

Aus der Abteilung für Chirurgie des Universitätsklinikums Rostock
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktor: Herr Prof. Dr. med. habil. Ernst Klar

**Onkologische Langzeitergebnisse einer ausgedehnten Leberresektion
bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

vorgelegt von

Meike Meinel

geboren am 26. Dezember 1980 in Hamburg

Rostock, 2013

Dekan:

Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Ernst Klar,

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie Universität
Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar,

Institut für Experimentelle Chirurgie, Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Kaja Ludwig,

Klinik für Chirurgie, Klinikum Südstadt Rostock

Datum der Einreichung: 26. August 2013

Datum der Verteidigung: 28. Januar 2014

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Lebermetastasen	1
1.1.1 Onkologische Grundlagen	1
1.1.2 Kolorektale Lebermetastasen	1
1.2 Therapie	3
1.2.1 Resektion	3
1.2.2 Präoperative Therapie	6
1.2.3 Sekundäre Adjuvanz	8
1.2.4 Re-Metastasektomie	8
1.2.5 Extrahepatische kolorektale Metastasen	8
1.3 Nachsorge	9
1.4 Prognosefaktoren	9
2 Aufgabenstellung	11
2.1 Stand der Forschung	11
2.2 Fragestellung	11
3 Material und Methoden	13
3.1 Patientenauswahl	13

3.2	Datenerfassung	13
3.3	Statistik	14
4	Ergebnisse	17
4.1	Deskriptive Analyse	17
4.1.1	Patienten	17
4.1.2	Therapie und postoperativer Verlauf	21
4.1.3	Präoperative Therapie	24
4.2	Überlebensanalyse	25
4.2.1	Gesamtes Patientengut	25
4.2.2	Patienten mit synchronen Lebermetastasen	32
4.2.3	Patienten mit metachronen Metastasen	39
5	Diskussion	47
5.1	Conclusio	54
6	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	57
	Danksagung	69
	Thesen	71
	Selbstständigkeitserklärung	73

Abbildungsverzeichnis

4.1	Cutoff Ermittlung I	18
4.2	Cutoff Ermittlung II	22
4.3	Einfluss der adjuvanten Therapie des Primärtumors	27
4.4	Einfluss des Resektionsverfahrens	28
4.5	Einfluss der postoperativen Therapie der kolorektalen Lebermetastasen	29
4.6	Einfluss des Resektionsrandes	30
4.7	Einfluss des Sicherheitsabstandes	31
4.8	Synchrone Gruppe: Einfluss des Resektionsverfahrens	34
4.9	Synchrone Gruppe: Einfluss des Resektionszeitpunktes	35
4.10	Synchrone Gruppe: Einfluss der postoperativen Therapie	36
4.11	Synchrone Gruppe: Einfluss des Resektionsrandes	37
4.12	Synchrone Gruppe: Einfluss des Sicherheitsabstandes	38
4.13	Synchrone Gruppe: Einfluss der peri- und postoperativen Komplikationen	39
4.14	Metachrone Gruppe: Einfluss des Resektionsverfahrens	42
4.15	Metachrone Gruppe: Einfluss der postoperativen Therapie	43
4.16	Metachrone Gruppe: Einfluss des Resektionsrandes	44
4.17	Metachrone Gruppe: Einfluss des Sicherheitsabstandes	45
4.18	Metachrone Gruppe: Einfluss der Komplikationen	46

Tabellenverzeichnis

1.1	Überlebensraten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums	2
1.2	Lebersegmente nach Couinaud	4
1.3	UICC/AJCC Klassifikation	5
1.4	Resektabilitätskriterien	5
1.5	Fong-Score	9
1.7	TNM-Klassifikation	10
1.6	Fong-Score/ 5-Jahresüberleben	10
1.8	Residualtumor Klassifikation	10
4.1	Patientencharakteristika	19
4.2	Primärtumorcharakteristika	20
4.3	Metastasencharakteristika	21
4.4	Therapiefaktoren	23
4.5	Vorbehandlungsfaktoren	24
4.6	Einfluss der Patientenfaktoren	25
4.7	Einfluss der Primärtumorfaktoren	26
4.8	Einfluss der Metastasenfaktoren	26
4.9	Einfluss einer Rezidiventwicklung	32
4.10	Synchrone Gruppe: Einfluss der Patientenfaktoren	33
4.11	Synchrone Gruppe: Einfluss der Metastasenfaktoren	33
4.12	Synchrone Gruppe: Einfluss einer Rezidiventwicklung	33
4.13	Metachrone Gruppe: Einfluss der Patientenfaktoren	40

4.14 Metachrone Gruppe: Einfluss der Metastasenfaktoren	41
4.15 Metachrone Gruppe: Einfluss einer Rezidiventwicklung	41
4.16 Metachrone Gruppe: Einfluss des tumorfreien Intervalls	41
5.1 Literaturübersicht: Outcome nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen	53

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
adj.	adjuvant
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
bzw.	beziehungsweise
CASH	Chemotherapy Associated Steatohepatitis
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
<i>cm</i>	Zentimeter
CT	Computertomograph(ie)
d. h.	das heißt
<i>dl</i>	Deziliter
DFS	Desease Free Survival
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
engl.	englisch
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
e. V.	eingetragener Verein
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie

FOLFIRI	Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin, Irinotecan
HAI	Hepatic Arterial Infusion
IGFBP	Insulinlike-Growth-Factor-Binding-Protein
JÜ	Jahresüberleben
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenz Intervall
Lig.	Ligamentum
Lj.	Lebensjahr
LOESS	Locally Weighted Scatterplot Smoothing
med.	medianes
<i>mg</i>	Milligramm
<i>ml</i>	Milliliter
<i>mm</i>	Millimeter
Mo.	Monate
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
mttl.	mittlere
<i>n</i>	Anzahl
<i>ng</i>	Nanogramm
OP	Operation
<i>p</i>	probability-value
pall.	palliativ
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVE	Portalvenöse Embolisation
PVP	Polyvenyl Alcohol Particles
(R-) Ch. Th.	(Radio-) Chemotherapie
Rez.	Rezidiv

SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SOS	Sinusoidal Obstructing Syndrom
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
Th.	Therapie
u. a.	unter anderen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜW	Überlebenswahrscheinlichkeit
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird das onkologische Langzeitergebnis einer ausgedehnten Leberresektion bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom am eigenen Patientengut anhand ausgewählter Erfolgsparameter retrospektiv analysiert.

1.1 Lebermetastasen

1.1.1 Onkologische Grundlagen

Die hohen krebsassoziierten Mortalitätsraten sind Folge metastatischer Absiedlungen des Primärtumors in andere Gewebe. In 90 % der krebsbedingten Todesfälle sind Fernmetastasen der limitierende Faktor ^[1]. Die Tumorzellen infiltrieren entweder die Blut- oder die Lymphgefäße und gelangen dadurch in den Kreislauf. Nach verlassen der Blut- oder Lymphbahn setzen sie sich in anderen Geweben fest und proliferieren dort. Jede Primärtumorlokalisation hat demnach entsprechend der Gefäßabflusswege bevorzugte Regionen der Fernmetastasierung. Bei etwa 30 % bis 50 % aller malignen Tumorerkrankungen ist die Leber befallen ^[2].

1.1.2 Kolorektale Lebermetastasen

Etwa die Hälfte der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen ^[3]. Bei 15 % bis 20 % der Patienten ist bereits bei Diagnose des kolorektalen Karzinoms eine Filialisierung der Leber nachweisbar ^[4, 5].

Tabelle 1.1: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Resektion des kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit des UICC-Stadiums^[8].

UICC-Stadium	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
I	86	79
II	70	58
III	42	33
IV	3	0

Bei Progression der Tumorerkrankung lassen sich bei 20 % bis 25 % der Patienten metachrone Lebermetastasen nachweisen ^[6, 7].

In Anbetracht der 5- und 10-Jahres-Überlebensraten wird deutlich, dass das Langzeitüberleben bei kolorektalem Karzinom ebenfalls durch die Fernmetastasierung bestimmt wird (Tab. 1.1). Da die Metastasierung des kolorektalen Karzinoms überwiegend hämatogen erfolgt, ist die Leber aufgrund der venösen Drainage über die Vena portae aus dem Gastrointestinaltrakt bevorzugt betroffen.

Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen bei denen Lebermetastasen oft bereits eine disseminierte Situation reflektieren, kann eine systemische Filialisierung zunächst ausbleiben. Dieser Organotropismus, sogenanntes Homing-Phänomen, scheint durch bestimmte Adhäsionsmoleküle an Endothelzellen, chemotaktische Faktoren, lokale Wachstumsfaktoren und Hormone vermittelt zu werden. Eine Studie des DKFZ ergab Hinweise darauf, dass IGFBNs (IGFBN 3 und IGFBN 7) für den Homing-Prozess des kolorektalen Karzinoms in die Leber und die frühe Metastasendissemination verantwortlich sein könnten ^[9].

Diagnostik

Der Verdacht auf metastatische Absiedlungen, sei er klinisch oder biochemisch begründet, sollte immer mit adäquater Bildgebung verifiziert werden. Die bildgebende Diagnostik erfolgt mit Sonographie, CT, MRT und PET. Die transabdominelle Sonographie hat in der präoperativen Beurteilung der Leber sowie auch in der Nachsorge im

Moment den geringsten Stellenwert. Patienten-, gerätetechnische- und untersucherabhängige Faktoren beeinträchtigen die diagnostische Genauigkeit. Intraoperativ ist die Sonographie allerdings nicht wegzudenken. Zur Detektion, Differenzialdiagnostik, präoperativen Einschätzung sowie zur Kontrolle des Therapieerfolges ist die CT Mittel der Wahl. Die Untersuchung sollte triphasisch (nativ, arteriell, portalvenös) erfolgen [10, 11]. Bei Patienten mit Lebermetastasen und einem Fong-Score über 2 (Tab. 1.5), wird ein präoperatives FDG-PET-CT empfohlen, da in etwa 25 % der Fälle neue Metastasen entdeckt werden und das Therapiekonzept geändert werden muss [12, 13, 14].

1.2 Therapie

Ohne Behandlung beträgt die Überlebenszeit nur sechs bis 24 Monate [15, 16, 17]. Weitgehende Literatureinigkeit besteht darüber, dass die Resektion der Metastasen die einzige potentiell kurative Therapieoption darstellt. Auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie des kolorektalen Karzinoms wurde die Empfehlung zur Resektion der Lebermetastasen gegeben, sofern die Resektabilitätskriterien (Tab. 1.4) erfüllt werden (Empfehlungsgrad: 3, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens) [14]. Die Empfehlungen basieren auf retrospektiven Multicenter Studien, in denen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25 % und 40 % angegeben werden [18, 19, 20, 21, 6]. In einer Studie von Limmer et al. wurden operierte Patienten mit hepatischer und zusätzlicher pulmonaler Metastasierung nicht operierten Patienten gegenüber gestellt. Die Gruppe der resezierten Patienten hat eine signifikant längere Überlebenszeit ($p < 0,01$) [22].

1.2.1 Resektion

Ziel der Resektion ist ein onkologisch adäquates Ergebnis bei möglichst niedriger peri- und postoperativer Komplikationsrate. Die Operationstechnik richtet sich nach Größe, Anzahl und Lokalisation der Metastasen. Berücksichtigt werden müssen außerdem

die eventuell vorhandenen Leberschädigungen durch vorausgegangene Chemotherapie, eine vorbestehende Zirrhose oder Fibrose sowie das Volumen funktionstüchtigen Leberparenchyms. Es wird die anatomische von der atypischen Resektion unterschieden. Die anatomische Resektion hält sich an anatomisch vorgegebene Strukturgrenzen, im Falle der Leberresektion werden dabei ganze Segmente (Tab. 1.2) entfernt. Bei der atypischen Resektion werden die Metastasen ohne Berücksichtigung der anatomischen Strukturen entfernt. Beide Vorgehen sind in Hinblick auf die Rezidivrate einander gleichwertig.

Tabelle 1.2: Lebersegmente nach Couinaud

	Couinaud	Lebersegmente
Linke Leber	linker lateraler Lappen	II, III
	linker paramedianer Sektor	IV
	linker Leberlappen	II, III, IVa + IVb
Rechte Leber	rechter paramedianer Sektor	V, VIII
	rechter lateraler Sektor	VI, VII
	rechter Leberlappen	V, VI, VII, VIII
	Lobus caudatus	Ia + Ib

Von zahlreichen Gruppen wurde bereits versucht Risikofaktoren zu ermitteln und den klinischen Nutzen von Risk-Scores zu überprüfen, mit dem Ziel die effektivsten Vorbehandlungen und den besten Zeitpunkt für die Resektion zu definieren [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Fong et al. versuchten Risikofaktoren anhand eines Risk-Scores greifbar zu machen. Sie veröffentlichten bereits Ende der 90er Jahre fünf Kriterien, die das postoperative Outcome beeinflussen und fassten diese im Fong-Score zusammen (Tab. 1.5, Tab. 1.6) [23]. Auch Scheele et al. gaben mehrere Faktoren an, die mit signifikant schlechterem postoperativen Outcome einhergehen: Mesenteriale Lymphknotenmetastasen ($p = 0.0003$), UICC III/IV des Primärtumors ($p = 0.035$, Tab. 1.3), synchrone Lebermetastasen ($p = 0.017$), das Vorhandensein von Satellitenmetastasen ($p = 0.0003$), begrenzte Resektionsränder ($p = 0.019$) und atypische Resektion ($p = 0.013$). Ein Score wurde von dieser Arbeitsgruppe nicht vorgestellt. Zwei Kriterien wurden in dieser Studie von 1991 noch als absolute Kontraindikation der Metastasenresektion ermittelt: extrahepatische Metastasen und vier oder mehr unabhängige Metastasen [29]. Inzwischen werden

Tabelle 1.3: UICC/AJCC-Klassifikation ^[30]

Stadium I	T1 oder T2 ohne Lymphknotenmetastasierung
Stadium II	T3 oder T4 ohne Lymphknotenmetastasierung
Stadium III	jedes T mit Lymphknotenmetastasierung
Stadium IV	jedes T mit Fernmetastasen

extrahepatische Metastasen, soweit sie resektabel sind, nicht mehr als Kontraindikation gewertet.

Resektable Lebermetastasen

Tabelle 1.4: Resektabilitätskriterien nach Poston GJ et al. ^[31]

Die Lebermetastasen sind resektabel, wenn, - keine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation vorliegt, - weniger als 70 % des Parenchyms befallen sind, - weniger als 3 Lebervenen betroffen sind, - weniger als 7 Segmente betroffen sind, - keine Leberinsuffizienz oder Child-B- oder -C-Zirrhose vorhanden ist, - keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen.
--

Die Resektabilitätskriterien sind in den Leitlinien der AWMF 2008 nach Poston GJ et al. definiert worden (Tab. 1.4, ^[31]). Nach erfolgter R0-Resektion wird analog zur adjuvanten Behandlung nach Operation des Primärtumors die adjuvante Chemotherapie empfohlen. Zusammenfassend ergibt sich, dass die optimale Behandlungsstrategie von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom durch ein erfahrenes multidisziplinäres Team festgelegt werden sollte. Dabei sollte die Resektabilität der Metastasen beurteilt werden. Bei primär nicht resektablen Läsionen sollte eine präoperative Behandlung mit Ziel der Remissionsinduktion in Erwägung gezogen werden. Empfehlungen zum verbleibenden funktionellen Restgewebe gaben Abdalla et al. ^[32]. In Abhängigkeit vom Status werden bei Lebergesundheit 20 % (bzw. 0,5 % bis

1 % des KG), bei Z. n. Chemotherapie 30 % und bei Leberfibrose bzw. -zirrhose 40 % funktionelles Leberrestgewebe empfohlen.

Nicht-resektable Lebermetastasen

Zur Therapie nicht resektabler Lebermetastasen wird zur Zeit die systemische Therapie empfohlen. Dabei muss bei der Wahl des Therapieregimes das Ziel der Therapie genau festgelegt werden. Wenn eine Remissionsinduktion mit sekundärer Metastasenresektion angestrebt wird, dann soll primär die effektivste jeweils verfügbare systemische Kombinationstherapie angewandt werden (intensivierte Therapie). Dabei ist es besonders wichtig in regelmäßigen Abständen eine mögliche sekundäre Resektabilität nach Remissionsinduktion zu überprüfen [33].

Weiterhin werden für irresektable kolorektale Lebermetastasen lokoregionäre Behandlungskonzepte überprüft. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nach Lasertherapie, Kryotherapie, Radiofrequenzablation und anderen, zur Zeit auf Versuche beschränkte Applikationsformen, konnten aber bisher nicht nachgewiesen werden [34, 35, 32]. Die regionalen Chemotherapien sind der systemischen Chemotherapieverabreichung nicht überlegen [36]. Deshalb bleibt die Anwendung von SIRT und HAI zunächst auf Studien beschränkt. Die SIRT kommt bisher nur in Frage, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft sind [37, 38, 39].

1.2.2 Präoperative Therapie

Bei primärer Inoperabilität stehen je nach Grund der Irresektabilität verschiedene Therapieansätze zur Verfügung. Gründe für eine zunächst als inoperabel beurteilte Metastase sind unzureichendes funktionelles Leberrestgewebe oder Metastasenausbreitung ohne ausreichenden Abstand zu den großen Lebergefäßen.

Das Problem eines zu geringen Anteils an verbleibendem funktionellen Leberrestparenchym stellt sich vor allem bei einer notwendigen erweiterten rechtsseitigen Hemihepatektomie. Die Leber wird durch das Lig. falciforme und das Lig. teres hepatis

in einen großen rechten und einen kleineren linken Lappen unterteilt, in einem Volumenverhältnis von etwa 80 % bis 85 % zu 15 % bis 20 % [21]. Bei 75 % der Patienten beträgt das Volumen der Segmente II und III unter 20 % der Gesamtleber und bei 10 % der Patienten beträgt das Volumen des ganzen linken Leberlappens unter 20 % [40]. Zur Hypertrophie des potentiellen Leberrestgewebes besteht die Möglichkeit der PVE. Zur Verfügung stehen Flüssigembolisate (absoluter Alkohol, öliges Kontrastmittel, Histoacryl, Fibrinkleber, Thrombin) oder feste Embolisate (PVP, Coils). Kontraindiziert ist die portalvenöse Embolisation bei Leberzirrhose (Child-B und -C), florider Virushepatitis, Speicherkrankheiten, portaler Hypertonie mit Stromumkehr in der Portalvene, reduzierter Lebersyntheseleistung und Hyperbilirubinämie über 3 *mg/dl*. Leichte unerwünschte Wirkungen wie z. B. Fieber, Übelkeit und Erbrechen nach dem Eingriff sind häufig. Schwerere Komplikationen sind Blutungen im Stichkanal oder intraperitoneal, Fistel- und Shuntbildungen, Pfortaderthrombose im nicht-embolisierten Ast, Embolusmigration und transiente Leberinsuffizienz. Bei erfolgreichem Eingriff kommt es etwa vier bis sechs Wochen postinterventionell zu einer Volumenzunahme zwischen 8 % und 16 % [41, 42, 43]. Die Langzeitergebnisse bei Resektion nach erfolgreicher Hypertrophieinduktion durch PVE entsprechen denen bei Primärresektabilität. Die neoadjuvante Chemotherapie wird von manchen Autoren auch als Konversionstherapie bezeichnet, weil primär nicht-resektable oder primär nicht optimal resektable Metastasen konvertiert werden. Chemotherapieschemata sind Kombinationen aus 5-FU und Oxaliplatin bzw. Irinotecan (FOLFOX bzw. FOLFIRI), zunehmend auch in Dreierkombination oder Viererkombination mit Leucovorin (FOLFOXIRI). Die längerfristige Verabreichung von Chemotherapeutika kann erhebliche Leberparenchymschäden nach sich ziehen und das funktionelle Leberrestgewebe wird unter Umständen erheblich reduziert. In einer Studie von Aloia et al. zeigte sich ein signifikant erhöhter Bedarf an perioperativen Bluttransfusionen sowie eine signifikante Zunahme postoperativer Komplikationen mit längerer Hospitalisation nach mehr als zwölf Zyklen. Nach Oxaliplatintherapie zeigen sich sinusoidale Veränderungen ähnlich der Venookklusiven Erkrankung (SOS) [44] und nach einer Therapie mit Irinotecan tritt gehäuft die chemothera-

pieassoziierte Steatohepatitis (CASH) auf ^[45]. In der EORTC-Studie (40983) wurde ein perioperativer Therapieansatz evaluiert. Die perioperative FOLFOX4 Chemotherapie verbessert das progressionsfreie Überleben ^[46].

