen

kolorektaler Karzinome (LM) und 39 Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC: 29,5%). In der Gruppe LM kann nach dem Primärtumor differenziert werden zwischen 58 Patienten mit Kolonkarzinom (62,4% der Gruppe LM) und 35 Patienten mit Rektumkarzinom (37,6%). Die Verteilung der Patienten auf die Gruppen und ihre soziodemographischen Daten Geschlecht und Alter mit Mittelwert und Standardabweichung (Stabw) finden sich in der Tabelle 2.

| | Anzahl | Geschlecht | | Alter (in Jahren) | |
|-----------------|--------|------------|----------|-------------------|-------|
| | | männlich | weiblich | Mittelwert | Stabw |
| HCC | 39 | 30 | 9 | 57,7 | 13,7 |
| LM | 93 | 54 | 39 | 63,7 | 10,8 |
| -Kolonkarzinom | 58 | 36 | 22 | 65,8 | 9,9 |
| -Rektumkarzinom | 35 | 18 | 17 | 60,1 | 11,4 |

Tab. 2 Soziodemographische Angaben zu den Patientengruppen

In der Stichprobe ist ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts festzustellen. Dies gilt für Patienten mit Lebermetastasen (58,1% Männer) und mehr noch für HCC-Patienten (76,9% Männer). Dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung auf die beiden Gruppen ist signifikant ($\chi^2 = 4,22$; $p = 0,040$). Die Altersverteilung ist für die LM-Patienten (Minimum 25 Jahre; Maximum 82 Jahre) und die HCC-Patienten (Minimum 23 Jahre; Maximum 79 Jahre) vergleichbar, aber bei den Mittelwerten zeigt sich ein bedeutsamer Unterschied ($F = 7,05$; $p = 0,009$). Patienten mit Lebermetastasen sind deutlich älter als Patienten mit HCC. Innerhalb der LM-Gruppe wird ersichtlich, dass Patienten mit primärem Kolonkarzinom die älteste Untergruppe dieser Stichprobe sind. Der Altersunterschied im Vergleich zu Patienten mit primärem Rektumkarzinom ist ebenfalls statistisch signifikant ($F = 6,26$; $p = 0,014$).

In der Abbildung 2 ist der Unterschied in der soziodemographischen Variable Alter in den drei Untergruppen der Stichprobe, LM-Patienten mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder mit Rektumkarzinom (LM-RK) sowie Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) als Boxplot dargestellt.

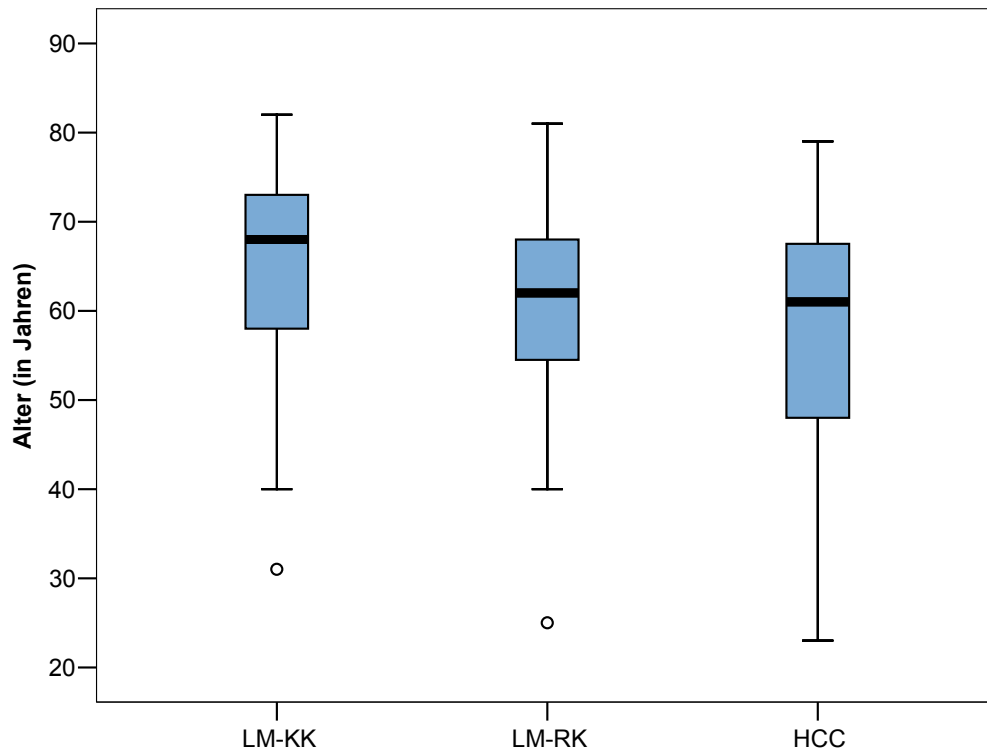


Abb. 2 Altersverteilung in den drei Untergruppen der Stichprobe
(° = Ausreißer mit > 1 Standardabweichung vom Mittelwert der Gruppe)

2.2 Therapieverfahren

Alle untersuchten Patienten wurden in kurativer Absicht operiert, das heißt, in allen Fällen war die Operabilität im Sinne einer R0-Resektion präoperativ durch bildgebende Verfahren gesichert worden. Zusätzlich wurde intraoperativ eine Sonographie der Leber durchgeführt, um anatomische Strukturen darzustellen, die Resektionsgrenzen festzulegen, ein ausreichendes Leberrestvolumen sicherzustellen und um weitere Läsionen intrahepatisch auszuschließen.

Prinzipiell wird eine anatomiegerechte von einer atypischen Leberresektion unterschieden. Die anatomiegerechte Resektion orientiert sich an den blutversorgenden Strukturen der Leber, vor allem der Pfortaderäste. Die entsprechende chirurgische Einteilung der Leber in Segmente nach Couinaud ist in Tabelle 3 dargestellt. (Couinaud, 1954)

| Segmente nach Couinaud | Anatomische Nomenklatur | Leberlappen |
|------------------------|---------------------------|---------------------|
| I | Lobus caudatus | |
| II | Linkes superiores Seg. | Linker Leberlappen |
| III | Linkes inferiores Seg. | |
| IVA | Medial superiores Seg. | |
| IVB | Medial inferiores Seg. | |
| V | Anterior inferiores Seg. | Rechter Leberlappen |
| VI | Posterior inferiores Seg. | |
| VII | Posterior superiores Seg. | |
| VIII | Anterior superiores Seg. | |

Tab. 3 Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud

Im Gegensatz zur anatomischen Aufteilung der Leber, bei der ausschließlich die Segmente II und III den linken Leberlappen darstellen, werden bei der chirurgischen Einteilung auf Grund des gemeinsamen Pfortaderastes die Segmente IVA und IVB dem linken Leberlappen zugerechnet. Das Segment I, das meist linksseitig der Vena

cava anliegt, wird gesondert betrachtet. Einen weiteren Überblick über die chirurgische Segmenteinteilung der Leber gibt Abbildung 3.

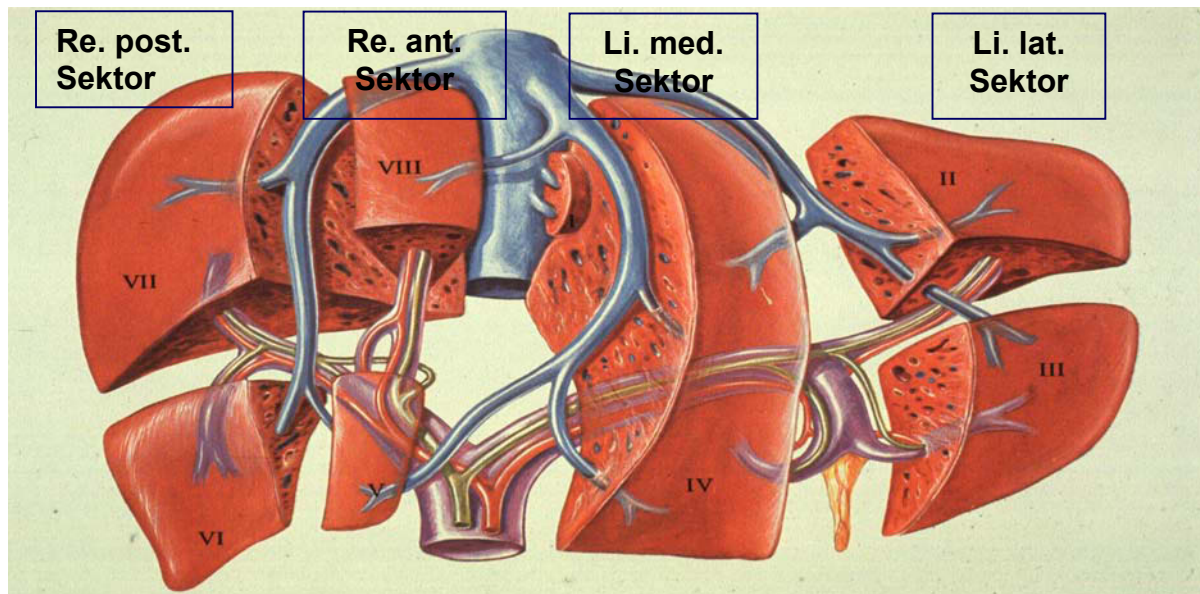


Abb. 3 Lebersegmenteinteilung nach Couinaud

Aus den dargestellten Segmenten der Leber ergeben sich die sogenannten Standardresektionen: Hemihepatektomie rechts, Hemihepatektomie links und Lobektomie. Außerdem unterscheidet man eine segmentorientierte Resektion, bei der unter Rücksicht auf die jeweilige Anatomie ein oder mehrere Segmente reseziert werden von einer atypischen Resektion, bei der allein die Tumorgröße, nicht jedoch anatomische Strukturen das Ausmaß der Resektion bestimmen. Die entsprechend resezierten Segmente sind in Tabelle 4 aufgeführt.

| Resektion | Operation | Entfernte Segmente |
|--------------------------|---|--|
| Anatomiegerecht | | |
| Standardresektion | Hemihepatektomie links | II, III, IVA, IVB |
| | Hemihepatektomie rechts | V, VI, VII, VIII |
| | Lobektomie links | II, III |
| Segmentorientiert | Einzelne Segmente oder Kombinationen | |
| Atypisch | Resektion ohne Rücksicht auf anatomische Strukturen | Je nach Tumorausdehnung ohne Rücksicht auf anatomische Grenzen |

Tab. 4 Einteilung chirurgischer Verfahren der Leberresektion

Zusätzlich kann zum einen eine Hemihepatektomie rechts nach links in die Segmente IVA und IVB oder eine Hemihepatektomie links nach rechts in die Segmente V und VIII erweitert werden, sogenannte erweiterte Hemihepatektomien.

Atypische Resektionen müssen durchgeführt werden, wenn zum Beispiel bei einer zirrhotisch veränderten Leber das Restlebertvolumen nach anatomiegerechter Resektion zu gering wäre oder der Tumor bereits eine solche Größe erreicht hat, dass auch hier eine anatomiegerechte Resektion das Leberrestvolumen zu stark reduzieren würde.

Außerdem ist eine Kombination der bisher aufgeführten Verfahren möglich. So kann bei ausreichendem Leberrestvolumen eine anatomische Leberresektion mit atypischen Metastasenresektionen kombiniert werden.

2.3 Operatives Vorgehen

Alle Patienten im Beobachtungszeitraum wurden mittels einer Laparotomie operiert. Es erfolgte zunächst eine Medianlaparotomie bis supraumbilical, die dann nach rechts lateral erweitert wurde. Bei allen Leberresektionen erfolgte eine intraoperative Ultraschalluntersuchung zur Verifizierung der Raumforderung sowie zur Beurteilung der anatomischen Resektabilität.

Prinzipiell unterteilt sich die Leberresektion in drei Phasen. Zunächst erfolgt die sogenannte **hiläre Phase** mit Präparation des Ligamentum hepatoduodenale und Identifizierung der Arteria hepatica communis und deren Aufzweigungen in die Leber, der Vena porta und deren Aufzweigungen sowie des Ductus hepatocholedochus mit Darstellung des rechten und linken Ductus hepaticus. Alle Strukturen wurden separat angezügelt. Bei entsprechendem Verlauf der Resektionsgrenze wurden die Patienten cholezystektomiert. Einen entsprechenden intraoperativen Situs zeigt Abbildung 4.

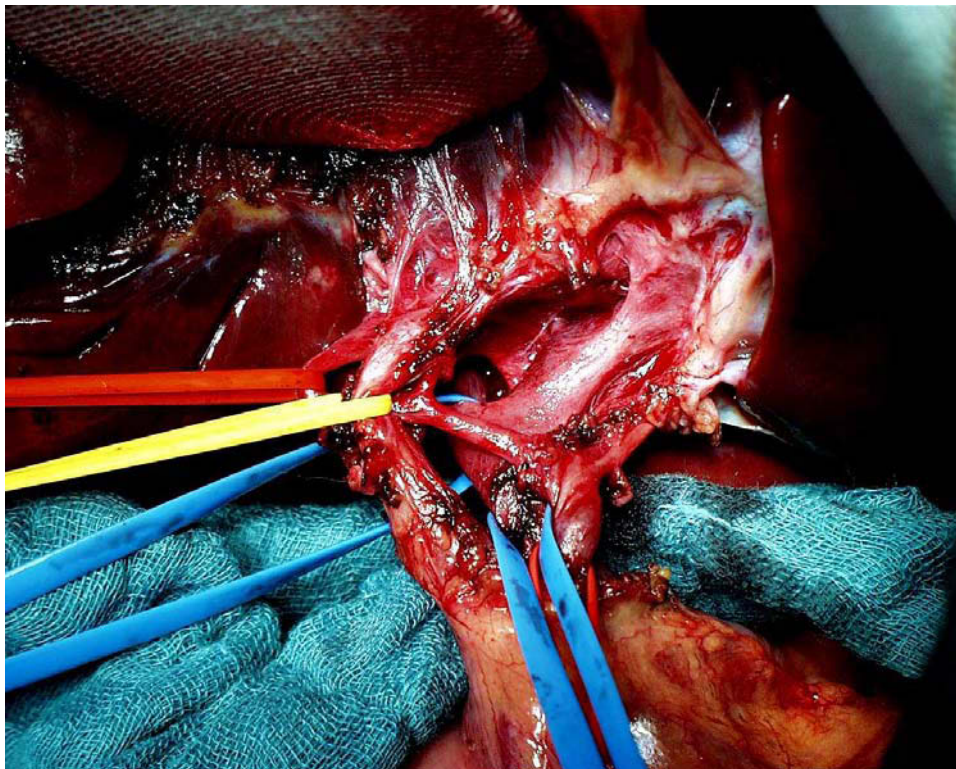


Abb. 4 Hiläre Phase der Leberresektion mit Darstellung der Strukturen des Ligamentum hepatoduodenale

Nach Durchtrennung des Ligamentum falciforme folgte das Herausluxieren der Leber mit selektiver Darstellung der rechten, linken und mittleren Lebervenen vor der Mündung zur Vena cava inferior (**venöse Phase**). Außerdem wurden die distal der drei großen Lebervenen gelegenen kleinen, direkt in die Vena cava inferior mündenden Lebervenen präpariert und zwischen Clips durchtrennt. Dieser Präparationsschritt wurde bei allen anatomiegerechten rechtsseitigen Standardresektionen (Hemihepatektomien) durchgeführt. (siehe Abbildung 5)

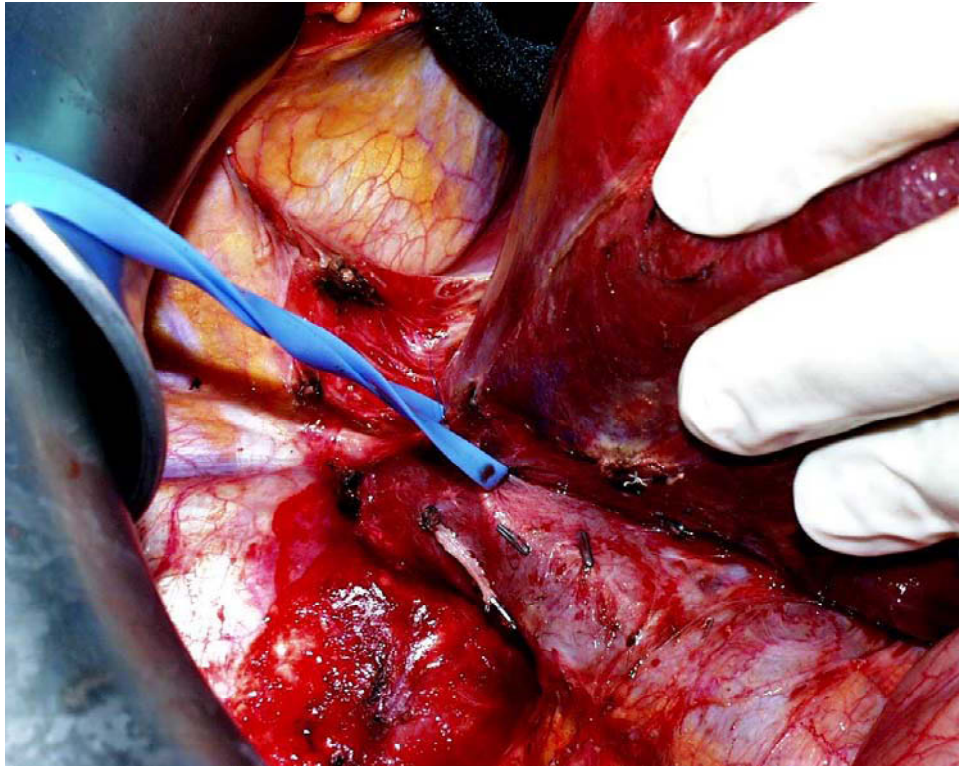


Abb. 5 Venöse Phase der Leberresektion

Nach Durchtrennung der den zu resezierenden Leberanteil drainierenden Hauptlebervene folgt die **Parenchymphase**. Hierzu wurde das Leberparenchym mittels Ultraschallmesser (CUSA) durchtrennt (siehe Abbildung 6). Intraparenchymatöse Gallengänge oder Lebersegmentvenen wurden über Clips durchtrennt, größere Strukturen mit Durchstechungen versorgt.

