

Diplomarbeit

**Stellenwert positiver Lymphknotenbefunde
des Ligamentum hepatoduodenale
bei colorektalen Lebermetastasen**

eingereicht von

Alexander Wels

Mat. Nr.: 0214030

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

durchgeführt an der

Universitätsklinik für Allgemein Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Herwig Cerwenka

und

OA Dr. Azab El-Shabrawi

Graz, März 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am _____

(Alexander Wels)

Danksagung

Die Umsetzung dieser Arbeit wäre ohne die Betreuung und Unterstützung von vielen MitarbeiternInnen und KollegenInnen an der Abteilung für Allgemeinchirurgie an der Universitätsklinik Graz und einer verständnisvollen Ehefrau im Hintergrund nicht möglich gewesen. Deshalb ist es mir sehr wichtig, mich bei folgenden Personen ausdrücklich zu bedanken.

- Großer Dank gilt meinem Mentor, Oberarzt Dr. Azab El-Shabrawi, der mich von der ersten Minute an begleitet und motiviert hat. Durch seine Tipps und Anregungen und durch sein Engagement, ist es eine wahre Freude für mich gewesen, mich mit diesem Thema zu beschäftigen. Auch für die Teilnahme und die Präsentation unserer Ergebnisse am 50. Österreichischen Chirurgenkongress 2009 in Wien möchte ich mich herzlichst bedanken.
- Mein weiterer Dank gilt Hr. Prof. Dr. Herwig Cerwenka, der mir ebenso als Betreuer während der gesamten Zeit zur Seite stand und durch anregende Tipps und Diskussionen einen wertvollen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.
- Ebenso bedanken möchte ich mich bei Hr. Prof. Dr. Hans-Jörg Mischinger, Hr. Prof. Dr. Heinz Bacher, Hr. Prof. Dr. Georg Werkgartner und Hr. Priv. Doz. Dr. Peter Kornprat für die unzähligen Tipps und Erklärungen während der vielen Leberresektionen, bei denen ich assistieren durfte.
- Weiters bedanke ich mich bei Fr. Diplomkrankenschwester Gerlinde Domijan, die mich im Operationssaal immer gerne willkommen heißen und mir zu vielen Assistenzen verholfen hat.
- Mein großer Dank gilt auch OA Dr. Felix Thimary (Facharzt für Radiologie) für die Befundung sämtlicher verfügbarer, präoperativer Computertomographie – Bilder, hinsichtlich suspekter Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale.
- Zu guter Letzt gilt meiner verständnisvollen Ehefrau Nadja ein riesiges Dankeschön für ihre Geduld und die vielen Stunden, die sie auf mich verzichten musste.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Glossar und Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Zusammenfassung.....	10
Abstract.....	12
1. Einleitung.....	13
1.1. Epidemiologie des colorektalen Karzinoms.....	13
1.2. Stadieneinteilung des colorektalen Karzinoms.....	14
1.3. Zielsetzung.....	16
1.4. Lymphabfluss der Leber und perihepatische Lymphknoten.....	17
2. Methodik.....	20
2.1. Studienziel.....	20
2.2. Einschlusskriterien.....	20
2.3. Studiendesign.....	20
2.4. Parameter.....	21
2.5. Statistische Analysen.....	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1. Allgemeines.....	22
3.2. Patientenkollektiv.....	22
3.2.1. Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht.....	22
3.3. Größe und Anzahl der Metastasen.....	23
3.4. Einteilung und Häufigkeit der resezierten Lebersegmente.....	25
3.4.1. Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud.....	25
3.4.2. Häufigkeit der resezierten Lebersegmente.....	26
3.5. Morbidität und Mortalität der Operation.....	27
3.6. Spitalsaufenthaltsdauer.....	28
3.7. Präoperative Tumormarker – Bestimmung.....	29
3.8. Präoperative Bildgebung.....	31
3.9. Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde.....	32
3.10. Outcome.....	32
3.11. Alle Ergebnisse auf einen Blick.....	35

4. Diskussion.....	36
4.1. Sind perihepatische Lymphknotenmetastasen ein prognostischer Faktor?	36
4.2. Soll bei einem positiven Lymphknotenbefund die Leberresektion durchgeführt werden?.....	39
4.3. Ergibt sich durch die Lymphadenektomie eine verbesserte Prognose für die PatientenInnen?	39
4.4. Systematische Lymphadenektomie: routinemäßig?	40
4.5 Sind PatientenInnen mit positiven perihepatischen Lymphknoten jünger bei Erkrankungsbeginn?	41
4.6. Ist der Durchmesser oder die Anzahl der Lebermetastasen ein Prädiktor für Lymphknoten – Positivität?	42
4.7. Sind Lebermetastasen in bestimmten Lebersegmenten Prädilektionsstellen für Lymphknotenmetastasierung ins Ligamentum hepatoduodenale?	42
4.8. Wie sicher ist die Lymphadenektomie?	43
4.9. Stellenwert der präoperativen Bildgebung bei Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale	44
4.10. Stellenwert der Chemotherapie bei colorektalen Lebermetastasen	45
5. Conclusio	48
6. Ausblick	49
Literaturverzeichnis.....	51

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Adjuvante Chemotherapie	Chemotherapie nach vollständiger operativer Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile
CA19-9	Tumormarker im Blut, der vor allem beim Gallengangskarzinom, Magenkarzinom, sowie beim Colorektalen Karzinom erhöht ist
CEA	Carcino – Embryonales Antigen (Tumormarker), erhöht vor allem beim Colorektalen Karzinom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Adenokarzinom der Lunge
Infauste Prognose	Ungünstige Prognose durch in der Regel unheilbaren Zustand des Patienten oder der Patientin
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 EinwohnernInnen pro Jahr
Neoadjuvante Chemotherapie	Chemotherapie vor einer Operation zur Tumorverkleinerung und Verbesserung der Operabilität
NPV (Negative Predictive Value)	In der Statistik bezeichnet der negative Vorhersagewert die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Test - Ergebnis auch tatsächlich auf einem negativen Ergebnis beruht.
Palliative Chemotherapie	Diese Therapie verfolgt nicht die Heilung als Ziel, sondern die Kontrolle und Linderung der Symptome.
PET	Positronenemissionstomographie. Spezielles nuklearmedizinisches Verfahren zur Diagnostik mit

sehr kurzlebigen positronenemittierenden Isotopen.

PPV (Positive Predictive Value)	In der Statistik bezeichnet der positive Vorhersagewert die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Test - Ergebnis auch tatsächlich auf einem positiven Ergebnis beruht.
Sensitivität	In der Statistik gibt die Sensitivität die Wahrscheinlichkeit an, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. („Richtigpositiv - Rate“)
Sentinel – Lymphknoten	„Wächterlymphknoten“ – diejenigen Lymphknoten, die im Abflussgebiet eines bösartigen Tumors an erster Stelle liegen
Spezifität	In der Statistik gibt die Spezifität die Wahrscheinlichkeit an, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. („Richtignegativ - Rate“)
TNM	Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner Tumore
UICC	Union internationale contre le cancer – Internationale Vereinigung gegen Krebs, die eine gleichnamige Stadieneinteilung, basierend auf der TNM Klassifikation, herausgegeben hat

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht).....	13
Abbildung 2 (Lymphknoten und Lymphgefäße des Colons und der Leber).....	17
Abbildung 3 (Perihepatische Lymphknoten).....	18
Abbildung 4 (Patientenkollektiv).....	23
Abbildung 5 (Größe der resezierten Lebermetastasen).....	24
Abbildung 6 (Anzahl der resezierten Lebermetastasen).....	24
Abbildung 7 (Lebersegmente nach Couinaud).....	25
Abbildung 8 (Häufigkeit der resezierten Lebersegmente).....	27
Abbildung 9 (Perioperative Mortalität und Morbidität).....	28
Abbildung 10 (Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer).....	29
Abbildung 11 (Präoperative CEA – Werte).....	30
Abbildung 12 (Präoperative CA 19-9 – Werte).....	30
Abbildung 13(Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde).....	32
Abbildung 14 (Überlebensrate).....	33
Abbildung 15 (Rezidivrate).....	34
Abbildung 16 (Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde).....	37
Abbildung 17 (Einteilung perihepatischer Lymphknotenstationen).....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (TNM Klassifikation des colorektalen Karzinoms).....	14-15
Tabelle 2 (UICC Klassifikation des colorektalen Karzinoms).....	15
Tabelle 3 (Häufigkeit der resezierten Lebersegmente).....	26
Tabelle 4 (Alle Ergebnisse auf einen Blick).....	35
Tabelle 5 (Vor- und Nachteile der Lymphadenektomie).....	41

Zusammenfassung

Stellenwert positiver Lymphknotenbefunde des Ligamentum hepatoduodenale bei colorektalen Lebermetastasen

Wels A., El-Shabrawi A., Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., Kornprat P., Uribe G., Mischinger H.J.

Hintergrund:

Positive Lymphknotenbefunde des Ligamentum hepatoduodenale bei colorektalen Lebermetastasen sind ein wichtiger prognostischer Faktor, jedoch die Rolle der Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale wurde bislang kontrovers diskutiert.

Methoden:

An der Abteilung für Allgemeinchirurgie am Universitätsklinikum Graz wurden zwischen 1991 und 2008 genau 262 PatientenInnen aufgrund colorektaler Lebermetastasen operiert. Die Daten wurden in einer Datenbank archiviert und retrospektiv analysiert.

Ergebnisse:

Bei 122 von 262 PatientenInnen (46,6%) mit colorektalen Lebermetastasen wurde eine Leberteileresektion und eine Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale, bei den restlichen 140 nur eine Leberteileresektion (ohne Lymphadenektomie) durchgeführt. 15,6% (19 von 122 PatientenInnen) zeigten positive Lymphknotenbefunde, hingegen 84,4% (103 von 122 PatientenInnen) waren negativ. Die 5 – Jahres – Überlebensrate für die Gruppe ohne Lymphadenektomie (140 PatientenInnen), für die Lymphknoten - positive Gruppe (19 PatientenInnen) und die Lymphknoten - negative Gruppe (103 PatientenInnen) betrug 48%, 6% beziehungsweise 55% mit einem medianen Überleben von 1700 Tagen, 659 Tagen respektive 2115 Tagen. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0002$).

Diskussion:

PatientenInnen mit positiven Lymphknotenbefunden im Ligamentum hepatoduodenale

haben eine signifikant reduzierte 5 – Jahres – Überlebensrate und können anhand einer Lymphadenektomie sicher identifiziert werden.

Abstract

Role of hepatic lymph node involvement within the hepatic pedicle in patients with colorectal liver metastases

Wels A., El-Shabrawi A., Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., Kornprat P., Uribe G., Mischinger H.J.

Background:

Hepatic lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases is an important prognostic factor, but the role of lymphadenectomy, especially of the hepatic pedicle, is still unknown.

Methods:

At the Medical University Graz 262 patients, who underwent liver resection because of colorectal liver metastases between 1991 and 2008, were retrospectively reviewed.

Results:

Out of 262 patients 46.6% (122 patients) underwent combined hepatectomy and node dissection of the hepatic pedicle, whereas 140 patients underwent hepatectomy only. Within the hepatic pedicle 15.6% (19 of 122 patients) were microscopically node-positive and 84.4% (103 of 122 patients) were node-negative. The 5-year survival rate for the hepatectomy-only group (140 patients), for the node-positive group (19 patients) and the node-negative group (103 patients) was 48%, 6% and 55% with a median survival time of 1700 days, 659 days and 2115 days, respectively. The difference was significant ($p=0.0002$).

Conclusion:

Patients with positive lymph nodes within the hepatic pedicle are at high risk for a decreased 5-year survival rate and can be safely identified by lymphadenectomy in this area.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des colorektalen Karzinoms

Das colorektale Karzinom ist in Österreich sowohl bei der Frau, als auch beim Mann, das 2. häufigste Malignom überhaupt. (siehe Abbildung 1) In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass jährlich zirka 2700 Männer und 2200 Frauen in unserem Land an Dickdarmkrebs erkranken. Lediglich das Prostatakarzinom beim Mann, mit rund 5100 Neuerkrankungen pro Jahr und das Mammakarzinom bei der Frau, mit 4800 Neuerkrankungen pro Jahr, sind noch häufiger vertreten. Im Jahr 2006 erkrankten in der Steiermark 758 Personen am colorektalen Karzinom, wonach eine Inzidenz von 33 pro 100.000 Einwohnern vorliegt. [1]

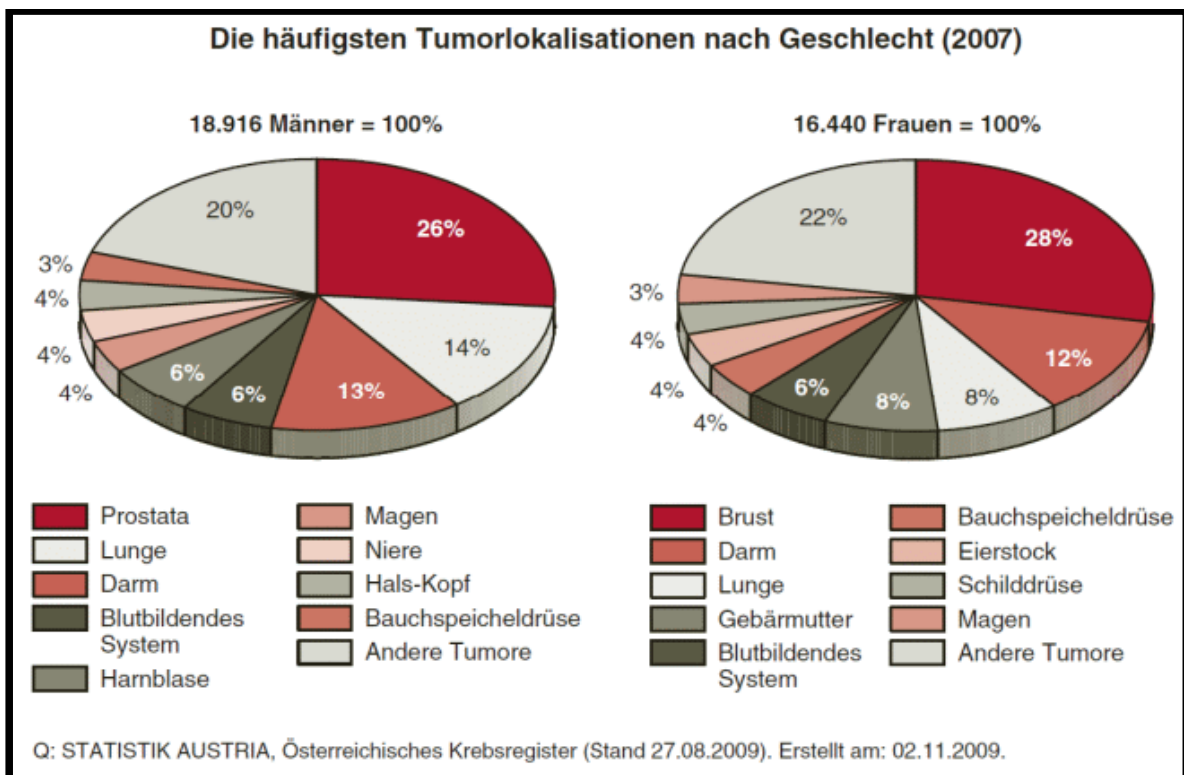


Abbildung 1 (Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht)

