UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. Björn Nashan FACS, FRCSC, FEBS

Chirurgisch-onkologische Therapie kolorektaler Lebermetastasen im Wandel der Zeit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Gesine Rodeck

aus Hannover

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.12.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Björn Nashan

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Henning Wege

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tim Strate

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 6

1.1 Kolorektales Karzinom 6

1.1.1 Geschichte des kolorektalen Karzinoms 6

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese 6

1.1.3 Staging und Klassifikation 7

1.1.4 Therapie 10

1.1.5 Prognose 11

1.2 Kolorektale Lebermetastasen 12

1.2.1 Risiko-Gruppe 13

1.2.2 Therapie 13

1.2.3 Prognose 15

1.3 Ziel der Arbeit 18

2. Material und Methoden 19

2.1 Patienten 19

2.2 Methoden 19

2.3. Statistische Analyse 21

3. Ergebnisse 23

3.1 Patientenkollektiv 23

3.1.1 TNM-Klassifizierung / UICC-Stadium 25

3.1.2 Lebermetastasenanzahl und -größe 28

3.2 Chirurgische Therapie 31

3.2.1 Hemihepatektomie und PVE 32

3.2.2 Exploration 33

3.2.3 Operationsumfang 33
3.3 Chemotherapie 37
3.3.1 Präoperative Chemotherapie 40
3.3.2 Postoperative Chemotherapie 42
3.4 Rekurrente Metastasen 42
3.4.1 Rekurrente Lebermetastasen 43
3.4.2 Therapie und Verlauf bei mehrfach operierten Patienten 48
3.6 Coxregressionsanalyse 50
3.6.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse 50
3.6.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse 53
3.7 Modifizierter Fong-Score 54
3.8 Follow Up 55
4. Diskussion 56
4.1 Patientenkollektiv 56
4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung 56
4.1.2 Tumor- / Metastasencharakteristik 57
4.2 Chirurgische Therapie 60
4.3 Chemotherapie 63
4.4 Rezidivauftreten 66
4.5 Prognose-Scores 68
4.6 Ausblick 69
5. Zusammenfassung 70
6. Anhang 72
6.1. Antwortschreiben 72
7. Abkürzungsverzeichnis 73

8. Literaturverzeichnis 75

9. Danksagung 93

10. Lebenslauf 94

11. Eidesstattliche Versicherung 96

1. Einleitung

1.1 Kolorektales Karzinom

1.1.1 Geschichte des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom wurde erstmals im Jahr 1824 von Scotty beschrieben. Es folgten weitere Beschreibungen von Cruveilhier, Virchow, Lancereaux, Ruepp (1895) und Bovis (1901). Mit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die diagnostischen Möglichkeiten durch die Entdeckung der Röntgendiagnostik weiter entwickelt. Als therapeutischen Ansatz gab es lange Zeit nur die operative Anlage eines Anus praeter naturalis. Im Jahr 1883 vollzog Reybard die erste Kolektomie. Dieses Therapieverfahren setzte sich in den kommenden Jahren immer weiter durch. Die erste Leberresektion bei einer Metastase wurde 1886 von Luis durchgeführt, der Patient verstarb jedoch innerhalb weniger Stunden am Blutverlust. Die erste erfolgreiche Resektion einer Lebermetastase erfolgte 1888. Kousnetzoff und Pensky beschrieben 1896 die „Naht-Bruch-Technik“, welche eine Kompression der Gefäße während der Durchtrennung des Parenchyms erlaubt. Das auch heute noch zur Unterbindung der Blutzufuhr angewandte Pringle-Manöver wurde 1908 entwickelt. 1940 wurden die ersten Operationen durchgeführt, in denen der Primärtumor und die Metastasen gleichzeitig entfernt wurden [9, 10]. Heidelberger et al. gelang 1957 die Synthese von 5-Floururacil und der Nachweis einer wachstumshemmenden Wirkung auf Tumorzellen. In den darauffolgenden Jahren etablierte sich 5-Floururacil in der chemotherapeutischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms [46, 82].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus.

Es sind im Wesentlichen drei pathophysiologische Wege zur Entstehung des kolorektalen Karzinoms beschrieben. In 60-70% der „Chromosomeninstabilitäts-Pathway“ (CIN), in 15-20% der Fälle der „Mikrosatelliteninstabilitäts-Pathway“ (MIS) und in den übrigen Fällen der „CpG island methylator phenotype“ (CIMP), bei dem es

zur Hypermethylierung der CpG Inseln kommt [77, 92, 99]. Patienten mit einem CIN-Tumor haben eine schlechtere Prognose als mit einem MSI-Tumor [56, 92, 99].

Man geht davon aus, dass es durch Genmutationen zur Bildung von Polypen und benignen Adenomen kommt. Weitere Mutationen wie z.B. am K-Ras-Protein und Methylierungsveränderungen führen zu einem unkontrollierten Zellwachstum und somit zur Karzinomentstehung [105].

Ungefähr 25% der Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf, wobei nur bei 5-6% nachgewiesene hereditäre Mutationen zu Grunde liegen. Bei den anderen 20% wird eine unterschiedliche Penetranz der genetischen Information in Abhängigkeit von Umweltfaktoren angenommen (Epigenetik). Die Inzidenz von Immigranten aus Ländern mit einer niedrigen Inzidenzrate passt sich innerhalb kurzer Zeit dem Inzidenzlevel ihres Aufenthaltslandes an [123]. Zusätzlich tragen eine Vielzahl von Risikofaktoren aus unterschiedlichen Bereichen zur Entstehung des kolorektalen Karzinoms bei.

1.1.3 Staging und Klassifikation

Nach der initialen Diagnose müssen weitere Untersuchungen folgen, um das Ausmaß der Erkrankung abschätzen und somit Therapiemöglichkeiten und Prognose abwägen zu können. Üblicherweise werden neben einer Koloskopie, eine Abdomensonographie sowie ein Röntgen-Thorax und ggf. ein CT-Thorax und ein CT-Abdomen durchgeführt. Auf diese Weise kann die Ausbreitung des Tumors auch außerhalb des Kolon dargestellt werden. Zudem können der Befall von Lymphknoten und -gefäßen wie auch Fernmetastasen beispielsweise in Leber oder Lunge lokalisiert werden [48, 50, 85].

Zusätzlich wird eine intraoperative Inspektion und Palpation der Leber empfohlen, da besonders subseröse Lebermetastasen in präoperativen Bildgebungen nicht sicher dargestellt werden können [103].

Eine einheitliche Klassifizierung bzw. Stadieneinteilung ist für die Beurteilung und Interpretation histopathologischer Befunde und für die daraus folgenden Therapieentscheidungen von großer Wichtigkeit. Zudem können prognostische Aussagen getroffen werden und es ist möglich, Patientenkollektive z.B. in Bezug auf Behandlungsergebnisse zu vergleichen.

Es gilt die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer, 7. Auflage). Sie beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors (T), die Lymphknotenmetstasen (N) und die Fernmetastasen (M).

TNM-Klassifikation [25, 117]

TX	=	Primärtumor nicht beurteilbar
Tis	=	Carcinoma in situ
T1	=	Tumor infiltriert die Submucosa
T2	=	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	=	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritoneales perikolisches, -rektales Fettgewebe
T4a	=	Tumor perforiert in das viszerale Peritoneum
T4b	=	Tumor perforiert direkt in andere Organe bzw. Strukturen

NX	=	nicht beurteilbar
N0	=	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	=	Metastasen in 1 perikolischen, -rektalen Lymphknoten
N1b	=	Metastasen in 2 oder 3 perikolischen, -rektalen Lymphknoten
N2a	=	Metastasen in 4 oder 6 perikolischen, -rektalen Lymphknoten
N2b	=	Metastasen in 7 oder mehr perikolischen, -rektalen Lymphknoten

Mx	=	nicht beurteilbar
M0	=	kein Fernmetastasen
M1	=	Fernmetastasen
M1a	=	Fernmetastasen in einem anderen Organ
M1b	=	Fernmetastasen in mehr als einem anderen Organ oder im Peritoneum

Ob eine vollständige Tumorentfernung gelungen ist oder nicht, wird mit der R-Klassifikation angegeben, wobei “R“ den Residualtumor bezeichnet. Weiterhin kann der Tumor histologisch in verschiedene Differenzierungsstufen (Grading) eingeteilt werden [23].

R - Klassifikation

RX = nicht beurteilbar

R0 = keine Tumoranteile nachweisbar

R1 = mikroskopisch nachweisbare Tumoranteile

R2 = makroskopisch nachweisbare Tumoranteile

Grading

G1 = hoch differenziert

G2 = mäßig differenziert

G3 = niedrig differenziert

Die Stadieneinteilung nach UICC hat sich gegenüber den Stadien nach Dukes durchgesetzt [23, 41].

TNM Stadium nach UICC	
Stadium 0	Tis; N0; M0
Stadium I	T1-2; N0; M0
Stadium II Stadium IIA Stadium IIB	T3-4; N0; M0 T3; N0 T4; N0

Stadium III Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC	T1-4; N1–2; M0 T1-2; N1 T3-4; N1 T1-4; N2; M0
Stadium IV	T1-4; N0-2; M1

Tab. 1 UICC - Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (6. Auflage)

1.1.4 Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms ist es, den tumortragenden Darmabschnitt vollständig zu entfernen. Das Ausmaß der Darmresektion ist abhängig von den versorgenden Gefäßen und dem dadurch definierten Lymphabflussgebiet, da kolorektale Karzinome vorwiegend in die regionären Lymphknoten metastasieren. Eine chirurgische Therapie mit kurativer Intention ist durch eine radikale Resektion mit En-Bloc-Lymphknotendissektion zu erreichen. Ein Mindestabstand von 5 cm ausgehend vom Tumorrand sollte eingehalten werden. Eine multiviszerale Resektion (En-Bloc Resektion der befallenen Organe) sollte angestrebt werden, wenn makroskopisch nicht sicher erkennbar ist, ob eine Infiltration der Nachbarorgane vorliegt. Schnellschnittuntersuchungen und Biopsien sollten in dieser Situation aufgrund der Gefahr der Tumorzelldissemination nicht durchgeführt werden [84, 89, 103].

Neben der operativen Entfernung der Metastasen bzw. des Primärtumors, hat sich die Chemotherapie im Rahmen der Behandlung etabliert. Grundsätzlich werden drei verschiedene Arten von Chemotherapie unterschieden, welche in zeitlichem Zusammenhang mit der Operation stehen. Eine adjuvante Therapie ist eine Behandlung, die nach einer Tumorresektion eingeleitet wird. Dadurch sollen sogenannte Mikrometastasen bekämpft und das Risiko eines Rezidivauftretens minimiert werden. Eine neoadjuvante Therapie wird mit der Absicht des „Downsizing“ durchgeführt. Primär nicht resektable Metastasen sollen verkleinert werden, um eine sekundäre

Resektion zu ermöglichen. Wenn ein kurativer Therapieansatz chirurgisch nicht möglich erscheint, wird eine palliative Therapie angestrebt.

Es gibt verschiedene Wirkstoffe, welche oft kombiniert werden, um ein besseres Therapieergebnis zu erzielen. Über 40 Jahre lang galt 5-Fluoruracil (5-FU) als Hauptbestandteil der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Um 1990 zeigte sich ein besseres Ansprechen auf eine Kombination aus 5-FU und Leukovorin (LV). Weitere 10 Jahre später erwies sich eine Dreifachkombination aus 5-FU, LV und Oxaliplatin bzw. Irinotecan als vielversprechend [36, 54, 74]. Heute sind diese Dreifachkombinationen (FOLFOX bzw. FOLFIRI) fest etabliert. Ein möglicher Benefit einer zusätzlichen Biologicalgabe (Bevacizumab / Cetuximab) wird diskutiert.

Laut der S3-Leitlinie „kolorektales Karzinom“ wird eine Oxaliplatin-haltige adjuvante Chemotherapie ab UICC Stadium III empfohlen. In mehreren Studien konnte ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben festgestellt werden [38]. Bei UICC Stadium II sollte in Risikosituationen wie z.B. bei T4-Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Die Indikation zu einer neoadjuvanten Radio- / Chemotherapie wird bei Rektumkarzinomen (UICC Stadium II-III) empfohlen [103].

1.1.5 Prognose

Es wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt, um Prognosen bzgl. der Überlebensraten von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu erstellen. Auch im Hinblick auf das Stadium des Primärtumors lassen sich prognostische Aussagen treffen. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit zunehmendem Tumorstadium stetig ab (Tab. 2) [23].

TNM Stadium nach UICC	5-JÜR (%)
Stadium 0 (Tis; N0; M0)	> 90
Stadium I (T1, T2; N0; M0)	80 - 85
Stadium II (T3, T4; N0; M0)	70 - 75
Stadium III (T2; N1–3; M0) Stadium III (T3; N1–3; M0) Stadium III (T4; N1–3; M0)	70 - 75 50 - 65 25 - 45
Stadium IV (M1)	< 3

Tab. 2 Tumorstadium des Primärtumor nach UICC (5. Auflage) in Bezug zur 5-JÜR

1.2 Kolorektale Lebermetastasen

Kolorektale Karzinome können sowohl auf lymphatischem oder hämatogenem Weg als auch kontinuierlich oder transperitoneal metastasieren. 50-60% aller Patienten entwickeln Metastasen [121]. Neben regionalen Lymphknoten und der Lunge ist das am häufigsten betroffene Organ die Leber. Über 60% der Fernmetastasen sind hier zu finden [43, 76, 113, 125]. Karzinome im Bereich des distalen Rektums metastasieren aufgrund der venösen Versorgung primär in die Lunge. Etwa 20-25% der Patienten zeigen synchrone und 20-40% entwickeln im weiteren Verlauf metachrone Lebermetastasen. Synchrone Metastasen finden sich bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors [11, 60, 95]. 60-70% der Patienten entwickeln rekurrente Lebermetastasen, meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach erfolgter Resektion [60]. Ca. 80% aller Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen werden aus verschiedenen Gründen (siehe 1.2.2) zunächst als irresektabel eingestuft. Durch neoadjuvante Chemotherapie oder portalvenöse Embolisation können 10-20% der zuvor als irresektabel eingestuften Patienten mit kurativem Ansatz operativ behandelt werden [2, 95].

1.2.1 Risiko-Gruppe

Es wird ein Zusammenhang zwischen Mutationen bestimmter Genorte und dem Risiko kolorektale Metastasen zu entwickeln vermutet. Mutationen auf Chromosom 1, 7, 13,18 und 20 zeigten sich häufiger bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen als bei der Gruppe ohne Lebermetastasen. Von den Mutationen sind teilweise Genorte betroffen, die die Tumorprogression fördern sowie bestimmte Tumorsuppressor- oder Onkogene codieren [20, 29, 39]. Generell ist die derzeitige Studienlage jedoch nicht ausreichend, um konkrete und gezielte Therapievorschläge zu etablieren, von denen Patienten profitieren, die aufgrund ihrer genetischen Voraussetzungen ggf. ein erhöhtes Risiko besitzen, an kolorektalen Lebermetastasen zu erkranken.

1.2.2 Therapie

Grundsätzlich gilt die chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen als Goldstandard, da sie die einzige Möglichkeit mit kurativem Ansatz darstellt [66, 95].

Das Operationsverfahren ist abhängig von der Lokalisation und Ausbreitung des Primärtumors und der Metastasen [103]. Die Therapiestrategie ist abhängig von der Resektabilität der Metastasen. Aufgrund der Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten, sowohl was die Operationstechnik als auch die multimodalen Therapieansätze betrifft, haben sich die Resektabilitätskriterien in den letzten Jahrzehnten verändert. Lebermetastasen werden als primär resektabel angesehen, wenn

- eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist
- weniger als 70% des Parenchyms befallen sind bzw. 25-30% verbleibendes Lebergewebe nach erfolgter Metastasenresektion zu erwarten ist
- keine signifikante Vorschädigung des Leberparenchyms vorliegt
- alle Metastasen mit einem tumorfreien Resektionsrand entfernt werden können
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen

[95, 98, 116, 122]. Diese Kriterien sind als Richtlinie anzusehen und im Einzelfall kann abweichend entschieden werden. Es werden verschiedene Resektionstechniken unterschieden. Diese reichen von der einfachen Durchtrennung des Parenchyms mit den bloßen Fingern über den Einsatz spezieller Klemmen bis hin zu technisch komplexeren

Methoden wie Radiofrequenztherapie oder die Nutzung von Ultraschallenergie (z.B. CUSA). Des Weiteren gibt es mehrere Möglichkeiten den Blutverlust zu minimieren indem zu- und / oder abführende Gefäße abgeklemmt werden [9].

Die erstmals von Couinaud beschriebene anatomische Gliederung der Leber in acht Segmente und die Einbettung von Pfortader, Arterie und Gallangang in die Glisson-Kapsel hat bis heute nicht an Bedeutung verloren. Auf diese Weise ist es möglich, durch Abklemmen eines „Gefäßstranges“ die entsprechenden Segmente anhand der Farbveränderung zu identifizieren und gleichzeitig den intraoperativen Blutverlust zu minimieren [60, 65]. Die Metastasen können entlang der anatomischen Segmentgrenzen im Rahmen einer anatomischen Resektion entfernt werden oder im Rahmen einer atypischen Resektion, welche sich nicht an den gegebenen Segmentgrenzen orientiert. Im Falle eines ausgeprägten Metastasenbefalls kann eine Hemihepatektomie erforderlich werden, bei der entweder der linke (Segment 1-4) oder rechte Leberlappen (Segment 5-8) vollständig entfernt wird. Gegebenenfalls kann eine erweiterte Hemihepatektomie notwendig sein. Bei einer rechtsseitigen Hemihepatektomie wird der Großteil des Leberparenchyms entfernt. Eine solche Resektion sollte nur dann vorgenommen werden, wenn das zukünftige Restlebervolumen mindestens 20-25% des ursprünglichen Lebervolumens beträgt, um das Risiko einer postoperativen Dysfunktion zu minimieren [30, 61]. Durch eine portalvenöse Embolisation (PVE) wird eine Hypertrophie des verbleibenden Lebergewebes induziert und im Idealfall eine Resektabilität ermöglicht [4, 40]. Die Indikation zur PVE ist bei Patienten mit einer gesunden Leber gegeben, wenn das zu erwartende Restlebergewebe weniger als 20-25% des ursprünglichen Lebervolumens beträgt. Bei chemotherapeutischer Vorbehandlung oder Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung sollte ab einem erwarteten Restlebergewebe von 30 bzw. 40% über die Durchführung einer PVE diskutiert werden [3, 7, 30, 61]. Um eine ausreichende Hypertrophie des Gewebes zu erreichen, reicht eine Zeit von ca. 4 Wochen. Diese Zeitspanne verlängert sich auf 6-8 Wochen bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus [2]. Patienten mit vorbestehender Leberschädigung zeigen eine geminderte Hyperfiltration [120].

Bei Vorliegen von synchronen Lebermetastasen gibt es zwei operative Vorgehensweisen (einzeitige bzw. zweizeitige Operation). Im Rahmen der einzeitigen Operation werden der Primärtumor im Kolon und die Lebermetastasen in einem Schritt

operativ entfernt. Bei einem zweizeitigen Vorgehen wird in einer Operation der Primärtumor entfernt und in einer zweiten Operation die Lebermetastasen. Die mit der Operation verbundene Mortalität liegt bei 1-2% [58, 95].

Wie bei der chemotherapeutischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms werden bezüglich der Therapie der kolorektalen Lebermetastasen drei Arten von Chemotherapie unterschieden (siehe 1.1.4).

Bei primär resektablen bzw. kurativ resezierten Lebermetastasen gibt es aufgrund der limitierten Datenlage keine klare Empfehlung zur adjuvanten bzw. neoadjuvanten Chemotherapie. Insbesondere die Frage nach einer neoadjuvanten Therapie sollte diskutiert werden, da nahezu alle Chemotherapeutika eine nicht unerhebliche Schädigung des Lebergewebes mit sich bringen und die zukünftige Gabe von Chemotherapeutika bei Rekurrenz der Metastasen eingeschränkt wird [31]. Einige Analysen zeigen im Vergleich zur alleinigen Operation einen Trend zur Prognoseverbesserung bei Gabe einer adjuvanten Chemotherapie [80, 90, 93]. Bei primär irresektablen Lebermetastasen ist eine Empfehlung zur systemischen neoadjuvanten Chemotherapie gegeben. Es besteht die Möglichkeit durch ein „Downsizing“ eine sekundäre Resektabilität zu erreichen und so die Heilungschancen zu erhöhen [31, 103].

1.2.3 Prognose

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres Überlebensrate durch Resektion der Lebermetastasen auf 30-40% gesteigert wird [60, 98, 113]. Anerkannte und verbreitete Score-Systeme sind z.B. der Nordlinger-Score und der Fong-Score.

In die Untersuchungen, aus denen sich der Nordlinger-Score ableitet, waren 1568 Patienten eingeschlossen, welche in der Zeit von 1968-1990 an kolorektalen Lebermetastasen operiert worden sind. Für jeden aus einer univariaten Analyse als signifikant hervorgegangenen Risikofaktor wird ein Punkt vergeben. Es können maximal sieben Punkte vergeben werden, je ein Punkt für folgende Variablen:

- Alter > 60 Jahre
- Größe der Einzelmetastase > 5 cm

- Anzahl der Metastasen ≥ 4
- nodal positiver Primärtumor
- krankheitsfreies Intervall < 2 Jahre
- Ausbreitung des Primärtumors auf die Serosa
- Resektionsrand < 1 cm

Es lassen sich drei Risikogruppen einteilen und ihre 2-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit (2-JÜW) einschätzen (Tab. 3) [86].

Gruppe	**Punkte**	**2-JÜW in %**
low risk	0 - 2	79
intermediate risk	3 - 4	60
high risk	5 - 7	43

Tab. 3 Nordlinger-Score 2-JÜR

Für den Fong-Score wurden Daten von 1001 Patienten erhoben, die kolorektale Lebermetastasen aufwiesen, welche in der Zeit von 1985 bis 1998 chirurgisch therapiert worden sind. Die Kriterien der Punktevergabe ähneln denen des Nordlinger-Score.

- Anzahl der Metastasen > 1
- Größe der Einzelmetastase > 5 cm
- nodal positiver Primärtumor
- krankheitsfreies Intervall < 12 Monate
- CEA präoperativ > 200 ng/ml

Es zeigt sich, dass Patienten, die kein Kriterium erfüllen, eine maximale 5-Jahres-Überlebensrate von 60% aufweisen, Patienten, die alle 5 Kriterien aufweisen, haben nur eine 5-Jahres Überlebensrate von 14% (Tab. 4) [33].

Punkte	**Überlebenswahrscheinlichkeit nach Jahren in %**			
	1	**3**	**5**	**Monate** (Median)
0	93	72	60	74
1	91	66	44	51
2	89	60	40	47
3	86	42	20	33
4	70	38	25	30
5	71	27	14	22

Tab. 4 Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Fong-Score

Obwohl die beschriebenen Score-Systeme 1996 bzw. 1999 entwickelt wurden, und in den letzten Jahren Veränderungen bezüglich der Therapiestrategien eingetreten sind, hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass einige Faktoren immer noch einen hohen prädiktiven Stellenwert in Bezug auf die Prognose darstellen. So gelten beispielsweise Anzahl der Lebermetastasen, positiver Nodalbefund, Breite des Resektionsrandes und CEA-Level in mehreren Studien als wichtige prädiktive Faktoren [1, 33, 57, 121]. Umstritten sind jedoch Faktoren wie das zeitliche Auftreten und die Größe der Metastasen oder die Verteilung der Metastasen auf die Leberlappen (mono- oder bilobär) [1, 107]. In einer von Kanas et al. durchgeführten Metaanalyse wurde bei einem Vergleich zwischen Publikationen aus den Jahren 1999-2010 ersichtlich, dass in diesem

Zeitraum keine Veränderungen bezüglich des medianen Überlebens feststellbar sind [57]. Patienten, die keine Behandlung erfahren, haben eine mediane Lebenserwartung von 6-12 Monaten [33, 94, 124].

