

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Doktorvater: Prof. Dr. med. Otto Kollmar

Resektion von nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen - Überlebensvorteil für Patienten mit nicht-gastrointestinalem Primärtumor

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

Vorgelegt von: Sabine Erdmann geb. Distler

geboren am: 14.05.1985 in Wasserburg a. Inn

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

Gutachter: 1 Prof. Dr. med. Otto Kollmar
2 Prof. Dr. med. Matthias Glanemann
3 PD Dr. med. Frank Grünhage

Datum der Promotion: 30.06.2015

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 2 | Einleitung | 3 |
| 2.1 | Tumorchirurgie der Leber | 3 |
| 2.2 | Lebertumoren (Übersicht) | 5 |
| 2.3 | Benigne Lebertumore | 6 |
| 2.4 | Maligne Lebertumoren | 7 |
| 2.4.1 | Hepatozelluläres Karzinom | 7 |
| 2.4.2 | Cholangiozelluläres Karzinom | 9 |
| 2.5 | Sekundäre Lebertumore | 10 |
| 2.5.1 | Kolorektale Lebermetastasen | 10 |
| 2.5.2 | Lebermetastasen neuroendokriner Primärtumore | 12 |
| 2.5.3 | Nicht-kolorektale nicht-neuroendokrine Primärtumore | 13 |
| 2.6 | Fragestellung | 15 |
| 3 | Patienten und Methodik | 17 |
| 3.1 | Auswahl der Patienten | 17 |
| 3.2 | Datengewinnung | 18 |
| 3.2.1 | Relevante Daten | 18 |
| 3.2.2 | Nachbeobachtung | 22 |
| 3.2.3 | Mortalität und Morbidität | 23 |
| 3.2.4 | Definition: Patient versus Eingriff | 23 |
| 3.3 | Statistische Analyse | 23 |
| 4 | Ergebnisse | 25 |
| 4.1 | Patientencharakteristika | 25 |
| 4.2 | Daten zum Primärtumor | 30 |
| 4.2.1 | Unterscheidung der Patienten bzgl. der verschiedenen Primärtumore | 30 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.2.2 | Zeitpunkt der Primärtumoroperation | 32 |
| 4.2.3 | Alter der Patienten bei der Erstdiagnose des Primärtumors..... | 33 |
| 4.2.4 | Verteilung der Primärtumorstadien: TNM-Klassifikation und Grading | 34 |
| 4.2.5 | Multimodale Therapie des Primärtumors..... | 35 |
| 4.3 | Charakteristika der Lebermetastasen | 36 |
| 4.3.1 | Metachron versus synchron..... | 36 |
| 4.3.2 | Bildgebende Verfahren vor der Lebermetastasenoperation..... | 37 |
| 4.3.3 | Vorgehen bei bestehendem Verdacht auf ein Lokalrezidiv | 39 |
| 4.3.4 | Präoperativ bestimmte Tumormarker | 40 |
| 4.3.5 | Multimodale Therapie der Lebermetastasen | 41 |
| 4.4 | Ergebnisse in Zusammenhang mit der Operation | 41 |
| 4.4.1 | Aufteilung der Operationen nach Zeitpunkt der Durchführung | 41 |
| 4.4.2 | Operationsverfahren bei den Lebermetastasen | 42 |
| 4.4.3 | Einsatz von lokaler Ablation | 43 |
| 4.4.4 | OP-Erweiterungen | 44 |
| 4.4.5 | OP-Dauer und Einsatz von intraoperativem Ultraschall | 46 |
| 4.4.6 | Resektionserfolg bei den durchgeführten Resektionen | 47 |
| 4.4.7 | Größe der entnommenen Resektate | 47 |
| 4.4.8 | Intraoperative Komplikationen und diffuse Metastasierung | 48 |
| 4.4.9 | Intraoperativer Blutverlust und Gabe von Blutkomponenten..... | 49 |
| 4.4.10 | Einsatz von Pringle-Manöver, selektivem vaskulärem Clamping und – Ligatur | 51 |
| 4.5 | Postoperativer Verlauf | 52 |
| 4.5.1 | Postoperativer Krankenhausaufenthalt | 52 |
| 4.5.2 | Nachbeatmungszeit..... | 53 |
| 4.5.3 | Postoperative Gabe von Blutersatzpräparaten..... | 53 |
| 4.5.4 | Postoperative Mortalität und Morbidität | 54 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.5.5 | Revisionen | 56 |
| 4.6 | Ergebnisse in Hinblick auf das Überleben | 56 |
| 4.6.1 | Überleben in Hinblick auf Merkmale der Patienten | 57 |
| 4.6.2 | Überleben bzgl. Merkmale des Primärtumors bzw. der Lebermetastasen | 58 |
| 4.6.3 | Mehrmalige Leberresektionen | 58 |
| 4.6.4 | Überleben abhängig von der Residualklassifikation | 59 |
| 4.7 | Überleben in Hinblick auf die Tumorentität | 60 |
| 4.7.1 | Gynäkologische Primärtumore | 60 |
| 4.7.2 | Gastrointestinale Primärtumore | 62 |
| 4.7.3 | Urogenitale Primärtumore | 63 |
| 4.7.4 | Malignes Melanom als Primärtumor | 65 |
| 4.7.5 | Bronchialkarzinom als Primärtumor | 65 |
| 4.7.6 | Vergleich gastrointestinaler und nicht-gastrointestinaler Tumorentitäten | 65 |
| 5 | Diskussion | 67 |
| 5.1 | Sicherheit der Operationen steigt stetig an | 67 |
| 5.2 | Stellenwert bei nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren | 67 |
| 5.2.1 | Gynäkologische Primärtumore | 69 |
| 5.2.2 | Gastrointestinale Primärtumore | 72 |
| 5.2.3 | Urogenitale Primärtumore | 75 |
| 5.2.4 | Malignes Melanom als Primärtumor | 77 |
| 5.2.5 | Bronchialkarzinom als Primärtumor | 79 |
| 5.3 | Potenziell prognosebeeinflussende Faktoren | 80 |
| 5.4 | Schlussfolgerung | 85 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 87 |
| 7 | Publikationen | 99 |
| 8 | Danksagung | 100 |

9 Lebenslauf..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

1 Zusammenfassung

Obwohl die chirurgische Therapie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome und neuroendokriner Tumore bereits ein etabliertes Verfahren darstellt, ist der Stellenwert der Resektion bei nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Tumoren weiter unklar. Aufgrund der Verbesserung der Operationsverfahren und des perioperativen Managements ist die Sicherheit im Rahmen der Leberchirurgie aktuell deutlich verbessert und ein deutlicher Rückgang in der perioperativen Mortalität zu verzeichnen (Jarnagin WR 2002, Dan RG 2012). Desweiteren stellt die Verbesserung der systemischen Therapie eine Möglichkeit zur besseren Kontrolle des Tumorgeschehens dar und ermöglicht eine deutlich bessere Versorgung (Goéré D 2008). Weiterhin ermöglicht der diagnostische Fortschritt eine bessere Selektionierung der Patienten bei der Frage nach Resektabilität und ermöglicht zudem eine frühzeitige Erkennung der Metastasen (Goéré D 2008).

Insgesamt unterzogen sich 101 Patienten im Zeitraum von März 2001 bis zum Dezember 2007 einer Anzahl von 116 Leberoperationen aufgrund nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Lebermetastasen. Hierbei erfolgte in 82 Fällen eine Resektion der Lebermetastase, in 34 Fällen konnte lediglich eine Biopsie der Metastase bzw. nur eine Exploration erfolgen. Innerhalb aller 101 Patienten zeigte sich eine 5-Jahresüberlebensrate von nahezu 30%, variierte jedoch stark abhängig von der Entität des Primärtumors. Eine signifikant bessere mediane Überlebenszeit fand sich nach Resektion von Metastasen, die einen nicht-gastrointestinalen Ursprung aufwiesen im Vergleich zu einem Ursprung im gastrointestinalen Bereich. Ein medianes Überleben von 22,98 Monaten steht hier einem medianen Überleben von 15,97 Monaten gegenüber. Des Weiteren zeigte sich bei den nicht-gastrointestinalen Tumoren ein signifikanter Unterschied des medianen Überlebens bei der Resektion entgegen der Gruppe der Biopsien/Explorationen. Bei den gastrointestinalen Tumoren zeigte sich hierbei im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied. Eine weitere Einschränkung muss im Zusammenhang mit der Resektion von Metastasen von malignen Melanomen gemacht werden. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein Benefit durch eine Operation. Bei einigen Primärtumoren konnte aufgrund einer sehr geringen Anzahl an

Patienten keine Aussage zu einem Überlebensvorteil durch eine Metastasenresektion getroffen werden.

Patienten mit Lebermetastasen eines nicht-gastrointestinalen Tumors profitieren signifikant von einer Leberresektion. In der Gruppe der gastrointestinalen Tumoren konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens hingegen nicht nachgewiesen werden.

Summary

Whereas resection of liver metastases from colorectal cancer is the gold standard, there is an ongoing debate on benefit and long-term survival of hepatic resection of non-colorectal (NCRC) and non-neuroendocrine (NNEC) liver metastases.

The potential survival benefit of patients undergoing resection of NCRC or NNEC liver metastases was investigated, enabling even repeated resections in recurrent disease. Data from a prospectively maintained database of patients undergoing hepatic resection for liver metastases were reviewed over a 7-year period.

101 patients underwent 116 surgical procedures for synchronous and metachronous NCRC or NNEC liver metastases with a morbidity of 23% and a mortality of ~1%. 11 patients underwent repeated liver resection procedures. Overall 5-year survival after liver resection was 30% depending on primary tumour site. Median survival was significantly increased after resection of hepatic metastases from non-gastrointestinal primaries compared to gastrointestinal primaries (54 vs. 16 months). Furthermore, resection of hepatic metastases from non-gastrointestinal primaries resulted in significantly increased median survival compared to exploration only (54 vs. 8 months), whereas patients with hepatic metastases from gastrointestinal primaries did not benefit from hepatic surgery (16 vs. 8 months).

Hepatic resection for liver metastases from NCRC or NNEC cancers is a save treatment procedure. However, the decision to perform surgery should depend on the primary cancer site due to varying survival benefit after liver resection. Especially patients with liver metastases from non-gastrointestinal primaries profit from hepatic surgery.

2 Einleitung

Seit vielen Jahren werden Leberoperationen aufgrund traumatischer, neoplastischer oder entzündlicher Lebererkrankungen durchgeführt. Während in der Tumorchirurgie die Resektion von Leber-eigenen Tumoren und kolorektalen Metastasen etabliert ist, wird die Resektion von nicht-kolorektalen Metastasen nach wie vor je nach Entität kontrovers diskutiert.

2.1 Tumorchirurgie der Leber

Die Tumorchirurgie an der Leber basiert auf der Brisbane-Klassifikation, anhand derer die Leber in Couinaud-Segmente unterteilt wird und so eine Vergleichbarkeit chirurgischer Eingriffe gesichert wird (Couinaud C 1954). Die Einteilung orientiert sich an der Aufzweigung der portalen Strukturen, die sich jeweils im Zentrum eines jeden Segmentes wiederfinden und am Verlauf der drei Lebervenen (Vv. hepaticae dextra, sinistra, intermedia), die in den Segmentgrenzen verlaufen (Oldhafer KJ 2006). Hiermit kann die Leber in acht portalvenöse Lebersegmente gegliedert werden, wobei die Segmente I-IV der linken Leberhälfte zugeordnet werden, die Segmente V-VIII bilden die rechte Leberhälfte (Oldhafer KJ 2006, Couinaud C 1954).

Bei den Leberresektionen unterscheidet man grundsätzlich die typische von der atypischen Resektion. Typische oder anatomische Resektionen orientieren sich an den Couinaud-Segmenten, während die atypischen bzw. nicht-anatomischen Resektionen unabhängig der Segmenteinteilung durchgeführt werden und sich an der Lage und Ausdehnung der Raumforderung orientieren (Oldhafer KJ 2006).

Im Rahmen der typischen Resektionen lassen sich diverse Klassifikationen unterscheiden, bei denen jeweils folgende Segmente reseziert werden (Oldhafer KJ 2006):

- Segmentektomie: ein Segment
- Bisegmentektomie: zwei zusammenhängende Segmente
- Hemihepatektomie links: Segment II bis Segment IV +/- Segment I

- Erweiterte Hemihepatektomie links: Segment II bis Segment IV, sowie die Segmente V und VIII +/- Segment I
- Hemihepatektomie rechts: Segment V bis Segment VIII
- Erweiterte Hemihepatektomie rechts: Segment IV bis Segment VIII +/- Segment I
- Links-laterale Resektion: Segment II und Segment III

Im Zusammenhang mit atypischen Resektionen lassen sich folgende Resektionsarten unterscheiden (Oldhafer KJ 2006):

- Keilexzision: keilförmige Entfernung einer oberflächlich gelegenen Raumforderung
- Enukleation: Entfernung an der Grenzschicht zwischen gesunden und verändertem Gewebe

Der Vorteil einer anatomischen Resektion besteht in der Erhaltung sowohl der arteriellen und portalvenösen Blutversorgung als auch der Gallengangsdrainage des Leberrestgewebes und des venösen Abflusses. Außerdem besteht ein geringeres intraoperatives Blutungsrisiko als bei atypischen Resektionen (Oldhafer KJ 2006).

Einen entscheidenden Faktor bei der Einschätzung der Resektabilität einer Raumforderung in der Leber stellt die Qualität des Leberparenchyms vor der Operation dar (Oldhafer KJ 2006). Ausgedehnte Leberresektionen sind nur dann möglich, wenn das verbleibende Restgewebe die Leberfunktion aufrechterhalten kann. Schädigungen des Parenchyms durch Fibrose, Steatose oder Zirrhose stellen hierbei einen wichtigen und zugleich schwierig zu beurteilenden Faktor dar (Oldhafer KJ 2006). Bei einem gesunden Leberparenchym müssen ca. 25% des gesamten Lebervolumens erhalten bleiben, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden. Bei bereits vorgeschädigter Leber (z.B. bestehende Zirrhose oder durchgeführte Chemotherapie) kann sich das notwendige Leberrestvolumen auf 40% oder mehr vergrößern (Oldhafer KJ 2006, Popescu I 2012). Aus diesem Grund wurden im Laufe der letzten Jahre diverse Verfahren entwickelt, durch die im Falle eines nur geringen

Restlebertvolumens die Resektabilität gesteigert werden kann (Lang H 2007A, Popescu I 2012):

- Pfortaderembolisation bzw. -ligatur: Mithilfe einer präoperativen Embolisation der zu resezierenden Leberhälfte kann eine Atrophie der tumortragenden Lebersegmente induziert und eine konsekutive Parenchymhypertrophie der Gegenseite erreicht werden (Lang H 2007A, Oldhafer KJ 2006).
- Zweizeitige Resektion: Im Falle einer initialen Irresektabilität besteht die Möglichkeit, in einer ersten Operation die Tumoren eines Leberlappens zu resezieren und nach erfolgter Hypertrophie dieses Lappens in einer zweiten Operation die verbleibenden Tumoren der Gegenseite zu resezieren (Popescu I 2012).
- Neoadjuvante Therapie: Mit einer initialen chemotherapeutischen Behandlung kann eine Größenreduktion erreicht werden, die die Resektabilität erhöht (Lang H 2007A, Takeda D 2013).
- Zusätzliche Tumorablation: Hierbei wird bei multiplen Lebertumoren der Haupttumor reseziert und noch verbleibende, irresektable Tumoranteile mit lokalablativen Verfahren behandelt (Lang H 2007A).

2.2 Lebertumoren (Übersicht)

Unter den in der Leber auftretenden Tumoren wird zwischen primären und sekundären Lebertumoren unterschieden (Herz S 2011). Zu den primär in der Leber, also aus lebereigenem Gewebe, entstehenden Tumoren, zählen zum einen benigne Raumforderungen wie Adenome, Hämangiome oder fokale noduläre Hyperplasien, zum anderen werden auch die hepatozellulären Karzinome (HCC) und die cholangiozellulären Karzinome (CCC) dieser Gruppe zugeordnet (Herz S 2011). Sekundäre Lebertumoren, die als metastatische Absiedlungen entstehen, werden in dieser Arbeit in Metastasen mit Primärlokalisierung im kolorektalen Bereich auf der einen und mit Primärlokalisierung im nicht-kolorektalen Bereich auf der anderen Seite unterschieden.

Mithilfe des Leberregisters analysierte das pathologische Institut der Universität zu Köln die Verteilung der Neubildungen in der Leber. Metastasen stellen hierbei einen Anteil von 45% an allen Neubildungen. Der Anteil der primären Lebertumoren beträgt in dieser Analyse 55%, wobei hiervon die häufigsten Tumoren mit 28% die hepatozellulären Karzinome und mit jeweils 4% die cholangiozellulären Karzinome, die Gefäßtumoren und die Non-Hodgkin-Lymphome darstellen (Kasper HU 2005).

2.3 Benigne Lebertumore

Der häufigste benigne Lebertumor ist das **Hämangiom**. Die Inzidenz beträgt 0,4-7,3% (Zhu H 2012). Zu unterscheiden sind hierbei die kleinen kapillaren Hämangiome und die deutlich selteneren großen kavernösen Hämangiome. Die Zuordnung erfolgt hierbei über die Größenangabe, wobei als Grenze 4 cm angegeben werden kann (Zhu H 2012). Meist handelt es sich um einen reinen Zufallsbefund, da die Mehrzahl der Hämangiome asymptomatisch ist und nur in seltenen symptomatischen Fällen einer Therapie bedarf, die meist in einer selektiven Embolisierung oder einer Enukleation besteht (Skalický T 2009).

Der zweithäufigste benigne Lebertumor ist die **fokale noduläre Hyperplasie (FNH)**. Die genaue Ätiologie ist unbekannt. Da es sich auch hierbei meist um einen Zufallsbefund handelt, der sich in der überwiegenden Zahl der Fälle asymptomatisch zeigt (Dimitroulis D 2012), beschränkt sich die Therapie meist auf eine Verlaufskontrolle, und erst ein starkes Wachstum, Beschwerden oder Komplikationen machen eine chirurgische Therapie notwendig (Herold G 2007, Kamphues C 2011).

Bei den **Adenomen** zeigt sich ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von Kontrazeptiva (Chang CY 2013, Loss M 2008, Dimitroulis D 2012). Bei Männern ist das Auftreten oft mit der Einnahme von anabolischen Steroidhormonen assoziiert (Skalický T 2009). Bei etwa 80% der Patienten werden die Adenome symptomatisch und bei 10-30% kann das Auftreten von Komplikationen, wie z.B. eine Spontanruptur oder Blutung, beobachtet werden (Ehrl D 2012). Desweiteren besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Zur Vermeidung dieser Komplikationen stellt das Vorliegen eines Adenoms eine Indikation zur

Resektion dar (Lang H 2001). Im Gegensatz dazu gibt es bei den Hämangiomen und bei der FNH keinen Hinweis auf eine mögliche maligne Entartung (Skalický T 2009).

Zusammenfassend stellt sich eine Indikation zur operativen Therapie von benignen Lebertumoren bei unklarer Diagnosestellung zur Diagnosesicherung, bei klinischer Symptomatik, bei Auftreten einer Komplikation oder hohem Risiko hierzu und bei vorhandenem Risiko einer malignen Entartung (Loss M 2008, Terkivatan T 2001).

2.4 Maligne Lebertumoren

2.4.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zeigt eine sehr unterschiedliche weltweite Verteilung, die vor allem auf die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren für das Auftreten eines HCCs zurückzuführen ist (Cucchetti A 2012). In den westlichen Ländern macht es ca. 3% aller Karzinome aus, bei einer steigenden Inzidenz von aktuell ca. 2-3 pro 100`000 (Hertl M 2005). Als Risikofaktoren für das Auftreten eines HCCs werden das Vorliegen von Virushepatitiden (vor allem B und C), jede chronische Lebererkrankung, das Bestehen einer Leberzirrhose, chronischer Alkoholabusus, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht, Übergewicht und ein höheres Alter gewertet (Blum HE 2007, Cucchetti A 2012). In Ländern mit einer deutlich erhöhten Inzidenz (z.B. südliches Afrika) wird das gehäufte Auftreten zudem auf das Vorliegen von Kokanzeroenen in der Nahrung (Aflatoxine) zurückgeführt (Flemming P 2001).

Bei Vorliegen eines HCCs mit der Möglichkeit einer kurativen Behandlung besteht die Therapie der Wahl in einer Resektion des Tumors (Cucchetti A 2012, Khorsandi SE 2012). Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine bestehende Grunderkrankung (z.B. eine Leberzirrhose) eine Resektion oft erheblich erschwert. Aufgrund einer verminderten Leberfunktion und einer eingeschränkten Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms kann eine Resektion kontraindiziert sein. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit einer Lebertransplantation mit kurativem Therapieansatz (Lang H 2001). Im Bereich der palliativen Therapie, oder für die Überbrückung der Wartezeit bis zu einer Lebertransplantation, können als Therapiemöglichkeit lokalablativ Verfahren, wie die Radiofrequenzablation oder

die Kryotherapie eingesetzt werden, außerdem bietet die transarterielle Chemoembolisation einen möglichen palliativen Therapieansatz (Malek NP 2010).

Zur klinischen und prognostischen Beurteilung in der Auswahl der besten Therapie gibt es diverse Score-Systeme, unter denen ein weit verbreitetes die BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer) darstellt (Malek NP 2010). Hierbei erfolgt die Berücksichtigung diverser prognostischer Parameter, wie z.B. Größe und Anzahl der Tumoren, patientenspezifischer Risikofaktoren und bestimmter Laborparameter (Malek NP 2010).

Unbehandelt beträgt die 5-Jahresüberlebensrate eines HCCs weniger als 10% (Khorsandi SE 2012). In der größten Studie, die 6785 Patienten einschließt, wird von einer 5-Jahresüberlebensrate von 45% und einer 10-Jahresüberlebensrate von 21% nach Resektion berichtet (Oldhafer KJ 2006). Andere, kleinere Studien berichten von 5-Jahresüberlebensraten von 34% bis 57% (Lee JG 2006, Hanazaki K 2000, Shimosawa N 2004, Ruzzenente A 2009). Allerdings besteht auch nach einer durchgeführten Leberresektion eine sehr hohe Rezidivrate, es werden 5-Jahres-Rezidivraten von 50-80% angegeben (Ruzzenente A 2009, Yi NJ 2008).

Zur Einschätzung der Prognose gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Score-Systemen, die eine große Anzahl an Merkmalen des Tumors und der Patienten einschließen, von welchen sich jedoch die TNM-Klassifikation und die Einteilung nach Child-Pugh am repräsentativsten und am praktikabelsten erweist (Sirivatanauksorn Y 2011).

Eine weitere Therapieoption mit kurativem Ansatz stellt eine Lebertransplantation dar. Ein großer Vorteil im Vergleich zu einer Resektion des Tumors besteht darin, dass sowohl der Tumor, als auch das krankhaft veränderte Lebergewebe entfernt wird (Kakodkar R 2012).

Die erste Lebertransplantation aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms erfolgte 1967, allerdings fanden sich zunächst schlechte Überlebensraten, weshalb das Vorliegen eines HCCs lange als Kontraindikation für eine Lebertransplantation galt (Kakodkar R 2012). Im Laufe der Zeit wurden strenge Kriterien gefunden, unter Berücksichtigung derer ein Überlebensvorteil bei Durchführung einer Lebertransplantation bei HCC verzeichnet werden

konnte (Mazzaferro V 2011). Diese Kriterien wurden als Milan-Kriterien etabliert und beziehen sich auf die Größe und die Anzahl der vorhandenen Tumore (Mazzaferro V 1996).

Unter Berücksichtigung der strengen Indikationsstellung wird nach Lebertransplantation von einem deutlich längeren rezidivfreien Überleben berichtet, hier finden sich 5-Jahresrezidivraten von 13-21% (Yi NJ 2008, Figueras J 2001) bei 5-Jahresüberlebensraten von 56-75% (Figueras J 2001, Leung JY 2004, Ruzzenente A 2009, Clavien PA 2012).

2.4.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom stellt einen Anteil von 10% aller primären Leberkarzinome und ist somit deutlich seltener als das HCC (Grossman EJ 2010). Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, jedoch stellt das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines cholangiozellulären Karzinoms dar (Weismüller TJ 2009).

Den einzigen potenziell kurativen Therapieansatz stellt die operative Resektion dar, oft sind die Patienten jedoch bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund der schnellen Wachstumsrate und aufgrund der späten Entdeckung inoperabel (Grossman EJ 2010, Liu RQ 2013).

Unbehandelt wird eine Mortalität von 50-70% innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose beschrieben (Grossman EJ 2010). Nach erfolgreicher R0-Resektion werden 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 48% berichtet (Lang H 2006), wobei sich eine erweiterte Radikalität des Resektionsausmaßes positiv auf das Überleben auswirkt (Ulrich F 2013).

Nach einer erfolgreichen R0-Resektion treten aber dennoch in 50-70% der Fälle innerhalb von 5 Jahren Tumorrezidive, v.a. in der verbleibenden Restleber und in der Lunge auf (Morise Z 2010). Eine erneute Resektion ist dann nur in seltenen Fällen möglich (Lang H 2006, Weimann A 2000). Merkmale, die sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstig zeigten, sind Lymphknotenbefall, R1/R2-Resektion, multipler Leberbefall, Gefäßinfiltration und ein großer Tumordurchmesser (Morise Z 2010).