Als Risikofaktoren wurden ein Alter über 50 Jahren, fettreiche Ernährung, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, sowie hereditäre Polyposis- und nicht Polyposissyndrome identifiziert. [2]

Der Stellenwert dieser Erkrankung ist sichtlich enorm groß und die Wichtigkeit dieser Thematik folglich unbestreitbar. Für lokalisierte Tumorstadien wie Stadium I beziehungsweise II nach UICC (siehe Tabelle 2), wurden sehr gute 5 – Jahres - Überlebensraten von >90% respektive 70-80% publiziert, hingegen bei fortgeschrittener Erkrankung vor allem im UICC Stadium IV mit Fernmetastasen ist die Prognose infaust. [3] Deshalb benötigen PatientenInnen mit fortgeschrittenen Stadien ein multimodales Therapiekonzept nach dem neuesten Stand der medizinischen Wissenschaft.

1.2. Stadieneinteilung des colorektalen Karzinoms

- **TNM-Klassifikation:** Einteilung anhand der anatomischen Ausbreitung des Tumors. Es handelt sich um eine histopathologische Klassifikation, die als Basis zur Stadieneinteilung nach UICC (siehe weiter unten im Text) dient.

<u>T – Primärtumor</u>	
T0	Kein Primärtumor (zum Beispiel nach neoadjuvanter Chemotherapie)
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa oder perikolisches/perirektales Fettgewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert Nachbarorgane

N – Regionäre Lymphknoten

N0 Keine Lymphknoten - Metastasen

N1 1 - 3 Lymphknoten - Metastasen

N2 > 4 Lymphknoten - Metastasen

M – Fernmetastasen

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Tabelle 1 (TNM Klassifikation des colorektalen Karzinoms)

- **UICC-Klassifikation:** Einteilung anhand des vorliegenden TNM Stadiums. Nach dieser Stadieneinteilung (Staging), kann in der Regel eine Aussage zur Prognose und zum therapeutischen Vorgehen gemacht werden. (z.B. Entscheidung über neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie)

UICC I T1 / T2

UICC II T3 / T4

UICC III alle N+

UICC IV alle M+

Tabelle 2 (UICC Klassifikation des colorektalen Karzinoms)

1.3. Zielsetzung

Bislang sind mehrere Faktoren im Rahmen von internationalen Studien ermittelt und bestätigt worden, die als Marker für eine schlechte Prognose bei colorektalen Lebermetastasen gelten. Der am weitesten verbreitete und anerkannte Score zur Festlegung der Prognose, basiert auf einer Arbeit von Fong et al. aus dem Jahre 1999. Er konnte damals mehrere Parameter eruieren, die mit schlechter Prognose assoziiert sind:

- Positiver Resektionsrand nach Leberresektion
- Extrahepatische Metastasen des colorektalen Karzinoms
- Mehr als eine Lebermetastase
- Lymphknoten-positiver Primärtumor (UICC III)
- Synchrone Lebermetastasen (Krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumor und Lebermetastasen weniger als 12 Monate)
- Durchmesser der Lebermetastasen größer als 5cm
- Präoperativer CEA – Level größer als 200ng/ml

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einem weiteren speziellen Aspekt bei PatientenInnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, dem Stellenwert positiver, perihepatischer Lymphknotenbefunde bei colorektalen Lebermetastasen. Folgende Fragestellungen werde ich versuchen, in dieser Arbeit zu beantworten:

1. Sind perihepatische Lymphknotenmetastasen ein prognostischer Faktor?
2. Soll die Leberresektion bei perihepatischen Lymphknotenmetastasen überhaupt durchgeführt werden?
3. Verbessert sich die Prognose durch eine systematische Lymphadenektomie?
4. Soll die systematische Lymphadenektomie routinemäßig durchgeführt werden?

Dazu wurden eigene Daten der Abteilung für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Graz ausgewertet und mit internationalen Studienergebnissen verglichen. Die Resultate wurden bereits am 50. Österreichischen Chirurgenkongress 2009 in Wien, im Rahmen eines Vortrags, präsentiert.

Über diese vier Kernfragen hinaus, werde ich die gewonnen Ergebnisse kritisch reflektieren und im Vergleich mit einschlägigen internationalen Publikationen diskutieren.

1.4. Lymphabfluss der Leber und perihepatische Lymphknoten

Die Drainagewege der Leber sind ein komplexes und noch immer nicht zur Gänze geklärtes Thema.

Zu Beginn stellte man sich die Frage, ob perihepatische Lymphknotenmetastasen Absiedelungen der Leber selbst sind, oder eventuell sogar direkt vom Primärtumor stammen. Mittlerweile wird aber größtenteils die Theorie angenommen, dass die Tumorzellen des colorektalen Karzinoms nach Einbruch in das venöse Quellgebiet der Pfortader, in die Leber gelangen. [4] Anschließend erfolgt die Ausbildung der Lebermetastasen, welche wiederum über eigene Lymphbahnen der Leber in die perihepatischen Lymphknoten streuen (siehe Abbildung 2 und 3).

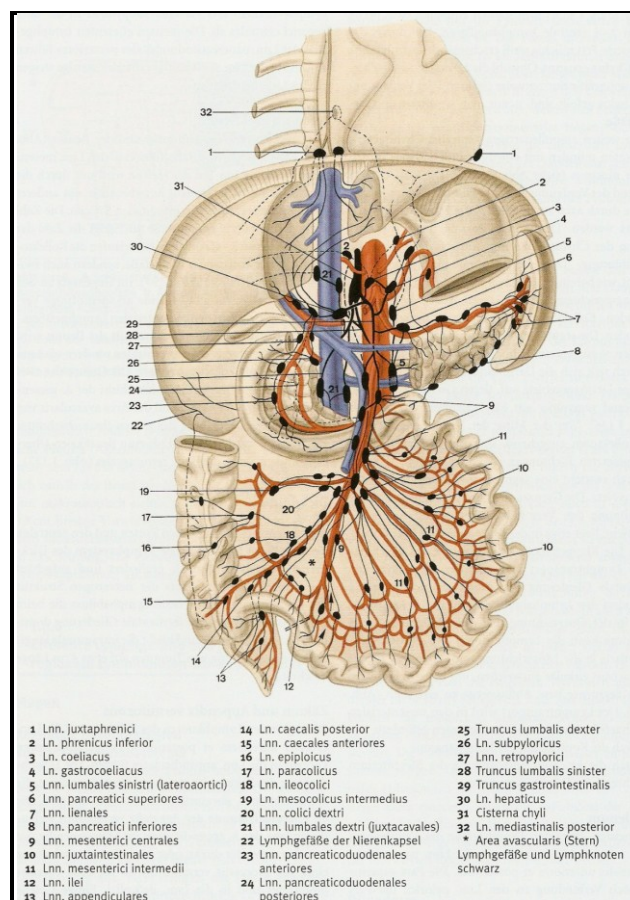


Abbildung 2 (Lymphknoten und Lymphgefäße des Colons und der Leber); Quelle: Földi M, Földi E, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie*. 5. Auflage München: Urban & Fischer Verlag; 2005; 166

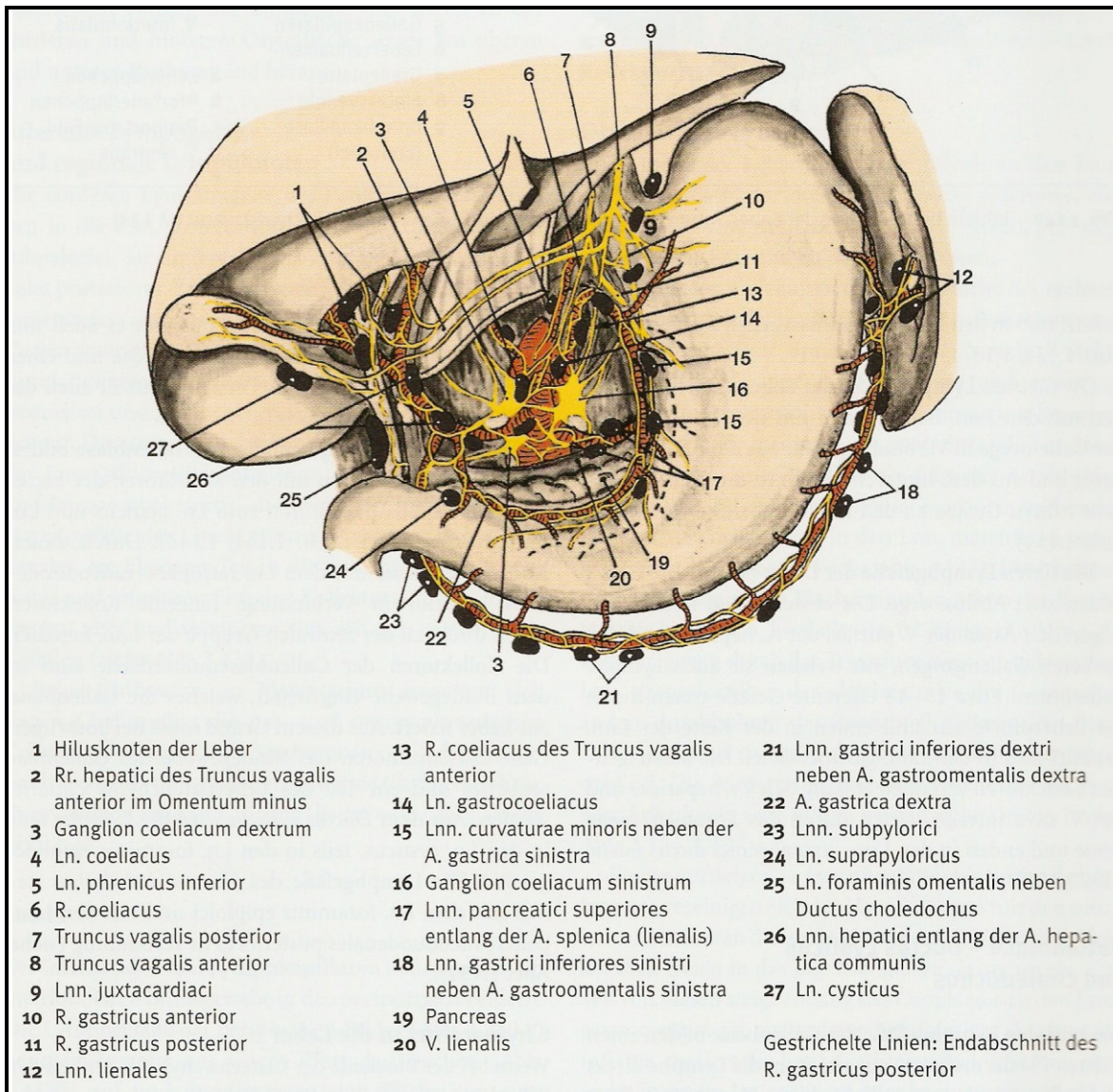


Abbildung 3 (Perihepatische Lymphknoten) Quelle: Földi M, Földi E, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie*. 5. Auflage München: Urban & Fischer Verlag; 2005; 174

Die Lymphgefäße der Leberhinterfläche führen zu den Lnn. mediastinales posteriores und phrenici inferiores, die der konvexen Fläche zu den Lnn. lumbales dextri, prä- und lateropericardiaci und zu den Hiluslymphknoten. Ein Teil der Lymphgefäße der Hinterfläche des rechten Leberlappens drainiert entlang des Ligamentum coronarium und des Ligamentum falciforme, durchdringt das Zwerchfell im Bereich des Foramen venae cavae und endet in den Lnn. juxtaphrenici und in der juxtaösophagealen Gruppe der Lnn. mediastinales posteriores. Die hinteren Lymphgefäße an der konvexen Fläche münden neben der V. cava inferior in die Lnn. lumbales dextri. Hingegen die vorderen Gefäße biegen um die vordere Leberkante und führen zu den Hiluslymphknoten.

Aufsteigende Lymphgefäße des linken Leberlappens ziehen ebenfalls ins Ligamentum falciforme ein, wobei die hinteren ins Ligamentum triangulare sinistrum eintreten und zum einen entlang des Ösophagus zu den Lnn. gastrocoeliaci gelangen, beziehungsweise zum anderen der A. phrenica inferior folgen und in einem Ln. coeliacus enden.

An der Leberunterfläche stehen viele Lymphgefäße mit den Lnn. hepatici und den Lymphknoten der Gallenwege in Verbindung. Lediglich aus dem Lobus caudatus und aus dem hinteren Abschnitt des rechten Leberlappens führen Gefäße zu den Lnn. lumbales dextri.