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das chirurgisch-onkologische Vorgehen im Rahmen der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen am UKE zu beschreiben und mit der internationalen Datenlage zu vergleichen. Es sollen Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den einzelnen Behandlungsgruppen herausgearbeitet werden. Auf diese Weise sollen eine Evaluation der Therapieergebnisse, die Beurteilung der Versorgungsqualität und des Outcomes und somit zukünftig möglichst eine Verbesserung der Therapie erreicht werden. Die Gruppeneinteilung erfolgt anhand des initialen Tumorstadiums, Metastasenauftretens (synchron / metachron), sowie der Metastasencharakteristik (Größe / Anzahl) und dem Operationsumfang (mono- / bilobär). Des Weiteren sollen prädiktive Faktoren erkannt und benannt werden, um prognostische Aussagen bezüglich des eventfreien Überlebens treffen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Das dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv umfasst Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2010 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf an kolorektalen Lebermetastasen operativ behandelt wurden.

2.2 Methoden

Die Daten wurden retrospektiv erhoben. Verwendet wurden die elektronischen Patientenakten in den EDV-Systemen Soarian und Ixserv sowie die Patientenakten in Papierform und das OP-Dokumentationsprogramm OpDis. Die Datenerfassung erfolgte mittels einer speziell angefertigten Datenmaske (Microsoft Access), in welcher sowohl allgemeine Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, aber auch genaue Angaben zu präoperativen Maßnahmen und dem operativen Vorgehen erfasst wurden. Erfasste Variablen:

- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Geburtsdatum
- OP-Datum (sowohl der Operation der Lebermetastasen wie auch der des Primärtumors)
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- pT
- pN
- R
- G
- M
- präoperative Chemotherapie
- Wirkstoffe FOLFOX (5-FU, LV, Oxaliplatin) - FOLFIRI (5-FU, LV, Irinotecan) - Bevacizumab – Cetuximab - Andere
- Zeitraum der Chemotherapie in Monaten
- PVE-Datum

- Metastasenauftreten (synchron - metachron - rekurrierend)
- primär resektabel (ja - nein - nicht bekannt)
- Lebermetastasengröße $\geq$ 5 cm
- Lebermetastasenanzahl $\geq$ 3
- Schnitt-Naht-Zeit
- Resektion (konventionell - laparoskopisch - Exploration)
- atypische Resektion (Segment 1-8)
- Resektion anatomisch (Segment 1-8)
- Hemihepatektomie (rechts - links - erweitert)
- Thermoablation
- Begleiteingriff Cholezystektomie
- Re-OP (Galleleck - Andere - Anzahl)

Die Variable „primär resektabel“ (ja / nein / nicht bekannt) wurde nicht mit in die Auswertung aufgenommen, da die Angaben durch die retrospektive Datenerhebung nicht eindeutig zu ermitteln waren. Ebenso wurde die Variable „Zeitraum Chemotherapie in Monaten“ in der Auswertung nicht berücksichtigt. In den meisten Fällen wurde der Zeitraum der Chemotherapie in Zyklen angegeben. Es lag jedoch keine übereinstimmende Definition über die Zykluslänge sowie die Zeitspanne zwischen den einzelnen Zyklen vor. Aus diesem Grund ist die Zeitangabe in Monaten nicht als aussagekräftig anzusehen. Die Grenzwerte bezüglich der Lebermetastasengröße und -anzahl wurden entsprechend bereits publizierter Einteilungen bei größer oder gleich 5 cm bzw. drei oder mehr Lebermetastasen gesetzt [33, 70, 79, 86, 97]. Die Variable „präoperative Chemotherapie“ wird untergliedert in adjuvante Chemotherapie für das Kolonkarzinom und neoadjuvante Chemotherapie für die Lebermetastasen. In die Gruppe der Biologicals zählen Bevacizumab und Cetuximab. Die aktuelle Situation bzw. das Follow Up wurde mithilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt (siehe Anhang). Dieser wurde durch die behandelnden Ärzte ausgefüllt. Die in der Datenmaske erfassten sowie durch die Fragebögen ermittelten Daten wurden in einer Exceltabelle zusammengefügt.

2.3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme Excel 2007, SPSS 18.0 und GraphPad Prims4.0. Neben einer rein deskriptiven Auswertung wurde das Patientenkollektiv in Gruppen unterteilt, um Aussagen über Erfolg bzw. Misserfolg verschiedener Therapiestrategien zu treffen. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass eine statistische Auswertung aufgrund geringer Fallzahlen nur in begrenztem Umfang als sinnvoll erachtet werden kann. Mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests wurden Zusammenhänge bzw. Häufigkeitsunterschiede zwischen Patientengruppen und / oder einzelnen Variablen dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde entsprechend der Anzahl der Freiheitsgrade bei Chi-Quadrat = 3,84, 7,82 bzw. 9,48 (entspricht einem 5%-Signifikanzniveau) gesetzt. Die Anzahl der Freiheitsgrade wurde nach df = (I-1)(J-1) berechnet (df = Freiheitsgrade, I = Zeilen, J = Spalten). Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der ein Ereignis (z.B. Tod oder Auftreten von rekurrenten Lebermetastasen) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass zensierte Fälle mit in die Berechnung aufgenommen werden. Ein Fall wird als zensiert gewertet, wenn kein Ereignis in dem beobachteten Zeitraum eingetreten ist oder keine Daten für den Beobachtungszeitraum vorliegen („lost to follow up“). Unterschiede zwischen den Überlebenszeitkurven der einzelnen Gruppen werden mit dem Logranktest auf einem 5% - Signifikanzniveau getestet [129].

Um Prognoseindikatoren für das eventfreie Überleben zu bestimmen, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Auf diese Weise wird der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Länge eines bestimmten Zeitintervalls abgeschätzt. Bei der vorliegenden Untersuchung startet das Intervall mit dem Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenoperation am UKE und als Endpunkt werden Tod bzw. Auftreten rekurrenter Lebermetastasen festgesetzt. Das Analysemodell filtert zum einen Einzelfaktoren heraus, welche einen signifikanten Einfluss auf das eventfreie Überleben zeigen, zum anderen ermöglicht es die Darstellung der Variablen, welche genügen, um den Gesamteinfluss auf den Endpunkt in Abhängigkeit aller Kovariaten maßgeblich zu bestimmen. Im Rahmen einer univariaten Coxregressionsanalyse wurde zunächst überprüft, ob einzelne Variablen einen Einfluss auf das eventfreie Überleben zeigen. In einem zweiten Schritt wurden die in der univariaten Analyse als signifikant gewerteten

Variablen in einer multivariaten Coxregressionanalyse untersucht. Durch ein schrittweises Vorgehen wird zunächst die Variable mit dem höchsten prädiktiven Wert in das Modell aufgenommen. Weitere Variablen werden in folgenden Schritten nur dann aufgenommen, wenn sie zusätzlich signifikante Informationen liefern und somit die statistische Aussagekraft des Modells verbessern [81, 96]. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls bei $p < 0,05$ gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 184 Patienten. Die grundlegenden Informationen zum Patientenkollektiv sind in Tabelle 5 dargestellt.

Variable	Patientenanzahl (n)	Angabe in %
	184	
männlich	112	60,8%
weiblich	72	39,2%
	184	
< 65 Jahre	85	46,2%
≥ 65 Jahre	99	53,8%
initiales UICC-Stadium	174	
I	9	5,2%
II	20	11,5%
III	42	24,1%
IV	103	59,2%
T-Klassifizierung	176	
T1	2	1,1%
T2	20	11,4%
T3	130	73,9%
T4	24	13,6%

Art der Metastasen (1.OP)	184	
synchron	82	44,6%
metachron	74	40,2%
rekurrent	28	15,2%
Metastasenanzahl	171	
< 3	109	63,9%
≥ 3	62	36,1%
Metastasengröße	160	
< 5 cm	121	75,6%
≥ 5 cm	39	24,4%
Verteilung der Metastasen	184	
unilobär	113	61,4%
bilobär	71	38,6%

Tab. 5 Grundlegende Informationen zum Patientenkollektiv (Angaben lagen nicht zu allen Variablen bei allen 184 Patienten vor)

Im untersuchten Kollektiv waren mehr männliche (n = 112) als weibliche Patienten (n = 72). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten am UKE durchgeführten Operation an kolorektalen Lebermetastasen liegt bei 66,7 Jahren (Männer 67,3 Jahre / Frauen 64,6 Jahre) mit einem Bereich von 28 bis 88 Jahren. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der ersten Operation ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Krankenhausaufenthalt beträgt median 10 Tage (Männer 11 Tage / Frauen 10 Tage) mit einer Zeitspanne von 5 bis 191 Tagen.

Der mediane BMI beträgt 25,5 (Männer 23,8, Frauen 25,4). Zwischen dem BMI und dem Tumorstadium lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge erkennen.

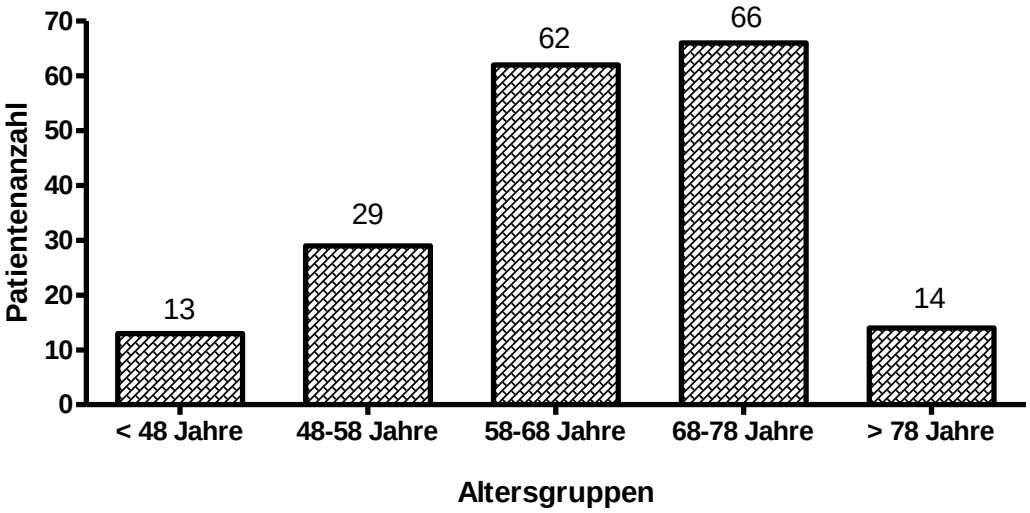

Abb. 1 Altersverteilung operativ behandelter Patienten (n = 184)

3.1.1 TNM-Klassifizierung / UICC-Stadium

Zum Zeitpunkt des Primärtumors zeigen die Patienten die in Tabelle 6 aufgeführten TNM-Stadien nach UICC (bei 10 Patienten ist das Stadium nicht bekannt).

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (73,9%) wurde der Primärtumor als T3 klassifiziert (Abb. 2).

			Geschlecht		
			männlich	weiblich	Gesamt
Stadium	1	Anzahl	6	3	9
		% der Gesamtzahl	3,4%	1,7%	5,2%
	2	Anzahl	13	7	20
		% der Gesamtzahl	7,5%	4,0%	11,5%
	3	Anzahl	26	16	42
		% der Gesamtzahl	14,9%	7,5%	24,1%
	4	Anzahl	59	44	103
		% der Gesamtzahl	57,3%	42,7%	59,2%
Gesamt		Anzahl	104	70	174
		% der Gesamtzahl	59,8%	40,2%	100,0%

Tab. 6 Geschlechterverteilung nach dem Stadium des Primärtumor (UICC)

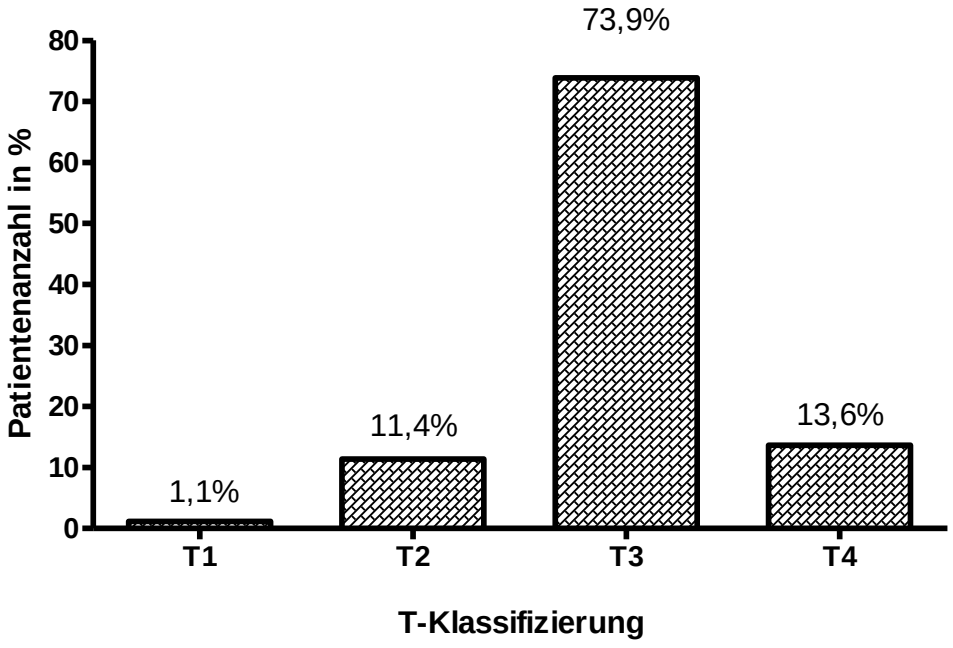

Abb. 2 T-Klassifizierung des Primärtumors (n = 176)

Patienten mit einem höheren Tumorstadium zeigen ein schlechteres eventfreies Überleben (p = 0,044, eventfrei = kein Rezidiv, nicht verstorben). Werden aufgrund der geringen Patientenzahl mit UICC Tumorstadium I (neun Patienten) nur die Stadien II-IV betrachtet, wird das Ergebnis noch deutlicher (p = 0,0178) (Abb. 3).

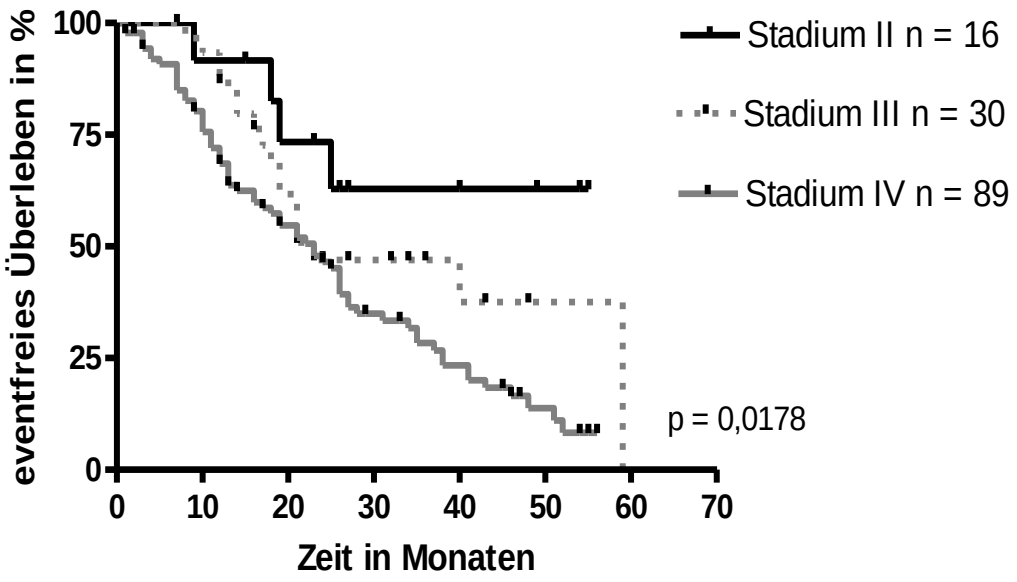

Abb. 3 Abhängigkeit des eventfreien Überlebens vom Stadium des Primärtumor nach UICC (logrank test for trend p = 0,0178)

Von den 184 Patienten weisen zum Zeitpunkt der Operation 82 synchrone, 74 metachrone und 28 Patienten rekurrente Lebermetastasen auf. Bei den Patienten mit rekurrenten Metastasen weist je ein Patient das initiale Tumorstadium I, II bzw. III auf und 20 Patienten Tumorstadium IV. Bei Patienten mit metachronen Lebermetastasen fällt mit 55,4% (n = 41) der größte Anteil in die Gruppe mit dem initialen Tumorstadium III.

Bei 28 Patienten erfolgte wegen rekurrenter Lebermetastasen eine zweite Operation am UKE, bei sieben Patienten eine dritte und bei einem Patienten eine vierte Operation. Inklusive dieser 36 wiederholt operativ behandelten Patienten ergibt sich eine Zahl von

220 Operationen. Abbildung 4 zeigt die Entwicklung der Operationszahlen über die Jahre.

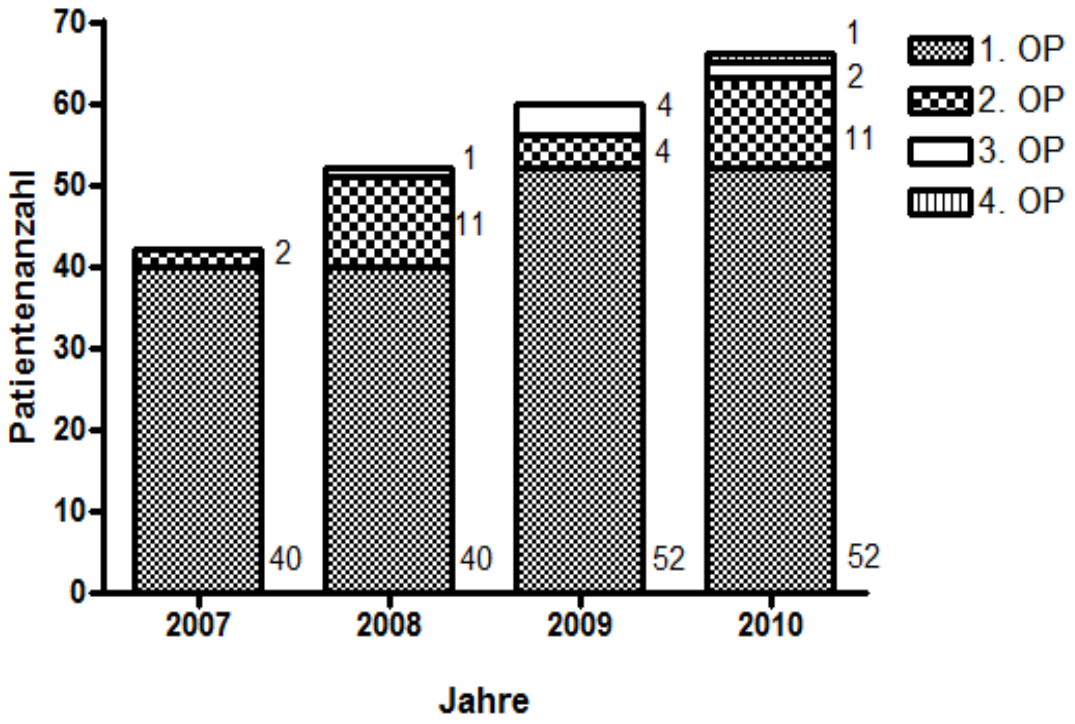

Abb.4 Entwicklung der Operationszahlen über die Jahre

3.1.2 Lebermetastasenanzahl und -größe

109 Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Operation weniger als drei, 62 Patienten drei oder mehr Lebermetastasen. In die Gruppe mit Lebermetastasen, die kleiner als 5 cm sind, fallen 121 Patienten, 39 Patienten weisen Lebermetastasen mit einer Größe über 5 cm auf. Mit 47,7% stellen die Patienten mit weniger als drei Lebermetastasen, die kleiner als 5 cm sind, die größte Gruppe dar, gefolgt von den Patienten mit drei oder mehr Lebermetastasen, kleiner als 5 cm (27,2%). 17,9% zeigen weniger als drei Lebermetastasen mit einer Größe über 5 cm und nur 7,3% weisen mehr als drei Metastasen größer als 5 cm auf. Zwischen Anzahl und Größe der Lebermetastasen lässt sich kein Zusammenhang erkennen (Chi-Quadrat = 0,678, $p > 0,1$, Tab. 7).

			Metastasenanzahl		Gesamt
			< 3	≥ 3	
Metastasengröße	< 5 cm	Anzahl	72	41	113
		% der Gesamtzahl	47,7%	27,2%	74,8%
	≥ 5 cm	Anzahl	27	11	38
		% der Gesamtzahl	17,9%	7,3%	25,2%
Gesamt		Anzahl	99	52	151
		% der Gesamtzahl	65,6%	34,4%	100,0%

Tab. 7 Kreuztabelle Lebermetastasenanzahl und -größe

Größe und Anzahl der Metastasen nehmen mit dem UICC-Stadium zu (Abb. 5). Ein signifikanter Häufigkeitsunterschied konnte jedoch nur bezüglich der Anzahl der Metastasen nachgewiesen werden (Anzahl der LM: Chi-Quadrat = 25,4, $p < 0,001$, Größe der LM: Chi-Quadrat = 5,05, $p > 0,05$). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Aussage, dass Patienten mit synchronen Lebermetastasen, somit mit dem initialen Tumorstadium IV, signifikant häufiger drei oder mehr Metastasen aufweisen als die Patienten mit initial metachronen Lebermetastasen (82,7% (n = 43) der Patienten mit ≥ 3 LM weisen synchrone LM auf, Chi-Quadrat = 29,07, $p < 0,001$). Patienten mit einem schwerwiegenderen Metastasenbefall, d.h. einer Metastasengröße ≥ 5cm bzw. 3 oder mehr Metastasen, zeigen ein kürzeres eventfreies Überleben (Abb. 6).