Der Versuch, CCCs in prospektiven Studien mit einer Lebertransplantation zu therapieren, zeigte sich der Behandlung durch Leberresektionen deutlich unterlegen, hier werden 5-Jahresüberlebensraten von lediglich 29% beschrieben, weshalb ein CCC keine Indikation für eine Therapie mit Lebertransplantation darstellt (Lang H 2007B).

2.5 Sekundäre Lebertumore

Die wichtigsten Primärtumore für Lebermetastasen stellen die Karzinome dar, in absteigender Häufigkeit mit Primarius in Colon/Rektum, gefolgt von Pankreas, Mamma, Magen, Lunge, Ösophagus und Urogenitaltrakt (Kasper HU 2005). Bei den kolorektalen Lebermetastasen stellt eine Resektion der Metastasen die Therapie der Wahl da, da es den einzigen kurativen Therapieansatz bietet (Song TJ 2005). Bei einer Resektion von Metastasen ist aber immer auch ein vermehrtes Wachstum des verbleibenden Lebergewebes und eines evtl. im Restlebergewebe verbliebenen Tumorgewebes zu verzeichnen (Kollmar O 2006). Bei ausgedehnten Leberresektionen ist in der Literatur sogar ein vermehrtes Wachstum von extrahepatischem Tumorgewebe beschrieben (Rupertus K 2007).

2.5.1 Kolorektale Lebermetastasen

Kolorektale Karzinome haben in Deutschland eine jährliche Inzidenz von 40/100'000 (Herold G 2007). Ca. 50% dieser Patienten sind von Lebermetastasen betroffen. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten liegen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Lebermetastasen vor (synchrone Metastasierung), die andere Hälfte entwickelt diese im Verlauf der Erkrankung (metachrone Metastasierung) (Bechstein WO 2005, Mantke R 2006, Kanas GP 2012).

Unbehandelt besteht ein medianes Überleben von 5-18 Monaten bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 5% (Jönsson K 2012).

Die Therapie mittels Resektion der Lebermetastasen ist durch zahlreiche Langzeitergebnisse abgesichert (Weitz J 2005). In multiplen Studien konnten prognostisch günstige von prognostisch ungünstigen Faktoren unterschieden werden, weswegen die Selektion der Patienten, für die eine Resektion einen Überlebensvorteil bietet, eine wichtige Maßnahme darstellt.

Günstige prognostische Faktoren stellen eine geringe Anzahl und eine geringe Größe der Lebermetastasen dar. Eine Anzahl von weniger als 4 Metastasen, bzw. eine jeweilige Größe von unter 5 cm Durchmesser führt zu einem signifikant höheren Überleben (Song TJ 2005).

Die Hauptfaktoren, die eine schlechte Prognose andeuten, bestehen im Stadium des Primärtumors, im Vorliegen einer Metastasierung in regionäre Lymphknoten oder einer Fernmetastasierung. Auch ein bilateraler Leberbefall, ein deutlich erhöhter CEA-Wert (>200 ng/mg) und ein tumorinfiltrierter Resektionsrand wirken sich negativ auf die Prognose aus (Song TJ 2005, Kanas GP 2012). Zusätzlich geht das synchrone Auftreten von Lebermetastasen, bzw. ein kurzes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und Auftreten der Lebermetastasen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher (Song TJ 2005).

Anhand fünf dieser Prognosefaktoren (Primärtumorstadium, krankheitsfreies Intervall, Metastasenanzahl und -größe, präoperativer CEA-Wert) versuchten Fong et al. einen Prognose-score zu erstellen, welcher einen individuellen klinischen Risikoscore darstellt, der prädiktiv für das onkologische Ergebnis ist (Fong Y 1999).

Die Therapie der Wahl stellt unter Berücksichtigung einer präoperativen Selektion, bei der sich die Erhebung des klinischen Risikoscores als hilfreich erweisen kann, die Resektion der Metastasen dar (Song TJ 2005). Eine Kombination verschiedener Therapieoptionen, wie der Resektion, lokalablativer Verfahren oder dem zusätzlichen Einsatz von Chemotherapien erhöht zudem das Langzeitüberleben (Song TJ 2005).

Die 5-Jahres-Überlebensrate wird in der Literatur mit 30 bis 37% angegeben (Primrose JN 2010, Fong Y 1999). Bei optimaler Kombination von Therapieoptionen wird von einer Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate auf bis zu 60% berichtet (Song TJ 2005). In einer Studie, die die Ergebnisse über einen langen Zeitraum vergleicht, zeigt sich, dass die Überlebensrate insbesondere seit 2001 stark ansteigt, was in erster Linie mit der zunehmenden Integrierung von Leberresektionen in das Therapiekonzept zu erklären ist (Kopetz S 2009).

Bei ca. 65% der resezierten Patienten ist ein Tumorrezidiv zu erwarten, welches in ca. 50% in der Leber auftritt (Fusai G 2003). Die Langzeitergebnisse erneuter Resektionen sind mit denen der primären Resektion vergleichbar (Suzuki S 2001, Konopke R 2003, Jönsson K 2012).

Aktuell wird bei ca. 20% aller aufgetretenen Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs eine Resektion durchgeführt (Andreou A 2011). In einem Großteil der Fälle (ca. 80-90%) besteht jedoch aufgrund unterschiedlichster Faktoren bereits eine initiale Irresektabilität (Kulaylat MN 2010, Takeda D 2013).

Ismaili beschreibt eine Einteilung der Resektabilität in 3 Gruppen: Gruppe 1 mit bereits bei Erstdiagnose resektablen Metastasen, Gruppe 2 mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose irresektablen Metastasen, die jedoch mit neoadjuvanter Chemotherapie zu resektablen Metastasen verändert werden können und in der Gruppe 3 befinden sich Metastasen, die auch mit neoadjuvanter Chemotherapie irresektabel bleiben werden (Ismaili 2011). Hierbei bleibt zu erwarten, dass bei Verbesserung der Effektivität von Chemotherapien, die Anzahl derer Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden können, weiter ansteigen wird.

In der Gruppe der primär irresektablen Tumore diskutierten Hoti et al. die Möglichkeit einer Prognoseverbesserung durch eine Lebertransplantation und analysierten insgesamt 55 beim „European Liver Transplant Registry“ gemeldete Lebertransplantationen aufgrund von kolorektalen Karzinomen, von denen die meisten vor 1995 durchgeführt wurden und eine 5-Jahresüberlebensrate von 18% zeigten (Hoti E 2008). Aktuell stellt eine Fernmetastasierung in der Leber eine Kontraindikation für die Durchführung einer Lebertransplantation dar (Hoti E 2008)

2.5.2 Lebermetastasen neuroendokriner Primärtumore

Bei neuroendokrinen Tumoren entwickelt sich die Symptomatik meist nicht durch das infiltrative Wachstum des Tumors, da sich überwiegend ein sehr langsames Wachstum zeigt, sondern durch die vorhandene hormonelle Aktivität (Konopke R 2003). Das Metastasierungsrisiko von neuroendokrinen Tumoren korreliert stark mit der Tumorgroße.

Bei einer Tumorgröße von mehr als 2 cm lassen sich bei 95% metastatische Absiedlungen, häufig in der Leber, finden (Rosenberg R 2006).

Die Leberresektion stellt bei Lebermetastasen neuroendokriner Primärtumore die Therapie der Wahl dar. Die 5-Jahresüberlebensrate nach R0-Resektion wird mit bis zu 100% angegeben (Altendorf-Hofmann A 2003, Yedibela S 2005), wohingegen die 5-Jahresüberlebensrate unbehandelt lediglich 0-30% beträgt (Rosenberg R 2006, Pathak S 2012). Aber auch ein operatives Debulking führt bei hormonaktiven Tumoren zu einem deutlichen Rückgang der Symptome (Konopke R 2003). Auch lässt sich hierdurch eine deutlich höhere Lebenserwartung mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 65% erreichen (Golling M 2004, Sarmiento JM 2003, Lehnert T 1997).

Auf der Suche nach prognostischen Faktoren unterteilt Frilling et al. Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen in 3 Risikogruppen, abhängig von der Ausdehnung des Leberbefalls. Bei singulären Lebermetastasen kann eine 10-Jahresüberlebensrate von 100% verzeichnet werden, im Vergleich zu einem disseminierten Befall, der eine 10-Jahresüberlebensrate von 29% aufweist (Frilling A 2009).

Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen in einer systemischen Hormon- und Chemotherapie oder in einer arteriellen Chemoembolisation, jedoch ohne kurativen Ansatz (Grossman EJ 2010). In der Literatur findet sich zudem eine Diskussion darüber, ob eine Lebertransplantation bei irresektablen Lebermetastasen eine Therapieoption darstellt, jedoch existieren aktuell lediglich Studien mit einer geringen Patientenzahl und einer kurzen Nachbeobachtungszeit (Grossman EJ 2010). Olausson et al. zeigte in einer Studie, die 10 Patienten einschloss, eine 5-Jahresüberlebensrate von 90% nach Lebertransplantation (Olausson M 2007).

2.5.3 Nicht-kolorektale nicht-neuroendokrine Primärtumore

Nur ein geringer Anteil aller diagnostizierten Lebermetastasen sind nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Ursprungs. Am häufigsten handelt es sich dabei um Metastasen von Pankreaskarzinomen (20%), Mammakarzinomen (19%), Primärtumoren des Magens (15%), der Lunge (9%), des Ovars sowie des Uterus (8%) und um Metastasen von malignen

Melanomen (7%) (Kasper HU 2005). Seltener findet sich der Primärtumor im urogenitalen Bereich, im Ösophagus und der Gallenblase (Kasper HU 2005). Die Möglichkeit einer Leberresektion bei Metastasen dieser Primärtumoren wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Die Anzahl an publizierten Fällen und Studien stieg im Laufe der letzten Jahre deutlich an. Als Gründe hierfür können entscheidende Entwicklungen genannt werden, die die Indikationsstellung bei Lebermetastasen grundlegend verändert haben. Zum Einen gab es eine deutliche Verbesserung des operativen und perioperativen Managements, wodurch die postoperative Mortalität nach Resektion von Lebermetastasen auf mittlerweile unter 3% gesenkt werden konnte (Lehnert T 2001, Benzoni E 2007, Konopke R 1999). Zudem stellt die kontinuierliche Verbesserung der diagnostischen Verfahren eine Möglichkeit zu einer zunehmend früheren Entdeckung der Metastasen dar (Golling M 2004, Lehner F 2009) und ein verbessertes Verständnis und Wissen in Hinblick auf die Leberanatomie wirkt sich positiv auf die Operationsmöglichkeiten aus (Kollmar O 2008). Desweiteren ermöglicht eine verbesserte nicht-chirurgische onkologische Therapie die bessere Kontrolle des Tumorgeschehens (Lehner F 2009).

Im Gegensatz zu kolorektalen Tumoren ist das isolierte Auftreten von Lebermetastasen bei nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren eine Seltenheit (Yedibela S 2005), weshalb in der Literatur nur wenige aussagekräftige Publikationen zu diesem Thema zu finden sind. Ebenso fehlen Leitlinien zur Therapie bei Lebermetastasen von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Primärtumoren (Yedibela S 2005).

O'Rourke et al. veröffentlichte im Rahmen einer Studie, die 114 Leberresektionen bei Metastasen aufgrund nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Primärtumoren einschloss, einen Algorithmus zur Beurteilung und Behandlung betroffener Patienten. Hierbei wird der Resektion von Lebermetastasen unter bestimmten strengen Voraussetzungen eine Säule in der Therapie zugesprochen (O'Rourke TR 2008).

In diversen Studien zu Leberresektionen aufgrund von nicht-kolorektalen Lebermetastasen finden sich durchschnittliche 5-Jahresüberlebensraten von 16-39% (Lehner F 2009, Lang H 1999), jedoch beinhalten die meisten Studien nur eine geringe Patientenzahl.

Im Rahmen einer Studie, die 1452 Patienten mit einbezog, versuchten Adam et al. einen prognostischen Risikoscore zu entwickeln, der anhand verschiedener Variablen das Überleben von Patienten mit nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen nach einer Leberresektion vorhersagen soll. In diesem prognostischen Modell werden für folgende Variablen Punkte vergeben (Adam R 2006B):

- Auftreten extrahepatischer Metastasen
- Durchführung einer erweiterten Leberresektion
- R2-Resektion
- Alter des Patienten
- Krankheitsfreies Intervall
- Charakteristika des Primarius

Basierend auf diesen Variablen werden nach einem festen Schema Punkte vergeben, wodurch sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 10 ergibt. In Hinblick auf die Überlebenszeit ergab sich eine prognostische Einteilung der Patienten anhand der Punktzahl in 3 Gruppen. Patienten mit einer Punktzahl von 0 bis 3 Punkten zeigten eine durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate von 46%, von 4 bis 6 Punkten ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 33% und Patienten mit 7 bis 10 Punkten hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von lediglich 2% (Adam R 2006B).

2.6 Fragestellung

Befasst man sich mit den Daten aus der Literatur so stellt eine Leberresektion bei Metastasen von kolorektalen Karzinomen im Falle einer Resektabilität die Therapie der Wahl dar. Anders sieht es bei Metastasen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumoren aus. Hier wird die Therapie mittels Leberresektion kontrovers diskutiert, was in erster Linie auf einem Mangel an vergleichbaren und aussagekräftigen Daten beruht. Es gibt zum einen nur eine geringe Anzahl an Studien, welche meist nur ein kleines Patientenkollektiv aufgreifen,

zum anderen steht man vor der Herausforderung, verschiedene Tumorentitäten mit unterschiedlichen Eigenschaften vergleichen zu müssen. Dies erschwert das Erarbeiten aussagekräftiger Daten. In dieser Arbeit wird versucht, den prognostischen Verlauf von unterschiedlichen nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumorentitäten mit bestehenden Lebermetastasen zu vergleichen. Es werden prognostische Faktoren erarbeitet und bewertet, um eine Aussage über den Stellenwert von Leberresektionen bei Metastasen von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Primärtumoren zu erhalten.

Anhand aller Patienten, die im Zeitraum 01.03.2001 bis zum 31.12.2007 an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgrund von Lebermetastasen nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Ursprungs operiert wurden, soll in dieser Arbeit folgenden Fragestellungen zum prognostischen Verlauf nachgegangen werden:

Welche prognostischen Unterschiede gibt es in Hinblick auf die unterschiedlichen Primärtumorentitäten?

Können prä-, intra- oder postoperative Faktoren benannt werden, die für die Prognose von Bedeutung sind?

3 Patienten und Methodik

3.1 Auswahl der Patienten

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Grundlage die Daten von 101 Patienten darstellen, die im Zeitraum vom 01.03.2001 bis zum 31.12.2007 (Zeitraum von 82 Monaten) am Universitätsklinikum des Saarlandes an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie aufgrund einer Lebermetastase eines nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Primärtumors im Rahmen von insgesamt 116 Eingriffen an der Leber operiert wurden.

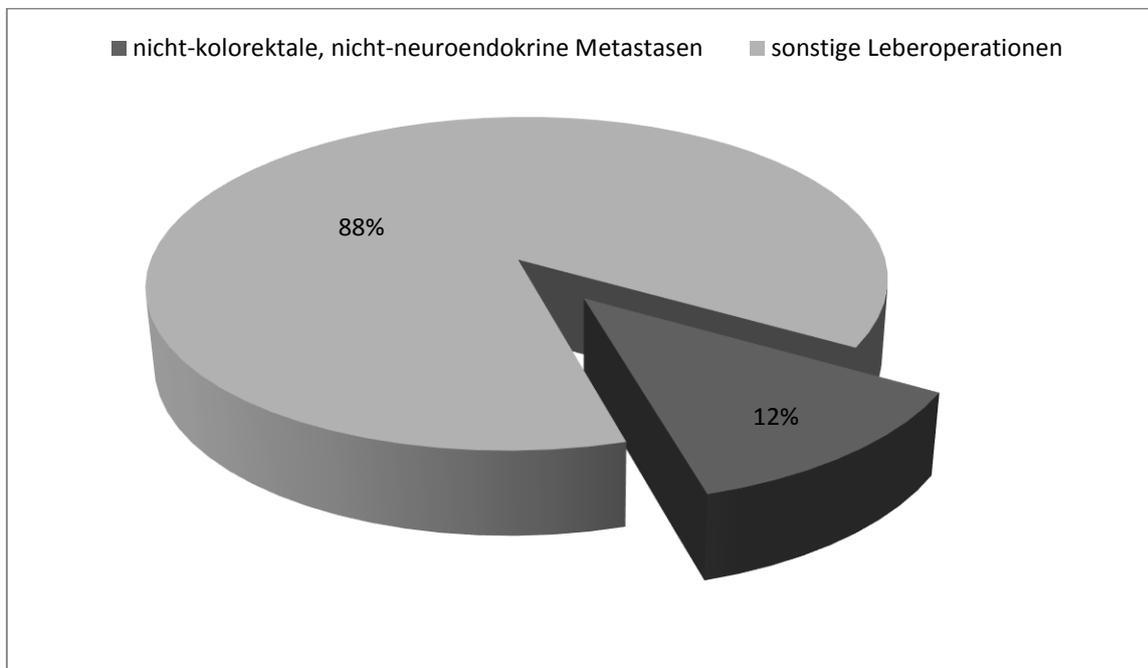


Abbildung 1: Aufteilung aller durchgeführten Leberoperationen im untersuchten Zeitraum. Einen Anteil von 12% stellen hierbei die Operationen aufgrund von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen dar.

Insgesamt fanden in diesem Zeitraum 953 operative Eingriffe an der Leber statt, die aufgrund unterschiedlicher Indikationen durchgeführt wurden:

- Diagnose eines primären malignen Lebertumors
- Leberverletzung als Traumafolge

- Indikation zur Operation bei gutartigen Leberveränderungen
- Therapie eines Gallenblasenkarzinoms
- Resektion von primär kolorektalen Lebermetastasen
- Resektion von neuroendokrinen Lebermetastasen
- Resektion von primär nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen

Um für die Studie von Relevanz zu sein, mussten folgende Bedingungen erfüllt sein:

- ✓ behandelt am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
- ✓ Operation im Zeitraum vom 01.03.2001 bis 31.12.2007
- ✓ vorhandene Lebermetastase, bzw. Lebermetastasen
- ✓ Primärtumor nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Ursprungs
- ✓ OP-Indikation stellte sich im Zusammenhang mit dem Tumorleiden (Patienten mit Zufallsbefund der Lebermetastasen bei der Primärtumoroperation wurden ebenfalls eingeschlossen)
- ✓ Auftreten der Lebermetastasen im Erwachsenenalter
- ✓ Malignität der Raumforderung in der Leber muss histologisch nachgewiesen sein

3.2 Datengewinnung

Die Daten wurden retrospektiv anhand der Krankenakte und dem klinikinternen Datensystem gewonnen. Von besonderer Relevanz waren hierbei die Anamnesebögen, Operationsprotokolle, Überwachungsbögen der Intensivstationen bzw. die Verlaufsbögen der Stationen, die Histologieberichte, die Laborergebnisse und die Berichte der durchgeführten bildgebenden Verfahren. Hieraus konnten die meisten Daten gewonnen werden, die den präoperativen Status, die operative Versorgung und den stationären postoperativen Verlauf betreffen.

3.2.1 Relevante Daten

Die Daten wurden anhand der folgenden Kriterien gesammelt:

- Stammdaten

- Informationen zum Primärtumor
- Präoperative Diagnostik
- Präoperative Therapie
- Risikofaktoren
- OP-Dokumentation
- Postoperativer Verlauf
- Histologischer Befund
- Labor
- Nachbeobachtung

Stammdaten: Hierzu zählen Geschlecht, Alter, Aufnahmezeitpunkt und Dauer des stationären Aufenthaltes.

Informationen zum Primärtumor: Hier wurde besonderes Augenmerk gelegt auf die Art des Tumors sowie die Lokalisation, das Tumorstadium, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Zeitpunkt der Therapie und die Art der erfolgten Therapie (Operation, systemische oder lokale Zusatztherapie, neoadjuvante oder adjuvante Therapie).

Präoperative Diagnostik: Eine große Rolle spielte zum einen der präoperative Zustand des Patienten (Größe/Gewicht, ASA-Klassifizierung, Karnofsky-Index), zum anderen die präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren und laborchemisch bestimmte Tumormarker. Auch wurde die Frage nach einem Lokalrezidiv des Primärtumors bzw. eventuell zusätzlich vorhandener Metastasen berücksichtigt.

Präoperative Therapie: Bei der präoperativen Therapie wurde unterschieden zwischen neoadjuvanter systemischer Therapie, Chemoembolisation und einer lokalen Ablation vor der Leberresektion.

Risikofaktoren: Zur Evaluation des operativen Risikos wurden die folgenden Nebendiagnosen erfasst: Adipositas, Alter > 70 Jahre, bestehende Leberzirrhose (Einteilung nach der Child-Pugh-Klassifikation), portale Hypertension, Pfortaderthrombose, Hepatitis A/B/C, Niereninsuffizienz, Steatosis hepatis, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz,

bestehende pAVK, Zustand nach TVT oder Embolie), neurologische Vorerkrankungen, COPD und die Einnahme von Cortison. Zudem wurden stattgehabte Voroperationen am Abdomen, speziell an der Leber dokumentiert.

OP-Dokumentation: Im Zusammenhang mit der Operation der Lebermetastasen standen Details zur Resektionsart (atypisch bzw. anatomisch, Anzahl der resezierten Segmente), zur Operationsdauer, zum intraoperativen Verlauf (ZVD vor der Resektion, Infusionsmenge während der Operation, ausgeschiedene Urinmenge, Bedarf an Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma, Thrombozytenkonzentrate), Blutverlust, Körpertemperatur des Patienten im Verlauf), Details der Vorgehensweise während der Operation (Verwendung von intraoperativem Ultraschall, Durchführung des Pringle-Manövers, SVC, SVL, durchgeführte Dissektionsart, Verwendung von Hämostyptika) und aufgetretene Komplikationen im Vordergrund.

Postoperativer Verlauf: Die Erfassung des postoperativen Verlaufs bezog sich auf die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung, die Dauer der Nachbeatmungszeit, die Dauer des gesamten postoperativen stationären Aufenthaltes, dem postoperativen Bedarf von Blutprodukten, Gerinnungsfaktoren, von einer Dialysebehandlung oder einer Thoraxdrainage. Zudem wurden alle postoperativ aufgetretenen Komplikationen (Blutung, Hämatom, Biliom, Gallefistel, Thrombose, Cholangitis, Leberabszess, Leberinsuffizienz, Multiorganversagen, Embolie, Pneumonie, kardiale Komplikationen, Tod), einschließlich der durchgeführten Revisionen erfasst.

Histologischer Befund: Es wurde mithilfe des Pathologie-Berichtes die Anzahl der entfernten Metastasen, mit jeweiliger Größe und Lokalisation dokumentiert. Außerdem wurde der Sicherheitsabstand einer jeden Metastase und somit die Residualtumor-Klassifikation erfasst, und ob die einzelnen Metastasen bereits präoperativ diagnostiziert wurden. Die Residualtumor-Klassifikation, auch R-Klassifikation unterteilt sich in vier Kategorien. R0 sagt hierbei aus, dass kein Residualtumor vorhanden ist, also dass die Resektatränder tumorfrei sind. R1 zeigt einen mikroskopischen und R2 einen makroskopischen Nachweis eines Residualtumors an. Kann der Verbleib von Tumorresten nicht beurteilt werden, wird dieses mit Rx angezeigt.

Labor: Mithilfe von präoperativen Vergleichswerten und der postoperativen Laborkontrollen im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde die postoperative Entwicklung der Elektrolyte, der Blutgerinnung, der Leberenzyme, des Blutbildes und der Entzündungswerte beobachtet.

Nachbeobachtung: Bezüglich der Nachbeobachtung wurde dokumentiert, welche bildgebenden Verfahren im Rahmen der Nachsorge zum Einsatz kamen und zu welchem Zeitpunkt und mit welchem Ergebnis sie durchgeführt wurden. Auf diese Weise ließ sich der Zeitpunkt eines Rezidivs bestimmen. Auch eine unter Umständen durchgeführte postoperative Therapie (systemisch oder lokal) wurde berücksichtigt.

Die wichtigsten Eckpunkte der Nachbeobachtung stellen folgende Informationen dar:

- Letztes Follow-Up-Datum
- Datum eines Rezidivs, falls vorhanden
- Sterbedatum bei verstorbenen Patienten
- Todesursache bei verstorbenen Patienten

Die Nachbeobachtung wurde bis einschließlich Januar 2009 dokumentiert.