Die tiefen Lymphbahnen der Leber bilden zwei verschiedene Abfluswege. Die absteigenden Lymphgefäße begleiten die Äste der Pfortader, der A. hepatica und der größeren Gallengänge, aus welchen sie ebenfalls Lymphe aufnehmen. Rund 15-18 efferente Gefäße treten durch die Leberpforte aus und enden in der Kette der Lnn. hepatici und in den Lnn. gastrocoeliaci. Die aufsteigenden Gefäße folgen den Vv. hepaticae und der V. cava inferior, treten durch das Foramen venae cavae und enden schließlich in den Lnn. juxtaphrenici dextri.

Die efferenten Lymphgefäße der Gallenblase bilden Anastomosen mit den Lymphbahnen der Facies visceralis hepatis und münden im Ln. cysticus und Ln. foraminis epiploici. Dadurch stehen sie mit dem Ln. retropancreaticoduodenalis superior in Verbindung. Einige Gefäße münden direkt in der zentralen Gruppe der Lnn. hepatici. Die Lymphgefäße des Ductus choledochus stehen mit dem Ln. foraminis epiploici und den Lnn. pancreaticoduodenales posteriores in Verbindung. [4, 5, 6]

2. Methodik

2.1. Studienziel

Das Ziel dieser Studie war, den Stellenwert positiver Lymphknotenbefunde im Ligamentum hepatoduodenale bei colorektalen Lebermetastasen beurteilen zu können.

2.2. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden alle PatientenInnen unabhängig von Alter, Geschlecht und Tumorstadium eingeschlossen, welche zwischen 1991 und 2008 an der Abteilung für Allgemeinchirurgie am Universitätsklinikum Graz aufgrund colorektaler Lebermetastasen operiert wurden.

2.3. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller Leberresektionen bei colorektalen Metastasen im oben genannten Zeitraum. Viele Parameter (siehe Kapitel 2.4) wurden in der Datenbank für Leberoperationen im Programm Filemaker Pro. dokumentiert und so für eine umfangreiche Auswertung verfügbar gemacht. Die Recherche bezüglich der Daten, erfolgte über das in allen öffentlichen steirischen Spitälern etablierte Programm Medocs, in welchem alle erhobenen Befunde eines jeden behandelten Patienten oder jeder Patientin gespeichert werden. Ergänzende Informationen wurden telefonisch über die behandelnden HausärzteInnen eingeholt.

Die Ergebnisse wurden nach ausgiebiger Literaturrecherche via Pubmed mit einschlägigen internationalen Publikationen zu diesem Thema verglichen und konnten am 50. Österreichischen Chirurgenkongress 2009 in Wien präsentiert werden.

2.4. Parameter

Folgende Parameter wurden in die Datenbank für Operationen an der Leber übertragen:

- Name, Alter und Geschlecht der PatientenInnen
- Histologie des Primärtumors und der Lebermetastasen inklusive Klassifikation nach UICC
- Größe und Anzahl der Lebermetastasen
- Anzahl und Nummern der resezierten Segmente nach Couinaud
- Operationsdauer, Art der Resektion, Komplikationen
- Spitalsaufenthaltsdauer
- Tumormarker (CEA, CA 19-9 – Werte) prä- und postoperativ
- Daten zur Chemotherapie
- Kontrollen im Rahmen der Nachsorge (Rezidiv ja/nein?, Dauer bis zum Rezidiv)
- Überlebenszeit (anhand der Kontrollen beziehungsweise telefonisch mit den HausärztenInnen)
- Histologie der Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

2.5. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm GraphPad Prism Version 4.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego Kalifornien, www.graphpad.com) durchgeführt. Für die Tumorgröße, die Anzahl der Metastasen, den postoperativen Spitalsaufenthalt und die Tumormarker wurde der doppelseitige ANOVA – Test verwendet. Für die Analyse der resezierten Lebersegmente wurde der Fisher's – Exact – Test angewendet. Die Überlebenszeit sowie die rezidivfreie Zeit wurden mittels Kaplan – Meier – Kurven ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines

Mit der Komplettierung und Aufarbeitung der Daten, im speziellen der Jahre 2005-2008, wurde im Sommer 2008 begonnen. Im Jänner 2009 war diese Recherche und Datenbearbeitung letztendlich abgeschlossen, sodass mit der Auswertung begonnen werden konnte. Die Ergebnisse wurden schließlich am 18.06.2009 am 50. Österreichischen Chirurgenkongress in Wien vorgestellt.

Im Zeitraum von 1991-2008 wurden an der Abteilung für Allgemein Chirurgie des Universitätsklinikums Graz 262 Leberresektionen aufgrund colorektaler Lebermetastasen dokumentiert. Bei 122 Patienten wurde zusätzlich zur Resektion eine Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt. Die Entscheidung zur Lymphadenektomie wurde aufgrund der individuellen klinischen Situation, der Palpation des Ligaments und der Meinung der ChirurgenInnen getroffen.

3.2. Patientenkollektiv

Die PatientInnen wurden retrospektiv anhand der Lymphknotenbefunde im Ligamentum hepatoduodenale in 3 Gruppen unterteilt:

1. Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden im Ligamentum hepatoduodenale
2. Gruppe mit negativen Lymphknotenbefunden im Ligamentum hepatoduodenale
3. Gruppe mit nicht untersuchten Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale

Anschließend wurden für jede Gruppe die erhobenen Parameter getrennt ausgewertet.

3.2.1. Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

In der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden wurden 10 Frauen und 9 Männer bei einem medianen Erkrankungsalter von 62 Jahren (Range 47 – 76 Jahre) operiert.

In der Gruppe mit negativen Lymphknotenbefunden wurden 32 Frauen und 71 Männer bei einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren (Range 30 – 81 Jahre) operiert.

In der Gruppe mit nicht entfernten Lymphknoten wurden 53 Frauen und 86 Männer bei einem medianen Erkrankungsalter von 65 Jahren (Range 36 – 82 Jahre) operiert.

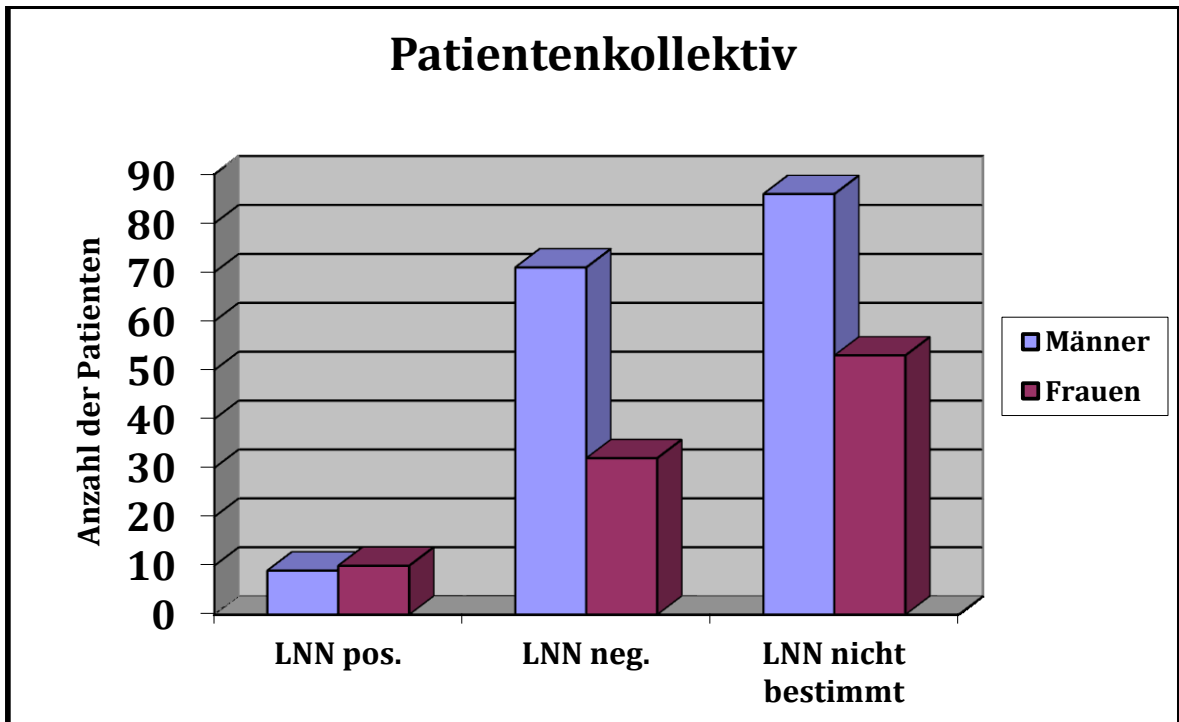


Abbildung 4 (Patientenkollektiv)

3.3. Größe und Anzahl der Metastasen

Die mediane Größe der Lebermetastasen in Gruppe 1 betrug 4 cm (1,5 – 8cm), in Gruppe 2 genau 3,5 cm (0,4 – 17 cm) und in der Gruppe ohne Lymphadenektomie 3,1 cm (0,3 – 12cm). Der Unterschied zwischen den ersten beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,0762$).

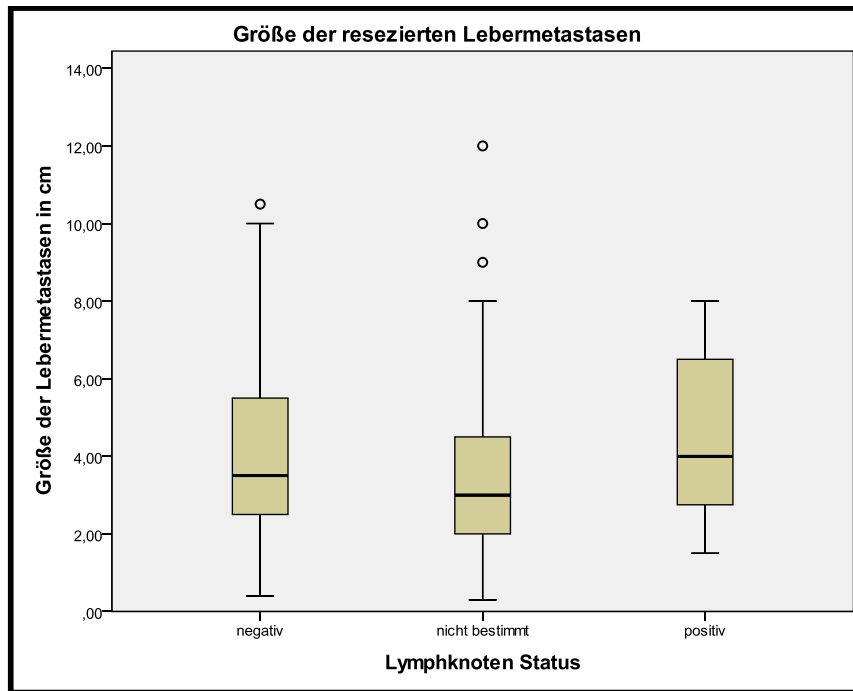


Abbildung 5 (Größe der resezierten Lebermetastasen)

In Bezug auf die mediane Anzahl der resezierten Metastasen wurden in der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden 2 Metastasen (1 – 5) entfernt, wohingegen bei der Gruppe 2 und 3 nur 1 Metastase (1 – 6, respektive 1 – 10) entfernt wurde. Der Unterschied war wiederum statistisch nicht signifikant ($p=0,2811$).

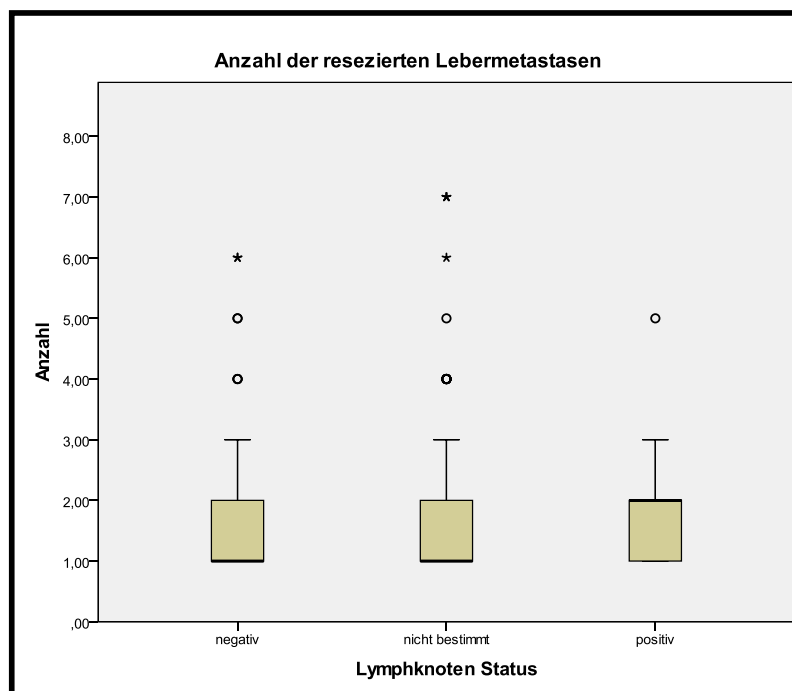


Abbildung 6 (Anzahl der resezierten Lebermetastasen)

3.4. Einteilung und Häufigkeit der resezierten Lebersegmente

3.4.1. Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud

Im klinischen Alltag hat sich die Unterteilung der Leber in acht Segmente nach Couinaud etabliert. Jedes Segment hat seinen eigenen Gefäßstiel, in welchem die Blutgefäße ein- und die Gallengänge austreten. Das heißt sowohl die Pfortadersegmente, als auch die Arteriensegmente und die Gallengangssegmente sind deckungsgleich.

Die funktionelle Grenze zwischen rechtem und linkem Leberlappen verläuft zwischen der V. Cava inferior einerseits und der Gallenblase andererseits. Folglich zählen die Segmente I, II, III, IVa und IVb zum linken Leberlappen und die Segmente V, VI, VII und VIII zum rechten Leberlappen.