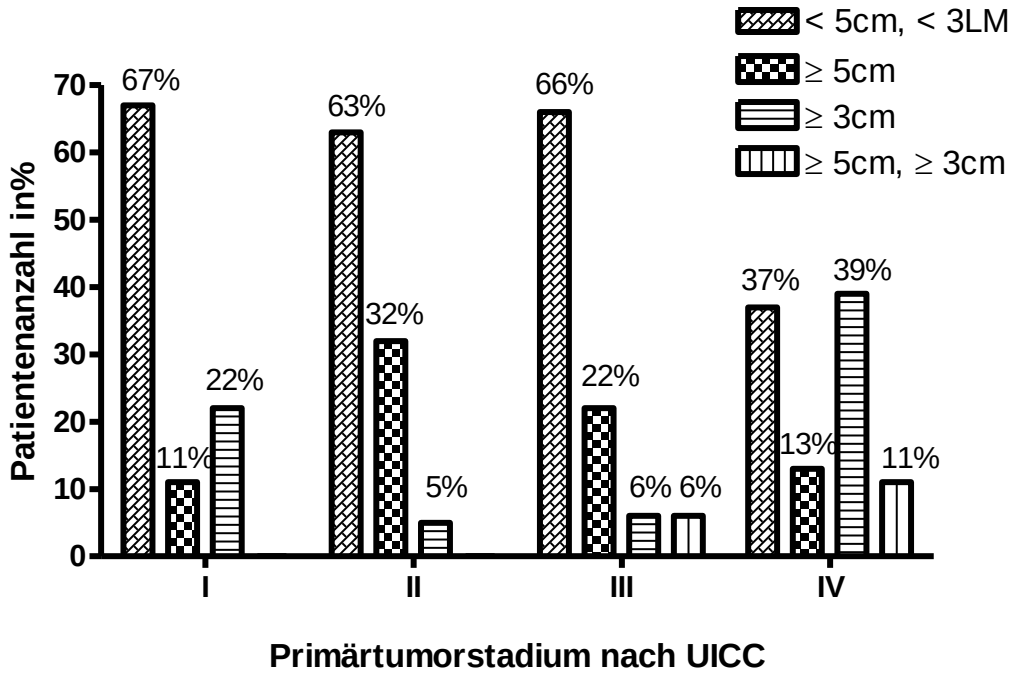

Abb. 5 Lebermetastasenanzahl und -größe in Bezug zum TNM-Stadium (n =144)

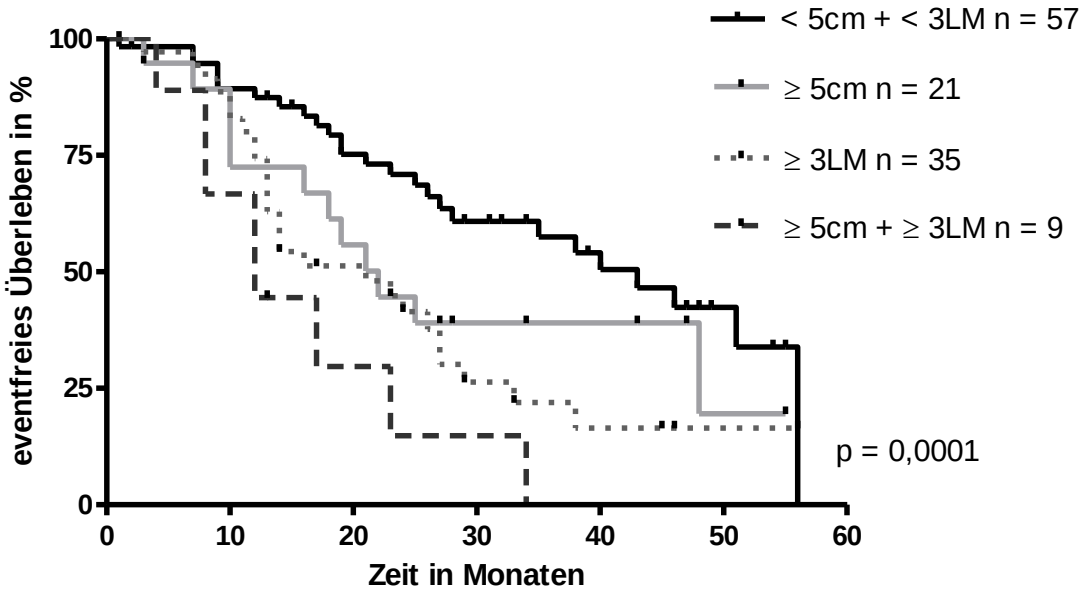

Abb.6 Eventfreies Überleben abhängig von Lebermetastasenanzahl und –größe (logrank test for trend p = 0,0001)

3.2 Chirurgische Therapie

Im Rahmen der Auswertung werden folgende Operationsverfahren betrachtet:

- atypische Resektion
- anatomische Resektion
- Hemihepatektomie (rechts / links ggf. erweitert)

Die genannten Operationsverfahren wurden bis auf einen Fall, in dem laparoskopisch vorgegangen wurde, konventionell durchgeführt. Es besteht die Möglichkeit verschiedene Operationsverfahren zu kombinieren. Für das untersuchte Kollektiv ergibt sich folgende Aufteilung:

Operationsmethode				Resektion		
				nicht anatomisch	anatomisch	Gesamt
keine Hemihep.	Resektion	nicht atypisch	Anzahl	7	37	44
		atypisch	Anzahl	64	44	108
	Gesamt		Anzahl	71	81	**152**
Hemihep.	Resektion, zusätzlich	nicht atypisch	Anzahl	25		25
		atypisch	Anzahl	7		7
	Gesamt		Anzahl	32		**32**

Tab. 8 Kreuztabelle Operationsverfahren (Hemihep. = Hemihepatektomie)

Das am häufigsten angewandte Operationsverfahren ist die atypische Resektion mit insgesamt 115 Fällen (62,5%), wobei eine isolierte atypische Resektion in 64 Fällen (34,8%) vorgenommen wurde. An zweiter Stelle steht die Kombination von atypischer und anatomischer Resektion mit 44 Fällen (23,9%), gefolgt von der isolierten

anatomischen Resektion (37 Fälle, 20%). Bei 7 Patienten musste aufgrund eines ausgeprägten Metastasenbefalls die Operation als explorative Laparotomie beendet werden. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl von n = 184.

3.2.1 Hemihepatektomie und PVE

Bei 32 Patienten (17,4%) wurde eine Hemihepatektomie durchgeführt, in 22 Fällen der rechten Leberhälfte, davon bei fünf Patienten erweitert, in 10 Fällen links, davon bei vier Patienten erweitert. Bei sieben Patienten wurde die Hemihepatektomie mit einer atypischen Resektion kombiniert (Tab. 8). Bei weiteren sieben Patienten (sechs männlich, einer weiblich) wurde vor der Hemihepatektomie eine portalvenöse Embolisation durchgeführt, um das verbleibende Lebervolumen zu vergrößern. Fünf dieser Patienten erhielten im Intervall dann eine Hemihepatektomie rechts (bei zwei Patienten erweitert), ein Patient eine Hemihepatektomie links. Bei einem Patienten musste die Operation im Rahmen einer Exploration beendet werden. Die PVE wurde in einem Abstand von 3-20 Wochen (Median 7 Wochen) vor der definitiven Operation durchgeführt. Drei der sieben Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das mediane Überleben betrug 33,6 Monate. Bei einem der verstorbenen und drei weiteren Patienten kam es zum Auftreten rekurrenter Lebermetastasen. Alle sieben Patienten erhielten eine präoperative Chemotherapie. Die drei verstorbenen Patienten erhielten im Vergleich zu den nicht verstorbenen Patienten kein Biological (Bevacizumab / Cetuximab). Im Rahmen der postoperativen Chemotherapie wurden bei drei Patienten Biologicals angesetzt. Lediglich ein Patient erhielt keine postoperative Chemotherapie.

Bezüglich des Zeitpunktes des initialen Metastasenauftretens lässt sich kein signifikanter Häufigkeitsunterschied erkennen (Chi-Quadrat = 0,055, $p > 0,05$). 16 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation synchrone, 13 Patienten metachrone und drei Patienten rekurrente Lebermetastasen auf.

Zwei der hemihepatektomierten Patienten entwickelten im Follow Up rekurrente Metastasen, 30 Patienten blieben rezidivfrei.

3.2.2 Exploration

Bei 16 Patienten wurde der operative Eingriff nach Entnahme einer Biopsie als explorative Laparotomie beendet. Alle 16 Patienten erhielten eine präoperative Chemotherapie. Bei 6 Patienten wurde sie in adjuvanter Weise für den Primärtumor verabreicht, bei den übrigen als neoadjuvante Therapie für die Lebermetastasen. Das mediane Alter betrug zum Operationszeitpunkt 62,2 Jahre. 14 Patienten wiesen das Primärtumorstadium IV auf, davon wurden bei 12 Patienten synchrone und bei zwei rekurrente Metastasen therapiert. Weitere zwei Patienten wiesen Stadium III auf und zeigten metachrone Lebermetastasen. Neun Patienten sind in einem medianen Zeitraum von 16,01 Monaten verstorben, bei drei Patienten ist das Follow Up nicht bekannt.

3.2.3 Operationsumfang

Bei 113 Patienten blieb die Resektion auf einen Leberlappen begrenzt. Bei 36,3% (41 Patienten) war der linke Leberlappen und bei 63,7% (72 Patienten) der rechte Leberlappen betroffen. Eine bilobäre Resektion fand bei 71 Patienten statt. Der Operationsumfang nimmt mit dem UICC-Stadium zu (Abb. 7). Zudem zeigen Patienten, die bilobär reseziert wurden, ein schlechteres eventfreies Überleben (Abb. 8, p = 0,0004).

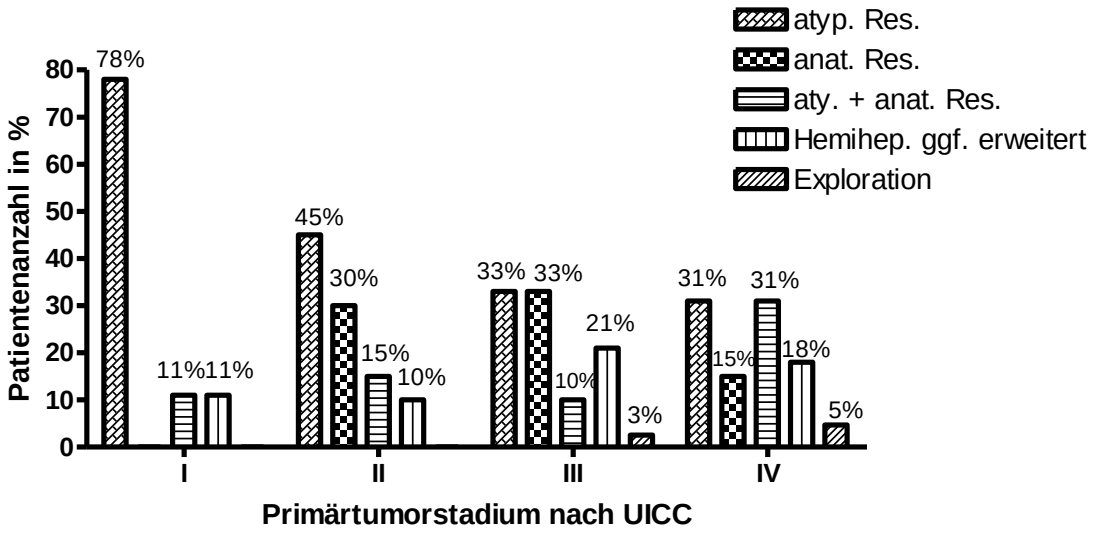

Abb. 7 Operationsverfahren bei verschiedenen Primärtumorstadien nach UICC (n = 174)

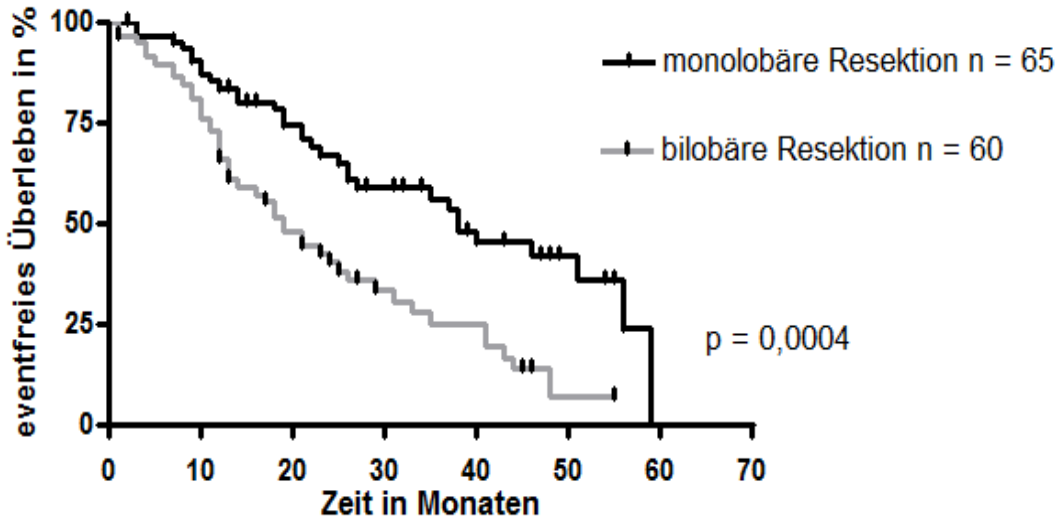

Abb. 8 Eventfreies Überleben abhängig vom Resektionsumfang bedingt durch die Schwere des Metastasenbefalls (logrank test p = 0,0004)

Um eine statistische Verzerrung zu vermeiden, muss das Patientenkollektiv auf eine bezüglich der Metastasencharakteristik vergleichbare Kohorte begrenzt werden. Die Untersuchung der Patientengruppe mit weniger als drei Lebermetastasen, die kleiner als 5 cm sind, zeigt lediglich einen Trend (p = 0,0943) bezüglich der mono- bzw. bilobären Resektion. Liegen drei oder mehr Lebermetastasen vor, kleiner als 5 cm, ist kein Unterschied erkennbar (p = 0,629). Eine weitere Analyse ergab, dass die Patienten mit drei oder mehr Lebermetastasen häufiger im Rahmen einer bilobären Resektion behandelt wurden als die Patienten mit weniger als drei Lebermetastasen (Chi-Quadrat = 16,5, p < 0,001). Patienten mit synchronen Lebermetastasen weisen signifikant häufiger drei oder mehr Metastasen auf (siehe 1.3.2). So liegt es nahe, dass bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen häufiger eine bilobäre Resektion durchgeführt wurde, als bei Patienten mit metachronen Metastasen (Chi-Quadrat = 18,6, p = < 0,001). 71,5% (n = 28) der Patienten, die rekurrente Lebermetastasen entwickelten, wurden im Rahmen der Erstmetastasen-OP im UKE bilobär reseziert. Bei der rekurrenzfreien Patientengruppe sind es hingegen nur 32,6% (n = 156, Chi-Quadrat = 15, p < 0,001). Das schlechtere Überleben der bilobär resezierten Patienten könnte durch den ausgeprägteren Metastasenbefall bedingt sein, der möglicherweise mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko verbunden ist.

Aufgrund zu geringer Fallzahlen wird auf eine differenzierte Betrachtung der Gruppen der Patienten mit drei oder mehr Lebermetastasen, sowie weniger als drei Metastasen, mit einer Einzelmetastasengröße über 5 cm, verzichtet.

Werden Patienten mit Vorliegen von weniger als 3 Lebermetastasen mit einer Größe unter 5 cm betrachtet, und in dieser Gruppe eine anatomische oder atypische Resektion vorgenommen, zeigen die Patienten mit einer rechtsseitigen Resektion ein kürzeres eventfreies Überleben als Patienten mit einer Resektion im Bereich des linken Leberlappens (p = 0,0062, Abb. 9)

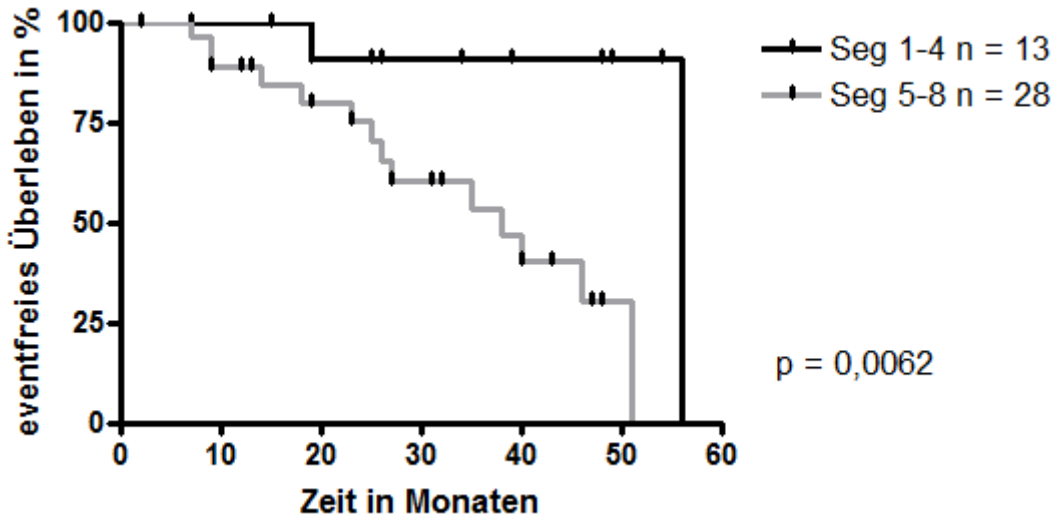

Abb. 9 Eventfreies Überleben abhängig von der Lokalisation der Metastasen bzw. Resektion (logrank test p = 0,0062)

Ein deutlicher Trend liegt bei der Gegenüberstellung aller Patienten, bei denen eine monolobäre anatomische bzw. atypische Resektion oder eine Hemihepatektomie durchgeführt wurde, vor. Auch in diesem Vergleich zeigt die Gruppe mit einer Resektion im Bereich des rechten Leberlappens ein kürzeres eventfreies Überleben (p = 0,057). Werden ausschließlich die monolobär anatomischen bzw. atypischen Resektionen betrachtet, unabhängig von Metastasenanzahl und –größe, ist das Ergebnis nicht signifikant (p = 0,3).

Der mediane Zeitraum zwischen der OP des Primärtumors und der Lebermetastasenoperation beträgt 15,4 Monate (Frauen 10,7 Monate / Männer 16,4

Monate). Synchrone Metastasen wurden median 5,7 Monate und metachrone Metastasen median 19,5 Monate nach dem Kolonkarzinom operiert. Von den Patienten, die synchrone Metastasen aufwiesen, wurden sechs im Rahmen einer einzeitigen Operation behandelt.

Bei acht Patienten (4,3%) erfolgte eine Thermoablation. Eine Cholezystektomie erfolgte bei 88 Patienten (47,8%) als Begleiteingriff. Eine Re-OP war bei 8,7% (16 Patienten) erforderlich, bei 43,7% (sieben Patienten) stellte ein Galleleck die Operationsindikation dar. Dies entspricht 3,8% aller Patienten. Die mediane Operationszeit (Schnitt-Nahtzeit) aller Operationen beträgt 228 Minuten. Bei allen atypischen Resektionen beträgt sie 183 Minuten, bei den anatomischen 228 Minuten und bei kombinierter anatomischer und atypischer Resektion 256 Minuten. Eine Hemihepatektomie wurde im Median in 287 Minuten durchgeführt (Hemihepatektomie rechts 290 Minuten, Hemihepatektomie links 278 Minuten). Über den beobachteten Zeitraum von 4 Jahren lassen sich keine wesentliche Unterschiede in der operativen Vorgehensweise feststellen (Abb. 10).

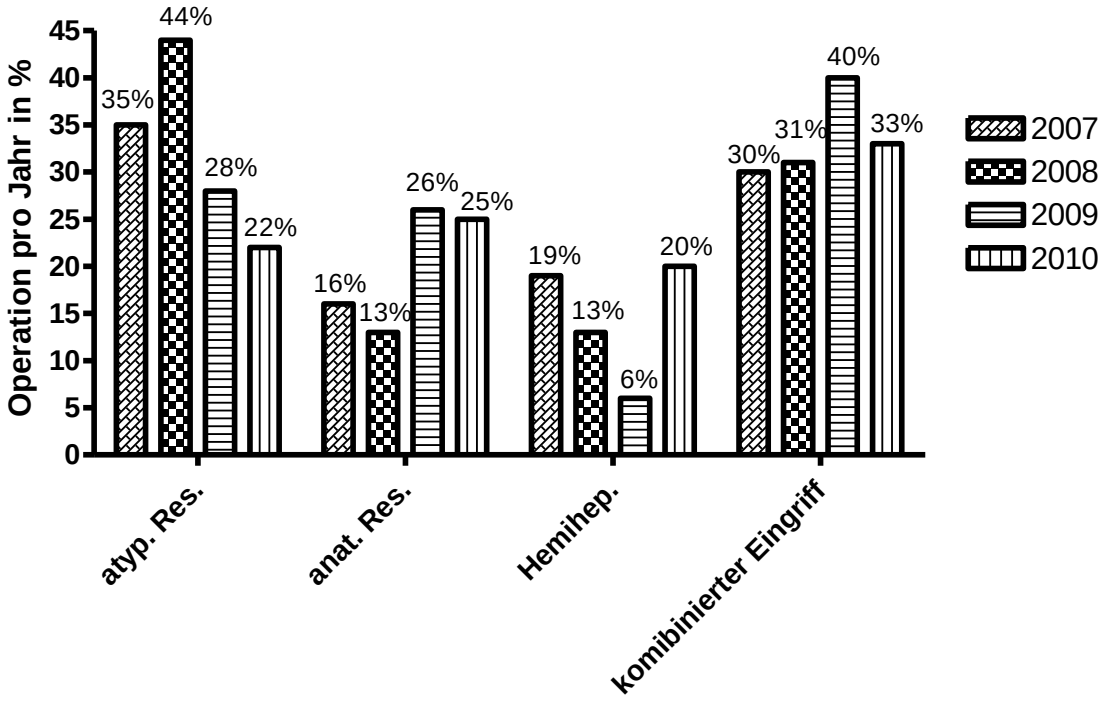

Abb. 10 Vergleich des relativen Anteils von der jeweiligen Operationsmethode an der Gesamtzahl an Metastasenresektionen pro Jahr (n = 177)

Bezüglich einzelner Operationstechniken kann kein prognostischer Vorteil aufgezeigt werden. Die Vergleiche zwischen den Operationsverfahren anatomisch, atypisch, anatomisch + atypisch und Hemihepatektomie mit den Einzelvariablen synchrone LM, metachrone LM, Lebermetastasengröße ≥ 5 cm sowie Lebermetastasenanzahl ≥ 3 LM ergaben keine signifikanten Ergebnisse (synchrone LM: Chi-Quadrat = 1,18, $p > 0,05$, metachrone LM: Chi-Quadrat = 6,45, $p > 0,05$, LM-größe ≥ 5 cm: Chi-Quadrat = 4,69, $p > 0,05$, LM-anzahl ≥ 3 LM: Chi-Quadrat = 4,57, $p > 0,05$).

3.3 Chemotherapie

Der beobachtete Zeitraum erstreckt sich von der Operation des Kolonkarzinoms bis zum Endpunkt (Tod bzw. Lost to Follow Up, Ende der Datenerhebung).

Die Arten der Chemotherapie, die in die Wertung aufgenommen werden sind folgende:

- adjuvante Chemotherapie nach der Primarius-OP
- neoadjuvante Chemotherapie vor der Lebermetastasen-OP
- adjuvante Chemotherapie nach der Lebermetastasen-OP

Es wird nur ein Fall pro Patient eingeschlossen, jeweils der der ersten Lebermetastasenoperation am UKE (n = 184). Die Patienten, die mehrfach am UKE operativ behandelt wurden, werden gesondert ausgewertet. Bei 15 Patienten ist nicht bekannt, ob eine Chemotherapie im Rahmen des betrachteten Zeitraumes verabreicht wurde. Von 169 Patienten erhielten 155 (91,7%) im betrachteten Zeitraum eine Chemotherapie.

In Abbildung 11 ist eine Übersicht der Patientenaufteilung bezüglich Gabe von prä- bzw. postoperativer Chemotherapie dargestellt. Als präoperative Chemotherapie gelten sowohl die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie für den Primärtumor wie auch eine neoadjuvante Chemotherapie für die Lebermetastasen.