3.2.2 Nachbeobachtung

Informationen, die eine längerfristige Nachbeobachtung betreffen, konnten bei einigen Patienten der Ambulanzakte entnommen werden, allerdings ließen viele der Patienten die Nachsorge bei Hausärzten und niedergelassenen Fachärzten durchführen, weswegen oft keine unmittelbaren Daten zur Verfügung standen.

| | |
|---|-----------------|
| Name: _____ | OP-Datum: _____ |
| Vorname: _____ | |
| Geburtsdatum: _____ | |
| Datum der letzten Vorstellung in Ihrer Praxis: __/__/____ | |
| Datum der letzten tumorbezogenen Untersuchung: __/__/____ | |
| Diagnostik: <input type="checkbox"/> Sono <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRT <input type="checkbox"/> PET | |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | |
| Befund: <input type="checkbox"/> Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> M hep <input type="checkbox"/> M pul <input type="checkbox"/> M oss <input type="checkbox"/> M per | |
| <input type="checkbox"/> anderer Befund: _____ | |
| _____ | |
| _____ | |
| Tumorprogress bekannt seit: _____ | |
| Therapien seit OP-Datum: _____ | |
| Verstorben am __/__/____ Todesursache: _____ | |
| Bemerkungen: _____ | |
| _____ | |
| _____ | |
| Karnofsky-Index: _____% | |

Abbildung 2: Fragebogen für Hausärzte, bzw. weiterbehandelnde Ärzte im Rahmen der Vervollständigung der Nachbeobachtung der Patienten

Viele der entsprechenden Hausärzte oder niedergelassenen Fachärzte zeigten sich jedoch sehr behilflich, die Lücken in den Daten bezüglich der Nachsorge zu vervollständigen. So konnten die bestehenden Daten mit den Informationen der weiterbehandelnden Ärzte ergänzt werden und die noch verbliebenen Lücken mit der Hilfe von zahlreichen Einwohnermeldeämtern so weit wie möglich vervollständigt werden. Insgesamt wurden in

die Nachbeobachtung 55 Haus- oder niedergelassene Fachärzte telefonisch und zum Teil schriftlich miteinbezogen und es wurden bei 18 Patienten Einwohnermeldeämter um Auskunft gebeten. Aufgrund der hohen Antwortbereitschaft konnte bei vielen Patienten eine möglichst lückenlose Nachbeobachtung dokumentiert werden.

Trotz aller Bemühungen konnte bei einigen Patienten kein Hausarzt oder weiterbehandelnder Arzt ausfindig gemacht werden, bzw. es konnte keine ausreichende Information zum derzeitigen Zustand der Patienten in Erfahrung gebracht werden.

Durch die Einwohnermeldeämter konnte beim Versuch, den Verbleib dieser Patienten zu erfahren, in einigen Fällen das Sterbedatum erfahren werden, in anderen Fällen das Überleben bestätigt werden.

Lediglich bei 2 Patienten (ein Patient amerikanischer Herkunft, ein Patient italienischer Herkunft, die beide wahrscheinlich in ihre Heimat zurückgekehrt sind) konnte der weitere Verbleib nicht ermittelt werden. Bei einem Patienten konnte das Sterbedatum lediglich auf 2 Monate eingegrenzt werden.

3.2.3 Mortalität und Morbidität

Die postoperative Mortalität und die Morbidität wurden auf den Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes beschränkt. Falls operative Revisionen nötig waren, wurden diese ebenfalls im Zeitraum des postoperativen Krankenhausaufenthaltes durchgeführt.

3.2.4 Definition: Patient versus Eingriff

In Hinblick auf die Patienten, die während des entsprechenden Zeitraumes wiederholt an der Leber operiert wurden, wurde so verfahren, dass jeder einzelne Eingriff für sich in der Auswertung berücksichtigt wurde, wenn nicht gesondert erwähnt.

3.3 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst im Datenbanksystem Microsoft Access gesammelt und im Weiteren im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel gespeichert und bearbeitet. Zur statistischen Analyse wurden die Daten in SPSS® (Superior Performance Software System) importiert.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie der Einfluss einzelner Risikofaktoren auf das Überleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode mit dem log-rank-Test betrachtet. Es wurde eine Signifikanz bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen, höhere Werte wurden als nicht signifikant gewertet.

Die Überlebenszeit, bzw. die Follow-Up-Zeit wurde von der jeweiligen Operation bis hin zum Todesdatum, bzw. zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung des Patienten berechnet.

Die Erstellung dieser Arbeit erfolgte mit Microsoft Word.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Während der Zeit vom 01.03.2001 bis zum 31.12.2007 erfolgten in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes insgesamt 116 Eingriffe bei 101 Patienten aufgrund einer metastatischen Raumforderung eines nicht-kolorektalen nicht-neuroendokrinen Primärtumors in der Leber. Von den 101 Patienten wurden im beobachteten Zeitraum 90 Patienten einmalig operiert. 11 Patienten unterzogen sich mehrmals einer Operation.

| Anzahl der Operationen im definierten Zeitraum | Anzahl und Prozentzahl der Patienten |
|--|--------------------------------------|
| 1x | 90 (89,11%) |
| 2x | 8 (7,92%) |
| 3x | 2 (1,98%) |
| 4x | 1 (0,99%) |
| Gesamt | 101 (100%) |

Tabelle 1: Überblick über die Anzahl der Operationen pro Patient

Die 116 Eingriffe lassen sich in insgesamt 17 Entitäten unterteilen.

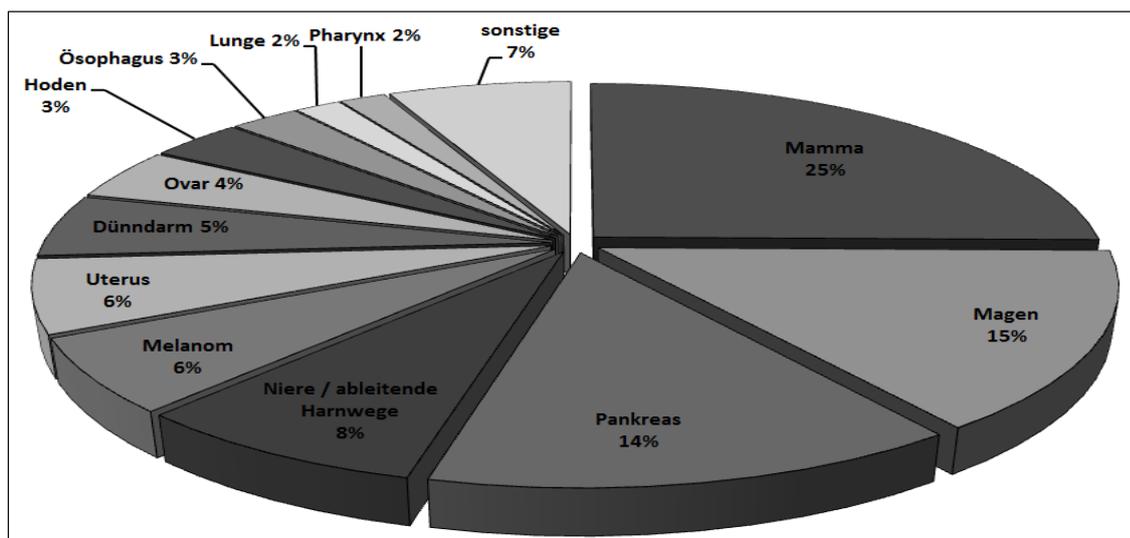


Abbildung 3: Verteilung der Primärtumorentitäten anhand aller 116 Eingriffe

Am häufigsten operiert wurden Metastasen von Mammakarzinomen (29 Eingriffe), gefolgt von Metastasen von Magenkarzinomen (17 Eingriffe), von Pankreaskarzinomen (16 Eingriffe) und Nierenzellkarzinomen (8 Eingriffe). Weiterhin wurden 7 Eingriffe aufgrund von Metastasen von Malignen Melanomen (5 kutan, 2 uveal), 7 Eingriffe aufgrund von Endometriumkarzinomen als Primärtumor durchgeführt und 6 Eingriffe waren durch ein Dünndarmkarzinom bedingt. Bei 5 Eingriffen war ein Ovarialkarzinom der Primarius. Bei 4 Operationen handelte es sich um ein CUP-Syndrom. Als seltener auftretende Primärtumore sind zu nennen: Hodentumoren, Ösophaguskarzinome, Lungenkarzinome, Pharynxkarzinome und lediglich ein Eingriff mit dem Primarius der ableitenden Harnwege, der Schilddrüse, der Nebenniere und der Parotis.

Von den 101 Patienten waren insgesamt 57 Patienten weiblich und 44 Patienten männlich. Das mittlere Alter betrug 58,58 Jahre, mit einem medianen Alter von 60 Jahren (bei mehrmaligen Operationen wurde jeweils das Alter beim ersten Eingriff gewertet).

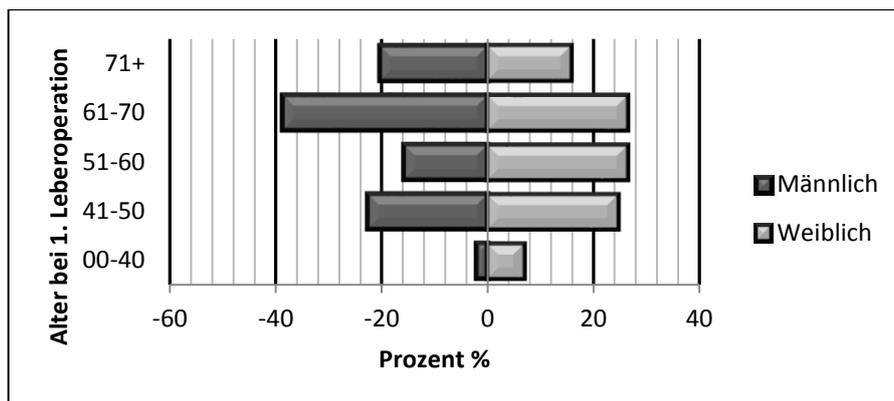


Tabelle 2: Detaillierte geschlechtsspezifische Altersverteilung aller 101 Patienten (bei der ersten Leberoperation im Beobachtungszeitraum)

| Geschlecht | Häufigkeit | Medianes Alter | Range |
|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| Weiblich | 57 (56,44%) | 56 Jahre | 32-77 Jahre |
| Männlich | 44 (43,56%) | 64,5 Jahre | 38-77 Jahre |
| Gesamt | 101 (100%) | 60 Jahre | 32-77 Jahre |

Tabelle 3: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt von 101 Patienten

Bei einem Großteil der 101 Patienten bestanden zum Zeitpunkt der metastasenbezogenen Leberoperation Risikofaktoren. Am häufigsten wurden Risikofaktoren im kardiovaskulären Bereich dokumentiert. Aber auch ein Alter über 70 Jahre wurde als möglicher Risikofaktor gewertet. Im Weiteren findet sich einen Überblick über die dokumentierten Risikofaktoren, die zum Zeitpunkt der Leberoperation bestanden.

| Risikofaktor | n=betroffene Patienten | | Details | n=betroffene Patienten |
|--|------------------------|-------|-----------------------------|------------------------|
| Adipositas | 22 | | | |
| Alter > 70 Jahre | 20 | | | |
| Diabetes mellitus | 13 | | | |
| Niereninsuffizienz | 10 | davon | dialysepflichtig | 1 |
| KHK | 10 | davon | Zustand nach Myokardinfarkt | 6 |
| Herzinsuffizienz | 15 | davon | NYHA I | 9 |
| | | | NYHA II | 6 |
| pAVK | 4 | | | |
| Zustand nach TVT | 3 | | | |
| Neurologische Vorerkrankungen | 10 | davon | Z.n. Insult | 4 |
| | | | PNP | 2 |
| | | | Postzosterische Neuralgie | 1 |
| | | | Diabetische Neuropathie | 1 |
| | | | Enzephalitis disseminata | 1 |
| | | | Z.n. Borreliose | 1 |
| COPD | 9 | | | |
| Bereits aufgetretene Metastasen | 27 | | | |
| Zweitumor in der Vorgeschichte | 8 | davon | Mammakarzinom | 2 |
| | | | Ovarialkarzinom | 2 |
| | | | Sigmakarzinom | 1 |
| | | | Urothelkarzinom | 1 |
| | | | Endometriumkarzinom | 1 |
| | | | Hypophysenadenom | 1 |

Tabelle 4: Verteilung bestehender Risikofaktoren bei 101 Patienten

Die erfassten leberbezogenen Risikofaktoren werden in der folgenden Tabelle gesondert aufgeführt. Weitere leberspezifische Risikofaktoren konnten nicht evaluiert werden.

| Leberbezogener Risikofaktor | n=betroffene Patienten | Details |
|-----------------------------|------------------------|-------------|
| Steatosis Hepatis | 19 | |
| Leberzirrhose | 3 | |
| Portale Hypertension | 1 | |
| Hepatitis | 1 | Hepatitis B |

Tabelle 5: Verteilung der leberbezogenen Risikofaktoren bei 101 Patienten

Eine Vielzahl der 101 Patienten hatte vor der leberbezogenen Metastasenoperation (bei mehrmaligen Operationen im Beobachtungszeitraum wurde der Zeitpunkt der ersten Operation angegeben) bereits eine oder mehrere abdominelle Voroperationen. Bei lediglich 23 Patienten war die Leberoperation im Beobachtungszeitraum der erste abdominelle Eingriff. Auf die restlichen 78 Patienten verteilen sich insgesamt 129 abdominelle Voroperationen.

| Abdominelle Voroperationen | Anzahl der Patienten | In Prozent |
|----------------------------|----------------------|-------------|
| Keine | 23 | 22,77% |
| 1x | 47 | 46,54% |
| 2x | 18 | 17,82% |
| 3x | 8 | 7,92% |
| 4x | 3 | 2,97% |
| 5x | 2 | 1,98% |
| | 101 | 100% |

Tabelle 6: Überblick über die Anzahl der abdominellen Voroperationen bei 101 Patienten

Während dieser 129 Eingriffe wurde eine Vielzahl an operativen Maßnahmen durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind die häufigsten durchgeführten Eingriffe aufgeführt. Da innerhalb einer Operation zum Teil mehrere dieser operativen Maßnahmen kombiniert wurden, ist die Summe der Maßnahmen größer als die Anzahl der Voroperationen.

| Durchgeführte Operation | Anzahl der Patienten |
|--------------------------------------|----------------------|
| Appendektomie | 37 |
| Hysterektomie und/oder Adnexektomie | 21 |
| Nephrektomie und/oder Adrenalektomie | 16 |
| Cholezystektomie | 14 |
| Darmresektion | 12 |
| Magen(teil)resektion | 11 |
| Pankreasteilresektion | 5 |
| Leberresektion | 4 |
| Ösophagusresektion | 3 |
| Whipple-Operation | 2 |
| Sectio caesarea | 2 |
| Splenektomie | 2 |
| Adhäsiolyse bei Ileus | 2 |
| Wertheim-Meigs-OP | 2 |
| Sonstige | 7 |

Tabelle 7: Überblick über die abdominalen Voroperationen

Bei 3 Patienten erfolgte bereits vor dem Beobachtungszeitraum eine metastasenbezogene Leberresektion. Bei einem Patienten wurde eine Segmentresektion vorgenommen, ein anderer erhielt eine Bisegmentektomie. Der dritte Patient wurde bereits zweimal an der Leber operiert. Bei der ersten Operation erfolgten atypische Resektionen, bei der zweiten Operation zusätzlich noch die Kryotherapie von vier Metastasen.

Aufgrund der starken Variabilität des BMIs und des ASA-Scores im beobachteten Zeitraum, insbesondere in Hinblick auf das Bestehen einer fortgeschrittenen Krebserkrankung der 101 Patienten, werden diese beiden Parameter eingriffsbezogen (n=116) ausgewertet.

Der mittlere BMI aller Patienten bei allen Eingriffen betrug 25,40 mit einem medianen BMI von 25. Der niedrigste BMI war 16, der höchste 39. Im Geschlechtervergleich zeigte sich nahezu ein vergleichbares Ergebnis. Der mittlere BMI bei den Frauen betrug 25,37 mit einem

medianen BMI von 25, während die Männer einen mittleren BMI von 25,43 und einen medianen BMI von 24 zeigten.

| | BMI | insgesamt | Männer | Frauen |
|--------------------------|---------------|------------|-----------|-----------|
| Untergewicht | < 18,50 | 3 | 1 | 2 |
| Normalgewicht | 18,50 – 25 | 54 | 25 | 29 |
| Präadipositas | 25 – 30 | 36 | 15 | 21 |
| Adipositas Grad 1 | 30 – 35 | 15 | 5 | 10 |
| Adipositas Grad 2 | 35- 40 | 8 | 5 | 3 |
| Adipositas Grad 3 | > 40 | 0 | 0 | 0 |
| | Gesamt | 116 | 51 | 65 |

Tabelle 8: Geschlechterspezifische Gewichtsverteilung bei 116 Eingriffen

Der ASA-Score (ASA=American Society of Anesthesiologists) ist eine Einteilung, mithilfe derer Patienten in verschiedene Gruppen, anhand des körperlichen Zustandes und bestehender systemischer Erkrankungen eingeteilt werden. Innerhalb der für diese Studie relevanten Patientengruppe lag der mittlere ASA-Score bei 2,27 und es kam lediglich zu den Einteilungen in ASA 1 bis ASA 3.

| | Insgesamt | Männer | Frauen |
|---------------|-------------------|------------------|------------------|
| ASA 1 | 9 (7,76%) | 3 (5,88%) | 6 (9,23%) |
| ASA 2 | 67 (57,76%) | 29 (56,86%) | 38 (58,46%) |
| ASA 3 | 40 (34,48%) | 19 (37,26%) | 21 (32,31%) |
| ASA 4 | - | - | - |
| ASA 5 | - | - | - |
| Gesamt | 116 (100%) | 51 (100%) | 65 (100%) |

Tabelle 9: Geschlechterspezifische Einteilung der Patienten anhand des ASA-Scores (n=116)

4.2 Daten zum Primärtumor

4.2.1 Unterscheidung der Patienten bzgl. der verschiedenen Primärtumore

In Hinblick auf die Lokalisation und die Art der Primärtumoren zeigte sich bei den 101 Patienten ein sehr buntes Bild. Insgesamt können 17 verschiedene Tumorentitäten unterschieden werden, wobei das Mammakarzinom fast ein Viertel aller Primärtumore ausmacht.

Die folgende Tabelle zeigt eine Darstellung aller Tumorentitäten, die in den ausgewerteten Daten als Primärtumore auftraten.

| Entität | Anzahl der Patienten | Prozent |
|-------------------------|----------------------|-------------|
| Brust | 24 | 23,77% |
| Magen | 14 | 13,86% |
| Pankreas | 13 | 12,87% |
| Niere | 7 | 6,93% |
| Melanom | 7 | 6,93% |
| Uterus | 6 | 5,94% |
| Dünndarm | 6 | 5,94% |
| Ovar | 5 | 4,95% |
| Hoden | 4 | 3,96% |
| CUP | 4 | 3,96% |
| Ösophagus | 2 | 1,98% |
| Lunge | 2 | 1,98% |
| Pharynx | 2 | 1,98% |
| Schilddrüse | 1 | 0,99% |
| Harnleiter/Nierenbecken | 1 | 0,99% |
| Liposarkom | 1 | 0,99% |
| Gl. Parotis | 1 | 0,99% |
| Nebenniere | 1 | 0,99% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 10: Detail-Darstellung der Primärtumor-Entitäten

Um einen besseren Überblick über die Entitäten zu erhalten, erfolgte zudem die Einteilung der Primärtumore in Großgruppen.

| Entitäten | Patienten Anzahl | Patienten Prozent |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| Gynäkologische Tumore | 35 | 34,65% |
| Gastrointestinale Tumore | 35 | 34,65% |
| Urologische Tumore | 13 | 12,88% |
| Malignes Melanom | 7 | 6,93% |
| Sonstige | 11 | 10,89% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 11: Darstellung der Tumor-Entitäten nach Gruppen

4.2.2 Zeitpunkt der Primärtumoroperation

Eine operative Entfernung des Primärtumors fand in allen Fällen statt, bei denen die Lokalisation bekannt war. Da bei 4 Patienten kein Primärtumor ermittelt werden konnte, erfolgte bei lediglich 97 Patienten eine Operation. Die erste Operation wurde hierbei bereits 1979 durchgeführt.

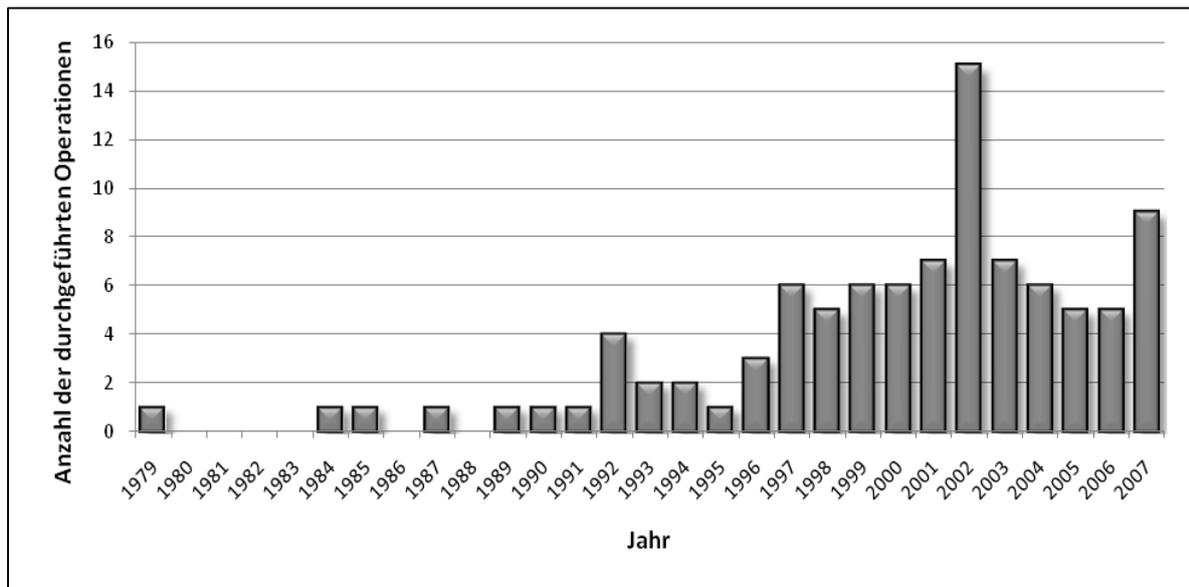


Tabelle 12: Aufstellung der Primärtumor-Operationen nach dem Zeitpunkt der Durchführung n=97

4.2.3 Alter der Patienten bei der Erstdiagnose des Primärtumors

Die Heterogenität innerhalb der Entitäten des Primärtumors spiegelt sich auch in der Altersverteilung bei Erstdiagnose der einzelnen Tumorentitäten wieder.

Die folgende Tabelle zeigt eine detaillierte Darstellung über die Altersverteilung der Primärtumore jeweils mit einer Unterteilung nach Geschlecht.

| Tumorentität | Anzahl Patienten | Mittleres Alter Patienten | Anzahl Männer | Mittleres Alter Männer | Anzahl Frauen | Mittleres Alter Frauen |
|-------------------------|------------------|---------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|
| Hoden | 4 | 39,5 | 4 | 39,5 | - | - |
| Schilddrüse | 1 | 41 | - | - | 1 | 41 |
| Brust | 24 | 48,37 | - | - | 24 | 48,37 |
| Melanom | 7 | 50,29 | 3 | 63,33 | 4 | 40,5 |
| Ösophagus | 2 | 52,5 | 2 | 52,5 | - | - |
| Ovar | 5 | 55,8 | - | - | 5 | 55,8 |
| Niere | 7 | 55,86 | 6 | 57,17 | 1 | 48 |
| Lunge | 2 | 56 | 2 | 56 | - | - |
| Liposarkom | 1 | 56 | - | - | 1 | 56 |
| Dünndarm | 6 | 57,83 | 5 | 57,5 | 1 | 58 |
| Pankreas | 13 | 58,23 | 6 | 54,17 | 7 | 61,71 |
| Magen | 14 | 60,14 | 11 | 62 | 3 | 53,33 |
| Uterus | 6 | 60,17 | - | - | 6 | 60,17 |
| CUP | 4 | 62 | 2 | 70,5 | 2 | 53,5 |
| Gl. Parotis | 1 | 63 | 1 | 63 | - | - |
| Nebenniere | 1 | 63 | - | - | 1 | 63 |
| Pharynx | 2 | 68,5 | 2 | 68,5 | - | - |
| Harnleiter/Nierenbecken | 1 | 76 | - | - | 1 | 76 |
| Gesamt | 101 | 54,94 | 44 | 57,84 | 57 | 52,7 |

Tabelle 13: Aufstellung des Alters (in Jahren) der Patienten bei Auftreten des Primärtumors

Das mittlere Alter variierte von 39,5 Jahren bei Hodentumoren bis zu 76 Jahren bei einem Nierenbeckenkarzinom. Die größte geschlechtsspezifische Differenz findet sich bei Malignen Melanomen, mit einer mittleren Altersdifferenz von 22,83 Jahren zum Nachteil der Frauen.

