

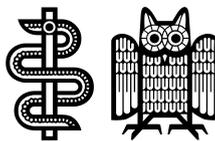
Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie  
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Einfluss der parenchymsparenden  
Resektion von kolorektalen Lebermetastasen auf die  
Lokalrezidivrate und das Überleben der Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012



vorgelegt von: Maximilian von Heesen

geb. am: 20.06.1980 in Kandel

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Datum der Promotion:

Diese Arbeit ist in großer Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

# Inhalt

	Seite
I. Zusammenfassung	1
1.1 Einfluss der parenchymsparenden Resektion von kolorektalen Lebermetastasen auf die Lokalrezidivrate und das Überleben der Patienten - Zusammenfassung	1
1.2 Influence of the parenchymal-preserving resection of colorectal liver metastasis on recurrent diseases and survival of patients - summary	2
II. Einleitung	3
2.1 Das kolorektale Karzinom – Lebermetastasen	3
2.2 Therapie kolorektaler Lebermetastasen und des kolorektalen Karzinoms	4
2.3 Anatomische Besonderheiten der Leber	6
2.4 Chirurgische Techniken	7
2.5 Adjuvante und neoadjuvante Therapie	9
2.6 Fragestellung	10
III. Patienten und Methodik	12
3.1 Patienten und Einschlußkriterien	12
3.2 Datenerhebung und -erfassung	13
3.3 Methodik der Leberresektion	15
3.4 Statistik	16
IV. Ergebnisse	18
4.1 Patientengut	18
4.1.1 Zahl, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen der Patienten	18
4.1.2 Primärtumor	21
4.1.3 Aktuelle Lebermetastase	24
4.1.4 Adjuvante Therapie	28
4.2 Lebermetastasenoperation	30
4.2.1 Art der Lebermetastasenoperation	30
4.2.2 Postoperative Klassifikation der Lebermetastasenoperation	34
4.3 Frühergebnisse	36
4.3.1 Stationärer Verlauf und Komplikationen	36
4.3.2 Prognosefaktoren für den stationären postoperativen Verlauf	40
4.4 Spätergebnisse	46
4.4.1 Langzeitverlauf	46
4.4.2 Rezidive	48
4.4.3 Einfluss der Chemotherapie	49
4.4.4 Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf	50
4.4.4.1 Überleben nach aktueller Lebermetastasenresektion	51
4.4.4.2 Tumorfreies Überleben nach aktueller Lebermetastasenresektion	58
4.4.4.3 Überleben nach Primariusresektion bzw. Primär-OP	64
4.4.4.4 Überleben nach erster Lebermetastasenresektion	68

V.	Diskussion	74
5.1	Allgemeines	74
5.2	Frühergebnisse	75
5.2.1	Einfluss des Resektionsverfahrens	75
5.2.2	Einfluss des Resektionsausmaßes	75
5.2.3	Andere Einflüsse auf die Frühergebnisse	75
5.3	Spätergebnisse	79
5.3.1	Überleben und Outcome	79
5.3.1.1	Einfluss des Resektionsverfahrens und -ausmaßes auf das Überleben	79
5.3.1.2	Andere Einflussfaktoren auf das Überleben	81
5.3.2	Tumorfrees Überleben und Rezidive	82
5.3.3	R-Status	83
5.3.4	Bilobuläre Metastasen	83
5.3.5	Chemotherapie	84
5.4	Fazit	85
VI.	Literaturverzeichnis	87
VII.	Danksagung	97
VIII.	Publikationen	98
IX.	Lebenslauf	99
X.	Anhang	100

## I. Zusammenfassung

### 1.1 Einfluss der parenchymsparenden Resektion von kolorektalen Lebermetastasen auf die Lokalrezidivrate und das Überleben der Patienten - Zusammenfassung

Die Resektion von kolorektalen Lebermetastasen ist die einzige kurative Behandlungsoption mit einem Fünf-Jahres-Überleben von ca. 40%. Obwohl experimentelle Daten zeigen, dass das Ausmaß der Leberresektion mit dem Wachstum von versteckten, verbleibenden Metastasen korreliert, sind klinische Daten rar. Deshalb analysiert diese Studie das Potenzial und den Benefit von parenchymsparenden Leberresektionen, die u.a. wiederholte Resektionen bei rezidivierenden Lebermetastasen möglich machen.

Daten aus einer prospektiv angelegten Datenbank von Patienten, die sich einer Leberresektion aufgrund von kolorektalen Lebermetastasen unterzogen hatten, wurden über einen 6-jährigen Zeitraum ausgewertet.

Zwischen März 2001 und Dezember 2006 unterzogen sich 163 Patient 198 Leberresektionen aufgrund von synchronen (42,9%) und metachronen (57,1%) kolorektalen Lebermetastasen: 63 große Hepatektomien ( $\geq 3$  Segmente), 62 anatomische Resektionen, 103 atypische Resektion und 29 Kombination von kleinen anatomischen und atypischen Prozeduren wurden erfaßt. 26 Patienten unterzogen sich wiederholten Leberresektionen. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach Leberresektion war 93%, 62% und 40%. Patienten mit wiederholten Leberresektionen erreichten ein Fünf-Jahres-Überleben in 27% der Fälle. Obwohl das Fünf-Jahres-Überleben nach großen Hepatektomien nicht signifikant reduziert war, waren große Resektionen mit einer großen Resektionsfläche, höherem Blutverlust und längeren Operationszeiten assoziiert mit einer signifikanten Verminderung des Fünf-Jahres-Überlebens (33%).

Da Patienten mit einem Stadium 4 kolorektalen Karzinom Kandidaten für eine wiederholte Leberresektion bei hoher Rezidivwahrscheinlichkeit sind, sollte eine parenchymsparende Resektion die Therapie der Wahl sein. Große Leberresektionen sollten nur bei einzelnen Patienten mit bilobulären oder großen solitären kolorektalen Metastasen durchgeführt werden.

## 1.2 Influence of the parenchymal-preserving resection of colorectal liver metastasis on recurrent diseases and survival of patients - summary

Hepatic resection of colorectal liver metastases is the only curative treatment option with an overall 5-year survival rate of 40%. Although experimental data indicate that the extent of liver resection correlates with growth of residual metastases, clinical data are missing. Therefore, the present study analyzed the potential benefit of parenchymal-preserving liver surgery, enabling repeated resections in recurrent disease.

Data from a prospectively maintained database of patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastases were reviewed over a 6 year time period.

Between March 2001 and December 2006, 163 patients underwent 198 liver resections for synchronous (42.9%) and metachronous (57.1%) colorectal liver metastases: 63 major hepatectomies ( $\geq 3$  segments), 62 anatomical resections, 103 non-anatomical resections and 29 combinations of minor anatomical and non-anatomical procedures. 26 patients underwent repeat liver resection procedures. Overall 1-, 3- and 5-year survival after liver resection was 93%, 62% and 40% respectively. Patients with repeated liver resections had a 5-year survival of 27%. Although 5-year survival after major hepatectomy was not significantly reduced, large dissection areas, increased blood loss and elevated operation time were associated with a significant reduction of the 5-year survival rate (33%).

As patients with stage IV colorectal disease are candidates for repeated hepatectomy, parenchymal-preserving resection should be the therapy of choice. Major hepatectomy should only be performed in selected patients with bilobular or large solitary colorectal metastases.

## II. Einleitung

### 2.1 Das kolorektale Karzinom - Lebermetastasen

In den fünf Jahren von 1999 bis 2004 gab es im Saarland 6086 neue Fälle von Kolon- und 2368 neue Fälle von Rektum-Karzinomen [Quelle: Krebsregister des Saarlandes]. Dadurch errechnet sich eine Inzidenz von durchschnittlich 121,7 Kolon-Karzinomen und 47,4 Rektum-Karzinomen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Das kolorektale Karzinom ist damit das zweithäufigste Karzinom der Frau nach dem Mammakarzinom und mittlerweile auch das zweithäufigste des Mannes nach dem Prostatakarzinom und noch vor dem Bronchialkarzinom. In den Vereinigten Staaten sind kolorektale Karzinome die dritthäufigste Ursache für einen Karzinomtod [45]. Eine der häufigsten direkten Todesursachen dieser Patienten ist gewöhnlich ein unkontrolliertes metastatisches Wachstum im Verlauf der Erkrankung. Die Leber ist der häufigste Ort einer Metastasierung von kolorektalen Karzinomen. Im Mittel entwickeln 55% der an einem Kolon- oder Rektum-Karzinom erkrankten Patienten Lebermetastasen [5, 39]. Zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors weisen davon etwa die Hälfte synchrone Lebermetastasen auf, die andere Hälfte bildet im weiteren Krankheitsverlauf metachrone Lebermetastasen. Davon sind wiederum primär nur 15 % - 20 % unter kurativer Zielsetzung resektabel. Mit Hilfe einer adjuvanten Chemotherapie lassen sich bis zu 38 % der Patienten mit Lebermetastasen downgraden und werden so sekundär operabel [5, 15]. Die Überlebensprognose ist bei Metastasierung in die Leber und bei unbehandelter Erkrankung schlecht und liegt bei nur 6 bis 12 Monaten medialem Überleben [10, 20, 35]. Analysen zeigten, dass sich bei optimaler Therapie das Überleben von im Mittel 9 Monaten (ohne Therapie) auf etwa 35-69 Monate anheben lässt [39].

## 2.2 Therapie kolorektaler Lebermetastasen und des kolorektalen Karzioms

Kolorektale Lebermetastasen können mit mehreren Verfahren therapiert werden. Neben der chirurgischen Resektion gibt es Ansätze mit verschiedenen Chemotherapeutika sowie lokalablative Verfahren. Im Allgemeinen wird der chirurgische Ansatz mit der vollständigen Resektion bevorzugt, da man unter gewissen Voraussetzungen damit am ehesten die Chance auf eine Heilung des Patienten hat. Diese Voraussetzungen [38] sind

- eine generelle Operabilität des Patienten,
- die Erreichbarkeit einer R0-Situation,
- eine ausreichende funktionelle Leberreserve nach Erreichen der R0-Situation,
- +-zwei benachbarte Lebersegmente müssen mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung erhalten werden,
- tumorbiologische Aspekte („prognostische Parameter“),
- Erfahrung des Chirurgen/Zentrums.

Während noch vor einigen Jahren die extrahepatische Manifestation im Ligamentum hepatoduodenale oder der Lunge [7, 75], eine zu große Tumormasse oder das Nicht-Erreichen eines 1cm-freien Resektionsrandes als Kontraindikation für eine Resektion galten, werden solche Fälle heute unter einer erweiterten Indikation operiert [25]. Ermöglicht wurde dies durch die gleichzeitigen Fortschritte in der Intensivmedizin und die zunehmende Erfahrung mit Leberresektionen. Somit bedient man sich zum Beispiel in manchen Fällen einer Chemotherapie, um die Metastasen präoperativ zu verkleinern und so die Tumormasse zu verringern und resektabel zu machen bei gleichzeitigem Erhalt einer ausreichenden Leberreserve [2, 15, 57]. Desweiteren werden zweizeitige Vorgehen zum Beispiel für die Resektion von extrahepatischen Metastasen in der Lunge oder synchronen Lebermetastasen durchgeführt [61]. Die Pfortaderembolisation und die selektive vaskuläre Ligatur der tumortragenden Segmente ist eine weitere Option, um in einem zweizeitigen Verfahren zunächst eine Hypertrophie der Restleber zu erreichen und später resezieren zu können [47, 57]. Mittlerweile gilt nicht mehr die Forderung um jeden Preis eine R-0 Situation zu erreichen, sondern so radikal wie möglich zu resezieren und die Tumormasse zu verkleinern [57, 58].

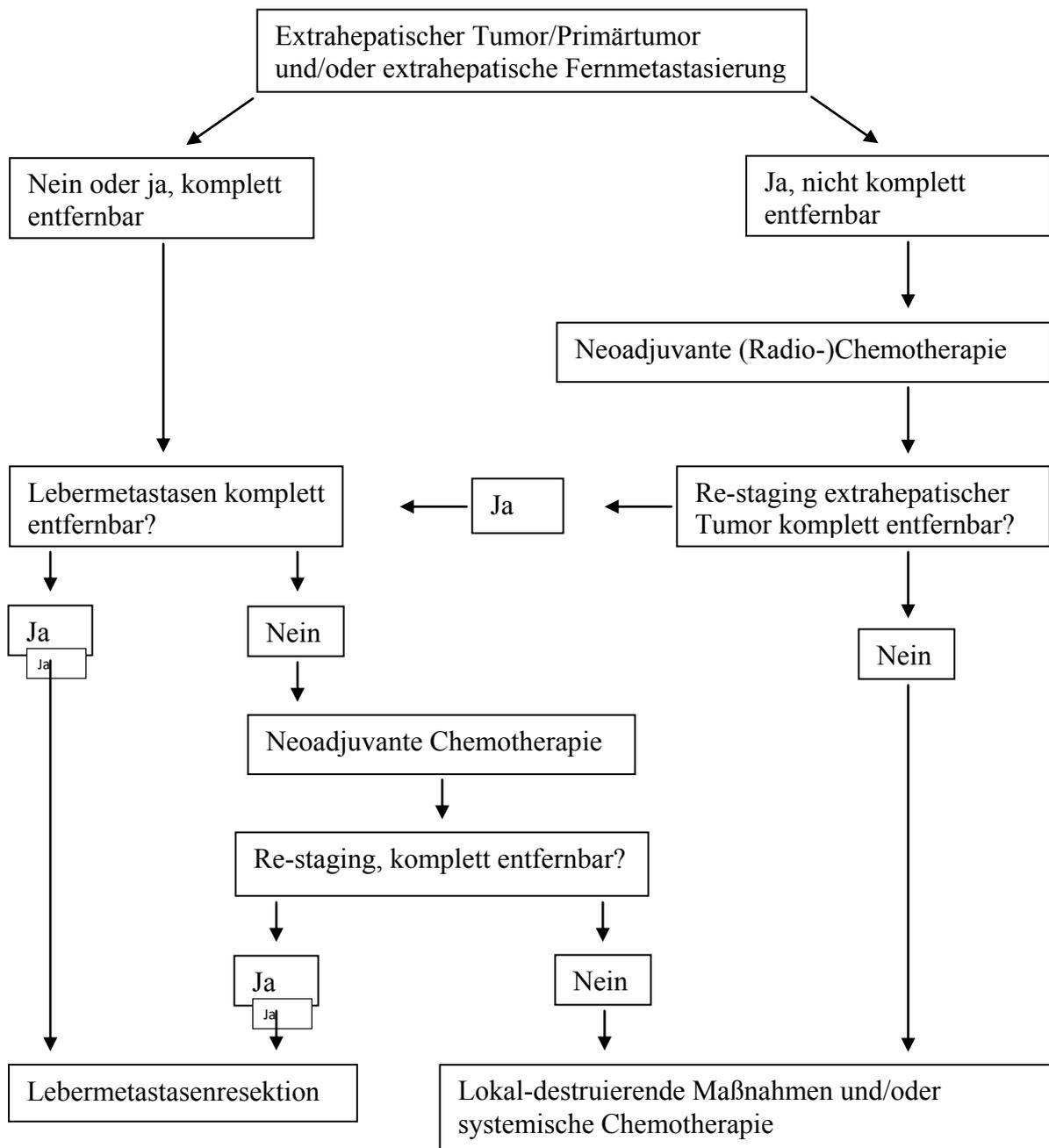


Abb. 1: Allgemeiner Algorithmus zur Therapie von Lebermetastasen

[nach einem Therapieschema von R.T. Grundmann, P. Hermanek und S. Merkel, Arbeitsgruppe Workflow „Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinom.“ – Workflow. Zentralblatt Chir 2008; 133: 267 – 284] [38]

## 2.3 Anatomische Besonderheiten der Leber

Um eine ausgedehnte Leberresektion durchführen zu können, ist die Kenntnis und Beachtung der Anatomie der Leber wichtig. Die Einteilung der Leber in acht funktionelle Lebersegmente geht auf die Arbeit von Claude Couinaud aus den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zurück [18]. Jedes der acht Segmente hat einen Zufluss aus der Vena portae und Arteria hepatica. Ausserdem gibt jedes Segment einen segmentalen Gallengang ab. Diese drei Strukturen sind so auf der Ebene der Leberläppchen aufgeteilt und bilden zusammen die portale Trias. Die Pfortader teilt sich im Leberhilus in einen linken und einen rechten Pfortaderast, der die Leber in zwei Hälften teilt. Dazwischen liegt das Gallenblasenbett. Jede Leberhälfte ist wiederum in zwei Sektoren einteilbar, die rechte Leberhälfte in den posterioren und anterioren Sektor und die linke Leberhälfte in den medialen und lateralen Sektor. Zu jeder Leberhälfte zählt auch ein präkavales Gebiet, rechts der Processus caudatus, links der Lobus caudatus. Der venöse Abstrom erfolgt über die drei Lebervenen in die Vena cava inferior, der die Leber aufsitzt. Jede Lebervene wird von 2 benachbarten Sektoren gespeist. Das Ligamentum falciforme und das Ligamentum teres grenzen das Segment IV von den Segmenten II und III ab.

Die Aufteilung der Leber in acht Segmente hat im Allgemeinen ihre Gültigkeit, jedoch gibt es gerade im Bereich der arteriellen Gefäßversorgung und des Gallengangsystems eine große Vielfalt an anatomischen Variationen. Die Kenntnis dieser Variationsmöglichkeiten ist für den hepatobiliären Chirurgen unerlässlich [62, 77].

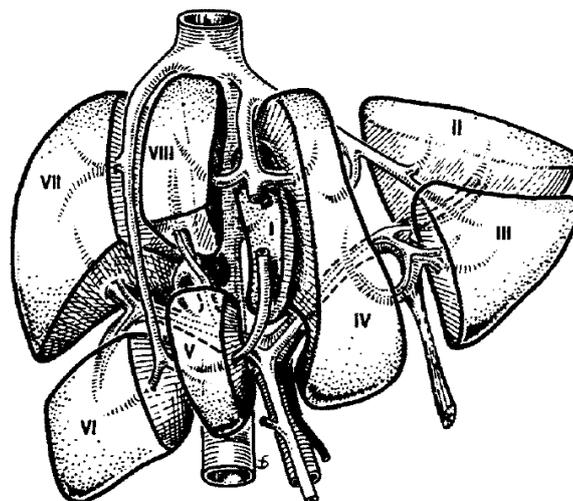


Abb. 2: Segmentale Anatomie der Leber nach Couinaud. Abbildung aus “Chamberlain RaB, LH, Hepatobiliary Surgery. Vol. 1. 2003, Georgetown, Texas: Landes Bioscience. 287.” [16]

## 2.4 Chirurgische Techniken

Seit der ersten überlieferten, erfolgreichen, geplanten Leberresektion im Jahre 1886 durch Karl J. A. Langenbuch in Berlin hat die Leberchirurgie mittlerweile in das Alltagsprogramm der Operationssäle Einzug gehalten. Waren es in den 80er Jahren noch riskante Operationen mit Mortalitätsraten bis zu 30 % [73], so werden sie mittlerweile an jeder größeren Klinik routinemäßig durchgeführt und haben ihren festen Platz in der kurativen Therapie zahlreicher primärer und sekundärer Lebertumore mit akzeptablen Mortalitätsraten von unter 2 % [28]. Bei ausgedehnten Resektionen von bis zu 70 % des Lebergewebes werden in großen hepatobiliären Zentren Mortalitätsraten von weniger als 5 % erreicht [8, 42, 44, 70]. Kolorektale Lebermetastasen stellen dabei eine der Hauptindikationen für eine Leberresektion dar. Bis auf wenige Ausnahmen, wo eine Lebertransplantation eine Therapieoption ist, gilt bei den malignen Raumforderungen der Leber die radikale Resektion als Therapie der Wahl und als einzige Therapie, die eine kurative Zielsetzung zulässt [17, 31, 47]. Wie in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, sind chirurgische Resektionen im Falle einer hepatischen Metastasierung kolorektaler Tumore der einzige kurative Behandlungsansatz mit einem Fünf-Jahres-Überleben von annähernd 40 % [17, 31, 34, 47, 50, 78, 88].

Im Allgemeinen wird heute als Zugangsweg ein rechtsbetonter Oberbauchquerschnitt gewählt, der bei Bedarf zum Xiphoid als „Mercedes-Stern-Schnitt“ verlängert werden kann. Während noch vor einigen Jahren ein beidseitiger subcostaler Schnitt mit eventuellem zusätzlichem thorakalen Zugang gewählt wurde, geht man heute weniger invasiv vor. Verwachsungen müssen unter Umständen gelöst und die Leber mobilisiert werden, so dass die vollständige Inspektion und Exploration erfolgen kann. Zusätzlich zur optischen und palpatorischen Inspektion, hat sich der Ultraschall zur Metastasen-/Tumorsuche bewährt [59]. Dadurch kann des Öfteren ein anderer Befund als in der präoperativen Bildgebung gefunden werden, der dann auch einen Strategiewechsel nötig macht.

Da die Leber pro Minute von ca. 800 – 1200ml Blut durchströmt wird, ist der Kontrolle von Blutungen besondere Aufmerksamkeit zu widmen [24]. Ist eine anatomische Resektion geplant, werden die segmentalen Äste der Vena porta und der Arteria hepatica (inflow control) zusammen mit der korrespondierenden Lebervene (outflow control) selektiv ligiert oder kurzzeitig ausgeklemmt. Im Falle einer Hemihepatektomie sollte auch der jeweilige Hauptstamm der Vena porta mit oder ohne den jeweiligen Ast der Arteria hepatica mit den zugehörigen Lebervenen verschlossen werden. Bei einer atypischen Resektion ist die segmentale Unterbindung des Blutflusses nicht möglich. Hier bietet sich an, vor Beginn der Resektion ein

Pringle-Manöver durchzuführen, bei welchem ein Tournique um das Ligamentum hepatoduodenale gelegt wird [16]. Bei der anatomischen Resektion wird versucht, die Resektionslinie entlang der Segmentgrenzen zu führen. Die jeweiligen Gefäße müssen dabei segmental ligiert werden. Man trennt anatomische Resektionen nach ihrer Ausdehnung in Segmentresektionen: Bi-, Tri-Segmentresektionen, Hemihepatektomien und erweiterte Hemihepatektomien. Die atypische Resektion hält sich nicht an die anatomischen Segmentgrenzen. Es wird versucht, den Tumor im Gesunden zu entfernen. Gefäße, die in das zu resezierende Gebiet fallen, werden mit entfernt. Natürlich muss dabei die Gefäßversorgung des verbleibenden Lebergewebes beachtet werden. Dies kann in manchen Fällen eine atypische Resektion unmöglich machen.

Zur Resektion kann man die verschiedensten Geräte und Techniken nutzen. Zu Beginn der Leberchirurgie wurde durch Starzl und andere die sogenannte Finger-fracture-Technik beschrieben, unter der man ein einfaches Quetschen des Lebergewebes unter Schonung der größeren Gallengänge und Gefäße versteht [32]. Diese können dann identifiziert und koaguliert oder ligiert werden. Mittlerweile wird diese selektive Durchtrennung des Lebergewebes mit Hilfe spezieller Geräte erreicht, die primär die Leberzellen zerstören und die Gallengänge und Gefäße schonen [67]. Das bringt nicht nur den Vorteil des geringeren Blutverlustes, sondern auch ein geringeres Risiko von Nachblutungen und Galleleckagen. Generell wird versucht einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum Tumor einzuhalten. Ein 1cm-breiter Sicherheitsabstand gilt als ausreichend, wobei auch bei geringeren tumorfreien Resektionsrändern gute Langzeitergebnisse erreicht werden können [68].

Nach erfolgreicher Resektion und Freigabe der eventuell erfolgten vaskulären Kontrolle, ist gegebenenfalls noch eine vereinzelte Blutstillung notwendig. Größere Gefäße werden mit Durchstechungen oder Clippis versorgt. Da das Lebergewebe aber sehr stark kapillarisiert ist und so häufig parenchymatöse Sickerblutungen vorliegen, hat sich hier die Auflage von mit Gerinnungsfaktoren behandelten Fibrinnetzen bewährt, wie zum Beispiel Tachosil<sup>®</sup> (Nycomed, Glattpark-Opfikon, Schweiz) oder Spongostan<sup>®</sup> (Ethicon, Johnson&Johnson, Norderstedt, Deutschland). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, mit dem Argonbeamer oder mit Infrarot eine Verschorfung und so eine Blutstillung herbeizuführen.

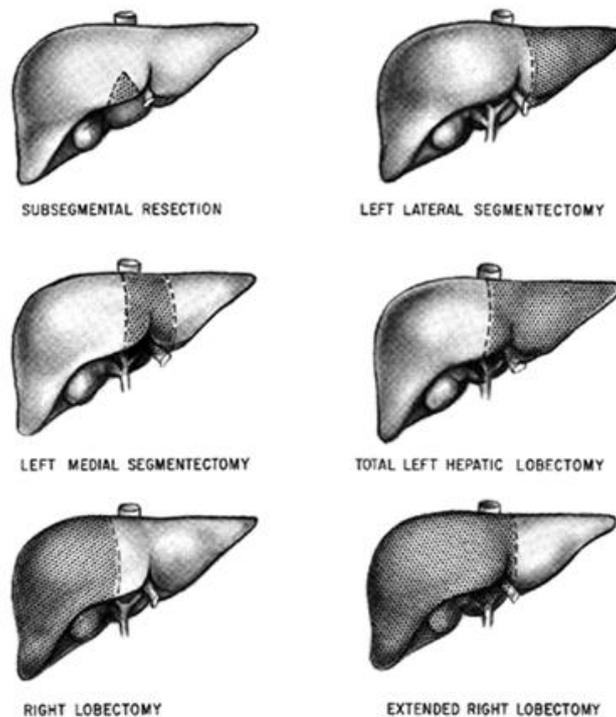


Abb. 3: Varianten der anatomischen und atypischen Leberresektion. Abbildung aus “Schwarz SI, *Principles of Surgery Companion Handbook*. 1998: McGraw-Hill.” [82].

## 2.5 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Langzeitremissionen durch eine medikamentöse Behandlung sind äußerst selten [26]. Daher gilt die chirurgische Therapie als einzige kurative Behandlungsoption. Die medikamentöse Therapie nimmt dennoch einen hohen Stellenwert ein, da 25 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen entwickelt haben. Auch für die Gruppe der Patienten, die ein inoperables Rezidiv nach erster Lebermetastasenresektion entwickeln, kann die Chemotherapie eine Option darstellen [4].

Indikationen für eine Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen sind die adjuvante perioperative Chemotherapie und die postoperative Therapie bei initial resektablen Metastasen, ausserdem die neoadjuvante prä- und perioperative Therapie bei initial irresektablen Metastasen und die palliative Therapie bei irresektablen Metastasen oder disseminierter Erkrankung. So konnte zum Beispiel in einer prospektiv angelegten Studie von Gruenberger et

al. gezeigt werden, dass der perioperative Einsatz einer Chemotherapie das tumorfreie Drei-Jahres-Überleben von Patienten mit initial resektablen Lebermetastasen (max. 4 Metastasen) von 33,2 % auf 42,4 % verbessert [37].

Es existieren für die speziellen Indikationen eine Vielzahl an Therapieschemata diverser Chemotherapeutika und „Anti-Tumor“-Antikörper. Auf die speziellen Indikationen und Schemata und ihren Einfluß auf den Behandlungserfolg soll in dieser Arbeit jedoch nicht genauer eingegangen werden.

## 2.6 Fragestellung

Die Leber hat die Fähigkeit sich auch nach sehr ausgedehnten Resektionen komplett zu regenerieren. Dennoch ist der Effekt der hepatischen Regeneration auf das intra- und extrahepatische Tumorwachstum noch Gegenstand der Diskussion. Experimentelle Studien konnten zeigen, dass sowohl kleine (30 %) als auch große (60-70 %) Leberresektionen ein verstärktes Tumorwachstum von kolorektalen Lebermetastasen verursachen konnten [21, 23, 53, 54, 72]. Rupertus et al. gelang im standardisierten Maus-Modell der Nachweis, dass auch das Wachstum von extrahepatischen Tumoren mit dem Ausmaß der Leberresektion korreliert. Dies wird hauptsächlich verursacht durch eine stärkere Stimulation der Neovaskularisation durch ausgedehnten Gewebeverluste, was wiederum eine bessere vaskuläre Versorgung und besseres Wachstum von verbleibenden Metastasen ermöglicht [76]. Weiter wird das Metastasenwachstum durch die sich regenerierenden Leber und die produzierten Wachstumsfaktoren angeregt. Darunter zählen VEGF (vascular epithelial growth factor), HGF (hepatocyte growth factor), TGF-alpha (transforming growth factor alpha), EGF (epithelial growth factor), MIP-2 (macrophage inflammatory protein [MIP-2]), IL-6 (interleukin-6) und TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), die Zellmigration, Angiogenese und Tumorwachstum fördern [27]. Diese Studien legen die Schlussfolgerung nahe, dass zumindest in experimentellen Modellen die Größe der Stimulation des Tumorwachstums proportional zum Volumen des resezierten Lebergewebes ist. Wobei anzunehmen ist, dass der Grund für verstärktes Tumorwachstum in der Regeneration der Leber multifaktoriell ist [53, 54].

Noch in den neunziger Jahren wurde eine möglichst radikale Leberresektion mit hohem Sicherheitsabstand zum Tumor angestrebt [63]. Die anatomische Resektion galt lange als die chirurgische Therapie der Wahl mit dem besten Langzeitüberleben [9]. So konnte Belghiti et al.

in einer prospektiven Studie an 64 HCC-Patienten mit leichter Leberzirrhose Child-Pugh A durch anatomische Resektionen ein Fünf-Jahres-Überleben von 54 % erreichen [9]. Die parenchymsparenden atypischen Resektionen stellten dagegen keine Option für die Entfernung von Lebertumoren und Metastasen dar. Das Nicht-Einhalten von Segmentgrenzen und die vermeintlich niedrigen Abstände der Resektionsränder zum Tumor galten als Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven. Verglichen mit der anatomischen Resektion wurde ein schlechteres Outcome angenommen [14, 47]. In den letzten Jahren erschienen jedoch einige Arbeiten, die für atypisch resezierte Lebertumoren und -metastasen ähnlich gute Ergebnisse zeigen konnten wie für anatomisch resezierte [58]. Klinische Untersuchungen empfehlen nach wie vor häufig die Hemihepatektomie als Standard für die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen [17, 31, 34, 47, 50, 78, 85, 88]. Redaelli et al. und andere Arbeitsgruppen konnten jedoch zeigen, dass gewebesparende, Segment-orientierte Leberresektionen weniger Bluttransfusionen erfordern und eine verminderte Morbidität und einen verminderten Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen. In einer Serie, in der Belghiti et al. die Hemihepatektomie mit der atypischen, gewebesparenden Resektionen zur Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen verglich, konnte er eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 40 % bei den atypischen Resektionen versus 26 % bei Hemihepatektomien erreichen [73].

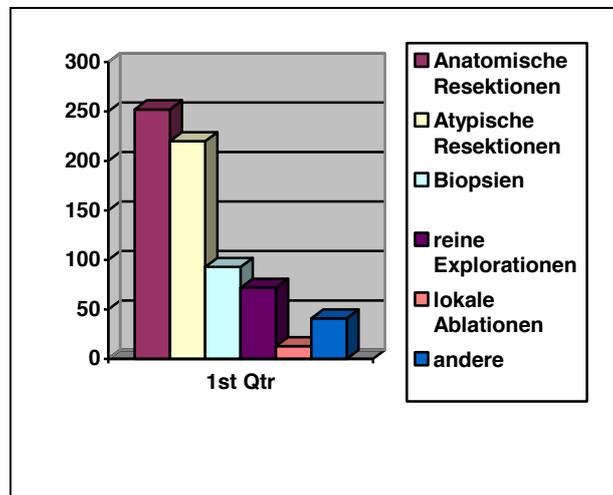
In Anbetracht dieser Ergebnisse und der experimentellen Studien bezüglich des Zusammenhanges von großen Leberresektionen und Wachstumstimulation verbleibender Metastasen, führten wir im März 2001 an unserem Institut die parenchymsparende Resektion als Behandlungsstandard für die kolorektale Lebermetastasen ein. Bis heute konnten wir so eine Verminderung der Hemihepatektomierate auf unter 15% erreichen.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die seit März 2001 behandelten Patienten statistisch aufzuarbeiten und anatomische mit atypischen sowie große mit kleinen Leberresektionen bezüglich des Überlebens im Allgemein sowie des Tumor-freien Überlebens im Speziellen miteinander zu vergleichen.