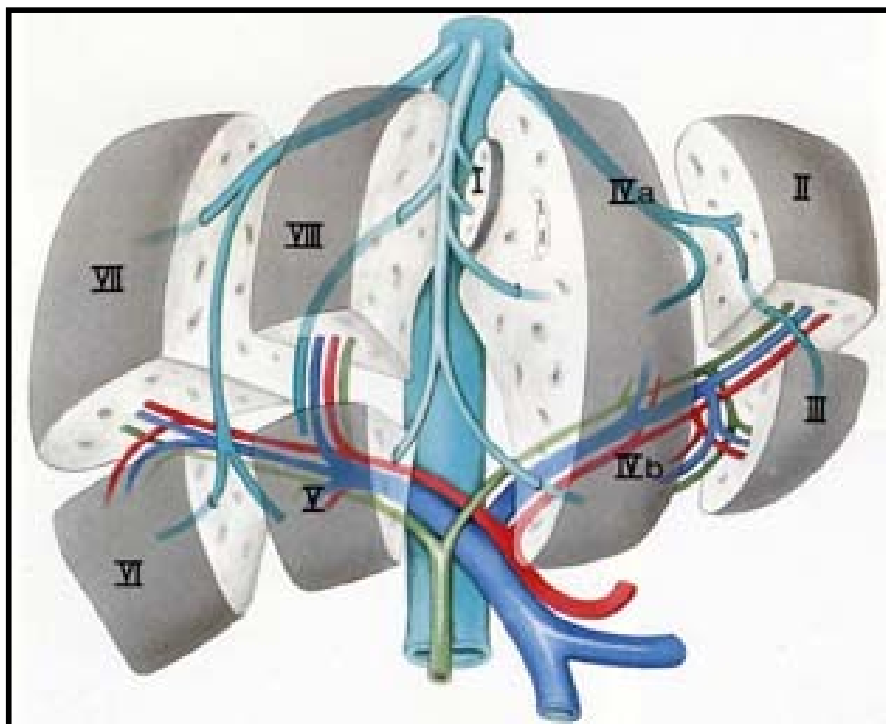


Abbildung 7 (Lebersegmente nach Couinaud) Quelle: www.uniklinikum-giessen.de

3.4.2. Häufigkeit der resezierten Lebersegmente

Aus der unten angeführten Tabelle, lässt sich die Häufigkeit der jeweils resezierten Lebersegmente wiederum in Bezug auf die jeweilige Gruppe entnehmen. Die anschließende graphische Darstellung zeigt die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in Prozent. Besonders hinweisen möchte ich auf Segment IV, wo die Lymphknoten positive Gruppe mit 5% Unterschied gegenüber den beiden anderen Gruppen dominiert, aufgrund der fehlenden Signifikanz aber lediglich einen Trend vermuten lässt.

In der statistischen Analyse wurden Segment IV und V gesondert verglichen und darüber hinaus die zentrale Gruppe (Segment IV, V und VIII) mit der peripheren Gruppe (übrige Segmente) verglichen. Alle Unterschiede waren ohne statistische Signifikanz bei einem $p=0,7943$ für Segment IV, $p=0,6237$ für Segment V und einem $p=0,6459$ für die zentrale Gruppe.

Segmente	Positive Lymphknotenbefunde	Negative Lymphknotenbefunde	Nicht untersuchte Lymphknoten
I	2,7% (1)	2,7% (8)	1,8% (5)
II	5,4% (2)	10% (29)	9,9% (27)
III	5,4% (2)	11,3% (33)	11,8% (32)
IV	16,2% (6)	11% (32)	11,4% (31)
V	16,2% (6)	15,1% (44)	13,2% (36)
VI	13,5% (5)	17,9% (52)	17,6% (48)
VII	21,6% (8)	17,9% (52)	15,8% (43)
VIII	18,9% (7)	14,1% (41)	18,4% (50)

Tabelle 3 (Häufigkeit der resezierten Lebersegmente)

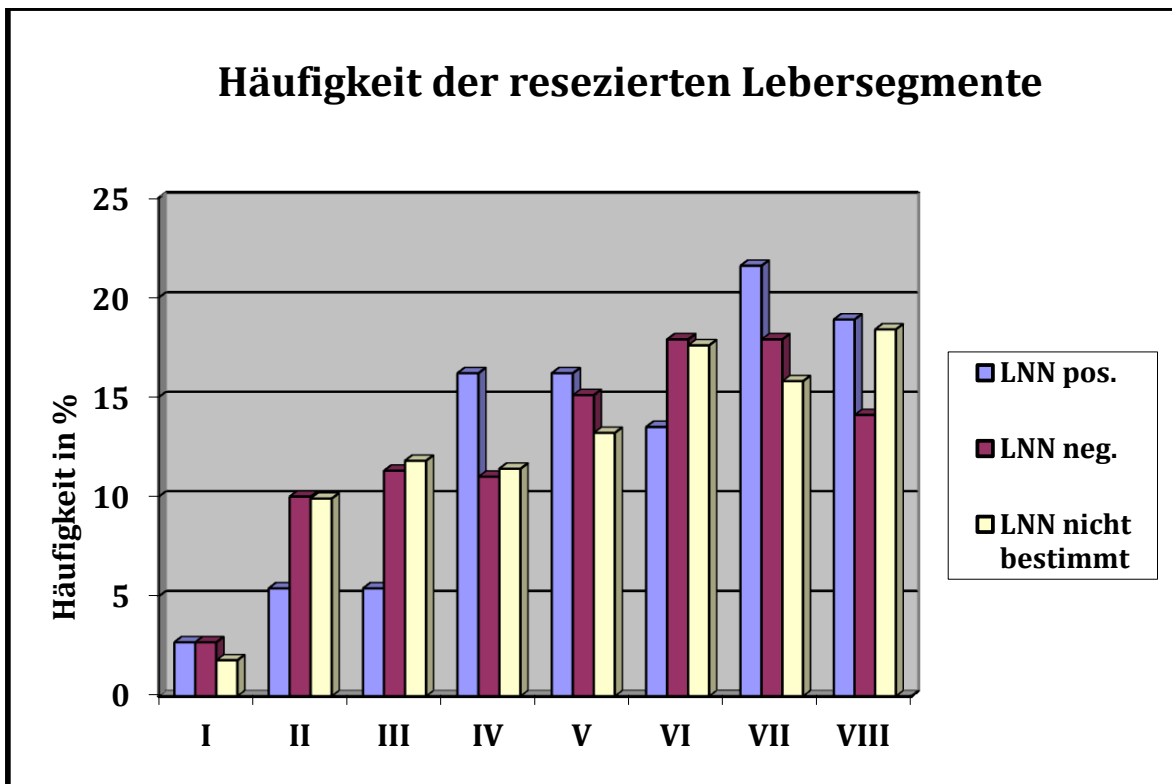


Abbildung 8 (Häufigkeit der resezierten Lebersegmente)

3.5. Morbidität und Mortalität der Operation

Die perioperative Mortalität (Tod während der Operation oder innerhalb von 30 Tagen postoperativ) betrug 0% in der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden, 2,9% in der Gruppe mit negativen Lymphknotenbefunden und 5,8% in der nicht untersuchten Gruppe. Über alle 3 Gruppen insgesamt konnte eine perioperative Mortalität von 4,1% ermittelt werden.

Die Morbidität der Operation betrug für die positive, für die negative und für die nicht untersuchte Gruppe 31,6%, 26,2% respektive 23,7%. Folgende Komplikationen, die im Rahmen der Operation beziehungsweise während des postoperativen Aufenthalts auftraten, wurden dokumentiert: Hämodynamische Instabilität, Pneumothorax, Pleuraerguss, Abszessbildung, verzögerte Aufwachphase, Hypokaliämie, Harnentleerungsstörung, verzögerte Wundheilung, Myocardinfarkt, akute Niereninsuffizienz, cerebraler Insult, Verbrauchskoagulopathie, Thrombose der Arteria hepatica sinistra, Fistel des Ductus choledochus, Stenose des Ductus choledochus, subhepatisches Biliom, Anastomoseninsuffizienz, Ileus/Subileus, Nachblutung, cardiale Rhythmusstörung,

intraoperative Blutung, Pulmonalarterienembolie, spontane Milzruptur, Leberinsuffizienz, Gerinnungsstörung, Multiorganversagen, Epileptischer Anfall, Pleuraempyem, Hyperbilirubinämie, Gallenfistel, eitrige Bronchitis, Aspirationspneumonie, Aszites und Systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

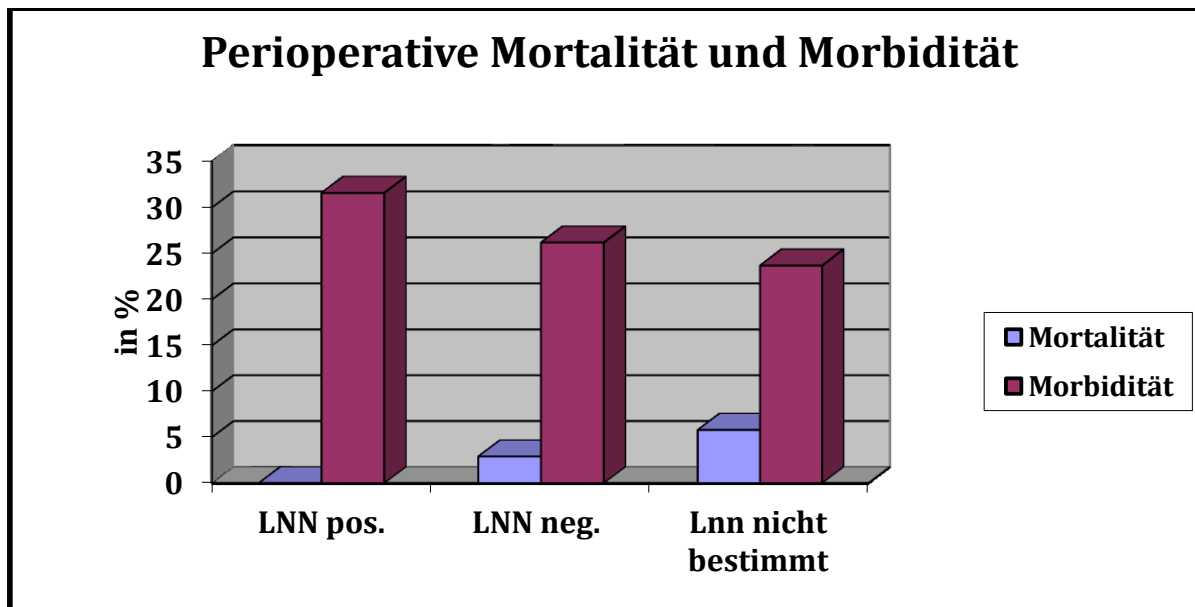


Abbildung 9 (Perioperative Mortalität und Morbidität)

3.6. Spitalsaufenthaltsdauer

Bezüglich des postoperativen Spitalsaufenthalts konnten wir einen kleinen Unterschied zwischen den 3 Gruppen feststellen. Der mediane Aufenthalt in der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden betrug 14 Tage (10 – 42 Tage), in der Gruppe mit negativen Lymphknotenbefunden sowie in der nicht untersuchten Gruppe jeweils 12 Tage (7 – 68 Tage respektive 5 – 79 Tage). Die statistische Analyse ergab jedoch wiederum keine statistische Signifikanz ($p=0,4041$).

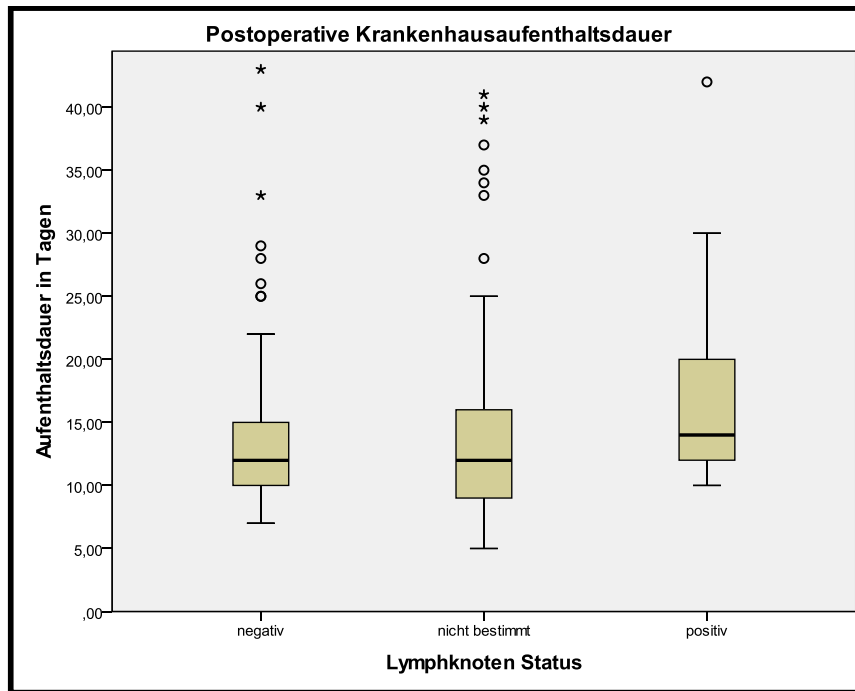


Abbildung 10 (Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer)

3.7. Präoperative Tumormarker – Bestimmung

Von 262 dokumentierten PatientenInnen konnten bei 224 PatientenInnen präoperativ bestimmte Tumormarker erhoben werden.

Der mediane CEA Wert betrug in der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden 11 ng/ml (Range 1-93 ng/ml), in der negativen Gruppe 5 ng/ml (Range 1-319 ng/ml) und in der Gruppe mit nicht untersuchten Lymphknoten 4 ng/ml (Range 0-1500 ng/ml). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,3558$).