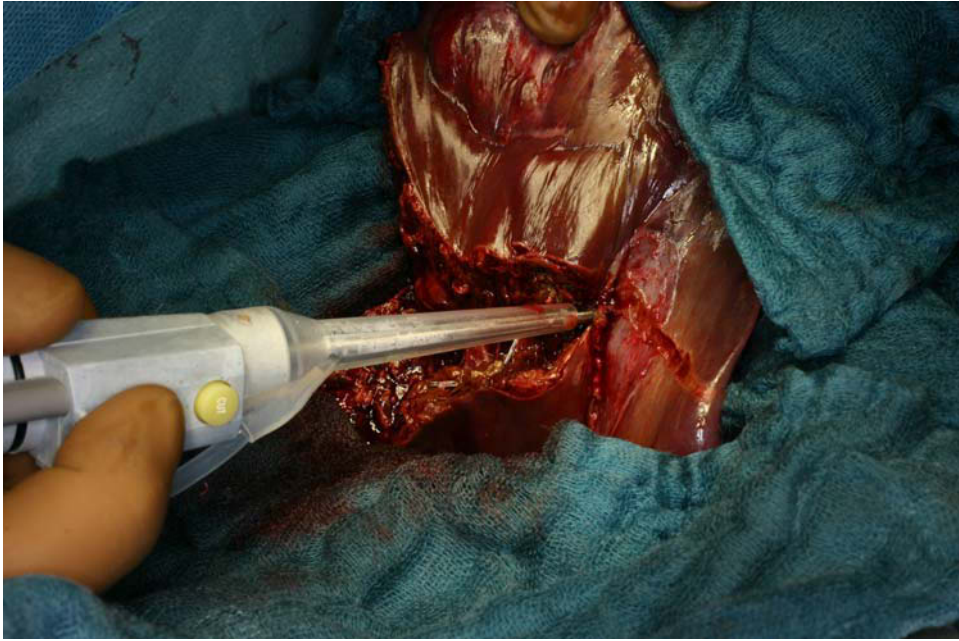


Abb. 6 Parenchymdurchtrennung mittels CUSA

Zur Verringerung postoperativer Komplikationen wie Galleleckagen und Nachblutungen erfolgte ab 1998 die Versiegelung der Resektionsfläche durch beschichtetes Kollagenvlies (Abbildung 7).

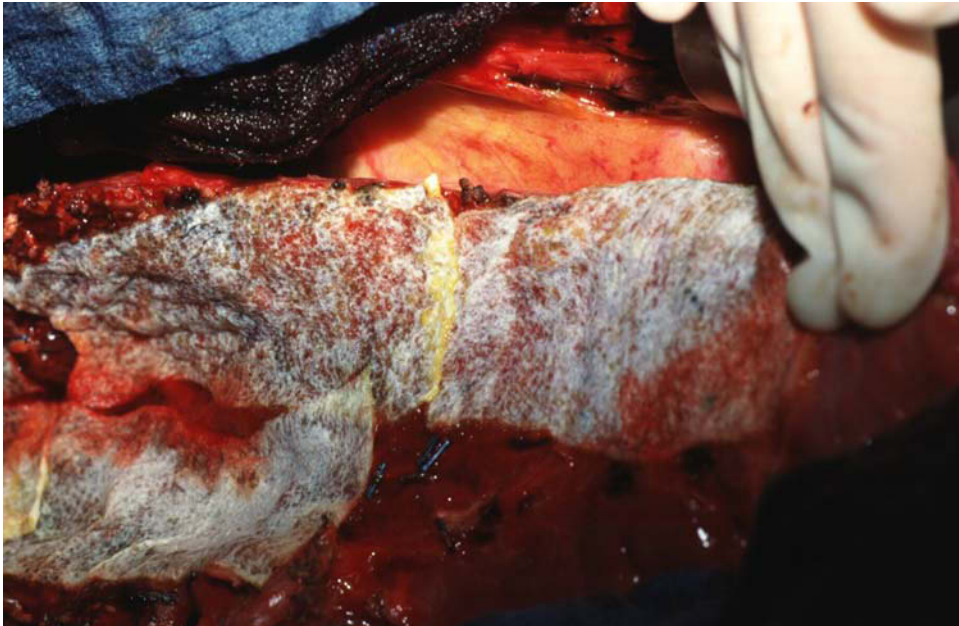


Abb. 7 Versiegelung der Resektionsfläche durch beschichtetes Kollagenvlies

Bei jeder der Leberresektionen erfolgte die Einlage einer Drainage zur Resektionsfläche sowie einer subkutanen Redondrainage. Postoperativ wurden alle Patienten zur weiteren Überwachung auf die Operative Intensivstation verlegt.

Eine in letzter Zeit zunehmend diskutierte Resektionstechnik ist der sogenannte anteriore Zugang zur Hemihepatektomie bei der Rechtshemihepatektomie. Der Vorteil des Verfahrens liegt im Verzicht auf eine Mobilisation der rechten Leber vor der Parenchymdurchtrennung. Es werden lediglich die bereits erwähnten Strukturen im Ligamentum hepatoduodenale präpariert und für eine vaskuläre Okklusion im Sinne eines Pringle-Manövers vorbereitet. Zunächst wird die Parenchymdurchtrennung in oben beschriebener Art und Weise durchgeführt. Nach erfolgter Parenchymdissektion erfolgt dann im letzten Schritt erst die Durchtrennung der leberdrainierenden venösen Strukturen nach dorsal (direkt in die Vena cava mündende Lebervenen und recht Lebervene). Dieses Verfahren scheint vor allem bei großen Tumoren des rechten Leberlappens, insbesondere bei großen primären Lebertumoren Vorteile in Bezug auf intraoperativen Blutverlust und tumorfreies Langzeitüberleben zu haben. (Hohenberger, et al., 2001; Liu, et al., 2006)

Die hier beschriebene Operationstechnik wurde im Beobachtungszeitraum nicht durchgeführt.

2.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilungen

2.4.1 Kolorektales Karzinom

Die kolorektalen Karzinome werden entsprechend ihres Ausbreitungsgrades nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Dabei wird sowohl die lokale Tumordinfiltrationstiefe (T) als auch der Befall lokaler Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt. Dies erfolgt zum einen durch pathologische Begutachtung des resezierten kolorektalen Karzinoms, zum anderen spielen bildgebende Verfahren, vor allem bei der Beurteilung einer Fernmetastasierung, eine entscheidende Rolle. Die in dieser Arbeit wiedergegebenen TNM-Stadien entsprechen dem postoperativen Befund nach Resektion des Primärtumors und wurden von der jeweiligen Klinik angegeben, in der die Primäroperation durchgeführt wurde. Eine Klassifikation der Tumorausbreitung durch die TNM-Klassifikation ist in Tabelle 5 dargestellt.

| TNM | Tumorausbreitung |
|-----------------|--|
| T _{is} | Carcinoma in situ |
| T1 | Mucosa und Submucosa infiltriert |
| T2 | Muscularis propria infiltriert |
| T3 | Serosa und nicht peritoneales perikolisches Gewebe infiltriert |
| T4 | Nachbarorgane infiltrierend, über viscerales Peritoneum hinaus |
| N0 | Keine regionären Lymphknoten befallen |
| N1 | 1-3 perikolische Lymphknoten befallen |
| N2 | 4 oder mehr perikolische Lymphknoten befallen |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

Tab. 5 Klassifikation kolorektaler Karzinome (TNM) (Wittekind, 2002)

Zur Bestimmung des N-Stadiums müssen mindestens 12 Lymphknoten entnommen und begutachtet worden sein.

Zur Beurteilung der Gesamterkrankung und zur Bildung von Gruppen, die in Prognose und Therapieverfahren vergleichbar sind, wird die Stadieneinteilung der UICC verwendet (Tabelle 6). Dabei gehen in die Klassifikation nur Werte ein, die durch pathologische Begutachtung (p) oder intraoperative Befunde gesichert worden sind.

| Stadium (UICC) | T | N | M |
|-----------------------|------------|------------|----------|
| I | (p)T1,T2 | (p)N0 | (p)M0 |
| II | (p)T3,T4 | (p)N0 | (p)M0 |
| IIIa | Jedes (p)T | (p)N1 | (p)M0 |
| IIIb | Jedes (p)T | (p)N2 | (p)M0 |
| IV | Jedes (p)T | Jedes (p)N | (p)M1 |

Tab. 6 Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC (Wittekind, 2002)

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Tumorklassifikation ist das Grading und damit die Bestimmung der Entartung des Tumors. Die zellmorphologischen und histologischen Parameter werden in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7)

| | |
|-------------|--|
| Grad 1 (G1) | Gut differenziertes, bösartiges Gewebe |
| Grad 2 (G2) | Mäßig differenziertes, bösartiges Gewebe |
| Grad 3 (G3) | Schlecht differenziertes bösartiges Gewebe |

Tab. 7 Grading maligner Tumoren

2.4.2 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Auch das HCC wird gemäß seiner Ausbreitung durch die TNM-Klassifikation erfasst. Hier wird das lokale Tumorwachstum sowohl auf die Größe des Herdes als auch auf die gegebenenfalls vorhandene Gefäßinfiltration und die Ausbreitung auf einen oder beide Leberlappen bezogen. Von Metastasierung wird erst gesprochen, wenn sich extrahepatische Absiedlungen nachweisen lassen. Eine Zusammenfassung der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 8 dargestellt.

| TNM | Tumorausbreitung |
|------------|--|
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| T1 | Solitärer Tumor mit Durchmesser ≤ 2 cm ohne Gefäßinfiltration |
| T2 | Solitärer Tumor mit Durchmesser ≤ 2 cm mit Gefäßinfiltration, <i>oder:</i> Solitärer Tumor mit Durchmesser ≥ 2 cm ohne Gefäßinfiltration, <i>oder:</i> Multiple Tumoren auf einen Leberlappen begrenzt, kein Tumor im Durchmesser > 2 cm ohne Gefäßinfiltration |
| T3 | Solitärer Tumor mit Durchmesser ≥ 2 cm mit Gefäßinfiltration, <i>oder:</i> Multiple Tumoren auf einen Leberlappen begrenzt, kein Tumor im Durchmesser > 2 cm mit Gefäßinfiltration <i>oder:</i> Multiple Tumoren auf einen Leberlappen begrenzt, von denen einer oder mehrere 2 cm überschreiten mit oder ohne Gefäßinfiltration |
| T4 | Multiple Tumoren in mehr als einem Leberlappen <i>oder:</i> Größerer Ast der portalen oder hepatischen Vene durch Tumor(en) involviert <i>oder:</i> Tumor(en) mit direkter Infiltration benachbarter Organe (außer Gallenblase) <i>oder:</i> Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen* |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

Tab. 8 TNM-Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms (* zur Bestimmung des N-Stadiums werden mindestens 3 - 4 Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale beurteilt) (Wittekind, 2002)

Für das HCC wurden durch die UICC folgende Stadiengruppierungen eingeführt (Tabelle 9):

| Stadium (UICC) | T | N | M |
|----------------|-------------|------------|----|
| I | (p)T1 | (p)N0 | M0 |
| II | (p)T2 | (p)N0 | M0 |
| IIIA | (p)T3 | (p)N0 | M0 |
| IIIB | (p)T1,T2,T3 | (p)N1 | M0 |
| IVA | (p)T4 | Jedes (p)N | M0 |
| IVB | Jedes (p)T | Jedes (p)N | M1 |

Tab. 9 Stadieneinteilung des HCC nach UICC (Wittekind, 2002)

Ein entscheidender Faktor für die Entstehung des HCC, aber auch für die kurative Resektabilität des Tumors und die weitere Prognose der Erkrankung, ist der Grad der beim HCC oft bestehenden Leberzirrhose. Anhand der klinischen und laborchemischen Parameter Bilirubin, Albumin, Quick-Wert, Vorhandensein von Aszites und Enzephalopathie lässt sich die Leberzirrhose nach Ermittlung des Punktwertes der einzelnen Parameter (siehe Tabelle 10) in die drei Stadien nach Child-Pugh einteilen.

| | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-------------------|---------|-------------------|---------------------|
| Bilirubin (mg/dl) | < 2 | 2-3 | > 3 |
| Albumin (g/dl) | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| Quick (%) | > 70 | 40-70 | < 40 |
| Aszites | Keiner | Gering bis mittel | Deutlich bis massiv |
| Enzephalopathie | Keine | Grad I/II | Grad III/IV |

Child-Pugh A: 5-6 Punkte; **Child-Pugh B:** 7-9 Punkte; **Child-Pugh C:** 10-15 Punkte

Tab. 10 Klassifizierung der Leberzirrhose nach Child-Pugh

2.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse wurde das Programm SPSS Version 13.0 verwendet.

Die deskriptive Statistik erfolgte unter Berechnung der Lage (Mittelwert) und der Streuung (Standardabweichung, Minimum, Maximum).

Zur Überprüfung der Verteilung von Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Eine Überprüfung der Zusammenhänge zwischen einzelnen oder mehreren Variablen erfolgte über die Korrelationsanalysen. Hier wurde zwischen positiver und negativer Korrelation unterschieden. Ein r-Wert von 0 bedeutet, dass hier keine Zusammenhänge bestehen, je weiter der r-Wert bei 1 liegt, desto mehr besteht eine positive Korrelation, ein Wert von nahe -1 bedeutet eine negative Korrelation.

Die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit dem F-Test. Hier bedeutet ein kleiner F-Wert und ein großer p-Wert, dass keine bedeutsamen Unterschiede bestehen. Bei großen F-Werten und kleinen p-Werten wird ein Unterschied zwischen den Gruppen bestimmt. Die Ergebnisse werden als signifikant bezeichnet, sobald p Werte unter 0,05 annimmt, als hochsignifikant bei $p < 0,01$.

Die Berechnung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse abgeschätzt. (Bortz J, 1998; Trampisch HJ, 2000)

3 Ergebnisse

3.1 Patienten mit Lebermetastasen (LM)

3.1.1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Für alle Patienten wurde eine **TNM-Klassifikation** vorgenommen, die eine Beurteilung der Erkrankung anhand inhaltlicher Aussagen zu Tumor, Nodus und Metastasen ermöglicht (siehe TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung). Die Ergebnisse der LM-Gruppe sind in Tabelle 11 dokumentiert, wobei zwischen den Patienten mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) und Rektumkarzinom (LM-RK) differenziert wird. In der Verteilung der TNM-Klassifikation auf diese Untergruppen der LM-Patienten sind keine bedeutsamen Unterschiede zu belegen. Bei den meisten LM-Patienten wurde eine Infiltration der Subserosa (T3) klassifiziert, gefolgt von einer Infiltration der Tunica muscularis (T2) und Infiltrationen von Nachbarorganen oder des Bauchfells (T4). Metastasen waren bei den meisten Patienten in ein bis drei (N1) oder mehr als drei perikolischen Lymphknoten festzustellen (N2), aber bei vielen Patienten war es noch nicht zu Absiedelungen in regionale Lymphknoten (N0) gekommen. Nur bei einem Patienten konnte der Lymphknotenstatus nicht beurteilt werden (NX). Fernmetastasen (M1) wurden bei der Hälfte der LM-Patienten nachgewiesen.