Der überwiegende Teil des Patientenkollektivs hat eine präoperative Chemotherapie erhalten (137 Patienten / 74,8%). Bei 69 Patienten (50,4%) handelt es sich um eine adjuvante Chemotherapie für den Primärtumor. Lediglich sieben dieser Patienten wiesen ein Tumorstadium unter III auf. Weitere sieben Patienten mit Tumorstadium III

erhielten keine adjuvante Chemotherapie für den Primärtumor, die Gründe hierfür waren aus den vorliegenden Daten nicht zu eruieren. 68 Patienten (49,6%) erhielten die Chemotherapie unter neoadjuvanten Aspekten. Insbesondere Patienten, die mehr als drei Lebermetastasen aufwiesen, erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie (Chi-Quadrat = 22,491, $p < 0{,}001$). 37,7% (69 Patienten) erhielten eine postoperative Therapie. Nur 8,19% (15 Patienten) erhielten weder prä- noch postoperativ eine Chemotherapie.

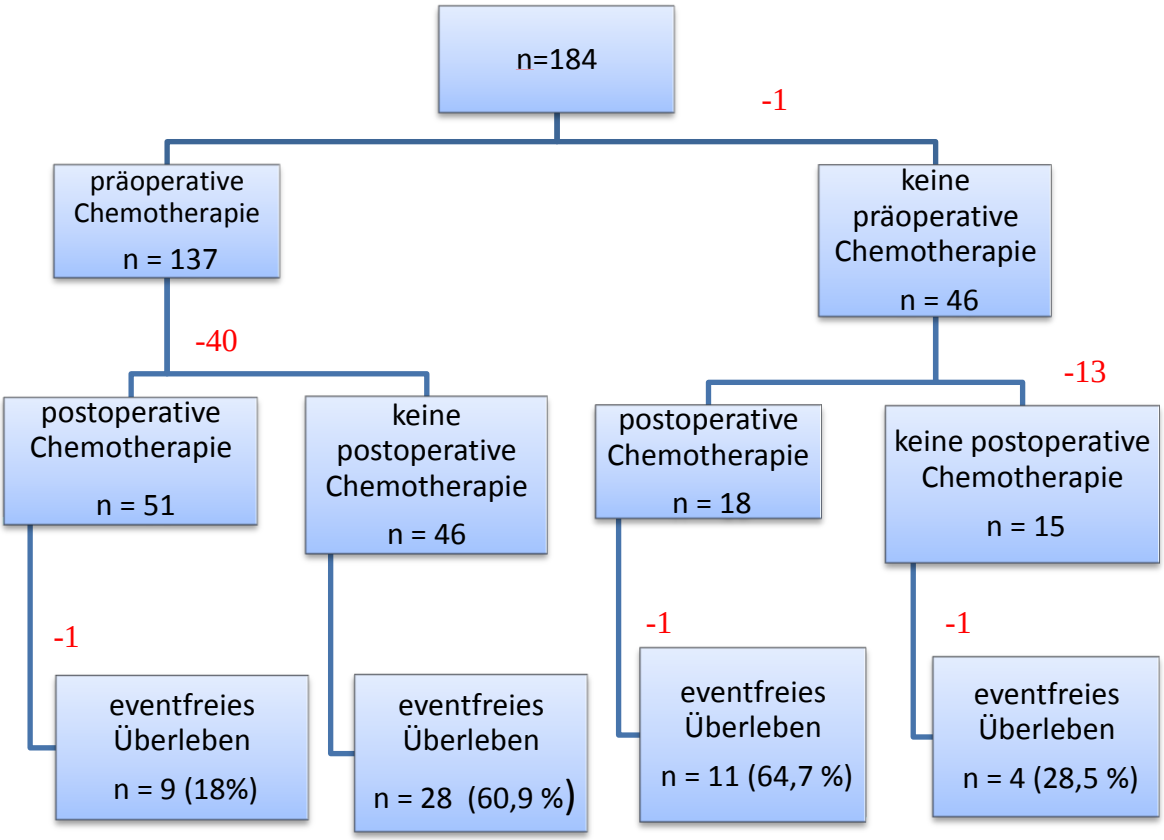

Abb. 11 Patientenverlauf bezüglich der prä- und postoperativen Chemotherapie (in rot ist die Anzahl der Patienten angegeben, die aufgrund fehlender Daten im jeweils folgenden Schritt von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden)

Bezüglich des Zeitpunktes des initialen Metastasenauftretens und der Gabe einer prä- bzw. postoperativen Chemotherapie lässt sich kein signifikanter Häufigkeitsunterschied feststellen (präop. Chemotherapie: Chi-Quadrat = 3,09, $p > 0,05$, postop. Chemotherapie: Chi-Quadrat = 7,51, $p > 0,05$). Betrachtet man gezielt die Gabe der neoadjuvanten Chemotherapie, zeigt sich, dass Patienten mit synchronen Lebermetastasen signifikant häufiger eine neoadjuvante Therapie erhielten als Patienten mit metachronen Metastasen (Chi-Quadrat = 7,37, $p < 0,01$). Grundsätzlich ist zu erkennen, dass Patienten mit einem höheren Tumorstadium häufiger eine Chemotherapie erhielten (Abb. 12).

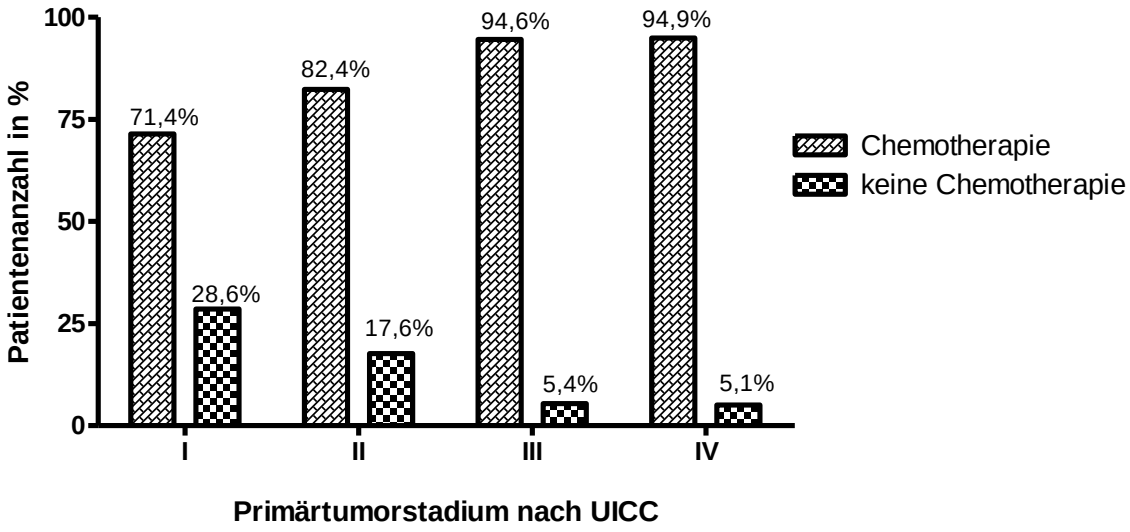

Abb. 12 Beziehung zwischen Chemotherapiegabe und UICC-Stadium (n = 159)

Für die Auswertung werden 6 Gruppen von Chemotherapiewirkstoffen bzw. Regimen unterschieden, um sinnvollere Vergleiche innerhalb des Patientenkollektivs zu erstellen.

- Gruppe 1 = FOLFOX
- Gruppe 2 = FOLFOX + Biological
- Gruppe 3 = FOLFIRI
- Gruppe 4 = FOLFIRI + Biological
- Gruppe 5 = Andere
- Gruppe 6 = Andere + Biological

Als Biological wurde entweder Bevacizumab oder Cetuximab verabreicht. Auf die Auswirkung des K-Ras-Mutationsstatus bezüglich der Wirksamkeit verschiedener Chemotherapeutika kann in der Auswertung nicht eingegangen werden, da dieser nicht in der primären Datenerhebung erfasst wurde.

3.3.1 Präoperative Chemotherapie

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen bei den Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Es fällt auf, dass 63,9% der Patienten insgesamt Biologicals erhielten, wobei davon mit 40,7% (25 Patienten) ein großer Teil in Gruppe 4 fällt (FOLFIRI + Biological). In 79,4% (31 Patienten) der Fälle wurde Bevacizumab verabreicht, in den übrigen Cetuximab.

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, in der, um Patientengruppen mit ähnlichen Ausgangsbedingungen zu vergleichen, nur Patienten mit synchronen Lebermetastasen betrachtet werden, zeigt sich, dass die Patienten, die präoperativ keine Biologicals erhielten, ein schlechteres Outcome aufweisen ($p = 0,043$, Abb. 14). Bei den monolobär resezierten Patienten mit Tumorstadium IV zeigen diejenigen, die im Rahmen der präoperativen Chemotherapie Biologicals erhielten, ein besseres eventfreies Überleben ($p = 0,012$).

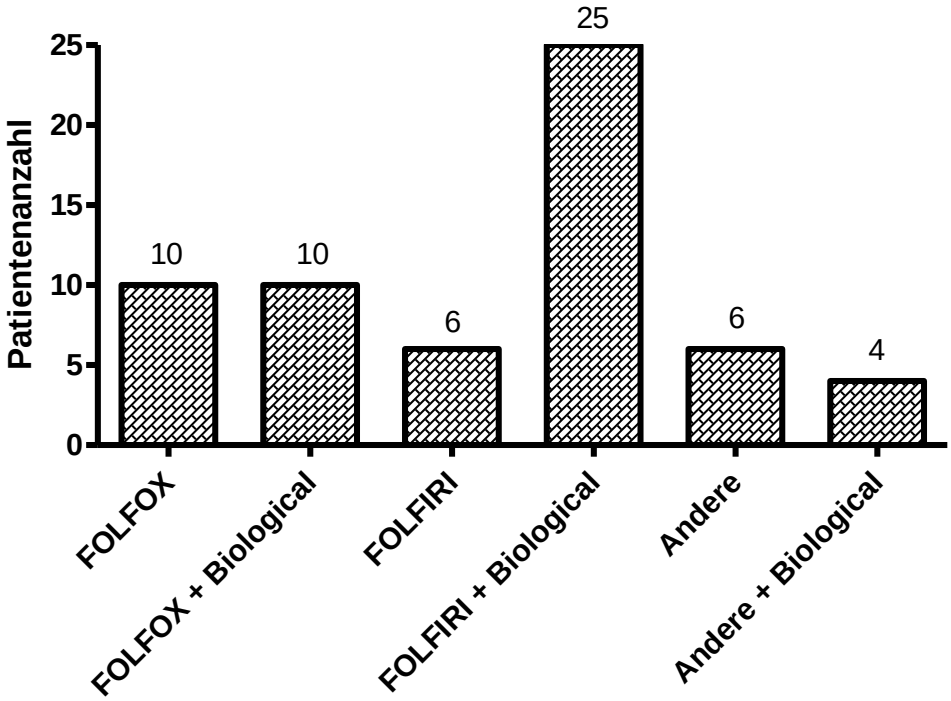

Abb. 13 Wirkstoffe der präoperativen Chemotherapie (n = 61)

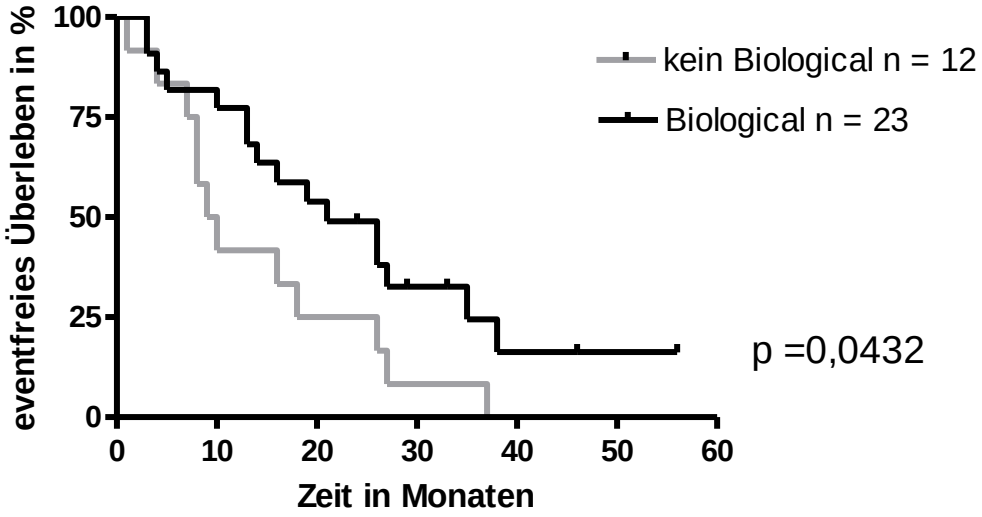

Abb.14 Biologicalgabe in der präoperativen Chemotherapie bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen(logrank test p = 0,0432)

3.3.2 Postoperative Chemotherapie

Im Rahmen der postoperativen Chemotherapie wurde in 71,1% der Fälle (32 Patienten) Biologicals verabreicht. In 46,8% (15 Patienten) in Kombination mit FOLFIRI, 28,2% (neun Patienten) in Kombination mit FOLFOX, 12,5% (vier Patienten) in Kombination mit FOLFOX und FOLFIRI, 6,25% (zwei Patienten) in Kombination mit FOLFIRI und anderen Chemotherapeutika und je 3,1% (ein Patient) in Kombination mit FOLFOX und anderen bzw. FOLFOX, FOLFIRI und anderen Chemotherapeutika. Patienten, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie mit folgender bilobärer Resektion durchgeführt wurde und die postoperativ Biologicals erhielten, zeigen auch in dieser Analyse ein längeres eventfreies Überleben (p = 0,0344, Abb. 15). Zur Bestätigung dieses Ergebnisses sollten jedoch, aufgrund der hier beschriebenen, geringen Fallzahl weitere Fallstudien erfolgen.

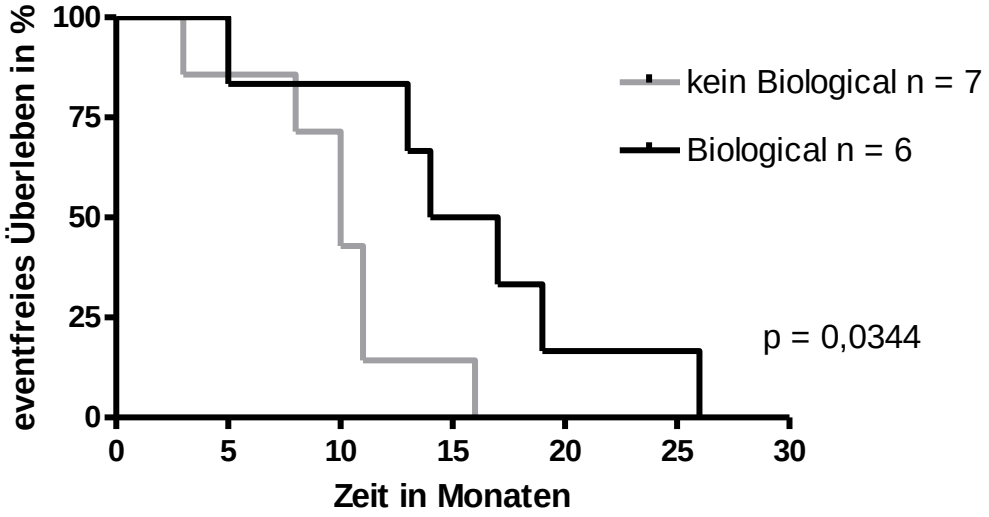

Abb. 15 Biologicalgabe in der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten, die eine neoadjuvante Therapie mit folgender bilobärer Resektion erhielten (logrank test p = 0,0344)

3.4 Rekurrente Metastasen

Insgesamt entwickelten 93 Patienten (50,5%, n = 184) rekurrente Metastasen, 44 (23,9%) Patienten blieben rezidivfrei und bei 47 Patienten (25,5%) ist nicht bekannt, ob

rekurrente Metastasen im Verlauf auftraten. Bei zwei Patienten (1,08%) ist nicht bekannt in welchem Organsystem die rekurrenten Metastasen auftraten, und bei 10 Patienten (5,4%) ist unklar, ob neben rekurrenten Lebermetastasen auch extrahepatische Metastasen auftraten. Nach Ausschluss der unklaren Fälle bleibt eine Gesamtzahl von 125 Patienten. Diese wird in die 4 Gruppen 1 = keine rekurrenten Metastasen, 2 = rekurrente Lebermetastasen, 3 = rekurrente intra- und extrahepatische Metastasen und 4 = rekurrente extrahepatische Metastasen untergliedert (Abb. 16).

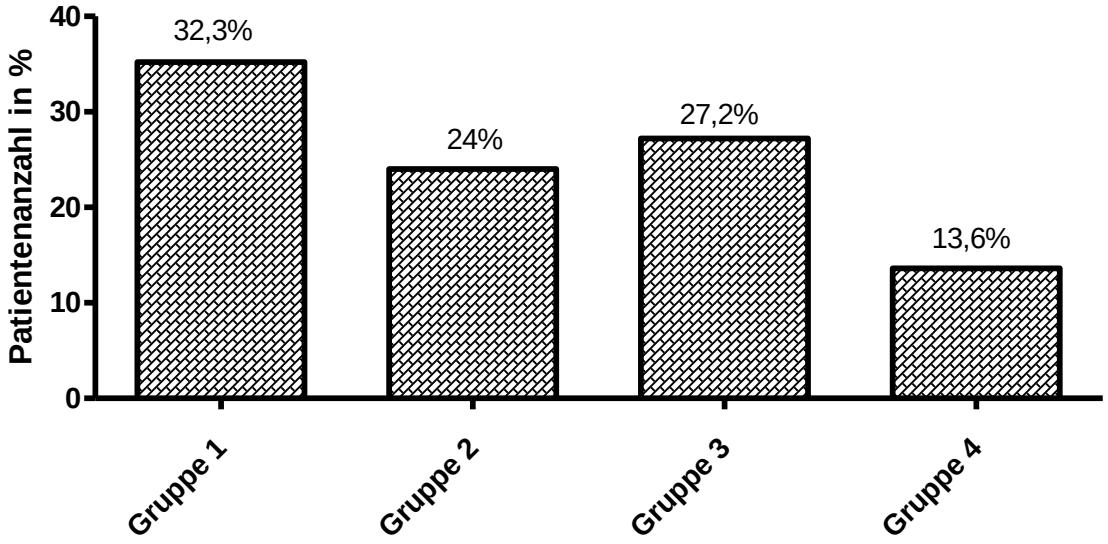

Abb. 16 Auftreten und Lokalisation von rekurrenten Metastasen (n = 125) Gruppe 1: keine rek. LM, Gruppe 2: rek. LM, Gruppe 3: rek. intra- u extrahep. LM, Gruppe 4: rek. extrahep. LM)

3.4.1 Rekurrente Lebermetastasen

Die größte Gruppe der Patienten mit rekurrenten Lebermetastasen bilden mit 63,2% Patienten mit dem Primärstadium IV, gefolgt von 23,6% mit Stadium III, 7,3% mit Stadium II und 5,9% mit Stadium I (Abb. 17). Bei vier Patienten ist das initiale Tumorstadium nicht bekannt. 51,8% (n = 72) der Patienten mit bekanntem Follow Up entwickelten rekurrente Lebermetastasen in einer Zeitspanne von 2-58 Monaten (Abb.

18, Median 17,6 Monate). 37,6% (n = 26) dieser Patienten verstarben innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.

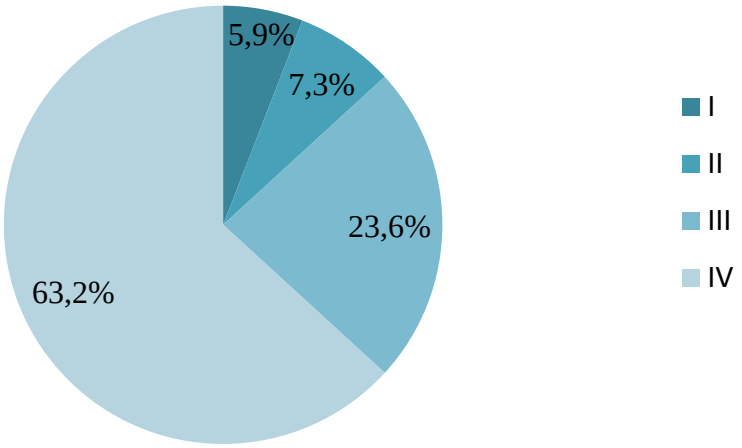

Abb. 17 Häufigkeit von rekurrenten Lebermetastasen in Bezug zum TNM-Stadium (n = 68)

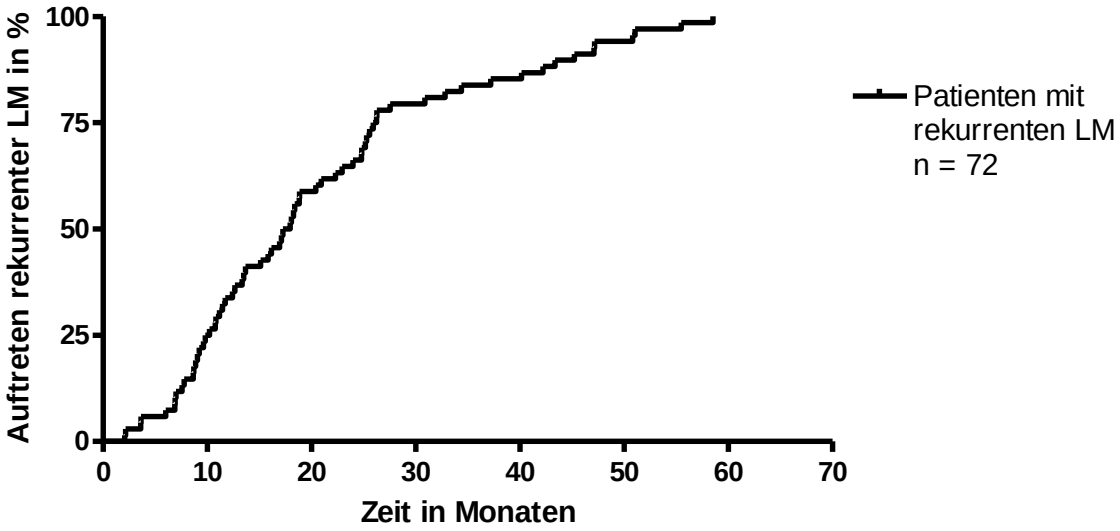

Abb. 18 Zeitpunkt bis zum Auftreten eines Metastasenrezidives in der Gruppe der Patienten mit rekurrenten Lebermetastasen

Patienten, deren Erstoperation am UKE an rekurrenten Lebermetastasen durchgeführt wurde, wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da die Zeit bis zum Auftreten der Metastasen nicht bekannt ist.

In der folgenden Analyse werden alle Patienten, die rekurrente Metastasen aufweisen, eingeschlossen (n = 72). 52% (n = 37) der Patienten wurden zuvor an synchronen, 30% (n = 22) an metachronen und 18% (n = 13) an rekurrenten Lebermetastasen operiert. Von den 13 Patienten wiesen 11 initial synchrone und zwei Patienten metachrone Lebermetastasen auf. Es werden zwei Gruppen unterschieden, Gruppe 1 = Patienten, die rekurrente Lebermetastasen entwickelten (n = 72), Gruppe 2 = Patienten, die keine rekurrenten Lebermetastasen entwickelten (n = 54).

