

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Chirurgie/ Abt. für Hepatobiliäre
Chirurgie

Professor Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers

**Der Einfluss einer präoperativen Chemotherapie auf den
postoperativen Verlauf nach Resektion kolorektaler
Lebermetastasen**

Eine retrospektive Analyse

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
im Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Evangelos Pananis

aus Athen, Griechenland

Hamburg 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19 November 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. X. Rogiers

Korreferent: -

Prüfungstag: 11 Februar 2003

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	1
1.1	Lebermetastasen	1
1.1.1	Leberanatomie-Leberresektion	2
1.2	Problemstellung	4
2.	Material und Methoden	7
2.1	Patientekollektiv	7
2.2	Inhalt der Datenbank / Auswahlparameter	7
2.3	Statistik	15
3.	Untersuchungsergebnisse	16
3.1	Adjuvante Chemotherapie	16
3.2	Faktoren, die die Qualität des Lebergewebes beeinflussen	17
3.2.1	Alter und Geschlecht	17
3.2.2	Ernährungszustand	18
3.2.3	Alkoholkonsum	19
3.2.4	Nikotinkonsum und Medikamentenanamnese	20
3.2.5	Virushepatitis, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Voroperationen	21
3.3	Faktoren, die das Ausmaß der Operation beschreiben	22
3.3.1	Ausmaß der Leberresektion	22
3.3.2	Anzahl der resezierten Segmente	23
3.3.3	Operationsdauer und temporäre Gefäßokklusion	24
3.3.4	ASA-Index	25
3.3.5	Intraoperativer Blutverlust	25
3.4	Tumorspezifische Faktoren	27
3.4.1	Anzahl und Durchmesser der Metastasen	27
3.4.2	Zeitintervall zwischen Primär- und Leberoperation	28
3.5	Histologie des Leberparenchyms	29
3.6	Prä- und Postoperative Laborbefunde	30
3.7	Postoperative Morbität, Mortalität, Hospitalisation	34
3.8	Postoperatives Überleben	36
4.	Diskussion	38
4.1	Chemotherapie	38

4.1.1	Zytostatika und ihr Wirkungsmechanismus	39
4.1.2	Der Einfluß der Chemotherapie auf das Leberparenchym	41
4.2	Faktoren die, die Qualität des Lebergewebes beeinflussen	44
4.3	Morbidität, Mortalität	47
4.3.1	Faktoren, die Morbidität und Mortalität beeinflussen	48
4.3.1.1	Präoperative Faktoren: Alter, ASA-Index, Vorerkrankungen	48
4.3.1.2	Qualität des Lebergewebes	49
4.3.1.3	Intraoperativer Blutverlust - Temporäre Gefäßokklusion	50
4.3.1.4	Operations- Ausmaß und Dauer	52
4.3.2	Postoperative Morbidität und Mortalität	52
4.4	Tumorspezifische Faktoren	54
4.4.1	Anzahl und Größe der Metastasen	54
4.4.2	Zeitintervall zwischen Primär- und Leberoperation	56
4.4.3	Einfluß der Chemotherapie auf das Überleben	56
4.5	Überleben	57
5.	Schlußfolgerung	58
6.	Zusammenfassung	59
	1. Deutsch	59
	2. Englisch	61
7.	Literaturverzeichnis	63
8.	Anhang	77
	1. Erhebungsbogen	78
	2. Danksagung	80
	3. Lebenslauf	81
	4. Erklärung	83

1. Einleitung:

1.1 Lebermetastasen:

Die Leber ist das Organ mit der häufigsten hämatogenen Metastasierung von extrahepatischen Malignomen. Ergebnisse von Willis (1) zeigen, daß Patienten mit Karzinomen aus verschiedenen Organen in 36% Lebermetastasen und nur in 29% Lungenmetastasen entwickeln. Bei Kolonkarzinomen wird die hepatogene Metastasierungsrate mit 48%, die pulmonale nur mit 18% angegeben.

Das Auftreten von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom zeigt die Ausbreitung der Grunderkrankung an. Da die venöse Drainage für das Kolon und das obere Rektum über den Portalkreislauf erfolgt, kommt der Leber die Rolle eines Organfilters zu. Autopsiedaten zeigen, daß bis zu einem Viertel der Patienten mit kolorektalem Karzinom an Leberausfall sterben und bei 10% der Patienten bleibt die Leber bis zum Tod einziger Metastasierungsort (2). Diese Beobachtungen bilden die Basis für Überlegungen und Strategien einer adjuvanten systemischen Chemotherapie und einer lokalen chirurgischen Therapie von Lebermetastasen mit kurativer Intention zur Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenszeit als Zielsetzung.

Durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen nach der Resektion des Primärtumors wird bei den Patienten eine Lebermetastasierung zunehmend zu einem Zeitpunkt entdeckt, in dem keine extrahepatischen Tumorabsiedlungen nachweisbar sind. Die Metastasenresektion bei lokal operablem Befund ist die Therapie der Wahl (3). Wilson (4) hat die Überlebensrate von 60 Patienten mit Lebermetastasen, an denen eine Leberresektion durchgeführt wurde, mit 60 Patienten ohne chirurgische Therapie verglichen. Die Ergebnisse (5-Jahres Überlebensrate 25% bei den Patienten mit Leberresektion und 0% ohne) unterstützen die Indikation zur Lebermetastasenresektion.

1.1.1 Leberanatomie-Leberresektion:

Die erste Leberresektion wurde vor einem Jahrhundert durch Langenbuch durchgeführt. Erst vor 25 Jahren, wurde jedoch durch Adson und van Heerden (5) mittels Karnofsky Performance Status Index (6) versucht, die Kriterien für die Durchführbarkeit einer Leberresektion zu standardisieren. Optimierte präoperative und intraoperative Diagnostik, Verbesserung der Anästhesiologie und neuen chirurgischen Techniken, bedingen heute eine abnehmender Letalität und Morbidität nach der Resektion von Lebermetastasen (7,8).

Die Leber ist durch drei Fissuren in 2 Haupt- und 2 Nebenlappen getrennt. Die Fissura accessoria, in der das Ligamentum falciforme verläuft, trennt den rechten von dem linken Leberlappen. Durch eine transverse, hiliäre Fissur und die Fissura principales werden der Lobus caudatus und quadratus vom rechten Leberlappen abgetrennt.

Die funktionelle Anatomie beruht auf der Aufteilung der Pfortader und auf der Lage der Lebervenen. Die drei großen Lebervenen teilen die Leber in vier Sektoren auf, die jeweils von einem der vier großen Äste der Pfortader versorgt werden. Diese Sektoren werden als Portalsektoren bezeichnet. Als portale Einschnitte werden die durch die Äste der Lebervenen markierten Grenzen bezeichnet, (Abbildung 1).

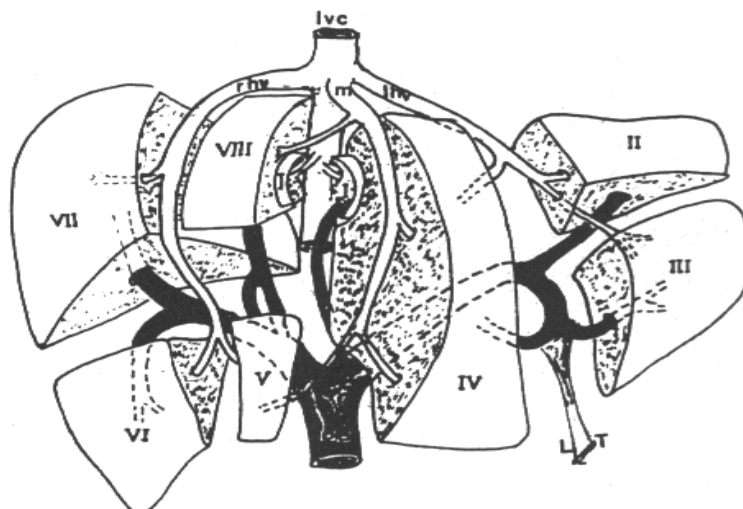


Abbildung 1: Segmentale Aufteilung der Leber (aus Ralph Ger, MD Surgical Anatomy of the Liver. Surgical Clinics of North America 1989)

Als Cantlie's Linie wird die funktionelle Grenze der Leber bezeichnet, die durch die Hauptaufzweigung der Pfortader entsteht und die Leber in zwei funktionelle und abhängige Hälften teilt. Diese Linie erstreckt sich von der Mitte des Gallenblasenbettes bis zur medialen Seite der Vena Cava. Die mittlere Lebervene folgt dieser Linie. Die durch diese Grenze getrennten Leberhälften sind unabhängig in Bezug auf portale und arterielle Vaskularisation sowie den venösen- und Galleabfluß.

Der rechte portale Einschnitt unterteilt die rechte Leber in einen anteromedialen und posteriolateralen Sektor, die übereinander liegen. Der linke Leberlappe ist in einen anterioren und posterioren Sektor getrennt. Die zwei Sektoren der rechten Leber teilen sich jeweils durch weitere Teilung der Pfortader in zwei Segmenten auf. Der anteriore Sektor der linken Leber wird durch die Fissura accessoria in zwei Segmenten unterteilt. Der posteriore Sektor bleibt ungeteilt. Das Segment I wird als autonom angesehen, es wird von beiden Hauptästen der Pfortader versorgt. Der venöse Abfluß dieses Segmentes mündet direkt in die V. Cava.

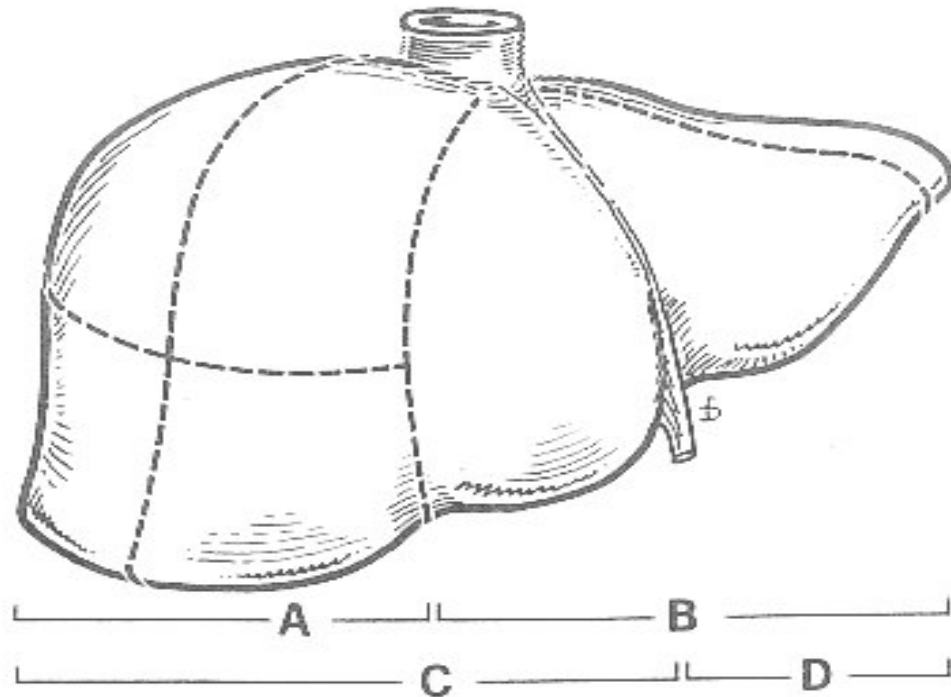
Die Hepatektomien werden in zwei Gruppen eingeteilt: Typische (anatomische) und atypische Resektion. Bei der typischen Resektion folgen die Absetzungsränder anatomischer Einschnitte, man spricht von Hepatektomien, Lobektomien und Segmentektomien. Bei der rechten bzw. linken Hepatektomie trennt die Resektionslinie die Versorgungsgebiete des linken bzw. rechten Pfortader Hauptstammes. Die Fissura asseccoria ist die Grenze bei der Lobektomie. Atypische Resektionen folgen keinerlei anatomischen Strukturen.

Nach der Klassifikation von Couinaud (9) sind folgende Hepatektomien beschrieben worden:

Hemihepatektomie rechts	: Segment V,VI,VII,VIII
Hemihepatektomie links	: Segment II, III, IV
erweiterte Hemihepatektomie rechts.	: Segment I, IV, V,VI,VII,VIII
links laterale Resektion	: Segment II, III

In der Literatur wird der Begriff Lobektomie häufig mit dem Begriff der Hepatektomie synonym verwendet.

Nach der Klassifikation von Couinaud entspricht eine rechte Lobektomie einer bis zum Segment IV erweiterten rechten Hepatektomie, (Abbildung 2).



Couinaud 1957

Goldsmith & Woodburne 1957

- A Hepatektomie rechts
- B Hepatektomie links
- C Lobektomie rechts
- D Lobektomie links

- Lobektomie rechts
- Lobektomie links
- erweiterte Hemihepatektomie rechts
- links laterale Segmentomie

Abbildung 2: Definition der anatomischen Leberresektionen nach Couinaud 1957 und Goldsmith & Woodburne 1957 (aus Ralph Ger, MD Surgical Anatomy of the Liver. Surgical Clinics of North America 1989)

1.2 Problemstellung:

Die systemische und lokale Chemotherapie wird in der Therapie von Tumorerkrankungen vielfältig eingesetzt (10): zur Palliation nach inkompletter oder nicht durchführbarer Tumorsektion, als neoadjuvante Therapie zum Downstaging vor geplanter Operation (11) oder als adjuvante Therapie nach einem chirurgischen Eingriff mit kompletter Entfernung des Malignoms.

Da nur ein kleiner Teil der Patienten, ca 15 % mit kolorektalen Lebermetastasen operabel sind (12), eine radikale chirurgische Therapie jedoch die einzige kurative Therapieoption ist, werden Methoden gesucht, um die Quote der Resektabilität zu steigern. In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, die nach der besten Zytostatikakombination zur adjuvanten Therapie nach R0-Resektion kolorektaler Karzinomen gesucht haben. 5-Fluoruracil, als Monotherapie mit verschiedenen Dosierungen und Therapielängen, sowie kombiniert mit anderen Zytostatika wie Leukovorin, Levamisol, Interferon-a, Methotrexan, Mitomycin, und Folinsäure wurde empfohlen (13,14).

Die neoadjuvante Chemotherapie kann in Abhängigkeit vom Tumorstadium inoperable Tumoren in operable überführen. Bismuth, et al. untersuchte 330 Patienten mit inoperablen kolorektalen Lebermetastasen. Nach einer systemischen Chemotherapie konnte bei 53 Patienten (16%) eine R0-Resektion durchgeführt werden (11).

Auf der andere Seite zeigen verschiedene Studien, daß eine präoperative Chemotherapie ein Risikofaktor für Leberresektion und postoperativen Verlauf darstellt. Die postoperative Letalität nach Leberresektion betrug in der Studie von Mukund et al. (15) für Patienten mit präoperativer systemischer Chemotherapie 17% im Vergleich zu 11,5% bei der Patienten ohne präoperative Chemotherapie.

Mehrere Studien beschreiben als Folge der präoperative Chemotherapie eine reversible Leberverfettung, der Einfluß auf die Qualität des funktionierenden Leberparenchyms und auf die Ergebnisse einer im Verlauf stattfindenden Leberresektion ist jedoch bisher nicht genügend untersucht worden. Sollte es sich zeigen, daß eine vor Leberteileresektion durchgeführte Chemotherapie negativen Einfluß auf den postoperativen Verlauf hat, so hätte dies nicht nur Auswirkungen auf die Planung adjuvanter Therapie- Konzepte nach kolorektalen Resektion sondern gegebenenfalls auch auf die neoadjuvante Therapie vor geplanter Leberteileresektion.

Diese retrospektive Studie analysiert zwei Gruppen von Patienten: Einerseits mit und andererseits ohne Chemotherapie vor einer Leberteileresektion bei Metastasen von R0-resezierten kolorektalen Karzinomen.

Mit Hilfe dieser Studie soll die Wirkung der Chemotherapie auf das Leberparenchym (Histologische Befund: Ausmaß der Verfettung, Fibrose, Zirrhose oder Cholestase) und die postoperative Morbidität, Mortalität und 5-Jahres-Überlebensrate, anhand des eigenen Patientengutes untersucht werden.

2. MATERIAL UND METHODEN:

2.1 Patientekollektiv:

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erfaßt, die im Zeitraum 1988 bis 1997 aufgrund einer kolorektalen Lebermetastasierung einer Leberteileresektion zugeführt wurden.

Insgesamt konnten 204 Patienten über die Basisdokumentation der Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie ermittelt werden. Zwanzig Patienten (9.8%) wurden wegen unvollständiger Dokumentation oder fehlendem Follow-up von der Studie ausgeschlossen, so daß das Gesamtkollektiv der analysierten Patienten 184 betrug.

Die verfügbaren Krankenakten wurden in einer Excel[®]-Datenbank (Microsoft Excel '97) mit 165 Parametern erfaßt, analysiert und statistisch ausgewertet (Anlage 1).

2.2 Inhalt der Datenbank / Auswahlparameter:

Die untersuchten Daten wurden nach ihre Wichtigkeit, bezogen auf das Leberparenchym, die prä- und postoperative Periode und Chemotherapie, erfaßt, in verschiedenen Gruppen unterteilt und analysiert.

a) Einflußfaktoren auf die Qualität des Lebergewebes:

Faktoren, die eine Veränderung des Leberparenchyms, in Form von Verfettung, Fibrose oder Zirrhose, verursachen können. Die Ätiologie dieser Veränderungen ist durch die Funktionsänderung mehrere Enzymmechanismen, wie z.B. erhöhte Lipogenese in der Leber und Lipolyse im Fettgewebe sowie Fettsäurenangebot an Leber, sowohl auch erniedrigte β Oxidation der Fettsäuren, bei langjährigen bestehenden Einflußfaktoren wie die, die unten beschrieben werden, vorzustellen (16):

- Alter, Geschlecht:

Eine Relation zwischen hohem Alter und Leberverfettung, beziehungsweise Leberfibrose, ist beschrieben worden. Nach der Studie von Angulo et al. (17) entwickelten 40% der Patienten die älter als 45 Jahre waren eine Leberfibrose Grad 2-4. Bei den jüngeren Patienten waren es im Vergleich nur 4%.

Das Alter wurde in 5 Untergruppen unterteilt: jünger als 40 Jahre, zwischen 40 und 50 Jahre, zwischen 50 und 60 Jahre, zwischen 60 und 70 Jahre und älter als 70 Jahre zum Zeitpunkt der Leberresektion.

- Ernährungszustand:

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen übergewichtigen Patienten (BMI > 25-30 Kg/m²) und dem Risiko eine Leberverfettung oder Leberfibrose zu entwickeln ist in vielen Studien beschrieben worden (18,19,20). 30% der Patienten in diesen Studien, die eine Leberparenchymveränderung nach einer Leberbiopsie zeigten, waren Übergewichtige mit eine Body-mass-Index (BMI) größer als 28 Kg/m². Der Ernährungszustand der Patienten wurde nach den Body-mass-Index (BMI) untersucht. Durch den Körpermassenindex (BMI) kann indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden (21). Der Body-mass-Index ist definiert als KG (kg)/ Körpergröße (m)² und wurde in 4 Gruppen unterteilt:

Normalbereich	:	BMI	20-25 Kg/m ²
Adipositas Grad 1:		BMI	25-30 Kg/m ²
Adipositas Grad 2:		BMI	30-40 Kg/m ²
Adipositas Grad 3:		BMI	> 40 KG/m ²

- Alkoholkonsum:

Alkoholkonsum ist einer der Hauptfaktoren im Europa, die eine Leberverfettung oder Leberfibrose verursachen können (22,23). Die Toxizität von Äthanol für die Leber ist abhängig von Vorerkrankungen, Geschlecht (die Kapazität der Alkoholdehydrogenase ist bei Frauen wesentlich kleiner als bei Männern), Mangel- und Fehlernährungen. Bei Männern tritt eine toxische Wirkung bei ca. 60 g Äthanol täglich, bei Frauen bei ca. 20 g auf (21).