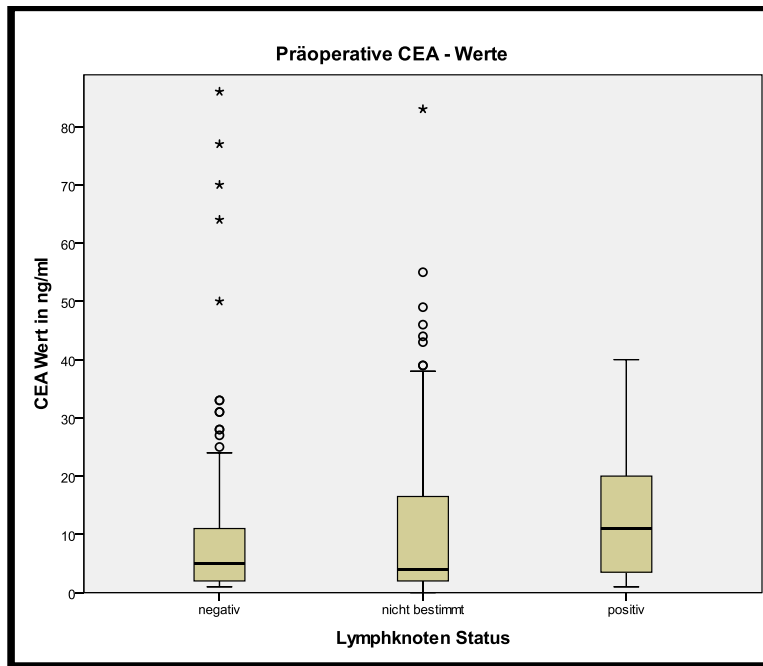


Abbildung 11 (Präoperative CEA – Werte)

Die medianen CA 19-9 Werte wiederum für die positive, negative und nicht untersuchte Gruppe betragen 32 IE/ml (Range 2-1693 IE/ml), 12 IE/ml (Range 1-4441 IE/ml) respektive 11 IE/ml (Range 0-21876 IE/ml). Der Unterschied war auch hier statistisch nicht signifikant ($p=0,0820$).

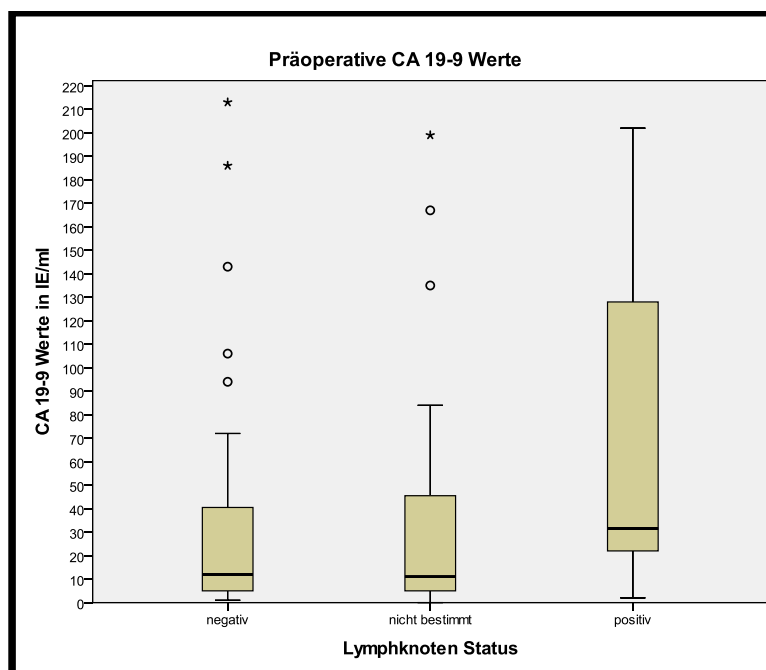


Abbildung 12 (Präoperative CA 19-9 – Werte)

3.8. Präoperative Bildgebung

Gemeinsam mit einem Kollegen der Radiologie haben wir versucht, alle verfügbaren, präoperativen Computertomographie – Bilder der PatientenInnen mit durchgeführter Lymphadenektomie, hinsichtlich suspekter Lymphknotenbefunde im Ligamentum hepatoduodenale auszuwerten. Im Sinne einer Verblindung habe ich OA Dr. Felix Thimary, Facharzt für Radiologie, eine Liste der PatientenInnen, ohne den histopathologischen Befund der Lymphknoten übermittelt.

Von 122 PatientenInnen mit durchgeführter Lymphadenektomie konnten nur bei 61 PatientenInnen verwertbare präoperative Computertomographie - Bilder erhoben werden. Dazu muss allerdings noch vermerkt werden, dass auch diese 61 Bilder nur bedingt untereinander vergleichbar sind. Aufgrund der großen Zeitspanne der Dokumentation der PatientenInnen wurden unterschiedlichste Geräte mit unterschiedlichen Schichtdicken verwendet.

Maligne imponierende Lymphknoten (kugelförmig, Durchmesser $>5\text{mm}$) wurden als suspekt definiert, waren hingegen keine Lymphknoten abgrenzbar beziehungsweise die gefundenen Lymphknoten unauffällig (ovaläre Form, Durchmesser $<5\text{mm}$), so wurden sie als insuspekt gewertet.

Unter den 61 Bildern befanden sich nur noch 4 von 19 histopathologisch positiven PatientenInnen, die allesamt präoperativ insuspekt waren. Das bedeutet, dass 4 PatientenInnen als falsch negativ beurteilt wurden.

Von den übrigen 57 CT – Bildern wurden 53 als insuspekt und 4 als suspekt beurteilt. Demnach wurden 4 PatientenInnen als falsch positiv und 53 PatientenInnen als richtig negativ beurteilt.

Da keiner der PatientenInnen als richtig positiv beurteilt werden konnte, lässt sich keine Aussage bezüglich der Sensitivität der präoperativen Computertomographie machen. In Hinblick auf die Spezifität, wurden 53 von 57 histopathologisch negativen PatientenInnen als negativ beurteilt, was eine Spezifität von 93% ergibt. Folglich kann bei einem negativen Befund mit 93% Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass der Befund tatsächlich negativ ist.

3.9. Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde

In dieser Studie wurden 122 PatientenInnen einer Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale unterzogen. Bei 19 von 122 PatientenInnen konnten positive Lymphknotenbefunde nachgewiesen werden, wohingegen 103 PatientenInnen negative Lymphknotenbefunde aufwiesen. In relativen Zahlen ausgedrückt hatten 15,6% der PatientenInnen positive Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale, während bei 84,4% der PatientenInnen keine Lymphknoten befallen waren.

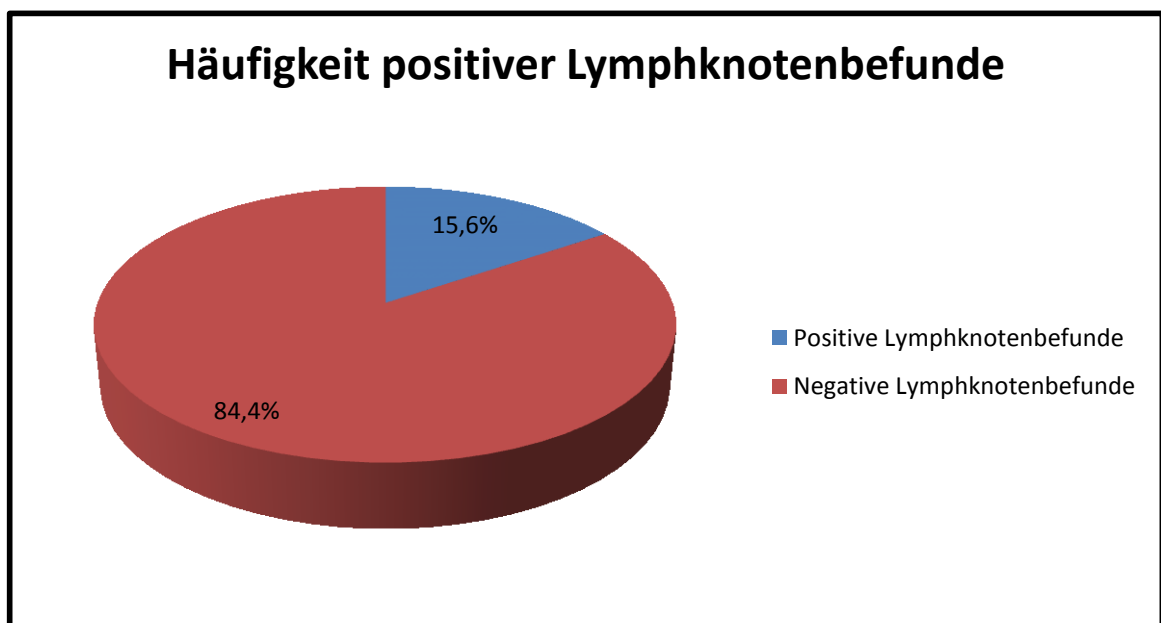


Abbildung 13 (Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde)

3.10. Outcome

Hinsichtlich des Outcome wurden die 5 – Jahres - Überlebensrate, das mediane Überleben, sowie das rezidivfreie Überleben ermittelt.

In der Lymphknoten - positiven Gruppe betrug die 5 – Jahres - Überlebensrate lediglich 6%, im Gegensatz dazu lebten in der Lymphknoten - negativen Gruppe noch 55% der PatientenInnen nach 5 Jahren. In der nicht untersuchten Gruppe betrug die 5 – Jahres - Überlebensrate 48%.

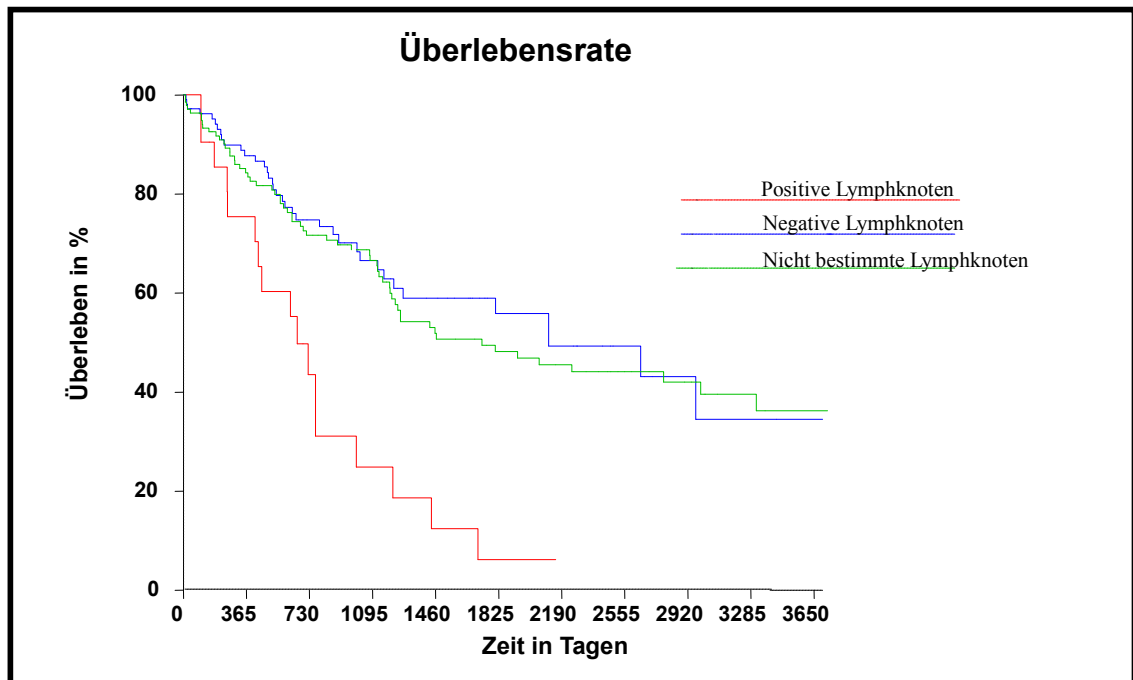


Abbildung 14 (Überlebensrate)

Ebenso deutlich ist der Unterschied im medianen Überleben. PatientenInnen mit positiven Lymphknotenbefunden überlebten median 659 Tage, wohingegen PatientenInnen mit negativen Lymphknotenbefunden median 2115 Tage und PatientenInnen in der nicht untersuchten Gruppe median 1700 Tage überlebten. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0002$).

Das rezidivfreie Überleben (mediane Zeit bis zur Diagnose eines Rezidivs in der Leber) betrug für die positive Gruppe 255 Tage, für die negative Gruppe 547 Tage und für die nicht untersuchte Gruppe 678 Tage. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,0061$).

Insgesamt erlitten 172 der 262 dokumentierten PatientenInnen ein Rezidiv, dies entspricht einer Rezidivrate von 65,6% für alle Gruppen gemeinsam. In der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden wurde bei 17 von 19 PatientenInnen ein Rezidiv diagnostiziert, dies entspricht 89,4%. In der negativen Gruppe waren 59 von 103 PatientenInnen von einem Rezidiv betroffen oder wiederum in relativen Zahlen ausgedrückt 57,3%. In der nicht untersuchten Gruppe erlitten 95 von 140 PatientenInnen (67,9%) ein Rezidiv.