### III. Patienten und Methodik

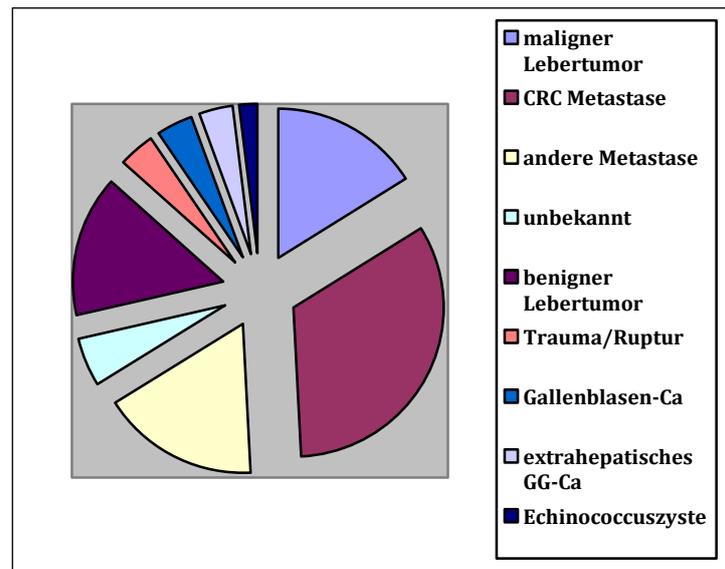
#### 3.1 Patienten und Einschlußkriterien

Im Beobachtungszeitraum vom 01.03.2001 bis zum 31.12.2006 wurden an der Uniklinik Homburg 756 Patienten an der Leber operiert. 472 Patienten unterzogen sich einer Operation, bei der ein Teil der Leber entfernt wurde. Davon waren 252 anatomische und 220 atypische Resektionen. 165 Operationen mussten als Exploration (davon 93 als Biopsie) beendet werden. Tabelle 1 zeigt die genaue Verteilung der einzelnen Eingriffe.



Tab. 1: Therapieschlüssel

Insgesamt wurden 379 Leberresektionen aufgrund von Metastasen durchgeführt. Der Ursprung der Lebermetastasen ist in Tabelle 2 aufgeschlüsselt. In 275 Fällen konnten die betreffenden Lebermetastasen entfernt werden, während in 104 Fällen die Operation nicht mit einer vollständigen Resektion beendet werden konnte. Unter den erfolgreichen Operationen waren 198 bei Patienten mit Rektum- oder Kolonkarzinom.



Tab. 2: Ursprung der Lebermetastase

In die vorliegende Studie wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum eine Leberresektion mit kurativer Zielsetzung aufgrund einer kolorektalen Lebermetastase erhalten hatten. Bei allen eingeschlossenen Patienten war auch die Resektion des Primärtumors als formal kurativ klassiert worden. Da manche Patienten wiederholt Leber reseziert wurden, waren dies 163 Patienten mit insgesamt 198 Leberresektionen.

In die Überlebensanalysen wurden nur die Patienten eingeschlossen, die keine Vorbehandlung der Lebermetastasen im Sinne einer Resektion oder Ablation vor der Resektion an unserem Institut erhalten hatten. Ebenso wurden Patienten mit unvollständigen Daten zur Nachbeobachtung von den Überlebensanalysen ausgeschlossen, so dass diese sich auf lediglich 141 der 163 Patienten beziehen.

### 3.2 Datenerhebung und -erfassung

Die Daten der 163 Patienten wurden teils prospektiv teils retrospektiv in eine ISH- Med.-Datenbank (GSD, Berlin, Germany) eingegeben, die auf einer SAP-Plattform (SAP, St. Leon-Roth, Germany) basiert. Rezidiv- und Follow-up-Informationen der Patienten wurden kontinuierlich bei Ambulanzbesuchen oder erneuten stationären Aufenthalten erfasst und, falls dies nicht ausreichend war, zuletzt im Juni 2008 retrospektiv nachgetragen.

Die erfassten Daten beziehen sich auf demographische Informationen zur Person, krankheitsspezifische Daten wie Vorerkrankungen mit jetziger Erkrankung und Informationen

zu Vorbehandlungen, wie Voroperationen oder adjuvanten Behandlungen. Weiter wurden Daten zur Operation und zum Verlauf des stationären Verlaufs erfasst sowie alle erkrankungsrelevanten Informationen zum Follow-up der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Über das Saarländische Karzinomregister, über Hausärzte und über Einwohnermeldeämter konnten Informationen zum Followup gewonnen werden.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die gesammelten Informationen. Im Anhang Seite 94 findet man Screenshots der 9 Access-Masken, die zur Sammlung und Speicherung der Patientendaten verwendet wurden. Anhand dieser lässt sich der Umfang der Datenerhebung nachvollziehen.

Access-Mappe	Kategorie der Daten	Einzelne Informationen
1 - Stammdaten	Kontakt- und demographische Daten	Name und Anschrift, Alter, Geschlecht, Patientennummer, Hausarzt und andere behandelnde Ärzte
2 - Anamnese	Präoperative Patienteninformationen	Größe, Gewicht, ASA-Klasse, Karnofsky-Index, Präoperativ durchgeführte Diagnostik und Resultate Typ und Stadium Primärtumor und dessen genaue Vorbehandlungen (modal und zeitlich)
3 - Risikofaktoren und präoperative Therapie	Präoperative Patienteninformationen	Weitere Einzelheiten zu Voroperationen, Chemotherapie und Bestrahlung; andere Erkrankungen des Patienten, die einen relevanten Einfluß auf die Mortalität und Morbidität haben.
4 – Operationsdokumentation	Daten zur Operation und zum perioperativen Management und Verlauf	Durchgeführter Eingriff, Operateur, Blutverlust, zugeführtes Volumen, Ausmaß Resektat und Resektionsfläche
5 – erweiterte Operationsdokumentation	Daten zur Operation und zum perioperativen Management und Verlauf	Weiterführende Informationen wie genaue Operationstechnik, resezierte Segmente, verwendete Geräte
6 – postoperativer Verlauf	Daten zum postoperativen stationären Verlauf	Komplikationen, weitere Therapien im postoperativen Verlauf, Dauer des Intensiv- und des stationären Aufenthalts
7 – Tumor/ Metastasenreport	Pathologische Untersuchung	Ergebnisse der pathologischen Untersuchung, genaue Klassifikation des Tumor, R-Status und exaktes Tumorstadium
8 - Nachbeobachtung	Daten zum poststationären Verlauf	Weitere Behandlungen, Chemo, Bestrahlung, Nachsorgeuntersuchung, Rezidive, aktueller Status
9 - Labor		Alle erhobenen Laborwerte im stationären Verlauf

Tab. 3: Erfasste Daten

### 3.3 Methodik der Leberresektion

Alle Patienten erhielten eine intravenöse Antibiotika-Prophylaxe vor der Operation. Die operative Methode, die ausgewählt wurde, um eine adäquate onkologische Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern und dem Erhalt eines maximalen Volumens der Restleber zu erreichen, wurde entsprechend der Ergebnisse der präoperativen Diagnostik, dem intraoperativen Befund nach Laparotomie und einem intraoperativ durchgeführten Ultraschall gewählt. Die Kriterien für eine Nicht-Resektabilität waren eine Infiltration von allen drei Lebervenen, eine diffuse metastatische Durchsetzung der gesamten Leber und eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation. Eine partielle Hepatektomie wurde entweder durchgeführt als eine anatomische Resektion eines oder mehrerer Lebersegmente entsprechend der Einteilung nach Couinaud oder als eine atypische bzw. Wedge-Resektion oder als Kombination von anatomischer und nicht anatomischer Resektion mit oder ohne Pringle-Manöver, selektives vaskuläres Klemmen oder selektive vaskuläre Okklusion. Eine große Hepatektomie wurde definiert als die Resektion von 3 oder mehr anatomischen Lebersegmenten. Die Lebergewebedurchtrennung während der Parenchydissektion erfolgte entweder mit dem Ultrasonic dissector (Selector<sup>®</sup>, Erbe, Tübingen, Deutschland), dem Waterjet dissector (Helix HydroJet<sup>®</sup>, Erbe) oder einem tissue sealer (Dissecting sealer 3.0<sup>®</sup>, TissueLink Medical, Dover, New Hampshire, USA) [74]. Die verbliebenen Resektionsränder wurden mittel Argon-Plasma-Koagulation verschorft und bei Bedarf mit einer hämostyptischen Auflage versorgt. Eine komplette Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduodenale wurde nur durchgeführt, wenn vergrößerte oder verfestigte Lymphknoten aufgefallen waren, die verdächtig waren auf eine maligne Infiltration.

Eine Chemotherapie wurde gemäß den S3-Leitlinien zur Therapie des kolorektalen Karzinom bzw. in Einzelfällen nach interdisziplinärer Beratung mit Kollegen der Gastroenterologie, Radiologie und Nuklearmedizin durchgeführt. Zur Anwendung kamen gängige neoadjuvante und adjuvante Protokolle von Chemotherapeutika und gängige Bestrahlungsschemata.

### 3.4 Statistik

Zur statistischen Datenanalyse verwendeten wir das Softwarepaket SPSS 14.0® (SPSS GmbH Software, Munich, Germany). Die Patientendaten wurden angegeben als „gesamt“, aufgeteilt in „anatomische Resektionen“(Ana.Phx), „atypische Resektionen“(Atyp.Phx) und „gemischte Resektionen“(Gem.Phx) sowie aufgeteilt nach „große Resektionen“(Maj.Phx) und „kleine Resektionen“(Min.Phx). Je nachdem, ob die Operationen (198) oder die Patienten (163) betrachtet wurden, war die Gruppengröße wie folgt: Ana.Phx 62 bzw. 54, Atyp.Phx 107 bzw. 80, Gem.Phx 29 bzw. 29, Maj.Phx 63 bzw. 60 und Min.Phx 135 bzw. 103. Die Daten wurden als absolute Zahlen mit jeweiligen Prozentangaben oder als Mittelwert +/- Standardfehler des Mittelwertes, falls nicht anderweitig angezeigt, angegeben. Ein Vergleich von kategorischen Variablen wurde durchgeführt mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes und des Fisher-Testes. Signifikante Unterschiede bei kontinuierlichen Parametern wurden mittels Students-T-Test oder bei mehr als zwei Gruppen mit Hilfe einer ANOVA geprüft; wenn nötig, gefolgt von einem entsprechenden Post-hoc-Test.

Das Überleben wurde berechnet mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier und Vergleiche wurden durchgeführt mit dem Log-Rank-Test. Die Länge der Nachbeobachtung entsprach dem Zeitraum ab Datum der Leberresektion an unserer Klinik bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Zur Selektion und Säuberung der Daten wurden Patienten, die eine Vorbehandlung der Lebermetastasen im Sinne einer Resektion oder Ablation vor der Resektion an unserem Institut erhalten hatten und Patienten mit unvollständigen Daten zur Nachbeobachtung von den Univariaten- und Überlebensanalysen ausgeschlossen. Patienten, die aufgrund unbekannter Ereignisse verstorben waren, wurden ebenfalls als „Ereignis“ in die „Kaplan-Meier“-Analyse einbezogen, ebenso wie Patienten, die aufgrund des Tumors verstorben waren. Eine Korrelation wurde berechnet zwischen klinisch, pathologischen Variablen und dem Gesamtüberleben nach Operation des Primärtumors, der ersten Leberresektion, dem tumorfreien Überleben und dem rezidivfreien Überleben, bezogen auf die Leber. Ein P-Wert von kleiner 0,05 wurde als signifikant angenommen. Dargestellt werden die meisten Ergebnisse in Kreuztabellen. Diese enthalten bei kategorischen Werten die Summe der Beobachtungen mit dem jeweiligen Prozentwert darunter. Die in den Tabellen angegebenen Prozentwerte beziehen sich immer auf die Gesamtheit der Gruppe in der jeweiligen Spalte. # $p \leq 0,05$  markiert eine signifikant abweichende Häufung und # $p \leq 0,05$  ein signifikante Reduktion der Anzahl von Beobachtungen eines Wertes von Ana.Phx, Atyp.Phx bzw. Gem.Phx in einer Spalte der Kreuztabelle verglichen mit seinen korrespondierenden Werten. Beim

Vergleich von Maj. Vs. Min.Phx in Kreuztabellen kennzeichnet  $^+p \leq 0,05$  eine signifikante Häufung und  $^+p \leq 0,05$  ein signifikante Reduktion. Signifikante Unterschiede bei Mittelwerten kontinuierlicher Parameter wurden wie folgt kenntlich gemacht:  $^*p \leq 0,05$  Ana.Phx vs. Atyp.Phx;  $^&p \leq 0,05$  Ana.Phx vs. Gem.Phx;  $^{\$}p \leq 0,05$  Atyp.Phx vs. Gem.Phx.;  $^+p \leq 0,05$  Maj.Phx vs. Min.Phx.

## IV. Ergebnisse

### 4.1 Patientengut

#### 4.1.1 Zahl, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen der Patienten

Zwischen März 2001 und Dezember 2006 unterzogen sich 163 Patienten 198 Leberresektionen aufgrund von kolorektalen Lebermetastasen. Von diesen 198 Leberresektionen wurden 62 anatomisch (Ana.Phx), 107 atypisch (Atyp.Phx) und 29 anatomisch und atypisch gemischt (Gem.Phx) durchgeführt. Ausserdem ließen sich die 198 Resektionen in 63 große Resektionen (Maj.Phx), die drei und mehr Segmente umfassten, und 135 kleinere Resektionen (Min.Phx) aufteilen.

In Bezug auf die demographischen Daten (Tabelle 4) waren unter den 163 Patienten 102 männliche (62,6 %) und 61 weibliche (37,4 %) Patienten mit einem mittleren Alter von 62,9 +/- 0,8 Jahren [27-84 Jahre] zum Zeitpunkt der Leberresektion.

Ein genauerer Blick auf die Altersverteilung zeigt dabei, dass immerhin 23,3 % 70 Jahre und älter waren (Tabelle 5). Zwischen den verschiedenen Resektionsarten und den großen und kleinen Leberresektionen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, obwohl auffallend war, dass in der Gruppe der atypisch resezierten Patienten und bei den kleinen Leberresektionen etwas mehr junge Patienten und weniger ältere vertreten waren.

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Frauen	<b>61</b>	<b>37,6</b>
Männer	<b>102</b>	<b>62,4</b>
Gesamt	<b>163</b>	<b>100,0</b>

Tab. 4: Geschlecht gesamt

Alter [Jahre]	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
<50	<b>22</b>	13,5	<b>5</b> 9,3	<b>15</b> 18,8	<b>2</b> 6,9	<b>5</b> 8,3	<b>17</b> 16,5
50-59	<b>24</b>	14,7	<b>9</b> 16,7	<b>10</b> 12,5	<b>5</b> 17,2	<b>9</b> 15	<b>15</b> 14,6
60-69	<b>79</b>	48,5	<b>26</b> 48,1	<b>37</b> 46,3	<b>16</b> 55,2	<b>33</b> 55	<b>46</b> 44,7
>70	<b>38</b>	23,3	<b>14</b> 25,9	<b>18</b> 22,5	<b>6</b> 20,7	<b>13</b> 21,7	<b>25</b> 24,3
Mittleres Alter	<b>62,88</b>	100,0	<b>64,00</b>	<b>61,96</b>	<b>63,30</b>	<b>63,57</b>	<b>62,47</b>

Tab. 5: Alter der 163 Patienten zum Zeitpunkt der Leberresektion

Die häufigste Nebenerkrankung im Patientengut war mit 19 % die Adipositas. 31 der 163 Patienten hatten einen BMI gleich oder größer 30. Als zweithäufigste Erkrankungen folgten mit je 11,7 % die koronare Herzkrankheit und der Diabetes Mellitus. 8 Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Als dritthäufigste Komorbidität erwies sich die Steatosis hepatis. Hierunter litten 6 Patienten (3,7 %). Die wichtigsten und die häufigsten Komorbiditäten sind in Tabelle 6 aufgelistet. Tabelle 7 zeigt die Aufteilung des Patientenguts gemäß der ASA-Klassifikation. Hier lagen bei 10 der 163 Patienten keine Informationen vor. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Risikoprofil.

Komorbidity	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
BMI >= 30	<b>31</b>	19,0	<b>13</b> 21,0	<b>15</b> 14,0	<b>3</b> 10,3	<b>10</b> 15,9	<b>21</b> 15,6
KHK	<b>19</b>	11,7	<b>9</b> 14,5	<b>7</b> 6,5	<b>3</b> 10,3	<b>3</b> 4,8	<b>16</b> 11,9
Diabetes	<b>19</b>	11,7	<b>9</b> 14,5	<b>7</b> 6,5	<b>3</b> 10,3	<b>4</b> 6,3	<b>15</b> 11,1
Z.n. Herzinfarkt	<b>8</b>	4,9	<b>4</b> 6,5	<b>4</b> 3,7	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,6	<b>7</b> 5,2
Steatosis hepatis	<b>6</b>	3,7	<b>3</b> 4,8	<b>2</b> 1,9	<b>1</b> 3,4	<b>1</b> 1,6	<b>5</b> 3,7
Z.n. Hep.B-Infektion	<b>3</b>	1,8	<b>3</b> 4,8	<b>0</b> 0,0	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,6	<b>2</b> 1,5
Komp. Niereninsuffizienz	<b>5</b>	3,1	<b>1</b> 1,6	<b>2</b> 1,9	<b>2</b> 6,9	<b>2</b> 3,2	<b>3</b> 2,2
Herzinsuffizienz	<b>5</b>	3,1	<b>3</b> 4,8	<b>2</b> 1,9	<b>0</b> 0,0	<b>0</b> 0,0	<b>5</b> 3,7
Leberzirrhose	<b>2</b>	1,2	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,9	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,7
Pfortaderthrombose	<b>2</b>	1,2	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 0,9	<b>1</b> 3,4	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,7
chron. Hep.C-Infektion	<b>2</b>	1,2	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,9	<b>0</b> 0,0	<b>2</b> 3,2	<b>0</b> 0,0

Tab. 6: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der 163 Patienten

ASA-Klasse	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
1	<b>5</b>	3,1	<b>0</b> 0,0	<b>4</b> 5,0	<b>1</b> 3,4	<b>0</b> 0,0	<b>5</b> 4,9
2	<b>89</b>	54,6	<b>28</b> 51,9	<b>44</b> 55,0	<b>17</b> 58,6	<b>36</b> 60,0	<b>53</b> 51,5
3+	<b>59</b>	36,2	<b>22</b> 40,7	<b>27</b> 33,8	<b>10</b> 34,5	<b>21</b> 35,0	<b>38</b> 36,9
unbekannt	<b>10</b>	6,1	<b>4</b> 7,4	<b>5</b> 6,3	<b>1</b> 3,4	<b>3</b> 5,0	<b>7</b> 6,8

Tab. 7: ASA-Score der 163 Patienten zum Zeitpunkt der Leberresektion

#### 4.1.2 Primärtumor

Die Lokalisation des Primarius lag mit 54 % zu 46 % häufiger im Kolon als im Rektum (Tabelle 10). Die anatomisch operierten Patienten hatten mit 57,4 % einen Kolon-Primärtumor. Insgesamt zeigte sich statistisch keine signifikante Differenz zwischen den einzelnen Gruppen.

Lokalisation Primarius	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
Rektum	<b>75</b>	46,0	<b>23</b> 42,6	<b>37</b> 46,3	<b>15</b> 51,7	<b>24</b> 40,0	<b>51</b> 49,5
Kolon	<b>88</b>	54,0	<b>31</b> 57,4	<b>43</b> 53,7	<b>14</b> 48,3	<b>36</b> 60,0	<b>52</b> 50,5

Tab. 8: Primarius-Lokalisation der 163 Patienten

Die Tumorklassifikation (siehe Anhang) des kolorektalen Primarius erfolgte gemäß den TNM-Kriterien nach Wiedekind 1997, ebenso wie das histopathologische Grading (G) sowie die Residualtumorsituation. Eine Stadieneinteilung wurde nach den Richtlinien der UICC von 1997 vorgenommen. Bei einzelnen Patienten war ein Teil der Daten retrospektiv nicht zu eruieren. Das UICC-Stadium des Primarius war zum überwiegenden Teil UICC 4, und zwar aufgrund des häufigen synchronen Auftretens der Lebermetastasen (Tabelle 9). Annähernd die Hälfte der atypisch operierten Patienten hatte bereits bei der Operation des Primarius ein UICC-Stadium 4.

Die Einteilung entsprechend der TNM-Klassifikation wird in Tabelle 10 aufgeführt. Hier zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Patienten initial einen Tumor im Stadium T3 hatte. Ein pT4-Stadium wurde bei 19 Patienten (11,7 %) diagnostiziert und positive Lymphknoten waren bei 105 Resektaten (64,4 %) feststellbar. 64,4 % der Primärkarzinome waren als G2 zu klassifizieren. Auffällig war, dass bei den anatomisch Operierten 42,6 % N0 waren, während bei atypisch und gemischt Operierten mehr N+ Stadien vorlagen. Dies war allerdings nicht signifikant. Beim Vergleich des Ausmaßes der Leberresektion fiel kein Unterschied auf.

UICC-Stadium	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
1	<b>10</b>	6,1	<b>5</b> 9,3	<b>3</b> 3,8	<b>2</b> 6,9	<b>6</b> 10,0	<b>4</b> 3,9
2	<b>24</b>	14,7	<b>10</b> 18,5	<b>9</b> 11,3	<b>5</b> 17,2	<b>9</b> 15,0	<b>15</b> 14,6
3	<b>52</b>	31,9	<b>17</b> 31,5	<b>25</b> 31,3	<b>10</b> 34,5	<b>16</b> 26,7	<b>36</b> 35,0
4	<b>73</b>	44,8	<b>20</b> 37,0	<b>41</b> 51,3	<b>12</b> 41,4	<b>28</b> 46,7	<b>45</b> 43,7
unbekannt	<b>4</b>	2,5	<b>2</b> 3,7	<b>2</b> 2,5	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,7	<b>3</b> 2,9

Tab. 9: UICC Stadium des Primarius der 163 Patienten

TNM-Stadium	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
T1	<b>9</b>	5,5	<b>4</b> 7,4	<b>3</b> 3,8	<b>2</b> 6,9	<b>4</b> 6,7	<b>5</b> 4,9
T2	<b>19</b>	11,7	<b>5</b> 9,3	<b>12</b> 15,0	<b>2</b> 6,9	<b>6</b> 10,0	<b>13</b> 12,6
T3	<b>113</b>	69,3	<b>36</b> 66,7	<b>55</b> 68,8	<b>22</b> 75,9	<b>38</b> 63,3	<b>75</b> 72,8
T4	<b>19</b>	11,7	<b>7</b> 13,0	<b>9</b> 11,3	<b>3</b> 10,3	<b>11</b> 18,3	<b>8</b> 7,8
unbekannt	<b>3</b>	1,8	<b>2</b> 3,7	<b>1</b> 1,3	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,7	<b>2</b> 1,9
N0	<b>54</b>	33,1	<b>23</b> 42,6	<b>22</b> 27,5	<b>9</b> 31,0	<b>21</b> 35,0	<b>33</b> 32,0
N1	<b>62</b>	38,0	<b>18</b> 33,3	<b>37</b> 46,3	<b>7</b> 24,1	<b>19</b> 31,7	<b>43</b> 41,7
N2	<b>39</b>	23,9	<b>9</b> 16,7	<b>19</b> 23,8	<b>11</b> 37,9	<b>17</b> 28,3	<b>22</b> 21,4
N3	<b>4</b>	2,5	<b>1</b> 1,9	<b>1</b> 1,3	<b>2</b> 6,9	<b>1</b> 1,7	<b>3</b> 2,9
unbekannt	<b>3</b>	1,8	<b>2</b> 3,7	<b>1</b> 1,3	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,7	<b>2</b> 1,9
M0	<b>85</b>	52,1	<b>32</b> 59,3	<b>37</b> 46,3	<b>16</b> 55,2	<b>31</b> 51,7	<b>54</b> 52,4
M1	<b>74</b>	45,4	<b>19</b> 35,2	<b>42</b> 52,5	<b>13</b> 44,8	<b>28</b> 46,7	<b>46</b> 44,7
unbekannt	<b>4</b>	2,5	<b>3</b> 5,6	<b>1</b> 1,3	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 1,7	<b>3</b> 2,9
G1	<b>4</b>	2,5	<b>1</b> 1,9	<b>1</b> 1,3	<b>2</b> 6,9	<b>2</b> 3,3	<b>2</b> 1,9
G2	<b>105</b>	64,4	<b>36</b> 66,7	<b>54</b> 67,5	<b>15</b> 51,7	<b>32</b> 53,3	<b>73</b> 70,9
G3	<b>29</b>	17,8	<b>10</b> 18,5	<b>11</b> 13,8	<b>8</b> 27,6	<b>13</b> 21,7	<b>16</b> 15,5
unbekannt	<b>25</b>	15,3	<b>7</b> 13,0	<b>14</b> 17,5	<b>4</b> 13,8	<b>13</b> 21,7	<b>12</b> 11,7

Tab. 10: TNM Stadium des Primarius der 163 Patienten nach postoperativer pathologischer Aufarbeitung

22,2 % der Patienten hatten vor der Resektion des Primarius bereits eine vorherige abdominelle Operation. In keinem der Fälle handelte es sich dabei um einen Eingriff aufgrund einer anderen Tumorerkrankung.

Bei der Resektion des Primarius wurde bei 19 Patienten eine simultane Leberresektion durchgeführt. Bei 10 Patienten war bereits eine Ablation einer Lebermetastase durchgeführt worden (6 x Kryo, 4 x RFA). Die Art des Primäreingriffes wurde entsprechend der Lokalisation des Primarius gewählt (Tabelle 11).

Operation	n	%
Tiefe anteriore Rektumresektion	<b>44</b>	27,0
Sigmaresektion	<b>31</b>	19,0
Hemikolektomie rechts	<b>24</b>	14,7
Hemikolektomie links	<b>20</b>	12,3
Anteriore Rektumresektion	<b>18</b>	11,0
Abdomino-perineale Rektumexstirpation	<b>15</b>	9,2
Subtotale Kolektomie	<b>7</b>	4,3
Proktokolektomie	<b>3</b>	1,8
Transanale endoskopische Mikrochirurgie	<b>1</b>	0,6
<b>Gesamt</b>	<b>163</b>	100

Tab. 11: Art der Primärtumoroperation

Der Resektionsstatus des Primäreingriffes war im gesamten Patientengut bei 99 Patienten nicht exakt zu eruieren. Dies lag an der großen Zahl der Patienten, die in auswärtigen Häusern voroperiert worden waren. Insgesamt lagen nur bei 46 Patienten Informationen über den R-Status der Primär-OP vor. Davon waren der überwiegende Teil R0 resezierte Patienten (40 Patienten, 87,0 %), 3 Patienten waren R1 reseziert (6,5 %) und 3 Patienten waren lediglich R2 reseziert (6,5 %) (Tabelle 12).

R-Status	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
0	<b>40</b>	87,0	<b>14</b> 87,5	<b>16</b> 88,9	<b>10</b> 83,4	<b>16</b> 84,2	<b>24</b> 88,9
1	<b>3</b>	6,5	<b>0</b> 0,0	<b>2</b> 11,1	<b>1</b> 8,3	<b>1</b> 5,3	<b>2</b> 7,4
2	<b>3</b>	6,5	<b>2</b> 12,5	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 8,3	<b>2</b> 10,5	<b>1</b> 3,7
Unbekannt	<b>117</b>	-	<b>38</b> -	<b>62</b> -	<b>17</b> -	<b>41</b> -	<b>76</b> -

Tab. 12: R-Status der 163 Patienten nach Primär-OP

#### 4.1.3 Aktuelle Lebermetastase

Der rechte Leberlappen (Segmente V/VI/VII/VIII) war in 49,1 % der Fälle Ort der ersten Metastasierung, während der linke Leberlappen (Segmente I/II/III/IV) in 22,1 % der Fälle zuerst betroffen war. Bei 28,8 % der Patienten war die Leber initial bilobulär befallen. Der Lobus caudatus wurde zum linken Leberlappen gezählt und war lediglich in 3 Fällen bei Vorliegen einer Metastasierung im linken Leberlappen oder bei bilobulärer Metastasierung mit betroffen. Wie zu erwarten, war bei bilobulärer Metastasierung häufiger eine Major Phx notwendig und zwar bei 80,9 % der Patienten mit bilobulärer Metastasierung. Lag eine bilobuläre Metastasierung vor, wurde ferner in 46,8 % der Fälle eine atypische Resektionsart und in 42,6 % eine gemischte Resektionsart gewählt, während nur bei 10,6 % der bilobulär metastasierten Erkrankungen ein anatomisches Vorgehen durchgeführt wurde. Dies war statistisch signifikant ( $\frac{\#/+}{\#/+}p < 0,001$ ).

	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
Linker Leberlappen	<b>36</b>	22,1	<b>12</b> 22,2	<b>19</b> 23,8	<b>5</b> 17,2	<b>4<sup>±</sup></b> 6,7	<b>32<sup>+</sup></b> 31,1
Rechter Leberlappen	<b>80</b>	49,1	<b>37<sup>#</sup></b> 68,5	<b>39</b> 48,8	<b>4<sup>#</sup></b> 13,8	<b>18<sup>±</sup></b> 30,0	<b>62</b> 60,2
Bilobär	<b>47</b>	28,8	<b>5<sup>#</sup></b> 9,3	<b>22</b> 27,5	<b>20<sup>#</sup></b> 69,0	<b>38<sup>+</sup></b> 63,3	<b>9<sup>±</sup></b> 8,7

Tab. 13: Lokalisation der aktuellen Lebermetastase; <sup>#</sup>p<= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>#</sup>p<= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert niedriger als erwartet; <sup>±</sup>p<= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>±</sup>p<= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

Bei 121 Patienten lag eine solitäre Lebermetastase vor. Dies entsprach 61,1 % aller Patienten. 2 Lebermetastasen fanden sich bei 37 Patienten (18,7 %) und 3-4 Metastasen bei 34 Patienten (17,2 %). 5 und mehr Metastasen kamen lediglich bei acht Patienten vor (4 %). Bemerkenswert muss, dass die Anzahl der Metastasenknötchen durch die pathologische Aufarbeitung bestimmt wurde. Dabei konnte nicht immer differenziert werden, ob ein großer Knötchen in einem Resektat sich ursprünglich aus mehreren Metastasen zusammensetzt.

Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der resezierten Knötchen ( $\chi^2/p < 0,001$ ) (Tabelle 14). Es zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2/p < 0,001$ ) in der Anzahl der Segmente, die ganz bzw. teilweise reseziert wurden. Im Mittel waren dies bei der anatomischen Resektion 2,48 Segmente, bei der atypischen Resektion 1,95 Segmente und bei der gemischten Resektion 1,69 Segmente.

86,3 % der operierten Lebermetastasen und damit der überwiegende Teil waren im größten Durchmesser kleiner als 5 cm. Lediglich 12,3 % respektive 43 Metastasenknötchen waren im Durchmesser zwischen 5 und 10 cm groß. Nur 5 Knötchen waren größer als 10 cm. Die Größe der Knötchen beeinflusste auch die Resektionsweise. Kleinere Knötchen wurden etwas öfter atypisch bzw. in einer gemischten Leberresektion entfernt ( $\chi^2/p < 0,005$ ), während Knötchen zwischen 5 und 10 cm etwas häufiger anatomisch bzw. in einer großen Leberresektion entfernt wurden ( $\chi^2/p = 0,005$ ) (Tabelle 14). Die durchschnittliche Metastasengröße nach Auswertung durch den Pathologen lag bei den anatomisch resezierten bei 4,1 cm, bei den atypisch resezierten dagegen bei 1,8 cm und bei den gemischt resezierten Metastasen bei 2,1 cm und war somit signifikant unterschiedlich ( $\chi^2/p < 0,001$ ).