60 g Äthanol sind zum Beispiel enthalten in :

Bier (mit 5 Vol% Äthanol): ca. 1,5 l

Wein (mit 10 Vol% Äthanol): ca. 0,7 l

Sherry (mit 20 Vol% Äthanol): ca. 0,4 l

Spirituosen (mit 40 Vol% Äthanol): ca. 0,2 l

In unserer Studie wurde die Menge des konsumierten Alkohols vor der geplanten Leberoperation anamnestisch erhoben und in 4 Untergruppen aufgeteilt (kein Alkoholkonsum, nicht regelmäßiger Alkoholkonsum, regelmäßiger Alkoholkonsum bei Männern <60g (bei Frauen <20g)/Tag, und Alkoholkonsum bei Männern >60g (Frauen >20g) /Tag).

- Medikamentenanamnese:

Verschiedene Pharmaka mit hepatotoxischer Wirkung lösen bei ihrer Metabolisierung in der Leber in bis zu 5% eine Veränderung des Leberparenchyms aus (24). Nicht steroidale Antiphlogistika, wie Diclofenac, verursachen Hepatitiden, Antibiotika, wie Flucloxacillin Cholestase, Methotrexat Fibrose und Psychopharmaka wie Chlopromazine führen zu verschiedenen Veränderungen des Leberparenchyms (25). Die regelmäßige Einnahme von potentiell hepatotoxischen Substanzen wurde dokumentiert. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war eine genaue Angabe über die Menge der eingenommenen Medikamente pro Tag nicht möglich.

- Diabetes mellitus: Typ I und Typ II

Viele Studien haben bewiesen daß bestehender Diabetes mellitus, Typ I oder Typ II, Ursache für eine schlechte Leberfunktion, Leberverfettung oder Leberfibrose sein kann (26,27,28). In diese Studie wurden die Patienten die an Diabetes mellitus litten dokumentiert, und nach dem Typ (Typ I und Typ II) und der Therapie unterteilt.

- **Nikotinkonsum:**
Zusätzlich zu den oben genannten Parameter kann der chronische Nikotinkonsum die Funktion der schon geschädigte Leber negativ beeinflussen (29).
Patienten mit einem täglichen Nikotinkonsum, von durchschnittlich mehr als 15 Zigaretten pro Tag, wurden in die Studie erfaßt.
- **Virushepatitis:**
Patienten mit Hepatitis Typ B oder C wurden erfasst, da die eine chronische Hepatitis eine Leberzirrhose verursachen kann (30,31,32).
- **Herzinsuffizienz und besonders die Rechtsherzinsuffizienz, die eine kardiale Zirrhose durch venösen Stau verursachen kann, wurde dokumentiert (33).**

b) Faktoren die das Ausmaß des operativen Traumas beschreiben:

- **Art der Operation:**
Die Art der Operation (typische und atypische Leberresektion) kann den intra- sowie den postoperativen Verlauf nach eine Leberteileresektion beeinflussen (34,35). Die verschiedenen Operationstechniken wurden erfaßt und nach der Nomenklatur von Couinaud unterteilt:

Anatomische Resektion:

Hemihepatektomie rechts	: Segment V, VI, VII, VIII
Hemihepatektomie links	: Segment II, III, IV
erweiterte Hemihepatektomie rechts	: Segment I, IV, V, VI, VII, VIII
linkslaterale Resektion	: Segment II, III sowie

Atypische Resektion:

Wedge- Resektion

- ASA-Index:

Der ASA-Index (American Society of Anaesthetists) ist eine Dokumentation des Allgemeinzustandes und des allgemein Operationrisikos der Patienten (36). Er wird, abhängig von den für die Operation relevanten Vorerkrankungen, in fünf Stufen aufgeteilt (ASA I-V): von Gruppe 1 bei gesunden Patienten bis Gruppe 5, Patienten die mit oder ohne Operation eine Überlebensdauer von bis zu 24 Stunden zu erwarten haben.

- Anzahl der resezierten Lebersegmente:

Die Anzahl der resezierten Lebersegmente spielt eine Rolle für den postoperativen Verlauf (34,37). Es wurden zwei Gruppen unterteilt: bis 3 resezierte Lebersegmente und mehr als 3 entfernte Lebersegmente.

- Operationsdauer und temporäre Gefäßokklusion:

Im Abhängigkeit der Schwere der Operation kann intraoperativ die Durchblutung der Leber durch temporäres Abklemmen der Gefäße im Ligamentum hepatoduodenale (Pringle Manöver), oder auch zusätzlich der Lebervenen (totale vaskuläre Okklusion), (38,39) unterbunden werden. Die Dauer der temporäre Gefäßokklusion sowie der Operation (Schnitt-Naht-Zeit) wurden in Minuten erfaßt.

- intraoperativer Blutverlust:

Mehrere Studien zeigen eine signifikante Korrelation zwischen intraoperativem Blutverlust/erhaltenen Blutkonserven und Letalität (40,41). Die Menge der intraoperative transfundierten Blutkonserven wurde als Maßstab für den intraoperative Blutverlust gewählt.

Abhängig von der Anzahl der intraoperativ erhalten EK's wurden vier Gruppen gebildet: bis 3 transfundierte Erythrozytenkonzentrate, 3 bis 6, 6 bis 10 und mehr als 10 Erythrozytenkonzentrate.

c) Tumorspezifische Faktoren, die auf die Überlebensrate Einfluß ausüben:

- Anzahl und Durchmesser der Metastasen:

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen Anzahl und Durchmesser der Lebermetastasen und der Überlebensrate nach einer Leberteileresektion ist kontrovers beschrieben worden (42,43,44,45).

Intraoperativ als auch sonographisch wurde der Anzahl (solitäre, bis 3 und mehr als 4 Metastasen) sowie der Durchmesser der größten Metastasen im Zentimeter beschrieben.

- Zeitraum zwischen Primär-OP und Leber-OP:

Als Maß für das metastasenfreie Intervall wurde der Zeitraum zwischen Operation des Primärs und der Operation der Lebermetastasen gewählt. Das Intervall wird in manchen Studien als Einflußfaktor auf die Überlebensrate beschrieben (46,7).

Es wurden 3 Gruppen gebildet: bis 12 Monate, zwischen 12 und 23 Monaten und mehr als 24 Monate.

d) Laborparameter:

Für alle Patienten wurde eine Dokumentation der Laborbefunde: ASAT (U/L), ALAT (U/L), γ GT (U/L), Cholinesterase (KU/L), Bilirubin ges. (mg/dl), Serumeiweiß (g/l), Albumin (g/l), Hb (g/dl), Quickwert (%), Leukozytenzahl (/ml), vor und nach der Leberoperation (Tag 1 bis Tag 14), als indirekter Nachweis der Leberfunktion, geführt. Die mediane Maximalwerte für die Laborparameter, die Indikatoren einer Leberzellschädigung sind (ASAT, ALAT, γ GT und Bilirubin), und mediane Minimalwerte für die Laborparameter, die die Syntheseleistung der Leber beschreiben (CHE, Eiweiß, Albumin, Quick) wurden errechnet (21).

Der Regenerationsverlauf der Leber nach einer Leberoperation kann durch die postoperative Transaminasenveränderung ASAT und ALAT beurteilt werden (47,48). ASAT ist ein Enzym, das zu 70% im Mitochondrium und zu 30% im Zytoplasma der Zelle zu finden ist. ALAT ist ein rein zytoplasmatisches Enzym. Beide befinden sich, außer in anderen Organen wie Herz-,

Skelettmuskulatur, Niere (ALAT) oder Magen (ASAT) auch im Lebergewebe. Bei Schädigung des Gewebes kann man eine Erhöhung dieser Enzyme im Blut beobachten, daraus lassen sich ggf. schwere oder leichte Schädigungen intrahepatischer Zellen schlußfolgern (49). Der prä- und postoperative Verlauf der ASAT und ALAT, als Kriterium der Regenerationsverlauf der Leber, wurde grafisch dargestellt.

Die Messung des präoperativen Bilirubinwerts wurde für die Patienten beider Gruppen, als Kriterium für die Lebertoxizität der Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure (50), erfaßt.

Zur bessere statistische Auswertung wurde der Laborreferenzwert, der präoperative Wert und der postoperative Maximalwert und Tag an dem dieser Wert erhoben wurde für ASAT, ALAT, γ GT und Gesamt-Bilirubin für die Patienten der Gruppen C PLUS und C MINUS dokumentiert.

e) Chemotherapie:

Der Hauptwirkungsstoff zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie von kolorektalen Karzinomen ist 5-Fluoruracil, als Monotherapie oder kombiniert mit anderen Substanzen (Folinsäure, Methotrexat, Interferon- α , Mitomycin), (51,13).

5-Fluoruracil:

5-Fluoruracil metabolisiert auf verschiedenen enzymatischen Wegen in eine ihrer aktiven Formen in Fluorodeoxyuridine Monophosphate (FdUMP), Fluorouridine Triphosphate (FUTP) oder Fluorodeoxyridine Triphosphate (FdUTP) (52). Es existieren mindestens zwei verschiedene Wirkungsmechanismen für 5-FU (53,54,55,56):

1. Hemmung der Synthese des Enzyms Thymidilase durch die FdUMP- aktive Form oder

2. Wanderung der FUTP- aktiven Form nach intrazellulär und Hemmung der Synthese von ribosomaler- und messenger- RNA.

Folinsäure:

Folinsäure stabilisiert die Wirkung zwischen den aktiven Metaboliten von 5-FU, dem Fluorodeoxyridine Monophosphate, und dem Enzym Thymidylatsynthetase (57,58).

Methotrexat und Interferon-a:

Methotrexat hemmt den Metabolismus von Purinen und unterstützt gleichzeitig die Aktivität von 5-FU (59).

Interferon a als Monotherapie spielt keine Rolle bei Patienten mit kolonrektalem Karzinom. Seit 15 Jahren aber ist die Dualtherapie mit 5-FU bekannt (60,61). Der Mechanismus ist bis jetzt nicht geklärt.

In unsere Studie wurde Art, Dosis und Zeitraum der Chemotherapie für die Patienten der Gruppe C PLUS dokumentiert.

f) Histologie des Leberparenchyms:

Das resezierte Lebergewebe wurde histologisch auf den Grad der Verfettung, der Fibrose, Cholestase und Zirrhose untersucht (Hematoxylin und Eosin Färbung). Alle histologischen Befunde wurden in 4 Kategorien unterteilt: Grad 0 ohne, Grad 1 mit leichtem, Grad 2 mit mäßigem und Grad 3 mit starkem parenchymantösen Umbau.

g) Postoperative Morbidität und Mortalität, Überlebensrate:

Als postoperative Morbidität und Mortalität wurden Ereignisse definiert, die innerhalb von 30 Tagen nach der Leberoperation auftraten.

Die postoperativen Komplikationen wurden in zwei Gruppen unterteilt. Als schwere Komplikationen sind jene definiert, bei denen als Therapie eine erneute Operation oder invasive Therapie notwendig wurde. Als leichte Komplikationen jene, bei denen eine konservative Therapie ausreichend war.

Die 1-, 3- und 5- Jahres Überlebensrate sowie die mediane Überlebenszeit wurden dokumentiert. Der Todeszeitpunkt und die Todesursache wurden durch Rücksprache mit den Einwohnermelderämtern ermittelt.

2.3 Statistik:

Die 184 Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe C PLUS enthält 42 Patienten (23%), die vor der Leberteilresektion eine präoperative adjuvante Chemotherapie bekommen hatten. Die Gruppe C MINUS besteht aus 142 Patienten (77%), die vor der Leberteilresektion keine Zytostatika erhalten hatten.

Zum Vergleich der erfaßten Parameter zwischen den Gruppen wurde ein Halton-Freeman-Test (verallgemeinerter Fischer-Test) durchgeführt. Die Überlebensraten nach Kaplan-Meier wurden mit dem log-rank Test verglichen. Als Signifikanzniveau wurden 5% ($p < 0.05$) festgelegt.

3.UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE:

3.1. Adjuvante Chemotherapie:

Den Patienten der Gruppe C PLUS wurde präoperativ durchschnittlich über $8,4 \pm 4,6$ Monate $5 \pm 1,2$ Zyklen als Kombinations- oder Monochemotherapie in adjuvanter Intention appliziert.

Kombinationstherapie:

Die Zytostase war eine Kombination von 5-Fluoruracil mit:

- Leukovorin bei 15 Patienten (36%),
- Levamisolen bei 8 Patienten (19%),
- Interferon- α bei 3 Patienten (7%),
- Methotrexan bei 2 Patienten (5%) und
- Mitomycin bei 1 Patient (2%).

Monotherapie:

13 Patienten wurden mit einer 5-Fluoruracil Monotherapie (31%) behandelt (Diagramm 1).

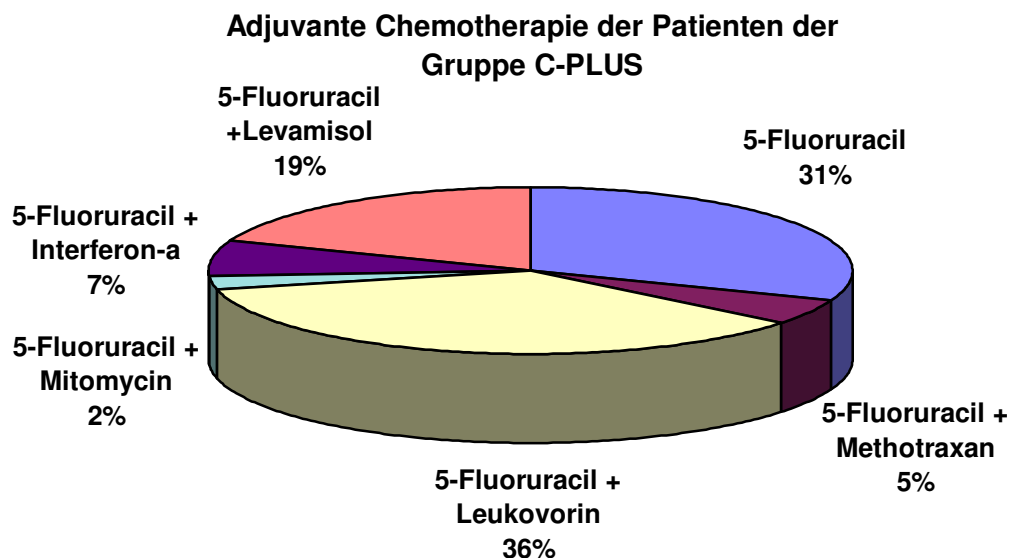


Diagramm 1 : Adjuvante Chemotherapie der Patienten der Gruppe C PLUS (durchschnittlich $5 \pm 1,2$ Zyklen über $8,4 \pm 4,6$ Monaten).

3.2 Faktoren, die die Qualität des Lebergewebes beeinflussen:

3.2.1 Alter und Geschlecht:

In der Gruppe C PLUS waren 14 weibliche (34%) und 28 männliche (66%) Patienten, in Gruppe C MINUS 70 weibliche (49%) und 72 männliche (51%) Patienten. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,106$).

In der Analyse wurde das Alter in 5 Gruppen (<40 Jahren, 41 bis 50 Jahren, 51 bis 60 Jahren, 61 bis 70 Jahren, und >70 Jahren) unterteilt.

Die Auswertung ergab, daß die Patienten der Gruppe C MINUS zum Zeitpunkt der Leberresektion signifikant älter als die Patienten der Gruppe C PLUS ($p=0,0008$) waren. Über die Hälfte der Patienten der Gruppe C MINUS (57%) waren älter als 60 Jahren. Im Vergleich nur ca. 1/3 der Patienten der Gruppe C PLUS waren über 60 Jahren alt zum Zeitpunkt der Leberoperation. Der Mittelwert liegt in der Gruppe C PLUS bei 55 ($\pm 8,6$) Jahren und in der Gruppe C MINUS bei 60 ($\pm 9,4$) Jahren (Diagramm 2).

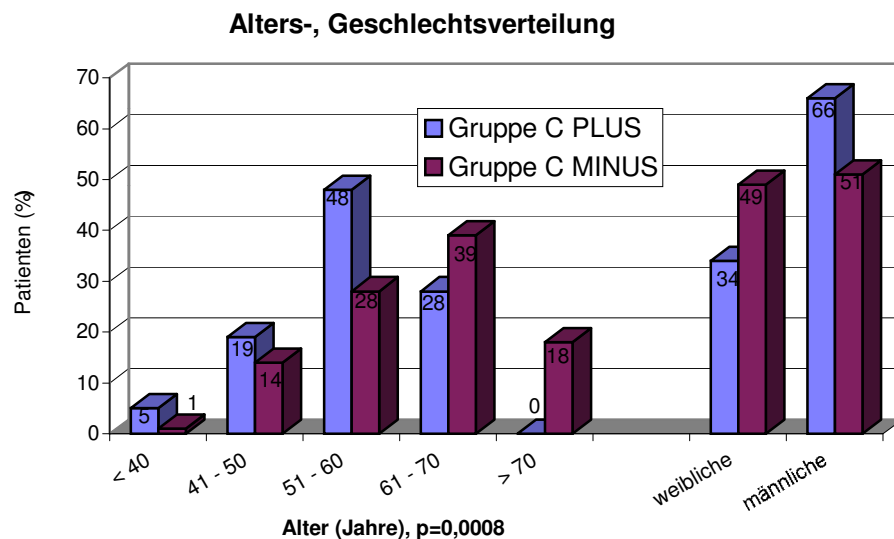


Diagramm 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen C PLUS und C MINUS

3.2.2 Ernährungszustand:

Der Ernährungszustand der Patienten wurde nach den Body-mass-Index (BMI) untersucht und in 5 Gruppen unterteilt: Unter- und Normalgewichtige, und Adipositas Grad 1, 2 und 3.

Der Body-mass-Index war normal (20-25 Kg/m²) bei 16 Patienten (39%) der Gruppe C PLUS und 67 Patienten (47%) der Gruppe C MINUS.

Übergewichtige Patienten (Body-mass-Index >25 Kg/m²) sind mit 54% (22 Patienten) in Gruppe C PLUS und mit 45% (64 Patienten) in Gruppe C MINUS vertreten.

3 Patienten (7%) der Gruppe C PLUS und 11 Patienten (8%) der Gruppe C MINUS waren, mit einem Body-mass-Index weniger als 20 Kg/m², untergewichtig (Diagramm 3).

Bezüglich des Body-mass-Index unterscheiden sich die Gruppe nicht signifikant (p=0,79).

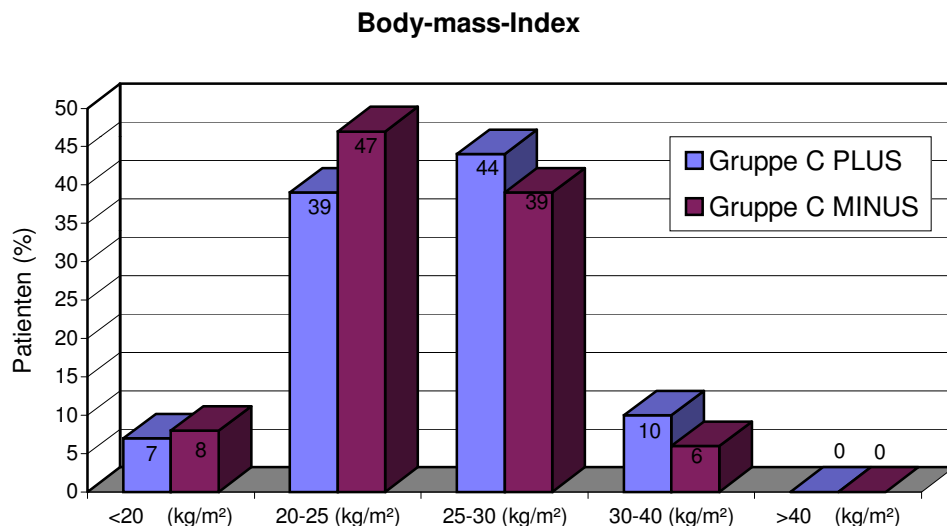


Diagramm 3: Ernährungszustand am Beispiel des Body-mass-Index im Vergleich beider Gruppen, (p=0,79).