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|----|----------------|---------|----------------|---------|-------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| T1 | 2 | 3,4 | - | - | 2 | 2,2 |
| T2 | 12 | 20,7 | 7 | 20,0 | 19 | 20,4 |
| T3 | 35 | 60,3 | 23 | 65,7 | 58 | 62,4 |
| T4 | 9 | 15,5 | 5 | 14,3 | 14 | 15,1 |
| N0 | 20 | 34,5 | 10 | 28,6 | 30 | 32,3 |
| N1 | 26 | 44,8 | 10 | 28,6 | 36 | 38,7 |
| N2 | 10 | 17,2 | 11 | 31,4 | 21 | 22,6 |
| N3 | 1 | 1,7 | 4 | 11,4 | 5 | 5,4 |
| NX | 1 | 1,7 | - | - | 1 | 1,1 |
| M0 | 30 | 51,7 | 16 | 45,7 | 46 | 49,5 |
| M1 | 28 | 48,3 | 19 | 54,3 | 47 | 50,5 |

Tab. 11 TNM-Klassifikation der Patienten mit Lebermetastasen (Alle Angaben in Prozent beziehen sich auf die jeweilige Untergruppe)

Anhand des histopathologischen Differenzierungsgrades erfolgte das **Grading** (siehe TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung), das für alle bis auf vier Patienten (4,3%) vorgenommen werden konnte. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse des Gradings aufgeführt.

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|----|----------------|---------|----------------|---------|-------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| G1 | 3 | 5,2 | 1 | 2,9 | 4 | 4,3 |
| G2 | 43 | 74,1 | 28 | 80,0 | 71 | 76,3 |
| G3 | 9 | 15,5 | 5 | 14,3 | 14 | 15,1 |

Tab. 12: Grading der Patienten mit Lebermetastasen

Unterschiede im Grading zwischen den LM-Patienten mit primärem Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom wurden nicht gefunden ($\chi^2 = 0,38$; $p = 0,828$). Die meisten wurden mit G2 als mäßig differenziert eingestuft, gefolgt von G3 (schlecht differenziert).

Mit der TNM-Klassifikation kann anhand der Vorgaben der Union Internationale contre le cancer (UICC) für alle LM-Patienten ein **Staging** (siehe TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung) vorgenommen werden, das in Abbildung 8 ersichtlich ist.

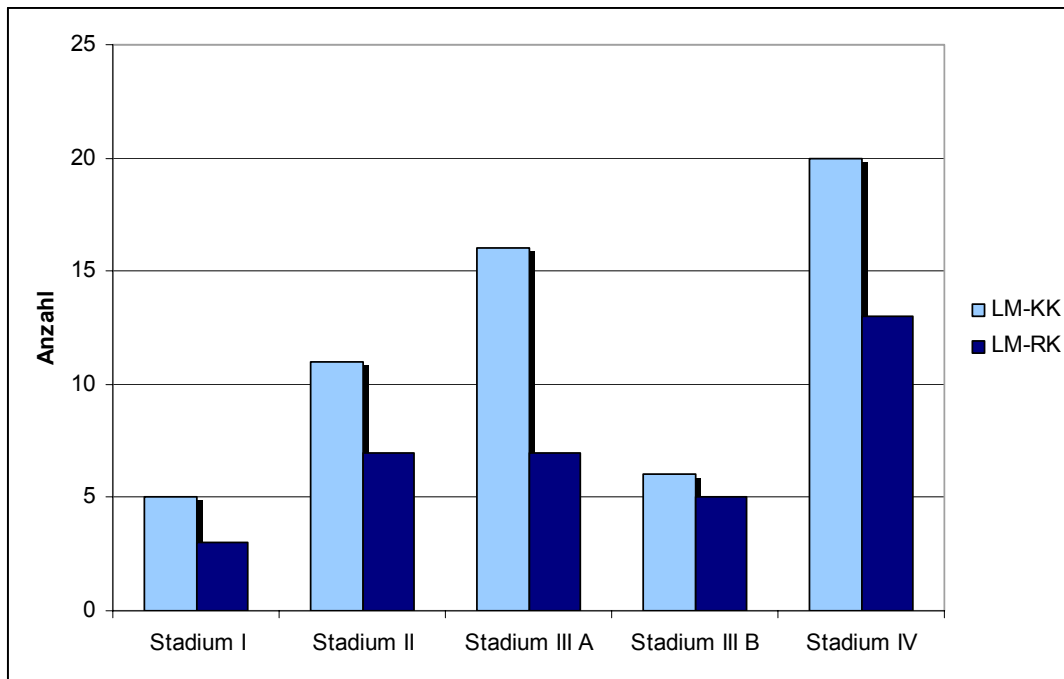


Abb. 8 Stadieneinteilung der Lebermetastasen-Patienten nach UICC

Die unterschiedliche Verteilung der beiden Patientengruppen auf die UICC-Stadien ist nicht signifikant ($\chi^2 = 0,85$; $p = 0,932$). Im Stadium I, das durch die Beschränkung der Tumorinfiltration auf die Mukosa oder bis in die Tunica muscularis gekennzeichnet ist, befinden sich insgesamt acht Patienten (8,6%). Elf Patienten mit primärem Kolonkarzinom und sieben mit primärem Rektumkarzinom, die gemeinsam 19,4% der LM-Gruppe ausmachen, sind im Stadium II (T3 oder T4 ohne Lymphknotenmetastasen). Im Stadium IIIA (T1 oder T2 mit Lymphknotenmetastasen) zeigt sich der größte Unterschied zwischen den beiden LM-Gruppen. Von den insgesamt 23 Patienten (24,7%) sind 16 aus der Gruppe LM-KK und sieben aus der LM-RK. Insgesamt elf Patienten (11,8%) sind im Stadium IIIB (T3 oder T4 mit Lymphknotenmetastasen). Der größte Anteil der Patienten (N = 33; 35,5%) ist im Stadium IV, das durch das Vorliegen von Fernmetastasen gekennzeichnet ist.

3.1.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die subjektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte nach dem **Karnofsky-Index**. Nach Einschätzung von 72 Patienten (73,5% der LM-Gruppe) ergab sich ein mittlerer Karnofsky-Index von $93,7 \pm 10,4$ (Minimum 50; Maximum 100), der eine hohe Leistungsfähigkeit widerspiegelt. 45 Patienten (45,9% der LM-Gruppe) schätzten ihre Lebensqualität mit dem Höchstwert 100 (normale Aktivität) ein. Die Einschätzung der Lebensqualität unterscheidet sich nicht bei den Patienten mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) und weist keine bedeutsamen Zusammenhänge zur Klassifikation der Erkrankung auf. Eine signifikante Korrelation von negativer Proportionalität besteht zwischen dem Karnofsky-Index und dem Alter der Patienten ($r = 0,496$; $p = 0,000$). Je älter die Patienten, desto geringer schätzten sie ihre körperliche Leistungsfähigkeit ein.

3.1.3 Diagnosezeitpunkt, Tumormasse und Tumormarker

Der Diagnosezeitpunkt war für die meisten **Metastasen** metachron (N = 68; 73,1%), synchron bei 24 (25,8%) und fehlend bei einem Patienten (1,1%). Es zeigte sich ein Überwiegen der unilateralen Verteilung (N = 68, 73,1%) im Vergleich zur bilateralen (N = 23; 24,7%) bei zwei Missing (2,2%). In der gesamten LM-Gruppe wurden nur drei Satellitenmetastasen (3,2%) festgestellt. Die Anzahl und Größe der Tumorherde, das tumorfreie Intervall 1 bei metachronen Metastasen (in Monaten), das Intervall 2 bei verzögerter Resektion synchroner Metastasen (in Monaten) sowie der Tumormarker carcinoembrionales Antigen (CEA in ng/ml) vor der Leberresektion ist in der Tabelle 13 für die LM-Gruppe und die beiden Untergruppen mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) ersichtlich (Mittelwert und Standardabweichung).

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|-------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------|--------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| Anzahl | 1,9 | 1,3 | 2,5 | 2,0 | 2,1 | 1,6 |
| Größe | 40,3 | 23,9 | 31,6 | 22,1 | 37,0 | 23,5 |
| Intervall 1 | 25,8 | 20,6 | 17,5 | 16,7 | 22,6 | 19,5 |
| Intervall 2 | 6,2 | 6,3 | 4,3 | 3,0 | 5,4 | 5,1 |
| CEA | 40,6 | 73,8 | 96,9 | 226,8 | 64,6 | 159,3 |

Tab. 13 Anzahl und Größe (Durchmesser in mm) der Tumorherde

Die Unterschiede zwischen den beiden LM-Untergruppen sind in keiner der dargestellten Variablen statistisch signifikant. Die meisten Metastasen (N = 43; 46,2%) lagen als solitäre Herde vor gefolgt von zwei Herden (N = 27; 29,0%). Bei 22 Patienten (23,7%) stellten sich multiple Infiltrationen mit drei bis zehn Herden dar. Die Größe der Metastasen (Durchmesser) variiert von 3 mm bis 100 mm. Das tumorfreie Intervall 1 (metachrone Metastasen) wurde bei 67 LM-Patienten (72,0%) ermittelt und betrug 1 bis 84 Monate. Das Intervall 2 (synchrone Metastasen) bei verzögerter Resektion von nur 14 LM-Patienten (15,1%) betrug ein bis 21 Monate. Der Tumormarker CEA stand für 68 LM-Patienten (73,1%) zur Verfügung mit einem Range von 0,6 ng/ml bis 944 ng/ml.

Die Prüfung der Zusammenhänge zwischen den Variablen ergibt zwei signifikante Ergebnisse. Zwischen der Anzahl der Metastasen und dem Alter der Patienten besteht ein signifikanter Zusammenhang von negativer Proportionalität ($r = 0,243$; $p = 0,020$). Mit höherem Alter ist die Anzahl der Metastasen geringer. Eine positive Korrelation zeigt sich zwischen der Anzahl der Metastasen und dem Tumormarker CEA ($r = 0,486$; $p = 0,000$), die in der Abbildung 9 als Streudiagramm ersichtlich ist. Mit höherem CEA-Wert steigt auch die Anzahl der Metastasen.

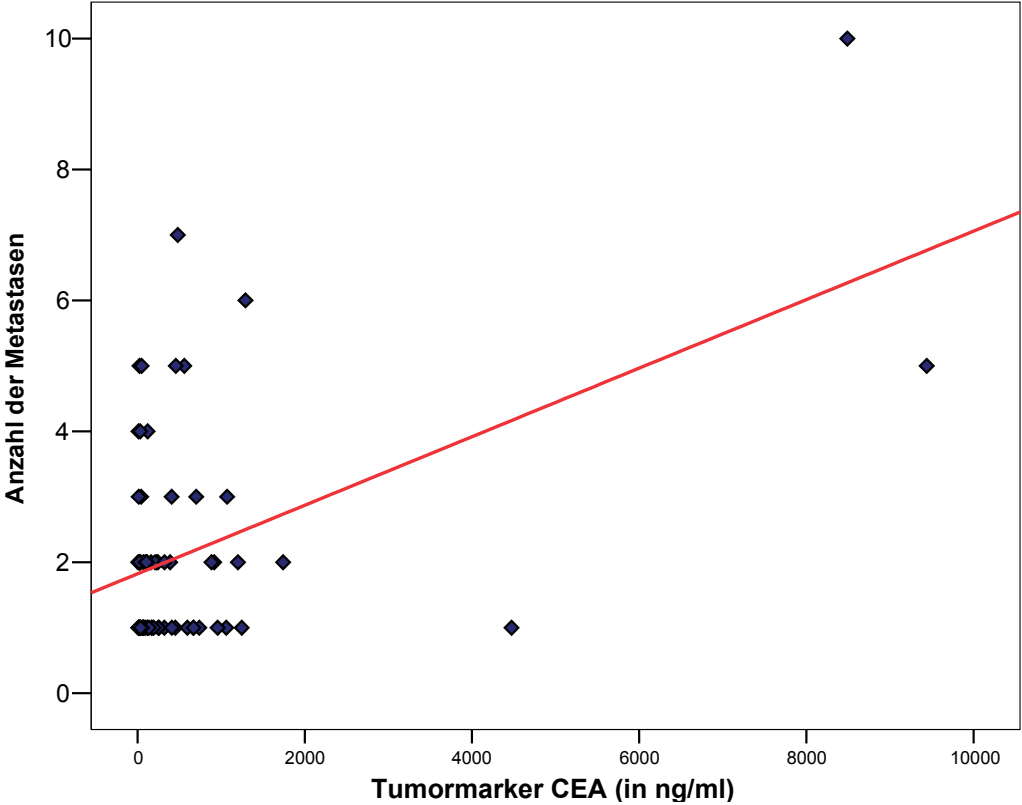


Abb. 9 Zusammenhang zwischen Tumormarker CEA und Anzahl der Metastasen

3.1.4 Operatives Vorgehen und Sicherheitsabstand

Im Zusammenhang mit der **Operation** konnten einige Variablen für alle LM-Patienten erhoben werden. Bei 51 Patienten (54,8%) wurde eine anatomiegerechte Standardresektion durchgeführt, bei 15 (16,1%) eine anatomiegerechte segmentorientierte Resektion und bei 27 (29,0%) eine atypische Resektion. Zu einer kompletten vaskulären Okklusion, dem Pringle-Manöver, kam es bei der Hälfte der Patienten (N = 48; 51,6%). Das Pringle-Manöver dauerte dann zwischen 5 bis 50 Minuten ($24,0 \pm 8,7$ Minuten), wobei ein Effekt bezüglich der Geschlechter festzustellen ist. Die Dauer des Pringle-Manövers war bei Männern ($27,1 \pm 7,7$ Minuten) im Vergleich zu Frauen ($19,8 \pm 8,4$ Minuten) deutlich länger ($F = 9,14$; $p = 0,004$). In Tabelle 14 sind der Abstand zwischen der Operation des primären Tumors und der Resektion der Lebermetastasen (in Monaten), die Dauer der Resektion (in Minuten), der vom Pathologen angegebene und der vom Chirurgen geschätzte Sicherheitsabstand (in mm) sowie die Differenz zwischen den beiden für die LM-Gruppe und die beiden Untergruppen mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) beschrieben (Mittelwert und Standardabweichung).

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|------------------------|----------------|--------|----------------|--------|-------------|--------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| Intervall ¹ | 20,4 | 20,9 | 15,9 | 15,9 | 18,7 | 19,2 |
| Dauer | 292,7 | 88,2 | 287,9 | 77,9 | 290,9 | 84,1 |
| SA Pathologe | 9,3 | 8,1 | 9,0 | 7,9 | 9,2 | 8,0 |
| SA Chirurg | 10,7 | 5,6 | 12,6 | 7,5 | 11,4 | 6,4 |
| Differenz | 1,4 | 7,5 | 4,00 | 7,1 | 2,4 | 7,4 |

Tab. 14 Rahmenbedingungen der Resektion Lebermetastasen

¹Intervall zwischen Operation des Primärtumors und der Lebermetastasen

Zwischen den beiden LM-Untergruppen zeigten sich in keiner der dargestellten Variablen statistisch bedeutsame Unterschiede. Der Abstand zwischen den Operationen des primären Tumors und der Leberresektion war für 89 Patienten (95,7%) bekannt und lag zwischen 0 und 79 Monaten. Die Resektion von 87 Patienten (93,5%) dauerte zwischen 145 und 660 Minuten. Die Differenz zwischen dem Sicherheitsabstand nach Einschätzung durch den Chirurgen (N = 88; 94,6%) und dem laut Pathologen (N = 93; 100%) reichte von -25 mm bis 25 mm. Der

Sicherheitsabstand nach Einschätzung durch den Chirurgen (Minimum 0 cm; Maximum 30 cm) war im Durchschnitt deutlich größer als der durch den Pathologen bestimmten Sicherheitsabstand (Minimum 0 cm; Maximum 35 cm). Dieser Unterschied ist signifikant bei Prüfung mit dem t-Test für gepaarte Stichproben ($t = -3,02$; $p = 0,003$).

Die Prüfung von Zusammenhängen zwischen den Variablen ergab bedeutsame Ergebnisse. Zwischen der OP-Dauer und dem Alter der Patienten besteht eine negative Korrelation ($r = -0,208$; $p = 0,004$). Mit höherem Alter ist die Dauer geringer. Der Sicherheitsabstand nach Angaben des Pathologen ist durch die Art der Resektion bedingt ($\chi^2 = 9,28$; $p = 0,010$). Der größte Abstand findet sich bei anatomiegerechter Standardresektion ($11,4 \pm 7,9$ mm), gefolgt von der anatomiegerechten segmentorientierten Standardresektion ($9,2 \pm 9,3$ mm) und letztlich der atypischen Resektion ($4,9 \pm 5,5$ mm). Der Sicherheitsabstand laut Pathologen hängt aber auch mit der Anzahl der Metastasen zusammen ($r = -0,306$; $p = 0,003$), wie in der Abbildung 10 als Streudiagramm dargestellt. Gleiches gilt für den Sicherheitsabstand nach Einschätzung durch den Chirurgen ($r = -0,292$; $p = 0,006$). Beide Zusammenhänge sind von negativer Proportionalität, das heißt, je kleiner die Anzahl der Metastasen, desto größer kann der Sicherheitsabstand sein.