4.2.4 Verteilung der Primärtumorstadien: TNM-Klassifikation und Grading

Innerhalb der verschiedenen Klassifikationen zur Einteilung der Primärtumore wurden die TNM-Klassifikation, die Angabe der Differenzierung des Tumorgewebes, dem Grading, sowie die Angabe der Radikalität der Primärtumoroperation berücksichtigt. Da viele der Operationen bereits Jahre zurückliegen und oft in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt wurden, ließen sich bei etwa einem Viertel der Patienten keine näheren Informationen zum Primärtumor und der erfolgten Operation zusammentragen. In Hinblick auf die Radikalität konnte sogar in 71% keine Aussage mehr getroffen werden.

| Ausdehnung | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|---------------|------------------|-------------------|
| T1 | 21 | 20,80% |
| T2 | 28 | 27,72% |
| T3 | 23 | 22,77% |
| T4 | 6 | 5,94% |
| Tx | 23 | 22,77% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 14: Aufteilung der Primärtumorstadien nach T-Stadium

| Lymphknotenstatus | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|-------------------|------------------|-------------------|
| N0 | 27 | 26,73% |
| N1 | 34 | 33,67% |
| N2 | 7 | 6,93% |
| N3 | 4 | 3,96% |
| Nx | 29 | 28,71% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 15: Aufteilung der Primärtumorstadien nach N-Stadium

| Fernmetastasierung | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|--------------------|------------------|-------------------|
| M0 | 42 | 41,58% |
| M1 | 35 | 34,66% |
| Mx | 24 | 23,76% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 16: Aufteilung der Primärtumorstadien nach M-Stadium

| Grading | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|---------------|------------------|-------------------|
| G 1 | 4 | 3,96% |
| G 1-2 | 3 | 2,97% |
| G 2 | 24 | 23,76% |
| G 2-3 | 5 | 4,95% |
| G 3 | 29 | 28,71% |
| G 4 | 2 | 1,98% |
| G x | 34 | 33,67% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 17: Aufteilung der Primärtumorstadien nach Grading

| Radikalität | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|---------------|------------------|-------------------|
| R 0 | 24 | 23,76% |
| R 1 | 3 | 2,97% |
| R 2 | 2 | 1,98% |
| R x | 72 | 71,29% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 18: Aufstellung in Hinblick auf die Radikalität der Primärtumor-OP

4.2.5 Multimodale Therapie des Primärtumors

In 48 Fällen erfolgte zusätzlich zur Operation eine systemische Therapie und in 22 Fällen erfolgte eine lokale Bestrahlungstherapie des Primärtumors. Die am häufigsten durchgeführte Zusatztherapie im Zusammenhang mit dem Primärtumor war eine adjuvante Chemotherapie bei 37 Patienten.

| Chemotherapie | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| Nur adjuvant | 37 | 36,63% |
| Nur neoadjuvant | 7 | 6,93% |
| Adjuvant und neoadjuvant | 3 | 2,97% |
| Keine zeitliche Zuordnung möglich | 1 | 0,99% |
| Keine Therapie | 51 | 50,50% |
| Unbekannt | 2 | 1,98% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 19: Systemische Therapie im Rahmen der Primärtumor-OP

Eine deutlich geringere Anzahl der Patienten (21,78%) erhielt eine lokale Zusatztherapie.

| Lokale Radiatio | Anzahl Patienten | Prozent Patienten |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| Nur adjuvant | 17 | 16,83% |
| Nur neoadjuvant | 3 | 2,97% |
| Adjuvant und neoadjuvant | - | - |
| Keine zeitliche Zuordnung möglich | 2 | 1,98% |
| Keine Therapie | 78 | 77,23% |
| Unbekannt | 1 | 0,99% |
| Gesamt | 101 | 100% |

Tabelle 20: Lokale Zusatztherapie im Rahmen der Primärtumor-OP

4.3 Charakteristika der Lebermetastasen

4.3.1 Metachron versus synchron

Das Auftreten der Metastasen lässt sich in synchron (Metastasenentdeckung erfolgt zeitgleich mit der Erstdiagnose des Primärtumors, bzw. im Rahmen des Stagings) und metachron (Metastase tritt erst im zeitlichen Verlauf der Tumorerkrankung auf) unterscheiden. Die Metastasen der 116 durchgeführten Eingriffe traten in 28 Fällen synchron und in 84 Fällen metachron auf.

| Auftreten der Metastase | Anzahl der Patienten | Prozent |
|-------------------------|----------------------|-------------|
| Synchron | 28 | 24,14% |
| Metachron | 84 | 72,41% |
| Unbekannter Primarius | 4 | 3,45% |
| Gesamt | 116 | 100% |

Tabelle 21: Auftreten der Lebermetastasen unterteilt nach synchron und metachron n=116

Innerhalb der Gruppe mit metachronem Auftreten ist die Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und des Auftretens der Metastase von entscheidender Bedeutung. Hier zeigte sich eine enorme Variabilität. Das mittlere Intervall betrug 60,7 Monate bei einem medianen Intervall von 41 Monaten. Bei zwei Patienten betrug die Zeit zwischen Operation des Primärtumors und Auftreten der Metastasen sogar mehr als 20 Jahre. Das längste Intervall

von 316 Monaten zeigte ein Patient mit Hodenteratom, gefolgt von einem Patienten mit einem Aderhautmelanom und einem Intervall von 253 Monaten.

| Zeit zwischen der Primärtumoroperation und Erstdiagnose der Metastasen | Anzahl der Patienten | Prozent |
|--|----------------------|-------------|
| Unter 6 Monate | 6 | 7,14% |
| 6 Monate – 1 Jahr | 9 | 10,72% |
| 1 Jahr – 3 Jahre | 22 | 26,19% |
| 3 Jahre – 6 Jahre | 20 | 23,81% |
| 6 Jahre – 10 Jahre | 15 | 17,86% |
| 10 Jahre – 15 Jahre | 8 | 9,52% |
| Über 15 Jahre | 4 | 4,76% |
| Gesamt | 84 | 100% |

Tabelle 22: Auftreten der metachronen Lebermetastasen im zeitlichen Verlauf

Bei insgesamt 16 Patienten erfolgte im Beobachtungszeitraum sowohl die Operation des Primärtumors als auch die Leberresektion während des gleichen Eingriffes. Zum einen erklärt sich das aus geplanter simultaner Entfernung sowohl des Primarius als auch der Lebermetastasen, zum anderen wurden manche Metastasen erst im Rahmen der Primarius-Operation entdeckt. Bei 7 Patienten erfolgte eine Resektion der Lebermetastasen, bei 9 Patienten wurde lediglich eine Biopsie entnommen.

4.3.2 Bildgebende Verfahren vor der Lebermetastasenoperation

Bei der Diagnostik der Lebermetastasen spielen diverse bildgebende Verfahren eine große Rolle. Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine Übersicht über alle durchgeführten Untersuchungen im Rahmen der Entdeckung und im Rahmen des Stagings nach Entdeckung der Lebermetastase, einschließlich einer genauen Darstellung der Verfahren, die zur Diagnose der Lebermetastasen geführt haben.

Bei insgesamt 282 durchgeführten Untersuchungen fanden vor jedem Eingriff im Mittel 2,43 Untersuchungen statt. Zu den häufigsten Untersuchungen zählt neben den bildgebenden Verfahren wie Computertomographie, Sonographie und Kernspinuntersuchung auch die invasive Leberbiopsie.

| Untersuchung | Durchgeführt | Nicht durchgeführt |
|---------------|--------------|--------------------|
| CT | 93 | 23 |
| Ultraschall | 74 | 42 |
| MRT | 63 | 53 |
| Leber-Biopsie | 26 | 90 |
| PET | 13 | 103 |
| ERCP | 11 | 105 |
| Szintigraphie | 1 | 115 |
| Angio-CT | 1 | 115 |

Tabelle 23: Präoperativ durchgeführte Untersuchungen zur genaueren Diagnostik

Während 9 Lebermetastasen erst während der Primarius-Operation entdeckt wurden und es bei 19 Metastasen retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar ist, im Rahmen welcher Untersuchung sie erstdiagnostiziert wurden, lässt sich bei 88 Patienten eindeutig die zur Entdeckung führende Untersuchung benennen und die Erfolgsquote der jeweiligen Untersuchung berechnen.

| Untersuchung | Entdeckung der Metastase | Prozent |
|---------------|--------------------------|-------------|
| CT | 43 | 37,07% |
| Ultraschall | 23 | 19,83% |
| MRT | 20 | 17,24% |
| unbekannt | 19 | 16,38% |
| OP | 9 | 7,76% |
| Szintigraphie | 1 | 0,86% |
| PET | 1 | 0,86% |
| Gesamt | 116 | 100% |

Tabelle 24: Durchgeführte Untersuchungen, die zur Diagnose der Lebermetastasen führten

In Hinblick auf den Erfolg der bildgebenden Verfahren bezüglich der Entdeckung der Lebermetastasen zeigt sich ein ganz unterschiedliches Bild. Trotz der häufigen Durchführung der Ultraschalluntersuchungen bleibt die Erfolgsquote weit hinter der der Computertomographie.

| Untersuchung | Durchgeführt | Zur Entdeckung geführt | Erfolgsquote |
|---------------|--------------|---------------------------|---------------|
| CT | 93 | 43 | 46,24% |
| Ultraschall | 74 | 23 | 31,08% |
| MRT | 63 | 20 | 36,51% |
| PET | 13 | 1 | 7,69% |
| ERCP | 11 | 0 | 0% |
| Szintigraphie | 1 | 1 | 100% |
| Angio-CT | 1 | 0 | 0% |
| Gesamt | 282 | 88 | 31,21% |

Tabelle 25: Darstellung der durchgeführten Untersuchungen in Hinblick auf die Erfolgsquote

4.3.3 Vorgehen bei bestehendem Verdacht auf ein Lokalrezidiv

In 4 Fällen wurde gleichzeitig zu der Diagnose der Lebermetastase der Verdacht auf ein Lokalrezidiv geäußert. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die daraus folgende zusätzliche Behandlung.

| Lokalrezidiv | Weiteres Vorgehen |
|----------------------|--|
| Pharynx-Karzinom | Nach der Leberresektion Verlegung in die HNO-Abteilung zur weiteren Therapie |
| Nebennieren-Karzinom | Wurde im Rahmen der Metastasen-Operation reseziert |
| Pankreastumor | Wurde im Rahmen der Metastasen-Operation reseziert |
| Nierenzell-Karzinom | Wurde im Rahmen der Metastasen-Operation reseziert |

Tabelle 26: Überblick der Patienten mit bestehendem Lokalrezidiv n=4

4.3.4 Präoperativ bestimmte Tumormarker

Zur genaueren präoperativen Diagnostik wurden bei fast allen Patienten zusätzlich zu den bildgebenden Verfahren die entsprechenden Tumormarker bestimmt.

| Tumormarker | bestimmt | Median | Range | Ergebnis | Anzahl |
|-------------|----------|--------|----------|----------------------|--------|
| CEA | 60 | 4 | 1 - 495 | Normwertig < 3 µg/l | 26 |
| | | | | Erhöht > 3 µg/l | 34 |
| CA 19-9 | 44 | 31 | 1 - 4787 | Normwertig < 37 kU/l | 26 |
| | | | | Erhöht > 37 kU/l | 18 |
| CA 15-3 | 24 | 26 | 10 - 350 | Normwertig < 31 kU/l | 13 |
| | | | | Erhöht > 31 kU/l | 11 |
| AFP | 17 | 4 | 1 - 1899 | Normwertig < 15 µg/l | 15 |
| | | | | Erhöht > 15 µg/l | 2 |
| CA 125 | 14 | 39,5 | 9 - 331 | Normwertig < 35 kU/l | 7 |
| | | | | Erhöht > 35 kU/l | 7 |

Tabelle 27: Überblick über die häufigsten präoperativen Bestimmungen von Tumormarkern

Weitere Tumormarker, die in weniger als 5 Fällen bestimmt wurden, sind Chromogranin A (n=4), β -HCG (n=2), CA 72-4 (n=3), und in jeweils 1 Fall die Tumormarker CYFRA 21-1, NSE, TPA und β 2-Mikroglobulin. Aufgrund der geringen Anzahl der Bestimmungen und der daraus folgenden geringen Aussagekraft, wurde auf eine detaillierte Darstellung dieser Tumormarker verzichtet.

4.3.5 Multimodale Therapie der Lebermetastasen

In 52 Fällen wurde eine systemische Therapie im Zusammenhang mit dem Auftreten der Lebermetastasen durchgeführt. In 24 Fällen erfolgte diese Therapie neoadjuvant und in 40 Fällen adjuvant.

| Systemische Therapie | Anzahl Patienten | Prozent |
|------------------------|------------------|-------------|
| Keine | 64 | 55,18% |
| Neoadjuvant | 12 | 10,34% |
| Adjuvant | 28 | 24,14% |
| Neoadjuvant & adjuvant | 12 | 10,34% |
| Gesamt | 116 | 100% |

Tabelle 28: Systemische Therapie der Lebermetastasen bei n=116

4.4 Ergebnisse in Zusammenhang mit der Operation

4.4.1 Aufteilung der Operationen nach Zeitpunkt der Durchführung

Während der Zeit vom 01.03.2001 bis zum 31.12.2007 erfolgten 116 Leberoperationen aufgrund von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zeitliche Verteilung der Operationen. Die meisten Operationen fanden mit jeweils 18 in den Jahren 2003, 2004 und 2006 statt, wohingegen die wenigsten im Jahr 2002 durchgeführt wurden (14 Operationen). Insgesamt zeigt sich jedoch ein relativ ausgeglichenes Bild, ohne große Veränderungstendenz.

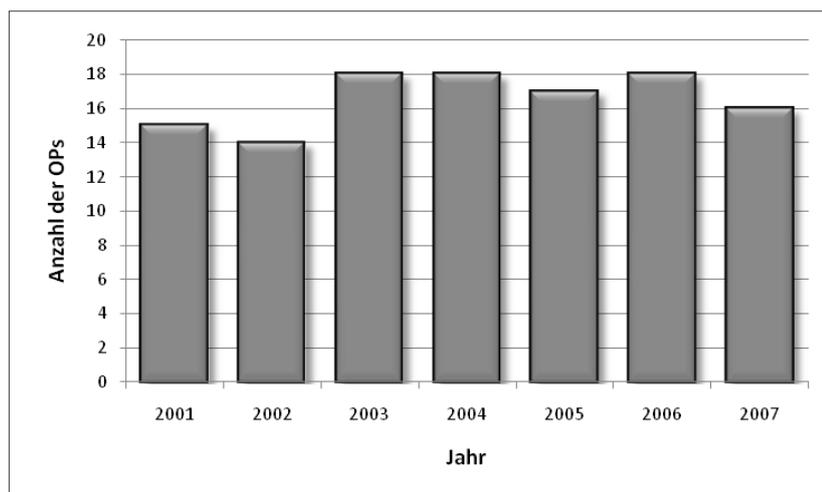


Tabelle 29: Verteilung der 116 Operationen im Verlauf des Beobachtungszeitraums

4.4.2 Operationsverfahren bei den Lebermetastasen

Im Zusammenhang mit der Operation der Lebermetastasen wurden unterschiedliche Verfahren verwendet. Bei insgesamt 34 Patienten ließ der intraoperative Zustand keine Resektion zu, hier erfolgte lediglich die Exploration mit ggf. einer Probenentnahme. In 81 Fällen konnte eine Resektion durchgeführt werden und in einem Fall erfolgte die Behandlung ausschließlich mithilfe der lokalen Ablation.

| Operationsart | Anzahl | Prozent |
|------------------------------|------------|-------------|
| Nur Exploration | 5 | 4,31% |
| Nur Biopsie | 29 | 25,00% |
| Nur atypische Resektion | 37 | 31,90% |
| Nur anatomische Resektion | 35 | 30,17% |
| Gemischt atypisch/anatomisch | 9 | 7,76% |
| Nur Kryotherapie | 1 | 0,86% |
| Gesamt | 116 | 100% |

Tabelle 30: Aufteilung aller 116 Resektionen nach Art der Resektion

Bei 44 Eingriffen erfolgte eine anatomische Resektion (in wenigen Fällen in Kombination mit einer atypischen Resektion oder einer lokalen Ablation), hierbei wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine Bisegmentektomie durchgeführt, gefolgt von einer Segmentektomie. Insgesamt wurden 103 Segmente entfernt. Das entspricht einem mittleren Wert von 2,34 Segmenten pro Eingriff.

| Anatomische Resektionen | Anzahl | Prozent |
|-------------------------|-----------|-------------|
| 1 Segment | 9 | 20,46% |
| 2 Segmente | 22 | 50,00% |
| 3 Segmente | 5 | 11,36% |
| 4 Segmente | 5 | 11,36% |
| 5 Segmente | 3 | 6,82% |
| Gesamt | 44 | 100% |

Tabelle 31: Aufteilung der 44 anatomischen Resektionen nach Anzahl der resezierten Segmente

Bei den ausgedehnteren Eingriffen erfolgte in 4 Fällen eine Hemihepatektomie rechts und in 1 Fall eine Hemihepatektomie links. In jeweils 2 Fällen wurden diese zusätzlich erweitert.

| OP-Verfahren | Anzahl | Prozent aller Operationen (n=116) | Prozent aller anatomischer Resektionen (n=44) |
|------------------------------------|----------|-----------------------------------|---|
| Hemihepatektomie rechts | 4 | 3,45% | 9,09% |
| Erweiterte Hemihepatektomie rechts | 2 | 1,72% | 4,55% |
| Hemihepatektomie links | 1 | 0,87% | 2,27% |
| Erweiterte Hemihepatektomie links | 2 | 1,72% | 4,55% |
| Gesamt | 9 | 7,76% | 20,46% |

Tabelle 32: Detaillierte Darstellung der ausgedehnten Leberresektionen

Während der 46 Eingriffe, bei denen die Lebermetastasen mithilfe einer atypischen Resektion behandelt wurden, erfolgte im Mittel die Entnahme von 1,54 Resektaten. Lediglich einmal wurden mehr als 3 Resektate entnommen.

| Atypische Resektionen | Anzahl | Prozent |
|-----------------------|-----------|-------------|
| 1 Resektat | 28 | 60,87% |
| 2 Resektate | 13 | 28,26% |
| 3 Resektate | 4 | 8,70% |
| 4 Resektate | - | - |
| 5 Resektate | 1 | 2,17% |
| Gesamt | 46 | 100% |

Tabelle 33: Aufteilung der 46 atypischen Resektionen nach Anzahl der Resektate

4.4.3 Einsatz von lokaler Ablation

Bei insgesamt 9 Eingriffen wurde das Verfahren der lokalen Ablation verwendet. Hierbei wurde 7mal die Kryodestruktion und 2mal die Radiofrequenzablation durchgeführt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die durchgeführten Operationen mit lokaler Ablation.

| Patient | Primarius | Anatomische Resektion | Atypische Resektion | Lokale Ablation |
|-----------|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| 53 J., w. | Mammakarzinom | - | 5 Resektate | Kryodestruktion |
| 77 J., m. | CUP-Syndrom | Bisegmentektomie | 3 Resektate | Kryodestruktion |
| 67 J., m. | Hodenteratom | - | 3 Resektate | RFA |
| 52 J., w. | Mammakarzinom | - | 1 Resektat | Kryodestruktion |
| 77 J., w. | Urothelkarzinom | Bisegmentektomie | - | Kryodestruktion |
| 67 J., m. | Malignes Melanom | Bisegmentektomie | - | RFA |
| 56 J., m. | Malignes Melanom | Bisegmentektomie | - | Kryodestruktion |
| 44 J., w. | Mammakarzinom | Segmentektomie | - | Kryodestruktion |
| 52 J., w. | Malignes Insulinom | - | - | Kryodestruktion |

Tabelle 34: Auflistung der 9 Eingriffe mit durchgeführter lokaler Ablation

4.4.4 OP-Erweiterungen

Bei lediglich einem Drittel der Eingriffe handelte es sich um einen Eingriff, der sich ausschließlich auf die Leber beschränkte. In über zwei Drittel der Fälle wurden zudem andere Organsysteme operiert. Der häufigste durchgeführte zusätzliche Eingriff war eine Cholezystektomie.

| | Anzahl | Prozent |
|----------------------|------------|-------------|
| Reiner Lebereingriff | 38 | 32,76% |
| Kombinationseingriff | 78 | 67,24% |
| Gesamt | 116 | 100% |

Tabelle 35: Einteilung aller 116 Eingriffe in reine Lebereingriffe und Kombinationsoperationen

Im Folgenden findet sich eine Zusammenfassung aller zusätzlichen Operationserweiterungen, die im Rahmen der Lebermetastasenoperation durchgeführt wurden.

In der ersten Tabelle finden sich häufig durchgeführte OP-Erweiterungen, während in der zweiten Tabelle nur die Zusätze aufgeführt sind, die lediglich einmalig auftraten.

| OP-Zusätze | Anzahl insg. | davon | Anzahl Detail |
|---|--------------|---|---------------|
| Cholezystektomie | 42 | | |
| | | | |
| Eingriff an Lymphknoten | 17 | Dissektion Lig. hepatoduodenale | 5 |
| | | Andere Dissektion (z.B. peripankreatisch) | 4 |
| | | LK-Biopsie | 8 |
| | | | |
| (Teil-)Resektionen/PE | 37 | Zwerchfell (Teilresektionen, PE) | 12 |
| | | Magen | 6 |
| | | Dünndarm | 4 |
| | | Pankreas | 3 |
| | | Kolon | 3 |
| | | Ösophagus | 2 |
| | | Perikard | 1 |
| | | Meckel-Divertikel | 1 |
| | | Peritoneum (PE) | 3 |
| | | Subkutan (PE) | 1 |
| | | Mesenterium (PE) | 1 |
| | | | |
| Splenektomie | 4 | | |
| | | | |
| Adrenalektomie | 4 | | |
| | | | |
| Hernienverschluss | 5 | Narbenhernie | 3 |
| | | Nabelhernie | 1 |
| | | Zwerchfellhernie | 1 |
| | | | |
| Biliodigestive Anastomose | 3 | | |
| | | | |
| Anlage Thoraxdrainage | 3 | | |
| | | | |
| Resektion retroperitonealer Metastasen | 2 | | |
| | | | |
| Anlage Gastroenterostomie | 2 | | |

Tabelle 36: Detaillierte Darstellung der häufigen Kombinationseingriffe

| Seltene Zusätze | Anzahl insgesamt |
|--------------------------------|------------------|
| Abszessdrainage | 1 |
| Anlage Gastrostomie | 1 |
| Exzision eines Nävuszell-Nävus | 1 |
| Hysteroskopie und Abrasio | 1 |
| Salpingoovariektomie | 1 |
| Cholangiographie | 1 |
| Anlage Zystofixkatheter | 1 |
| OP nach Whipple | 1 |
| Totale Duodenopankreatektomie | 1 |
| Portimplantation | 1 |
| Zystentdeckung | 1 |
| Zahnextraktion | 1 |

Tabelle 37: Detaillierte Darstellung der seltenen Kombinationseingriffe

4.4.5 OP-Dauer und Einsatz von intraoperativem Ultraschall

Die Operationsdauer variierte sehr stark je nach Umfang der durchgeführten Operation und lag im Mittel bei 169 Minuten (Median 156 Minuten). Der kürzeste Eingriff dauerte lediglich 24 Minuten, während der längste Eingriff 435 Minuten dauerte. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Differenz zwischen den Operationszeiten der Eingriffe mit Biopsien bzw. Explorationen und tatsächlich durchgeführten Resektionen.

| | Gesamtzahl | Mittlere Dauer | Mediane Dauer | Maximale Dauer | Minimale Dauer | Anzahl >120 min | Prozent >120 min |
|-----------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Biopsien/Expl. | 34 | 115 min | 98 min | 325 min | 24 min | 11 | 32,35% |
| Resektionen | 82 | 191 min | 180 min | 435 min | 37 min | 69 | 84,15% |
| Gesamt | 116 | 169 min | 156 min | 325 min | 24 min | 80 | 68,97% |

Tabelle 38: Vergleich der durchgeführten Resektionen mit den durchgeführten Biopsien bzw. Explorationen anhand der Operationsdauer

Ein intraoperativer Ultraschall zur genauen Evaluation der intraoperativen Situation und zur weiteren Metastasensuche wurde in der Gruppe der Biopsien bzw. Explorationen in 7 von 34 Eingriffen (20,59%) eingesetzt, in der Gruppe der erfolgten Resektionen in 54 von 82 Eingriffen (65,85%).

4.4.6 Resektionserfolg bei den durchgeführten Resektionen

Innerhalb der Gruppe mit den 82 durchgeführten Resektionen lässt sich eine Unterscheidung treffen anhand des Resektionserfolges, der sich anhand der R-Klassifikation messen lässt. Der Eingriff, bei dem die Behandlung durch eine lokale Ablation durchgeführt wurde, wurde der Gruppe R X zugeordnet.

| Resektionserfolg | Anzahl | Prozent |
|------------------|-----------|-------------|
| R 0 | 57 | 69,51% |
| R 1 | 17 | 20,73% |
| R 2 | 4 | 4,88% |
| R X | 4 | 4,88% |
| Gesamt | 82 | 100% |

Tabelle 39: Aufschlüsselung der 82 erfolgten Resektionen nach Resektionserfolg

4.4.7 Größe der entnommenen Resektate

Für die Aufführung der Resektatgröße wurden lediglich die 81 Eingriffe berücksichtigt, bei denen eine Metastasenresektion stattfand. Die anderen Eingriffe, bei denen lediglich eine Exploration mit oder ohne Biopsie, bzw. ausschließlich eine lokale Ablation durchgeführt wurde, wurden hierbei nicht berücksichtigt.

| | Anzahl Fälle | Prozent Fälle |
|-------------------------|--------------|---------------|
| 1 Resektatstück | 58 | 71,61% |
| 2 Resektatstücke | 14 | 17,29% |
| 3 Resektatstücke | 5 | 6,17% |
| 4 Resektatstücke | 3 | 3,70% |
| 5 Resektatstücke | 1 | 1,23% |

Tabelle 40: Verteilung der 118 dokumentierten Resektate auf die Patienten

Insgesamt wurden 174 Leberresektatstücke entfernt, die pathologisch untersucht wurden. Davon wurde aber lediglich bei 118 Stück die Größe genau dokumentiert. Die restlichen Resektate lassen sich größenbezogen nicht mehr einordnen. Die Größe eines Leberresektats variierte von wenigen Millimetern Länge bis hin zu 23 cm Länge.