3.2.3 Alkoholkonsum:

In unserer Studie wurde die Menge des konsumierten Alkohols vor der geplanten Leberoperation anamnestisch erhoben und in die folgenden Untergruppen aufgeteilt: kein Alkoholkonsum, nicht regelmäßiger Alkoholkonsum, regelmäßiger Alkoholkonsum, bei Männern <60g, bei Frauen <20g/Tag oder regelmäßiger Alkoholkonsum bei Männern >60g und Frauen >20g /Tag.

Insgesamt zeigt sich eine inhomogene Verteilung innerhalb der beiden Gruppen mit einem Überwiegen des nicht regelmäßigen Alkoholkonsums bei 31 Patienten (74%) der Gruppe C PLUS und 105 Patienten (78%) der Gruppe C MINUS.

Nur 4 Patienten (10%) der Gruppe C PLUS und 15 Patienten (11%) der Gruppe C MINUS haben, mindestens 10 Jahre vor ihren Leberresektion, mehr als 60g/Tag beziehungsweise 20g/Tag Alkohol zu sich genommen (Diagramm 4).

Signifikante Unterschiede zeigten sich in beiden Gruppen nicht ($p=0,058$).

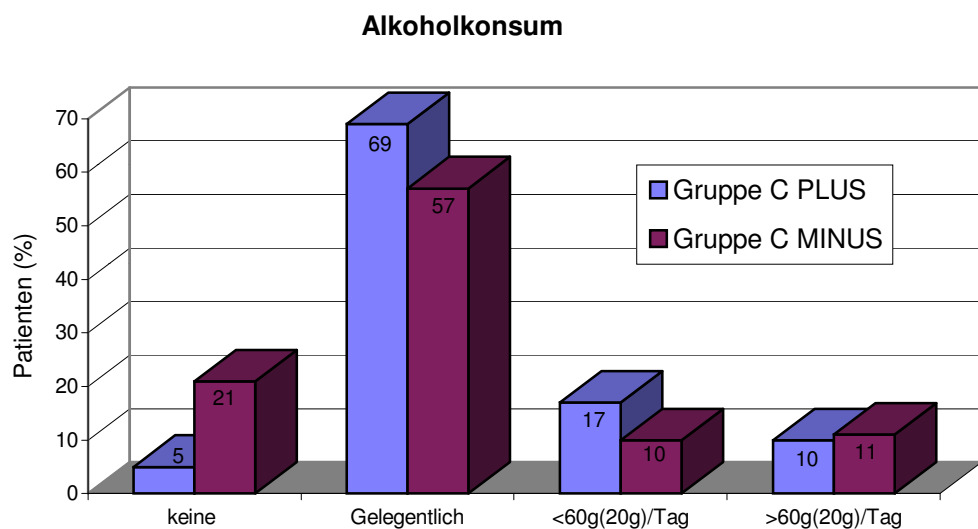


Diagramm 4: Verteilung des Alkoholkonsums in den Gruppen C PLUS und C MINUS ($p=0,058$)

3.2.4 Nikotinkonsum und Medikamentenanamnese:

24 von 42 Patienten der Gruppe C PLUS (58%) und 64 von 142 Patienten der Gruppe C MINUS (45%) haben regelmäßig vor ihrer Leberoperation durchschnittlich mehr als 15 Zigaretten pro Tag geraucht ($p= 0,173$), (Diagramm 5).

Die Einnahme von potentiell hepatotoxischen Medikamenten wie z.B.: Östrogene, Phenolisatnhaltige Abführmittel, Nichtsteroidale Antirheumatika, Methyldopa, Isoniazid, Zytostatika und Immunsuppressiva wurde dokumentiert. 4 Patienten (17%) der Gruppe C PLUS und 15 Patienten (21%) der Gruppe C MINUS gaben an eine regelmäßige Einnahme von Medikamente mit hepatotoxischer Potenz zu haben ($p= 0,88$), (Diagramm 5).

Sowohl für die Nikotinkonsum als auch für die Einnahme potentiell hepatotoxischen Medikamenten ergab sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

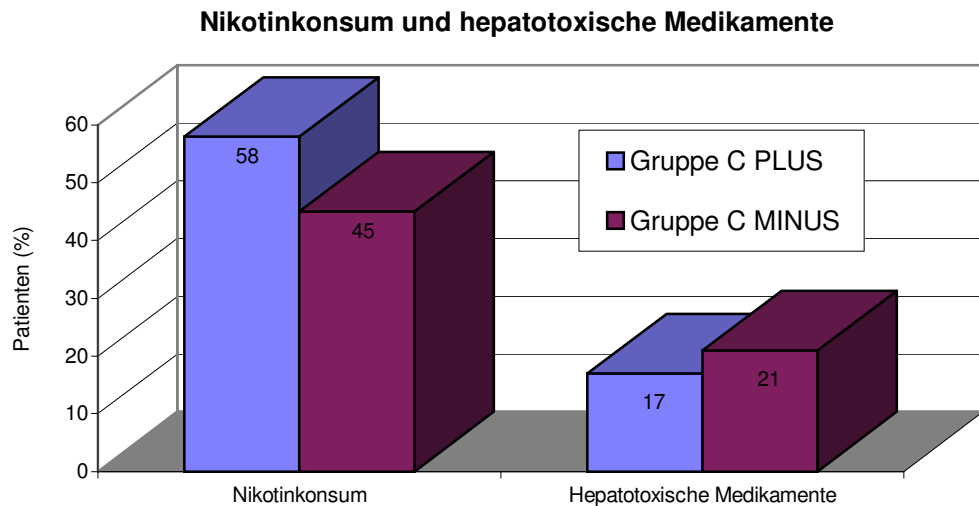


Diagramm 5: Nikotinkonsum ($p= 0,17$) und Einnahme potentiell hepatotoxischer Medikamente ($p= 0,88$) im Vergleich beider Gruppen.

3.2.5 Virushepatitis, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Voroperationen

Als weitere Faktoren, die die Qualität des Lebergewebes beeinflussen, wurden folgende Erkrankungen dokumentiert:

- Hepatitis B und C

1 Patient (2,5%) der Gruppe C PLUS und 3 Patienten (2,5%) der Gruppe C MINUS litten an einer ausgeheilten Hepatitis B ($p=0,382$).

Bei keinem Patient der beiden Gruppen wurde eine Hepatitis C Erkrankung dokumentiert.

- Herzinsuffizienz

wurde bei 3 Patienten (2%) der Gruppe C MINUS und keinem Patient der Gruppe C PLUS (0%) beschrieben, ($p=0,92$).

- Diabetes mellitus

wurde in einem Fall (2%) in Gruppe C PLUS (Diabetes Typ II mit medikamentöser Therapie) und 14 mal (10%) in Gruppe C MINUS (alle Diabetes Typ II, 13 Patienten mit oraler Therapie, einer mit Insulin Therapie) dokumentiert, ($p=0,211$).

- Voroperationen an die Leber oder an die Gallenblase

11 Patienten (26%) in der Gruppe C PLUS hatten Leberoperationen und 5 Patienten (11%) Gallenblaseoperationen in der Vorgeschichte. 18 Patienten (13%) beziehungsweise 15 Patienten (11%) in der Gruppe C MINUS hatten Leber/Gallenblaseoperationen in der Anamnese angegeben, (Leberoperationen $p=0,8$, Gallenblaseoperationen $p=0,9$).

Bei keinen dieser Faktoren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen (Diagramm 6).

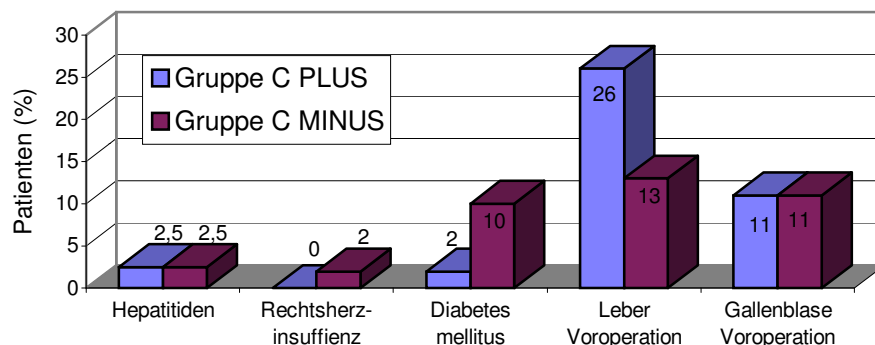


Diagramm 6: Unterteilung der Faktoren ,die die Qualität des Lebergewebes beeinflussen in beiden Gruppen (keine signifikante Unterschiede).

3.3 Faktoren, die das Ausmaß der Operation beschreiben:

3.3.1 Ausmaß der Leberresektion:

Im Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung wurden folgende Leberoperationen durchgeführt, (Diagramm 7):

- Links laterale Resektion (Segmente II, III): 5 mal (12%) in der Gruppe C PLUS und 9 mal (6%) in der Gruppe C MINUS
- Hemihepatektomie rechts (Segmente V,VI,VII,VIII): 17 mal (41%) in der Gruppe C PLUS und 57 mal (40%) in der Gruppe C MINUS
- Hemihepatektomie links (Segmente II,III,IV): 6 mal (14%) in der Gruppe C PLUS und 30 (21%) in der Gruppe C MINUS
- Erweiterte Hemihepatektomie rechts: (Segmente I,IV,V,VI,VII,VIII): 2 mal (5%) in der Gruppe C PLUS und 7 mal (5%) in der Gruppe C MINUS
- Wedge-Resektion: 12 mal (28%) in der Gruppe C PLUS und 39 (28%) in der Gruppe C MINUS

Bezüglich des Ausmaßes der Leberresektion gab es in den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,847$).

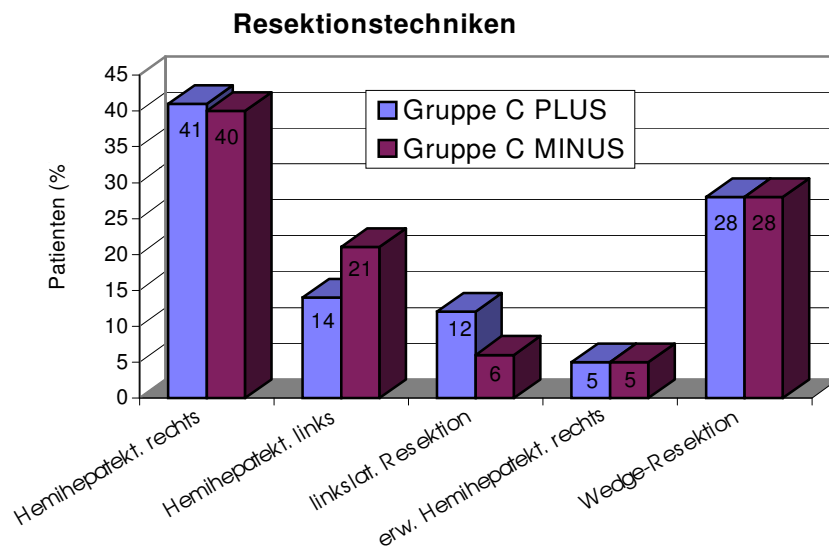


Diagramm 7: Verteilung der Resektionstechniken in der Gruppe C PLUS und C MINUS ($p=0,847$)

3.3.2 Anzahl der resezierten Segmente:

In Abhängigkeit der Anzahl der resezierten Lebersegmente wurden 2 Gruppen gebildet: Bis zu 3 Segmente und mehr als 3 Segmente.

Bei 30 Patienten der Gruppe C PLUS (72%) und 105 Patienten der Gruppe C MINUS (74%) mußten bis zu 3 Lebersegmenten intraoperativ reseziert werden. Bei den restlichen Patienten, 12 der Gruppe C PLUS (28%) und 37 der Gruppe C MINUS (26%) wurden mehr als 3 Lebersegmente operativ entfernt, (Diagramm 8).

In der Gruppe C PLUS wurden bei den Patienten durchschnittlich $2,64 \pm 1,04$ und in der Gruppe C MINUS $2,66 \pm 1,03$ Lebersegmente reseziert.

Die Unterschiede waren, zwischen den Gruppen C PLUS und C MINUS, statistisch nicht signifikant, ($p=1,0$).

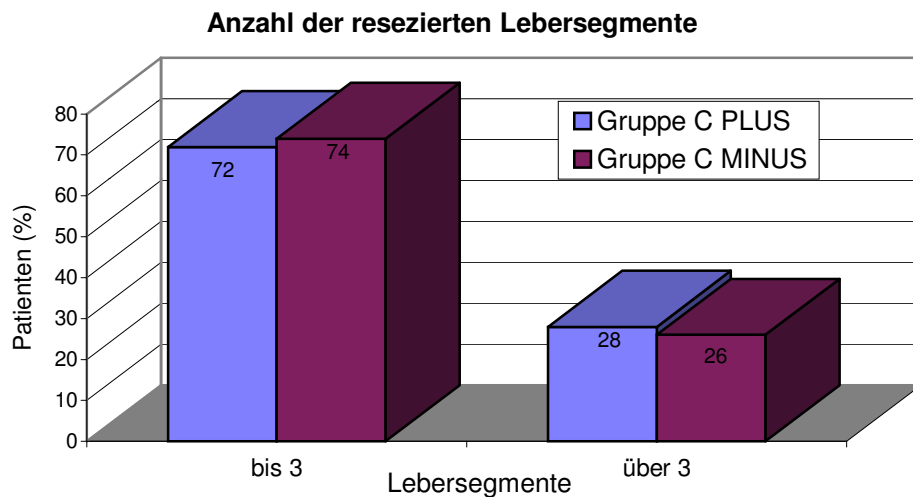


Diagramm 8: Anzahl der intraoperativ entfernten Lebersegmente verglichen in beiden Gruppen ($p=1,0$)

3.3.3 Operationsdauer und temporäre Gefäßokklusion:

Die Leberoperation dauerte durchschnittlich bei der Gruppe C PLUS $225 \pm 58,3$ min, und bei der Gruppe C MINUS $215 \pm 56,8$ min.

Bei 25 Patienten (60%) der Gruppe C PLUS und 97 Patienten (68%) der Gruppe C MINUS dauerte die Operation weniger als 240 Minuten. 17 Operationen (40%) der Gruppe C PLUS und 45 Operationen (32%) der Gruppe C MINUS dauerten mehr als 240 Minuten, ($p=0,253$), (Diagramm 9).

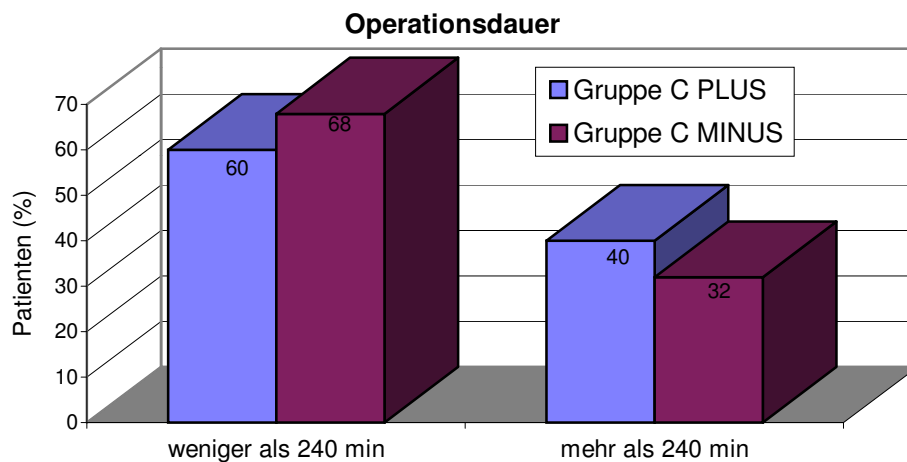


Diagramm 9: Dauer der Leberoperation (in Minuten) im Vergleich beider Gruppen ($p=0,253$)

Das Pringle Manöver wurde 12 mal (28%) in Gruppe C PLUS und 52 mal (36%) in Gruppe C MINUS eingesetzt. Durchschnittlich wurde $21,7 \pm 9,1$ min in der Gruppe C PLUS und $22,8 \pm 9,4$ min in der Gruppe C MINUS die temporäre Gefäßokklusion im Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt.

Die totale vaskuläre Okklusion erfolgte 6 mal (14%) in der Gruppe C PLUS und 13 mal (9%) in der Gruppe C MINUS mit einer Dauer von durchschnittlich $21,8 \pm 5,1$ min bei der Gruppe C PLUS und $25,7 \pm 5,4$ min bei der Gruppe C MINUS.

Bezüglich der Operationsdauer ($p=0,253$) und der temporären sowie totalen Gefäßokklusion ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

3.3.4 ASA-Index:

Bei der Gruppe C PLUS wurden 5 Patienten (13%) dem ASA-Index I, 25 Patienten (68%) dem ASA-Index II und 7 Patienten (19%) dem ASA-Index III zugeordnet. In der Gruppe C MINUS wurden 13 Patienten (11%), 74 Patienten (64%) und 29 Patienten (25%) entsprechend in den ASA-Index I, II und III eingestuft, ($p=0,749$), (Diagramm 10).

Signifikante Unterschiede zeigten sich in beiden Gruppen nicht, ($p=0,749$).

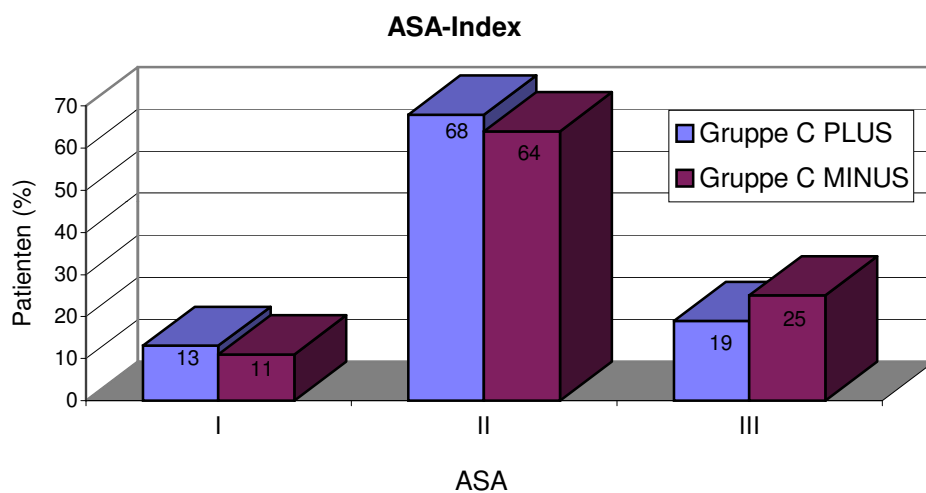


Diagramm 10: ASA-Index Verteilung der Patienten für den Gruppen C PLUS und C MINUS ($p=0,749$)

3.3.5 Intraoperativer Blutverlust:

Der durchschnittliche intraoperative Verbrauch von Blutkonserven betrug $1,82 \pm 1,74$ in der Gruppe C PLUS und $1,94 \pm 1,86$ in der Gruppe C MINUS.

In der Gruppe C PLUS erhielten während der Operation 13 Patienten (31%) 1 bis 3 Blutkonserven, 12 Patienten (29%) 3 bis 5 Blutkonserven, 1 Patient (2%) zwischen 6 und 10 Blutkonserven und 1 Patient (2%) mehr als 10 Blutkonserven. In der Gruppe C MINUS war die Gabe bei 42 Patienten (29%) mit bis zu 3 Einheiten, bei 25 Patienten (18%) mit 3 bis 5 Einheiten, bei 6 Patienten (4%) mit

6 bis 10 Einheiten und bei 4 Patienten (3%) mit mehr als 10 Einheiten erforderlich (p=0,193) (Diagramm 11).

Bezüglich der Anzahl der intraoperativ erhaltenen Blutkonserven wurde zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden, (p=0,193).