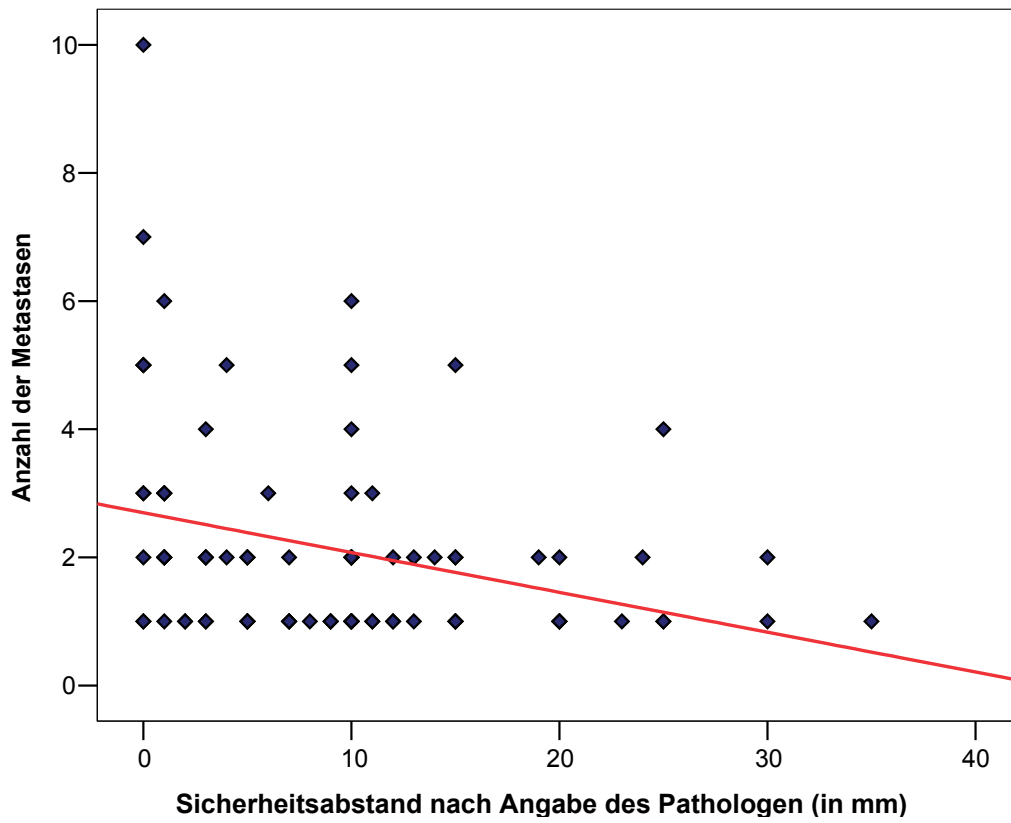


Abb. 10 Zusammenhang zwischen Sicherheitsabstand und Anzahl der Metastasen

3.1.5 Perioperative Parameter

Für die LM-Patienten liegen einige Laborwerte und **physiologische Parameter** vor, die zu Beginn, während oder nach der Operation erhoben wurden. Eine hypotensive Krise trat bei sechs Patienten (6,5%) auf. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die LM-Gruppe und die beiden Untergruppen mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) für den systolischen Blutdruck bei OP-Beginn (RRsys in mmHG), den Mitteldruck (in mmHG), den präoperativen Hämoglobinwert (in g/dl) und Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$), den intraoperativen Blutverlust (in ml) und die Substitution von Blutkonserven (in ml), die Drainageliegezeit (in Tagen), die Prothrombinzeit (in %) sowie Kreatinin (in mg/dl) sind in der Tabelle 15 dokumentiert.

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|-------------|----------------|--------|----------------|--------|-------------|--------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| RRsys | 130,3 | 15,6 | 129,1 | 18,7 | 129,8 | 16,7 |
| Mitteldruck | 96,4 | 7,4 | 95,8 | 9,6 | 96,2 | 8,2 |
| Hb | 13,6 | 1,6 | 13,4 | 1,5 | 13,5 | 1,5 |
| Leuko. | 7,1 | 2,8 | 5,7 | 1,9 | 6,5 | 2,6 |
| Blutverlust | 1931,5 | 1802,3 | 1860,0 | 1443,3 | 1905,9 | 1674,3 |
| Konserven | 1110,9 | 918,9 | 1171,4 | 797,4 | 1134,9 | 865,3 |
| Drainage | 8,3 | 4,3 | 7,0 | 3,2 | 7,8 | 3,9 |
| Quick | 66,9 | 14,5 | 64,0 | 14,1 | 65,9 | 14,3 |
| Kreatinin | 0,86 | 0,22 | 0,74 | 0,22 | 0,82 | 0,22 |

Tab. 15 Physiologische Parameter vor, während und nach der Resektion Lebermetastasen

Die Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen LM-KK und LM-RK sind signifikant für die präoperativen Leukozyten ($F = 6,45$; $p = 0,013$) und für Kreatinin ($F = 7,20$; $p = 0,009$). Beide Werte sind bei den Patienten mit primärem Rektumkarzinom deutlich niedriger. Präoperativ lagen von 87 Patienten (93,5%) Werte für Hämoglobin (Minimum 10,0 g/dl; Maximum 16,5 g/dl) vor und von allen Patienten ($N = 93$; 100%) für Leukozyten (Minimum $8 \times 10^3/\mu\text{l}$; Maximum $18 \times 10^3/\mu\text{l}$). 84 Patienten (90,3%) hatten einen relevanten intraoperativen Blutverlust (Minimum 200 ml; Maximum 7500 ml). Blutkonserven (Minimum 200 ml; Maximum 4500 ml)

erhielten 53 (63,1%) dieser Patienten. Für je 85 Patienten (91,4%) wurde die Drainageliegezeit (Minimum 2 Tage; Maximum 23 Tage) vermerkt.

In den statistischen Analysen zeigten sich einige bedeutsame Effekte der soziodemographischen Variablen Alter und Geschlecht. Das Alter korreliert positiv signifikant mit dem präoperativen Blutdruck ($r = 0,303$; $p = 0,004$) und dem Kreatininwert ($r = 0,225$; $p = 0,032$) sowie negativ mit dem intraoperativen Blutdruck ($r = -0,273$; $p = 0,012$). Männer haben im Vergleich zu Frauen einen deutlich niedrigeren präoperativen Blutdruck ($F = 14,68$; $p = 0,000$), einen höheren Hämoglobinspiegel ($F = 7,04$; $p = 0,010$), eine längere Drainageliegezeit ($F = 4,60$; $p = 0,035$) sowie einen höheren Kreatininwert ($F = 9,45$; $p = 0,003$). Mit der Art der Resektion variieren einige physiologische Parameter. Bedeutsame Unterschiede finden sich für die OP-Dauer, die Drainageliegezeit und die Prothrombinzeit. Bei der anatomiegerechten Standardresektion sind die OP-Dauer ($F = 3,78$; $p = 0,027$) und die Drainageliegezeit ($F = 3,86$; $p = 0,025$) am längsten, während die Prothrombinzeit als Maß der postoperativen Leberfunktion am geringsten ist. ($F = 3,75$; $p = 0,028$).

3.1.6 Prognose beeinflussende Parameter

Zum **Überleben** der LM-Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung liegen Informationen vor, die in der Tabelle 16 für die LM-Gruppe und die beiden Untergruppen mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) ersichtlich sind (Anzahl und Prozent).

| | LM-KK (N = 58) | | LM-RK (N = 35) | | LM (N = 93) | |
|-----------|----------------|---------|----------------|---------|-------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| Überleben | 24 | 41,4 | 16 | 45,7 | 40 | 43,0 |
| Tumorfrei | 19 | 32,8 | 13 | 37,1 | 32 | 34,4 |

Tab. 16 Überleben in den Patientengruppen Lebermetastasen

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren mehr als 50% der Patienten (N = 53) bereits verstorben, die meisten davon nicht tumorfrei (N = 47; 88,7% der Verstorbenen). Von den tumorfremen Patienten haben auch die meisten überlebt (N = 26; 81,2% der Überlebenden). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($\chi^2 = 29,10$; $p = 0,000$). Unterschiede in der Verteilung der LM-Patienten mit primärem Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom auf die Variablen Überleben ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,682$) oder Tumorfreiheit ($\chi^2 = 0,19$; $p = 0,666$) wurden nicht gefunden. Der Überlebenszeitraum der LM-Patienten betrug im Durchschnitt $24,4 \pm 20,1$ Monate (Minimum 0; Maximum 79 Monate). Der Unterschied zwischen den beiden Untergruppen mit primärem Kolonkarzinom ($27,1 \pm 21,2$ Monate) oder Rektumkarzinom ($19,9 \pm 17,6$ Monate) ist nicht bedeutsam ($F = 2,86$; $p = 0,094$).

Die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wurde mit Kaplan-Meier-Überlebensanalysen ermittelt. Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests Mantel Cox (Chi-Quadrat, Freiheitsgrade df, Signifikanz) für die LM-Gruppe mit den Faktoren Abstand zwischen der Operation des primären Tumors und der Resektion, Tumormarker CEA, Art der Resektion, Sicherheitsabstand nach Angabe des Pathologen und Einschätzung des Chirurgen sind in der Tabelle 17 dargestellt.

| Faktoren | χ^2 | df | p |
|-------------------|----------|----|-------|
| Abstand | 0,21 | 1 | 0,646 |
| Tumormarker CEA | 0,28 | 1 | 0,593 |
| Art der Resektion | 1,48 | 2 | 0,478 |
| SA Pathologe | 0,33 | 1 | 0,564 |
| SA Chirurg | 5,42 | 1 | 0,020 |

Tab. 17 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in der LM-Gruppe (N = 93)

Nur bei Berücksichtigung des Faktors Sicherheitsabstand laut Einschätzung des Chirurgen resultiert ein signifikantes Ergebnis. Bei einem intraoperativ durch den Chirurgen eingeschätzten Sicherheitsabstand $< 0,5$ cm betrug die mittlere Überlebenszeit des Patienten $19,7 \pm 5,2$ Monate (Median 12 Monate); bei mehr als $0,5$ cm war die mittlere Überlebenszeit des Patienten mit $39,7 \pm 3,6$ Monate (Median 31 Monate) deutlich länger. Dieser Effekt ist durch die Untergruppe der LM-Patienten mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) bedingt, nicht durch die LM-Patienten mit primärem Rektumkarzinom, wie in Tabelle 18 dargestellt.

| Faktoren | χ^2 | df | p |
|-------------------|----------|----|-------|
| LM-KK (N = 58) | | | |
| Abstand | 0,00 | 1 | 0,950 |
| Tumormarker CEA | 7,27 | 1 | 0,007 |
| Art der Resektion | 0,05 | 2 | 0,976 |
| SA Pathologe | 0,46 | 1 | 0,496 |
| SA Chirurg | 12,24 | 1 | 0,000 |
| LM-RK (N = 35) | | | |
| Abstand | 0,26 | 1 | 0,611 |
| Tumormarker CEA | 6,82 | 1 | 0,009 |
| Art der Resektion | 5,58 | 2 | 0,061 |
| SA Pathologe | 0,03 | 1 | 0,870 |
| SA Chirurg | 0,05 | 1 | 0,821 |

Tab. 18 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in den beiden LM-Untergruppen

In der Untergruppe LM-KK war die Überlebenszeit $15,9 \pm 3,3$ Monate (Median 12 Monate) bei einem Sicherheitsabstand $< 0,5$ cm nach Einschätzung des Operateurs und $43,7 \pm 4,6$ Monate (Median 43 Monate) bei einem Sicherheitsabstand $> 0,5$ cm. Die kumulierte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Sicherheitsabstand ist in der

Abbildung 11 ersichtlich. Der mediandichotomisierte Tumormarker CEA (Median 16,8 ng/ml) wurde als Faktor in den Analysen verwendet. Patienten mit einem niedrigeren CEA-Wert haben eine deutlich längere Überlebenszeit. In der Untergruppe LM-KK beträgt ihre mittlere Überlebenszeit $51,1 \pm 6,2$ Monate (Median 54 Monate), die der Patienten mit einem höheren CEA-Wert $25,7 \pm 4,0$ Monate (Median 52 Monate). Dieser Unterschied ist in der Abbildung 12 verdeutlicht. In der Untergruppe LM-RK verfehlt der Einfluss des Faktors Art der Resektion die statistische Signifikanz. Tendenziell haben Patienten mit anatomiegerechter Standardresektion die längste Überlebenszeit ($39,7 \pm 6,5$ Monate; Median 33 Monate), gefolgt von Patienten mit atypischer Resektion ($22,5 \pm 5,3$ Monate; Median 25 Monate) und Patienten mit anatomiegerechter segmentorientierter Resektion ($16,6 \pm 4,7$ Monate; Median 14 Monate).

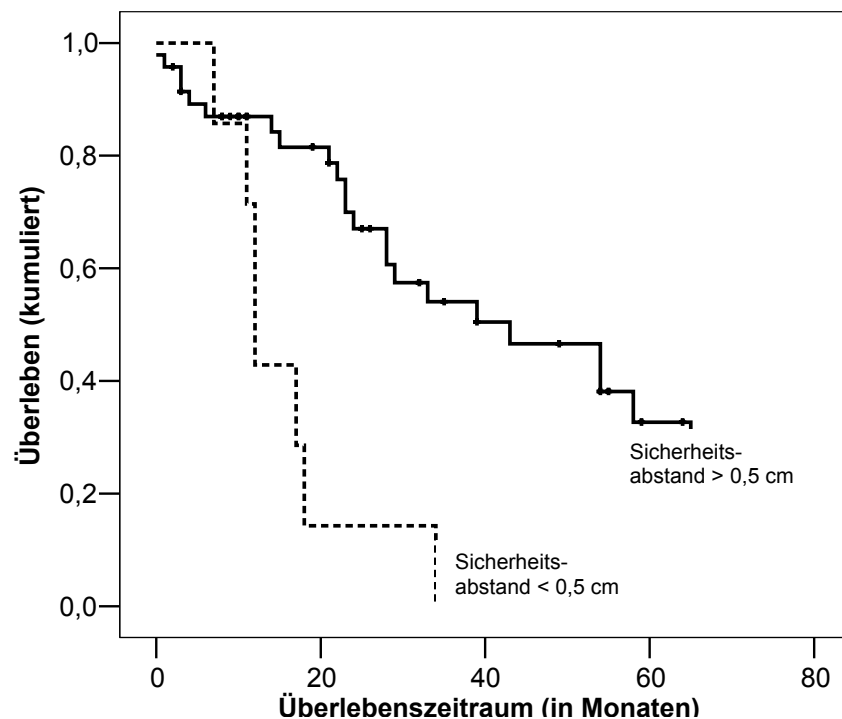


Abb. 11 Sicherheitsabstand (laut Chirurg) und Überlebenszeit

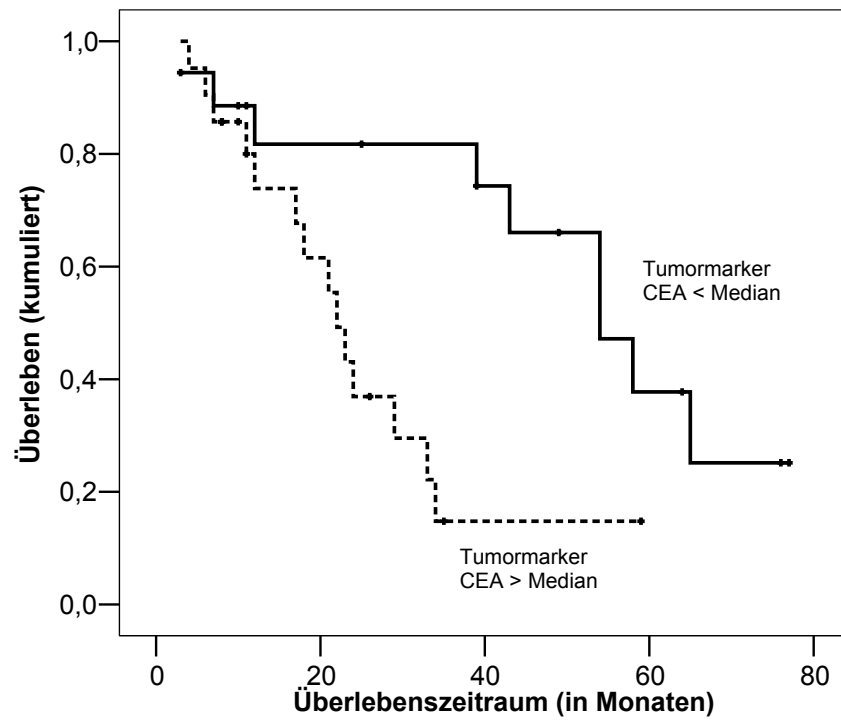


Abb. 12 Tumormarker CEA und Überlebenszeit

3.1.7 Gesamtüberlebensanalyse der Patienten mit Lebermetastasen

Der Überlebenszeitraum der LM-Patienten mit primärem Kolonkarzinom (LM-KK) oder Rektumkarzinom (LM-RK) ist in der Abbildung 13 dargestellt und unterscheidet sich laut Log-Rank-Tests Mantel Cox Test nicht signifikant ($\chi^2 = 0,49$; $df = 1$; $p = 0,482$).

