

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

Ergebnisse nach wiederholten Leberresektionen bei
rezidivierenden kolorektalen Lebermetastasen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2017

vorgelegt von: Anna Merscher
geboren am 09.05.1991

Diese Arbeit widme ich meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CEA	Karzinomembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
eLR	einfache Leberresektion
G	Grading
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
KRLM	kolorektale Lebermetastase
LK	Lymphknoten
LM	Lebermetastase
LR	Leberresektion
M	Metastasen
mLR	mehrfache Leberresektion
MRT	Magnetresonanztomographie
OG	Obergrenze
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPSS	Superior Performing Software Systems
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜL	Überleben
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung	Seite 8
Summary	9
II. Einleitung	Seite 10
2.1 Das kolorektale Karzinom	10
2.2 Entwicklung der Leberchirurgie	11
2.3 Anatomie der Leber	12
2.4 Therapie kolorektaler Metastasen	14
2.5 Multimodale Therapieverfahren	18
2.6 Fragestellung	19
III. Patienten und Methodik	Seite 20
3.1 Untersuchungszeitraum	20
3.2 Datenerhebung	21
3.3 Statistik	22
IV. Ergebnisse	Seite 24
4.1 Patientengut	24
4.1.1 Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten	24
4.1.2 Vorerkrankungen der Patienten	25
4.1.3 Operationsrisiko nach der ASA- Klassifikation	27
4.1.4 Primärtumor	28
4.1.5 Tumorstadium des Primärtumors	29
4.1.6 Therapie des Primärtumors	30
4.2 Erste Lebermetastasenresektion	31
4.2.1 Art der ersten Lebermetastasenresektion	32
4.2.2 Intraoperative Parameter der ersten Lebermetastasenresektion	34
4.2.3 Stationärer Verlauf nach der ersten Lebermetastasenresektion	35
4.2.4 Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion	37

4.3	Zweite und folgende Lebermetastasenresektionen	40
4.3.1	Patientengut, Vorerkrankungen und OP-Risiko der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	40
4.3.2	Primärtumor, Tumorstadium und Therapie des Primärtumors bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	42
4.3.3	Zeitlicher Abstand der zweiten und folgenden Lebermetastasen zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	45
4.3.4	Art der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	46
4.3.5	Intraoperative Parameter der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	47
4.3.6	Stationärer Verlauf nach der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	49
4.3.7	Komplikationen der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	50
4.4	Späte Ergebnisse	53
4.4.1	Ergebnisse nach der ersten Lebermetastasenresektion	53
4.4.2	Langzeitergebnisse nach ersten Lebermetastasenresektion	54
4.4.3	Ergebnisse nach der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	55
4.4.4	Langzeitergebnisse nach der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen	56
4.5	Langzeitüberleben nach der ersten Lebermetastasenresektion	57
4.5.1	Einfluss des Alters	59
4.5.2	Einfluss des präoperativen ASA- Scores	61
4.5.3	Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben	64
4.5.4	Regressionsanalyse	70
V. Diskussion		Seite 72
5.1	Allgemeines	72
5.2	Gesamtüberleben	72
5.3	Einfluss des Alters	77
5.4	Einfluss des ASA- Scores	78
5.5	Einfluss des Tumorstadiums des Primärtumors	79
5.6	Einfluss der Metastasencharakteristika	80
5.6.1	Zeitpunkt der Metastasierung	80

5.6.2	Anzahl und Lokalisation der Metastasen	82
5.7	Art der Lebermetastasenresektion und Resektatgewicht	85
5.8	Schlussfolgerung	87
VI. Literaturverzeichnis		Seite 89
VII. Publikationen		Seite 96
VIII. Tabellenverzeichnis		Seite 97
IX. Abbildungsverzeichnis		Seite 100
X. Danksagung		Seite 102
XI. Anhang		Seite 103

I. Zusammenfassung

Rezidivierende Lebermetastasen (LM) bei kolorektalem Karzinom können chirurgisch therapiert werden. Aufgrund mehrfacher kolorektaler Lebermetastasen (KRLM) können nach Erstresektion der LM weitere Leberresektionen (LR) durchgeführt werden, sofern die Resektionskriterien für eine mehrfache LR erfüllt sind. Die Ergebnisse nach einfacher (eLR) und mehrfacher LR (mLR) werden miteinander verglichen.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 338 Patienten ausgewertet, die in dem Zeitraum von April 2001 bis Dezember 2014 an der Universitätsklinik Homburg/ Saar in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie aufgrund rezidivierender KRLM mit insgesamt 439 Leberresektionen behandelt wurden. Davon wurden insgesamt 257 Patienten einmal, 57 zwei-, 16 drei-, sieben vier- und einer fünfmal an der Leber reseziert.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass Patienten von mLR aufgrund rezidivierender KRLM profitieren und signifikant länger überleben als Patienten mit eLR ($p = 0,002$). Dabei konnte eine 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) von 72% und eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 40% erreicht werden. Patienten mit metachronen Metastasen ($p = 0,036$), einem nodal-negativen Tumorstadium des Primarius ($p = 0,049$) und niedrigem Erkrankungsalter ($p = 0,018$) profitieren von wiederholten Resektionen. Desweiteren profitieren Patienten sowohl bei synchroner als auch bei metachroner Metastasierung, uni- und bilobulärer Metastasierung, singulären und multiplen Metastasen sowie einem T4- Stadium des Primarius von einer erneuten Leberresektion aufgrund eines Metastasenrezidives. Ein Alter über 70 Jahre hat einen signifikant negativen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit nach der Resektion ($p = 0,031$).

Durch wiederholende LR können gleichwertige Ergebnisse im Hinblick auf die mediane und Gesamtüberlebenszeit als bei Einfachresektion erzielt werden. Multiple LR können durchgeführt werden, da auch hier die Komplikationsraten niedrig sind. Eine chirurgische Therapie rezidivierender KRLM sollte somit immer angestrebt werden, sofern eine Resektabilität der LM eine sinnvolle Therapieoption ist, da nur durch eine Resektion eine Kuration erzielt werden kann. Hierbei sollen vor allem gewebesparende Resektionsverfahren gewählt werden, um wiederholende Resektion überhaupt zu ermöglichen.

Summary

Recurrent liver metastases (LM) in colorectal carcinoma can be surgically treated. Several hepatic resections (LR) can be performed after multiple resection of the colorectal liver metastases (KRLM) as long as the resection criteria for a multiple LR are met. The results after simple and multiple LR are compared with each other.

In this retrospective study, the data were analyzed by 338 patients who were diagnosed with recurrent KRLM in the Department of General, Visceral, Vascular and Children Surgery at the University Hospital Homburg / Saar in the period from April 2001 to December 2014 with a total of 439 liver resections (LR).

The results of this study show that patients of multiple LRs benefit from recurrent KRLM and survive significantly longer than patients with simple LR ($p = 0.002$). A 3-year survival rate of almost 72% and a 5-year survival rate of 40% were achieved. Patients with metachronous metastases ($p = 0.036$), a nodal-negative tumor stage of the primary ($p = 0.049$) and low disease age ($p = 0.018$) benefit from repeated resections. Furthermore, patients benefit from a new liver resection due to a metastasis recurrence, both in synchronous and metachronous metastases, unilateral and bilobular metastases, singular and multiple metastases, and a T4 stage of the primary. An age over 70 years has a significantly negative influence on median survival after resection ($p = 0.031$).

By repeated LR, equivalent or even better results can be obtained with regard to the median and total survival times than in single resection. Multiple LRs can be performed because the complication rates are also low. A surgical therapy of recurrent KRLM should therefore always be attempted, provided that a resectability of the LM is a sensible therapy option. Above all, tissue-resection resection methods are to be selected in order to allow repetitive resection at all.

II. Einleitung

2.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland eine der drei häufigsten Krebserkrankungen. Es rangiert bei Männern hinter dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom, bei Frauen direkt hinter dem Mammakarzinom [34, 92]. Die Inzidenz liegt bei 15 bis 25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In Deutschland hat diese in den letzten 25 Jahren deutlich zugenommen. Weltweit unterscheidet sich die Inzidenz geographisch mit höheren Raten in den Industrie- als in den Entwicklungsländern (Tab. 1) [1, 41].

Region/ Land	Fälle	Fälle/ 100.000	Todesfälle	Todesfälle/ 100.000
Weltweit	944717	15,6	492411	8,13
Industrienationen	610591	51,72	301648	26,34
Entwicklungsländer	334123	7,29	190761	4,34
Deutschland	60813	73	32271	39,2

Tab. 1: Inzidenz- und Mortalitätsraten des kolorektalen Karzinoms im internationalen Vergleich, basierend auf WHO Mortality Database [77]

Mit dem Alter steigt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms an. Der Altersgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren. Je jünger die Patienten sind, desto häufiger sind genetische Prädispositionen oder chronisch entzündliche Erkrankungen die Ursache eines kolorektalen Karzinoms [1, 34, 41, 68]. Ca. 10% der Karzinome finden sich bereits vor dem 50. Lebensjahr [34].

Das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, ist für Männer und Frauen ungefähr gleich. Demgegenüber ist im Vergleich das Risiko, an einem Rektumkarzinom zu erkranken, für Männer um den Faktor 1,5 erhöht [41, 78, 91].

Histologisch sind 85% bis 90% aller kolorektalen Karzinome Adenokarzinome. Die restlichen 10% bis 15% verteilen sich auf neuroendokrine Tumore, Lymphome, Sarkome und Plattenepithelkarzinome [68, 75, 81]. Je nach Kolonabschnitt treten Karzinome unterschiedlich häufig auf. Am häufigsten mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% ist das

Rektum betroffen, gefolgt von dem Colon sigmoideum mit 20%. Zu weiteren 20% verteilen sich Karzinome auf das Zökum, Colon ascendens, transversum und descendens [74, 75].

Die Leber ist auf dem Weg des venösen Blutrückflusses vom Kolon her das erste Organ, das passiert wird [56]. Deshalb findet man bei kolorektalen Karzinomen häufig hepatische Metastasen. Fernmetastasen sind die häufigste direkte Todesursache, da sie Krankheitsverlauf und Krankheitsprogress negativ beeinflussen. Isolierte resektable Lebermetastasen finden sich bei 15% bis 20% der Patienten [90, 93]. 15% bis 25% der Patienten zeigen zum Diagnosezeitpunkt eines kolorektalen Karzinoms bereits synchrone LM. Bei 30% bis 40% aller Patienten treten die Metastasen metachron im Verlauf auf [36, 37, 70, 77].

2.2 Entwicklung der Leberchirurgie

Erste Berichte über Eingriffe an der Leber reichen weit über 5000 Jahre zurück. Der Überlieferung nach versuchten schon Babylonier, Akkader, Sumerer, Griechen, Römer und Ägypter Hinweise über die Leberanatomie und ihrer Funktionen zu erlangen [27]. In der Prometheusgeschichte schreibt Hesiod (ca. 700 v. Chr.), dass jeden Tag ein Adler dem an einen Felsen gefesselten Prometheus seine Leber herauspickte und diese über Nacht nachwuchs. Im antiken Griechenland gab es somit erste Hinweise zur Leberregeneration. Auch die Griechen Aischylos und Platon prägten diese Sage. Über die Jahrhunderte hinweg gab es zahlreiche Werke, die sich mit der Anatomie und der Funktion der Leber auseinandersetzten. Im 17. Jahrhundert konnte der deutsche Chirurg Fabricius Hildanus die erste erfolgreiche LR nach einem Lebertrauma verzeichnen. Zwei Jahrhunderte später führte Karl Johann August Langenbuch die erste geplante intraabdominelle LR erfolgreich durch. Danach verfasste er folgende Zeilen:

„Dies ist wohl der erste Fall, wo ein größeres Stück der menschlichen Leber (370 g) mit dem Messer entfernt worden ist. Er lehrt, daß die Schnürlappen der Leber in den seltenen Fällen, wo sie zu ernststen Beschwerden Anlaß geben, und wo es nicht anders geht, auf operativem Wege mit Erfolg entfernt werden können.“ aus *„Langenbuch C. Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnürlappen der Leber. Heilung Berliner Klin. Wochenschr. 1888; 25:37-38“*

Zitat aus *„Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen – 2010“* [18]

Somit wurden die Grundbausteine in der Leberchirurgie gelegt. Allerdings war die Komplikationsrate nach den ersten positiven Ergebnissen äußerst hoch. Vor allem der Blutverlust stellte die Chirurgen vor große Herausforderung [29, 32, 67]. Zu Zeiten Langenbuchs wurden die Anfänge des heute bekannten Pringle- Manövers gelegt. Gefäße und Gallengänge wurden mit weichen Klemmen komprimiert und ligiert. Blutungen konnten hierbei durch temporäre Okklusion der V. mesenterica superior mit einer Umschnürung des Lig. hepatoduodenale reduziert werden [64]. Durch neue Techniken der Leberdissektion entwickelte sich die Leberchirurgie in den letzten Jahren immer mehr zu einem Standardverfahren in der Behandlung gut- und bösartiger Lebererkrankungen [10, 18].