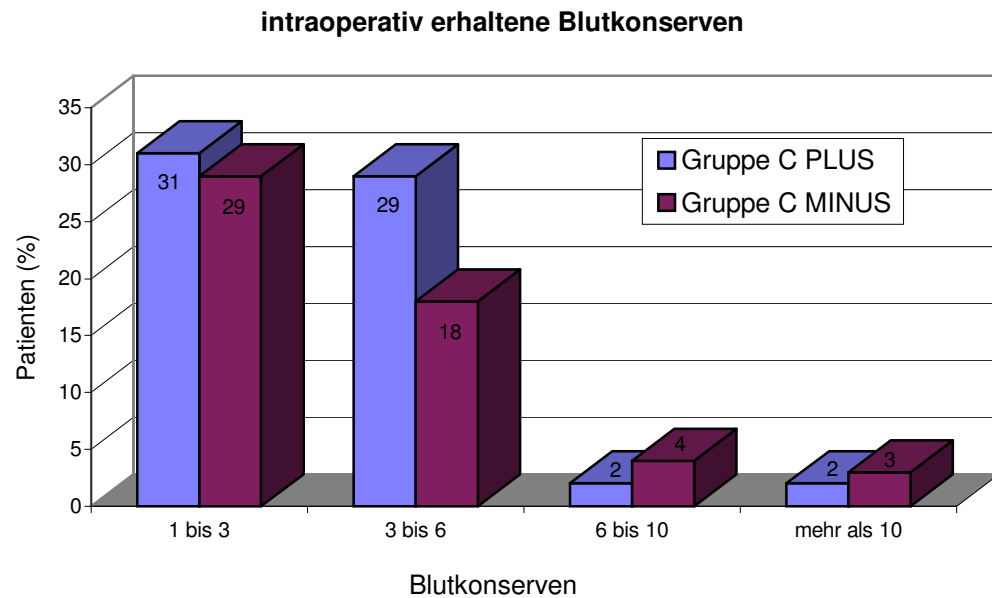


Diagramm 11: Intraoperativ erhaltene Blutkonserven in beiden untersuchten Gruppen (p=0,193)

3.4 Tumorspezifische Faktoren

3.4.1 Anzahl und Durchmesser der Metastasen:

Bei den Patienten der Gruppe C PLUS wurden durchschnittlich $2,34 \pm 1,3$ Lebermetastasen und bei der Gruppe C MINUS $2,68 \pm 1,7$ Lebermetastasen im präoperativen Staging gefunden.

Solitäre Metastasen in der Leber hatten 16 Patienten (39%) der Gruppe C PLUS und 69 Patienten (48%) der Gruppe C MINUS. 2 bis 3 Metastasen wurde in 19 Patienten (46%) in der Gruppe C PLUS und 51 Patienten (36%) der Gruppe C MINUS dokumentiert. 4 oder mehr Metastasen wiesen 6 Patienten (15%) der Gruppe C PLUS und 22 Patienten (16%) der Gruppe C MINUS auf ($p=0,303$) (Diagramm 12).

Der Mittelwert des Durchmessers der größten Metastasen war bei den Patienten, die Chemotherapie erhalten haben (Gruppe C PLUS), $4 \pm 0,4$ cm und bei den Patienten der Gruppe C MINUS $5 \pm 0,3$ cm. Der durchschnittlicher Durchmesser der Metastasen betrug bei der Gruppe C PLUS $2,95 \pm 0,56$ cm und bei der Gruppe C MINUS $3,1 \pm 0,67$ cm. Im Vergleich gib es keine signifikanten Unterschiede, ($p=0,303$).

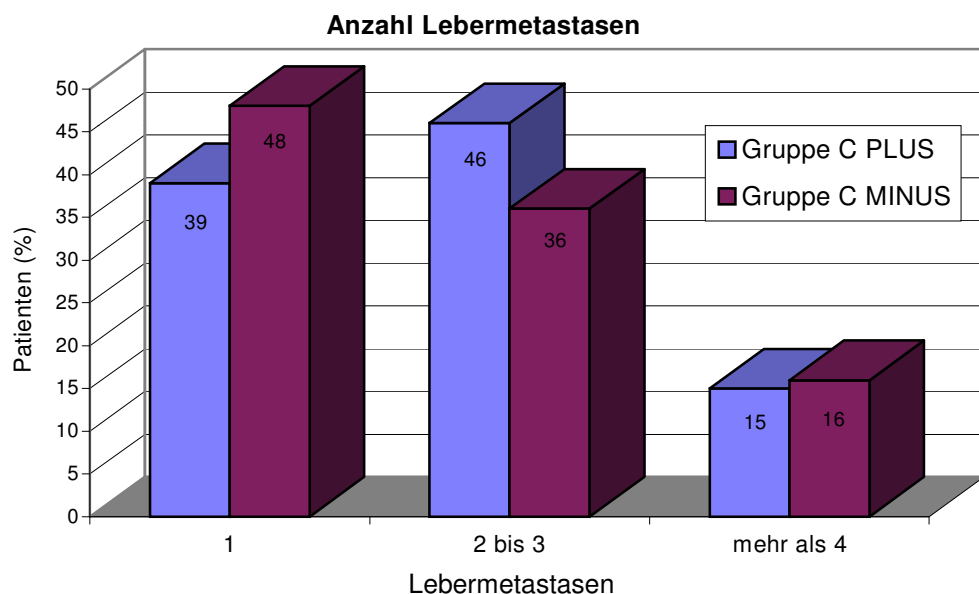


Diagramm 12: Anzahl Lebermetastasen in beiden Gruppen ($p=0,303$)

3.4.2 Zeitintervall zwischen Primär- und Leberoperation:

17 (41%) Patienten der Gruppe C PLUS und 70 (49%) Patienten der Gruppe C MINUS mussten innerhalb eines Jahres nach ihrer Operation des kolorektalen Karzinoms aufgrund von Lebermetastasen operiert werden.

Bei 10 Patienten (23%) der Gruppe C PLUS und 32 Patienten (23%) der Gruppe C MINUS fand eine Leberresektion wegen kolorektalen Lebermetastasen in einem Zeitintervall nach der Primär-OP zwischen 12 und 23 Monaten statt.

15 Patienten (36%) der Gruppe C PLUS bzw. 40 Patienten (28%) der Gruppe C MINUS waren für mindestens 2 Jahren nach Ihrer Primäroperation metastasefrei.

Das Zeitintervall betrug für die Patienten der Gruppe C PLUS durchschnittlich $19,3 \pm 2,8$ Monate, bei der Gruppe C MINUS betrug dieses Intervall $20,0 \pm 2,7$ Monate ($p=0,525$), (Diagramm 13).

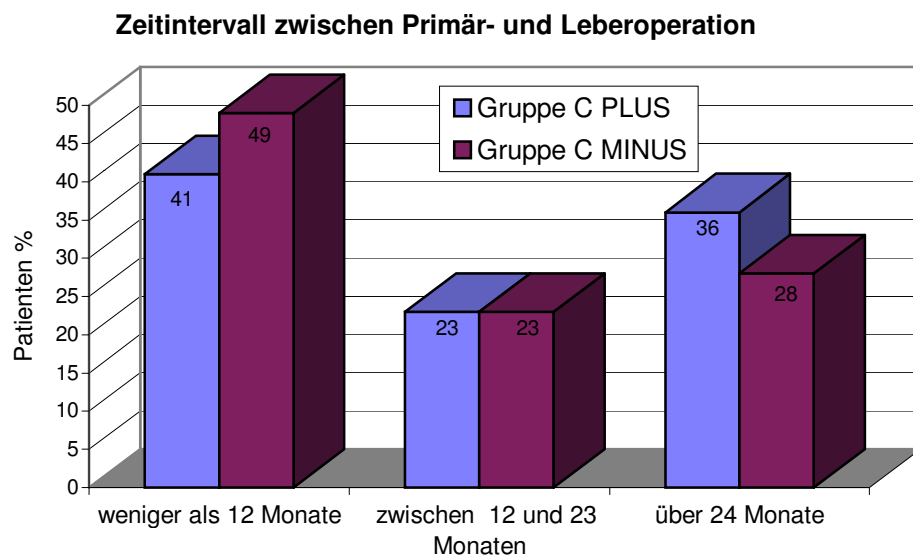


Diagramm 13: Zeitintervall (in Monaten) von der Primär-Operation bis zur Leberresektion für die Patienten der Gruppe C PLUS und C MINUS ($p=0,525$)

3.5 Histologie des Leberparenchyms:

In der Gruppe C PLUS wurde eine Verfettung des Leberparenchyms bei 20 Patienten (49%) mit Grad 0, bei 9 Patienten (22%) mit Grad 1, bei 10 Patienten (24%) mit Grad 2 und bei 2 Patienten (5%) mit Grad 3 dokumentiert.

In der Gruppe C MINUS wiesen 88 Patienten (62%) keine Leberparenchymverfettung (Grad 0), 24 Patienten (17%) eine Verfettung 1 Grades, 24 Patienten (17%) eine Verfettung 2 Grades und 5 Patienten (4%) eine Verfettung 3 Grades auf ($p=0,394$), (Diagramm 14).

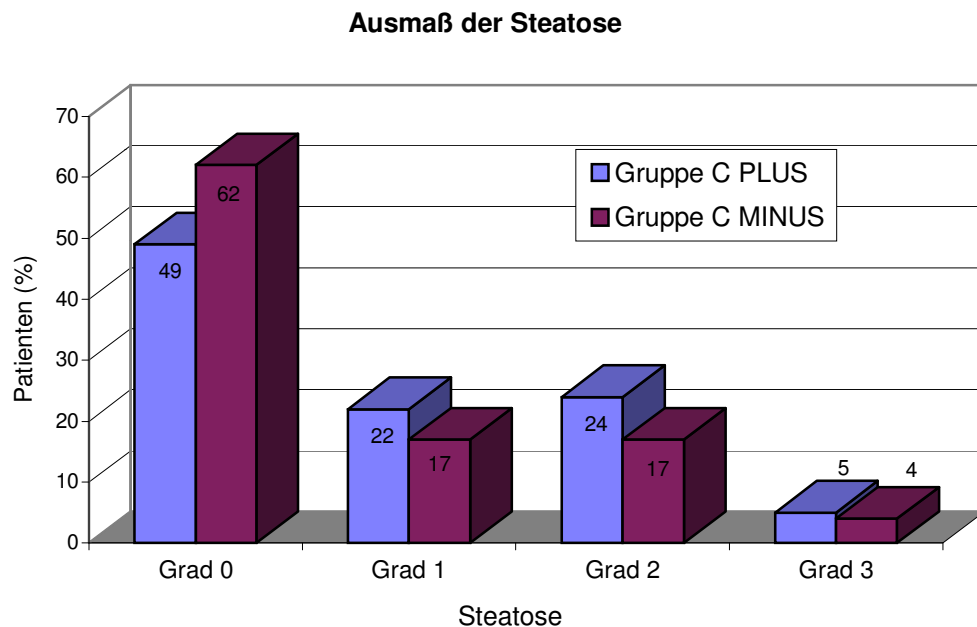


Diagramm 14: Grad der histologisch nachgewiesenen Verfettung des Lebergewebes innerhalb der beiden Gruppen ($p=0,394$)

Bei 34 Patienten (85%) in der Gruppe C PLUS und bei 131 Patienten (93%) der Gruppe C MINUS konnte histologisch keine Leberfibrose nachgewiesen werden. In der Gruppe C PLUS wiesen 5 (12%) bzw. 1 (3%) Fibroseveränderungen Grad 1 bzw. Grad 2 auf. In der Gruppe C MINUS konnte bei 9 Patienten (6%) eine Leberfibrose Grad 1 und bei einem Patienten (1%) eine Leberfibrose Grad 3 histologisch nachgewiesen werden ($p=0,139$), (Diagramm 15).

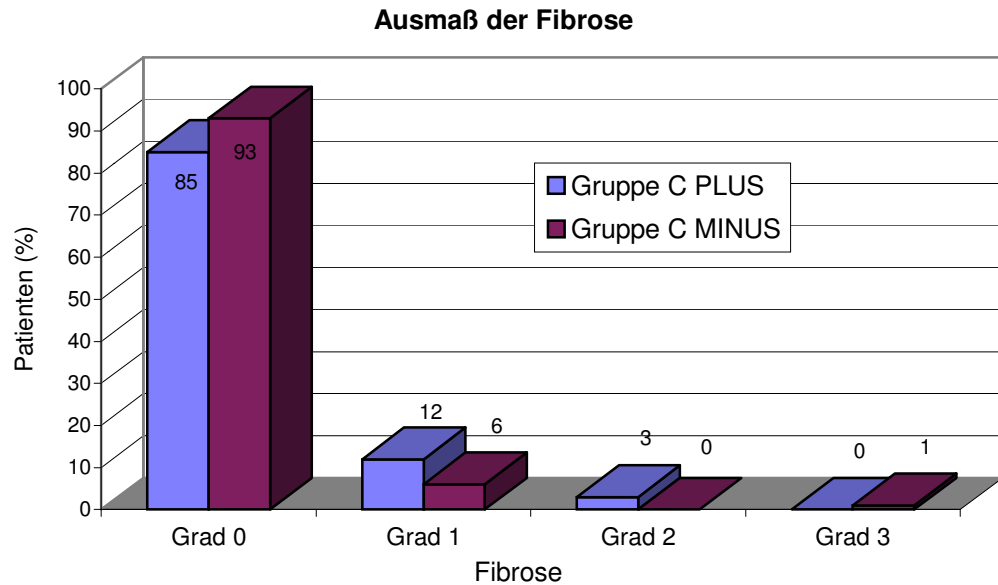


Diagramm 15: Grad der histologisch nachgewiesenen Leberfibrose der Patienten mit und ohne präoperative Chemotherapie (p=0,139)

Cholestase und Zirrhose des Leberparenchyms waren nur in wenigen Patienten zu beobachten. Nur ein Patient (2%) der Gruppe C PLUS und 3 Patienten (2%) der Gruppe C MINUS hatten erstgradige Cholestaseveränderungen (p=1,0). Erstgradige Parenchymveränderungen im Sinne einer Zirrhose traten nur bei 2 Patienten (2%) der Gruppe C MINUS auf, (p= 1,0).

Bei der statistische Auswertung fanden sich bezüglich der Leberparenchymveränderungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.6 Prä- und postoperative Laborbefunde:

Für alle Patienten wurde eine Dokumentation der Laborwerte (ASAT, ALAT, γ GT, Cholinesterase, Bilirubin gesamt, Serumeiweiß, Albumin, Hämoglobin, Quickwert, und Leukozytenzahl) vor der Leberoperation und am 1. bis 14. postoperativen Tag geführt.

Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

ASAT (U/L)	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Maximal- wert Tag	Max -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	7-27 U/L	13,8±5,1	1 post-OP	218±115,7
Gruppe C MINUS	7-27 U/L	13,9±5,4	1 post-OP	198±127,6

ALAT (U/L)	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Maximal- wert Tag	Max -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	7-21 U/L	16,8±7,6	1 post-OP	238±118,2
Gruppe C MINUS	7-21 U/L	16,23±7,2	1 post-OP	242±175,4

γGT (U/L)	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Maximal- wert Tag	Max -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	< 15 U/L	44,6±24,5	10 post-OP	108±72,4
Gruppe C MINUS	< 15 U/L	45,8±26,67,2	9 post-OP	131,6±67,3

Bilirubin ges. (mg/dl)	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Maximal- wert Tag	Max -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	bis 1,0 mg/dl	0,67±0,29	10 post-OP	4,4±3,1
Gruppe C MINUS	bis 1,0 mg/dl	0,66±0,32	11 post-OP	5,6±3,4

Für die Parameter zur Bestimmung der Syntheseleistung, CHE, Eiweiß, Albumin und Quick, wurde der Referenzwert, der präoperative Wert sowie der niedrigste postoperative Wert und Tag in dem dieser Wert erhoben wurde dokumentiert:

CHE KU/L	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Minimal- wert Tag	Min -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	3-8 KU/L	5,54±0,95	6 post-OP	2,2±0,58
Gruppe C MINUS	3-8 KU/L	5,1±0,97	6 post-OP	2,35±0,65

Eiweiß g/l	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Minimal- wert Tag	Min -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	60-84 g/l	71,8±4,7	2 post-OP	50,9±4,6
Gruppe C MINUS	60-84 g/l	72,2±4,4	1 post-OP	51,9±4,9

Albumin g/l	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Minimal- wert Tag	Min -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	35-50 g/l	43,9±3,24	3 post-OP	28,8±3,4
Gruppe C MINUS	35-50 g/l	43,8±3,16	4 post-OP	31,5±3,1

Quick %	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Minimal- wert Tag	Min -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	70-130 %	98,0±12,6	1 post-OP	56,7±11,6
Gruppe C MINUS	70-130 %	92,8±13,3	1 post-OP	56,4±11,9

Für das Hämoglobin (Hb) und Leukozyten wurde ebenfalls der Referenzwert, der präoperative Wert sowie der niedrigste (Hb) oder höchste (Leukozyten) postoperative Wert und Tag in dem dieser Wert erhoben wurde dokumentiert:

Hb g/dl	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Minimal- wert Tag	Min -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	12-17 g/dl	13,9±1,3	3 post-OP	10,1±1,2
Gruppe C MINUS	12-17 g/dl	13,7±1,7	3 post-OP	11,9±1,3

Leukozyten /ml	Normal Wert	prä-OP Wert (Median)	Maximal- wert Tag	Max -Wert (Median)
Gruppe C PLUS	4,3-10,8 /ml	6,4±1,7	2 post-OP	17,7±2,8
Gruppe C MINUS	4,3-10,8 /ml	7,6±1,9	2 post-OP	16,1±3,2

Die Diagrammen zeigen exemplarisch den prä- und postoperativen Verlauf anhand von Mittelwerten von ASAT (Diagramm 16) und ALAT (Diagramm 17) für die beiden untersuchten Gruppen. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

prä- und postoperativer Mittelwert ASAT

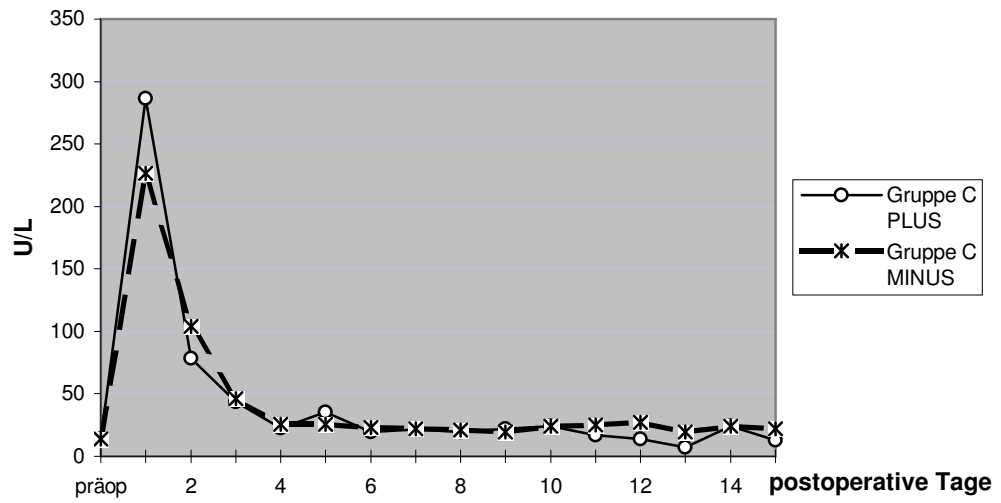


Diagramm 16: Prä- und postoperativer Verlauf von ASAT der Patienten mit und ohne präoperative Chemotherapie

prä- und postoperativer Mittelwert ALAT

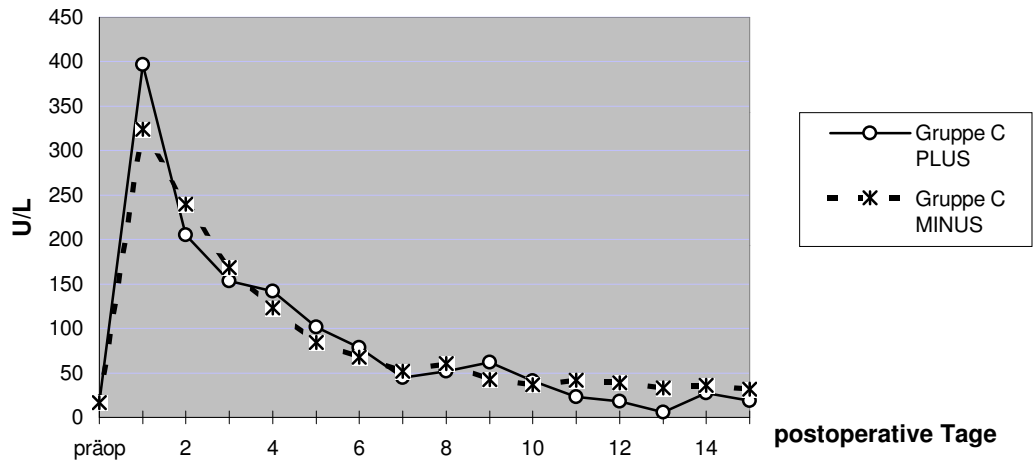


Diagramm 17: Prä- und postoperativer Verlauf von ASAT der Patienten mit und ohne präoperative Chemotherapie.