1.2.3 Sekundäre Adjuvanz

Analog zur adjuvanten Therapie nach Operation des Primärtumors kann die sekundäre adjuvante Therapie nach Metastasenresektion durchgeführt werden. Im Falle der Lebermetastasen werden auch regionale Applikationsformen der Chemotherapeutika überprüft. Die Applikation erfolgt dabei über ein intraarterielles Portsystem direkt in die Arteria hepatica. Dabei müssen erhebliche toxische Schäden der Restleber in Kauf genommen werden. Bisher konnten keine eindeutigen Vorteile für den Patienten gezeigt werden. Deshalb kann die intraarterielle Chemotherapie zur Zeit nur im Rahmen kontrollierter Studien empfohlen werden.

1.2.4 Re-Metastasektomie

Bei resektablem Rezidiv in der Leber besteht in jedem Fall die Indikation zur wiederholten Operation. Die Re-Metastasektomie kann mit der gleichen Sicherheit und vergleichbaren Überlebensraten durchgeführt werden wie die primäre Resektion ^[47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

1.2.5 Extrahepatische kolorektale Metastasen

Die neben Lebermetastasen auftretenden Metastasen sind vor allem pulmonal, seltener zerebral und ossär. Grundsätzlich besteht die Indikation zur Resektion. Gleichzeitige pulmonale und hepatische Metastasen stellen keine Kontraindikation zur Resektion dar, solange die Metastasen beider Lokalisationen als R0-resektabel eingeschätzt werden. Dasselbe gilt für seltenere Lokalisationen.

1.3 Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist das frühzeitige Erkennen von Rezidiven. Im Gegensatz zu den UICC-Stadien I bis III geben die Leitlinien aufgrund von fehlenden prospektiven Studien keine Empfehlungen zur Nachsorge bei UICC-Stadium IV. Von der ASCO wird in den ersten drei Jahren nach der Operation eine physikalische Untersuchung sowie CEA-Bestimmung im drei- bis sechsmonatigen Intervall vorgeschlagen [54, 55, 56, 57]. Beachtet werden muss, dass bei 5-FU-Therapie ein Anstieg des CEAs auftreten kann [58, 59] und, dass einige kolorektale Karzinome keine CEA Erhöhungen verursachen [60].

1.4 Prognosefaktoren

Verlässliche Prognosefaktoren zu bestimmen, ist das Ziel zahlreicher Studien. Eine aus Prognosefaktoren abgeleitete Einordnung der Patienten in Risikogruppen ist ebenfalls ein zentrales Thema. Eindeutige Ergebnisse gibt es bisher nicht. Als negative Einflussfaktoren auf das postoperative Gesamtüberleben werden männliches Geschlecht, synchrones Auftreten der Lebermetastasen oder ein kurzer Abstand zwischen Diagnose des Primärtumors zur metachronen Lebermetastase, bilobäre Metastasen, multiple Absiedlungen, Metastasengröße, R1- oder R2-Situation (Tab. 1.8), T- und N-Stadium des Primärtumors (Tab. 1.7), Satellitenmetastasen und zusätzliche extrahepatische Metastasen diskutiert [61, 62, 63, 29, 64, 65, 66, 25].

Tabelle 1.5: Ermittlung des Risikos nach Fong-Score: Der Fong-Score errechnet sich aus jeweils einem Punkt pro erfülltes Kriterium [23].

Risikokriterien	Punktevergabe
Lymphknotenstatus des Primärtumors > N0	1 Punkt
Tumorfrees Intervall < 12 Mo.	1 Punkt
Lebermetastasenanzahl > 1	1 Punkt
Präoperatives CEA > 200 <i>ng/ml</i>	1 Punkt
Durchmesser der größten Metastase > 50 <i>mm</i>	1 Punkt

Tabelle 1.7: TNM Klassifikation der Kolon- und Rektumkarzinome [30]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Tela submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muskularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1.6: 5-Jahres-Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen [23].

Fong-Score	5-Jahresüberleben
0	60 %
1	44 %
2	40 %
3	20 %
4	25 %
5	14 %

Tabelle 1.8: Residualtumor Klassifikation [30]

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Nachweis von Residualtumor
R2	Makroskopischer Nachweis von Residualtumor

2 Aufgabenstellung

2.1 Stand der Forschung

Weitgehende Literatureinigkeit besteht darüber, dass die Resektion der Metastasen die einzige potentiell kurative Therapieoption darstellt. Das mediane Überleben bei kolorektalen Lebermetastasen beträgt ohne Therapie lediglich fünf bis zehn Monate. Nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt das 5-Jahres-Überleben zwischen 25 % und 40 % [18, 19, 20, 21]. In einer Studie von Limmer et al. konnte, im Vergleich zu Patienten, die nicht operiert wurden, für die Patienten nach Resektion der Metastasen eine signifikant längere Überlebenszeit festgestellt werden [22]. Eine andere Studie konnte nachweisen, dass die vollständige Entfernung der Lebermetastasen einem Drittel der Patienten ein 5-Jahres-Überleben ermöglicht [6]. Neben dem primären Ziel, die Metastase vollständig zu entfernen, sollen die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität so gering wie möglich gehalten werden. Aus diesem Grund ist es von höchster Bedeutung, dass Faktoren, die Einfluss auf das postoperative Überleben haben könnten, erkannt werden.

2.2 Fragestellung

Bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bietet die Resektion die Möglichkeit der kurativen Behandlung. Unabhängig von Erfolgs- und Komplikationsraten alternativer Therapien stellt sich die Frage, ob ausgedehnte Leberresek-

tionen unter onkologischen und chirurgischen Kriterien vertretbar sind. Zur Klärung dieser Frage wurde das eigene Patientengut diesbezüglich aufgearbeitet und wesentliche Arbeiten der Literatur zusammengetragen. Ziel der Analyse war die Dokumentation des Outcomes nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Abteilung Allgemeine Chirurgie, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universität Rostock. Als Erfolgsparameter wurden das Langzeitüberleben, das tumorfreie Überleben (DFS) sowie die postoperative Morbidität und Mortalität analysiert. Dabei wurde im Speziellen auf die Unterschiede zwischen metachron und synchron aufgetretenen Lebermetastasen eingegangen. Die Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs wurden mit veröffentlichten Ergebnissen anderer Zentren verglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 78 Patienten eingeschlossen, welche in der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2008 an Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms operiert worden sind. Insgesamt konnten 82 Patienten erfasst werden, die in diesem Zeitraum operiert wurden. In der Nachbeobachtungszeit gingen zwei Patienten aus der Beobachtung verloren und wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden zwei Patienten, bei denen der operative Eingriff in palliativer Intention bzw. zur Histologiegewinnung durchgeführt wurde. Die histologische Aufarbeitung des entfernten tumorösen Gewebes erfolgte durch Mitarbeiter des pathologischen Instituts der Universität Rostock. Die Vor- und Nachbehandlung des Primärtumors sowie die Therapie und Nachsorge der Metastasen richtete sich nach den jeweils aktuellen Leitlinien der AWMF. Die empfohlene individuelle Nachbehandlung erfolgte in Absprache mit dem Patienten in der onkologischen Tagesklinik für Innere Medizin der Universität Rostock bzw. des Klinikums Südstadt Rostock oder bei niedergelassenen Onkologen der Region.

3.2 Datenerfassung

Nach Ermittlung des Patientenkollektivs im elektronischen Datensystem der Klinik wurden zunächst die Krankenblätter des Universitätsklinikums Rostock mit Entlas-

sungsberichten, Histologien und Operationsberichten im Hinblick auf Langzeitüberleben und Prognosefaktoren ausgewertet. In einer SPSS[®] Tabelle wurden ausgewählte Patientenfaktoren, Primärtumorcharakteristika, Metastasencharakteristika sowie Therapie und Verlauf der Erkrankung bis zum letztmöglichen Zeitpunkt bzw. Tod erfasst. Die Langzeitergebnisse wurden durch mündlichen und schriftlichen Kontakt mit den jeweils betreuenden Hausärzten und Onkologen sowie der onkologischen Tagesklinik für Innere Medizin der Universität Rostock bzw. des Klinikums Südstadt Rostock und dem Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern erhoben.

3.3 Statistik

Die Patientendatenerfassung und die nachfolgenden statistischen Analysen erfolgten mit SPSS[®]. Durch den 8-Jahres-Zeitraum der Erfassung der operierten Patienten und die Nachbeobachtung der nach 2008 bis 2011 noch Lebenden ergeben sich Beobachtungszeiten unterschiedlicher Länge. Aus diesem Grund wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet. Diese Methode basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt des Auftretens eines Ereignisses und durch Bilden des Produktgrenzwertes dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt ^[67]. Die Überlebenszeit wurde von der Diagnose der Lebermetastase bis zum Tod oder der letzten Beobachtung des Patienten berechnet. Das Patientengut wurde entweder gesamt ($n = 78$) oder unter Berücksichtigung des Metastasierungszeitpunktes als synchrone Gruppe ($n = 37$) bzw. als metachrone Gruppe ($n = 41$) ausgewertet. Die gewählte Patientengruppe wurde in jeder Analyse angegeben. Der log-rank-Test wurde zur Prüfung der Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientengruppen herangezogen. Eine Signifikanz wurde bei einem p -Wert $< 0,05$ angenommen. Die Hypothesen über Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. mittels Fishers-exakter-Test ermittelt. Auch hier wurden p -Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet. Dementsprechend wurden p -Werte $> 0,05$ als nicht signifikant angenommen. Die

Ermittlung der Risikogruppen erfolgte durch Errechnen der Grenzwerte (engl. Cutoffs) mittels martingaler Residuen ^[68]: Für Einflussvariablen mit breiter Streuung der Variablen wurden Grenzwerte ermittelt, die am besten zwischen einer Gruppe mit einem höheren und einer Gruppe mit einem niedrigerem Risiko an einem tumorbedingten Tod zu sterben, differenzieren. Dabei wurde aus der Differenz des erfassten Status (am Leben bzw. Tumortod) und dem mittels des Cox-Regressionsmodells berechneten kumulativen Risiko für jeden Patienten das individuelle martingale Residuum bestimmt. Die ermittelten Werte wurden jeweils über den verschiedenen Einflussvariablen aufgetragen und mittels LOESS-Methode als Funktion der Risikogrenzen dargestellt. Die Cutoffs wurden am Schnittpunkt der Funktion mit der Nulllinie abgelesen ^[69, 70, 71, 72, 73].

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

In diesen Teil der Analyse wurden 78 Patienten von primär 82 ermittelten Patienten eingeschlossen. Wie in Kapitel 3.1. erläutert, handelt es sich bei den Patienten ausschließlich um Patienten mit Leberresektion aufgrund kolorektaler Lebermetastasen. Zwei Patienten gingen aus der Beobachtung verloren und wurden ausgeschlossen. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Leberresektion aus palliativer bzw. diagnostischer Intention durchgeführt. In beiden Fällen war eine Resektion der Metastasen nicht möglich, so dass diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen wurden.

4.1.1 Patienten

Die Patienten wurden im Mittel 38,95 Monate nach der Resektion der kolorektalen Lebermetastase nachbeobachtet. Bei Ende der Aufnahme der Nachsorgedaten waren 24 (20,8 %) Patienten am Leben. Davon lebten 13 (16,7 %) in Vollremission ohne Anzeichen eines Rezidivs. Rezidive wiesen 11 (14,1 %) Patienten auf. An Folgen der Tumorerkrankung verstorben waren 50 (64,1 %) Patienten und von 4 (5,1 %) Patienten blieb der Status unbekannt.

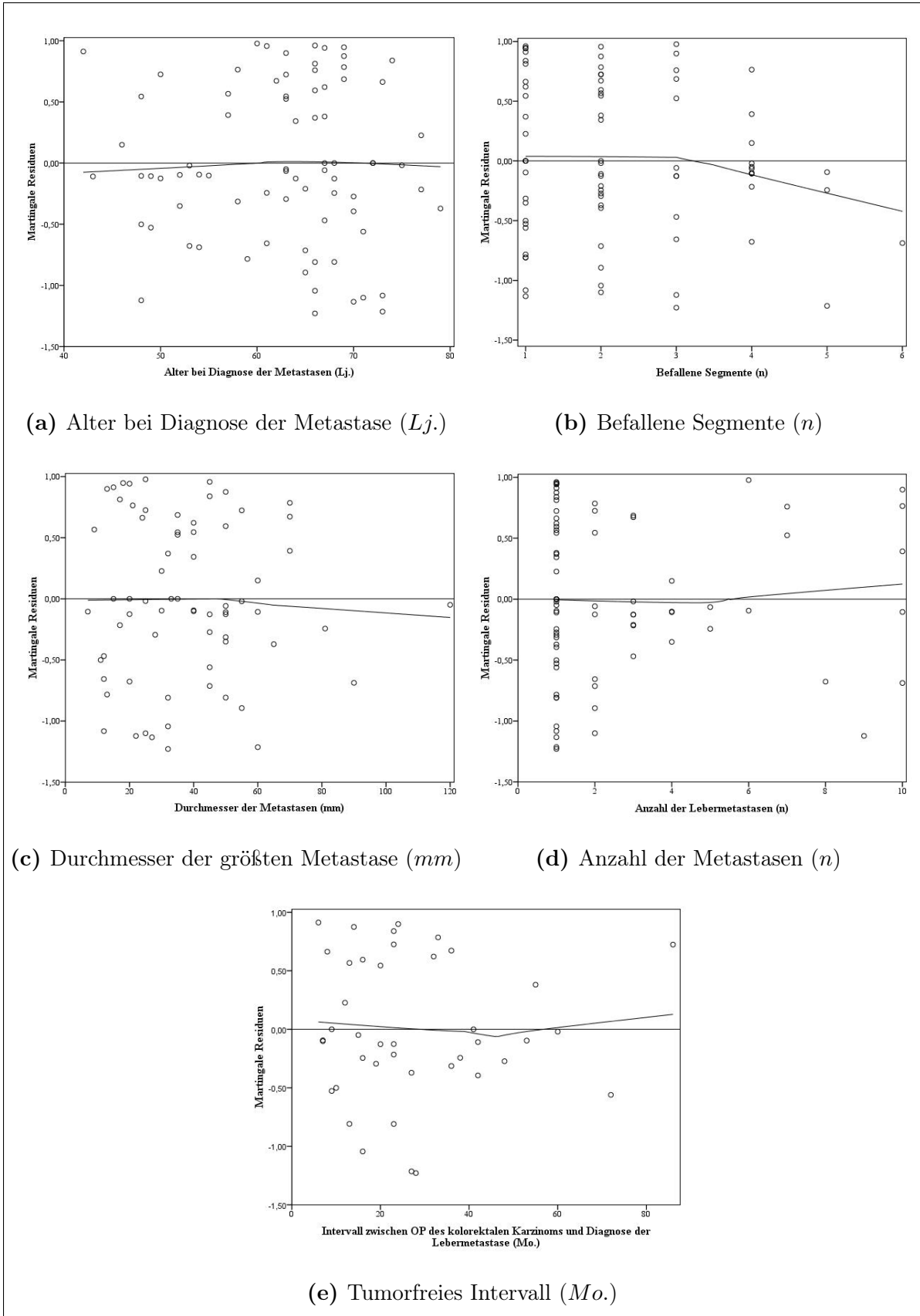


Abbildung 4.1: Cutoff Ermittlung mittels martingaler Residuen I

Zur Analyse der Parameter mit breiter Datenstreuung wurden Cutoffs mittels martingaler Residuen berechnet (Abb. 4.1). Es ergaben sich Aufteilungen in Gruppen bei einem Alter von 59 Jahren (Abb. 4.1a), bei drei betroffenen Segmenten (Abb. 4.1b), bei einem Durchmesser über 55 *mm* (Abb. 4.1c) und bei mehr als fünf Metastasen (Abb.4.1d). Als Cutoffs des tumorfreien Intervalls bei metachroner Metastasierung wurden Zeitspannen von weniger als 30 Monaten, zwischen 30 und 57 Monaten und mehr als 57 Monate ermittelt (Abb. 4.1e).

Einen Überblick über die Patientencharakteristika mit Berücksichtigung des Zeitpunktes der Lebermetastasierung gibt Tab. 4.1. Die Merkmale des Primärtumors und der kolorektalen Lebermetastasen sind in Tab. 4.2 bzw. Tab. 4.3 dargestellt. Die Kolonkarzinome waren bei 29 Patienten im Kolon sigmoideum, bei sechs Patienten im Kolon deszendens, bei drei Patienten im Kolon transversum, bei neun Patienten im Kolon ascendens und bei vier Patienten im Zoekum lokalisiert.

Tabelle 4.1: Patientencharakteristika

	Synchrone Metastasierung <i>n</i> (%)	Metachrone Metastasierung <i>n</i> (%)
Patientenanzahl	37 (47,4)	41 (52,6)
Weiblich	11 (29,7)	15 (36,6)
Männlich	26 (70,3)	26 (63,4)
<u>Alter</u> ¹		
< 59 Jahre	12 (32,4)	12 (29,3)
> 59 Jahre	25 (67,6)	29 (70,7)

¹zum Zeitpunkt der Diagnose der Lebermetastasen

Tabelle 4.2: Merkmale des Primärtumors

	Synchrone Metastasierung <i>n</i> (%)	Metachrone Metastasierung <i>n</i> (%)
<u>Lokalisation</u>		
Rektum	12 (32,4)	15 (36,6)
Kolon	25 (67,6)	26 (63,4)
<u>UICC-Stadium</u>		
UICC I	-	3 (7,3)
UICC II	-	5 (12,2)
UICC III	-	32 (78,0)
UICC IV	37 (100,0)	1 (2,4) ^{(PUL)²}
<u>Resektionsrand</u>		
R0	26 (70,3)	38 (92,7)
R1	5 (13,5)	1 (2,4)
R2	6 (16,2)	2 (4,9)
<u>Postoperative Therapie</u>		
Adjuvante Therapie	16 (43,2)	26 (63,4)
Keine adj. Therapie	21 (56,8)	15 (36,6)
<u>Tumorfrees Intervall</u>		
≤ 30 Monate	-	27 (65,9)
> 30 - 57 Monate	-	11 (26,8)
> 57 Monate	-	3 (7,3)

²(PUL)=Lungenmetastasen

Tabelle 4.3: Merkmale der kolorektalen Lebermetastasen

	Synchrone Metastasierung $n(\%)$	Metachrone Metastasierung $n(\%)$
<u>Anzahl</u>		
≤ 5	28 (75,7)	39 (95,1)
> 5	9 (24,3)	2 (4,9)
<u>Seitenverteilung</u>		
unilateral	24 (64,9)	32 (78,0)
bilateral	13 (35,1)	9 (22,0)
<u>Segmentanzahl</u>		
< 3	21 (56,8)	30 (73,2)
≥ 3	16 (43,2)	11 (26,8)
<u>Durchmesser</u>		
$\leq 55 \text{ mm}$	16 (43,2)	8 (19,5)
$> 55 \text{ mm}$	17 (45,9)	29 (70,7)
unbekannt	4 (10,8)	4 (9,8)

4.1.2 Therapie und postoperativer Verlauf

Alle Patienten ($n = 78$) wurden in kurativer Absicht operiert. Die Resektion der Lebermetastasen wurde je nach Größe und Verteilung der Metastasen durchgeführt. Eine Übersicht über die Operationsarten, die Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen und die postoperativen Therapien gibt Tab. 4.4. Wenn nötig, wurde eine präoperative Therapie vorangestellt (Tab. 4.5). Bei synchronen Metastasen wurde der Zeitpunkt der Leberresektion berücksichtigt. Postoperativ traten bei 33 (42,3 %) der Patienten Komplikationen auf. Davon waren 14 unmittelbare Folge des chirurgischen Eingriffs. Es kam zu acht Leberabszessen, vier Biliomen und zwei Galleleckagen. Die anderen Komplikationen des postoperativen Verlaufs waren vorwiegend pulmo-

nal: Zwölf Pleuraergüsse und fünf Pneumonien wurden im postoperativen Verlauf behandelt. Weiterhin kam es zu sieben Elektrolytentgleisungen, zwei Harnwegsinfekten und einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (Heparininduzierte Thrombopenie). Im postoperativen Verlauf verstarben zwei Patienten. Beide Patienten waren männlich, hatten synchrone Lebermetastasen und wurden zweizeitig operiert. Beide wurden einer erweiterten rechtsseitigen Hemihepatektomie unterzogen, der eine nach Abschluss einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie wegen eines Rektumkarzinoms. Einer der Patienten entwickelte im Verlauf ein Multiorganversagen, der andere Patient verstarb an fulminanter Lungenembolie bei tiefer Venenthrombose.