2.3 Anatomie der Leber

Unerlässlich für die Durchführung einer LR ist die Kenntnis der Anatomie der Leber als größtes parenchymatöses Organ des Menschen. Die Leber selbst als zentrales Stoffwechselorgan liegt im rechten Oberbauch geschützt durch den rechten Rippenbogen. Das Organ wird in zwei große, den rechten und linken Leberlappen und zwei akzessorische Lappen, den Lobus caudatus und quadratus, unterteilt. Die Unterteilung erfolgt nicht gleichmäßig, sodass der rechte Lappen größer als der linke ist. Die anatomische Grenze beider ist das Ligamentum falciforme in der Fissura umbilicalis. Die funktionelle Grenze ist die Cantlie-Linie, eine gedachte Verbindungslinie vom Gallenblasenbett mit der V. cava inferior, auch Cava-Gallenblasen-Linie genannt [37, 45].

Im Leberhilus teilen sich die V. portae hepatis und die A. hepatica in einen rechten und linken Ast, um gemeinsam den rechten bzw. linken Leberlappen zu versorgen. Die Versorgung der Leber erfolgt zu einem Drittel aus der A. hepatica und zu zwei Dritteln aus der Pfortader. Der venöse Abfluss erfolgt über drei Vv. hepaticae, einer rechten, medianen und linken über die Area nuda direkt in die V. cava inferior. Aufgrund der Blutversorgung ergeben sich vier Sektoren, die sich in je zwei Segmente unterteilen, was insgesamt acht Segmente ergibt. Die Segmente I bis IV bilden den linken Leberlappen, V bis VIII den rechten. Der Lobus caudatus ist das Segment I, der Lobus quadratus das Segment IV b. Die linke A. hepatica und die linke V. portae versorgen den linken Leberlappen. Die Galledrainage erfolgt über den linken Teil des Ductus hepaticus. Aufgrund der Gefäßversorgung und der Gallenwegsdrainage kann das Segment IV zusätzlich in ein oberes und unteres Segment IVa und IVb unterteilt werden. Weiterhin ist dieses Segment durch die Ligg. falciforme und teres hepatis von den

benachbarten Segmenten II und III getrennt [33, 35, 50, 70]. Analog zur Versorgung des linken Leberlappens erfolgt die des rechten über die rechte A. hepatica bzw. V. portae und die Galledrainage über den rechten Ductus hepaticus. Die zuführenden Gefäße V. portae und A. hepatica und der abführende Ductus hepaticus verlaufen bis zum Leberhilus zusammen im Lig. hepatoduodenale [33, 35, 50]. Der Ductus hepaticus, die A. hepatica und die V. portae bilden als funktionelle Einheit zusammen die portale Trias, auch Glisson- Trias genannt [50]. Durch die mehr oder weniger funktionelle Unabhängigkeit von Lebersegmenten, gegeben durch die Versorgung jedes Segmentes durch die Glisson- Trias, besteht die Möglichkeit, einzelne oder auch mehrere Segmente zu reseziieren. Der französische Chirurg und Anatom Claude Couinaud prägte die Einteilung der Leber in acht Segmente im 20. Jahrhundert [80].

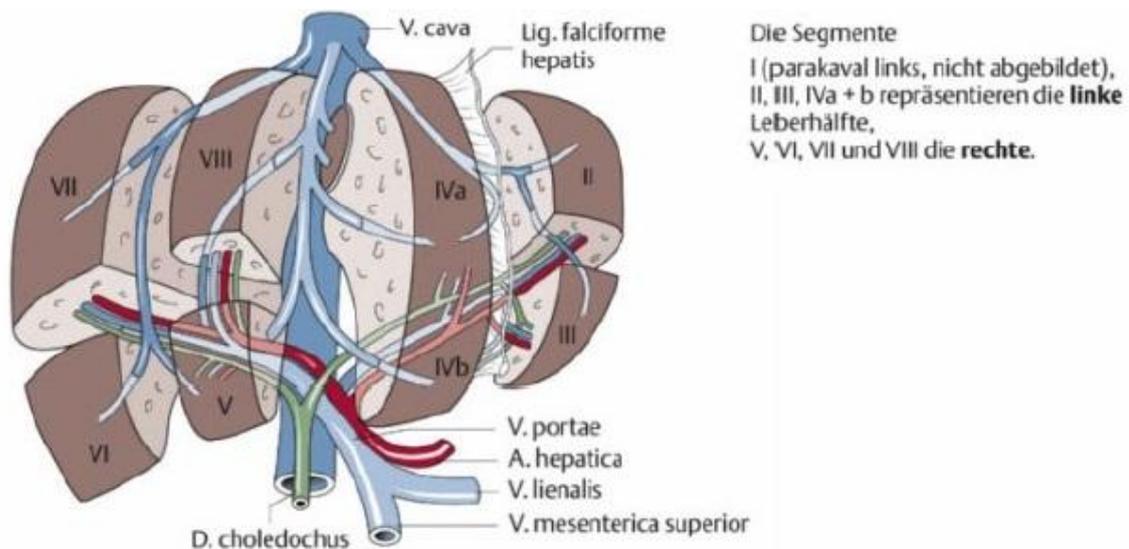


Abb. 1: Segmentale Aufteilung der Leber nach Couinaud. Abbildung aus „D. Henne- Bruns: Duale Reihe – Chirurgie – 2007“ [33]

Dadurch, dass zahlreiche unterschiedliche Variationen der Leberarterien und Gallenwege bestehen, ist für den Viszeralchirurgen die genaue Kenntnis der arteriellen, venösen und biliären Versorgung unabdingbar [33]. Die Leber besitzt eine einzigartige Regenerationsfähigkeit. Sie kann innerhalb von drei Monaten nach Resektion nahezu vollständig regenerieren. Dies erlaubt multiple Resektionen. Die Regenerationsfähigkeit beruht auf einem komplex koordinierten Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren und inhibierenden Faktoren [26].

2.4 Therapie kolorektaler Lebermetastasen

Zum Diagnosezeitpunkt KRLM sind knapp 75% aller Tumorpatienten kurativ behandelbar. Es gibt verschiedene Therapieformen. Sind die LM resektabel, ist die Operation Therapie der Wahl. Sind die LM nicht resektabel, sind Chemotherapie oder lokale Ablation Alternativen. Die LR ist als einzige Therapiemöglichkeit potentiell kurativ. Ein Langzeitüberleben kann jedoch nur erreicht werden, wenn die Tumorentfernung im Ganzen erfolgt [70] und somit eine R0- Situation vorliegt (s. Anhang) [7, 75]. Durch chirurgische Resektion wird eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von bis zu 50% erreicht. Unbehandelt liegt diese bei 0% bis 3%, die mittlere Überlebenszeit bei 6 bis 12 Monate [5, 59]. Durch Kombinationen von Chemotherapeutika kann die mittlere Überlebenszeit bei inoperablen Metastasen auf bis zu 19 Monate gesteigert werden [16]. Eine chirurgische Resektion sollte prognose- und Outcome-verbessernd sein. Sie wird nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt. Die Indikationen zur LR sind gemäß den aktuellen Leitlinien geregelt. Resektabilitätskriterien sind

- Befall von <70% des Lebergewebes (CAVE: Funktionseinschränkungen im Hinblick auf die Leberregenerationsfähigkeit)
- Befall von <3 Lebervenen oder <7 Lebersegmenten
- Ausschluss nicht resektabler extrahepatischer Tumormanifestationen
- Ausschluss schwerwiegender Begleiterkrankungen, Leberzirrhose, Leberinsuffizienz [33, 35, 43, 57, 75, 93].

Kardiale und pulmonale Vorerkrankungen sowie das Alter des Patienten werden bei der Einschätzung der Prognose berücksichtigt, um die Indikation stellen zu können [78]. Die Einteilung erfolgt gemäß der ASA-Klassifikation (s. Anhang) und dient zur Einschätzung des perioperativen Risikoprofils. Sind die OP-Voraussetzungen nicht erfüllt, wird versucht, irresektable Metastasen beispielsweise durch präoperative Chemotherapie oder lokalablative Verfahren zu verkleinern und dadurch eine Resektabilität und eine R0-Situation zu erreichen. Dieses Verfahren wird als „Down-Sizing“ bezeichnet [31]. Problem hierbei ist v.a. die Hepatotoxizität der chemotherapeutischen Substanzen. Dadurch können die Regenerationsfähigkeit erschwert und die perioperative Mortalität ungünstig beeinflusst werden. Je nach Substanz treten verschiedene Komplikationen auf. Oxaliplatin kann zu einer

„blue liver“, Irinotecan und 5-FU zu einer Chemotherapie-assoziierten Steatosis hepatis (CASH) und der Wachstumsfaktorinhibitor Bevacizumab zu einer verlängerten Regenerationszeit führen [38].

Die operative Vorgehensweise richtet sich nach Lage und Symptomatik des Primarius sowie der LM und nach dem Ausmaß der durchzuführenden LR. Es wird das ein- von dem zweizeitigen Vorgehen unterschieden. Bei synchronen Metastasen, günstiger Lage derer sowie komplikationsloser Kolon- bzw. Rektumresektion kann die LR in derselben Therapiesitzung einzeitig erfolgen. Bei einem zweizeitigen Vorgehen wird zunächst der Primarius operativ versorgt und in einer zweiten Operation die Metastase entfernt. Dies ist für Patienten mit bilateralen oder zentralen LM, der Gefahr einer Leberinsuffizienz oder dem Versagen lokalablativer Verfahren eine Möglichkeit. Bei inkompletter Tumorresektion, großem Ausmaß oder auftretenden Komplikationen während der Primärtumoroperation bietet sich so eine Alternative zur simultanen Resektion [57, 87].

Bei der chirurgischen Entfernung KRLM wird die atypische von der typischen bzw. anatomischen Resektion unterschieden. Bei der atypischen Resektion handelt es sich um eine Exzision von Lebergewebe, das sich im Resektionsausmaß an der Größe des zu resezierenden Befundes richtet [30]. Bei der anatomischen Resektion orientiert man sich an dem segmentalen Aufbau der Leber. Funktionell eigenständige Parenchymbezirke werden vollständig unter Mitnahme ihrer vaskulären und biliären Strukturen entfernt [68]. Dabei bestimmen Anzahl und Lokalisation sowie Größe der Metastasen das Ausmaß der durchzuführenden Resektion:

- Segmentresektion: Resektion eines oder mehrerer Segmente
- Lobektomie links: Resektion des anatomischen linken Leberlappens
- Lobektomie rechts: Resektion des anatomischen rechten Leberlappens
- Hemihepatektomie rechts: Resektion des funktionellen rechten Leberlappens
(Segmente V - VIII), rechts der Cantlie-Linie
- erweiterte Hemihepatektomie rechts: zusätzliche Resektion der Segmente I und IV
- Hemihepatektomie links: Resektion des funktionellen linken Leberlappens
(Segmente I - IV), links der Cantlie-Linie
- erweiterte Hemihepatektomie links: zusätzliche Resektion der Segmente V und VIII

Je nach Lokalisation der Metastasen bzw. bei Verteilung dieser auf mehrere Segmente kann auch eine Kombination aus Segmentresektion und atypischer Resektion erfolgen [93].

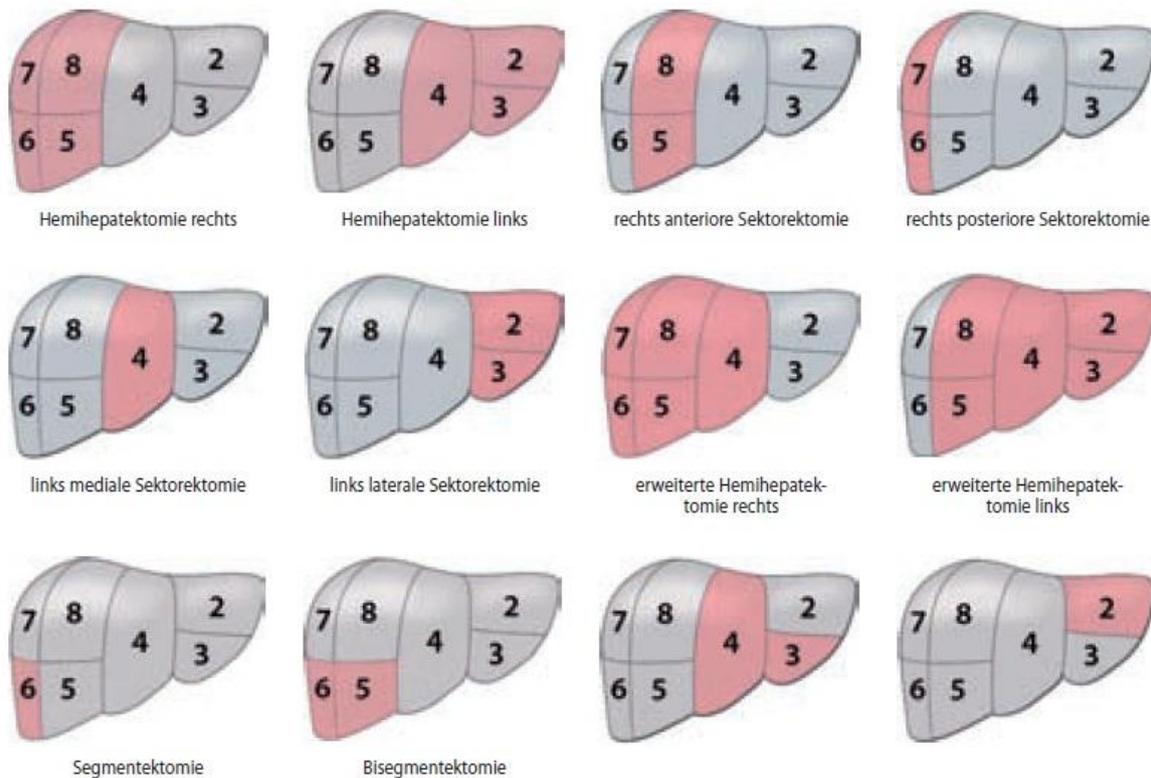


Abb. 2: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektion. Abbildung aus „Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen – 2010“ [18]

Nach entsprechender Lagerung, Hautinzision und Freilegung des Operationsfeldes erfolgt eine Exploration der Leber mit ausgiebiger Inspektion, Palpation und intraoperativer Sonographie [17, 18, 70, 85]. Wegweisend für einen Gesamtüberblick sind präoperativ angefertigte CT- und MRT-Aufnahmen. Im Weiteren erfolgen Lebermobilisation, Präparation im Lig. hepatoduodenale bis zum Leberhilus sowie Darstellung der im Hilus verlaufenden Strukturen - der Gallengang, die Pfortader und die Leberarterie. Mit Aussparung des Ductus werden die Gefäße für ein eventuelles späteres Pringle-Manöver angezügelt. Durch intermittierende Hilusokklusion oder ischämische Präkonditionierung kann der Blutverlust und bei längerer Dissektionszeit auch die Parenchymschädigung verringert werden [15, 43, 70].

