

Diplomarbeit

**Der Effekt einer chemotherapeutischen Behandlung
vor/nach Leberteileresektion auf das Outcome von
Patientinnen und Patienten mit kolorektalen
Lebermetastasen**

eingereicht von

Anna Grenzfurtnner

Matrikelnummer: 0203941

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemein Chirurgie

unter der Anleitung von

Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Herwig Cerwenka

und Herrn OA. Dr.med.univ. Azab El-Shabrawi

Graz, im Juni 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

Anna Grenzfurtnner

Anmerkung: In dieser Diplomarbeit wird auf die geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	d
Abbildungsverzeichnis	e
Tabellenverzeichnis	f
Zusammenfassung	g
Abstract	h
1 Einleitung	1
1.1 Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom	1
1.1.1 Natürlicher Verlauf unbehandelter kolorektaler Lebermetastasen	2
1.1.2 Prognostische Faktoren	3
1.1.3 Staging kolorektaler Lebermetastasen	6
1.2 Präoperative Diagnostik bei kolorektalen Lebermetastasen	7
1.3 Therapieformen bei kolorektalen Lebermetastasen	9
1.3.1 Chirurgische Resektion	9
1.3.2 Adjuvante Chemotherapie	12
1.3.3 Regional- intraarterielle Chemotherapie	13
1.3.4 Kombination von intraarterieller und systemischer Therapie	18
1.3.5 Neoadjuvante Chemotherapie	18
1.3.6 Portalvenen- Chemotherapie	19
1.3.7 Kryotherapie und andere lokal ablativ Maßnahmen	20
1.3.8 Der Einsatz von Biologicals beim metastasierten kolorektalen Karzinom	22
1.3.9 Re- Resektion	24
1.4 Fragestellung der Arbeit	24
2. Patienten und Methoden	26
2.1 Studiengruppen	26
2.2 Patientenkollektiv	27
2.3 Patientencharakteristika	29
2.3.1 Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten	29
2.3.2 Primärtumoren	30
2.4 Charakteristika der Lebermetastasierung	31
2.4.1 Anzahl der Lebermetastasen	31
2.4.2 Verteilungsmuster der Lebermetastasen	32
2.4.3 Häufigkeit der Anzahl resezierter Segmente	34
2.4.4 Häufigkeit der Minor- und Majorresektionen	34
2.4.5 Präoperative CEA- Werte	35

2.4.6	Resektionsrand.....	36
2.4.7	Anzahl der Leberresektionen	37
2.5	Der Einsatz unterschiedlicher chemotherapeutischen Schemata	38
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Überlebenszeit.....	41
3.2	Rezidivfreie Überlebenszeit.....	45
3.3	Postoperative Komplikationen.....	49
3.3.1	Definition	49
3.3.2	Art der Komplikationen	50
3.3.3	Einfluss einer neoadjuvanten chemotherapeutischen Behandlung auf postoperative Komplikationen.....	51
3.3.4	Einfluss einer simultanen Operation des Primärtumors und der Lebermetastasen auf postoperative Komplikationen	52
3.4	Postoperativer Exitus	53
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4	Diskussion.....	55
4.1	Patientencharakteristika	55
4.2	Charakteristika der Lebermetastasierung.....	55
4.3	Verlauf nach Leberresektion bzw. nach Resektion und chemotherapeutischer Behandlung.	56
4.4	Komplikationen.....	59
4.5	Mortalität	61
4.6	State of the Art in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen.....	62
5	Anhang.....	I
5.1	Dateneingabe in Filemaker pro	I
5.2	Literaturverzeichnis	III

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR	komplette Remission
CT	Computertomografie
CTAP	computertomografische Arterioportografie
CTX	Chemotherapie
EGF	Epidermal growth factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	Folinsäure
FUDR	Fluorodeoxyuridin
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAI	hepatic artery infusion
i.a.	intrarteriell
ICG-PDR	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate
IOUS	intraoperative Sonografie
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
MR	Magnetresonanztomografie
PHR	percentage hepatic replacement
PR	partielle Remission
Sig.	Signifikanz
SIRS	Systemic inflammatory response Syndrom
s. Th.	symptomatische Therapie
TGF α	Transforming growth factor alpha
ÜLZ	Überlebenszeit
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Rezidive nach alleiniger chirurgischer Resektion	11
Abbildung 3	Verteilung der unterschiedlichen Behandlungsformen.....	27
Abbildung 4	Verteilung der chemotherapeutischen Regime	28
Abbildung 5	Anzahl der detektierten Lebermetastasen	31
Abbildung 6	Betroffene Lebersegmente.....	33
Abbildung 7	Präoperative CEA- Werte	35
Abbildung 8	Therapiemodalitäten zwischen 1991 und 2008	36
Abbildung 9	Chemotherapeutische Schemata	39
Abbildung 10	Chemotherapeutische Schemata im Zeitraum von 1991 bis 2008.....	40
Abbildung 11	Überlebenskurven. (a) im Gesamtkollektiv (b) nach Art der Therapie: Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP vs. Resektion und CTX.....	42
Abbildung 12	Überlebenskurven in (a) adjuvant und neoadjuvant behandelten Gruppen vs. Resektionsgruppe bzw. adjuvanter CTX nach Primärtumor-OP und (b) den unterschiedlichen Chemotherapie- Schemata.....	44
Abbildung 13	rezidivfreies Überleben (a) im Gesamtkollektiv (b) nach Art der Therapie: Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP vs. Resektion und CTX	46
Abbildung 14	Rezidivfreies Überleben in (a) adjuvant und neoadjuvant behandelten Gruppen vs. Resektionsgruppe bzw. adjuvanter CTX nach Primärtumor-OP und (b) den unterschiedlichen Chemotherapie- Schemata.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Überleben von Patienten mit nicht resezierten, unbehandelten Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom	3
Tabelle 2	Prognostische Faktoren nach Nordlinger et al.....	4
Tabelle 3	Staging- Systeme zur Klassifikation kolorektaler Lebermetastasen	6
Tabelle 4	Cytostatika zur intra-arteriellen Therapie von Lebermetastasen mit empfohlener Dosierung	14
Tabelle 5	Kontraindikation für den Einsatz einer regional intra-arteriellen Chemotherapie	15
Tabelle 6	Resultate randomisierter Phase III-Studien im Vergleich von systemischer mit regionaler Chemotherapie bei nicht resektablen Lebermetastasen.....	17
Tabelle 7	Typen lokal ablativer Therapiemaßnahmen	20
Tabelle 8	Vergleich verschiedener lokal ablativer Therapien	22
Tabelle 9	Monoklonale Antikörper zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms	22
Tabelle 10	Behandlungsformen im Patientenkollektiv	27
Tabelle 11	Unterschiedliche chemotherapeutische Regime im Patientenkollektiv.....	28
Tabelle 12	Altersverteilung	29
Tabelle 13	Geschlechterverteilung	29
Tabelle 14	Primärtumoren.....	30
Tabelle 15	Verteilungsmuster der Lebermetastasen.....	32
Tabelle 16	Bilobulärer Befall bei palliativ behandelten Patienten	32
Tabelle 17	Betroffene Lebersegmente.....	33
Tabelle 18	Lebermetastasierung in zentralen/ peripheren Lebersegmenten.....	34
Tabelle 19	Anzahl resezierter Segmente	34
Tabelle 20	Minor- und Majorresektionen.....	34
Tabelle 21	Resektionsrand	36
Tabelle 22	Anzahl der Leberresektionen.....	37
Tabelle 23	Verteilung unterschiedlicher chemotherapeutischer Schemata auf adjuvante/4neoadjuvante/ palliative CTX	39
Tabelle 24	Andere Therapiemodalitäten	39
Tabelle 25	Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Leberresektion nach Clavien et al.	49
Tabelle 26	Postoperative Komplikationen nach Leberresektion	50
Tabelle 27	Gradeinteilung der chirurgischen Komplikationen nach Leberresektion	50
Tabelle 28	Postoperative Komplikationen bei neoadjuvant behandelten Patienten	51
Tabelle 29	Simultane Primärtumor- und Leberresektion	52
Tabelle 30	Postoperativer Exitus.....	53
Tabelle 31	Postoperativ verstorbene Patienten.....	53
Tabelle 32	Vergleich postoperativer Komplikationen nach Leberresektion in ausgewählten Zentren	59
Tabelle 33	Vergleich postoperativer Mortalität nach Leberresektion ausgewählter Studien.....	61
Tabelle 34	Vergleich unterschiedlicher chemotherapeutischer Regime und ihrer Resektionsraten in unterschiedlichen Studien.....	63

Zusammenfassung

Einleitung

Die Leberresektion ist bislang die einzige Behandlungsmethode resektabler kolorektaler Lebermetastasen mit Aussicht auf Heilung. Eine systemische Chemotherapie wird als begleitende Maßnahme vielfach angewandt, zum heutigen Zeitpunkt ist jene aber noch nicht standardisiert.

Patienten und Methoden

Ziel dieser Arbeit war es aufzuzeigen, ob Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen von einer Chemotherapie zusätzlich zur Resektion hinsichtlich Überlebenszeit, Morbidität und Rezidivrate profitieren und ob sich die peri- und postoperative Mortalität unterscheidet. Dazu wurde Datenmaterial von 260 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die sich im Zeitraum von 1991 bis 2008 an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Graz einer Leberresektion unterzogen haben, retrospektiv analysiert. Die Datenauswertung erfolgte mittels explorativer und deskriptiver statistischer Methoden, sowie der Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Ergebnisse

Am Anfang des Beobachtungszeitraumes wurde bei einem Großteil der Patienten eine alleinige chirurgische Resektion durchgeführt und lediglich 10-40% erhielten eine zusätzliche chemotherapeutische Behandlung. Dieses Verhältnis kehrte sich um das Jahr 2000 zugunsten einer Kombination aus Resektion und Chemotherapie um. Ab 2007 wurde keine alleinige Resektion mehr durchgeführt. Bei der Analyse der ÜLZ und der rezidivfreien ÜLZ in den unterschiedlichen Patientengruppen fiel auf, dass die neoadjuvant chemotherapeutisch behandelten Patienten im Median länger überlebten bzw. rezidivfrei blieben als jene, die eine adjuvante Chemotherapie oder keine Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen erhielten. Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant.

In unserer Untersuchung waren die häufigsten, mit einer Leberresektion assoziierten Komplikationen Galleleckagen und Biliome in 8 Fällen, Blutungen bei 7 Patienten, sowie postoperative Leberinsuffizienz bei 4 Patienten.

Hinsichtlich der postoperativen Mortalität und Morbidität zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine Häufung in der Gruppe der neoadjuvant chemotherapierten Patienten.

Schlussfolgerung

Bei unseren Patienten war die neoadjuvante Chemotherapie nicht mit einer höheren postoperativen Mortalität und Morbidität verbunden.

Um den Nutzen einer systemischen Chemotherapie begleitend zur Leberresektion zu objektivieren, müssen weitere randomisierte, prospektive und multizentrische Studien mit entsprechend hoher Fallzahl durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: kolorektale Lebermetastasen; Resektion; Chemotherapie; Überlebenszeit; rezidivfreies Intervall;

Abstract

Introduction

Surgery is the only therapy for colorectal liver metastasis that offers a possibility of cure. Systemic chemotherapy is applied concomitantly to liver resection but is not standardized yet.

Patient and Methods

Aim of this study was to show whether patients with colorectal liver metastasis benefit from chemotherapy regarding to survival time and recurrence rate and to evaluate potential differences in peri- and postoperative mortality and morbidity. Therefore, a retrospective data analysis of 260 patients who underwent surgical resection at the University Hospital of Graz in the years between 1991 and 2008 was performed.

Results

At the beginning of the observation period most patients underwent surgical resection alone, while only 10-40% received additional chemotherapy. This relation was reversed around the year 2000 in favor of surgical resection in combination with additional chemotherapy. Since 2007 there were no patients with resection only.

In our analysis, patients who underwent preoperative chemotherapy showed longer median and longer recurrence-free survival time; however, this difference was statistically not significant.

The main complications associated with liver resection were bile leakage and biliomas in eight, bleeding in seven and postoperative liver failure in four patients. Patients who received preoperative chemotherapy were not affected by higher mortality and morbidity rate.

Conclusion

In our patients, neoadjuvant chemotherapy was not associated with increased morbidity and mortality. To evaluate the benefit of systemic chemotherapy in addition to surgical resection, further randomized and prospective multicentre studies with a high number of cases are required.

Key words: colorectal liver metastasis; surgical resection; chemotherapy; survival time; recurrence-free survival time

1 Einleitung

1.1 Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom

Das kolorektale Karzinom stellt den vierthäufigsten soliden Tumor weltweit dar und verursacht 10% der Todesfälle in der westlichen Welt {2}. In den letzten fünfzig Jahren zeigte sich ein kontinuierlicher, altersabhängiger Anstieg der Neuerkrankungen, wobei das kolorektale Karzinom hauptsächlich im höheren Lebensalter anzutreffen ist und eine besonders häufige Todesursache der 70-80-Jährigen darstellt {1}. Im Alter zwischen 70 und 74 Jahren liegt die Inzidenz bei 300 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen, wobei durchschnittlich jährlich 30 von 100 000 Personen in Deutschland neu erkranken {2}.

Als Ausdruck der fortgeschrittenen Erkrankung kommt es bei einem Großteil der Patienten zur Entwicklung von Lebermetastasen. 19% der Patienten haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hepatische Filiae {5}. 50% aller Patienten entwickeln diese im Krankheitsverlauf {2, 6}. Das Auftreten von Fernmetastasen bei lokal wachsenden Tumoren stellt den Indikator dar, der die Prognose der Patienten am stärksten negativ beeinflusst {8}. Im Gegensatz zu Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinomen, die vor der Metastasierung in die Leber meist schon in andere Organe gestreut haben, kommt es beim kolorektalen Karzinom häufig nur zu einer Aussaat in die Leber. Dies lässt sich aus dem kaskadenartigen Ablauf der Metastasierung erklären. Jene ist ein hochselektiver, geordneter Prozess, der das Überleben einer Minderheit von Tumorzellen, die aus dem Primärtumor stammen, begünstigt. Um eine erfolgreiche Absiedelung dieser Zellen zu gewährleisten, muss ein kaskadenartiger Ablauf stattfinden, der zunächst mit einer Invasion des umgebenden Stromas, der regionalen Lymphknoten und des Venenplexus der Darmschleimhaut beginnt. Anschließend kommt es zur Penetration des Venengeflechts der Vena portae und zu einem Arrest im Kapillarbett der Leber, bevor die Extravasation ins Leberparenchym stattfindet. Nachfolgend ist eine Proliferation der Tumorzellen und somit eine Entwicklung von Mikrometastasen möglich. Diese Kaskadentheorie wird durch Autopsiestudien, die bei 25% der Patienten einzig isolierte Metastasen in der Leber nachgewiesen haben, unterstützt. Die lymphatische Metastasierung spielt gegenüber dem hämatogenen Weg eine untergeordnete Rolle, da es keinen direkten lymphatischen Abfluss von Kolon und Rektum in die Leber gibt. Es sind allerdings metastatische Absiedelungen der perikolischen zu den paraaortalen Lymphknoten möglich, wodurch es auch zu einer Infiltration der Leber kommen kann. Dies ist allerdings in weniger als 20% der Fälle gegeben {4}.

Der komplexe Ablauf der Metastasierung erfordert viele Schritte und die Mitwirkung verschiedenster Proteine. Der genaue Mechanismus der metastatischen Absiedelung in ein Organ ist im Einzelnen noch nicht geklärt. Eine wichtige Rolle spielen aber die Angiogenese, sowie genetische Faktoren, Rezeptor- und mediatorvermittelte Interaktionen, die ein Ausweichen gegenüber den Abwehrzellen des Organismus ermöglichen. Bei der Tumorinvasion der Leber kommt es zu einer Verletzung von Hepatozyten. Dies führt zu einer Freisetzung von Wachstumsfaktoren, u.a. TGF- α , das die Kolonepithel- und Leberregeneration fördert und gleichzeitig auch die metastatische Kaskade stimuliert. Die Angiogenese wird durch pro- und anti-angiogenetische Faktoren reguliert und ab einem Metastasendurchmesser von einem Millimeter angeregt. Bedeutend ist hierbei der Vascular endothelial growth factor (VEGF), der Endothelzellen aktiviert, die Gefäßpermeabilität erhöht und Proteinen den Weg in den Extrazellularraum ermöglicht. Danach können die Ausbildung von Mikrogefäßen und eine Stabilisierung der Basalmembran stattfinden {4, 10, 11, 12}.

Kolorektale Lebermetastasen weisen eine Tumorverdopplungszeit von durchschnittlich 50 ± 8 Tagen auf und wachsen nach diesen Berechnungen ungefähr achtmal schneller als die Primärtumoren und doppelt so schnell wie kolorektale Lungenmetastasen {35}.

Die Blutversorgung erfolgt bei kleinen Metastasen unter einem Millimeter einzig über die Arteria hepatica. Größere Metastasen regen die Angiogenese an und werden über die Arteria hepatica und Vena portae versorgt. Im weiteren Verlauf der Metastasierung wird die Lunge und von dort aus der Gesamtorganismus befallen {4}.

1.1.1 Natürlicher Verlauf unbehandelter kolorektaler Lebermetastasen

Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen zeigen generell eine schlechte Prognose. Jene führen in einem Zeitraum zwischen fünf und 18 Monaten zum Tod. Wichtige Determinanten für die Überlebensdauer von Patienten mit unresezierten Lebermetastasen sind laut Wagner et al. die Ausdehnung der intrahepatischen Beteiligung, das Auftreten extrahepatischer Manifestationen und das Tumorwachstum. Patienten mit einer nicht-resezierten, solitären Lebermetastase weisen dabei eine längere Überlebensdauer auf als Patienten mit extrahepatischen Metastasen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem bis drei Prozent {8, 64}.

Tabelle 1 **Überleben von Patienten mit nicht resezierten, unbehandelten Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom {8}**

Studie	Patienten	Mediane ÜLZ	5- JÜR
Stearns und Brinkley (1954)	50	18	1
Bacon und Markin (1964)	110	10,6	0
Pestana et al. (1964)	353	9	3
Jaffe et al. (1968)	177	5	0
Bengmark and Hafstrom (1969)	38	5,7	0
Oxley and Ellis (1969)	112	12	1
Cady et al. (1970)	269	13	1
Abrams and Lerner (1971)	58	5,9	2
Nielson et al. (1971)	103	6,8	3
Baden and Anderson (1975)	105	10	3
Wood et al. (1976)	104	6,6	2
Wanebo et al. (1978)	125	19	0
Bengtsson et al. (1981)	155	4,5	0
Goslin et al. (1982)	125	12,5	0
Lahr et al. (1983)	175	6,1	1
Wagner et al. (1984)	252	19	2
Finan et al. (1985)	90	10,3	0
DeBrauw et al. (1989)	83	8,4	1
Palmer et al. (1989)	30	12	-
Scheele et al. (1990)	921 (unresezierbar)	6,9	0
	62 (resezierbar)	14,2	-
Stangl et al. (1994)	484	7,5	1
Rougier et al. (1995)	318	5,7	-

ÜLZ= Überlebenszeit, 5-JÜR= 5-Jahres-Überlebensrate

Anhand der in Tabelle 1 angeführten Studienergebnisse zeigt sich die Notwendigkeit einer Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom.

1.1.2 Prognostische Faktoren

Um den Nutzen einer Metastasenresektion bei Patienten mit kolorektalem Lebermetastasen zu objektivieren, war man seither darauf fokussiert, Faktoren herauszufiltern, die einen signifikanten Zusammenhang mit der Prognose der Patienten zeigen.

Hugh et al. fassten in einer Metaanalyse 15 Studien zusammen, die sich mit Faktoren beschäftigten, die das Überleben nach der Resektion beeinflussen würden. Betrachtet wurden Anzahl, Größe, Verteilung und synchrones bzw. metachrones Auftreten von Lebermetastasen, Satellitenveränderungen, sowie Lokalisation und Stadium des Primärtumors. Ferner wurden auch die Resektionsart, der Resektionsrand und der Spiegel des Carcinoembryonalen Antigens (CEA), sowie Alter und Geschlecht der Patienten untersucht {4}.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass auf jede Studie, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem betrachteten Faktor und der Prognose des Patienten fand, eine andere Studie traf, die dem widersprach.

Nordlinger et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie 1568 Patienten hinsichtlich postoperativem Überleben, sowie rezidivfreiem Überleben und subsumierten die Ergebnisse in insgesamt sieben Faktoren, die einen signifikant prognostischen Charakter aufweisen {15}.

Tabelle 2 **Prognostische Faktoren nach Nordlinger et al. {15}**

1. Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre)
2. Serosabefall durch den Primärtumor (Dukes A vs. Dukes B)
3. Lymphknotenbefall durch den Primärtumor (Dukes B vs. Dukes C)
4. Tumorfreies Intervall bis zum Auftreten von Lebermetastasen (< 2 Jahre vs. > 2 Jahre)
5. Durchmesser der größten Metastase (< 5 cm vs. > 5 cm)
6. Anzahl der Metastasen (1-3 vs. ≥ 4)
7. Resektionsrand (> 1 cm vs. < 1 cm)

Aus den prognostischen Faktoren und dem daraus ermittelten relativen Risiko für Mortalität und Rezidiv erstellten Nordlinger et al. drei Risikogruppen und die jeweiligen 2- Jahres-Überlebensraten. Ein niedriges Risiko besteht demnach bei 0 bis 2 vorhandenen Faktoren und zeigt eine 2-Jahres-Überlebensrate von 79%. Beim mittleren Risiko sind 3 bis 4 Faktoren und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 60% vorhanden. Hochrisikopatienten weisen 5 bis 7 positive Faktoren und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 43% auf {15}.

Fong et al. ermittelten aus Regressionanalysen prognostischer Faktoren von 1001 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die sich einer Resektion unterzogen haben, einen klinischen Risiko-Score. Dazu zählen fünf klinische Kriterien, die prognostische Faktoren für das Outcome von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen darstellen. Dazu zählen eine vorhandene Lymphknotenmetastasierung, ein präoperativer CEA-Wert von über 200 ng/ml, mehr als eine Lebermetastase, ein Durchmesser der größten Lebermetastase von über 5cm, sowie ein krankheitsfreies Intervall von weniger als einem Jahr nach Primärtumoroperation {54}.

Scheele et al. erfassten ebenfalls sieben begünstigende prognostische Faktoren. Dazu zählen die Abwesenheit von Satellitenveränderungen, sowie metachrones Auftreten von Lebermetastasen, ein kleiner Durchmesser der größten Metastase, ein niedriges Primärtumorstadium, eine anatomische Leberresektion, die 1980 und später durchgeführt wurde und das Fehlen von mesenterialen Lymphknotenmetastasen {16}.

Dem Stadium des Primartumors wird ebenfalls ein besonderer Stellenwert beigemessen. Patienten mit Dukes A und B, und nicht resezierten Lebermetastasen, zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 40%, wobei dies bei Patienten mit Dukes C auf 25% sank {17}. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch andere Studien {14, 18, 19}.

Besonders über die Bedeutung eines tumorfreien Resektionsrandes und die Anzahl der Lebermetastasen liegt bei anderen Autoren ein Konsens vor. Ein Resektionsrand von über einem cm ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 45% assoziiert, wohingegen ein geringerer Resektionsrand mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 23% in Verbindung gebracht wird. Ein Resektionsrand von zumindest 10 mm wird also angestrebt. Falls dies technisch allerdings nicht möglich ist, stellt es keine Kontraindikation zur Resektion dar {3}.

Prognostisch günstig ist eine Anzahl von weniger als drei Metastasen in Kombination mit einem Resektionsrand von einem cm. Die meisten Autoren sehen mehr als drei Metastasen als Kontraindikation für eine kurative Resektion an, da das Langzeit-Überleben ab einer Anzahl von vier und mehr resezierten Läsionen gering ist (5-Jahres-Überlebensrate von 17% bei >4 Metastasen) {13, 15, 17, 24}.

Dagegen berichten Scheele et al. von Patienten mit fünf und mehr Metastasen, die fünf Jahre nach Resektion rezidivfrei blieben. Limitierend wäre hierbei also nicht die Anzahl der Metastasen, sondern die technischen Möglichkeiten zur Resektion und die Gefahr eines postoperativen akuten Leberversagens {23}.

Ferner diskutierten viele Autoren über die Bedeutung des Karzinoembryonalen Antigens (CEA). Nordlinger und Jaeck berichteten von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30% bei einem präoperativen CEA-Wert <5 ng/ml und von nur 18% bei einem CEA-Wert von >30 ng/ml {15}. In einer Studie von Kemeny et al. wiesen Patienten mit einem normalen CEA-Wert von <5 ng/ml ein medianes Überleben von 23 Monaten vs. 9,2 Monaten bei erhöhtem CEA {22}. Stangls Ergebnisse demonstrierten einen signifikanten Unterschied der medianen Überlebensrate von 10,1 Monaten versus 7,3 Monaten bei CEA-Werten < bzw. > als 50 ng/ml {21}.

Der wichtigste prognostische Faktor neben dem Primärtumorstadium stellt das Ausmaß der Tumorausdehnung in der Leber dar. Finan et al. beschrieben eine Überlebensrate von 16,4 Monaten bei einer Ausdehnung von weniger als 20%. Im Gegensatz dazu steht eine Überlebensrate von nur 5,6 Monaten bei einer Tumorausdehnung von mehr als 20% {25}. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Stangl et al. mit einer Überlebenszeit von 10,8 Monaten bei einer Ausbreitung von weniger als 25% bzw. nur 5,9 Monaten bei einer Beteiligung von mehr als 25% {21}.

Im Hinblick auf Alter und Geschlecht der Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen bzw. jüngeren und betagten Patienten. Hugh et al. betonen das biologische Alter der Patienten stärker als das chronologische, zumal sich im Vergleich zwischen jungen und alten Patienten kein Unterschied in der perioperativen Morbidität und Mortalität zeigte. Bei Patienten >80 Jahre stellen die Hauptkriterien für die Indikation zur Resektion die Anästhesietauglichkeit und das postoperative Residualvolumen der Leber dar {3}.

Einen weiteren Einfluss dürften auch Faktoren wie der perioperative Blutverlust {3}, sowie Satellitenveränderung in den Metastasen haben, die ein erhöhtes Streuungspotenzial erzeugen sollen {24}. Auch p53-veränderte Zellen sollen Vorteile aufweisen, Metastasen zu produzieren. Daher findet momentan die p53-Spiegelbestimmung bei Primärtumoren und Metastasen Beachtung. Kastrinakis et al. bestimmten den p53-Genstatus bei 18 kolorektalen Tumoren und deren Lebermetastasen, der bei 8 Patienten im Primärtumor und den Metastasen, sowie bei 6 Patienten nur in den Metastasen Veränderungen zeigte {26}.

Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren wurden viele andere mögliche auf ihre prognostische Relevanz untersucht, wobei das Spektrum möglicher Risiken und prognostischer Faktoren groß ist. Um die Bedeutung einzelner Faktoren hervorzuheben und die Selektion der Patienten zu verbessern, ist die Durchführung weiterer Studien dahingehend notwendig.