Metastasenknotten	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
1	<b>121</b>	61,1	<b>50<sup>#</sup></b> 80,6	<b>64</b> 59,8	<b>7<sup>#</sup></b> 24,1	<b>22<sup>±</sup></b> 34,9	<b>97<sup>+</sup></b> 71,9
2	<b>37</b>	18,7	<b>8</b> 12,9	<b>23</b> 21,5	<b>6</b> 20,7	<b>13</b> 20,6	<b>24</b> 17,8
3-4	<b>34</b>	17,2	<b>3<sup>#</sup></b> 4,8	<b>18<sup>§</sup></b> 16,8	<b>13<sup>#</sup></b> 44,8	<b>22<sup>+</sup></b> 34,9	<b>12<sup>±</sup></b> 8,9
5 und mehr	<b>8</b>	4,0	<b>1</b> 1,6	<b>4</b> 3,7	<b>3</b> 10,3	<b>6<sup>+</sup></b> 9,5	<b>2<sup>±</sup></b> 1,5
Knotengröße							
</=5cm	<b>302</b>	86,3	<b>51<sup>#</sup></b> 67,1	<b>185</b> 92,0	<b>66</b> 90,4	<b>120</b> 79,5	<b>182</b> 91,5
5,1-10cm	<b>43</b>	12,3	<b>23<sup>#</sup></b> 30,3	<b>14<sup>#</sup></b> 7,0	<b>6</b> 8,2	<b>28<sup>+</sup></b> 18,5	<b>15<sup>±</sup></b> 7,5
>10cm	<b>5</b>	1,4	<b>2</b> 2,6	<b>2</b> 1,0	<b>1</b> 1,4	<b>3</b> 2,0	<b>2</b> 1,0
Gesamt	<b>350</b>	100,0	<b>76</b>	<b>201</b>	<b>73</b>	<b>151</b>	<b>199</b>

Tab. 14: Anzahl und Größe der aktuellen Lebermetastase(n); <sup>#</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>§</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert niedriger als erwartet; <sup>+</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>±</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

39,3 % aller Lebermetastasen wurden synchron mit dem Primärtumor diagnostiziert. 60,7 % traten metachron auf. Dabei gab es zwei Gipfel beim metachronen Auftreten. Bei 22 Patienten war die beobachtete Metastase bereits ein Rezidiv. Bei 17 Patienten das erste, bei drei Patienten das zweite und bei zwei weiteren das dritte Rezidiv. Abbildung 4 und Tabelle 15 zeigen den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens und der Resektionsart.

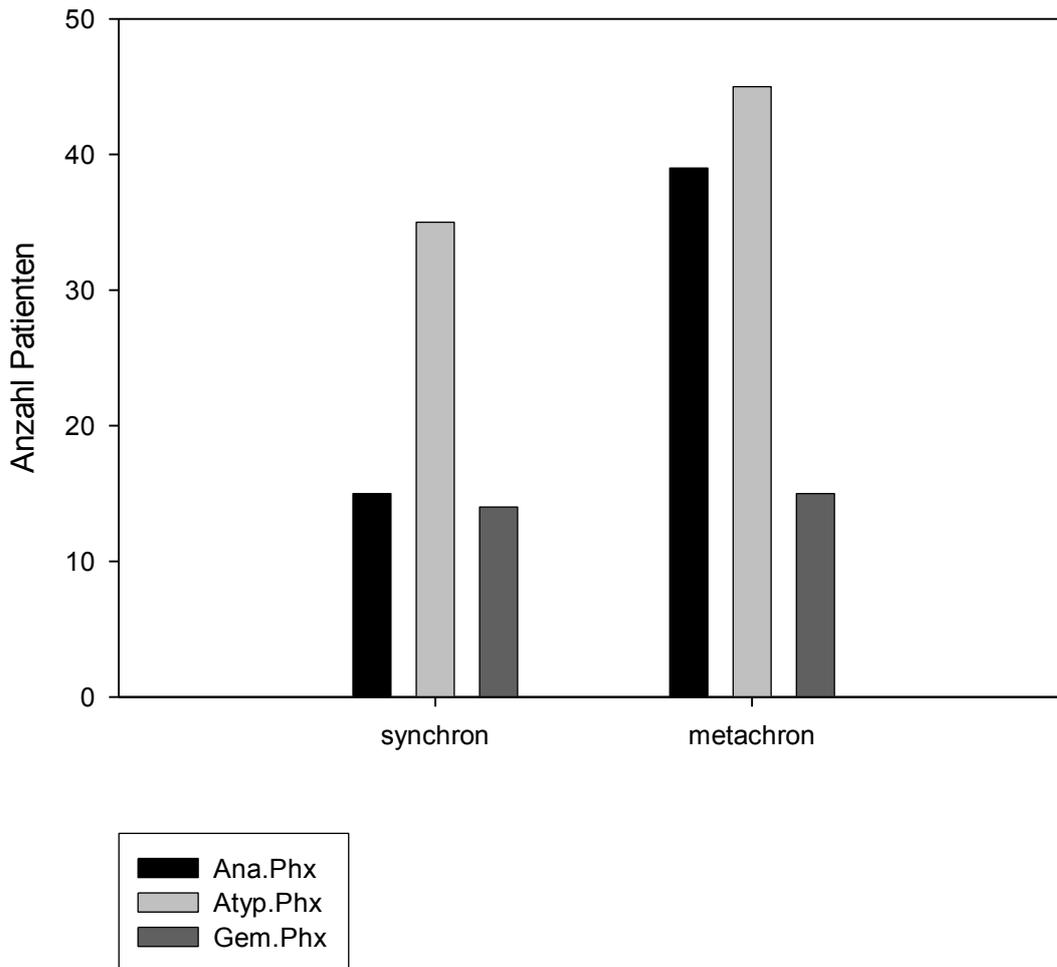


Abb. 4: Auftreten der aktuellen Lebermetastase und entsprechende Resektionsart.

Auftreten	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
synchron	<b>64</b>	39,3	<b>15</b> 27,8	<b>35</b> 43,8	<b>14</b> 48,3	<b>27</b> 45,0	<b>37</b> 35,9
metachron	<b>99</b>	60,7	<b>39</b> 72,2	<b>45</b> 56,3	<b>15</b> 51,7	<b>43</b> 71,7	<b>66</b> 64,1

Tab. 15: Auftreten der aktuellen Lebermetastase nach Primär-OP und Art der Lebermetastasen-Operation

Die nachfolgende Tabelle 16 zeigt die zeitlichen Abstände zwischen der Primärtumor- und Lebermetastasenoperation unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens der Lebermetastasen. Auffällig war hier, dass die synchronen Metastasen häufiger atypisch reseziert wurden ( $^{##}p = 0,044$ ), während die späteren Metastasen zwischen einem und zwei Jahren eher anatomisch und die früh metachronen bis zu 6 Monaten häufig gemischt reseziert wurden ( $^{##}p = 0,044$ ). Zwischen großen und kleinen Leberresektionen zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Resektionszeitpunktes.

Von den 64 Fällen mit synchroner Lebermetastasierung wurden 61 (17 anatomisch, 32 atypisch, 12 gemischt) innerhalb eines Jahres nach der Entfernung des Primärtumors an der Leber operiert, davon 19 Patienten simultan zur Primärtumoroperation.

Die Leberresektionen wurden im Mittel 23,2 +/- 1,8 Monate nach der Operation des Primärtumors ausgeführt. Der maximale Abstand betrug über 136,3 Monate (Tabelle 16). Jedoch konnte betreffend des Zeitabstandes zwischen Diagnosestellung des Primärtumors und des Auftretens von Lebermetastasen (=<6 gegen >6 Monate oder =<12 gegen >12 Monate) in der Univariaten-Analyse in Bezug auf das Resektionsausmaß kein deutlicher Unterschied gefunden werden.

Abstand zu OP-Primarius	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
1.Phx bei OP-Primarius	<b>19</b>	11,7	<b>2<sup>#</sup></b> 3,7	<b>16<sup>#</sup></b> 20,0	<b>1</b> 3,3	<b>4</b> 6,7	<b>15</b> 14,6
Abstand </= 6 Mo.	<b>29</b>	17,8	<b>10</b> 18,5	<b>9<sup>#</sup></b> 11,3	<b>10<sup>#</sup></b> 33,3	<b>15</b> 25,0	<b>14</b> 13,6
Abstand 6 Mo - 1 Jahr	<b>24</b>	14,7	<b>9</b> 16,7	<b>12</b> 15,0	<b>3</b> 10,0	<b>11</b> 18,3	<b>13</b> 12,6
Abstand 1 - 2 Jahre	<b>41</b>	25,2	<b>17</b> 31,5	<b>17</b> 21,3	<b>7</b> 23,3	<b>16</b> 26,7	<b>25</b> 24,3
Abstand 2 - 3 Jahre	<b>26</b>	16,0	<b>7</b> 13,0	<b>15</b> 18,8	<b>4</b> 13,3	<b>6</b> 10,0	<b>20</b> 19,4
Abstand > 3 Jahre	<b>24</b>	14,7	<b>9</b> 16,7	<b>11</b> 13,8	<b>4</b> 13,3	<b>8</b> 13,3	<b>16</b> 15,5
Mittelwerte in Monaten	<b>23,2 +/- 1,8</b>		<b>21,3 +/- 2,9</b>	<b>24,5 +/- 2,5</b>	<b>22,5 +/- 5,6</b>	<b>21,6 +/- 3,8</b>	<b>24 +/- 2</b>

Tab. 16: Abstand der Leberresektion zur Operation des Primarius. <sup>#</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>#</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

#### 4.1.4 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie kolorektaler Tumore stellt ein großes eigenständiges Feld dar. Es existieren diverse Möglichkeiten der Chemotherapie und Strahlentherapie. Diese exakt zu beleuchten und etwaige Einflüsse auf das Ergebnis statistische zu untersuchen, kann zum einen mit diesem Patientengut nicht geleistet werden und zum anderen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Daher soll hier nur kurz aufgezeigt werden, wann und wie häufig Chemotherapie angewendet wurde. Generell erfolgte die Therapie in Zusammenarbeit mit den

Gastroenterologen der Universitätsklinik Homburg bzw. einer spezialisierten Fachpraxis oder einer onkologischen Abteilung eines anderen Krankenhauses.

Insgesamt erhielten 58 % der 88 Kolonkarzinompatienten und 70,7 % der 75 Rektumkarzinompatienten im Verlauf ihrer Behandlung eine adjuvante Therapie. Es dominierten Therapieschemen nach dem Folfox- oder Mayo-Schema. Jedoch war auch bei zahlreichen Patienten die Art des Chemotherapeutikums retrospektiv aus den uns vorliegenden Daten nicht mehr zu eruieren. 21,3 % der Rektumkarzinome wurden zudem neoadjuvant bestrahlt. Bis auf einen Patienten erhielten diese Patienten alle eine Kombination mit einer Chemotherapie (Tabelle 17).

Adjuvante Therapie	n	%	Bei Kolon-Ca	Bei Rektum-Ca
Chemotherapie	<b>104</b>	64	<b>51</b>	<b>53</b>
Radiotherapie	<b>16</b>	10	<b>0</b>	<b>16</b>
Davon kombinierte RCx	<b>15</b>	9	<b>0</b>	<b>15</b>

Tab. 17: neo-/adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom

Vierunddreißig Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie vor der Resektion der Lebermetastasen, einschließlich der Patienten, die aufgrund des Primärtumors mit einem neoadjuvanten Protokoll behandelt wurden. Insgesamt hatten 95 Patienten eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie vor oder nach der Leberresektion (Tabelle 18).

Bei synchroner Metastasierung erhielten 49,3 % der Patienten eine zusätzliche Chemotherapie, während bei metachroner Metastasierung in 68,2 % der Fälle eine adjuvante Therapie verabreicht wurde.

Zeitpunkt Chemotherapie	n	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
Thx vor Phx	<b>34</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>23</b>
Thx nach Phx	<b>88</b>	<b>22</b>	<b>50</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>56</b>
bei synchronen Lebermetastasen						
Vor Phx	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Thx nach Phx	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
bei metachronen Lebermetastasen						
Vor Phx	<b>38</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>22</b>
Thx nach Phx	<b>50</b>	<b>15</b>	<b>28</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>34</b>

Tab. 18: Chemotherapie der aktuellen Lebermetastase

## 4.2 Lebermetastasenoperation

### 4.2.1 Art der Lebermetastasenoperation

Tabelle 19 zeigt die chirurgisch durchgeführten Verfahren zur Leberteilresektion. Es wurden 26 größere Hepatektomien mit der Resektion von drei oder mehr Lebersegmenten (13,1 %), 65 kleinere anatomische Resektionen, 107 nichtanatomische Resektionen und 29 Kombinationen von anatomischen und nichtanatomischen Verfahren durchgeführt. Ablative Verfahren wurden bei insgesamt 20 Eingriffen angewandt. 26 der 163 Patienten unterzogen sich wiederholten Leberresektionen. Zusätzliche chirurgische Verfahren, wie eine Teilresektion des Zwerchfells etc., wurden bei 48 von 198 Leberresektionen durchgeführt. Die gleichzeitige Resektion des primären kolorektalen Karzinoms zusammen mit den Lebermetastasen wurde bei 19 Patienten durchgeführt.

Operative Verfahren	n	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
Atypisch 1 Segment	<b>74</b>	-	<b>57</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>66</b>
Atypisch 2 Segmente	<b>39</b>	-	<b>30</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>30</b>
Atypisch 3 Segmente	<b>15</b>	-	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	-
Atypisch 4+	<b>8</b>	-	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	-
Segmentektomie	<b>35</b>	<b>20</b>	-	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>29</b>
Bisegmentektomie	<b>30</b>	<b>19</b>	-	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>19</b>
Trisegmentektomie+	<b>1</b>	<b>1</b>	-	<b>0</b>	<b>1</b>	-
Hemihepatektomie li.	<b>0</b>	<b>0</b>	-	<b>0</b>	<b>0</b>	-
Hemihepatektomie re.	<b>17</b>	<b>17</b>	-	<b>0</b>	<b>17</b>	-
Erw. Hemihep. Li.	<b>1</b>	<b>1</b>	-	<b>0</b>	<b>1</b>	-
Erw. Hemihep. Re.	<b>7</b>	<b>4</b>	-	<b>3</b>	<b>7</b>	-
<i>Ablative Verfahren</i>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>15</b>
Gesamt (ohne ablative Verfahren)	<b>227</b>	<b>62</b>	<b>107</b>	<b>58</b> <b>(29 OP's)</b>	<b>83</b>	<b>144</b>

Tab. 19: Art der Lebermetastasenoperation

Tabelle 20 zeigt ergänzend die Anzahl der Segmente, die pro Eingriff reseziert wurden bzw. in denen im Falle einer atypischen Resektion eine Metastase entfernt wurde. Wie man in der Tabelle erkennen kann, wurde, wenn 4 und mehr Segmente befallen waren, häufiger ein anatomisch als ein atypisches Verfahren gewählt (25,8 % ana. vs. 10,2 % atyp.Phx) ( $^{##}p < 0,001$ ). Ebenso wurden natürlich bei großen Leberresektionen mehr Segmente entfernt als bei kleinen ( $^{+/+}p < 0,001$ ). Angemerkt sei noch, dass nicht jedes resezierte Lebergewebestück Tumor enthielt und somit auch die Anzahl der resezierten Segmente nicht gleichbedeutend mit der Metastasenanzahl sein muss.

Resektions- Ausmaß	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
unbekannt	<b>4</b>	2,0	<b>1</b> 1,6	<b>2</b> 1,9	<b>1</b> 3,4	<b>2</b> 3,2	<b>2</b> 1,5
1 Segment	<b>80</b>	40,4	<b>25</b> 40,3	<b>55<sup>#</sup></b> 51,4	<b>0<sup>#</sup></b> 0,0	<b>0<sup>±</sup></b> 0,0	<b>80<sup>+</sup></b> 59,3
2-3 Segmente	<b>79</b>	39,9	<b>20</b> 32,3	<b>39</b> 36,4	<b>20<sup>#</sup></b> 69,0	<b>26</b> 41,3	<b>53</b> 39,2
4+ Segmente	<b>35</b>	17,7	<b>16<sup>#</sup></b> 25,8	<b>11<sup>#</sup></b> 10,3	<b>8</b> 27,6	<b>35<sup>+</sup></b> 55,5	<b>0<sup>±</sup></b> 0,0
Gesamt	<b>198</b>	100	<b>62</b>	<b>107</b>	<b>29</b>	<b>63</b>	<b>135</b>

Tab. 20: Anzahl Segmente, in denen reseziert wurde bzw. die komplett reseziert wurden bei 198

Operationen. <sup>#</sup>p<= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>#</sup>p<= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert niedriger als erwartet; <sup>+</sup>p<= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>±</sup>p<= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

Bei 48 (24,2 %) der 198 Leberresektionen wurden die Operation auf Grund eines peri- bzw. extrahepatischen Tumorbefalls um einen oder mehrere Zusatzeingriffe erweitert (siehe Tabelle 21).

Die Erweiterungen umfassten Eingriffe ausserhalb des Leber- und Gallensystems. Dabei handelte es sich bei 19 der 48 Erweiterungen um die Resektion des Primarius tragenden Kolon- bzw. Rektumabschnittes. Bei anatomischen und bei großen Leberresektionen wurde nur in 3 Fällen der Primarius simultan reseziert, während bei atypischem Vorgehen oder kleinen Leberresektionen 16mal der Primarius simultan mit der Lebermetastase bzw. den Metastasen entfernt wurde.

Erweiterungen waren zum Beispiel Gefäßresektionen und –rekonstruktionen, Zwerchfell- und Peritoneumteilresektionen sowie die Resektion von anderen Tumor tragenden Organen. Bei 6 Lebermetastasenoperationen erfolgte wegen perihepatischer Tumordinfiltration die zusätzliche Teilresektion des rechtsseitigen Zwerchfelles, in 4 Fällen eine Peritoneumteilresektion. Eine Rekonstruktion der Vena Cava inferior war in 4 Fällen notwendig und in einem Fall eine Rekonstruktion der Vena porta. Dreimal war eine teilweise Resektion der Nebenniere rechts notwendig.

Zusatzeingriffe	n	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
OP-Erweiterung	<b>48</b>	<b>12</b>	<b>31</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>28</b>
davon						
OP simultan am Primarius	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>16</b>
LK-Dissektion	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>10</b>

Tab. 21: Erweiterungen und Lymphknotendissektion bei Lebermetastasenoperation

Die operativen Daten sind in der Tabelle 22 gezeigt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 199,3 +/- 5,2 Minuten (Spanne: 40 – 491 Minuten). Der mittlere Blutverlust betrug 558 +/- 88ml. Die durchschnittliche Infusionsmenge an kolloidaler und kristaloider Lösung lag bei 4605 +/- 146ml. Insgesamt wurden bei 198 Leberresektionen 249 Blutprodukte transfundiert. Der maximale Durchmesser des Resektats war im Schnitt 9,3 +/- 0,4 cm [Spanne: 2 - 29 cm] und das durchschnittliche Gewicht lag bei 411 +/- 56 g [Spanne: 17 – 2700 g].

Vergleicht man hier anatomische und gemischte Resektionen mit atypischen Resektionen, zeigt sich, dass letztere einer deutlich kürzeren Operationszeit ( $^{*/\$}p = 0,006$ ) bedurften. Ebenso war der perioperative Blutverlust ( $^{*/\$}p < 0,001$ ), die perioperativ benötigte Infusionsmenge und folglich die Zahl an Transfusionen signifikant geringer ( $^{*/\$}p < 0,001$ ). Das gleiche Bild zeigte sich beim Vergleich von großen und kleinen Leberresektionen.

Allerdings waren sowohl bei anatomischen und gemischten Resektionen sowie bei großen Resektionen das Gewicht und die Größe des Resektats signifikant größer als bei atypischen und kleinen Leberresektionen [Gewicht: 650 +/- 102 g; 425 +/- 123 g; 769 +/- 111 g vs. 135 +/- 26 g; 165 +/- 19 g; Länge: 12,9 +/- 0,7 cm; 11,7 +/- 0,6 cm; 12,6 +/- 0,8 cm vs. 6,2 +/- 0,3 cm; 7,8 +/- 0,3 cm]. Das Signifikanzniveau war wie folgt: Resektatfläche  $^{*/\$/+}p < 0,001$ ; Resektatgewicht  $^{*/\$/+}p < 0,001$  Resektatlänge  $^{*/\$/+}p < 0,001$ .

	Häufigkeit	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Major Phx	Minor Phx
Mittlere OP-Dauer in min	<b>199,32</b>	<b>221,9*</b>	<b>184,41<sup>§</sup></b>	<b>205,59</b>	<b>222,3<sup>+</sup></b>	<b>188,52</b>
Blutverlust in ml (nur 104 Patienten)	<b>558</b>	<b>964*</b>	<b>535<sup>§</sup></b>	<b>695</b>	<b>1021<sup>+</sup></b>	<b>542</b>
Infusionsmenge in ml	<b>4605,41</b>	<b>5101,69*</b>	<b>4270,00<sup>§</sup></b>	<b>4769,23</b>	<b>5396,55<sup>+</sup></b>	<b>4244,09</b>
Blutprodukte gesamt	<b>249</b>	<b>173*</b>	<b>50</b>	<b>26</b>	<b>171<sup>+</sup></b>	<b>78</b>
EKs/Patient	<b>0,69</b>	<b>1,53</b>	<b>0,23</b>	<b>0,56</b>	<b>1,48</b>	<b>0,31</b>
FFPs/Patient	<b>0,63</b>	<b>1,34</b>	<b>0,27</b>	<b>0,41</b>	<b>1,32</b>	<b>0,3</b>
TKs/Patient	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,03</b>	<b>0</b>
Resektionsfläche in cm <sup>2</sup>	<b>75,06</b>	<b>103,83*</b>	<b>52,33<sup>§</sup></b>	<b>86,08</b>	<b>104,58<sup>+</sup></b>	<b>63,44</b>
Gewicht Resektat in g	<b>410,76</b>	<b>650,17*</b>	<b>135,01<sup>§</sup></b>	<b>425,37</b>	<b>768,81<sup>+</sup></b>	<b>165,43</b>
Resektatlänge in cm	<b>9,26</b>	<b>12,92*</b>	<b>6,24<sup>§</sup></b>	<b>11,74</b>	<b>12,6<sup>+</sup></b>	<b>7,78</b>

Tab. 22: Eckdaten zur Lebermetastasenoperation. \*p<= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx; <sup>§</sup>p<= 0,05 Ana.Phx vs. Gem.Phx; <sup>+</sup>p<= 0,05 Atyp.Phx vs. Gem.Phx.; <sup>+</sup>p<= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx.

#### 4.2.2 Postoperative Klassifikation der Lebermetastasenoperation

Die histopathologische Aufarbeitung des Resektates ergab, dass überwiegend eine R0-Situation erreicht werden konnte. R0 lag bei 130 Patienten (65,7 %) vor (siehe Tabelle 23). Eine mikroskopische Tumorinvasion bis zum Resektionsrand war in 54 Fällen (27,3 %) nachweisbar. Hier muss allerdings von einer de facto geringeren Zahl „echt positiver“ ausgegangen werden, da durch die Resektionstechnik meist ein Nekroseareal im verbliebenen Gewebe entstanden ist. R2 waren lediglich 1 % der Patienten.

Bei atypischen und gemischten Resektionen war eine R1-Situation häufiger als bei anatomischen Resektion. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Beim Vergleich zwischen großen und kleinen Leberresektionen traten bei den großen Resektionen nominal häufiger R1-Situationen auf. Aber hier bestand statistisch ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 23).

R-Status	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
R0	<b>130</b>	65,7	<b>49</b> 79	<b>64</b> 59,8	<b>17</b> 58,6	<b>37</b> 58,7	<b>93</b> 68,9
R1	<b>54</b>	27,3	<b>10</b> 16,1	<b>33</b> 30,8	<b>11</b> 37,9	<b>24</b> 38,1	<b>30</b> 22,2
R2	<b>2</b>	1,0	<b>0</b> 0	<b>2</b> 1,9	<b>0</b> 0	<b>0</b> 0	<b>2</b> 1,5
Unbekannt	<b>12</b>	6,0	<b>3</b> 4,9	<b>8</b> 7,5	<b>1</b> 3,5	<b>2</b> 3,2	<b>10</b> 7,4

Tab. 23: R-Status pathologisch aufgearbeitet nach aktueller Lebermetastasenresektion

Tabelle 24 geht nochmals detaillierter auf den histologischen Resektionsrand ein. 24,2 % der anatomisch resezierten Präparate zeigten einen Sicherheitsabstand von 1cm und mehr zur Metastase. Ähnlich hoch war die Rate bei den gemischt resezierten, während die atypisch resezierten nur in 3,8 % der Präparate einen tumorfreien Resektionsrand von über 1 cm hatten. In dieser Gruppe waren auch signifikant mehr Präparate mit einem tumorfreien Resektionsrand zwischen 0,1 und 5 mm ( $^{##}p < 0,001$ ). Bei anatomischen resezierten Präparaten war der Resektionsrand auch häufiger als „im Gesunden“ klassifiziert als bei atypisch resezierten Präparaten ( $^{##}p = 0,014$ ). Ebenso beim Vergleich zwischen großen und kleinen Leberresektionen ( $^{+/+}p = 0,014$ ).

Tumorfreiheit Resektionsrand	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
0mm	<b>70</b>	27,9	<b>11<sup>#</sup></b> 17,7	<b>45<sup>#</sup></b> 34,1	<b>14</b> 24,6	<b>35</b> 29,4	<b>35</b> 26,5
0,1-5mm	<b>78</b>	31,1	<b>11<sup>#</sup></b> 17,7	<b>56<sup>#</sup></b> 42,4	<b>11<sup>#</sup></b> 19,3	<b>40</b> 33,6	<b>38</b> 28,8
5,1-10mm	<b>28</b>	11,2	<b>11</b> 17,7	<b>11</b> 8,3	<b>6</b> 10,5	<b>12</b> 10,1	<b>16</b> 12,1
>10mm	<b>32</b>	12,7	<b>15<sup>#</sup></b> 24,2	<b>5<sup>#</sup></b> 3,8	<b>12<sup>#</sup></b> 21,1	<b>16</b> 13,4	<b>16</b> 12,1
tumorfrei	<b>43</b>	17,1	<b>14<sup>#</sup></b> 22,6	<b>15<sup>#</sup></b> 11,4	<b>14<sup>#</sup></b> 24,6	<b>16</b> 13,4	<b>27</b> 20,5
gesamt	<b>251</b>	100	<b>62</b>	<b>132</b>	<b>57</b>	<b>119</b>	<b>132</b>
„im Gesunden“	<b>181</b>	49,7	<b>51<sup>#</sup></b> 63,8	<b>87<sup>#</sup></b> 42,0	<b>43</b> 55,8	<b>84<sup>+</sup></b> 53,5	<b>97<sup>±</sup></b> 46,6
„nicht oder nicht sicher im Gesunde“	<b>70</b>	19,2	<b>11</b> 13,8	<b>45</b> 21,7	<b>14</b> 18,2	<b>35</b> 22,3	<b>35</b> 16,8
Unbekannt	<b>113</b>	31,0	<b>18</b> 22,5	<b>75</b> 36,2	<b>20</b> 26,0	<b>38</b> 24,2	<b>75</b> 36,1
gesamt	<b>364</b>	100	<b>80</b>	<b>207</b>	<b>77</b>	<b>157</b>	<b>208</b>

Tab. 24: Größe des tumorfreien histologischen Resektionsrands, Resektion im „Gesunden“ oder „nicht/nicht sicher im Gesunden“. <sup>#</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>#</sup>p</= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx vs. Gem.Phx -> Wert niedriger als erwartet; <sup>+</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>±</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

## 4.3 Frühergebnisse

### 4.3.1 Stationärer Verlauf und Komplikationen

Tabelle 25 zeigt die mittlere postoperative Verweildauer in Tagen. Im Mittel lag der stationäre Aufenthalt bei 11,18 Tagen, von denen im Schnitt 2,63 Tage auf der Intensivstation verbracht wurden. Anatomische Verfahren und große Leberresektionen zeigten die längste stationäre Aufenthaltsdauer mit durchschnittlich 3,1 Intensivtagen und 12,06 postoperativen Tagen (Ana.Phx), respektive 3,71 und 12,38 Tagen (Maj.Phx). Patienten, die atypisch reseziert worden waren, benötigten im Schnitt nur 10,6 poststationäre Tage bis zur Entlassung. Kleine

Leberresektionen hatten eine deutlich kürzere Liegedauer auf der Intensivstation mit durchschnittlich 2,13 Tagen (<sup>+</sup>p < 0,001) und eine deutlich kürzere Krankenhausverweildauer (<sup>+</sup>p = 0,003). Ein signifikanter Unterschied in der postoperativen Liegedauer zeigte sich für die unterschiedlichen Resektionsverfahren aber nicht (ana vs. atyp vs. gem.), während dies für die Intensivliegedauer zwischen den anatomisch resezierten und den atypisch resezierten wieder der Fall war (<sup>\*</sup>p < 0,001).

Liegedauer	Alle 198	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
Tage Intensiv im Mittel	<b>2,63</b>	<b>3,10*</b>	<b>2,31</b>	<b>2,79</b>	<b>3,71<sup>+</sup></b>	<b>2,13</b>
Tage stationär im Mittel	<b>11,18</b>	<b>12,06</b>	<b>10,60</b>	<b>11,41</b>	<b>12,38<sup>+</sup></b>	<b>10,62</b>

Tab. 25: postoperatives Outcome. Mittlere Liegedauer in Tagen. \*p <= 0,05 Ana.Phx vs. Atyp.Phx ; <sup>+</sup>p <= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx.

Insgesamt kam es bei allen 198 Leberresektionen nur zu einer niedrigen Rate an postoperativen Komplikationen. Bei 126 der 198 LM-Operationen war der postoperative Verlauf komplikationslos. Bei den Patienten mit Komplikationen traten 28 chirurgische und 81 nicht chirurgische Komplikationen auf.

Zweimal resultierte die Operation in einem Multiorganversagen und viermal hatte sie den Tod des Patienten zur Folge. Als direkten postoperativen Tod wurde dabei ein Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation gewertet. Dies trat häufiger nach großen Resektionen auf. Zwei Patienten starben nach einer erweiterten Leberresektion an Leberinsuffizienz, während die anderen 2 Patienten an einem Multiorganversagen verstarben. Die Mortalitätsrate der 198 Eingriffe lag somit bei 2 %. Jedoch war die Zahl zu gering, um statistische Signifikanz zu erreichen.

Zehnmals war eine operative Revision notwendig geworden. Das Risiko für das Auftreten einer Komplikation und für die Notwendigkeit einer Revisions-OP war unabhängig von der Art oder dem Ausmaß der Leberresektion. Eine postoperative Dialyse war bei einem Patienten notwendig, der eine anatomische große Leberresektion erfahren hatte.