Im Durchschnitt betrug die längste Seite eines Resektats 7,5 cm. Bei 31 Eingriffen wurden Resektate entfernt, die größer als 10 cm waren.

| Längste Seite des Resektates | Anzahl Resektate | Prozent Resektate |
|------------------------------|------------------|-------------------|
| Unter 1,0 cm | 1 | 0,85% |
| 1,0 cm bis < 3,0 cm | 25 | 21,19% |
| 3,0 cm bis < 5,0 cm | 21 | 17,80% |
| 5,0 cm bis < 7,5 cm | 22 | 18,64% |
| 7,5 cm bis < 10,0 cm | 18 | 15,25% |
| 10,0 cm bis < 15,0 cm | 14 | 11,86% |
| 15,0 cm bis < 20,0 cm | 13 | 11,02% |
| Über 20,0 cm | 4 | 3,39% |
| | 118 | 100% |

Tabelle 41: Einteilung der 118 dokumentierten Resektate nach Größe

4.4.8 Intraoperative Komplikationen und diffuse Metastasierung

Bei insgesamt 76 der 82 Eingriffe mit erfolgter Resektion gab es keine intraoperativen Komplikationen. Bei den Biopsien bzw. Explorationen ergaben sich bei nur 1 der insgesamt 34 Eingriffe intraoperative Komplikationen.

| | Komplikationen ja/nein | Anzahl | Details Komplikationen |
|----------------------------|------------------------|--------|------------------------|
| Resektionen | Nein | 76 | |
| | Ja | 6 | Zwerchfelleröffnung |
| | | | Eröffnung Dickdarm |
| | | | Arterielle Blutung |
| | | | Kreislaufeinbruch |
| | | | Milzruptur |
| | | | Pleuraeröffnung |
| Biopsie/Exploration | Nein | 33 | |
| | Ja | 1 | Blutung |

Tabelle 42: Aufgetretene Komplikationen in Hinblick auf die durchgeführte Operation

Im Rahmen der Operation wurde bei 22 Patienten eine diffuse Metastasierung der Leber festgestellt, weswegen die Operation als Exploration abgebrochen wurde oder lediglich eine Probenentnahme der Metastasen zur genaueren Diagnostik erfolgte.

4.4.9 Intraoperativer Blutverlust und Gabe von Blutkomponenten

Der intraoperative Blutverlust war im Mittel 519ml, bei einem Median von 300ml und einem maximalen Blutverlust von 5000ml. Bei insgesamt 3 Eingriffen lag keine Aussage zum Blutverlust vor.

| Blutverlust | Anzahl | Prozent |
|---------------------|------------|-------------|
| Unter 100ml | 28 | 24,14% |
| 100ml bis < 500ml | 47 | 40,52% |
| 500ml bis < 1000ml | 22 | 18,96% |
| 1000ml bis < 2000ml | 10 | 8,62% |
| ≥ 2000ml | 6 | 5,17% |
| unbekannt | 3 | 2,59% |
| | 116 | 100% |

Tabelle 43: Detaillierte Auführung des aufgetretenen Blutverlustes

Die intraoperativ zugeführte Infusionsmenge schwankt von 1500ml bis 12000ml bei einem mittleren Bedarf von 4022ml (Median 3500ml).

Erythrozytenkonzentrate

Während der 116 Eingriffe wurden bei insgesamt 17 Patienten Erythrozytenkonzentrate verwendet, wobei insgesamt 60 Stück verabreicht wurden.

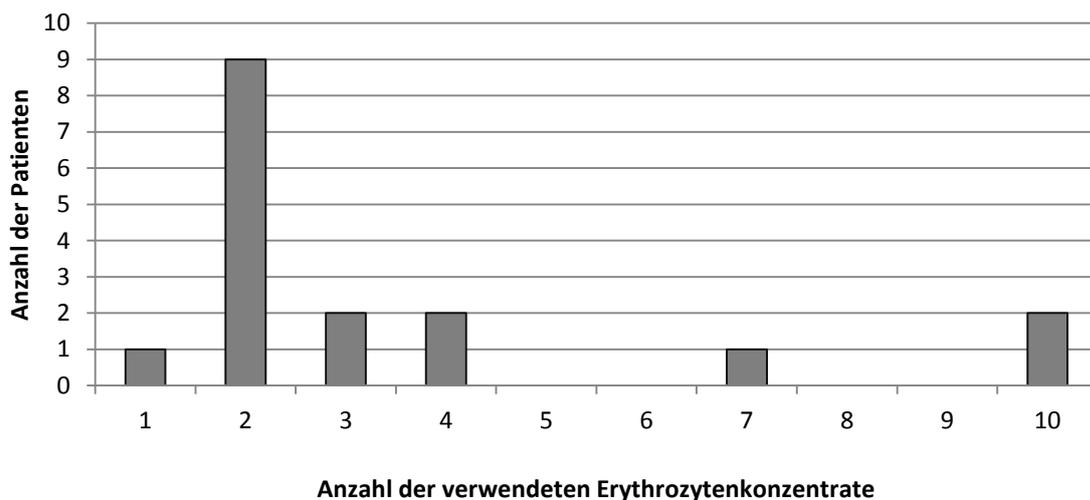


Tabelle 44: Aufstellung der Verwendung von Erythrozytenkonzentraten

Der mittlere Bedarf lag bei allen 116 Eingriffen bei 0,52 Erythrozytenkonzentraten. Wurden Präparate verabreicht, dann waren dies im Mittel 3,53 Stück.

Fast der komplette Bedarf lässt sich zurückführen auf die Gruppe der erfolgten Resektionen. Lediglich ein Patient aus der Gruppe der Explorationen bzw. Biopsien benötigte nach einer intraoperativen Komplikation Erythrozytenkonzentrate, nachdem es aufgrund einer Gefäßverletzung zu einer massiven Blutung gekommen war. Dieser Patient erhielt im Laufe der Operation insgesamt 10 Erythrozytenkonzentrate.

Fresh Frozen Plasma (FFP)

Frischplasma wurde lediglich zusätzlich zu den Erythrozytenkonzentraten verabreicht. Es erfolgte bei keinem Patienten die alleinige Gabe. Insgesamt 9 Patienten erhielten während der Operation FFPs, es wurden insgesamt 42 Präparate verabreicht. Eine detaillierte Aufstellung hierzu findet sich in der nachfolgenden Darstellung.

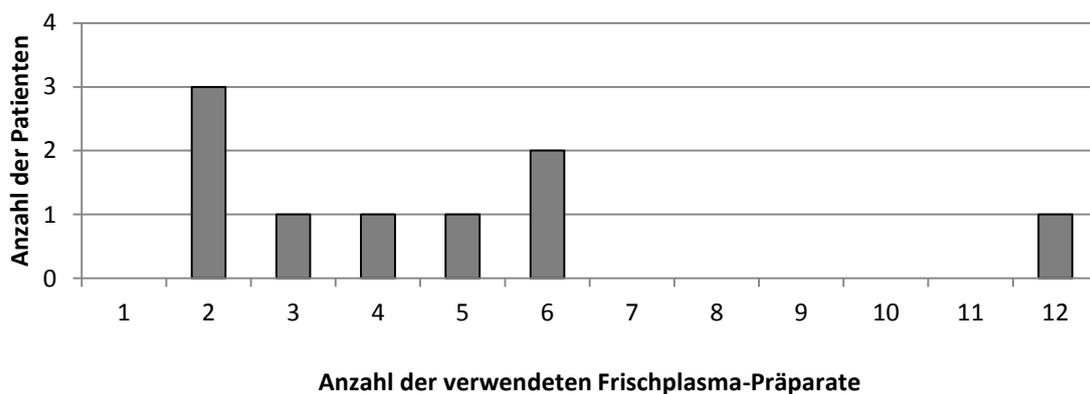


Tabelle 45: Aufstellung der Verwendung von Frischplasma-Präparaten

Der mittlere Bedarf lag bei allen 116 Eingriffen bei 0,36 Frischplasma-Präparaten. Wurden Präparate verabreicht, dann waren dies im Mittel 4,67 Stück.

Ebenso wie bei den Erythrozytenkonzentraten lässt sich auch der Verbrauch von Frischplasma-Präparaten fast ausschließlich auf den Bedarf während erfolgter Resektionen zurückführen. Bei den Biopsien/Explorationen erhielt lediglich der oben bereits erwähnte Patient mit der intraoperativen massiven Blutung nach Gefäßverletzung im Laufe des

Eingriffes insgesamt 6 FFPs. Alle anderen Eingriffe aus der Gruppe der Explorationen/Biopsien erfolgten ohne die Gabe von Frischplasma.

Thrombozytenkonzentrate

Es wurden lediglich 2 Thrombozytenkonzentrate an einen Patienten verabreicht. Während der anderen 115 Eingriffe bestand kein Bedarf an Thrombozytenkonzentraten. Diese beiden Präparate wurden bei einer erfolgten Resektion verwendet. In der Gruppe der Biopsien bzw. Explorationen war keine Verabreichung notwendig.

4.4.10 Einsatz von Pringle-Manöver, selektivem vaskulärem Clamping und – Ligatur

In 41 Fällen erfolgte eine intraoperative Anwendung von blutungsvermindernden Verfahren, wie dem Pringle-Manöver, dem selektiven vaskulären Clamping und der selektiven vaskulären Ligatur. Ziel dieser Verfahren ist es, einen möglichst geringen intraoperativen Blutverlust zu erhalten. Eine Gefahr besonders des Pringle-Manövers stellt eine mögliche Schädigung der Leber durch die Ischämie dar. Aus diesem Grund wird die Ischämie-Zeit während des Pringle-Manövers möglichst kurz gehalten und im Falle der Notwendigkeit einer längeren Dauer durch Phasen der Reperfusion unterbrochen.

Bei den 116 Eingriffen wurden diese Verfahren lediglich in der Gruppe der durchgeführten Resektionen verwendet, nicht jedoch in der Gruppe der Explorationen bzw. Biopsien.

| | Pringle-Manöver | SVL | SVC |
|---------------|------------------------|------------|------------|
| Nein | 61 | 62 | 69 |
| Ja | 21 | 20 | 13 |
| Gesamt | 82 | 82 | 82 |

Tabelle 46: Anwendung von Pringle-Manöver, SVC und SVL

Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht den Einsatz des Pringle-Manövers, welches zum Schutz der Leber vor einer Ischämie bei insgesamt 7 Eingriffen in mehrere Phasen mit zwischenzeitlicher Reperfusion unterteilt wurde.

| Pringle-Manöver | Anzahl |
|---------------------|-----------|
| 1malig durchgeführt | 12 |
| 2malig durchgeführt | 6 |
| 3malig durchgeführt | 1 |
| Unbekannt | 2 |
| Gesamt | 21 |

Tabelle 47: Details zur Verwendung des Pringle-Manövers

Die Ischämiezeit während eines Pringle-Manövers betrug im Mittel 17,22 min, die längste Dauer betrug dabei 26 min und die kürzeste 5 min.

4.5 Postoperativer Verlauf

4.5.1 Postoperativer Krankenhausaufenthalt

In Anschluss an die Operation verblieben die Patienten im Mittel 11,1 Tage im Krankenhaus, davon im Mittel 2,1 Tage in intensivmedizinischer Behandlung. In Hinblick auf den Gesamtaufenthalt sowie auf den Zeitraum der intensivmedizinischen Behandlung ergaben sich Differenzen zwischen der Gruppe der Resektionen und der Gruppe der Biopsien/Explorationen. Die nachfolgenden Tabellen zeigen diese Unterschiede auf.

| Gesamtaufenthalt | Resektionen n=82 | Biopsien/Explorationen n=34 |
|----------------------|------------------|-----------------------------|
| Im Mittel (in Tagen) | 12,05 | 9,06 |
| Minimum (in Tagen) | 3 | 3 |
| Maximum (in Tagen) | 44 | 30 |

Tabelle 48: Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes bei n=116

| Intensivaufenthalt | Resektionen n=82 | Biopsien/Explorationen n=34 |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|
| Kein Intensivaufenthalt | 7 (=8,54%) | 14 (=41,18%) |
| Im Mittel (in Tagen) | 2,61 | 1,15 |
| Minimum (in Tagen) | 0 | 0 |
| Maximum (in Tagen) | 24 | 9 |

Tabelle 49: Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation bei n=116

4.5.2 Nachbeatmungszeit

Insgesamt erfolgte eine Nachbeatmung in 34 Fällen (=29,31%). Hierbei zeigte sich ein vermehrter Einsatz in der Gruppe der Resektionen. In der Gruppe der Biopsien/Explorationen zeigte sich die Anzahl vermindert.

Bei den Resektionen war in 29 Fällen (=35,37%) eine Nachbeatmung notwendig. Hierbei zeigte sich eine mittlere Nachbeatmungszeit von 33 Stunden. Eine Verteilung fand sich von 1 Stunde bis hin zu 528 Stunden.

Bei den Biopsien/Explorationen war in 5 Fällen (=14,71%) eine Nachbeatmung erforderlich. Hier ergab sich eine mittlere Nachbeatmungszeit von 4,8 Stunden bei einer Verteilung von 1 Stunde bis 12 Stunden.

4.5.3 Postoperative Gabe von Blutersatzpräparaten

Im Gegensatz zur intraoperativen Gabe wird hier die postoperative Verwendung von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten dargestellt.

Bei insgesamt 20 Patienten erfolgte die postoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Es fand sich hierbei eine Häufung in der Gruppe der Resektionen. Hier wurden bei insgesamt 18 Patienten (=21,95%) postoperativ Erythrozytenkonzentrate gegeben, im Mittel erfolgte die Gabe von 4,11 Erythrozytenkonzentraten. Minimal wurden 1 Erythrozytenkonzentrat und maximal 18 Erythrozytenkonzentrate bei einem Patienten verabreicht. In der Gruppe der Biopsien/Explorationen wurden bei 2 Patienten (=5,88%) Erythrozytenkonzentrate transfundiert, mit einer mittleren Anzahl von 2 Stück.

Die Applikation von Frischplasmapräparaten erfolgte bei insgesamt 14 Patienten mit einer Verteilung von 13 zu 1 Patienten zugunsten der Gruppe der Resektionen. Hier erfolgte im Mittel die Gabe von 5,23 Stück (Verteilung von 2 bis 15 Stück). In der Gruppe der Biopsien/Explorationen war lediglich in einem Fall eine Gabe von 2 Präparaten nötig.

Lediglich in der Gruppe der Resektionen stellte sich die Gabe von Thrombozytenkonzentraten als notwendig dar. Hier wurden bei 3 Patienten insgesamt 4

Stück verwendet. In der Gruppe der Biopsien/Explorationen wurden keine Thrombozytenkonzentrate verwendet.

4.5.4 Postoperative Mortalität und Morbidität

In der Gruppe der Resektionen kam es zu einem Todesfall aufgrund eines Multiorganversagens am 9. postoperativen Tag. In der Gruppe der Biopsien/Explorationen traten keine peri- oder postoperativen Todesfälle auf. Hieraus ergibt sich in der Gruppe der Resektionen eine Mortalität von 1,22%. Bezogen auf alle durchgeführten Eingriffe liegt die Mortalität bei 0,86%.

Das Auftreten von Komplikationen unterscheidet sich maßgeblich in den beiden Gruppen. Insgesamt traten in 42 Fällen (=36,21%) nennenswerte Komplikationen im postoperativen Verlauf auf. Das allgemeine Auftreten von Komplikationen im postoperativen Verlauf kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

| Auftreten von Komplikationen | Resektionen (n=82) | Biopsien/Explorationen (n=34) |
|------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Ja | 34 (=41,46%) | 8 (=23,53%) |
| Nein | 48 (=58,54%) | 26 (=76,47%) |
| | 82 (=100%) | 34 (=100%) |

Tabelle 50: Überblick zum Auftreten von postoperativen Komplikationen

Für eine detaillierte Darstellung der postoperativen Komplikationen erfolgt im Folgenden eine genaue Aufgliederung. Bei insgesamt 82 Eingriffen in der Gruppe der Resektionen kam es postoperativ bei 34 Eingriffen zu Komplikationen.

Diese werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

| Komplikation in der Gruppe der Resektionen | Anzahl der betroffenen Patienten |
|--|----------------------------------|
| Pulmonale Komplikationen | 10 |
| Harnwegsinfekt | 6 |
| Galleleckage | 4 |
| Nachblutung | 3 |
| Paralytischer Ileus | 3 |
| Kardiale Komplikationen | 2 |
| Wundinfekt | 2 |
| MRSA-Infektion | 2 |
| Platzbauch | 2 |
| Komplikationen bei ZVK-Anlage | 2 |
| Cholangitis | 2 |
| Aszites | 2 |
| MOV | 1 |
| Cholestase | 1 |
| Biliom | 1 |
| Leberinsuffizienz | 1 |
| Leberabszess | 1 |
| Anaphylaktische Reaktion | 1 |

Tabelle 51: Detaillierte Darstellung der aufgetretenen postoperativen Komplikationen in der Gruppe der Resektionen

Bei insgesamt 34 Eingriffen in der Gruppe der Biopsien/Explorationen kam es postoperativ bei 8 Eingriffen zu Komplikationen. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

| Komplikation in der Gruppe der Biopsien/Explorationen | Anzahl der betroffenen Patienten |
|---|----------------------------------|
| Ileus/Subileus | 2 |
| Pulmonale Komplikationen | 2 |
| Wundinfekt | 1 |
| Hepatorenales Syndrom | 1 |
| Leberabszess | 1 |
| Kardiale Komplikationen | 1 |
| Peroneusparese (lagerungsbedingt) | 1 |

Tabelle 52: Detaillierte Darstellung der aufgetretenen postoperativen Komplikationen in der Gruppe der Biopsien/Explorationen

4.5.5 Revisionen

Insgesamt wurde im postoperativen Verlauf, bezogen auf alle 116 Eingriffe, in 10 Fällen (=8,62%) eine Revision durchgeführt. In der Gruppe der Resektionen erfolgten 8 (=9,76%) davon, in der Gruppe der Biopsien/Explorationen erfolgten 2 davon (=5,88%).

4.6 Ergebnisse in Hinblick auf das Überleben

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,1 Monaten nach Durchführung der Leberresektion bzw. der Biopsie/Exploration (bei Patienten, die mehreren Operationen unterzogen wurden, wurde der Zeitpunkt der ersten Operation verwendet) lassen sich Aussagen treffen über den Zeitraum des allgemeinen Überlebens, sowie über den Zeitraum des rezidivfreien Überlebens. Hierbei erfolgte zusätzlich die Unterteilung in Rezidive in der Leber und Rezidive, die in anderen Organen auftraten.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine allgemeine Aufstellung aller 101 Patienten in Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Rezidivfreiheit, sowie die leberbezogene Rezidivfreiheit. Die Daten beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre nach der ersten erfolgten Leberoperation.

| Allgemeines Überleben (in %) | | |
|---|---------|---------|
| 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 66 | 43 | 30 |
| | | |
| Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | |
| 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 66 | 36 | 25 |
| | | |
| Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | |
| 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| 74 | 48 | 39 |

Tabelle 53: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten

4.6.1 Überleben in Hinblick auf Merkmale der Patienten

Die folgende Tabelle verdeutlicht die Unterschiede des Überlebens in Hinblick auf das Geschlecht.

| Merkmal Geschlecht | Anzahl Patienten | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|-----------------------|------------------|--|---------|---------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Männlich | n=44 | 64 | 40 | 28 |
| Weiblich | n=57 | 68 | 44 | 31 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Männlich | n=44 | 66 | 42 | 28 |
| Weiblich | n=57 | 66 | 33 | 24 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Männlich | n=44 | 74 | 55 | 40 |
| Weiblich | n=57 | 74 | 44 | 38 |

Tabelle 54: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten in Hinblick auf das Geschlecht

Im Weiteren erfolgte die Gegenüberstellung des Überlebens in Bezug auf das Alter. Die Altersgrenze wurde bei 70 Jahren gesetzt.

| Merkmal Alter | Anzahl Patienten | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|------------------|------------------|--|---------|---------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| < 70 | n=80 | 70 | 46 | 31 |
| ≥ 70 | n=21 | 52 | 30 | 30 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| < 70 | n=80 | 64 | 33 | 24 |
| ≥ 70 | n=21 | 76 | 66 | 33 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| < 70 | n=80 | 73 | 45 | 38 |
| ≥ 70 | n=21 | 82 | 71 | 36 |

Tabelle 55: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten in Hinblick auf das Alter

4.6.2 Überleben bzgl. Merkmale des Primärtumors bzw. der Lebermetastasen

Im weiteren erfolgt eine vergleichende Aufstellung, die den zeitlichen Zusammenhang des Auftretens von Metastasen zum Primärtumor und dem statistischen Überleben gegenüberstellt. Liegt der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Lebermetastasen mehr als 6 Monate nach der Diagnose des Primärtumors bezeichnet man die Lebermetastasen als metachron. Liegt der Zeitpunkt der Diagnose jedoch weniger als 6 Monate entfernt von der Erstdiagnose des Primarius, so spricht man von einem synchronen Auftreten. Inwieweit es im Vergleich zu einem Überlebensvorteil kommt, zeigt die folgende Tabelle.

| Merkmal: Auftreten der Lebermetastase | Anzahl Patienten | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|---------------------------------------|------------------|--|---------|---------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Synchron | n=27 | 52 | 31 | 22 |
| Metachron | n=74 | 71 | 47 | 33 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Synchron | n=27 | 66 | 58 | 58 |
| Metachron | n=74 | 66 | 32 | 21 |
| | | | | |
| | | Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Synchron | n=27 | 66 | 58 | 58 |
| Metachron | n=74 | 77 | 47 | 37 |

Tabelle 56: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten in Hinblick auf das synchrone oder metachrone Auftreten der Lebermetastasen

4.6.3 Mehrmalige Leberresektionen

Bei 13 der insgesamt 101 Patienten wurde mehrmalig eine Leberresektion aufgrund von Tumorrezidiven in der Leber durchgeführt. Hierbei erfolgte in 8 Fällen eine zweifache Resektion im untersuchten Zeitraum, in 2 Fällen wurde 3mal operiert und in 1 Fall erfolgten 4 Eingriffe.

Im Folgenden finden sich die Daten bezüglich der 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate differenziert nach mehrmaligen Leberresektionen oder einmalig durchgeführten Resektionen.

| Merkmal: Mehrmalige Leberresektionen | Anzahl Patienten | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|---|------------------|------------------------------|---------|---------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Durchgeführt | n=13 | 100 | 77 | 60 |
| Nicht durchgeführt | n=88 | 61 | 37 | 24 |
| Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Durchgeführt | n=13 | 53 | 15 | 15 |
| Nicht durchgeführt | n=88 | 70 | 48 | 39 |
| Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Durchgeführt | n=13 | 59 | 22 | 22 |
| Nicht durchgeführt | n=88 | 80 | 61 | 45 |

Tabelle 57: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten in Hinblick auf mehrfach durchgeführte Leberresektionen

4.6.4 Überleben abhängig von der Residualklassifikation

In Hinblick auf das Überleben und einen möglichen Überlebensvorteil erfolgte die Evaluation der Überlebensraten nach Resektionsgrad, bzw. nach Exploration/Biopsie. Aufgrund der kleinen Anzahl in der Gruppe der R2-Resektionen wurde auf eine Darstellung dieser Gruppe verzichtet. Bei einigen Patienten konnte ein genauer Resektionsgrad nicht ermittelt werden, diese Patienten wurden aus dieser Berechnung ebenfalls ausgeschlossen.

| | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|---------------|------------------------------|---------|---------|
| | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| R0 | 82 | 54 | 25 |
| R1 | 77 | 30 | 12 |
| Biopsie/Expl. | 42 | 16 | 13 |

Tabelle 58: Allgemeines 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate in Hinblick auf den Resektionserfolg

In die Gruppe der R0-Resektionen wurden 50 Patienten eingeschlossen. Hiervon starben im Nachbeobachtungszeitraum 50%. Hier konnte eine mediane Überlebenszeit von 16,46

Monaten ermittelt werden. Bei den R1-Resektionen wurden 13 Patienten eingeschlossen, es ergab sich eine Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum von 54%. Eine mediane Überlebenszeit konnte von 13,05 Monaten errechnet werden. Deutlich schlechter zeigte sich mit einer medianen Überlebenszeit von 8,66 Monaten die Gruppe der Explorationen/Biopsien. Hierbei verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 79% der Patienten.

4.7 Überleben in Hinblick auf die Tumorentität

Es ergibt sich eine starke Variabilität bezüglich der medianen Überlebensdauer in Hinblick auf die Entität des Primärtumors. Die nachfolgende Tabelle stellt diese Unterschiede dar.

| Entität | Anzahl der Patienten | Medianes Überleben in Monaten |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|
| Brust | 24 | 38,20 |
| Magen | 14 | 17,30 |
| Pankreas | 13 | 8,20 |
| Urogenitaltrakt | 12 | 24,61 |
| Melanom | 7 | 2,69 |
| Uterus | 6 | 20,98 |
| Dünndarm | 6 | 57,16 |
| Ovar | 5 | 15,84 |
| Lunge | 2 | 15,69 |
| Ösophagus | 2 | 12,48 |
| Pharynx | 2 | 6,00 |
| Liposarkom | 1 | 40,20 |
| Nebenniere | 1 | 13,05 |
| Gl. Parotis | 1 | 10,85 |
| Schilddrüse | 1 | 23,93 |
| CUP-Syndrom | 4 | 41,34 |

Tabelle 59: Medianes Überleben (in Monaten) in Abhängigkeit von der Primärtumorentität

4.7.1 Gynäkologische Primärtumore

Mamma-Karzinom: In den ausgewerteten Daten finden sich 29 Operationen aufgrund von Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms bei insgesamt 24 Patienten. 3 Patienten wurden 2mal operiert. Ein Patient unterzog sich 3 Operationen. Es verstarben im

Nachbeobachtungszeitraum insgesamt 14 Patienten an einem Progress des Tumorleidens. Eine mediane Überlebenszeit kann mit 38,20 Monaten angegeben werden. Insgesamt findet sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 75,86%, eine 3- Jahresüberlebensrate von 60,0% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 30,0%.