1.1.3 Staging kolorektaler Lebermetastasen

Um die Behandlung der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu standardisieren und optimieren, wurden verschiedenste Staging-Systeme erstellt, wobei momentan allerdings kein einheitliches System in Gebrauch ist. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, das Ausmaß der Tumorausdehnung in der Leber, ist jedoch in allen diesen Systemen integriert {8}.

Tabelle 3 Staging- Systeme zur Klassifikation kolorektaler Lebermetastasen {8}

<p>1. <u>Fortner et al. (1984):</u> I *PHR: $\leq 50\%$ II *PHR: 55- 80 % III *PHR: $> 80\%$ A keine extrahepatische Metastasierung oder vorangegangenen Chemotherapie B Lymphknotenmetastasen vorhanden und/ oder vorangegangene Chemotherapie</p> <p>2. <u>Gennari et al. (1984):</u> H1 *PHR: $\leq 25\%$ H2 *PHR: 25- 50 % H3 *PHR: $> 50\%$ s singuläre Metastasen b bilaterale Metastasen i Infiltration benachbarter Organe oder Strukturen F Beeinträchtigung der Leberfunktion</p>

Staging:

I H is

II H 1m,b

III H 2m,b H 3s,m,b

IV A Minimale intraabdominale extrahepatische Beteiligung (laparotomisch
exploriert)

B Extrahepatische Metastasierung

3. Van de Velde et al. (1986):

P1 *PHR: 25 %

P2 *PHR: 25- 75 %

P3 *PHR: > 75 %

E gleichzeitig extrahepatische Metastasierung

S Symptome bedingt durch Lebermetastasierung

Staging:

0 Kurativ resezierte Metastasen

I P1, kein E oder S

II P2, kein E oder S

III P3, kein E oder S

IV jedes P, vorhandene E, jedes S

jedes P, jedes E, vorhandene S

*PHR= percent hepatic replacement (Leberinfiltration in %)

1.2 Präoperative Diagnostik bei kolorektalen Lebermetastasen

Eine frühe Erkennung und ein präzises Staging bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sind dahingehend entscheidend, ob eine kurative Resektion möglich ist. Voraussetzungen für eine kurative Resektion sind fehlende Hinweise auf perihepatische Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasierung, sowie ausreichende Funktionen des Residualvolumens der Leber bei gleichzeitig freiem Resektionsrand von mindestens 1 cm. Präoperativ sind daher einige bildgebende Untersuchungen notwendig. Eine Koloskopie wird zum Ausschluss eines Lokalrezidivs durchgeführt, Leberfunktionstest zur Abschätzung der postoperativen Restfunktion, sowie Thorax-Röntgen, Thorax-Computertomographie und Oberbauchsonographie zum Ausschluss von pulmonalen Metastasen und einer intraabdominellen, extrahepatischen Aussaat {3}.

Als Standard der präoperativen Diagnostik haben sich die abdominelle Sonographie und die Computertomographie mit Kontrastmittel etabliert. Der konventionelle Ultraschall wird routinemäßig aufgrund der nicht-invasiven Technik, der geringen Kosten und der breiten Verfügbarkeit angewendet. Die Evaluierungsergebnisse hinsichtlich Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität sind allerdings abhängig vom klinischen Kontext recht unterschiedlich.

Takayasu et al. verglichen in einer Studie mit 100 Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung leiden, die Sensitivität der abdominellen Sonographie in der Erfassung kleiner hepatozellulärer Karzinome mit Computertomographie und intraoperativem Ultraschall, wobei der konventionelle Ultraschall mit 92% vergleichbar hohe Ergebnisse erreichte wie CT (91% Sensitivität) und IOUS (98% Sensitivität) {27}.

In einer vergleichbaren Studie mit 161 Patienten, die diagnostizierte Lebermetastasen bei kolorektalem Primum hatten, erreichte der konventionelle Ultraschall lediglich eine Sensitivität von 34% vs 54% bei Verfahren mit CT. Auch in der Studie von Soyer et al. wurden ähnliche schlechte Ergebnisse beobachtet (33% Sensitivität), ebenso bei Machi et al. (Präzision 71%, Sensitivität 38%, Spezifität 97%). Trotz geringer Sensitivität erbringt die Untersuchung mittels Sonographie Ergebnisse mit hoher Spezifität, was für die Unterscheidung zwischen soliden Läsionen und Zysten bedeutend ist {27}.

Die Computertomographie mit Kontrastmittel besitzt eine höhere Sensitivität und eignet sich bei kleinen Läsionen mit einem Durchmesser <1,5cm besser als der konventionelle Ultraschall. Bei der Unterscheidung zwischen Hämangiomen und Metastasen ist diese allerdings limitiert, da nur 54% der Hämangiome das typische Kontrastmittel-Enhancement aufweisen und die verbliebenen 46% ein den Metastasen ähnliches Enhancement zeigen {27}.

Wenn die Entscheidung zur Resektion getroffen ist, zeigt die intraoperative Sonographie (IOUS) hervorragende Ergebnisse. Machi et al. sprechen ihr eine Präzision von 87%, eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 92% zu. Zudem hat die IOUS einen hohen Stellenwert in der Detektion kleiner Läsionen <0,5 cm und der Darstellung anatomischer Beziehungen von Tumoren zu großen Gefäßen und Gallengängen {27}.

Alternativ zur präoperativen abdominellen Sonographie kann die computertomographische Arterioportographie (CTAP) eingesetzt werden. Jenes invasive Verfahren eignet sich gut zur Identifikation von Gefäßabnormalitäten, wie einer aberranten rechten oder linken Arteria hepatica. Dies stellt eine wichtige Information für eine Resektion dar, insbesondere wenn anschließend eine regionale Chemotherapie in Betracht gezogen wird {3}. Die CTAP besitzt eine höhere Sensitivität als die Computertomographie bzw. der konventionelle Ultraschall, liefert aber auch in ca. 20% der Fälle falsch positive Ergebnisse und dadurch eine verminderte Spezifität {27}.

Die Magnetresonanztomographie erzielt zwar bessere Ergebnisse als die abdominelle Sonographie, ist aber weniger sensitiv als der intraoperative Ultraschall und die CT-Arterioportographie. So erreichte das MR mit dem Kontrastmittel Endorem in einer Untersuchung von Hagspiel et al. nur eine Sensitivität von 56%, während die IOUS eine Sensitivität von 80% besitzt. Die Überlegenheit der Magnetresonanztomographie gegenüber der Computertomographie liegt allerdings in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen vor {27}.

Dennoch ist der Stellenwert der Magnetresonanztomographie noch nicht im Einzelnen geklärt, besonders im Hinblick auf die laufenden Verbesserungen der technischen Möglichkeiten, aber auch die hohen Kosten, die eine ständige Verfügbarkeit verhindern {27}.

1.3 Therapieformen bei kolorektalen Lebermetastasen

1.3.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion stellte bislang die einzige Behandlungsmethode für Lebermetastasen dar, die 5-Jahres-Überlebensraten von 25-30% erreichte. Um eine potenziell kurative Resektion zu erreichen, ist eine Entfernung aller Metastasen mit einem Resektionsrand von mindestens einem cm notwendig, während noch genug Residualvolumen für eine normale Leberfunktion bestehen bleiben muss (Gefahr der postoperativen Leberinsuffizienz). Bei der Resektion selbst wird ein minimaler perioperativer Blutverlust angestrebt, um die postoperative Morbidität und Mortalität, sowie die Rezidivraten zu senken {3}.

Es werden grundsätzlich drei Methoden des Vascular Clampings zur Blutungskontrolle aus der Leberoberfläche verwendet. Dazu zählen die präliminäre Ligatur der Hilusgefäße bei der Hemihepatektomie, das Pringle- Manöver, sowie die totale vaskuläre Isolation der Leber. Durch das präliminäre Absetzen der Hilusgefäße mit dem Klammernahtgerät wird eine Ischiämie des versorgten Leberanteils und somit eine exakte Demarkation der Resektionslinie an der Leberoberfläche produziert, wodurch eine blutungsarme Durchtrennung ermöglicht wird. Als Pringle- Manöver wird ein zeitweises Abklemmen der Hilusgefäße im Ligamentum hepatoduodenale bezeichnet, welches sicher, effektiv und leicht durchzuführen ist, sowie den intraoperativen Blutverlust signifikant vermindert. Um die dadurch erzeugte normotherme Ischiämie zu unterbrechen und die Gefahr eines postoperativen Leberversagens zu vermindern, wird zumeist ein intermittierendes Pringle- Manöver mit kurzen Reperfusionphasen durchgeführt. Eine totale vaskuläre Isolation bezeichnet eine Aufhebung des Blutflusses im Ligamentum hepatoduodenale und eine infra- und suprahepatische Okklusion der Vena cava. Dadurch werden auch Blutungen aus den Lebervenen, v.a. bei bestehender kardialer Stauung, verhindert und es kann eine blutungsfreie Durchtrennung des Parenchyms stattfinden. Diese Methode wird allerdings nur in Ausnahmesituationen, wie beispielsweise bei tumoröser Infiltration der Vena cava oder am Zusammenfluss der Lebervenen, angewandt, da sie nicht intermittierend angelegt werden kann und zudem in 10-15% der Fälle eine hämodynamische Instabilität produziert {39}.

Eine gesunde Leber toleriert die Entfernung von 75% des Lebervolumens bzw. eine Resektion von 6 der 8 Segmente, ohne ein postoperatives Leberversagen zu erzeugen. Diese Toleranz kann bei verminderter Funktion des nicht- tumorösen Leberparenchyms eingeschränkt sein. Daher wird präoperativ eine Evaluierung der Funktion des Residualvolumens durchgeführt, die eine Bestimmung der Prothrombinzeit, des Albumins, der Leberfunktionsparameter AST, ALT, alkalische Phosphatase, γ - GT, sowie von Bilirubin und eine photometrische Leberfunktionsdiagnostik mittels Indocyaningrün inkludiert. Falls das Restvolumen zu gering sein sollte, kann in einzelnen Fällen präoperativ eine selektive portale Embolisation erfolgen, die eine Hypertrophie der verbleibenden Segmente erzeugt und eine erweiterte Resektion ermöglicht {28}.

Eine Vielzahl von unterschiedlichen chirurgischen Resektionsarten hat im Laufe der letzten Jahrzehnte die Möglichkeiten der Resektion verbessert. Die Metastasektomie bietet sich für die Entfernung von Läsionen kleiner als 3cm an, die leicht erreichbar und oberflächlich lokalisiert sind. Tiefer lokalisierte Läsionen erfordern, unabhängig von ihrer Größe, meist eine ausgedehntere Segmentresektion. Alle Lebersegmente sind theoretisch durch Uni- oder Multi-Segmentresektion resezierbar. Routinemäßig durchgeführt werden aber nur folgende:

1. Anteriore Segmentresektion IV (Lobus quadratus)
2. Segmentresektion VI
3. Anteriore Bisegmentresektion IV&V
4. Bisegmentresektion II + III (linke Lobektomie)
5. Bisegmentresektion VI + VII (posteriore Segmentresektion)

Die am häufigsten durchgeführten Resektionen schließen folgende ein: (1) die rechte Hepatektomie mit Entfernung der Segmente V, VI, VII und VIII. Bei (2) der linken Hepatektomie kommt es zur Resektion der Segmente II, III und IV. Entfernt man zusätzlich die Segmente V und VIII, wird dies erweiterte linke Hepatektomie genannt. Eine Entfernung der Segmente IV, V, VI, VII, VIII bedeutet (3) eine erweiterte rechte Hepatektomie bzw. rechte Lobektomie. Zusätzlich zu diesen ausgedehnten Leberresektionen kann eine Entfernung des Segments I erfolgen {28}.

Die Hospitalisations- Mortaliätsrate nach der Resektion von Lebermetastasen beträgt momentan <5%, wobei es gerade in den letzten beiden Jahrzehnten durch technische Fortschritte (Ultrasonic Dissectoren, Argon Beamer Koagulation, Fibrinkleber, IOUS){3} zu einem Rückgang der peri- und postoperativen Mortalität kam. In einer multizentrischen Studie der Französischen chirurgischen Gesellschaft betrug die postoperative Mortalität bei 1895 Resektionen nur 2,4% {28}. Generell variieren die Mortalitätsraten von 0- 14%, wobei die postoperativen Todesfälle durchaus mit dem Ausmaß der Leberresektion assoziiert sind {3}. So kommt es nach einer ausgedehnten Resektion deutlich häufiger (3%) zum postoperativen Tod als nach einer Metastasen- oder Segmentresektion (1,2%). Zu den häufigsten intraoperativen Ursachen zählen massiver Blutverlust und Luftembolie bei Verletzung der Vena cava oder ein Lebervene, wobei dies aufgrund der oben angeführten chirurgischen Methoden zur Blutungskontrolle extrem selten geworden ist. Postoperativ sind vorwiegend persistierende bzw. rekurrende Blutungen der Leberoberfläche, die ein postoperatives akutes Leberversagen begünstigen, Ursachen der Frühmortalität.

Allgemeine postoperative Komplikationen, wie Myokardinfarkt, kardiale Arrhythmien, Insult, nosokomiale Pneumonien und Pulmonalarterienembolie können ebenso nach einem so ausgedehnten Eingriff auftreten und zum Tod führen. Jene können allerdings durch sorgfältige präoperative Selektion hinsichtlich Allgemeinzustand und Operationstauglichkeit, sowie einer systemischen Thromboseprophylaxe verringert werden {28}.

Das postoperative Outcome nach Leberresektion ist bei 70–80% der Patienten komplikationslos {17, 18, 28}. Aufgrund der geringen Morbiditätsraten kommt es bei den meisten Patienten zu einem postoperativen Aufenthalt zwischen 12 und 15 Tagen. Die direkt mit der Resektion assoziierten Ursachen für Morbidität stellen hierbei fortschreitendes hepatozelluläres Versagen und biliäre Sklerose bis hin zu einer sklerosierenden Cholangitis, die zu einer intraabdominalen Sepsis führen kann, dar {3, 28}.

Nach vermeintlich kurativer Resektion entwickeln 60–70% der Patienten Rezidive {2}. Bei 40% finden sich jene intrahepatisch, bei 20% in der Lunge und bei weiteren 29% in verschiedenen anderen Organen. 11% weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rezidivs eine fortgeschrittene Metastasierung in Lunge und/oder Leber, sowie anderen Organen auf.

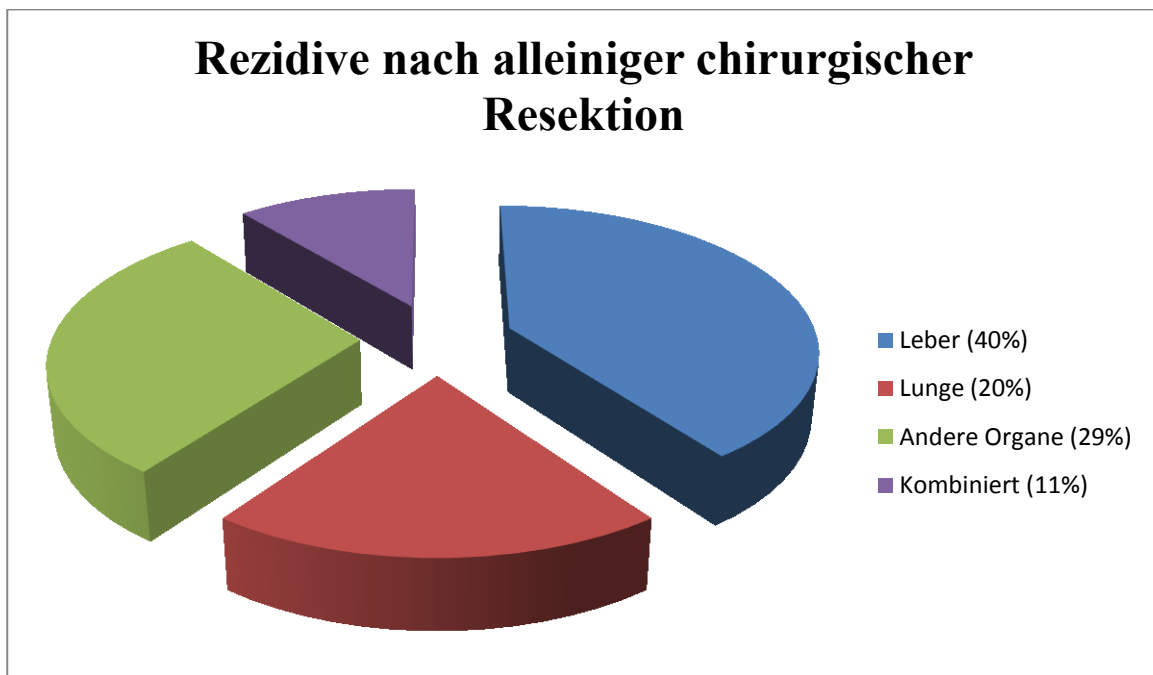


Abbildung 1 Rezidive nach alleiniger chirurgischer Resektion {2}

Hierbei stellt sich die Frage, ob diese intrahepatischen Rezidive auf okkulte Metastasen, die zum Zeitpunkt der Resektion nicht erfasst wurden, zurückzuführen sind bzw. ob jene neue Metastasen einer okkulten extrahepatischen Metastasierung darstellen. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie steht daher im Raum. Zudem sollen verschiedene systemische Behandlungsmodalitäten diskutiert werden, um eine größere Patientenzahl einer potenziell kurativen Resektion zuzuführen, da momentan nur 20–25% der Patienten primär reseziert werden können. Die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie sollte in Betracht gezogen werden, wobei zum heutigen Zeitpunkt noch kein ausreichendes Datenmaterial für eine Aussage über einen signifikanten Überlebensvorteil vorhanden ist.

1.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Das Ziel einer adjuvanten Chemotherapie ist es, etwaige vorhandene Mikrometastasen zu eliminieren, sowie das Rezidivrisiko zu senken, wobei Uneinigkeit darüber herrscht, ob eine postoperative Chemotherapie einen Überlebensvorteil erbringt. Die Basis der chemotherapeutischen Behandlung beim metastasierten kolorektalen Karzinom stellen die Antimetabolite 5-Fluoruracil (5-FU) und Fluorodeoxyuridin dar. Ihre zytotoxische Wirkung entfalten sie durch die Hemmung der Thymidylat-Synthase, die eine wichtige Rolle in der DNA-Reparatur spielt. Als primäre Angriffspunkte gelten in erster Linie Leber, Nieren, Leukozyten und die gastrointestinale Mukosa. Jene können sowohl intravenös, als auch intraarteriell als Bolus oder kontinuierliche Infusion verabreicht werden. In einer Studie des Mid Atlantic Oncology Program wurden jene beiden Verabreichungsmodalitäten miteinander verglichen, wobei die kontinuierliche Infusion von 5-FU deutlich bessere Resultate im Hinblick auf die Responderate hervorbrachte als die Infusion im Bolus. Eine bolusweise Infusion zeigte demnach Ansprechraten von 7%, während die kontinuierliche Infusion mit einer Rate von 30% deutlich besser abschnitt. Zudem kam es zu einer geringeren Anzahl von Nebenwirkungen bei der kontinuierlichen Zufuhr. Trotz der deutlichen Unterschiede in der Responderate war das Gesamtüberleben beider Gruppen nahezu vergleichbar {29}. Die Ansprechraten bei alleiniger systemischer 5-FU-basierter Chemotherapie liegen bei 5-20% und erreichen eine mediane Überlebenszeit von 6,4 bis 13,7 Monaten {2, 3, 30}. Zur Aktivitätssteigerung kommt es durch den Zusatz von Folinsäure (FA), die die Hemmung der Thymidylat-Synthase und somit den zytotoxischen Effekt von 5-FU verstärkt. Im Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Project aus dem Jahr 1992 zeigten sich bei dieser Kombination Responderaten von 23% gegenüber einer Rate von 11% bei der 5-FU-Monotherapie {30}. In neueren Therapieschemata, in denen 5-FU/FA mit Irinotecan bzw. Oxaliplatin kombiniert wird (Folfiri, Folfox), erreichten Patienten mit nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen ein medianes Überleben von bis zu 21,5 Monaten{2}.

In der EORTC-Studie von Nordlinger et al. wird zudem bei Patienten, die perioperativ (präoperativ 6 Zyklen, postoperativ 6 Zyklen) eine Chemotherapie mit FOLFOX 4 erhalten haben, von einer 3-Jahres-Überlebensrate von 35,4% und einer medianen Überlebenszeit von 18,7 Monaten berichtet, während die Patienten, die sich einer alleinigen Resektion unterzogen haben, 28,1% bzw. 11,7 Monate erreichten {32}. In den letzten Jahren wurde der Begriff des „Quality of life“ immer stärker in die Behandlungsmodalitäten integriert, der das subjektive Wohlbefinden des Patienten in der Alltagsbewältigung während der Therapie beschreibt. Ein Übersichtsartikel aus dem Jahr 2000, der 1381 Patienten mit unresektablen kolorektalen Lebermetastasen einbezieht, zeigte bei einer Kombinationstherapie mit 5-FU und FA erhöhte Responderaten, sowie gleichbleibend gute „Quality of life“ bzw. sogar Reduktion der bestehenden Symptome {33}. Die Frage, ob eine adjuvante Chemotherapie das Outcome nach Resektion verbessert, kann selbst nach sorgfältigem Literaturstudium nicht beantwortet werden, da zum Thema einer adjuvanten systemischen Chemotherapie nur wenige prospektive Studien mit geringer Patientenanzahl existieren. Jene konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Kontrollgruppen, in denen nur reseziert wurde, erbringen.

1.3.3 Regional- intraarterielle Chemotherapie

Zwar stellt die chirurgische Resektion die einzige potentiell kurative Behandlungsmodalität dar, jedoch hat zum Zeitpunkt der Diagnose der Großteil des Patientenkollektivs nicht resektable Lebermetastasen. Um die Überlebenszeit zu verlängern, sowie die Lebensqualität zu erhalten, müssen weitere Therapiemaßnahmen zum Einsatz kommen. Wie schon ausführlich diskutiert, stellt die Leber meist den ersten und auch häufigsten Ort der Metastasierung beim kolorektalen Karzinom dar. Diese Metastasen beziehen ihre Blutversorgung ab einer Größe von einem cm mehrheitlich aus der Arteria hepatica, wohingegen kleinere Metastasen, sowie das gesunde Leberparenchym vorwiegend über die Vena portae gespeist werden {4}. Wang et al. konnten zeigen, dass die Pfortader kleine Tumoren zu 16% an ihrem Blutfluss beteiligt, größere Läsionen allerdings nur zu 4%. Daher liefert die regional-arterielle Chemotherapie durch Vermeidung breiter systemischer Wirkung und Erreichen hoher regionaler Zytostatikaspiegel mit dem Fokus auf das metastatische Gewebe eine realistische Therapiealternative. Zudem soll die regional intra-arterielle Chemotherapie auch die Entstehung von Mikrometastasen um 2/3 senken {34}. Die intrahepatische Therapie kann via verschiedenen Applikationsformen verabreicht werden, entweder einem intraarteriellen Port- System oder einem perkutan applizierten Katheter, der an eine externe bzw. subkutan liegende Pumpe angeschlossen ist {34}. Bei der hepatisch intra-arteriellen Infusion (HAI) werden vorwiegend Fluoropyrimidin-basierte Cytostatika (5-FU, FUDR) verwendet.

Tabelle 4 Cytostatika zur intra-arteriellen Therapie von Lebermetastasen mit empfohlener Dosierung {35}

Cytostaticum	Therapieintervall (in Tagen)	Dosis/d
5-FU	1 d/7 d	2600 mg/m ² KOF
5-FU/FA	1 d/7 d	2000 mg/m ² KOF(500 mg/m ² KOF)
5-FU/FA	5 d/28 d	1000 mg/m ² KOF (200 mg/m ²)
5-FU	14 d/28 d	200 mg/m ² KOF
FUDR	5 d/21 d	100 mg/m ² KOF
FUDR /FS	14 d/28 d	0,2±0,3 mg/kg (15 mg)
Doxorubicin	1 d/21 d	70 mg/m ² KOF
Epi- Doxorubicin	1 d/21 d	80 mg/m ² KOF
Mitoxantron	1 d/28 d	12 mg/m ² KOF
Mitomycin C	1 d/28 d	20 mg/m ² KOF
Cisplatin	1 d/14 d	100 mg/m ² KOF

5- FU= 5- Fluoruracil, FA= Folinsäure, FUDR=Fluorodeoxyuridin, KOF= Körperoberfläche

Aufgrund seiner großen Toxizität und seines hohen First pass Effektes (Elimination zu 94-99% in der Leber) wird bei der Infusion von FUDR eine hohe regionale Konzentration gewährleistet, sowie ein hoher systemischer Wirkspiegel verhindert, sodass die Nebenwirkungen möglichst gering gehalten werden können. Die Infusion von 5-FU erreicht zwar aufgrund seines geringeren First pass Effektes höhere systemische Konzentrationen, aber verhindert so möglicherweise Entstehung bzw. Wachstum okkult extrahepatischer Metastasen. Link et al. geben daher einer Therapie mit 5-FU den Vorzug, da man zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. der Katheterimplantation eine okkulte extrahepatische Metastasierung in Betracht ziehen muss {35, 36}. Die intraarterielle Infusion von Cytostatika erzielt zudem größere Responseraten bei Tumoren, die schlechter auf eine intravenöse Gabe ansprechen. Aber auch jene Tumoren, die eine hohe Responserate bei intravenöser Chemotherapie aufweisen, ziehen aufgrund der deutlich höheren regionalen Konzentration des Chemotherapeutikums einen erhöhten Nutzen aus der Therapie {34}. Die häufigsten Nebenwirkungen der regionalen Chemotherapie inkludieren chemische Hepatitis, die in 26-79% der Fälle auftritt, sowie Hyperbilirubinämie, gastroduodenale Ulcera (30-40%) und biliäre Sklerose. In 8-35% kann es zur Entwicklung einer sklerosierenden Cholangitis kommen, die in 5% der Fälle tödlich endet {3, 34}. Weiters kann es zu technischen Komplikationen, wie Katheterbruch, -verschluß und -dislokation, sowie zu einer Thrombose der Arteria hepatica kommen {35}. Durch eine umfangreiche Skelettierung der Arteria hepatica proximal und distal der Einmündung des Katheters kann eine unbeabsichtigte Mitperfusion der den Magen und das Duodenum versorgenden Gefäße vermieden und somit die Gefahr eines Magen- bzw. Duodenalulkus vermindert werden {35}. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind die Kontraindikationen für die regional intraarterielle Chemotherapie ganz klar definiert.