In Tabelle 9 ist die Aufteilung nach dem Tumorstadium des Primärtumors dargestellt. Anhand unseres Datensatzes zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens rekurrenter Lebermetastasen und dem Tumorstadium, wenn alle Stadien gemeinsam betrachtet werden. (Chi-Quadrat 5,37, $p > 0,05$).

Gruppe 1		**Gruppe 2**	
Stadium I	5,9% (4 Pat.)	Stadium I	5,6% (3 Pat.)
Stadium II	7,3% (5 Pat.)	Stadium II	16,7% (9 Pat.)
Stadium III	23,6% (16 Pat.)	Stadium III	25,9% (14 Pat.)
Stadium IV	63,2% (43 Pat.)	Stadium IV	51,9% (28 Pat.)

Tab. 9 Aufteilung nach dem Primärtumorstadium, Gruppe 1 = Patienten, die rek. Lebermetastasen entwickelten (n = 68, bei vier Patienten ist das Primärtumorstadium nicht bekannt), Gruppe 2 = Patienten, die keine rek. Lebermetastasen entwickelten (n = 54)

Wird nur die Unterscheidung zwischen dem zeitlichen Auftreten der Erstmetastasen vorgenommen, so ist ein Unterschied erkennbar. Patienten mit synchronen

Erstmetastasen entwickeln deutlich häufiger rekurrente Lebermetastasen als Patienten mit metachronen Erstmetastasen (Chi-Quadrat = 4,23 $p < 0,05$).

Das mediane Alter der Patienten in Gruppe 1 betrug zum Zeitpunkt der Primariusoperation 63,2 Jahre, zum Zeitpunkt der Metastasenoperation 65,2 Jahre. Die Gruppe umfasst 47 männliche (65,3%) und 25 weibliche (34,7%) Patienten. Es gibt keinen relevanten Unterschied zu den Patienten, die keine rekurrenten Lebermetastasen entwickelten (medianes Alter zum Zeitpunkt der Operation des Kolonkarzinom 62,9 Jahre, Lebermetastasenoperation 67 Jahre, 30 männliche (60%) und 20 weibliche (40%) Patienten).

Patienten mit mehr als 3 Lebermetastasen entwickelten häufiger rekurrente Lebermetastasen, als die mit weniger als 3 Lebermetastasen (Abb. 19, Chi-Quadrat 7,19 $p < 0,01$). In Bezug auf die Metastasengröße zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat 0,757, $p > 0,1$).

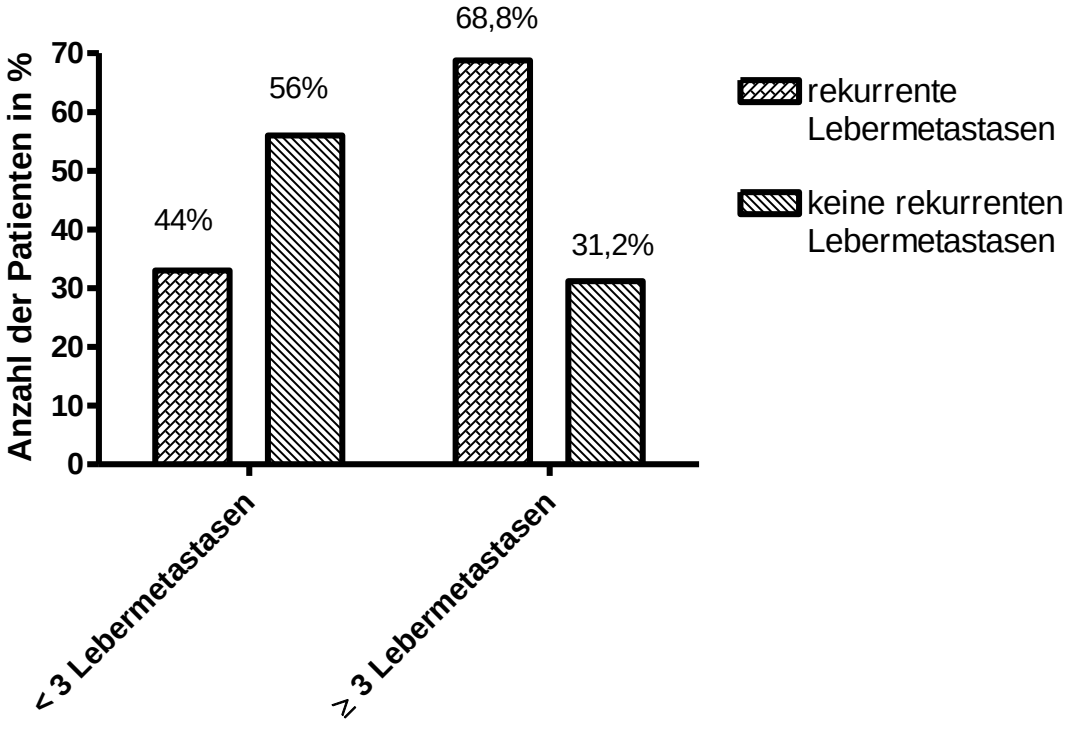

Abb. 19 Auftreten rekurrenter Lebermetastasen abhängig von der Anzahl der initialen Lebermetastasen (n < 3 LM = 75, n ≥ 3 LM = 48)

Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 37,5% (n = 27) in Gruppe 1 bzw. 40% (n = 20) in Gruppe 2 durchgeführt. Zwischen den Patienten, die eine bzw. keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, konnte kein signifikanter Häufigkeitsunterschied hinsichtlich des Auftretens von Lebermetastasen-Rezidiven festgestellt werden (Chi-Quadrat 0,076, $p > 0,1$). Differenziert man innerhalb der Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie zwischen Biologicalgabe bzw. keiner Biologicalgabe, so zeigt sich ebenfalls kein Unterschied bezüglich des Auftretens rekurrenter Lebermetastasen (Chi-Quadrat = 0,089, $p > 0,1$).

Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen der Gabe einer postoperativen Chemotherapie und dem Auftreten rekurrenter Lebermastasen. Patienten, bei denen eine postoperative Chemotherapie durchgeführt wurde (63 Patienten), zeigen häufiger rekurrente Lebermetastasen (Chi-Quadrat 65,9, $p <0,001$). Ein Grund hierfür könnte sein, dass Patienten mit drei oder mehr Lebermetastasen bei einer insgesamt fortgeschritteneren Erkrankung, signifikant häufiger eine postoperative Chemotherapie erhielten (Chi-Quadrat = 10,85, $p < 0,01$), und die Anzahl der Lebermetastasen eine wesentliche Rolle auf die Entwicklung von rekurrenten Metastasen ausübt ($p < 0,01$). Bei Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhielten und drei oder mehr Lebermetastasen aufwiesen, zeigen die, die kein Biological in der postoperativen Chemotherapie erhielten, häufiger rekurrente Lebermetastasen (Chi-Quadrat 11,03, $p < 0,01$). Bei Betrachtung von Gruppe 1 ist zu erkennen, dass bei 22 von 50 Patienten (44%) in der postoperativen Therapie Biologicals angesetzt wurden (15 Patienten Bevacizumab, vier Patient Cetuximab, drei Patient Bevacizumab und Cetuximab). Dagegen erhielten in Gruppe 2 10 von 18 Patienten (55,6%) Biologicals (acht Patienten Bevacizumab, ein Patient Cetuximab, ein Patient Bevacizumab und Cetuximab).

Das krankheitsfreie Intervall zwischen der Operation des Primarius und der ersten Lebermetastasenoperation beträgt im Median in Gruppe 1 12,8 Monate und in Gruppe 2 16,4 Monate. Dieser Unterschied hat sich statistisch als nicht signifikant erwiesen ($p = 0,456$). Bezüglich des primären Nodalbefalls konnte kein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden (Chi-Quadrat 2,034, $p > 0,1$).

3.4.2 Therapie und Verlauf bei mehrfach operierten Patienten

Bei 28 Patienten erfolgte wegen rekurrenter Lebermetastasen eine zweite Operation am UKE, bei sieben Patienten eine dritte und bei einem Patienten eine vierte Operation. Von diesen 28 Patienten werden in der folgenden Analyse nur die 23 Patienten berücksichtigt, bei denen die erste Operation am UKE die initiale Behandlung von Lebermetastasen darstellt. Das mediane Überleben nach wiederholten Eingriffen der im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen Patienten beträgt 13,5 Monate (n = 8).

Bei 17 der 23 Patienten traten die Metastasen initial synchron, bei den übrigen sechs Patienten metachron auf. In der Gruppe der synchronen bzw. metachronen Lebermetastasen traten die Rezidivlebermetastasen bei 52,9% (n = 9) bzw. 83,4% (n = 5) der Patienten in denselben Segmenten auf, in denen die „Erstmetastasen“ operativ entfernt wurden. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnte der R-Status nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. So kann ein Rezidiv nach R1-Situation nicht ausgeschlossen werden. Zwei der insgesamt 17 Patienten mit synchronen Erstmetastasen zeigten im Rahmen der zweiten OP einen so massiven Metastasenbefall der Leber, dass die Operation als Exploration beendet wurde. Bei weiteren zwei der 17 Patienten mit synchronen Lebermetastasen wurden die Metastasen in einem einzeitigen OP-Verfahren, d.h. in einer Operation mit dem Primarius entfernt. Bei den übrigen Patienten wurde ein sogenanntes zweizeitiges OP-Verfahren durchgeführt.

Aufgrund der Heterogenität des Patientengutes, der lückenhaften Datenlage bei retrospektiver Analyse und der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen lässt sich eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erstellen. Rein deskriptiv können bei Patienten mit initial synchronen Lebermetastasen zwei Gruppen unterschieden werden, Gruppe 1 = verstorbene Patienten (n = 8, 50%), Gruppe 2 = Patienten, die nicht verstorben sind (n = 8, 50%). Ein Patient wird aus der Wertung genommen, da das Outcome nicht bekannt ist. Ob ein Zusammenhang zwischen dem kolorektalen Karzinom bzw. den Lebermetastasen und der Todesursache besteht, ist nicht bekannt.

1. Operation

In Gruppe 1 erhielten zwei Patienten eine postoperative Chemotherapie, fünf Patienten erhielten keine. Für einen Patienten stehen bezüglich einer postoperativen Chemotherapie nach der ersten Operation keine Daten zur Verfügung. Dieser wird daher aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. In Gruppe 2 erhielten sechs Patienten eine postoperative Chemotherapie.

2. Operation

Bei allen sieben Patienten in Gruppe 1, sowie bei allen Patienten in Gruppe 2 (acht Fälle) trat ein Rezidiv auf. In Gruppe 1 sind die rekurrenten Lebermetastasen im Schnitt eher aufgetreten als in Gruppe 2 (Median Gruppe 1 = 6,4 Monate, Gruppe 2 = 11,87 Monate). Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ($p = 0,259$). Drei Patienten in Gruppe 1 erhielten nun postoperativ eine Chemotherapie, zwei Patienten erhielten keine. Für weitere zwei Patienten sind die Daten nicht bekannt. In Gruppe 2 erhielten drei Patienten eine postoperative Chemotherapie und bei einem Patienten ist die Datenlage unbekannt.

In Gruppe 1 trat bei vier Patienten in der Zeit nach der zweiten Operation ein erneutes Rezidiv der Lebermetastasen auf (median nach 14,2 Monaten), in Gruppe 2 hingegen bei keinem der Patienten.

3. Operation

Bei vier Patienten wurde eine dritte Operation am UKE durchgeführt. Alle vier Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Zwei der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, bei den anderen zwei ist nicht bekannt, ob sie eine Chemotherapie erhielten.

Sechs Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Operation metachrone Lebermetastasen aufwiesen, kamen zu einer zweiten Operation ins UKE. Das primäre Tumorstadium entsprach bei drei Patienten UICC Stadium I, bei einem Patient UICC Stadium II und bei zwei Patienten UICC Stadium III. Zwei Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum, einer von ihnen nach zwei weiteren Operationen am UKE. Drei Patienten sind nicht verstorben, wobei einer dieser Patienten im Verlauf erneute

Lebermetastasen entwickelte, welche operativ am UKE behandelt wurden. Drei Patienten erhielten nach der ersten Operation eine adjuvante Chemotherapie. Die zwei Patienten, bei denen eine dritte bzw. vierte Operation erfolgte, erhielten jeweils nach der dritten Operation eine adjuvante Chemotherapie, nach der ersten und zweiten jedoch nicht.

3.6 Coxregressionsanalyse

3.6.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse

Zur Evaluation möglicher Prognoseindikatoren für das eventfreie Überleben wurde eine Analyse nach dem Cox Regression Hazard Model durchgeführt. Um den Einfluss verschiedener Einzelvariablen auf das eventfreie Überleben zu beurteilen, wurden folgende Variablen im ersten Schritt in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht:

- UICC-Stadium (Primärtumor)
- pT (Primärtumor)
- Resektionsrand - R (Primärtumor)
- Nodalbefall - N (Primärtumor)
- adjuvante Chemotherapie für den Primärtumor
- Größe der Einzelmetastase ≥ 5 cm
- Anzahl der Lebermetastasen ≥ 3
- bilobäre Resektion
- Metastasenauftreten (metachron / synchron)
- Geschlecht
- Alter (≥ 65 Jahre / < 65 Jahre)
- BMI (≥ 22,5 / < 22,5)
- präoperative Chemotherapie
- präoperative Chemotherapie mit bzw. ohne Biologicalgabe
- Chemotherapie im Follow Up
- krankheitsfreies Intervall (≥ 12 Monate / < 12 Monate)

- OP-Verfahren (atypische / anatomische Resektion, Hemihepatektomie, atypische + anatomische Resektion, Exploration)
- Zeit zwischen OP des Primärtumors und OP der Lebermetastasen
- Begleiteingriff Cholezystektomie (CHE)
- Re-OP Anzahl
- OP-Datum der Metastasen (2007, 2008, 2009, 2010)

Sechs der insgesamt 21 untersuchten Variablen zeigen einen signifikanten Einfluss auf das eventfreie Überleben (Ausbreitung des Primärtumors (pT), Metastasengröße und -anzahl, Metastasenauftreten, bilobäre Resektion, UICC-Stadium).

Univariate Cox-Regressionsanalyse

Variable	Patientenzahl	x^2	p
pT	**140**	**29,322**	**<0,001**
LM > 3 (Anzahl)	**135**	**9,578**	**0,003**
Metastasenauftreten			
- metachron	**56**		
- synchron	**66**	**8,101**	**0,006**
LM > 5cm	**124**	**6,186**	**0,015**
bilobäre Resektion	**146**	**5,993**	**0,016**
UICC-Stadium	**137**	**10,131**	**0,036**
Geschlecht	146	3,438	0,067
N	144	2,475	0,125
R	76	1,951	0,172

Alter			
≥ 65 Jahre	71		
< 65 Jahre	72	1,951	0,521
BMI			
≥ 22,5	25		
< 22,5	118	0,006	0,940
präoperative Chemotherapie	146	0,102	0,750
adjuvante Chemotherapie für den Primärtumor	145	0,957	0,325
Biologicalgabe präoperativ	136	3,041	0,081
Chemotherapie im FU	120	1,382	0,242
krankheitsfreies Intervall			
< 12 Monate	65		
≥ 12 Monate	81	2,408	0,123
OP-Verfahren	146	6,220	0,200
Monate zw. OP Kolonkarzinom und Lebermetastasen-OP	146	0,037	0,847
Begleiteingriff CHE	146	0,028	0,867
Re-OP	146	0,433	0,512
OP-Datum der Metastasen	146	3,438	0,802

3.6.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

In einer darauffolgenden multivariaten Coxregressionsanalyse wurden die signifikanten Variablen aus der univariaten Analyse untersucht. Auf diese Weise wird deutlich, welche dieser sechs Variablen im Vergleich zu den übrigen den stärksten Einfluss auf das eventfreie Überleben zeigt. Weitere Variablen identifiziert die Cox Analyse nur dann als signifikant, wenn dadurch die Vorhersage des Patientenüberlebens zusätzlich verbessert wird.

Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Variable	Patientenzahl	x^2	p
pT	**96**	**23,303**	**<0,001**
LM-Größe	**96**	**31,005**	**0,004**
bilobäre Resektion	**96**	**40,422**	**0,003**
UICC-Stadium	96		0,083
Metastasenauftreten	96		0,154
LM-Anzahl	96		0,366

Bei Konstanz aller anderen Variablen haben demnach die T-Klassifikation des Primärtumors, gefolgt von der Metastasengröße und dem Operationsumfang den stärksten prädiktiven Wert. Die Kenntnis des Zeitpunktes des Metastasenauftretens sowie die der Anzahl der Lebermetastasen hat keine zusätzliche signifikante Aussagekraft. Das heißt, Patienten mit mehr als drei Metastasen zeigen ein signifikant schlechteres Outcome als Patienten mit weniger Metastasen, solange keine weiteren Faktoren in das Modell gezogen werden. Wird der Primärtumor z.B. mit T3 klassifiziert, eine Lebermetastase mit einer Größe über 5 cm diagnostiziert und eine bilobäre Leberresektion durchgeführt, hat die Anzahl der Metastasen keinen zusätzlichen signifikanten Einfluss auf das eventfreie Überleben. Das Gesamtmodell der

multivariaten Coxregressionsanalyse ist laut Omnibus-Test der Modellkoeffizienten als hoch signifikant einzustufen ($p < 0,0001$).

3.7 Modifizierter Fong-Score

Um die Vorhersagekraft des Fong-Score anhand des vorgestellten Patientenkollektivs zu überprüfen, wurde dieser in abgewandelter Form angewendet. Es wurde jeweils ein Punkt vergeben für:

- Größe der Einzelmetastasen ≥ 5 cm
- Anzahl der Metastasen ≥ 3
- nodal positiver Primärtumor
- krankheitsfreies Intervall < 12 Monate

Mit einem $p < 0,0001$ zeigt sich ein hochsignifikantes Ergebnis (Abb. 20). Eine Prognose für die 5-Jahresüberlebensrate lässt sich aufgrund des zu kurzen Nachbeobachtungszeitraumes nicht aufstellen. Patienten mit einem Punktewert von 4 werden aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 3$) in die Überlebensratenberechnungen nicht mit einbezogen. Patienten mit keinem bzw. nur einem Punkt, erzielen eine 2-JÜR von 100% bzw. 86,8%. Dagegen weisen Patienten mit zwei bzw. drei Punkten nur eine 2-JÜR von lediglich 71,4 % bzw. 50% auf. Die mediane Überlebenszeit sinkt mit zunehmender Punktezahl (0 Punkte = 51,3 Monate, 1 Punkt = 25 Monate, 2 Punkte = 19 Monate, 3 Punkte = 8 Monate und 4 Punkte = 7,2 Monate).

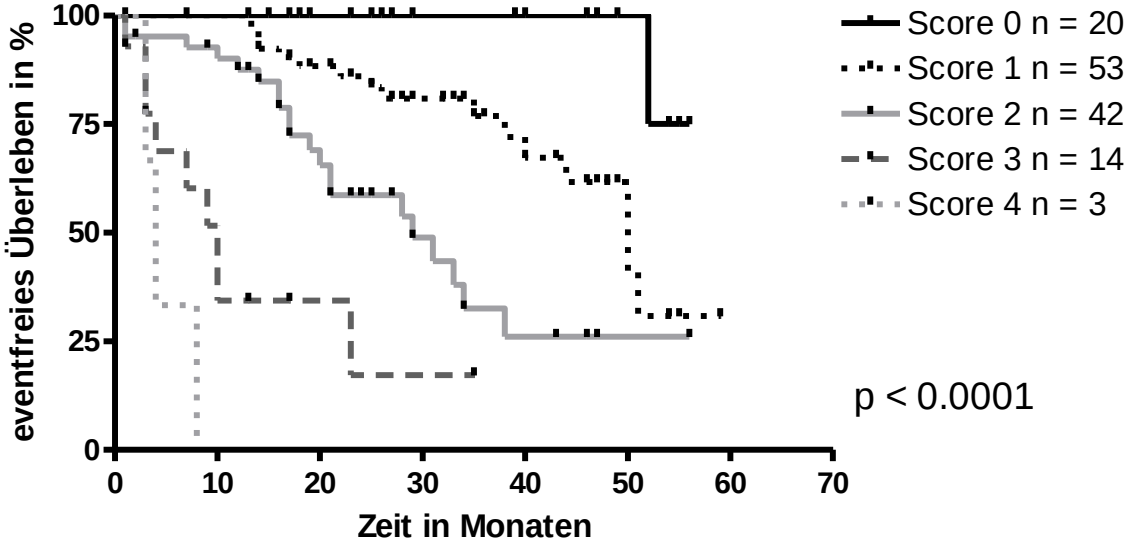

Abb. 20 Modifizierter Fong-Score (logrank test for trend p < 0,0001)

3.8 Follow Up

Von 184 Patienten sind im beobachteten Zeitraum 53 (28%) verstorben (medianes Follow Up 25 Monate), 98 (53%) Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraums und bei 33 (18%) konnte der Verlauf nicht nachverfolgt werden. Unter den 53 verstorbenen Patienten befinden sich 26 Patienten (49%), die rekurrente Lebermetastasen entwickelten, bei 15 Patienten bleibt die Frage nach rekurrenten Metastasen ungeklärt. Das mediane Überleben der im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen Patienten beträgt 12,8 Monate (n = 50).

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, das chirurgisch-onkologische Vorgehen bei am UKE therapierten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu untersuchen und anschließend mit der internationalen Datenlage zu vergleichen. Zudem sollten verschiedene Behandlungs-alternativen, sowie prädiktive Faktoren des eventfreien Überlebens erkannt und benannt werden. Grundsätzlich müssen einige statistische Auswertungen aufgrund der geringen Fallzahl kritisch betrachtet werden. Die teils geringe Fallzahl wird durch die retrospektive Datenerhebung und hier insbesondere durch unvollständige Datensätze durch die teils lückenhafte Beantwortung der Hausarzt-Fragebögen für das Follow Up weiter aggraviert. Zum Anderen war es zum Erstellen von Patientengruppen für einen aussagekräftigen Vergleich bezüglich der verschiedenen Behandlungsstrategien notwendig, möglichst viele Variablen als Einschlusskriterien für eine Gruppe festzulegen. Je mehr Kriterien vorausgesetzt werden, desto geringer fällt jedoch die Gruppengröße aus. Beispielsweise sei die Biologicalwirkung in der postoperativen Chemotherapie genannt. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, müssen Patientengruppen gebildet werden, die bezüglich des Krankheitsschweregrades und der vorausgegangenen Therapie vergleichbar sind. Demnach wurden folgende Variablen als Einschlusskriterium festgelegt: Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie, bilobäre Resektion, Erhalt einer postoperativen Chemotherapie, sowie Biologicalgabe innerhalb der postoperativen Chemotherapie (ja / nein). Werden die soeben genannten Punkte berücksichtigt, ergibt sich eine Fallzahl von nur 13 Patienten. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zwar einen signifikanten Unterschied, die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl kritisch zu bewerten.