Komplikationen	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
Keine	<b>126</b>	63,6	<b>37</b> 59,7	<b>71</b> 66,4	<b>18</b> 62,1	<b>35<sup>±</sup></b> 55,6	<b>91<sup>+</sup></b> 67,4
Nicht chirurgische	<b>87</b>	43,9	<b>33</b> 53,2	<b>40</b> 37,4	<b>14</b> 48,3	<b>45<sup>+</sup></b> 71,4	<b>46<sup>±</sup></b> 34,1
Chirurgische	<b>28</b>	14,1	<b>9</b> 14,5	<b>11</b> 10,3	<b>8</b> 27,6	<b>12</b> 19	<b>16</b> 11,9
Revisions-OP	<b>10</b>	5,1	<b>4</b> 6,5	<b>4</b> 3,7	<b>2</b> 6,9	<b>5</b> 7,4	<b>5</b> 3,7
Tod	<b>4</b>	2,0	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,9	<b>2</b> 6,9	<b>3</b> 4,8	<b>1</b> 0,7
MOV	<b>2</b>	1,0	<b>0</b> 0,0	<b>1</b> 0,9	<b>1</b> 3,4	<b>1</b> 1,6	<b>1</b> 0,7

Tab. 26: Postoperative Komplikationen nach 198 Leberresektionen. <sup>+</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet; <sup>±</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert niedriger als erwartet.

Nicht-chirurgische Komplikationen waren allgemeine Komplikationen, die mit einem stationären Aufenthalt und einer größeren Operation mit Laparotomie verbunden sind.

Insgesamt hatten 16 Patienten 81 nicht-chirurgische Komplikationen. Am häufigsten traten hier pulmonale Komplikationen auf. Hierunter fielen vor allem Pleuraergüsse. 14 Patienten entwickelten postoperativ einen Pleuraerguss, der die Anlage einer Thorax-Drainage oder eines Pleurakatheters verlangte. Bei anatomischen Resektionen kam es zu einem höheren Auftreten von Pleuraergüssen, die interventionell behandelt werden mussten, im Vergleich zu nicht-anatomischen und kombinierten Resektionen (<sup>+/<sup>±</sup>p = 0,017). Große Resektionen benötigten deutlich häufiger die interventionelle Anlage einer Pleuradrainage (<sup>+</sup>p = 0,005) im Vergleich zu kleineren Resektionen (Tabelle 27)</sup>

Weitere nicht-chirurgische Komplikationen, die gehäuft auftraten, waren kardiale Komplikationen wie die akute Herzinsuffizienz und die Pneumonie. Eine Embolie oder Thrombose trat in keinem der Fälle auf. Andere Komplikationen waren vor allem Harnwegsinfekte und Wundheilungsstörungen.

	n	%	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
Pneumonie	<b>6</b>	7,4	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Andere Pulmonale Komp	<b>14</b>	17,3	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>8<sup>+</sup></b>	<b>6</b>
Kardiale Komp.	<b>6</b>	7,4	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
Periphere Thrombose	<b>0</b>	0,0	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Embolie	<b>0</b>	0,0	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
andere	<b>55</b>	67,9	<b>20</b>	<b>28</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>33</b>
gesamt	<b>81</b>	100,0	<b>32</b>	<b>38</b>	<b>11</b>	<b>37</b>	<b>44</b>

Tab. 27: Nicht-chirurgische Komplikationen nach 198 Leberresektionen. <sup>+</sup>p</= 0,05 Maj.Phx vs. Min.Phx -> Wert höher als erwartet.

Chirurgische Komplikationen waren solche Komplikationen, die an der Leber auftraten und/oder direkt mit dem chirurgischen Eingriff in Verbindung standen. Es kam zu 28 chirurgischen Komplikationen bei 16 Patienten. Am häufigsten war hier die postoperative Gallefistel, gefolgt von der Blutung und dem Hämatom. Es fällt auf, dass es bei kleinen Resektionen zu einem gehäuften Auftreten von Gallefisteln kam (Tabelle 28).

Betrachtet man die Verteilung der Komplikationen, sieht man, dass es von der atypischen Resektion über die anatomische zur gemischten Resektion zu einer zunehmenden Häufigkeit von chirurgischen Komplikationen kommt. Hier gab es jedoch keine signifikante Häufung, während beim Vergleich zwischen großen und kleinen Leberresektionen bei kleinen signifikant weniger chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen auftraten (<sup>+/-</sup>p = 0,017) (Tabelle 26).

	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
Gallefistel	7	25,0	2	3	2	2	5
Blutung	6	21,4	4	1	1	3	3
Hämatom	5	17,9	1	2	2	3	2
Leberinsuffizienz	4	14,3	1	1	2	2	2
Leberabszess	2	7,1	0	2	0	0	2
Pfortaderthrombose	2	7,1	1	1	0	1	1
Biliom	1	3,6	0	1	0	0	1
Cholangitis	1	3,6	0	0	1	1	0
<b>Gesamt</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>16</b>

Tab. 28: Chirurgische Komplikationen nach 198 Leberresektionen

#### 4.3.2 Prognosefaktoren für den stationären postoperativen Verlauf

Es wurden verschiedene Faktoren wie patientenbezogene Parameter, tumorbezogene Parameter sowie Charakteristika der Lebermetastasenoperation auf ihren Einfluß für die Prognose des postoperativen Verlaufs und die Komplikationen analysiert. Hierzu nutzten wir eine Univariate-Analyse mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Die Kreuztabellen 29, 30 und 31 listet die Häufigkeiten und die entsprechenden Signifikanzwerte auf.

Folgende postoperative chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen wurden untersucht:

A	Komplikation überhaupt	B	Chir.Komplikation	C	Nicht-chirurg.Komp.
D	MOV/Tod	E	Revisions-OP		
F	Tage Intensiv	G	Tage Post-OP		

Legende zu Tabelle 29-31

Die Tabellen sind wie folgt zu lesen. In der linken Spalte befinden sich die unabhängigen Variablen. Unter A-G wurde eine etwaige Korrelation zwischen der unabhängigen und den abhängigen Variablen (siehe Legende) mittels Fisher exact oder Chi-Quadrat-Test überprüft. Die P-Werte sind nicht-kursiv geschrieben. Erreichte ein P-Wert Signifikanzniveau wurde er zusätzlich fett markiert. Die anderen Felder der Tabelle enthalten die absoluten und dahinter die relativen Häufigkeiten in % in Klammern (A-E) bzw. Mittelwerte (F und G).

Parameter	n	A	B	C	D	E	F	G
<b>Altersgruppe</b>		0,491	0,249	0,568	0,353	0,292	0,360	0,658
< 70	153	57(37,3)	18(11,8)	20(13,1)	4(2,6)	9(5,9)	2,81	11,29
> = 70	45	16(35,6)	3(6,7)	6(13,3)	0	1(2,2)	2	10,82
<b>Geschlecht</b>		0,376	0,481	0,185	0,538	0,525	0,721	0,394
Männlich	126	48(38,1)	14(11,1)	14(11,1)	3(2,4)	6(4,8)	2,53	10,90
Weiblich	72	25(34,7)	7(9,7)	12(16,7)	1(1,4)	4(5,6)	2,8	11,68
<b>Arterielle Hypertonie</b>		0,334	0,056	0,341	0,529	0,461	0,243	0,893
Ja	73	25(34,2)	4(5,5)	11(15,1)	1(1,4)	3(4,1)	2,07	11,26
nein	125	48(38,4)	17(13,6)	15(12)	3(2,4)	7(5,6)	2,96	11,14
<b>COPD</b>		<b>0,031</b>	0,371	<b>0,000</b>	<b>0,019</b>	0,116	<b>0,003</b>	0,639
Ja	12	8(66,7)	2(16,7)	7(58,3)	2(16,7)	2(16,7)	6,92	12
nein	186	65(34,9)	19(10,2)	19(10,2)	2(1,1)	8(4,3)	2,35	11,13
<b>KHK</b>		0,444	0,513	0,578	0,420	0,251	0,294	0,772
Ja	25	10(40)	3(12)	3(12)	1(4)	0	3,64	11,52
nein	173	63(36,4)	18(10,4)	23(13,3)	3(1,7)	10(5,8)	2,48	11,13
<b>Diabetes</b>		0,578	0,189	0,423	0,622	0,299	0,720	0,612
Ja	22	8(36,4)	4(18,2)	2(9,1)	0	0	3	11,82
nein	176	65(36,9)	17(9,7)	24(13,6)	(2,3)	10(5,7)	2,58	11,10
<b>Adipositas</b>		0,436	0,569	0,548	0,561	0,418	0,552	0,309
ja	36	14(38,9)	4(11,1)	5(13,9)	1(2,8)	1(2,8)	2,17	10,20
nein	159	57(35,8)	17(10,7)	21(13,2)	3(1,9)	9(5,7)	2,75	11,39
<b>ASA-Score</b>		0,575	0,133	0,070	0,009	0,130	0,076	-
1+2	117	42(35,9)	10(8,5)	11(9,4)	0(0)	4(3,4)	2,16	-
3+4	70	28(40,0)	11(15,7)	13(18,6)	4(5,7)	6(8,6)	3,57	-

Tab. 29: Zusammenhang patientenspezifischer Faktoren mit dem Auftreten von Komplikationen

Bei den patientenspezifischen Faktoren stand lediglich die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung in direktem Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Komplikationen (Tabelle 29). So erhöht sich das Risiko bei Vorliegen einer COPD besonders für das Auftreten von nicht-chirurgischen Komplikationen. Die Mortalität ist ebenso signifikant erhöht wie die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation. Eine Tendenz zum gehäuften Auftreten von chirurgischen Komplikationen zeigte sich bei Hypertonikern. Die

Werte verfehlten jedoch knapp das Signifikanzniveau. Das Geschlecht und das Alter hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen. Ebenso das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, eines Diabetes mellitus und einer Adipositas.

Parameter	n	A	B	C	D	E	F	G
<b>Primarius</b>		0,531	0,288	0,539	0,674	0,149	0,585	0,814
Rektum	101	37(36,6)	9(8,9)	13(12,9)	2(2)	3(3)	2,43	11,08
Colon	97	36(37,1)	12(12,4)	13(13,4)	2(2,1)	7(7,2)	2,83	11,29
<b>UICC-Stadium</b>		0,87	0,122	0,541	0,224	0,587	0,212	0,649
1	15	10(66,7)	4(26,7)	3(20)	1(6,7)	1(6,7)	4,67	12,47
2	28	11(39,3)	4(14,3)	5(17,9)	1(3,6)	1(3,6)	3,71	11,21
3	57	18(31,6)	5(8,8)	5(8,8)	0	1(1,8)	2,05	10,47
4	94	33(35,1)	7(7,4)	12(12,8)	1(1,1)	6(6,4)	2,34	11,55
<b>Abdominelle Vor-OP</b>		0,276	0,14	0,171	0,628	0,626	0,160	0,221
Ja	43	18(41,9)	7(16,3)	8(18,6)	1(2,3)	2(4,7)	3,60	12,21
nein	155	55(35,5)	14(9)	18(11,6)	3(1,9)	8(5,2)	2,35	10,90
<b>Zeitpkt aktuelle M</b>		0,491	0,191	0,583	0,565	0,483	0,226	0,232
synchron	69	26(37,7)	5(7,2)	9(13)	1(1,4)	4(5,8)	2,01	11,91
metachron	129	47(36,4)	16(12,4)	17(13,2)	3(2,3)	6(4,7)	2,95	10,80
<b>M bilobulär</b>		0,31	0,111	0,071	0,256	0,070	0,234	0,059
Ja	49	20(40,8)	8(16,3)	10(20,4)	2(4,1)	5(10,2)	3,39	12,63
Nein	149	53(35,6)	13(8,7)	16(10,7)	2(1,3)	5(3,4)	2,37	10,70
<b>Adjuvante Therapie LM (preCTX M)</b>		0,062	0,125	0,474	0,468	0,538	0,789	0,851
Ja	34	17(50)	6(17,6)	5(14,7)	0	2(5,9)	2,41	11,00
nein	164	56(34,1)	15(9,1)	21(12,8)	4(2,4)	8(4,9)	2,67	11,22

Tab. 30: Zusammenhang tumorspezifische Faktoren mit dem Auftreten von Komplikationen

In Bezug auf tumorspezifische Faktoren fand sich kein direkter Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen. Eine leichte Tendenz war zu sehen beim Vorliegen von bilobulären Metastasen für das gehäufte Auftreten von nicht-chirurgischen Komplikationen und für das Risiko, eine Revisionsoperation durchführen zu müssen. Beides erreichte jedoch keine Signifikanz. Die Lokalisation und das Stadium des Primarius stellten ebenso wenig ein Risikofaktor dar wie die abdominelle Voroperation oder der Zustand nach einer Chemotherapie.

Parameter	n	A	B	C	D	E	F	G
<b>Therapie-Art</b>	0,556	0,556	0,383	0,177	0,124	0,656	0,628	0,332
anatomisch	62	26(41,9)	7(11,3)	12(19,4)	1(1,6)	4(6,5)	3,10	12,06
atypisch	107	36(33,6)	9(8,4)	10(9,3)	1(0,9)	4(3,7)	2,31	10,60
gemischt	29	11(37,9)	5(17,2)	4(13,8)	2(6,9)	2(6,9)	2,79	11,41
		0,15	0,336	<b>0,003</b>	0,096	0,178	0,078	0,092
Major Phx	63	27(42,9)	8(12,7)	15(23,8)	3(4,8)	5(7,9)	3,58	12,27
Minor Phx	135	46(34,1)	13(9,6)	11(8,1)	1(0,7)	5(3,7)	2,19	10,67
<b>LK-Dissektion</b>		0,407	0,674	0,252	0,666	0,356	0,403	0,575
Ja	19	6(31,6)	2(10,5)	1(5,3)	0	0	1,68	10,42
nein	179	67(37,4)	19(10,6)	25(14)	4(2,2)	10(5,6)	2,73	11,26
<b>OP-Erweiterung</b>		<b>0,05</b>	<b>0,018</b>	<b>0,023</b>	0,326	0,547	0,539	0,159
Ja	48	23(47,9)	1(2,1)	11(22,9)	0	2(4,2)	2,22	12,30
Nein	150	50(33,3)	20(13,3)	15(10)	4(2,7)	8(5,3)	2,75	10,83
<b>Phx bei Primär-OP</b>		0,124	0,26	0,526	0,468	0,236	0,539	<b>0,046</b>
Ja	34	16(47,1)	2(5,9)	4(11,8)	0	3(8,8)	3,15	13,15
nein	164	57(34,8)	19(11,6)	22(13,4)	4(2,4)	7(4,3)	2,52	10,79
<b>Phx durch Chefarzt</b>		0,52	0,243	0,440	0,212	0,559	0,138	0,896
Chefarzt	85	31(36,5)	11(12,9)	12(14,1)	3(3,5)	4(4,7)	3,27	11,25
Andere	113	42(37,2)	10(8,8)	14(12,4)	1(0,9)	6(5,3)	2,16	11,13
<b>OP-Zeit &gt;= 200min</b>		<b>0,01</b>	0,074	<b>0,050</b>	0,395	0,487	0,063	<b>0,001</b>
Ja	88	41(46,6)	13(14,8)	16(18,2)	1(1,1)	5(5,7)	3,39	12,81
Nein	109	32(29,4)	8(7,3)	10(9,2)	3(2,8)	5(4,6)	2,01	9,87
<b>Infusionsmenge &gt; 4500ml</b>		<b>0,013</b>	0,201	<b>0,030</b>	0,648	0,594	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>
Ja	75	34(45,3)	9(12)	14(18,7)	1(,3)	3(4)	3,77	13,03
Nein	110	31(28,2)	8(7,3)	9(8,2)	1(0,9)	4(3,6)	1,59	9,55
<b>Blutverlust &gt;= 1000ml</b>		<b>0,008</b>	<b>0,008</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>	0,053	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
Ja	45	24(53,3)	10(22,2)	15(33,3)	4(8,9)	5(11,1)	5,38	13,71
Nein	150	48(32)	11(7,3)	11(7,3)	0	5(3,3)	1,81	10,46
<b>Pringle</b>		0,347	<b>0,021</b>	0,603	0,410	0,109	<b>0,016</b>	0,785
Ja	24	10(41,7)	6(25)	3(12,5)	1(4,2)	3(12,5)	5,00	11,54
nein	172	62(36)	14(8,1)	23(13,4)	3(1,7)	7(4,1)	2,30	11,17
<b>Temp OP-Ende &lt;35</b>		0,055	0,536	0,098	0,714	0,573	0,205	<b>0,042</b>
Ja	28	14(50)	2(7,1)	6(21,4)	0	1(3,6)	3,46	12,93
nein	153	49(32)	14(9,2)	16(10,5)	2(1,3)	4(2,6)	2,23	10,48
<b>Nachbeatmung notwendig</b>		0,274	0,086	<b>0,005</b>	0,138	0,525	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>
Ja	72	29(40,3)	11(15,3)	16(22,2)	3(4,2)	4(5,6)	3,93	12,99
Nein	126	44(34,9)	10(7,9)	10(7,9)	1(0,8)	6(4,8)	1,87	10,14

Tab. 31: Zusammenhang operationsspezifische Faktoren mit dem Auftreten von Komplikationen

Den größten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen und den postoperativen Verlauf hatte die Operation und damit in Zusammenhang stehende Einflüsse. Während es in Bezug auf die Resektionsart keinen Unterschied gab, zeigten sich gehäuft nicht-chirurgische Komplikationen bei großen Leberresektionen. Wurde bei dem Eingriff eine Erweiterung durchgeführt wie zum Beispiel ein Gefäßersatz oder die Resektion einer weiteren Tumormanifestation, erhöhte sich deutlich das Risiko für das Auftreten von chirurgischen und nicht-chirurgischen Komplikationen. Eine gleichzeitige Resektion des Primarius und der Lebermetastase erhöhte die postoperative Liegedauer. Ob der Chefarzt oder einer der Oberärzte operierte, dies hatte keinen direkten Einfluss auf die Komplikationen und den direkten postoperativen Verlauf. Dagegen wirkten sich eine lange OP-Zeit über 200 Minuten, eine hohe Infusionsmenge über 4500 ml und ein hoher Blutverlust über 1 Liter deutlich negativ aus. Ebenso war ein Pringle-Manöver mit einer erhöhten Rate an chirurgischen Komplikationen und einem verlängerten Intensivaufenthalt verbunden. Eine niedrige Körpertemperatur am Ende der OP zeigte eine Korrelation mit einem verlängerten stationären Aufenthalt. War eine Nachbeatmung der Patienten notwendig, dann bestand auch ein gehäuftes Auftreten von nicht-chirurgischen Komplikationen und die Liegezeit auf Intensiv- und Normalstation war verlängert.

## Multivariate Analyse

In der Multivariaten-Analysen (Tabelle 32) wurden nochmals die Faktoren überprüft, die sich in der Univariaten-Analyse als signifikant gezeigt hatten. Als deutlich ausschlaggebend für den initialen postoperativen Verlauf zeigten sich ein Blutverlust > 1000 ml, eine intraoperative Infusionsmenge > 4500 ml und eine OP-Zeit > 200 min. Die chronisch obstruktive Bronchitis sowie die Erweiterung der Operation hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen, die Liegedauer sowie das Ereignis Tod oder Revisions-OP.

Ein Blutverlust > 1000 ml erhöhte das Risiko für eine Komplikation, verlängerte Liegedauer, Tod oder Revisions-OP um den Faktor 4,180, eine OP-Zeit > 200 min um den Faktor 6,084 und eine intraoperative Infusionsmenge > 4500ml sogar um den Faktor 6,110.

Variablen	Wert	df	Sig.
COPD	2,818	1	,093
OP-Erweiterung	3,600	1	,058
OP-Zeit > 200min	6,084	1	,014
Infusionsmenge > 4500ml	6,110	1	,013
Blutverlust > 1000ml	4,180	1	,041
Gesamtstatistik	14,069	5	,015

Tab. 32: Multivariate Analyse

## 4.4 Spätergebnisse

### 4.4.1 Langzeitverlauf

Das Follow-up bei den 163 Patienten mit 198 Lebermetastasenoperationen im Zeitraum vom 09.04.2001 bis 14.12.2006 erfolgte so lange wie möglich und wurde am 31.12.2007 beendet. Die Nachbeobachtungsdauer ab der Primarius-Operation bis zur letzten Statuserhebung betrug somit maximal 183,1 Monate, bei einem Median von 45,3 Monaten. Tabelle 33 zeigt den Status der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes.

	n	%	Ana.Phx %	Atyp.Phx %	Gem.Phx %	Maj.Phx %	Min.Phx %
<u>Verstorben</u>	<b>64</b>	39,3	<b>22</b> 40,7	<b>29</b> 36,3	<b>13</b> 44,8	<b>23</b> 38,3	<b>41</b> 39,8
-postOP	<b>4</b>	2,5	<b>1</b> 1,9	<b>1</b> 1,3	<b>2</b> 6,9	<b>3</b> 5,0	<b>1</b> 1,0
-tumorprogress [tp]	<b>54</b>	33,1	<b>18</b> 33,3	<b>27</b> 33,8	<b>9</b> 31,0	<b>17</b> 28,3	<b>37</b> 35,9
— [tp] Extrahepat.	<b>20</b>	12,3	<b>7</b> 13,0	<b>8</b> 10,0	<b>5</b> 17,2	<b>4</b> 6,7	<b>16</b> 15,5
— [tp] Intrahepat.	<b>31</b>	19,0	<b>10</b> 18,5	<b>19</b> 23,8	<b>2</b> 6,9	<b>11</b> 18,3	<b>20</b> 19,4
— [tp] unbekannt	<b>3</b>	1,8	<b>1</b> 1,9	<b>0</b> 0,0	<b>2</b> 6,9	<b>2</b> 3,3	<b>1</b> 1,0
-tumorfrei	<b>10</b>	6,1	<b>4</b> 7,4	<b>2</b> 2,5	<b>4</b> 13,8	<b>6</b> 10,0	<b>4</b> 3,9
<u>Lebend</u>	<b>99</b>	60,7	<b>32</b> 59,3	<b>51</b> 63,8	<b>16</b> 55,2	<b>37</b> 61,7	<b>62</b> 60,2
-tumorfrei	<b>48</b>	29,4	<b>19</b> 35,2	<b>23</b> 28,8	<b>6</b> 20,7	<b>18</b> 30,0	<b>30</b> 29,1
-tumorprogress [tp]	<b>51</b>	31,3	<b>13</b> 24,1	<b>28</b> 35,0	<b>10</b> 34,5	<b>19</b> 31,7	<b>32</b> 31,1
— [tp] Extrahepat.	<b>19</b>	11,7	<b>6</b> 11,1	<b>11</b> 13,8	<b>2</b> 6,9	<b>5</b> 8,3	<b>14</b> 13,6
— [tp] Intrahepat.	<b>32</b>	19,6	<b>7</b> 13,0	<b>17</b> 21,3	<b>8</b> 27,6	<b>14</b> 23,3	<b>18</b> 17,5

Tab. 33: Status der 163 Patienten am Ende der Datenerhebung

Am Tag der letzten Statuserhebung waren 64 Patienten (39,3 %) bereits verstorben, während noch 99 (60,7 %) am Leben waren. Von den 64 Verstorbenen war bei 54 Patienten vor ihrem

Tod ein Tumorrezidiv festgestellt worden. 10 Patienten galten als tumorfrei. Zu diesen 10 müssen auch die 4 Patienten gezählt werden, die noch während des postoperativen stationären Aufenthaltes verstorben sind. Bei den noch lebenden Patienten hatte knapp die Hälfte einen Tumorprogress. Insgesamt hatten somit knapp 2/3 der Patienten, verstorben oder noch lebend, einen Progress bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Bei 60 % der Patienten mit Progress tritt dieser erneut in der Leber auf. Auf den Einfluss der Resektionsart und des Ausmaßes wird im Folgenden eingegangen.

Status	R0	%	R1	%	R2	%	Rx	%
<u>Verstorben</u>	<b>42</b>	39,3	<b>19</b>	40,4	<b>2</b>	66,7	<b>3</b>	50,0
-tumorprogress [tp]	<b>35</b>	32,7	<b>16</b>	34,0	<b>0</b>	0,0	<b>2</b>	33,3
— [tp] Extrahepat.	<b>12</b>	11,2	<b>7</b>	14,9	<b>0</b>	0,0	<b>1</b>	16,7
— [tp] Intrahepat.	<b>23</b>	21,5	<b>9</b>	19,1	<b>0</b>	0,0	<b>1</b>	16,7
— [tp] unbekannt	<b>1</b>	0,9	<b>1</b>	2,1	<b>1</b>	33,3	<b>0</b>	0,0
-tumorfrei	<b>6</b>	5,6	<b>2</b>	4,3	<b>0</b>	0,0	<b>1</b>	16,7
<u>Lebend</u>	<b>65</b>	60,7	<b>28</b>	59,6	<b>1</b>	33,3	<b>3</b>	50,0
-tumorfrei	<b>35</b>	32,7	<b>9</b>	19,1	<b>0</b>	0,0	<b>2</b>	33,3
-tumorprogress [tp]	<b>30</b>	28,0	<b>19</b>	40,4	<b>1</b>	33,3	<b>1</b>	16,7
— [tp] Extrahepat.	<b>14</b>	13,1	<b>5</b>	10,6	<b>0</b>	0,0	<b>0</b>	0,0
— [tp] Intrahepat.	<b>16</b>	15,0	<b>14</b>	29,8	<b>1</b>	33,3	<b>1</b>	16,7
	<b>107</b>		<b>47</b>		<b>3</b>		<b>6</b>	

Tab. 34: Status der 163 Patienten am Ende der Datenerhebung in Abhängigkeit von R-Status nach Lebermetastasenresektion (die Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten, die nach Leberresektion den jeweiligen R-Status aufwiesen)

Schlüsselt man die Patienten gemäß dem postoperativen R-Status auf (Tab.34), so fällt auf, dass es zwischen den R0- und R1-resezierten keine großen Unterschiede bezüglich des Überlebens gibt (R0 60,7 % lebend vs. R1 59,6 %). Jedoch hat ein positiver Resektionsrand,

auch wenn durch eine Nekrosezone de facto eine R0-Situation geschaffen werden kann, einen negativen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs. Von den R0-resezierten hatten 60,7 % einen Progress, während es bei den R1-resezierten ein Anteil von 74,4 % war.

#### 4.4.2 Rezidive

Bei den 105 Patienten mit erneuter Tumormanifestation zeigte sich in über der Hälfte der Fälle die Kombination von extrahepatischer und erneut hepatischer Metastasierung, in 7 Fällen zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv. Im Mittel traten erneute Metastasen nach 22,4 Monaten auf. Am frühesten nach gemischten Resektionen (19,1 Monate) und am spätesten nach atypischen Resektionen (24,1 Monate). Nach großen Resektionen traten nach 20,9 Monaten im Mittel erneut Metastasen auf und damit etwa 2,4 Monate früher als bei kleinen Resektionen.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Resektionsarten und dem Resektionsausmaß waren nicht signifikant (Tabelle 35). Auffallend war, dass bei 45 % der atypisch resezierten ein Lokalrezidiv bzw. eine neue Lebermetastase auftraten, während dies nur bei 31,5 % der anatomisch und bei 34,5 % der gemischt resezierten der Fall war.

	n	%	Ana.Phx	Atyp.Phx	Gem.Phx	Maj.Phx	Min.Phx
Tumorprogress	<b>105</b>	65	<b>31</b> 57,4	<b>55</b> 68,8	<b>19</b> 65,5	<b>36</b> 60,0	<b>69</b> 67,0
Dauer in Mo	<b>22,4</b>		<b>21,8</b>	<b>24,1</b>	<b>19,1</b>	<b>20,9</b>	<b>23,3</b>
Rezidiv-/neue Leberm.	<b>63</b>	38,7	<b>17</b> 31,5	<b>36</b> 45,0	<b>10</b> 34,5	<b>25</b> 41,7	<b>38</b> 36,9
extrahep. M.	<b>39</b>	23,9	<b>13</b> 24,1	<b>19</b> 23,8	<b>7</b> 24,1	<b>9</b> 15,0	<b>30</b> 29,1
Unbekannt	<b>3</b>	1,8	<b>1</b> 1,9	<b>0</b> 0,0	<b>2</b> 6,9	<b>2</b> 3,3	<b>1</b> 1,0
Gesamt	<b>163</b>		<b>54</b>	<b>80</b>	<b>29</b>	<b>60</b>	<b>103</b>

Tab. 35: Rezidivtumor-/Metastasen-Lokalisation im weiteren Verlauf

Betrachtet man noch einmal die Gruppe der Patienten mit Tumorprogress und den Einfluß des Resektionsrandes auf das Auftreten von Rezidiven, dann zeigt sich, wie zuvor schon erwähnt, dass sich R1- und R0-Resektionen nicht stark unterschieden bezüglich des erneuten Auftretens der Erkrankung. Die Rate für Lokalrezidive bzw. neue Lebermetastasen war bei R1-resezierten

exakt 6 % höher als bei R0-resezierten und 5,7 % höher bei extrahepatischen Metastasen. Im Falle einer R2-Resektion war das Rezidiv in 100 % der Fälle vorhanden, wobei jedoch angemerkt werden muss, dass in diese Gruppe nur 2 Patienten fielen (Tabelle 36).

	R0	%	R1	%	R2	%	Rx	%
Lokalrezidiv-/neue Lebermetastase	<b>37</b>	56,9	<b>22</b>	62,9	<b>2</b>	100	<b>2</b>	67,0
extrahep. M.	<b>26</b>	40,0	<b>12</b>	34,3	<b>0</b>	0,0	<b>1</b>	33,0
unbekannt	<b>2</b>	3,1	<b>1</b>	2,8	<b>0</b>	0,0	<b>0</b>	0,0
Tumorprogress	<b>65</b>	100	<b>35</b>	100	<b>2</b>	100	<b>3</b>	100

Tab. 36: Rezidive/Progress in Abhängigkeit vom R-Status

#### 4.4.3 Einfluss der Chemotherapie

Im Patientengut fanden sich zahlreiche unterschiedliche Chemotherapieprotokolle, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankungen zur Anwendung kamen. Die Patienten, die eine adjuvante Therapie nach Entfernung ihres kolorektalen Primarius erhalten hatten, zeigten ein signifikant reduziertes Fünf-Jahres-Überleben nach Primär-OP sowie nach Lebermetastasenresektion ebenso wie ein reduziertes tumorfreies Fünf-Jahres-Überleben. Die Chemotherapie erbrachte als adjuvanter Ansatz nach Resektion bei metachronen und synchronen Lebermetastasen keinen Überlebensvorteil. Hier konnte ebenso ein reduziertes tumorfreies Fünf-Jahres-Überleben beobachtet werden.

Der neoadjuvante Therapieansatz wurde nur angewendet, wenn initial keine Operabilität bestand. Somit konnte immerhin bei 27 Patienten im Beobachtungszeitraum durch eine dreimonatige Chemotherapie eine Leberresektion durchgeführt werden. Dennoch war auch hier verglichen mit den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, das Überleben reduziert.

Tabelle 37 zeigt Zahlen zum rezidiv-, tumorfreien und Gesamt-Überleben der Patienten die eine Chemotherapie im Laufe ihrer Erkrankung erhalten hatten.

Variablen	n	Überleben nach 1.Phx in %			Überleben nach aktueller Phx in %			Tumorfreies Überleben in %			Rezidivfreies Überleben „Leber“ in %		
		1	3	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5
<b>Jahre</b>													
<b>adjuvante Chemotherapie des Primarius</b>													
<b>Ja</b>	86	99	73	52	94	58	27	65	26	26	79	56	56
<b>Nein</b>	48	100	84	75 <sup>~</sup>	91	68	64 <sup>~</sup>	78	49	38 <sup>~</sup>	84	74	64
<b>Chemotherapie bei LM</b>													
<b>Ja</b>	81	99	71	54	94	62	39	62	23	18	75	55	49
<b>Nein</b>	53	100	86	70	92	62	43	82	52	52 <sup>~</sup>	90	74	74 <sup>~</sup>
<b>Neoadjuvante Chemotherapie bei LM</b>													
<b>Ja</b>	27	96	54	34	84	45	23	60	23	23	75	61	61
<b>Nein</b>	107	100	82	66 <sup>~</sup>	95	66	44	72	36	31 <sup>~</sup>	83	63	58
<b>Chemotherapie bei metachronen LM</b>													
<b>Ja</b>	37	100	83	66	94	69	42	72	26	22	89	66	66
<b>Nein</b>	40	100	90	77	92	66	53	84	56	56 <sup>~</sup>	92	81	81

Tab. 37: Chemotherapie und Überleben; <sup>~</sup>p =/< 0,05 „ja vs. nein“

#### 4.4.4 Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf

Im Folgenden wurde der Einfluss zahlreicher Faktoren auf das Überleben nach der aktuellen Lebermetastasenresektion, auf das tumorfreie Überleben, auf das Überleben nach Resektion des Primarius und auf das Überleben nach erster Lebermetastasenresektion untersucht.