Bei der Dissektionstechnik selbst werden selektive von nicht-selektiven Verfahren unterschieden. Die selektiven orientieren sich an der Gewebzusammensetzung und damit verbundener unterschiedlicher Widerstandsfähigkeit von Arterien, Venen und Gallengängen. Hierbei werden Hepatozyten unter Beibehalten der Gallengangsstrukturen zerstört [58]. Selektive Dissektionsverfahren sind die stumpfe Dissektion, der Ultraschallaspirator (CUSA®) und der Wasserstrahldissektor (Water-Jet) [30, 45]. Die Technik des Ultraschallaspirators (CUSA®) beruht auf der Umwandlung von elektrischer in mechanische Energie mittels Ultraschall. Energieabhängig wird er als Messer benutzt und trennt Zellverbände voneinander. Speziell bei der LR werden die wasserhaltigen Leberzellen getrennt und die wasserarmen biliären und vaskulären Strukturen spannen sich in der Resektionsebene auf. Dadurch lassen sich intraoperative Blutverluste und postoperative Komplikationen sichtlich verringern. Um dies zu unterstützen, ist zusätzlich eine in Relation gesehen längere intraoperative Ischämiezeit notwendig [33]. Im Vergleich zum CUSA® nutzt der Wasserstrahlaspirator einen Hochdruckwasserstrahl, um die Leberzellen zu fragmentieren. Bei der Water-Jet-Dissektion kann der intraoperative Blutverlust, die Ischämiezeit sowie die Leberresektionszeit signifikant gesenkt werden [49, 65]. Nicht-selektive Dissektionsverfahren sind hauptsächlich mechanische oder thermische Instrumente. Hierzu zählen Schere, Skalpell, Klammernahtgerät, Hochfrequenzkoagulator, Laser oder die Ultraschalldissektion [63, 64]. Ausschlaggebend für den Resektionserfolg ist bei allen Verfahren die Kontrolle des intraoperativen Blutverlustes und des Austritts von Galleflüssigkeit. Hierbei spielt die Ischämietoleranz eine bedeutende Rolle [30]. Nach Beendigung der Resektion überprüft man die Resektionsfläche auf Blutungen, die man falls nötig mittels Bauchtüchern versucht, zu tamponieren [21]. Dem kann sich eine Thermokoagulation anschließen. Vliesgewebe aus Kollagen kann ebenfalls die Bluttrockenheit im OP-Gebiet unterstützen. Sie sind mit gerinnungsfördernden Substanzen getränkt und versorgen die Resektionsfläche [21, 25, 28]. Trotz Resektion entwickeln noch bis zu 75% aller Patienten, die postoperativ als tumorfrei galten, ein Rezidiv hepatischer Metastasen [54]. Die operativen Bedingungen sind bei Rezidivoperationen erschwert. Diese kann nur erfolgen, wenn die Leber ausreichend regeneriert ist [68]. Durch eine vorangegangene LR kann die Gefäßsituation innerhalb des Organs verändert sein. Zudem können Vernarbungen vorhanden sein, die eine erneute Resektion erschweren. Die Operationsindikation hinsichtlich funktioneller, onkologischer und operationstechnischer Aspekte ist anhand derselben Gesichtspunkte abzuwägen wie bei der Erstoperation. Die zu planende Rezidivoperation richtet sich nach Umfang der ersten LR

sowie Lage und Größe der aktuellen Metastase. Häufig sind nach vorausgegangenen großen LR nur atypische LR durchführbar [44, 51, 53, 64]. Dennoch lassen sich die Zahlen für perioperative Mortalität, Morbidität sowie für das Langzeitüberleben mit denen des ersten Eingriffs vergleichen [6].

2.5 Multimodale Therapieverfahren

Das Zusammenspiel von Chemotherapie, lokal ablativer und operativer Verfahren wird als multimodale Therapie bezeichnet. Bereits 15% bis 25% der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt eines kolorektalen Karzinoms synchrone LM auf. Hierbei können neoadjuvante Therapieoptionen durchgeführt werden. [34].

Bei der neoadjuvanten Therapie wird versucht, primär inoperable Metastasen zu verkleinern und sie dann reseziieren zu können. Bei ca. 20% der primär irresektablen Metastasen gelingt dies durch Kombination der Chemotherapeutika 5-Fluoruracil, Oxaliplatin oder Irinotecan und eventuell zusätzlicher Gabe von Wachstumsfaktorinhibitoren [73, 83]. Sollte bei neoadjuvanter Chemotherapie nach sechs Monaten keine Befundänderung im Sinne einer Resektabilität erreicht werden, wird eine palliative Therapie angestrebt [3, 11, 57]. Hierbei stehen vor allem eine Steigerung der Lebensqualität, eine Linderung bestehender Symptome sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als auch des tumorfreien ÜL im Vordergrund. Durch verschiedene wirksame Zytostatika kann ein medianes ÜL von mehr als 20 Monaten erreicht werden [31]. Bei inoperablen Metastasen wird bei einem palliativen Therapieansatz vor allem eine auf 5-FU basierende adjuvante Chemotherapie durchgeführt, da diese die ÜL-Zeit und die Lebensqualität signifikant verbessern kann [93]. Lokalablative Verfahren sind alternative Behandlungsmöglichkeiten. Sie beruhen auf der Zerstörung der Tumorzellen. Zu ihnen zählen die Kryotherapie, die Radiofrequenzablation und die Laser-induzierte Thermotherapie [33]. Die Kombination aus lokalablativen und operativen Verfahren soll die Möglichkeit erhöhen, Metastasen im Gesunden zu reseziieren. So kann eine R0-Situation erreicht werden [18, 24, 61, 84]. Auch bei der Kombination kann ein zweizeitiges Verfahren den Operationserfolg unterstützen. Durch multimodale Therapiekonzepte kann die Chance auf eine Heilung bzw. ein längeres tumorfreies ÜL insgesamt verbessert werden [11, 47, 57].

2.6 Fragestellung

Nach einer Resektion KRLM treten bei bis zu 75% der Patienten Rezidive auf. Bei zwei Dritteln von diesen Patienten sind die Rezidive isoliert in der Leber. Eine wiederholende Resektion der rezidivierenden LM als kurativen Ansatz ist gegebenenfalls möglich und muss neu evaluiert werden. Dabei spielen Faktoren wie die Lokalisation der aktuellen LM, das vorausgegangene Operationsverfahren und das Risikoprofil des Patienten eine wichtige Rolle. In vielen Studien wurden bereits Ergebnisse nach alternativen und der Kombination aus multimodalen Therapieansätzen miteinander verglichen. Dabei erscheint eine erneute LR die Prognose der Patienten positiv zu beeinflussen und dadurch zu verbessern.

In dieser retrospektiven Studie von 2001 bis 2014 wurden die Ergebnisse von 338 Patienten mit KRLM, die in diesem Zeitraum eine LR aufgrund rezidivierender LM erfahren haben, aufgearbeitet und zusammengefasst.

Dabei wollten wir überprüfen, ob rezidivierende KRLM und damit verbundene mehrfache LR positive oder negative Einflussfaktoren auf die mittlere ÜL-Zeit und auf das Gesamt-ÜL des betrachteten Patientenkollektivs haben. Zudem stellt sich die Frage, ob es Patientengruppen gibt, die von wiederholenden Resektionen mehr profitieren oder weniger.

III. Patienten und Methodik

3.1 Untersuchungszeitraum

Grundlage der Studie ist ein Patientenkollektiv von insgesamt 338 Patienten. Miteinbezogen wurden alle Patienten, die in dem Zeitraum von April 2001 bis Dezember 2014 an der Universitätsklinik Homburg/ Saar in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie eine einfache oder mehrfache LR aufgrund KRLM erfahren haben.

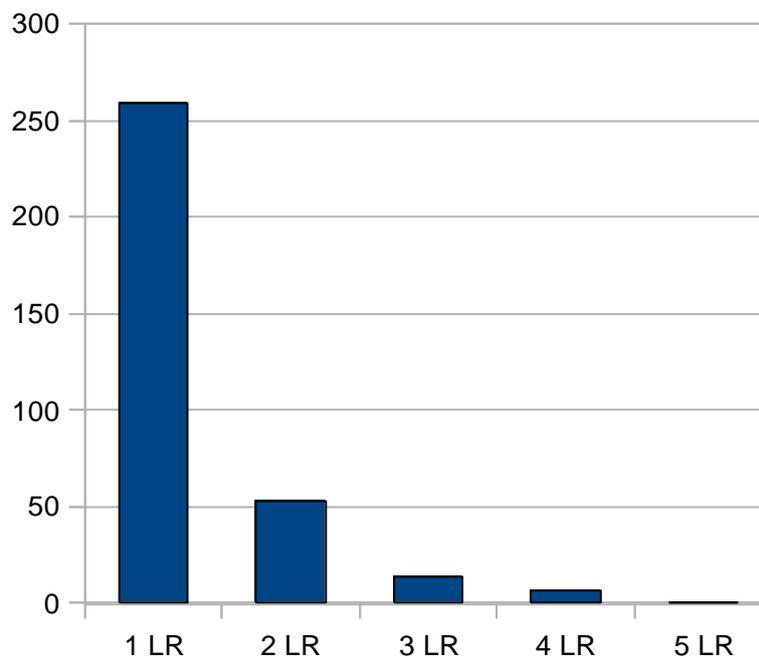


Abb. 3: Anzahl der Leberresektionen

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 439 LR durchgeführt. Abb. 3 zeigt eine graphische Auflistung, bei wie vielen Patienten eine, zwei, drei, vier und fünf LR durchgeführt wurden. 257 Patienten wurden einmal, 57 zwei-, 15 drei-, sieben vier- und einer fünfmal an der Leber reseziert. Die Sammlung dieser Daten erfolgte in einer Access-Datenbank (Microsoft Access, Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Cooperation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) dieser Abteilung. Die Analysen dazu wurden retrospektiv durchgeführt.