Zur Auswertung des Sicherheitsabstandes wurde der Cutoff mittels martingaler Residuen berechnet (Abb. 4.2). Der Grenzwert wurde bei einem Abstand von 10 *mm* zum gesunden Leberparenchym ermittelt.

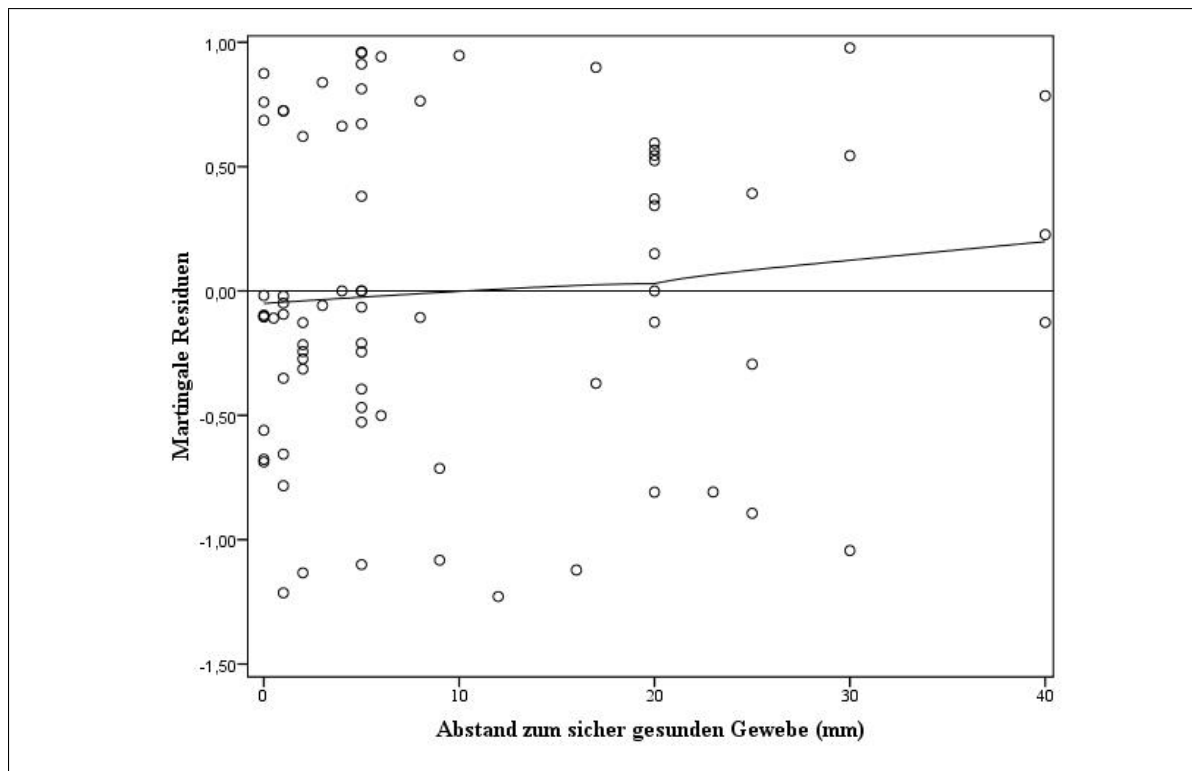


Abbildung 4.2: Cutoff Ermittlung mittels martingaler Residuen II

Bei 64 Patienten gelang die R0-Resektion, bei 14 Patienten war der Resektionsrand mikroskopisch nicht eindeutig tumorfrei (R1). Postoperativ schloss sich bei 33 Patienten eine adjuvante Therapie an. Palliativ wurden sieben Patienten behandelt und 45 Patienten lehnten eine postoperative Therapie ab.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug 55,0 Monate (KI 95 %: 45,8 - 64,1 Mo.). 45 (57,7 %) Patienten entwickelten im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv. Davon waren bei sechs Patienten Lungenmetastasen und bei 17 Patienten Lebermetastasen nachweisbar. Bei vier Patienten wurden Rezidive in den Lungen und zusätzlich Rezidivmetastasen in der Leber festgestellt. Weiterhin fanden sich Rezidive in der Blase, im Peritoneum, im Zwerchfell, im Großhirn und in Wirbelkörpern. Zwei Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms mit Tumoreinbruch ins Os sakrum bzw. in die Vagina.

Tabelle 4.4: Therapie und postoperativer Verlauf

	Synchrone Metastasierung <i>n</i> (%)	Metachrone Metastasierung <i>n</i> (%)
<u>Leberoperation</u>		
Anatomisch	11 (29,7)	20 (48,8)
Atypisch	26 (70,3)	21 (51,2)
simultane OP	11(29,7)	-
spätere OP	26 (70,3)	-
<u>Komplikationen</u>		
Komplikationen	18 (48,6)	15 (36,6)
keine Komplikationen	19 (51,4)	26 (63,4)
<u>Postoperative Th.</u>		
Adjuvante Th.	11 (29,7)	15 (36,6)
Palliative Th.	5 (13,5)	2 (4,9)
Keine Th.	21 (56,8)	24 (58,5)
R0	29 (78,4)	35 (85,4)
R1	8 (21,6)	6 (14,6)
<u>Sicherheitsabstand</u>		
≤ 10 mm	27 (73,0)	27 (65,9)
> 10 mm	10 (27,0)	14 (34,1)
Rezidiv	19 (51,4)	26 (63,4)
kein Rezidiv	18 (48,6)	15 (36,6)

Sechs der Patienten mit Lebermetastasenrezidiven wurden erneut operiert. Zwei dieser Patienten verstarben postoperativ innerhalb von drei Monaten. Zwei Patienten entwickelten im Verlauf nochmals Lebermetastasenrezidive. Von diesen Patienten war bei einem nur noch eine palliative Therapie möglich, der andere wurde erneut operiert. Nach der Operation war dieser bis zum Ende der Nachsorgedatenaufnahme, vier Monate nach der dritten Leberresektion, ohne Zeichen einer Tumorprogression.

4.1.3 Präoperative Therapie

In 21 Fällen wurden die Lebermetastasen als primär nicht resektabel definiert. Als Vorbehandlungen wurden die Pfortaderembolisation und die neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt, bei zwei Patienten in Kombination.

Tabelle 4.5: Vorbehandlungsfaktoren

	Patienten- anzahl <i>n</i> (%)	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)
PVE	7 (33,3)	57,6 (28,2-87,1)	57,6 (28,2-87,1)	83,3	41,7
Chemotherapie	12 (57,1)	50,2 (27,3-73,0)	38,2 (17,1-59,2)	57,1	15,9
PVE u. Ch. Th.	2 (9,5)	49,0 (49,0-49,0)	<i>n.n.</i>	100	100

Bei 15 Patienten wurde nach der Vorbehandlung eine rechtsseitige Hemihepatektomie durchgeführt, bei vier Patienten wurde der linke Leberlappen entfernt und zwei Patienten wurden Segmentresektionen unterzogen. Postoperative Komplikationen traten in elf (52,4 %) Fällen in Form von Leberabszessen, Biliomen, Galleleckagen und Harnwegsinfekten sowie Hypokaliämie auf. Ein Patient verstarb postoperativ an fulminanter Lungenembolie infolge einer tiefen Beinvenenthrombose. Zwölf der vorbehandelten Patienten verstarben im Langzeitverlauf an Folgen der Tumorerkrankung, bei vier Patienten kam es zur Progression und bei vier Patienten zur Vollremission. Bei einem Patienten blieb der Status der Tumorerkrankung unbekannt.

4.2 Überlebensanalyse

4.2.1 Gesamtes Patientengut

In diesen Teil der Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen ($n = 78$). Für die untersuchten Patienten wurde der Einfluss eigener Charakteristika, Merkmale des Primärtumors und der Metastasen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die tumorfreie Überlebenswahrscheinlichkeit überprüft (Tab. 4.6, Tab. 4.7, Tab. 4.8, Abb. 4.3). Die Abbildungen 4.4, 4.5, 4.6 und 4.7 zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit des Resektionsverfahrens, des Resektionsrandes und des erreichten Abstandes zum gesunden Parenchym sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Durchführung einer adjuvanten Therapie, dargestellt in Überlebensfunktionen. Der Einfluss einer Rezidiventwicklung lässt sich in Tabelle 4.9 erkennen.

Nach adjuvanter Therapie waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten höher als ohne durchgeführte postoperative Therapie, allerdings nicht signifikant. Die palliative Therapie hatte ein signifikant schlechteres Outcome verglichen mit der adjuvanten Therapie (ÜW $p = 0,024$, DFS $p = 0,012$, Abb. 4.5). Die Entwicklung eines Rezidivs beeinflusste die Überlebenswahrscheinlichkeit ebenfalls signifikant ($p = 0,02$, Tab. 4.9).

Tabelle 4.6: Einfluss der Patientenfaktoren.

	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	p	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	p
Patienten	54,95 (45,8-64,1)	<i>n.n.</i>	52,2 (43,0-61,3)	65,6	26,2	<i>n.n.</i>
Weiblich	44,2 (33,2-55,3)		41,5 (31,5-51,5)	59,0	11,6	
Männlich	60,2 (48,1-72,3)	0,106	58,2 (45,6-70,8)	68,9	35,2	0,090
<u>Alter</u> ³						
< 59 Jahre	46,9 (33,3-60,6)		53,6 (38,1-69,2)	56,9	39,8	
> 59 Jahre	59,0 (47,2-70,9)	0,244	50,6 (40,0-61,1)	69,7	21,8	0,603

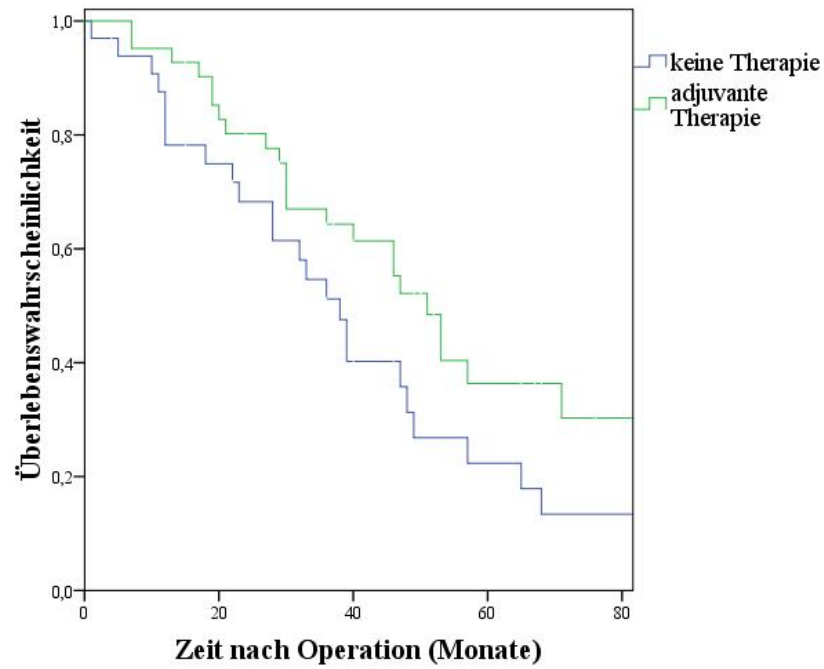
³zum Zeitpunkt der Diagnose der Lebermetastasen

Tabelle 4.7: Einfluss der Primärtumorfaktoren.

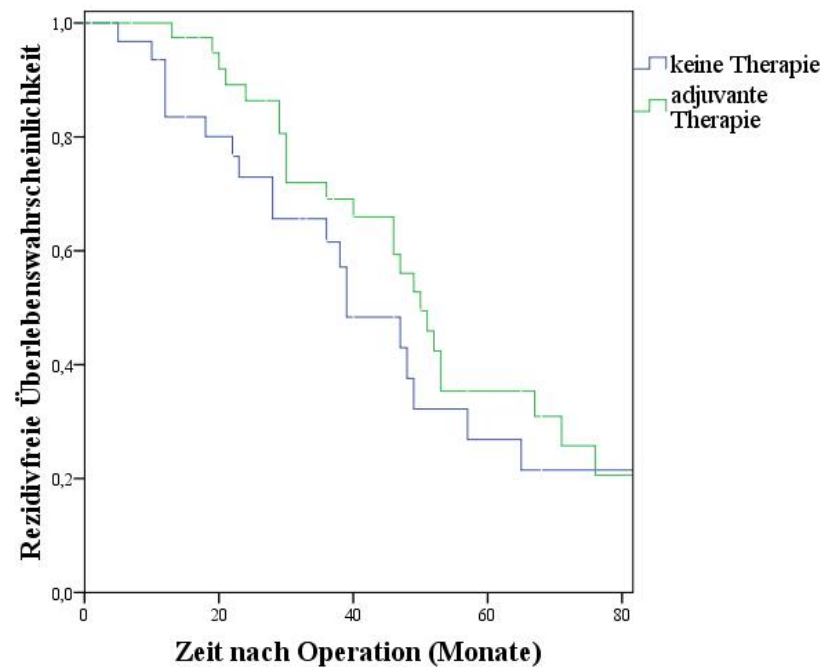
	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
<u>Lokalisation</u>						
Rektum	58,0 (42,2-73,8)		62,9 (42,6-83,1)	73,0	35,8	
Kolon	53,7 (42,7-64,7)	0,689	47,6 (38,4-56,8)	61,5	20,7	0,063
<u>UICC-Stadium</u>						
UICC I	31,7 (9,9-53,5)		31,7 (9,9-53,5)	66,7	0,0	
UICC II	62,0 (39,3-84,7)		62,0 (43,5-80,5)	100,0	37,5	
UICC III	53,9 (40,1-67,7)		53,8 (39,3-68,4)	63,6	27,5	
UICC IV	57,8 (43,5-72,0)		49,6 (36,5-62,7)	63,1	27,2	

Tabelle 4.8: Einfluss der Metastasenfaktoren.

	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Synchron	58,8 (44,2-73,4)		50,3 (36,8-63,7)	65,1	28,1	
Metachron	51,4 (40,5-62,2)	0,49	53,6 (41,2-65,9)	66,1	23,9	0,991
≤ 5 Metastasen	56,2 (46,5-65,9)		54,3 (44,5-64,0)	69,5	27,9	
> 5 Metastasen	55,3 (24,5-86,2)	0,41	35,0 (15,3-54,7)	41,6	13,9	0,155
unilateral	55,8 (44,9-66,6)		51,1 (40,4-61,8)	63,4	24,6	
bilateral	53,1 (36,5-69,7)	0,883	53,0 (37,4-68,5)	71,1	30,8	0,644
< 3 Segmente	50,7 (40,6-60,7)		47,2 (37,5-56,9)	64,3	22,2	
≥ 3 Segmente	64,0 (46,2-81,7)	0,187	61,4 (43,0-79,8)	67,7	33,5	0,150
<u>Durchmesser</u>						
≤ 55 mm	58,5 (40,0-76,9)		51,2 (33,6-68,7)	55,3	28,7	
> 55 mm	54,1 (43,5-64,8)	0,749	54,3 (43,1-65,5)	71,8	25,9	0,544

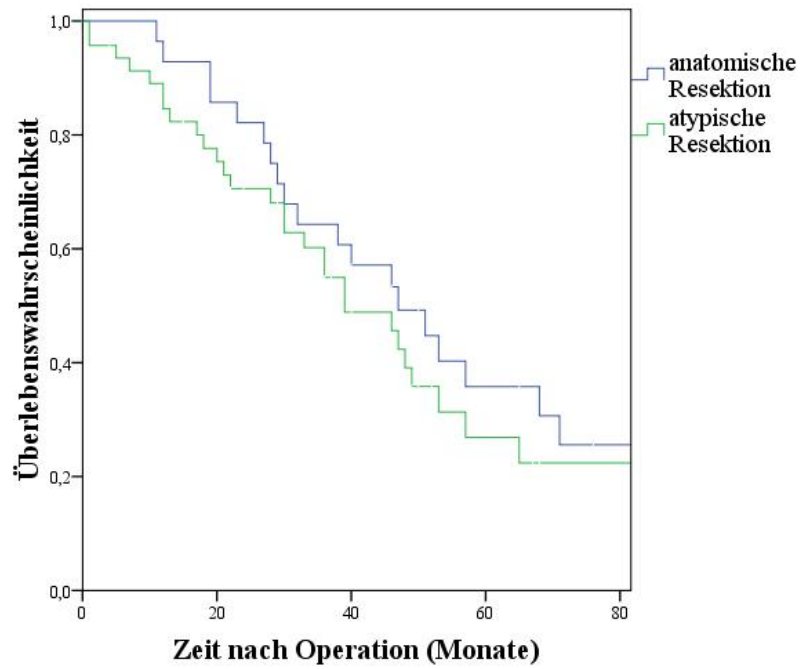


(a) Die adjuvante Therapie des Primärtumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,101$).

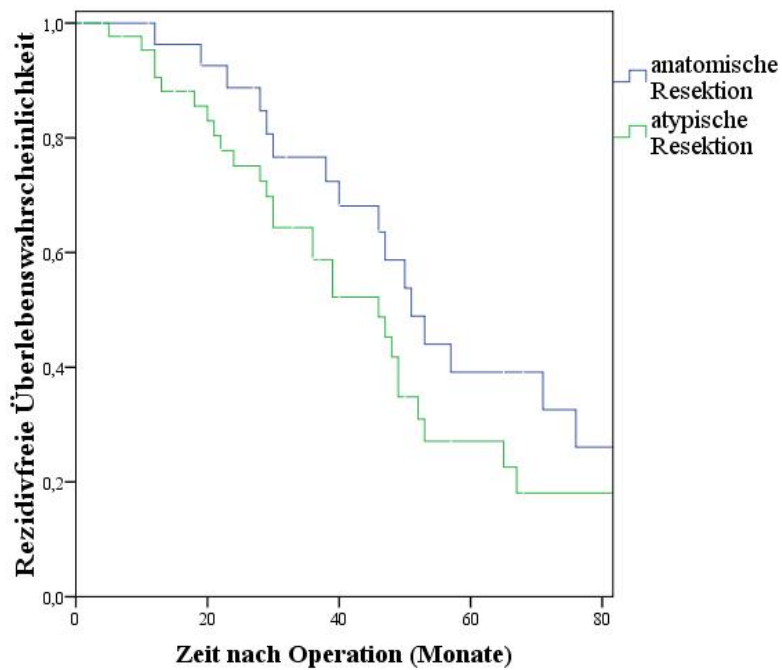


(b) Die adjuvante Therapie des Primärtumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,34$).

Abbildung 4.3: Einfluss der adjuvanten Therapie des Primärtumors.

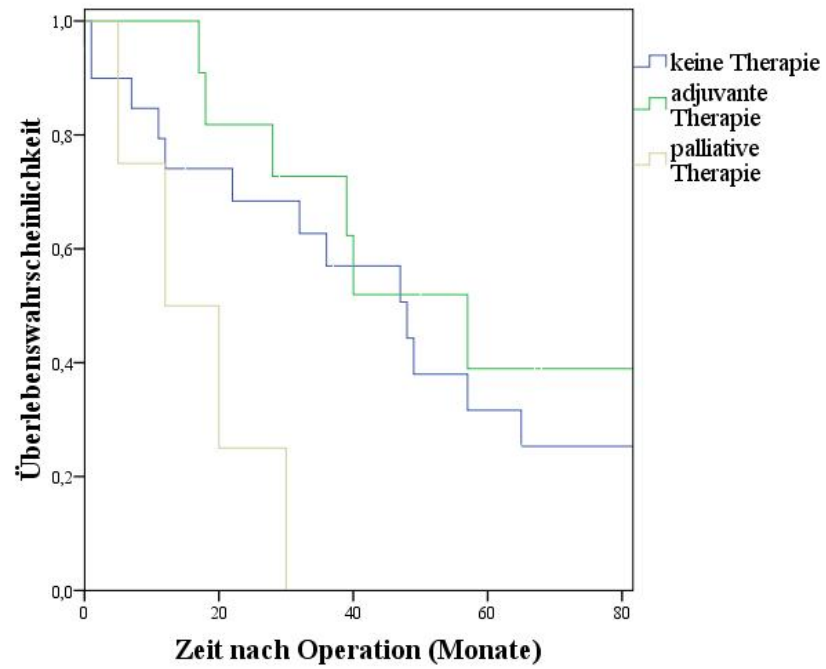


(a) Das Resektionsverfahren der kolorektalen Lebermetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,671$).