Es wurden die kumulativen Überlebensraten mit Log-Rank-Signifikanzen nach Kaplan-Meier bezogen auf das Überleben der 163 Patienten berechnet. Signifikanzen sind in den Tabellen fett gedruckt hervorgehoben. Für das Überleben nach der aktuellen Lebermetastasenresektion und das tumorfreie Überleben wurden die „Kaplan-Meier“-Kurven der singifikanten Einflußfaktoren sowie einiger weiterer interessanter Faktoren abgebildet. Angegeben sind die Anzahl der Patienten, die das Kriterium erfüllen, die mediane Überlebenszeit, die obere und untere Grenze des 95 % Koinzidenz-Intervalls sowie der p-Wert.

#### 4.4.4.1 Überleben nach aktueller Lebermetastasenresektion

23 Einflussfaktoren wurden auf ihren Einfluss auf das Überleben nach der aktuellen Metastasenresektion untersucht. Es wurden nur solche Faktoren ausgewählt, von denen ein möglicher Einfluss auf das Überleben ausgehen kann. Die linke Spalte zeigt wiederum die unabhängige Variable. „n“ gibt die jeweilige Anzahl wieder, gefolgt von der jeweiligen Medianen Überlebenszeit sowie der unteren und oberen Grenze des 95% Koinzidenzintervalls. In der rechten Spalte steht der jeweilige p-Wert. Signifikante p-Werte ( $p < 0,05$ ) sind fettgedruckt.

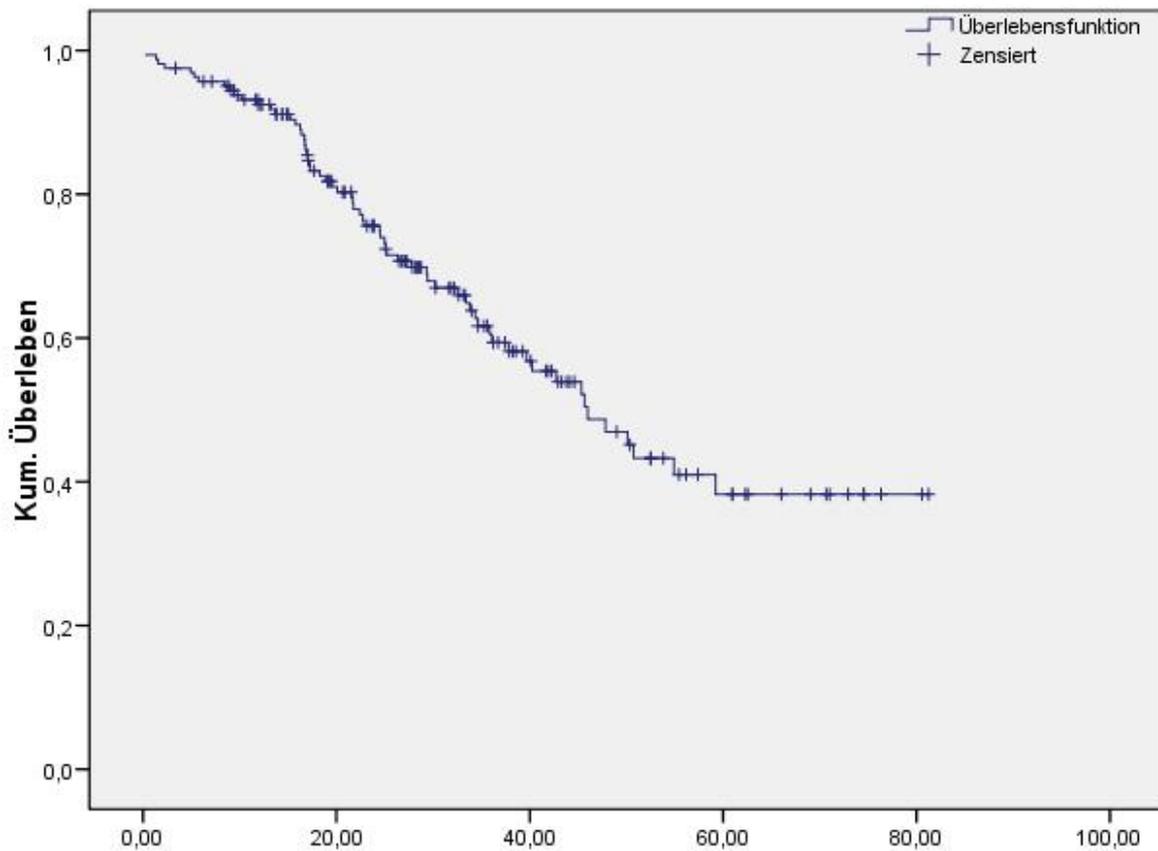


Abb.5: Kumulatives Überleben der 163 Patienten nach aktueller Phx in Monaten

Parameter	n	Mediane Ü-zeit (Monate)	95% KI UG	95% KI OG	p
<b>Altersgruppe</b>					0,470
< 70	128	45,67	37,41	53,94	
>= 70	35	50,10	22,89	77,31	
<b>Geschlecht</b>					0,106
Männlich	102	42,75	-	-	
Weiblich	61	59,23	34,42	51,09	
<b>Arterielle Hypertonie</b>					0,155
Ja	62	37,80	31,25	54,88	
Nein	101	50,72	-	-	
<b>COPD</b>					0,455
Ja	9	33,77	15,59	51,95	
Nein	154	46,00	38,41	53,60	
<b>KHK</b>					0,375
Ja	19	34,36	12,91	55,81	
Nein	144	47,84	39,22	56,45	
<b>Diabetes</b>					0,593
Ja	19	34,62	-	-	
Nein	144	46,00	37,10	54,90	
<b>Adipositas</b>					0,162
Ja	39	54,92	-	-	
Nein	124	45,34	36,50	54,19	
<b>ASA-Score</b>					<b>0,022</b>
1+2	94	47,84	37,23	58,44	
3+4	59	33,77	21,58	45,96	
<b>Primarius</b>					0,304
Colon	88	50,72	40,14	61,31	
Rektum	75	39,71	27,75	51,66	
<b>Primär-Tu-Stadium UICC</b>					0,078
1	10	-	-	-	
2	24	45,67	32,41	58,93	
3	52	-	-	-	
4	73	35,87	25,89	45,84	
<b>Primarius T4</b>					0,689
Ja	19	50,09	21,64	78,56	
Nein	141	45,67	36,32	55,03	
<b>Nodal positiv</b>					0,881
Ja	53	45,67	32,36	58,99	
Nein	107	50,10	36,69	63,51	
<b>Zeitpunkt der Metastasierung</b>					0,632
Synchron	64	42,75	31,49	54,02	
Metachron	99	47,84	30,13	65,54	
<b>Zeit Phx nach Primär-OP</b>					0,473
Phx bei Primär-OP	19	42,75	25,52	59,99	
Abstand <12 Monate	53	45,34	24,56	66,13	
Abstand > 12 Monate	91	47,84	35,70	59,98	

<b>Art der Leber-OP</b>					0,057
Anatomisch	54	36,10	26,27	45,92	
Atypisch	80	59,21	-	-	
Gemischt	29	39,71	25,00	54,42	
<b>Major vs. Minor</b>					0,340
Major Phx	60	40,26	31,56	48,96	
Minor Phx	103	50,72	40,01	61,43	
<b>OP-Zeit &gt;/= 200min</b>					0,217
Ja	77	39,71	25,70	53,70	
Nein	85	47,84	-	-	
<b>Infusionsmenge &gt; 4500ml</b>					0,085
Ja	64	37,80	30,30	45,31	
Nein	87	59,21	43,36	75,07	
<b>Blutverlust &gt;/= 1000ml</b>					0,089
Ja	36	37,80	22,40	53,21	
Nein	124	46,84	38,08	57,59	
<b>größtes Seitenmaß &gt; 10cm</b>					0,065
Ja	53	32,53	23,06	41,99	
Nein	91	50,72	38,35	63,09	
<b>Pringle-Manöver</b>					0,827
Ja	16	-	-	-	
Nein	145	46,00	36,29	55,71	
<b>Chir.Komplikationen</b>					<b>0,013</b>
Ja	16	33,41	9,48	57,34	
Nein	147	47,84	35,16	60,51	
<b>Nicht-chir.Komplikation</b>					0,914
Ja	16	59,21	31,88	86,55	
Nein	147	46	36,90	55,10	

Tab. 38: Prognosefaktoren bezogen auf das Überleben der 163 Patienten nach aktueller Leberresektion in Homburg

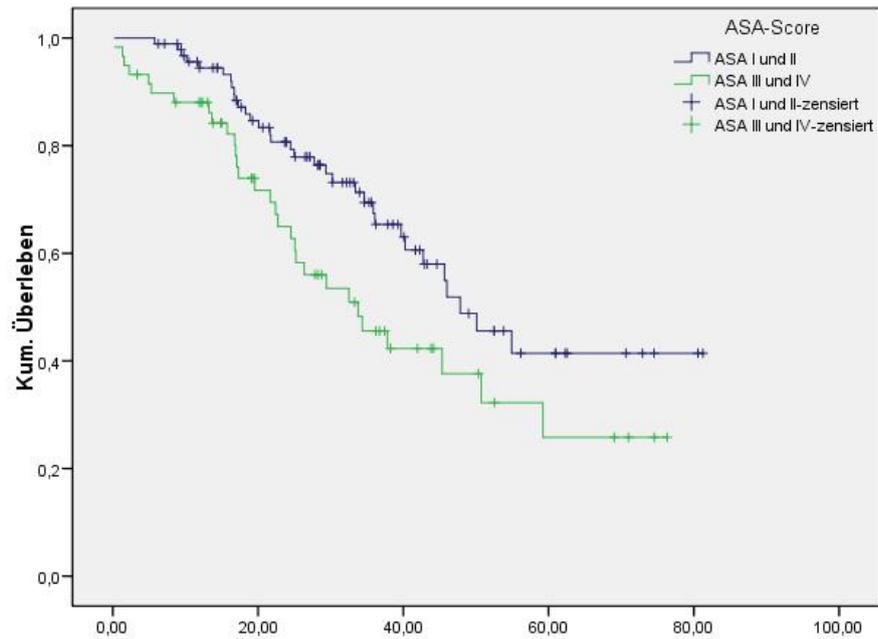


Abb. 6: Überleben der 163 Patienten nach ASA-Score in Monaten

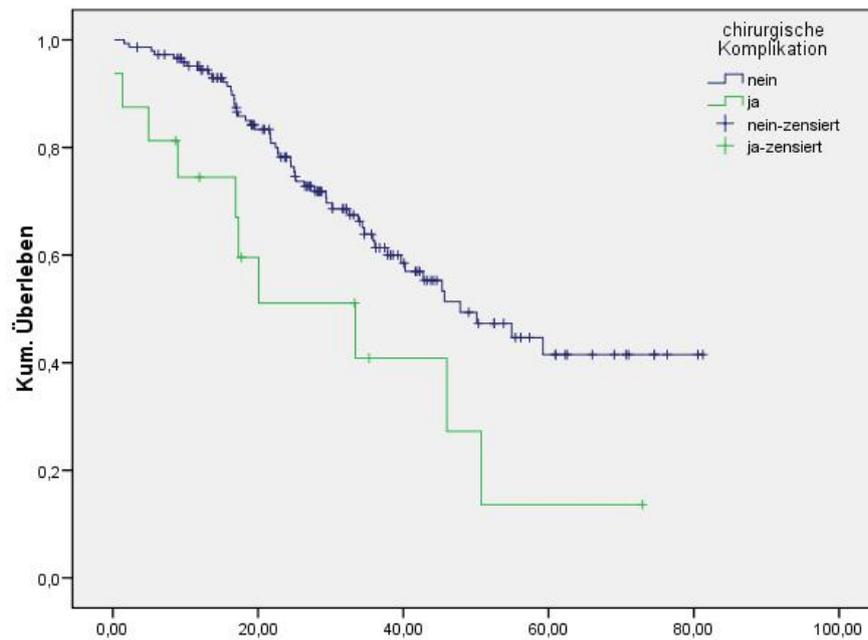


Abb. 7: Überleben der 163 Patienten nach Auftreten chirurgischer Komplikationen in Monaten

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Phx hatten lediglich der ASA-Score (Abb. 6) und das Auftreten einer chirurgischen Komplikation (Abb. 7). Bei einem ASA-Score von 3 oder 4 lebten die Patienten im Median noch 33,77 Monate, während sie mit einem ASA-Score

von 1 oder 2 47,84 Monate überlebten. Fast gleiche Werte zeigten sich für das Outcome bei Auftreten einer chirurgischen Komplikation. Kam es zu einer solchen, reduzierte dies das mediane Überleben der Patienten von 47,84 Monate auf 33,41 Monate.

Die Art der Resektion hatte so gut wie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Lebermetastasenresektion (Abb. 8). Obwohl man erkennen konnte, dass die atypische Resektion im Vergleich zur anatomischen und gemischten Resektion Überlebensvorteile zu bringen schien. Die 80 atypisch resezierten Patienten überlebten im Median 59,71 Monate, während die anatomisch und gemischt resezierten 36,10 und 39,71 Monaten lebten. Mit einem p-Wert von 0,057 war das Ergebnis knapp nicht signifikant.

Das Ausmaß der Leberresektion hatte den erwarteten Effekt. So überlebten Patienten, die eine große Leberresektion erhalten hatten, im Median 40,26 Monate und Patienten, die eine kleine Leberresektion erhalten hatten, 50,72 Monate (Abb. 9). Aber auch hier kein statistisch signifikantes Ergebnis.

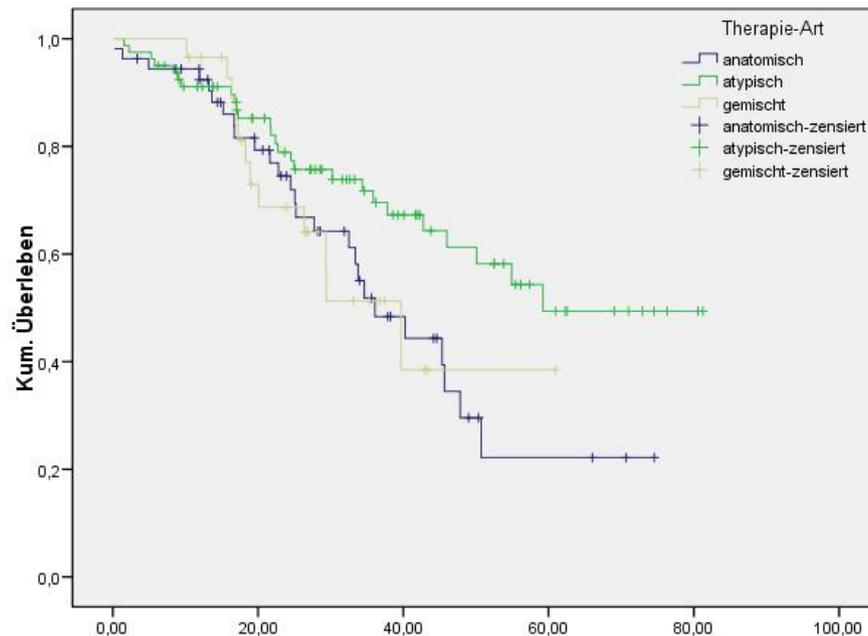


Abb. 8: Überleben der 163 Patienten nach Resektionsart in Monaten

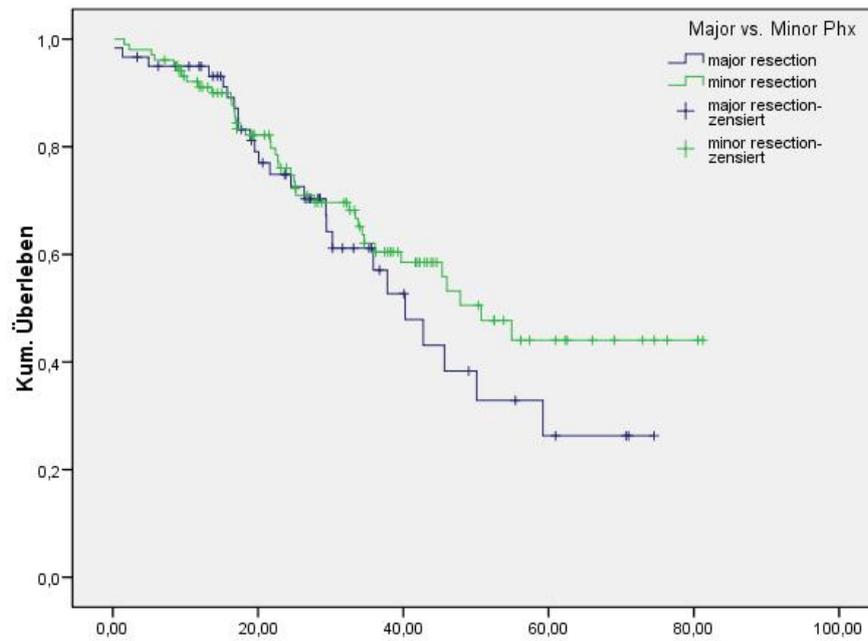


Abb. 9: Überleben der 163 Patienten nach Resektionsausmaß in Monaten

Interessant waren weiterhin bezüglich des Überlebens nach aktueller Lebermetastasenresektion das UICC-Stadium und die Größe des Tumors (Abb. 10). Die Gruppe UICC-Stadium I war mit 10 Patienten relativ klein, was Auswirkungen auf die Statistik hatte. Mit einem p-Wert von 0,078 verfehlte das UICC-Stadium knapp das Signifikanzniveau. Die „Kaplan-Meier“-Kurve lässt jedoch den Unterschied zwischen UICC-Stadium III und IV und das deutlich reduzierte Überleben für eine Tumorerkrankung im UICC Stadium IV vermuten.

War das resezierte Lebergewebe im größten Seitenmaß größer als 10 cm, so zeigte sich auch hier ein Unterschied im Überleben von 32,53 Monaten zu 50,72 Monate, wenn das Resektat kleiner als 10 cm war (Abb. 11). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,065 ebenfalls knapp außerhalb des Signifikanzbereichs.

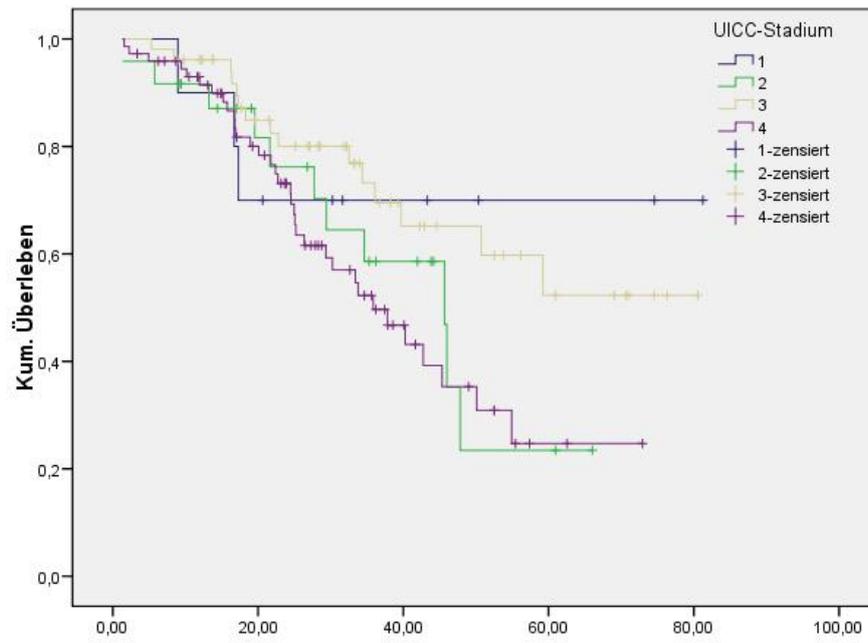


Abb. 10: Überleben der 163 Patienten nach UICC-Stadium in Monaten

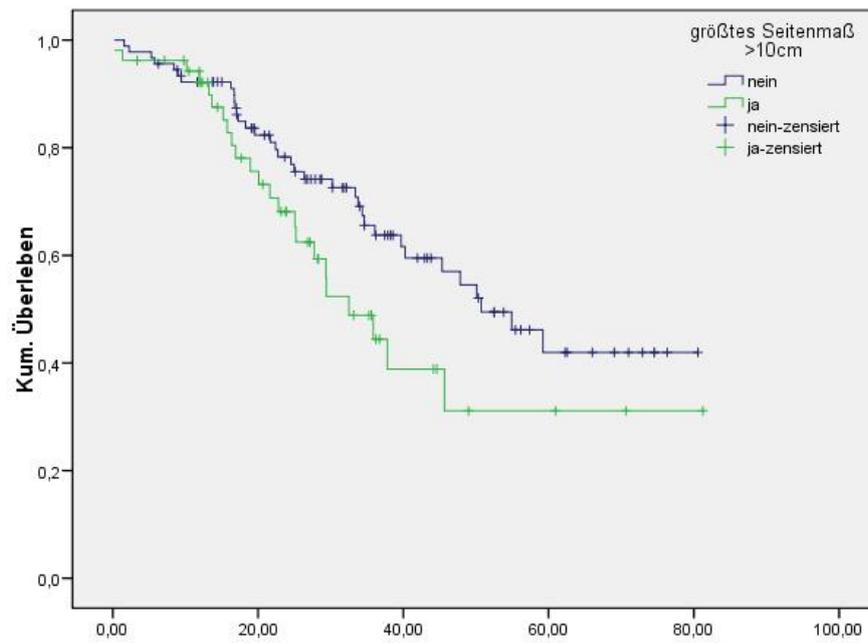


Abb. 11: Überleben der 163 Patienten nach Größe des Resektates in Monaten

#### 4.4.4.2 Tumorfreies Überleben nach aktueller Lebermetastasenresektion

15 Faktoren wurden in einem Chi-Quadrat-Test auf ihren Einfluss auf das tumorfreie Überleben nach der aktuellen Metastasenresektion untersucht. Es wurden hier die Faktoren einbezogen, von denen bekannt ist, dass sie ein Auftreten eines Rezidivs begünstigen oder hinauszögern können.

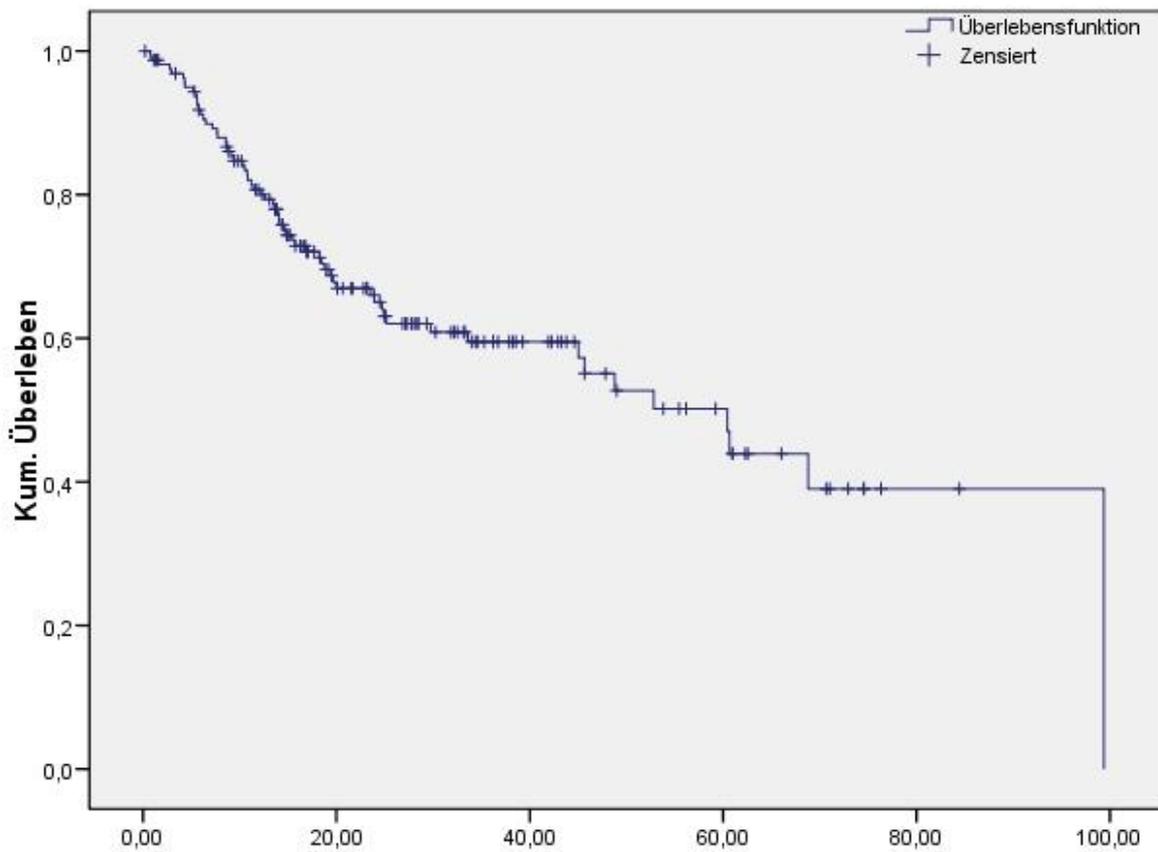


Abb. 12: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach aktueller Leberresektion in Monaten. Tumorfreies Überleben im Median 60,43 Monate (44,29/76,57).

Parameter	n	Mediane Ü-zeit (Monate)	95% KI UG	95% KI OG	p
<b>Altersgruppe</b>					0,892
< 70	128	52,82	39,39	66,25	
>= 70	35				
<b>Primarius</b>					0,72
Colon	88	99,38	-	-	
Rektum	75	45,05	18,37	71,73	
<b>Primär-Tu-Stadium UICC</b>					<b>0,001</b>
1	10	-	-	-	
2	24	99,38	-	-	
3	52	-	-	-	
4	73	23,93	11,76	36,11	
<b>Primarius T4</b>					0,081
Ja	19	60,43	38,14	82,72	
nein	141	52,82	26,88	78,76	
<b>Nodal positiv</b>					0,311
ja	53	29,74	7,90	51,58	
nein	107	60,43	46,23	74,62	
<b>Zeitpunkt der Metastasierung</b>					<b>0,001</b>
synchron	64	23,93	9,69	38,18	
metachron	99	68,79	44,22	93,36	
<b>Zeit Phx nach Primär-OP</b>					<b>0,031</b>
Phx bei Primär-OP	19	52,82	2,84	102,80	
Abstand <12 Monate	53	-	-	-	
Abstand > 12 Monate	91	10,65	39,79	81,52	
<b>Art der Leber-OP</b>					0,785
anatomisch	54	60,43	18,49	102,37	
atypisch	80	52,82	26,50	79,14	
gemischt	29	99,38	-	-	
<b>Major vs. Minor</b>					0,283
Major Phx	60	48,79	25,00	72,57	
Minor Phx	103	60,43	42,54	78,32	
<b>OP-Zeit &gt;= 200min</b>					0,219
Ja	77	48,79	18,22	79,35	
nein	85	60,66	45,33	75,98	
<b>größtes Seitenmaß &gt; 10cm</b>					0,788
Ja	53	60,43	17,22	103,63	
Nein	91	60,66	39,30	82,01	
<b>Pringle-Manöver</b>					0,114
Ja	16	19,64	-	-	
nein	145	60,43	42,94	77,91	
<b>Chir.Komplikationen</b>					0,850
Ja	16	60,43	6,88	113,98	
nein	147	52,82	36,45	69,19	
<b>Nicht-chir.Komplikation</b>					0,123
Ja	16	-	-	-	
nein	147	52,82	44,29	76,57	

Tab. 39: Prognosefaktoren bezogen auf das tumorfreie Überleben der 163 Patienten nach aktueller Leberresektion in Homburg

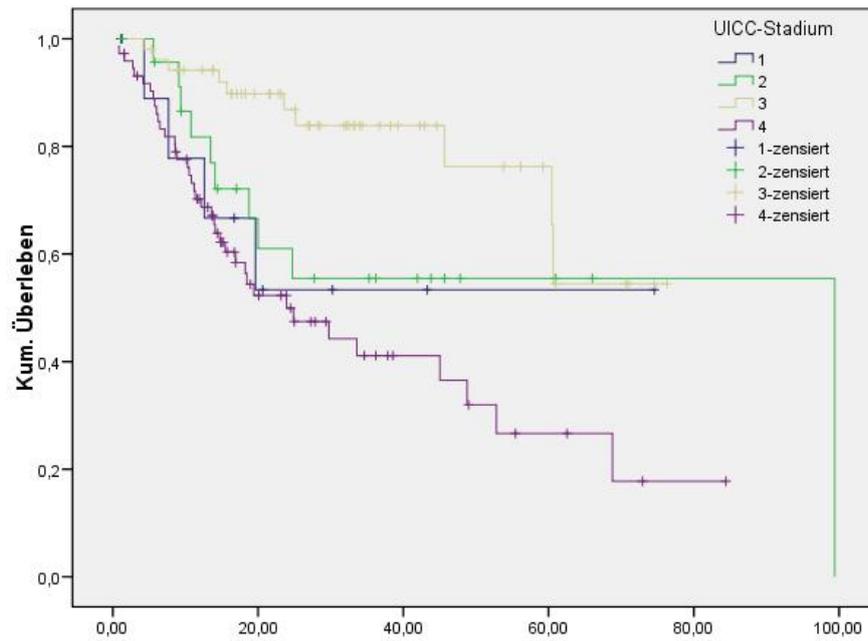


Abb. 13: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach UICC-Stadium in Monaten

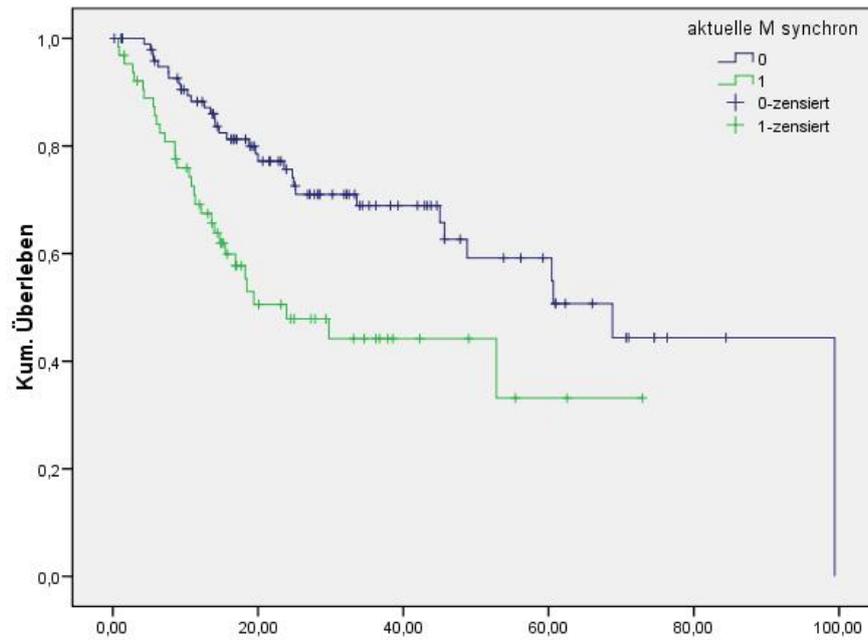


Abb. 14: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach Auftreten der Metastase in Monaten

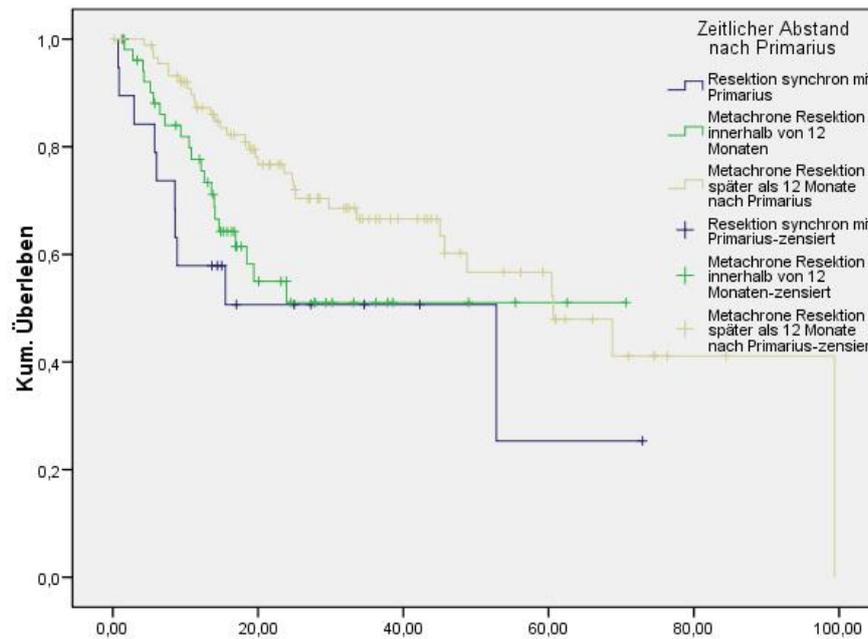


Abb. 15: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach zeitlichem Abstand zu Primarius in Monaten

Patienten, die initial im UICC-Stadium III waren oder deren Metastase nicht synchron mit dem Primarius aufgetreten war, hatten das beste tumorfreie Überleben (Abb. 13 und 14). Ein langes tumorfreies Überleben hatten auch Patienten, bei denen eine simultane Resektion der Lebermetastase mit dem Primärtumor erfolgte (Abb. 15;  $p = 0,031$ ), wobei bei diesen Patienten das Gesamtüberleben eher reduziert ist im Vergleich zum Kollektiv.