3.2 Datenerhebung

Ausgewählt wurden die Patienten, die aufgrund KRLM chirurgisch therapiert wurden. Die Datensammlung erfolgte aus dem Patientendokumentationssystem des Klinikums (SAP® ERP 6.0 EHP5, Deutschland) sowie aus den Originalpatientenakten, Akten des Zentralarchivs der Universitätsklinik Homburg/ Saar und hausärztlichen Informationen über den Krankheitsverlauf. Hinzukommen Daten der Patienten, die mittels Telefonanrufen bei den Patienten selbst gesammelt wurden. Alle relevanten Patientendaten wurden in einer dafür vorgesehene Access-Datenbank (s. Anhang) mithilfe von Microsoft Access XP (Microsoft Access, Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Cooperation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) erfasst. Diese Daten beinhalten Informationen zu

- **Epidemiologische Daten (Stammdaten der Patienten):**
Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Telefonnummer, Angaben zur haus- bzw. ärztlichen Betreuung, klinikinterne Patienten- und Fallnummer
- **Grunderkrankung und Vorerkrankungen (Anamnese):**
Größe, Gewicht, BMI, ASA-Klassifikation, OP-Indikation, präoperative Diagnostik (abdominelle Bildgebung mittels Ultraschall, CT, MRT oder PET, Tumormarker CEA und CA 19-9, Leberbiopsien), Angaben zum Primärtumor (Lokalisation, Tumorstadium, operative Therapie, systemische oder lokale Zusatztherapie), Risikofaktoren, präoperative Therapie der Metastasen
- **Operationsdokumentation der aktuelle Therapie:**
Resektionsart, Dissektionsart, Operationszeit, operative Besonderheiten wie synchrone Ablation oder Art der Gefäßokklusion
- **Operativer und perioperativer Verlauf:**
intraoperative Komplikationen, die Höhe des Blutverlustes, intraoperative Daten der Narkoseprotokolle (zentralvenöser Druck, Infusions- und Urinmenge, Temperaturverlauf, Transfusionen von Blutprodukten)

- **Daten über den postoperativen Verlauf:**
postoperative Komplikationen, Revisionen, sonstige Therapiemaßnahmen (Nachbeatmung, Dialysenotwendigkeit, Gabe von Blutprodukten, etc.), Dauer der Intensivtherapie und des stationären Aufenthaltes
- **Pathologiebefunde:**
Größe, Gewicht und Lokalisation des Leberresektates, histologisches Tumorstadium sowie R-Stadien
- **Nachbeobachtung:**
radiologische Nachkontrolle, bildgebende Verfahren, internistische Zusatztherapien, aktueller Status mit Rezidivdatum, Sterbedatum und Todesursache

Die gesammelten Daten wurden unter Zuhilfenahme eines PC's verarbeitet und auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Im Sommer 2015 erfolgte die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit. Fehlende Daten wurden soweit möglich dank Mithilfe von Hausärzten und den zuständigen Bürgerämtern erfasst.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS 23.0 ® (SPSS Inc., Chicago, USA). Kategorische Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des Fischer-Yates-Tests miteinander verglichen. Sie werden als Absolut- und Prozentwerte angegeben. Metrische Variablen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder des T-Tests ausgewertet. Diese werden als Mittelwerte mit Standardfehler oder als Medianwerte mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die ÜL-Daten konnten anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert werden. Mittels eines Log-Rank-Testes wurden sämtliche Daten auf Gleichheit der ÜL-Verteilungen überprüft. Zudem wurde ein COX-Regressionstest durchgeführt, um zu quantifizieren, ob die ÜL-Zeit positiv oder negativ beeinflusst wird. Univariable Analysen wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob die jeweiligen Faktoren das Gesamt-ÜL bei rezidivierenden KRLM beeinflussen. Das Signifikanzniveau wird durch den p -Wert angegeben. p -Werte zwischen 0,01 und 0,05 gelten als „signifikant“, p -Werte von 0,001 bis $<0,01$ als „sehr signifikant“ und p -Werte $<0,001$ als „hoch signifikant“. Mittelwerte werden

mit ihren Standardabweichungen angegeben. Mediane Werte werden mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Im Folgenden wird das Signifikanzniveau in den Tabellen mit „*p*“ gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede werden fettgedruckt. Bei allen betrachteten Kriterien werden jeweils die Gruppe „einfache Leberresektion“ (eLR) mit der Gruppe „mehrfache Leberresektionen“ (mLR) verglichen sowie die Gruppen „zwei Leberresektionen“ (2LR) und „mehr als zwei Leberresektionen“ (>2LR). Zunächst werden die Ergebnisse der ersten LM und deren Resektion betrachtet im Vergleich eLR vs. mLR, dann die folgender LR im Vergleich 2LR vs. >2LR.

IV. Ergebnisse

4.1 Patientengut

4.1.1 Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten

Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 338 Patienten zusammen. Darunter befinden sich 123 Frauen und 215 Männer. Eine eLR wurde bei 95 Frauen (36,7%) und 164 Männern (63,3%) durchgeführt, eine mLR bei 28 Frauen (35,4%) und bei 51 Männern (64,6%). Insgesamt sind mehr Männer als Frauen von KRLM betroffen. Die Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung sind mit einem p -Wert von $p = 0,894$ nicht signifikant (Tab. 2).

Patienten werden signifikant öfter aufgrund rezidivierender KRLM operiert, je jünger sie sind. Der p -Wert beträgt hier $p = 0,018$. Das Durchschnittsalter bei erster LR beträgt bei eLR $64,5 \pm 0,6$ Jahre, bei mLR $61,2 \pm 1,2$ Jahre. Bei eLR sind 24,3% älter als 70 Jahre, bei mLR sind dies 17,7% der Patienten. Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,283$ nicht signifikant (Tab. 2).

	eLR	mLR	p
Frauen	95 36,7%	28 35,4%	0,894
Männer	164 63,7%	51 64,6%	
Alter bei 1. LR	64,5 $\pm 0,6$	61,2 $\pm 1,2$	0,018
Alter >70 Jahre	63 24,3%	14 17,7%	0,283

Tab. 2: Anzahl, Geschlecht und Altersverteilung der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.1.2 Vorerkrankungen der Patienten

Eine häufige Vorerkrankung in unserem Patientengut ist die arterielle Hypertonie, die auch in der Gesamtbevölkerung sehr häufig ist (eLR vs. mLR, 51,7% vs. 40,5%; $p = 0,095$). Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der arteriellen Hypertonie mit einem p -Wert von $p = 0,095$ nicht signifikant. Ein weiterer häufiger Risikofaktor ist die Niereninsuffizienz (eLR vs. mLR, 31,3% vs. 34,2%; $p = 0,680$). Auch hier besteht zwischen den einzelnen Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,680$ kein signifikanter Unterschied. Viele Patienten leiden auch an Adipositas (eLR vs. mLR, 25,1% vs. 21,5%; $p = 0,552$), an einer Fettleber (eLR vs. mLR, 17% vs. 15,2%; $p = 0,863$) oder an Diabetes mellitus (eLR vs. mLR, 14,7% vs. 12,7%; $p = 0,717$). Die Vergleiche zwischen eLR und mLR sind bei diesen drei Vorerkrankungen mit p -Werten von $p = 0,552$ bzw. $p = 0,863$ bzw. $p = 0,717$ nicht signifikant. Eine KHK (eLR vs. mLR, 12,7% vs. 7,6%; $p = 0,235$), eine Herzinsuffizienz (eLR vs. mLR, 8,9% vs. 3,8%; $p = 0,156$), eine Hepatitis B/C (eLR vs. mLR, 4,6% vs. 5,1%; $p = 0,758$) sowie eine COPD (eLR vs. mLR, 6,6% vs. 6,3%; $p = 1,000$) sind in der betrachteten Population als Vorerkrankungen weniger häufig. Auch bezüglich KHK, Herzinsuffizienz, Hepatitis oder COPD besteht zwischen den Gruppen im Vergleich eLR vs. mLR mit p -Werten von $p = 0,235$ bzw. $p = 0,156$ bzw. $p = 0,758$ bzw. $p = 1,000$ kein signifikanter Unterschied (Tab. 3).

	eLR	mLR	<i>p</i>
Arterielle Hypertonie	134 51,7%	32 40,5%	0,095
Niereninsuffizienz	81 31,3%	27 34,2%	0,680
Adipositas	65 25,1%	17 21,5%	0,552
Fettleber	44 17%	12 15,2%	0,863
Diabetes mellitus	38 14,7%	10 12,7%	0,717
KHK	33 12,7%	6 7,6%	0,235
Herzinsuffizienz	23 8,9%	3 3,8%	0,156
COPD	17 6,6%	5 6,3%	1,000
Hepatitis B/C	12 4,6%	4 5,1%	0,758

Tab. 3: Vorerkrankungen der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.1.3 Operationsrisiko nach der ASA-Klassifikation

Patienten der Gruppe mLR wird bei der ersten LR präoperativ mit einem p -Wert von $p= 0,011$ ein signifikant niedrigerer mittlerer ASA-Score (ASA= American Society of Anaesthesiologists) zugeordnet als Patienten der Gruppe eLR (eLR vs. mLR, $2,4 \pm 0,00$ vs. $2,2 \pm 0,1$; $p= 0,011$) (Tab. 4).

	eLR	mLR	p
ASA-Klassifikation	2,4 $\pm 0,00$	2,2 $\pm 0,1$	0,011

Tab. 4: Mittlerer ASA-Score der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

2% der Patienten mit eLR wird präoperativ ein ASA-Score von „1“ zugeordnet, 53% der Patienten ein ASA-Score von „2“ und 45% ein ASA-Score von „3“. Bei mLR wird präoperativ 6% der Patienten ein Score von „1“ zugeordnet, 65% ein Score von „2“ und 29% ein Score von „3“. (Abb. 4).

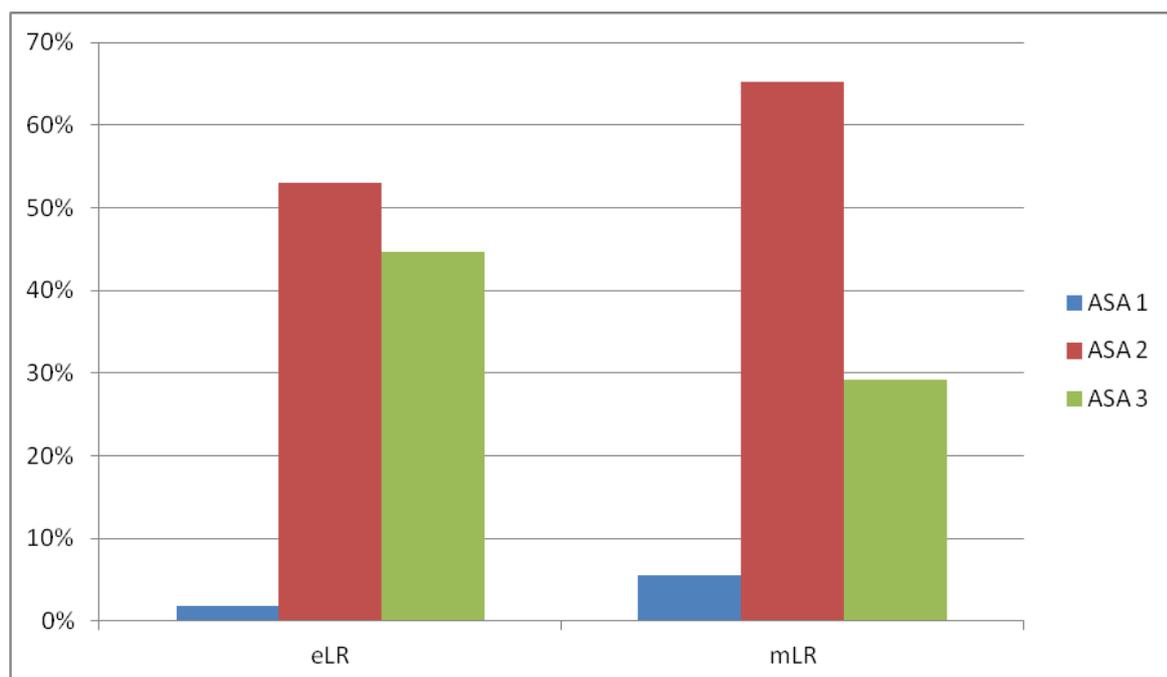


Abb. 4: Prozentuale ASA-Verteilung bei der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR

4.1.4 Primärtumor

Bei 57,69% der insgesamt 338 Patienten war der Primärtumor im Kolon lokalisiert, bei 42,31% im Rektum.

Bei eLR hatten 60,6% der Patienten als Primarius ein Kolonkarzinom und 39,4% der Patienten ein Rektumkarzinom. Bei mLR hatten 48,1% der Patienten ein Kolonkarzinom und 51,9% ein Rektumkarzinom als Primärtumor. Zwischen den Gruppen besteht mit einem p -Wert von $p = 0,052$ kein signifikanter Unterschied.