Das kumulierte 1, 3 und 5 Jahres-Überleben lag bei 75,3%, 40,9% und 21,5%.

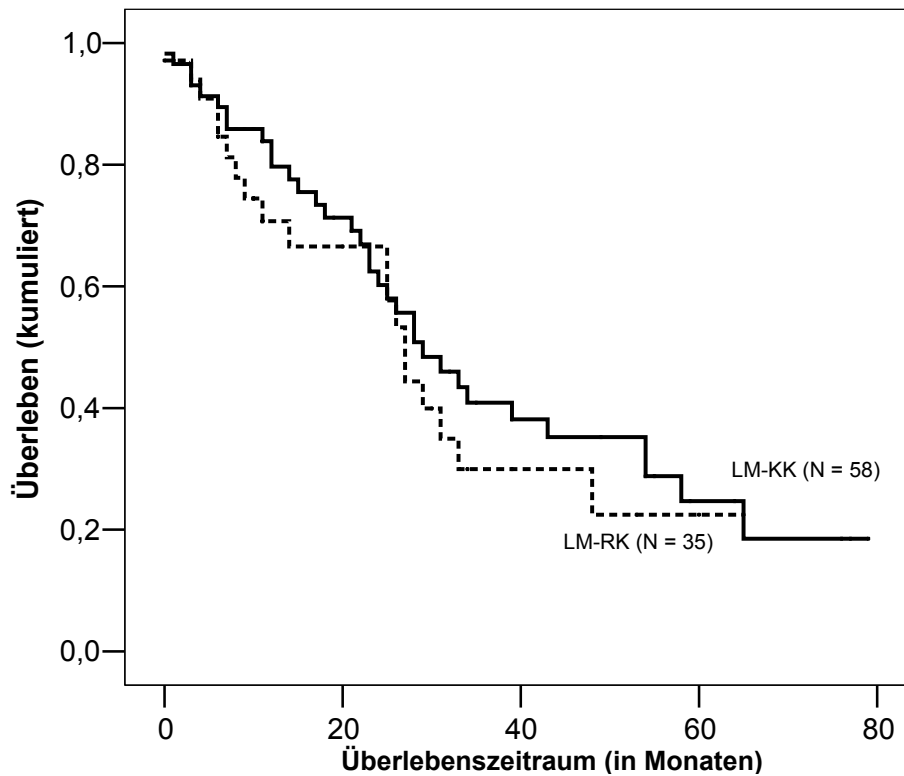


Abb. 13 Lokalisation des Primärtumors und Überlebenszeit der LM-Patienten

3.1.8 Morbidität und Mortalität

Von den 93 resezierten Patienten hatten insgesamt vier Patienten (4,3%) revisionspflichtige Komplikationen. Darunter befand sich eine massive Gallefistel (1,1%), unter der sich der Gesamtzustand des Patienten derart verschlechterte, dass der Entschluss zur operativen Revision gefasst wurde. Drei Patienten (3,2%) zeigten postoperativ hämodynamisch wirksame, revisionspflichtige Nachblutungen, einer dieser Patienten verstarb im weiteren Verlauf.

Zwei Patienten (2,2%) verstarben während des stationären Aufenthaltes. Ein Patient verstarb an einer nekrotisierenden Pankreatitis, die operativ nicht beherrschbar war. Ein Patient erlitt ein hepatorenales Syndrom nach revisionspflichtiger postoperativer Nachblutung.

3.2 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC)

3.2.1 Leberzirrhose

In der Gruppe HCC kann zwischen 27 Patienten mit Leberzirrhose (69,2% der Gruppe HCC) und 12 Patienten ohne Zirrhose (30,8%) differenziert werden. Das Alter der Patienten in den beiden HCC-Untergruppen ist vergleichbar ($F = 0,08$; $p = 0,777$) und die Verteilung der Geschlechter gleichmäßig ($\chi^2 = 3,37$; $p = 0,066$), so dass auf eine ausführliche Darstellung verzichtet werden kann (vergleiche Abbildung 4). Die Funktionsstörungen und der Schweregrad der Zirrhose wurde bei den meisten betroffenen HCC-Patienten als Grad Child A ($N = 24$; 61,5%) und bei den verbleibenden drei Patienten (7,7%) als Grad Child B klassifiziert. Bei 15 Patienten der HCC-Gruppe (38,5%) war eine frühere Hepatitis, bei 15 Patienten (38,5%) andere Noxen, meist Alkohol und bei zwei Patienten (5,1%) eine Hämochromatose bekannt.

3.2.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation der 27 Patienten mit Zirrhose (HCC-Z1) und der 12 Patienten ohne Zirrhose (HCC-Z0) findet sich in Tabelle 19 (Anzahl und Prozent). Die TNM-Klassifikation konnte bei 38 Patienten erfolgen (ein Missing, drei Patienten ohne Malignom).

| TNM | HCC-Z1 (N = 27) | | HCC-Z0 (N = 12) | | HCC (N = 39) | |
|-----|-----------------|---------|-----------------|---------|--------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| T1 | 2 | 7,4 | 1 | 8,3 | 3 | 7,7 |
| T2 | 9 | 33,3 | 3 | 25,0 | 12 | 30,8 |
| T3 | 12 | 44,4 | 5 | 41,7 | 17 | 43,6 |
| T4 | 2 | 7,4 | 1 | 8,3 | 3 | 7,7 |
| N0 | 27 | 100 | 10 | 83,3 | 37 | 94,9 |
| N1 | - | - | 2 | 16,7 | 2 | 5,1 |
| M0 | 27 | 100 | 11 | 91,7 | 38 | 97,4 |
| M1 | - | - | 1 | 8,3 | 1 | 2,6 |

Tab. 19 TNM-Klassifikation der Patienten mit hepatozellärem Karzinom (Alle Angaben in Prozent beziehen sich auf die jeweilige Untergruppe.)

Bei den meisten HCC-Patienten finden sich multiple Tumoren > 5 cm (T3), gefolgt vom solitären Tumor mit Gefäßinvasion oder multiplen Tumoren (T2) und Tumoren mit Invasion eines Nachbarorgans (T4). Die HCC-Untergruppen unterscheiden sich im Befall der regionären Lymphknoten (N1), da kein Patient mit Zirrhose davon betroffen ist ($\Phi = -0,349$; $p = 0,029$), aber fast alle Patienten ohne Zirrhose. Nur bei einem Patienten (2,6%) wurden Fernmetastasen (M1) nachgewiesen.

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse (Anzahl und Prozent) zum **Grading** für die Patienten mit (HCC-Z1) und ohne Zirrhose (HCC-Z0). Es wurden keine Unterschiede im Grading zwischen den beiden HCC-Untergruppen gefunden ($\chi^2 = 2,50$; $p = 0,476$). Bei den meisten erfolgte die Klassifikation mäßig differenziert (G2), gefolgt von gut differenziert (G1) und schlecht differenziert (G3).

| Grading | HCC-Z1 (N = 27) | | HCC-Z0 (N = 12) | | HCC (N = 39) | |
|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|--------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| G1 | 8 | 29,6 | 2 | 16,7 | 10 | 25,6 |
| G2 | 12 | 44,4 | 5 | 41,7 | 17 | 43,6 |
| G3 | 5 | 18,5 | 3 | 25,0 | 8 | 20,5 |

Tab. 20 Grading der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Das **Staging** der HCC-Patienten anhand der TNM-Klassifikation gemäß UICC (siehe TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung) ist in der Abbildung 14 dargestellt. Die unterschiedliche Verteilung der beiden HCC-Untergruppen auf die UICC-Stadien ist nicht signifikant ($\Phi = 5,15$; $p = 0,122$).

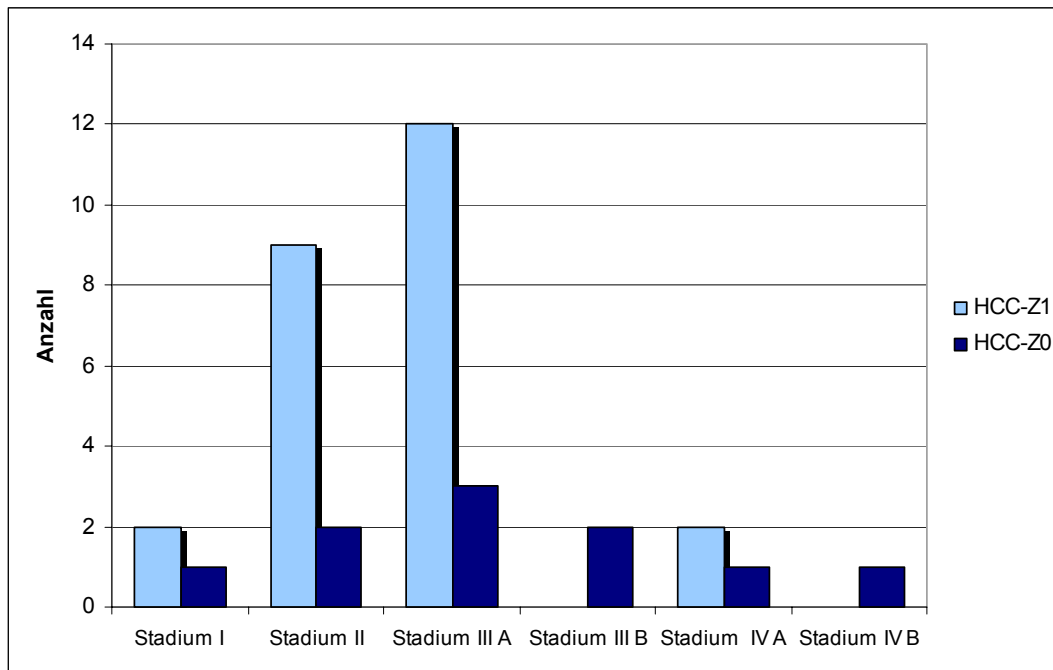


Abb. 14 Stadieneinteilung der HCC-Patienten nach UICC

Die meisten Patienten befinden sich im Stadium IIIA. Hier zeigt sich der größte Unterschied zwischen den beiden HCC-Gruppen. Von den insgesamt 15 Patienten (38,5%) sind 12 aus der Gruppe HCC-Z1 und drei aus der HCC-Z0. Im Stadium II sind insgesamt elf Patienten (28,2%), neun mit und zwei ohne Leberzirrhose. Die übrigen neun HCC-Patienten (23,1%) verteilen sich auf die anderen Stadien nach UICC.

3.2.3 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die Leistungsfähigkeit der Patienten wurde mit dem **Karnofsky-Index** eingeschätzt. In der HCC-Gruppe ergab diese subjektive Einschätzung von 33 Patienten (84,6%) einen mittleren Karnofsky-Index von $93,3 \pm 9,2$ (Minimum 60; Maximum 100), der eine hohe Leistungsfähigkeit widerspiegelt. Fast die Hälfte der Gruppe (N = 18; 46,2%) gibt den Höchstwert 100 an, der einer normalen Belastbarkeit entspricht. Patienten ohne Zirrhose (HCC-Z0) erzielen einen etwas höheren Karnofsky-Index als Patienten mit Zirrhose (HCC-Z1), ohne dass dieser Unterschied signifikant wird ($F = 3,04$; $p = 0,091$). Die Einschätzung der Lebensqualität weist einen bedeutsamen Zusammenhang zur Klassifikation der Zirrhose nach Child auf. Der in Abbildung 15 als Boxplot dargestellte Unterschied zwischen den beiden Gruppen Child A und Child B ist signifikant ($F = 5,50$; $p = 0,028$).

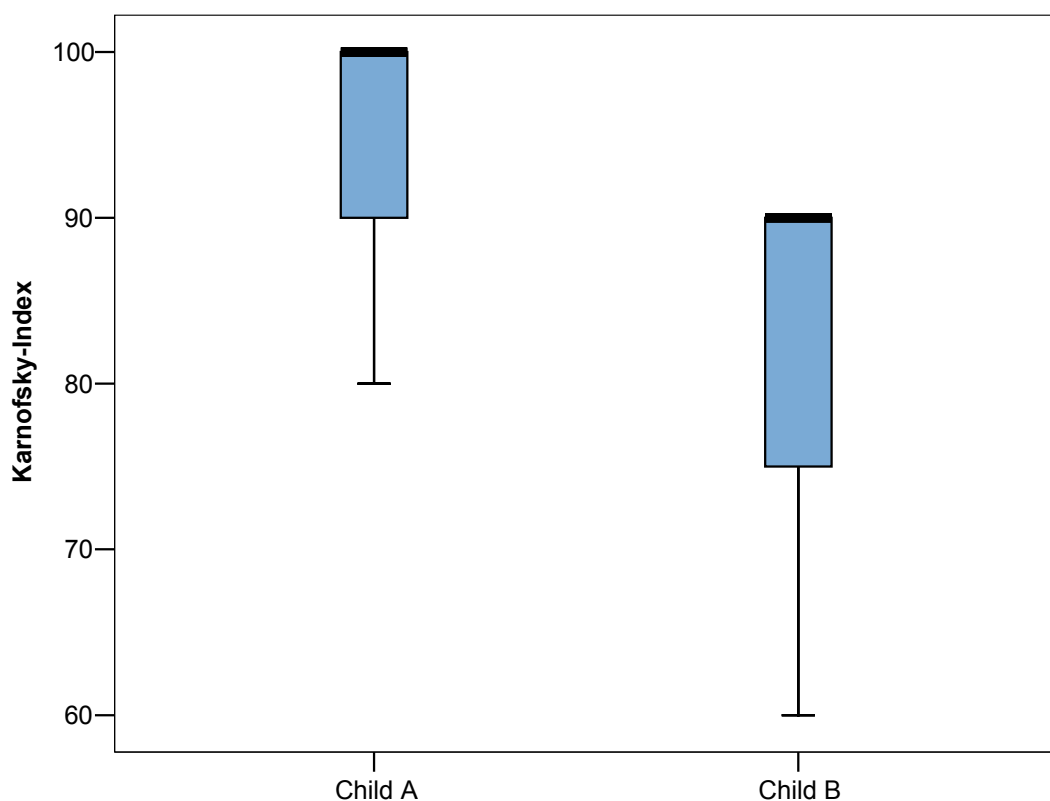


Abb. 15 Karnofsky-Index in den Gruppen nach Child-Klassifikation

Zwischen dem Karnofsky-Index und dem Alter der HCC-Patienten besteht eine signifikante Korrelation von negativer Proportionalität ($r = -0,397$; $p = 0,022$). Je älter die Patienten, desto geringer wird ihre Leistungsfähigkeit.

3.2.4 Tumorlokalisation, Tumorgröße und Tumormarker

Bei den HCC-Patienten zeigte sich ein Überwiegen der unilateralen Verteilung (N = 34; 87,2%) der **Tumoren** im Vergleich zur bilateralen (N = 5; 12,8%). In Tabelle 21 ist die Anzahl und Größe der Tumorherde sowie die beiden Tumormarker alpha-Fetoprotein (AFP in µg/l) vor der Leberresektion und Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9 in U/ml) für die HCC-Gruppe und die beiden Untergruppen mit (HCC-Z1) oder ohne Leberzirrhose (HCC-Z0) ersichtlich (Mittelwert und Standardabweichung).

| | HCC-Z1 (N = 27) | | HCC-Z0 (N = 12) | | HCC (N = 39) | |
|---------|-----------------|---------|-----------------|----------|--------------|----------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| Anzahl | 1,6 | 1,4 | 1,0 | 0,0 | 1,4 | 1,2 |
| Größe | 37,4 | 26,5 | 53,2 | 46,0 | 42,4 | 34,1 |
| AFP | 5361,0 | 12789,5 | 80953,9 | 209897,7 | 22999,3 | 101473,2 |
| CA 19-9 | 491,9 | 449,5 | 90,0 | 51,4 | 397,3 | 427,7 |

Tab. 21 Anzahl und Größe (Durchmesser in mm) der Tumorherde

Die meisten Tumore (N = 30; 76,9%) lagen als solitäre Herde vor, gefolgt von mehreren Herden (N = 8; 20,5%; 1 Missing). Die Patienten mit Leberzirrhose haben häufiger mehrere Tumoren als die Patienten der Gruppe HCC-Z0 ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,042$). Weitere bedeutsame Unterschiede zwischen den beiden HCC-Gruppen können nicht belegt werden. Die Größe (Durchmesser) der Tumore variiert von 10 mm bis 100 mm. Der Tumormarker AFP stand mit einer Streuung von 1,7 µg/l bis 55690 µg/l für 30 HCC-Patienten (73,1%) zur Verfügung und CA 19-9 für 17 HCC-Patienten (43,6%) mit einem Range von 0,6 U/ml bis 137,1 U/ml.