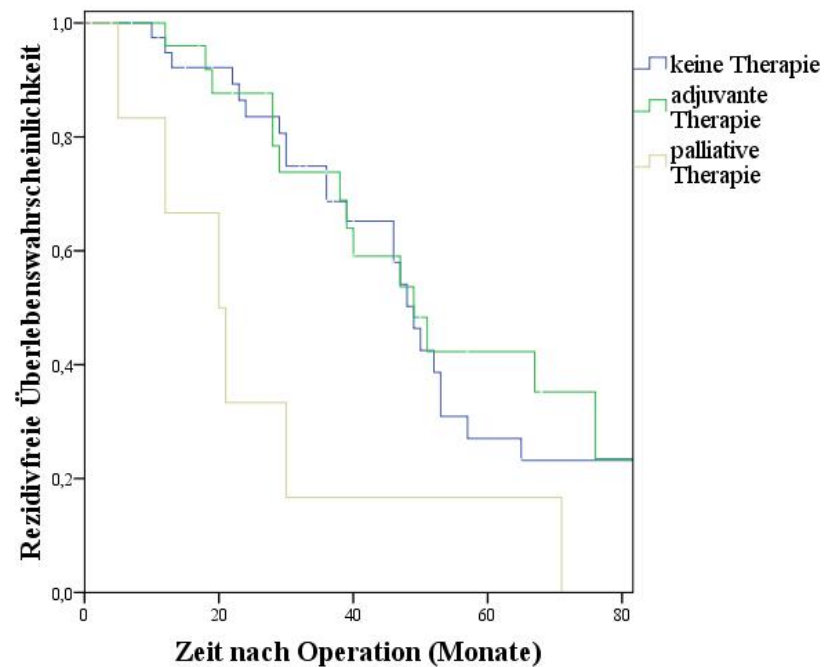


(b) Das Resektionsverfahren der kolorektalen Lebermetastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,203$).

Abbildung 4.4: Einfluss des Resektionsverfahrens.

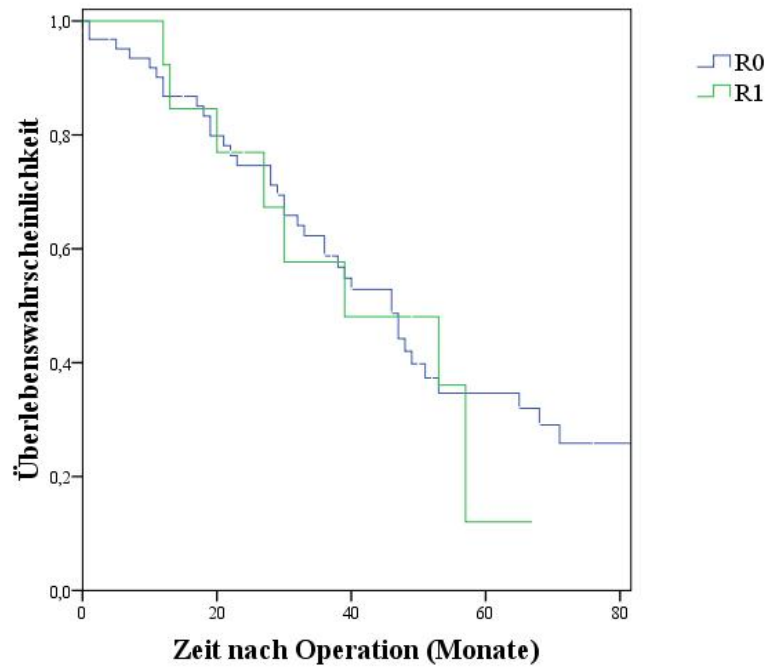


(a) Einfluss auf die ÜW: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,025$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,415$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,043$.

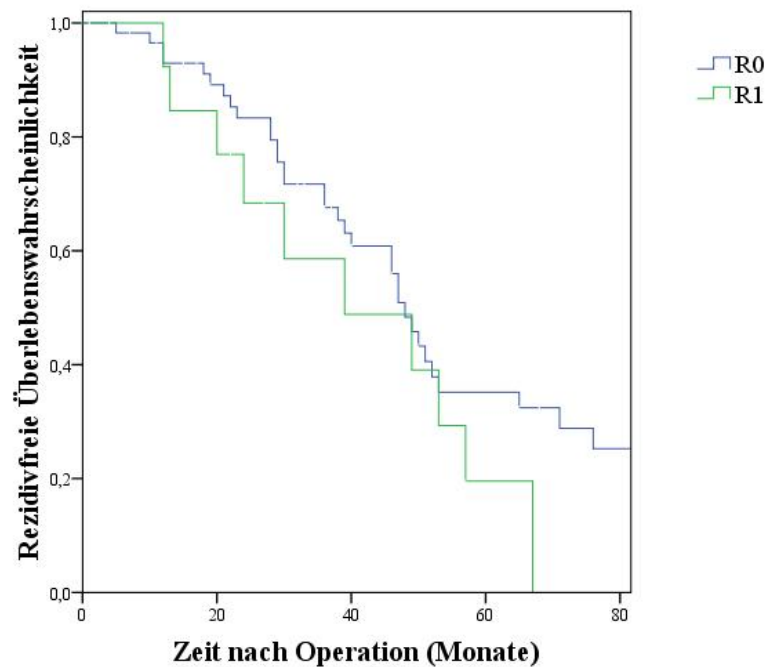


(b) Einfluss auf das DFS: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,012$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,495$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,014$.

Abbildung 4.5: Einfluss der postoperativen Therapie der kolorektalen Lebermetastasen.

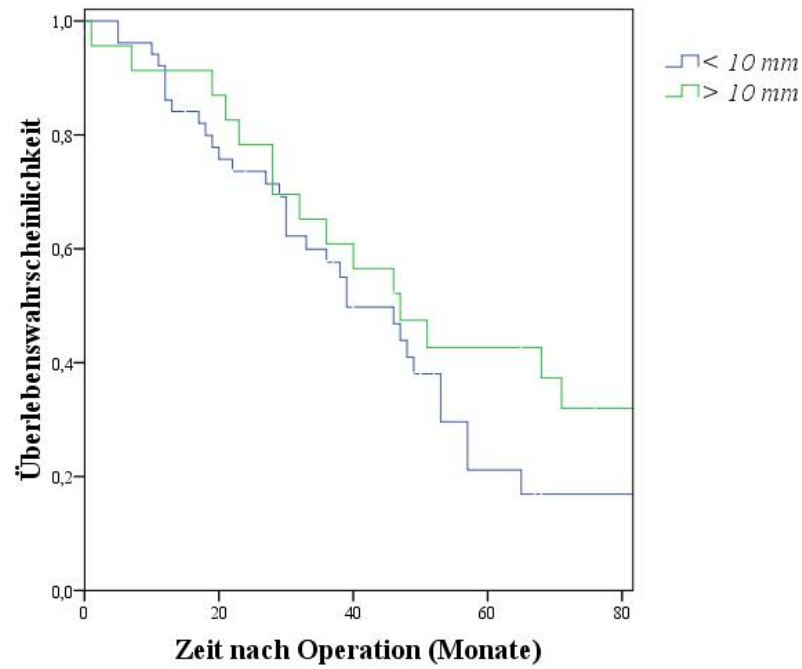


(a) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,637$).

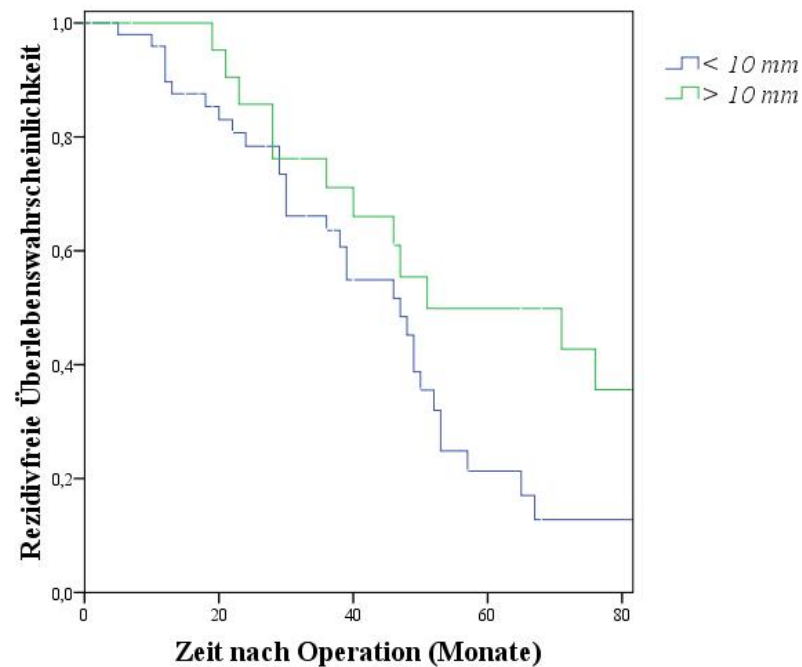


(b) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,223$).

Abbildung 4.6: Einfluss des Resektionsrandes.



(a) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,403$).



(b) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,1$).

Abbildung 4.7: Einfluss des Sicherheitsabstandes.

Tabelle 4.9: Einfluss einer Rezidiventwicklung.

	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Rezidiv	43,7 (35,6-51,8)	60,0	14,7	
Kein Rez.	68,8 (50,8-86,7)	75,9	49,2	0,020

4.2.2 Patienten mit synchronen Lebermetastasen

In diesen Teil der Analyse wurden die Patienten mit synchron aufgetretenen Lebermetastasen eingeschlossen ($n = 37$). Bei Ende der Aufnahme der Nachsorgedaten waren noch 9 (24,3 %) Patienten am Leben. Davon lebten 5 (13,5 %) in Vollremission ohne Anzeichen eines Rezidivs. Ein Progress der Tumorerkrankung wiesen 4 (10,8 %) Patienten auf. An Folgen der Tumorerkrankungen verstorben waren 25 (67,6 %) Patienten und von 3 (8,1 %) Patienten blieb der Status unbekannt. Für die Patientensubgruppe der synchron metastasierten kolorektalen Karzinome wurden eigene Charakteristika, Metastasenfaktoren, Therapie und Histologie der Metastasen sowie Entwicklung eines Rezidivs als Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten überprüft. Die Geschlechter und die Altersverteilung sowie die zugehörigen Überlebenswahrscheinlichkeiten lassen sich aus Tabelle 4.10 entnehmen. Die Ergebnisse des Einflusses der Metastasenfaktoren sind in Tabelle 4.11 zusammengefasst. Der Einfluss der Therapie und des Resektionsrandes sind in den Abbildungen 4.8 bis 4.12 in Überlebensfunktionen dargestellt. Der Einfluss eines Rezidivs lässt sich in Tabelle 4.12 erkennen. Als signifikanter Einflussfaktor auf das postoperative Gesamtüberleben erwiesen sich postoperative Komplikationen (Abb. 4.13). Signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hatte die postoperative sekundäre adjuvante Therapie (Abb. 4.10b).

Tabelle 4.10: Synchrone Gruppe: Einfluss der Patientenfaktoren.

	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Patienten	58,8 (44,2-73,4)		50,3 (36,8-63,7)	67,4	30,1	<i>n.n</i>
Weiblich	41,8 (26,6-56,9)		40,4 (26,3-54,6)	77,8	16,7	
Männlich	63,8 (45,4-82,2)	0,297	53,3 (35,9-70,7)	63,3	34,8	0,529
<u>Alter⁴</u>						
< 59 Jahre	55,3 (31,1-79,5)		55,2 (33,3-77,1)	63,6	36,4	
> 59 Jahre	60,2 (41,2-79,2)	0,871	46,1 (30,3-61,8)	69,5	27,3	0,400

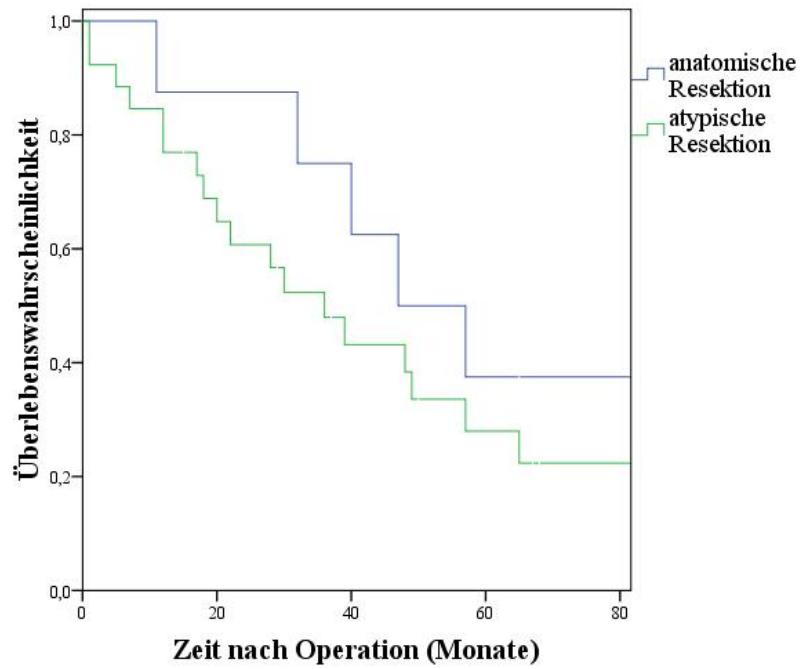
⁴zum Zeitpunkt der Diagnose der Lebermetastasen

Tabelle 4.11: Synchrone Gruppe: Einfluss der Metastasenfaktoren.

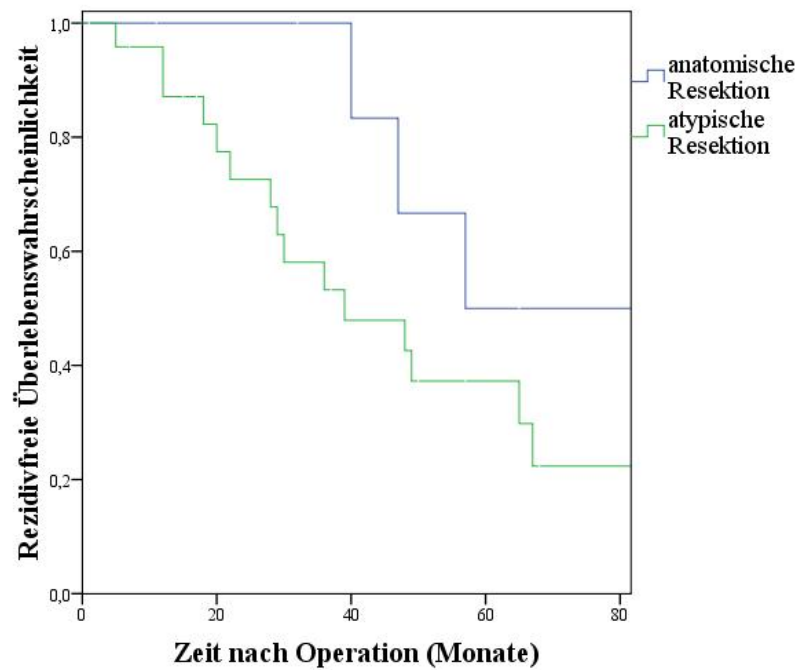
	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
≤ 5 Metastasen	53,5		54,2	72,9	36,2	
> 5 Metastasen	28,4	0,742	34,5	50,0	12,5	0,284
unilateral	57,5		48,9	67,1	29,5	
bilateral	36,4	0,331	49,6	67,1	30,2	0,922
< 3 Segmente	53,0		52,2	68,8	36,8	
≥ 3 Segmente	33,5	0,838	45,3	65,0	21,7	0,749
<u>Durchmesser</u>						
≤ 55 mm	62,5		55,0	60,3	39,1	
> 55 mm	31,9	0,158	46,4	80,0	22,0	0,566

Tabelle 4.12: Synchrone Gruppe: Einfluss einer Rezidiventwicklung.

	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Rezidiv	41,7 (29,1-54,3)	68,4	17,2	
Kein Rez.	61,7 (29,1-54,3)	66,8	49,5	0,206

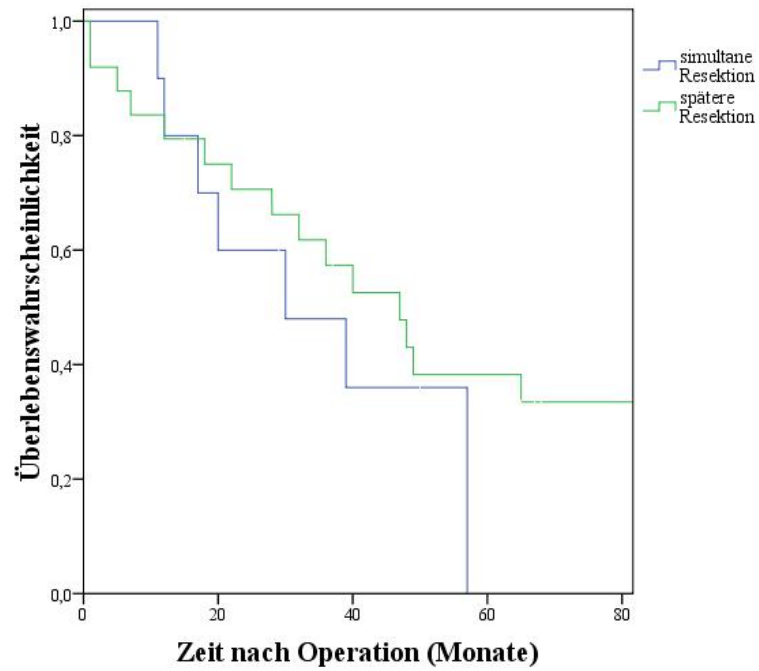


(a) Das Resektionsverfahren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,579$).

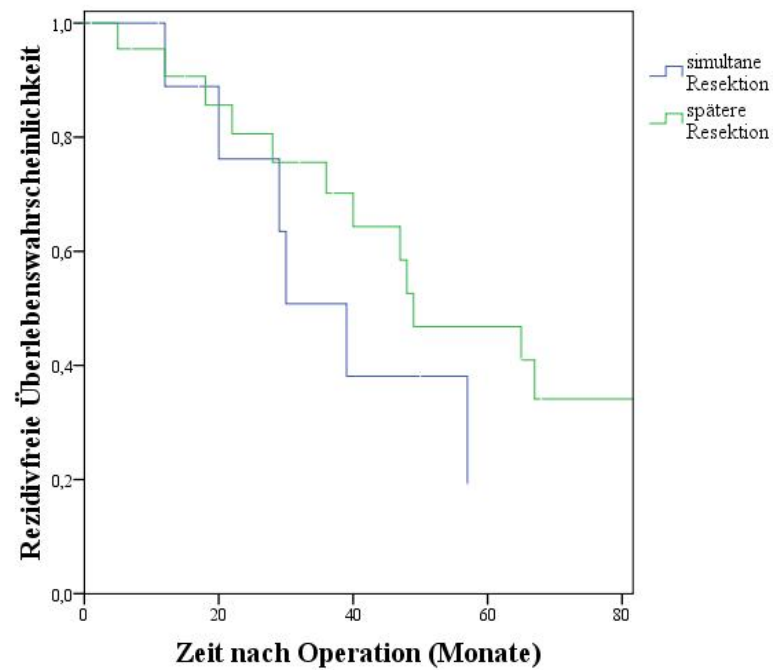


(b) Das Resektionsverfahren hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,152$).

Abbildung 4.8: Einfluss des Resektionsverfahrens.