Bei eLR sind die Patienten im Durchschnitt $62,5 \pm 0,6$ Jahre alt, bei mLR $59,8 \pm 1,1$ Jahre. Bei mLR werden Patienten mit einem p -Wert von $p = 0,025$ signifikant häufiger operiert, je jünger sie sind (eLR vs. mLR, $62,5 \pm 0,6$ Monate vs. $59,8 \pm 1,1$ Monate; $p = 0,025$). Synchron zur Primärtumor- OP wird sowohl bei eLR als auch bei mLR bei wenigen Patienten eine LR durchgeführt (eLR vs. mLR, 5,8% vs. 8,9%; $p = 0,434$). Die prozentuale Häufigkeit bleibt hier annähernd gleich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,434$ nicht signifikant (Tab. 5).

	eLR	mLR	p
Kolonkarzinom	157 60,6%	38 48,1%	0,052
Rektumkarzinom	102 39,4%	41 51,9%	
Alter bei Primärtumor- OP	62,5 $\pm 0,6$	59,8 $\pm 1,1$	0,025
LR bei Primärtumor- OP	15 5,8%	7 8,9%	0,434

Tab. 5: Lokalisation, Altersverteilung und synchrone LR des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.1.5 Tumorstadium des Primärtumors

Bei mLR findet sich mit einem p -Wert von $p = 0,022$ signifikant häufiger ein UICC-4-Stadium als bei eLR (eLR vs. mLR, 43,2% vs. 59,5%; $p = 0,022$). Bei eLR ergibt sich ein mittleres T-Stadium von $3,5 \pm 0,04$, bei mLR von $4,0 \pm 0,09$. Die Gruppen unterscheiden sich jedoch mit einem p -Wert von $p = 0,054$ knapp nicht signifikant (eLR vs. mLR, $3,5 \pm 0,04$ vs. $4,0 \pm 0,09$; $p = 0,054$). Bei eLR findet sich zwar zahlenmäßig häufiger ein T4-Stadium (eLR vs. mLR, 18,2% vs. 10,1%, $p = 0,083$). Der Unterschied bezüglich eines T4-Stadiums ist aber mit einem p -Wert von $p = 0,083$ nicht signifikant. Zum Diagnosezeitpunkt des Primarius finden sich bei 61% der Patienten bereits LK- und bei 45,2% der Patienten Fernmetastasen. Bei mLR liegen bereits bei 70,2% der Patienten LK- und bei 62,0% der Patienten Fernmetastasen vor. Die Gruppen unterscheiden sich bei einem Vorhandensein von LK-Metastasen mit einem p -Wert von $p = 0,405$ bzw. von Fernmetastasen mit einem p -Wert von $p = 0,080$ nicht signifikant. Das Grading des Primarius bleibt bei eLR und mLR mit einem p -Wert von $p = 0,957$ gleich (eLR vs. mLR, $2,4 \pm 0,02$ vs. $2,4 \pm 0,03$; $p = 0,957$) (Tab. 6).

	eLR	mLR	p
UICC-4-Stadium	112 43,2%	47 59,5%	0,022
T-Stadium	3,5 $\pm 0,04$	4,0 $\pm 0,09$	0,054
T4-Stadium	47 18,2%	8 10,1%	0,083
N-positiv	158 61%	56 70,89%	0,405
M-positiv	117 45,2%	49 62%	0,080
Grading Primarius	2,4 $\pm 0,02$	2,4 $\pm 0,03$	0,957

Tab. 6: Tumorstadium und Grading des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.1.6 Therapie des Primärtumors

Mit zunehmender Erkrankungsdauer werden Patienten mit KRLM mit höherer Wahrscheinlichkeit chemotherapiert (eLR vs. mLR, 59,3% vs. 68,4%; $p = 0,214$) bzw. bestrahlt (eLR vs. mLR, 9,7% vs. 15,2%; $p = 0,303$). Die Gruppen unterscheiden sich sowohl bei CTx mit einem p -Wert von $p = 0,214$ als auch bei Bestrahlung mit einem p -Wert von $p = 0,303$ nicht signifikant (Tab. 7).

	eLR	mLR	p
CTx	151 59,3%	54 68,4%	0,214
Radiatio	25 9,7%	12 15,2%	0,303

Tab. 7: Systemische Therapie und Radiatio des Primarius– eLR vs. mLR, $p < 0,05 =$ signifikant

Bei 59,3% der Patienten mit eLR wird eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt, davon bei 51% mittels adjuvanter, bei 5,8% mittels neoadjuvanter und bei 1,5% durch eine Kombination aus adjuvanter und neoadjuvanter CTx. Bei 41,7% gibt es keine Daten über den genauen Behandlungszeitpunkt. 68,4% der Patienten mit mLR erhalten eine CTx, davon 59,5% adjuvant und 8,9% neoadjuvant. Eine Kombination beider Zeitpunkte wird nicht durchgeführt. Bei 31,7% ist der exakte Zeitpunkt unbekannt (Abb. 5).

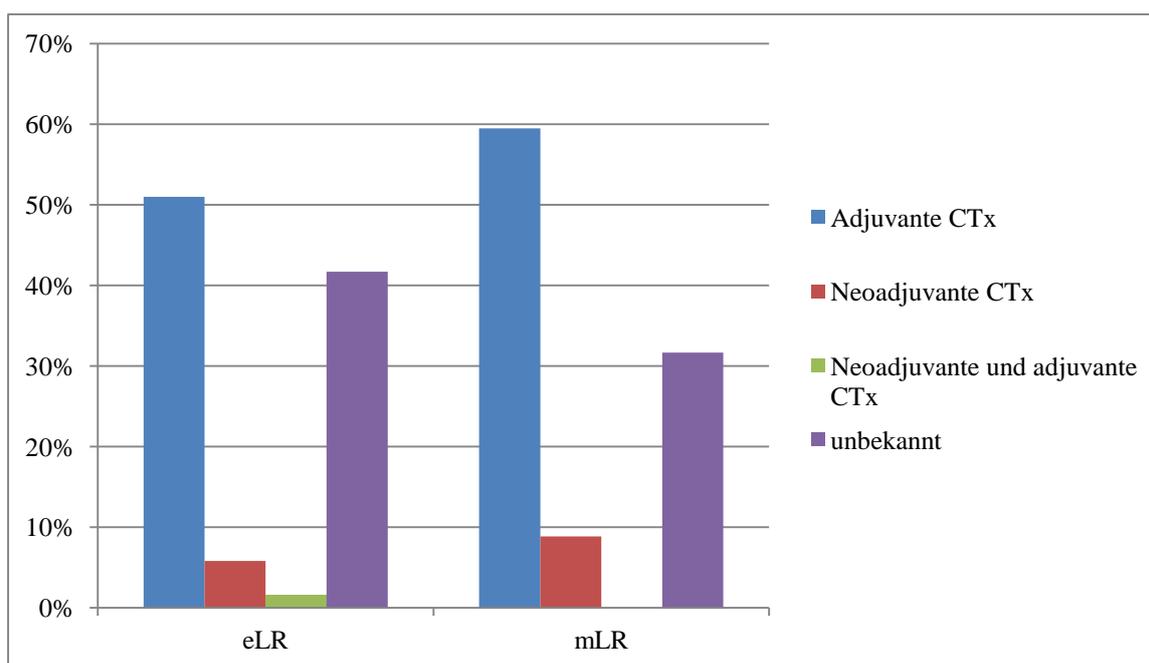


Abb. 5: Chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors – eLR vs. mLR

4.2 Erste Lebermetastasenresektion

Bei mLR ist der zeitliche Abstand zwischen der Primärtumor- und der LM-OP kleiner als bei eLR (eLR vs. mLR, $21,0 \pm 2,0$ Monate vs. $17,6 \pm 2,8$ Monate; $p = 0,250$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,250$ nicht signifikant. Bei mLR wird weniger häufig eine CTx zur Therapie der Metastase durchgeführt (eLR vs. mLR, 31,7% vs. 29,1%; $p = 0,778$). Der Unterschied der Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,778$ nicht signifikant. Bei mLR haben die Patienten häufiger synchrone Metastasen als bei eLR (eLR vs. mLR, 41,7% vs. 54,4%; $p = 0,053$). Metachrone Metastasen sind bei mLR seltener (eLR vs. mLR, 58,3 % vs. 45,6%; $p = 0,053$). Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,053$ knapp nicht signifikant. Multiple Metastasen sind bei mLR häufiger als bei eLR (eLR vs. mLR, 65,3% vs. 69,6%, $p = 0,500$). Bei eLR sind dagegen singuläre Metastasen häufiger (eLR vs. mLR, 34,8% vs. 30,4%; $p = 0,500$). Auch hier unterscheiden sich die Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,500$ nicht signifikant. Sowohl unilobuläre Metastasen (eLR vs. mLR, 71% vs. 67,1%; $p = 0,505$) als auch bilobuläre Metastasen sind bei eLR häufiger als bei mLR (eLR vs. mLR, 34,8% vs. 32,9%; $p = 0,575$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,575$ nicht signifikant (Tab. 8).

	eLR	mLR	<i>p</i>
Zeitlicher Abstand zu Primarius- OP (Monate)	21,0 ± 2,0	17,6 ± 2,8	0,250
CTx bei Metastase	82 31,7%	23 29,1%	0,778
Synchrone Metastase	108 41,7%	43 54,4%	0,053
Metachrone Metastase	151 58,3%	36 45,6%	
Multiple Metastasen	169 65,3%	55 69,6%	0,500
Singuläre Metastase	90 34,75%	24 30,38%	
Unilobuläre Metastase	184 71%	53 67,1%	0,575
Bilobuläre Metastase	75 34,8%	26 32,9%	

Tab. 8: Zeitlicher Abstand der ersten Lebermetastasenresektion zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.2.1 Art der ersten Lebermetastasenresektion

Eine simultane Ablation der LM erfolgt bei der ersten LR bei eLR und bei mLR selten (eLR vs. mLR, 1,9% vs. 2,3%; $p = 0,667$). Die Unterschiede der Gruppen sind hier mit einem p -Wert von $p = 0,667$ nicht signifikant. Bei Patienten mit eLR wurde signifikant häufiger eine Segmentektomie bei erster LR durchgeführt (eLR vs. mLR, 19,7% vs. 8,9%; $p = 0,026$). Der p -Wert ist hier $p = 0,026$. Eine anatomische Resektion von mehr als drei Segmenten (eLR vs. mLR, 17% vs. 12,7%; $p = 0,483$) und eine Bisegmentektomie (eLR vs. mLR, 10,4% vs. 7,6%; $p = 0,524$) wurde ebenfalls bei eLR häufiger durchgeführt als bei mLR. Die Gruppen unterscheiden sich bei einer anatomischen Resektion von mehr als drei Segmenten mit einem p -Wert von $p = 0,483$ und bei Bisegmentektomie mit einem p -Wert von $p = 0,524$ jedoch nicht signifikant. Bei mLR wird signifikant häufiger eine atypische Resektion mehrerer Segmente bei der ersten LR durchgeführt (eLR vs. mLR, 25,5% vs. 40,5%; $p = 0,016$). Der p -

Wert ist $p = 0,016$. Eine atypische Resektion eines Segmentes erfolgt in beiden Gruppen gleich häufig (eLR vs. mLR, 25,9% vs. 26,6%; $p = 0,883$). Die Unterschiede sind mit einem p -Wert von $p = 0,883$ nicht signifikant. Auch eine Kombination von anatomischer und atypischer LR bei erster LR erfolgt gleich häufig (eLR vs. mLR, 9,7% vs. 6,3%; $p = 0,498$). Der Unterschied der Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,498$ nicht signifikant (Tab.9).

	eLR	mLR	p
Simultane Ablation	5 1,9%	2 2,3%	0,667
Anatomisch ≥ 3 Segmente	44 17%	10 12,7%	0,483
Bisegmentektomie	27 10,4%	6 7,6%	0,524
Segmentektomie	51 19,7%	7 8,9%	0,026
Atypisch 1 Segment	67 25,9%	21 26,6%	0,883
Atypisch mehrere Segmente	66 25,5%	32 40,5%	0,016
Anatomisch und atypisch	25 9,7%	5 6,3%	0,498

Tab. 9: Art der Leberresektion der ersten Lebermetastase – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.2.2 Intraoperative Parameter der ersten Lebermetastasenresektion

Bei eLR und mLR bleibt die mittlere OP-Zeit (eLR vs. mLR, $178,1 \pm 4,7$ min vs. $178,6 \pm 7,8$ min; $p = 0,718$) sowie der ZVD (eLR vs. mLR, $5,8 \pm 0,2$ vs. $5,6 \pm 0,1$; $p = 0,990$) gleich. Beide Parameter unterscheiden sich in den Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,718$ bei der mittleren OP-Zeit und mit einem p -Wert von $p = 0,990$ bei dem ZVD nicht signifikant. Bei mLR ist der Blutverlust zahlenmäßig weniger als bei eLR (eLR vs. mLR, $577,7 \pm 50,0$ vs. $435,7 \pm 52,1$; $p = 0,884$). Die Gruppen unterscheiden sich dennoch mit einem p -Wert von $p = 0,884$ nicht signifikant. Auch die Infusions- (eLR vs. mLR, $3710,6 \pm 94,3$ vs. $3477,8 \pm 24,4$; $p = 0,874$) und die Urinmengen (eLR vs. mLR, $634,7 \pm 29,3$ vs. $550,5 \pm 30,9$; $p = 0,251$) unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,874$ bzw. von $p = 0,251$ nicht signifikant. Die Zahl der durchgeführten Transfusionen während erster LR bleibt mit einem p -Wert von $p = 0,998$ gleich. Die Anwendung eines Pringle-Manövers bleibt mit einem p -Wert von $p = 1,000$ gleich (eLR vs. mLR, 37,5% vs. 39%; $p = 1,000$). Bei mLR sind sowohl das größte Seitenmaß des Resektates (eLR vs. mLR, $9,3 \pm 0,4$ cm vs. $8 \pm 0,7$ cm; $p = 0,380$) als auch das Resektatgewicht (eLR vs. mLR, $418,99 \pm 43,2$ g vs. $384,8 \pm 83,7$ g; $p = 0,454$) niedriger als bei eLR. Die Unterschiede der Gruppen bezüglich der beiden Parameter sind bei dem größten Seitenmaß des Resektates mit einem p -Wert von $p = 0,380$ und bei dem Resektatgewicht mit einem p -Wert von $p = 0,454$ nicht signifikant. Intraoperative Komplikationen sind insgesamt selten (eLR vs. mLR, 12% vs. 0%; $p = 0,076$). Die Gruppen unterschieden mit einem p -Wert von $p = 0,076$ nicht signifikant (Tab. 10).