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung entspricht mit 60,8% männlichen und 39,2% weiblichen Patienten denen anderer Studien und spiegelt die höhere Inzidenz des männlichen Geschlechts wieder [53, 66, 83]. Das mediane Alter liegt zum Zeitpunkt der

Lebermetastasenoperation bei 66,7 Jahren. In einer von Nathan et al. publizierten Studie, die 949 Patienten, welche in vier Ländern (USA, Schweiz, Italien, Belgien) an kolorektalen Lebermetastasen operiert wurden, einschließt, liegt das mediane Alter bei 53 Jahren (41 - 64 Jahre) und in einer von Wang et al. durchgeführten Studie mit 252 chinesischen Patienten bei 61 Jahren [83, 121]. Der Altersunterschied zu der von Wang et al. durchgeführten Studie lässt sich am ehesten auf die regionalen Unterschiede bezüglich der Screeningverfahren für das kolorektale Karzinom zurückführen. Im asiatischen Raum sind nur in wenigen Ländern Leitlinien vorhanden. In vielen Regionen, so auch in China, werden Screeningverfahren zwar empfohlen, sind jedoch nicht fest etabliert und die Unterstützung bzw. Finanzierung durch staatliche Instanzen ist limitiert. Zudem ist die Compliance der Bevölkerung aufgrund des mangelnden Wissens über Folgen und Schweregrad der Erkrankung gering. Ein Großteil der Bevölkerung glaubt, eine Untersuchung im Rahmen des Screenings sei erst notwendig, wenn Symptome auftreten [108]. In den meisten europäischen Ländern wie auch den USA gelten ähnliche Leitlinien wie in Deutschland bezüglich der Screeningmethoden. Der Unterschied zu dem Patientenkollektiv von Nathan et al. beruht vermutlich auf der Zeitspanne der erfassten Daten. Die Daten wurden in einem Zeitraum von 1982-2008 erfasst. Nationale Screeningverfahren wurden größtenteils in den Jahren nach 2000 eingeführt [34, 35, 72, 103]. In einer von Zhao et al. publizierten Studie aus dem Jahr 2012 zeigt das Patientenkollektiv aus fünf europäischen Ländern ein medianes Alter von 61-70 Jahren [128]. Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv lässt sich somit in den europäischen Standard einordnen.

Weder Geschlecht noch Alter zeigen einen signifikanten Einfluss auf das eventfreie Überleben, dies ist in Übereinstimmung mit anderen publizierten Studien [12, 33, 121].

4.1.2 Tumor- / Metastasencharakteristik

Bei 12 % der Patienten wurde der Primärtumor T1 bzw. T2 klassifiziert, insgesamt 86% entsprachen den Stadien T3 (73%) und T4 (13%). Diese Anteile stimmen mit denen anderer Publikationen überein [73, 83]. Es ist nachvollziehbar, dass ein höheres Tumorstadium mit einem schlechteren Langzeitüberleben einhergeht. In der multivariaten Analyse (Cox Regression) zeigt jedoch nur die T-Klassifizierung des Primärtumors einen signifikanten Einfluss auf das eventfreie Überleben. Dieses

Ergebnis stimmt mit dem einer Studie von Boras et al. überein [16]. In anderen Publikationen zeigte das T-Stadium jedoch keinen signifikanten Einfluss oder wurde nicht explizit untersucht [58, 63, 73, 110]. Entgegen den Ergebnissen der Literatur stellt sich der primäre Nodalbefall in unseren Ergebnissen nicht als prädiktiver Faktor heraus [33, 58, 83, 97]. Im Vergleich zu z.B. den von Nathan et al. und Rees et al. veröffentlichten Studien mit einem Patientenkollektiv mit mehr als 900 Patienten, ist die Aussagekraft des in unserer Untersuchung ermittelten Ergebnis mit 144 Patienten kritisch zu betrachten.

44,6% der Patienten stellten sich mit synchronen und 40,2% mit metachronen Lebermetastasen vor. Bei den verbleibenden 15,2% wurden rekurrente Metastasen therapiert. Von Mavros et al. und Wang et al. wurden ähnliche Werte beschrieben. Es finden sich jedoch deutlich mehr Patienten mit synchronen Lebermetastasen als in der Literatur üblich. In zahlreichen Publikationen wird die Anzahl der Patienten mit synchronen Lebermetastasen auf 15-25% geschätzt, die Zahl der metachronen Metastasen ist mit 25-50% relativ weit gefasst [57, 60, 95, 98]. Die Vermutung eines natürlichen Bias liegt nahe. Es ist anzunehmen, dass durch die Patientenzuweisung von auswertigen Kliniken bzw. Ärzten das Patientenkollektiv am UKE vorselektiert ist. Die Klinik für hepatobiliäre Chirurgie am UKE ist ein spezialisiertes Zentrum in einer Klinik der Maximalversorgung, sodass viele vorbehandelte Patienten mit einem höheren Tumorstadium und folglich synchroner Metastasierung zur Operation zugewiesen werden, um ihnen eine optimale Therapie in einem interdisziplinären multimodalen Setting zu ermöglichen. In der univariaten Coxregressionanalyse konnte das zeitliche Auftreten der Metastasen als ein prädiktiver Faktor für das eventfreie Überleben dargestellt werden. Patienten mit synchronen Metastasen zeigten ein schlechteres Outcome als Patienten mit metachronen Metastasen. Dieses Ergebnis deckt sich nur mit einigen Angaben in der Literatur [12, 63]. In den meisten Publikationen zeigt der Zeitpunkt des Metastasenauftretens jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben [1, 73, 97, 107]. Dabei ist zu beachten, dass die Aussage sich in einigen Studien auf eine multivariate Analyse bezieht. In der multivariate Analyse zeigte sich für den Zeitpunkt des Auftretens auch in unseren Analysen kein signifikanter Effekt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass andere Faktoren, welche in der multivariaten Analyse untersucht wurden, einen größeren Einfluss auf das eventfreie Überleben haben

als der Zeitpunkt des Metastasenauftretens. Des Weiteren wird nicht in allen Publikationen das eventfreie Überleben als Endpunkt gesetzt, sondern das Gesamtüberleben, und die Definitionen für synchrone bzw. metachrone Metastasen sind nicht in allen Publikationen identisch. So werden von Rees et al. alle Metastasen, die zeitgleich mit dem Kolonkarzinom oder innerhalb der folgenden drei Monate diagnostiziert wurden, als synchron gewertet. Tan et al. hingegen wertet alle Metastasen, die bis 12 Monate nach Diagnose des Kolonkarzinoms auftreten, als synchron [1, 97, 110]. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, die ein Primärtumorstadium von IV aufwiesen und bei denen ein zeitlich enger Zusammenhang zwischen der Primarius-OP und der Metastasen-OP bestand, als synchrone Lebermetastasen gewertet. Zu differenzieren, in welchem exakten zeitlichen Zusammenhang das Auftreten der Lebermetastasen bezüglich des Auftretens des Kolonkarzinoms steht, war hier retrospektiv nicht mehr möglich.

Die synchronen Lebermetastasen wurden median 5,7 Monate nach dem Kolonkarzinom reseziert, die metachronen 19,5 Monate. Dieser Zeitraum entspricht in etwa dem anderer Publikationen [17, 114, 119].

62 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten Operation mehr als drei Lebermetastasen auf, und 39 Patienten mindestens eine Metastase größer als 5 cm. In der univariaten Analyse gingen sowohl die Lebermetastasenanzahl über drei als auch die Größe der Einzelmetastasen über 5 cm als signifikant hervor. In der multivariaten Analyse erreichte nur die Metastasengröße ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. In einer von Spelt et al. im Jahr 2012 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit zeigten sich bezüglich der Aussagekraft als Prädiktionsfaktor von Lebermetastasenanzahl und –größe heterogene Ergebnisse in den untersuchten Studien [107]. Die Lebermetastasenanzahl erwies sich in 12 von 15 Studien als negativer Prädiktionsfaktor für das Überleben der Patienten. In einem überwiegenden Teil der Studien blieb der Einfluss der Lebermetastasenanzahl entgegen unseren eigenen Ergebnissen auch in der multivariaten Analyse signifikant [55, 63, 70, 79, 97]. Die Metastasengröße stellte sich in 6 von 15 Studien als negativer prädiktiver Faktor dar. Als Endpunkt wurde meist das Gesamtüberleben gesetzt, nicht wie in der vorgestellten Untersuchung das eventfreie Überleben. Zudem weisen nahezu alle Studien in der von Spelt et al. aufgeführten Übersichtsarbeit ein größeres Patientenkollektiv auf (81-1568 Patienten). Unter der

Annahme, dass Patienten mit großen und ungünstig gelegenen Metastasen aus auswertigen Kliniken ins UKE überwiesen werden, unterliegt das Ergebnis unserer Analyse möglicherweise einem Bias. Ein weiterer Aspekt, welcher das abweichende Ergebnis der hier vorgestellten Untersuchung erklären könnte, wird durch die unterschiedlich festgelegten Cut-Off-Werte dargeboten. Diese variieren zwischen mehr als einer bzw. über sieben Lebermetastasen, sowie über 3 cm bzw. über 10 cm Durchmesser als Kriterium der Lebermetastasengröße [68, 97]. Entgegen unseren eigenen Ergebnissen, zeigt die Lebermetastasengröße z.B. in den Publikationen von Lise et al. sowie Minagawa et al. keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie bzw. Gesamtüberleben. Der Cut-Off- Wert für die Lebermetastasengröße liegt bei Lise et al. bei über bzw. unter 3 cm, nicht bei 5 cm wie in der vorliegenden Arbeit. Minagawa et al. setzt die Grenze zwar bei 5 cm Durchmesser, jedoch wird die Anzahl der Metastasen in eine bzw. mehr als eine untergliedert. Auf diese Weise nimmt die Lebermetastasenanzahl einen höheren prognostischen Stellenwert ein als die Größe der Einzelmetastase, welche in der multivariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis bietet [79]. Der Zeitpunkt der Studiendurchführung scheint keinen Einfluss auf das Ergebnis auszuüben. So ist weder eine positive noch negative Tendenz für eine der beiden Variablen in der Zeitspanne von 1996-2008 zu erkennen [107].

4.2 Chirurgische Therapie

Die Frage, ob die chirurgische Vorgehensweise in allen Fällen einer alternativen Behandlung vorzuziehen ist, lässt sich anhand des untersuchten Patientenkollektivs nicht beantworten, da es keine Kontrollgruppe gibt. Bezüglich einzelner Operationstechniken konnte kein prognostischer Vorteil aufgezeigt werden. In einzelnen vorwiegend älteren Publikationen hat sich die anatomische Resektion der atypischen im Hinblick auf das Outcome als überlegen erwiesen. Erhöhtes Blutungsrisiko bzw. Blutverlust, sowie eine höhere Rezidivrate aufgrund einer unvollständigen Tumorentfernung werden als mögliche Erklärung dargelegt [67, 94, 102]. In neueren Untersuchungen konnte dieser Aspekt nicht bestätigt werden [42, 68, 101].

Unter der Annahme, dass ein ausgeprägter Metastasenbefall mit umfangreicheren operativen Maßnahmen, sowie einem schlechteren Outcome einhergeht, ist es nicht verwunderlich, dass Patienten, bei denen eine bilobäre Resektion durchgeführt wurde, ein signifikant kürzeres eventfreies Überleben aufweisen als Patienten mit einer monolobären Resektion. So lässt sich unter Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs die Aussage treffen, dass ein bilobärer Befall mit einem signifikant schlechteren Outcome einhergeht als ein monolobärer Befall ($p = 0{,}0004$). Somit könnte die bilobäre Resektion ein Surrogat für eine stärkere systemische Ausbreitung der Erkrankung darstellen. Dieser Aspekt wird durch den Vergleich der Gruppen, welche bezüglich Metastasenanzahl und –größe gematcht sind, unterstützt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Patienten mit ≥ 3 LM, $<$ 5cm $p = 0{,}629$, Patienten mit < 3 LM, $\geq$ 5cm $p = 0{,}386$). Lediglich bei der Gegenüberstellung der Patienten mit weniger als drei Metastasen, kleiner als 5 cm, lässt sich ein Trend erkennen ($p = 0{,}0943$).

Aus der multivariaten Coxregressionsanalyse geht die Variable der bilobären Resektion als prädiktiver Faktor hervor ($p = 0{,}003$). Das gleiche Ergebnis erzielten z.B. Iwatsuki et al. (1999), Tanaka et al. (2004) und Dexiang et al. (2012), wobei die Variable in der zuletzt genannten Arbeit nur aus der univariaten Analyse als signifikant hervorgeht [28, 55, 112]. In den systematischen Übersichtsarbeiten von Minagawa et al. aus dem Jahr 2000 sowie von Spelt et al. (2012) wird deutlich, dass sich dieses Ergebnis in einem Großteil der Publikationen nicht wiederspiegelt [78, 107]. Der Durchführungszeitraum der Studien, Größe des Patientenkollektivs, sowie Endpunkt der Studien stellen aufgrund eines diesbezüglich vorliegenden Gleichgewichtes keine mögliche Erklärung für die voneinander abweichenden Ergebnisse dar. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die differenten Studienergebnisse sowohl auf die Heterogenität der Patientenkollektive der einzelnen Studien, als auch auf divergierende Indikationsstellungen und Kontraindikationen für eine bilobäre Resektion zurückzuführen sind. Zudem ist es schwierig, die Studien direkt miteinander zu vergleichen, da die Variablen, welche in das Studienmodel eingeschlossen wurden, variieren.

In unseren Daten zeichnet sich ein Trend auf, dass Patienten mit einer Resektion im Bereich des rechten Leberlappens ein kürzeres eventfreies Überleben aufweisen. Bei

Vorliegen von weniger als drei Lebermetastasen, kleiner als 5 cm, weisen die Überlebenskurven der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied auf, mit dem Ergebnis, dass Patienten, welche im Bereich des rechten Leberlappens operiert wurden, ein deutlich schlechteres Outcome zeigen. Möglicherweise stellen die verhältnismäßig hohe Zahl zensierter Fälle in der Gruppe der Resektion im linken Leberlappen und die Gruppengröße einen Grund für dieses Ergebnis dar, und die uns vorliegenden Daten sollten daher kritisch betrachtet werden. Bei Vergleich von anderen Patientengruppen (z.B. monolobäre anatomische bzw. atypische Resektion) bezüglich der Resektionslokalisation (rechter bzw. linker Leberlappen) konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

In der Literatur lassen sich kaum vergleichbare Ergebnisse finden. In vielen Studien wird lediglich untersucht, ob ein Unterschied zwischen mono- und bilobärem Metastasenbefall besteht. Eine differenziertere Analyse zwischen Metastasenbefall bzw. Resektion im Bereich des rechten bzw. linken Leberlappens wird nicht vorgenommen [28, 70, 104, 107].

Bei einem ausgeprägten Metastasenbefall kann die Durchführung einer PVE erforderlich werden, um eine Größe des zu erwartenden Restlebergewebes nach erfolgter Hemihepatektomie auf 20 - 25% des ursprünglichen Lebergewebes zu erzielen. Bei sieben Patienten wurde eine PVE mit einem Abstand von 3 - 20 Wochen (Median 7 Wochen) vor der Metastasenoperation vorgenommen. Üblicherweise reicht eine Zeitspanne von 3 - 6 Wochen aus, um eine ausreichende Hypertrophie des Lebergewebes zu erzielen. Es ist zu vermuten, dass bei einigen der sieben Patienten Begleiterkrankungen vorlagen, welche die benötigte Zeitspanne zur Erlangung des angestrebten Lebervolumens verlängern [2, 71].

Bei sechs Patienten (7,3%) mit synchronen Lebermetastasen wurde eine einzeitige Operation durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl ist der Einfluss auf das eventfreie Überleben nicht beurteilbar. Dexiang et al. fand keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens, der perioperativen Mortalität und der Komplikationsrate zwischen ein- und zweizeitigem Operationsvorgehen bei synchronen Lebermetastasen [28]. Das gleiche Ergebnis ist einer systematischen Übersichtsarbeit von Yin et al. sowie einer multizentrischen internationalen Analyse von Mayo et al. zu entnehmen [75, 126].

Mit 43,7% stellt ein Galleleck eine häufige Indikation für eine Re-Operation dar. Weitere Operationskomplikationen, welche eine Re-OP nach sich ziehen, wurden nicht in der Datenmaske gesammelt. Deshalb kann die Indikation „Galleleck“ nicht ins Verhältnis zu anderen möglichen Komplikationen gesetzt werden. Bezüglich des gesamten Patientenkollektivs (n = 184), trat bei 3,8% der Patienten postoperativ ein Galleleck auf. In der aktuellen Literatur gilt das Galleleck als häufigste Operationskomplikation. Es werden Inzidenzen von 2,6%-12% angegeben [44, 114].

4.3 Chemotherapie

Aufgrund einer großen Heterogenität sind Unterschiede bzw. Einfluss verschiedener Wirkstoffgruppen im vorgestellten Patientenkollektiv kaum zu beurteilen. Zusätzlich wird eine sinnvolle statistische Auswertung durch stark variierende und teils geringe Fallzahlen in den einzelnen Gruppen erschwert. Die geringen Fallzahlen kommen durch eine Gruppierung des Patientenkollektivs zustande. Diese ist erforderlich, um Gruppen zu erstellen, die bezüglich des Metastasenbefalls und vorausgegangener Therapiestrategien vergleichbar sind. Des Weiteren wurden keine Daten erhoben, die einen Vergleich bezüglich der Nebenwirkungen oder Komplikationen, welche im Zuge einer Chemotherapie auftreten können, zwischen den einzelnen Therapieregimen zulassen würden. Ebenso wurden weitere wichtige Einflussfaktoren wie z.B. der K-Ras-Status, die einen entscheidenden Einfluss auf Verlauf und Prognose der Erkrankung haben können, nicht in der primären Datenmaske erfasst und können in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass Patienten, welche zunächst als irresektabel eingestuft werden, nach Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie für die chirurgische Therapie zugänglich werden können. Bismuth et al. beschreibt in einer 1996 veröffentlichten Arbeit, dass 16% zunächst irresektabler Patienten von einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema profitierten und ähnliche Langzeitüberlebensraten aufweisen wie Patienten, die primär operativ behandelt wurden [13]. Laut Adam et al. (2004) profitieren 12,5% der Patienten von einer neoadjuvanten Chemotherapie und nach Tanaka et al. (2003) geht die neoadjuvante Chemotherapie als prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben aus einer multivariaten Analyse hervor. Zu beachten ist, dass in dieser Arbeit explizit die Patienten betrachtet wurden, die fünf oder

mehr Lebermetastasen und einen bilobären Befall aufwiesen [5, 111]. Das Ergebnis zweier Übersichtsarbeiten von Nordlinger et al. sowie von Lam et al. bestätigt den positiven Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit zunächst irresektablen Lebermetastasen. Es zeichnet sich ein Trend ab, dass auch die Zugabe von Biologicals einen zusätzlich positiven Effekt ausübt [64, 88].

Der Benefit einer neoadjuvanten Chemotherapie für Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen ist umstritten. Mögliche Vorteile liegen sowohl in der Behandlung sogenannter „versteckter“ Metastasen, der Umgehung einer radikalen Operation bei Patienten mit schnell fortschreitender, aggressiver Erkrankung, als auch in einer erreichbaren Minimierung des Operationsumfanges, welche sich auf die perioperative und postoperative Morbidität auswirkt [6]. Laut Aloia et al. (2006) und Nordlinger et al. (2008) ist fraglich, ob der onkologische Benefit gegenüber den Nebenwirkungen und Komplikationen, die eine Chemotherapie mit sich bringt, überwiegt. Beispielsweise sei die Schädigung des gesunden Leberparenchyms mit Entstehung einer Fibrose oder vaskuläre Läsionen genannt, welche wiederum Auswirkungen auf postoperative Komplikationen ausübt [8, 87]. Boostrom et al. und Lubezky et al. konnten keine Verbesserung bezüglich des eventfreien und des Gesamtüberlebens feststellen [15, 69]. Nach einer Übersichtsarbeit von Chua et al. lässt sich vermuten, dass das postoperative Rezidivrisiko durch die Gabe neoadjuvanter Chemotherapie gesenkt werden kann [22]. Des Weiteren wird die Empfehlung zu einer neoadjuvanten Chemotherapie bei der Mehrheit der Patienten unabhängig von der primären Resektabilität basierend auf den Ergebnissen einer von Nordlinger et al. (2008) publizierten Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC Intergroup 40983) ausgesprochen. In der EORTC-Studie konnte gezeigt werden, dass eine perioperative Chemotherapie das progressionsfreie Überleben primär resektabler Patienten verbessert. Ebenso zeigte sich ein Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens, wobei keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte [87]. Problematisch ist, dass keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden kann, ob der Einfluss auf das progressionsfreie Überleben primär durch die präoperative, die postoperative oder die Gabe einer Chemotherapie insgesamt begünstigt wird. In unseren Analysen übt die Gabe einer neoadjuvanten bzw. präoperativen Chemotherapie keine signifikante Verbesserung auf das eventfreie Überleben aus. Grund hierfür sind vermutlich die

bereits angeführten Aspekte, die u.a. in der retrospektiven Datenerhebung ihre Ursache finden.

Einen signifikanten Effekt zeigt die Gabe von Biologicals im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie. Bei allen Patienten mit synchronen Lebermetastasen inklusive derer, bei denen eine monolobäre Resektion vorgenommen wurde, erwies sich die neoadjuvante Biologicalgabe als ein das eventfreie Überleben positiv beeinflussender Faktor. Ebenso im Rahmen einer postoperativen Chemotherapie bei der Patientengruppe, welche vor einer bilobären Resektion bereits eine neoadjuvante Therapie erhielt. Die Analyse der Kaplan-Meier-Kurve (Log-Rank-Test) ergab zwar einen signifikanten Wert, allerdings ist die Fallzahl mit unter 10 Patienten pro Gruppe äußerst gering. So sollte höchstens die Vermutung geäußert werden, dass sich die Biologicalgabe in der adjuvanten Therapie positiv auf das eventfreie Überleben auswirken kann. Dies ist in weiteren randomisierten, prospektiven klinischen Studien zu bestätigen. Zudem wurde ersichtlich, dass Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhielten und drei oder mehr Lebermetastasen aufwiesen, scheinbar von einer postoperativen Biologicalgabe profitieren. Die Gruppe, die postoperativ kein Biological erhielt, entwickelte häufiger rekurrente Lebermetastasen ($p < 0{,}01$).

In der aktuellen Literatur wird die Wirkung von Biologicals diskutiert. Nach Nordlinger et al. zeichnet sich der Trend ab, dass der Zugabe von Biologicals in der neoadjuvanten Therapie eine positive Wirkung zugesprochen werden kann [88]. In einer von Folprecht et al. durchgeführten Phase II Studie können durch die Zugabe von Cetuximab hohe Anspruchsraten von bis zu 68% erzielt werden. Zudem stellte sich heraus, dass Patienten mit einem K-Ras-Wildtyp Tumor eine signifikant höhere Anspruchsrate zeigen [32]. Zu diesem Ergebnis kamen auch Van Cutsem et al. und Bokemeyer et al. Die Phase III Studie von Van Cutsem et al. belegt eine Risikominimierung bezüglich des Krankheitsprogress um 15% in der Gruppe, welche Cetuximab und FOLFIRI erhielt ($p = 0{,}048$). Bezüglich des Gesamtüberlebens ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen [118]. Für die Kombination von Cetuximab und FOLFOX ergeben sich ähnliche Ergebnisse. So berichtet Bokemeyer et al. von einer 10% höheren Anspruchsrate in der Cetuximab-Gruppe und Minimierung des Krankheits-fortschreitens. Wie in den zuvor genannten Arbeiten treffen diese Ergebnisse auf Patienten zu, die Tumoren vom K-Ras-Wildtyp aufweisen [14]. Die Gabe von

Bevacizumab erreichte zusätzlich in einigen Studien eine signifikante Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens [37, 52, 100]. Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich gezielt mit der Frage der Wirkung von Biologicals in der adjuvanten Therapie befassen. Turan et al. und Kemeny et al. konnten keinen positiven Einfluss auf das Gesamt- bzw. rekurrenzfreie Überleben feststellen [59, 115].