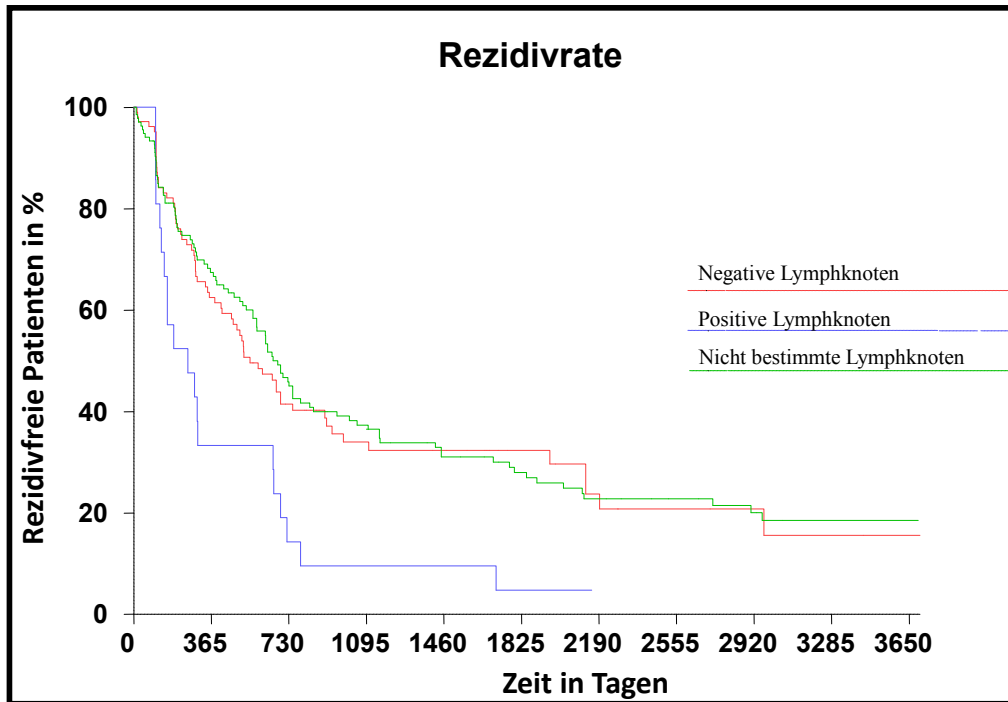


Abbildung 15 (Rezidivrate)

3.11. Alle Ergebnisse auf einen Blick

Parameter	Lymphknoten – positive Gruppe	Lymphknoten – negative Gruppe	Nicht untersuchte Lymphknoten
Medianes Alter	62 Jahre	64 Jahre	65 Jahre
Anzahl der Männer	9	71	86
Anzahl der Frauen	10	32	53
Mediane Tumorgröße (p=0,0762)	4 cm	3,5 cm	3,1 cm
Mediane Tumorzahl (p=0,2811)	2	1	1
Mortalität	0%	2,9%	5,8%
Morbidität	31,6%	26,2%	23,7%
Medianer Spitalsaufenthalt (p=0,4041)	14 Tage	12 Tage	12 Tage
Medianer präoperativer CEA – Wert (p=0,3558)	11 ng/ml	5 ng/ml	4 ng/ml
Medianer präoperativer CA 19-9 – Wert (p=0,0820)	32 IE/ml	12 IE/ml	11 IE/ml
5 – Jahres – Überlebensrate	6%	55%	48%
Medianes Überleben (p=0,0002)	659 Tage	2115 Tage	1700 Tage
Rezidiv – freies Überleben (p=0,0061)	255 Tage	547 Tage	678 Tage

Tabelle 4 (Alle Ergebnisse auf einen Blick)

4. Diskussion

4.1. Sind perihepatische Lymphknotenmetastasen ein prognostischer Faktor?

Die Kernfrage, ob Lymphknotenmetastasen im Ligamentum hepatoduodenale ein prognostischer Faktor sind, lässt sich nach dieser Arbeit eindeutig mit „ja“ beantworten. Sowohl in Bezug auf die 5 – Jahres – Überlebensrate, auf das mediane Überleben der PatientenInnen, als auch auf die Rezidivrate (siehe Tabelle 4), waren die Ergebnisse hochsignifikant.

Vergleichbare Daten liefern auch die Publikationen anderer internationaler AutorenInnen. So variieren die Prozentzahlen hinsichtlich der 5 – Jahres - Überlebensrate für PatientenInnen mit positiven perihepatischen Lymphknotenbefunden zwischen 1,5% und 25%. [6, 7, 8, 9, 10, 11] Einige AutorenInnen geben auch die 3 – Jahres – Überlebensraten für die Lymphknoten – positive Gruppe an, welche wiederum zwischen 4,7% und 25% liegen. [6, 8, 12].

Äquivalente Daten sind auch zum medianen Überleben der positiven Gruppe bekannt, das mit 486 Tagen bis 1020 Tagen angegeben wird. [5, 7]

Bezüglich der Rezidivrate liegen ebenso vergleichbare Ergebnisse vor. Sie wurde in den meisten Fällen für das gesamte Patientenkollektiv ermittelt und die Rate liegt international konstant zwischen 66% und 70%. [6, 8, 11, 19]

Alle Unterschiede zwischen der Lymphknoten – positiven Gruppe und der Lymphknoten – negativen Gruppe hinsichtlich des Überlebens, waren bei den angegebenen AutorenInnen signifikant. Der prognostische Wert eines positiven Lymphknotenbefundes ist somit eindeutig.

Betrachtet man die Studienergebnisse genau, so muss man jedoch einige Fakten kritisch festhalten. Die Studienpopulationen waren aufgrund der relativ geringen Wahrscheinlichkeit eines positiven Lymphknotenbefundes (siehe Abbildung 14), eher klein. Die Angaben variieren zwischen 9 und 156 lymphadenektomierten PatientenInnen, wonach bei einer durchschnittlichen Rate von 15% an positiven Befunden, maximal 23 Lymphknoten – positive PatientenInnen untersucht wurden. [5, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

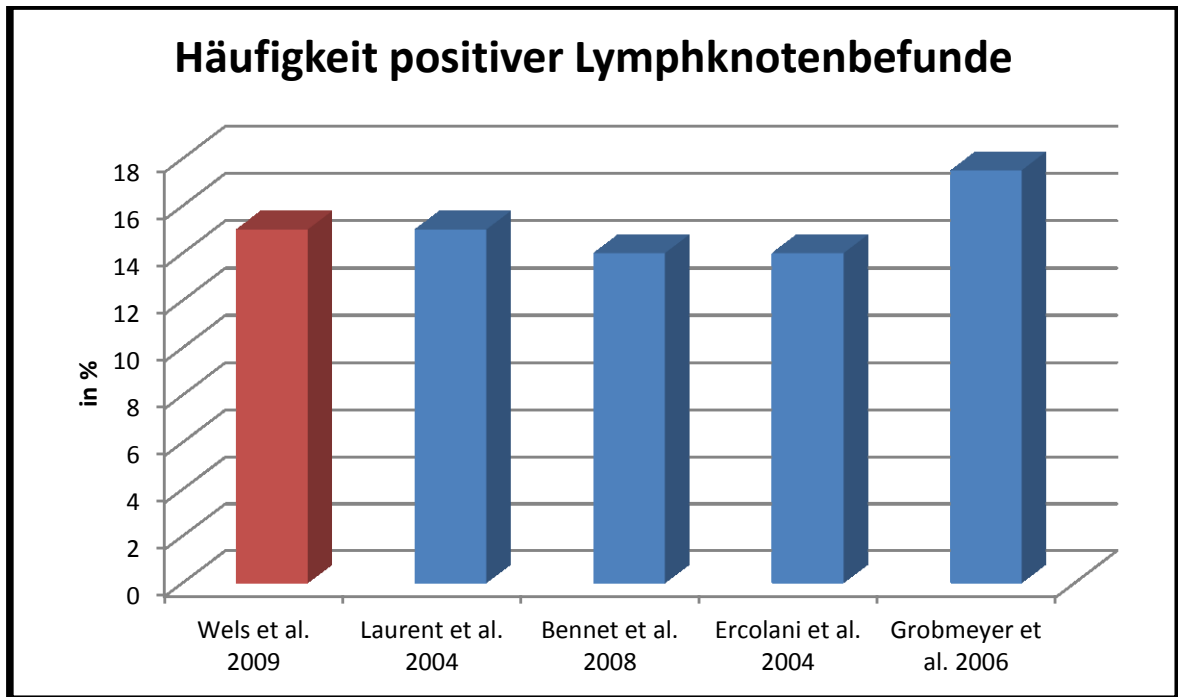


Abbildung 16 (Häufigkeit positiver Lymphknotenbefunde)

Weiters ist das Ausmaß der Lymphadenektomie von AutorIn zu AutorIn sehr unterschiedlich oder nicht ausreichend dokumentiert, was einen Vergleich sehr schwierig macht. In dieser Arbeit haben wir uns, wie einige andere AutorenInnen auf das Ligamentum hepatoduodenale beschränkt. [7, 8] Manche AutorenInnen hingegen haben die Lymphadenektomie bis zum Truncus coeliacus oder sogar bis zu den suprapancreatischen beziehungsweise paraaortalen Lymphknoten ausgedehnt, oder das Ausmaß gar nicht angegeben. Es herrscht Uneinigkeit darüber, welche Areale lymphadenektomiert werden sollten. Zum besseren Verständnis der Problematik dient eine interessante Arbeit von Jaeck et. al. aus dem Jahr 2003 [6], welche die Lymphknotenstationen in 2 Areale gliedert, wobei Areal 1 aus den Lymphknoten und Lymphbahnen des Ligamentum hepatoduodenale und des retroduodenopancreatischen Raumes, Areal 2 aus den Lymphknoten im Bereich der Arteria hepatica communis und des Truncus coeliacus gebildet wird.

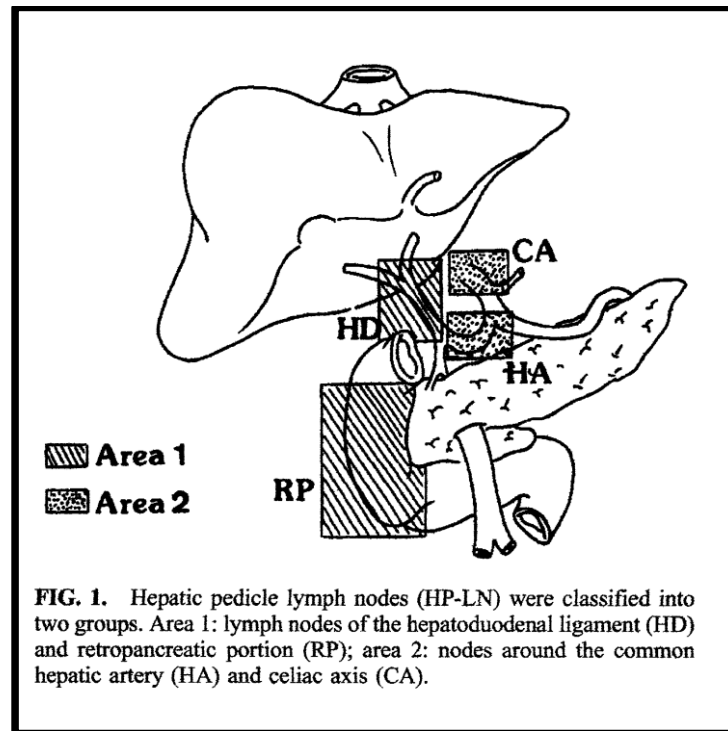


Abbildung 17 (Einteilung der perihepatischen Lymphknotenstationen) Quelle: Jaeck D. *The Significance of Hepatic Pedicle Lymph Nodes Metastases in Surgical Management of Colorectal Liver Metastases and of Other Liver Malignancies*. Ann Surg Oncol. 2003; 10(9):1009

Für alle positiven Befunde in Areal 2 ist die Prognose infaust, die 3 – Jahres – Überlebensrate liegt bereits bei 0% (keiner der PatientenInnen überlebte 1 Jahr) und die Lymphknoten – Positivität in diesen Arealen wird als Kontraindikation zur Leberresektion angesehen. [6] Dazu muss ich allerdings ergänzen, dass der Lymphabfluss nicht immer, wie man vermuten würde, primär in Areal 1 und von dort weiter in Areal 2 stattfindet. Es wurden bereits mehrfach Metastasen in Areal 2 beschrieben, ohne dass Areal 1 befallen war. Hier sprechen die AutorenInnen von sogenannten „Skip lesions“. [5, 6] Folglich kann man bei einem negativen Lymphknotenbefund im Ligamentum hepatoduodenale zwar mit größerer Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass keine Metastasierung von der Leber in die Lymphknoten stattgefunden hat, eine Garantie hat man jedoch nicht. Nachdem bislang in keiner einzigen Arbeit Sentinel - Lymphknoten der Leber beschrieben oder identifiziert worden sind, bleibt die Frage, welche PatientenInnen von einer ausgedehnteren Lymphadenektomie mehr profitieren, vorerst offen.

4.2. Soll bei einem positiven Lymphknotenbefund die Leberresektion durchgeführt werden?

Vor einigen Jahren wurde noch überwiegend die Meinung vertreten, dass extrahepatische Metastasen eines colorektalen Karzinoms eine absolute Kontraindikation zur Resektion darstellen. [2, 12] Sowohl die Weiterentwicklung in der Chirurgie, als auch in der Onkologie, haben in den letzten Jahren wesentlich zu einer Trendwende beigetragen.

Wenn man die Leberresektion in Frage stellt, so sollten wir uns die Daten ohne chirurgische Intervention vor Augen halten. PatientenInnen mit Lebermetastasen, die weder operiert werden, noch eine Chemotherapie erhalten, überleben maximal 12 Monate. Mit einer modernen Chemotherapie im Rahmen eines palliativen Settings, lässt sich das Überleben auf maximal 21 Monate verlängern. [8, 13, 15, 16, 17, 18]

Im Vergleich dazu liegt die 5 – Jahres – Überlebensrate bei positiven perihepatischen Lymphknotenbefunden zwischen 1,5 und 25%. [6, 7, 8, 9, 12] Langzeitüberleben ist demnach zwar eher selten, aber durchaus möglich und somit ist die Leberresektion die einzige Chance auf eine Lebensverlängerung oder sogar Heilung.

Demnach sollte die Leberresektion trotz positiver Lymphknotenbefunde durchgeführt werden.

4.3. Ergibt sich durch die Lymphadenektomie eine verbesserte Prognose für die PatientenInnen?

Bislang konnte in keiner Studie nachgewiesen werden, dass die Lymphadenektomie per se eine Verbesserung der Prognose für die PatientenInnen bringt. Die Lymphadenektomie liefert jedoch wichtige Informationen im Sinne eines korrekten Stagings, welches für die bestmögliche Nachsorge entscheidend sein könnte. Wie bereits erwähnt, sind PatientenInnen mit positiven Lymphknotenbefunden als HochrisikopatientenInnen einzustufen und daher sollten sie in kurzen Abständen kontrolliert und intensiv onkologisch betreut werden. Die modernen Chemotherapie - Schemata scheinen das Überleben zusätzlich verbessern. [10, 13, 18, 19]

Zusammenfassend ergibt sich durch die Lymphadenektomie keine Verbesserung der Prognose im engeren Sinn, sie dient jedoch als Wegbereiter für die optimale Nachsorge.