Wie auch beim Überleben nach aktueller Metastasenresektion zeigt sich, dass ein deutlicher Unterschied ( $p < 0,001$ ) besteht zwischen dem Outcome von UICC-Stadium III und IV. Die Ergebnisse für Stadium I und II müssen auch hier kritisch gesehen werden, da die Patientenzahlen sehr gering waren.

Bei synchroner Lebermetastasierung waren die Patienten nur 23,93 Monate im Median tumorfrei, während bei metachroner Metastasierung, also dem Auftreten von Lebermetastasen mindestens später als 12 Monate nach Resektion des Primärtumors, die Patienten im Median 68,79 Monate tumorfrei waren.

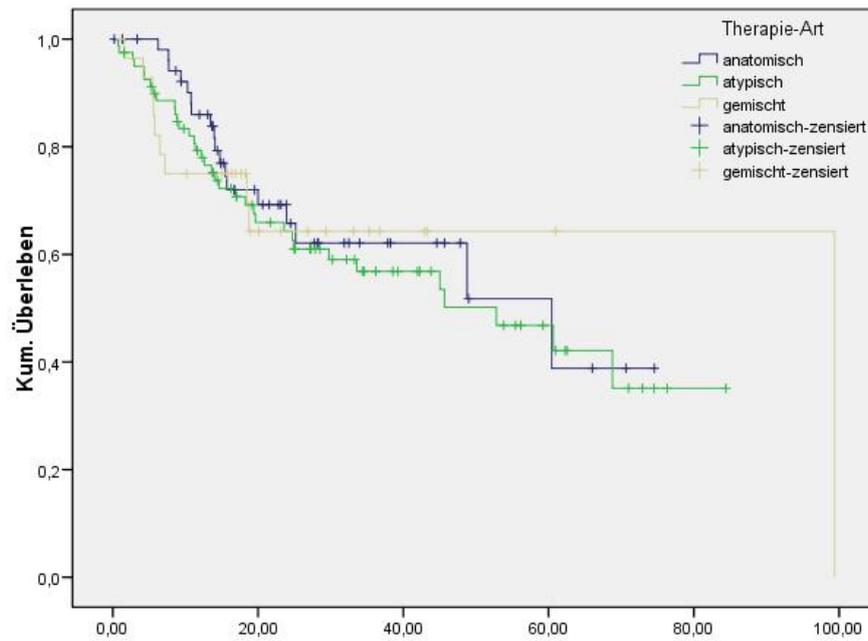


Abb. 16: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach Resektionsart in Monaten

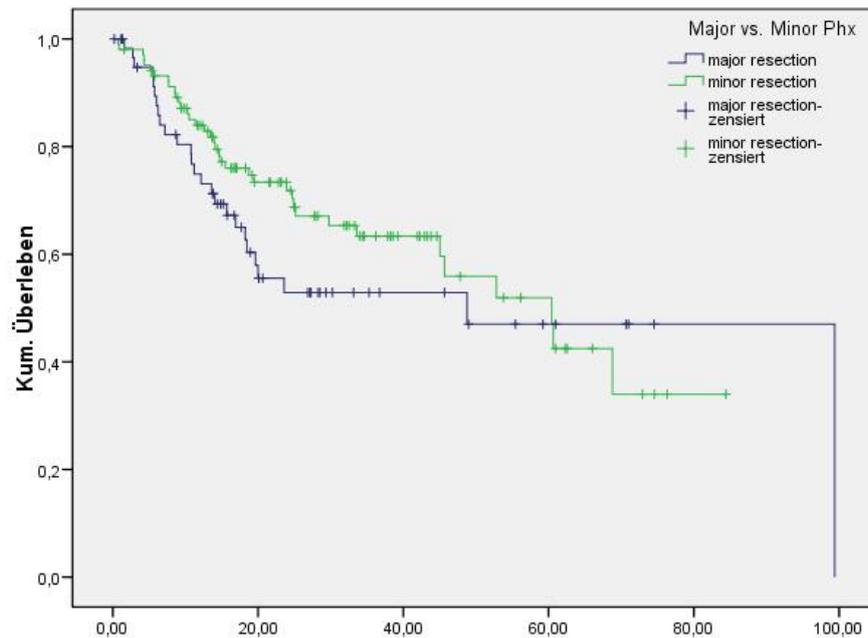


Abb. 17: Tumorfreies Überleben der 163 Patienten nach Resektionsausmaß in Monaten

Zwischen den einzelnen Resektionsarten und dem Resektionsausmaß ergab sich kein nennenswerter Unterschied bezüglich des tumorfreien Überlebens. Die Resektionsarten waren hier in ihren Ergebnisse nahezu gleich, wie die „Kaplan-Meier“-Kurve erkennen lässt (Abb. 16). Für die Patienten, die mit einer großen Leberresektion behandelt wurden, zeigte sich

anfänglich ein leichter Nachteil was das Auftreten von Rezidiven anging im Vergleich zu den Patienten, die mit einer kleinen Leberresektion therapiert wurden. Dies gleichte sich aber wieder mit längerer Nachbeobachtungszeit aus, da einige Patienten, die ausgedehnt reseziert waren, erst sehr spät oder gar kein Rezidiv entwickelten (Abb. 17).

Interessant war weiterhin bezüglich des tumorfreien Überlebens die Lokalisation des Primarius. So scheinen Rektumtumore zu einem früheren Rezidiv der Tumorerkrankung zu neigen im Vergleich zu Kolontumoren. Dies war aber nicht statistisch signifikant.

#### 4.4.4.3 Überleben nach Primariusresektion bzw. Primär-OP

14 Faktoren wurden in einem Chi-quadrat-Test auf ihren Einfluss auf das Überleben nach der Resektion des Primarius untersucht. Es wurden hier lediglich die Faktoren einbezogen, welche schon zum Zeitpunkt der Primär-OP vorhanden waren und für den Verlauf der Erkrankung und das Überleben eine Rolle spielen.

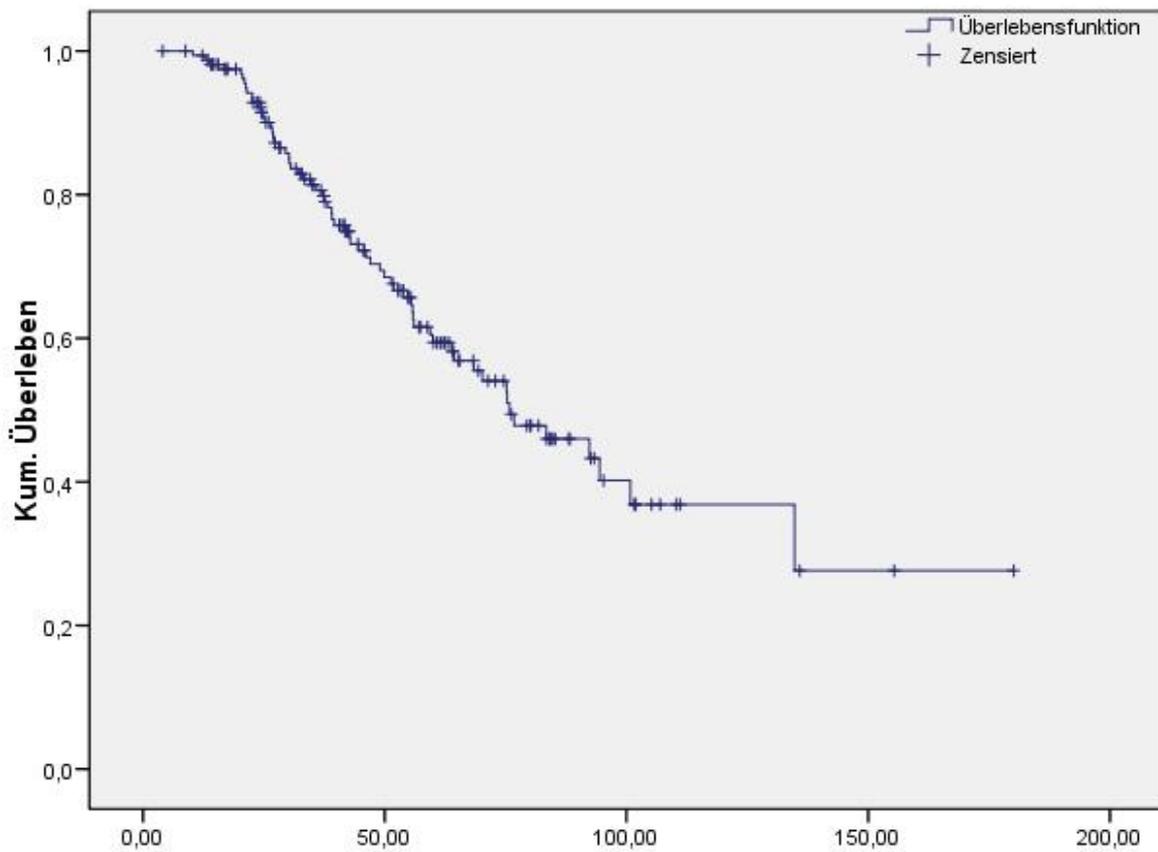


Abb. 18: Überleben der 163 Patienten nach Zeitpunkt der Resektion des Primarius in Monaten. Das Überleben ab Primär-OP war im Median 75,84 (56,09/95,58).

Parameter	n	Mediane Ü-zeit (Monate)	95% KI UG	95% KI OG	p
<b>Altersgruppe</b>					0,356
< 70	128	76,79	58,47	95,11	
>= 70	35	63,87	41,41	86,33	
<b>Geschlecht</b>					0,070
Männlich	102	64,36	45,69	83,04	
Weiblich	61	94,46	-	-	
<b>Arterielle Hypertonie</b>					0,107
Ja	62	64,36	38,72	90,00	
Nein	101	94,46	62,76	126,16	
<b>COPD</b>					0,959
Ja	9	94,46	4,87	184,05	
Nein	154	75,84	58,89	92,79	
<b>KHK</b>					0,258
Ja	19	51,31	47,83	54,79	
Nein	144	76,79	59,23	94,34	
<b>Diabetes</b>		75,87	56,16	95,51	0,971
Ja	19	100,89	-	-	
Nein	144				
<b>Adipositas</b>					0,297
Ja	124	100,79	32,84	36,42	
Nein	39	75,31	10,06	55,59	
<b>ASA-Score</b>					0,066
1+2	94	83,41	62,63	104,19	
3+4	59	56,03	33,23	78,84	
<b>Primarius</b>					0,094
Colon	88	83,41	11,64	106,22	
Rektum	75	55,77	12,05	79,38	
<b>Primär-Tu-Stadium UICC</b>					<b>0,001</b>
1	10	100,79	6,47	88,11	
2	24	75,21	9,09	57,39	
3	52	92,33	-	-	
4	73	46,98	6,33	34,57	
<b>Primarius T4</b>					0,760
Ja	19	-	-	-	
Nein	141	75,31	58,82	91,81	
<b>Nodal positiv</b>					0,597
Ja	53	94,46	55,09	133,83	
Nein	107	75,31	57,97	92,65	
<b>Zeitpunkt der Metastasierung</b>					<b>0,001</b>
Synchron	64	46,07	31,22	60,91	
metachron	99	94,46	69,03	119,89	
<b>Zeit Phx nach Primär-OP</b>					<b>0,001</b>
Phx bei Primär-OP	19	42,75	25,52	59,99	
Abstand <12 Monate	53	44,59	25,97	63,21	
Abstand > 12 Monate	91	94,46	68,59	120,33	

Tab. 40: Prognosefaktoren bezogen auf das Überleben der 163 Patienten nach Primär-OP

Obwohl sich keine deutliche Signifikanz zeigte, waren folgende Faktoren interessant in Bezug auf das Überleben nach dem Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors. Erstens wiesen Frauen ein leicht besseres Überleben auf im Vergleich zu der Gruppe der Männer. Zweitens unterschied sich der Überlebensmedian beim ASA-Score 1+2 von 83,41 Monaten stark vom Median bei ASA-Score 3+4 mit 56,03 Monaten. Und drittens schien auch die Lokalisation des Primarius einen Einfluss auf das Überleben zu haben. So zeigten Patienten, die an einem Kolonkarzinom erkrankt waren, ein besseres Überleben als solche, die an einem Rektumkarzinom erkrankt waren.

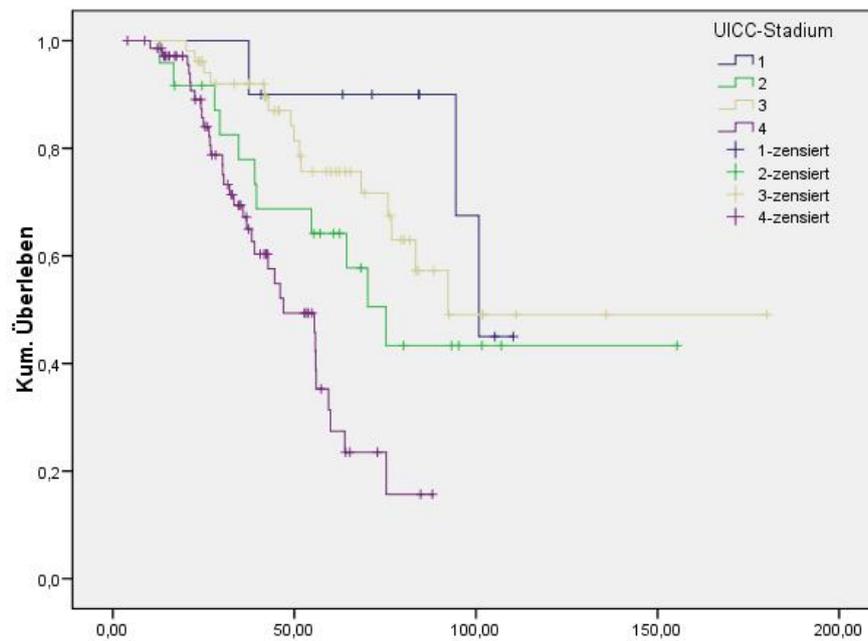


Abb. 19: Überleben nach Primär-OP der 163 Patienten nach UICC-Stadium in Monaten

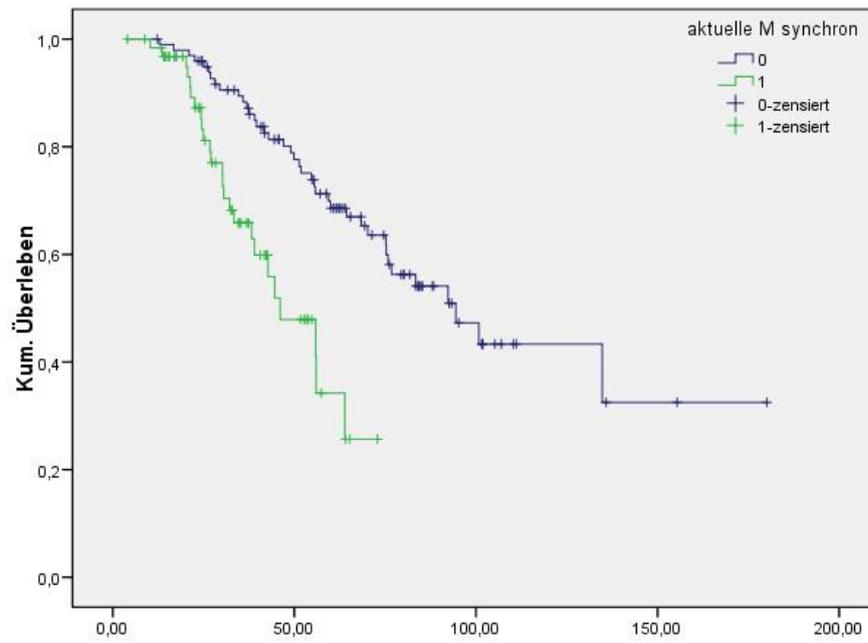


Abb. 20: Überleben nach Primär-OP der 163 Patienten nach Auftreten LM in Monaten

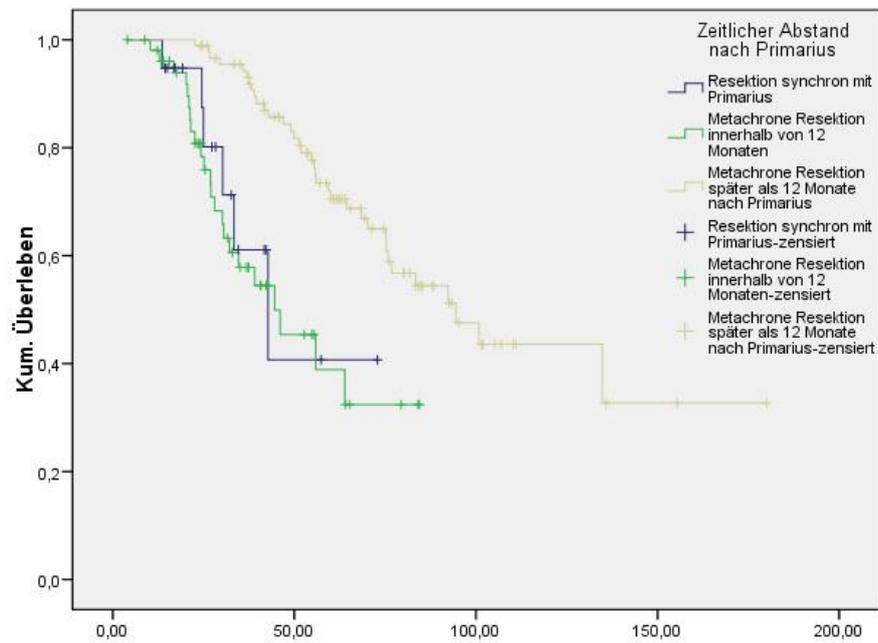


Abb. 21: Überleben nach Primär-OP der 163 Patienten nach zeitlichem Abstand LM zu Primarius in Monaten

Das UICC-Stadium, ein metachrones bzw. synchrones Auftreten der Lebermetastase sowie der zeitliche Abstand vom Auftreten der Lebermetastase bis zur Primär-OP hatten einen hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der Resektion des Primarius (Abb. 19, 20 und 21; p-Wert jeweils  $< 0,001$ ).

#### 4.4.4.4 Überleben nach erster Lebermetastasenresektion

23 Faktoren wurden in einem Chi-Quadrat-Test auf ihren Einfluss auf das Überleben nach der ersten Lebermetastasenresektion untersucht. Es wurden hier die Faktoren einbezogen, welche schon zum Zeitpunkt der ersten Lebermetastasenresektion vorhanden waren und für den Verlauf der Erkrankung und das Überleben eine Rolle spielen.

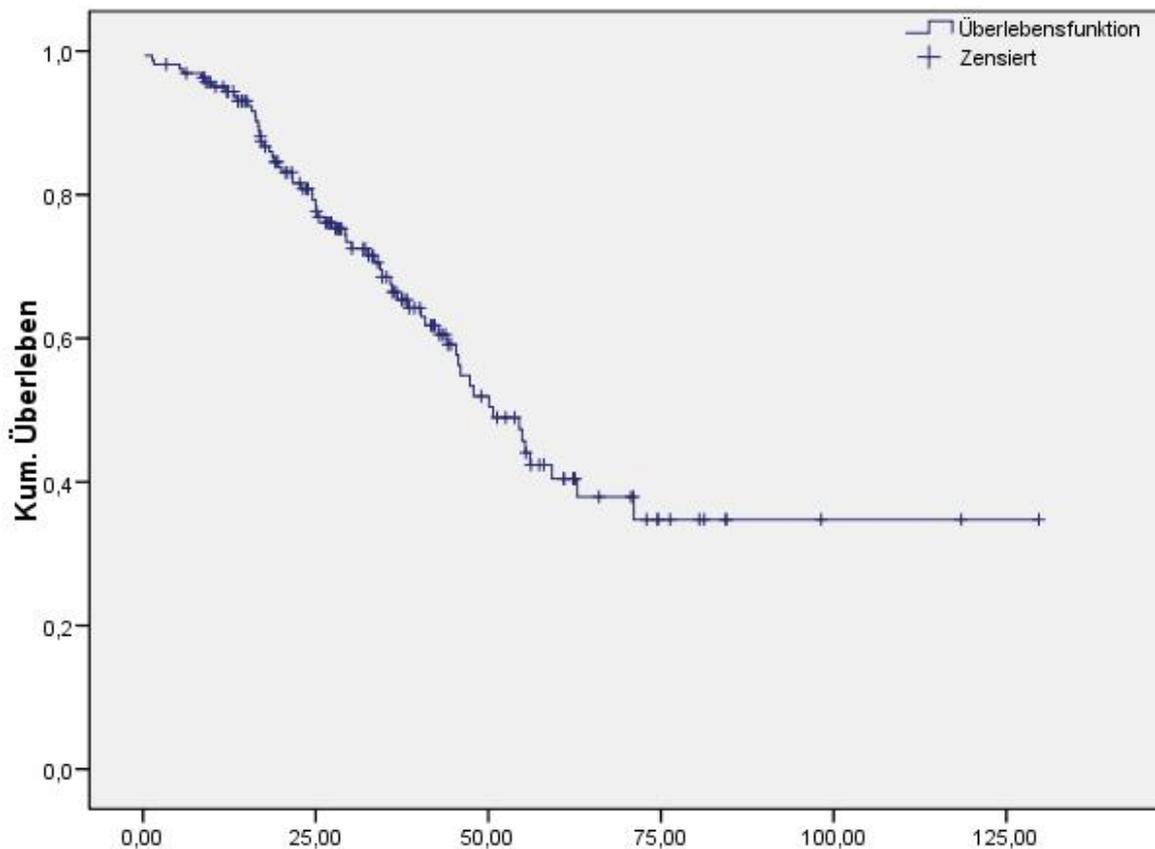


Abb. 22: Überleben der 163 Patienten nach 1.Phx in Monaten. Überleben nach erster Lebermetastasenresektion im Median 50,72 (42,52/58,92)

Parameter	n	Mediane Ü-zeit (Monate)	95% KI UG	95% KI OG	p
<b>Altersgruppe</b>					0,330
< 70	128	54,49	44,34	64,65	
>= 70	35	40,89	21,95	59,82	
<b>Geschlecht</b>					0,183
Männlich	102	46,00	37,89	54,11	
Weiblich	61	59,21	-	-	
<b>Arterielle Hypertonie</b>					0,308
Ja	62	45,67	38,20	53,15	
Nein	101	54,92	-	-	
<b>COPD</b>					0,350
Ja	9	44,07	19,13	69,00	
Nein	154	54,49	46,29	62,70	
<b>KHK</b>					0,409
Ja	19	45,34	28,27	62,42	
Nein	144	54,92	45,96	63,88	
<b>Diabetes</b>					0,776
Ja	19	-	-	-	
Nein	144	50,72	42,08	59,37	
<b>Adipositas</b>					0,180
Ja	39	56,03	-	-	
Nein	124	46,00	38,53	53,47	
<b>ASA-Score</b>					0,059
1+2	94	54,92	45,80	64,07	
3+4	59	44,07	31,11	57,02	
<b>Primarius</b>					0,419
Colon	88	54,92	46,40	63,44	
Rektum	75	46,00	41,17	50,83	
<b>Primär-Tu-Stadium UICC</b>					0,106
1	10	-	-	-	
2	24	46,00	30,74	61,26	
3	52	-	-	-	
4	73	44,07	35,14	52,99	
<b>Primarius T4</b>					0,987
Ja	19	50,10	25,84	74,36	
Nein	141	50,72	42,45	58,99	
<b>Nodal positiv</b>					0,774
Ja	53	54,49	45,60	63,39	
Nein	107	46,00	40,65	51,35	
<b>Zeitpunkt der Metastasierung</b>					0,197
Synchron	64	45,34	32,05	58,64	
Metachron	99	55,38	41,07	69,68	
<b>Zeit Phx nach Primär-OP</b>					0,158
Phx bei Primär-OP	19	42,75	25,52	59,99	
Abstand <12 Monate	53	45,34	24,75	65,94	
Abstand > 12 Monate	91	55,38	42,81	67,95	

<b>Art der Leber-OP</b>					<b>0,026</b>
Anatomisch	54	40,26	28,24	52,29	
Atypisch	80	59,21	42,25	76,18	
Gemischt	29	62,89	23,29	102,49	
<b>Major vs. Minor</b>					0,318
Major Phx	60	42,75	32,11	53,40	
Minor Phx	103	54,92	42,08	67,75	
<b>OP-Zeit &gt;= 200min</b>					0,339
Ja	77	50,10	35,64	64,56	
Nein	85	54,49	-	-	
<b>Infusionsmenge &gt; 4500ml</b>					0,076
Ja	64	42,75	32,53	52,98	
Nein	87	59,21	46,96	71,44	
<b>Blutverlust &gt;= 1000ml</b>					0,377
Ja	36	45,67	21,17	70,18	
Nein	124	50,10	40,16	60,03	
<b>größtes Seitenmaß &gt; 10cm</b>					<b>0,041</b>
Ja	53	35,87	19,39	52,35	
Nein	91	54,92	42,20	67,64	
<b>Pringle-Manöver</b>					0,744
Ja	16	-	-	-	
Nein	145	50,10	42,02	58,18	
<b>Chir.Komplikationen</b>					<b>0,026</b>
Ja	16	33,41	9,26	57,56	
Nein	147	54,92	45,93	63,91	
<b>Nicht-chir.Komplikation</b>					0,742
Ja	16	59,21	50,09	68,34	
Nein	147	47,84	39,51	56,16	

Tab. 41: Prognosefaktoren bezogen auf das Überleben der 163 Patienten nach Resektion der 1. Lebermetastase.

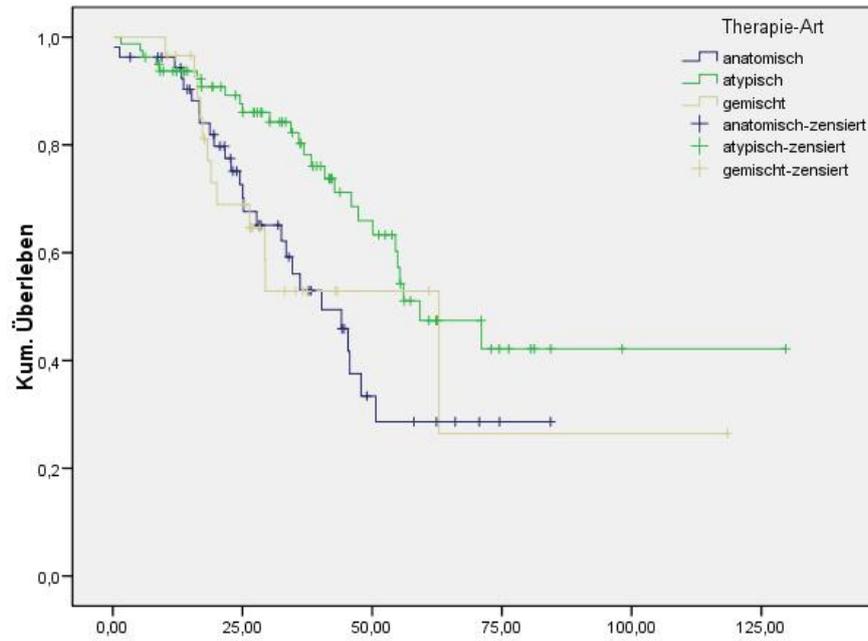


Abb. 23: Überleben nach 1.Phx der 163 Patienten nach Resektionsart in Monaten

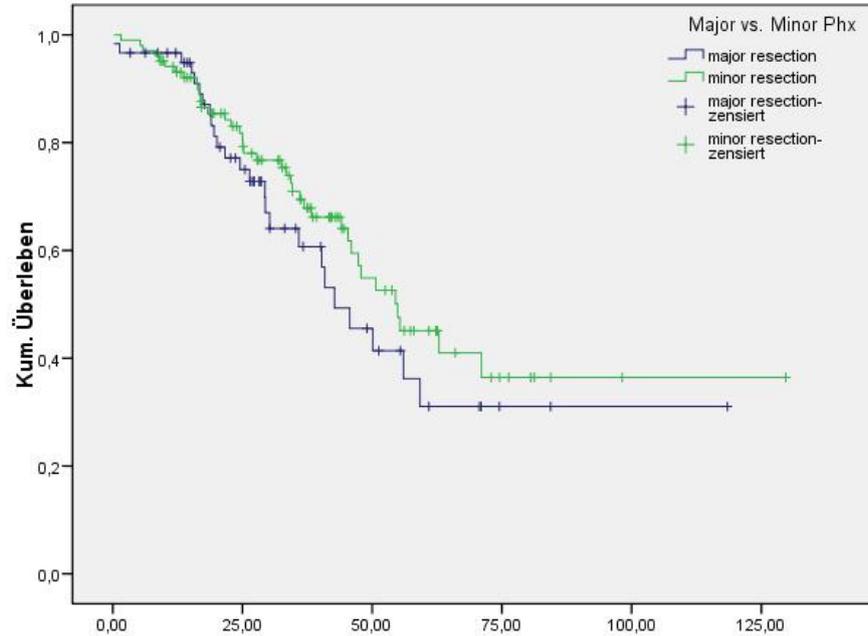


Abb. 24: Überleben nach 1.Phx der 163 Patienten nach Resektionsausmaß in Monaten

Im Gegensatz zum Ergebnis bei Überleben nach aktueller Lebermetastasenresektion, wo der Einfluß knapp nicht signifikant war, hat die Resektionsart beim Überleben nach der ersten

Lebermetastasenresektion einen signifikanten Einfluss (Abb. 23;  $p = 0,026$ ). Wird die erste Metastase atypisch reseziert, ist im Median mit einem Überleben von 59,21 Monaten zu rechnen, während bei einer anatomischen Resektion nur ein medianes Überleben von 40,26 Monaten erreicht wird. Das beste Mediane Überleben hatten Patienten mit einer gemischten Resektion. Jedoch war hier die Varianz so groß, dass dieses Ergebnis nicht verwertet werden kann.