4.4 Rezidivauftreten

67,8% der hier untersuchten Patienten entwickelten rekurrente Metastasen. Dies stimmt mit Ergebnissen anderer publizierter Studien überein [26, 45, 47, 109]. Trotz einer stetig andauernden Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten, ist die Rezidivrate unverändert hoch. Holm et al. und Bozzetti et al. beschrieben bereits Ende der 80er Jahre eine Rezidivrate von 74% bzw. 62% [18, 49].

Bei 125 Patienten ist bekannt, ob intra- bzw. extrahepatisch rekurrente Metastasen aufgetreten sind. Es ergibt sich folgende Aufteilung:

- keine rekurrenten Metastasen - 44 Patienten, 35,2%
- nur rekurrente Lebermetastasen - 30 Patienten, 24%
- rekurrente intra- und extrahepatische Metastasen - 34 Patienten, 27,2%
- rekurrente extrahepatische Metastasen - 17 Patienten, 13,6%

Im Vergleich zur Literatur sind keine auffälligen Abweichungen festzustellen [5, 13, 106, 111]. Die rekurrenten Lebermetastasen traten median 17,6 Monate nach der vorausgehenden Resektion von Lebermetastasen auf, bei einem medianen Follow Up von 25 Monaten. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit Arbeiten mit einem weit größeren Patientenkollektiv. Tan et al. kam zu dem Schluss, dass 75% aller Rezidivmetastasen in den ersten zwei Jahren nach erfolgter Operation der Erstmetastasen auftreten [109]. D'Angelica et al. beschreibt, dass bereits nach 14 Monaten 62% der Patienten Rezidivmetastasen zeigen [26].

An unserem Patientenkollektiv zeigte sich die Anzahl der Lebermetastasen als prädiktiver Faktor für die Entstehung von Rezidivmetastasen. Die meisten Studien befassen sich mit dem Gesamt- oder rekurrenzfreien Überleben. Es gibt nur wenige Publikationen, die sich gezielt mit prädiktiven Faktoren für die Entstehung von Rezidivmetastasen befassen. Laut Holm et al. spielt neben der Anzahl der Lebermetastasen die histologische Differenzierung des Primärtumors, das Geschlecht, und der R-Status nach erfolgter Leberresektion eine Rolle bei dem Auftreten von rekurrenten Metastasen [49]. De Jong et al. unterscheidet unter den prädiktiven Faktoren diejenigen, die die Entstehung von rekurrenten intrahepatischen Metastasen begünstigen von denjenigen, die das Risiko rekurrente, extrahepatische Metastasen zu entwickeln, erhöhen [27]. Aus einer multivariaten Analyse gingen für das Auftreten von intrahepatischen Rezidivmetastasen der R-Status sowie eine vorausgegangene Behandlung durch Radiofrequenzablation als signifikant hervor, für extrahepatische Rezidivmetastasen die Anzahl der intrahepatischen Erstmetastasen sowie ein Primärtumor im Bereich des Rektums. In unserem Patientenkollektiv weisen Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, häufiger rekurrente Lebermetastasen auf.

In der Einzelfaktorenanalyse von De Jong et al. ist die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie ebenfalls als prädiktiver Faktor für die Entstehung von rekurrenten Metastasen beschrieben. Es ist zu beachten, dass Patienten mit einem höheren Rezidivrisiko bzw. ausgeprägteren Metastasenbefall und Tumorstadium öfter eine Chemotherapie erhalten als Patienten mit einem geringen Risiko. Somit ist die adjuvante Chemotherapie an sich kein prädiktiver Faktor für die Entstehung von Rekurrenzen der Lebermetastasen. Um den Einfluss einer postoperativen Chemotherapie auf das Rekurrenzauftreten zu beurteilen, müssten Patientengruppen, die hinsichtlich des Tumorstadiums bzw. des Metastasenbefalls vergleichbar wären, untersucht werden. Aufgrund zu geringer Fallzahlen war eine Analyse dieser Art anhand unseres Patientenkollektivs nicht möglich.

Das Zeitintervall zwischen der OP des Kolonkarzinoms und der ersten Lebermetastasenoperation war in der Patientengruppe, die rekurrente Metastasen entwickelte, mit 12,8 Monaten kürzer als bei Patienten, die keine Rezidivmetastasen aufwiesen (16,4 Monate). Es liegt jedoch keine statistische Signifikanz vor ($p = 0,45$).

Dieses Ergebnis spiegelt sich in der univariaten Analyse wieder. Auch hier erreicht die Variable „krankheitsfreies Intervall ≥ bzw. < 12 Monaten“ nicht das Signifikanzniveau und scheint somit keinen Einfluss auf das eventfreie Überleben auszuüben. Zu diesem Schluss kam auch Zakaria et al., wobei der Grenzwert bei einem krankheitsfreies Intervall < 30 Monaten gesetzt wurde [127]. Laut Iwatsuki et al. und Konopke et al. stellt das krankheitsfreie Intervall (< 30 bzw. < 24 Monaten) zwischen der Operation des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen einen prädiktiven Faktor für das eventfreie Überleben dar [55, 62]. In Publikationen von Fong et al. sowie Nordlinger et al. konnte das krankheitsfreie Intervall (< 12 Monate bzw. < 24 Monate) ebenfalls als Prädiktivfaktor aufgezeigt werden, jedoch nur bezüglich des Gesamtüberlebens.

Im Patientenkollektiv des UKE wiesen 66,7% der Patienten, die rekurrente Metastasen entwickelten, synchrone und 33,3% der Patienten metachrone Erstmetastasen auf. Dieser Unterschied ist signifikant (Chi-Quadrat = 4,23, $p < 0,05$). Auch De Jong et al. beschreibt, dass synchrone Erstmetastasen das Rezidivrisiko erhöhen. Aufgrund eines deutlich größeren Patientenkollektivs (1669 Patienten) kann hier von einer hohen Aussagekraft der Studie ausgegangen werden [27].

Mit 15,2% ist der Anteil der Patienten, bei denen eine zweite Leberresektion durchgeführt wurde, relativ hoch. Laut einer Übersichtsarbeit von Simmonds et al. beträgt der Median einer wiederholten Leberresektion 9% mit einer Spanne von 3,6-17%. Die Angaben für eine dritte bzw. vierte Leberresektion entsprechen mit 3,8% bzw. 0,5% den Werten von Simmonds et al. (3,8% und 0,4%) [106].

4.5 Prognose-Scores

Es ist gelungen, die Bedeutung bzw. Aussagekraft des Fong-Score anhand des untersuchten Patientenkollektivs zu bestätigen, sowie prädiktive Faktoren abzugrenzen, die das eventfreie Überleben beeinflussen. Es gibt einige Score-Systeme und zahlreiche Studien, die der Frage nach prädiktiven Faktoren, welche das Überleben beeinflussen, nachgehen [33, 57, 63, 86]. Dennoch ist es nicht möglich, die Patienten, die womöglich mehr von einer alternativen, nicht chirurgischen Behandlung profitieren, bereits vor einer Operation anhand von bestimmten Prognose-Faktoren zu selektionieren.

Es zeigt sich eine Überlebensrate von 64,3% aller Patienten mit bekanntem Follow Up (n = 151) über einen Zeitraum von median 25 Monaten. Aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums kann keine Prognose für die 5-Jahresüberlebensrate aufgestellt werden. In der aktuellen Literatur wird die 5-JÜR mit 46 - 60%, die 3-JÜR mit 65 - 74% beschrieben [19, 21, 45, 91, 119]. Anfang der 80er Jahre lag die 5-JÜR laut Hughes et al. und Coppa et al. bei rund 25% [24, 51].

4.6 Ausblick

Im Hinblick auf die Therapiestrategien bleiben folgende Fragen ungeklärt:

- Ist eine neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen sinnvoll?
- Profitieren bestimmte Patientengruppen von der Zugabe von Biologicals in der adjuvanten Chemotherapie, wenn ja welche?
- Gibt es Unterschiede in der Wirkstärke zwischen den verschiedenen Chemotherapeutika?
- Welche Prognoseparameter helfen zu unterscheiden, welche Patienten am meisten von einer Operation profitieren, bzw. welche eher von alternativen Behandlungsverfahren?

Um diese Fragen adäquat zu beantworten, ist es erforderlich prospektive Studien mit einem Verlauf über mehrere Jahre und einer gezielten Fragestellung durchzuführen.

In dieser Arbeit ergaben sich zum einen durch die retrospektive Datenerhebung Lücken bei der Erfassung einiger Variablen, genannt seien die Gabe einer Chemotherapie und deren Wirkstoffe oder der R-Status, und erschwerten so die statistische Auswertung. Zum anderen wurden wichtige Faktoren wie z.B. der K-Ras-Mutationsstatus, welche möglicherweise Einfluss auf Verlauf und Prognose der Erkrankung nehmen, nicht in der primären Datenmaske erfasst.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, das am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in den Jahren 2007 - 2010 operativ an kolorektalen Lebermetastasen behandelte Patientenkollektiv zu beschreiben und die Ergebnisse mit der internationalen Datenlage zu vergleichen. Es sollten verschiedene Gruppen gebildet und somit Behandlungsstrategien miteinander verglichen werden, um die zukünftige Versorgungsqualität und Therapieoptionen am UKE zu optimieren. Des Weiteren sollten Prädiktionsfaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen erkannt und benannt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Patientenkollektiv am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf bezüglich der Basisdaten wie z.B. Alter, Geschlecht, Auftreten rekurrenter Metastasen, oder Anzahl der Leberresektionen pro Patient mit denen internationaler Arbeiten vergleichbar ist. Im Hinblick auf die Behandlungsstrategien, speziell auf die onkologischen Aspekte, ist das Patientengut nicht gut geeignet, um statistisch sinnvolle Untersuchungen durchzuführen bzw. Aussagen über Erfolg und Misserfolg treffen zu können. Aufgrund einer breiten Heterogenität ist es kaum möglich, Gruppen mit einer statistisch aussagekräftigen Gruppengröße zu bilden, welche ähnliche Voraussetzungen aufweisen, und so die Analyse differenter Therapiestrategien erlauben würden. Trotz dieser Problematik konnte gezeigt werden, dass der Biologicalgabe im Rahmen einer neoadjuvanten, wie auch adjuvanten Therapie von kolorektalen Lebermetastasen, eine interessante Rolle zukommt.

Aus der univariaten Analyse gingen sechs Variablen als Prädiktionsfaktoren für das eventfreie Überleben hervor (pT, Lebermetastasenanzahl, Metastasenauftreten synchron vs. metachron, Lebermetastasengröße, bilobäre Resektion, Stadium des Primärtumor). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse hielten 3 Faktoren dem Signifikanzniveau stand (pT des Primärtumors, Lebermetastasengröße, bilobäre Resektion). Diese stimmen mit Ergebnissen der internationalen Datenlage überein. Des Weiteren konnte der Fong-Score in abgewandelter Form auf das Patientenkollektiv angewendet und bestätigt werden.

Um die Notwendigkeit einer Chemotherapie zu überprüfen sowie zu entscheiden, zu welchem Zeitpunkt und vor allem welche Wirkstoffe eingesetzt werden sollten, sind

weitere v.a. prospektive Studien über mehrere Jahre mit einer gezielten Fragestellung unabdingbar. Ebenso ist es trotz verschiedener Prognosescores weiterhin nicht möglich, die Patienten, die von einer alternativen Behandlung mehr profitieren würden als von einer Operation, bereits vor dem chirurgischen Eingriff zu selektionieren.

6. Anhang

6.1. Antwortschreiben

Patient:
Geburtsdatum:
Diagnose: kolorektales Karzinom

Lokalezidiv ☐ Nein ☐ Ja

Datum _____

Metastasen ☐ Nein ☐ Ja

Datum _____ Organsystem _____

Chemotherapie ☐ Nein ☐ Ja

Medikament _____ Zeitraum _____

Medikament _____ Zeitraum _____

Medikament _____ Zeitraum _____

Verstorben ☐ Nein ☐ Ja

Datum_____ Todesursache_____

Kurze Epikrise:

_____

_____

_____

Datum Unterschrift

7. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	-	5-Floururacil
Abb.	-	Abbildung
anat.	-	anatomisch
atyp.	-	atypisch
BMI	-	Body-Mass-Index
bzgl.	-	bezüglich
bzw.	-	beziehungsweise
CHE	-	Cholezystektomie
CIN	-	Chromosomeninstabilitäts-Pathway
CIMP	-	CpG island methylator phenotype
CT	-	Computertomographie
CUSA	-	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
EORTC	-	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FU	-	Follow up
G	-	Grading
ggf.	-	gegebenenfalls
Hemihep.	-	Hemihepatektomie
JÜR	-	Jahresüberlebensrate
JÜW	-	Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
LM	-	Lebermetastasen
LV	-	Leukovorin
M	-	Metastasenauftreten zum Zeitpunkt des Primärtumor
N	-	Nodalbefall des Primärtumor

OP	-	Operation
Pat.	-	Patient
postop.	-	postoperativ
präop.	-	präoperativ
PVE	-	Portalvenöse Embolisation
R	-	Resektionsrand
rek.	-	rekurrente
Seg.	-	Segment
T	-	Tumorausbreitung des Primärtumors
Tab.	-	Tabelle
UICC	-	Union internationale contre le cancer
UKE	-	Universitätsklinikum Eppendorf
v.a.	-	vor allem
vs.	-	versus
z.B.	-	zum Beispiel
zw.	-	zwischen

8. Literaturverzeichnis

[1] Saleh Abbas, Vincent Lam, and Michael Hollands. Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol*, 2011:763245, 2011.

[2] E. K. Abdalla, M. E. Hicks, and J. N. Vauthey. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*, 88(2):165–175, Feb 2001.

[3] Eddie K. Abdalla, René Adam, Anton J. Bilchik, Daniel Jaeck, Jean-Nicolas Vauthey, and David Mahvi. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 13(10):1271–1280, Oct 2006.

[4] Adel Abulkhir, Paolo Limongelli, Andrew J. Healey, Osama Damrah, Paul Tait, James Jackson, Nagy Habib, and Long R. Jiao. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*, 247(1):49–57, Jan 2008.

[5] René Adam, Valérie Delvart, Gérard Pascal, Adrian Valeanu, Denis Castaing, Daniel Azoulay, Sylvie Giacchetti, Bernard Paule, Francis Kunstlinger, Odile Ghémard, Francis Levi, and Henri Bismuth. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 240(4):644–57; discussion 657–8, Oct 2004.

[6] Rene Adam, Gerard Pascal, Denis Castaing, Daniel Azoulay, Valerie Delvart, Bernard Paule, Francis Levi, and FACS Hon Henri Bismuth, MD. Tumor progression while on chemotherapy a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*, 240(6):1052–1064, December 2004.

[7] Reid B. Adams, Thomas A. Aloia, Evelyne Loyer, Timothy M. Pawlik, Bachir Taouli, and Jean-Nicolas Vauthey. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, 15(2):91–103, Feb 2013.

[8] Thomas Aloia, Mylène Sebagh, Marylène Plasse, Vincent Karam, Francis Lévi, Sylvie Giacchetti, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, Denis Castaing, and René

Adam. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 24(31):4983–4990, November 2006.

[9] Robert J. Aragon and Naveenraj L. Solomon. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*, 3(1):28–40, Mar 2012.

[10] G. H. Ballantyne and J. Quin. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*, 71(12 Suppl):4252–4266, Jun 1993.

[11] Narendra Battula, Dimitrios Tsapralis, David Mayer, John Isaac, Paolo Muiesan, Robert P. Sutcliffe, Simon Bramhall, Darius Mirza, and Ravi Marudanayagam. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. *HPB (Oxford)*, Mar 2013.

[12] Toru Beppu, Yoshihiro Sakamoto, Kiyoshi Hasegawa, Goro Honda, Kuniya Tanaka, Yoshihito Kotera, Hiroyuki Nitta, Hiroyuki Yoshidome, Etsuro Hatano, Masaki Ueno, Hiroyuki Takamura, Hideo Baba, Tomoo Kosuge, Norihiro Kokudo, Keiichi Takahashi, Itaru Endo, Go Wakabayashi, Masaru Miyazaki, Shinji Uemoto, Tetsuo Ohta, Ken Kikuchi, Hiroki Yamaue, Masakazu Yamamoto, and Tadahiro Takada. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a project study for hepatic surgery of the japanese society of hepato-biliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 19(1):72–84, Jan 2012.

[13] H. Bismuth, R. Adam, F. Lévi, C. Farabos, F. Waechter, D. Castaing, P. Majno, and L. Engerran. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 224(4):509–20; discussion 520–2, Oct 1996.

[14] Carsten Bokemeyer, Igor Bondarenko, Anatoly Makhson, Joerg T. Hartmann, Jorge Aparicio, Filippo de Braud, Serban Donea, Heinz Ludwig, Gunter Schuch, Christopher Stroh, Anja H. Loos, Angela Zubel, and Piotr Koralewski. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 27(5):663–671, Feb 2009.

[15] Sarah Y. Boostrom, David M. Nagorney, John H. Donohue, Scott Harmsen, Kristine Thomsen, Florencia Que, Michael Kendrick, and Kaye M. Reid-Lombardo. Impact of neoadjuvant chemotherapy with folfox/folfiri on disease-free and overall survival of patients with colorectal metastases. *J Gastrointest Surg*, 13(11):2003–9; discussion 2009–10, Nov 2009.

[16] Zdenko Boras, Goran Kondza, Vladimir Sisljagi, Zeljko Busi, Rudika Gmajni, and Tomislav Istvani Prognostic factors of local recurrence and survival after curative rectal cancer surgery: a single institution experience. *Coll Antropol*, 36(4):1355–1361, Dec 2012.

[17] R. Bova, C. Kamphues, P. Neuhaus, and G. Puhl. [impact of time of occurrence of liver metastases (synchronous vs. metachronous) on early postoperative outcome and long-term survival of colorectal cancer patients.]. *Zentralbl Chir*, Jul 2013.

[18] F. Bozzetti, R. Doci, P. Bignami, A. Morabito, and L. Gennari. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. rationale for a multimodal approach. *Ann Surg*, 205(3):264–270, Mar 1987.

[19] Kristoffer Watten Brudvik, Simer Jit Bains, Lars Thomas Seeberg, Knut Jørgen Labori, Anne Waage, Kjetil Taskén, Einar Martin Aandahl, and Bjørn Atle Bjørnbeth. Aggressive treatment of patients with metastatic colorectal cancer increases survival: a scandinavian single-center experience. *HPB Surg*, 2013:727095, 2013.

[20] Sjoerd C. Bruin, Christiaan Klijn, Gerrit-Jan Liefers, Linde M. Braaf, Simon A. Joosse, Eric H. van Beers, Victor J. Verwaal, Hans Morreau, Lodewyk F. Wessels, Marie-Louise F. van Velthuysen, Rob A E M. Tollenaar, and Laura J. Van't Veer. Specific genomic aberrations in primary colorectal cancer are associated with liver metastases. *BMC Cancer*, 10:662, 2010.

[21] Michael A. Choti, James V. Sitzmann, Marcelo F. Tiburi, Wuthi Sumetchotimetha, Ram Rangsin, Richard D. Schulick, Keith D. Lillemoe, Charles J. Yeo, and John L. Cameron. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235(6):759–766, Jun 2002.

[22] Terence C. Chua, Akshat Saxena, Winston Liauw, Adel Kokandi, and David L. Morris. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 17(2):492–501, Feb 2010.

[23] Carolyn C. Compton. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*, 16(4):376–388, Apr 2003.

[24] G. F. Coppa, K. Eng, J. H. Ranson, T. H. Gouge, and S. A. Localio. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. an evaluation of preoperative and postoperative factors. *Ann Surg*, 202(2):203–208, Aug 1985.

[25] D. Cunningham, Wendy Aktin, Heinz-Josef Lenz, Henry Lynch, Bruce Minsky, Bernhard Nordlinger, and Naureen Starling. Colorectal cancer. *Lancet*, 375:1030–1047, March 2010.

[26] Michael D'Angelica, Peter Kornprat, Mithat Gonen, Ronald P. DeMatteo, Yuman Fong, Leslie H. Blumgart, and William R. Jarnagin. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 18(4):1096–1103, Apr 2011.

[27] Mechteld C. de Jong, Carlo Pulitano, Dario Ribero, Jennifer Strub, Gilles Mentha, Richard D. Schulick, Michael A. Choti, Luca Aldrighetti, Lorenzo Capussotti, and Timothy M. Pawlik. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*, 250(3):440–448, Sep 2009.

[28] Zhu Dexiang, Ren Li, Wei Ye, Wu Haifu, Zhong Yunshi, Ye Qinghai, Zhai Shenyong, Xu Bo, Liang Li, Pan Xiangou, Li Haohao, Ye Lechi, Liu Tianshu, Fan Jia, Qin Xinyu, and Xu Jianmin. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*, 19(9):2860–2868, Sep 2012.

[29] Chieu B. Diep, Luis A. Parada, Manuel R. Teixeira, Mette Eknaes, Jahn M. Nesland, Bertil Johansson, and Ragnhild A. Lothe. Genetic profiling of colorectal cancer liver metastases by combined comparative genomic hybridization and g-banding analysis. *Genes Chromosomes Cancer*, 36(2):189–197, Feb 2003.

[30] Alessandro Ferrero, Luca Viganò, Roberto Polastri, Andrea Muratore, Haris Eminefendic, Daniele Regge, and Lorenzo Capussotti. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? results of a prospective study. *World J Surg*, 31(8):1643–1651, Aug 2007.

[31] Gunnar Folprecht. Neoadjuvant chemotherapy for non-/resectable metastases. *Eur J Cancer*, 47 Suppl 3:S52–S60, Sep 2011.

[32] Gunnar Folprecht, Thomas Gruenberger, Wolf O. Bechstein, Hans-Rudolf Raab, Florian Lordick, Jörg T. Hartmann, Hauke Lang, Andrea Frilling, Jan Stoehlmacher, Jürgen Weitz, Ralf Konopke, Christian Stroszczynski, Torsten Liersch, Detlev Ockert, Thomas Herrmann, Eray Goekkurt, Fabio Parisi, and Claus-Henning Köhne. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the celim randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 11(1):38–47, Jan 2010.

[33] 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*, 230(3):309–18; discussion 318–21, Sep 1999.

[34] U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*, 137(2):129–131, Jul 2002.

[35] U.S. Preventive Services Task Force, Calonge, Petitti, DeWitt, Dietrich, Gregory, Harris, Isham, LeFevre, Loveland-Cherry Leipzig and, Marion, Melnyk, Moyer, Ockene, Sawaya, and Yawn. Screening for colorectal cancer: U.s. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 149(9):627–637, Nov 2008.

[36] S. Giacchetti, B. Perpoint, R. Zidani, N. Le Bail, R. Faggiuolo, C. Focan, P. Chollet, J. F. Llory, Y. Letourneau, B. Coudert, F. Bertheaut-Cvitkovic, D. Larregain-Fournier, A. Le Rol, S. Walter, R. Adam, J. L. Misset, and F. Lévi. Phase iii multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18(1):136–147, Jan 2000.

[37] Bruce J. Giantonio, Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, Al B Benson, 3rd, and Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 . Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the eastern cooperative oncology group study e3200. *J Clin Oncol*, 25(12):1539–1544, Apr 2007.