Bei 5 der Eingriffe musste es bei einer Exploration bzw. Biopsieentnahme belassen werden, hier konnte keine Resektion der Metastasen erfolgen. Von diesen 5 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 4 Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 5,54 Monaten. Bei dem 5. Patient konnte in einem zweiten Eingriff eine Resektion mit dann kurativem Ansatz erfolgen.

In 18 Fällen konnte eine R0-Resektion erfolgen, in 4 Fällen eine R1-Resektion und in 1 Fall eine R2-Resektion, die intraoperativ zusätzlich mit einem lokalablativen Verfahren ergänzt wurde. In einem Fall wurde kein genauer Resektionserfolg dokumentiert.

In der Gruppe der R0-Resektionen lässt sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 93,75%, eine 3-Jahresüberlebensrate von 85,71% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 45,45% errechnen. Dem steht im Falle einer Exploration/Biopsie eine 1-Jahresüberlebensrate von 20% gegenüber. In Hinblick auf das mediane Überleben stehen 54,35 Monate auf der Seite der durchgeführten Resektion 5,54 Monaten auf der Seite der Explorationen/Biopsien gegenüber.

Primärtumore des Uterus: Es finden sich 6 Patienten mit Lebermetastasen dieses Ursprungs, bei denen insgesamt 7 Eingriffe erfolgten. Es verstarben 2 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum, hier konnte eine mediane Überlebenszeit von 20,98 Monaten ermittelt werden. Bei den restlichen 4 Patienten konnte das letzte Follow-Up nach 14,92 Monaten, 15,18 Monaten, 18,62 Monaten und 64,23 Monaten erfolgen (im Falle des erneuten Eingriffes wurde das Follow-Up ab der ersten erfolgten Resektion bestimmt). Die 1-Jahresüberlebensrate kann somit mit 100% angegeben werden.

Primärtumore des Ovar: In den eigenen Daten finden sich 5 Patienten mit diesem Primärtumor. Es findet sich eine mediane Überlebenszeit von 15,84 Monaten. In allen Fällen konnte eine Resektion der Metastasen unter kurativem Ansatz erfolgen. In 3 Fällen gelang

eine R0-Resektion, in 2 Fällen eine R1-Resektion. 4 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Der verbleibende Patient ist auch beim letzten Follow-Up nach 57,67 Monaten tumorfrei.

Insgesamt konnte eine 1-Jahresüberlebensrate von 75,0% ermittelt werden. Die 3-Jahresüberlebensrate lag jedoch bei lediglich 25,0%.

4.7.2 Gastrointestinale Primärtumore

Primärtumore des Magens: Betrachtet man die Patienten des eigenen Kollektivs, so ergeben sich bei 14 Patienten insgesamt 17 Eingriffe. Bei einem Großteil der Patienten erfolgte lediglich eine einmalige Operation. Bei jeweils einem Patienten erfolgte eine zweimalige bzw. sogar eine dreimalige Operation. Insgesamt sind im Nachbeobachtungszeitraum 10 Patienten verstorben. Es konnte eine mediane Überlebenszeit von 17,30 Monaten errechnet werden. Lediglich bei 2 Patienten wurde kein Rezidiv diagnostiziert. Alle anderen Patienten zeigten Lokalrezidive, Rezidive in der Leber oder neu aufgetretene Metastasen in den Lymphknoten, der Lunge oder retroperitoneal. Das letzte Follow-Up erfolgte bei den beiden bis dato tumorfreien Patienten nach 18,13 bzw. 26,33 Monaten. Bei den restlichen beiden Patienten nach 26,62 bzw. 67,77 Monaten mit einem Rezidiv nach ca. 15 bzw. 13 Monaten.

Es lässt sich hierbei eine 1-Jahresüberlebensrate von 71,43%, eine 2-Jahresüberlebensrate von 38,46% und eine 3-Jahresüberlebensrate von 18,18% errechnen.

Primärtumore des Ösophagus: In den eigenen Daten finden sich 2 Patienten mit insgesamt 3 Eingriffen an der Leber und einem Ösophaguskarzinom als Primärtumor. Beide Patienten sind mittlerweile aufgrund eines Tumor-Progresses verstorben, es zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 12,48 Monaten. Obwohl in allen 3 Eingriffen eine R0-Resektion erreicht werden konnte, zeigte sich in 2 Fällen ein Rezidiv in der Leber nach ca. 3 bzw. 8 Monaten. Im 3. Fall wurden ca. 2,5 Monate nach erfolgter Leberresektion zerebrale Metastasen diagnostiziert.

Primärtumore des Pankreas: Im untersuchten Patientengut finden sich 13 Patienten, bei denen insgesamt 16 Eingriffe durchgeführt wurden, hierbei erfolgten bei einem Patienten

innerhalb von fast 3 Jahren 4 Eingriffe aufgrund von Lebermetastasen. Insgesamt zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 8,2 Monaten.

In 8 Fällen konnte bei diffuser Metastasierung, bzw. lokal weit fortgeschrittenem Tumor keine Resektion mit kurativem Ansatz mehr erfolgen, in 1 Fall beschränkte man sich auf die Therapie mittels lokalablativer Verfahren und in 7 Fällen konnte eine Resektion der Lebermetastasen erreicht werden.

Insgesamt verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 11 Patienten. Bei den restlichen beiden Patienten erfolgte das letzte Follow-Up nach 86,66 Monaten (Rezidiv in der Leber und im Mediastinum bekannt) bzw. nach 15,97 Monaten (bisher kein Progress des Tumors aufgetreten).

Bei einem Patienten wurden insgesamt 4 operative Eingriffe bei Lebermetastasen durchgeführt. Der Patient verstarb 47,93 Monate nach der ersten und 15,31 Monate nach der letzten Metastasenresektion. Es traten im Verlauf neben mehrmaligen Rezidiven der Lebermetastasen zusätzlich Fernmetastasen in der Lunge auf.

Die mediane Überlebenszeit lag sowohl in der Gruppe der Biopsien/Explorationen als auch nach erfolgter Metastasenresektion nur bei wenigen Monaten.

4.7.3 Urogenitale Primärtumore

Im untersuchten Patientenkollektiv waren 12 Patienten mit insgesamt 13 Operationen der Gruppe der urogenitalen Primärtumore zugehörig. Hier fanden sich 8 Operationen aufgrund eines Nierenzellkarzinoms und 4 aufgrund eines Hodentumors (jeweils ein Patient mit einem Seminom und einem Chorionkarzinom, bei 2 Patienten trat ein Teratom auf) als Primärtumor. In einem Fall handelte es sich um ein Urothelkarzinom des Harnleiters. Es ergab sich insgesamt bei allen urogenitalen Tumoren eine mediane Überlebenszeit von 24,61 Monaten.

Nierenzellkarzinom als Primärtumor: In den eigenen Daten finden sich insgesamt 7 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom als Primarius. Bei diesen 7 Patienten wurden insgesamt 8 Eingriffe durchgeführt. Innerhalb dieser Eingriffe wurde zweimal die Operation

nach der Exploration bzw. Biopsieentnahme abgebrochen. In 6 Fällen erfolgte die Resektion der Metastasen.

Beide Patienten aus der Gruppe der Explorationen/Biopsien verstarben 26,49 bzw. 8,26 Monate nach dem Eingriff. Aus der Gruppe der Resektionen verstarben 2 Patienten 6,66 bzw. 22,72 Monaten nach der Operation, es traten in beiden Fällen Rezidive in der Leber auf.

Die restlichen 4 Eingriffe teilen sich auf 3 Patienten auf. Bei allen traten Rezidive von Lebermetastasen nach ca. 27 Monaten, 7,5 Monaten und 21 Monaten auf. Bei einem der Patienten erfolgte in Folge des Rezidivs eine weitere Resektion, jedoch kam es nach 11 Monaten erneut zu einem Rezidiv.

Das letzte Follow-Up, bei dem sich alle Patienten in einem stabilen Zustand zeigten, erfolgte nach 34,23 Monaten, nach 43,15 Monaten und nach 37,02 Monaten (im Falle der beiden Resektionen bei einem Patienten wurde zur Berechnung das Datum der ersten Operation verwendet).

Es ergibt sich insgesamt eine 1-Jahresüberlebensrate von 71,43%, eine 2-Jahresüberlebensrate von 57,14% und eine 3-Jahresüberlebensrate von 33,33%. Im Falle einer durchgeführten Resektion ergeben sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 80,0%, eine 2-Jahresüberlebensrate von 60,0% und eine 3-Jahresüberlebensrate von 50,0%.

Primärtumore des Hodens: In den eigenen Daten zeigt sich im Bereich der Hodentumore ein Patientengut von 4 Patienten. Hierbei konnte in 3 Fällen eine Resektion mit kurativem Ansatz erfolgen, lediglich in einem Fall beschränkte sich der Eingriff auf eine Biopsieentnahme aufgrund eines ausgeprägten retroperitonealen Tumors und multipler Leberfiliae.

Lediglich der Patient, bei dem eine Resektion nicht mehr möglich war, verstarb 9,15 Monate nach der Operation im Rahmen einer durchgeführten Chemotherapie in Aplasie an einer Sepsis. In einem Fall kam es zu einem Rezidiv in der Leber ca. 4 Monate nach dem Eingriff. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nach 18,16 Monaten zeigte sich der Tumor Prozess

stabil. Die beiden anderen Patienten sind zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups (26,62 Monate und 94,46 Monate postoperativ) tumorfrei.

4.7.4 Malignes Melanom als Primärtumor

In den eigenen Daten findet sich eine mediane Überlebenszeit von lediglich 2,69 Monaten bei insgesamt 7 Patienten, unter denen sich 2 Patienten mit einem Aderhautmelanom und 5 Patienten mit einem kutanen Melanom befanden.

Bei 5 der Patienten zeigte sich während der Operation eine diffuse Metastasierung, lediglich bei 2 der Patienten erfolgte eine Leberresektion, die über eine Biopsie hinausgeht. Von diesen beiden Patienten verstarb einer nach 2,52 Monaten, der andere war zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nach 7 Jahren und 10 Monaten tumorfrei. Hier handelt es sich um einen Patienten mit einem kutanen Melanom.

Insgesamt zeigte sich eine 1-Jahresüberlebensrate von lediglich 14,28%.

4.7.5 Bronchialkarzinom als Primärtumor

Betrachtet man die Patienten des ausgewerteten Kollektivs, so ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von lediglich 15,69 Monaten. Es konnten 2 Patienten erfasst werden, von denen in einem Fall eine Biopsie aufgrund eines diffusen Befalles durchgeführt wurde, in dem anderen Fall konnte eine Segmentresektion durchgeführt werden. Im Falle der diffusen Metastasierung verstarb der Patient nach 14,66 Monaten, im Falle der durchgeführten Resektion konnte eine Tumorfreiheit erreicht werden, die bis zum letzten Follow-Up nach 16,72 Monaten fortbestand.

4.7.6 Vergleich gastrointestinaler und nicht-gastrointestinaler Tumorentitäten

Zur genaueren Evaluation möglicher Prognosefaktoren erfolgt der Vergleich von Primärtumoren mit einem gastrointestinalen Ursprung und Entitäten nicht-gastrointestinalen Ursprungs, hierbei zeigt sich in der Auswertung ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate. Hier stehen 20% in der Gruppe der gastrointestinalen Tumore einer Überlebensrate von 35% nach 5 Jahren in der Gruppe der

nicht-gastrointestinalen Tumoren gegenüber. Innerhalb des rezidivfreien Überlebens zeigten sich lediglich leichte Unterschiede zum Nachteil der gastrointestinalen Tumoren, jedoch konnte hier keine Signifikanz nachgewiesen werden.

| Merkmal Entität | Anzahl Patienten | Allgemeines Überleben (in %) | | |
|---|---------------------|------------------------------|---------|---------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Gastrointestinal | n=37 | 59 | 33 | 20 |
| Nicht-Gastrointestinal | n=64 | 70 | 49 | 35 |
| Rezidivfreies Überleben allgemein (in %) | | | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Gastrointestinal | n=37 | 58 | 35 | 26 |
| Nicht-Gastrointestinal | n=64 | 70 | 38 | 26 |
| Rezidivfreies Überleben Leber (in %) | | | | |
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Gastrointestinal | n=37 | 68 | 57 | 47 |
| Nicht-Gastrointestinal | n=64 | 68 | 51 | 41 |

Tabelle 60: Darstellung des allgemeinen, sowie des rezidivfreien Überlebens aller 101 Patienten mit Unterscheidung von gastrointestinalem und nicht-gastrointestinalem Ursprung

Vergleicht man das Überleben von Patienten mit Lebermetastasen gastrointestinalen Ursprungs in Hinblick auf eine durchgeführte Resektion im Vergleich mit einer erfolgten Exploration/Biopsie, so ergibt sich in den eigenen Daten kein wesentlicher Unterschied in der Überlebenszeit.

5 Diskussion

5.1 Sicherheit der Operationen steigt stetig an

Vor Jahren stellte eine Operation an der Leber, die mit einer Resektion von Leberparenchym einhergeht ein großes Risiko mit einer hohen Mortalität und einer hohen Morbidität dar (Jarnagin WR 2002). Aufgrund zahlreicher neuer Verfahren und einem deutlich verbesserten perioperativen Management konnte die perioperative Mortalität deutlich gesenkt werden (Jarnagin WR 2002, Karavias DD 2002). In den ausgewerteten Daten lag die perioperative Mortalität bei lediglich 0,86%. Dies entspricht in etwa den Werten, die aus der Literatur entnommen werden können, so wird in zahlreichen Studien eine Mortalität von weniger als 3% angegeben (Lehnert T 2001, Benzoni E 2007, Konopke R 1999). Imamura et al. veröffentliche 2003 eine Studie, in die insgesamt 1056 Leberresektionen innerhalb von 8 Jahren eingeschlossen waren, hierbei wurde sogar eine 0%-Mortalität beschrieben (Imamura H 2003). Desweiteren verbesserten sich die diagnostischen Möglichkeiten, was zu einer Früherkennung von Metastasen in der Leber führt. Ebenfalls verbesserten sich die Möglichkeiten einer nicht-chirurgischen onkologischen Therapie im Rahmen einer interdisziplinäre Zusammenarbeit (Lehner F 2009).

5.2 Stellenwert bei nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren

In der Gruppe der Lebermetastasen von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Primärtumoren ist die operative Therapie mittels Leberresektion noch kein etabliertes Verfahren. In der Literatur werden allerdings in Zusammenhang mit der Resektion bestimmter Entitäten von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen ähnliche Überlebensergebnisse beschrieben wie bei kolorektalen Lebermetastasen.

In diversen Studien zu Leberresektionen aufgrund von nicht-kolorektalen Lebermetastasen finden sich durchschnittliche 5-Jahresüberlebensraten von 16-39% (Lehner F 2009, Lang H 1999). Ein großes Problem veröffentlichter Studien stellt die relativ geringe Fallzahl dar. Desweiteren verteilt sich diese ohnehin sehr überschaubare Fallzahl auf eine Vielzahl an

verschiedenen Primärtumorentitäten, welche sowohl in Hinblick auf die Eigenschaften, als auch auf die Prognose eine starke Heterogenität aufweisen, wodurch die Vergleichbarkeit deutlich eingeschränkt wird.

In der Literatur findet sich beispielsweise eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 43 Prozent bei der Resektion von Lebermetastasen eines Mammakarzinoms (Adam R 2006A). Bei der Resektion von Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms zeigt sich die in der Literatur angegebene Prognose deutlich schlechter, hier wird von einer 5-Jahresüberlebensrate von unter 10% gesprochen (Golling M 2004, Lehner F 2009). Hierbei zeigen sich deutlich die starke Abhängigkeit der Prognose vom entsprechenden Primärtumor und die Schwierigkeit, vergleichbare Daten zu erhalten.

Bei den hier verwendeten Daten schwankt die Überlebenszeit nach Resektion der Metastasen ebenfalls stark abhängig von der Entität des Primärtumors, dies deckt sich mit den entsprechenden Daten aus der Literatur.

Earle et al. beschreibt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Resektion von Lebermetastasen mit einem primären gastrointestinalen Ursprung und einem nicht-gastrointestinalen Ursprung, mit einem klaren Nachteil der gastrointestinalen Primärtumore mit einem medianen Überleben von 20 Monaten entgegen einem medianen Überleben von 49 Monaten (Earle SA 2006).

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs zeigte sich insgesamt ein 1-Jahresüberleben von 66%, ein 3-Jahresüberleben von 43% und ein 5-Jahresüberleben von 30%. Die ermittelten Daten decken sich also mit den in der Literatur zu findenden Ergebnissen und decken sich sogar mit den Daten in der Literatur, die nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen beschrieben werden, bei denen die Resektion bereits ein etabliertes Therapieverfahren darstellt (Primrose JN 2010, Fong Y 1999).

Im Weiteren erfolgt die Diskussion der Ergebnisse nach Primärtumorentität, da die Daten hier eine starke Variabilität aufweisen.

5.2.1 Gynäkologische Primärtumore

Mamma-Karzinom

Das Mamma-Karzinom ist der häufigste bei Frauen auftretende Tumor (Heinemann V 2010). Aufgrund von verbesserter Therapie stieg die Überlebensrate deutlich an, dafür ist es aber notwendig, das Karzinom in einem frühen Stadium zu entdecken. Bestehen bereits Fernmetastasen, so sind die Möglichkeiten einer kurativen Therapie sehr begrenzt (Ahmad A 2013). Häufig existieren Metastasen in der Lunge, den Knochen, dem Gehirn oder eben der Leber (Ahmad A 2013). Auch muss bei diesem Primärtumor berücksichtigt werden, dass eine limitierte hepatische Metastasierung sehr selten ist und eine Metastasierung eher systemisch und disseminiert auftritt (Heinemann V 2010).

Unbehandelt wird nach dem Auftreten von Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms von einem mittleren Überleben von 6 Monaten berichtet, mit Chemotherapie bzw. Hormontherapie lässt sich das mittlere Überleben auf bis zu 24 Monate verlängern (Caralt M 2008). Im Zusammenhang mit Leberresektionen finden sich 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 43% bei Patienten nach einer R0-Resektion (Adam R 2006A). Aber lediglich Patienten mit einer limitierten hepatischen Metastasierung profitieren von einer chirurgischen Resektion der Lebermetastasen (Heinemann V 2010).

In den eigenen Daten findet sich mit 29 Operationen eine relativ große Gruppe von Lebermetastasen aufgrund eines Mamma-Karzinoms. Mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 45% nach einer R0-Resektion ist das Überleben im eigenen Patientenkollektiv mit den in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar. Adam et al. gibt nach R0-Resektionen ein 5-Jahresüberleben von 43% an (Adam R 2006A).

Auffallend ist ebenfalls der deutliche Unterschied zwischen dem Überleben bei einem resektablen Befund, im Gegensatz zu der irresektablen Metastasierung, der im eigenen Kollektiv belegt werden konnte. Hier steht eine 5-Jahresüberlebensrate von 45% bei R0-Resektionen einer 1-Jahresüberlebensrate von lediglich 20% gegenüber, wobei sicherlich zu bedenken ist, dass im Falle einer Irresektabilität die Tumorerkrankung weiter fortgeschritten ist und deshalb die direkte Vergleichbarkeit natürlich fehlt. Dies kann unter Umständen zu

einer Verfälschung der Daten in Hinblick auf die Prognose der Erkrankung ohne durchgeführte Resektion geführt haben, und kann somit nicht als Vergleichswert für eine rein konservativ-palliative Therapie genommen werden. Allerdings gilt zu bedenken, dass das Ziel dieser Arbeit das Untersuchen der Prognose nach erfolgter Resektion darstellt, diese Ergebnisse bleiben durch diesen Konflikt natürlich unangetastet.

Insgesamt muss eine Lebermetastasierung nach Mamma-Karzinom als systemische Erkrankung gesehen werden (Heinemann V 2010), dennoch findet sich nach lokaler Therapie mittels Lebermetastasenresektion ein deutlich besseres Ergebnis als nach systemischer Therapie. Ein medianes Überleben von 54,35 Monaten bei R0-Resektionen steht einem medianen Überleben bei palliativer Therapie nach Angaben in der Literatur von 24 Monaten gegenüber (Caralt M 2008). Wichtig erscheint in Zusammenschau aller Daten, dass ein entsprechendes Therapiekonzept für jeden einzelnen Patienten entwickelt werden muss, in welchem eine Resektion der Lebermetastasen als potentiell kurative Therapiemöglichkeit berücksichtigt werden sollte. Hierbei sind mittels einer genauen präoperativen Diagnostik die persönlichen Risikofaktoren sowie die Möglichkeiten einer operativen Therapie mit kurativem Therapieansatz darzustellen und die Resektion der Lebermetastasen in ein multimodales Therapiekonzept einzubinden.

Primärtumore des Uterus

Im Vergleich zu den Ovarialkarzinomen erweisen sich Lebermetastasen von Karzinomen des Uterus als prognostisch ungünstiger. In der Literatur wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 35% nach einer Resektion von Lebermetastasen beschrieben (Adam R 2006B).

Knowles et al. berichten in einer Studie von 5 Patienten, die aufgrund eines Endometrium-Karzinoms Lebermetastasen entwickelten und bei denen eine Resektion der Metastasen erfolgte. Innerhalb dieser Gruppe verstarb kein Patient im Nachbeobachtungszeitraum, der ein medianes Follow-Up von 48 Monaten (minimal 8 Monate bis maximal 66 Monate) beinhaltete (Knowles B 2010).

Bei insgesamt nur 6 Patienten in den eigenen Daten und einem zumeist relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum kann zum Langzeitüberleben keine Aussage gemacht werden.

Im kurzfristigen Überleben kann aber eine 1-Jahresüberlebensrate von 100% angegeben werden, was die 1-Jahresüberlebensraten der meisten anderen untersuchten Primärtumoren deutlich überschreitet. Bei einer Patientin erfolgte im Zeitraum der Nachbeobachtung aufgrund eines Metastasenrezidivs in der Leber eine erneute Resektion nur 11 Monate nach der ersten Metastasenoperation. Seitdem besteht auch 64 Monate nach dem ersten Eingriff noch eine Tumorfreiheit. Leider konnte lediglich bei dieser Patientin ein langer Nachbeobachtungszeitraum verzeichnet werden, jedoch kann hierbei bewiesen werden, dass zumindest ein Teil der Patienten auch langfristig von einer Resektion profitieren kann. Zur genaueren Evaluation wäre aber eine Ausdehnung des Nachbeobachtungszeitraumes auch bei den anderen Patienten notwendig, da zumindest die guten kurzfristigen Ergebnisse auch einen guten langfristigen Überlebensvorteil nach Resektion vermuten lassen.

Primärtumore des Ovars

Als prognostisch günstiger im Vergleich zu Lebermetastasen von Uteruskarzinomen gelten Lebermetastasen von Ovarialkarzinomen. Hier finden sich in der Literatur 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 51% nach Resektion (Lim MC 2009, Adam R 2006B).

Die Ergebnisse in den eigenen Daten fallen deutlich schlechter aus. Zwar konnte jeder der Eingriffe unter kurativer Zielsetzung erfolgen, dennoch ergibt sich nur eine 3-Jahresüberlebensrate von lediglich 25,0%. Eine 5-Jahresüberlebensrate konnte aufgrund des geringen Nachbeobachtungszeitraums nicht ermittelt werden. Der in der Literatur angegebene prognostische Vorteil von Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms kann mit den eigenen Daten nicht belegt werden, hier zeigen Metastasen eines Uteruskarzinoms einen geringen Überlebensvorteil.

Im eigenen Patientenkollektiv zeigt sich trotz der vergleichsweise schlechten medianen Überlebenszeit von 15,84 Monaten eine Patientin, die auch mehr als 57 Monate nach der Resektion noch tumorfrei ist.

In der Literatur gibt es zunehmend Stimmen, die eine Resektion von Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms befürworten, wobei sicher eine genaue Selektion der infrage kommenden

Patienten eine entscheidende Rolle spielt. Dann kann auch im Einzelfall ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben erreicht werden.

5.2.2 Gastrointestinale Primärtumore

Primärtumore des Magens

Mit einer hohen Inzidenz (ca. 24/100'000 Einwohner jährlich) und einer schlechten Prognose gehören Magenkarzinome weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen (Moehler M 2011). Eine späte Diagnosestellung bei langem asymptomatischen Intervall und oft bereits initialer Inoperabilität verursachen eine ungünstige Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate aller Stadien von 27-29% (Moehler M 2011). Auch bei zunächst kurativer Resektion kommt es häufig zu Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung (Moehler M 2011). Bestehen inoperable Lebermetastasen, so verschlechtert sich die Prognose stark. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Lebermetastasen eines Magenkarzinoms beträgt unbehandelt bzw. mit palliativer Chemotherapie lediglich 6 Monate, die 5-Jahresüberlebensrate wird mit 1,7% angegeben (Kerkar SP 2010). Nach erfolgter Leberresektion wird von 5-Jahresüberlebensraten von durchschnittlich 26,5% berichtet (Kakeji Y 2010, Kerkar SP 2010), was in etwa der durchschnittlichen Prognose bei Diagnosestellung eines Magenkarzinoms entspricht und eine Resektion von operablen Lebermetastasen durchaus rechtfertigen würde.