Tabelle 5 Kontraindikation für den Einsatz einer regional intra- arteriellen Chemotherapie {34}

- Karnofsky Index < 60
- Nachgewiesenen extrahepatische Metastasierung
- Ausgedehnte Leberinfiltration >75%
- Portale Hypertension, Ikterus, Aszites
- Beeinträchtigte Lebermetabolisation (Serum- Albumin <2,5 g%)
- Hoher Serum- Bilirubin- Spiegel (>4mg %)
- Mangelernährung
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- Nierenversagen (Serum-Kreatinin- Spiegel >2mg %)
- Aktive Infektion
- Komplexe Anatomie der A. hepatica
- Niedrige Compliance
- Vorgegangene Medikamentenallergie

Hugh et al. berichten sowohl von einer Reduktion der Toxizität der Cytostatika, als auch von einer verbesserten Responserate durch Beigabe von Dexamethason, wobei die genauen Mechanismen noch unklar sind {3}. Grundsätzlich findet die regionale Chemotherapie ihr primäres Setting im adjuvanten und palliativen Bereich, jedoch kann sie auch im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung zum Downstaging und einer nachfolgenden Resektion stattfinden. Elias et al. behandelten 14 Patienten mit nicht resektablen, kolorektalen Lebermetastasen mit mindestens sechs Zyklen intraarterieller Chemotherapie mittels 5-FU und Epirubicin bzw. Mitomycin C, wobei dadurch bei neun Patienten ein Downstaging auf ein resektables Stadium erfolgte und eine Resektion durchgeführt werden konnte. Dabei zeigte sich allerdings, dass dies nach einer regional intraarteriellen Chemotherapie aufgrund des gestauten und spröden Leberparenchyms technisch deutlich schwieriger ist {3}.

Neben den morphologischen Veränderungen kann es auch zu einer Beeinträchtigung der Funktion kommen. Um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden, empfehlen Elias et al. die präoperative Bestimmung der Indocyaningrün- Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) durchzuführen. Indocyaningrün besitzt eine hohe Bindungsrate an die Plasmaproteine und erlaubt dadurch die Messung der Leber- und Splanchnikusperfusion. Die Resultate können mittels des therapeutischen Protokolls von Makucchi et al. evaluiert werden {2}.

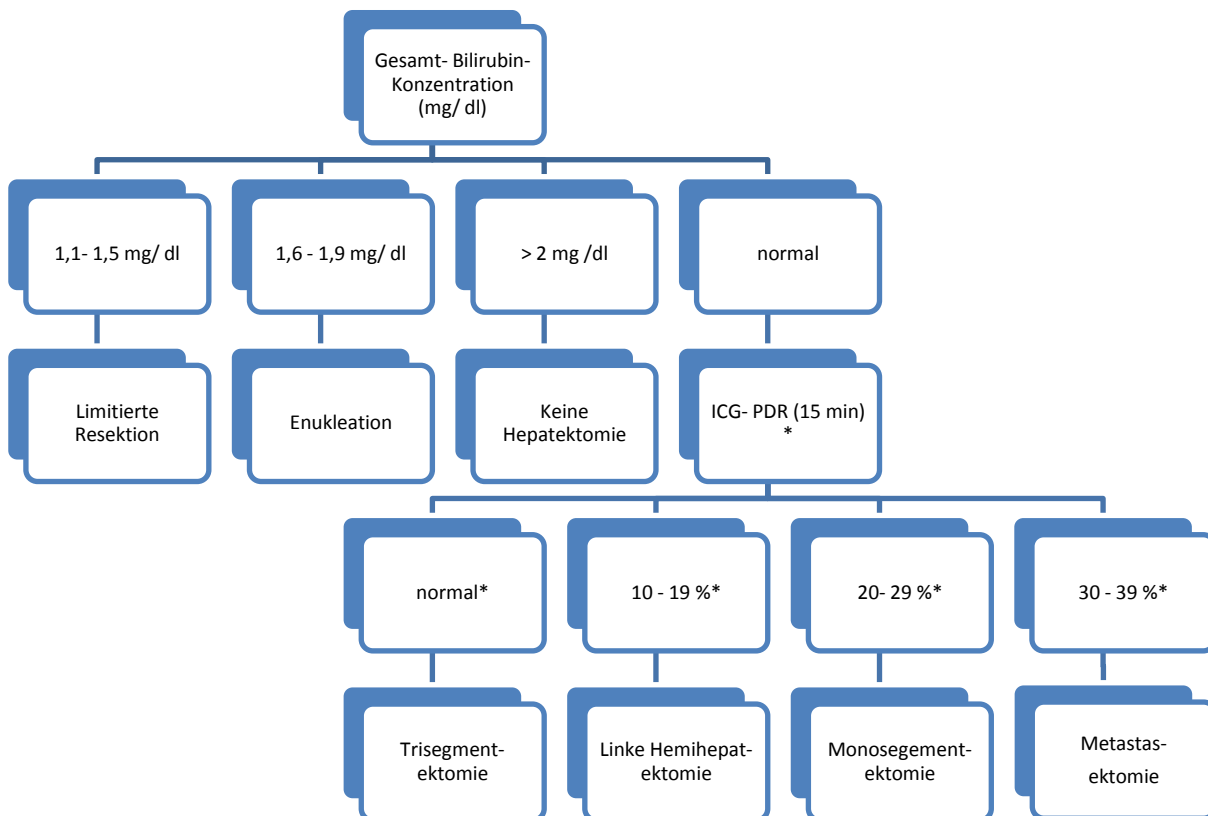


Abbildung 2 Interpretation der ICG-PDR-Resultate bei Patienten nach neoadjuvanter, intraarterieller Chemotherapie (* Die ICG-Resultate bezeichnen den Prozentanteil der initialen Plasmakonzentration 15 min nach der ICG-Bolusinjektion) {2}

Im Allgemeinen liegt die Ansprechrate der regionalen intraarteriellen Chemotherapie von Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen zwischen 42 und 62%, wobei jene um beinahe das Dreifache höher ist als bei der intravenösen Chemotherapie {34}. Hugh et al. heben den Stellenwert der hepatischen arteriellen Chemotherapie (HAI), besonders bei kleinen Lebermetastasen, hervor und berichten von generell höheren Responderaten als bei der systemischen Therapie. Jene geben aber gleichzeitig zu bedenken, dass keine Studien einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der systemischen Chemotherapie dokumentieren konnten. Lygidakis et al. berichten von einer deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens auf 20 Monate in der Gruppe der Patienten, die eine intraarterielle Chemo- und Immuntherapie mittels Lipiodol, Mitomycin C, Epirubicin, sowie 5-FU/FA erhielten, wobei die Fallzahl mit 40 Patienten (20 Patienten in der Gruppe, die eine intrarterielle Therapie erhielten, sowie 20 Patienten, die eine systemische Chemotherapie bekamen) recht gering und die Follow up - Periode sehr kurz angelegt waren {3}. In eine Studie von Tsuij et al. wird von einem signifikanten 3-Jahres-Überlebensvorteil in jener Gruppe, die eine adjuvante, intraarterielle Hochdosis-5-FU-Therapie erhalten haben, gesprochen. Jedoch liegt auch hier eine niedrige Fallzahl vor {3}. Allen-Mersh et al. ermittelten in einer Phase III- Studie mediane Überlebenszeiten von 13,4 Monaten bei Patienten, die eine palliative intraarterielle Chemotherapie bekamen, vs. 7,5 Monaten in der Kontrollgruppe, die eine intravenöse Chemotherapie erhielt {31}.

Besonders betont wurde hierbei aber der Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität, der durch die regionale intraarterielle Therapie geleistet wurde {3, 34}.

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von Studien, die die regionale intraarterielle mit der systemischen Chemotherapie hinsichtlich Ansprechrate und medianem Überleben vergleicht (Tab. 6).

Tabelle 6 Resultate randomisierter Phase III-Studien im Vergleich von systemischer mit regionaler Chemotherapie bei nicht resektablen Lebermetastasen {36}

Autor	Jahr	Therapieschema	Patienten	Response CR&PR (in %)	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Chang	1987	FUDR i.a.	32	62	17
		FUDR i.v.	32	17	12
Grage	1979	FUDR i.a., dann i.v.	31	34	10
		FUDR i.v.	30	23	13
Hohn	1989	FUDR i.a.	50	42	17
		FUDR i.v.	65	10	16
Martin	1990	FUDR i.a.	31	48	12,6
		5-FU i.v.	29	21	10,5
Kemeny	1987	5- FU i.a.	45	50	17
		FUDR i.v.	48	20	12
Safi	1989	FUDR i.a.	25	56	21
		FUDR i.v.+i.a.	25	64	14
Rougier	1992	FUDR i.a.	82	9	15
		FUDR iv od. s.Th.	84	-	11
Allen-Mersh	1994	FUDR i.a.	51	-	13,5
		FUDR i.v. od. s. Th.	49	43	7,5
Lorenz	1999	FUDR i.a.	54	45	12,7
		5-FU/FA i.a.	Beide Arme:	20	19,7
		5- FU-FA i.v.	114		17,6

CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, i.a.= intraarteriell, i.v.= intravenös, s. TH.= symptomatische Therapie, FUDR= Fluorodeoxyuridin, 5-FU=Fluoruracil, FA= Folinsäure

Daraus ist abzuleiten, dass die Responseraten der regionalen Behandlung, wie schon zuvor erwähnt, deutlich höher liegen, als jene der intravenösen Chemotherapie. In keiner der Studien konnte jedoch ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden. Im Hinblick auf die technischen Herausforderungen der intraarteriellen Therapie, sowie auch auf Morbidität, Lebensqualität und Kosten muss die Entscheidung für eine regionale Chemotherapie sehr genau abgewogen werden.

1.3.4 Kombination von intraarterieller und systemischer Therapie

Das Hauptproblem einer auf die Leber beschränkten regionalen Therapie stellt die frühzeitige extrahepatische Metastasierung dar, die bei 40-70% der Patienten auftritt. Die Kombination von regionaler mit systemischer Therapie erscheint aus dieser Sicht sinnvoll. Kemeny et al. verabreichten eine Kombination von FUDR und Dexamethason i.a. und 5-FU/FA i.v., welche das mediane rezidivfreie Überleben auf 23 Monate erhöhte und auch die Anzahl der intrahepatischen Rezidive senkte. Eine multizentrische Studie mit der Kombination von FUDR i.a. und systemischer Infusion von 5-FU über die ersten drei Tage konnte keine Reduktion des Auftretens extrahepatischer Metastasen feststellen. Auch die Zeit bis zur Entwicklung der extrahepatischen Manifestationen, die in beiden Gruppen 13 Monate betrug, wurde durch die Kombinationstherapie nicht beeinflusst {35}.

1.3.5 Neoadjuvante Chemotherapie

Da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lediglich 20-25% der Patienten resezierbare Lebermetastasen aufweisen, gewinnen neoadjuvante Therapiestrategien immer mehr an Bedeutung. Es gibt allerdings nur einige wenige nicht-randomisierte Studien und Fallberichte, die sich mit dem Downstaging durch cytostatische Behandlung auseinandersetzen. Fowler et al. beschreiben eine Gruppe von 11 Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit 5-FU und FA bzw. N-Phosphonacetyl-L-Aspartat über 8 Monate erhielten. Alle Patienten wurden einer potentiell kurativen Resektion zugeführt, wobei bei vier Patienten keine R0-Resektion möglich war. Drei von 11 Patienten waren nach 15, 18 und 31 Monaten nach Resektion rezidivfrei {2}. In einer Studie von Bismuth et al. wird von 53 Patienten mit primär nicht resezierbaren Lebermetastasen berichtet, die nach einer achtmonatigen neoadjuvanten systemischen Chemotherapie mit einer Kombination aus 5-FU/FA und Oxaliplatin (Folfox) einer chirurgischen Resektion mit kurativem Ansatz zugeführt werden konnten. Um die Resektionsraten erhöhen zu können, wurde zusätzlich zur systemischen Therapie bei fünf Patienten eine Portalvenenembolisation durchgeführt, sowie bei fünf Patienten eine zweizeitige Hepatektomie und Resektion von pulmonalen Metastasen bei zehn Patienten. Die 3-Jahres-Überlebensrate von 55%, sowie die 5-Jahres-Überlebensrate von 40% sind wohl eher dieser aggressiven Behandlungspolitik zu verdanken, als dass sie die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Behandlung beweisen {2}.

1.3.6 Portalvenen- Chemotherapie

Da die Tumorzellen eines kolorektalen Karzinoms im Rahmen der metastatischen Kaskade zuerst ins Venengeflecht der Pfortader eindringen und von dort aus die hämatogene Absiedelung beginnt, bietet sich die Verabreichung von Cytostatika in die Vena portae neben der regionalen intraarteriellen Chemotherapie in die A. hepatica als eine alternative Therapieoption an. Eine der ersten Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigte, wurde 1985 von Taylor et al. durchgeführt. Dabei erhielten die Patienten nach Resektion des kolorektalen Primärtumors eine adjuvante intraportale Chemotherapie, die einen deutlichen Überlebensvorteil jener Patienten erbrachte. Dieser dürfte möglicherweise auch auf einen systemischen Begleitspiegel durch die Therapie zurückzuführen sein {2}. Zwei weitere Studien beschrieben Mitte der neunziger Jahre einen Überlebensvorteil, der mit der Portalvenen-Chemotherapie assoziiert ist. Allerdings kam es in beiden Studien zu einer generellen Abnahme der Rezidive, nicht nur der intrahepatischen, was auf die systemischen Wirkungsspiegel von 5-FU zurückgeführt wurde. Zudem besitzen alle oben angeführten Studien primärprophylaktischen Charakter und wurden vor Detektion von Lebermetastasen durchgeführt {3}. In einer Studie von Hugh et al. wird der intraportalen Chemotherapie keine größere Bedeutung als der systemischen Therapie zugemessen und sollte der alleinigen Behandlung von Mikrometastasen nach Resektion des kolorektalen Primärtumors dienen {3}.

Nur wenige Studien beschäftigten sich mit der intraportalen Chemotherapie nach kurativer Resektion. Takano et al. verglichen jene mit der systemischen, sowie der intraarteriellen Chemotherapie hinsichtlich Rezidivrate, konnten aber keinen Vorteil der Portalvenen-Chemotherapie feststellen. Eine weitere japanische Studie berichtet zwar von einer verbesserten 1-Jahres-Überlebensrate bei adjuvanter intraportaler Chemotherapie mit 5-FU und Lipiodol-Aclarubicin, die aber zwei, sowie drei Jahre nach der Resektion nicht mehr objektivierbar war. Weiters waren die Rezidivraten beider Gruppen annähernd gleich, weshalb jener geringe Effekt eher auf die systemische Wirkung von 5-FU zurückgeführt wurde, als auf die Verabreichung der Cytostatika über die Pfortader {2}.

Diese eher enttäuschenden Ergebnisse führten dazu, dass sich die Portalvenen- Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen weder im adjuvanten noch im palliativen Gebrauch etablieren konnte.

1.3.7 Kryotherapie und andere lokal ablative Maßnahmen

Lokal ablative Maßnahmen finden ihr Einsatzgebiet nicht im kurativen Bereich, sondern bei Patienten mit nicht resezierbaren intrahepatischen Metastasen. Diese Methoden zielen auf die Destruktion von tumorösen Lebergewebe durch Einwirken massiver Kälte, Hitze oder chemischer Substanzen. In der folgenden Tabelle werden die Typen der ablativen Therapie illustriert, die bei der Therapie nicht resezierbarer Lebertumore zur Anwendung kommen.

Tabelle 7 Typen lokal ablativer Therapiemaßnahmen {40}

- Kryotherapie
- Hyperthermie
 - Mittels Elektrokauterisierung
 - Mittels Laser
 - Mittels Radiofrequenz
- Perkutane Ethanolinjektion

Diese Behandlungsmethoden sind mit geringer Destruktion von gesundem Leberparenchym verbunden, wodurch sie sich besonders gut bei der Behandlung des primären hepatozellulären Karzinom und gleichzeitiger Leberzirrhose, sowie bei tumoröser Leberinfiltration mit einem nur geringen Anteil gesunden Residualvolumens anbieten.

Bei der Kryotherapie wird mithilfe einer Sonde während einer Laparotomie flüssiger Stickstoff in die Lebermetastasen eingebracht, wodurch eine Verklumpung des Tumors unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes entsteht. Zur Lokalisation und Identifikation der Metastasen, sowie zum Monitoring des Einfrierprozesses wird eine intraoperative Ultraschalluntersuchung herangezogen. Der große Vorteil der Kryotherapie besteht darin, dass nur ein limitierter Anteil gesunden Parenchyms zerstört wird {3}. Indiziert ist diese Therapie bei Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren, entweder durch eine ungünstige anatomische Lokalisation oder durch eine bilobuläre Infiltration. Gleichzeitig sollte der Patient in gutem Allgemeinzustand, insbesondere guter Lungen- und Nierenfunktion, sowie Anästhesie-tauglich sein. Eine extrahepatische Metastasierung stellt ebenso wie multiple, größere Läsionen (>5 Stück, >10 mm), sowie eine Nähe zu größeren Blutgefäßen eine Kontraindikation dar. Zum Einbringen des flüssigen Stickstoffs können 5- und 10 mm Sonden verwendet werden, wobei erstere einen Eisklumpen von 3cm Durchmesser und die größere einen von 6cm Durchmesser produziert. Grundsätzlich werden zwei Zyklen dieses Einfrierprozesses durchgeführt, um eine adäquate Tumorzerstörung herbeizuführen. Eine höhere Anzahl an Zyklen ist mit einer höheren Zahl postoperativer Thrombozytopenien verbunden. Die Mortalitätsrate der Kryoablation liegt zwischen 0 und 5%. Diese korreliert mit dem Ausmaß der Therapie {40}.

Ein aggressives Vorgehen bei größeren, zentral bzw. in unmittelbarer Nähe von größeren Blutgefäßen gelegenen Läsionen birgt die Gefahr eines postoperativen Leberversagens oder auch einer unkontrollierbaren Koagulopathie, die bis hin zu einem Multiorganversagen führen kann. Dies wird unter dem Begriff des „Kryoschock“-Phänomens zusammengefasst. Weitere Komplikationen sind Gallengangsverletzungen mit Ausbildung von Gallengangsfisteln, Verletzungen von Nachbarorganen, Blutungen, Hypothermie, Myoglobinurie, Fieber, sowie die Ausbildung von Leberabszessen. Durch eine sorgfältige Patientenselektion und ein gemäßigtes Vorgehen können jene aber deutlich vermindert werden {3}. Morris et al. berichten von einer medianen Überlebenszeit von 800 Tagen in einer Gruppe von 92 Patienten, die mittels Kryotherapie behandelt wurden, wobei 75% innerhalb von sechs Monaten ein intrahepatisches Rezidiv entwickelten. In einer Studie von Onik et al. wiesen von 57 Patienten 27% ein krankheitsfreies Intervall von 21 Monaten auf. Pretekes et al. untersuchten die Effizienz einer Kombination von Kryotherapie und einer regionalen intraarteriellen Chemotherapie in die Arteria hepatica in einer Gruppe von 38 Patienten. Dabei zeigte sich eine deutliche Verlängerung der 2-Jahres-Überlebensrate von 12,5% (ohne gleichzeitige Chemotherapie) auf 21%, obwohl jene statistisch nicht signifikant war {40}.

Kryotherapie ist also eine plausible Therapiealternative ohne kurativen Ansatz bei Patienten mit nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen, sofern sie einem gut selektierten Patientenkollektiv vorbehalten bleibt.

Eine Erwähnung finden sollten auch noch die perkutane Ethanolinjektion, die Hypothermie, sowie die Radiofrequenzablation. Die perkutane Ethanolinjektion wird Ultraschall- bzw. CT- gesteuert in die Läsionen injiziert, bewirkt allerdings nur eine partielle Tumorzerstörung und ist mit hohen Rezidivraten verbunden. Verschiedene Hyperthermieverfahren mittels Elektrokauterisierung und Laser, sowie die Radiofrequenzablation können durch Einwirkung extremer Hitze zur Nekrose von Tumorgewebe führen. Auch hier sind die Responseraten eher gering {40}.

Da Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen generell eine schlechte Prognose besitzen, können lokal ablative Therapien alternative Behandlungsstrategien darstellen, wobei diese zwei große Vorteile bieten: zum Ersten eine fokale Behandlung der Metastasen und zweitens eine Schonung gesunden Lebergewebes. In der folgenden Tabelle werden die ablativen Therapiemodalitäten hinsichtlich Kosten, Präzision der Behandlung und Läsionen, die behandelt werden können, verglichen.

Tabelle 8 Vergleich verschiedener lokal ablativer Therapien {40}

Parameter	Kryotherapie	Laser-Hyperthermie	Perkutane Etahnolinjektion
Anästhesie	Allgemeinanästhesie	Allgemein-/ Lokalanästhesie	Lokalanästhesie
Kosten der Geräte	Moderat	Hoch	Niedrig
Beschwerden nach der Behandlung	Hoch	Moderat	Moderat
Schwierigkeit der Behandlung	Moderat	Moderat	Einfach
Schwierigkeit einer weiteren Behandlung	Schwer	Schwer	Einfach
Personal	Chirurg	Chirurg/ Radiologe	Radiologe
Präzision der Behandlung	Hoch	Moderat	Niedrig
Größe der behandelbaren Läsionen	Groß	Moderat	Klein

1.3.8 Der Einsatz von Biologicals beim metastasierten kolorektalen Karzinom

In den letzten Jahren wurden monoklonale Antikörper vermehrt in die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms integriert. Diese Antikörper sind gegen Wachstumsfaktoren gerichtet, die unter physiologischen Bedingungen Wachstum und Funktion von Körperzellen regulieren. Durch die Bindung von Wachstumsfaktoren an Rezeptormoleküle kommt es zur Aktivierung von Tyrosinkinase, die wiederum intrazelluläre Signalwege und dadurch verschiedene Zellfunktionen beeinflusst. Kommt es zu Fehlsteuerungen, so trägt dies maßgeblich zum Wachstum der Tumorzellen und zur Metastasierung bei {43}. Die Hemmung dieser Wachstumsfaktoren stellt also einen relativ neuen Ansatz in der Tumorthherapie dar. Für die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen stehen die in Tabelle 9 dargestellten monoklonalen Antikörper zur Verfügung.

Tabelle 9 Monoklonale Antikörper zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Antikörper	
Cetuximab (©Erbitux)	= chimere monoklonaler Antikörper Inhibitor von EGFR
Panitumumab (©Vectibix)	= voll humaner monoklonaler Antikörper Inhibitor von EGFR
Bevacizumab (©Avastin)	= humanisierter monoklonaler Antikörper Angiogenese- Inhibitor, gegen VEGF gerichtet

An der Oberfläche von 80-90% aller kolorektalen Tumorzellen wird der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) verstärkt exprimiert. Durch Bindung an den EGF-Rezeptor kommt es zur Unterbrechung der Signalkaskade und eine Tumorkontrolle kann erreicht werden. Bevacizumab bindet sich an den VEGF-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor), verhindert so eine Stimulation durch den Wachstumsfaktor und bewirkt eine Hemmung der für die Metastasierung notwendigen Angiogenese {44}.

Die monoklonalen Antikörper kommen in Kombination mit einem Chemotherapie- Regime in der First- und Second-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zum Einsatz und können die Wirksamkeit der Chemotherapie verstärken {43}.

Hurwitz et al. berichteten bei einer zusätzlichen Verabreichung von Bevacizumab zu einer bolusweisen 5- FU- Infusion von einer Verlängerung des medianen Überlebens auf 20,3 Monate versus 15,6 Monate ohne Zugabe von Bevacizumab. Zusätzlich verlängerte sich das progressionsfreie Überleben von 6,2 Monate auf 10,6 Monate {44}.

Eine Studie der Gono-Gruppe zeigte, dass durch die Kombination von Bevacizumab und Folfox keine Erhöhung der chemotherapeutischen Toxizität erfolgt. Zudem wurden absolute Responderaten von 25% und eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit dokumentiert {44}.

Die zusätzliche Verabreichung von EGFR- Hemmern zur cytostatischen Behandlung zeigte in verschiedenen Studien, dass eine Erhöhung der Responderate um 10-15% möglich ist {44, 45}.

In der Crystal- Studie wurde durch die kombinierte Therapie von Cetuximab und Folfiri eine Erhöhung des progressionsfreien Überlebens auf 8,9 Monate versus 8 Monate ohne Verabreichung des monoklonalen Antikörpers gezeigt, sowie eine Erhöhung der Ansprechrates von 38,7% auf 46,9% {45}.

Aus diesen Ergebnissen kann man auf das große Potenzial einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern schließen, jedoch ist noch nicht klar, ob diese momentan im multimodalen Behandlungskonzept optimal eingesetzt werden. Weitere Studien sind nötig, um darüber Aussagen machen zu können.

1.3.9 Re- Resektion

Nach einer primär kurativen Resektion entwickeln zwischen 20 und 30% der Patienten intrahepatische Rezidive, wobei 10-15% von diesen Kandidaten für eine wiederholte Resektion darstellen {37}. Aufgrund technischer Fortschritte in den letzten beiden Jahrzehnten sind wiederholte Resektionen von Lebermetastasen ohne Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten möglich. Zudem kann eine solche chirurgische Behandlung mit einem potentiell kurativen Ansatz erfolgen. Indikationen für eine weitere Operation sind dabei technisch resezierbare Lebermetastasen, die Möglichkeit zu einem radikalen onkologischen Vorgehen, sowie die Abwesenheit einer extrahepatischen Metastasierung. In einer Studie von Adam et al. zeigte sich bei Re-Resektionen an 64 Patienten mit intrahepatischen Rezidiven eine Morbidität von 20%, die mit jener nach der primären Resektion vergleichbar war. Zwar kam es während der zweiten Resektion aufgrund der Vernarbung des Leberparenchyms und der Verwachsungen zu einem höheren perioperativen Blutverlust, der allerdings statistisch nicht signifikant wurde. Die 3-,5- und 7-Jahres- Überlebensrate lag bei 60%, 41%, sowie 34% {38}. Muratore et al. berichten von einer Morbidität von 19% nach Re-Resektion bei 29 Patienten mit intrahepatischen Rezidiven. In keinem der Fälle kam es zu einem postoperativen Leberversagen. Trotz der erhöhten technischen Schwierigkeiten sollte eine zweite radikale Resektion in Betracht gezogen werden, da dies die einzige Aussicht auf ein Langzeit- Überleben darstellt. Die Resektionsart spielt dabei keine Rolle, sofern ein histologisch freier Resektionsrand gegeben ist {37}.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Wie oben ausgeführt, ist der Einsatz einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen aufgrund mangelnder Datenlage zurzeit recht kontrovers. Die EORTC- Studie von Nordlinger et al. aus dem Jahr 2008 berichtete zwar von einer Verlängerung der Überlebenszeit und des rezidivfreien Intervalls bei perioperativer Chemotherapie mit Folfox 4, aber diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Zur Entscheidung für eine cytostatische Therapie führen oft prognostisch ungünstige Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für rasche Metastasierung widerspiegeln: dazu zählen ein erhöhtes Patientenalter, Serosa- und Lymphknotenbefall durch den Primärtumor, synchrones Auftreten von Lebermetastasen, sowie große, multiple Herde in der Leber. Treten eine oder mehrere jener Faktoren auf, ist es durchaus ratsam, schon primär resezierbare Lebermetastasen einer neoadjuvanten Chemotherapie zuzuführen, um ein Downstaging zu erreichen, sowie das Resektionsareal zu verkleinern. Dabei müssen aber auch die erhöhten Komplikationsraten beachtet werden, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit sich bringt. Sowohl durch die systemische, als auch durch die regionale Infusion von Cytostatika kommt es zur Veränderung des Leberparenchyms, das zunehmend spröde und vulnerabel wird.