Das Resektionsausmaß hatte keinen deutlichen Einfluss auf das Überleben nach der ersten Lebermetastasenresektion (Abb. 24;  $p = 0,318$ ).

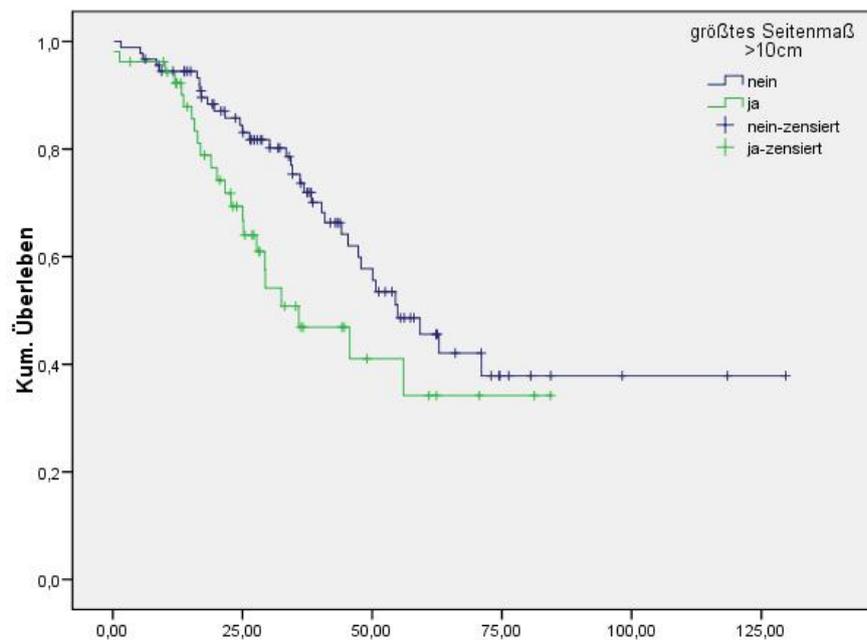


Abb. 25: Überleben nach 1.Phx der 163 Patienten nach Größe des Resektates in Monaten

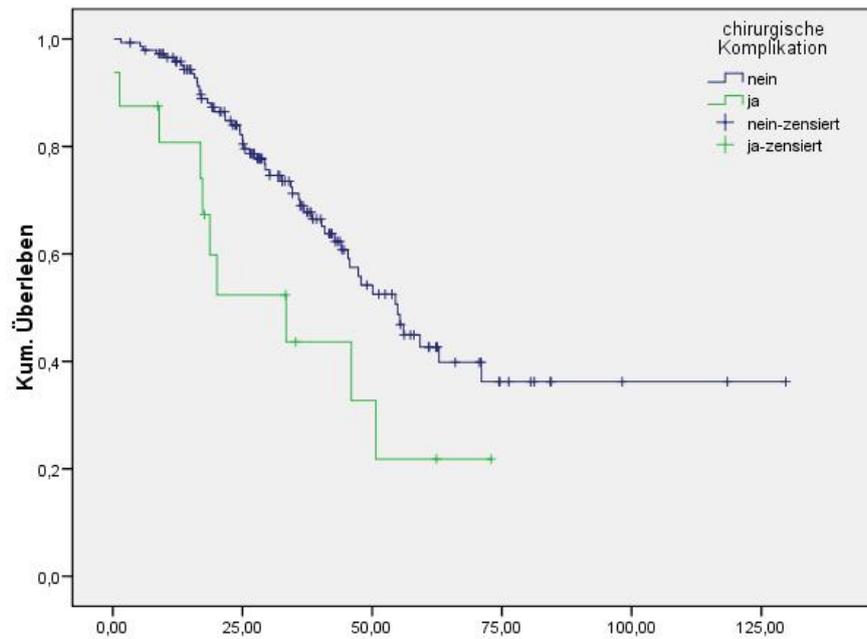


Abb. 26: Überleben nach 1.Phx der 163 Patienten nach Auftreten von chirurgischen Komplikationen in Monaten

Weiterhin hatten ein großes Resektat mit einer Seitenlänge über 10 cm und das Auftreten von chirurgischen Komplikationen einen signifikant negativen Einfluss auf das Outcome ab der ersten Lebermetastasenresektion. Die Gruppe der Patienten, deren Resektat kleiner war als 10 cm hatten ein medianes Überleben von 54,92 Monaten; im Falle einer Größe von über 10 cm hatten die Patienten jedoch nur 35,87 Monate im Median zu leben (Abb. 25;  $p = 0,041$ ). Ähnlich verhielt es sich mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen, was das mediane Überleben um 21,51 Monate verkürzte (Abb. 26;  $p = 0,026$ ).

## V. Diskussion

### 5.1 Allgemeines

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert bzw. das Konzept der parenchymsparenden Resektion zur Therapie kolorektaler Lebermetastasen an der Uniklinik Homburg zu bewerten.

Seit einigen Jahren sind die chirurgischen Therapiekonzepte bei Vorliegen von Lebermetastasen in der Diskussion. Billingsley et al. empfahlen 1998 noch die anatomische Resektion als Verfahren der Wahl zur Therapie von allen malignen Neoplasien der Leber [12]. Während bei der Therapie des HCC die möglichst radikale anatomische Resektion Vorteile zu zeigen scheint [40, 92, 95], haben gerade in den letzten Jahren einige Arbeiten die Gleichwertigkeit der gewebesparenden Resektion bei der Therapie kolorektaler Lebermetastasen gezeigt [34, 52, 58].

Dies hat zu einem Umdenken geführt, so dass wir seit März 2003 - wenn möglich - die atypische gewebesparende Leberresektion bevorzugten. Dank dieses neuen Therapieansatzes konnten wir die Rate an größeren Hepatektomien ( $\geq 3$  Segmente) an unserem Institut auf weniger als 15% vermindern. Das direkte Outcome und die Überlebensraten veränderten sich nicht signifikant, wobei nun jedoch deutlich mehr Patienten als operabel klassifiziert werden konnten, welche zuvor als inoperabel galten. In Tabelle 42 sind einige Arbeiten der letzten Jahre zur chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms aufgelistet. Es ist anhand der Ergebnisse gut ersichtlich, dass der Verzicht auf Radikalität nicht mit schlechterem Überleben einhergehen muss.

	N	Rate großer Hepatektomien	1-Jahres-Ü. [%]	3-Jahres-Ü. [%]	5-Jahres-Ü. [%]
Fong Y et al. 1999	1001	63%	89	57	37
Choti MA et al. 2002	226	56%	93	57	40
Jonas S et al. 2007	660	66%	84	-	37
Tanaka K et al. 2008	85	58%	89	52	41
Gold JS et al. 2008	440	84%	87	55	30
Sarpel U et al. 2009	183	40%	89	67	55
Eigene Ergebnisse	134	14%	93	62	40

Tab. 42: Vergleich der Rate an großen Hepatektomie großer Studien der letzten Jahre. Es wurden lediglich die 134 Patienten einbezogen, die zum ersten Mal an der Leber operiert wurden.

## 5.2 Frühergebnisse

### 5.2.1 Einfluss des Resektionsverfahrens

Die Unterschiede im frühen postoperativen Outcome, das heißt die ersten 30 Tage nach der Operation, zwischen den verschiedenen Resektionsarten waren nicht eklatant. Dennoch zeigte sich bei genauer Betrachtung die eine oder andere Besonderheit. Obwohl keines der Resektionsverfahren die Komplikationsrate deutlich senken konnte, so konnte doch generell ein Trend in der Verteilung der Komplikationen im Gesamten beobachtet werden. Gemischte Resektionen zeigten das höchste Auftreten von chirurgischen Komplikationen, atypische Resektionen das geringste, während anatomische Resektionen dazwischen lagen.

Bei anatomischen Resektionen kam es außerdem zum höchsten Auftreten von Pleuraergüssen. Dies hatte auch Einfluss auf den postoperativen stationären Aufenthalt. Der war bei anatomisch resezierten Patienten länger als bei den Patienten, die atypisch reseziert wurden. Auch wenn sich hier nur der Intensivaufenthalt signifikant unterschied, war dies doch bemerkenswert. Eine kürzere Liegedauer reduziert nicht nur das Risiko von nosokomialen Infekten und die Kosten der Behandlung, sondern ermöglicht es dem Patienten, auch gegebenenfalls früher eine Anschlußheilbehandlung anzutreten und sich so früher in sein soziales und berufliches Umfeld wieder zu integrieren.

### 5.2.2 Einfluss des Resektionsausmaßes

Große und kleinere Leberresektionen unterschieden sich im frühen postoperativen Outcome deutlich. Das höhere operative Trauma einer ausgedehnten Leberresektion führte zu einem fast doppelt so hohen Risiko, eine Komplikation zu erfahren, als im Vergleich zur gewebesparenden Leberresektion. Die postoperative Liegedauer auf der Intensivstation war um einen Tag und der gesamte Aufenthalt um fast 2 Tage verlängert.

Natürlich lässt sich eine große Leberresektion bei einem entsprechenden Tumorbefall der Leber nicht immer umgehen. Unser Cut-off lag bei 3 resezierten Lebersegmenten. Diese Anzahl wird mit jeder Hemihepatektomie überschritten. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten so einem erhöhten Risiko ausgesetzt werden.

### 5.2.3 Andere Einflüsse auf die Frühergebnisse

Unter den Faktoren und Risiken, die der Patient selbst mitbringt, war in der univariaten Analyse die chronisch obstruktive Bronchitis Prädiktor eines schlechten frühen postoperativen

Outcomes. Besonders das Risiko einer nicht-chirurgischen Komplikation sowie eines unerwarteten letalen Ausgangs waren erhöht, außerdem war die Intensivliegedauer verlängert. Virani et al. beschrieb bereits 2007 den speziellen Zusammenhang der COPD mit einer erhöhten 30 Tage Mortalität nach Leberresektion [94]. In einer Untersuchung des postoperativen Outcomes von leberresezierten Patienten an 14 Kliniken fand die Autorin heraus, dass neben dem männlichen Geschlecht, einem ASA-Score von 3 und höher, dem Vorhandensein von Aszites und Dyspnoe vor allem eine COPD deutlich die 30-Tage Mortalität erhöhen. Eine Rolle spielen dabei die längere OP- und Narkosezeit der technisch häufig sehr anspruchsvollen Leberresektionen sowie die Hemmung der natürlichen Atembewegungen durch Laparotomie und speziell durch die Zwerchfellparese und Pleuraergüsse.

Die Resektion weiterer Organe oder Gefäßersatzverfahren erhöhten signifikant das Risiko einer Komplikation. Jedoch zeigte sich hier ebenso wie bei der COPD keine Signifikanz in der multivariaten Analyse. Meist handelte es sich bei den Erweiterungen um die Resektion des Primärtumors. Es wurde also eine simultane Resektion durchgeführt. Dem erhöhten Risiko dieser Operation ist das Risiko einer zweizeitigen Operation entgegenzusetzen. Durch die simultane Resektion konnte das Überleben von Patienten mit synchronen Lebermetastasen im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen verbessert werden [13].

Die Faktoren, die auch in der multivariaten Analyse deutlich das frühe postoperative Outcome beeinflussten, waren eine OP-Zeit über 200 Minuten, eine große Infusionsmenge über 4500 ml und ein erhöhter Blutverlust über 1000ml. Diese Faktoren sind durch das Operationsverfahren, die Technik bzw. durch den Arzt beeinflussbar. Für eine atypische Resektion benötigten die Operateure eine deutlich kürze Operationszeit als für eine anatomische oder gemischte Resektion. Ebenso war der perioperative Blutverlust, die perioperativ benötigte Infusionsmenge und folglich die Zahl an Transfusionen bei den atypischen Resektionen signifikant geringer. Dieses Bild zeigte sich ebenso beim Vergleich von großen gegen kleine Leberresektionen. Somit beeinflusst die Wahl eines parenchymsparenden Resektionsverfahrens direkt das frühe postoperative Outcome. In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die die Ursache für das schlechtere Outcome von Patienten mit mehreren Lebermetastasen meistens eher durch die Anzahl und Größe der Lebermetastasen und die damit verbundene ungünstigere Tumorbiologie und das aggressiver Fortschreiten der Krankheit begründet sehen [29, 66, 68, 69, 88, 98]. Tanaka et al. stellt in einer 2008 erschienen Arbeit, in der er große mit kleinen Leberresektionen vergleicht, die Vermutung auf, dass eventuell das Ausmaß des entfernten Gewebes ebenso eine Rolle spiele. Aufgrund seiner Datenanalyse folgert er, je mehr Gewebe

entfernt werde, umso höher sei das Rezidivrisiko [88]. Stephenson et al. untersuchte 1988 bereits den Einfluss von Bluttransfusionsgabe auf das Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Er konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Gabe von Blutprodukten und der Mortalität und dem Rezidivrisiko nachweisen. Im Falle einer Erythrozytengabe erhöhte sich für jede zusätzlich transfundierte Blutkonserve das Risiko für ein Rezidiv um 5 % und für Tod um 7 %. Der Einfluss der Resektionsart war dabei nicht signifikant. Jedoch lag der Median im tumorfreien Überleben bei atypischen Resektionen bei 13,2 und bei anatomischen Resektionen bei 8,2 Monaten [84]. Das verbesserte Outcome durch weniger Blutverlust wird auch von anderen Arbeiten bestätigt [56, 71]. Primrose et al. vermutet, dass ein Zusammenhang in der verbesserten Technik und Sorgfalt bei atypischen Resektionen bestünde [71]. Lahmahomed et al. zeigten anhand ihrer Datenanalyse von 88 anatomischen und 103 atypischen Leberresektion, dass bei atypischen Leberresektionen signifikant weniger Bluttransfusionen benötigt würden und dies einen kürzeren Krankenhausaufenthalt zur Folge hätte [58]. Es wird vermutet, dass durch Bluttransfusionen ein immunsuppressiver Effekt erzeugt werde, der sich wiederum negativ auf die Komplikationsrate und die Rezidivrate auswirken könne [36, 96]. Dass dies stark abhängig sei vom Operateur und der Technik, zeigt die Arbeit von Billingsley et al., die einen signifikanten höheren Blutverlust bei atypischen Resektionen als bei anatomischen hatten [12].

Ebenso abhängig von der Technik und vom Operateur ist die OP-Zeit, die bei uns ebenso in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate hatte. In einer Untersuchung von Kamiyama et al. an 793 Leberresektion zum perioperativen Management von Leberresektionen konnten die Autoren ebenfalls in der multivariaten Analyse eine lange OP-Dauer als signifikanten Risikofaktor identifizieren [49]. Konopke et al. stellten fest, dass bei Patienten, die eine Komplikation nach Leberresektion entwickelten, die mediane OP-Zeit bei 304 Minuten lag, während sie bei den Patienten ohne Komplikationen bei 263 Minuten lag [55]. Eine lange OP-Zeit birgt zahlreiche Risiken für den Patienten. So führt die verlängerte Manipulation an der Leber zu Microperfusionsstörungen und vermehrten Entzündungsreaktionen [79, 80]. Das Ausmaß des postoperativen Aggressionsstoffwechsels ist ebenso direkt abhängig vom Operationsausmaß und der Operationsdauer [6].

Der Zusammenhang zwischen einer hohen perioperativen Infusionsmenge und einem schlechteren frühen Outcome dürfte wohl im höheren intraoperativen und postoperativen zentral venösen Druck (ZVD) begründet sein. Während ein hoher postoperativer ZVD den Abfluss aus der Leber behindern kann und somit über einen Blutstau in der Leber zu Schädigung führt, bedeutet eine hoher intraoperativer ZVD ein erhöhtes Blutungsrisiko [41].

Generell wird keine Empfehlung bezüglich einer vorgeschriebenen Infusionsrate gegeben. Es sollte ein ZVD zwischen 2-5mmHg angestrebt werden, um den Blutverlust möglichst gering zu halten [46, 48]. In einer Studie von Niemann et al. zum Wert der intraoperativen Durchführung von ZVD-Messungen bei rechten Hemihepatektomie wurde eine Gruppe mit und eine ohne ZVD-Messung untersucht. Beide Gruppen schnitten im postoperativen Outcome gleich gut ab. Die Gruppe mit ZVD-Messung erhielt im Mittel 2895ml Kristalloide und die Gruppe ohne ZVD-Messung sogar nur 2008ml [65]. Diese Volumina liegen deutlich unter unserem als cut-off gewählten Wert von 4500ml. Trotz sehr niedriger Infusionsraten beobachteten die Autoren keine klinischen Anzeichen von Luftembolien, die ein Hauptrisiko des niedrigen ZVD bei Leberresektionen sind. Hypotone Episoden lassen sich kurzfristig gut mit Katecholaminen steuern. Das Risiko von postoperativen Nierenfunktionsstörungen liegt dabei nur unter 3 % [60].

Abschließend zur Diskussion der Frühergebnisse muss erwähnt werden, dass die Analyse der Daten bezüglich einzelner Charakteristika und Risiken wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen sowie ASA-Klassifikation keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ergab. Auffallend war dennoch, dass die großen Leberresektionen und die gemischten Resektionen etwas häufiger bei Patienten in einem ASA-Stadium Grad II (60,0 % bzw. 58,6 %) durchgeführt wurden. Patienten, bei denen eine kleine Leberresektion durchgeführt wurde, wiesen nur in 51,0 % ein ASA-Stadium Grad II auf. Entsprechend zeigten die Patienten, die gewebesparend operiert wurden, auch etwas mehr Risikofaktoren. Am Beispiel der Adipositas: Auftreten bei 20,4 % der Patienten mit kleiner Leberresektion und bei 16,4% mit großer Leberresektion.

Diese leichte Abweichung lässt sich wohl dadurch erklären, dass die Entscheidung zu einem parenchymsparenden Verfahren eher bei Hoch-Risiko-Patienten gefällt wird als bei gesünderen Patienten, da hier häufiger die Frage der ausreichenden Leberreserve eine Rolle spielt. Allerdings waren sowohl bei anatomischen und gemischten Resektionen sowie bei großen Leberresektionen das Gewicht und die Größe des Resektats signifikant größer als bei atypischen Resektionen und kleinen Leberresektionen. Betrachtet man jedoch nur die nach der histologischen Aufarbeitung im Resektat enthaltenen Metastasen, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den einzelnen Gruppen.

## 5.3 Spätergebnisse

### 5.3.1 Überleben und Outcome

#### 5.3.1.1 Einfluss des Resektionsverfahrens und -ausmaßes auf das Überleben

Im Gegensatz zur gegenwärtigen Literatur war in unserer Studie das Ausmaß des Leberresektionsverfahrens bzw. die Technik ausschließlich durch das Ausmaß des Tumors bestimmt [17, 31, 34, 47, 78, 88]. Wir führen an unserem Institut seit Beginn des Beobachtungszeitraumes keine Standardhemihepatektomie mehr durch. Für jeden Patienten mit resektablen kolorektalen Lebermetastasen wurde gemäß unserem Konzept eine möglichst parenchymsparende Resektion gewählt. Obwohl keine Signifikanz erreicht werden konnte beim Vergleich des Überlebens der Patienten, bei denen eine große oder eine kleine Leberresektion durchgeführt wurde, zeigen die Daten zur Resektionsfläche die Tendenz, dass große Resektionen mit einem hohen parenchymalen Trauma (Durchmesser Resektionsfläche  $\geq 10$  cm) mit einem kürzeren Fünf-Jahres-Überleben einhergehen. Beim Vergleich von atypischen, anatomischen und gemischten Resektionen scheint das Ergebnis vom Zeitpunkt, bei dem die Resektion angewendet wird, abzuhängen. Während sich die 3 Verfahren beim Vergleich der aktuellen 163 Leberresektionen im medianen Überleben lediglich knapp nicht signifikant unterscheiden ( $p = 0,057$ ), wird der Unterschied signifikant, sobald man nur die ersten Leberresektionen analysiert und die Rezidive ausklammert. Ist die erste Leberresektion, mit der ein Patient mit kolorektalen Metastasen behandelt wird, eine anatomische Resektion, hat er ein medianes Überleben von 40,26 Monaten, bei atypischer Resektion 59,21 Monate und bei gemischter Resektionen 62,89 Monate ( $p = 0,026$ ).

Sowohl atypische wie auch gemischte Resektionen werden angewendet, wenn möglichst sparsam Tumorgewebe an der Leber entfernt werden soll. Dass diese beiden Verfahren Vorteile bei einer frühen Anwendung im Krankheitsverlauf zeigen, scheint sich durch zwei hauptsächliche Faktoren erklären zu lassen. Erstens scheint eine ausgedehnte Leberresektion einen hohen Wachstumsreiz auf die Restleber und die verbliebenen Mikrometastasen auszuüben. Dieser Einfluss ist umso delitärer, je früher er im Krankheitsverlauf einsetzt. Zweitens ist es durch eine gewebesparende Resektion als erste Leberresektion möglich, erneute Lebermetastasenrezidive eher chirurgisch angehen zu können.

Experimentelle Ergebnisse konnten demonstrieren, dass das Ausmaß von Leberresektionen mit dem Wachstum sich in der restlichen Leber befindenden oder extrahepatischen Metastasen korreliert [76]. Unsere klinischen Daten zeigen eine Korrelation zwischen dem Verlust von

hepatischem Parenchym und Gesamtüberleben nach Leberresektion. Diese Annahme entspricht auch Ergebnissen von Stewart et al., die zeigten, dass das Ausmaß der Leberresektion das Outcome nach Hepatektomie beeinflusst. Die Autoren berichteten von einem Fünf-Jahres-Überleben von 34,6 % nach größeren Hepatektomien, von 25,0 % nach Trisegmentektomie und von 40,0 % nach einfacher Segmentresektion [85]. Jedoch konnte auch hier keine statistische Signifikanz erreicht werden. Ergebnisse von Tanaka et al. stützen ebenfalls diese Theorie. Die Autoren verglichen große und kleine Leberresektionen und konnten zeigen, dass das Rezidivrisiko mit dem Ausmaß der Resektion korreliert und die großen Leberresektionen ein schlechteres Gesamtüberleben zeigen [88].

Mehrere Autoren konnten bereits zeigen, dass die wiederholte Leberresektionen im Falle der Durchführbarkeit und Erreichbarkeit einer R0-Situation einen Überlebensvorteil für den Patienten bietet [3, 64, 69, 87]. Pimrose et al. gehen 2010 sogar soweit und fordern, dass auch über ein chirurgisches Debulking nachgedacht werden sollte, wenn die Metastase Chemotherapie sensibel sind [71]. Keiner der Autoren hatte bisher in einer randomisierten Studie untersucht, ob eventuell die atypische Resektion als erste Leberresektion Vorteile zeigt. Meist war in den retrospektiv erhobenen Daten die anatomische Leberresektion bei der ersten Leberresektion häufiger [3]. Bei der zweiten Leberresektion wurde dann die atypische Resektion bevorzugt, da man aufgrund der zu erhaltenen Leberreserve dazu gezwungen war [2]. Zorzi et al. und Lalmahomed et al. kamen in ihren Untersuchungen wie auch Kokudo et al. 2001 in einer Review-Arbeit zu dem Schluß, dass keine Unterschiede im Outcome zwischen atypischer und anatomischer Resektion bestünden. Allerdings gingen nicht alle Autoren gesondert darauf ein, ob der Patient bei einem Rezidiv erneut reseziert wurde [52, 58, 100]. Lediglich Tanaka spricht sich konträr aus und fordert für die erste Leberresektion eine möglichst umfangreiche Resektion, da er die größte Gefahr in positiven Resektionsrändern sieht [89]. Wir hatten in unseren Daten – wenn auch knapp – keine signifikante Zunahme positiver Resektionsränder bei atypisch und gemischt Resezierten. Dies ist stark vom jeweiligen Operateur abhängig. Zorzi et al. hatten in ihrer Studie ebenso keinen Unterschied in der Häufigkeit von R-1-Situationen nach anatomischen oder atypischen Resektionen [100]. Interessant war noch im Zusammenhang mit der Frage, welche Resektionsart und welches Ausmaß zu wählen sind, eine Untersuchung von Kokudo et al. von 2001. Die Autoren konnten nachweisen, dass 80,4 % der großen anatomischen Hepatektomien unnötig waren und eine atypische Resektion ausgereicht hätte [52]. Zudem wird das Konzept der gewebesparenden Resektion unterstützt von der Histopathologie kolorektaler Lebermetastasen. Nur 16 % zeigen

Satelitenmetastasen, 14,5 % zeigen eine Ausbreitung in der Glissonschen Scheide und Mikrometastasen (< 5 mm) sind mit 2 % eher selten [68].

### 5.3.1.2 Andere Einflussfaktoren auf das Überleben

Als signifikanten Einflussfaktor auf das Langzeitoutcome der Patienten mit Lebermetastasen haben sich neben der Resektionsart und der Größe des Resektats bei der ersten Leberresektion vor allem der ASA-Score und das Auftreten von chirurgischen Komplikationen erwiesen. Analysiert man das Überleben ab dem Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors, spielen vor allem das primäre Tumorstadium und der Zeitpunkt der Metastasierung eine Rolle.

Diese Ergebnisse überraschen nicht. Turrini et al. führten 2005 eine retrospektive Untersuchung an 33 Patienten über 70 Jahren zum Outcome nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen durch. Ein hoher ASA-Score erwies sich auch hier als negativer Prognoseparameter, da er die generelle Lebenserwartung der Patienten verkürzt [91]. Trotz Resektion und Chemotherapie hatten die Patienten nur eine mediane Lebenserwartung von 22 Monaten, während in anderen großen Studien im Schnitt zwischen 40 und 60 Monaten erreicht werden [2, 19, 61, 68].

Chirurgische Komplikationen waren in unserem Patientengut vor allem Gallefistel, Blutung, Hämatom und Leberinsuffizienz. Eine Studie von 2006 von Benzone et al. hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen nach Leberresektion zeigte, dass die meisten chirurgischen Komplikationen vor allem nach großen und komplizierten Hepatektomien auftreten [11]. Die meisten Komplikationen treten dann kombiniert auf. So war zum Beispiel bei hoher intraoperativer EK-Gabe sowohl das Auftreten von Galleleckage, Hämoperitoneum bzw. Hämatom und Leberinsuffizienz erhöht. Eine positive Korrelation zwischen diesen Faktoren und einer erhöhten Mortalität wiesen die Autoren ebenfalls nach. Interessant war, dass Gallefisteln gehäuft nach sehr großen anatomischen Resektionen und nach atypischen Resektionen auftraten.

Dass das Überleben ab der Resektion des Primarius hauptsächlich durch das initiale Tumorstadium und das Auftreten der ersten Lebermetastasen bzw. weiterer Metastasen bestimmt wird, ist ebenfalls durch mehrere Autoren bereits beschrieben worden [81, 86, 93]. Interessant ist, dass sich in unserer Untersuchung andere klassische negative Prognoseparameter nicht bestätigten, wie zum Beispiel mehr als 3 Metastasen und Metastasengröße über 5cm [68]. Während ein fortgeschrittenes UICC-Stadium bei

Diagnosestellung und ein kurzes Intervall bis zur Metastasierung für eine aggressiv und schnell fortschreitende Tumorerkrankung sprechen, sind die Metastasengröße und –anzahl eher relative Parameter. Patienten können Jahre nach dem Primarius Lebermetastasen entwickeln, die eine Größe von über 5 cm erreichen. Dennoch haben sie eine bessere Prognose als ein Patient, der bereits drei Monate nach Resektion des Primarius Metastasen aufweist. Interessant wäre noch den Stellenwert positiver Lymphknoten zu klären. Dieser wird wahrscheinlich zurecht von vielen Autoren als negativer Prognoseparameter aufgeführt [7, 33]. Das Auftreten von positiven Lymphknoten war allerdings in unserem Patientengut zu gering, um hier valide Daten zu erzeugen.

### 5.3.2 Tumorfreies Überleben und Rezidive

Die signifikanten Einflußfaktoren des tumorfreien Überlebens waren das Tumorstadium des Primarius und der Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen. Somit waren hier dieselben Einflußfaktoren signifikant wie für das Gesamtüberleben nach Primäroperation. Für zahlreiche Autoren war auch die atypische Resektion ein Risikofaktor für ein frühes Rezidiv, da häufiger R1-Situationen geschaffen wurden [34]. Dieser Zusammenhang wurde bereits unter Punkt 5.3.1.1 diskutiert. Generell ist das Rezidiv beim metastasierten kolorektalen Karzinom leider häufig. In unserem Patientengut trat es in 65 % auf, wobei es bei 38,7 % auf die Leber beschränkt war. Bei Petrowsky et al. entwickelten 60-70 % der Resezierten Rezidive, wovon lediglich 1/3 isoliert in der Leber auftreten [69]. Bei Vigano et al. waren es 35,5 % der 121 Operierten, die einen auf die Leber beschränkten Rückfall hatten. Die Rückfallquote war auch hier sehr hoch mit gesamt 85,1 % [93]. Das Rezidiv stellt jedoch mittlerweile keine Kontraindikation zur erneuten chirurgischen Therapie da. Auch bei einer extrahepatischen Metastasierung sollte zunächst die chirurgische Therapie geprüft werden. D'Angelica et al. konnten bei Patienten mit Lungenmetastasen nach Lebermetastasenresektion trotzdem noch ein medianes Überleben von 68 Monaten erreichen [19].

### 5.3.3 R-Status

Obwohl statistisch keine Signifikanz erreicht wurde, zeigten unsere Daten den Trend, dass bei atypischen und gemischten Resektionen häufiger eine R1-Situation geschaffen wurde, als bei anatomischen Resektionen ( $p = 0,053$ ). Beim Vergleich zwischen großen und kleinen Leberresektionen waren beide Gruppen gleichwertig.

Schaut man sich die R0-Situationen an, so fällt auf, dass die atypisch Resezierten insgesamt knapper im Gesunden reseziert wurden. In Bezug auf das Überleben hatte dies jedoch keine Auswirkung. Bei 107 R0-Resezierten lebten 60,7 % zum Ende der Beobachtungszeit, während bei den 47 R1-Resezierten noch 59,6 % am Leben waren. Lediglich die intrahepatische Rezidivrate war bei den R1-Resezierten ca. um 10 % erhöht.

Diese Beobachtung deckt sich mit dem Großteil der neueren Literatur. Während früher häufig mindestens 1 cm tumorfreier Resektionsrand gefordert wurde [47], ist man heute davon abgekommen. Pawlik et al. fanden in ihrer Studie von 2005 heraus, dass Patienten, die eine tumorfreien Resektionsrand von 1-4 mm, von 5-9 mm und über 1 cm hatten, die gleichen Overall-Rezidivraten zeigten [68]; zu gleichen Ergebnissen kam Jonas et al.[47]. Kokudo hat dies noch genauer auf das Resektionsrandrezidiv hin analysiert. Er stellte fest, dass die Inzidenz des Resektionsrandrezidivs von 20 % auf 5,6 - 7,5 % abnimmt, wenn der Resektionsrand 2 mm und mehr beträgt [51]. Daher sind mindestens 2 mm zu fordern. Doch die Autoren räumen auch ein, dass der Einfluß von positiven Resektionsrändern auf das Gesamtüberleben gering sei. Deshalb sei es gerade tolerabel, wenn bei einem ausgedehnten Befall keine 2 mm-Resektionsränder erreicht werden. Bedacht werden muss auch, dass im Präparat durch die gewebesparende Resektionsweise, das heißt nahe am Tumor, häufiger für den Pathologen knappe Resektionsränder und R1-Situationen zu finden sind. Durch Nachresektion und Schaffung einer Nekrosezone durch Hitzeverschorfung mit Elektrokauter und Argonbeamer erreicht der Chirurg jedoch meist eine in-situ R0-Situation [71, 74], so dass die höhere Rate an positiven Resektionsrändern bei atypisch resezierten Metastasen nicht mit dem tumorfreien Überleben korrelieren [34].