	eLR	mLR	<i>p</i>
OP-Dauer (min)	178,1 ± 4,7	178,6 ± 7,8	0,718
ZVD vor LR	5,8 ± 0,2	5,6 ± 0,1	0,990
Blutverlust (ml)	577,7 ± 50,0	435,7 ± 52,1	0,884
Infusionsmenge (ml)	3710,6 ± 94,3	3477,8 ± 24,4	0,874
Urinmenge (ml)	634,7 ± 29,3	550,5 ± 30,9	0,251
Transfusion (EK+FFP+TK)	55+47+11	12+7+1	0,998
Pringle-Manöver	97 37,5%	30 38%	1,000
Größtes Seitenmaß Resektat (cm)	9,3 ± 0,4	8 ± 0,7	0,380
Gewicht Resektat (g)	418,99 ± 43,2	384,8 ± 83,7	0,454
Intraoperative Komplikationen	12 4,6%	0 0%	0,076

Tab. 10: Intraoperative Parameter der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.2.3 Stationärer Verlauf nach der ersten Lebermetastasenresektion

Bei eLR werden 22,39% der Patienten und bei mLR werden 17,7% der Patienten nachbeatmet (eLR vs. mLR, 22,4% vs. 17,7%; $p = 0,348$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,348$ nicht signifikant. Eine zusätzliche Operation bzw. Intervention im stationären Verlauf ist insgesamt bei wenigen Patienten notwendig (eLR vs. mLR, 8,5% vs. 6,3%; $p = 0,641$). Auch hier unterscheiden sich die Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,641$ nicht. Eine Revision aufgrund von Komplikationen bei der LR ist selten (eLR vs. mLR, 5% vs. 3,8%; $p = 1,000$). Von den 8,5% der Patienten mit einer weiteren Operation in der Gruppe eLR erfolgt die Revision bei 5% der Patienten aufgrund von Problemen mit der LR. Bei mLR erfolgt die Revision aufgrund von Problemen bei der LR bei 3,8% der Patienten, die eine

weitere Operation erhalten haben. Die Unterschiede der Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 1,000$ gleich. Die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation (eLR vs. mLR, $2,4 \pm 0,3$ Tage vs. $2,0 \pm 0,3$ Tage; $p = 0,593$) sowie die stationäre Behandlungszeit (eLR vs. mLR, $12,4 \pm 0,6$ Tagen vs. $11,5 \pm 1,1$ Tage; $p = 0,614$) sind bei mLR rezidivierender KRLM kürzer. Die Gruppen unterscheiden sich mit p -Werten von $p = 0,593$ bzw $p = 0,614$ nicht signifikant (Tab. 11).

	eLR	mLR	p
Nachbeatmung	58 22,4%	14 17,7%	0,348
Weitere OP oder Intervention	22 8,5%	5 6,3%	0,641
Revision wegen Problemen LR	13 5%	3 3,8%	1,000
Liegedauer Intensivstation (Tage)	2,4 $\pm 0,3$	2,0 $\pm 0,3$	0,593
Liegedauer stationär (Tage)	12,4 $\pm 0,6$	11,5 $\pm 1,1$	0,614

Tab. 11: Frühergebnisse der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.2.4 Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion

Komplikationen treten bei eLR vs. mLR gleich häufig auf (eLR vs. mLR, 26,3% vs. 24,1%; $p = 0,770$). Der p -Wert beträgt $p = 0,770$. Chirurgische Komplikationen sind insgesamt selten (eLR vs. mLR, 12% vs. 7,6%; $p = 0,312$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,312$ nicht. Nicht-chirurgische Komplikationen kommen im Vergleich eLR vs. mLR häufiger vor (eLR vs. mLR, 16,6% vs. 17,7%; $p = 0,864$). Der Unterschied ist jedoch mit einem p -Wert von $p = 0,864$ nicht signifikant. Bei eLR erlitten zwei Patienten ein Multiorganversagen, bei mLR kein Patient (eLR vs. mLR, 0,8% vs. 0%, $p = 1,000$). Bei eLR starben 2,3% der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage, bei mLR kein Patient. Die Gruppen unterscheiden sich bei beiden Kriterien mit einem p -Wert von $p = 1,000$ bzw. $p = 0,342$ nicht (Tab. 12a).

	eLR	mLR	p
Komplikationen gesamt	63 26,3%	19 24,1%	0,770
Chirurgische Komplikationen	31 12%	6 7,6%	0,312
Nicht-chirurgische Komplikationen	43 16,6%	14 17,7%	0,864
MOV	2 0,8%	0 0%	1,000
30-Tage-Mortalität	6 2,3%	0 0%	0,342

Tab. 12a: Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

Betrachtet man die nicht-chirurgischen Komplikationen sind pulmonale Komplikationen die häufigsten. Bei eLR betrifft dies 4,3% der Patienten und bei mLR 5,1% der Patienten (eLR vs. mLR, 4,3% vs. 5,1%, $p = 0,758$). Der Vergleich ist mit einem p -Wert von $p = 0,758$ nicht signifikant. Die zweithäufigsten Komplikationen sind kardiale Komplikationen, Harnwegsinfekte und Darmatonien. Die Unterschiede bei kardialen Komplikationen (eLR vs. mLR, 3,5% vs. 1,3%, $p = 0,463$), Harnwegsinfekten (eLR vs. mLR, 3,5% vs. 2,5%, $p = 1,000$) und Darmatonien (eLR vs. mLR, 3,1% vs. 3,8%, $p = 0,723$) sind mit p -Werten von $p = 0,463$, $p = 1,000$ bzw. $p = 0,723$ gleich. Auch bei den Parametern Durchgangssyndrom (eLR vs. mLR, 2,7% vs. 0%, $p = 0,207$), Pneumonie (eLR vs. mLR, 1,9% vs. 1,2%, $p = 1,000$) und postoperative Embolie (eLR vs. mLR, 0,4% vs. 0%, $p = 1,000$) unterscheiden sich die Gruppen mit p -Werten von $p = 0,207$, $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ nicht signifikant (Tab. 12b).

	eLR	mLR	p
Andere pulmonale Komplikationen	11 4,3%	4 5,1%	0,758
Kardiale Komplikationen	9 3,5%	1 1,3%	0,463
HWI	9 3,5%	2 2,5%	1,000
Darmatonie	8 3,1%	3 3,8%	0,723
Durchgangssyndrom	7 2,7%	0 0%	0,207
Pneumonie	5 1,9%	1 1,2%	1,000
Embolie postoperativ	1 0,4%	0 0%	1,000

Tab. 12b: Nicht-chirurgische Komplikationen der Leberresektion der ersten Lebermetastase – eLR vs. mLR, $p < 0,05 =$ signifikant

Chirurgische Komplikationen treten bei eLR und mLR selten auf. Wundheilungsstörungen (eLR vs. mLR, 3,1% vs. 2,5%, $p = 1,000$) und Blutungen (eLR vs. mLR, 3,1% vs. 1,3%, $p = 0,691$) sind bei eLR die häufigsten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit p -Werten von $p = 1,000$ bzw. $p = 0,691$ nicht signifikant. Die Vergleiche der Gruppen sind bei Hämatomen (eLR vs. mLR, 2,3% vs. 1,3%, $p = 1,000$) und Gallefisteln (eLR vs. mLR, 1,9% vs. 3,8%, $p = 0,369$) mit p -Werten von $p = 1,000$ bzw. $p = 0,369$ gleich. Bei eLR haben jeweils 1,2% der Patienten ein Biliom (eLR vs. mLR, 1,2% vs. 2,5%, $p = 0,333$), einen Leberabszess (eLR vs. mLR, 1,2% vs. 0%, $p = 1,000$) bzw. eine Leberinsuffizienz (eLR vs. mLR, 1,2% vs. 0%, $p = 1,000$). Die Gruppen unterscheiden sich mit p -Werten von $p = 0,333$, $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ nicht. Bei eLR haben 0,4% der Patienten eine Pfortaderthrombose (eLR vs. mLR, 0,4% vs. 0%, $p = 1,000$). Der Unterschied ist mit einem p -Wert von $p = 1,000$ nicht signifikant (Tab. 12c).

	eLR	mLR	p
Wundheilungsstörung	8 3,1%	2 2,5%	1,000
Blutung	8 3,1%	1 1,3%	0,691
Hämatom	6 2,3%	1 1,3%	1,000
Gallefistel	5 1,9%	3 3,8%	0,369
Biliom	3 1,2%	2 2,5%	0,333
Leberabszess	3 1,2%	0 0%	1,000
Leberinsuffizienz	3 1,2%	0 0%	1,000
Pfortaderthrombose	1 0,4%	0 0%	1,000

Tab. 12c: Chirurgische Komplikationen der Leberresektion der ersten Lebermetastase – eLR vs. mLR, $p < 0,05 =$ signifikant

4.3 Zweite und folgende Lebermetastasenresektionen

4.3.1 Patientengut, Vorerkrankungen, Operationsrisiko der Patienten der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Das Patientengut mit mLR setzt sich aus insgesamt 79 Patienten zusammen. 2LR wurden bei 22 Frauen (39,3%) und 34 Männern (60,7%) durchgeführt, >2LR bei sechs Frauen (26,1%) und 17 Männern (73,9%). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,310$ nicht signifikant. Patienten erfahren signifikant öfter eine LR, je jünger sie sind (2LR vs. >2LR, $62,4 \pm 1,4$ Jahre vs. $58,4 \pm 2,1$ Jahre, $p = 0,030$). Der Unterschied ist mit einem p -Wert von $p = 0,030$ signifikant. Bei 2LR sind 23,2% älter als 70 Jahre, bei >2LR sind dies 4,4% der Patienten (2LR vs. >2LR, 23,2% vs. 4,4%; $p = 0,055$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,055$ knapp nicht signifikant (Tab. 13).

	2LR	>2LR	p
Frauen	22 39,3%	6 26,1%	0,310
Männer	34 60,7%	17 73,9%	
Alter bei LR	62,4 $\pm 1,4$	58,4 $\pm 2,1$	0,030
Alter >70 Jahre	13 23,2%	1 4,4%	0,055

Tab. 13: Anzahl, Geschlecht und Altersverteilung der Patienten der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,0\%$ = signifikant

Eine häufige Vorerkrankung ist bei den Gruppen 2LR vs. >2LR - wie im Vergleich eLR vs. mLR - die arterielle Hypertonie (2LR vs. >2LR, 44,6% vs. 30,4%; $p = 0,316$). Die Gruppen sind bei einem p -Wert von $p = 0,316$ gleich. Bei mLR bleibt das Vorhandensein einer Niereninsuffizienz mit einem p -Wert von $p = 1,000$ gleich (2LR vs. >2LR, 33,9% vs. 34,8%; $p = 1,000$). Bei den Vorerkrankungen Adipositas (eLR vs. mLR, 19,6% vs. 26,1%; $p = 0,556$),

Fettleber (eLR vs. mLR, 16,1% vs. 13%; $p = 1,000$) und Diabetes mellitus (eLR vs. mLR, 12,5% vs. 13%; $p = 1,000$) unterscheiden sich die Gruppen 2LR vs. >2LR mit p -Werten von $p = 0,556$, $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ nicht. Auch bei den weniger häufigen Vorerkrankungen wie KHK (eLR vs. mLR, 5,4% vs. 12%; $p = 0,350$), Herzinsuffizienz (eLR vs. mLR, 3,6% vs. 4,4%; $p = 1,000$), COPD (eLR vs. mLR, 7,1% vs. 4,4%; $p = 1,000$) und Hepatitis B/C (eLR vs. mLR, 3,6% vs. 8,7%; $p = 0,576$) unterscheiden sich die Gruppen mit p -Werten von $p = 0,350$, $p = 1,000$, $p = 1,000$ bzw. $p = 0,576$ nicht (Tab. 14).

	2LR	>2LR	p
Arterielle Hypertonie	25 44,6%	7 30,4%	0,316
Niereninsuffizienz	19 33,9%	8 34,8%	1,000
Adipositas	11 19,6%	6 26,1%	0,556
Fettleber	9 16,1%	3 13%	1,000
Diabetes mellitus	7 12,5%	3 13%	1,000
KHK	3 5,4%	3 13%	0,350
Herzinsuffizienz	2 3,6%	1 4,4%	1,000
COPD	4 7,1%	1 4,4%	1,000
Hepatitis B/C	2 3,6%	2 8,7%	0,576

Tab. 14: Vorerkrankungen der Patienten der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

Bei 2LR und bei >2LR ist der präoperativ zugeordnete ASA-Score bei einem p -Wert von $p=0,182$ gleich (2LR vs. >2LR, $2,2 \pm 0,1$ vs. $2,3 \pm 0,1$; $p = 0,182$) (Tab. 15).

	2LR	>2LR	p
ASA-Klassifikation	2,2 $\pm 0,1$	2,3 $\pm 0,1$	0,182

Tab. 15: Mittlerer ASA-Score der Patienten – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

4.3.2 Primärtumor, Tumorstadium und Therapie des Primärtumors der Patienten bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

50% der Patienten mit 2LR hatten als Primarius ein Kolonkarzinom und 50% ein Rektumkarzinom. Bei >2LR hatten 43,5% der Patienten ein Kolonkarzinom und 56,5% ein Rektumkarzinom als Primärtumor. Der p -Wert ist hier $p = 0,629$. Patienten werden häufiger an Rezidivmetastasen operiert, je jünger sie sind (2LR vs. >2LR, $60,8 \pm 1,3$ Monate vs. $57,4 \pm 2,1$ Monate; $p = 0,151$). Der Vergleich der Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,151$ nicht signifikant. Synchron zur Primärtumor-OP wird bei wenigen Patienten eine LR durchgeführt. Die Häufigkeit ist mit einem p -Wert von $p = 0,409$ gleich. (Tab. 16).