Bei Verwendung der mediandichotomisierten Größe des Tumors (Median 34 mm) im Chi-Quadrat-Test wird ein Geschlechtseffekt deutlich, da die Frauen häufiger größere Tumoren haben als die Männer ($\Phi = 5,70$; $p = 0,017$). Zwischen dem Tumormarker CA 19-9 und dem Alter der Patienten besteht ein signifikanter Zusammenhang von negativer Proportionalität ($r = -0,506$; $p = 0,038$). Mit höherem Alter resultiert ein niedrigerer CA 19-9-Wert, wie in der Abbildung 16 als Streudiagramm ersichtlich.

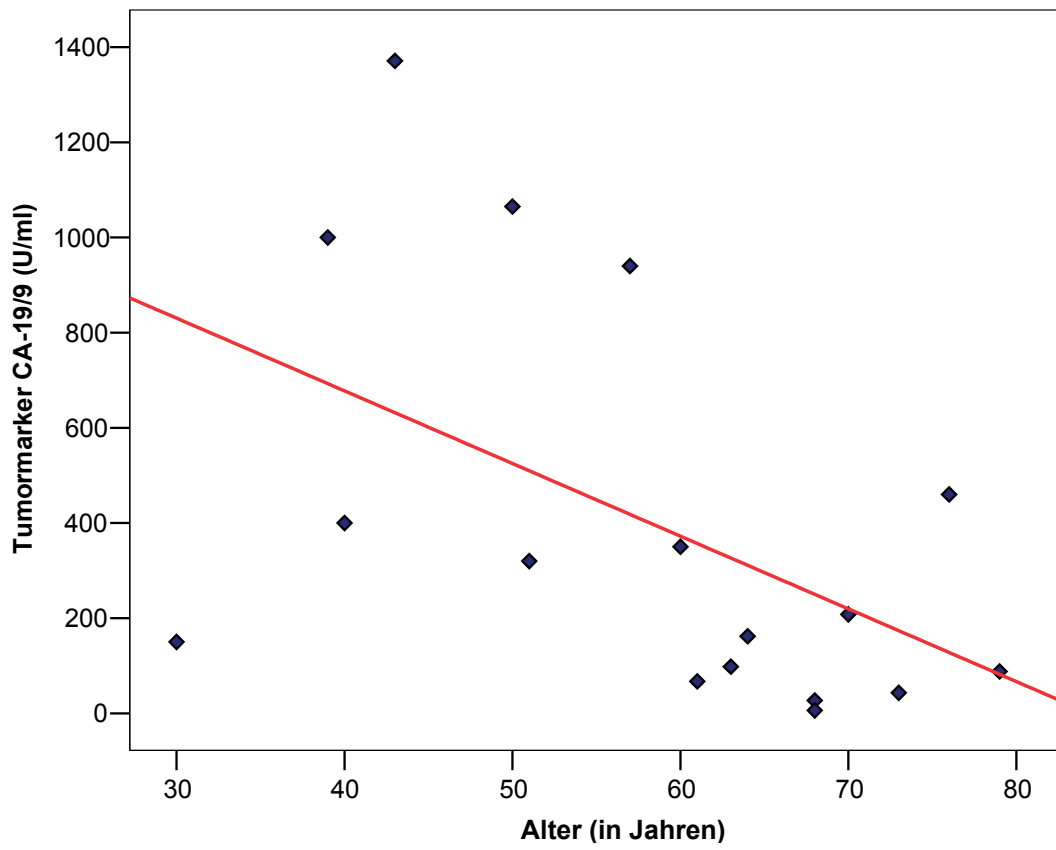


Abb. 16 Zusammenhang zwischen Alter und Tumormarker CA 19-9

3.2.5 Operatives Vorgehen und Sicherheitsabstand

Es werden drei Arten der **Resektion** unterschieden. Bei 23 HCC-Patienten (59,0%) wurde eine anatomiegerechte Standardresektion durchgeführt, bei sechs (15,4%) eine anatomiegerechte segmentorientierte Resektion und bei zehn (25,6%) eine atypische Resektion. Ein Pringle-Manöver, das zwischen 13 bis 31 Minuten dauerte ($24,4 \pm 6,0$ Minuten), erfolgte bei 17 Patienten (43,6%). In der Tabelle 22 sind der Abstand zwischen der Erstdiagnose und der Resektion (in Monaten), die Dauer der Resektion (in Minuten), der Sicherheitsabstand laut Pathologen und nach Einschätzung des Chirurgen (in mm) sowie die Differenz zwischen den beiden für die HCC-Gruppe und die beiden Untergruppen mit (HCC-Z1) oder ohne Leberzirrhose (HCC-Z0) beschrieben (Mittelwert und Standardabweichung).

| | HCC-Z1 (N = 27) | | HCC-Z0 (N = 12) | | HCC (N = 39) | |
|-----------|-----------------|--------|-----------------|--------|--------------|--------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| Abstand | 1,4 | 1,8 | 1,7 | 2,1 | 1,5 | 1,9 |
| Dauer | 266,9 | 69,1 | 325,8 | 75,0 | 285,0 | 75,2 |
| Pathologe | 14,4 | 11,5 | 12,1 | 12,8 | 13,7 | 11,8 |
| Chirurg | 14,6 | 7,8 | 10,0 | 4,7 | 13,4 | 7,4 |
| Differenz | 0,22 | 7,6 | 0,0 | 5,6 | 0,16 | 7,0 |

Tab. 22 Rahmenbedingungen der Resektion HCC

Der Abstand zwischen Erstdiagnose und Resektion war bekannt für 35 Patienten (89,7%) und lag zwischen 0 bis 6 Monaten. Die Dauer der Resektion variierte zwischen 135 und 480 Minuten. Zwischen den beiden HCC-Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($F = 5,74$; $p = 0,022$). Bei Patienten mit Leberzirrhose (HCC-Z1) dauerte die Resektion weniger lange ($266,9 \pm 69,1$ Minuten) als bei den Patienten der Gruppe HCC-Z0 ($325,8 \pm 75,0$ Minuten). Die geringe Differenz zwischen dem Sicherheitsabstand nach Einschätzung des Chirurgen ($N = 37$; 94,9%) und dem laut Pathologen ($N = 39$; 100%) reichte von -15 mm bis 15 mm. Der durchschnittliche Sicherheitsabstand nach Einschätzung des Chirurgen (Minimum 2 mm; Maximum 37 mm) und der des Pathologen (Minimum 0 mm; Maximum 39 mm) waren vergleichbar ($t = -0,14$; $p = 0,889$).

3.2.6 Perioperative Parameter

In der Tabelle 23 sind die im Zusammenhang mit der Operation gemessenen **physiologischen Parameter** systolischer Blutdruck bei OP-Beginn (in mmHG), Mitteldruck (in mmHG, präoperativer Wert von Hämoglobin (in g/dl) und Leukozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$), intraoperativer Blutverlust (in ml) und Blutkonserven (in ml), Drainageliegezeit (in Tagen), Quick (in %) sowie Kreatinin (in mg/dl) für die HCC-Gruppe und die beiden Untergruppen mit (HCC-Z1) oder ohne Leberzirrhose (HCC-Z0) dokumentiert (Mittelwerte und Standardabweichungen). Eine hypotensive Krise trat bei vier Patienten (10,3%) auf.

| | HCC-Z1 (N = 27) | | HCC-Z0 (N = 12) | | HCC (N = 39) | |
|-------------|-----------------|--------|-----------------|--------|--------------|--------|
| | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. | Mittelwert | Stabw. |
| RRsys | 126,7 | 15,2 | 124,2 | 9,0 | 125,9 | 13,5 |
| Mitteldruck | 89,4 | 9,1 | 92,1 | 8,4 | 90,3 | 8,9 |
| Hämoglobin | 13,7 | 1,7 | 13,4 | 1,4 | 13,6 | 1,6 |
| Leukozyten | 6,2 | 2,4 | 8,8 | 4,3 | 7,0 | 3,2 |
| Blutverlust | 1784,0 | 1302,1 | 1445,4 | 740,8 | 1680,6 | 1159,5 |
| Konserven | 1011,5 | 825,7 | 1716,7 | 2398,7 | 1234,2 | 1471,8 |
| Drainage | 7,0 | 3,6 | 10,2 | 15,1 | 8,0 | 8,9 |
| Quick | 66,0 | 14,6 | 74,2 | 14,0 | 68,6 | 14,7 |
| Kreatinin | 0,74 | 0,23 | 0,80 | 0,29 | 0,76 | 0,25 |

Tab. 23 Physiologische Parameter vor, während und nach der Resektion HCC

Bei 38 HCC-Patienten (97,4%) stand der präoperative Leukozytenwert zur Verfügung, der bei den Patienten ohne Leberzirrhose im Mittel höher war. Dieser Unterschied zwischen den beiden Untergruppen HCC-Z1 und HCC-Z0 ist signifikant ($F = 6,12$; $p = 0,018$). Für alle HCC-Patienten wurden präoperativ die Werte für Hämoglobin (Minimum 9,9 g/dl; Maximum 17,3 g/dl) ermittelt. 36 Patienten (92,3%) hatten einen intraoperativen Blutverlust (Minimum 300 ml; Maximum 5500 ml). Blutkonserven (Minimum 300 ml; Maximum 6600 ml) erhielten 19 (48,7%) dieser Patienten. Bei 38 HCC-Patienten (97,4%) betrug die Drainageliegezeit als Minimum zwei Tage und als Maximum 57 Tage. Der Quick-Wert (Minimum 47%; Maximum 104%) und der Kreatininwert (Minimum 0,9 mgdl; Maximum 1,20 mg/dl) wurden bei je 37 Patienten (94,9%) bestimmt.

Mögliche Effekte der soziodemographischen Variablen Alter und Geschlecht auf die physiologischen Parameter wurden geprüft. Das Alter korreliert negativ signifikant mit dem präoperativen Hämoglobinwert ($r = -0,392$; $p = 0,014$). Männer haben im Vergleich zu Frauen einen geringeren intraoperativen Blutverlust ($F = 7,04$; $p = 0,010$).

3.2.7 Prognose beeinflussende Parameter

Fast die Hälfte der HCC-Patienten (N = 19; 48,7%) war bei Beendigung der Beobachtung 2003 verstorben, die meisten davon nicht tumorfrei (N = 14; 73,7%). Ein Rezidiv erlitten 13 Patienten (33,3%) im Mittel nach $12,5 \pm 11,8$ Monaten (Range 1 bis 41 Monate).

Dagegen haben die meisten tumorfreien Patienten überlebt (N = 16; 80,0%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($\chi^2 = 11,30$; $p = 0,001$). In dieser Gruppe verstarben zwei Patienten trotz Tumorfreiheit im Beobachtungszeitraum. Unterschiede in der Verteilung der HCC-Patienten mit oder ohne Leberzirrhose auf die Variablen Überleben ($\chi^2 = 0,01$; $p = ,915$) oder Tumorfrei ($\chi^2 = 1,03$; $p = 0,309$) wurden nicht gefunden. Der mittlere Überlebenszeitraum der HCC-Patienten war $28,1 \pm 24,7$ Monate (Minimum 0 Monate; Maximum 94 Monate). Der Unterschied zwischen den HCC-Untergruppen mit ($29,0 \pm 27,6$ Monate) oder ohne Zirrhose ($26,1 \pm 17,4$ Monate) ist nicht bedeutsam ($F = 0,12$; $p = 0,735$).

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests Mantel Cox (Chi-Quadrat, Freiheitsgrade df, Signifikanz) in den Kaplan-Meier-Überlebensanalysen für die HCC-Patienten mit den Faktoren Alter, Geschlecht, Nodus, Grad nach Child, Tumorgröße, Tumormarker AFP und Art der Resektion sind in der Tabelle 24 dargestellt. Die Faktoren wurden aufgrund signifikanter Ergebnisse oder einer Tendenz dazu ausgewählt.

| Faktoren | χ^2 | df | p |
|-------------------|----------|----|-------|
| Alter | 6,89 | 1 | 0,009 |
| Geschlecht | 4,69 | 1 | 0,030 |
| Nodus | 3,56 | 1 | 0,059 |
| Grad Child | 7,17 | 1 | 0,007 |
| Tumorgröße | 5,63 | 1 | 0,018 |
| Art der Resektion | 5,11 | 2 | 0,078 |
| Tumormarker AFP | 6,45 | 1 | 0,011 |

Tab. 24 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in der HCC-Gruppe (N = 39)

Bei Berücksichtigung der Faktoren Nodus und Art der Resektion resultiert ein tendenziell signifikantes Ergebnis. HCC-Patienten ohne Befall der regionären Lymphknoten (N0) haben eine mittlere Überlebenszeit von $51,9 \pm 7,3$ Monate

(Median 56 Monate) und mit regionären Lymphknotenmetastasen (N1) eine mittlere Überlebenszeit von $9,0 \pm 5,0$ Monate (Median vier Monate). Die längste Überlebenszeit von HCC-Patienten ($81,3 \pm 11,3$ Monate) in Abhängigkeit vom Faktor Art der Resektion ist bei der anatomiegerechten segmentorientierten Resektion festzustellen, gefolgt von der anatomiegerechten Standardresektion ($43,2 \pm 7,1$ Monate, Median 44 Monate) und der atypischen Resektion ($25,9 \pm 8,4$ Monate, Median 14 Monate). Die mittleren Überlebenszeiten der Faktoren Alter (Median 60 Jahre), Geschlecht, Grad nach Child, Tumorgroße (Median 34 mm) und Tumormarker AFP (Median 113 $\mu\text{g/l}$) finden sich in Tabelle 25 (Mittelwerte, Standardabweichungen und Median). Demnach hat ein HCC-Patient eine längere Überlebenszeit, wenn er jünger als 60 Jahre und männlich ist und einen Schweregrad der Leberzirrhose Child A, einen Tumordurchmesser von weniger als 34 mm und einen Wert des Tumormarkers AFP unterhalb 113 $\mu\text{g/l}$ aufweist.

| Faktoren | Mittelwert | Standardabweichung | Median |
|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Alter < Median | 70,7 | 8,9 | - ¹⁾ |
| Alter > Median | 28,6 | 6,7 | 14 |
| männlich | 57,5 | 8,0 | 56 |
| weiblich | 15,9 | 4,1 | 18 |
| Grad Child A | 44,9 | 6,9 | 56 |
| Grad Child B | 6,3 | 6,3 | 0 |
| Tumor < Median | 66,4 | 9,1 | - ¹⁾ |
| Tumor > Median | 29,5 | 7,1 | 18 |
| AFP < Median | 71,0 | 9,0 | - ¹⁾ |
| AFP > Median | 17,0 | 5,0 | 18 |

Tab. 25 Mittlere Überlebenszeiten in der HCC-Gruppe (N = 39)

¹⁾Die Schätzung ist auf die maximale Überlebenszeit begrenzt.

Die kumulierten Überlebenszeiten der HCC-Patienten werden in Abhängigkeit von zwei Faktoren dargestellt, wobei einerseits AFP-Werte unter, andererseits AFP-Werte über dem Medianwert berücksichtigt werden. Der durch die Tumorgroße bedingte Unterschied der Überlebenszeit ist in Abbildung 17 ersichtlich. Abbildung 18 zeigt die Überlebenszeit bei einem Wert für den Tumormarker AFP unterhalb und oberhalb des Medians.