4.4. Systematische Lymphadenektomie: routinemäßig?

Derzeit gibt es keine definitiven Richtlinien, ob bei colorektalen Lebermetastasen routinemäßig eine Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte. Wie bereits erwähnt, hat die individuelle klinische Situation des jeweiligen Patienten oder der jeweiligen Patientin, der intraoperative Tastbefund und zu guter Letzt die Meinung der jeweiligen Chirurgin beziehungsweise des jeweiligen Chirurgen, zur Entscheidungsfindung zur Lymphadenektomie beigetragen. Bei zentralen Leberresektionen (Resektion der Segmente IV, V und VIII) wurde routinemäßig das Ligamentum hepatoduodenale präpariert und die Lymphadenektomie in diesem Bereich durchgeführt. Bei den übrigen Resektionen hingegen wurde die Lymphadenektomie nur bei Verdacht auf befallene Lymphknoten oder zum detaillierten Staging durchgeführt.

Anhand unseres Patientenkollektivs konnten wir leider keine Parameter definieren, welche die Entscheidung zur Lymphadenektomie erleichtern können. Weder die Anzahl der Lebermetastasen noch die Größe, standen in einem signifikanten Zusammenhang zum Lymphknotenbefall.

Bezüglich der präoperativ erhobenen Tumormarker konnten wir einen leichten Trend feststellen. Sowohl der mediane CEA – Wert, als auch der mediane CA 19-9 – Wert waren bei der Gruppe mit positiven Lymphknotenbefunden doppelt beziehungsweise dreimal so hoch. Der Unterschied war jedoch wieder ohne Signifikanz.

Andere AutorenInnen konnten aber folgende Zusammenhänge nachweisen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von positiven perihepatischen Lymphknoten assoziiert sind [6, 7, 10, 20]:

- Mehr als 3 Lebermetastasen
- Lebermetastasen in Segment IV und V
- solitäre resezierbare peritoneale Absiedelungen
- schlecht differenzierte Adenokarzinome
- höheres Tumorstadium (T4)
- präoperativer CEA – Level >200ng/ml

Trotz dieser mittlerweile mehrfach bestätigten Zusammenhänge, gibt es noch keinen

Konsens oder gar Richtlinien zur Lymphadenektomie im Rahmen der Leberresektion, da die Datenlage immer noch zu gering ist.

Betrachten wir noch einmal die Vor- und Nachteile der Lymphadenektomie:

Vorteile	Nachteile
➤ Prognostischer Faktor	➤ Leicht erhöhte Morbidität
➤ Identifikation von Hochrisikopatienten	➤ Ausmaß der Lymphadenektomie?
➤ Detailliertes Staging	➤ Verlängerte Operationsdauer
➤ Mortalität nicht erhöht	➤ Therapeutische Konsequenz?

Tabelle 5 (Vor- und Nachteile der Lymphadenektomie)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Lymphadenektomie ein sehr sicheres Verfahren ist und im Rahmen eines korrekten Stagings, sowie bei Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren empfohlen wird. [5, 6, 9, 10, 14]

Für eine definitive Richtlinie ist die Datenlage aber nach wie vor zu gering und weitere Studien zu dieser Thematik sind unbedingt notwendig. Außerdem bleibt die Frage nach dem Ausmaß der Lymphadenektomie unbeantwortet, da zum einen noch nicht alle Drainagewege der Leber gänzlich verstanden sind, und zum anderen manche Lymphknotenstationen (z.B. thorakal/mediastinal) bezüglich der Relevanz noch nicht genau untersucht wurden.

4.5 Sind PatientenInnen mit positiven perihepatischen Lymphknoten jünger bei Erkrankungsbeginn?

Die rasche Tumorprogression, sowie die verkürzte Überlebenszeit bei Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale, würden es denkbar machen, dass diese PatientenInnen durchschnittlich jünger sind, denn wie wir wissen, sinkt die Teilungsfähigkeit der Zellen mit steigendem Alter. [21]

Jedoch in Bezug auf unser Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Diese Tatsache lässt sich am einfachsten dadurch erklären, dass die PatientenInnen mit positiven Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale nicht an einem aggressiveren

Tumor erkrankt sind, sondern sich ganz einfach in einem um einige Wochen oder Monate weiter fortgeschrittenen Tumorstadium befinden. Einige AutorenInnen vertreten die Theorie, dass perihepatische Lymphknotenmetastasen als Tertiärmetastasen oder anders formuliert, als Remetastasierung der Lebermetastasen verstanden werden. [5, 9] Folglich sind die Lymphknotenmetastasen ein Zeichen der noch weiter zunehmenden Ausbreitung und Generalisierung der Erkrankung.

In der Literatur war nur eine einzige Arbeit auffindbar, die einen signifikanten Altersunterschied nachweisen konnte. Hier waren PatientenInnen mit Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale durchschnittlich 55 Jahre, die übrigen 60 Jahre alt ($p=0,002$). [7]

4.6. Ist der Durchmesser oder die Anzahl der Lebermetastasen ein Prädiktor für Lymphknoten – Positivität?

Bei unserem Patientenkollektiv konnten wir einen Unterschied in der medianen Größe von +0,5cm feststellen, dieser war aber nicht signifikant. Ähnliches gilt für die mediane Anzahl der resezierten Lebermetastasen. Bei PatientenInnen aus der Gruppe mit positiven Lymphknoten wurden median zwei Metastasen entfernt, bei der negativen Gruppe jedoch nur eine, wobei der Unterschied wiederum ohne Signifikanz war.

Einige AutorenInnen hingegen verzeichneten signifikante Unterschiede. Hinsichtlich der Größe konnte zwar nur ein Unterschied an sich herausgefunden werden, bezüglich der Anzahl kam man aber zu der Erkenntnis, dass bei mehr als 3 Lebermetastasen, das Risiko für perihepatischen Lymphknotenbefall stark erhöht ist. [5, 6, 10]

4.7. Sind Lebermetastasen in bestimmten Lebersegmenten Prädilektionsstellen für Lymphknotenmetastasierung ins Ligamentum hepatoduodenale?

Diese Frage ist von großer Bedeutung, da man hier einen Anhaltspunkt finden könnte, der die Entscheidung zur Lymphadenektomie wesentlich erleichtern könnte. Aus diesem Grund haben wir versucht zu vergleichen, ob Metastasen in den Segmenten IV und V eher in die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale metastasieren, als Metastasen in anderen

Segmenten. Die Anatomie und Lymphologie würden hier einen Zusammenhang vermuten lassen oder besser gesagt sogar erklären, jedoch zu unserer Überraschung konnten wir in unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied herausfinden. Eine stärkere Affinität zum Ligamentum hepatoduodenale bezüglich Segment IV, lässt sich zwar anhand Abbildung 8 bemerken, den statistischen Beweis konnten wir aber wie gesagt, nicht erbringen.

Dieser gelang jedoch anderen AutorenInnen. Sie konnten nachweisen, dass Lebermetastasen in Segment IV und V mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit ins Ligamentum hepatoduodenale metastasieren. [6]

4.8. Wie sicher ist die Lymphadenektomie?

Prinzipiell ist die Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale ein sehr sicheres Verfahren, ohne eine damit einhergehende, erhöhte Mortalität. In der gesamten internationalen Literatur variiert die Mortalitätsrate innerhalb der untersuchten Gruppen zwischen 0 und 3,8%, wobei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. [5, 7, 19, 22]

In Hinblick auf die Morbiditätsrate ist ein geringfügiger Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bemerkbar. In unserer Studie hatten die PatientenInnen der Lymphknoten - positiven Gruppe um 5,4% mehr Komplikationen, als in der Lymphknoten – negativen Gruppe und um 7,9% mehr Komplikationen, als in der nicht untersuchten Gruppe. Betrachtet man jedoch den Unterschied von lediglich 2,5% mehr Komplikationen in der negativen Gruppe gegenüber der nicht untersuchten Gruppe, so kann man darauf schließen, dass die erhöhte Morbidität der positiven Gruppe vor allem im Zusammenhang mit dem fortgeschrittenerem Tumorstadium steht und nicht mit der Lymphadenektomie an sich.

Einen ähnlichen Unterschied von 3% konnte Adam Haas et al. 2008 nachweisen, wobei die Komplikationsraten generell auf einem niedrigeren Niveau von 21% (positive Gruppe) versus 18% (negative Gruppe) basierten. [7]

Zusammenfassend lässt sich die Lymphadenektomie per se als sicheres Verfahren bezeichnen. Die PatientenInnen haben lediglich ein geringfügig erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen, ohne Auswirkung auf die Gesamt - Mortalität.

4.9. Stellenwert der präoperativen Bildgebung bei Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale

Eine aussagekräftige Bildgebung in Hinblick auf einen eventuell vorliegenden Lymphknotenbefall des Ligamentum hepatoduodenale wäre hilfreich, um HochrisikopatientenInnen sicher zu identifizieren. Daraus könnte sich sogar eine Änderung des therapeutischen Vorgehens ergeben, indem PatientenInnen mit positiven Lymphknoten eventuell primär neoadjuvant chemotherapiert werden und nur bei einer Verbesserung der Tumorsituation beziehungsweise einer Stabilisierung derselben in zweiter Linie operiert werden. Darüber hinaus könnten auch PatientenInnen mit einem Lymphknotenbefall in Areal 2 (siehe Kapitel 4.1.) identifiziert werden, die bekanntlich nicht von einer Operation profitieren. [6] In diesem Fall könnte ebenso primär die neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, um dann nach erneuter Evaluierung die Operation zu diskutieren.

Nun aber konkret zu den beiden derzeit am meisten angewandten und verfügbaren Möglichkeiten in der präoperativen Bildgebung.

Die am häufigsten durchgeführte präoperative Untersuchung zur Beurteilung der Lebermetastasen ist die Computertomographie. Diese lässt zwar auch eine Beurteilung der Lymphknotensituation zu, jedoch nicht ohne Probleme. Wir konnten aufgrund mangelnder Daten zwar keine Sensitivität dieser Untersuchung ermitteln, andere AutorenInnen hingegen publizierten bislang konstant Sensitivitätsraten von 30-35%. [5, 14] Diese Ergebnisse sind ernüchternd, wenn man bedenkt, dass nur einer von drei angeblich positiven Lymphknoten auch tatsächlich positiv ist. Die Spezifität wird von denselben AutorenInnen zwar durchwegs mit 92-95% angegeben, womit unsere Erkenntnisse übereinstimmen, jedoch darf man sich von diesen scheinbar hohen Prozentsätzen nicht täuschen lassen. Durchschnittlich 85% aller PatientenInnen sind nämlich ohnehin frei von Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale. Streng wissenschaftlich betrachtet, ist diese Untersuchung alleine, für diese spezielle Fragestellung nicht anwendbar.

Eine weitere Möglichkeit der präoperativen Beurteilung der Lymphknoten stellt die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) Untersuchung dar. Studienergebnisse zeigen sehr überzeugende Daten mit einem PPV (positive predictive value) von 100% und einem NPV (negative predictive value) von 88%. [14] Demnach ist ein als positiv diagnostizierter Lymphknoten laut diesen Ergebnissen auch sicher positiv. Ein wesentlicher Nachteil dieser

Untersuchung ist, dass die perihepatischen Lymphknoten nur als Gruppe beurteilt werden können, da man mittels PET nicht zwischen den einzelnen Arealen unterscheiden kann. Der zweite große Nachteil sind die enormen Kosten dieser Untersuchung. Im Vergleich zur Computertomographie, deren Kosten je nach Verfahren und Kontrastmittelmenge zirka 100 bis 250 Euro betragen, liegt der derzeitige Preis für eine PET – Untersuchung bei 1435,50 Euro. [23] Hätten wir diese Untersuchung bei jedem unserer 262 PatientenInnen mit colorektalen Lebermetastasen durchgeführt, so wären zusätzliche Kosten von 376.101 Euro entstanden. Die routinemäßige Anwendung ist derzeit somit eigentlich unmöglich und damit bleibt die PET - Untersuchung in dieser Fragestellung vorerst Studien vorbehalten.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass die Kombination beider Untersuchungen im Rahmen einer PET/CT – Untersuchung die effizienteste Möglichkeit wäre, um präoperativ die perihepatischen Lymphknoten zu beurteilen, aufgrund der enormen Kosten ist die routinemäßige Durchführung derzeit aber nicht möglich.

4.10. Stellenwert der Chemotherapie bei colorektalen Lebermetastasen

Obwohl dieser letzte Punkt der Diskussion kein Schwerpunkt dieser Arbeit war und eine detaillierte Betrachtung den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten würde, möchte ich kurz auf den Stellenwert der Chemotherapie eingehen und einige Aspekte zu bedenken geben. Die Möglichkeiten in der Chemotherapie colorektaler Metastasen haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich zum Positiven entwickelt. Früher waren die Wirkstoffe wie 5-FU (Flourouracil) und Leucovirin sehr begrenzte Mittel mit mäßiger Wirksamkeit und Ansprechraten von lediglich 20%. Sie werden heute in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan im Rahmen der sogenannten FOLFOX oder FOLFIRI Schemata verwendet. Weiters haben sogenannte „biologicals“ wie Bevacizumab (wirkt am vascular endothelial growth factor receptor, kurz VEGFR) oder Cetuximab (wirkt am endothelial growth factor receptor, kurz EGFR) den Einzug in die Therapie colorektaler Lebermetastasen gefunden. Diese zusätzlichen Wirkstoffe konnten die Ansprechraten auf 70% steigern und ermöglichen bei disseminierten, nicht resektablen Lebermetastasen ein medianes Überleben von bis zu 22 Monaten. [24]

Es stellt sich aber nun die Frage, wen man wann und am besten womit therapiert? Bei

initial nicht resektablen PatientInnen ist die Entscheidung relativ leicht. Mit einer neoadjuvanten Chemotherapie von zirka 6 Zyklen (in der Regel FOLFOX + biological oder FOLFIRI + biological) wird versucht, die Lebermetastasen zu verkleinern, um eine Resektion zu ermöglichen. Sollte es nicht gelingen eine Resektabilität zu erzielen, so wird die Chemotherapie als palliative Chemotherapie in Abhängigkeit der Nebenwirkungen und der Tumorprogression fortgeführt. [25, 26]

PatientInnen mit primär resektablen Lebermetastasen wurden bislang in der Regel zuerst operiert und dann eventuell im Rahmen von Studien adjuvant chemotherapiert, da bis dato zwar laut EORTC Studie von Nordlinger et al. 2008 ein Trend in der Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens zu erkennen ist, die statistische Signifikanz jedoch fehlt ($p=0,058$ für das rezidivfreie Überleben und $p=0,095$ für das Gesamtüberleben). [25, 26] Andere Autoren konnten ähnliche Erfolge beobachten, jedoch fehlt auch bei ihnen die statistische Signifikanz und somit ein harter Beweis für die Effektivität. [10, 13, 18, 19] Folglich wird die adjuvante Chemotherapie bei colorektalen Lebermetastasen aufgrund mangelnder Daten immer noch kontrovers diskutiert.