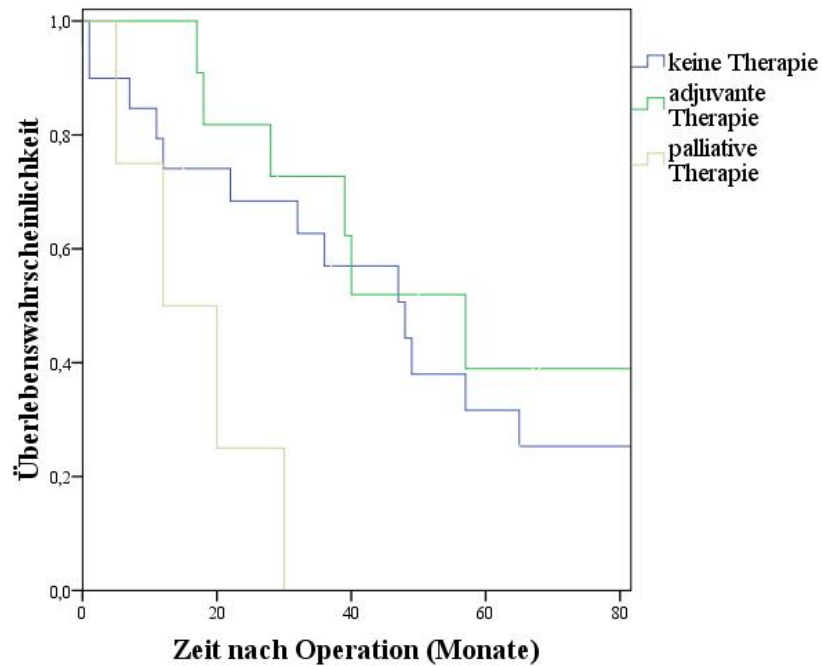


(a) Der Resektionszeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,289$).

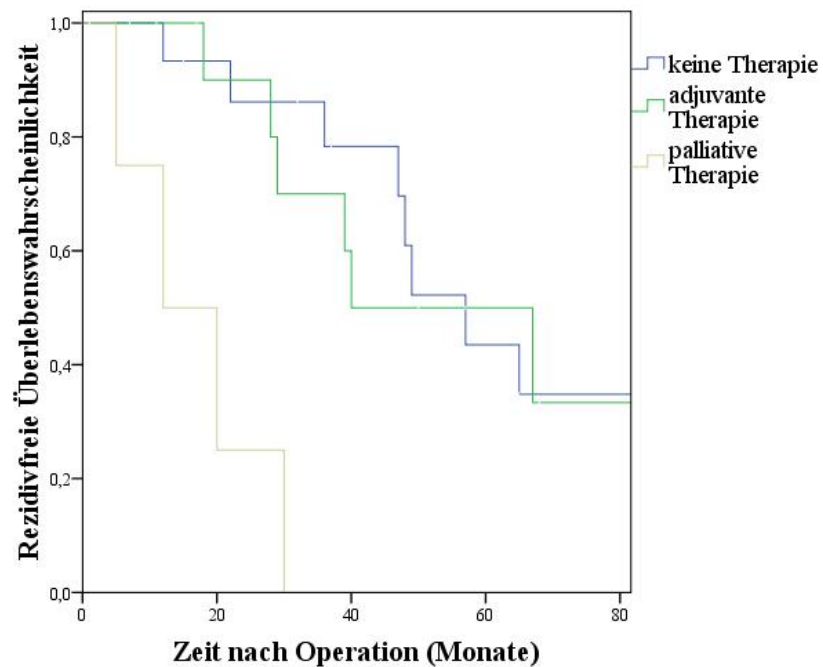


(b) Der Resektionszeitpunkt hatte keinen Einfluss auf das DFS ($p = 0,286$).

Abbildung 4.9: Einfluss des Resektionszeitpunktes.

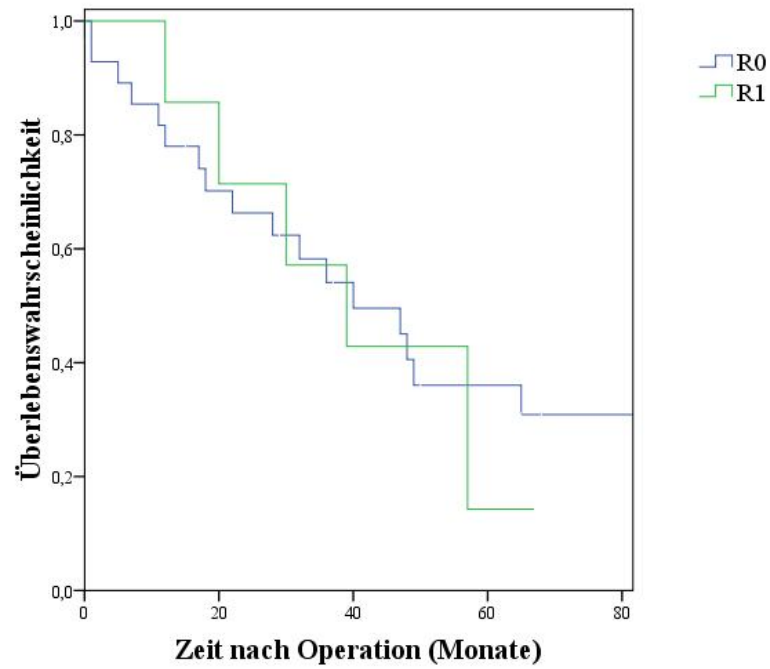


(a) Einfluss auf die ÜW: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,005$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,334$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,024$.

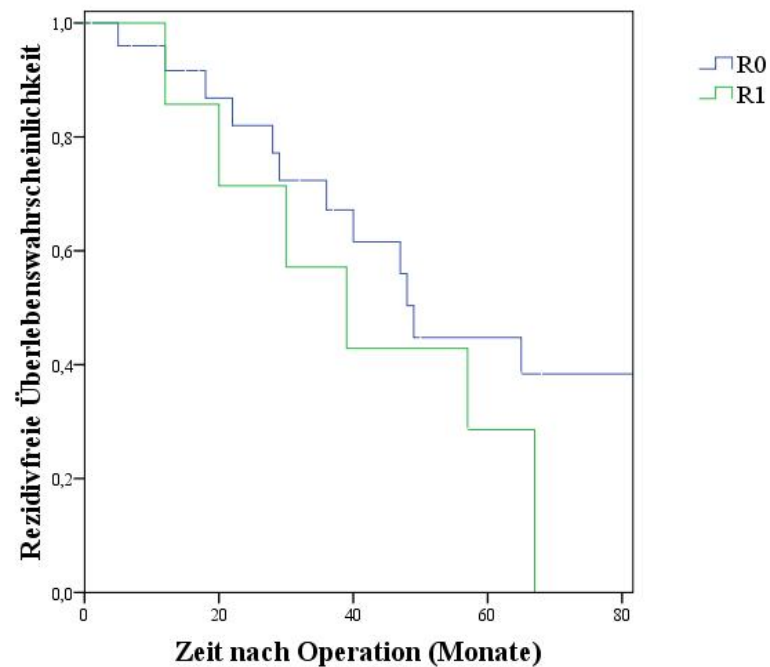


(b) Einfluss auf das DFS: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,004$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,893$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,001$.

Abbildung 4.10: Einfluss der postoperativen Therapie der kolorektalen Lebermetastasen.

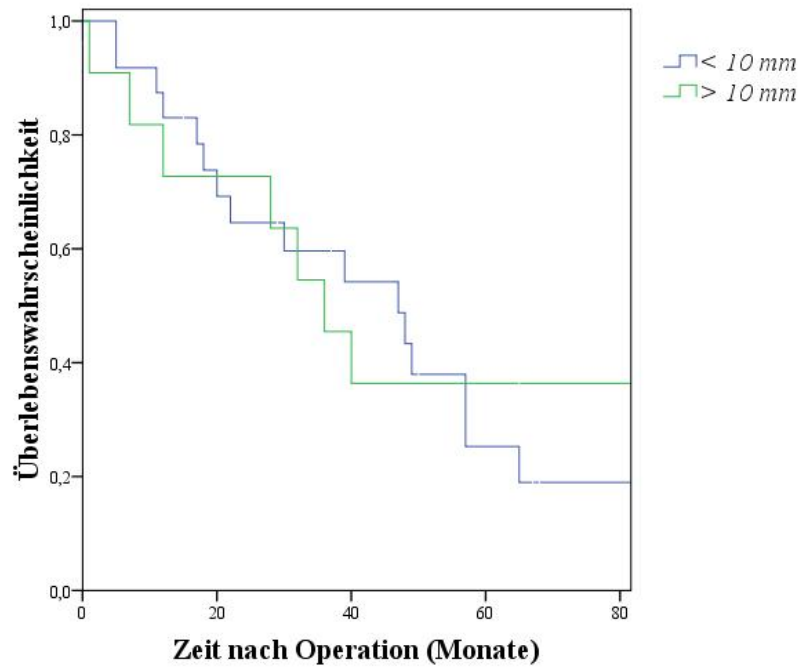


(a) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,729$).

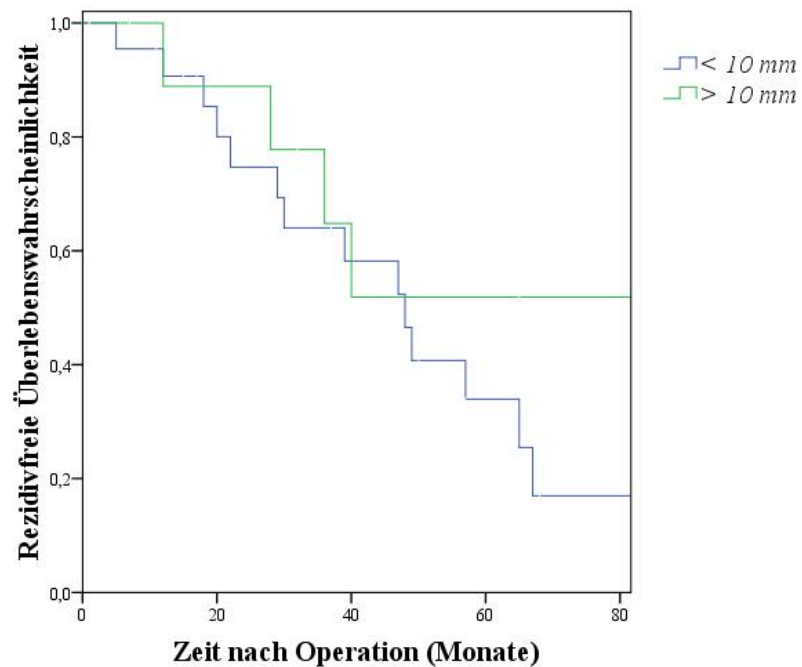


(b) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,278$).

Abbildung 4.11: Einfluss des Resektionsrandes.



(a) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,902$).



(b) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,387$).

Abbildung 4.12: Einfluss des Sicherheitsabstandes.

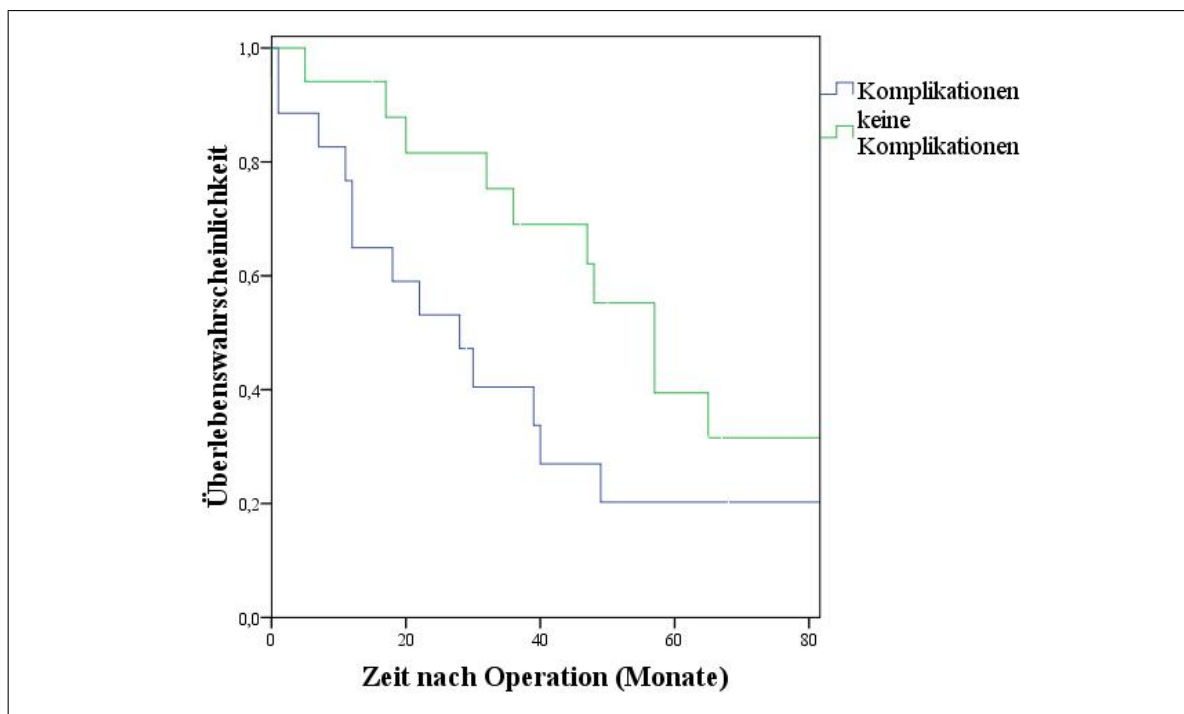


Abbildung 4.13: Einfluss der postoperativen Komplikationen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit: Postoperative Komplikationen beeinflussten die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant ($p = 0,036$).

4.2.3 Patienten mit metachronen Metastasen

In diesen Teil der Analyse wurden die Patienten mit metachron aufgetretenen Lebermetastasen eingeschlossen ($n = 41$). Bei Ende der Aufnahme der Nachsorgedaten lebten 15 (36,6 %) Patienten. Davon lebten 8 (19,5 %) Patienten in Vollremission ohne Anzeichen eines Rezidivs. Rezidive wiesen 7 (17,1 %) Patienten auf. An Folgen der Tumor Erkrankungen verstorben waren 25 (61,0 %) Patienten und von 1 (2,4 %) Patienten blieb der Status unbekannt. Für die Patientensubgruppe der metachron metastasierten kolorektalen Karzinome wurden eigene Charakteristika, Metastasenfaktoren, Therapie und Histologie der Metastasen sowie Entwicklung eines Rezidivs als Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten überprüft. Die Cutoff Berechnung der Dauer des tumorfreien Intervalls ergab Cutoffs bei 30 Monaten und 57 Monaten zwischen R0-Resektion des kolorektalen Karzinoms und Diagnose der kolorektalen Lebermeta-

stase (Abb. 4.1e). Der Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben ist in Tabelle 4.16 abzulesen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit und die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts lassen sich aus Tabelle 4.13 entnehmen. Die Ergebnisse des Einflusses der Metastasenfaktoren sind Tabelle 4.14 zu entnehmen. Der Einfluss der Therapie und des Resektionsrandes sind in Überlebenskurven (Abb. 4.14 - 4.17) dargestellt. Der Einfluss eines Rezidivs lässt sich in Tabelle 4.15 erkennen. Als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben erwies sich die Anzahl der betroffenen Segmente. Ein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ließ sich ebenfalls nachweisen, verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau (Tab. 4.14). Das rezidivfreie Überleben wurde durch den Durchmesser der Metastase signifikant beeinflusst (Tab. 4.14).

Tabelle 4.13: Metachrone Gruppe: Einfluss der Patientenfaktoren.

	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Patienten	51,4 (40,5-62,2)		53,6 (41,2-65,9)	94,9	30,4	
Weiblich	43,8 (29,8-57,8)		41,8 (28,3-55,3)	73,3	15,6	
Männlich	54,2 (40,4-68,0)	0,420	62,5 (44,2-80,9)	86,9	45,9	0,134
<u>Alter</u> ⁵						
< 59 Jahre	36,3 (27,5-45,2)		39,0 (29,0-49,1)	83,3	0,0	
> 59 Jahre	58,9 (44,1-73,6)	0,039	54,7 (40,8-68,6)	81,0	31,9	0,782

⁵zum Zeitpunkt der Diagnose der Lebermetastasen

Tabelle 4.14: Einfluss der Metastasenfaktoren.

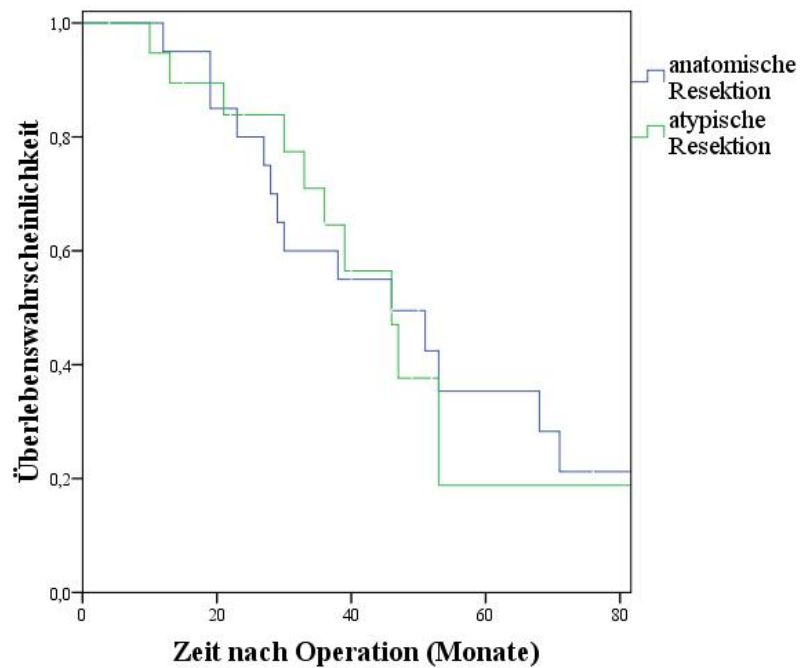
	Mittleres DFS (Mo.)(95%KI)	<i>p</i>	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
≤ 5 Metastasen	37,4		54,3	83,5	31,1	
> 5 Metastasen	14,0	0,966	20,5	50,0	50,0	0,19
unilateral	34,7		53,1	80,0	28,7	
bilateral	25,9	0,444	52,7	88,9	37,0	0,542
< 3 Segmente	23,9		43,3	78,6	19,8	
≥ 3 Segmente	66,5	0,052	83,8	90,0	67,5	0,009
<u>Durchmesser</u>						
≤ 55 mm	12,8		31,9	57,1	28,6	
> 55 mm	40,2	0,036	58,7	85,3	36,6	0,099

Tabelle 4.15: Einfluss einer Rezidiventwicklung

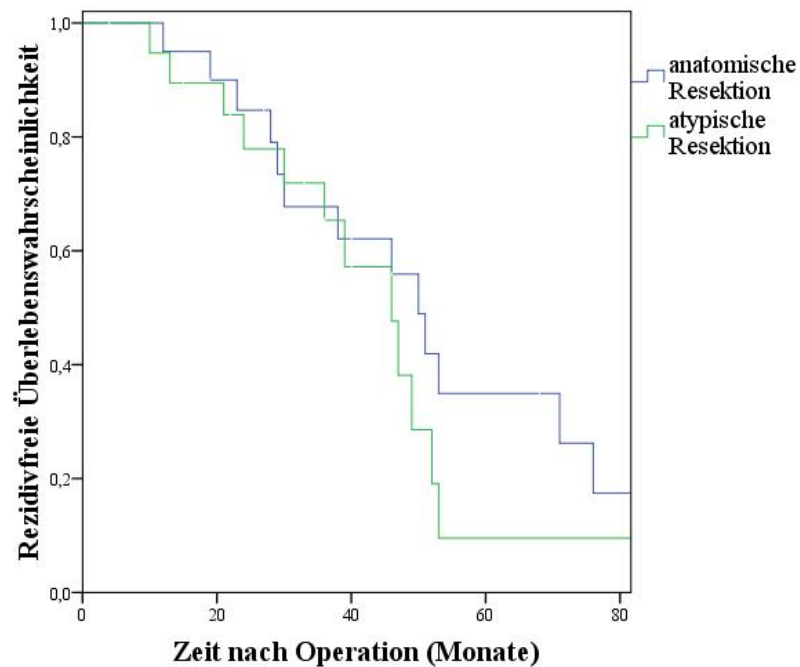
	Mttl. Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
Rezidiv	44,9 (34,5-55,3)	76,9	20,1	
Kein Rez.	76,3 (48,8-103,7)	91,7	64,2	0,107

Tabelle 4.16: Einfluss des tumorfreien Intervalls

	Mttl.Überleben (Mo.)(95%KI)	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	<i>p</i>
<u>Tumorfreies Intervall</u>				
≤ 20 Mo.	61,3 (44,8-77,8)	80,3	37,8	
20 - 57 Mo.	34,8 (27,3-42,4)	80,0	17,1	
> 57 Mo.	45,3 (30,3-60,4)	100,0	0,0	0,218

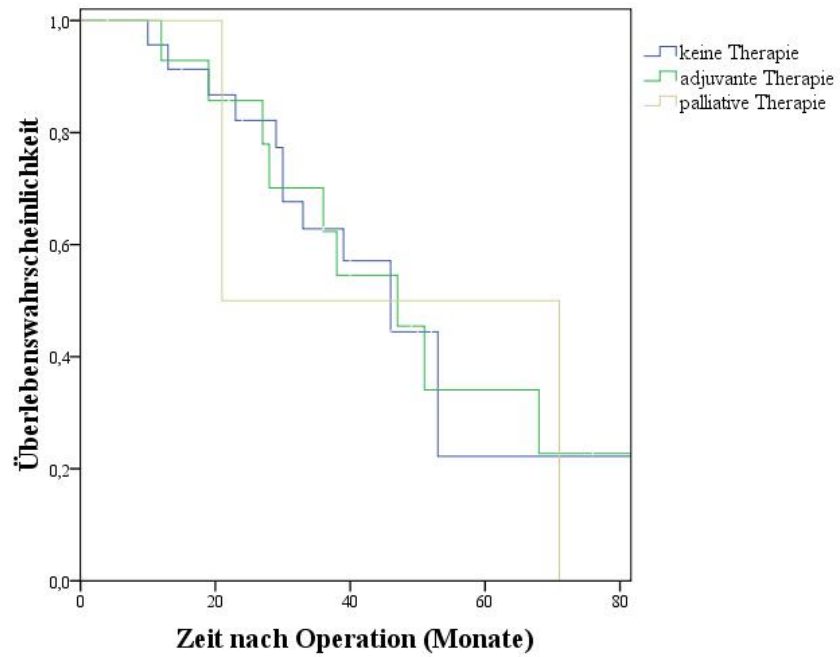


(a) Das Resektionsverfahren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,958$).