Besonders die Infusion von Oxaliplatin kann Gallengänge und Sinusoide schädigen und die Gefahr eines postoperativen Leberversagens erhöhen {51}.

An der Klinischen Abteilung für Allgemein Chirurgie der Universitätsklinik Graz wurden in den Jahren zwischen 1991 und 2008 an 260 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen Leberresektionen durchgeführt. Davon erhielten 198 Personen zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie oder wurden neoadjuvant bzw. palliativ mit Cytostatika behandelt. In dieser Arbeit sollen retrospektiv in einem unselektionierten Patientengut die Vorteile einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf die beiden primären Endpunkte, die mediane Überlebenszeit und die rezidivfreie mediane Überlebenszeit, mit jenen, die nur eine Resektion bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhalten haben, verglichen werden. Im sekundären Endpunkt wird vorwiegend auf die Komplikationsrate eingegangen, insbesondere jene der neoadjuvanten Chemotherapie. Gesondert betrachtet wurden zudem die angewandten chemotherapeutischen Schemata.

Anhand der in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse wird im vierten Kapitel diskutiert, von welcher Therapiemodalität, der alleinigen Resektion oder der Resektion mit Chemotherapie, die an der Grazer Universitätsklinik behandelten Patienten hinsichtlich oben genannter Parameter am meisten profitierten bzw. welche generellen Aussagen über die Therapie kolorektaler Lebermetastasen möglich sind.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurde Datenmaterial von 260 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die sich im Zeitraum von 1991 bis 2008 eine Leberresektion an der Grazer Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie bzw. eine Resektion und eine Chemotherapie unterzogen haben, retrospektiv analysiert. Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um eine unselektionierte Gruppe, die unabhängig von Alter, Geschlecht und Tumorstadium retrospektiv analysiert wurde. Das Datenmaterial stammte aus der Leberdatenbank der Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Graz. Jene wurde im Programm Filemaker pro erstellt. Die Datenerfassung erfolgte anhand der im Anhang aufgeführten Dateneingabemaske. Die Datenrecherche erfolgte über Open Medocs®, dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz, das alle Befunde von dort behandelten Patienten speichert und verwaltet.

Es erfolgte eine gesonderte Betrachtung folgender Gruppen hinsichtlich Patientencharakteristika und Charakteristika der Lebermetastasierung:

1. Patienten, die mittels Leberresektion behandelt wurden und bezüglich der Lebermetastasierung keine Chemotherapie erhalten haben
2. Patienten, die zur Therapie der Lebermetastasen eine Resektion, sowie eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben
3. Patienten, die bezüglich der Lebermetastasen palliativ chemotherapeutisch behandelt wurden

Zudem wurden die unterschiedlichen chemotherapeutischen Schemata (5-FU/ Folinsäure, Folfox und Folfiri als Monotherapie bzw. in Kombination mit Antikörpern, sowie unterschiedliche andere Chemo- und/oder Immuntherapien) betrachtet.

Die Auswertung und die statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® und dem Statistikprogramm SPSS Version 17®.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte nach der Kaplan-Meier- Methode, wobei die Überlebenszeit von der jeweiligen Leberoperation bis zum Tod oder der letzten Beobachtung des Patienten berechnet wurde. Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit von Teilkollektiven wurden mittels Log-Rang-Test ermittelt, wobei eine Signifikanz bei einem p -Wert $<0,05$ angenommen wurde.

Für die Analysen der Geschlechterverteilung, der Verteilungsmuster der Lebermetastasen, sowie der Anzahl der Leberresektionen wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher, herangezogen. Auch hier wurden p -Werte $<0,05$ als statistisch signifikant definiert.

Für die Analyse der Altersverteilung wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

Zur multivariaten Auswertung wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt (Primärtumorverteilung, Anzahl der Lebermetastasen, Anzahl resezierter Segmente, präoperative CEA- Werte und R-Status).

2.2 Patientenkollektiv

In der Zeit von 1991 bis 2008 wurden 295 Leberresektionen bei 260 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt. Davon erhielten 62 Patienten eine alleinige Resektion. Weitere 29 Patienten unterzogen sich einer adjuvanten Chemotherapie nach der Primärtumoroperation, bevor eine Leberresektion durchgeführt wurde. Diesen gegenüber stehen 169 Patienten, die eine zusätzliche chemotherapeutische Behandlung vor/nach Leberresektion erhielten. Insgesamt wurden also 65% des Patientenkollektivs chemotherapiert und operiert (siehe Tab.10 und Abb. 3).

Tabelle 10 **Behandlungsformen im Patientenkollektiv**

Behandlung	Anzahl der Patienten
Resektion	62 (24,62%)
Adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	29 (10,38%)
CTX	169 (65,00%)
Gesamt	260 (100%)

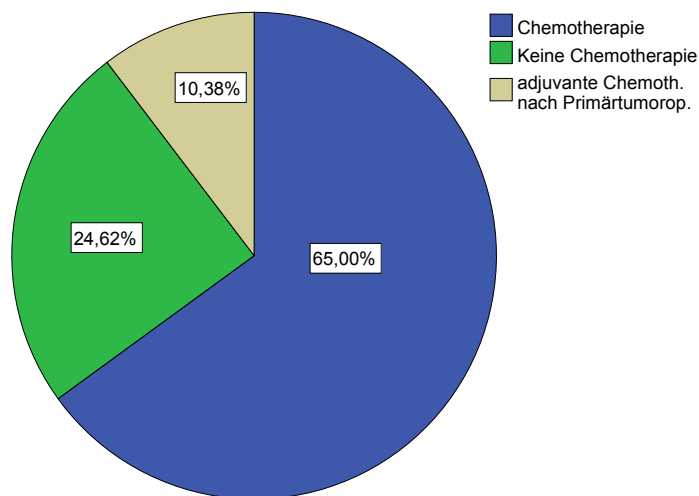


Abbildung 3 **Verteilung der unterschiedlichen Behandlungsformen**

Der Begriff einer neoadjuvanten Chemotherapie bezeichnet eine Behandlung, die vor der geplanten operativen Sanierung einer Tumorerkrankung verabreicht wird. Das Ziel der neoadjuvanten Therapie bei kolorektalen Lebermetastasen ist es, diese zu verkleinern und so eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen bzw. sie überhaupt in eine operable Situation zu bringen. 35 Patienten aus dem Gesamtkollektiv erhielten eine solche neoadjuvante Chemotherapie.

Mit „adjuvanter Chemotherapie“ wird die Zerstörung verbleibender Tumorzellen nach operativer Entfernung der kolorektalen Lebermetastasen bezeichnet. Bei 77 Patienten aus dem gesamten Kollektiv wurde eine adjuvante systemische Chemotherapie durchgeführt.

Eine palliative Chemotherapie zielt von vornherein nicht auf eine Heilung ab, sondern soll tumorbedingte Symptome verzögern bzw. lindern. 57 Patienten aus dem beobachteten Kollektiv wurden palliativ chemotherapiert.

In der nachfolgenden Tabelle 11 und der grafischen Darstellung (Abb. 4) ist die Verteilung der Patienten auf die oben genannten unterschiedlichen chemotherapeutischen Regime ersichtlich.

Tabelle 11 Unterschiedliche chemotherapeutische Regime im Patientenkollektiv

Behandlung	Anzahl der Patienten
Neoadjuvante CTX	35 (20,71%)
Adjuvante CTX	77 (45,56%)
Palliative CTX	57 (33,73%)
Gesamt	169 (100%)

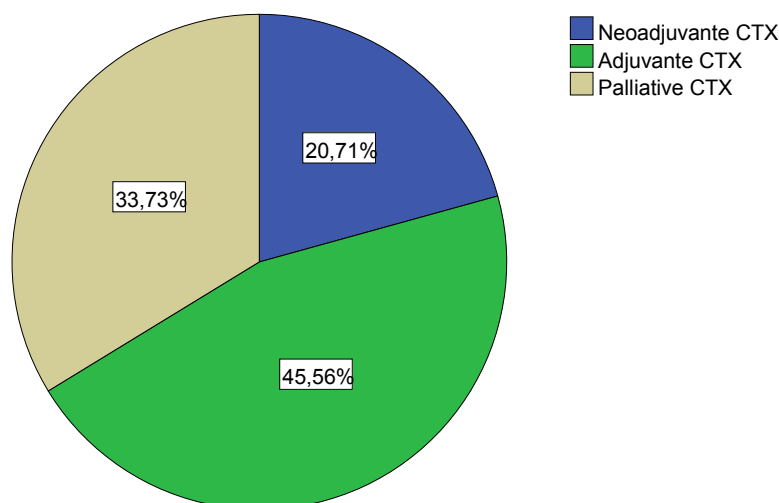


Abbildung 4 Verteilung der chemotherapeutischen Regime

2.3 Patientencharakteristika

2.3.1 Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten

Das Alter zum Zeitpunkt der Leberoperation lag zwischen 30 und 84 Jahren, im Median bei 64 Lebensjahren (siehe Tab. 12).

Die Patienten, die zusätzlich chemotherapeutisch behandelt wurden, waren durchschnittlich um 2,02 Jahre älter als jene, die nur operiert bzw. eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation und eine Resektion erhielten. Jener Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,075).

Zudem waren die adjuvant behandelten Patienten im Mittel um 1,65 Jahre jünger als jene, die neoadjuvant therapiert wurden. Auch hier konnte mit einem p-Wert von 0,281 kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

In der folgenden Tabelle ist die Altersverteilung der Patienten auf die jeweiligen Gruppen ersichtlich.

Tabelle 12 Altersverteilung

Alter	Resektion bzw adjuvante CTX nach Primärtumor- OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
< 50 Jahre	15 Patienten (5,8%)	10 Patienten (3,8%)	2 Patienten (0,8%)	8 Patienten (3,1%)
50- 59 Jahre	19 Patienten (7,3%)	12 Patienten (4,6%)	4 Patienten (1,5%)	16 Patienten (6,2%)
60- 69 Jahre	37 Patienten (14,2%)	30 Patienten (11,5%)	18 Patienten (6,9%)	18 Patienten (6,9%)
> 70 Jahre	20 Patienten (7,7%)	25 Patienten (9,6%)	11 Patienten (4,2%)	15 Patienten (5,8%)
medianes Alter	62 Jahre	66 Jahre	67 Jahre	63 Jahre

Von den insgesamt 260 betrachteten Patienten waren 164 Männer und 96 Frauen (siehe Tab. 13). Patienten erhielten eine chemotherapeutische Behandlung, davon waren 101 Männer und 68 Frauen.

Von den 91 Patienten, die alleinig chirurgisch reseziert wurden, waren 63 männlich und 28 weiblich.

Also wurden 61,6% der Männer, sowie 70,8% der Frauen chemotherapeutisch behandelt. Der Anteil der Frauen ist hierbei höher, jedoch nicht signifikant (p = 0,141).

Tabelle 13 Geschlechterverteilung

Geschlecht	Resektion bzw adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
Männer	63 (38,4%)	45 (27,4%)	19 (11,5%)	37 (22,5%)
Frauen	28 (29,2%)	32 (33,3%)	16 (16,6%)	20 (20,8%)

Bezüglich Alters- und Geschlechterverteilung konnte kein Unterschied hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungsformen nachgewiesen werden.

2.3.2 Primärtumoren

Bei Betrachtung der Primärtumorlokalisation im untersuchten Patientenkollektiv fiel auf, dass sich der Primärtumor am häufigsten in Sigma (25,8%) und Rektum (34,3%) befand. Die Häufigkeitsverteilung dieses betrachteten Kollektivs entspricht jener in der Literatur {46}. In Tabelle 14 werden die Lokalisationen der Primärtumoren in den jeweiligen Gruppen aufgelistet.

Tabelle 14 Primärtumoren

Primärtumor-Lokalisation	Resektion und adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	CTX und Resektion
Caecum	8 (3,1%)	9 (3,4%)
Colon ascendens	8 (3,1%)	22 (8,4%)
Linke Flexur	5 (1,9%)	10 (3,9%)
Colon transversum	3 (1,2%)	10 (3,9%)
Rechte Flexur	7 (2,7%)	8 (3,1%)
Colon descendens	4 (1,5%)	10 (3,9%)
Sigma	21 (8,1%)	46 (17,7%)
Rektum	35 (13,5%)	54 (20,8%)

Bezüglich der Primärtumorlokalisation konnte kein Unterschied zwischen chemotherapierten Patienten und jenen, die keine Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen erhalten haben, nachgewiesen werden ($p = 0,463$).

2.4 Charakteristika der Lebermetastasierung

2.4.1 Anzahl der Lebermetastasen

Die Anzahl der detektierten Lebermetastasen variierte von einer bis zu zehn, wobei im Mittel 1,82 Metastasen gefunden wurden (siehe Abb. 5).

Die Anzahl bei der Gruppe, die eine neoadjuvante bzw. adjuvante chemotherapeutische Behandlung erhielt, lag höher, als jene, die sich einer alleinigen chirurgischen Resektion bzw. einer adjuvanten Chemotherapie nach Primärtumoroperation und anschließender Leberresektion unterzogen haben (1,83 bzw. 1,78 Metastasen vs. 1,68 Metastasen).

Bei jenen Patienten, die eine palliative Therapie erhielten, wurden im Mittel 2,11 Lebermetastasen detektiert.

Ein signifikanter Unterschied zwischen palliativ behandelten Patienten und den anderen Patienten aus den oben betrachteten Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,450$).

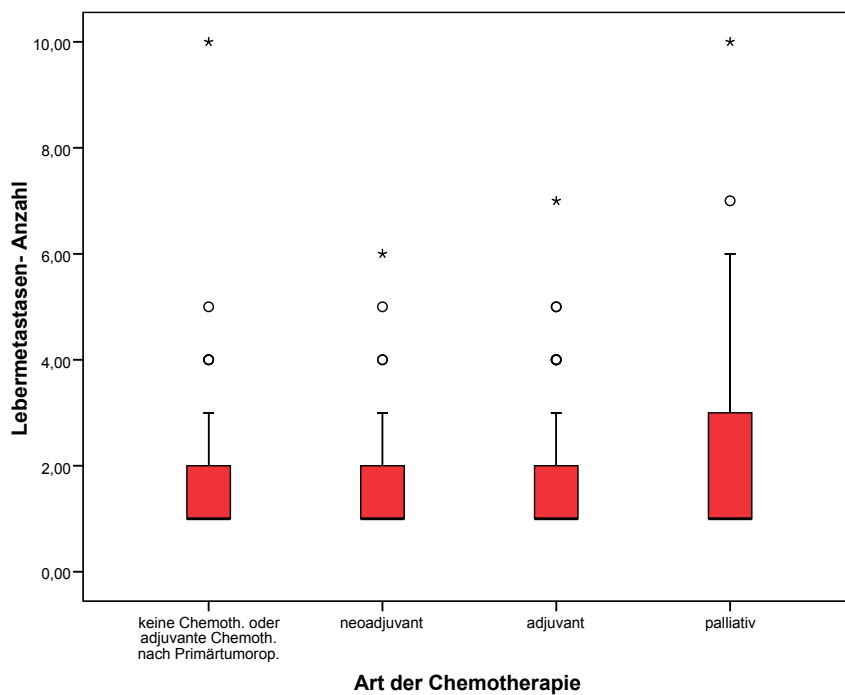


Abbildung 5 Anzahl der detektierten Lebermetastasen

2.4.2 Verteilungsmuster der Lebermetastasen

Tabelle 15 Verteilungsmuster der Lebermetastasen

Verteilungsmuster	Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX	Gesamt
Rechtsseitig	45 (17,3%)	34 (13,1%)	18 (6,9%)	34 (13,1%)	131 (50,4%)
Linksseitig	22 (8,5%)	21 (8,0%)	7 (2,7%)	6 (2,3%)	56 (21,5%)
Bilobulär	22 (8,5%)	26 (10,0%)	9 (3,5%)	16 (6,1%)	73 (28,1%)

Bezüglich des Verteilungsmusters der Lebermetastasen fiel auf, dass im rechten Leberlappen am häufigsten hepatische Filiae detektiert wurden (siehe Tabelle 15). 50,4% der Patienten wiesen einen rechtsseitigen Befall durch Lebermetastasen auf, während bei 21,5% im linken Leberlappen und bei 28,1% in beiden Leberlappen Metastasen gefunden wurden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,565$).

Tabelle 16 Bilobulärer Befall bei palliativ behandelten Patienten

Verteilungsmuster	Palliative CTX	Gesamtkollektiv excl. palliativer CTX	Gesamt
Bilobulär	16 (6,2%)	57 (21,9%)	73 (28,1%)
Rechts- & Linksseitig	40 (15,4%)	147 (56,5%)	187 (71,9%)

Anschließend erfolgte eine gesonderte Betrachtung der Patienten, die einen bilobulären Befall durch Lebermetastasen aufwiesen (siehe Tabelle 16). Dabei war von besonderem Interesse, ob bei palliativ behandelten Patienten häufiger in beiden Leberlappen Metastasen dokumentiert wurden.

Von den insgesamt 73 Patienten mit bilobulärem Befall wurden 16 Personen (21,9%) mittels palliativer Chemotherapie behandelt. Die 57 weiteren Patienten, die Lebermetastasen in beiden Leberlappen zeigten, erhielten entweder keine oder eine adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen.

Bezüglich des bilobulären Befalls durch Lebermetastasen konnte kein Unterschied zwischen palliativ behandelten Patienten und jenen, die adjuvant oder neoadjuvant chemotherapiert bzw. nur reseziert wurden, festgestellt werden ($p > 0,999$).

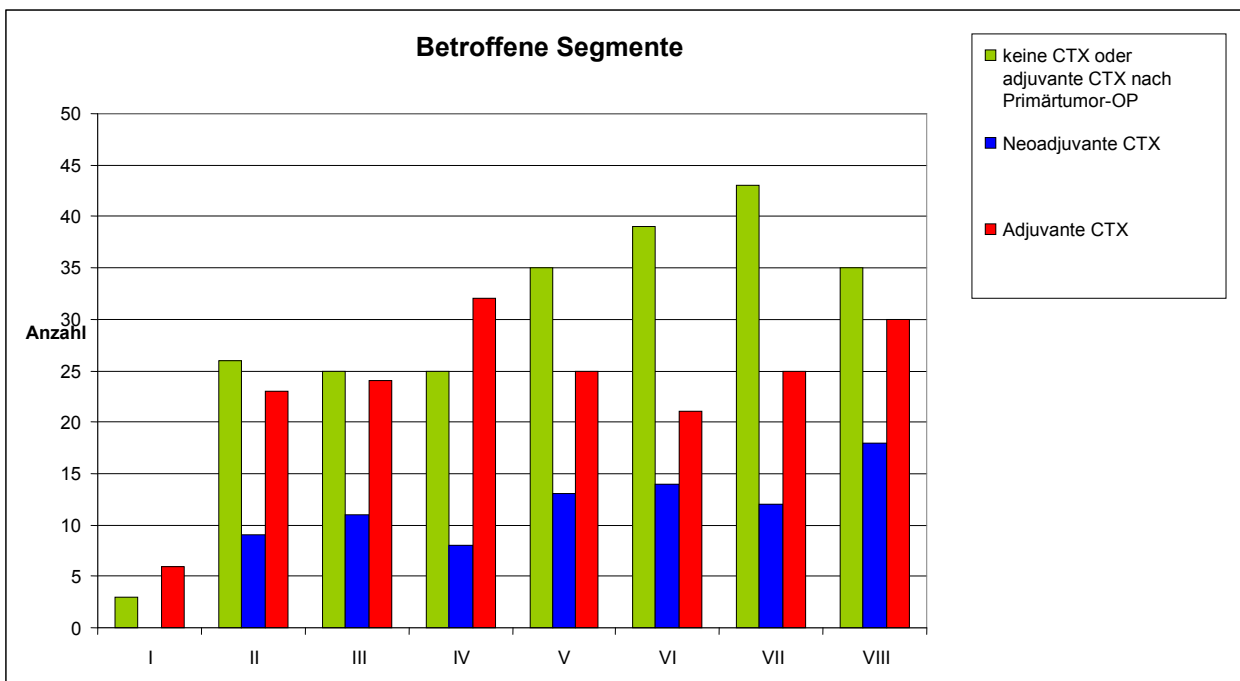
In Tabelle 17, sowie der grafischen Darstellung (Abb. 6) ist die Häufigkeit der einzelnen betroffenen Lebersegmente in Bezug auf die unterschiedlichen Gruppen ersichtlich.

Auffällig ist, dass das Segment IV bei Patienten, die adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden, besonders häufig betroffen ist. Im Vergleich mit jener Gruppe, die nach der Leberresektion keine Chemotherapie erhielt, sowie mit der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,068$).

Tabelle 17 Betroffene Lebersegmente

Betroffene Segmente	Resektion und adjuvante CTX nach Primärtumor- OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
I	3 (1,2%)	6 (2,3%)	0	4 (1,5%)
II	26 (10,0%)	23 (8,8%)	9 (3,5%)	9 (3,5%)
III	25 (9,6%)	24 (9,2%)	11 (4,2%)	15 (5,8%)
IV	25 (9,6%)	32 (12,3%)	8 (3,1%)	(13) 5,0%
V	35 (13,5%)	25 (9,6%)	13 (5,0%)	(21) 8,1%
VI	39 (15,0%)	21 (8,1%)	14 (5,4%)	(36) 13,8%
VII	43 (16,5%)	25 (9,6%)	12 (4,6%)	(24) 9,2%
VIII	35 (13,5%)	30 (11,5%)	18 (6,9%)	(24) 9,2%

Abbildung 6 Betroffene Lebersegmente



In der statistischen Analyse wurde zudem noch die Häufigkeit der Lebermetastasen in zentralen Segmenten (Segment IV, V, VIII) mit jener in peripheren Segmenten (restliche Segmente) verglichen. (siehe Tab. 18). Auffällig war, dass die zentralen Segmente häufiger betroffen waren als die peripheren. Dies war allerdings unabhängig von der Therapiemodalität.

73,7% der Patienten, die reseziert und chemotherapiert wurden, wiesen Lebermetastasen in den zentralen Segmenten auf, während dies bei 67,4% der Patienten, die keine Chemotherapie aufgrund der Lebermetastasen erhielten, der Fall war. Ein signifikanter Unterschied wurde also nicht nachgewiesen ($p = 0,312$).

Tabelle 18 Lebermetastasierung in zentralen/ peripheren Lebersegmenten

Verteilungsmuster	Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	Resektion und CTX
Segment IV, V, VIII (zentrale Segmente)	60 (67,4%)	126 (73,7%)
Periphere Segmente	29 (32,6%)	45 (26,3%)

2.4.3 Häufigkeit der Anzahl resezierter Segmente

Tabelle 19 Anzahl resezierter Segmente

Anzahl der resezierten Segmente	Resektion und adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
1 Segment	19	20	11	12
2 Segmente	32	29	9	15
3 Segmente	17	12	7	18
4 Segmente	18	10	6	10
5 Segmente	5	4	1	2
6 Segmente	0	2	1	0

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so kam es im Mittel zur Resektion von 2,49 Lebersegmenten (siehe Tabelle 19). Jene Patienten, die sich einer alleinigen Resektion unterzogen bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhielten, wiesen durchschnittlich eine höhere Anzahl resezierter Segmente auf (2,54 Segmente). Im Vergleich der unterschiedlichen Chemotherapieformen zeigte sich mit 2,56 die höchste Anzahl resezierter Segmente in der palliativ behandelten Gruppe, während die Zahl bei adjuvant und neoadjuvant behandelten Patienten nahezu gleich war (2,42 Segmente vs. 2,43 Segmente).

Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,619$).

2.4.4 Häufigkeit der Minor- und Majorresektionen

Tabelle 20 Minor- und Majorresektionen

Patienten	Minorresektion (<2 Segmente)	Majorresektion (>2Segmente)
Resektion und adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	51 (19,6%)	40 (15,4%)
Resektion+ CTX	96 (36,9%)	73 (28,1%)
Gesamt	147 (56,5%)	113 (43,5%)

In der vorliegenden Arbeit wurden, wie in Tabelle 20 ersichtlich, in 56,5% der Fälle ($n=147/260$) Mono- und Bissegmentresektionen (Minorresektionen) durchgeführt. In 43,5% kam es entweder zu einer einfachen oder erweiterten Hemihepatektomie, sowie zu einer Trisektorektomie (Majorresektion). Es erhielten also mehr Patienten eine Minor- als eine Majorresektion. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,542$).

2.4.5 Präoperative CEA- Werte

Von 225 der 260 betrachteten Patienten konnte der präoperative CEA-Wert erhoben werden. Der mediane CEA-Wert betrug in der Patientengruppe, die sich einer Resektion bzw. zuvor einer adjuvanten Chemotherapie nach Primärtumoroperation unterzogen haben, 9 ng/ml, in der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten 5 ng/ml, in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten 3 ng/ml, sowie 4 ng/ml in der Gruppe der palliativ behandelten Patienten.

Also wurde bei jenen Patienten, die nach der Leberresektion keine Chemotherapie erhielten, deutlich höhere präoperative CEA-Werte nachgewiesen als bei jenen, die sich vor/nach Resektion einer Chemotherapie unterzogen haben (siehe Abb. 7). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p= 0,018$).