Im eigenen Patientenkollektiv zeigte sich dagegen eine 3-Jahresüberlebensrate von lediglich 18,18%. Die Ergebnisse, die in der Literatur zu finden sind, zeigen hier eine etwas bessere Prognose. Eine signifikante Prognoseverbesserung durch die Resektion konnte im eigenen Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Auch eine mehrmalige Resektion bei Rezidiven in der Leber brachte keinen Vorteil im Langzeitüberleben.

Ein auffälliges Merkmal bei der Therapie von Lebermetastasen war die hohe Rezidivrate im eigenen Patientenkollektiv. Lediglich 2 der beobachteten Patienten blieben im Nachbeobachtungszeitraum rezidivfrei, jedoch besteht bei beiden nur ein relativ kurzer Follow-Up-Zeitraum von 18,13 bzw. 26,33 Monaten.

Auffällig war zudem der sehr hohe Anteil von synchronen Lebermetastasen von 43% im Gegensatz zum metachronen Auftreten mit 57%. Der mediane Zeitraum zwischen Diagnose des Primärtumors und Entdeckung der Lebermetastasen betrug im eigenen Patientenkollektiv 7 Monate. Dies spricht für das hohe Metastasierungspotenzial von Magenkarzinomen, welches auch durchgehend in der Literatur beschrieben wird und die Prognose deutlich verschlechtert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Überlebens nach Resektion von Lebermetastasen in der Literatur und im eigenen Kollektiv sind nicht sicher zu erklären. Eine Verfälschung der Daten ist aufgrund einer nur geringen Anzahl der Patienten der untersuchten Gruppe durchaus möglich. Auch die veröffentlichten Studien schließen größtenteils nur eine geringe Anzahl an Patienten ein. Erschwert wird die Erhebung einer Studie mit einer großen Fallzahl durch die zumeist späte Entdeckung des Tumors in bereits irresektablem Zustand oder mit einem multilokulären Auftreten von Fernmetastasen.

Die schlechte Prognose und das hohe Metastasierungspotenzial kann auch anhand unserer erhobenen Daten bestätigt werden. Eine signifikante Prognoseverbesserung durch die Resektion von Lebermetastasen eines Magenkarzinoms kann nicht nachgewiesen werden.

Primärtumore des Ösophagus

Ösophaguskarzinome haben eine schlechte Prognose, insbesondere Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Insgesamt werden 5-Jahresüberlebensraten von unter 15% beschrieben (Stahl M 2010). Das Auftreten von Lebermetastasen ist jedoch selten und wenn, dann besteht meistens ein so fortgeschrittener Befund, dass eine operative Therapie mit kurativem Ansatz nicht mehr möglich ist (Mudan SS 2010). Dennoch spielen Fernmetastasen in Hinblick auf die Limitierung des Überlebens eine wichtige Rolle. Bei mindestens 40% der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom führen Fernmetastasen zum Tode (Stahl M 2010).

Bei nur 2 Patienten mit insgesamt 3 Eingriffen lässt sich im eigenen Patientenkollektiv keine Aussage zum prognostischen Vorteil treffen. Zumindest die beiden Patienten des eigenen Kollektivs haben von der operativen Therapie nicht langfristig profitiert. Auch in der Literatur gibt es keine Studien, anhand derer eine Abschätzung zum Nutzen von Resektionen

getroffen werden kann. Alle Veröffentlichungen beziehen sich nur auf eine geringe Patientenzahl oder sind sogar Darstellungen einzelner Fälle. Es fehlen aber Studien, die ein größeres Patientenkollektiv einschließen, um objektiv gut verwertbare Daten zu erhalten.

Primärtumore des Pankreas

In Deutschland erkranken jährlich 16/100'000 Einwohner an einem Pankreaskarzinom (Lutz MP 2008). Da die Diagnosestellung zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgt, ist meistens keine kurative Therapie mehr möglich (Lutz MP 2008).

Nach der Diagnose eines Pankreaskarzinoms wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 4-13,4% beschrieben (Nakao A 2006, Lutz MP 2008, Adler G 2007). Ein Hauptproblem in Hinblick auf die Prognose stellt der enorme Anteil an Lokalrezidiven und Auftreten von Fernmetastasen, insbesondere von Lebermetastasen dar. Es finden sich Daten, wonach die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs nach einer Operation mit bis zu 100% angegeben wird (Nakao A 2006). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lebermetastasen bei einem Pankreaskarzinom beträgt bis zu 92% (Nakao A 2006, Wellner UF 2010).

Auch die operative Therapie eines Pankreaskarzinoms bietet keinen großen Überlebensvorteil. Selbst nach vollständiger Resektion des Tumors und mit adjuvanter Chemotherapie werden 5-Jahresüberlebensraten von nur 20% angegeben (Lutz MP 2008).

Mit Auftreten von Fernmetastasen ergibt sich eine nochmalige Verschlechterung der Prognose. Es zeigt sich auch nach Resektion der Lebermetastasen eine sehr schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 6 bis 11 Monaten (Michalski CW 2008) und einer 5-Jahresüberlebensrate von unter 10% (Golling M 2004).

Im eigenen Patientenkollektiv zeigte sich bei insgesamt 16 Eingriffen eine mediane Überlebenszeit von lediglich 8,2 Monaten. Dies bestätigt auch im eigenen Kollektiv die Angaben aus der Literatur. Bei der Hälfte der Eingriffe fand sich bereits eine primäre Irresektabilität. Allerdings konnte in den eigenen Daten auch bei einem resektablen Lokalbefund kein Vorteil in der Überlebenszeit im Vergleich zu einem intraoperativ irresektablen Befund nachgewiesen werden.

Die S3-Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie bei metastasiertem Pankreaskarzinom. Mit Nachweis von Fernmetastasen soll laut S3-Leitlinien die Resektion des Primärtumors und der Metastasen im Regelfall unterbleiben, da hierdurch keine Prognoseverbesserung erreicht werden kann. Im Falle von erst intraoperativ nachgewiesenen Fernmetastasen soll eine Resektion auch bei gegebener Resektabilität ebenfalls unterbleiben (Adler G 2007).

An der Sterblichkeit an Pankreaskarzinomen hat sich in den letzten Jahrzehnten nur wenig geändert (Lutz MP 2008), was schon darauf hindeutet, dass trotz verbesserter chirurgischer Therapien und trotz reduzierter perioperativer Sterblichkeit die operative Behandlung bei der Therapie eines metastasierten Pankreaskarzinoms an ihre Grenzen stößt. Ebenso existieren aktuell noch keine erfolgsversprechenden systemischen Therapien, die einen signifikanten Überlebensvorteil erreichen können oder im Rahmen eines multimodalen Konzeptes einen entscheidenden Vorteil bieten. Die eigenen erhobenen Daten decken sich hierbei mit den Daten in der Literatur. Die mediane Überlebenszeit lag sowohl in der Gruppe der Biopsien/Explorationen als auch nach erfolgter Metastasenresektion nur bei wenigen Monaten. Es zeigte sich auch im eigenen Patientenkollektiv kein eindeutiger Überlebensvorteil durch die Resektion.

5.2.3 Urogenitale Primärtumore

Nierenzellkarzinom als Primärtumor

Zu metastasierten Nierenzellkarzinomen gibt es in der Literatur nur wenige Daten und die vorhandenen Studien beziehen sich meist auf sehr kleine Kollektive. Insgesamt wird hierbei eine 5-Jahresüberlebensrate von 22 bis 39% (Lehner F 2009), bei einer medianen Überlebenszeit von 20-25 Monaten (Lehnert T 2001, Lang H 1999) beschrieben, wobei sich das Nierenzellkarzinom in der Gruppe der urologischen Tumoren als prognostisch am ungünstigen darstellt.

Im Rahmen eines Nierenzellkarzinoms findet sich bereits bei Diagnosestellung in ca. 30% eine Metastasierung. Bei weiteren 20% tritt im Verlauf eine Metastasierung auf (Brehmer B 2012). Am häufigsten findet sich eine pulmonale und eine lymphogene Metastasierung, gefolgt von einer ossären und einer hepatischen Metastasierung (Brehmer B 2012).

In einer der größten Studien über die Therapie von resektablen Lebermetastasen eines Nierenzellkarzinoms finden sich 88 Patienten, von denen 68 einer operativen Therapie zugeführt wurden und die restlichen 20 Patienten eine Operation ablehnten, mit einer systemischen Therapie behandelt und als Kontrollgruppe beobachtet wurden. Es fand sich mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 62,2% gegenüber 29,3% ein signifikanter Unterschied zugunsten der operativen Therapie (Staeher MD 2010).

In den eigenen Daten finden sich insgesamt 8 Eingriffe bei 7 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom als Primarius mit einer intraoperativen Irresektabilität von 25%. In der Gruppe der irresektablen Lebermetastasen findet sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 50%, eine 2-Jahresüberlebensrate von 50% und eine 3-Jahresüberlebensrate von 0%. Im Gegensatz dazu profitiert die Gruppe der resektablen Metastasen mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 80,0%, einer 2-Jahresüberlebensrate von 60,0% und einer 3-Jahresüberlebensrate von 50,0% deutlich vom Eingriff. Auffallend ist im Nachbeobachtungszeitraum jedoch eine sehr hohe Rezidivrate. Im Verlauf des Follow-Ups findet sich bei 100% der Patienten ein Rezidiv in der Leber. Leider können anhand der erhobenen Daten aufgrund des zu kurzen Follow-Ups keine Aussagen zu langfristigen Überleben gemacht werden.

Selten findet sich bei einem Nierenzellkarzinom eine solitäre Lebermetastase, meistens handelt es sich um eine Leberbeteiligung im Rahmen einer multilokulären Metastasierung (Brehmer B 2012), so dass eine genaue präoperative Diagnostik und Selektion der Patienten den entscheidenden Faktor darstellt. Sind die entsprechenden Kriterien hierfür gegeben, so zeigt sich bei den Nierenzellkarzinomen ein Patientenkollektiv, das deutlich von einer Resektion profitiert, wenn auch die Rezidivrate sehr hoch ist und dadurch ggf. ein weiterer Eingriff notwendig wird.

Primärtumore des Hodens

Lebermetastasen eines Hodentumors sind sehr selten. Häufiger finden sich, erklärbar durch den vor allem lymphogenen Metastasierungsweg, retroperitoneale Metastasen und Lymphknotenmetastasen (Goéré D 2008).

In der Literatur gibt es leider nur sehr wenige Publikationen zu diesem Thema und keinerlei retro- oder prospektive Studien anhand derer eine Prognose bei Lebermetastasen eines Hodentumors abgeschätzt werden könnte. Eine in der Literatur beschriebene 5-Jahresüberlebensrate und eine mediane Überlebenszeit können aus diesem Grund hier leider nicht angegeben werden.

Im eigenen Patientenkollektiv zeigt sich eine resektable Situation bei 75% der Eingriffe, was einen hohen Anteil an Operationen mit kurativem Ansatz darstellt.

Im Vergleich des Überlebens der Patienten, die nach der Operation tumorfrei waren im Gegensatz zu dem einen Patienten mit der irresektablen Metastasierung zeigt sich ein deutlicher Vorteil zugunsten des kurativen Ansatzes. Auch die Rezidivrate innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums zeigt mit 33,3% einen vergleichsweise geringen Anteil.

Aufgrund der nur geringen Anzahl an Patienten bleibt es in diesem Bereich eher bei einer Vorstellung verschiedener Fälle, als dass eine sinnvolle Bewertung der Prognose nach Resektion der Lebermetastasen eines Hodentumors erfolgen kann. Desweiteren fehlen Vergleichsdaten aus der Literatur, was die Einschätzung zusätzlich erschwert. Jedoch ist zu bedenken, dass sich 50% aller 4 Patienten des eigenen Kollektivs auch Jahre nach dem Eingriff in einem tumorfreien Zustand befinden und diese somit zumindest als Einzelfälle auch langfristig von der Metastasenresektion profitiert haben. Man kann jedoch vermuten, dass es sich nicht nur um Einzelfälle handelt, sondern die Resektion von Lebermetastasen dieser Tumorentität einen entscheidenden Überlebensvorteil bringen könnte. Dafür sprechen der hohe Anteil der resektablen Metastasen, die geringe Rezidivrate sowie ein zum Teil überraschend langer Zeitraum zwischen der Operation des Primärtumors und der Erstdiagnose der Lebermetastasen. Es benötigt zwingend Studien, die größere Kollektive untersuchen und den entscheidenden Hinweis zum Nutzen einer Metastasenresektion bei Hodentumoren liefern.

5.2.4 Malignes Melanom als Primärtumor

Unter allen Krebserkrankungen stellt das maligne Melanom die Erkrankung mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz dar (Merkel S 2013).

Das maligne Melanom hat aber dank der zunehmenden Frühentdeckung mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 70% eine vergleichsweise gute Prognose (Konopke R 2003). Kommt es allerdings zum Auftreten von Lebermetastasen, so kommt es häufig zu einer diffusen Metastasierung mit einer sehr schlechten Prognose und einer medianen Überlebenszeit von nur 4-6 Monaten (Herman P 2007). In den eigenen Daten konnte dies bestätigt werden, hier bestand lediglich bei 29% der Patienten eine Resektabilität.

Besteht eine Resektabilität der Lebermetastasen, so finden sich in der Literatur 5-Jahresüberlebensraten nach Resektion von 10-29%, hierbei zeigen sich Aderhautmelanome als prognostisch günstiger im Vergleich zu kutanen malignen Melanomen (Pawlik TM 2006, Caralt M 2010, Rose DM 2001). Rose et al. beschreiben in einer Studie eine mediane Überlebenszeit im Falle einer Resektabilität der Lebermetastasen von bis zu 28 Monaten (Rose DM 2001).

Die entscheidenden Faktoren bestehen also in der Prävention und in der Früherkennung eines malignen Melanoms (Rigel DS 2000).

In den eigenen Daten konnte die generell schlechte Prognose eines metastasierten malignen Melanoms bestätigt werden (die mediane Überlebenszeit betrug in den eigenen Daten 2,69 Monate). Erschreckend ist zudem, dass es sich in den eigenen Daten um zumeist junge Patienten handelt. Mit einem medianen Alter von 52 Jahren bei der metastasenbedingten Leberoperation zeigte sich dieses Kollektiv deutlich jünger im Vergleich zum medianen Alter von 60 Jahren bezogen auf alle erfassten Patienten. Aussagekräftige Unterschiede zwischen Aderhautmelanomen und kutanen Melanomen lassen sich aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht treffen.

Trotz der eigentlich schlechten Prognose fand sich in den eigenen Daten ein Patient mit einem kutanen Melanom, der bei vorliegenden synchronen Lebermetastasen kurativ reseziert werden konnte und so stark von der Operation profitierte. Im letzten Follow-Up nach 7 Jahren und 10 Monaten zeigte sich der Patient nach wie vor tumorfrei. Betrachtet man alle operativ versorgten Patienten, so findet man aber eine 1-Jahresüberlebensrate von lediglich 14,28%. Mit Hinblick auf den geringen Anteil der resezierbaren Lebermetastasen

von lediglich 29% sollte eine operative Versorgung von Lebermetastasen eines malignen Melanoms zwar diskutiert, aber auch kritisch hinterfragt und eine genaue Auswahl der hierfür in Frage kommenden Patienten getroffen werden, zumal auch systemische Therapien noch nicht den gewünschten Therapieerfolg vorweisen können. Dieses Ergebnis wird auch von der Literatur bestätigt. Auch Chua et al. kommen zu dem Schluss, dass eine Resektion durchaus eine Therapieoption darstellt, die einer systemischen Therapie überlegen sein kann, dass es hierfür aber eine genaue Selektion der Patienten bedarf (Chua TC 2010).

5.2.5 Bronchialkarzinom als Primärtumor

Das Bronchialkarzinom stellt einen großen Anteil der Krebserkrankungen in Deutschland dar. Da inhalatives Rauchen für 80-90% der Lungenkarzinome ursächlich ist, wäre die Erkrankung zu einem großen Teil vermeidbar (Mohr M 2010). Häufig treten Fernmetastasen auf, vor allem sind hiervon das Gehirn, die Knochen und die Nebennieren betroffen (Igai H 2013). Fernmetastasen in der Leber sind vergleichsweise selten. Leider finden sich nur sehr wenige Publikationen, die Resektionen von Lebermetastasen mit einem Primärtumor in der Lunge beschreiben. Die bestehenden Veröffentlichungen sind vor allem Falldarstellungen und beschränken sich auf 1 oder 2 Patienten. Hierbei werden Überlebenszeiten von 9 bis 185 Monaten beschrieben (Di Carlo I 2003). Die Prognose eines Lungenkarzinoms hängt sehr stark vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose ab (Mohr M 2010). Insgesamt wird nach dem Auftreten von Lebermetastasen eines Lungenkarzinoms aber eine sehr schlechte Prognose beschrieben, es finden sich hier 5-Jahresüberlebensraten von lediglich 8% (Adam R 2006B).

Im eigenen Kollektiv kann ebenfalls nur ein Vergleich zweier Fälle erfolgen. In einem Fall lag eine Irresektabilität der Metastasen vor. Erwartungsgemäß schloss sich der Operation ein nur kurzes Überleben an. Im anderen Falle lag eine resektable Situation vor. Es konnte durch die Operation eine Tumorfreiheit erreicht werden, die auch nach Monaten noch fortbesteht. Im Vergleich beider Fälle hat der Patient mit der resektablen Lebermetastasierung sicherlich von der Operation in Hinblick auf die Prognose profitiert, muss jedoch als Einzelfall gesehen werden. Bei lediglich 2 Patienten im eigenen Patientenkollektiv kann natürlich keinerlei Aussage getroffen werden, ob eine generelle Prognoseverbesserung nach Resektion erreicht

werden kann. Auch in Zusammenschau der Literatur zu diesem Thema kann keine Empfehlung gegeben werden, da die vorhandenen Veröffentlichungen meistens nur sehr wenige Fälle beschreiben und es bislang keine große Studie zu Lebermetastasen bei primären Lungenkarzinomen gibt. In einigen retrospektiven Studien wird bei Hirnmetastasen und Nebennierenmetastasen eine Prognoseverbesserung nach Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes beschrieben, wenn es sich um synchrone und singuläre Metastasen handelt (Mohr M 2010). Dies lässt vermuten, dass auch im Zusammenhang mit singulären Lebermetastasen und strengen Auswahlkriterien vielleicht in Zukunft eine Prognoseverbesserung erreicht werden könnte. Jedoch sind dazu große retro- oder prospektive Studien nötig, die sich aufgrund der Seltenheit einer resektablen Lebermetastasierung bei primärem Lungenkarzinom nur schwer finden lassen werden.

5.3 Potenziell prognosebeeinflussende Faktoren

Zur Verbesserung der Prognose erfolgt in der Literatur eine ausführliche Diskussion über mögliche prognosebeeinflussende Faktoren. Es liegen allerdings sehr heterogene Ergebnisse vor. Adam et al. haben einen prognostischen Risikoscore entwickelt, wonach bestimmten Variablen Punkte zugeordnet werden, welche dann in einem Punkteschema einer Aussage über die Prognose entsprechen. Hierzu wurden als relevante Variablen das Auftreten extrahepatischer Metastasen, die Durchführung einer erweiterten Leberresektion, eine R2-Resektion, das Alter des Patienten, das krankheitsfreie Intervall nach Erstdiagnose des Primärtumors sowie diverse Charakteristika des Primarius ermittelt (Adam R 2006B).

Die Identifizierung von eindeutig prognosebestimmenden Faktoren zeigt sich in den eigenen Daten ebenfalls als sehr schwierig. Zum einen erschwert die Vielzahl der Primärtumorarten die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da hiermit unterschiedliche Tumoreigenschaften, unterschiedliche Metastasierungswege, als auch schon per se sehr stark variierende Prognosen bestehen. Zum anderen wäre sicherlich eine längere Nachbeobachtungszeit nötig, ebenso wie ein größeres Patientenkollektiv. Hier treten somit in den eigenen Daten die gleichen Probleme auf, mit denen auch die Studien in der Literatur zu kämpfen haben. Gelingt es jedoch, die Resektion von Lebermetastasen in das Therapiekonzept zu etablieren, so werden in Zukunft auch Studien mit einer größeren Patientenzahl aussagekräftigere

Daten liefern können. Im Weiteren wird ein Überblick über die eigenen Ergebnisse in Bezug auf prognosebeeinflussende Faktoren gegeben.

Patientenbezogene Faktoren

In Hinblick auf das Geschlecht konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden. Sowohl die allgemeinen Überlebensraten, als auch die rezidivfreien Überlebensraten zeigten sich sehr ähnlich. Bezüglich des Alters zeigte sich ein etwas besseres Überleben bei den unter 70-jährigen, jedoch konnte hier keine Signifikanz nachgewiesen werden. Es steht hier eine 1-Jahresüberlebensrate von 70% (Alter < 70 Jahre) einer 1-Jahresüberlebensrate von 52% (Alter ≥ 70 Jahre) gegenüber. Nach 5 Jahren glichen sich die Überlebensraten nahezu vollständig an. Hier stehen 31% auf der Seite der unter 70-jährigen 30% auf der Seite der über 70-jährigen gegenüber. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den von Adam et al. veröffentlichten Daten, bei denen das Alter als ein prognosebestimmender Faktor eruiert wurde und sogar im Rahmen der Entwicklung eines prognostischen Risikoscores eine Rolle spielt (Adam R 2006B). Weshalb die eigenen Daten hiervon abweichen, ist nicht klar ersichtlich. Im Vergleich zu Adam et al. bestehen die eigenen Daten aus nur einem Bruchteil der Fallzahl, was jedoch nicht zu einer derartigen Abweichung führen sollte. Insgesamt stellt wohl das Alter einen schwierig einzuordnenden Faktor dar, welcher in vielen Bereichen eine Rolle spielt. Abhängig vom Alter unterscheiden sich die aufgetretenen Primärtumorentitäten stark, zudem ändert sich die peri- und postoperative Mortalität und Morbidität. Diese Faktoren nehmen zusätzlich einen starken Einfluss auf den Überlebensvorteil und lassen es nicht zu, einen möglichen Überlebensvorteil oder –nachteil alleine dem Faktor Alter zuzuschreiben. Das unterschiedliche Ergebnis in Hinblick auf das Alter bezüglich der eigenen Daten und der Daten von Adam et al. könnte sich somit mit der Inhomogenität des untersuchten Patientenkollektivs erklären lassen.

Operationsbezogene Faktoren

In der Literatur wird die R-Klassifikation in mehreren Studien als ein signifikanter prognostischer Faktor beschrieben. Adam et al. sieht in einer R2-Resektion einen negativen prognostischen Faktor (Adam R 2006B). In anderen Studien wird der R0-Resektion ein

signifikant positiver prognostischer Effekt zugeteilt. Im Zusammenhang mit Lebermetastasen von Mamma-Karzinomen beschreibt Kostov et al. diesen Überlebensvorteil zusammen mit anderen zum Teil primärtumor- und metastasenbezogenen Faktoren (Kostov DV 2013).

In Hinblick auf einen möglichen Prognosevorteil durch eine R0-Resektion zeigte sich in den eigenen Daten ein langfristiger Überlebensvorteil einer R0-Resektion gegenüber einer R1-Resektion. Das mediane Überleben nach R0-Resektion betrug im untersuchten Patientenkollektiv 16,46 Monate, im Falle einer R1-Resektion 13,05 Monate. Auch in den 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten zeigte sich ein Überlebensvorteil vor allem nach 3 und 5 Jahren.

Ein prognostisch relevanter Unterschied anderer operationsbezogener Faktoren konnte weder in den eigenen Daten noch in der Literatur gefunden werden.

Metastasenbezogene Faktoren

Eine mögliche Prognosebeeinflussung durch die Gegebenheit, ob eine Lebermetastase synchron oder metachron auftritt, wird in der Literatur stark diskutiert. Hier findet man sowohl Studien, die eine Signifikanz belegen (Adam R 2006B), als auch Studien, zum Beispiel in Zusammenhang mit Mamma-Karzinomen, die keinen relevanten Unterschied zeigen (Kostov DV 2013).

In den eigenen ausgewerteten Daten findet sich kein signifikanter Einfluss auf die Prognose, es findet sich jedoch ein nicht-signifikanter Überlebensvorteil in der Gruppe der metachronen Metastasen. Die 5-Jahresüberlebensraten zeigen mit 22% gegen 33% einen leichten Überlebensvorteil ohne Signifikanz.

Im Zusammenhang mit kolorektalen Metastasen wird in der Literatur die gleiche Fragestellung diskutiert. Hier findet sich jedoch vermehrt ein durchaus signifikanter Überlebensvorteil bei metachron auftretenden Metastasen (Song TJ 2005).

Eine direkte Übertragung auf nicht-kolorektale Lebermetastasen ist sicherlich nicht ohne Einschränkung möglich, jedoch zeigt sich in den eigenen Daten zumindest die gleiche Tendenz hin zum Überlebensvorteil, wenn auch dieser nicht als signifikant eingestuft werden

kann. Hier würde sich unter Umständen eine höhere Fallzahl bzw. ein längerer Nachbeobachtungszeitraum positiv auf das Ergebnis auswirken.

Durchführung mehrmaliger Leberresektionen

Im Therapiekonzept kolorektaler Lebermetastasen hat auch eine mehrmalige Resektion der Metastasen einen sicheren Stellenwert, jedoch ist dieser Sachverhalt im Rahmen von Resektionen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumoren in der Literatur nicht ausreichend beleuchtet.