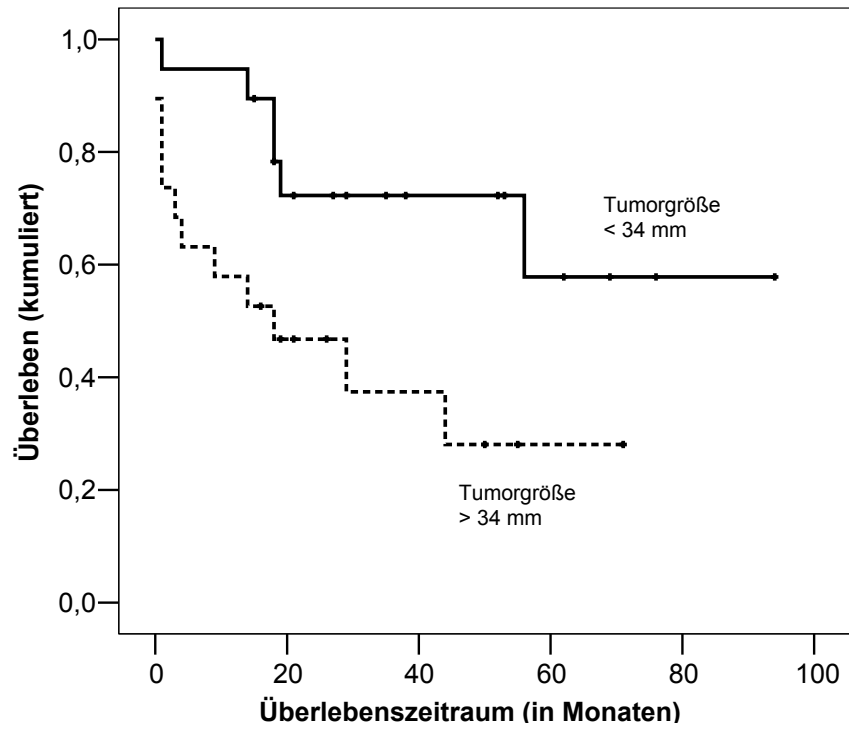


Abb. 17 Tumorgröße (mediandichotomisiert) und Überlebenszeit

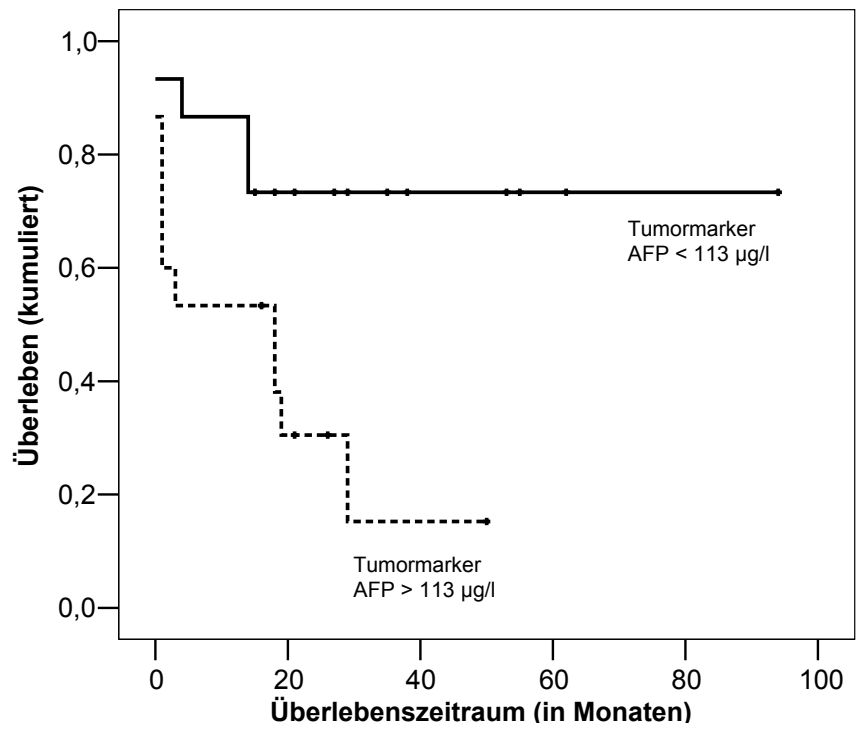


Abb. 18 Tumormarker AFP (mediandichotomisiert) und Überlebenszeit

3.2.8 Gesamtüberlebensanalyse der Patienten mit HCC

Das Überleben der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (N = 39) ist in der Tabelle 26 dokumentiert (Anzahl und Prozent), differenziert nach 1, 3 und 5 Jahres-Überleben.

| Gruppen | 1 Jahr | | 3 Jahre | | 5 Jahre | |
|-----------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| HCC-Z1 (N = 27) | 19 | 48,72 | 9 | 23,08 | 5 | 12,82 |
| HCC-Z0 (N = 12) | 10 | 25,64 | 3 | 7,69 | 0 | 0 |
| HCC (N = 39) | 29 | 74,36 | 12 | 30,77 | 5 | 12,82 |

Tab. 26 Überleben in den Patientengruppen mit HCC (Angaben in Prozent beziehen sich auf die Gruppe HCC.)

Das 1, 3 und 5-Jahres-Überleben aller Patienten mit HCC beträgt somit 74,4%, 30,8% und 12,8%.

In Abbildung 19 ist der Überlebenszeitraum der HCC-Patienten mit (HCC-Z1) oder ohne Zirrhose (HCC-Z0) ersichtlich, der sich laut Log-Rank-Tests Mantel Cox Test statistisch nicht bedeutsam unterscheidet ($\chi^2 = 0,00$; $df = 1$; $p = 0,970$).

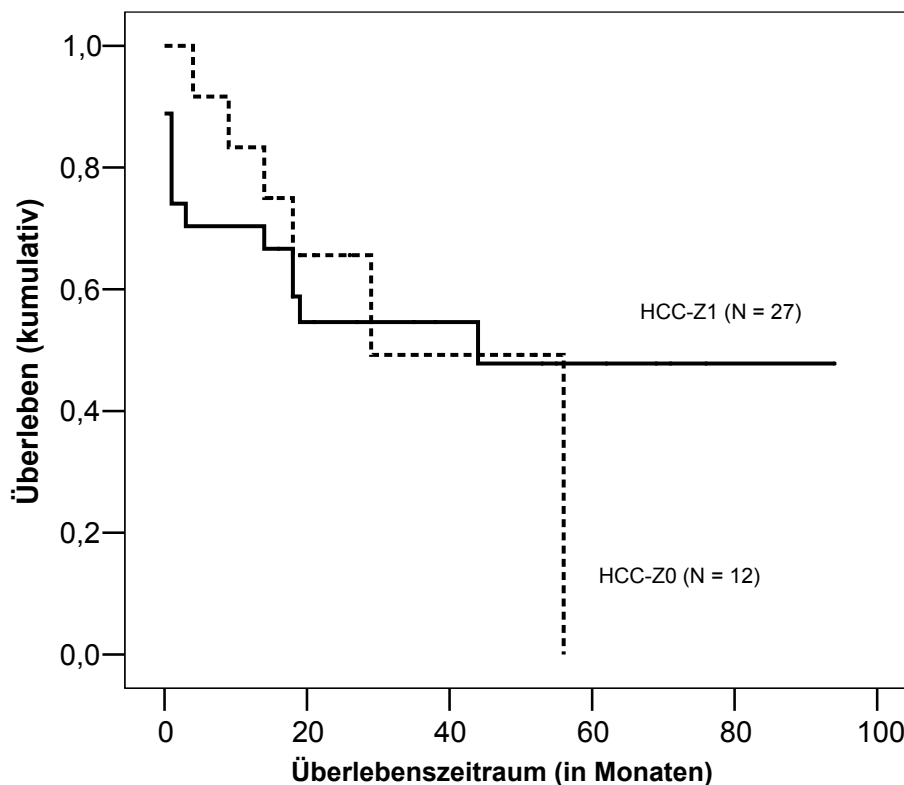


Abb. 19 Gesamtüberlebenszeit von HCC-Patienten mit und ohne Zirrhose

3.2.9 Morbidität und Mortalität

Von den insgesamt 39 operierten Patienten erlitt ein Patient (2,5%) eine revisionspflichtige postoperative Nachblutung, in deren Folge er nach erfolgreicher Reoperation ein hepatorenales Syndrom entwickelte und verstarb. Eine Gallenfistel, die einer Reoperation bedurft hätte, trat bei den Patienten mit primären Lebertumoren nicht auf.

Insgesamt verstarben zwei Patienten dieser Gruppe (5,1%) während des stationären Aufenthaltes. Ein Patient (2,5%) erlag, wie bereits erwähnt, einem hepatorenenalen Syndrom nach massiver Nachblutung, ein Patient (2,5%) verstarb im Kreislaufversagen nach nicht beherrschbarer massiver Blutung aus Ösophagusvarizen.

4 Diskussion

4.1 Patienten mit Lebermetastasen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von insgesamt 93 Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erfasst. Von diesen Patienten litten 58 Patienten an einem Kolonkarzinom, 35 an einem Rektumkarzinom.

Bei 24 Patienten (25,8%) wurde eine synchrone Metastasierung, bei 68 (73,1%) eine metachrone Metastasierung festgestellt. Die metachrone Metastasierung trat mit einem tumorfreien Intervall von 1 bis 84 Monaten auf (Mittelwert 22,6 Monate). Bei den synchron diagnostizierten Lebermetastasen erfolgte die Resektion mit einer Verzögerung von 1 bis 21 Monaten (Mittelwert 5,4 Monate). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Überleben und Diagnosezeitpunkt konnte nicht festgestellt werden. Dies zeigt sich auch in der aktuellen Literatur (Bockhorn, et al., 2008), während andere Autoren bei synchroner Lebermetastasierung ein schlechteres Langzeitüberleben finden (Schlag, et al., 1990; Tsai, et al., 2007).

Interessanterweise bestand zwischen dem Alter der Patienten und der Tumorzahl eine signifikant negative Korrelation. Mit steigendem Alter war die durchschnittliche Metastasenzahl geringer. Eine signifikant positive Korrelation bestand erwartungsgemäß zwischen der Metastasenzahl und dem Tumormarker CEA. Mit steigender Zahl der Metastasen war auch das CEA-Level steigend. Dieser Zusammenhang erscheint daher bedeutsam, da gezeigt werden konnte, dass die Höhe des Tumormarkers einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. Patienten der Kolonkarzinomgruppe mit einem CEA-Wert unter dem Median (16,8 ng/ml) hatten mit einer Überlebenszeit von $51,1 \pm 6,2$ Monaten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einem CEA-Wert oberhalb des Medians ($25,7 \pm 4,0$ Monate; $p = 0,007$). Ähnliche Korrelationen fanden sich auch in der Literatur (Arru, et al., 2008; Choti, et al., 2002; Rees, et al., 2008).

Bezüglich des operativen Vorgehens konnte gezeigt werden, dass der Großteil der Patienten eine anatomiegerechte Standardresektion im Sinne einer Hemihepatektomie rechts oder links erhielten (54,8%). Bei 16,1% der Patienten erfolgte eine segmentorientierte Resektion, lediglich bei 29,0% wurde eine atypische

Resektion durchgeführt. Dies korreliert auch mit dem vom Pathologen festgestellten Sicherheitsabstand, der bei anatomiegerechter Standardresektion bei $11,4 \pm 7,9$ mm, bei segmentorientierten Resektionen bei $9,2 \pm 9,3$ mm und bei atypischen Resektionen bei $4,9 \pm 5,5$ mm lag. Der Sicherheitsabstand, der durch den Pathologen gemessen wurde, korrelierte negativ mit der Anzahl der Metastasen. Bei geringerer Metastasenzahl konnte ein größerer Sicherheitsabstand erreicht werden. Es gab jedoch eine Differenz von -25 mm bis 25 mm zwischen der Abstandsbestimmung des Pathologen und der Einschätzung des Sicherheitsabstandes durch den Chirurgen. Am ehesten sind die vom Chirurgen größer eingeschätzten Sicherheitsabstände aber im Wesentlichen durch Schrumpfungsprozesse des Präparates zu erklären.

Die korrekte Einschätzung des Sicherheitsabstandes ist daher bedeutsam, da im Beobachtungszeitraum ein Abstand der Metastase vom Resektionsrand von mindestens einem cm gefordert war (Cady, et al., 1998; Henne-Bruns, et al., 1993; Wray, et al., 2005). In dieser Arbeit zeigte sich bei Patienten mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 5 mm ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben ($19,7 \pm 5,2$ Monate vs. $39,7 \pm 3,6$ Monate; $p < 0,05$). Eine Publikation zeigte ebenfalls genau diesen Zusammenhang (Nuzzo, et al., 2008). In der Literatur wird allerdings ein zu erwartender Sicherheitsabstand von unter einem cm nicht als Ausschlusskriterium für eine Operation gesehen, solange eine R0-Resektion erreicht werden kann (Figueras, et al., 2007; Konopke, et al., 2008; Pawlik, et al., 2005). In diesem Zusammenhang erscheint es auch bedeutsam, dass in der Literatur zum Teil die Abwendung von der anatomiegerechten Leberresektion festzustellen ist. Dies sollte vor allem vor dem Hintergrund eines höheren verbleibenden Restvolumens der Leber berücksichtigt werden, falls eine erneute Leberresektion bei einem Tumorrezidiv notwendig werden sollte. Zudem wurden vergleichbare Langzeitergebnisse erreicht (Zorzi, et al., 2006).

In der vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls eine geringe Morbidität (4,3%) und Mortalität (2,2%) gezeigt werden. Die Komplikationsraten in der Literatur reichen bis zu 12,5% (Reddy, et al., 2007), die Mortalität zwischen 1,0% und 7,9%, wobei hier vor allem der postoperative Verlauf von älteren Patienten beurteilt wurde (Menon, et al., 2006; Reddy, et al., 2007). Eine erhöhte Mortalität zeigte sich in einer

Studie, bei der Patienten untersucht wurden, bei denen mindestens drei Lebersegmente reseziert wurden. Hier lag die Mortalität bei 4,7%, wobei die Letalität bezogen auf leberspezifische Komplikationen bei 2,8% lag (Mullen, et al., 2007). Insgesamt ist die Mortalität in den letzten Jahren deutlich unter 5% gefallen (Lang, 2007).

Das kumulierte Gesamtüberleben nach 1, 3 und 5 Jahren lag bei 75,3%, 40,9% und 21,5%. Bei 47 von 57 (88,7%) der bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten war eine erneute Tumormanifestation aufgetreten. Dagegen waren 88,2% der Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten, auch tumorfrei. Im Durchschnitt betrug der Überlebenszeitraum der Leberresezierten Patienten $24,4 \pm 20,1$ Monate.

In der Literatur im Beobachtungszeitraum werden 5-Jahres-Überlebensraten von 21% bis zu 48% erreicht (Scheele, et al., 1999). In der aktuelleren Literatur konnten deutlich bessere Langzeitergebnisse mit 5-Jahres-Überleben von 23,1% (Vigano, et al., 2008), 36% (Rees, et al., 2008) und bis zu 47% mit einem 10-Jahres-Überleben von 28% gefunden werden (Wei, et al., 2006). Eine Arbeitsgruppe untersuchte Patienten mit Re-Resektionen nach Rezidiven in der Leber und konnte zeigen, dass Patienten mit erneuten Resektionen bei Rezidiven sogar bessere kumulative 1, 3 und 5 Jahres-Überlebensraten als die Patienten mit nur einer Operation erreichen konnten (94%, 68% und 44% vs. 89,3%, 51,7% und 29,5%) (Shaw, et al., 2006).

4.2 Patienten mit HCC

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 39 Patienten in kurativer Absicht an einem Hepatozellulären Karzinom (HCC) operiert. Bedeutsam für das Entstehen eines HCC ist eine Leberzirrhose. Diese zeigte sich bei 27 von 39 Patienten (69,2%). Nur 12 Patienten zeigten keine zirrhotischen Veränderungen. Von den 27 Patienten mit Leberzirrhose hatten 24 eine Leberfunktionsstörung des Grades Child A, nur drei Patienten Grad Child B. Eine Leberresektion bei einer Leberfunktionsstörung Child C wurde primär abgelehnt, da mit steigender Leberfunktionsstörung eine vor allem perioperativ schlechtere Prognose verbunden ist. In einer Publikation aus dem Jahr 1999 konnte allerdings gezeigt werden, dass ausgewählte Patienten mit einer Child C-Zirrhose von einer Operation profitieren können, wenn sie nicht unter unkontrollierbarem Aszites und hepatischer Enzephalopathie leiden und eine R0-Resektion erreicht werden kann (Wu, et al., 1999).

Interessant an der Verteilung des Tumorbefalls in den Untergruppen der Patienten mit und ohne Leberzirrhose ist in der vorliegenden Untersuchung, dass keiner der Patienten mit Leberzirrhose einen Befall von Lymphknoten (N1) zeigte, was am ehesten an dem besseren Screening dieser Risikopatienten liegt, durch das eine frühere Tumordiagnose gestellt werden konnte. Dieser Zusammenhang zeigt sich signifikant ($p = 0,029$) Diese Vermutung wird auch durch die Literatur gestützt (Poon, et al., 2001).

Erwartungsgemäß zeigten Patienten mit einer Leberzirrhose eine schlechtere körperliche Leistungsfähigkeit als Patienten ohne Leberschädigung. In den beiden Untergruppen war dieser Zusammenhang nicht signifikant. In der Gruppe der Patienten mit Zirrhose konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant mit dem Grad der Zirrhose verschlechtert ($p = 0,028$). Ebenfalls naheliegend ist die negative Korrelation zwischen Alter und Karnofsky-Index.