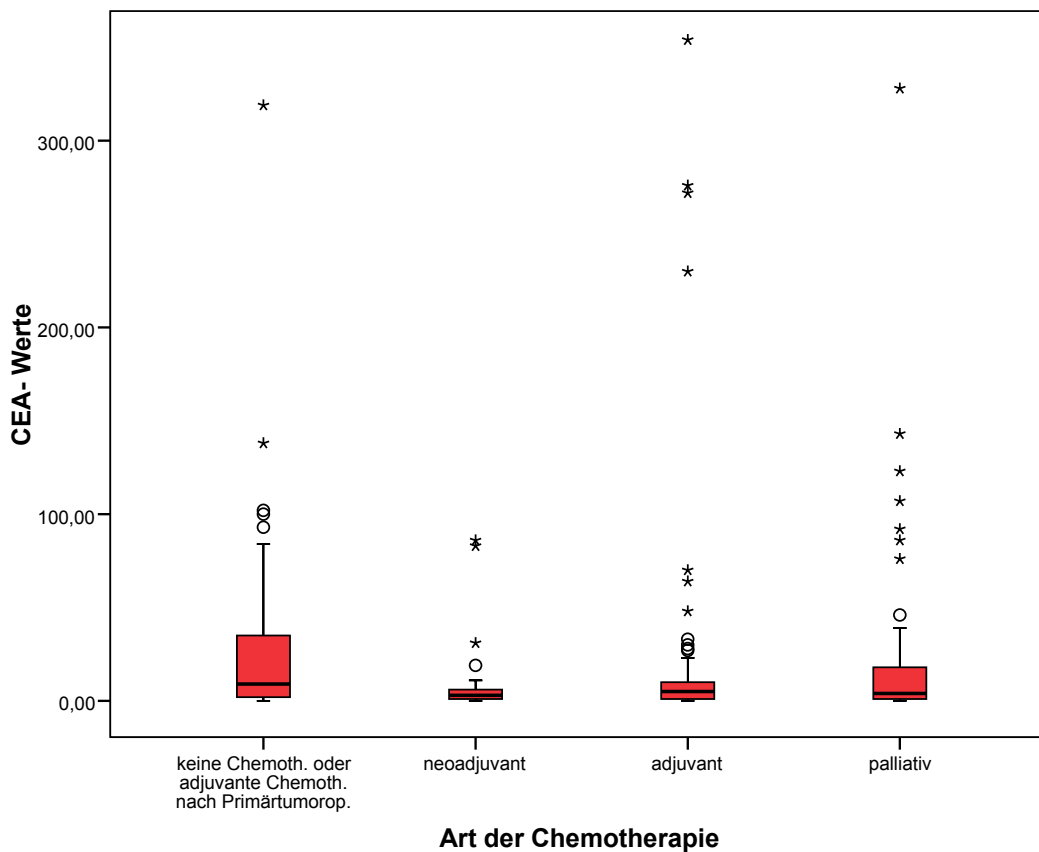


Abbildung 7 Präoperative CEA- Werte

Dieser Unterschied ist am ehesten historisch erklärbar durch die unterschiedlichen Therapiestandards in den Jahren 1991 bis 2008. Wie in Abbildung 8 ersichtlich, kam es um das Jahr 2000 zu einem deutlichen Umschwung der Therapiemodalitäten zugunsten einer Kombination aus Leberresektion und Chemotherapie. Zuvor erfolgte vorwiegend eine alleinige Resektion.

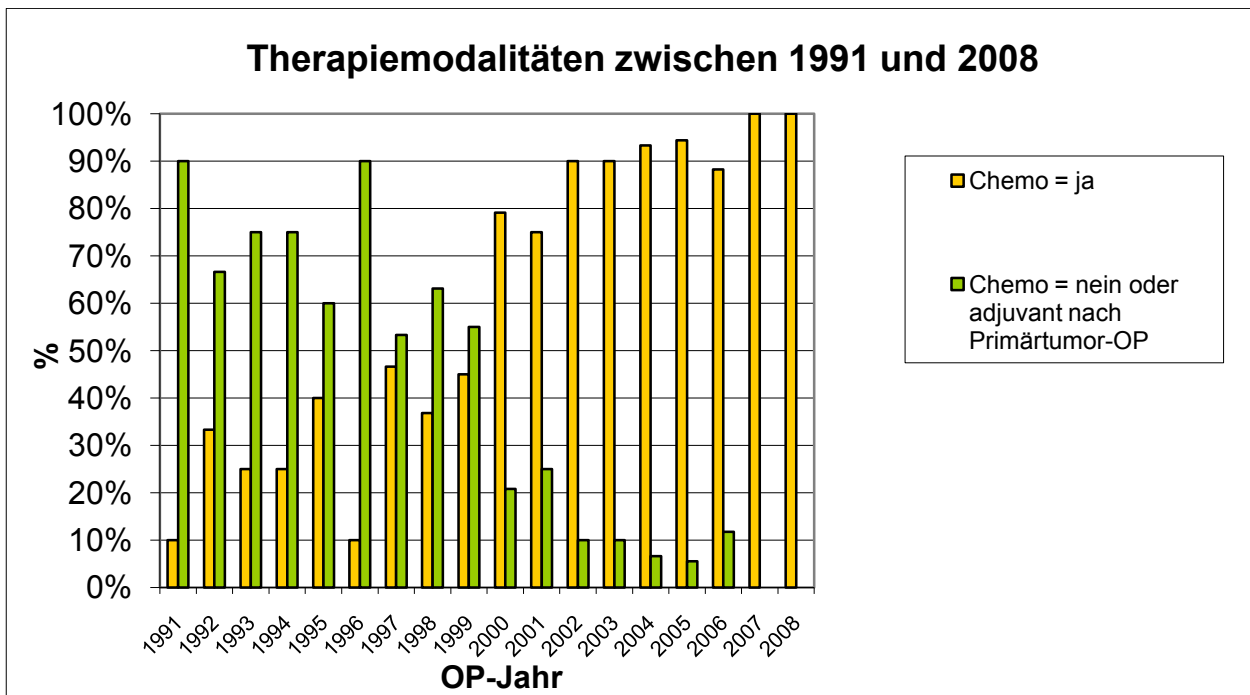


Abbildung 8 Therapiemodalitäten zwischen 1991 und 2008

2.4.6 Resektionsrand

Tabelle 1 Resektionsrand

Resektions-Rand	Resektion und adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX
R0	76 (29,2%)	62 (23,8%)	29 (11,2%)
R1	11 (4,2%)	10 (3,8%)	4 (1,5%)
R2	4 (1,5%)	5 (1,9%)	2 (0,8%)

Insgesamt erhielten 214 Patienten aus dem Gesamtkollektiv eine Resektion im Gesunden. Bei 32 Patienten wurden mikroskopische Residuen der Metastasen nachgewiesen, bei 14 weiteren konnten die Metastasen auch makroskopisch nicht im Gesunden entfernt werden. 21 der R1-resezierten Patienten wurden zusätzlich chemotherapeutisch behandelt, davon wurden vier der Patienten neoadjuvant chemotherapiert. 10 Patienten von jenen, die makroskopisch nicht im Gesunden operiert wurden, wurden nachfolgend chemotherapeutisch behandelt, vier Personen aus jener Gruppe erhielten keine weitere chemotherapeutische Behandlung.

Zwischen den in Tabelle 21 beobachteten Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,960$).

2.4.7 Anzahl der Leberresektionen

Tabelle 22 Anzahl der Leberresektionen

Anzahl der Leberresektionen	1 Resektion	2 Resektionen	3 Resektionen
Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP	88 (33,84%)	3 (1,15%)	0
Resektion und CTX	141 (54,23%)	24 (9,23%)	4 (1,55%)
Gesamt	229 (88,07%)	27 (10,38%)	4 (1,55%)

An der klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Graz wurden zwischen 1991 und 2008 insgesamt 295 Leberresektionen an 260 Patienten durchgeführt. 229 Patienten wurden einmal, 27 zwei Mal und 4 Patienten sogar ein drittes Mal reseziert.

Von den 260 Patienten, die einer Leberresektion zugeführt wurden, erhielten 169 eine zusätzlichen chemotherapeutischen Behandlung. 91 Patienten wurden alleinig reseziert bzw. erhielten eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation.

Wie in Tabelle 22 ersichtlich, wurden die chemotherapeutisch behandelten Patienten häufiger re-reseziert als jene, die nur operiert wurden (9,23% vs. 1,15%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,752$).

Eine dritte Resektion wurde nur bei Patienten, die aufgrund ihrer Lebermetastasen chemotherapiert wurden, durchgeführt.

2.5 Der Einsatz unterschiedlicher chemotherapeutischen Schemata

Zur Analyse der unterschiedlichen chemo- und/ oder immuntherapeutischen Schemata erfolgte die Einteilung in folgende Gruppen:

- 5FU/FA
- Folfox/Folfiri
- Folfox/Folfiri+ Antikörper
- Andere Therapiemodalitäten

5-Fluoro-Uracil ist ein Antimetabolit, der bei der Zellteilung durch den eigenen Einbau eine funktionsuntüchtige DNA produziert, sowie die Thymidylat-Synthase hemmt, die für die DNA-Synthese notwendig ist. Durch Zugabe von Folinsäure wird der toxische Effekt von 5-FU verstärkt. Im betrachteten Patientenkollektiv erhielten 41 Patienten eine Chemotherapie mit 5-FU/FA (24,26%)

Das Folfox- Schema ist ein Standardchemotherapie-Schema, das aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, sowie Oxaliplatin besteht. Oxaliplatin gehört zur Gruppe der Platinderivate und bewirkt, dass im Körper Stoffwechselprodukte entstehen, die mit der DNA interagieren und so die DNA-Synthese hemmen.

Beim Folfiri- Regime werden die Wirkstoffe 5-FU, Folinsäure sowie Irinotecan verwendet. Irinotecan ist ebenso ein Antimetabolit, der die DNA-Topoisomerase I hemmt. Dadurch kommt es zu einem Doppelstrangbruch der DNA und somit einem Abbruch der DNA- Replikation.

Insgesamt unterzogen sich 64 Patienten einer Folfox-oder Folfiri-Chemotherapie. Mit einer Häufigkeit von 37,87% stellen die so behandelten Patienten die größte Gruppe im betrachteten Kollektiv dar.

Die monoklonalen Antikörper Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab werden vorwiegend als First-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zusammen mit den Standardchemotherapie- Schemata Folfox und Folfiri verabreicht. Der Einsatz dieser Biologicals kam in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz. Insgesamt erhielten 45 Patienten (26,6%) eine Behandlung mittels Folfox/Folfiri und Antikörpern.

Zu den anderen eingesetzten Therapiemodalitäten, die insgesamt 19 Patienten erhielten, zählen die Therapie mittels Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin bzw. Irinotecan und einem Antikörper, sowie mittels Levamisol, einem Imidazothiazol und der Kombination aus 5-FU/FA und Irinotecan. Zudem wurde von 2006 bis 2008 das Folfixiri-Schema, eine Kombination aus 5-FU/FA, Oxaliplatin und Irinotecan, zwei Mal eingesetzt. Zwischen 1995 und 1997 erfolgte auch eine Behandlung mittels Panorex (Edrecolomab), einem monoklonalen humanisierten Maus- Antikörper.

Die nachfolgenden Tabellen 23 und 24, sowie die grafische Darstellung zeigen die Verteilung der jeweiligen chemotherapeutischen Schemata auf die unterschiedlichen Regime, sowie eine genaue Aufschlüsselung der anderen betrachteten Therapiemodalitäten.

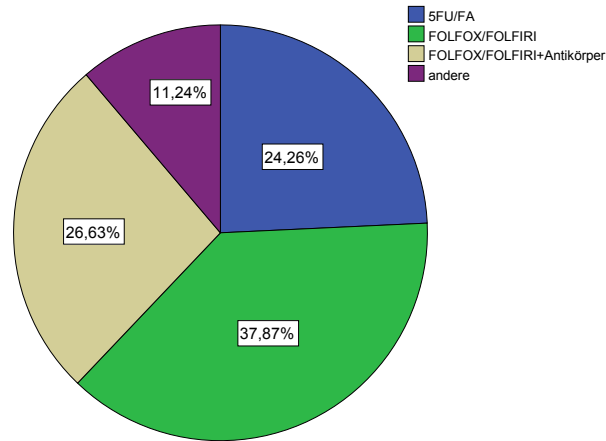


Abbildung 9 Chemotherapeutische Schemata

Tabelle 23 Verteilung unterschiedlicher chemotherapeutischer Schemata auf adjuvante/ neoadjuvante/ palliative CTX

CTX- Schemata	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
5-FU/FA	7,8% (6)	31,4% (11)	42,1% (24)
Folfox/Folfiri	50,6% (39)	31,4% (11)	24,6% (14)
Folfox/Folfiri+ Antikörper	28,6% (22)	28,6% (10)	22,8% (13)
Andere	13,0% (10)	8,6% (3)	10,5% (6)
Gesamt	100% (77)	100% (35)	100% (57)

Tabelle 24 Andere Therapiemodalitäten

Andere Therapiemodalitäten	n
Panorex	8
Capecitabin+ Oxaliplatin	4
Folfoxiri	2
Capecitabin+ Irinotecan	2
Levamisol	1
Capecitabin+ Irinotecan+ Cetuximab	1
5-FU/FA + Irinotecan	1
Gesamt	19

Insgesamt zeigte sich eine Häufung in der Anwendung von Folfox/Folfiri bei der adjuvanten Chemotherapie. Die Hälfte aller adjuvant behandelten Patienten erhielt jenes Chemotherapie-Schema. In der palliativen Chemotherapie wurde vermehrt 5-FU/FA eingesetzt, während in der neoadjuvanten Behandlung ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Regimen 5-FU/FA, sowie Folfox/ Folfiri als Monotherapie und in Kombination mit Antikörpern herrschte.

In Abbildung 10 sind die eingesetzten chemotherapeutischen Schemata im Zeitraum von 1991 bis 2008 ersichtlich. Bis zum Jahr 2000 kam vorwiegend 5FU/FA zum Einsatz, während ab 2000 die Behandlung mittels Folfox/Folfiri als Monotherapie, sowie ab 2003 in Kombination mit Biologicals in den Vordergrund rückte. Zudem wurde in den letzten beiden Jahren des Beobachtungszeitraumes bei keinem Patienten eine alleinige Resektion mehr dokumentiert.

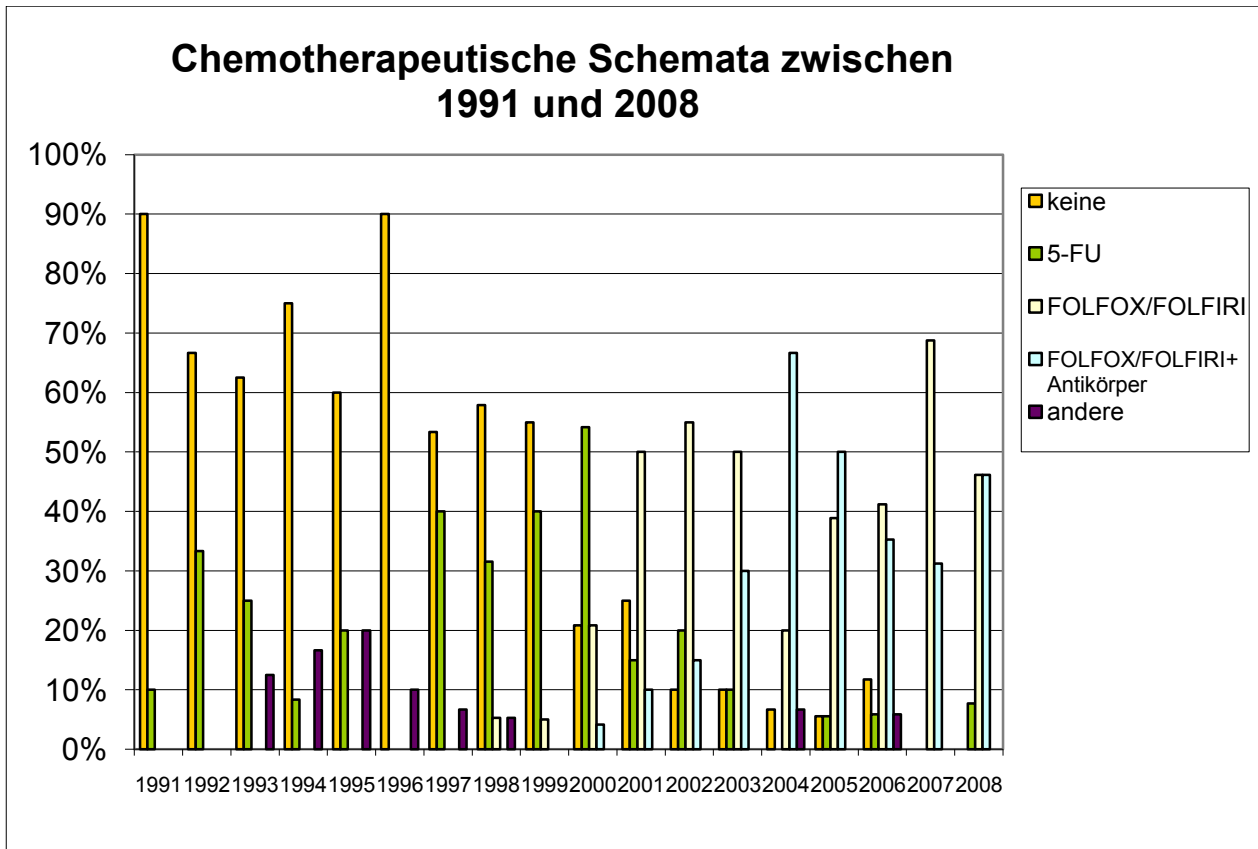


Abbildung 10 Chemotherapeutische Schemata im Zeitraum von 1991 bis 2008

3 Ergebnisse

Hinsichtlich des Outcomes wurden Überlebenszeit, rezidivfreies Überleben, sowie die postoperativen Komplikationen und der postoperative Exitus betrachtet und analysiert.

Dazu erfolgte eine gesonderte Betrachtung zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen erhielten, und jenen, die aufgrund dessen keine bekamen.

Zudem erfolgte eine weitere gesonderte Analyse der adjuvant und neoadjuvant behandelten Patienten mit jenen Patienten, die keine Chemotherapie zusätzlich zur Leberresektion erhielten, hinsichtlich Überlebenszeit, rezidivfreiem Überleben und der postoperativen Komplikationsrate. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten, um etwaige Unterschiede gegenüber den adjuvant behandelten Patienten und jenen, die lediglich reseziert wurden, herauszufiltern. Die Gruppe der palliativ therapierten Patienten wurde hierbei nicht in die Analyse miteinbezogen, da bei diesen Patienten kein kuratives Therapieziel angestrebt wurde und somit keine verwertbare Aussage hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter gemacht werden kann.

3.1 Überlebenszeit

Von den insgesamt 260 untersuchten Patienten sind 118 (45,4%) im Untersuchungszeitraum verstorben, davon 10 perioperativ. Die mediane Überlebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv mit kolorektalen Lebermetastasen betrug 1229 Tage in einem Intervall zwischen 238 und 1695 Tagen.

Für jene Patienten, die vor/nach Leberresektion eine Chemotherapie erhielten (n=169), betrug die mediane Überlebenszeit 1218 Tage. 99 Patienten aus jener Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum (58,9%).

Von den 91 Patienten, die eine alleinige Resektion erhielten bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhielten, waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch 48 (52,7%) am Leben. Jene haben mit einer medianen Überlebenszeit von 1428 Tagen länger überlebt als die chemotherapeutisch behandelten Patienten. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,524$).

a)



b)

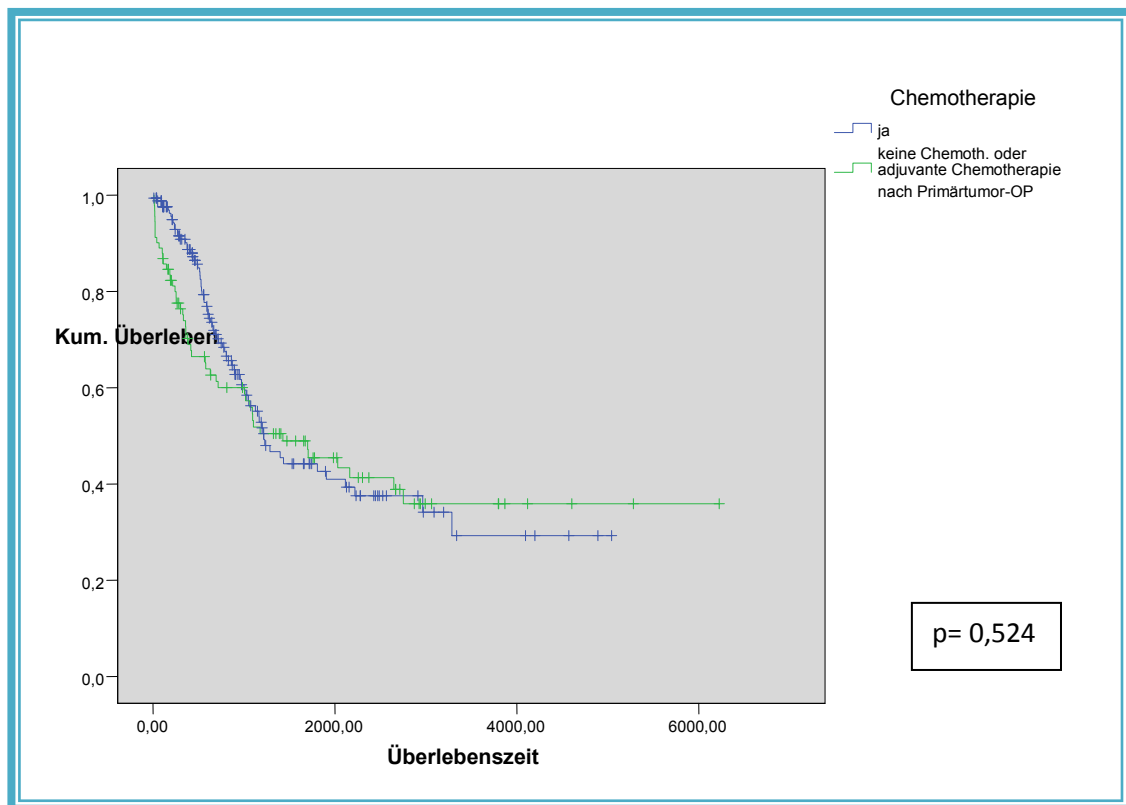


Abbildung 11: Überlebenskurven. (a) im Gesamtkollektiv (b) nach Art der Therapie: Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP vs. Resektion und CTX

56 von 77 Patienten (72,7%), die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, verstarben im Beobachtungszeitraum. Es zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 1229 Tagen. In dieser Gruppe lagen viele Zensierungen vor.

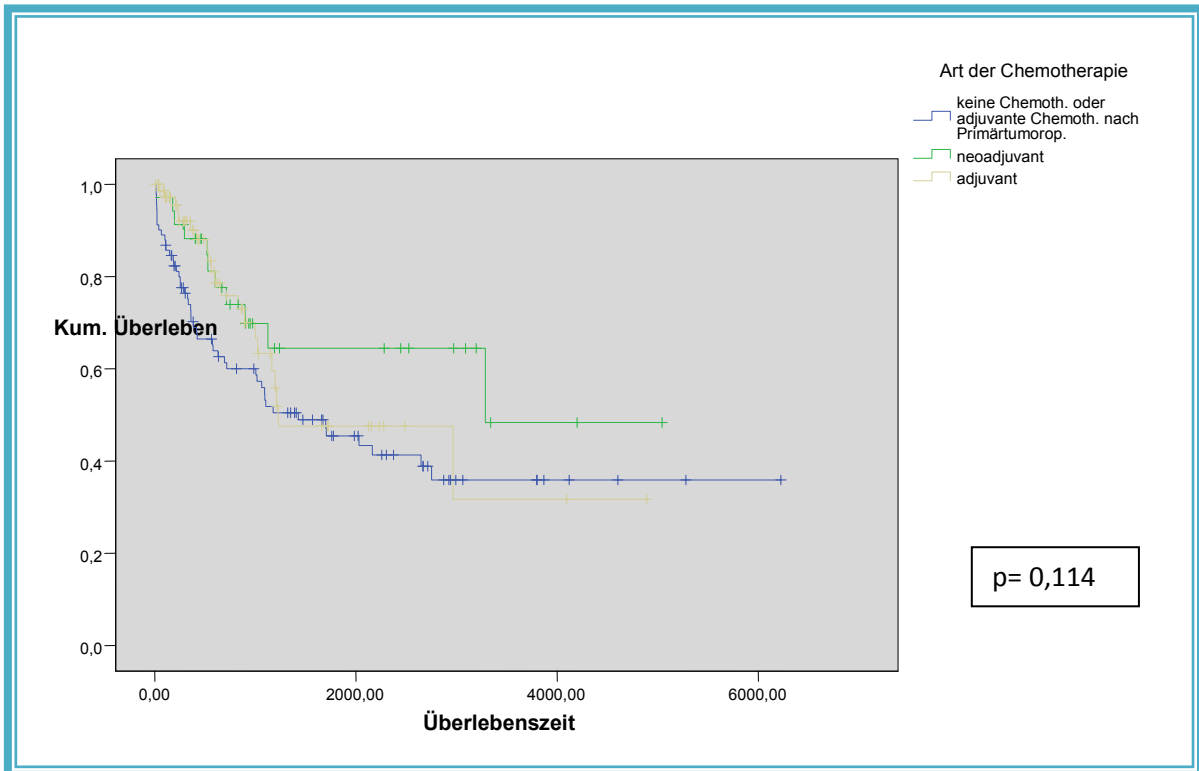
In der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten (n = 35) kam es zu 24 Todesfällen (68,6%). Die mediane Überlebenszeit in jener Gruppe betrug 3287 Tage.

Verglichen mit jenen Patienten, die sich lediglich einer Resektion unterzogen bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhielten, zeigte sich in beiden oben betrachteten Gruppen eine höhere Anzahl an Todesfällen, jedoch nur in der adjuvant therapierten Gruppe war eine kürzere mediane Überlebenszeit zu beobachten. Die neoadjuvant behandelten Patienten erreichten eine längere mediane Überlebenszeit als die adjuvant therapierten Patienten und die Personen, die keine Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen erhielten. Hierbei konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,114$).

Betrachtet man die einzelnen chemotherapeutischen Schemata, so wiesen jene Patienten, die mittels Folfox/Folfiri und Antikörpern behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von 2092 Tagen auf. Jene war signifikant länger als die der Patienten, die eine Folfox/Folfiri-Monotherapie erhielten (mediane ÜLZ = 1198 Tage; $p = 0,021$). Eine kürzere mediane Überlebenszeit wiesen auch jene Patienten auf, die mittels 5-FU/FA bzw. den anderen Therapiemodalitäten (Panorex, Capecitabin, Folfoxiri etc.) behandelt wurden (mediane ÜLZ von 5-FU/FA = 1049 Tage, mediane ÜLZ von anderen Therapiemodalitäten = 829 Tage). Dieser Überlebensvorteil der Folfox/Folfiri- Antikörper- Kombinationstherapie war sowohl gegenüber 5-FU/FA ($p = 0,003$) als auch gegenüber den anderen Therapiemodalitäten ($p = 0,001$) statistisch signifikant.