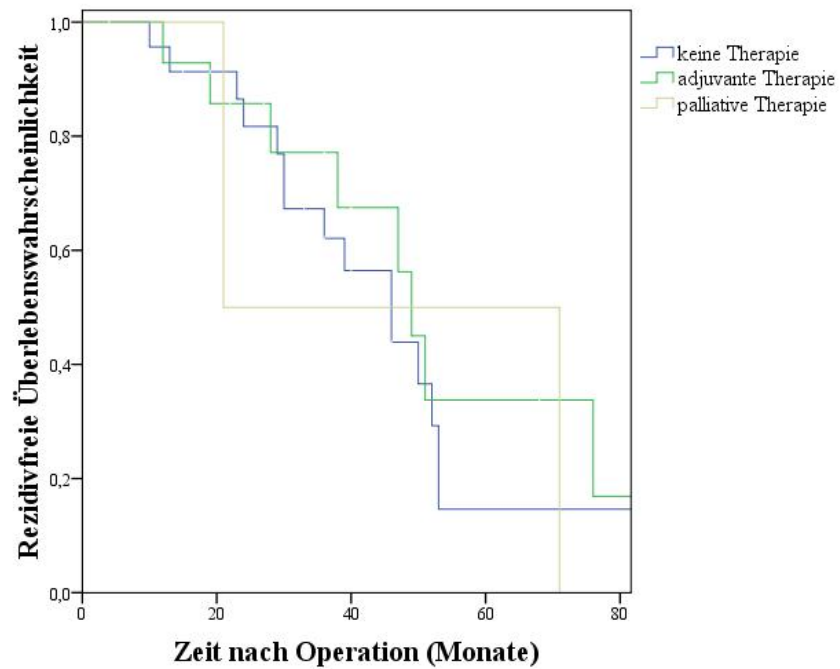


(b) Die Resektionstechnik hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,460$).

Abbildung 4.14: Einfluss des Resektionsverfahrens.

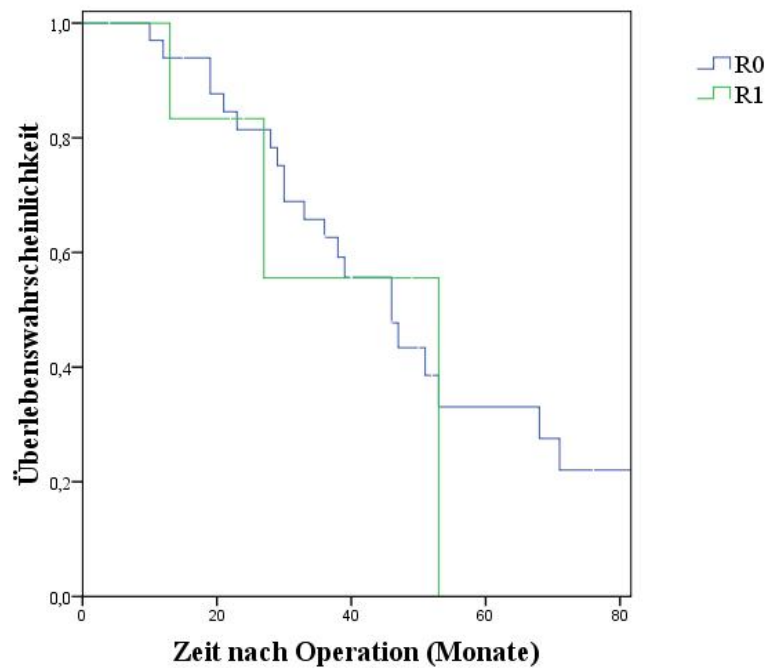


(a) Einfluss auf die ÜW: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,807$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,907$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,761$.

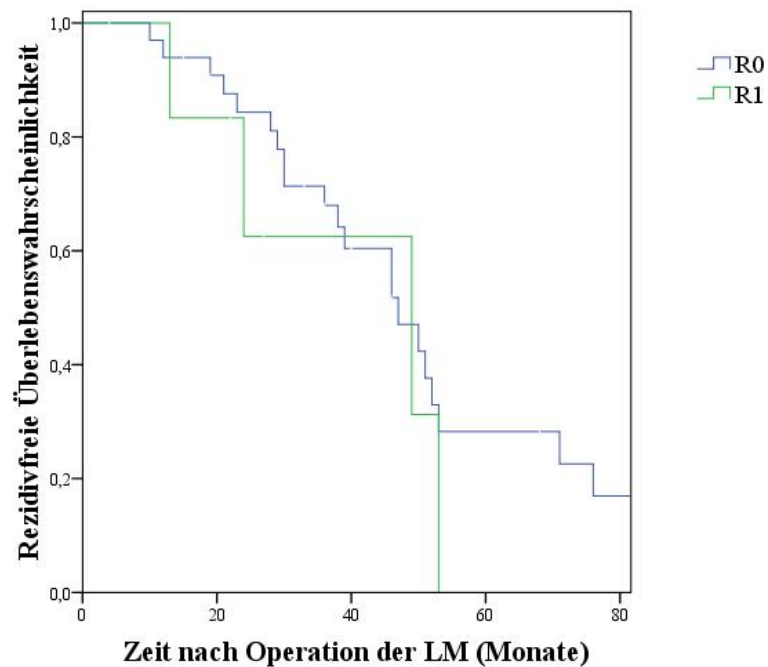


(b) Einfluss auf das DFS: Adj. Th. vs. pall. Th.: $p = 0,609$,
 adj. Th. vs. keine Th.: $p = 0,499$, pall. Th. vs. keine Th.: $p = 0,956$.

Abbildung 4.15: Einfluss der postoperativen Therapie.

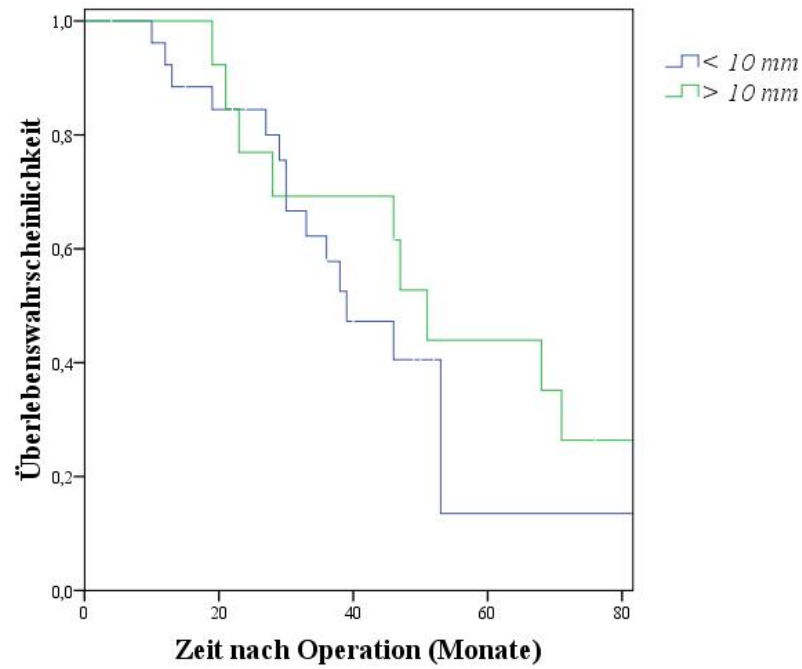


(a) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,773$).

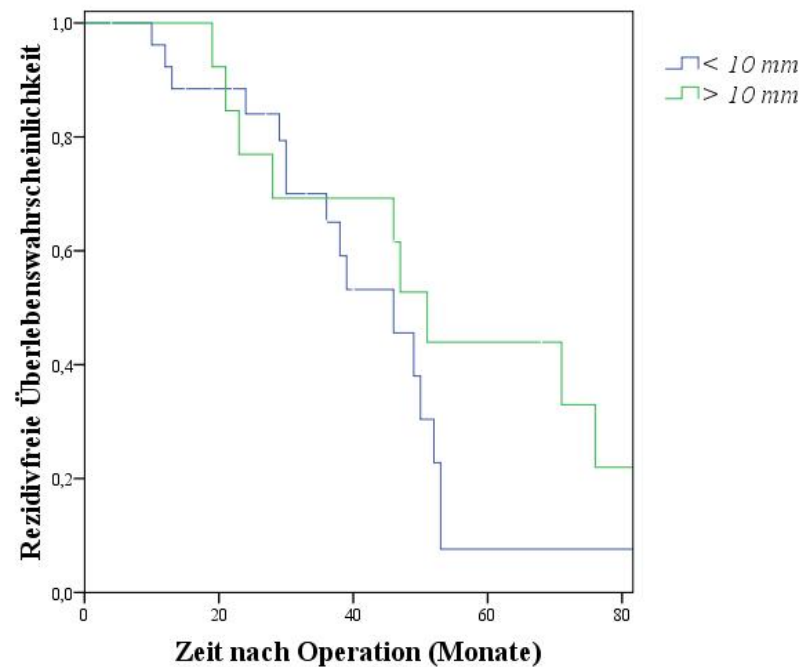


(b) Der Resektionsrand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,412$).

Abbildung 4.16: Einfluss des tumorfreien Resektionsrandes.



(a) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,465$).



(b) Der Sicherheitsabstand hatte keinen signifikanten Einfluss auf das DFS ($p = 0,307$).

Abbildung 4.17: Einfluss des Sicherheitsabstandes.

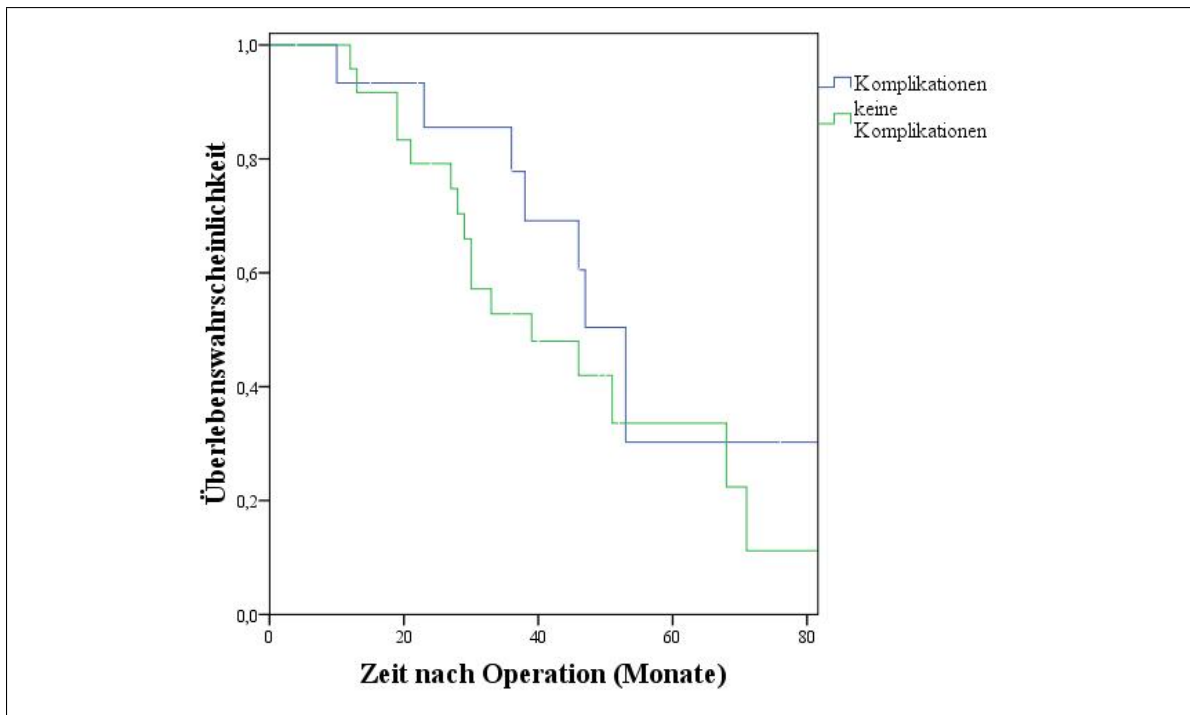


Abbildung 4.18: Einfluss peri- und postoperativer Komplikationen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit: Die Komplikationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,153$).

5 Diskussion

Die Leber ist Hauptmanifestationsort kolorektaler Metastasen. Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen, bei denen Lebermetastasen oft bereits eine disseminierte Situation reflektieren, kann eine systemische Filialisierung zunächst ausbleiben, sogenanntes Homing-Phänomen ^[9]. Etwa 15 % bis 20 % der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt des kolorektalen Karzinoms bereits synchrone Lebermetastasen ^[4, 5]. Weitere 20 % bis 25 % der Patienten entwickeln nach der Resektion des Primärtumors im Verlauf metachrone Lebermetastasen ^[6, 7]. Die einzige Möglichkeit der kurativen Therapie ist die operative R0-Resektion. Es wurde bereits gezeigt, dass die vollständige Entfernung von Fernmetastasen einem Drittel der Patienten ein 5-Jahres-Überleben ermöglicht ^[6]. Der chirurgische Eingriff sollte daher sorgfältig geplant und optimiert werden. Die Risikofaktoren sollten minimiert werden, um die Heilungschancen zu maximieren.

Die hier vorliegende Arbeit beschreibt anhand der zwischen 2000 und 2008 in der Universitätsklinik Rostock an kolorektalen Lebermetastasen operierten Patienten das postoperative Outcome nach ausgedehnter Leberresektion bei kolorektalen Lebermetastasen. Der Einfluss ausgewählter Faktoren auf die postoperative Überlebenschance und auf die rezidivfreie Überlebenschance wurde analysiert. Das Patientenkollektiv wurde im elektronischen Datensystem der Klinik ermittelt und in einer SPSS[®] - Datenbank erfasst. Die in die Analyse aufgenommenen Patienten wurden entsprechend des Metastasierungszeitpunktes in Subgruppen unterteilt.

Das in dieser Arbeit analysierte Patientenkollektiv ist durch die Einschlusskriterien, insbesondere durch die vorausgesetzte Operabilität, sehr spezifisch. Dank der hochspezialisierten Fachabteilung der Universitätsklinik Rostock konnten im vorgegebenen Zeitraum 78 Patienten rekrutiert werden. Gerade bei relativ niedriger Patientenanzahl ist ein lückenloser Datensatz essentiell, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Dies entzieht sich bei retrospektiv erfassten Daten jeglichem Einfluss, da auf archivierte Material zurückgegriffen werden muss. Aufgrund des hohen Stellenwertes, den die Universitätsklinik Rostock in der hospitalen Grundversorgung der Region genießt, verblieben glücklicherweise fast alle Patienten für die komplette Nachsorge hier in Betreuung. Dadurch war der direkte Zugriff auf die follow-up-Daten möglich. Durch die außerordentlich gute Kooperation mit den weiterbehandelnden Hausärzten und Onkologen konnten die Daten der verbliebenen Patienten ergänzt werden. Lediglich zwei Patienten gingen in der Beobachtung verloren und mussten ausgeschlossen werden. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 38,95 Monaten mit einem Median bei 36 Monaten und einer maximalen Beobachtungszeit von 120 Monaten wurden Aussagen zur 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit und zur 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit getroffen. Aufgrund kleiner Patientenzahlen in den Subgruppen wurden die statistischen Vergleiche erschwert und in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Die Aufarbeitung zahlreicher Daten blieb daher auf deskriptive Analysen beschränkt.

Die statistische Berechnung des tumorfreien Intervalls bei metachronen Metastasen sowie der rezidivfreien Zeit ist insofern problematisch, als dass der genaue Zeitpunkt sowohl des Auftretens der metachronen Lebermetastase als auch des Auftretens des Rezidivs nicht genau erfasst werden kann. Verglichen mit dem exakt bekannten Zeitpunkt des Tumortodes kann jeweils nur der Diagnosezeitpunkt angegeben werden. Folglich schwankt die Zeitangabe zwischen im Rahmen der Nachsorge früh entdeckten Metastasen bzw. Rezidiven bis hin zu symptomatisch gewordener spät diagnostizierter Filialisierung. Es muss demnach mit Abweichungen von einigen Monaten gerechnet werden.

Die Patientencharakteristika hatten im eigenen Patientengut keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das DFS. Auch in den meisten Studien hatten weder das Geschlecht [21, 74, 75, 76] noch das Alter einen signifikanten Einfluss [75, 77, 74]. In diesen Studien wurde zusammenfassend beurteilt, dass das Alter zwar wegen der zunehmenden Komorbiditäten und des konsekutiv höheren Operationsrisikos den unmittelbaren postoperativen Verlauf beeinflussen kann, jedoch kein Einfluss auf das Langzeitoutcome festgestellt werden konnte. Dem widersprechend wurde in einer univariaten Analyse von Scheele et al. ein schlechteres Langzeitoutcome der Patienten, die zum Operationszeitpunkt 60 Jahre alt oder älter waren, festgestellt ($p = 0,03$) [21].

Die Charakteristika des Primärtumors wurden in den eigenen Ergebnissen nicht als signifikante Einflussfaktoren identifiziert. Eine Lokalisation des Primärtumors im Rektum und mesenteriale Lymphknotenmetastasen wurden in einer prospektiven Studie von Nuzzo et al. als negativer Einflussfaktor auf das DFS ermittelt ($p = 0,02$) [78]. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Scheele et al., die den selben Einflussfaktoren negative Auswirkungen auf das DFS und das Gesamtüberleben zuschrieben [21]. Lise et al. beschrieben ähnliche Einflussfaktoren, konnten im Gegensatz dazu aber keinen Einfluss der Primärtumorlokalisierung feststellen [74]. Weiterhin wurden schlecht differenzierte kolorektale Karzinome als negative Einflussfaktoren sowohl auf das DFS als auch auf das Gesamtüberleben beschrieben [21]. Das UICC- bzw. Dukes-Stadium hatte keinen Einfluss [20, 76, 75].