3.7 Postoperative Morbidität, Mortalität und Hospitalisation:

8 Patienten (19%) der Gruppe C PLUS und 17 Patienten (12%) der Gruppe C MINUS entwickelten nach der Leberresektion schwere (major) Komplikationen (Komplikationen bei denen eine invasive Therapie notwendig wurde), ($p=0,212$), (Diagramm 18). Bei 8 Patienten (19%) der Gruppe C PLUS und bei 24 Patienten (17%) der Gruppe C MINUS wurden postoperativ leichte (minor) Komplikationen (Komplikationen bei denen eine konservative Therapie ausreichend war) dokumentiert, ($p=0,107$), (Diagramm 19).

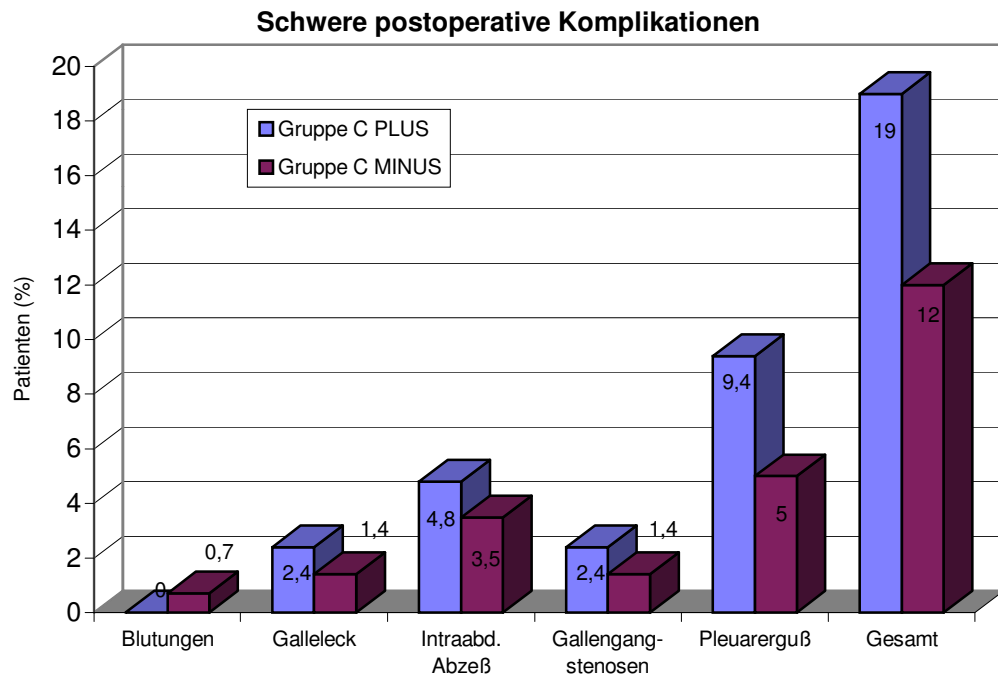


Diagramm 18: Schwere (major) Komplikationen der Patienten beider Gruppen mit und ohne präoperative Chemotherapie ($p=0,212$)

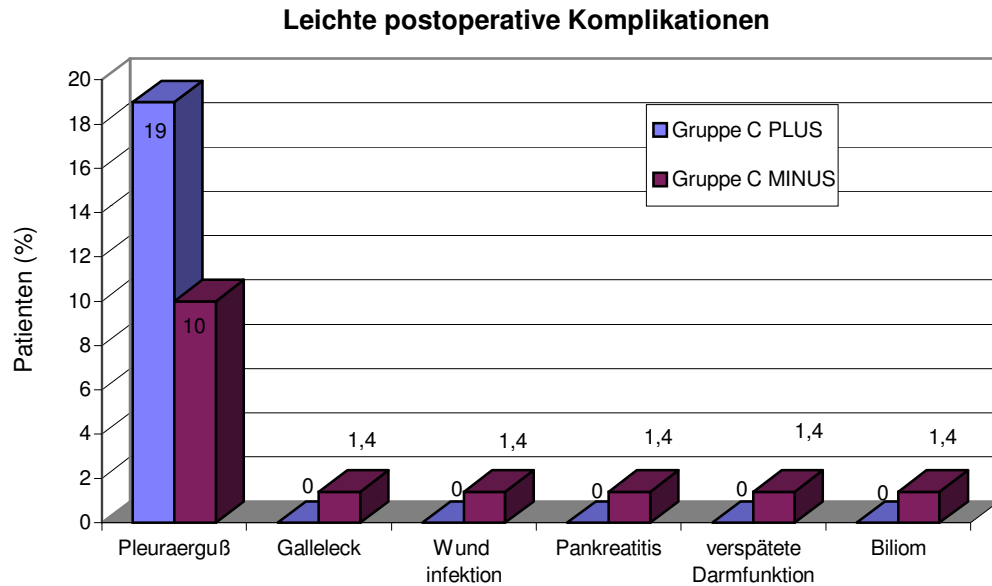


Diagramm 19: Leichte (minor) Komplikationen der Patienten beider Gruppen mit und ohne präoperative Chemotherapie ($p=0,107$)

1 Patient der Gruppe C PLUS und 1 Patient der Gruppe C MINUS verstarben postoperativ an Leberversagen. 1 Patient der Gruppe C PLUS starb am 4. postoperativen Tag an einer Lungenembolie. Die postoperative Letalität betrug demnach 4,8 vs. 0,7% ($p=0,84$), (Diagramm 20).

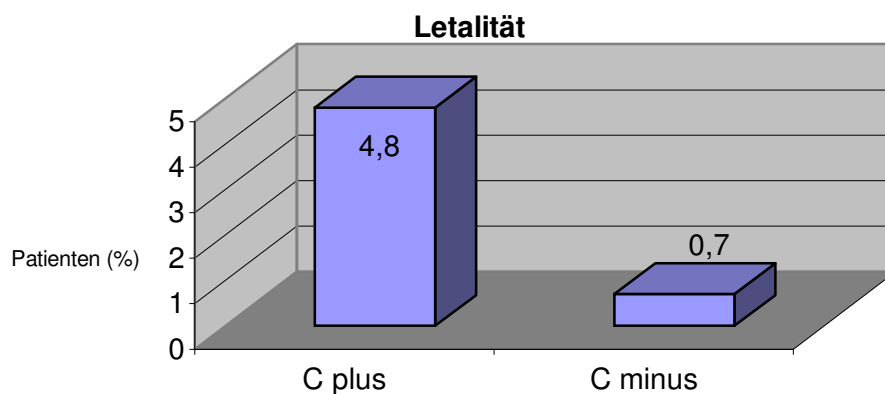


Diagramm 20: Postoperative Letalität mit und ohne präoperative Chemotherapie

Bei der beide Patienten, die aufgrund eines Leberversagens verstarben, ging eine Leberresektion von 4 und 6 Segmenten voraus. Der Patient, der eine postoperativen Lungenembolie entwickelte, hatte diesbezüglich keine besonderen präoperativen disponierenden Risikofaktoren aufzuweisen.

Der durchschnittliche postoperative Krankenhausaufenthalt betrug $12,8 \pm 4,4$ Tage für Patienten der Gruppe C PLUS und $13,2 \pm 4,6$ Tage für Patienten der Gruppe C MINUS. 31 Patienten (73%) der Gruppe C PLUS und 93 Patienten (65%) der Gruppe C MINUS hatten einen postoperativen Krankenhausaufenthalt von bis zu 15 Tagen, ($p=0,736$), bei 27 vs. 35 % der Patienten war der postoperative Krankenhausaufenthalt länger als 15 Tage (Diagramm 21). Bezüglich dieser Faktoren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

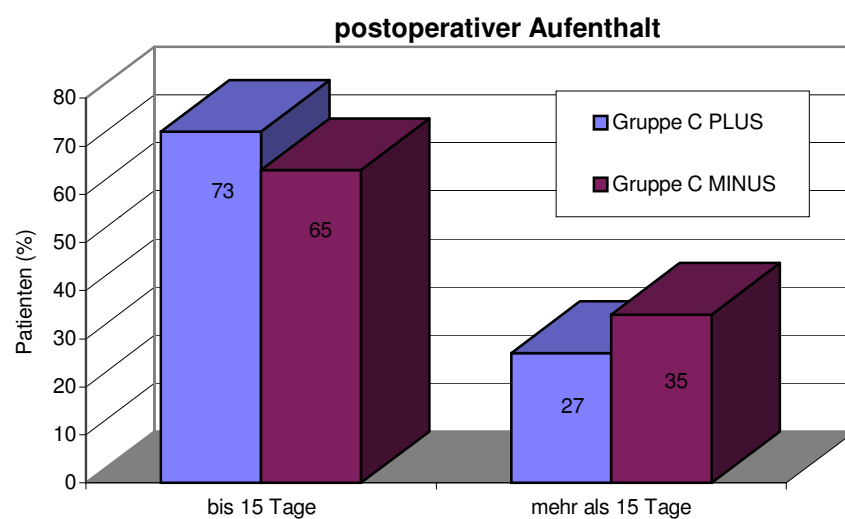


Diagramm 21: postoperative Krankenhausverweildauer, der Patienten mit und ohne präoperative Chemotherapie ($p=0,736$)

3.8 Postoperatives Überleben:

Die mittlere Überlebensrate beträgt $22,5 \pm 3,7$ Monate für Gruppe C PLUS und $25,4 \pm 4,2$ Monate für Gruppe C MINUS (Diagramm 22). Die 5- Jahres-Überlebensrate beträgt für die Gruppe C PLUS 19,6% und für die Gruppe C MINUS 24,6%. Das Langzeitüberleben war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,44$).

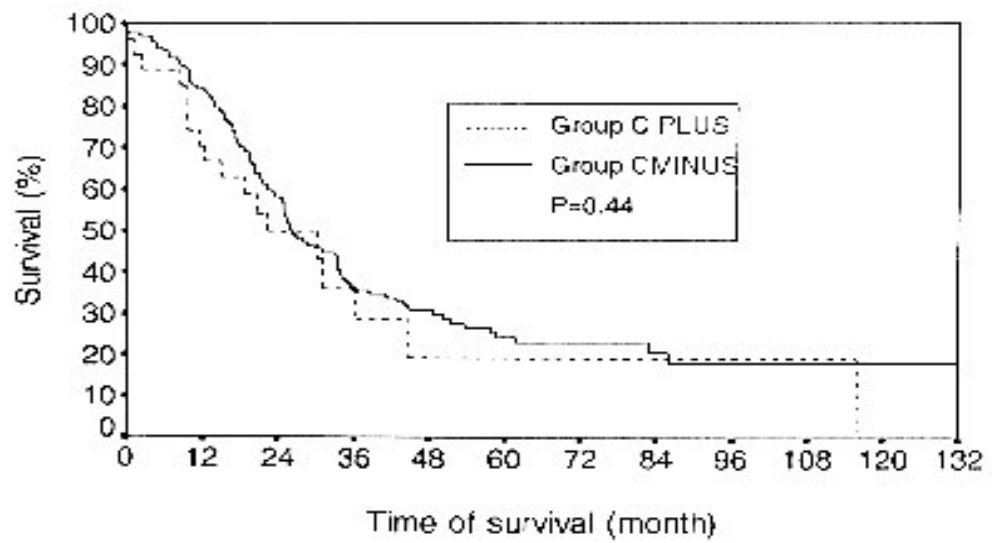


Diagramm 22: Kaplan-Meier-Analyse des postoperativen Überlebens nach Leberteilresektion mit und ohne präoperative Chemotherapie, (p=0,44).

4. DISKUSSION:

4.1 Chemotherapie:

Zirka ein Viertel der Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln Lebermetastasen (64). In 10-20% kann eine Leberteilesektion unter kurativem Ansatz durchgeführt werden (65). Die neoadjuvante Therapie mit 5-FU allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika kann Patienten, bei denen eine Leberteilesektion nach kolorektalen Lebermetastasen nicht durchführbar ist, down stagen und somit sekundär operable machen. Die positive Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie ist von verschiedenen Studien beschrieben worden (66,67,11). Die aktuelle Studie von Adam et al. (66) untersuchte 701 Patienten mit nicht operablen kolorektalen Lebermetastasen in dem Zeitraum von 1988 bis 1996. Nach neoadjuvanter Chemotherapie konnte bei 95 Patienten (13,5%) im Anschluß eine R0-Leberteilesektion durchgeführt werden.

Die postoperative Chemotherapie spielt für Patienten mit kolorektalem Karzinom seit Jahrzehnten, im Rahmen adjuvanter Therapiekonzepte eine große aber auch umstrittene Rolle.

Die Studie von Buyse et al. (62), mit einem Kollektiv von 4700 Patienten, vergleicht die Überlebensrate von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, bei denen nach der primären Operation eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) gemacht worden ist, mit denen ohne zusätzliche Therapie. Es gab keine signifikanten Unterschiede. Obwohl die Ergebnisse nicht erfolgversprechend waren, ist die Therapie von 5-FU allein (51) und zusammen mit anderen chemischen Stoffen, wie zum Beispiel Folinsäure, Levamisol, Methotrexan, Interferon- α und Mitomycin als adjuvante Chemotherapie weiter eingesetzt. Zudem haben weitere Untersuchungen (13,14) dazu geführt, daß 5 FU allein oder in Kombination häufig im Rahmen adjuvanter Therapiekonzepte angewendet wird (63).

Mehrere Studien haben die präoperative Chemotherapie als einen der Faktoren mit negativem Einfluß auf die Leberregeneration nach Leberteilesektion isoliert.

Ein erhöhtes Risiko des postoperativen Leberversagens wurde von mehreren Autoren beschrieben (82,15).

Kumund et al. (15) untersuchte 56 Patienten bei denen eine Leberteileresektion aufgrund von Lebermetastasen (47 Patienten, 84%) oder primärem Lebertumor (9 Patienten, 16%), durchgeführt wurde. 12 Patienten hatten präoperativ eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil bekommen. Die Computertomographie des Abdomens sowie der prä- und postoperative Verlauf der Alkalische Phosphatase als indirektes Kriterium der Leberregeneration wurden dokumentiert. Bei Patienten mit präoperativer Chemotherapie zeigten die postoperativen Computertomographien eine weniger bis minimale Regeneration der Restleber. Die postoperativen Werte der Alkalische Phosphatase waren signifikant niedriger im Vergleich zu Patienten ohne präoperative Chemotherapie. Von den 12 Patienten mit präoperativer Chemotherapie starben postoperativ 2 Patienten (16%) versus 0% an postoperativem Leberversagen.

Die Letalität (bezogen auf 30 postoperativen Tagen) betrug für den Patienten dieser Studie 5,4 % und die Krankenhausletalität 12,5%.

Sollte sich eine präoperative Chemotherapie als signifikanter Risikofaktor bestätigen, so hätte dies Konsequenzen für die Planung adjuvanter Therapiekonzepte.

4.1.1 Zytostatika und ihr Wirkungsmechanismus:

5-Fluoruracil (5-FU):

Verschiedene Dosierungen, Applikationen von 5-FU als Monotherapie sind untersucht worden. Bei der Bolusgabe von 5-FU sind Leukopenie, Mucositis und Durchfall die häufigsten bekannten Komplikationen (68,69). Daneben werden Stomatitis und Dermatitis (Palmar-Plantarerythrodysesthesia mit Schwellung, Schmerzen und Erythordermie an palmaren Hand- und Fußseite sowie den distalen Fingern, (Hand-food Syndrom) (56)) bei kontinuierlicher intravenösen Therapie beschrieben (70).

Höhere und kontinuierliche Dosen von 5-FU sind als Bolusgabe möglich. Untersucht wurden zum Beispiel eine Dosis von 2600 mg/m²/wk für 6 Wochen in einer Periode von 8 Wochen als kontinuierliche Gabe (71) im Vergleich zu einer 5-FU Bolusgabe von 500-750 mg/m²/wk (72). Patienten mit kontinuierlicher Gabe von 5-FU entwickelten Stomatitis, Dermatitis und Leukopenie. Durchfall und Mucositis wurden bei den Patienten mit Bolus-Gabe beobachtet. (73).

Verglichen wurde auch die intravenöse mit der intraarteriellen Therapie von 5-Fluoruracil zur Therapie von Lebermetastasen. Der Arbeit von Martin KJ (74) nach, hat die intrahepatische Therapie eine höhere Komplikationsrate für Gastritis und toxische Hepatitis und eine niedrigere für Leukopenie, Stomatitis und Diarrhöe als eine intravenöse Therapie.

Im Bezug auf die Überlebensrate gab es für die oben genannten Patientengruppen, mit 12,6 beziehungsweise 10,5 Monaten keine signifikanten Unterschiede (p=0,53).

Nach diesen Kenntnissen ist in den folgenden Jahren versucht worden den Wirkmechanismus anderer Stoffe und die Kombination dieser mit 5-FU als adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalen Karzinom zu klären.

Folinsäure:

Die Kombination von Folinsäure mit 5-FU ist besonderes bei Patienten mit einem Stadium Dukes B und C angewendet worden (75,76).

Es wurden verschiedene Dosen von 5-Fluoruracil und Folinsäure beschrieben. Buroker et al (77) beobachtete, daß bei wöchentlicher 5-FU-Gabe mit hoher Dosis Folinsäure, Durchfall die Hauptkomplikation war, aber in Kombination mit niedriger Dosis Folinsäure mehr Leukopenie und Stomatitis auftraten. Die Toxizität in Abhängigkeit zur Dosis ist auch in anderen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen (78,79,61) analysiert worden. Die Messung des Bilirubinwerts kann als ein Kriterium für die Hepatotoxizität der Chemotherapie mit 5-FU und Folinsäure angesehen werden (50).

Methotrexat und Interferon-a :

Bei Kombinationsversuchen von 5-FU mit Folsäure und Methotrexat oder Interferon-a wurde Granulozytopenie, Stomatitis, Durchfall, Müdigkeit und Übelkeit beschrieben (59,80,81,78). Allgemein führt eine Kombinationstherapie, zu einer verminderten Rate von Komplikationen im Vergleich zu höher dosierten Monotherapien.

In unsere Studie wurden Stomatitis, Mucositis sowie leichte Verdauungsstörungen nach einem 5-Tagen-Zyklus mit Infusion von 800 mg 5-FU und 40 mg i.v. Leukovorin beobachtet.

Fieber, Stomatitis Grad 2 und leichte Neurotoxizität wurde bei den Patienten mit einer Kombinationstherapie von 1400 mg 5-FU und 9 Mil. I.E. Interferon-a2 s.c. dokumentiert.