### 5.3.4 Bilobuläre Metastasen

Die Analyse der Daten zur vorliegenden Metastase bzw. Metastasen hatten gezeigt, dass in Bezug auf die intrahepatische Lokalisation vor allem eine bilobuläre Metastasierung die Entscheidung zur atypischen oder gemischten Resektion lenkt. Nur bei 10,6 % der bilobulär

metastasierten Erkrankungen wurde eine rein anatomische Resektionstechnik gewählt. Patienten mit bilateralen kolorektalen Lebermetastasen haben gewöhnlich entweder große oder multiple Tumorherde. Multiple Tumorknoten ( $\geq 3$ -4 Geschwülste) und große Metastasen ( $\geq 5$  cm) sind die wichtigsten unabhängigen negativen Prädiktoren des Überlebens für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen [34, 51, 83]. Schließlich ist es in den meisten Fällen einfach technisch nicht umsetzbar, alle befallenen Segmente in toto zu entfernen, da ansonsten keine ausreichende Leberreserve verbleiben würde. Während früher die bilobuläre Metastasierung als Kontraindikation oder zumindest als deutlich negativer Prädiktor für die Lebermetastasenresektion galt [25, 33], konnten mittlerweile dank multimodaler Therapieansätze und gewebesparender Resektionstechnik ähnlich gute Überlebensraten erreicht werden wie für unilobulär aufgetretene Lebermetastasen [34].

### 5.3.5 Chemotherapie

Die Chemotherapie stellt einen wichtigen Faktor in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms dar. Unser Patientengut wurde nicht nach einzelnen Schemata getrennt untersucht. Auch fiel die Entscheidung zur Chemotherapie nicht randomisiert, sondern individuell und interdisziplinär. Somit sind die Daten hier nur bedingt diskutierbar. Die besten Ergebnisse wurden in unserem Patientengut mit adjuvanten Therapieschemata erreicht, wo Fünf-Jahres-Überleben zwischen 52 % und 66 % nach erster Leberresektion erreicht wurde. Iwatsuki et al. hatten 1986 mit adjuvanten Therapieschemata lediglich ein Fünf-Jahres-Overall-Überleben von 45 % erreicht (Patienten mit und ohne adjuvante Chemo) [43].

## 5.4 Fazit

Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat eine Vielfalt von Einflüssen zu einem verbesserten Outcome von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen geführt. Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik, fortgeschrittene chirurgische Techniken sowie adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie-Protokolle haben zu der Verbesserung der Langzeitergebnisse beigetragen. Dennoch haben Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium IV immer noch eine schlechte Prognose. Das Krebsregister des Saarlandes legt offen, dass ein am kolorektalen Karzinom Erkrankter im Stadium IV eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 14 % hat. Wenn die chirurgische Resektion von kolorektalen Lebermetastasen mit kurativer Absicht möglich ist, kann Langzeitüberleben erreicht werden und es besteht die Möglichkeit auf Heilung. Das Überleben ist dadurch deutlich verbessert und das konnte unsere Studie und zahlreiche andere, die Fünf-Jahres-Überlebensraten von bis zu 40 % erreichten, demonstrieren [17, 31, 34, 47, 50, 78, 85, 88].

Der Einfluß der chirurgischen Techniken auf das Ergebnis nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen – vergleicht man die anatomische Segmentresektion mit der nicht-anatomischen, atypischen Resektion - wird in der Literatur kontrovers diskutiert [97, 99]. Wo einige Autoren zeigen, dass anatomische Resektionen atypischen Resektionen überlegen sind in Bezug auf die Tumorentfernung und das Überleben [22], sprechen andere gleichwertige Ergebnisse für beide Techniken [30, 51, 78, 100]. Unsere Studie konnte zeigen, dass weder anatomische, noch atypische Resektionen mit einem schlechteren Überleben nach Leberresektion einhergehen. Die atypische Leberresektion ist eine onkologisch gleichwertige Alternative und sollte bei kolorektalen Lebermetastasen ein integrierter Bestandteil des chirurgischen Vorgehens bleiben. Bereits bei der ersten Lebermetastasenresektion sollte, wenn möglich, ein gewebesparendes Resektionsverfahren gewählt werden. Kokudo et al. konnte demonstrieren, dass größere Hepatektomien in fast 80 % der Fälle unnötig und die Tumorknoten durch eine atypische Resektion resektabel gewesen wären [51]. Betrachtet man in unserer Studie die pro Eingriff resezierten Segmente, sieht man, dass bei der anatomischen Resektion im Mittel nur 2,48 Segmente entfernt werden mussten, während es bei der atypischen nur 1,95 und bei der gemischten Resektion 1,69 Segmente waren. Die atypisch resezierten Lebergewebsstücke waren im Mittel deutlich kleiner als die anatomisch resezierten; jedoch waren die Metastasen, die darin enthalten waren, im Mittel gleich groß. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass es mit beiden Verfahren möglich ist sowohl große als auch kleine Knoten zu entfernen.

Mehrere Studien empfahlen wiederholte Leberresektionen als eine Alternative in der Behandlung von rezidivierenden kolorektalen Karzinomen [1, 2, 69, 90]. In diesem Zusammenhang sollte als nächstes eine Einschätzung der wiederholten Hepatektomie durchgeführt werden. Mittlerweile wird durch die verbesserte chirurgische Therapie in Kombination mit Chemotherapie erreicht, dass Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium IV so lange überleben können, dass sie die Entwicklung von Rezidivlebermetastasen erleben. Durch die gewebesparende Resektion können gegebenenfalls häufiger Rezidive reseziert werden und bessere Langzeitüberlebensraten erzielt werden; so zeigten Patienten, die mit kleinen Leberresektionen behandelt wurden, das längste Überleben. Außerdem berichteten mehrere Studien, dass die perioperative Sterblichkeit vermindert werden könne, wenn gewebesparende Resektionen bevorzugt werden [8, 42, 44, 70].

Obwohl die Leber auch nach ausgedehnten Resektionen zur vollständigen Regeneration fähig ist, sollte die Art der Resektion mit dem Ziel gewählt werden, die Metastasen in toto zu entfernen und ein möglichst großes Volumen der Restleber zu bewahren. So können große Resektionen, die eine höhere Mortalität haben und einen starken Wachstumsreiz auf verbleibende Tumorzellen ausüben, vermieden werden. Durch gewebesparende Leberresektionen lassen sich gegebenenfalls die Überlebensraten von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhöhen.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H (2003) Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 238:871-883; discussion 883-874.
2. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ (2007) Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 142:526-531; discussion 531-522.
3. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, Tekkis PP, Welsh FK (2007) Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery.* 141:9-18.
4. Arnold D (2010) Curative approaches for metastatic colorectal cancer. *Gastroenterologie.* 5:430-436.
5. Bechstein WO, Golling M (2005) [Standard surgical resection of colorectal liver metastases]. *Chirurg.* 76:543-551.
6. Becker H, Encke A, Röher H-D, *Viszeralchirurgie.* 1188 ed. Vol. Auflage: 2 (11. Mai 2006). 2006: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; . 1188.
7. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR (1997) Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 84:1081-1084.
8. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O (2000) Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 191:38-46.
9. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, Sauvanet A, Farges O, Degos F (2002) Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology.* 49:41-46.
10. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE (1981) Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* 141:586-589.
11. Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A, Bresadola F, Uzzau A (2006) Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 5:526-533.

12. Billingsley KG, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH (1998) Segment-oriented hepatic resection in the management of malignant neoplasms of the liver. *J Am Coll Surg.* 187:471-481.
13. Bockhorn M, Frilling A, Fruhauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, Malago M, Lang H, Broelsch CE (2008) Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases--is there a difference? *J Gastrointest Surg.* 12:1399-1405.
14. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC (1998) Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 227:566-571.
15. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M (2006) Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 93:1001-1006.
16. Chamberlain RaB, LH, *Hepatobiliary Surgery.* Vol. 1. 2003, Georgetown, Texas: Landes Bioscience. 287.
17. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL (2002) Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 235:759-766.
18. Couinaud C, *Le Foie: Etudes anatomiques et chirurgicales.*: Paris.
19. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 18:1096-1103.
20. de Brauw LM, van de Velde CJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML, Zwaveling A (1987) Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases. *J Surg Oncol.* 34:81-86.
21. Delman KA, Zager JS, Bennett JJ, Malhotra S, Ebright MI, McAuliffe PF, Halterman MW, Federoff HJ, Fong Y (2002) Efficacy of multiagent herpes simplex virus amplicon-mediated immunotherapy as adjuvant treatment for experimental hepatic cancer. *Ann Surg.* 236:337-342; discussion 342-333.
22. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y (2000) Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 4:178-184.

23. Drixler TA, Borel Rinkes IH, Ritchie ED, van Vroonhoven TJ, Gebbink MF, Voest EE (2000) Continuous administration of angiostatin inhibits accelerated growth of colorectal liver metastases after partial hepatectomy. *Cancer Res.* 60:1761-1765.
24. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol.* 16:6046-6057.
25. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S (1987) Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg.* 11:541-547.
26. Elias D, Youssef O, Sideris L, Dromain C, Baton O, Boige V, Ducreux M (2004) Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol.* 86:4-9.
27. Fausto N (2000) Liver regeneration. *J Hepatol.* 32:19-31.
28. Ferrero A, Polastri R, Muratore A, Zorzi D, Capussotti L (2004) Extensive resections for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 11:92-96.
29. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, Serrano T, Fabregat J (2007) Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum.* 50:478-488.
30. Finch RJ, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, Lodge JP, Toogood GJ (2007) Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* 94:1242-1248.
31. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 230:309-318; discussion 318-321.
32. Gans H, Mori K, Matsumoto K, Tan BH (1974) Evaluation of the effects of the finger fracture technique used in hepatic resection. *Surg Gynecol Obstet.* 138:885-890.
33. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE (1994) Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery.* 116:703-710; discussion 710-701.
34. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M (2008) Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 247:109-117.

35. Goslin R, Steele G, Jr., Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J (1982) Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum*. 25:749-754.
36. Greenburg AG (1996) Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients. *World J Surg*. 20:1189-1193.
37. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T (2008) Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 26:1830-1835.
38. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Lohe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schafer AO, Schlitt HJ, Schon MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ (2008) [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]. *Zentralbl Chir*. 133:267-284.
39. Hamady ZZ, Malik HZ, Finch R, Adair R, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP (2006) Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol*. 13:1493-1499.
40. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, Sano K, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M (2005) Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 242:252-259.
41. Herz S, Puhl G, Spies C, Jorres D, Neuhaus P, von Heymann C [Perioperative anesthesia management of extended partial liver resection. Pathophysiology of hepatic diseases and functional signs of hepatic failure]. *Anaesthesist*. 60:103-117.
42. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M (2003) One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*. 138:1198-1206; discussion 1206.
43. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Starzl TE (1986) Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery*. 100:804-810.
44. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH (2002) Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 236:397-406; discussion 406-397.

45. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 59:225-249.
46. Johnson M, Mannar R, Wu AV (1998) Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *Br J Surg.* 85:188-190.
47. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P (2007) Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 31:511-521.
48. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ (1998) Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg.* 85:1058-1060.
49. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamashita K, Taniguchi M, Shimamura T, Matsushita M, Todo S Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg.* 211:443-449.
50. Karanjia ND, Lordan JT, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR, Remington J (2009) A comparison of right and extended right hepatectomy with all other hepatic resections for colorectal liver metastases: a ten-year study. *Eur J Surg Oncol.* 35:65-70.
51. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M (2002) Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 137:833-840.
52. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T (2001) Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 181:153-159.
53. Kollmar O, Junker B, Rupertus K, Scheuer C, Menger MD, Schilling MK (2008) Liver resection-associated macrophage inflammatory protein-2 stimulates engraftment but not growth of colorectal metastasis at extrahepatic sites. *J Surg Res.* 145:295-302.
54. Kollmar O, Menger MD, Schilling MK (2006) Macrophage inflammatory protein-2 contributes to liver resection-induced acceleration of hepatic metastatic tumor growth. *World J Gastroenterol.* 12:858-867.
55. Konopke R, Kersting S, Bunk A, Dietrich J, Denz A, Gastmeier J, Saeger HD (2009) Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection. *Int J Colorectal Dis.* 24:687-697.
56. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y (2003) Influence of transfusions on perioperative and

- long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 237:860-869; discussion 869-870.
57. Ladurner R, Konigsrainer A (2007) [Liver surgery: what is feasible?]. *Zentralbl Chir.* 132:274-280.
  58. Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, JN IJ, Verhoef C Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg.* 35:656-661.
  59. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Ritz JP, Horgan PG (2006) Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg.* 243:236-240.
  60. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH (1998) Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg.* 187:620-625.
  61. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP (2007) Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 205:231-238.
  62. Moore CA, Früh- und Spätergebnisse der chirurgischen Behandlung kolorektaler Lebermetastasen, in Städtischen Klinikum München. 2007, Ludwig-Maximilians-Universität München: München. p. 86.
  63. Muller JM, Schmidt A, Strauss JM, Zieren HU (1991) [Resection of liver metastases of colorectal carcinoma: claims and reality]. *Dtsch Med Wochenschr.* 116:681-688.
  64. Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K (2002) Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg.* 26:141-147.
  65. Niemann CU, Feiner J, Behrends M, Eilers H, Ascher NL, Roberts JP (2007) Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy. *Liver Transpl.* 13:266-271.
  66. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, 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 Francaise de Chirurgie. Cancer.* 77:1254-1262.

67. Pamecha V, Gurusamy KS, Sharma D, Davidson BR (2009) Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 11:275-281.
68. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 241:715-722, discussion 722-714.
69. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y (2002) Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg*. 235:863-871.
70. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J (2004) Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 240:698-708; discussion 708-610.
71. Primrose JN Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 102:1313-1318.
72. Rashidi B, An Z, Sun FX, Sasson A, Gamagammi R, Moossa AR, Hoffman RM (1999) Minimal liver resection strongly stimulates the growth of human colon cancer in the liver of nude mice. *Clin Exp Metastasis*. 17:497-500.
73. Redaelli CA, Wagner M, Krahenbuhl L, Gloor B, Schilling MK, Dufour JF, Buchler MW (2002) Liver surgery in the era of tissue-preserving resections: early and late outcome in patients with primary and secondary hepatic tumors. *World J Surg*. 26:1126-1132.
74. Richter S, Kollmar O, Schuld J, Moussavian MR, Igna D, Schilling MK (2009) Randomized clinical trial of efficacy and costs of three dissection devices in liver resection. *Br J Surg*. 96:593-601.
75. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, Adson MA (1992) Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 216:493-504; discussion 504-495.
76. Rupertus K, Kollmar O, Scheuer C, Junker B, Menger MD, Schilling MK (2007) Major but not minor hepatectomy accelerates engraftment of extrahepatic tumor cells. *Clin Exp Metastasis*. 24:39-48.

77. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A (2006) Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)*. 42:98-106.
78. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM (2009) Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol*. 16:379-384.
79. Schemmer P, Bradford BU, Bunzendahl H, Lemasters JJ, Thurman RG (2000) Gentle in situ liver manipulation during organ harvest increases oxygen consumption in liver. *Transplant Proc*. 32:112.
80. Schemmer P, Bunzendahl H, Klar E, Thurman RG (2000) Reperfusion injury is dramatically increased by gentle liver manipulation during harvest. *Transpl Int*. 13 Suppl 1:S525-527.
81. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ (2005) Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg*. 140:183-189.
82. Schwarz SI, *Principles of Surgery Companion Handbook*. 1998: McGraw-Hill.
83. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M (2006) Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 94:982-999.
84. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE (1988) Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 208:679-687.
85. Stewart GD, O'Suilleabhain CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ (2004) The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 30:370-376.
86. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T (1993) Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*. 80:1032-1035.
87. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, Tsuchiya Y, Nakamura T, Konno H, Baba S, Nakamura S (2001) Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery*. 129:421-428.
88. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S (2008) Impact of the degree of liver resection on survival for patients with multiple liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 32:2057-2069.

89. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H (2004) Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 28:482-487.
90. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P (2007) Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 33:324-328.
91. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V, Viret F, Bories E, Giovannini M, Mokart D, Blache JL, Delpero JR (2005) [Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly]. *Ann Chir.* 130:562-565.
92. Ueno S, Kubo F, Sakoda M, Hiwatashi K, Tateno T, Mataka Y, Maemura K, Shinchi H, Natsugoe S, Aikou T (2008) Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 15:493-500.
93. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L (2008) Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol.* 15:2458-2464.
94. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, Khuri SF, Tanabe KK (2007) Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 204:1284-1292.
95. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K, Hatakeyama K (2007) Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 14:1356-1365.
96. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, Yamaguchi N, Mizuno S, Makuuchi M (1994) Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery.* 115:303-309.
97. Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Seki M, Ueno M, Oya M, Azekura K, Seto Y, Ohyama S, Fukunaga S, Yamaguchi T, Kokudo N, Makuuchi M, Muto T (2005) Surgical treatment for metastatic malignancies. Nonanatomical resection of liver metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol.* 10:97-102.
98. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H (1999) Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 86:332-337.
99. Yasui K, Shimizu Y (2005) Surgical treatment for metastatic malignancies. Anatomical resection of liver metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol.* 10:86-96.

100. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN (2006) Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 10:86-94.

## VII. Danksagung

Ich möchte mich vor allem ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Otto Kollmar für die Überlassung des Themas sowie die unermüdliche Unterstützung bei der Ausarbeitung und bei der Publikation dieser Arbeit bedanken. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Ebenso gilt mein Dank meinem Betreuer Dr. med. Jochen Schuld, der mir praktisch zur Seite stand und mir bei der statistischen Ausarbeitung mit seinem großen Erfahrungsschatz eine unschätzbare Hilfe war.

Berit Kopp möchte ich danken für die etlichen Stunden, in denen sie mir mit der Access-Datenbank behilflich war. Bewundernswert war auch ihre Ausdauer im Auffinden von bereits verschollen geglaubten Krankenakten oder Patienten zur Nachbeobachtung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, denen ich diese Arbeit gewidmet habe. Sie erst haben mir mein Studium und die Erfüllung meines Berufswunsches ermöglicht. Ganz besonders danke ich meinem Vater, dass er es nicht müde wurde, mich in schwierigen Arbeitsphasen erneut zu motivieren.

Weitere beteiligte Personen, denen mein Dank gilt, sind:

PD Dr. med. Stefan Gräber, Kommissarischer Leiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik,

Peter Jacob, EDV-Bauftragter der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Uniklinik des Saarlandes,

Und die Mitarbeiterinnen des Zentralen Krankenblattarchives.

## VIII. Publikationen

1. **von Heesen M**, Schuld J, Sperling J, Grünhage F, Lammert F, Richter S, Schilling MK, Kollmar O.  
Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases.  
*Langenbecks Arch Surg.* 2011 Nov 17.
2. **von Heesen M**, Seibert K, Hülser M, Scheuer C, Wagner M, Menger MD, Schilling MK, Moussavian MR  
Multidrug donor preconditioning protects steatotic liver grafts against ischemia-reperfusion injury.  
*Am J Surg.* 2011 Jul 20.
3. **von Heesen M**, Hülser M, Seibert K, Scheuer C, Dold S, Kollmar O, Wagner M, Menger MD, Schilling MK, Moussavian MR  
Split-liver procedure and inflammatory response: improvement by pharmacological preconditioning.  
*J Surg Res.* 2011 Jun 1;168(1):e125-35.
4. **von Heesen M**, Sperling J, Plusczyk T, Bücken A, Katoh M, Schilling MK, Moussavian MR.  
Multimodal approach in coincidence of covered ruptured abdominal aortic aneurysm and aortocaval fistula.  
*DMW* 2010 Nov;135(46):2296-2299
5. Moussavian MR, Scheuer C, Schmidt M, **von Heesen M**, Schuld J, Kollmar O, Wagner M, Justinger C, Schilling MK, Menger MD  
Multidrug donor preconditioning prevents cold liver preservation and reperfusion injury.  
*Langenbecks Arch Surg.* 2010 Jun 27

## IX. Lebenslauf

### Maximilian von Heesen

Geboren am 20.06.1980 in Kandel  
Eltern: Dr. Dr. Otto von Heesen und Renate von Heesen  
Konfession: römisch-katholisch  
ledig

### Schulbildung

1987-1991	Besuch der Grundschule in Rheinzabern
1991-2000	Besuch des altsprachlichen Gymnasiums Eduard-Spranger in Landau. Abitur 2000, Fremdsprachen: Englisch, Französisch, Latein, Griechisch

### Zivildienst

2000-2001	Ausbildung zum Rettungssanitäter
-----------	----------------------------------

### Studium

2001-2008	Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar und der Université de Lausanne, Schweiz
-----------	---

### Beruflicher Werdegang

10/2008 – 1/2012	Assistenzarzt, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. M. K. Schilling)
seit 12/2008	zusätzlich wissenschaftlich tätig im Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie, Universitätskliniken des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. M. D. Menger)
seit 2009	Mitarbeiter im Team für Multiorganentnahmen im Rahmen des Explantationsdienstes der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO)
seit 02/2012	Assistenzarzt, Klinik für Chirurgie, Evangelisches Krankenhaus Zweibrücken (Direktor: PD. Dr. D. Birk).

# X. Anhang

The screenshot shows a Microsoft Access form titled 'Formular Gesamt NEU'. The form is divided into several sections. At the top, there are fields for 'NR:', 'Name:', 'Vorname:', 'Geb-Dat:', and 'OP-Datum:'. Below this is a tabbed interface with tabs for 'Stammdaten', 'Anamnese', 'Risikofaktoren + präop Therapie', 'OP-Doku', 'erweiterte OP-Doku', 'post-OP Verlauf', 'Tumor/Metastasenreport', 'Nachbeobachtung', and 'Labor'. The 'Stammdaten' tab is active, displaying various personal and contact information fields: 'Name:', 'Vorname:', 'Geburtsdatum:', 'Geschlecht:', 'Alter:', 'Hausarzt:', 'Straße:', 'PLZ:', 'Wohnort:', 'Telefon-Nr:', and 'Archiv-Nr:'. There are also checkboxes for 'Daten vollständig eingetragen' and 'Daten überprüft'. At the bottom, there are fields for 'noch nachzutragen:', 'noch Fragen zu:', and 'Therapieart:'. The status bar at the bottom indicates 'Datensatz: 958 von 958' and 'Formularansicht'.

Acces, Abbildung 1

The screenshot shows the same Microsoft Access form 'Formular Gesamt NEU' but with the 'Risikofaktoren + präop Therapie' tab selected. This section contains various medical and diagnostic fields. On the left, there are fields for 'Größe [m]:', 'Gewicht[kg]:', 'BMI:', 'asa:', and 'Karnofsky-Index:'. Below these are 'präoperative Diagnostik' fields including 'CEA:', 'CA 19-9:', 'TU-Marker:', and checkboxes for 'Ultraschall', 'CT', 'Doppelspiral-CT', 'Angio-CT', 'NMR', 'PET', 'ERCP', 'PE Gallengang', and 'MR-Angio'. There are also checkboxes for 'Leberbiopsie', 'Befund Biopsie/PE:', 'Lokalrezidiv', and 'weitere Metastasen'. On the right side, there is an 'OP-Indikation:' field and a 'Primärtumor' section with fields for 'Primarius:', 'Alter bei Primär-TU:', 'Lokalisation Primärtumor:', 'OP-Datum:', 'Therapie:', 'Tumorstadium:', 'Grading Primär-TU:', and 'T: N: M: L: V: R:'. At the bottom, there are fields for 'systemische Zusatztherapie:', 'Zeitraum Zusatztherapie:', 'Anzahl Zyklen:', 'lokale Zusatztherapie:', and 'Datum Zusatztherapie lokal:'. The status bar at the bottom indicates 'Datensatz: 958 von 958' and 'Formularansicht'.

Acces, Abbildung 2

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

**Risikofaktoren**

Adipositas  Alter >70  Diabetes mellitus  Voroperationen Leber

Zirrhose Ursache:   Hypertonus Datum Voroperation:

Child-Pugh-Klassifikation:   KHK  Z n Herzinfarkt  abdominale Vor-OP's:

portale Hypertension  Thrombose Pfortader  Herzinsuffizienz NYHA:   pAVK  TVT  Embolie

Hepatitis A  Hepatitis B  Hepatitis C  Neurologie:

sonstige Hepatitis:   COPD  Cortison

Niereninsuffizienz Stadium:

Fettleber Verfettungsgrad lt Patho:

Datensatz: 1 von 1

**präoperative Therapie**

systemische Zusatztherapie Metastasen:  Zeitraum Zusatztherapie M:  Anzahl Zyklen M:

Embolisation:  Datum:

lokale Ablation vor Resektion:  Datum:

Datensatz: 958 von 958

Start | 2 SAPGUI For Wi... | X:\Leber | Leber : Datenbank... | Formular Gesamt N... | Dokument5 - Micro... | 13:17

Access, Abbildung 3

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

Therapieart:  OP-Zeit [min]:  Operateur:

Therapie/Besonderheiten:

ZVD vor Resektion [mmHg]:  EK's intra-OP:  Temperatur OP-Beginn:

Infusionsmenge intra-OP [ml]:  FFP's intra-OP:  min Temperatur intra-OP:

Urinmenge intra-OP [ml]:  TK's intra-OP:  Temperatur OP-Ende:

Blutverlust [ml]:  Pringle Manöver:  Dissektionsart:

eingriff:

intra-OP Sono Resektionszeit [min]:  Resektionszeit2:  Resektionszeit3:

Diffuse Metastasierung Resektionsfläche [cm²]:  Resektionsfläche2:  Resektionsfläche3:

Blutverlust\_Resektion:  Blutverlust2:  Blutverlust3:

Resektgröße:   Tachocomp Anzahl Tachocomp:

Gewicht Resekat [g]:  andere Hämostyptika:

intraop komplikationen:

Datensatz: 958 von 958

"OP" - Volltext Therapie + IKPM

Start | 2 SAPGUI For Wi... | X:\Leber | Leber : Datenbank... | Formular Gesamt N... | Dokument6 - Micro... | 13:18

Access, Abbildung 4

Microsoft Access - [frm\_LEBERRESEKTIONEN : Formular]

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ OP Datum: \_\_\_\_\_ OP-Nummer: \_\_\_\_\_ Fallnummer: \_\_\_\_\_

erweiterte Dokumentation | SAP-Daten

**Resektion**

	atypisch	anatomisch
Segment 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 4a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 4b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Segment 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hemihepatektomie rechts  
erweitert rechts um Segment(e): \_\_\_\_\_

Hemihepatektomie links  
erweitert links um Segment(e): \_\_\_\_\_

Gefäßersatz  
Art Ersatz: \_\_\_\_\_

Lymphknotenresektion Lig hepatoduodenale

Kryo Segmente: \_\_\_\_\_

RFA Segment(e): \_\_\_\_\_  LITT Segment(e): \_\_\_\_\_

Exploration  
Grund: \_\_\_\_\_

Biopsie Segment: \_\_\_\_\_

**Gefäßokklusion**

Pringle Dauer [min]: \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

TVE

ischämische Präkonditionierung  
Dauer IP [min]: \_\_\_\_\_

selektives vasculäres Clamping

Pedikel SVC: \_\_\_\_\_  
Pfortaderast SVC: \_\_\_\_\_  
Arterie SVC: \_\_\_\_\_  
Vene:  rechte  mittlere  linke

selektive vasculäre Ligatur

Pedikel SVL: \_\_\_\_\_  
Pfortaderast SVL: \_\_\_\_\_  
Arterie SVL: \_\_\_\_\_  
Vene:  rechte  mittlere  linke

Besonderheiten Gefäßokklusion: \_\_\_\_\_

OP-Erweiterungen  CCE  
andere Organe (teil-)reseziert: \_\_\_\_\_

IOUS ZVD vor Resektion:

**Dissektion mit:**

US-Selector  Hydrojet  TissueLink

Inline-RF-System  HF  bipolar

Endo-GIA/Linear-Cutter

Gerätefehler: \_\_\_\_\_

Resektionszeit [min]: \_\_\_\_\_

Resektionsfläche [cm²]: \_\_\_\_\_

Blutverlust während Resektion [ml]: \_\_\_\_\_

Kristalloide [ml]: \_\_\_\_\_ Kolloide [ml]: \_\_\_\_\_

EK's: \_\_\_\_\_ FFP's: \_\_\_\_\_ TK's: \_\_\_\_\_

Tachocomb Anzahl: \_\_\_\_\_  
andere Hämostyptika: \_\_\_\_\_

**Trauma** Therapie: \_\_\_\_\_

Klassifikation:  A  1  2  3  
 B

A: Ruptur entlang Lig. falkoforme B: dorsal re LL  
1: Hämatom 2: Nekrose 3: Gefäßbeteiligung

Datensatz: 1 von 537

Access, Abbildung 5

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

Nr: [oWert] Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb-Dat: \_\_\_\_\_ OP-Datum: \_\_\_\_\_

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

Nachbeobachtungszeit: \_\_\_\_\_ Tage Intensivtherapie: \_\_\_\_\_

Pleuraerguss Menge: \_\_\_\_\_ Postop Tage: \_\_\_\_\_

Tage Thoraxdrainage: \_\_\_\_\_ operative Revision: \_\_\_\_\_

EK's: \_\_\_\_\_

FFP's: \_\_\_\_\_

TK's: \_\_\_\_\_

Gerinnungsfaktoren: \_\_\_\_\_ sonstige Therapiemaßnahmen: \_\_\_\_\_

Dialylenotwendigkeit  
Dialysetage postop: \_\_\_\_\_ Komplikation: \_\_\_\_\_

**Komplikationen**

- keine  andere
- Blutung
- Hämatom
- Bilom
- Gallefistel
- Thrombose
- Cholangitis
- Leberabszess
- Leberinsuffizienz
- MOV
- Tod
- periphere Thrombose
- Embolie postop
- Pneumonie
- andere pulmonale K
- kardiale K

Datensatz: 958 von 958

Access, Abbildung 6

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

Lokalisation	Echogenität	Größe	Resektionsrand	Therapie	präop diagnostiziert?
		0 cm			

Tumorschlüssel:

- 1=maligner Lebertumor
- 2=kolorektale Metastase
- 3=andere Metastase
- 4=unbekannt
- 5=benigner Lebertumor
- 6=Trauma/Ruptur
- 7=Gallenblasenkarzinom
- 8=extrahepatisches Gallengangskarzinom
- 9=Echinococcuszyste

Tumorstadium Patho:

Therapieschlüssel:  Resektion:

- 1=R0
- 2=R1
- 3=R2
- 4=unbekannt
- 1=anatomisch
- 2=atypisch
- 3=Biopsie
- 4=keine Resektion
- 5=lokale Ablation

Datensatz: 1 von 1

post-OP" Datensatz: 956 von 958

Access, Abbildung 7

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

Zeitraum nach OP	Größe	Gewicht	BMI	Karnofsky	Sono	CT	MRT	CTAP	Doppelsonographie	PET	Datum	Mhsp	Mpul	Moss	Mlym	andere Metastase	Lokalrezidiv
0 Mon		kg	0	0													

Datensatz: 1 von 1

Zusatztherapie nach Resektion lokal:

Zeitraum Zusatztherapie lokal:

Zusatztherapie nach Resektion systemisch:

Zeitraum Zusatztherapie nach Resektion:

Aktueller Status:

Follow-UP Datum:

Sterbedatum:

Todesursache:

Datensatz: 956 von 958

Formularansicht

Access, Abbildung 8

Microsoft Access - [Formular Gesamt NEU : Formular]

NR: 1109 Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb-Dat: \_\_\_\_\_ OP-Datum: \_\_\_\_\_

Stammdaten | Anamnese | Risikofaktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor

Parameter	Prä-OP	Post-OP 1	Post-OP 2	Post-OP 3	Post-OP 4	Post-OP 5	Post-OP 6	Post-OP 7	Post-OP 8	Post-OP 9	Post-OP 10	Entl. Tag
GOT												
GPT												
GLDH												
Gamma-GT												
AP												
Bilirubin gesamt												
Bilirubin direkt												
CHE												
LDH												
Gesamteiweiß												
Albumin												
Hb												
Hkt												

Datensatz: 1 von 24

Standardwerte eintragen

Datensatz: 957 von 957

Formularansicht

Start | SAPGUI For Wi... | X:\Leber | Leber : Datenbank... | Formular Gesamt N... | Dokument10 - Micr... | 13:21

Access, Abbildung 9