Der Zeitpunkt der Metastasierung zeigte in einigen Studien eine schlechtere Prognose für synchron metastasierte Patienten [78, 21], während andere keinen Unterschied zu metachronen Metastasen feststellen konnten [74, 20, 76, 75]. Im eigenen Patientengut zeigt sich eine Tendenz zugunsten der metachronen Lebermetastasen, allerdings nicht signifikant. Dieses Ergebnis mag darauf zurückzuführen sein, dass die peri- und postoperativen Komplikationen der synchronen Gruppe einen signifikanten Einfluss auf das

Überleben hatten. Die synchronen Metastasen wurden häufig zeitgleich mit dem kolorektalen Karzinom entfernt, so dass es möglicherweise zu einem erhöhten Risiko peri- und postoperativer Komplikationen kommt. Multiple Metastasen hatten in mehreren Studien einen negativen Einfluss auf das postoperative Outcome [78, 77, 79, 75]. Auch in den eigenen Ergebnissen zeichnet sich ein Nachteil bei mehr als fünf Metastasen ab, jedoch ohne Signifikanz. Der Durchmesser der Metastasen [78, 76, 79, 75, 74] und beidseitige Filialisierung [78, 77] wurden als negative Einflussfaktoren beschrieben. Die eigenen Analysen bestätigen, dass Metastasen mit einem Durchmesser über 55 mm und drei oder mehr als drei betroffene Segmente negative Auswirkungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Eine Signifikanz ließ sich allerdings nicht nachweisen. Lise et al. beschrieben negative Auswirkungen auf das rezidivfreie Überleben durch die Metastasenanzahl [74]. Kein Einfluss des Durchmessers und der Anzahl wurden ebenfalls beschrieben [20]. Das tumorfreie Intervall der metachron metastasierten Patienten hatte in der Studie von Nordlinger et al. keinen Einfluss [20]. Im eigenen Patientengut hatten die Metastasencharakteristika in der Gesamtauswertung keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Zeit. In der metachronen Gruppe erwies sich die Anzahl der filialisierten Lebersegmente (mttl. Überleben: $p = 0,009$) und der Durchmesser der Metastasen (mttl. DFS: $p = 0,036$) als signifikant. Allerdings unerwarteter Weise zugunsten der Patienten, die drei oder mehr als drei befallene Lebersegmente und einen Metastasendurchmesser von über 55 mm hatten. Diese Patienten hatten auch eine längere rezidivfreie Zeit (mttl. DFS 23,9 Mo. vs. 66,5 Mo., $p = 0,052$). Dies mag daran liegen, dass bei größerem betroffenem Areal vorzugsweise eine anatomische Operationstechnik gewählt wurde und somit die filialisierten Segmente komplett entfernt wurden. Oft auftretende Rezidive im selben Segment konnten daher nicht entstehen. Die Anzahl der Metastasen und eine bilaterale Filialisierung scheinen von sekundärer Bedeutung zu sein, solange die Metastasen vollständig entfernt wurden [20]. Eine vollständige Entfernung der Metastasen wird jedoch unwahrscheinlicher je mehr Metastasen vorhanden sind und je mehr Segmente filialisiert sind. Deshalb sind widersprüchliche Ergebnisse meist darauf zurückzuführen, dass R2-resezierte Patienten aus den

Studien nicht ausgeschlossen wurden ^[19].

Ob die Metastasen unter Berücksichtigung der anatomischen Grenzen oder atypisch reseziert werden sollten, konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Manche Autoren fanden bei atypischer Resektion Nachteile für den Patienten ^[21]. In den eigenen Ergebnissen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsarten festgestellt werden, anhand der Überlebenskurven zeichnet sich ein geringer Vorteil für die anatomische Resektion ab. Ob der Sicherheitsabstand zum gesunden Leberparenchym einen signifikanten Einfluss auf die DFS oder auf das Gesamtüberleben hat, wird nicht eindeutig beantwortet. Einerseits wird ein Sicherheitsabstand unter 1 *cm* mit einer hohen Rezidivrate und einem kurzen DFS gleichgesetzt ^[80]. Andererseits wird in anderen Studien ^[81], wie auch in den eigenen Ergebnissen, kein signifikanter Einfluss auf das DFS oder das Gesamtüberleben festgestellt. Ein Sicherheitsabstand über 10 *mm* scheint vorteilhaft zu sein. Pawlik et al. zeigten in ihrer Studie, dass der Sicherheitsabstand keine Rolle spielt, solange R0-reseziert wurde ^[79]. Einige Studien gingen explizit auf die Unterschiede zwischen der synchronen und der metachronen Metastasierung ein ^[82]. Insbesondere der Zeitpunkt der Operation bei synchronen Metastasen wurde diskutiert. Im eigenen Patientengut wurde im Hinblick auf den Operationszeitpunkt festgestellt, dass in der synchronen Gruppe die postoperativen Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben, dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in einigen Fällen sowohl der Primärtumor als auch die Lebermetastase simultan entfernt wurden. Das hat zur Folge, dass nach größerem Eingriff die Wahrscheinlichkeit peri- und postoperativer Komplikationen höher ist.

Zum postoperativen Verlauf nach Leberresektion bei metastasiertem kolorektalen Karzinom existiert eine umfangreiche Literatur, die hier nicht annähernd wiedergegeben werden kann. In Tabelle 5.1 sind Langzeitergebnisse ausgewählter Studien unterschiedlicher Jahre dargestellt. Um eine zeitliche Entwicklung nachvollziehen zu können, wurden Veröffentlichungen der letzten 25 Jahre einbezogen. Dies ermöglicht einen Vergleich

der Langzeitergebnisse von Patienten, die zwischen 1960 und 2008 operiert wurden. Soweit nicht anders angegeben, sind alle Studien retrospektive statistische Analysen. Aus nachvollziehbaren ethischen Gründen existieren keine prospektiven Studien die nicht-operierte Patienten mit operierten Patienten vergleichen. In den ausgewählten Publikationen wurden demographische, klinische, operative und histologische Charakteristika der an kolorektalen Lebermetastasen operierten Patienten mit dem tumorfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben bzw. mit Beidem korreliert. Der Vergleich mit in der Literatur beschriebenen möglichen Risikofaktoren gestaltete sich wegen unterschiedlich gesetzter Grenzwerte der Einflussfaktoren als schwierig. Beispielsweise konnten bei der Größe und der Anzahl der Metastasen nur die Tendenz zu jeweils größeren bzw. zahlreicheren Metastasen erkannt werden. Beim Vergleich der Überlebenszeiten ähnlicher Patientenkollektive wurden in einigen Studien keine Aussagen zur DFS getroffen (u. a. Studien von Fong et al. [23], Bramhall et al. [76], Pawlik et al. [79]), so dass diese nicht beurteilt werden konnten. Auch mittlere bzw. mediane Überlebenszeiten wurden teilweise nicht angegeben (u. a. Studien von Ueno et al. [83], Abdalla et al. [32]). Weiterhin musste bei der Bewertung berücksichtigt werden, dass eventuell nicht alle Patienten der Studie R0-reseziert waren. Tanaka et al. integrierten auch R2-resezierte Patienten [77], so dass die Überlebenszeiten möglicherweise verfälscht wurden.

Tabelle 5.1: Literaturübersicht: Outcome nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Autor, Jahr der Veröffentlichung	Patienten <i>n</i> (Zeitraum)	5-JÜ (%)	5-J-DFS (%)	med. Überleben (Mo.)
Nordlinger et al., 1987 ^[20]	80 (1970-1985)	24,9	20,3 ¹	-
Gayowski et al., 1994 ^[84]	204 (1981-1991)	34	25	33
Nordlinger et al., 1996 ^[85]	1568 (1968-1990)	28	-	31
Jamison et al., 1997 ^[86]	280 (1960-1987)	27	-	-
Jenkins et al., 1997 ^[87]	131 (1975-1993)	25	-	-
Fong et al., 1999 ^[23]	1001 (1985-1998)	37	-	42
Ueno et al., 2000 ^[83]	85 (1985-1996)	27,9	20,5	-
Lise et al., 2001 ^[74]	135 (1977-1997)	29	24 ²	29
Scheele et al., 2001 ^[21]	516 (1960-1998)	38	35	28,9
Choti et al., 2002 ^[88]	226 (1984-1999)	40	20 ³	46
Ercolani et al., 2002 ^[89]	245 (1984 - 2000)	34	-	-
Bramhall et al., 2003 ^[76]	212 (1989-2001)	28	-	-
Abdalla et al., 2004 ^[32]	348 (1992-2002)	45	20	-
Pawlik et al., 2005 ^[79]	557 (1990-2004)	58	-	74,3
Schindl et al., 2005 ^[90]	150 (1988-2002)	36	-	37,7
Malik et al., 2007 ^[91]	687 (1993-2006)	45	31	49,9
Zakaria et al., 2007 ^[92]	662 (1960-1995)	42	-	-
Nuzzo et al., 2008 ^[78]	185 (1992-2005)	37,9	29,0	47
Tanaka et al., 2008 ^[77]	297 (1990-2006)	45,7 ⁴	-	-
Rees et al., 2008 ^[93]	929 (1987-2005)	36	24,3	42,5
Lee et al., 2008 ^[82]	135 (1995-2005)	45	28,4 ⁵	43,6
Nathan et al., 2010 ^[94]	949 (1982 -2008)	45	-	52
Kavlakoglu et al., 2011 ^[75]	42 (2004-2007)	50 ⁶	-	56
eigene Ergebnisse	78 (2000-2008)	30,6	31,9	46

¹3-J-DFS ²*n* = 132 ³*n* = 192 ⁴inkl. R2 Resektion ⁵med. DFS (Mo.) ⁶3-JÜ

Um die therapeutischen Möglichkeiten optimal und patientenorientiert zu nutzen, gewinnt die Entwicklung eines klinisch verwertbaren Prognose-Scores zunehmend an Bedeutung. Der in den Leitlinien empfohlene Score ist ein von Fong et al. entwickelter Prognose-Score, der auf fünf Risikofaktoren basiert (Tab. 1.5). Ob die Anwendung eines solchen Scores zur präoperativen Therapieplanung klinisch praktikabel ist, wurde in einem Review von Gomez et al.^[25] in Frage gestellt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass zur Zeit noch kein klinisch relevanter Prognose-Score entwickelt wurde. Eine Heidelberger Studie^[95] wandte fünf verschiedene Scoring Systeme (Nordlinger et al.^[85], Fong et al. (MSKCC)^[23], Iwatsuki et al.^[96], Mayo Scoring System^[92] und den Basingstoke Index^[93]) an ihrem Patientenkollektiv an. Der Fong-Score und der von Iwatsuki et al. vorgeschlagene Score erwiesen sich als prognostisch relevant.

5.1 Conclusio

Zusammenfassend konnten weder im eigenen Patientengut noch in der Studienauswertung eindeutige Einflussfaktoren der Patientencharakteristika, der Primärtumor- und der Metastasenmerkmale auf das onkologische Outcome definiert werden. Das spricht dafür, dass, unabhängig von Geschlecht und Alter und unabhängig davon welcher kolorektalen Lokalisation die Metastase entstammt, primär jeder Patient für eine Resektion in Frage kommt, wenn die Resektabilitätskriterien erfüllt werden.

Einigkeit besteht darin, dass das Outcome wesentlich von der Therapie beeinflusst wird. Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie um die Resektion zu optimieren bzw. erst zu ermöglichen, die darauf folgende vollständige Resektion der Metastase sowie die Auswahl und Durchführung einer adjuvanten Therapie entscheiden über die rezidivfreie Zeit und das Langzeitüberleben. Vor diesem Hintergrund erscheint es umso wichtiger jedem einzelnen Patienten eine optimal geplante Therapie mit eindeutigem Ziel zukommen zu lassen. Dabei kann die Entwicklung und Anwendung eines Scores zur Beurteilung des individuellen Risikos eine enorme Hilfe sein.

6 Zusammenfassung

Die hepatische Metastasierung des kolorektalen Karzinoms stellt den limitierenden Faktor dieser malignen Tumorerkrankung dar. Die einzige kurative Möglichkeit ist die vollständige Resektion der Lebermetastasen. Daher ist es von höchster Bedeutung die Resektion der kolorektalen Lebermetastasen sorgfältig zu planen und die R0-Resektion zu ermöglichen. Voraussetzung ist die Resektabilität, die in den aktuellen Leitlinien des kolorektalen Karzinoms durch die Resektabilitätskriterien nach Posten GJ et al. festgelegt ist. Nur wenige Patienten erfüllen diese Kriterien und können primär der Resektion zugeführt werden. Das Ziel der Therapieplanung muss es daher sein, die Resektabilität herzustellen, sollte diese nicht primär gegeben sein. Weiterhin müssen individuelle Risikofaktoren erkannt und eliminiert werden, um die interdisziplinären Therapiemöglichkeiten optimal auszuschöpfen und dem Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde das onkologische Langzeitergebnis einer ausgedehnten Leberresektion bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom am eigenen Patientengut anhand ausgewählter Erfolgsparameter retrospektiv analysiert. Es wurden der Einfluss patientenbezogener Merkmale, der Charakteristika des Primärtumors und der Metastasen sowie die therapeutischen Faktoren auf die postoperative und die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit überprüft. Besonders beleuchtet wurden die Unterschiede zwischen der synchronen und der metachronen Metastasierung.

In die Studie wurden 78 Patienten einbezogen, die zwischen Januar 2000 und De-

zember 2008 in der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock an synchronen oder metachronen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms operiert wurden. Voraussetzung des Eingangs in die Studie war die makroskopisch vollständige Resektion der Lebermetastasen. Die durchschnittliche postoperative Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 38,95 Monate. Die Erfassung und die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mittels einer SPSS® Datenbank. Um die Unterschiede der synchronen und der metachronen Metastasierung auszuwerten, wurden die Patienten in Subgruppen unterteilt. Die Auswertung erfolgte als Gesamtgruppe und in der synchronen sowie der metachronen Gruppe. Die eigenen Ergebnisse wurden mit Patientenkollektiven aus der Literatur verglichen.

In Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der Auswertung der Literatur wird deutlich, dass es extrem schwierig ist eindeutige Einflussfaktoren auf das onkologische Langzeitergebnis zu definieren. Weder die Patientenmerkmale noch die Charakteristika des Primärtumors oder der Metastasen sprechen eindeutig für oder gegen eine Resektion. Einigkeit besteht lediglich darin, dass die Faktoren der Operation und der postoperativen Behandlung den onkologischen Langzeitverlauf wesentlich bestimmen. Dieses Ergebnis untermauert, dass, unabhängig von Geschlecht und Alter des Patienten und unabhängig davon welche Charakteristika der Primärtumor aufweist, zunächst jeder Patient für eine Resektion in Frage kommt, wenn die Resektabilitätskriterien erfüllt sind. Vor diesem Hintergrund erscheint es umso wichtiger jedem einzelnen Patienten eine optimal geplante Therapie mit dem Ziel der vollständigen Entfernung der Lebermetastasen zukommen zu lassen. Die Entwicklung eines aussagekräftigen Prognosescores kann dabei eine wichtige Entscheidungshilfe sein. Weiterhin sollte nicht in Vergessenheit geraten die primär als irresektabel eingestufteten Metastasen im Verlauf einer palliativen Therapie in regelmäßigen Abständen zu reevaluieren. Der engmaschigen Betreuung des Patienten und der patientenorientierten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Operateuren kommt deshalb eine hohe Bedeutung zu.

Literaturverzeichnis

- [1] M. B. Sporn, "The war on cancer," *Lancet*, vol. 347, pp. 1377–1381, May 1996.
- [2] H. Bläker, W. J. Hofmann, D. Theuer, and H. F. Otto, "[pathohistological findings in liver metastases]," *Radiologe*, vol. 41, pp. 1–7, Jan 2001.
- [3] G. Steele and T. S. Ravikumar, "Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. biologic perspective," *Ann Surg*, vol. 210, pp. 127–138, Aug 1989.
- [4] L. H. Blumgart and D. J. Allison, "Resection and embolization in the management of secondary hepatic tumors," *World J Surg*, vol. 6, pp. 32–45, Jan 1982.
- [5] G. Jatzko, V. Wette, M. Müller, P. Lisborg, M. Klimpfinger, and H. Denk, "Simultaneous resection of colorectal carcinoma and synchronous liver metastases in a district hospital," *Int J Colorectal Dis*, vol. 6, pp. 111–114, May 1991.
- [6] J. Scheele, R. Stang, A. Altendorf-Hofmann, and M. Paul, "Resection of colorectal liver metastases," *World J Surg*, vol. 19, pp. 59–71, Jan-Feb 1995.
- [7] A. Altendorf-Hofmann and J. Scheele, "A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma," *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 12, pp. 165–192, Jan 2003.
- [8] L. Staib, K. H. Link, A. Blatz, and H. G. Beger, "Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients—monoinstitutional experience," *World J Surg*, vol. 26, pp. 59–66, Jan 2002.
- [9] R. B. Georges, H. Adwan, H. Hamdi, T. Hielscher, U. Linnemann, and M. R. Berger, "The insulin-like growth factor binding proteins 3 and 7 are associated with colorectal cancer and liver metastasis," *Cancer Biol Ther*, vol. 12, pp. 69–79, Jul 2011.
- [10] L. Kopka and E. Grabbe, "[biphasic liver diagnosis with multiplanar-detector spiral ct]," *Radiologe*, vol. 39, pp. 971–978, Nov 1999.

- [11] C. Kulinna, T. Helmberger, M. Kessler, and M. Reiser, “[improvement in diagnosis of liver metastases with the multi-detector ct],” *Radiologe*, vol. 41, pp. 16–23, Jan 2001.
- [12] P. Flamen, S. Stroobants, E. Van Cutsem, P. Dupont, G. Bormans, N. De Vadder, F. Penninckx, L. Van Hoe, and L. Mortelmans, “Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose in recurrent colorectal cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 17, pp. 894–901, Mar 1999.
- [13] D. L. Joyce, R. L. Wahl, P. V. Patel, R. D. Schulick, S. L. Gearhart, and M. A. Choti, “Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases,” *Arch Surg*, vol. 141, pp. 1220–1226, Dec 2006.
- [14] W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. Adler, D. Arnold, W. Fleig, U. R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, V. Heinemann, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühnbacher, R. Porschen, P. Propping, J. F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H. J. Schmoll, T. Seufferlein, M. Zeitz, H. K. Selbmann, and Federal Committee of Physicians and Health Insurers, “S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on february 6/7, 2004 and june 8/9, 2007 (for the topics iv, vi and vii),” *Z Gastroenterol*, vol. 48, pp. 65–136, Jan 2010.
- [15] G. Bengtsson, G. Carlsson, L. Hafström, and P. E. Jönsson, “Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer,” *Am J Surg*, vol. 141, pp. 586–589, May 1981.
- [16] R. Goslin, G. Steele, N. Zamcheck, R. Mayer, and J. MacIntyre, “Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum,” *Dis Colon Rectum*, vol. 25, pp. 749–754, Nov-Dec 1982.
- [17] L. B. Saltz, J. V. Cox, C. Blanke, L. S. Rosen, L. Fehrenbacher, M. J. Moore, J. A. Maroun, S. P. Ackland, P. K. Locker, N. Pirotta, G. L. Elfring, and L. L. Miller, “Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. irinotecan study group,” *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 905–914, Sep 2000.
- [18] T. Kato, K. Yasui, T. Hirai, Y. Kanemitsu, T. Mori, K. Sugihara, H. Mochizuki, and J. Yamamoto, “Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions,” *Dis Colon Rectum*, vol. 46, pp. 22–31, Oct 2003.
- [19] Y. Fong, A. M. Cohen, J. G. Fortner, W. E. Enker, A. D. Turnbull, D. G. Coit, A. M. Marrero, M. Prasad, L. H. Blumgart, and M. F. Brennan, “Liver resection for colorectal metastases,” *J Clin Oncol*, vol. 15, pp. 938–946, Mar 1997.

- [20] B. Nordlinger, M. A. Quilichini, R. Parc, L. Hannoun, E. Delva, and C. Huguet, "Hepatic resection for colorectal liver metastases. influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients," *Ann Surg*, vol. 205, pp. 256–263, Mar 1987.
- [21] J. Scheele, A. Altendorf-Hofmann, T. Grube, W. Hohenberger, R. Stangl, and K. Schmidt, "[resection of colorectal liver metastases. what prognostic factors determine patient selection?]," *Chirurg*, vol. 72, pp. 547–560, May 2001.
- [22] S. Limmer, E. Oevermann, C. Killaitis, P. Kujath, M. Hoffmann, and H. P. Bruch, "Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer," *Langenbecks Arch Surg*, vol. 395, pp. 1129–1138, Nov 2010.
- [23] Y. Fong, J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan, and L. H. Blumgart, "Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases," *Ann Surg*, vol. 230, pp. 309–318, Sep 1999.
- [24] R. Konopke, S. Kersting, M. Distler, J. Dietrich, J. Gastmeier, A. Heller, E. Kulisch, and H. D. Saeger, "Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases," *Liver Int*, vol. 29, pp. 89–102, Jan 2009.
- [25] D. Gomez and I. C. Cameron, "Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise?," *HPB (Oxford)*, vol. 12, pp. 227–238, May 2010.
- [26] J. Lendoire, G. Raffin, F. Duek, P. Barros Schelotto, C. Quarin, V. Garay, L. Gil, and O. Inventarza, "[study of prognostic factors in the hepatectomy for metastases of colorectal carcinoma—analysis of two scores]," *Acta Gastroenterol Latinoam*, vol. 41, pp. 96–103, Jun 2011.
- [27] A. Ivanecz, S. Potrc, M. Horvat, T. Jagric, and E. Gadzijev, "The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases," *Hepatogastroenterology*, vol. 56, pp. 1452–1458, Sep-Oct 2009.
- [28] F. Feroci and Y. Fong, "Use of clinical score to stage and predict outcome of hepatic resection of metastatic colorectal cancer," *J Surg Oncol*, vol. 102, pp. 914–921, Dec 2010.
- [29] J. Scheele, R. Stangl, A. Altendorf-Hofmann, and F. P. Gall, "Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries," *Surgery*, vol. 110, pp. 13–29, Jul 1991.
- [30] C. Wittekind, *TNM - Klassifikation maligner Tumoren / UICC. Hrsg. und übers. von Christian Wittekind*. <http://d-nb.info/964510812>: Wittekind, Christian, 6. auflage ed., 2003.
- [31] G. J. Poston, R. Adam, S. Alberts, S. Curley, J. Figueras, D. Haller, F. Kunstlinger, G. Mentha, B. Nordlinger, Y. Patt, J. Primrose, M. Roh, P. Rougier, T. Ruers, H. J. Schmoll, C. Valls, N. J.