4.1.2 Der Einfluß der Chemotherapie auf das Leberparenchym:

Es gibt zahlreiche Studien, die versucht haben, den Einfluß von 5-Fluorouracil und seiner Kombination mit anderen Chemotherapeutika auf das Lebergewebe zu erforschen. Charles G. Moerles (83) hat die Laborparameter Alkalische Phosphatase, Bilirubin und Transaminasen, bei Patienten, die eine Chemotherapie mit Levamisol, mit und ohne Kombination mit 5-Fluorouracil bekamen, verglichen. 149 von 376 Patienten (39,6%) mit einer Kombinationstherapie (Levamisol und 5-Fluorouracil) und 41 von 251 Patienten (16,3%) mit einer Monotherapie mit Levamisol, zeigten nach 2½ Monaten laborchemische Hinweise auf Lebertoxizität, die nach Abbrechen der Chemotherapie reversibel waren. Bei 7 von 43 Patienten (16,3%) wurde computertomographisch und bei 3 von 5 Patienten (60%) mittels einer Leberbiopsie eine höhergradige Leberverfettung nachgewiesen.

Gleiche Ergebnisse sind von Kwan et al. (79) und J. Norum (84) beschrieben worden. Ultraschalluntersuchungen der Leber, neun Monaten nach Beginn einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Levamisole wiesen Leberparenchym-

veränderungen (Verfettung, Fibrose) nach, die vier bis fünf Monate nach Beendigung der Chemotherapie rückläufig waren.

Ähnliche Leberveränderungen sind auch nach Gabe von 5-FU in Kombination mit Interferon-a oder mit Methotrexat (85) beschrieben worden. In der Studie von Sorensen et al. (86), entwickelten 4 von 23 Patienten (17%) drei Monate nach einer Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Interferon-a, computertomographisch und bioptisch eine Leberverfettung, die ca. vier Monate nach Therapieende nicht mehr nachzuweisen war. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Veränderungen und der Chemotherapiedauer oder -dosis konnte nicht nachgewiesen werden, zudem wurde das Ausmaß der Veränderung des Leberparenchyms bisher nicht standardisiert.

In der Studie von Peppercorn et al. (87) entwickelten 48% der Patienten (13 von 27 Patienten) reversible Leberveränderungen nach einer Chemotherapie mit 5-Fluoruracil als Basistherapie. Bei allen genannten Studien ist der Pathomechanismus der Leberparenchymveränderungen bisher nicht geklärt worden (87).

Voraussetzung dieser Studie war, daß bei allen untersuchten Patienten Faktoren, die das Leberparenchym positiv oder negativ beeinflussen, ausgeschlossen werden konnten.

In unserer Studie wurde bei allen Patienten, mit oder ohne präoperativer Chemotherapie, eine histologische Untersuchung des Leberresektats durchgeführt. Von den Pathologen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden die Veränderungen des Leberparenchyms (Verfettung, Fibrose, Cholestase und Zirrhose) in vier Stadien eingeteilt.

Statistisch fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der histologischen Leberparenchymveränderungen ($p=0,394$) bei annähernd gleichen Grundvoraussetzungen bezüglich sonstiger hepatischer Noxen.

Leberverschlechterung Grad 1 wurde bei 9 Patienten (22%) der Gruppe C PLUS und 24 Patienten (17%) der Gruppe C MINUS dokumentiert. Bei 4 dieser Patienten (44%) der Gruppe C PLUS wurde eine adjuvante Chemotherapie durchschnittlich $18\pm 4,3$ Monate vor der Leberteilresektion durchgeführt. Drei Patienten hatten eine Kombinationstherapie mit 5-Fluoruracil und Leukovorin und ein Patient eine Monotherapie mit 5-Fluoruracil erhalten. Bei den restlichen 5 Patienten (56%) betrug das durchschnittliche Zeitintervall zwischen dem letzten Chemotherapiezyklus und der Leberoperation $2,8\pm 0,4$ Monaten. Je 2 Patienten hatten eine Kombinationstherapie von 5-Fluoruracil und Leukovorin und 5-Fluoruracil und Levamisolen und ein Patient eine Kombinationstherapie mit 5-Fluoruracil und Methotrexat präoperativ.

Leberverschlechterung 2. Grades wurde bei 10 Patienten (24%) der Gruppe C PLUS und bei 24 Patienten (17%) der Gruppe C MINUS beobachtet. Bei der Hälfte der Patienten der Gruppe C PLUS (zwei Therapien mit 5-Fluoruracil, zwei mit 5-Fluoruracil und Leukovorin und eine mit 5-Fluoruracil und Levamisol) wurde die Leberteilresektion durchschnittlich $15,4\pm 3,6$ Monate und bei der anderen Hälfte der Patienten (eine Therapie mit 5-Fluoruracil, zwei Therapien mit 5-Fluoruracil und Leukovorin und je eine mit 5-Fluoruracil und Levamisol und 5-Fluoruracil und Interferon 2-a) $3,4\pm 0,6$ Monate nach Abschluß der Chemotherapie durchgeführt.

Bei 2 Patienten (5%) der Gruppe C PLUS wurde 3 Monate nach Therapieende mit 5-Fluoruracil und Interferon-a bzw. 5-Fluoruracil und Leukovorin in der histologischen Untersuchung der entfernten Leber eine Leberverschlechterung 3 Grades nachgewiesen. Jedoch wurde auch bei 5 Patienten (4%) der Gruppe C MINUS eine Leberverschlechterung 3 Grades beschrieben, ohne dass entsprechende Noxen aus der Vorgeschichte des Patienten bekannt waren.

Der prä- und postoperative Verlauf der Laborwerte ASAT, ALAT, die als indirekter Parameter für die Leberfunktion betrachtet wurden (47), wurde dokumentiert. ASAT ist ein Enzym, das sich zu 70% im Mitochondrium befindet. ALAT ist ein rein zytoplasmatisches Enzym. Der Grad der Erhöhung dieser Enzyme im Blut ist ein indirektes Zeichen der intrahepatischen Schädigung

(präoperativ) oder der Regeneration (postoperativ). Im Verlauf dieser Enzyme zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In beiden Gruppen gab es, bezüglich der Faktoren die eine Leberparenchymveränderung verursachen können keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt konnte in unserer Studie nach durchschnittlich $8,4 \pm 4,6$ Monaten präoperativer Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Leberparenchymveränderung zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

4.2 Faktoren die, die Qualität des Lebergewebes beeinflussen:

Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wissenschaftlich zu validieren, wurden zahlreiche extra- und intrahepatische, die Qualität des Leberparenchyms beeinflussende Faktoren, untersucht.

Übergewichtige Patienten mit einem Body-mass-Index (BMI) von mehr als 25 Kg/m² können eine Leberfibrose oder ggf. sogar eine nicht symptomatische Leberzirrhose entwickeln. Die Studie von Ratziu et al. (20) verfolgte 93 Patienten mit einem Body-mass-Index von mehr als 25 Kg/m² über 5 Jahre. Bei 28 Patienten (30%) wurde histologisch eine Leberfibrose und bei 10 Patienten (11%) eine Leberzirrhose nachgewiesen. Bei Behrns et al. (88) korrelieren der BMI und das Ausmaß der Parenchymschädigung. Bei einem durchschnittlichen Body-mass-Index von $25,8 \pm 0,5$ Kg/m² wurde eine Verfettung Grad 1, bei $26,5 \pm 1,0$ Kg/m² und $33,4 \pm 2,9$ Kg/m² einer Leberverfettung Grad 2 und Grad 3 beobachtet.

In unserer Studie gab es eine homogene Verteilung des BMI innerhalb der Gruppen. Bei ca 2/3 der Patienten wurde ein Body-mass-Index zwischen 20 und 30 Kg/m² errechnet. 4 Patienten (10%) der Gruppe C PLUS und 8 Patienten (6%) der Gruppe C MINUS wiesen einen Body-mass-Index von mehr als 30 Kg/m² auf. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p=0,79).

Es gilt als erwiesen, daß chronischer Alkoholkonsum (über 10 Jahre) zu einer Leberverfettung, sowie zu einer Leberzirrhose führen kann (16,22,33). Für Männer liegt die toxische Alkoholgrenze bei täglicher Einnahme über 10 Jahren, bei ca. 60 g und für Frauen bei ca. 20 g Äthylalkohol (21).

Die Studie von Bellentani et al. (23) beschreibt, daß bei 32 von 69 Patienten (46,4%) die eine tägliche Alkoholeinnahme von mehr als 30g angaben, sonographisch eine Leberverfettung nachgewiesen werden konnte. Insgesamt fanden sich bei 11 von 67 Patienten (16,4%) Hinweise auf eine Leberverfettung.

In unserer Studie haben 4 Patienten (10%) der Gruppe C PLUS und 15 Patienten (11%) der Gruppe C MINUS mindestens 10 Jahre vor ihrer Leberresektion mehr als 60g/Tag beziehungsweise 20g/Tag Alkohol zu sich genommen. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den beiden Gruppen daraus nicht, ($p=0,058$).

Auch systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus (26) und chronische Hepatitiden können bei der Entwicklung einer Leberparenchymveränderung eine Rolle spielen (89). Die Studie von Dixon et al. (28) und Chitturi et al (27) zeigen eine signifikante Abhängigkeit zwischen Diabetes mellitus Typ 2, und Leberverfettung ($p=0,004$) oder Leberfibrose ($p=<0,001$).

In unserer Studie wurde Diabetes mellitus bei einem Patienten (2%) in der Gruppe C PLUS (Diabetes Typ II mit medikamentöser Therapie) und 14 mal (10%) in der Gruppe C MINUS (alle Diabetes Typ II, 13 Patienten mit medikamentöser Therapie, einer mit Insulin Therapie) dokumentiert, ($p=0,211$).

Ein Patient (2,5%) der Gruppe C PLUS und 3 Patienten (2,5%) der Gruppe C MINUS litten an chronischen Hepatitis B, ($p=0,382$). Bei keinem Patienten der beiden Gruppen wurde eine Hepatitis C Erkrankung dokumentiert.

Medikamente können durch ihre hepatotoxische Wirkung in bis zu 5% eine akute und selten eine chronische Veränderung des Leberparenchyms verursachen (24). Beschrieben wurden Leberveränderungen nach Einnahme von steroidalen Antiphlogistika wie Diclofenac (Hepatitiden), Antibiotika wie Flucloxacillin (Cholestase) und Methotrexat (Fibrose), (25).

In unserer Studie zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung von Patienten die hepatotoxische Medikamenten regelmäßig vor der Leberoperation eingenommen hatten. 17% der Patienten (n=4) in Gruppe C PLUS und 21% der Patienten (n=15) in Gruppe C MINUS gaben an, solche Medikamente präoperativ eingenommen zu haben. Das Ausmaß der Einnahme, bzw. die Dosierung konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht genauer ermittelt werden.

Indirekte Nachweise für Leberparenchymveränderungen oder Synthesestörungen liefern erhöhte präoperative Werte für Bilirubin- und Alkalische Phosphatase (90,91) sowie der postoperative Verlauf der Transaminasen ASAT und ALAT (47,48). In der Studie von Sitzmann et al. (91), hatten Patienten mit einem präoperativ erhöhten Bilirubin statistisch signifikant mehr postoperative Komplikationen nach eine Leberteileresektion, als Patienten mit präoperativen Normalwerten ($p=0,005$).

Wir haben in unsere Studie die präoperativen und die postoperativen Laborwerte dokumentiert und analysiert. Der Verlauf der Transaminasen zeigt ein typisches und ähnliches Profil für beiden Gruppen mit deutlichem Peak am 1. bis 2. postoperativen Tag mit zügigem Rückfall auf Normalwerte (Diagramm 16,17). Es gab keine signifikanten Unterschiede für die beiden untersuchten Gruppen bezüglich die Lebersynthese oder Leberfunktionsparameter.

Zusammenfassend ließen sich keine signifikant unterschiedlichen hepatotropen oder hepatotoxischen Noxen zwischen den beiden Gruppen nachweisen ($p=0,88$), so dass etwaige histologischen und laborchemischen Veränderungen auf den isolierten Einfluß der präoperativen Chemotherapie zurückgeführt werden können.

4.3 Morbidität, Mortalität:

Die Untersuchung der Mortalität und Morbidität nach einer Leberteilesektion zur Therapie kolorektaler Lebermetastasen war in den letzten Jahren Mittelpunkt vieler Studien mit unterschiedlichen Schwerpunkten. In den 60er Jahren wurden noch Mortalitätsraten zwischen 29% und 36% nach Leberteilesektion beschrieben (92,93). Mit Zunahme der Anzahl von Leberoperationen in den 70er Jahren sowie eine Verbesserung der Operationstechnik und des postoperativen Managements konnte eine Abnahme der postoperativen Mortalität auf 8% bis 15% erreicht werden (91,94,95). In den 90er Jahren konnte durch den früheren Diagnosezeitpunkt (96), mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie, intraoperativer Sonographie, sowie monoklonaler Antikörper-Untersuchungen, und genauere Kenntnisse der Leberanatomie, ein Absinken der postoperativen Mortalität auf unter 5% bei Patienten mit (97) und ohne vorbestehende Leberparenchymschädigungen erreicht werden (98,99).

Gleichzeitig konnte die Morbidität nach Leberteilesektion von 25% bis 53% (99,100) Mitte der 90er Jahre auf 8% bis 25% Ende der 90er Jahre (66,67) gesenkt werden. Leberversagen (42%) und Lungenembolie (29%) sind in der Literatur die am häufigsten genannten Ursachen für Mortalität. Intraabdominale Abszesse, Gallenleckage (10%-20%), Pleuraergüsse (10-26%) und Nachblutung (10-17%) wurden als am häufigsten auftretende Komplikationen nach einer Leberresektion genannt (34,101).

Problematisch sind allerdings die unterschiedlichen Definitionen für die postoperativ Morbidität. Dies ist möglicherweise der Grund für die zum Teil sehr inhomogenen Ergebnisse. In manchen Studien wird die Morbidität- sowie die Mortalitätsrate für einen postoperativen Zeitraum von 30 Tagen, in manchen für einen Zeitraum von 60 Tagen angegeben.

4.3.1 Faktoren, die Morbidität und Mortalität beeinflussen:

4.3.1.1 Präoperative Faktoren: Alter, ASA-Index, Vorerkrankungen:

Der Einfluß des Lebensalters wird kontrovers diskutiert. Höheres Alter ist in Kombination mit Vorerkrankungen für eine komplizierte und lange andauernde Operation meistens ein zusätzliches Risiko (40). In der Studie von Gayowski et al. (7) ist das Alter einer der Faktoren die signifikant die Letalität beeinflusst ($p < 0,05$).

Andere Autoren konnten, angesichts der heutigen Entwicklung der Anästhesie, keine signifikante Beeinflussung von Mortalität und Morbidität durch das Lebensalter nachweisen (110,99,8).

In unserer Studie sind die Patienten der Gruppe C MINUS signifikant älter als die Patienten der Gruppe C PLUS, ($p=0,0008$). Der Mittelwert liegt für die Patienten der Gruppe C PLUS bei $55 \pm 8,6$ Jahre und für der Gruppe C MINUS bei $60 \pm 9,4$ Jahren. Da das Lebensalter jedoch zunehmend an Einfluß verliert und neuere Studien unter der aktuellen Verbesserung des peri- und postoperativen Managements keinen negative Einfluß des Alters gezeigt haben (110), gehen wir nicht davon aus, daß das um 5 Jahre höher liegende Durchschnittsalter der Gruppe C MINUS im Vergleich zu Patienten der Gruppe C PLUS einen verfälschenden Einfluß auf das Primärziel der Studie hat.

Der ASA-Index (36) bewertet die präoperativen Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen (Leber-, Herz-, Lungen- und Stoffwechselstörungen), Allgemeinbefinden der Patienten und bestehende Erkrankungen, die den Gesundheitszustand der Patienten bestimmen. So belegt die Studie von Pol et al. (34) wie zu erwarten einen signifikanten Einfluß ($p=0,02$) des ASA-Scores II-III auf die Morbidität nach Leberteilektomien.

In unsere Studie besteht eine homogene Verteilung des ASA-Scores innerhalb der Patienten der beiden Gruppen, die nicht statistisch signifikant ist ($p=0,745$). Angesichts der nicht statistisch signifikante Unterschiede der oben genannten

Faktoren, ergibt keine Anhalt auf einen verfälschenden Einfluß auf das Untersuchungsergebnis.

4.3.1.2 Qualität des Lebergewebes:

Die Funktions- und Regenerationsfähigkeit der Restleber ist eine der bedeuteten Faktoren für die postoperative Mortalität und Morbidität. Viele Studien zeigten, daß ein präoperativ geschädigtes Leberparenchym sowohl mit erhöhter intra-, als auch mit erhöhter postoperativen Letalität (4%-4,5%) und Morbidität (25%-35%) kombiniert ist (111,112,40).

Die Studie von Choi et al. (113), die 174 Patienten nach eine Leberteilresektion wegen Hepatozelluläres Karzinom untersucht hat, zeigt eine Erhöhung der Letalität durch Leberinsuffizienz auf 15,9 % bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Ohne Leberparenchymveränderung betrug die Letalität lediglich 1,8%. Die Postoperative Morbidität betrug 46,6% in der Zirrhosegruppe, wobei Blutung die häufigste Ursache war (19,6%). Nur einer von 23 Patienten (4%) mit postoperativer Blutung nach Leberteilresektion hatte keine Leberparenchymveränderungen.

In der Studie von Behrns et al. (88) wurde bei Patienten nach Leberteilresektion mit einer Leberverfettung Grad 3 (mehr als 30% der Hepatozyten verfettet) eine Letalitätsrate von 14% beschrieben. 14% der untersuchten Patienten entwickelten eine Leberinsuffizienz. Dies lag signifikant über den Ergebnissen von Patienten mit einer Leberverfettung Grad 1 oder Grad 2. Hier betrug der Letalitätsrate lediglich 3% bzw. 7% und die Rate der postoperativen Leberinsuffizienzen 4% bzw. 9%.

Auch bei Patienten mit Leberparenchymveränderungen beschrieb Gavelli et al. (112) mit einer Letalitätsrate von 4,4% einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0012$) verglichen mit Patienten ohne eine Leberparenchymveränderung.

Leberverfettung kann auch den intraoperativen Verlauf einer Leberoperation beeinflussen. Bei Patienten mit einer mehr als 30%igen Leberverfettung besteht laut Behrns et al. (114) eine signifikant längere Operationsdauer von

durchschnittlich 355 ± 24 Minuten im Vergleich zu Patienten mit einer Leberverfettung von weniger als 30% (durchschnittliche Operationsdauer von 290 ± 9 Minuten). Er führte dies auf die deutlich längere Zeit der Blutstillung zurück.

Capussotti et al. (97) analysierte in seiner Studie die Ergebnisse von 193 Patienten mit einer Leberteilesektion davon 30% mit kolorektalen Lebermetastasen. Patienten mit einer Leberzirrhose hatten einen signifikant ($p=0,007$) höheren intraoperativen Blutverlust von $1,77 \pm 2,53$ Bluteinheiten und eine erhöhte intra- und postoperative Letalität von 3,5% verglichen mit Patienten ohne bestehende Leberparenchymveränderungen (intraoperativer Blutverlust $1,58 \pm 1,77$ Bluteinheiten, intra- und postoperative Letalität 3%).

In unserer Studie konnte bei keinem der Patienten der Gruppe C PLUS und bei 2 Patienten der Gruppe C MINUS in der histologischen Untersuchung eine Leberzirrhose nachgewiesen werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

4.3.1.3 Intraoperativer Blutverlust - Temporäre Gefäßokklusion:

Mehrere Studien haben gezeigt, daß der intraoperative Blutverlust eine signifikante Rolle für die Mortalität und Morbidität nach Leberteilesektion spielen kann (40,41,82). Die Studie von Pol et al. (34) zeigt, daß Patienten mit einer intraoperativen Bluttransfusion von mehr als 600 ml statistisch signifikant mehr Komplikationen und eine deutlich schlechtere postoperative Prognose mit einer Morbiditätsrate von 51,8% haben, als Patienten mit geringerem oder keinem intraoperativen Blutverlust (Morbidität 24,4%).

Dies unterstützt auch die Studie von Rosen et al. (102), der nachwies, daß Bluttransfusionen eine immunhemmende Wirkung auf die intraoperative Phase haben, und somit das Wachstum des Tumors stimulieren können.