	2LR	>2LR	p
Kolonkarzinom	28 50%	10 43,5%	0,629
Rektumkarzinom	28 50%	13 56,5%	
Alter bei Primärtumor- OP	60,8 $\pm 1,3$	57,4 $\pm 2,1$	0,151
LR bei Primärtumor- OP	4 7,1%	3 13%	0,409

Tab. 16: Lokalisation, Altersverteilung und synchrone LR des Primärtumors – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

Die Verteilung des UICC-Stadium 4 des Primarius ist in den Gruppen annähernd gleich (2LR vs. >2LR, 58,9% vs. 60,9%; $p = 0,769$). Der p -Wert ist $p = 0,769$. Bei 2LR ergibt sich ein mittleres T-Stadium von $4,0 \pm 0,09$, bei >2LR von $2,7 \pm 0,09$. Die Gruppen unterscheiden sich jedoch mit einem p -Wert von $p = 0,293$ nicht signifikant (2LR vs. >2LR, $4,0 \pm 0,09$ vs. $2,7 \pm 0,09$; $p = 0,293$). Die Häufigkeit eines T4-Stadiums ist bei zunehmender Resektionszahl seltener (2LR vs. >2LR, 14,3% vs. 0%, $p = 0,097$). Der Vergleich der Gruppen bezüglich eines T4-Stadiums ist mit einem p -Wert von $p = 0,097$ nicht signifikant. Die Häufigkeiten von LK- (2LR vs. >2LR, 69,6% vs. 73,9%; $p = 1,000$) und Fernmetastasen (2LR vs. >2LR, 62,5% vs. 60,9%; $p = 0,182$) sind annähernd gleich. Die Gruppen unterscheiden mit p -Werten von $p = 1,000$ bzw. $p = 0,182$ nicht signifikant. Das Grading des Primarius bleibt bei 2LR und >2LR mit einem p -Wert von $p = 0,417$ gleich (2LR vs. >2LR, $2,3 \pm 0,04$ vs. $2,5 \pm 0,05$; $p = 0,957$) (Tab. 17).

	2LR	>2LR	p
UICC- Stadium 4	33 58,9%	14 60,9%	0,769
T- Stadium	4,0 $\pm 0,09$	2,7 $\pm 0,09$	0,293
T4 Stadium	8 14,3%	0 0%	0,097
N- positiv	39 69,6%	17 73,9%	1,000
M- positiv	35 62,5%	14 60,9%	0,182
Grading Primarius	2,3 $\pm 0,04$	2,5 $\pm 0,05$	0,417

Tab. 17: Tumorstadium und Grading des Primärtumors – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

Patienten mit >2LR erhielten häufiger eine CTx (2LR vs. >2LR, 62,5% vs. 82,6%; $p = 0,194$) und eine Bestrahlung (2LR vs. >2LR, 12,5% vs. 21,7%; $p = 0,731$) als Patienten mit 2LR. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich CTx mit einem p -Wert von $p = 0,194$ und bezüglich Bestrahlung mit einem p -Wert von $p = 0,731$ nicht signifikant (Tab. 18).

	2LR	>2LR	<i>p</i>
CTx	35 62,5%	19 82,6%	0,194
Radiatio	7 12,5%	5 21,7%	0,731

Tab.18: Systemische Therapie und Radiatio des Primarius – 2LRvs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

Bei 62,5% der Patienten mit 2LR wird eine CTx durchgeführt, davon bei 55,4% durch adjuvante und bei 7,1% durch neoadjuvante CTx. Eine Kombination aus adjuvanter und neoadjuvanter CTx erfolgt nicht. Bei 37,5% gibt es keine Daten über den genauen Therapiezeitpunkt. Bei >2LR erhalten 82,6% der Patienten eine CTx, davon bei 69,6% adjuvant, bei 13% neoadjuvant und bei weiteren 17,4% ist der exakte Zeitpunkt unbekannt (Abb. 6).

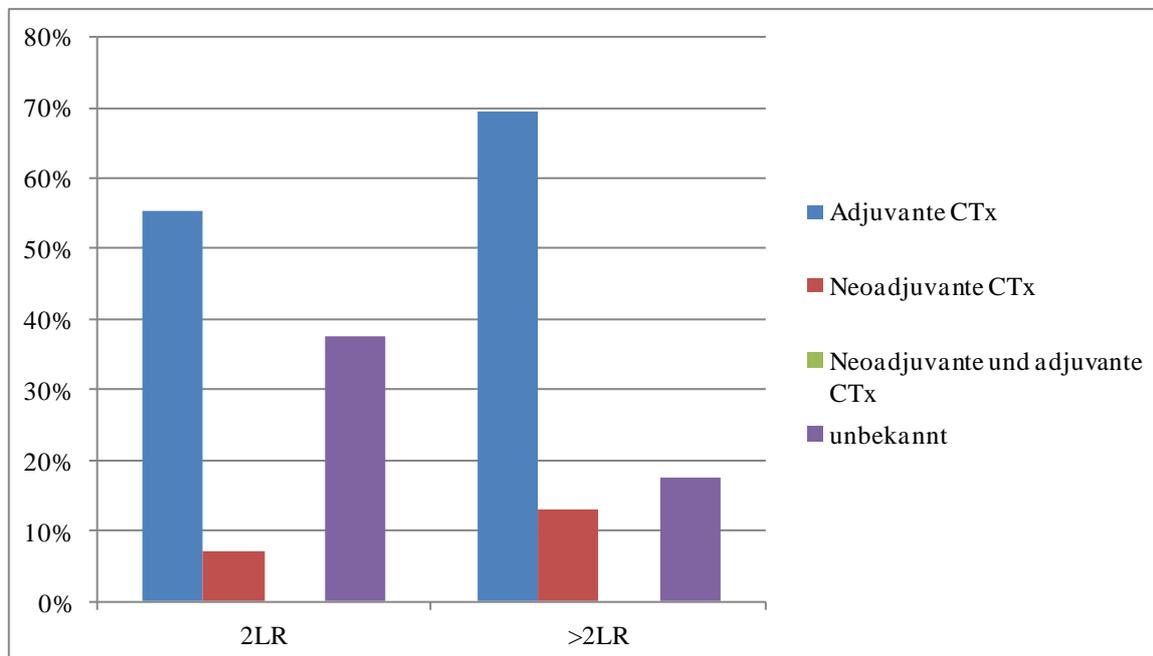


Abb. 6: Chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors – 2LR vs. >2LR

4.3.3 Zeitlicher Abstand der zweiten und folgenden Lebermetastasen zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Dieselben Parameter wie bei der ersten LR werden für die zweiten und folgenden LR verglichen. Der zeitliche Abstand zwischen Rezidiv- und Primärtumor-OP bleibt annähernd gleich (2LR vs. >2LR, $18,9 \pm 3,6$ Monaten vs. $12,4 \pm 4,3$ Monate; $p = 0,228$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,228$ nicht signifikant. Mit steigender Resektionszahl wird der Primarius bei mehr Patienten chemotherapeutisch behandelt (2LR vs. >2LR, 31,5% vs. 52%; $p = 0,064$). Bezüglich CTx unterscheiden sich die Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,064$ nicht signifikant. Bei >2LR findet sich häufiger eine synchrone Metastasierung (2LR vs. >2LR, 51,8% vs. 60,9%; $p = 0,620$). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,620$ nicht signifikant. Multiple Metastasen sind gleich häufig (2LR vs. >2LR, 69,6% vs. 69,6%, $p = 1,000$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 1,000$ nicht signifikant. Mit steigender Resektionszahl findet sich häufiger eine bilobuläre Metastasierung (2LR vs. >2LR, 30,4% vs. 39,1%; $p = 0,599$). Die Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,599$ gleich (Tab. 19).

	2LR	>2LR	p
Zeitlicher Abstand zu Primarius (Monate)	18,9 $\pm 3,6$	12,4 $\pm 4,3$	0,228
Synchrone Metastase	29 51,8%	14 60,9%	0,620
Multiple Metastase	39 69,6%	16 69,6%	1,000
Bilobuläre Metastase	17 30,4%	9 39,1%	0,599
CTx bei Metastase	16 31,4%	26 52%	0,064

Tab. 19: Zeitlicher Abstand der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

4.3.4 Art der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Eine simultane Ablation bei LR der zweiten und folgenden LR wird bei wenigen Patienten (2LR vs. >2LR, 3,9% vs. 2%; $p = 1,000$) durchgeführt. Der p -Wert ist $p = 1,000$. Eine Segmentektomie (2LR vs. >2LR, 12,5% vs. 0%; $p = 0,100$) und eine anatomische Resektion von mehr als drei Segmenten (2LR vs. >2LR, 14,3% vs. 8,7%; $p = 0,715$) erfolgt bei 2 LR häufiger. Die Gruppen sind bei Segmentektomie mit einem p -Wert von $p = 0,100$ und bei der anatomischen Resektion von mehr als drei Segmenten mit einem p -Wert von $p = 0,715$ gleich. Eine Bisegmentektomie erfolgt bei >2LR häufiger (2LR vs. >2LR, 7,1% vs. 8,7%; $p = 1,00$). Der p -Wert ist $p = 1,000$. Eine atypische Resektion eines (2LR vs. >2LR, 23,2% vs. 34,8%; $p = 0,402$) und mehrerer Segmente (2LR vs. >2LR, 39,3% vs. 43,8%; $p = 0,803$) ist bei >2LR häufiger. Die Unterschiede der Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,402$ bzw. $p = 0,803$ nicht signifikant. Eine Kombination anatomischer und atypischer LR erfolgt mit einem p -Wert von $p = 0,625$ gleich häufig (2LR vs. >2LR, 5,4% vs. 8,7%; $p = 0,625$) (Tab.20).

	2LR	>2LR	p
Simultane Ablation	2 3,9%	1 2%	1,000
Anatomisch >/=3 Segmente	8 14,3%	2 8,7%	0,715
Bisegmentektomie	4 7,1%	2 8,7%	1,000
Segmentektomie	7 12,5%	0 0%	0,100
Atypisch 1 Segment	13 23,2%	8 34,8%	0,402
Atypisch mehrere Segmente	22 39,3%	10 43,8%	0,803
Anatomisch und atypisch	3 5,4%	2 8,7%	0,625

Tab. 20: Art der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05 =$ signifikant

4.3.5 Intraoperative Parameter der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Die OP-Zeit bleibt bei 2LR und >2LR gleich (2LR vs. >2LR, $176,3 \pm 9,3$ min vs. $184,2 \pm 14,9$ min; $p = 0,863$). Die Unterschiede der Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,863$ nicht signifikant. Der ZVD bleibt mit einem p -Wert von $p = 0,839$ in den Gruppen ebenso gleich (2LR vs. >2LR, $6,4 \pm 0,2$ vs. $5,8 \pm 0,2$; $p = 0,839$) wie der Blutverlust (2LR vs. >2LR, $431,5 \pm 52,7$ ml vs. $586,4 \pm 125,5$ ml; $p = 0,252$) mit einem p -Wert von $p = 0,252$. Die Infusionsmenge (2LR vs. >2LR, $3980,4 \pm 70,5$ ml vs. $3436,7 \pm 67,7$ ml; $p = 0,602$) intraoperativ bleibt mit einem p -Wert von $p = 0,602$ bei 2LR und >2LR gleich. Die Urinmenge (2LR vs. >2LR, $888,8 \pm 41,6$ ml vs. $524,5 \pm 26,2$ ml; $p = -$) nimmt bei steigender Resektionszahl ab. Ein p -Wert kann hier nicht errechnet werden. Die Transfusionsanzahl ist bei 2LR und >2LR mit einem p -Wert von $p = 0,838$ gleich. Ein Pringle-Manöver (2LR vs. >2LR, 39,2% vs. 36%; $p = 0,838$) wird bei 2LR und >2LR gleich häufig durchgeführt. Der p -Wert ist mit $p = 0,838$ nicht signifikant. Die Resektatgröße (2LR vs. >2LR, $8,4 \pm 0,9$ cm vs. $6,9 \pm 1,1$ cm; $p = 0,351$) sowie das Resektatgewicht (2LR vs. >2LR, $412,8 \pm 97,9$ g vs. $233,6 \pm 61,3$ g; $p = 0,841$) sind weniger, je öfter eine LR erfolgt. Die Gruppen unterschieden sich mit einem p -Wert von $p = 0,351$ bzw. $p = 0,841$ nicht signifikant. Intraoperative Komplikationen (2LR vs. >2LR, 3,9% vs. 5%; $p = 1,000$) sind mit einem p -Wert von $p = 1,000$ gleich häufig, aber insgesamt selten (Tab. 21).