Die nachfolgenden Überlebenskurven in Abbildung 12 a) und b) zeigen die Überlebenszeit der adjuvant und neoadjuvant behandelten Personen, sowie jener, die eine alleinige Resektion bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhielten.

a)



b)

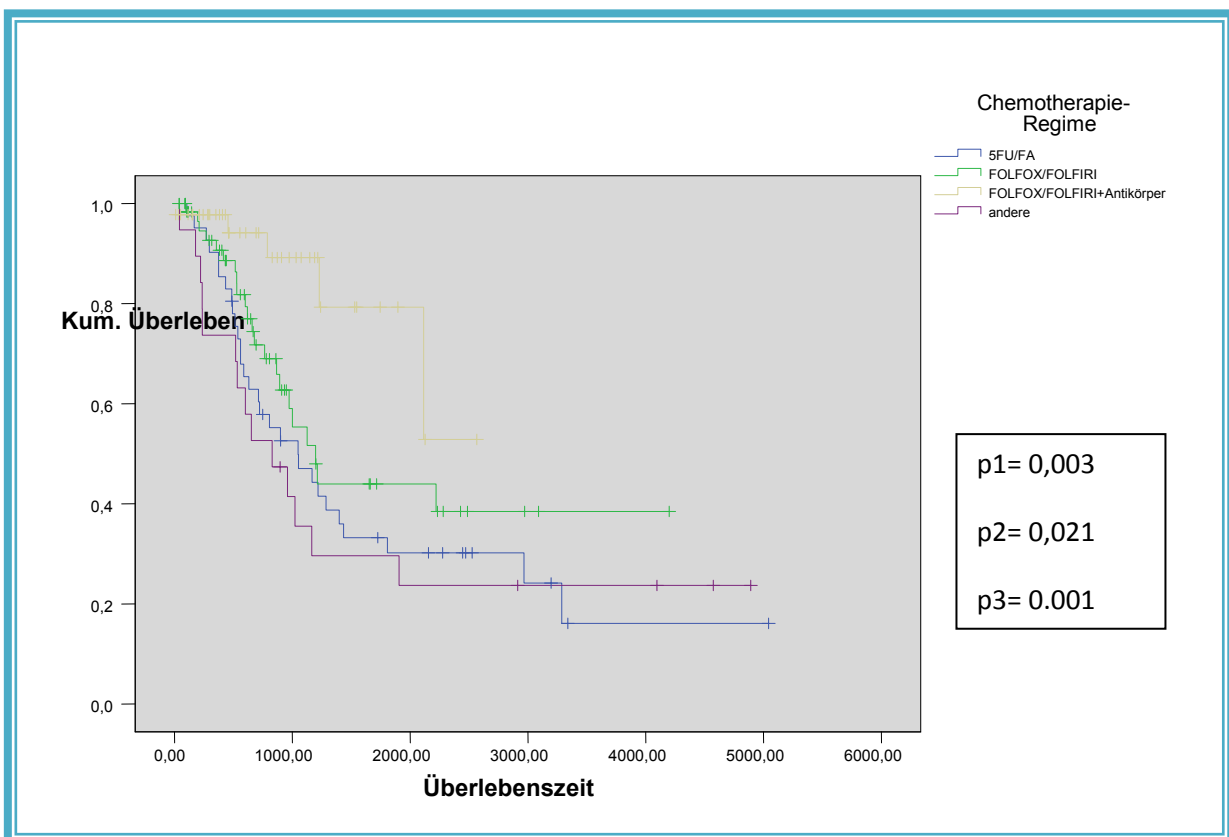


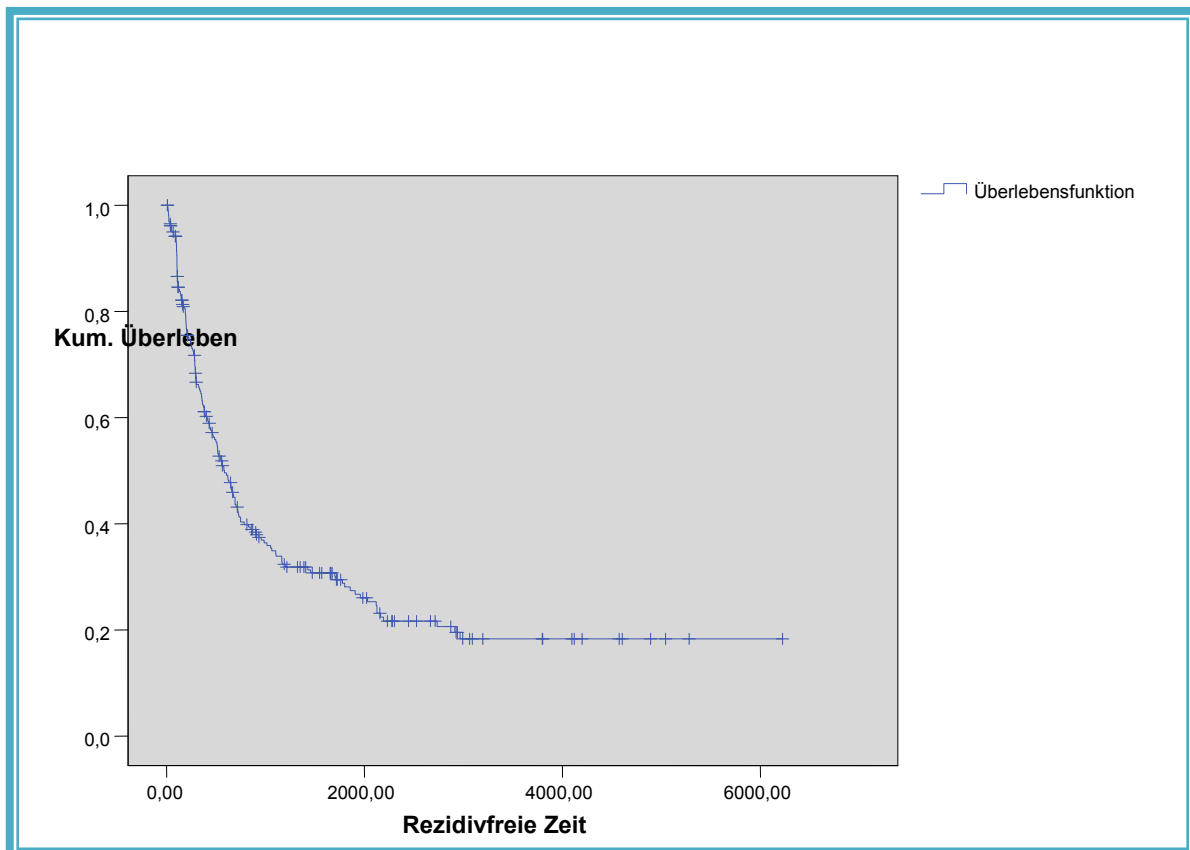
Abbildung 12 Überlebenskurven in (a) adjuvant und neoadjuvant behandelten Gruppen vs. Resektionsgruppe bzw. adjuvanter CTX nach Primärtumor-OP und (b) den unterschiedlichen Chemotherapie- Schemata

3.2 Rezidivfreie Überlebenszeit

67,7% der Patienten (n = 176/260) hatten ein Tumorrezidiv, dessen hauptsächliche Lokalisation intrahepatisch zu finden war. 84 Patienten blieben im Beobachtungszeitraum durchgehend tumorfrei. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 949 Tage.

Insgesamt war zu beobachten, dass jene Patienten, die vor/nach Leberresektion eine Chemotherapie erhielten, etwas häufiger ein Rezidiv entwickelten als jene, die sich keiner bzw. einer adjuvanten Chemotherapie nach Primärtumoroperation unterzogen haben (69,8%, n = 118/169 vs. 63,7%, n = 58/91). Zudem blieben die resezierten und chemotherapeutisch behandelten Patienten mit einer medianen rezidivfreien Überlebenszeit von 867 Tagen kürzer rezidivfrei als jene, die keine Chemotherapie aufgrund ihrer Lebermetastasen erhielten (mediane rezidivfreie ÜLZ = 1093 Tage). Jener Unterschied erwies sich allerdings als statistisch nicht signifikant (p = 0,124).

a)



b)

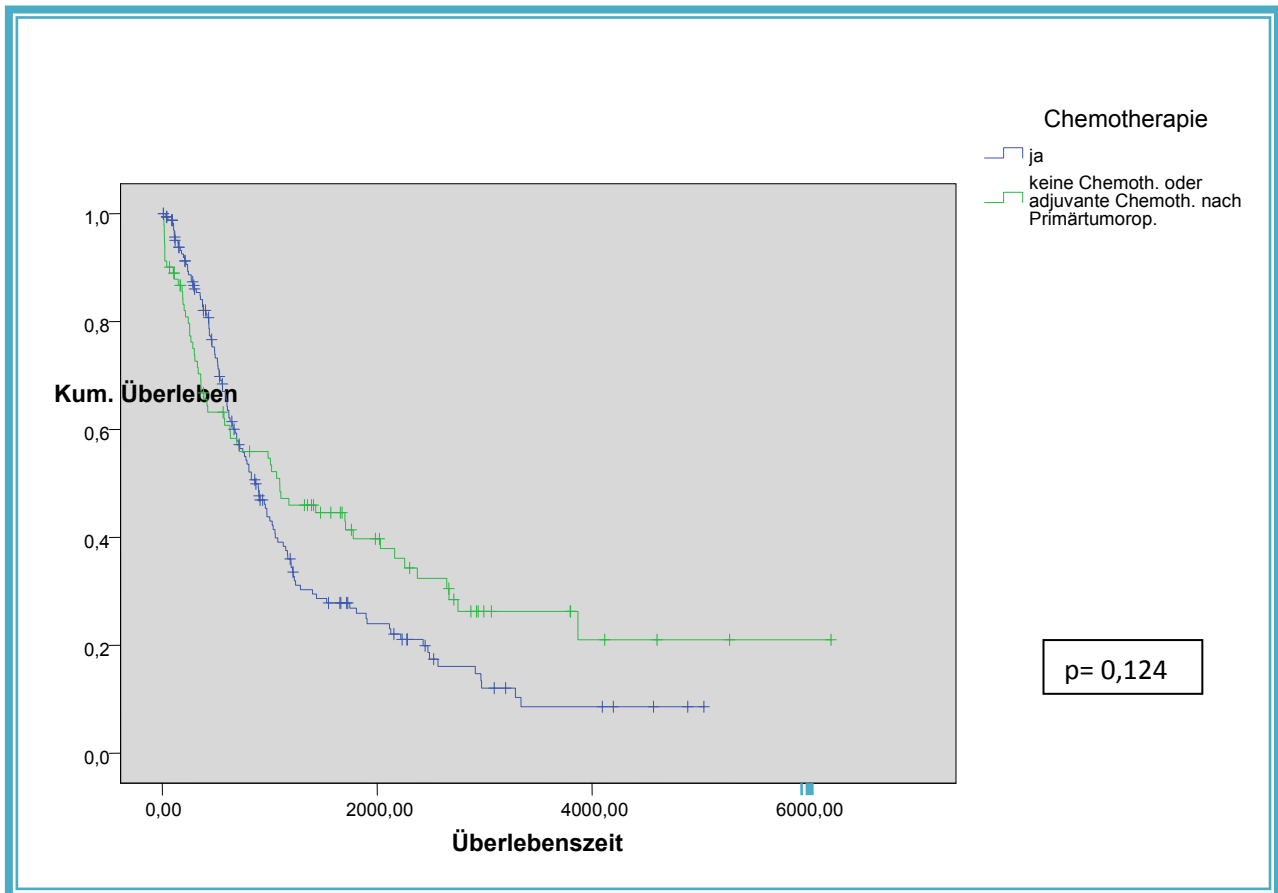


Abbildung 13 rezidivfreies Überleben (a) im Gesamtkollektiv (b) nach Art der Therapie: Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor-OP vs. Resektion und CTX

44 der 77 adjuvant chemotherapeutisch behandelten Patienten (57,1%) zeigten eine erneute Tumormanifestation. Patienten, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen, entwickelten ebenso in 57,1% ($n = 20/35$) ein Tumorrezidiv. Jene beiden Patientengruppen waren seltener von einem Rezidiv betroffen als jene, die sich lediglich einer Resektion unterzogen bzw. zuvor eine adjuvante Chemotherapie nach Primärtumoroperation erhielten.

Die kürzeste mediane rezidivfreie Überlebenszeit aus diesen drei Gruppen wiesen die adjuvant behandelten Patienten auf. Hierbei betrug das mediane rezidivfreie Überleben 893 Tage und, während die neoadjuvant therapierten Patienten im Median 1126 Tage rezidivfrei blieben.

Jene Patienten, die nur reseziert bzw. zuvor nach Primärtumoroperation adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden, erzielten ein medianes rezidivfreies Überleben von 1093 Tagen. Diese Gruppe blieb also länger ohne neuerliche Tumormanifestation als jene, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,244$).

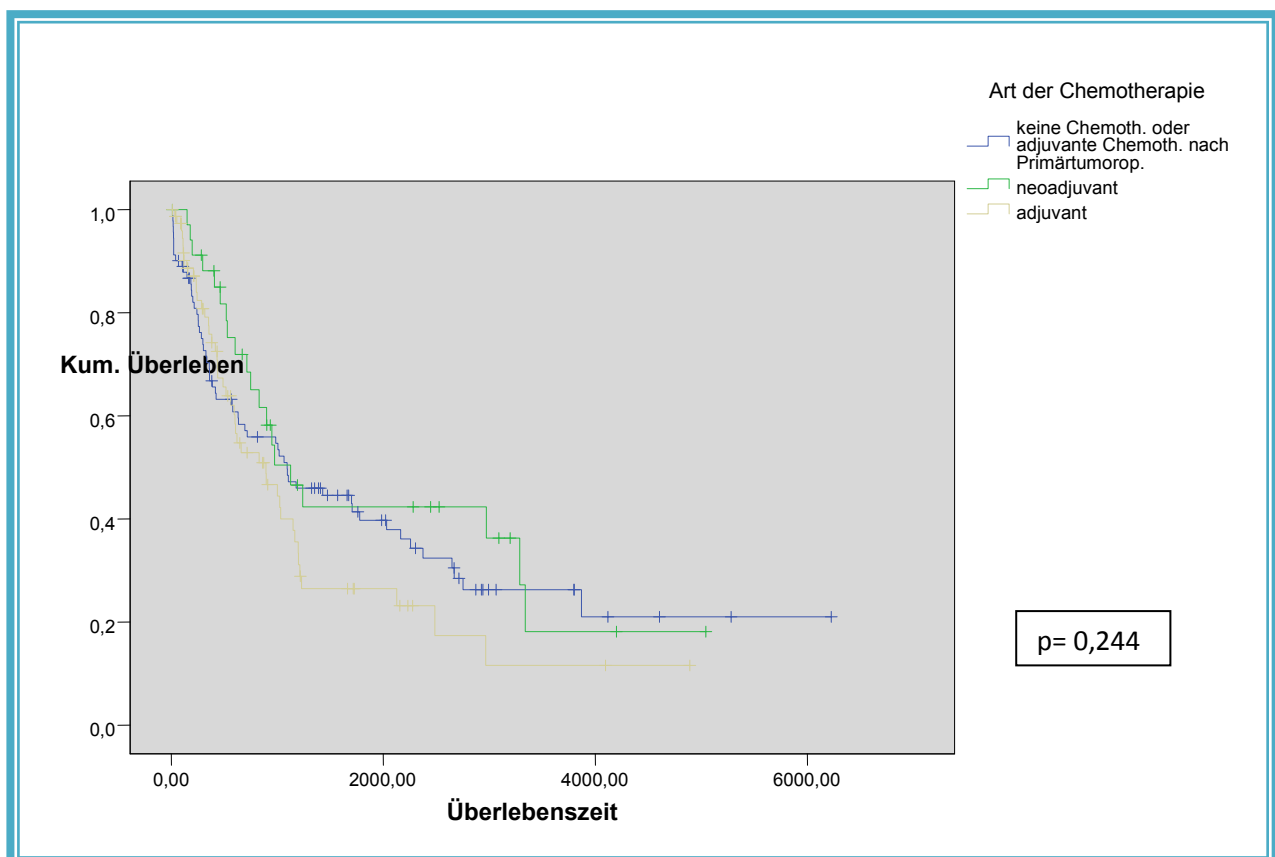
Hinsichtlich der unterschiedlichen Chemotherapie-Schemata wurde bei jenen Patienten, die mittels 5-FU/FA behandelt wurden, die höchste Rezidivrate von 80,5% (n = 33/41) unter den vier betrachteten Gruppen beobachtet. Bei 64,1 % der mittels Folfox/Folfiri- (n = 41/64), sowie 66,7% der mittels Folfox/Folfiri und Antikörpern behandelten Patienten (n = 30/45) trat im Untersuchungszeitraum ein Tumorrezidiv auf. Bei Patienten, die sich anderen Therapiemodalitäten unterzogen, war dies mit einer Häufigkeit von 73,7% öfter der Fall.

Mit einem medianen rezidivfreien Überleben von 899 Tagen blieben die mittels 5-FU/FA behandelten Patienten aus den oben genannten Gruppen am längsten rezidivfrei. Patienten, die sich anderen Therapiemodalitäten unterzogen haben, wiesen eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 896 Tagen auf, während jene, die mittels Folfox bzw. Folfiri als Monotherapie oder in Kombination mit Antikörpern kürzer rezidivfrei blieben (mediane rezidivfreie ÜLZ = 779 Tage bei Monotherapie, mediane rezidivfreie ÜLZ = 908 Tage bei Kombination mit Antikörpern).

Dieser Unterschied konnte bei Prüfung auf statistische Signifikanz nicht objektiviert werden (p = 0,591)

Die nachfolgenden Abbildungen 14 a) und b) zeigen die rezidivfreie Überlebenszeit in den unterschiedlichen chemotherapeutischen Regimen und Schemata.

a)



b)

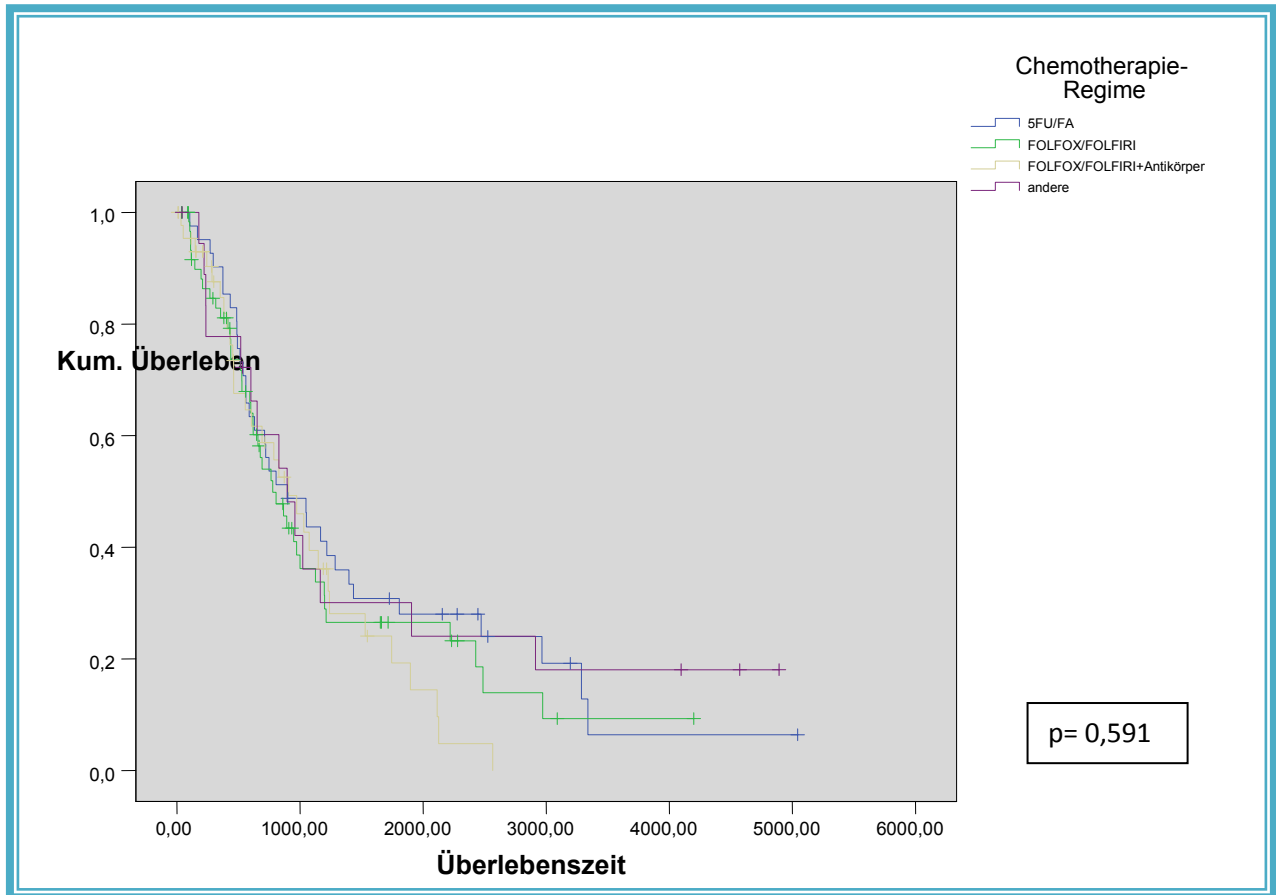


Abbildung 14 Rezidivfreies Überleben in (a) adjuvant und neoadjuvant behandelten Gruppen vs. Resektionsgruppe bzw. adjuvanter CTX nach Primärtumor-OP und (b) den unterschiedlichen Chemotherapie- Schemata

3.3 Postoperative Komplikationen

3.3.1 Definition

Grundsätzlich erfolgt die Einteilung in allgemeine und spezifische postoperative Komplikationen. Zu den allgemeinen Komplikationen nach Leberresektion zählen Wundinfektionen bzw. Infektion der Bauchhöhle, Pneumonien und Myokardinfarkt, sowie thromboembolische Ereignisse. Jene treten auch bei anderen großen abdominal-chirurgischen Operationen auf.

Zu den für Leberresektionen spezifischen Komplikationen zählen Blutungen, Abszesse im Abdominalraum, Pleuraergüsse, Galleleckagen und andere spezifische Zwischenfälle. Galleleckagen und Biliome treten mit einer Häufigkeit von ungefähr 5% auf und stehen mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung {49}.

Die am stärksten gefürchtete Komplikation nach Leberresektion stellt das postoperative Leberversagen dar, das vermehrt bei ausgedehnten Eingriffen und kleinem postoperativ verbleibendem Lebervolumen auftritt.

Zudem wurden bei ausgedehnten Leberresektionen vermehrt Lungenödeme, Pleuraergüsse und Aszites beobachtet {48}.

Clavien et al. erstellten eine Einteilung für postoperative Komplikationen nach Leberresektion anhand ihrer Auswirkungen und gliederten diese in verschiedene Schweregrade. Diese Einteilung ist in Tabelle 25 ersichtlich {47}.

Tabelle 25 Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Leberresektion nach Clavien et al. {47}

Einteilung	Definition
Grad 1	Nichtlebensbedrohliche Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die nur konservative Maßnahmen erfordern
Grad 2	Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die potentiell lebensbedrohlich sind und bei denen mehr als eine konservative Behandlung nötig wurde
Grad 3	Komplikationen mit bleibender Beeinträchtigung, einschließlich Organresektionen oder persistierende lebensbedrohliche Konditionen
Grad 4	Leberversagen, Tod als Folge von Komplikationen

3.3.2 Art der Komplikationen

Insgesamt kam es bei 58 Patienten zu postoperativen Zwischenfällen. Davon waren 28 allgemeine (nicht- chirurgische) postoperative Zwischenfällen zu verzeichnen, sowie 30 für Leberresektionen spezifische Zwischenfälle. Dies entspricht einer postoperativen Morbidität von 25,7%.

In den folgenden Tabellen sind eine genaue Aufschlüsselung der therapiebedürftigen chirurgischen und nicht-chirurgischen Komplikationen, sowie eine Einteilung der chirurgischen Komplikationen nach Clavien et al. aufgeführt.

Tabelle 26 Postoperative Komplikationen nach Leberresektion

	Häufigkeit (n)	Prozent
keine postoperativen Komplikationen	202	77,7%
Chirurgische Komplikationen	30	11,6%
Galleleck/ Biliom	8	3,1%
Blutung im OP- Gebiet	7	2,8%
Pleuraerguß	5	2,0%
Abdominelle Infektion/ Wundheilungsstörung	4	1,5%
Leberinsuffizienz	4	1,5%
Andere	2	0,7%
Nicht- chirurgische Komplikationen	28	10,7%
Pulmonale Komplikationen	8	3,1%
Kardiale Komplikationen	7	2,8%
Multiorganversagen	4	1,5%
Thrombembolische Komplikationen	3	1,2%
Gerinnungsstörungen	2	0,7%
renale Komplikationen	2	0,7%
Andere	2	0,7%
Gesamt	260	100%

Tabelle 27 Gradeinteilung der chirurgischen Komplikationen nach Leberresektion

Spezifische postoperative Komplikationen- Einteilung	Gesamtkollektiv excl. neoadjuvante CTX (n)
Grad 1	5 Patienten
Grad 2	11 Patienten
Grad 3	8 Patienten
Grad 4	6 Patienten

Von den 30 Patienten, bei denen perioperativ bzw. während des postoperativen Aufenthalts spezifische Komplikationen auftraten, kam es in sechs Fällen zu einer postoperativen Komplikation Grad 4. Bei drei Patienten wurde ein postoperatives Leberversagen, das in allen Fällen letal endete, dokumentiert. Eine weitere Komplikation vierten Grades stellt eine nicht beherrschbare, intraoperative Blutung der Vena hepatica media und dextra dar. Zudem wurde einmalig ein passageres Leberversagen (Grad 3) beobachtet. Weitere Komplikationen Grad 3 stellten intraoperative und persistierende Blutungen, die einmal zur Relaparotomie führten, sowie eine spontane Milzruptur während des Pringle-Manövers dar.

Zu den aufgetretenen postoperativen Komplikationen Grad 2 zählten eine Thrombose der Arteria hepatica sinistra, eine Fistelbildung, wie auch eine Stenose des Ductus choledocus, ein subhepatisches Biliom, eine Abszessbildung, eine Galleleckage und Wundheilungsstörungen.

In 28 Fällen kam es zu allgemeinen postoperativen Komplikationen. Hierbei wurden eine verzögerte Aufwachphase, eine hämodynamische Instabilität, kardiale Rhythmusstörungen, Pulmonalarterienembolien, thrombembolische Ereignisse, Myokardinfarkte, Pneumothorax, Multiorganversagen, eine Aspirationspneumonie, Harnentleerungsstörung, sowie ein Systemic inflammatory response- Syndrom (SIRS) genannt. Beim SIRS handelt es sich um eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers, die mit mindestens zwei der vier folgenden Kriterien einhergeht: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ bzw. Temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz >90 Schläge/min, Tachypnoe bzw. Hyperventilation, Leukozytose bzw. Leukopenie. Ursachen für eine SIRS können immunologischer und traumatischer Natur sein. Zudem kann jenes nach Verbrennungen, schweren Erkrankungen, Schock und großen Operationen auftreten.

3.3.3 Einfluss einer neoadjuvanten chemotherapeutischen Behandlung auf postoperative Komplikationen

Tabelle 28 Postoperative Komplikationen bei neoadjuvant behandelten Patienten

postoperative Komplikationen	Gesamtkollektiv (excl. neoadjuvante CTX)	neoadjuvante CTX
ja	53	5
Nein	172	30

Im Gesamtkollektiv excl. neoadjuvant behandelter Patienten kam es bei 53 Patienten (23,6%) zu postoperativen Komplikationen (siehe Tabelle 28). Von jenen Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, waren 5 Personen von postoperativen Problemen betroffen. Daraus ergibt sich eine postoperative Morbidität von 14,3% bei neoadjuvant behandelten Patienten.