[38] Sharlene Gill, Charles L. Loprinzi, Daniel J. Sargent, Stephan D. Thomé, Steven R. Alberts, Daniel G. Haller, Jacqueline Benedetti, Guido Francini, Lois E. Shepherd, Jean Francois Seitz, Roberto Labianca, Wei Chen, Stephen S. Cha, Michael P. Heldebrant, and Richard M. Goldberg. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*, 22(10):1797–1806, May 2004.

[39] María González-González, Celia Fontanillo, María M. Abad, María L. Gutiérrez, Ines Mota, Oscar Bengoechea, Angel Santos-Briz, Oscar Blanco, Emilio Fonseca, Juana Ciudad, Manuel Fuentes, Javier De Las Rivas, José A. Alcazar, Jacinto García, Luís Muñoz-Bellvis, Alberto Orfao, and José M. Sayagués. Identification of a characteristic copy number alteration profile by high-resolution single nucleotide polymorphism arrays associated with metastatic sporadic colorectal cancer. *Cancer*, Mar 2014.

[40] Th. Grünberger, B. Grünberger, M. Hünerbein, and P.M. Schlag. *Chirurgische Onkologie - Strategien und Standarts für die Praxis*. Springer-Verlag, 2008.

[41] Leonard L. Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart. Revised tn categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*, 28(2):264–271, Jan 2010.

[42] Eleonora Guzzetti, Carlo Pulitanò, Marco Catena, Marcella Arru, Francesca Ratti, Renato Finazzi, Luca Aldrighetti, and Gianfranco Ferla. Impact of type of liver resection on the outcome of colorectal liver metastases: a case-matched analysis. *J Surg Oncol*, 97(6):503–507, May 2008.

[43] Christina Hackl, Michael Gerken, Martin Loss, Monika Klinkhammer-Schalke, Pompiliu Piso, and Hans J. Schlitt. A population-based analysis on the rate

and surgical management of colorectal liver metastases in southern germany. *Int J Colorectal Dis*, 26(11):1475–1481, Nov 2011.

[44] Koichiro Haruki, Hiroaki Shiba, Yuki Fujiwara, Kenei Furukawa, Shigeki Wakiyama, Masaichi Ogawa, Yuichi Ishida, Takeyuki Misawa, and Katsuhiko Yanaga. Postoperative peripheral blood monocyte count correlates with postoperative bile leakage in patients with colorectal liver metastases after hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg*, May 2013.

[45] Michihiro Hayashi, Yoshihiro Inoue, Koji Komeda, Tetsunosuke Shimizu, Mitsuhiro Asakuma, Fumitoshi Hirokawa, Yoshiharu Miyamoto, Junji Okuda, Atsushi Takeshita, Yuro Shibayama, and Nobuhiko Tanigawa. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg*, 10:27, 2010.

[46] C. HEIDELBERGER, N. K. CHAUDHURI, P. DANNEBERG, D. MOOREN, L. GRIESBACH, R. DUSCHINSKY, R. J. SCHNITZER, E. PLEVEN, and J. SCHEINER. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 179(4561):663–666, Mar 1957.

[47] Charles R St Hill, Ryaz B. Chagpar, Glenda G. Callender, Russell E. Brown, Juliana E. Gilbert, Robert C G Martin, 2nd, Kelly M. McMasters, and Charles R. Scoggins. recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: development of a model that predicts patterns of recurrence and survival. *Ann Surg Oncol*, 19(1):139–144, Jan 2012.

[48] Ralf Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht, Ullrich Graeven, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Thomas Meybier, Werner Scheithauer, Hans-Joachim Schmoll, Josef Thaler, Jürgen Weitz, and Bernhard Wörmann. Kolonkarzinom - Leitlinie, 2012.

[49] A. Holm, E. Bradley, and J. S. Aldrete. Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg*, 209(4):428–434, Apr 1989.

[50] K. M. Horton, R. A. Abrams, and E. K. Fishman. Spiral ct of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*, 20(2):419–430, 2000.

[51] K. S. Hughes, R. B. Rosenstein, S. Songhorabodi, M. A. Adson, D. M. Ilstrup, J. G. Fortner, B. J. Maclean, J. H. Foster, J. M. Daly, and D. Fitzherbert. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. a multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*, 31(1):1–4, Jan 1988.

[52] Herbert Hurwitz, Louis Fehrenbacher, William Novotny, Thomas Cartwright, John Hainsworth, William Heim, Jordan Berlin, Ari Baron, Susan Griffing, Eric Holmgren, Napoleone Ferrara, Gwen Fyfe, Beth Rogers, Robert Ross, and Fairooz Kabbinavar. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350(23):2335–2342, Jun 2004.

[53] Gabriele Husmann, Dr. Peter Kaatsch, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Joachim Bertz, Dr. Jörg Haberland, Dr. Klaus Kraywinkel MSc, and Dr. Ute Wolf. Krebs in Deutschland 2005/2006. Robert Koch-Instituts, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2010.

[54] Nabil Ismaili. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*, 9:154, 2011.

[55] 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*, 189(3):291–299, Sep 1999.

[56] Tine Jess, Michael Gamborg, Peter Matzen, Pia Munkholm, and Thorkild I A. Sørensen. Increased risk of intestinal cancer in crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*, 100(12):2724–2729, Dec 2005.

[57] Gena P. Kanas, Aliki Taylor, John N. Primrose, Wendy J. Langeberg, Michael A. Kelsh, Fionna S. Mowat, Dominik D. Alexander, Michael A. Choti, and Graeme Poston. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*, 4:283–301, 2012.

[58] Yukihide Kanemitsu and Tomoyuki Kato. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg*, 32(6):1097–1107, Jun 2008.

[59] Nancy E. Kemeny, William R. Jarnagin, Marinela Capanu, Yuman Fong, Alexandra N. Gewirtz, Ronald P. Dematteo, and Michael I. D'Angelica. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 29(7):884–889, Mar 2011.

[60] Vijay P. Khatri, Nicholas J. Petrelli, and Jacques Belghiti. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*, 23(33):8490–8499, Nov 2005.

[61] Yoji Kishi, Eddie K. Abdalla, Yun Shin Chun, Daria Zorzi, David C. Madoff, Michael J. Wallace, Steven A. Curley, and Jean-Nicolas Vauthey. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*, 250(4):540–548, Oct 2009.

[62] R. Konopke, A. Volk, J. Gastmeier, F. Ehehalt, M. Distler, H-D. Saeger, and S. Kersting. [recurrent colorectal liver metastases: Who benefits from a second hepatic resection?]. *Zentralbl Chir*, Jul 2013.

[63] Ralf Konopke, Stephan Kersting, Marius Distler, Jeannine Dietrich, Jörg Gastmeier, Axel Heller, Eberhard Kulisch, and Hans-Detlev Saeger. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int*, 29(1):89–102, Jan 2009.

[64] Vincent W T. Lam, Calista Spiro, Jerome M. Laurence, Emma Johnston, Michael J. Hollands, Henry C C. Pleass, and Arthur J. Richardson. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 19(4):1292–1301, Apr 2012.

[65] B. Launois and G. G. Jamieson. The importance of glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, 174(1):7–10, Jan 1992.

[66] J. Leporrier, J. Maurel, L. Chiche, S. Bara, P. Segol, and G. Launoy. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 93(4):465–474, Apr 2006.

[67] K. H. Liau, L. H. Blumgart, and R. P. DeMatteo. Segment-oriented approach to liver resection. *Surg Clin North Am*, 84(2):543–561, Apr 2004.

[68] 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*, 25(5):638–644, May 2001.

[69] Nir Lubezky, Ravit Geva, Einat Shmueli, Richard Nakache, Joseph M. Klausner, Arie Figer, and Menahem Ben-Haim. Is there a survival benefit to neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, combined with surgery for resectable colorectal liver metastases? *World J Surg*, 33(5):1028–1034, May 2009.

[70] Hassan Z. Malik, K Rajendra Prasad, Karim J. Halazun, Amir Aldoori, Ahmed Al-Mukhtar, Dhanwant Gomez, J Peter A. Lodge, and Giles J. Toogood. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 246(5):806–814, Nov 2007.

[71] I. Maroulis, D. D. Karavias, and D. Karavias. General principles of hepatectomy in colorectal liver metastases. *Tech Coloproctol*, 15 Suppl 1:S13–S16, Oct 2011.

[72] Cristina Masseria. Colorectal cancer in italy: a review of current national and regional practice on screening and treatment. *Eur J Health Econ*, 10 Suppl 1:S41–S49, Jan 2010.

[73] M. N. Mavros, M. de Jong, E. Dogeas, O. Hyder, and T. M. Pawlik. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 100(5):711–718, Apr 2013.

[74] R. J. Mayer. Moving beyond fluorouracil for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 343(13):963–964, Sep 2000.

[75] Skye C. Mayo, Carlo Pulitano, Hugo Marques, Jorge Lamelas, Christopher L. Wolfgang, Wassila de Saussure, Michael A. Choti, Isabelle Gindrat, Luca Aldrighetti, Eduardo Barrosso, Gilles Mentha, and Timothy M. Pawlik. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*, 216(4):707–16; discussion 716–8, Apr 2013.

[76] Michael O. Meyers, Aaron R. Sasson, and Elin R. Sigurdson. Locoregional strategies for colorectal hepatic metastases. *Clin Colorectal Cancer*, 3(1):34–44, May 2003.

[77] Lucia Migliore, Francesca Migheli, Roberto Spisni, and Fabio Coppedè. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol*, 2011:792362, 2011.

[78] M. Minagawa, M. Makuuchi, G. Torzilli, T. Takayama, S. Kawasaki, T. Kosuge, J. Yamamoto, and H. Imamura. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*, 231(4):487–499, Apr 2000.

[79] Masami Minagawa, Junji Yamamoto, Tomoo Kosuge, Yutaka Matsuyama, Shin-Ichi Miyagawa, and Masatoshi Makuuchi. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg*, 142(3):269–76; discussion 277, Mar 2007.

[80] E. Mitry, AL. Fields, H. Bleiberg, R. Labianca, and P. Rougie. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26:4906–4911, 2008.

[81] Martina Mittlböck. Analyse von medizinischen Lebensdauerdaten. Wien, Nov 2006. Skriptum, BE für Medizinische Statistik und Informatik.

[82] S. H. NADLER and G. E. MOORE. Fluorouracil colon-rectum adjuvant chemotherapy. *Arch Surg*, 89:592–595, Oct 1964.

[83] Hari Nathan, Mechteld C. de Jong, Carlo Pulitano, Dario Ribero, Jennifer Strub, Gilles Mentha, Jean-François Gigot, Richard D. Schulick, Michael A. Choti, Luca Aldrighetti, Lorenzo Capussotti, and Timothy M. Pawlik. Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *J Am Coll Surg*, 210(5):755–64, 764–6, May 2010.

[84] H. Nelson, N. Petrelli, A. Carlin, J. Couture, J. Fleshman, J. Guillem, B. Miedema, D. Ota, D. Sargent, and National Cancer Institute Expert Panel .

Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 93(8):583–596, Apr 2001.

[85] J. E. Niederhuber. Colon and rectum cancer. patterns of spread and implications for workup. *Cancer*, 71(12 Suppl):4187–4192, Jun 1993.

[86] 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*, 77(7):1254–1262, Apr 1996.

[87] Bernard Nordlinger, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J. Poston, Peter M. Schlag, Philippe Rougier, Wolf O. Bechstein, John N. Primrose, Euan T. Walpole, Meg Finch-Jones, Daniel Jaeck, Darius Mirza, Rowan W. Parks, Laurence Collette, Michel Praet, Ullrich Bethe, Eric Van Cutsem, Werner Scheithauer, Thomas Gruenberger, E. O. R. T. C Gastro-Intestinal Tract Cancer Group , Cancer Research U. K. , Arbeitsgruppe Lebermetastasen und -tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (A. L. M-C. A. O), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (A. G. I. T. G), and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (F. F. C. D). Perioperative chemotherapy with folfox4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (eortc intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9617):1007–1016, Mar 2008.

[88] Bernard Nordlinger, Jean-Nicolas Vauthey, Graeme Poston, Stephane Benoist, Philippe Rougier, and Eric Van Cutsem. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer*, 9(4):212–218, Oct 2010.

[89] Daniel Otchy, Neil H. Hyman, Clifford Simmang, Thomas Anthony, W Donald Buie, Peter Cataldo, James Church, Jeffrey Cohen, Frederick Dentsman, C Neal Ellis, John W Kilkenny, 3rd, Clifford Ko, Richard Moore, Charles Orsay, Ronald Place, Janice Rafferty, Jan Rakinic, Paul Savoca, Joe Tjandra, Mark Whiteford, Standards Practice Task Force, American Society of Colon, and Rectal Surgeons. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 47(8):1269–1284, Aug 2004.

[90] Rowan Parks, Mithat Gonen, Nancy Kemeny, William Jarnagin, Michael D'Angelica, Ronald DeMatteo, O James Garden, Leslie H. Blumgart, and Yuman Fong. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*, 204(5):753–61; discussion 761–3, May 2007.

[91] Timothy M. Pawlik, Charles R. Scoggins, Daria Zorzi, Eddie K. Abdalla, Axel Andres, Cathy Eng, Steven A. Curley, Evelyne M. Loyer, Andrea Muratore, Gilles Mentha, Lorenzo Capussotti, and Jean-Nicolas Vauthey. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 241(5):715–22, discussion 722–4, May 2005.

[92] Maria S. Pino and Daniel C. Chung. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6):2059–2072, Jun 2010.

[93] Guillaume Portier, Dominique Elias, Olivier Bouche, Philippe Rougier, Jean-François Bosset, Jean Saric, Jacques Belghiti, Pascal Piedbois, Rosine Guimbaud, Bernard Nordlinger, Roland Bugat, Franck Lazorthes, and Laurent Bedenne. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: Ffcd achbth aurc 9002 trial. *J Clin Oncol*, 24(31):4976–4982, Nov 2006.

[94] Graeme J. Poston. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 13(2-3):125–136, 2004.

[95] Graeme J. Poston, René Adam, Steven Alberts, Steven Curley, Juan Figueras, Daniel Haller, Francis Kunstlinger, Gilles Mentha, Bernard Nordlinger, Yehuda Patt, John Primrose, Mark Roh, Philippe Rougier, Theo Ruers, Hans Joachim Schmoll, Carlos Valls, Nick Jean-Nicolas Vauthey, Marleen Cornelis, and James P. Kahan. Oncosurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23(28):7125–7134, Oct 2005.

[96] Rasch, Friese, Hofmann, and Naumann. *Quantitative Methoden, Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. Number 1. Springer, Heidelberg, Dritte Edition, 2010.

[97] Myrddin Rees, Paris P. Tekkis, Fenella K S. Welsh, Thomas O'Rourke, and Timothy G. John. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 247(1):125–135, Jan 2008.

[98] Christoph Reissfelder, Nuh N. Rahbari, Moritz Koch, Alexis Ulrich, Isabel Pfeilschifter, Anke Waltert, Sascha A. Müller, Peter Schemmer, Markus W. Büchler, and Jürgen Weitz. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 16(12):3279–3288, Dec 2009.

[99] A. Remo, M. Pancione, C. Zanella, and R. Vendraminelli. Molecular pathology of colorectal carcinoma. a systematic review centred on the new role of the pathologist. *Pathologica*, 104(6):432–441, Dec 2012.

[100] Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong, Sheryl Koski, Mikhail Lichinitser, Tsai-Shen Yang, Fernando Rivera, Felix Couture, Florin Sirzén, and Jim Cassidy. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase iii study. *J Clin Oncol*, 26(12):2013–2019, Apr 2008.

[101] Umut Sarpel, Anthony S. Bonavia, Alexis Grucela, Sasan Roayaie, Myron E. Schwartz, and Daniel M. Labow. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol*, 16(2):379–384, Feb 2009.

[102] 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*, 72(5):547–560, May 2001.

[103] W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. Adler, W. Fleig, U.R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühlbacher, R. Porschen, J.-F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, and H.K. Selbmann. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6. / 7. Februar

2004 und am 8. / 9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV,VI und VII), August 2008.

[104] Sang Joon Shin, Joong Bae Ahn, Jin Sub Choi, Gi-Hong Choi, Kang Young Lee, Seung Hyuk Baik, Byung Soh Min, Hyuk Hur, Jae Kyung Roh, and Nam Kyu Kim. Implications of clinical risk score to predict outcomes of liver-confined metastasis of colorectal cancer. *Surg Oncol*, 21(3):e125–e130, Sep 2012.

[105] W. Siegenthaler and H.E. Blum. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, 9 edition, 2006.

[106] P. C. Simmonds, J. N. Primrose, J. L. Colquitt, O. J. Garden, G. J. Poston, and M. Rees. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 94(7):982–999, Apr 2006.

[107] 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*, 38(1):16–24, Jan 2012.

[108] J J Y. Sung, J Y W. Lau, G. P. Young, Y. Sano, H. M. Chiu, J. S. Byeon, K. G. Yeoh, K. L. Goh, J. Sollano, R. Rerknimitr, T. Matsuda, K. C. Wu, S. Ng, S. Y. Leung, G. Makharia, V. H. Chong, K. Y. Ho, D. Brooks, D. A. Lieberman, F K L. Chan, and Asia Pacific Working Group on Colorectal Cance . Asia pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut*, 57(8):1166–1176, Aug 2008.

[109] Marcus C B. Tan, Jean M. Butte, Mithat Gonen, Nancy Kemeny, Yuman Fong, Peter J. Allen, T Peter Kingham, Ronald P. Dematteo, William R. Jarnagin, and Michael I. D'Angelica. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)*, Jun 2013.

[110] Marcus C B. Tan, Eric T. Castaldo, Feng Gao, Ravi S. Chari, David C. Linehan, J Kelly Wright, William G. Hawkins, Barry A. Siegel, Dominique Delbeke, C Wright Pinson, and Steven M. Strasberg. A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission

tomography with [18f]fluoro-2-deoxy-d-glucose: role of primary tumor variables. *J Am Coll Surg*, 206(5):857–68; discussion 868–9, May 2008.

[111] K. Tanaka, R. Adam, H. Shimada, D. Azoulay, F. Lévi, and H. Bismuth. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg*, 90(8):963–969, Aug 2003.

[112] Kuniya Tanaka, Hiroshi Shimada, Yoshirou Fujii, Itaru Endo, Hitoshi Sekido, Shinji Togo, and Hideyuki Ike. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch Surg*, 389(5):371–379, Oct 2004.

[113] James S. Tomlinson, William R. Jarnagin, Ronald P. DeMatteo, Yuman Fong, Peter Kornprat, Mithat Gonen, Nancy Kemeny, Murray F. Brennan, Leslie H. Blumgart, and Michael D'Angelica. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*, 25(29):4575–4580, Oct 2007.

[114] Ming-Shian Tsai, Yen-Hao Su, Ming-Chih Ho, Jin-Tung Liang, Tzu-Ping Chen, Hong-Shiee Lai, and Po-Huang Lee. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 14(2):786–794, Feb 2007.

[115] Nedim Turan, Mustafa Benekli, Dogan Koca, Basak Oven Ustaalioglu, Faysal Dane, Nuriye Ozdemir, Arife Ulas, Ilhan Oztop, Mahmut Gumus, Mehmet Akif Ozturk, Veli Berk, Mehmet Kucukoner, Aytug Uner, Ozan Balakan, Kaan Helvaci, Secil Ozkan, Ugur Yilmaz, Suleyman Buyukberber, and Anatolian Society of Medical Oncology . Adjuvant systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Oncology*, 84(1):14–21, 2013.

[116] O. Turrini, J. Ewald, F. Viret, A. Sarran, A. Goncalves, and J-R. Delpero. Two-stage hepatectomy: who will not jump over the second hurdle? *Eur J Surg Oncol*, 38(3):266–273, Mar 2012.

[117] Union and for International Cancer Control. Tnm classification of malignant tumours -7thed. changes between the 6th and 7th editions, Dec 2009.

[118] Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, Erika Hitre, Jerzy Zaluski, Chung-Rong Chang Chien, Anatoly Makhson, Geert D'Haens, Tamás Pintér, Robert Lim, György Bodoky, Jae Kyung Roh, Gunnar Folprecht, Paul Ruff, Christopher Stroh, Sabine Tejpar, Michael Schlichting, Johannes Nippgen, and Philippe Rougier. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360(14):1408–1417, Apr 2009.

[119] A E M. van der Pool, Z. S. Lalmahomed, Y. Ozbay, J H W. de Wilt, A M M. Eggermont, J N M. Jzermans, and C. Verhoef. 'staged' liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis*, 12(10 Online):e229–e235, Oct 2010.

[120] K. P. van Lienden, J. W. van den Esschert, W. de Graaf, S. Bipat, J. S. Lameris, T. M. van Gulik, and O. M. van Delden. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36(1):25–34, Feb 2013.

[121] Y. Wang, Y. F. Liu, Y. Cheng, D. H. Yi, P. Li, W. Q. Song, D. Z. Fu, and X. Wang. Prognosis of colorectal cancer with liver metastasis: value of a prognostic index. *Braz J Med Biol Res*, 43(11):1116–1122, Nov 2010.

[122] Dennis A. Wicherts, Rafael Miller, Robbert J. de Haas, Georgia Bitsakou, Eric Vibert, Luc-Antoine Veilhan, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, Denis Castaing, and René Adam. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*, 248(6):994–1005, Dec 2008.

[123] W. C. Willett, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, B. A. Rosner, and F. E. Speizer. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, 323(24):1664–1672, Dec 1990.

[124] Jianmin Xu, Xinyu Qin, Jianping Wang, Suzhan Zhang, Yunshi Zhong, Li Ren, Ye Wei, Shaochong Zeng, Deseng Wan, Shu Zheng, Society of Surgery , Chinese Medical Association, and Chinese Anti-cancer Association, Committee of Colorectal Cancer. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137(9):1379–1396, Sep 2011.

[125] T. D. Yan, K. Q. Lian, D. Chang, and D. L. Morris. Management of intrahepatic recurrence after curative treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 93(7):854–859, Jul 2006.

[126] Zi Yin, Chao Liu, Yajin Chen, Yu Bai, Hangzhen Shang, Rongyan Yin, Dong Yin, and Jie Jie Wang. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (scrlm): Simultaneous or delayed? *Hepatology*, Jan 2013.

[127] Shaheen Zakaria, John H. Donohue, Florencia G. Que, Michael B. Farnell, Cathy D. Schleck, Duane M. Ilstrup, and David M. Nagorney. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*, 246(2):183–191, Aug 2007.

[128] Zhongyun Zhao, Elise Pelletier, Beth Barber, Monali Bhosle, Song Wang, David Klingman, and Sue Gao. Major surgery in patients with metastatic colorectal cancer in western europe. *J Gastrointest Cancer*, 43(3):456–461, Sep 2012.

[129] I. Zwiener, M. Blettner, and G. Hommel. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt*, 108:163–169, Mar 2011.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Björn Nashan, für die Ermöglichung dieser Dissertation, die kompetente Einführung in das Gebiet der Leberchirurgie und die Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Florian Ewald. Bei Problemen stand er mir stets innerhalb kurzer Zeit hilfsbereit zur Seite. Dank seiner immer kompetenten Unterstützung fanden sich Antworten auf all meine Fragen, und mir wurde ein zügiges Arbeiten und Vorankommen ermöglicht.

Ganz herzlichen Dank auch meinen Eltern und Geschwistern, die mich in meiner Arbeit mit viel Geduld, Zuspruch und Motivation begleitet und unterstützt haben.

10. Lebenslauf

- entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen -

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, Mai 2014: .....