Auch hier sind die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich, so zeigten mehrere andere Studien keine Korrelation zwischen intraoperativen Bluttransfusionen und postoperativer Morbidität oder Mortalität (103,7).

Große intraoperative Blutverluste können intraoperativ durch Ausklemmen der Gefäße vermindert werden. Das Pringle- Manöver (39) mit Ausklemmen des Ligamentum hepatoduodenale oder die totale vaskuläre Exklusion mit gleichzeitigem Ausklemmen des Lebervenenkonferenz und des Lig. Hepatoduodenale werden von zahlreichen Autoren angewendet.

Obwohl Huguet et al. (104) bei Patienten mit pathologisch verändertem Lebergewebe für diese Operationsmethode keinen Vorteile sah, zeigen die Studien von ihm (105), Delriviere et al. (106) und Emond et al. (107), daß eine intermittierende Gefäßabklemmung bis 90 min bei nicht verändertem Leberparenchym und bis zu 60 min bei verändertem, zirrhotischem Leberparenchym ohne größere Komplikationen möglich ist. Postoperativ zeigte sich ein Anstieg der Transaminasen um das Drei- bis Vierfache, die sich aber nach wenigen Tagen wieder normalisieren (38). Bismuth (109) und andere (98,38) beschreiben nach Leberresektion mit Gefäßausklemmung eine signifikante Reduktion des intraoperativen Blutverlust und der postoperativen Komplikationen (109,40,37) im Vergleich zu Operationen ohne Gefäßausklemmung.

Die Dauer des Pringle- Manövers betrug für die Gruppe C PLUS (in 12 Fällen) durchschnittlich $21,7 \pm 9,1$ Minuten und für die Gruppe C MINUS (in 52 Fällen) $22,8 \pm 9,4$ Minuten. Bei den Operationen mit totaler vaskulärer Okklusion (6 mal in Gruppe C PLUS und 13 mal in Gruppe C MINUS), dauerte die Okklusion durchschnittlich bei der Gruppe C PLUS $21,8 \pm 5,1$ und bei der Gruppe C MINUS $25,7 \pm 5,4$ Minuten.

In unserer Klinik wird seit der Einführung der selektiven Dissektionstechniken wie Water- Jet, Harmonic- Scalpell und CUSA kaum noch mit der temporären Gefäßokklusion gearbeitet. Dies erklärt die relativ geringe Zahl an Eingriffen mit temporärer Gefäßokklusion, die sich statistisch nicht signifikant auf beide Gruppen verteilt.

Auch der Vergleich beider Gruppen bezüglich des intraoperativen Blutverlustes ($p=0,193$) ergab keine signifikanten Unterschiede. 60% der Patienten mit

präoperativer Chemotherapie und 47% der Patienten ohne adjuvante Therapie erhielten intraoperativ bis zu 6 Bluteinheiten.

4.3.1.4 Operations- Ausmaß und Dauer:

Das Ausmaß der Operation und die Operationsdauer können die postoperative Mortalität und Morbidität ebenso beeinflussen (46,35). Eine Operationsdauer von über 4 Stunden, sowie die erweiterte Hemihepatektomie wurden in mehreren Studien als signifikant negativ beeinflussende Faktoren, bezüglich der postoperativen Morbidität und Letalität bewertet, (34,37).

In unsere Studie dauerte die Leberteileresektion für die Patienten der Gruppe C PLUS durchschnittlich $225 \pm 58,3$ Minuten und in der Gruppe C MINUS $215 \pm 56,8$ Minuten. Statistisch ergab sich daraus kein signifikanter Unterschied. Das Ausmaß der Leberresektion wurde nach die Nomenklatur von Couinaud (9) eingeteilt. In beiden Gruppen wurden gemessen am Ausmaß der Resektion annähernd identische Operationen durchgeführt ($p=0,847$).

4.3.2 Postoperative Morbidität und Mortalität:

In Anlehnung an zahlreiche aktuelle Studien (15,115) haben wir die postoperativen Komplikationen in zwei Gruppen unterteilt. Als schwere (major) Komplikationen sind diejenigen definiert, bei denen eine erneute Operation oder invasive Therapie notwendig wurde. Als leichte (minor) Komplikationen wurden diejenigen erfasst, bei denen eine konservative Therapie ausreichend war. Die postoperative Mortalität- und Morbidität bezog sich auf den Zeitraum von 30 Tagen nach der Leberoperation.

Die Morbiditätsrate beträgt in unsere Studie 19% und 12% für schwere und 19% bzw. 17% für leichte Komplikationen für die Patienten mit (C PLUS) und

Patienten ohne (C MINUS) präoperative Chemotherapie. Die Unterschiede waren ohne statistische Signifikanz.

Die postoperative Ausbildung von punktionswürdigen Pleuraergüssen, war die häufigste interventionspflichtige Komplikation in beiden Gruppen mit einer Verteilung von 9,4% (4 Patienten) in der Gruppe C PLUS und 5% (7 Patienten) in der Gruppe C MINUS. Intraabdominale Abszesse, die eine operative Revision notwendig machten, wurden bei 2 Patienten (4,8%) der Gruppe C PLUS und 5 Patienten (3,5%) der Gruppe C MINUS beobachtet. Ein Galleleckage trat bei einem Patienten (2,4%) in der Gruppe C PLUS und bei 2 Patienten (1,4%) in der Gruppe C MINUS auf. Ein Patient (0,7%) der Gruppe C MINUS mußte aufgrund einer Nachblutung nochmals revidiert werden.

Kleine nicht punktionspflichtige Pleuraergüsse waren mit 8 Patienten (19%) der Gruppe C PLUS und 14 Patienten (10%) der Gruppe C MINUS die am meisten diagnostizierten leichten Komplikationen.

In der Gruppe C PLUS verstarben 2 Patienten (4,8%) und in der Gruppe C MINUS ein Patient (0,7%) innerhalb der ersten 30 Tagen nach der Leberoperation.

In der Gruppe C PLUS verstarb am 5. postoperativen Tag ein Patient (2,4%) an den Folge einer Lungenembolie, ohne das prädisponierende Faktoren aus der Anamnese bekannt waren. Ein weiterer Patient (2,4%) verstarb am 7. postoperativen Tag an den folgen eines postoperativen Leberversagens. Bei diesem Patienten war zuvor eine 5-Segment Leberteilresektion durchgeführt worden. Die histologische Aufarbeitung des Resektionspräparates hatte zuvor keinen Anhalt für eine postchemotherapeutische Parenchymschädigung ergeben. Auch der Patient der Gruppe C MINUS verstarb am 13. postoperativen Tag an Leberversagen. Hier war zuvor eine erweiterte Hemihepatektomie durchgeführt worden, ohne dass sich im Operationspräparat ein Hinweis auf eine vorbestehende Parenchymschädigung finden ließ. Insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied für die beiden untersuchten Gruppen.

4.4 Tumorspezifische Faktoren:

Die komplette Resektion der Metastasen ist eine der wichtigsten Faktoren, die eine lange Überlebensrate sichern. Andere Faktoren, wie Alter und Geschlecht der Patienten, Anzahl und Durchmesser der Metastasen, Zeitintervall zwischen Primär- und Leberoperation und Chemotherapie sind von vielen Autoren unterschiedlich bewertet worden.

4.4.1 Anzahl und Größe der Metastasen:

Viele Studien haben diese beiden Faktoren hinsichtlich der Überlebens- und Rezidivrate untersucht. Bezüglich der Anzahl der Lebermetastasen haben die meisten Studien (117,118,119,11,6) eine Einteilung in drei Untergruppen vorgenommen: solitäre, zwei bis drei und vier und mehr Metastasen.

Mehrere Studien sehen über vier Metastasen als Kontraindikation für eine Leberresektion an (116,117,7). Die Studie von Satoshi (43) berichtet von einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 8% bei Patienten mit mehr als 4 Metastasen im Vergleich zu den Patienten mit weniger als 4 Metastasen und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38%. Auch die Studie von Malafosse et al. (119) zeigt eine signifikant längere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit weniger als 4 Lebermetastasen nach einer Leberteileresektion (45%) als bei Patienten mit mehr als 4 Metastasen (20%).

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Lebermetastasen und der Überlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate zwischen 35% - 44%) kann jedoch nicht immer nachgewiesen werden (118,42,8). Die Studie von Minagawa (46) konnte keine Unterschiede für die Überlebensrate zwischen Patienten mit solitären und Patienten mit mehr als vier Lebermetastasen nach einer Leberteileresektion nachweisen. Die oben genannten Patienten hatten mit 30%, im Vergleich zu Patienten mit zwei bis drei Metastasen mit 16%, eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate.

In unserer Studie gab es keine signifikanten Unterschiede, bezüglich der Anzahl der Metastasen, zwischen den beiden Gruppen ($p=0,303$). 35 Patienten (85%) der Gruppe C PLUS und 120 Patienten (84%) der Gruppe C MINUS hatten bis 4 Lebermetastasen. Bei 6 Patienten (15%) der Gruppe C PLUS und 22 Patienten (16%) der Gruppe C MINUS wurden 4 oder mehr Lebermetastasen dokumentiert.

Ein Metastasendurchmesser von mehr als 5 cm ist nach der Einschätzung vieler Autoren ein negativer prognostischer Faktor in Hinblick auf die Überlebensrate nach einer Leberresektion (95,44). Scheele et al. (120) hat die 5-Jahres-Überlebenszeit von 492 Patienten nach einer Leberteileresektion aufgrund von kolorektalen Metastasen, bezüglich des Einflusses von Tumordurchmesser untersucht. Patienten mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm hatten mit 30% eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einem Durchmesser von weniger als 5 cm (44%).

Jedoch gibt es auch hier widersprüchliche Ergebnisse. Mehrere Studien konnten keinen signifikanten Einfluß dieses Faktors auf die Überlebensrate belegen (121,122,45). Viele Autoren untersuchen zudem das Verhältnis von Metastasevolumen zu Lebervolumen. Eine schlechtere Prognose wurde für Patienten mit einem Verhältnis von mehr als 30% (123) beschrieben. Die durchschnittliche Überlebensrate betrug zwischen 8 und 13 Monaten bei Patienten mit einem Verhältnis von Metastasevolumen zu Lebervolumen von weniger als 30% verglichen mit Patienten mit einem Verhältnis von mehr als 30% mit einem durchschnittlichen Überleben von 16 Monaten (124).

In unserer Analyse betrug der Mittelwert des Durchmessers der größten Metastasen für die Patienten die eine Chemotherapie vor ihre Leberteileresektion erhalten haben $4 \pm 0,4$ cm (C PLUS). In der Gruppe C MINUS betrug der mittlere Durchmesser $5 \pm 0,3$ cm. Diese Verteilung war ohne statistische signifikante Unterschiede, so daß sich kein Anhalt auf Beeinflussung der Zielparameter ergibt.

4.4.2 Zeitintervall zwischen Primär- und Leberoperation:

Der Einfluß des Zeitintervalls zwischen der Resektion eines kolorektalen Karzinoms und dem Auftreten einer Lebermetastasierung mit nachfolgender Leberteileresektion auf die Überlebensrate, ist in vielen Studien kontrovers diskutiert worden. In der Studien von Shunzaburo (125) sind Patienten mit einem Zeitintervall zwischen Operation des Primarius und Leberoperation von weniger als 12 Monaten, zwischen 12 und 24 Monate und über 24 Monate untersucht worden. Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Überlebensrate (zwischen 35% und 45%) nach der Leberoperation gefunden. Gleiche Ergebnisse zeigen die Studien von Scheele (120), sowie von Foster (95), die Patienten mit synchronen und metachronen Lebermetastasen verglichen haben (7,119).

Die Studie von Minagawa et al. (46) zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$) im 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem Intervall zwischen Primär- und Leberoperation von weniger als 3 Monaten (29%) oder mehr als 3 Monate (44%).

Für unsere Studie beträgt das Zeitintervall zwischen Primäroperation und Leberoperation $19,3 \pm 2,8$ Monate für die Patienten der Gruppe C PLUS und für die Patienten der Gruppe C MINUS $20,0 \pm 2,7$ Monate. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

4.4.3 Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben:

Der Vorteil der neoadjuvanten und palliative Chemotherapie für die Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ist bewiesen (65,66,67). Der Einfluß der adjuvante Chemotherapie wurde bezogen auf die Überlebensrate bis jetzt jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen publiziert. Insgesamt scheinen 5-Fluoruracil und Folinsäure eine positive Wirkung auf die Überlebensrate bei Patienten mit Dukes´stage C zu haben (127,128). Die positive Wirkung anderer Kombinations- und Monotherapeutika auf das Überleben konnte bisher nicht belegt werden (129,130,131,81).

Didolkar et al. (15) beschreibt die Durchführung einer Chemotherapie vor einer Leberteilresektion als negativen prognostischen Faktor bezüglich der postoperativen Überlebensrate. In seiner Studie starben 2 von 12 Patienten (17%) mit einer präoperativen Chemotherapie an einer postoperativen Leberinsuffizienz nach Leberteilresektion.

4.5. Überleben

Die 5 Jahres Überlebensrate nach einer Leberteilresektion von kolorektalen Metastasen beträgt der aktuellen internationalen Literatur nach, zwischen 10% und 48%, (34,46,93,95,116).

In unsere Studie beträgt die mittlere Überlebensrate für die Gruppe C PLUS $22,5 \pm 3,7$ Monate und für die Gruppe C MINUS $25,4 \pm 4,2$ Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 19,6% für Patienten der Gruppe C PLUS und 24,6% für den Patienten der Gruppe C MINUS ($p=0,44$).

5. Schlußfolgerung:

Ziel der Studie ist die Überprüfung des Einflusses der präoperativen Chemotherapie auf das Leberparenchym und die postoperative Morbidität, Mortalität und 5-Jahres-Überlebensrate, bei Patienten, die aufgrund einer kolorektalen Metastasierung einer R0-Leberteilesektion zugeführt wurden.

Alle relevanten Faktoren, die Einfluß auf die Qualität des Lebergewebes und auf die postoperative Morbidität, Mortalität und 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Leberteilesektion haben, wurden analysiert. Bezüglich der zwei untersuchten Gruppen (Gruppe C PLUS, Patienten die vor der Leberteilesektion eine Chemotherapie erhalten haben und der Gruppe C MINUS mit Patienten, die keine solche präoperative Therapie erhielten), gab es bezüglich dieser Faktoren keine signifikanten Unterschiede.

Unsere Studie konnte somit nachweisen, daß die präoperative Chemotherapie keine signifikante Schädigung des Leberparenchyms verursacht, aus der sich ein Einfluß auf die postoperative Morbidität, Mortalität oder 5-Jahres-Überlebensrate nach die Leberteilesektion von kolorektalen Lebermetastasen ableiten läßt. Somit sollte eine möglicherweise im weiteren Verlauf der Erkrankung noch bevorstehende Leberoperation keine Kontraindikation für eine adjuvante Chemotherapie sein, solange wissenschaftlich validierte potente Therapieschemata angewendet werden. Des weiteren stellt der Zustand nach adjuvanter Chemotherapie keine Kontraindikation für eine ausgedehnte Leberteilesektion dar, solange ein chemotherapiefreies Intervall zur Regeneration der Leber eingehalten wird.

6. Zusammenfassung:

Der Einfluß einer präoperativ durchgeführten Chemotherapie auf die Qualität des Lebergewebes und die postoperative Morbidität und Mortalität nach Leberteileresektion von kolorektalen Lebermetastasen soll ermittelt werden.

184 Akten von Patienten, welche zwischen 1988 und 1997 aufgrund einer kolorektalen Metastasierung einer Leberteileresektion zugeführt wurden, kamen zur retrospektiven Auswertung. Bei 42 (23%) dieser Patienten war präoperativ eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden (Gruppe C PLUS), 142 (77%) Patienten hatten vorher keine Chemotherapie erhalten (Gruppe C MINUS). Faktoren, die Einfluß auf die Qualität des Lebergewebes haben (Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Alkohol- und Nikotinkonsum, Medikamentenanamnese, Virushepatitiden, Diabetes, Herzinsuffizienz, Voroperationen, Ausmaß der Metastasierung, Cholestase), sowie Faktoren, die das Ausmaß des operativen Traumas beschreiben (Anzahl der resezierten Segmente, Operationsdauer, intraoperativer Blutverlust, Dauer der Gefäßausklemmung, ASA-Index) wurden erfaßt. Die Histologie des Leberparenchyms, das postoperative Labor sowie die postoperative Morbidität und Mortalität wurden zwischen den Gruppen verglichen. Die statistische Auswertung wurde mit einem verallgemeinerten Fischer-Test durchgeführt.

Die Patienten der Gruppe C MINUS waren zum Zeitpunkt der Leberresektion signifikant älter als die Patienten der Gruppe C PLUS. Bezüglich der übrigen präoperativen Einflußgrößen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch das Ausmaß des operativen Traumas unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Morbiditätsrate beträgt 19% und 12% für major und 19% und 17% für minor Komplikationen für die Gruppe C PLUS und C MINUS. Die Mortalität ist ohne signifikanten Unterschied mit 4,8% für die Gruppe C PLUS und 0,7% für die Gruppe C MINUS. Die durchschnittliche Überlebensrate beträgt $22,5 \pm 3,7$ Monate für die Gruppe C PLUS und $25,4 \pm 4,2$ Monate für die Gruppe C MINUS. Die 5 Jahres Überlebensrate betrug für die Gruppe C PLUS 19,6% und für die Gruppe C

MINUS 24,6% ohne signifikante Unterschiede. Verfettung und Fibrose, sowie Cholestase und Zirrhose der Leberparenchyms unterschieden sich nicht signifikant.

Eine Schädigung des Leberparenchyms durch eine präoperative Chemotherapie mit postoperativer Auswirkung konnte nicht nachgewiesen werden. Die Inzidenz von postoperativen Leberversagen ist nicht erhöht. Die postoperative Morbidität- und 5-Jahres-Überlebensrate zeigt keine signifikanten Unterschiede innerhalb der zwei Gruppen.

Abstract:

The influences of preoperative chemotherapy performed prior to liver resection due to colorectal liver metastases on the quality of liver tissue, morbidity and mortality are investigated in this study.

The records of 184 patients with liver resection between 1988 and 1997 due to colorectal metastases were analysed. In 42 (23%) patients an adjuvant or neoadjuvant chemotherapy before liver resection was performed (group C PLUS), while 142 (77%) patients had no chemotherapy before the liver resection (group C MINUS). Factors with influence on quality of liver tissue (age, sex, state of nutrition, consumption of alcohol or nicotine, drug history, hepatitis, diabetes, heart insufficiency, prior surgery, extend of metastatic disease, cholestasis) and factors describing the extend of operative trauma (number of resected segments, relation tumor-/resected parenchyma, duration of operation, intraoperative blood loss, duration of vascular exclusion, ASA-index) are recorded. Histology of liver parenchyma, postoperative blood analysis, morbidity and mortality are compared between the groups. Statistical analysis was performed by Halton-Friedman tests.

Age at the time of liver surgery was significantly higher in group C MINUS. Concerning all other factors influencing the quality of liver tissue no significant differences were found. The factors describing the operative trauma were also without significant difference. The morbidity (19% and 12% for major complications and 19% and 17% for minor complications for the group C PLUS and C MINUS) and mortality (4,8% for group C PLUS and 0,7% for group C MINUS) is without significant difference. The cumulative 5-year survival rate is 19,6% for group C PLUS and 24,6% for group C MINUS also without significant difference. Fatty change, fibrosis, cholestasis and cirrhosis of liver parenchyma occurred in both groups without significant difference. Postoperative blood tests had similar results in both groups.

A damage of liver parenchyma due to preoperative chemotherapy could not be proved. The incidence of postoperative liver failure is not increased after chemotherapy. The morbidity and 5-years survival rate are without significant difference.