Es finden sich vereinzelt Studien, die eine Mehrfachresektion von Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumoren untersuchen. So werden hier gute und mit einer Primärresektion nahezu vergleichbare Ergebnisse beschrieben (Lang H 1999).

In den eigenen Daten findet sich eine signifikante Prognoseverbesserung durch eine mehrmalige Resektion von Lebermetastasen. Eine 5-Jahresüberlebensrate von 60% steht hier einer 5-Jahresüberlebensrate von 24% gegenüber. Entgegen der positiven Ergebnisse des Überlebens sank jedoch das rezidivfreie Überleben bei mehrmaligen Leberresektionen. Um hierzu jedoch eine sinnvolle Aussage zu treffen, wären eine längerfristige Nachbeobachtungszeit sowie eine größere Anzahl an Patienten notwendig.

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass bei ausgewählten Patienten eine mehrmalige Resektion von Lebermetastasen eine durchaus erfolgsversprechende Therapieoption darstellt, eine generalisierte Aussage kann jedoch aufgrund der geringen Anzahl und der großen Variabilität der Patienten, v.a. in Hinblick auf den Primärtumor, nicht getroffen werden. Hier muss eine individuelle Entscheidung in Hinblick auf die Entität des Primärtumors sowie die anatomischen Gegebenheiten der Lebermetastasen getroffen werden.

Auftreten von Rezidiven

Auffällig zeigt sich eine starke Korrelation der allgemeinen Überlebensrate mit dem Zeitraum des rezidivfreien Überlebens, was die Vermutung nahe legt, dass das erneute Auftreten von Metastasen nach der Leberresektion einen entscheidenden und prognostisch stark

limitierenden Faktor darstellt. Jedoch zeigt sich wie oben bereits beschrieben beim Auftreten eines erneut resektablen Befundes ein Benefit durch eine erneute Resektion.

Gastrointestinaler Ursprung versus nicht-gastrointestinaler Ursprung

Bereits Earle et al. fanden einen signifikanten Unterschied bezüglich der Prognose von Metastasen gastrointestinalen Ursprungs und Metastasen nicht-gastrointestinalen Ursprungs (Earle SA 2006). Auch anhand der eigenen Daten lässt sich dies beweisen. Hier gibt es einen signifikanten Unterschied im 5-Jahresüberleben von 20% gegenüber 35%. Beim rezidivfreien Überleben gibt es nur einen leichten, nicht signifikanten Unterschied zum Nachteil der gastrointestinalen Tumoren. Auffallend ist zudem, dass nach Durchführung einer Resektion der Lebermetastasen gastrointestinaler Tumore kein positiver Effekt auf das Überleben nachgewiesen werden konnte. Das Überleben nach Resektion gleicht dem Überleben nach Durchführung lediglich einer Exploration oder Biopsie. Selbst die Resektion mit ursprünglich kurativer Intention konnte keinen Überlebensvorteil bringen.

Anders bei den Lebermetastasen von nicht-gastrointestinalen Primärtumoren. Hier zeigt sich zum Beispiel in der Gruppe der gynäkologischen Primärtumore, insbesondere bei Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms ein enormer Benefit durch eine durchgeführte Resektion. Auch bei der Resektion von Lebermetastasen von urogenitalen Tumoren konnte eine Prognoseverbesserung gezeigt werden.

Die Unterscheidung des Primärtumors in die Gruppen gastrointestinale oder nicht-gastrointestinale Entität zeigt sich in den ausgewerteten Daten als ein entscheidender Prognosefaktor in Hinblick auf das Überleben. Eine Resektion von gastrointestinalen Lebermetastasen kann anhand der eigenen Daten nicht befürwortet werden, wohingegen eine Resektion von nicht-gastrointestinalen Lebermetastasen unter speziellen Voraussetzungen und einer genauen Selektionierung des Patientengutes einen deutlichen Profit erzielen kann.

5.4 Schlussfolgerung

Die Resektion von Lebermetastasen ist aktuell nur bei kolorektalen und neuroendokrinen Primärtumoren etabliert. Kommt der Primärtumor aus dem Bereich der nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren, so ist der Einsatz einer operativen Therapie mittels Metastasenresektion noch umstritten und wird bisher nicht als kurative Therapieoption anerkannt. Im Laufe der letzten Jahre haben sich aber die Leberchirurgie und das perioperative Management deutlich verändert. Die perioperativen Mortalitäts- und Morbiditätsraten sanken stetig. Schwere Komplikationen kommen insbesondere in Zentren nur noch selten vor. Auch sinken dank der verbesserten Möglichkeiten in der Leberchirurgie zur besseren Erhaltung von ausreichend Leberrestgewebe die leberbezogenen Komplikationen.

Leider kann man in der Literatur nur auf wenige Studien zurückgreifen, die eine ausreichende Anzahl an Patienten einschließen und miteinander vergleichbare Ergebnisse liefern. Die starke Heterogenität der Primärtumoren erschwert die Vergleichbarkeit zusätzlich, was dazu führt, dass es keine klaren Empfehlungen bezüglich der Lebermetastasenresektion von nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Primärtumoren gibt. Grundsätzlich wird seit Jahren ein eher zurückhaltendes Vorgehen empfohlen, erst in den neueren Veröffentlichungen wird ein Überlebensvorteil bei einigen Tumorentitäten nach einer Resektion der Lebermetastasen vermutet. Ein Beweis kann aufgrund der zumeist nur geringen Patientenzahl nicht erfolgen. Es werden größere Studien benötigt, die mehr Patienten einer Tumorentität mit einschließen, die der starken Heterogenität der Tumorarten Rechnung tragen und verwertbare Ergebnisse zum Langzeitüberleben liefern. Auch in den eigenen Daten zeigt sich oft ein Überlebensvorteil im kurzfristigen Verlauf, aufgrund der fehlenden Langzeitdaten bei nur kurzem Nachbeobachtungsintervall kann jedoch oft keine Aussage zum langjährigen Überleben gemacht werden. Hier deckt sich der Schwachpunkt der eigenen Daten mit einem häufigen Schwachpunkt bei den in der Literatur zu findenden Studien.

Insgesamt ergibt sich aus den ausgewerteten Daten das Resultat, dass auch Patienten mit Lebermetastasen von nicht-kolorektalen Primärtumoren von einer Resektion profitieren

können. Wichtig ist hierbei eine genaue präoperative Selektion der Patienten nach umfangreicher Umfelddiagnostik. Ist im Rahmen der präoperativen Einschätzung eine R0-Resektion möglich und kommt der Primärtumor aus dem nicht-gastrointestinalen Bereich, so stellt eine Leberresektion unter Einbindung in ein multimodales Therapieregime eine Therapieoption dar, mit der eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann.

6 Literaturverzeichnis

Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. „Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?“ *Annals of Surgery*, 2006A: 897-907.

Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, Saric J, Le Treut YP, Belghiti J, Manton G, Mentha G. „Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases, Analysis of 1452 Patients and Development of a Prognostic Model.“ *Annals of Surgery*, 2006B: 524-535.

Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. „S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007.“ *Z Gastroenterol*, 2007: 487-523.

Ahmad A. „Pathways to breast cancer recurrence.“ *ISRN Oncol*, 2013: 2013: 290568.

Altendorf-Hofmann A, Scheele J. „Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Resektion nichtkolorektaler Lebermetastasen.“ *Chirurgische Gastroenterologie*, 2003: 324-331.

Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Vauthey JN. „Recent advances in the curative treatment of colorectal liver metastases.“ *Gastrointest Cancer Res.*, 2011: S2-8.

Bechstein WO, Golling M. „Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen - Was ist Standard?“ *Der Chirurg*, 2005: 543-551.

Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A. „Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication.“ *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2007: 45-54.

- Blum HE. „Epidemiologie, Diagnostik und Prävention (Schwerpunkt: Leberzellkarzinom).“ *Der Gastroenterologe*, 2007: 6-11.
- Brehmer B, Piper C, Pfister D, Porres D, Heidenreich A. „Metastasenresektion beim Nierenzellkarzinom.“ *Der Urologe*, 2012: 1202-1208.
- Caralt M, Bilbao I, Cortés J, Escartín A, Lázaro JL, Dopazo C, Olsina JJ, Balsells J, Charco R. „Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer.“ *Annals of Surgical Oncology*, 2008: 2804-2810.
- Caralt M, Martí J, Cortés J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J, García-Valdecasas JC, Sapisochín G, Balsells J, Charco R. „Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma.“ *Journal of Hepato-Biliary-Pancreat Sciences*, 2010: 268-275.
- Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. „Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature.“ *Int J Hepatol.*, 2013: 2013: 604860.
- Chua TC, Saxena A, Morris DL. „Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases.“ *Ann Acad Med Singapore*, 2010: 634-639.
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. „Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report.“ *Lancet Oncol.*, 2012: 11-22.
- Couinaud C. „Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale.“ *Presse Med*, 1954: 709–712.
- Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. „Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.“ *World J Gastroenterol.*, 2012: 6398-6408.

- Dan RG, Crețu OM, Mazilu O, Sima LV, Iliescu D, Blidișel A, Tirziu R, Istodor A, Huț EF. „Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients.“ *Chirurgia (Bucur)*, 2012: 737-741.
- Di Carlo I, Grasso G, Patane' D, Russello D, Latteri F. „Liver metastases from lung cancer: is surgical resection justified?“ *Ann Thorac Surg.*, 2003: 291-293.
- Dimitroulis D, Lainas P, Charalampoudis P, Karatzas T, Delladetsima I, Sakellariou S, Karidis N, Kouraklis G. „Co-existence of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia in a young female.“ *World J Hepatol.*, 2012: 314-318.
- Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D, Levi JU, Robbins C, Koniaris LG. „Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis.“ *J Am Coll Surg.*, 2006: 436-446.
- Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. „"Incidentaloma" of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma.“ *HPB Surg.*, 2012: 2012: 891787.
- Figueras J, Ibañez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, Mir J, Loinaz C, Herrera L, López-Cillero P, Santoyo J. „Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study.“ *Liver Transplantation*, 2001: 877-883.
- Flemming P, Wilkens L, Kreipe HH. „Histopathologische Diagnostik primärer Lebertumoren.“ *Der Pathologe*, 2001: 184-190.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. „Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer - Analysis of 1001 Consecutive Cases.“ *Annals of Surgery*, 1999: 309-318.
- Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. „Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease.“ *British Journal of Surgery*, 2009: 175-184.

- Fusai G, Davidson BR. „Management of colorectal liver metastases.“ *Colorectal Disease*, 2003: 2-23.
- Goéré D, Elias D. „Resection of liver metastases from non-colorectal non-endocrine primary tumours.“ *Eur J Surg Oncol.*, 2008: 281-288.
- Golling M, Pepperl S, Lehnert T. „Lebermetastasen - Indikation und Ergebnisse der Leberresektion und interventioneller Behandlungsverfahren.“ *Der Onkologe*, 2004: 474-491.
- Grossman EJ, Millis JM. „Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature.“ *Liver Transpl.*, 2010: 930-942.
- Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. „Survival and Recurrence after Hepatic Resection of 386 Consecutive Patients with Hepatocellular Carcinoma.“ *Journal of the American College of Surgeons*, 2000: 381-388.
- Heinemann V, Kahlert S, Stemmler HJ. „Multimodale Therapiekonzepte beim metastasierten Mammakarzinom.“ *Der Internist*, 2010: 1358-1365.
- Herman P, Machado MA, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC. „Selected Patients with Metastatic Melanoma May Benefit from Liver Resection.“ *World Journal of Surgery*, 2007: 31(1): 171-174.
- Herold G. *Innere Medizin*, 2007: Köln.
- Hertl M, Cosimi AB. „Liver Transplantation for Malignancy.“ *The Oncologist*, 2005: 269-281.
- Herz S, Puhl G, Spies C, Jörres D, Neuhaus P, von Heymann C. „Perioperatives anästhesiologisches Management bei ausgedehnten Leberteileresektionen.“ *Anaesthesist*, 2011: 103-117.
- Hoti E, Adam R. „Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers.“ *Transpl Int.*, 2008: 1107-1117.

- Igai H, Kamiyoshihara M, Nagashima T, Ohtaki Y, Shimizu K. „A Resectable Pancreatic Metastasis from Pulmonary Adenocarcinoma.“ *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*, 2013: 243-245.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. „One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years.“ *Arch Surg.*, 2003: 1198-1206.
- Ismaili, N. „Treatment of colorectal liver metastases.“ *World J Surg Oncol.*, 2011: 154.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. „Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade.“ *Ann Surg.*, 2002: 397-406.
- Jönsson K, Gröndahl G, Salö M, Tingstedt B, Andersson R. „Repeated Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comparison with Primary Liver Resections concerning Perioperative and Long-Term Outcome.“ *Gastroenterol Res Pract.*, 2012: 2012: 568214.
- Takeji Y, Morita M, Maehara Y. „Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer.“ *Surgery Today*, 2010: 287-294.
- Kakodkar R, Soin AS. „Liver Transplantation for HCC: A Review.“ *Indian J Surg.*, 2012: 100-117.
- Kamphues C, Engel S, Denecke T, Bova R, Hippler-Benscheidt M, Puhl G, Neuhaus P, Seehofer D. „Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: single center experience.“ *BMC Surg.*, 2011: 11:16.
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. „Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors.“ *Clin Epidemiol.*, 2012: 283-301.

- Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. „Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms.“ *Eur J Surg Oncol.*, 2002: 135-139.
- Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. „Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung.“ *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2005: 1149–1157.
- Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. „Liver resections in metastatic gastric cancer.“ *HPB (Oxford)*, 2010: 589-596.
- Khorsandi SE, Heaton N. „Contemporary strategies in the management of hepatocellular carcinoma.“ *HPB Surg.*, 2012: 2012: 154056.
- Knowles B, Bellamy CO, Oniscu A, Wigmore SJ. „Hepatic resection for metastatic endometrioid carcinoma.“ *HPB*, 2010: 412-417.
- Kollmar O, Menger MD, Schilling MK. „Macrophage inflammatory protein-2 contributes to liver resection-induced acceleration of hepatic metastatic tumor growth.“ *World J Gastroenterol* , 2006: 858-867.
- Kollmar O, Moussavian MR, Richter S, Bolli M, Schilling MK. „Surgery of liver metastasis in gynecological cancer - indication and results.“ *Onkologie*, 2008: 375-379.
- Konopke R, Saeger HD. „Lebermetastasen - Diagnostik und Therapie.“ *Der Chirurg*, 2003: 866–886.
- Konopke R, Stoelben E, Bunk A, Nagel M, Saeger HD. „Frühergebnisse und Komplikationen der Chirurgie von Lebermetastasen.“ *Der Chirurg*, 1999: 763-769.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. „Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy.“ *J Clin Oncol.*, 2009: 3677-3683.
- Kostov DV, Kobakov GL, Yankov DV. „Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer.“ *J Breast Cancer*, 2013: 184-192.

- Kulaylat MN, Gibbs JF. „Regional Treatment of Colorectal Liver Metastasis.“ *Journal of Surgical Oncology*, 2010: 693-698.
- Lang H. „Technik der Leberresektion, Teil I. Leberanatomie und Operationsplanung.“ *Der Chirurg*, 2007A: 761-774.
- Lang H, Broelsch CE. „Resektion und Transplantation bei Lebertumoren.“ *Der Internist*, 2007B: 30-39.
- Lang H, Dömland M, Broelsch CE. „Leberresektion und Lebertransplantation bei Leberzelladenom, hepatozellulärem Karzinom und fibrolamellärem Leberkarzinom.“ *Praxis*, 2001: 7–13.
- Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. „Ergebnisse der Resektion nichtcolorectaler nichtneuroendokriner Lebermetastasen.“ *Der Chirurg*, 1999: 439-446.
- Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki E, Frühauf NR, Radü J, Paul A, Wohlschlaeger J, Baba HA, Malagó M, Broelsch CE. „Chirurgische Therapie des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms.“ *Der Chirurg*, 2006: 53-60.
- Lee JG, Kang CM, Park JS, Kim KS, Yoon DS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. „The Actual Five-year Survival Rate of Hepatocellular Carcinoma Patients after Curative Resection.“ *Yonsei Medical Journal*, 2006: 105-112.
- Lehner F, Ramackers W, Bektas H, Becker T, Klempnauer J. „Leberresektion bei nicht kolorektalen, nicht neuroendokrinen Lebermetastasen - ist die Resektion im Rahmen des "onko-chirurgischen" Therapiekonzeptes gerechtfertigt?“ *Zentralblatt der Chirurgie*, 2009: 430-436.
- Lehnert T, Golling M. „Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion.“ *Der Radiologe*, 2001: 40-48.
- Lehnert T, Knaebel HP. „Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren.“ *Der Chirurg*, 1997: 122–131.

- Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, Terella A, Hertl M, Cosimi AB, Chung RT. „Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study.“ *Liver Transplantation*, 2004: 1343-1354.
- Lim MC, Kang S, Lee KS, Han SS, Park SJ, Seo SS, Park SY. „The clinical significance of hepatic parenchymal metastasis in patients with primary epithelial ovarian cancer.“ *Gynecologic Oncology*, 2009: 28-34.
- Liu RQ, Shen SJ, Hu XF, Liu J, Chen LJ, Li XY. „Prognosis of the intrahepatic cholangiocarcinoma after resection: hepatitis B virus infection and adjuvant chemotherapy are favorable prognosis factors.“ *Cancer Cell Int.*, 2013: 13:99.
- Loss M, Zülke C, Obed A, Stöltzing O, Schlitt HJ. „Chirurgische Therapie der benignen Lebertumoren.“ *Der Chirurg*, 2008: 722-728.
- Lutz MP, Pourebrahim S. „Pankreaskarzinom.“ *Der Internist*, 2008: 1079-1088.
- Malek NP, Vogel A, Manns MP. „Multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms.“ *Der Internist*, 2010: 1374-1381.
- Mantke R, Niepmann D, Gastinger I, Lippert H, Koch K, Quehl A. „Kurative und diagnostische Resektionen an der Leber - Datenanalyse des Tumorzentrums Brandenburg unter besonderer Berücksichtigung der Tumorentität kolorektales Karzinom.“ *Der Chirurg*, 2006: 1135-1143.
- Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. „Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience.“ *Liver Transpl.*, 2011: 44-57.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. „Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.“ *N Engl J Med.*, 1996: 693-699.
- Merkel S, Göhl J, Kämpgen E. „Metastasentherapie bei malignem Melanom mit unbekanntem Primärtumor.“ *Der Onkologe*, 2013: 52-59.

- Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, Kleeff J. „Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review.“ *Digestive Surgery*, 2008: 473-480.
- Moehler M, et al. „German S3-Guideline „Diagnosis and Treatment of Esophagogastric Cancer“.“ *Z Gastroenterol*, 2011: 461-531.
- Mohr M, Kessler T, Krug U, Hoffknecht P, Schmidt LH, Wiebe K, Berdel WE, Wiewrodt R. „Die Primärtherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms.“ *Z Herz-Thorax-Gefäßchir*, 2010: 97-104.
- Morise Z, Sugioka A, Tokoro T, Tanahashi Y, Okabe Y, Kagawa T, Takeura C. „Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma.“ *World Journal of Hepatology*, 2010: 58-64.
- Mudan SS, Giakoustidis A, Giakoustidis D, Slevin M. „Synchronous oesophagectomy and hepatic resection for metastatic oesophageal cancer: report of a case.“ *Hippokratia*, 2010: 291-293.
- Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Kodera Y, Inoue S, Takeda S. „Oncological problems in pancreatic cancer surgery.“ *World J Gastroenterol.*, 2006: 4466-4472.
- O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, Wall D, John TG, Welsh F, Rees M. „Long-Term Results of Liver Resection for Non-colorectal, Non-neuroendocrine Metastases.“ *Annals of Surgical Oncology*, 2008: 207-218.
- Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Ahlman H. „Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors.“ *Liver Transpl.*, 2007: 327-333.
- Oldhafer KJ, Bourquain H, Stavrou GA. „Die Leberresektion (Teil 1) - Anatomische Grundlagen, Indikationen und präoperative Planung.“ *Zentralblatt für Chirurgie*, 2006: W22-W33.

- Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. „An Overview of the Surgical Management of Hepatic Neuroendocrine Metastases.“ *Indian J Surg Oncol.*, 2012: 20-25.
- Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, Aloia TA, Curley SA, Camacho LH, Capussotti L, Elias D, Vauthey JN. „Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease.“ *Annals of Surgical Oncology*, 2006: 712-720.
- Popescu I, Alexandrescu ST. „Surgical options for initially unresectable colorectal liver metastases.“ 2012: 2012: 454026.
- Primrose JN. „Surgery for colorectal liver metastases.“ *British Journal of Cancer*, 2010: 1313-1318.
- Rigel DS, Carucci JA. „Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century.“ *CA Cancer J Clin.*, 2000: 215-236.
- Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, Thompson JF, Morton DL. „Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience.“ *Arch Surg.*, 2001: 950-955.
- Rosenberg R, Stangl M, Siewert JR. „Chirurgische Therapie von Lebermetastasen.“ In *Praxis der Viszeralchirurgie - Onkologische Therapie*, von Rothmund M, Schumpelick V Siewert JR. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- Rupertus K, Kollmar O, Scheurer C, Junker B, Menger MD, Schilling MK. „Major but not minor hepatectomy accelerates engraftment of extrahepatic tumor cells.“ *Clinical & Experimental Metastasis*, 2007: 39-48.
- Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, Iacono C, Piccirillo G, Lunardi M, Pistoso S, Valdegamberi A, D’Onofrio M, Guglielmi A. „Is Liver Resection Justified in Advanced Hepatocellular Carcinoma? Results of an Observational Study in 464 Patients.“ *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009: 1313–1320.

- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. „Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival.“ *Journal of the American College of Surgeons*, 2003: 29-37.
- Shimozawa N, Hanazaki K. „Longterm Prognosis after Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma.“ *Journal of the American College of Surgeons*, 2004: 356-365.
- Srivatanauksorn Y, Tovikkai C. „Comparison of staging systems of hepatocellular carcinoma.“ *HPB Surg.*, 2011: 2011: 818217.
- Skalický T, Treska V, Sutnar A, Liska V, Moláček J, Mírka H, Ferda J, Ohlídalová K, Slauf F, Novák M. „Surgical treatment of benign liver tumours- indications and results.“ *Zentralblatt für Chirurgie*, 2009: 141-144.
- Song TJ, Adusumilli PS, Fong Y. „Prognostische Faktoren kolorektaler Lebermetastasen.“ *Chirurg*, 2005: 535-542.
- Staeher MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, Stief CG, Jauch KW, Bruns CJ. „Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis.“ *World J Urol.*, 2010: 543-547.
- Stahl M. „Is there any role for surgery in the multidisciplinary treatment of esophageal cancer?“ *Annals of Oncology*, 2010: 283-285.
- Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, Tsuchiya Y, Nakamura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. „Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases.“ *Surgery*, 2001: 421-428.
- Takeda D, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Ito N, Wakabayashi G. „Effect of preoperative chemotherapy on postoperative liver regeneration following hepatic resection as estimated by liver volume.“ *World J Surg Oncol.*, 2013: 11: 65.

- Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, van Rijn RR, Zondervan PE, Tilanus HW, IJzermans JN. „Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal.“ *Archives of Surgery*, 2001: 1033-1038.
- Ulrich F, Albert J, Zangos S. „Diagnostik und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms.“ *Der Onkologe*, 2013: 589-600.
- Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, Lang H, Flemming P, Hustedt C, Tusch G, Raab R. „Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma.“ *British Journal of Surgery*, 2000: 1182-1187.
- Weismüller TJ, Wedemeyer J. „Primär sklerosierende Cholangitis.“ 2009: 115-123.
- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, DeMatteo RP. „Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma.“ *Ann Surg.*, 2005: 269-276.
- Wellner UF, Keck T, Brabletz T. „Lebermetastasen.“ *Der Chirurg*, 2010: 551-556.
- Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W, Meyer T. „Changes in Indication and Results After Resektion of Hepatic Metastases From Noncolorectal Primary Tumors: A Single-Institutional Review.“ *Annals of Surgical Oncology*, 2005: 778-785.
- Yi NJ, Suh KS, Kim T, Kim J, Shin WY, Lee KU. „Current Role of Surgery in Treatment of Early Stage Hepatocellular Carcinoma: Resection versus Liver Transplantation.“ *Oncology*, 2008: 124–128.
- Zhu H, Obeidat K, Ouyang J, Roayaie S, Schwartz ME, Thung SN. „Recurrent giant hemangiomas of liver: Report of two rare cases with literature review.“ *World J Gastrointest Surg.*, 2012: 262-266.

7 Publikationen

Slotta JE, Schuld J, Distler S, Richter S, Schilling MK, Kollmar O: Hepatic resection of non-colorectal and non-neuroendocrine liver metastases - survival benefit for patients with non-gastrointestinal primary cancers - a case-controlled study. *Int J Surg.*, 2014: 163-168

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

- Herrn Prof. Dr. med. Otto Kollmar für die Überlassung dieses interessanten Themas, die gute Zusammenarbeit und die geduldige Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.
- Frau Berit Kopp für die ausgezeichnete Einarbeitung und die Mithilfe beim Datensammeln und dafür, dass sie bei allen Fragen stets ein offenes Ohr und eine gute Antwort hatte.
- Den Damen des Archivs der chirurgischen Abteilung, allen voran Frau Frey für das Bereitstellen des Arbeitsplatzes und das unermüdliche Heraussuchen der Akten.
- Meinem Ehemann Dennis für die liebevolle Unterstützung und die immerwährende Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit.
- Meinen Eltern und Schwiegereltern für die uneingeschränkte Unterstützung und insbesondere meiner Schwiegermutter Monika für das ausdauernde Korrekturlesen.