- Vauthey, M. Cornelis, and J. P. Kahan, "Oncosurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 7125–7134, Oct 2005.
- [32] E. K. Abdalla, J. N. Vauthey, L. M. Ellis, V. Ellis, R. Pollock, K. R. Broglio, K. Hess, and S. A. Curley, "Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases," *Ann Surg*, vol. 239, pp. 818–825, Jun 2004.
- [33] A. Brouquet, M. J. Overman, S. Kopetz, D. M. Maru, E. M. Loyer, A. Andreou, A. Cooper, S. A. Curley, C. R. Garrett, E. K. Abdalla, and J. N. Vauthey, "Is resection of colorectal liver metastases after a second-line chemotherapy regimen justified?," *Cancer*, Mar 2011.
- [34] M. J. Heslin, H. Medina-Franco, M. Parker, S. M. Vickers, J. Aldrete, and M. M. Urist, "Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival," *Arch Surg*, vol. 136, pp. 318–323, Mar 2001.
- [35] T. Helmberger, N. Holzkecht, U. Schöpf, C. Kulinna, H. Rau, A. Stäbler, and M. Reiser, "[radio-frequency ablation of liver metastases. technique and initial results]," *Radiologe*, vol. 41, pp. 69–76, Jan 2001.
- [36] A. Baggiani, A. M. Ierardi, B. Caspani, F. Motta, D. Toniolo, P. Belloni, E. Setola, E. Campagnoli, S. Tempini, R. Crocchiolo, M. Bregni, and L. Belli, "Hypoxic liver perfusion with mitomycin-c for treating multifocal metastases and unresectable primary tumours: a single-centre series of 42 patients," *Radiol Med*, Sep 2011.
- [37] L. Lim, P. Gibbs, D. Yip, J. D. Shapiro, R. Dowling, D. Smith, A. Little, W. Bailey, and M. Liechtenstein, "A prospective evaluation of treatment with selective internal radiation therapy (sir-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-fu based chemotherapy," *BMC Cancer*, vol. 5, pp. 132–132, 2005.
- [38] R. Mancini, L. Carpanese, R. Sciuto, G. Pizzi, R. Golfieri, L. Giampalma, A. Cappelli, M. C. Galaverni, A. Blotta, F. Fiore, F. Izzo, S. Lastoria, A. Mastro, M. Di Marzo, P. P. Cagol, D. Gasparini, O. Geatti, S. Bacchetti, E. Pasqual, M. Zeuli, G. Paoletti, C. Garufi, M. Cosimelli, and Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology, "A multicentric phase ii clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium sir-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates," *In Vivo*, vol. 20, pp. 711–714, Nov-Dec 2006.
- [39] J. S. Welsh, A. S. Kennedy, and B. Thomadsen, "Selective internal radiation therapy (sirt) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 2 Suppl, pp. 62–73, 2006.

- [40] E. K. Abdalla, A. Denys, P. Chevalier, R. A. Nemr, and J. N. Vauthey, "Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery," *Surgery*, vol. 135, pp. 404–410, Apr 2004.
- [41] O. Farges, J. Belghiti, R. Kianmanesh, J. M. Regimbeau, R. Santoro, V. Vilgrain, A. Denys, and A. Sauvanet, "Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial," *Ann Surg*, vol. 237, pp. 208–217, Feb 2003.
- [42] D. C. Madoff, M. E. Hicks, E. K. Abdalla, J. S. Morris, and J. N. Vauthey, "Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness—study in 26 patients," *Radiology*, vol. 227, pp. 251–260, Apr 2003.
- [43] J. N. Vauthey, A. Chaoui, K. A. Do, M. M. Bilimoria, M. J. Fenstermacher, C. Charnsangavej, M. Hicks, G. Alsfasser, G. Lauwers, I. F. Hawkins, and J. Caridi, "Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations," *Surgery*, vol. 127, pp. 512–519, May 2000.
- [44] T. Aloia, M. Sebah, M. Plasse, V. Karam, F. Lévi, S. Giacchetti, D. Azoulay, H. Bismuth, D. Castaing, and R. Adam, "Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases," *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 4983–4990, Nov 2006.
- [45] J. N. Vauthey, T. M. Pawlik, D. Ribero, T. T. Wu, D. Zorzi, P. M. Hoff, H. Q. Xiong, C. Eng, G. Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, M. Risio, A. Muratore, L. Capussotti, S. A. Curley, and E. K. Abdalla, "Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases," *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 2065–2072, May 2006.
- [46] H. Sorbye, M. Mauer, T. Gruenberger, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. O. Bechstein, J. N. Primrose, E. T. Walpole, M. Finch-Jones, D. Jaeck, D. Mirza, R. W. Parks, L. Collette, E. Van Cutsem, W. Scheithauer, M. P. Lutz, B. Nordlinger, EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK (CRUK), Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), "Predictive factors for the benefit of perioperative folfox for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (eortc intergroup trial 40983)," *Ann Surg*, vol. 255, pp. 534–539, Mar 2012.
- [47] J. Yamamoto, T. Kosuge, K. Shimada, S. Yamasaki, Y. Moriya, and K. Sugihara, "Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases," *Am J Surg*, vol. 178, pp. 275–281, Oct 1999.

- [48] K. Tanaka, H. Shimada, M. Ohta, S. Togo, S. Saitou, S. Yamaguchi, I. Endo, and H. Sekido, "Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer," *World J Surg*, vol. 28, pp. 482–487, May 2004.
- [49] G. Sugawara, M. Isogai, Y. Kaneoka, M. Suzuki, and A. Yamaguchi, "Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases," *Surg Today*, vol. 35, no. 4, pp. 282–289, 2005.
- [50] I. M. Shaw, M. Rees, F. K. Welsh, S. Bygrave, and T. G. John, "Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival," *Br J Surg*, vol. 93, pp. 457–464, Apr 2006.
- [51] H. Petrowsky, M. Gonen, W. Jarnagin, M. Lorenz, R. DeMatteo, S. Heinrich, A. Encke, L. Blumgart, and Y. Fong, "Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis," *Ann Surg*, vol. 235, pp. 863–871, Jun 2002.
- [52] A. Ahmad, S. L. Chen, and A. J. Bilchik, "Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases," *Arch Surg*, vol. 142, pp. 526–531, Jun 2007.
- [53] R. Adam, G. Pascal, D. Azoulay, K. Tanaka, D. Castaing, and H. Bismuth, "Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy," *Ann Surg*, vol. 238, pp. 871–883, Dec 2003.
- [54] A. Figueredo, R. B. Rumble, J. Maroun, C. C. Earle, B. Cummings, R. McLeod, L. Zuraw, C. Zwaal, and Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care, "Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline," *BMC Cancer*, vol. 3, pp. 26–26, Oct 2003.
- [55] M. Jeffery, B. E. Hickey, and P. N. Hider, "Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1, no. 1, 2007.
- [56] A. G. Renehan, M. Egger, M. P. Saunders, and S. T. O'Dwyer, "Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials," *BMJ*, vol. 324, pp. 813–813, Apr 2002.
- [57] R. H. Fletcher, "Carcinoembryonic antigen," *Ann Intern Med*, vol. 104, pp. 66–73, Jan 1986.
- [58] C. G. Moertel, T. R. Fleming, J. S. Macdonald, D. G. Haller, J. A. Laurie, and C. Tangen, "An evaluation of the carcinoembryonic antigen (cea) test for monitoring patients with resected colon cancer," *JAMA*, vol. 270, pp. 943–947, Aug 1993.

- [59] C. G. Moertel, T. R. Fleming, J. S. Macdonald, D. G. Haller, J. A. Laurie, C. M. Tangen, J. S. Ungerleider, W. A. Emerson, D. C. Tormey, J. H. Glick, M. H. Veeder, and J. A. Mailliard, "Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage iii colon carcinoma: a final report," *Ann Intern Med*, vol. 122, pp. 321–326, Mar 1995.
- [60] F. Safi and H. G. Beyer, "The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma," *Cancer Detect Prev*, vol. 17, no. 3, pp. 417–424, 1993.
- [61] L. Spelt, B. Andersson, J. Nilsson, and R. Andersson, "Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review," *Eur J Surg Oncol*, vol. 38, pp. 16–24, Jan 2012.
- [62] A. Holm, E. Bradley, and J. S. Aldrete, "Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. morbidity, mortality, and pattern of recurrence," *Ann Surg*, vol. 209, pp. 428–434, Apr 1989.
- [63] C. R. Hill, R. B. Chagpar, G. G. Callender, R. E. Brown, J. E. Gilbert, R. C. Martin, K. M. McMasters, and C. R. Scoggins, "recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: development of a model that predicts patterns of recurrence and survival," *Ann Surg Oncol*, vol. 19, pp. 139–144, Jan 2012.
- [64] G. H. Ballantyne and J. Quin, "Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer," *Cancer*, vol. 71, pp. 4252–4266, Jun 1993.
- [65] C. B. Rosen, D. M. Nagorney, H. F. Taswell, S. L. Helgeson, D. M. Ilstrup, J. A. van Heerden, and M. A. Adson, "Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma," *Ann Surg*, vol. 216, pp. 493–504, Oct 1992.
- [66] M. Hayashi, Y. Inoue, K. Komeda, T. Shimizu, M. Asakuma, F. Hirokawa, Y. Miyamoto, J. Okuda, A. Takeshita, Y. Shibayama, and N. Tanigawa, "Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis," *BMC Surg*, vol. 10, pp. 27–27, 2010.
- [67] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, "[survival analysis: properties and kaplan-meier method]," *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 132 Suppl 1, pp. 36–38, 2007.
- [68] P. Grabowski, B. Mann, U. Mansmann, N. Lövin, H. D. Foss, G. Berger, H. Scherübl, E. O. Riecken, H. J. Buhr, and C. Hanski, "Expression of sialyl-le(x) antigen defined by mab am-3 is an independent prognostic marker in colorectal carcinoma patients," *Int J Cancer*, vol. 88, pp. 281–286, Oct 2000.
- [69] N. MJ, *Advanced Statistical Procedures Companion*. Prentice Hall Inc. in Upper Saddle River, 1st edition, p.152ff ed., 2008.

- [70] H. D. Fleming TR, *Counting Processes and Survival Analysis*. John Wiley u. Sons Inc in Indianapolis, 1st edition, p. 163ff ed., 1991.
- [71] M. M. Klein JP, *Survival Analysis - Techniques for Censored and Truncated Data*. Klein JP, Moeschberger ML, 2nd edition, p. 333ff ed., 2003.
- [72] F. T. Therneau TM, Grambsch PM, *Martingale-based residuals for survival models.*, vol. 77 (1), p. 147-160. Therneau TM, Grambsch PM, Fleming TR, 1990.
- [73] H. J. Sachs L, *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R*. Springer-Verlag in Berlin, 12th edition, p. 630ff ed., 2006.
- [74] M. Lise, S. Bacchetti, P. Da Pian, D. Nitti, and P. Pilati, "Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis," *World J Surg*, vol. 25, pp. 638–644, May 2001.
- [75] B. Kavlakoglu, I. Ustun, O. Oksuz, R. Pekcici, S. Ergocen, and S. Oral, "Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution," *Arch Iran Med*, vol. 14, pp. 120–125, Mar 2011.
- [76] S. R. Bramhall, U. Gur, C. Coldham, B. K. Gunson, A. D. Mayer, P. McMaster, D. Candinas, J. A. Buckels, and D. F. Mirza, "Liver resection for colorectal metastases," *Ann R Coll Surg Engl*, vol. 85, pp. 334–339, Sep 2003.
- [77] K. Tanaka, H. Shimada, M. Ueda, K. Matsuo, I. Endo, and S. Togo, "Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases," *Surgery*, vol. 143, pp. 259–270, Feb 2008.
- [78] G. Nuzzo, F. Giuliani, F. Ardito, M. Vellone, I. Giovannini, B. Federico, and F. M. Vecchio, "Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience," *Surgery*, vol. 143, pp. 384–393, Mar 2008.
- [79] T. M. Pawlik, C. R. Scoggins, D. Zorzi, E. K. Abdalla, A. Andres, C. Eng, S. A. Curley, E. M. Loyer, A. Muratore, G. Mentha, L. Capussotti, and J. N. Vauthey, "Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases," *Ann Surg*, vol. 241, pp. 715–722, May 2005.
- [80] C. J. Wray, A. M. Lowy, J. B. Mathews, S. Park, K. A. Choe, D. W. Hanto, L. E. James, D. A. Soldano, and S. A. Ahmad, "The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases," *Ann Surg Oncol*, vol. 12, pp. 374–380, May 2005.
- [81] Z. Z. Hamady, I. C. Cameron, J. Wyatt, R. K. Prasad, G. J. Toogood, and J. P. Lodge, "Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule," *Eur J Surg Oncol*, vol. 32, pp. 557–563, Jun 2006.

- [82] W. S. Lee, M. J. Kim, S. H. Yun, H. K. Chun, W. Y. Lee, S. J. Kim, S. H. Choi, J. S. Heo, J. W. Joh, and Y. I. Kim, "Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis," *Langenbecks Arch Surg*, vol. 393, pp. 13–19, Jan 2008.
- [83] H. Ueno, H. Mochizuki, K. Hatsuse, K. Hase, and T. Yamamoto, "Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases," *Ann Surg*, vol. 231, pp. 59–66, Jan 2000.
- [84] T. J. Gayowski, S. Iwatsuki, J. R. Madariaga, R. Selby, S. Todo, W. Irish, and T. E. Starzl, "Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors," *Surgery*, vol. 116, pp. 703–710, Oct 1994.
- [85] B. Nordlinger, M. Guiguet, J. C. Vaillant, P. Balladur, K. Boudjema, P. Bachellier, and D. Jaeck, "Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. association française de chirurgie," *Cancer*, vol. 77, pp. 1254–1262, Apr 1996.
- [86] R. L. Jamison, J. H. Donohue, D. M. Nagorney, C. B. Rosen, W. S. Harmsen, and D. M. Ilstrup, "Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients," *Arch Surg*, vol. 132, pp. 505–510, May 1997.
- [87] L. T. Jenkins, K. W. Millikan, S. D. Bines, E. D. Staren, and A. Doolas, "Hepatic resection for metastatic colorectal cancer," *Am Surg*, vol. 63, pp. 605–610, Jul 1997.
- [88] M. A. Choti, J. V. Sitzmann, M. F. Tiburi, W. Sumetchotimetha, R. Rangsin, R. D. Schulick, K. D. Lillemoe, C. J. Yeo, and J. L. Cameron, "Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases," *Ann Surg*, vol. 235, pp. 759–766, Jun 2002.
- [89] G. Ercolani, G. L. Grazi, M. Ravaioli, M. Cescon, A. Gardini, G. Varotti, M. Del Gaudio, B. Nardo, and A. Cavallari, "Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival," *Arch Surg*, vol. 137, pp. 1187–1192, Oct 2002.
- [90] M. Schindl, S. J. Wigmore, E. J. Currie, F. Laengle, and O. J. Garden, "Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation," *Arch Surg*, vol. 140, pp. 183–189, Feb 2005.
- [91] H. Z. Malik, K. R. Prasad, K. J. Halazun, A. Aldoori, A. Al-Mukhtar, D. Gomez, J. P. Lodge, and G. J. Toogood, "Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases," *Ann Surg*, vol. 246, pp. 806–814, Nov 2007.

- [92] S. Zakaria, J. H. Donohue, F. G. Que, M. B. Farnell, C. D. Schleck, D. M. Ilstrup, and D. M. Nagorney, "Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?," *Ann Surg*, vol. 246, pp. 183–191, Aug 2007.
- [93] M. Rees, P. P. Tekkis, F. K. Welsh, T. O'Rourke, and T. G. John, "Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients," *Ann Surg*, vol. 247, pp. 125–135, Jan 2008.
- [94] H. Nathan, M. C. de Jong, C. Pulitano, D. Ribero, J. Strub, G. Mentha, J. F. Gigot, R. D. Schulick, M. A. Choti, L. Aldrighetti, L. Capussotti, and T. M. Pawlik, "Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients," *J Am Coll Surg*, vol. 210, pp. 755–764, May 2010.
- [95] C. Reissfelder, N. N. Rahbari, M. Koch, A. Ulrich, I. Pfeilschifter, A. Waltert, S. A. Müller, P. Schemmer, M. W. Büchler, and J. Weitz, "Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases," *Ann Surg Oncol*, vol. 16, pp. 3279–3288, Dec 2009.
- [96] S. Iwatsuki, I. Dvorchik, J. R. Madariaga, J. W. Marsh, F. Dodson, A. C. Bonham, D. A. Geller, T. J. Gayowski, J. J. Fung, and T. E. Starzl, "Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system," *J Am Coll Surg*, vol. 189, pp. 291–299, Sep 1999.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ernst Klar

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen
Klinik der Universität Rostock

Herrn Dr. med. Leif Schiffmann

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen
Klinik der Universität Rostock

Herrn Dr. rer. nat. Michael Linnebacher

Forschungsgruppe Molekulare Onkologie und Immuntherapie am Biomedizinischen Forschungs-
zentrum der Universität Rostock

Herrn Prof. Dr.-Ing. Günter Kundt und Frau Dipl.-Math. Helga Krentz

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock

Dres. med. Seval und Fabian Schwarz

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums Kaufbeuren der
Kliniken Ostallgäu-Kaufbeuren

Meiner Familie, insbesondere Raphael und Bjarne Meinel

Thesen

1. Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland und die zweithäufigste Ursache eines Tumortods.
2. Nicht der Primärtumor sondern die Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms bestimmen die Überlebensdauer.
3. Aufgrund der portalvenösen Drainage des Gastrointestinaltraktes metastasiert das kolorektale Karzinom am häufigsten in die Leber.
4. Die R0-Resektion der kolorektalen Lebermetastasen ist bisher die einzige kurative Therapie.
5. Alle primär operablen Lebermetastasen sollten reseziert werden. Ohne Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit weniger als 24 Monate.
6. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren rasant gebessert.
7. Die Definition der Resektabilität wandelt sich aufgrund neuer Behandlungsmethoden, beispielsweise bei Entwicklung neuer zytotoxischer Substanzen oder zielgerichteter Antikörper.

8. Patienten mit primär nicht resektablen Metastasen sollten durch Remissionsinduktion einer Operation zugeführt werden.
9. Der Entscheidungsprozess, dem Patienten die beste Behandlung zukommen zu lassen ist sehr komplex. Die Entscheidung sollte in einem interdisziplinären Team im Rahmen einer Tumorkonferenz diskutiert werden.
10. Prognostische Faktoren, die Patienten identifizieren, die von einer Operation profitieren, können bei der Festlegung der optimalen Therapie eine enorme Hilfestellung sein.
11. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde das onkologische Langzeitergebnis einer ausgedehnten Leberresektion bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom am eigenen Patientengut anhand ausgewählter Erfolgsparameter retrospektiv analysiert.
12. In der Literatur wurden bereits mehrere Prognose-Scores vorgestellt. Zur Orientierung empfohlen wird bisher nur der Fong-Score.
13. Unabhängig von Patientenfaktoren und der Morphologie der Metastasen sollte die Möglichkeit einer Resektion in Erwägung gezogen werden, wenn nötig nach präoperativer Therapie.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbstständig ohne fremde Hilfe verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche deutlich kenntlich gemacht.

Dresden, den 31. Juli 2013

Meike Meinel