Für Patienten mit Risikofaktoren (>4 Metastasen, Tumorgröße > 5cm, synchrone Lebermetastasen, Lymphknoten-positiver Primärtumor, erhöhte Tumormarker) wird zur Zeit empfohlen, trotz gegebener Resektabilität, zuerst in oben beschriebener Weise eine neoadjuvante Chemotherapie durchzuführen, dann zu operieren und anschließend eine adjuvante Chemotherapie anzuschließen. Dieses Schema hat eine Steigerung der rezidivfreien PatientInnen nach 3 Jahren um 8,1% mit statistischer Signifikanz ($p=0,041$) ergeben. [25, 26] Anhand der neoadjuvanten Chemotherapie kann man zusätzlich das Ansprechen des Tumors beobachten, das Resektionsausmaß reduzieren und sogar mehr R0 Resektionen erzielen. [24] Sogenannte „non – responder“, die unter der neoadjuvanten Chemotherapie progredient sind, sollten nicht mehr operiert werden, da man das Überleben dadurch nicht verbessern kann. [25, 26]

Gerade die neoadjuvante Chemotherapie hat aber auch viele Nachteile, vor allem in Hinblick auf die anschließende Operation. Irinotecan beispielsweise kann eine Leberzellverfettung (Steatosis hepatis) verursachen und sogar zu einer Leberentzündung („CASH“ – Chemotherapie assoziierte Steatohepatitis) mit einer 90 – Tage – Mortalität postoperativ von 15% führen. [24] Oxaliplatin kann die Gallengänge („SOS“ – Sinusoidal obstructive syndrome) und Gefäße in der Leber schädigen und dadurch zu einer erhöhten Morbidität führen. Außerdem kann sich die Konsistenz des Lebergewebes dahingehend verändern, dass die Resektion schwieriger durchzuführen ist und erhöhte Blutungsgefahr

besteht. Kleine Metastasen können nach der Therapie oft nicht mehr mittels Bildgebung detektiert werden und können somit einer sicheren Resektion entgehen. [24] Zu guter Letzt sind auch die Kosten einer Chemotherapie nicht zu vernachlässigen. Dazu kann ich ungefähre Angaben in Abhängigkeit des angewendeten Schemas machen, wonach die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr rund 12.000 – 50.000 Euro betragen, wobei hier die „biologicals“ noch nicht eingerechnet sind. [27]

Zusammenfassend sind die neuen Wirkstoffe und Chemotherapieschemata eine große Bereicherung in der Therapie, vor allem um primär nicht resektable Metastasen später doch operieren zu können. In Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens sind auf jeden Fall weitere Studien und intensive Forschung nötig, um den positiven Trend in signifikante Ergebnisse umzusetzen. Gerade Patienten mit positiven Lymphknotenmetastasen des Ligamentum hepatoduodenale sind Hochrisikopatienten, die vom oben beschriebenen Schema mit neoadjuvanter Chemotherapie, dann Resektion und anschließender adjuvanter Chemotherapie profitieren könnten.

5. Conclusio

Die vielfältigen Ergebnisse dieser Arbeit erfordern eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Erkenntnisse.

Ein Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale bei colorektalen Lebermetastasen ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Sowohl die 5 – Jahres – Überlebensrate, als auch das mediane Überleben, sind signifikant reduziert und darüber hinaus erleiden betroffene PatientenInnen deutlich schneller ein Rezidiv.

Auch für diese PatientenInnen bietet die Leberresektion die einzige Chance auf Langzeitüberleben, selbst wenn dieses momentan nur in einem eher geringen Prozentsatz erreicht werden kann. Die Meinung, ein positiver Lymphknotenbefund sei eine Kontraindikation zur Resektion, ist heute nicht mehr als „State of the Art“ anzusehen.

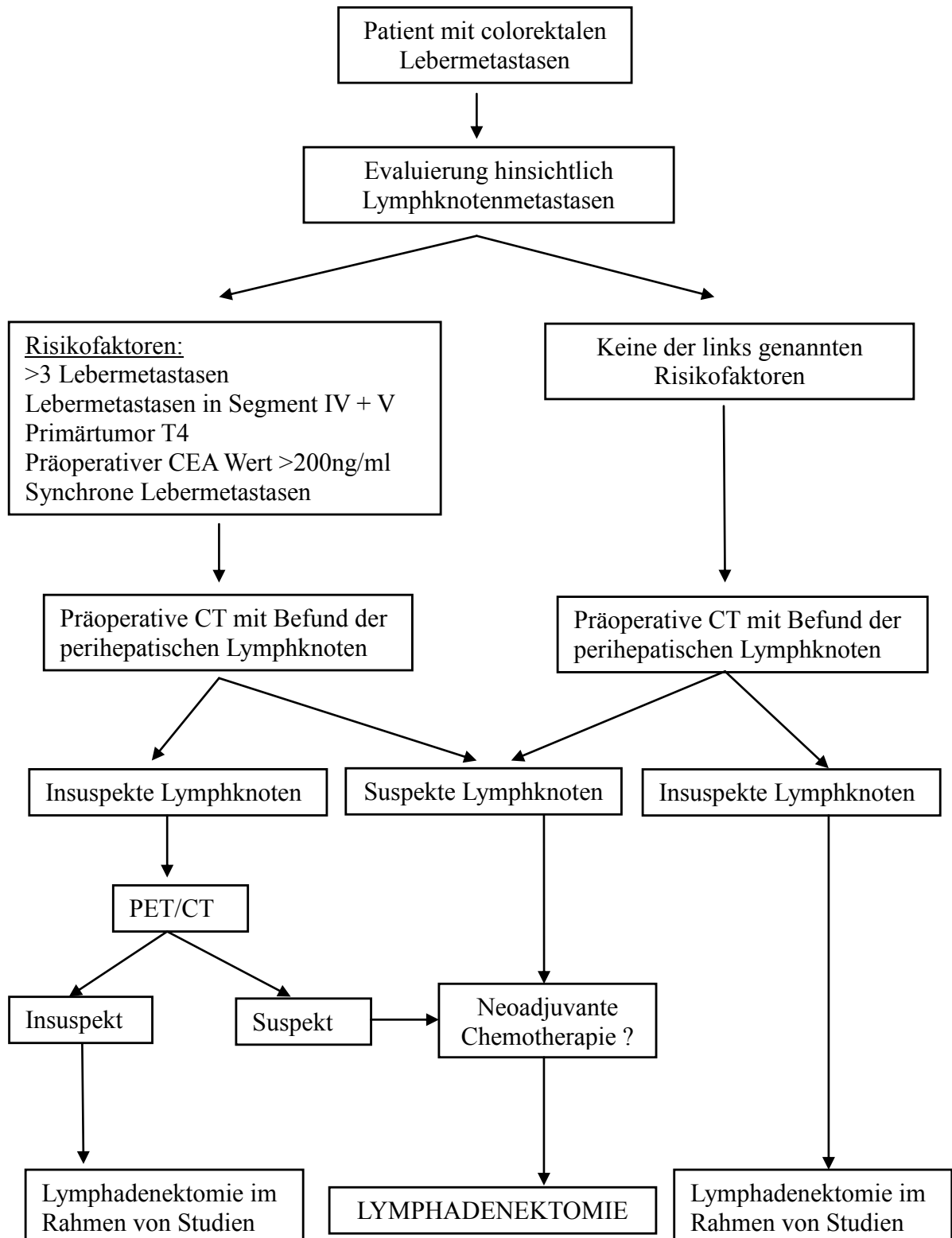
Die Lymphadenektomie per se hat zurzeit einen rein prognostischen Wert und dient der Identifikation von Hochrisikopatienten, die von der bestmöglichen adjuvanten Chemotherapie profitieren können. Ein direkter therapeutischer Wert, im Sinne einer verbesserten Prognose, konnte bislang nicht festgestellt werden.

Für eine Richtlinie zur routinemäßigen Lymphadenektomie sind die Daten nach wie vor zu gering, um eine definitive Aussage treffen zu können. Weitere Studien sind nötig, um den Lymphabfluss besser zu verstehen und das Ausmaß der Lymphadenektomie sinnvoll zu definieren. Die Parameter, welche von einigen AutorenInnen als Wegweiser (z.B. >3 Metastasen in der Leber, Lebermetastasen in Segment IV und V, präoperativer CEA – Level >200ng/ml, etc.) bei der Entscheidungsfindung zur Lymphadenektomie publiziert wurden, sollten ebenso im Rahmen von randomisierten prospektiven Studien erneut untersucht und gegebenenfalls untermauert werden. Ähnliches gilt für die präoperative Bildgebung zur Beurteilung der perihepatischen Lymphknoten. Die PET/CT – Untersuchung hat sich als sehr effizientes Verfahren erwiesen, aufgrund der Kosten ist sie derzeit aber noch nicht routinemäßig anwendbar und sollte im Rahmen von weiteren Studien ihre Verwendung finden.

Abschließend möchte ich festhalten, dass die Lymphadenektomie, mit einer geringfügig erhöhten Morbiditätsrate ohne Einfluss auf die Mortalitätsrate, ein sehr sicheres Verfahren ist und nur ein minimales Risiko für die PatientenInnen birgt.

6. Ausblick

In diesem letzten Kapitel möchte ich einen Algorithmus skizzieren, wie mir das Vorgehen im Augenblick sinnvoll und kosteneffizient erscheint, basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen dieser Arbeit und meiner persönlichen Meinung.



Anhand dieses Modells könnte man präoperativ die diagnostischen Maßnahmen vernünftig einsetzen und so das chirurgische Vorgehen leichter planen.

Postoperativ nach R0 Resektion und gegebenenfalls durchgeführter Lymphadenektomie, bleibt der limitierende Faktor die adjuvante Chemotherapie. Deshalb sind seitens der Onkologie weitere Studien und noch effektivere Chemotherapieschemata unbedingt notwendig, um auch Patienten mit positiven Lymphknotenbefunden des Ligamentum hepatoduodenale, eine erhöhte Chance auf Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria [Homepage im Internet]. Wien. 2009; Adresse: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm
2. Al-asfoor A, Fedorowicz Z; Lodge M. *Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases.*(Review) Cochrane Collaboration. 2008; 2: CD006039
3. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2006
4. Földi M, Földi E, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie*. 5.Auflage München: Urban & Fischer Verlag; 2005; 160-175, 512-521.
5. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, et al. *The Role of Lymphadenectomy for Liver Tumors*. *Ann Surg*. 2004; 239: 202–209
6. Jaeck D. *The Significance of Hepatic Pedicle Lymph Nodes Metastases in Surgical Management of Colorectal Liver Metastases and of Other Liver Malignancies*. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(9):1007–1011
7. Adam R, Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. *Is Hepatic Resection Justified After Chemotherapy in Patients With Colorectal Liver Metastases and Lymph Node Involvement?* *J Clin Oncol*. 2008; 26(22): 3672-3680
8. Gurusamy KS, Imber C; Davidson BR. *Management of the Hepatic Lymph Nodes during Resection of Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review*. *HPB Surg*. 2007; 2008: ID684150
9. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. *Impact of Microscopic Hepatic Lymph Node Involvement on Survival after Resection of Colorectal Liver Metastasis*. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(6): 884–891
10. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, Rosso E, Pessaux P, Bachellier P, et al. *Long-Term Survival After Liver Resection for Colorectal Liver Metastases in Patients With Hepatic Pedicle Lymph Nodes Involvement in the Era of New Chemotherapy Regimens*. *Ann Surg*. 2009; 249(6): 879-886
11. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, et al. *Perihepatic Lymph Node Micrometastases Impact Outcome after Partial Hepatectomy for Colorectal Metastases*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(4): 1130-1136

-
12. Rogers MS, McCall JL. *Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review*. Br J Surg. 2000; 87: 1142-1155
 13. Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. *Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin*. Surgery. 2008; 143(6): 707-714)
 14. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP. *Perihepatic Lymph Node Assessment in Patients Undergoing Partial Hepatectomy for Malignancy*. Ann Surg. 2006; 244(2): 260–264
 15. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H, et al. *Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg. 1995; 82(10): 1397-400
 16. Bengmark S, Hafström L. *The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy*. Cancer. 1969; 23(1): 198-202.
 17. Young A, Rea D. *ABC of colorectal cancer: treatment of advanced disease*. Bmj. 2000; 321(7271): 1278-81
 18. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet. 1994; 343(8910): 1405-10
 19. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, et al. *Selective resection of colorectal liver metastases*. EJSO. 2007; 33(2007): 174-182
 20. Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. *Detection and Management of Extrahepatic Colorectal Cancer in Patients with Resectable Liver Metastases*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 929–944
 21. Klinker R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. 4. Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; 37
 22. Kanemitsu Y, Tomoyuki K. *Prognostic Models for Predicting Death after Hepatectomy in Individuals with Hepatic Metastases from Colorectal Cancer*. World J Surg. 2008; 32: 1097-1107
 23. Institut Frühwald Steiner Obermayer [Homepage im Internet]. St. Pölten. 2010; Adresse: <http://www.fruehwald.at>

-
24. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. *Patterns of chemotherapy – induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009; 16: 137-144
 25. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. *Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel*. Annals of Oncology. 2009; 20: 985-992
 26. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, et al. *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial*. Lancet. 2008; 371(9617): 1007-1016
 27. Hind D, Tappenden P, Tumor I, Eggington S, Sutcliffe P, Ryan A. *The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment. 2008; 12: 15