Im Detail handelte es sich bei diesen Komplikationen um eine Nachblutung, eine Harnentleerungsstörung, einen Epilepsieanfall, sowie ein subhepatisches Biliom. Bei keinem dieser Patienten kam es postoperativ zu einem letalen Ausgang.

Zwischen neoadjuvant chemotherapeutisch behandelten Patienten und dem Gesamtkollektiv konnte hinsichtlich postoperativer Zwischenfälle kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,278$).

3.3.4 Einfluss einer simultanen Operation des Primärtumors und der Lebermetastasen auf postoperative Komplikationen

Tabelle 29 Simultane Primärtumor- und Leberresektion

Pat.	Geschlecht	Alter	Primum	Befallene Segmente	Res. Seg.	OP-Jahr	CTX	RR	Postop. Kompl.
1	männlich	68	C. descendens	IV	1	2007	neo.	R1	nein
2	männlich	76	Rektum	VIII	1	2007	neo.	R1	nein
3	weiblich	71	C. descendens	III	1	2008	adj.	R0	nein
4	männlich	74	Sigma	V, VI	2	2008	adj.	R0	nein
5	männlich	69	C. transversum	II	1	1994	keine	R0	nein
6	männlich	76	Rektum	V	1	1999	keine	R0	ja
7	männlich	74	Caecum	II, III, IV	3	2006	neo.	R0	nein
8	männlich	74	Rektum	II, III, IV	3	1998	adj.	R0	nein
9	männlich	62	C. ascendens	V, VI, VII, VIII	4	1999	pall.	R2	ja
10	männlich	65	C. transversum	V, VI, VII, VIII	4	2006	neo.	R1	nein
11	weiblich	35	Rektum	VIII	1	2007	neo.	R0	nein
12	weiblich	76	Sigma	II	1	2008	adj.	R0	nein
13	weiblich	45	Rektum	VIII	1	2004	pall.	R0	nein

C.= Colon, Res. Seg.= Resezierte Segmente, CTX= Chemotherapie, RR= Resektionsrand, Postop. Kompl.= postoperative Komplikationen, neo.=neoadjuvant, adj.= adjuvant, pall.= palliativ

Wie in Tabelle 29 ersichtlich, wurden im Zeitraum von 1994 bis 2008 13 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen simultan an Darm und Leber operiert. In 9 Fällen wurden <2 Segmente reseziert, in 4 weiteren Fällen kam es zur Resektion von max. 4 Segmenten. 85% der Patienten (n = 11/13) wurden zusätzlich chemotherapeutisch behandelt.

Bei zwei Patienten traten postoperative Komplikationen auf. Ein Patient erlitt eine hypertensive Krise, also einen allgemeinen postoperativen Zwischenfall. Bei einem weiteren Patienten, der sich einer Majorresektion unterzog, kam es zum Auftreten von Pleuraergüssen, die, wie schon in Kap 3.3.1 erwähnt, vermehrt bei ausgedehnten Leberresektionen beobachtet wurden.

Kein Patient, der synchron eine Resektion von Primärtumor und Lebermetastasen erhielt, verstarb postoperativ.

3.4 Postoperativer Exitus

Tabelle 30 Postoperativer Exitus

Postoperativer Exitus	Gesamtkollektiv (excl. neoadjuvante CTX)	neoadjuvante CTX
Ja	10 (3,8%)	0
nein	250 (96,2%)	35

Wie in Kap. 3.3 bereits erwähnt, kam es insgesamt bei zehn Patienten zu einem postoperativen Exitus, wobei zwei Patienten an einer postoperativen Leberinsuffizienz, sowie ein Patient an einer nicht beherrschbaren, intraoperativen Blutung im Bereich der Vena hepatica media und dextra verstarben.

Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 3,8%.

Zu den weiteren Ursachen des postoperativen Exitus zählten zudem noch Herz-Kreislaufversagen, ein Myokardinfarkt, eine Verbrauchskoagulopathie, sowie ein Multiorganversagen, rezidivierende und multiple Pulmonalarterienembolien. Keiner dieser Patienten erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie.

In Tabelle 31 sind Geschlecht, Alter, Primärtumor, befallene und resezierte Lebersegmente, sowie postoperative Komplikationen der Patienten, die postoperativ verstarben, ersichtlich.

Tabelle 31 Postoperativ verstorbene Patienten

Patient	Geschlecht	Alter	Primärtumor	Befallene Segmente	Anzahl res. Segmente	Postoperative Komplikation
1	männlich	55	Rektum	II, III, IV	3	intraoperative Blutung
2	männlich	56	Rektum	V, VI, VII, VIII	4	Verbrauchskoagulopathie
3	männlich	61	Rechte Flexur	I, IV	2	Leberinsuffizienz
4	männlich	62	Sigma	IV, V, VI, VII, VIII	5	Leberinsuffizienz
5	männlich	63	Rektum	IV, V, VI, VII, VIII	5	Multiorganinsuffizienz
6	männlich	68	Sigma	VI, VII, VIII	3	Anastomoseninsuffizienz
7	männlich	69	Rektum	V, VI, VII, VIII	4	Pulmonalarterienembolie
8	männlich	71	Rektum	I, V, VI, VII, VIII	5	Herz- Kreislauf- Versagen
9	männlich	77	Sigma	II, IV	2	Leberinsuffizienz
10	weiblich	77	Caecum	IV, V, VIII	3	Myokardinfarkt

Auffallend ist hierbei, dass 9 der 10 postoperativ verstorbenen Patienten männlich waren, sich der Primärtumor in 8 von 10 Fällen im Sigma und Rektum befand, sowie in der Hälfte der Fälle vier bis fünf Segmente reseziert wurden. Betrachtet man die betroffenen und anschließend resezierten Segmente genauer, so wird deutlich, dass bei jedem der Patienten eines oder mehrere der zentralen Segmente IV, V und VIII betroffen waren.

Das mediane Alter der Patienten, die postoperativ verstarben, lag bei 66 Lebensjahren.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Parameter	Resektion bzw. adjuvante CTX nach Primärtumor- OP	Adjuvante CTX	Neoadjuvante CTX	Palliative CTX
Anzahl der Patienten	91	77	35	57
Medianes Alter	62 Jahre	66 Jahre	67 Jahre	63 Jahre
Anzahl der Männer	63	45	19	37
Anzahl der Frauen	28	32	16	20
Mittlere Tumorzahl	1,68 Metastasen	1,78 Metastasen	1,83 Metastasen	2,11 Metastasen
Anzahl res. Segmente	2,54 res. Segmente	2,42 res. Segmente	2,43 res. Segmente	2,56 res. Segmente
Medianer präoperativer CEA- Wert	9 ng/ ml	5 ng/ ml	3 ng/ ml	4 ng/ ml
Mediane Überlebenszeit	1428 Tage	1229 Tage	3287 Tage	-
Mediane rezidivfreie Überlebenszeit	1093 Tage	893 Tage	1126 Tage	-

4 Diskussion

4.1 Patientencharakteristika

Das mediane Alter im gesamten Patientenkollektiv betrug 62 Lebensjahre. Die Patienten aus dem betrachteten Kollektiv, die adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt wurden, waren älter als jene, die keine Chemotherapie bezüglich ihrer Lebermetastasen erhielten. Dies war jedoch nicht signifikant (66 Jahre bei adjuvanter Therapie, 67 Jahre bei neoadjuvanter Therapie).

In der Studie von Boostrom et al., in der präoperativ chemotherapeutisch behandelte Patienten mit lediglich resezierten Patienten verglichen wurden, waren die neoadjuvant behandelten Patienten signifikant jünger als die anderen (57,6 Jahre vs. 64 Jahre) {53}. Auch in der EORTC-Studie von Nordlinger et al. waren die perioperativ chemotherapeutisch behandelten Patienten jünger als jene, die eine alleinige chirurgische Resektion erhielten (62 Jahre vs. 64 Jahre) {32}.

Insgesamt waren im Patientenkollektiv 164 Männer (63,1%) und 96 Frauen (36,9%). 61,6% der Männer und 70,8% der Frauen wurden chemotherapeutisch behandelt. Der etwas höhere Anteil an Frauen, die chemotherapiert und reseziert wurden, war statistisch nicht signifikant.

Bei Nordlinger et al. wurde in etwa ein mit unseren Ergebnissen vergleichbarer Anteil an Männern und Frauen im untersuchten Patientenkollektiv beobachtet (66% Männer, 33% Frauen). Einer perioperativen Chemotherapie wurden hierbei 53% der männlichen und 45% der weiblichen Patienten zugeführt {32}. Also zeigte sich ein geringerer Anteil als im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit. Bei Boostrom et al. erhielten 64% der Männer und 41% der Frauen eine neoadjuvante Chemotherapie {53}.

4.2 Charakteristika der Lebermetastasierung

Hinsichtlich Primärtumoren zeigte sich eine Verteilung von 34,2 % im Rektum und 65,8% im übrigen Colon. Adjuvant chemotherapeutisch behandelte Patienten wiesen in 33,8% ihren Primärtumor im Rektum auf, während dies bei Patienten, die sich einer alleinigen chirurgischen Resektion bzw. zuvor einer adjuvanten Chemotherapie nach Primärtumoroperation unterzogen, zu 38,5% der Fall war. Eine vergleichbare Verteilung hinsichtlich der Primärtumoren ist auch bei den Patienten des Kollektivs der EORTC-Studie von Nordlinger et al. zu beobachten {32}. 42% dieser Patienten haben ihr Primum im Rektum und 56% in den übrigen Abschnitten des Colon. Jene Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten, hatten häufiger ein Rektumkarzinom (46%) als jene, die lediglich reseziert wurden (37%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Im gesamten Patientenkollektiv ergab sich hinsichtlich der Anzahl der Lebermetastasen ein durchschnittlicher Wert von 1,82 Lebermetastasen. Jene Patienten, die nur reseziert wurden, wiesen im Mittel 1,68 Metastasen auf. In den unterschiedlichen chemotherapeutischen Regimen zeigten die Patienten, die sich einer palliativen systemischen Therapie unterzogen haben, mit 2,11 Metastasen den größten Durchschnittswert. Bei neoadjuvant behandelten Patienten wurde mit einem Wert von 1,83 eine mit dem Gesamtkollektiv vergleichbare durchschnittliche Anzahl an detektierten Lebermetastasen gefunden.

Bezüglich der Einleitung einer Chemotherapie konnte in den betrachteten Gruppen kein Unterschied im R- Status gefunden werden ($p=0,960$).

In dieser Untersuchung wurden bei Patienten, die nur reseziert wurden, signifikant höhere präoperative CEA- Werte gefunden als bei jenen, die eine zusätzliche chemotherapeutische Behandlung aufgrund der Lebermetastasen erhielten (medianer CEA- Wert = 9ng/ml vs 5 ng/ml). Anzumerken ist hierbei, dass dieser Unterschied am ehesten historisch bedingt ist (siehe Abbildung 7), da bis um das Jahr 2000 die alleinige chirurgische Resektion im Vordergrund stand und erst dann die Chemotherapie, sowie später die Kombination mit Biologicals, im vorliegenden Kollektiv breiter angewandt wurde.

Nordlinger et al. beobachteten zwischen den Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten und jenen, die mittels chirurgischer Resektion behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer präoperativen CEA- Werte {32}.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass lediglich beim präoperativen CEA- Wert ein signifikanter Unterschied zwischen den Teilkollektiven festgestellt wurde.

Zu einer erneuten Leberresektion nach Auftreten eines Lokalrezidivs kam es bei 27 Patienten. Dabei wurden chemotherapeutisch behandelte Patienten häufiger, aber nicht signifikant, re-reseziert als jene, die keine Chemotherapie bezüglich ihrer Lebermetastasen erhielten (9,23% vs. 1,15%). Eine Re-Resektion wurde also besonders bei Patienten eingesetzt, die in einem multimodalen Behandlungsregime eingebettet waren.

4.3 Verlauf nach Leberresektion bzw. nach Resektion und chemotherapeutischer Behandlung

Der Stellenwert einer chirurgischen Behandlung resezierbarer kolorektaler Lebermetastasen ist unumstritten. Ist eine primäre Resektion möglich, so stellt die Leberresektion bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome die Voraussetzung für eine Kuration dar. Nach Feststellung der Operabilität kann der Patient einer chirurgischen Resektion zugeführt werden. Hierbei stellt selbst das UICC- Stadium IV keine Kontraindikation dar, sofern eine R0-Resektion möglich ist. Bei extrahepatischer Metastasierung sollte jedoch keine Resektion in Betracht gezogen werden.

Wagner et al. untermauern durch ihre Untersuchung von 252 Patienten mit resezierbaren, aber nicht resezierten kolorektalen Lebermetastasen die Tatsache, dass die chirurgische Resektion die Voraussetzung für eine potentielle Heilung ist. Zwar zeigten jene Patienten, die solitäre Läsionen aufwiesen, etwas bessere Überlebensraten als jene, die unter einer ausgedehnten Metastasierung litten, jedoch verstarben alle innerhalb von fünf Jahren {64}.

Robertson et al. berichteten von 5- Jahres-Überlebensraten von 25,5% bei Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen, wobei „jüngere“ Personen (65 bis 69 Lebensjahre) deutlich bessere Überlebensraten aufwiesen als Patienten, die älter als 80 Lebensjahre waren (29,3% 5JÜR vs. 17,1% 5JÜR). Generell variierten die 5- Jahres-Überlebensraten zwischen 20 und 40% {52}.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Gesamtkollektiv eine mediane Überlebensrate von 1229 Tagen bzw. 40,4 Monaten beobachtet. Diese Ergebnisse sind in etwa vergleichbar mit der von Scheele et al. und Fong et al. publizierten medianen Überlebensdauer nach Leberresektion. Scheele et al. verglichen die Überlebensraten von Patienten mit resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen, die sich einer Resektion unterzogen, mit dem Überleben von Patienten, die unresezierbare kolorektale Lebermetastasen aufwiesen. In der Gruppe, die sich einer Resektion unterzog, wurden 5-JÜR von 40% und eine 10-JÜR von 27% festgehalten. Zudem dokumentierten sie eine mediane Überlebenszeit von 43,5 Monaten (n= 516). Fong et al. berichten von einem medianen Überleben von 45 Monaten (n =895). Insgesamt zeigte sich bei uns eine Rezidivrate von 67,7% (n = 176/260) im Gesamtkollektiv, sowie ein medianes rezidivfreies Überleben von 949 Tagen bzw. 31,6 Monaten. Die Angaben hinsichtlich Rezidivrate bei Patienten, die eine chirurgische Resektion ihrer kolorektalen Lebermetastasen erhalten haben, variieren zwischen 48 und 78%. Die Überlebenszeit nach Auftreten des Rezidivs variiert zwischen 10 und 41 Monaten. In diesem Bereich befinden sich auch die Ergebnisse dieser Untersuchung {24, 54}.

Im Vergleich zwischen den Patienten, die eine chirurgische Resektion erhalten haben, und jenen, die zusätzlich chemotherapeutisch behandelt wurden, zeigte sich in dieser Analyse, dass jene Patienten, die sich einer alleinigen Resektion unterzogen, eine längere Überlebenszeit, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben aufwiesen. Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant (ÜLZ: p = 0,524; rezidivfreie ÜLZ: p = 0,124. Aber bei der Interpretation muss die Heterogenität der Daten, die retrospektiv in einem Zeitraum von 17 Jahren erhoben wurden, berücksichtigt werden.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Studien, so zeigt sich hier ein ähnliches Bild. Kemeny et al., sowie Lorenz et al. konnten in ihren Studien keinen Überlebensvorteil gegenüber nicht chemotherapierten Patienten feststellen und daher keine Empfehlung zu einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von Lebermetastasen aussprechen. Der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Resektion kolorektaler Lebermetastasen ist also nach wie vor umstritten {35, 51}.

In der Analyse der unterschiedlichen chemotherapeutischen und operativen Behandlungsformen fiel auf, dass die neoadjuvant behandelten Patienten eine längere Überlebenszeit von 3287 Tagen vs. 1428 Tagen (alleinige Resektion) und 1229 Tagen (adjuvante Chemotherapie) aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,114). Im Bezug auf das rezidivfreie Überleben zeigten die neoadjuvant therapierten Patienten keine besseren Ergebnisse als die adjuvant behandelten bzw. allein chirurgisch resezierten Patienten (1126 Tage vs. 893 Tage vs. 1093 Tage).

In der von Boostrom et al. veröffentlichten Studie, die eine Gruppe neoadjuvant therapierter Patienten mit anderen, die keine präoperative Chemotherapie erhielten, verglich, zeigte sich kein Vorteil jener gegenüber Patienten, die sich einer alleinigen Resektion unterzogen haben bzw. eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie erhielten. Verglichen wurden nur Patienten, die resezierbare kolorektale Lebermetastasen aufwiesen. In beiden Gruppen gab es ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen Patienten, die postoperativ chemotherapeutisch behandelt wurden, und jenen, die keine postoperative Chemotherapie erhielten. Patienten, die neoadjuvant behandelt wurden, wiesen eine 1-, 3- und 5-JÜR von 51%, 20%, sowie 20% und ein medianes Überleben von 1,1 Jahren auf, während Patienten, die nicht präoperativ chemotherapiert wurden, eine 1-, 3- und 5-JÜR von 58%, 32% und 32% und ein medianes Überleben von 1,2 Jahren zeigten. Auffallend war in dieser Studie lediglich, dass die neoadjuvant behandelten Patienten jünger waren als jene, die keine präoperative Chemotherapie bekamen {53}.

Nordlinger et al. konnten in ihrer EORTC- Studie einen Überlebensvorteil von Patienten mit initial resezierbaren Lebermetastasen, die sich einer perioperativen Chemotherapie unterzogen haben, zeigen. Hierbei wurden 151 Patienten, die präoperativ und 115 Patienten, die postoperativ sechs Zyklen Folfox 4, mit 152 Patienten, die sich einer alleinigen chirurgischen Resektion unterzogen haben, verglichen. Insgesamt konnten von allen drei Patientengruppen 303 Personen einer Resektion zugeführt werden. Betrachtet man jedoch alle randomisierten Patienten, so zeigte sich bei jenen, die chemotherapeutisch behandelt wurden, eine Erhöhung des medianen rezidivfreien Überlebens von 11,7 auf 18,7 Monate, sowie der Rate des progressionsfreien 3-Jahres-Überlebens von 28,1 auf 35,4%. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant {32}.

Adam et al. berichteten von 1104 Patienten mit nicht resezierbaren, kolorektalen Lebermetastasen, die neoadjuvant mit dem Folfox/ Folfiri- Schema behandelt wurden. Bei 12,5% der Patienten wurde ein Downstaging der Erkrankung erreicht, sodass anschließend eine Leberresektion durchgeführt werden konnte. Diese Patienten zeigten eine 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 52%, 33% und 23%, sowie ein rezidivfreie Überlebensrate von 30%, 22% und 17%. Eine Kontrollgruppe, die eine primäre Resektion erhielt, wies 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 66%, 48% und 30% auf. Also zeigten die neoadjuvant behandelten Patienten keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten, die primär reseziert wurden {38}.

Bei Betrachtung der unterschiedlichen chemotherapeutischen Schemata hinsichtlich ihrer Überlebenszeit fiel auf, dass jene Patienten, die mittels der Kombination aus Folfox/Folfiri und Biologicals signifikant länger überlebten als jene, die mittels 5-FU/FA, Folfox/Folfiri und den anderen Therapiemodalitäten behandelt wurden ($p=0,003$ / $p=0,021$ / $p= 0,001$). Dieser Unterschied war allerdings im rezidivfreien Überleben nicht zu beobachten. Jedoch muss angemerkt werden, dass hierbei keine Rücksicht darauf genommen wurde, ob nun ein Patient einer adjuvanten oder einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt wurde.

In einer prospektiven Studie von Reynold und Wagstaff et al. wurden Daten von über 300 Patienten, die mittels Cetuximab behandelt wurden, ausgewertet. Dabei konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit von sechs bis acht Monaten nach Beginn mit der Cetuximab-Behandlung beobachtet werden {57}.

In der Crystal- Studie wurden Patienten, die mittels Folfiri und Cetuximab behandelt wurden, mit jenen, die eine alleinige Chemotherapie mit Folfiri erhielten, verglichen. Erstere zeigte eine Verlängerung der Überlebenszeit von 8,9 Monaten vs. 8 Monate in der Folfiri- Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant {45}.

Der positive Behandlungseffekt von Bevacizumab konnte durch mehrere Studien gesichert werden. Bei einer Gabe von Bevacizumab mit Irinotecan, sowie 5-FU/FA ergab sich eine Überlebenszeit von 20 Monaten und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls auf zehn Monate {63}.

4.4 Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine postoperative Komplikationsrate von 23,6 % im Gesamtkollektiv nach insgesamt 275 durchgeführten Leberresektionen, denen sich 260 Patienten unterzogen haben. Für die Gesamtgruppe liegt die Komplikationsrate in einem vergleichbaren Bereich mit anderen internationalen Zentren. Die untenstehende Tabelle gibt eine Übersicht über postoperative Morbidität und einzelne Komplikationen im Detail zwischen verschiedenen neueren Studien und der vorliegenden Arbeit wieder.

Tabelle 32 Vergleich postoperativer Komplikationen nach Leberresektion in ausgewählten Zentren

Autor	n	Komplikationen in %	Blutung	Leberinsuffizienz	Pulmonale Komplikationen	Galleleck	Pleuraerguß	Abdominale Infektion	Kardiale Komplikationen
Clavien et al. 2003	100	15%	-	-	-	1%	1%	6%	-
Tocchi et al. 2004	78	15%	1%	-	2%	5%	-	-	-
Schröder et al. 2006	587	32%	6%	-	15%	-	-	7%	4%
Benzoni et al. 2007	287	48%	10%	19%	-	5%	30%	10%	-
LKH Graz- gesamtes Patientenkollektiv	260	23,6%	2,8%	1,5%	3,1%	3,1%	2%	1,5%	2,8%

{58, 59, 60, 61}

Im Vergleich mit anderen Studien waren die beobachteten Komplikationen, wie intraoperative Blutung (2,8%), Leberinsuffizienz (1,5%), abdominale Infektionen (1,5%), sowie kardioplumonale Zwischenfälle (2,8% und 3,1%), durchschnittlich gleich hoch wie in anderen internationalen Zentren.

Die häufigste chirurgische Komplikation nach Leberresektion in dieser Untersuchung stellte das Galleleck/ Biliom mit einer Häufigkeit von 3,1% (n= 8/260) dar. Bei fünf der acht Patienten, bei denen postoperativ eine Galleleckage bzw. ein Biliom auftrat, war eine Resektion von vier bis max. sechs Segmenten durchgeführt worden. Im Detail wurden drei Mal eine rechte Hepatektomie, zwei Mal eine erweiterte linke Hepatektomie, sowie eine anteriore Segmentresektion und zwei Mal eine Bisegmentresektion VI und VII durchgeführt. Yamashita et al. zeigten, dass die Art der Leberresektion einen Risikofaktor für ein Galleleck bzw. ein Biliom darstellt. Dabei traten jene Komplikationen häufiger bei einer anterioren Segmentresektion, einer zentralen Bisegmentresektion, sowie einer Resektion des Lobus caudatus auf {49}.

Aufgrund der geringen Patientenzahl, bei der eine solche Komplikation auftrat, und der unterschiedlichen operativen Strategien in dem untersuchten Kollektiv muss allerdings eine Mehrsegmentresektion als Risikofaktor durchaus differenziert betrachtet werden.

Die Rate der Leberinsuffizienz lag in dieser Untersuchung bei 1,5 % (n = 4/260), wobei sie für drei Patienten letal endete. Im Vergleich ist jene Rate an postoperativem Leberversagen niedriger als in den anderen in Tabelle 33 angeführten Studien. Diese Patienten unterzogen sich einer erweiterten linken Hepatektomie, sowie zwei Mal einer zentralen Bisegmentresektion. Keiner dieser Patienten wurde präoperativ chemotherapeutisch behandelt.

In der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten kam es zu fünf postoperativen Zwischenfällen, wobei es sich im Detail um drei chirurgische Komplikationen nach Leberresektion- eine Nachblutung, ein subhepatisches Biliom und einen Pleuraerguss- handelte, sowie zwei Mal allgemeine postoperative Komplikationen- eine Harnentleerungsstörung und ein Epilepsieanfall- auftraten. Dies ergibt eine postoperative Komplikationsrate von 14,3%, welche im Vergleich durchaus niedriger ist als in anderen Studien (siehe Tabelle 25).

Die Hypothese, dass eine präoperative Chemotherapie eine intrahepatische Schädigung mit Dilatation der Sinusoide, sowie der Atrophie von Hepatozyten und hepatischen Nekrosen auslösen würde und es dadurch häufiger zu intraoperativen Blutungen des vulnerablen Leberparenchyms käme, konnte in unseren Ergebnissen nicht beobachtet werden. Es kam lediglich einmal zu einer Nachblutung und einem Biliom. Einschränkend muss aber bedacht werden, dass die Analyse retrospektiv erfolgte und eine relativ kleine Patientenzahl (n = 35) vorlag.

Karoui et al. berichteten in ihrer Studie von einer erhöhten postoperativen Morbidität der neoadjuvant chemotherapierten Patienten bei ausgedehnten Leberresektionen gegenüber jenen, die lediglich reseziert wurden (Komplikationsrate 37,8% vs. 13,6%, p = 0,03). Es wurden vermehrt Pleuraergüsse, Leberversagen, sowie thrombembolische Ereignisse beobachtet. Eine erhöhte postoperative Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden. Dabei wird betont, dass nicht das jeweilige Chemotherapie-Schema, sondern die Dauer bzw. die Zahl der Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie die Komplikationsrate beeinflusst. So bleibt das Risiko für postoperative Komplikationen bei weniger als sechs Zyklen gering {50}.

Nordlinger et al. beobachteten in der EORTC-Studie ein häufigeres Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Patienten, die eine perioperative Chemotherapie mittels Folfox 4 erhielten, gegenüber jenen, die allein chirurgisch therapiert wurden (25% vs. 16 % Komplikationsrate, p= 0,04). Eine erhöhte postoperative Mortalität bei den perioperativ behandelten Patienten wurde jedoch nicht festgestellt {32}.

Aufgrund der geringen Anzahl an neoadjuvant therapierten Patienten, die ein postoperatives unerwünschtes Ereignis erlitten, und der lediglich einmalig in dieser Gruppe aufgetretenen intraoperativen Blutung kann hierbei keine objektive Aussage darüber getroffen werden, ob eine solche Behandlung das Leberparenchym vulnerabler macht und das Risiko für verstärkte intraoperative Blutungen erhöhen könnte.

4.5 Mortalität

Die Mortalität nach Leberresektionen ist in den letzten beiden Jahrzehnten aufgrund des Fortschritts in den Operationstechniken, sowie durch bessere intensivmedizinische Möglichkeiten deutlich gesunken.

Die Mortalitätsrate in der vorliegenden Arbeit betrug 3,8% (n = 10/260). Diese liegt etwas unter der von Hugh et al. angeführten Hospitalisations-Mortalitätsrate von weniger als 5% {3}, aber ist durchaus vergleichbar mit den in Tabelle 34 angeführten Mortalitätsraten ausgewählter Studien. Paye et al. berichteten von einer Mortalitätsrate von 2,4% bei 1895 Leberresektionen {28}.