7. Literaturverzeichnis:

1. Willis Ra. Secondary Tumours of the Liver. In: „The spread of Tumours in the human body“. Butterworth and co. London 1973
2. Pikren J., Tsukada Y, Lane W (1984) Liver metastases: analysis of autopsy data. In: Liver metastases. Hrsg.: L. Weiss, H.A. Gilber; hall, Boston, S. 2
3. Bozzetti F, Cozzaglio L, Boracchi P, et al. Comparing surgical resection of limited hepatic metastases from colorectal cancer to non-operative treatment. European Journal of Surgical Oncology 1993; 19:162-67
4. Wilson J.S, Adson M.A. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1976; 111:330-4
5. Adson M.A, van Heerden J.A. Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 1980; 191:576-83
6. Friedman M, Cassidy M, Levine M, et al. Combined modality therapy of hepatic metastasis Cancer 1979; 44:906-13.
7. Gayowski T.J, Iwatsuki S, Madariaga J.R et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. Surgery 1994; 116:703-715
8. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A et al. Indicators of prognosis after Hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 1991; 110:13-29
9. Scheele J, Stangl R. Segment-orientated anatomical liver resections. In Surgery of the Liver and Biliary Tract (2nd ed.), L.H. Blumgart, editor. Edinburg, Churchill Livingstone, 1994, 1557-1578

10. Blatzas G. Surgical Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer (Η χειρουργική αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του ήπατος από το παχύ έντερο) Hellen Iatr. (Ελληνική Ιατρική) 1985; 51(4): 239-48
11. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of Nonresectable Liver Metastases from colorectal Cancer After Neoadjuvant Chemotherapie. Ann Surg 1996; 224(4):509-22
12. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. Br J Surg 1993; 80:274-276
13. Macdonald J. Adjuvant Therapy for Colon Cancer. Ca Cancer f Clin 1997; 47:243-56
14. Earlam S, Glover C, Davies M et al. Effect of regional and systemic fluorinated pyrimidine chemotherapy on quality of life in colorectal liver metastasis patients. J Clin Oncol 1997; 15(5):2022-9
15. Kumund S, Didolkar MS, Fitzpatrick JL, et al. Risk factors before hepatectomie, hepatic function after hepatectomy and computed tomographic changes as indicators of mortality from hepatic failure. Surg Gynecol Obstet 1989; 169:17-26
16. Harrison: Principles of Internal Medicine, 14th Edition, Volumen 2, 1998
17. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999 Dec; 30(6):1356-62
18. Burns CJ, Boswell JM, Olsen GW. Liver enzyme activity and body mass index. J Occup Environ Med 1996 Dec; 38(12):1248-52
19. Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995 Dec; 22(6):1714-9

20. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000 Jun; 118(6):1117-23
21. Gross R, Schölmerich P, Gerok W. *Die Innere Medizin*, (8 Auflage)1993
22. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000 May; 76(895):280-6
23. Bellentani S, Saccoccio G, masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000 Jan 18; 132(2):112-7
24. Carcia-Rodriguez LA, Ruigomez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom. *Pharmacotherapy* 1997; 17(4):721-8
25. Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:242-50
26. Baig NA, Herrine SK, Rubin R. Liver disease and diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001 Mar; 21(1):193-207
27. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21(1):27-41
28. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001 Jul; 121(1):91-100
29. Hartleb M, Nowak A, Becker A, et al. Effect of smoking on caffeine elimination by the liver patients with chronic liver diseases. *Pol Arch Med Wewn* 1990 Dec; 84(6):351-6

30. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, et al. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001 Aug; 21(4):266-71
31. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J hepatol* 2000 Jul; 33(1):106-15
32. Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, et al. abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis b virus. *Occup Environ Med* 2001 May; 43(5):474-82
33. Rubin E, Farber J.L: *Pathology*, second Edition, 1998, 706-762
34. Pol B, Campan P, Hardwigsen J et al. Morbidity of Major hepatic Resections: a 100-Case Prospective Study. *Eur J Surg* 1999; 165:446-53
35. Cohnert T.U, Rau H.G, Buttler E, et al. Preoperative Risk Assessment of Hepatic Resection for Malignant Disease. *World J. Surgery* 1997; 21:396-401
36. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA Physical Status Classifications. *Anesthesiology* 1978; 49:239-43
37. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169:589-94
38. Digalakis M, Pavlidis T, Habib N. Hepatic resection unter total vsacular exclusion. (Ηπατεκτομη με πληρη αγγειακο αποκλεισμο) *Hellen Iatr. (Ελληνικη Ιατρικη)* 1994; 60 (3): 233-238.
39. Pringle JH. Notes an the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48:541-549

40. Benoist S, Gailleton R, Gayral F. Value of selective clamping in major hepatectomies. *Ann Chir* 1995; 49(7):589-95
41. Tsao JI, Loftus Jp, Nagorney MD, et al. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. *Ann. Surg.* 1994; 220: 199-205
42. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63:605-10
43. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al. Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Dis Colon rectum* 1999; 42:632-39
44. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1136-40
45. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22:399-404.
46. Minagawa M, Torzilli G, Takayama T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Annals of Surgery* 2000; 231(4):487-99
47. Amacher DE. Serum Transaminase Elevations as Indicators of Hepatic Injury Following the Administration of Drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 27:119-30
48. Noun R, Jagot P, Farges O, et al. High Preoperative Serum Alanine Transferase Levels: Effect on the Risk of Liver Resection in Child Grade A Cirrhotic Patients. *World J. Surg.* 1997; 21:390-95

49. Sherlock S, Dooley J. Assessment of liver function. In *Disease of the Liver and Biliary System* (9th ed.), S Sherlock, J Dooley, editions. London, Blackwell, 1993 17-32
50. Tomiak A, Vincent M, Kocha W et al. Standard dose (Mayo regimen) 5-fluorouracil and low dose folicin acid: prohibitive toxicity?. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(1):94-8
51. Heidelberger C, Chauchuri NK, Danenberg P et al. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6
52. Grem JL. 5-Fluorouracil plus Leucovorin in cancer therapy. In *Principles and Practice of Oncologie* (2nd ed., vol.2), DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia, Lippincott, 1988 pp.1-13
53. Heidelberger C, Danenberg PV, Moran RG. Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. In: *Advances in Enzymology and Related Areas in Molecular Biology* Meiste A. New York, John Wiley and Sons, 1983, pp.57-119
54. Armstrong RD. Fluoropyrimidine activity and resistance at the cellular level. In *Resistance to Antineoplastic Drugs*, D. Kessel editor. Boca Raton, Fl, CRC Press, 1989, pp. 317-51
55. Pinedo HM, Peters GFJ. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J clin Oncol* 1988; 6:1653-64
56. Isacoff W, Borud K. Chemotherapy for the Treatment of Patients with metastatic Colorectal Cancer: An Overview. *World J. Surg* 1997; 27:748-62
57. Rustum YM, Trave F, Zakrzewski SF, et al. Biochemical and pharmacologic basis for potentiation of 5-fluorouracil action by leucovorin. *NCI Monogr* 1987; 5:165-170.

58. Machover D. A Comprehensive Review of 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma. *Cancer* 1997; 80(7):1179-87
59. Cadman E, Heimer R, Davis L. Enhanced 5-Fluorouracil nucleotide formation after methotrexate administration: Explanation for drug synergism. *Science* 1979; 205:1135-37.
60. Elias L, Crissman HA. Interferon effects upon the adenocarcinoma 38 and HL-60 cell lines: Antiproliferative responses and synergistic interactions with halogenated pyrimidine antimetabolites. *Cancer Res* 1988; 48:4868-73
61. Windle R, Bell PRF, Shaw D. Five years' results of a randomized trial of adjuvant 5-Fluorouracil and Levamisole in colorectal cancer *Gr J Surg* 1987; 74:569-72
62. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapie of colorectal cancer: Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-78
63. Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3):282-308
64. Sugihara K, Yahamoto J. Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89(3):221-4
65. Rees M, John TG. Current status of surgery in colorectal metastases to the liver. *Hepatogastroenterology* 2001 Mar-Apr; 48(38):31-4
66. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann surg Oncol* 2001 May; 8(4):347-53

67. Shankar A, Leonard P, renaut AJ, et al. Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2001 Mar; 83(2):85-8
68. Diaz-Rubio E, Aranda E, Camps C, et al. A phase II study of weekly 48-hour infusion with high-dose fluorouracil in advanced colorectal cancer: An alternative to biochemical modulation. *J Infus Chemother* 1994; 4:58-61
69. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer, in De Vita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1993; pp.929-977
70. Sobrero AF, Aschele C, Betrino JR. Fluorouracil in colorectal cancer- A tale of two drugs: Implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:368-81
71. Jäger E, Klein O, Wächter B et al. Second-line treatment with high-dose-5-fluorouracil and folicin acid in advanced colorectal cancer refractory to standard-dose 5-fluorouracil treatment. *Oncologie* 1995; 52:470-73
72. Herrmann R, Knuth A, Kleeberg U et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil (FU) vs. FU alone in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 1992; 3:539-43
73. Goldberg RM. Is Repeated Treatment With a 5-Fluorouracil-Based Regimen Useful in Colorectal Cancer?. *Semin Oncol* 1998; 25(5):21-28
74. Martin J, O'Connell M, Wieand H et al. Intra-arterial Floxuridine vs Systemic Fluorouracil for Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. *Arch Surg* 1990; 125:1022-27
75. Labianca R, Marsoni S, Pancera G et al. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345:939-44

76. NIH Consensus Conference. 1990 Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264:1444-50
77. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and Leukovorin in the treatment of advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol* 1994; 12:14-20
78. Mayer R. Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Supplement* 1992; 70(5):1414-24
79. Kwan W, Bjarnason G, Hamilton P. Adjuvant Therapy With Fluorouracil and Levamisole and Liver Ultrasound Minicking Liver Metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12(6):1335-36
80. Royce ME, McGarry W, Bready B et al. Srgquential biochemical modulation of fluorouracil with folinic acid, N-phosphonacetyl-L-aspartic acid, and interferon alfa-2a in advancerd colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3276-82
81. Bleiberg H. Role of chemotherapie for advanced colorectal cancer: neu opportunities. *Semin Oncol* 1996; 23(1):42-50
82. Doci R, Gennari L, Bignami P et al. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Brit J Surg* 1995; 82:337-81
83. Moertel C, Fleming T, Macdonald J et al. Hepatic Toxicity Associated With Fluorouracil Plus Levamisole Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(12):2386-90
84. Norum J. 5-fluorouracil/levamisole induced intrahepatic fat infiltrationimitating liver metastasis. *Acta oncologica* 1995; 34:971-2
85. Perry MC. Chemotherapeutic Agents and Hepatotoxicity. *Semin Oncol* 1992; 19(5):551-565

86. Sorensen P, Edal A, Madsen E et al. Reversible Hepatic Steatosis in Patients Treated with Interferon Alfa-2a and 5-Fluorouracil. *Cancer* 1995; 75:2592-6
87. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer* 1998; 77(11):2008-11
88. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *Gastrointest Surg* 1998 May-Jun; 2(3):292-8
89. Miconi G, De-Luca S, Scibe R et al. Complications of elective hepatic resections. Analysis of risk factors. *Chir Ital* 1995; 47(1):61-5
90. Lahr CJ, Scong S-J, Cloud G et al. A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1983; 1:720-6
91. Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative Predictors of Morbidity Following Hepatic Resection for Neoplasm. A Multivariate Analysis of a Single Surgeon Experience with 105 Patients. *Ann Surg* 1994; 219(1): 13-7
92. Gans H, Koh S-K, Aust JB. Hepatic resection: results in 39 patients operated upon during the 11-years period from 1952 to 1963. *Arch Surg.* 1966; 93: 523-30
93. Brunschwig A. Hepatic lobectomy for metastatic cancer. *Cancer.* 1963; 16:277-282

94. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976; 111: 330
95. Foster J, Hartford. Survival after Liver Resection for Secondary Tumors. *The American Journal of Surgery* 1978; 135:389-94
96. John M.A, Northover M.D. Staging and Management of Colorectal Cancer. *World J. Surg.* 1997; 21:672-77
97. Capussotti L, Polastri R. Operative Risks of Major Hepatic Resections. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45:184-90
98. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver. *Cancer* 1996; 77(7):1254-62
99. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al: Criteria for safe hepatic resection. *American Journal of Surgery* 1995; 169(6):589-94
100. Benotti P, Steele G. Patterns of Recurrent Colorectal Cancer and Recovery Surgery. *Cancer supplement* 1992; 70(5):1409-13
101. Harms J, Obst T, Thorban S, et al. The Role of Surgery in the Treatment of Liver Metastases for Colorectal Cancer Patients. *Hepato-Gastroenterolgy* 1999; 46:2321-28
102. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival metastases. *Arch Surg* 1996; 216: 493-504
103. Cady B, Stone MD, McDermott WV, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 561-9

104. Huguet C, Nordlinger B, Galopin J, et al. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg. Gynecol Obstet* 1978; 147: 689-93
105. Huguet C, Gavelli A, Addario-Chieco P, et al. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery* 1992; 111:251-9
106. Delviere L, hannoun L. In situ and ex situ in vivo procedures for complex major liver resections requiring prolonged hepatic vascular exclusion in normal and diseased livers. *J am Coll Surg.* 1995; 181:272-276
107. Emond JC, Wachs M, Renz Jk, et al. Total vascular exclusion for major hepatectomy in patients with abnormal liver parenchima. *Arch Surg.* 1995; 130:824-31
108. Bismuth H, Castaing D, Garden J. Major hepatic resection unter total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989; 210:13-9
109. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Aggressive Surgical Resection for Hepatic Metastases Involving the Inferior Vena Cava. *The American Journal of Sergery* 1999; 177:294-98
110. Brunken C, Rogiers X, Malagò M, et al. Ist die Resektion kolorektaler Lebermetastasen auch im hohen Lebensalter gerechtfertigt?
111. Bolder U, Brune A, Schmidt S et al. Preoperative assessment of mortality risk in hepatic resection by clinical variables: a multivariate analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(3):227-37
112. Gavelli A, Ghiglione B, Huguet C. Risk factors of hepatectomies: results of a multivariate study. Apropos of 113 cases. *Ann Chir* 1993; 47(7):586-91
113. Choi TK, Edwards CS, Fan St et al. Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:172-5

114. Behrns KE, Tsiotos GG, Desouza NF et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998; 2(3):292-8
115. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, et al. One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg* 1994; 129:1050-1056
116. Cromheecke M, Jong K.P. and Hoekstra H.J. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Oncology* 1999; 25:451-63
117. Wanedo HJ, Chu Qd, Vezeridis MP, et al. Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131:322-329
118. Scheel J. Resection for colorectal metastases. In european Postgraduate Gastro-surgical school (EPGS). *Imaging and Treatment of Hepatic Tumors*. Amsterdam, The Netherlands. February 5-6 1998 (abstract)
- 119 Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, et al. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001 Jul; 12(7):887-94
- 120 Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of Colorectal Liver Metastases. *World J. Surg.* 1995; 19:59-71
121. Taylor M, Foster J, Langer B, et al. A study of prognosis factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-71
122. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997; 84: 977-80
123. Eckberg H, Tranberg KG, Andersson E, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11:541-7

124. Wood C.B, Gillis C.R, Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clinical Oncology* 1976; 2:285-88
125. Iwatsuki Sh, Esquivel C, Gordon R, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 1986; 100(4):804-10
126. Lehnert T, Golling M. Indications and outcome of liver metastases resection. *Radiologie* 2001 Jan; 41(1):40-8
127. Poon Ma, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407-17
128. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-Fluorouracil. A study of the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 7:1447-56
129. Steinke B, Günther E, Hirschmann W et al. 5-Fluorouracil Monotherapy versus Folinic Acid and 5-Fluorouracil in Advanced Colorectal Cancer: Results of a Randomized Trial. *Oncologie* 1993; 16:252-9
130. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol* 1992; 10:896
131. Saltz L, Kelsen D. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48:191-02

Anhang

1. Erhebungsbogen zur retrospektiven Datenerfassung
2. Danksagung
3. Lebenslauf
4. Erklärung

1. Erhebungsbogen zur retrospektiven Datenerfassung

a) Patient:

Name

Geschlecht

Geburtsdatum

Beruf

Alter zum Zeitpunkt der Leberresektion

Allgemein- und Ernährungszustand

ASA-Index

Datum, Art und Anzahl der Primärtumoroperation

b) Leberfunktion prä OP und Post OP Tag 1 bis Post OP Tag 21

Enzyme (ASAT, ALAT, γ GT, CHE)

Bilirubin

Eiweiß, Albumin

Quick

Hb, Leukozyten

c) Histologie Lebergewebe:

Grad Verfettung, Fibrose, Zirrhose, Cholangitis

d) Operative Noxen:

Datum und Art der Leberoperation

Anzahl der resezierten Lebersegmente

Dauer des Pringle Manöver, totale vaskuläre Okklusion (min)

gegebene Blutkonserven intraoperativ/ postoperativ

Operationsdauer (min)

Anzahl Lebermetastasen

Größe und Durchmesser des Tumors

e) Chemotherapie:

Art, Dauer, Zeitraum

f) Präoperative Faktoren:

Alkohol (Zeitraum, Menge)

Nikotin (Zeitraum, Menge)

Medikamente (Name, Zeitraum, Menge)

Herzerkrankungen

Hepatitis B, C (Stadium, Therapieart)

Lungenerkrankungen

g) postoperative Daten:

Morbidität (Art, Therapie)

Mortalität

Überlebensrate

2. Danksagung:

Ich möchte all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich beim Zustandekommen meiner Promotionsarbeit unterstützt haben.

Zum ersten Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers, der mich zu dem Thema der Arbeit inspiriert und mir alle Möglichkeiten zu Verfügung gestellt hat, diese Arbeit erfolgreich zu beenden.

Ich danke außerdem meinen Betreuern, Herrn Dr. C. Brunken, der mich am Anfang meiner Dissertation begleitete sowie besonderes Herrn Dr. Ch. Hillert, der mir den Abschluß der Arbeit ermöglichte und mir jederzeit hilfreich und produktiv zur Seite stand.

3. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Pananis
Vorname: Evangelos
Geburtsdatum: 04.08.1972
Geburtsort: Athen
Adresse: Moltkestrasse 14, 20253 Hamburg
Telefonnummer 0049/ 40/ 42 07 861
Staatsangehörigkeit: Griechisch
Familienstand: Ledig

Schulbildung

Juni 1991: Panhellenic-Prüfung (Abiturabschluß)

Tätigkeiten vor der Universitätsausbildung

September 1991 - März 1992: Deutschkurse am Goethe-Institut und an der Volkshochschule in Frankfurt - Abschluß Mittelstufe II

Universitätsausbildung

1992 - 2000: Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
August 1997: Erste Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1999: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2000: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2000: Medizinstudiumabschluß

Ärztliche Tätigkeit

06.2000 - 11.2001: Arzt im Praktikum (AIP) in der Thorax- und Gefäßchirurgische Abteilung des A.K Altona - Hamburg, unter Prof. Dr. Kortmann

Ab Januar 2002 Dienst als Arzt beim Griechischen Militärdienst.

Dissertation

1997 - 2002: Prof. Dr. Dr. X. Rogiers, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ,
Thema: Der Einfluß einer präoperativen Chemotherapie auf den postoperativen Verlauf nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen.

Berufliche Nebentätigkeiten

1992 - 1998: Studentische Aushilfe in der Chirurgischen Aufnahme des AK St. Georg - Hamburg

Fortbildung

15.09-17.09.2000: Interdisziplinären Grundkurs Gefäßdiagnostik, Hamburg
02.12-09.12.2000: Fachkunde Rettungsdienst, Bad Segeberg
28.02-03-03-2001: Kombiniertes Grund- und Spezialkurs im Strahlenschutz, Bad Segeberg

Kenntnisse, Allgemeine Tätigkeiten

Sprachen: Englisch: F.C.E Level
Deutsch: fließend
Griechisch: fließend
Musik: 1982 - 1991: Klassische Gitarre Studium und Klassische und Jazz Musik Studium - Athen
seit 1993 Redaktionsmitglied beim „Radio - Emigrec“ (Offenen Kanal Hamburg , FM 96,0 MHz)

4. Erklärung:

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 und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

E. Pananis