Bei den Patienten mit HCC lag in den meisten Fällen ein unilateraler Befall der Leber vor ($N = 34$; 87,2%). Nur in 12% der Fälle wurde bei Befall beider Leberlappen eine Operation durchgeführt. 76,9% der Patienten wiesen hier einen solitären Herd auf, wobei sich bei den Patienten mit Leberzirrhose häufiger mehrere Tumore zeigten als

bei Patienten ohne Leberzirrhose ($p = 0,042$). Die Größe der Tumoren lag zwischen 10 mm und 100 mm (Median 34 mm). Die Tumorgröße zeigte sich in dieser Untersuchung als prognostischer Faktor für das Überleben. Patienten mit einer Tumorgröße von mehr als 34 mm zeigten ein signifikant schlechteres Überleben ($p = 0,018$). Diese Korrelation wird zum Teil in vorausgegangenen Untersuchungen gestützt (Abdel-Wahab, et al., 2001; Yeh, et al., 2002). Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Langzeitüberleben wird in der Literatur jedoch zum Teil auch widerlegt (Cho, et al., 2007; Shah, et al., 2007).

Eine weitere hochsignifikante Variable mit Beeinflussung der Überlebenszeit ist in dieser Untersuchung das Alter zum Zeitpunkt der Resektion. Patienten, die unterhalb des medianen Alters (60 Jahre) operiert wurden, hatten mit $70,7 \pm 8,9$ Monaten gegenüber $28,6 \pm 6,7$ Monaten eine hochsignifikant längere Überlebenszeit ($p = 0,009$). Dies zeigt sich auch in der Literatur (Hanazaki, et al., 2001; Lui, et al., 1999). Andere Publikationen beschreiben vergleichbare Ergebnisse bei älteren Patienten (Yeh, et al., 2004). Ferrero et al. vermuten für ältere Patienten mit Leberzirrhose sogar ein besseres Langzeitüberleben als für jüngere (Ferrero, et al., 2005). Insgesamt sollte das Alter eines Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom bei gutem Allgemeinzustand kein Ausschlusskriterium für eine Leberresektion sein.

Ein weiterer, das Überleben beeinflussender Faktor ist die Art der Resektion. Hier wird die Signifikanz jedoch knapp verfehlt ($p = 0,078$). In der vorliegenden Untersuchung hatten Patienten mit einer anatomiegerechten Resektion (segmentorientiert: $81,3 \pm 11,3$ Monate; Standardresektion: $43,2 \pm 7,1$ Monate) einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den atypisch resezierten Patienten ($25,9 \pm 8,4$ Monate). Auch in den vorliegenden Publikationen wird vor allem die anatomische Resektion im Vorteil gegenüber einer atypischen Resektion gesehen, solange mit dem verbleibenden Parenchym eine adäquate Restleberfunktion sicher erhalten bleibt. (Cho, et al., 2007; Eguchi, et al., 2008; Regimbeau, et al., 2002; Tanaka, et al., 2008).

Als hochsignifikanter Prognoseparameter für das Langzeitüberleben konnte der präoperative AFP-Wert identifiziert werden ($p = 0,011$) In einer mediandichotomi-

sierten Analyse zeigte sich eine wesentlich schlechtere Überlebenszeit ($17,0 \pm 5$ Monate) bei einem AFP-Wert $> 113 \mu\text{g/l}$ als bei einem Wert unter diesem Median ($71,0 \pm 9,0$ Monate). Der Zusammenhang von AFP-Werten zeigt sich auch in ähnlichen Analysen, wobei sich hier prognosebestimmende AFP-Werte von $200 \mu\text{g/l}$ beziehungsweise $100 \mu\text{g/l}$ zeigten (Igarashi, et al., 2003; Tateishi, et al., 2006).

In der vorliegenden Untersuchung konnte ebenfalls belegt werden, dass die Leberresektion von primären Lebertumoren ein Verfahren mit geringer operationsspezifischer Morbidität (2,5%) und Mortalität (5,1%) ist. Die Angaben der Literatur zeigen eine Mortalität von 4,1% bis 8,4% (Benzoni, et al., 2007; Hanazaki, et al., 2000; Wei, et al., 2003).

Die Beurteilung des Langzeitüberlebens erscheint im Vergleich zur Literatur schwierig, da häufig multiple Therapieansätze wie Chirurgische Resektion, Transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablationen und Ethanolinjektionen in multidisziplinären Ansätzen bearbeitet werden. Ein Vergleich mit den hier vorgelegten Daten der Patienten, die ausschließlich in kurativer Absicht leberreseziert wurden, ist daher nur eingeschränkt möglich. Die kumulative Überlebenszeit lag bei den hier untersuchten Patienten bei 74,4%, 30,8% und 12,8% nach 1, 3 und 5 Jahren. Verglichen mit der aktuellen Literatur ist dies relativ niedrig, hier konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 39,1% bis 58% erreicht werden (Chirica, et al., 2008; Lubrano, et al., 2008; Taura, et al., 2006). Der Haupteffekt dieses massiven Anstieges der Überlebenszeiten nach Resektion von Hepatozellulären Karzinomen ist hierbei in der verbesserten Therapie der Rezidive durch Re-Operation oder lokal ablativem Verfahren zu sehen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von 93 Patienten mit sekundären Lebertumoren kolorektaler Karzinome und von 39 Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen aufgearbeitet, die im Zeitraum 1995 bis 2003 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg in kurativer Absicht operiert wurden. Es konnte eine umfassende Darstellung der epidemiologischen Daten, der Tumorstadien sowie der operativen und postoperativen Verläufe erreicht werden.

Als prognostisch ungünstige Faktoren für das Langzeitüberleben der Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome konnten ein CEA-Wert von mehr als 16,8 ng/ml und ein Sicherheitsabstand von weniger als 5 mm identifiziert werden. Kein Zusammenhang fand sich mit dem Diagnosezeitpunkt der Metastasierung, der Art der Resektion und dem Alter der Patienten. Ebenfalls konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Staging, Grading und Lokalisation des Primärtumors nachgewiesen werden.

Bei den Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen wurden das Alter, der Zirrhosegrad der Leber, die Größe des Tumors und die Höhe des Tumormarkers AFP als signifikante Faktoren für das Langzeitüberleben gefunden. Die Art der Resektion zeigt eine deutliche Tendenz zur Signifikanz und scheint ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome der Patienten zu haben.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Leberresektion primärer und sekundärer Lebertumoren ein sicheres Operationsverfahren mit niedriger Morbidität und Mortalität ist, das das Überleben der Patienten signifikant verlängert.

Offen bleibt, wie sich die Therapie des hepatozellulären Karzinoms vor dem Hintergrund der Lebertransplantation weiterentwickeln wird. Zum einen stellt die Transplantation ein Verfahren dar, bei dem höhere Überlebenszeiten und längere tumorfreie Intervalle erreicht werden können, zum anderen ist der bestehende Mangel an Spendeorganen momentan das größte Problem, um jedem Patienten, der ein Kandidat zur Transplantation wäre, ein Organ zur Verfügung zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, M., Sultan, A., el-Ghawalby, A., et al., Is resection for large hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients beneficial? Study of 38 cases, *Hepatogastroenterology*, 48, 757-761 (2001)

Adam, R., Delvart, V., Pascal, G., et al., Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival, *Ann Surg*, 240, 644-657; discussion 657-648 (2004)

Amthauer, H., Denecke, T., Hildebrandt, B., et al., Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions, *Nuklearmedizin*, 45, 177-184 (2006)

Arru, M., Aldrighetti, L., Castoldi, R., et al., Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, *World J Surg*, 32, 93-103 (2008)

Bechstein, W. O. and Golling, M., [Standard surgical resection of colorectal liver metastases], *Chirurg*, 76, 543-551 (2005)

Benzoni, E., Cojutti, A., Lorenzin, D., et al., Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication, *Langenbecks Arch Surg*, 392, 45-54 (2007)

Bockhorn, M., Frilling, A., Fruhauf, N. R., et al., Survival of Patients with Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases-is there a Difference?, *J Gastrointest Surg*, (2008)

Bortz J, L. G., *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung. Ein praktischer Leitfaden für die Statistik kleiner Stichproben*, Berlin: Springer, (1998)

Cady, B., Jenkins, R. L., Steele, G. D., Jr., et al., Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome, *Ann Surg*, 227, 566-571 (1998)

Capussotti, L., Muratore, A., Mulas, M. M., et al., Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases, *Br J Surg*, 93, 1001-1006 (2006)

Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., et al., A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma, *Ann Surg*, 243, 321-328 (2006)

Chirica, M., Scatton, O., Massault, P. P., et al., Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: should we reappraise the role of surgery?, *Arch Surg*, 143, 538-543; discussion 543 (2008)

Cho, Y. B., Lee, K. U., Lee, H. W., et al., Anatomic versus non-anatomic resection for small single hepatocellular carcinomas, *Hepatogastroenterology*, 54, 1766-1769 (2007)

Cho, Y. B., Lee, K. U., Lee, H. W., et al., Outcomes of hepatic resection for a single large hepatocellular carcinoma, *World J Surg*, 31, 795-801 (2007)

Choti, M. A., Sitzmann, J. V., Tiburi, M. F., et al., Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases, *Ann Surg*, 235, 759-766 (2002)

Couinaud, C., Lobes et segments hepaticques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie., *Presse Med*, 62, 709-712 (1954)

Eguchi, S., Kanematsu, T., Arii, S., et al., Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey, *Surgery*, 143, 469-475 (2008)

Ferrero, A., Viganò, L., Polastri, R., et al., Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients, *World J Surg*, 29, 1101-1105 (2005)

Figueras, J., Burdio, F., Ramos, E., et al., Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections, *Ann Oncol*, 18, 1190-1195 (2007)

Goshen, E., Davidson, T., Zwas, S. T., et al., PET/CT in the evaluation of response to treatment of liver metastases from colorectal cancer with bevacizumab and irinotecan, *Technol Cancer Res Treat*, 5, 37-43 (2006)

Hanazaki, K., Kajikawa, S., Shimozawa, N., et al., Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma, *J Am Coll Surg*, 191, 381-388 (2000)

Hanazaki, K., Kajikawa, S., Shimozawa, N., et al., Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly, *J Am Coll Surg*, 192, 38-46 (2001)

Henne-Bruns, D., Vogel, I., Schroder, S., et al., [Resection of liver metastases of colorectal cancers. Results and prognostic factors], *Chirurg*, 64, 283-287; discussion 288-289 (1993)

Hohenberger, W. and Ott, R., [The anterior approach to hemihepatectomy], *Chirurg*, 72, 125-130 (2001)

Igarashi, H., Aoyagi, Y., Suda, T., et al., Studies on the correlation among the fucosylation index, concentration of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as prognostic indicators in hepatocellular carcinoma, *Hepatol Res*, 27, 280-288 (2003)

Karoui, M., Penna, C., Amin-Hashem, M., et al., Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases, *Ann Surg*, 243, 1-7 (2006)

Konopke, R., Kersting, S., Makowiec, F., et al., Resection of Colorectal Liver Metastases: Is a Resection Margin of 3 mm Enough? : A Multicenter Analysis of the GAST Study Group, *World J Surg*, Epub ahead of print (2008)

Lang, H., [Liver resection: Part I. Anatomy and operative planning], *Chirurg*, 78, 761-773; quiz 774 (2007)

Lee, W. S., Yun, S. H., Chun, H. K., et al., Clinical Outcomes of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation in Patients With Solitary Colorectal Liver Metastasis, *J Clin Gastroenterol*, Epub ahead of print (2008)

Liu, C. L., Fan, S. T., Cheung, S. T., et al., Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study, *Ann Surg*, 244, 194-203 (2006)

Lubrano, J., Huet, E., Tsilividis, B., et al., Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse, *World J Surg*, 32, 104-109 (2008)

Lui, W. Y., Chau, G. Y., Wu, C. W., et al., Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients, *Hepatogastroenterology*, 46, 640-645 (1999)

Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., et al., Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies, *Cancer Treat Rev*, 32, 594-606 (2006)

Menon, K. V., Al-Mukhtar, A., Aldouri, A., et al., Outcomes after major hepatectomy in elderly patients, *J Am Coll Surg*, 203, 677-683 (2006)

Mullen, J. T., Ribero, D., Reddy, S. K., et al., Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy, *J Am Coll Surg*, 204, 854-862; discussion 862-854 (2007)

Nuzzo, G., Giuliante, F., Ardito, F., et al., Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience, *Surgery*, 143, 384-393 (2008)

Pawlik, T. M., Scoggins, C. R., Zorzi, D., et al., Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases, *Ann Surg*, 241, 715-722, discussion 722-714 (2005)

Poon, R. T., Fan, S. T., Lo, C. M., et al., Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years, *Ann Surg*, 234, 63-70 (2001)

Reddy, S. K., Pawlik, T. M., Zorzi, D., et al., Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis, *Ann Surg Oncol*, 14, 3481-3491 (2007)

Rees, M., Tekkis, P. P., Welsh, F. K., et al., Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients, *Ann Surg*, 247, 125-135 (2008)

Regimbeau, J. M., Kianmanesh, R., Farges, O., et al., Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma, *Surgery*, 131, 311-317 (2002)

Scheele, J. and Altendorf-Hofmann, A., Resection of colorectal liver metastases, *Langenbecks Arch Surg*, 384, 313-327 (1999)

Schlag, P., Hohenberger, P. and Herfarth, C., Resection of liver metastases in colorectal cancer--competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases, *Eur J Surg Oncol*, 16, 360-365 (1990)

Shah, S. A., Wei, A. C., Cleary, S. P., et al., Prognosis and results after resection of very large (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma, *J Gastrointest Surg*, 11, 589-595 (2007)

Shaw, I. M., Rees, M., Welsh, F. K., et al., Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival, *Br J Surg*, 93, 457-464 (2006)

Song, T. J., Adusumilli, P. and Fong, Y., [Prognostic factors in the evaluation of colorectal liver metastases], *Chirurg*, 76, 535-536, 538-542 (2005)

Tanaka, K., Shimada, H., Matsumoto, C., et al., Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma, *Surgery*, 143, 607-615 (2008)

Tateishi, R., Shiina, S., Yoshida, H., et al., Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers, *Hepatology*, 44, 1518-1527 (2006)

Taura, K., Ikai, I., Hatano, E., et al., Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old, *Ann Surg*, 244, 265-273 (2006)

Trampisch HJ, W. J. H., *Medizinische Statistik*, Berlin: Springer, (2000)

Tsai, M. S., Su, Y. H., Ho, M. C., et al., Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis, *Ann Surg Oncol*, 14, 786-794 (2007)

Vauthey, J. N., Pawlik, T. M., Ribero, D., et al., Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases, *J Clin Oncol*, 24, 2065-2072 (2006)

Vigano, L., Ferrero, A., Lo Tesoriere, R., et al., Liver Surgery for Colorectal Metastases: Results after 10 Years of Follow-Up. Long-Term Survivors, Late Recurrences, and Prognostic Role of Morbidity, *Ann Surg Oncol*, Epub ahead of print (2008)

Wei, A. C., Greig, P. D., Grant, D., et al., Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience, *Ann Surg Oncol*, 13, 668-676 (2006)

Wei, A. C., Tung-Ping Poon, R., Fan, S. T., et al., Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma, *Br J Surg*, 90, 33-41 (2003)

Wittekind, C., Bootz, F. , Meyer, H-J, TNM. Klassifikation maligner Tumoren, Springer, 6. Auflage, (2002)

Wray, C. J., Lowy, A. M., Mathews, J. B., et al., The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases, *Ann Surg Oncol*, 12, 374-380 (2005)

Wu, C. C., Ho, W. L., Lin, M. C., et al., Is hepatic resection absolutely contraindicated for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class C cirrhotic patients?, *Hepatogastroenterology*, 46, 635-639 (1999)

Yeh, C. N., Chen, M. F., Lee, W. C., et al., Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis, *J Surg Oncol*, 81, 195-202 (2002)

Yeh, C. N., Lee, W. C., Jeng, L. B., et al., Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients, *Hepatogastroenterology*, 51, 219-223 (2004)

Zorzi, D., Mullen, J. T., Abdalla, E. K., et al., Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases, *J Gastrointest Surg*, 10, 86-94 (2006)

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Thiede für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes zur Erstellung dieser Arbeit

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Heinz-Jochen Gassel für die freundliche Überlassung des Themas und die sehr gute Beratung und Betreuung.

Ich danke Herrn Dr. K. Trenkel für die Hilfe bei der EDV-gestützten Identifikation der Patienten.

Ich danke Frau C. Grebe für die Hilfe bei der Erstellung der retrospektiven Daten mit Hilfe der Datenbank des interdisziplinären Tumorzentrums der Universitätsklinik Würzburg.

Ich danke meiner Familie, meinen Eltern und Großeltern für ihre Unterstützung während meines Studiums und während der Promotion, die mich durch anhaltendes Nachfragen stets an das Ziel erinnerten.

Ich danke besonders meiner Frau, Frau Dr. rer. nat. Karoline Simon für ihre andauernde Unterstützung, Motivation und Beratung. Ihre umfangreiche Erfahrung in der Erstellung einer Promotion war mir stets große Hilfe.