Tabelle 15 Vergleich postoperativer Mortalität nach Leberresektion ausgewählter Studien

Studie	Jahr	Anzahl der Patienten	postoperative Mortalität
Docì	1991	100	4%
Scheele	1995	434	4,4%
Paye	1998	1895	2,4%
Fong	1999	1001	2,8%
LKH Graz- Patientenkollektiv		260	3,8%

{17, 23, 28, 54}

Bei der Hälfte aller Patienten, die postoperativ verstarben, war eine Resektion von mehr als vier Segmenten durchgeführt worden. Bei zwei Patienten, die an einem postoperativen Leberversagen gestorben sind, waren jedoch nur zwei Lebersegmente reseziert worden. Dies bekräftigt nicht die Aussage von Kemeny et al. über eine erhöhte Rate von postoperativem Leberversagen bei ausgedehnten Leberresektionen {51}.

Sechs Patienten verstarben an postoperativen Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit der Leberresektion standen. Vier weitere Patienten erlagen an den Folgen allgemeiner postoperativer Komplikationen: ein Patient erlitt multiple, rezidivierende Pulmonalarterienembolien, ein weiterer starb an Herz- Kreislaufversagen. Eine weitere Todesursache stellte ein Myokardinfarkt dar.

4.6 State of the Art in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen

Die Bedeutung einer R0-Resektion für die Langzeitprognose bei der Resektion von kolorektalen Lebermetastasen steht außer Zweifel, allerdings ist die Metastasierung nur bei etwa 30% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom Stadium IV auf die Leber beschränkt. 85% dieser Patienten kommen für eine primäre Resektion nicht in Frage. Den Grund dafür stellen nicht kurativ behandelbare extrahepatische Metastasen, technisch nicht resezierbare Metastasen, sowie ein nicht ausreichendes, verbleibendes Lebervolumen dar {16, 28, 62}.

Um zu definieren, was eine primär resektable Erkrankung ist, werden klinische Risiko-Scoring Systeme zu Hilfe genommen. Nordlinger et al. trafen eine Risikostratifizierung jedes Patienten hinsichtlich folgender statistisch signifikanter, prognostischer Parameter: Alter, Anzahl und Durchmesser der größten Lebermetastase, Primärtumorstadium, krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumoroperation und Auftreten von Lebermetastasen, präoperative CEA- Werte, sowie positiver Resektionsrand. Für jeden prognostisch ungünstigen Faktor wurde ein Punkt vergeben. Anschließend erfolgte eine Einteilung in drei Risikogruppen. Patienten mit 0-2 Punkte zeigten eine 2 Jahres-Überlebensrate von 79% nach Leberresektion, während jene mit 3-4 Punkten eine 2-JÜR von 60% aufwiesen und von den Patienten mit 5-7 prognostisch ungünstigen Faktoren nur noch 43% nach zwei Jahren lebten {15}.

Ein ähnliches Scoring System entwarfen Fong et al., wobei jene das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, präoperative CEA-Werte >200 ng/ml, mehr als eine Lebermetastase, einen Durchmesser von >5cm der größten Metastase, sowie ein krankheitsfreies Intervall < 1 Jahr als prognostisch ungünstige Parameter definierten. Jedem dieser Parameter wurde ein Punkt zugeordnet und eine Risikostratifizierung in vier Risikogruppen durchgeführt. Patienten mit null Punkten zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von 60% nach Resektion, jene mit 1-2 Punkten wiesen 5-JÜR von 42% auf, während von den Patienten mit 3 bzw. 4-5 prognostisch ungünstigen Parametern nach fünf Jahren nur noch 20% bzw. 18% am Leben waren {54}.

Elias et al. konnten allerdings 5-Jahres-Überlebensraten von 28% bei Patienten mit extrahepatischer Metastasierung nach erfolgter Resektion nachweisen (5-JÜR von 38% bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen, $p=0,072$) {51, 63}.

Aufgrund der erweiterten Möglichkeiten in der Chirurgie, sowie der Fortschritte in den präoperativen Behandlungsoptionen kommen zum heutigen Zeitpunkt mehr Patienten für eine primäre Resektion in Betracht als in den letzten beiden Jahrzehnten.

Befindet sich ein Patient in einem Krankheitsstadium mit primär nicht resektablen Lebermetastasen, so bietet eine neoadjuvante Chemotherapie die Möglichkeit, die Erkrankung von einem palliativen in ein kuratives Stadium zu überführen. Werden unter einer systemischen Chemotherapie hohe Ansprechraten erreicht, so kommt es häufig zu einem Downsizing der Lebermetastasen und eine sekundäre Resektion kann ermöglicht werden. Durch Zugabe von Oxaliplatin bzw. Irinotecan zu 5-FU/FA, sowie in Kombination mit Biologicals können die Ansprechraten auf bis zu 50% erhöht werden {62}.

In einer Studie von Falcone et al. wurde bei 36% der Patienten, die mittels Folfoxiri neoadjuvant behandelt und in ein resezierbares Stadium überführt wurden, eine R0- Resektion erreicht. Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie mittels Folfiri und Cetuximab bzw. Folfiri und Bevacizumab erhielten, konnten nur in 9,8% bzw. 12,1% im Gesunden reseziert werden {44}.

In einer multizentrischen Studie wurden die Ansprechraten von Folfiri und Folfoxiri miteinander verglichen. Hierbei zeigten jene Patienten, die sich einer Chemotherapie nach dem Folfoxiri Schema unterzogen haben, eine 15%ige Responderate, während bei einer Folfiri-Behandlung eine Ansprechraten von lediglich 6% erreicht wurde {51}.

In Tabelle 34 sind unterschiedliche chemotherapeutische Regime und die durch sie erreichten Resektionsraten angeführt.

Tabelle 34 Vergleich unterschiedlicher chemotherapeutischer Regime und ihrer Resektionsraten in unterschiedlichen Studien {51}

Studie	Chemotherapeutisches Regime	n	Resektionsrate
Wein et al. (2001)	5-FU/LV	53	11%
Gaspar et al. (2003)	5-FU/LV	37	27%
Quenet et al. (2004)	Oxaliplatin/Irinotecan/5-FU/LV	34	37,50%
Alberts et al. (2005)	FOLFOX	42	33%
Pozzo et al. (2006)	FOLFIRI	40	27,50%
Falcone et al. (2006)	Oxaliplatin/Irinotecan/5-FU/LV	122	15%
Falcone et al. (2006)	FOLFIRI	122	6%
Masi et al. (2006)	5-FU/LV/Oxaliplatin+ Irinotecan	74	26%

Wie oben ersichtlich und bereits erwähnt, wurden die größten Resektionsraten mit dem Folfoxiri-, sowie dem Folfiri- Schema erreicht. Welches Regime nun aber am besten geeignet ist, wenn eine Resektion nach neoadjuvanter Behandlung angestrebt wird, ist allerdings nach wie vor nicht geklärt. Zwar werden mit dem Folfoxiri- bzw. Folfiri- Schema hohe Resektionsraten erreicht, dies aber in Verbindung mit einer erhöhten Lebertoxizität. Besonders nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Oxaliplatin kam es vermehrt zum Sinusoidalen Okklusion Syndrom (SOS) und dadurch zu einer erhöhten Rate postoperativer Komplikationen {51}.

Ob nun eine neoadjuvante Chemotherapie bei einer nicht resektablen Lebermetastasierung sinnvoll ist, muss vorher im Hinblick auf den Allgemeinzustand des Patienten, die Charakteristika der Lebermetastasierung und die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie verbundene erhöhte Lebertoxizität abgewogen werden. In der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse auch aufgrund der starken Heterogenität des Patientenkollektivs nicht signifikant. Um diese Frage zu klären, sind noch mehr Ergebnisse aus randomisierten, prospektiven und multizentrischen Studien notwendig. Dabei sollte besonders auf die Bedeutung von Prognosefaktoren, wie sie eingangs beschrieben wurden, Rücksicht genommen werden bzw. auch weitere prognostische Faktoren identifiziert werden.

Der Standard in der Therapie resezierbarer Lebermetastasen ist die chirurgische Resektion. Jedoch kommt es bei 70% dieser Patienten innerhalb von wenigen Jahren zu einem Rezidiv. Daher ist auch bei diesen Patienten eine chemotherapeutische Behandlung zu überlegen. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie kann eine Größenreduktion der Lebermetastasen und dadurch anschließend eventuell eine risikoärmere Resektion durchgeführt werden. Zudem lässt sich durch eine neoadjuvante Behandlung die Kontrolle der Mikrometastasierung erreichen {51}.

Weiters stellt die Responderate unter Chemotherapie einen Marker für den Erfolg einer anschließenden Resektion dar. Wird unter der neoadjuvanten Chemotherapie eine Tumorprogredienz beobachtet, so wirkt sich das negativ auf die Überlebenszeit nach Resektion aus. Adam et al. berichteten von einer 5-Jahresüberlebensrate von lediglich 8% bei Patienten, die unter Chemotherapie progredient waren, während Patienten mit stabiler Erkrankung eine 5-JÜR von 30% und Patienten mit einer kompletten Response eine 5-JÜR von 37% aufwiesen {38}.

Gegen eine neoadjuvante Behandlung primär resezierbarer Lebermetastasen sprechen die unter präoperativer Chemotherapie vermehrt auftretenden Schädigungen des Leberparenchyms, wie Steatose, Steatohepatitis, sinusoidale Schädigungen und zentral-lobuläre Nekrosen. Patienten mit Steatose waren häufiger von postoperativen Wundinfektionen und Galleleckagen betroffen. Zudem kam es vermehrt zu der Entwicklung einer sekundären Hypertrophie der Milz im Rahmen der Lebertoxizität {51}.

Unter laufender Behandlung kann es radiologisch zu einer kompletten Remission kommen. Dies erschwert eine nachfolgende chirurgische Resektion deutlich, da die Metastasen intraoperativ nicht mehr bzw. sehr schwer aufzufinden sind. Daher sollte schon bei Nachweis des Ansprechens die Entscheidung zur Resektion getroffen werden {51, 62}.

Ob also diese Therapiestrategie sinnvoll ist, muss im Zusammenhang mit Parametern wie Toxizität, Lebensqualität und auch Therapiekosten beurteilt werden. Es verdeutlicht jedoch, dass primär als nicht-resezierbar eingestufte Patienten durchaus durch ein „Downstaging“ des metastatischen Lebertumors sekundär resektabel sein können. Die verfügbaren Daten müssen jedoch auch hier noch durch weitere Studien ergänzt werden.

Eine Therapieentscheidung sollte also erst nach einer Risikostratifizierung hinsichtlich Resektabilität, prognostisch ungünstiger Faktoren und dem Allgemeinzustand des Patienten erfolgen. Eine adjuvante Chemotherapie sollte insbesondere bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil in Betracht gezogen werden.

Grundsätzlich ist also für eine mögliche Kuration entscheidend, dass eine R0- Resektion erreicht wird. Verbesserte chirurgische Resektionsmethoden in Kombination mit verbesserten adjuvanten und neoadjuvanten Therapieformen, um den Behandlungserfolg zu festigen bzw. erhöhen, werden noch mehr an Bedeutung gewinnen, um das Langzeitüberleben und Lebensqualität der Patienten zu erhöhen, sowie die Rezidivrate zu senken.

5 Anhang

5.1 Dateneingabe in Filemaker pro

Patient: Name
Patient: Vorname
Geburtsdatum: XX.XX.19XX
Alter: in Jahren zum Zeitpunkt der Lebermetastasenresektion
Geschlecht: m= männlich, w= weiblich
Hausarzt: Name, Adresse, Telefonnummer
Erstdiagnose des Primärtumors: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X
Tumorart: freie Eingabe

Tumorstadien bei Primärtumorresektion:

T-Stadium:

x= keine Daten eruierbar
1= Tumor infiltriert Submucosa
2= Tumor infiltriert Muscularis propria
3= Subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
4= Viszerales Peritoneum / andere Organe oder Strukturen

N-Stadium:

x= keine Daten eruierbar
0= keine regionären LK-Metastasen
1= 1-3 regionäre LK-Metastasen
2= ≥ 4 regionäre LK-Metastasen
3= LK-Metastasen entlang eines benannten Gefäßstammes

M-Stadium

x= keine Daten eruierbar
0= keine Fernmetastasen
1= Fernmetastasen vorhanden

Histologisches Grading

x= keine Daten eruierbar
1= gut differenziert
2= mäßig differenziert
3= schlecht differenziert

UICC-Klassifikation:

x= keine Daten eruierbar
1= T1 / T2 N0 M0
2= T3 / T4 N0 M0
3= jedes T N1 M0, jedes T N2, N3 M0
4= jedes T jedes N M1

Operationsdatum Primärtumor: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X

Erstdiagnose Lebermetastasierung: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X

Anzahl der Lebermetastasen: freie Eingabe

Durchmesser der größten Lebermetastase: freie Eingabe

Zeitpunkt der Resektion der Lebermetastasen: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X

Anzahl der Resektionen: freie Eingabe

Bezeichnung der betroffenen Segmente nach Couinaud:

I, II, III, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII

Art der Leberoperation:

Metastasen- oder Lebersegmentresektion I
Metastasen- oder Lebersegmentresektion II
Metastasen- oder Lebersegmentresektion III
Metastasen- oder Lebersegmentresektion IV
Metastasen- oder Lebersegmentresektion V
Metastasen- oder Lebersegmentresektion VI
Metastasen- oder Lebersegmentresektion VII
Metastasen- oder Lebersegmentresektion VIII
Bisegmentresektion oder Polysegmentresektion
Atypische Leberresektion
Hemihepatektomie rechts
Hemihepatektomie links
andere OP-Verfahren

OP- Dauer: in min

Pringle- Manöver: ja/ nein

Postoperative Komplikationen: ja/ nein; freie Eingabe

Postoperativer Aufenthalt: in Tagen

Postoperativer Exitus: ja/nein

Prä- und postoperative Tumormarker: CEA, CA 19-9, MEGX

Überlebenszeit: in Tagen

Nachsorgeuntersuchungen: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X

Rezidiv aufgetreten: ja/nein

Durchgeführte Untersuchungen

Rezidiv-freie Überlebenszeit

Exitus: XX.XX.19XX bzw. XX.XX.200X

5.2 Literaturverzeichnis

- 1:** Hoffmann, A.; Rau, B.; Koswig, S. (2007): Kolorektales Karzinom. Andere Therapiemöglichkeiten bei älteren Patienten? In: *Der Onkologe*, H. 9, S. 813–822.
- 2:** Geoghegan, J. G.; Scheele, J. (1999): Treatment of colorectal liver metastases. In: *The British journal of surgery*, Jg. 86, H. 2, S. 158–169.
- 3:** Hugh, T. J.; Kinsella, A. R.; Poston, G. J. (1997): Management strategies for colorectal liver metastases--Part II. In: *Surgical oncology*, Jg. 6, H. 1, S. 31–48.
- 4:** Hugh, T. J.; Kinsella, A. R.; Poston, G. J. (1997): Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. In: *Surgical oncology*, Jg. 6, H. 1, S. 19–30.
- 5:** Kune, G. A.; Kune, S.; Field, B.; White, R.; Brough, W.; Schellenberger, R.; Watson, L. F. (1990): Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 33, H. 11, S. 938–946.
- 6:** Levitan, N.; Hughes, K. S. (1990): Management of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. In: *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, Jg. 4, H. 11, S. 77-84;
- 7:** Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.) (1998): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer.
- 8:** Lieser, Mark J.; Nagorney, David M. (1998): The Natural History of Metastases to the Liver. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer, S. 7–18.
- 10:** Radinsky, Robert; Fidler, Isaiah J. (1998): The Biology of Liver Metastasis. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer, S. 19–35.
- 11:** Atkin, G. K.; Chopada, A. (2006): Tumour angiogenesis: the relevance to surgeons. In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, Jg. 88, H. 6, S. 525–529.
- 12:** Seki, S.; Habu, Y.; Kawamura, T.; Takeda, K.; Dobashi, H.; Ohkawa, T.; Hiraide, H. (2000): The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag+ T cells in T helper 1 immune responses. In: *Immunological reviews*, Jg. 174, S. 35–46.
- 13:** Nakamura, S.; Suzuki, S.; Baba, S. (1997): Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. In: *World journal of surgery*, Jg. 21, H. 7, S. 741–747.
- 14:** Gennari, L.; Doci, Roberto; Bignami, Paola (1998): Staging and Prognostic factors. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer, S. 37–43.

- 15:** Nordlinger, B.; Guiguet, M.; Vaillant, J. C.; Balladur, P.; Boudjema, K.; Bachellier, P.; Jaeck, D. (1996): Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. In: *Cancer*, Jg. 77, H. 7, S. 1254–1262.
- 16:** Scheele, J.; Stangl, R.; Altendorf-Hofmann, A.; Gall, F. P. (1991): Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. In: *Surgery*, Jg. 110, H. 1, S. 13–29.
- 17:** Doci, R.; Bignami, P.; Montalto, F.; Gennari, L. (1991): Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. In: *Tumori*, Jg. 81, H. 3 Suppl, S. 143–146.
- 18:** Jatzko, G. R.; Lisborg, P. H.; Stettner, H. M.; Klimpfinger, M. H. (1995): Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma--a survival analysis. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, Jg. 31A, H. 1, S. 41–46.
- 19:** Attiyeh, F. F.; Wanebo, H. J.; Stearns, M. W. (1978): Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. In: *Diseases of the colon and rectum*, Jg. 21, H. 3, S. 160–162.
- 21:** Stangl, R.; Altendorf-Hofmann, A.; Charnley, R. M.; Scheele, J. (1994): Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. In: *Lancet*, Jg. 343, H. 8910, S. 1405–1410.
- 22:** Kemeny, N.; Braun, D. W. (1983): Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. In: *The American journal of medicine*, Jg. 74, H. 5, S. 786–794.
- 23:** Scheele, J.; Stangl, R.; Schmidt, K.; Altendorf-Hofmann, A. (1995): [Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis]. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, Jg. 66, H. 10, S. 965–973.
- 24:** Scheele, J.; Stang, R.; Altendorf-Hofmann, A.; Paul, M. (1997): Resection of colorectal liver metastases. In: *World journal of surgery*, Jg. 19, H. 1, S. 59–71.
- 25:** Finan, P. J.; Marshall, R. J.; Cooper, E. H.; Giles, G. R. (1985): Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer: a clinical and computer analysis. In: *The British journal of surgery*, Jg. 72, H. 5, S. 373–377.
- 26:** Kastrinakis, W. V.; Ramchurren, N.; Rieger, K. M.; Hess, D. T.; Loda, M.; Steele, G.; Summerhayes, I. C. (1995): Increased incidence of p53 mutations is associated with hepatic metastasis in colorectal neoplastic progression. In: *Oncogene*, Jg. 11, H. 4, S. 647–652.
- 27:** Redhead, Doris N.; Leen, Edward (1998): Diagnosis of Liver Metastasis. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer, S. 45–63.
- 28:** Paye, Francois; Nordlinger, Bernard (1998): Surgical Resection. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): *Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment*. London: Springer, S. 65–79.

- 29:** Labianca, Roberto; Dallavalle, Guiseppa; Pessi, Adelaide M. Zamparelli Guiseppina (1998): Systemic Therapy. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment. London: Springer, S. 123–140.
- 30:** keine Autoren angegeben (1992): Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. In: Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, Jg. 10, H. 6, S. 896–903.
- 31:** Allen-Mersh, T. G.; Earlam, S.; Glover, C.; Davies, M.; Fordy, C. (1997): Effect of regional and systemic fluorinated pyrimidine chemotherapy on quality of life in colorectal liver metastasis patients. In: Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, Jg. 15, H. 5, S. 2022–2029.
- 32:** Nordlinger, Bernard; Sorbye, Halfdan; Glimelius, Bengt; Poston, Graeme J.; Schlag, Peter M.; Rougier, Philippe et al. (2008): Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. In: Lancet, Jg. 371, H. 9617, S. 1007–1016.
- 33:** Fiorentini, G.; Poddie, D. B.; Giorgi, U. de; Guglielminetti, D.; Giovanis, P.; Leoni, M. et al. (2000): Global approach to hepatic metastases from colorectal cancer: indication and outcome of intra-arterial chemotherapy and other hepatic-directed treatments. In: Medical oncology (Northwood, London, England), Jg. 17, H. 3, S. 163–173.
- 34:** Audisio, Riccardo A.; Stoldt, H. Stephan; Geraghty, J. G. (1998): Regional Infusion Therapy. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment. London: Springer, S. 141–151.
- 35:** Lorenz, M.; Staib-Sebler, E.; Gog, C.; Vetter, G.; Petrowsky, H.; Müller, H. H. (1999): [The status of regional long-term chemotherapy in liver metastasis]. In: Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, Jg. 70, H. 2, S. 141–153.
- 36:** Link, K. H.; Kornmann, M.; Formentini, A.; Leder, G.; Sunelaitis, E.; Schatz, M. et al. (1999): Regional chemotherapy of non-resectable liver metastases from colorectal cancer - literature and institutional review. In: Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Jg. 384, H. 4, S. 344–353.
- 37:** Muratore, A.; Polastri, R.; Bouzari, H.; Vergara, V.; Ferrero, A.; Capussotti, L. (2001): Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? In: Journal of surgical oncology, Jg. 76, H. 2, S. 127–132.
- 38:** Adam, R.; Bismuth, H.; Castaing, D.; Waechter, F.; Navarro, F.; Abascal, A. et al. (1997): Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. In: Annals of surgery, Jg. 225, H. 1, S. 51-60; discussion 60-2.
- 39:** Reck, T.; Köckerling, F.; Hohenberger, W.: Mobilisierung der Leber, Pringle-Manöver, totale vaskuläre Isolation, Einsatz von Klammernahtinstrumenten in der Leberchirurgie, <http://www.tycohealth.de/surgical/pdf/298/koecker.pdf>

- 40:** Karpoff, Howard M.; Fong, Yuman; Blumgart, Leslie (1998): Cryotherapie and Other Ablative Procedures. In: Garden, O. James; Geraghty, J. G.; Nagorney, David M. (Hg.): Liver metastases. Biology, diagnosis and treatment. London: Springer, S. 109–121.
- 42:** Grünberger, Thomas; Wöll, Ewald (2008): Kolorektale Lebermetastasen.
- 43:** Thaler, Josef (2008): Palliative Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom. In: Krebshilfe (Hg.): Kolorektale Lebermetastasen (1).
- 44:** Falcone, Alfredo; Fornaro, Lorenzo; Loupakis, Fotios; Masi, Gianluca; Vasile, Enrico (2008): Optimal approach to potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. In: Expert review of anticancer therapy, Jg. 8, H. 10, S. 1533–1539.
- 45:** Zuckerman, Dan S.; Clark, Jeffrey W. (2008): Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. In: Cancer, Jg. 112, H. 9, S. 1879–1891.
- 46:** Henne-Bruns, Doris; Barth, Harald (2008): Chirurgie. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- 47:** Clavien, P. A.; Sanabria, J. R.; Strasberg, S. M. (1992): Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. In: Surgery, Jg. 111, H. 5, S. 518–526.
- 48:** Thasler, Wolfgang Erwin; Bein, Thomas; Jauch, Karl-Walter (2002): Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. In: Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Jg. 387, H. 7-8, S. 271–275.
- 49:** Yamashita, Y.; Hamatsu, T.; Rikimaru, T.; Tanaka, S.; Shirabe, K.; Shimada, M.; Sugimachi, K. (2001): Bile leakage after hepatic resection. In: Annals of surgery, Jg. 233, H. 1, S. 45–50.
- 50:** Karoui, Mehdi; Penna, Christophe; Amin-Hashem, Mohamed; Mitry, Emmanuel; Benoist, Stephane; Franc, Brigitte et al. (2006): Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. In: Annals of surgery, Jg. 243, H. 1, S. 1–7.
- 51:** Kemeny, Nancy (2007): Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. In: The oncologist, Jg. 12, H. 7, S. 825–839.
- 52:** Robertson, Douglas J.; Stukel, Therese A.; Gottlieb, Daniel J.; Sutherland, Jason M.; Fisher, Elliott S. (2009): Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. In: Cancer, Jg. 115, H. 4, S. 752–759.
- 53:** Boostrom, Sarah Y.; Nagorney, David M.; Donohue, John H.; Harmsen, Scott; Thomsen, Kristine; Que, Florencia et al. (2009): Impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX/FOLFIRI on disease-free and overall survival of patients with colorectal metastases. In: Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, Jg. 13, H. 11, S. 2003-9.

- 54:** Fong, Y.; Janargin, W. Ky A.; Schwartz, L. H.; Paty, P. B.; Cohen, A. M.; Blumgart, L. H. (1999): Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. In: *Journal of the American College of Surgeons*, Jg. 188, H. 1, S. 33–42.
- 55:** Herfarth, C.; Hohenberger, P. (1992): [Synchronous resection of liver metastases of colorectal cancers]. In: *Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement. Kongressband. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress*, S. 66–72.
- 57:** Reynolds, Neil A.; Wagstaff, Antona J. (2004): Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. In: *Drugs*, Jg. 64, H. 1, S. 109-18; discussion 119-121.
- 58:** Benzoni, Enrico; Cojutti, Alessandro; Lorenzin, Dario; Adani, Gian Luigi; Baccarani, Umberto; Favero, Alessandro et al. (2007): Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. In: *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*, Jg. 392, H. 1, S. 45–54.
- 59:** Schroeder, Rebecca A.; Marroquin, Carlos E.; Bute, Barbara Phillips; Khuri, Shukri; Henderson, William G.; Kuo, Paul C. (2006): Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. In: *Annals of surgery*, Jg. 243, H. 3, S. 373–379. Online verfügbar unter doi:10.1097/01.sla.0000201483.95911.08.
- 60:** Clavien, Pierre-Alain; Selzner, Markus; Rüdiger, Hannes A.; Graf, Rolf; Kadry, Zakiyah; Rousson, Valentin; Jochum, Wolfram (2003): A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. In: *Annals of surgery*, Jg. 238, H. 6, S. 843-50; discussion 851-2.
- 61:** Tocchi, Adriano; Mazzoni, Gianluca; Brozzetti, Stefania; Miccini, Michelangelo; Cassini, Diletta; Bettelli, Elia (2004): Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. In: *International journal of colorectal disease*, Jg. 19, H. 6, S. 580–585
- 62:** Grünberger, Birgit (2008): Neoadjuvante Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen. In: *Krebshilfe (Hg.): Kolorektale Lebermetastasen (1)*, S. 6–7.
- 63:** Abdel-Misih, Sherif Raafat Zikry; Schmidt, Carl R.; Bloomston, Paul Mark (2009): Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases. In: *World journal of surgical oncology*, Jg. 7, S. 72.
- 64:** Wagner, J. S.; Adson, M. A.; van Heerden, J. A.; Adson, M. H.; Ilstrup, D. M. (1984): The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. In: *Annals of surgery*, Jg. 199, H. 5, S. 502–508.