	2LR	>2LR	<i>p</i>
OP-Dauer (min)	176,3 ± 9,3	184,2 ± 14,9	0,863
ZVD vor LR	6,4 ± 0,2	5,8 ± 0,2	0,839
Blutverlust (ml)	431,5 ± 52,7	586,4 ± 125,5	0,252
Infusionsmenge (ml)	3980,4 ± 70,5	3436,7 ± 67,7	0,602
Urinmenge (ml)	888,8 ± 41,6	524,5 ± 26,2	-
Transfusion (EK+FFP+TK)	26+12+1	12+11+6	0,838
Pringle- Manöver	20 39,2%	18 36%	0,838
Größtes Seitenmass Resektat (cm)	8,4 ± 0,9	6,9 ± 1,1	0,351
Gewicht Resektat (g)	412,8 ± 97,9	233,6 ± 61,3	0,841
Intraoperative Komplikationen	2 3,9%	2 4%	1,000

Tab. 21: Intraoperative Parameter der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

4.3.6 Stationärer Verlauf nach der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Bei 2LR werden 17,8% der Patienten und bei >2LR 18,0% der Patienten nachbeatmet (2LR vs. >2LR, 17,8% vs. 18%; $p = 1,000$). Die Unterschiede der Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 1,000$ gleich. Eine zusätzliche Operation bzw. Intervention im stationären Verlauf wird nur in der Gruppe der Patienten mit genau 2LR durchgeführt (2LR vs. >2LR, 8,9% vs. 0%; $p = 0,314$). Der Unterschied ist hier mit einem p -Wert von $p = 0,314$ nicht signifikant. Eine Revision aufgrund von Komplikationen bei der LR (2LR vs. >2LR, 5,9% vs. 4%; $p = 1,000$) ist insgesamt nur bei wenigen Patienten notwendig. Auch hier unterscheiden sich die Gruppen mit einem p -Wert von $p = 1,000$ nicht.

Die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation (2LR vs. >2LR, $2,2 \pm 0,4$ Tage vs. $1,5 \pm 0,2$ Tage; $p = 0,519$) sowie die stationäre Behandlungszeit (2LR vs. >2LR, $12,0 \pm 1,5$ Tage vs. $10,2 \pm 0,7$ Tage; $p = 0,737$) sind bei >2LR kürzer. Die Gruppen unterscheiden sich mit p -Wert von $p = 0,519$ bzw. $p=0,737$ nicht signifikant (Tab. 22).

	2LR	>2LR	p
Nachbeatmung	9 17,6%	9 18%	1,000
Weitere OP oder Intervention	5 8,9%	0 0%	0,314
Revision wegen Problemen LR	3 5,9%	2 4%	1,000
Liegedauer Intensivstation (Tage)	2,2 $\pm 0,4$	1,5 $\pm 0,2$	0,519
Liegedauer stationär (Tage)	12,0 $\pm 1,5$	10,2 $\pm 0,7$	0,737

Tab. 22: Frühergebnisse der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05 =$ signifikant

4.3.7 Komplikationen der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Bei 2LR treten Komplikationen bei 17,9% der Patienten auf. Bei >2LR kommt es bei 39,1% der Patienten zu Komplikationen (2LR vs. >2LR, 17,9% vs. 39,1%; $p = 0,079$). Die Unterschiede in den Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,079$ nicht signifikant.

Chirurgische Komplikationen sind insgesamt selten (2LR vs. >2LR, 7,1% vs. 8,7%; $p = 1,000$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 1,000$ nicht. Nicht-chirurgische Komplikationen kommen im Vergleich 2LR vs. >2LR häufiger vor (2LR vs. >2LR, 14,3% vs. 26,1%; $p = 0,330$). Der Unterschied ist jedoch mit einem p -Wert von $p = 0,330$ nicht signifikant. Bei >2LR erlitten 2% der Patienten ein Multiorganversagen, bei 2LR kein Patient (2LR vs. >2LR, 0,8% vs. 0%, $p = 0,495$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,495$ nicht. In den Gruppen 2LR und >2LR stirbt kein Patient (Tab. 23a).

	2LR	>2LR	p
Komplikationen	10 17,9%	9 39,1%	0,079
Chirurgische Komplikationen	4 7,1%	2 8,7%	1,000
Nicht-chirurgische Komplikationen	8 14,3%	6 26,1%	0,330
MOV	0 0%	1 2%	0,495
Tod	0 0%	0 0%	-

Tab. 23a: Komplikationen der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05 =$ signifikant

Betrachtet man die nicht-chirurgischen Komplikationen sind pulmonale Komplikationen die häufigsten. Bei 2LR betrifft dies 5,9% der Patienten und bei >2LR 4,0% der Patienten (2LR vs. >2LR, 5,9% vs. 4,0%, $p = 1,000$). Der Vergleich ist mit einem p -Wert von $p = 1,000$ nicht signifikant. Die zweithäufigsten Komplikationen bei 2LR sind kardiale Komplikationen (2LR vs. >2LR, 3,9% vs. 2,0%, $p = 1,000$) und Darmatonien (2LR vs. >2LR, 3,9% vs. 4,0%, $p = 1,000$). Die Unterschiede bei den beiden Parametern sind mit p -Werten von $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ gleich. Die Unterschiede der Gruppen bezüglich der Parameter Harnwegsinfekt (2LR vs. 2LR, 0% vs. 4,0%, $p = 0,243$), Durchgangssyndrom (2LR vs. 2LR, 2,0% vs. 0%, $p = 1,000$) und Pneumonie (2LR vs. 2LR, 0% vs. 2,0%, $p = 0,495$) sind mit p -Werten von $p = 0,243$, $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ nicht signifikant. Eine postoperative Embolie wird weder bei 2LR noch bei >2LR beobachtet. Ein p -Wert kann nicht errechnet werden (Tab. 23b).

	2LR	>2LR	p
Andere pulmonale Komplikationen	3 5,9%	2 4%	1,000
Kardiale Komplikationen	2 3,9%	1 2%	1,000
HWI	0 0%	2 4%	0,243
Darmatonie	2 3,9%	2 4%	1,000
Durchgangssyndrom	1 2%	0 0%	1,000
Pneumonie	0 0%	1 2%	0,495
Embolie postoperativ	0 0%	0 0%	-

Tab. 23b: Nicht-Chirurgische Komplikationen der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

Chirurgische Komplikationen treten bei 2LR und >2LR selten auf. Blutungen (2LR vs. >2LR, 0% vs. 2,0%, $p = 0,495$), Hämatome (2LR vs. >2LR, 0% vs. 2,0%, $p = 0,495$) sowie eine Leberinsuffizienz (2LR vs. >2LR, 0% vs. 2,0%, $p = 0,495$) treten nur in der Gruppe von >2LR auf. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich Blutungen mit einem p -Wert von $p = 0,495$, bezüglich Hämatomen mit einem p -Wert von $p = 0,495$ bzw. bezüglich einer Leberinsuffizienz mit einem p -Wert von $p = 0,495$ nicht voneinander. Gallefisteln (2LR vs. >2LR, 2,0% vs. 2,0%, $p = 1,000$) und Leberabszesse (2LR vs. >2LR, 2,0% vs. 2,0%, $p = 1,000$) treten sowohl bei 2LR als auch bei >2LR bei 2% der Patienten auf. Die Vergleich der Gruppen sind hinsichtlich der beiden Parameter mit einem p -Wert von $p = 1,000$ bzw. $p = 1,000$ gleich. Wundheilungsstörungen, Biliome und eine Pfortaderthrombose treten in beiden Gruppen nicht auf. p -Werte können nicht errechnet werden (Tab. 23c).

	2LR	>2LR	p
Wundheilungsstörung	0 0%	0 0%	-
Blutung	0 0%	1 2%	0,495
Hämatom	0 0%	1 2%	0,495
Gallefistel	1 2%	1 2%	1,000
Biliom	0 0%	0 0%	-
Leberabszess	1 2%	1 2%	1,000
Leberinsuffizienz	0 0%	1 2%	0,495
Pfortaderthrombose	0 0%	0 0%	-

Tab. 23c: Chirurgische Komplikationen Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant

4.4 Späte Ergebnisse

4.4.1 Ergebnisse nach der ersten Lebermetastasenresektion

Von insgesamt 259 Patienten mit eLR waren 27,4% tumorfrei, bei 7,7% fand bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung ein Progress der Tumorerkrankung statt und 64,1% starben. Bei zwei Patienten konnten keine Daten über den weiteren Verlauf erhoben werden. Bei mLR waren 17,7% tumorfrei, 20,3% litten bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt an einem Progress, 60,8% starben und bei einem gab es keine Daten über den weiteren Verlauf. Patienten werden öfter operiert, wenn ein Progress der Erkrankung stattfindet. Das Signifikanzniveau ist mit einem p -Wert von $p = 0,003$ sehr signifikant (Abb. 7).

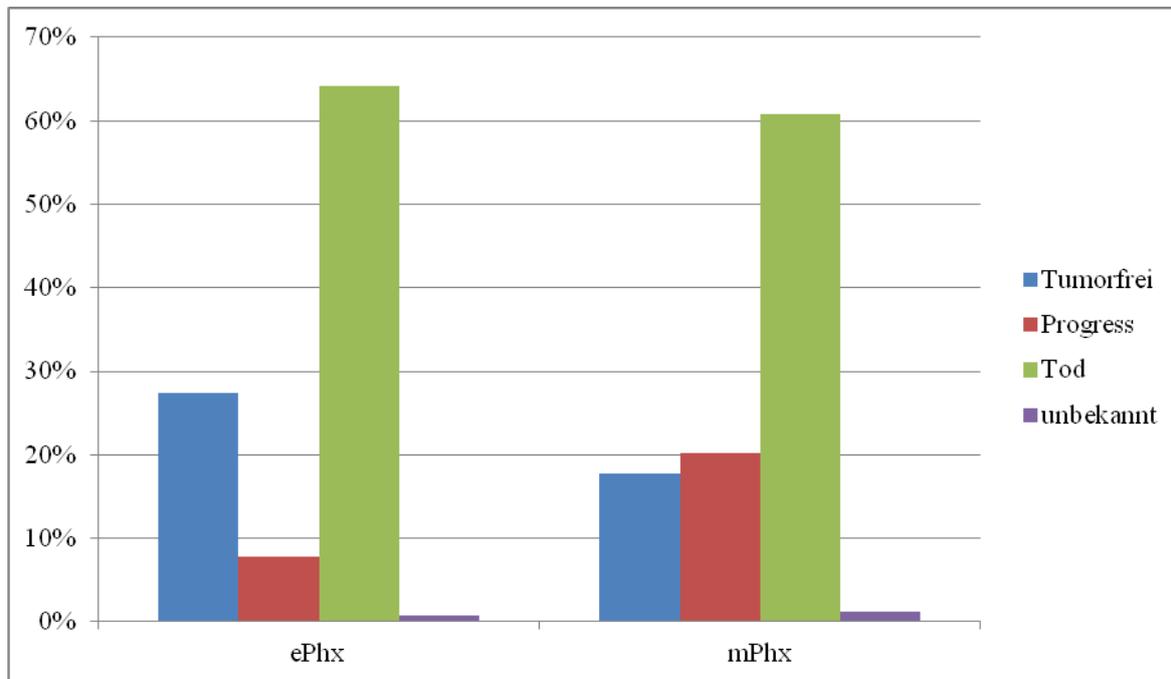


Abb. 7: Aktueller Status der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR

4.4.2 Langzeitergebnisse nach der ersten Lebermetastasenresektion

Patienten mit multiplen LR wurden häufiger postoperativ chemotherapiert (eLR vs. mLR, 42,9% vs. 54,4%; $p = 0,073$). Patienten überleben signifikant länger, wenn sie mehrfach reseziert sind. Bei eLR überleben im Median $42,8 \pm 1,8$ Monate, bei mLR $51,1 \pm 1,5$ Monate. Der Vergleich der Gruppen ist mit einem p -Wert von $p = 0,002$ sehr signifikant. Wenn Patienten einfach reseziert werden, überleben sie $11,3 \pm 0,4$ Monate tumorfrei, bei Mehrfachresektion überleben sie $13,5 \pm 0,5$ Monate tumorfrei (Tab. 24).

	eLR	mLR	p
CTx postoperativ	111 42,9%	43 54,4%	0,073
Medianes ÜL in Monaten	42,8 $\pm 1,8$	51,1 $\pm 1,5$	0,002
Tumorfrees ÜL in Monaten	11,3 $\pm 0,4$	13,5 $\pm 0,5$	0,387

Tab. 24: Langzeitergebnisse der ersten Lebermetastasenresektion- eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

4.4.3 Ergebnisse nach der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen

Zur Zeit der Nachbeobachtung waren 15,7% der Patienten mit zwei LR tumorfrei, 19,6% erlitten bis zu diesem Zeitpunkt einen Progress und 64,7% starben. Bei mehr als zwei LR waren 20% der Patienten tumorfrei, bei 28% fand bis dahin ein Progress statt und 52% starben (Abb. 10). Im Vergleich dieser Gruppen werden Patienten nicht signifikant öfter operiert, je häufiger sie tumorfrei sind ($p = 0,425$). Bezüglich der Zahl der Progresse und der Todesfälle errechnet sich kein Signifikanzwert (Abb. 8).

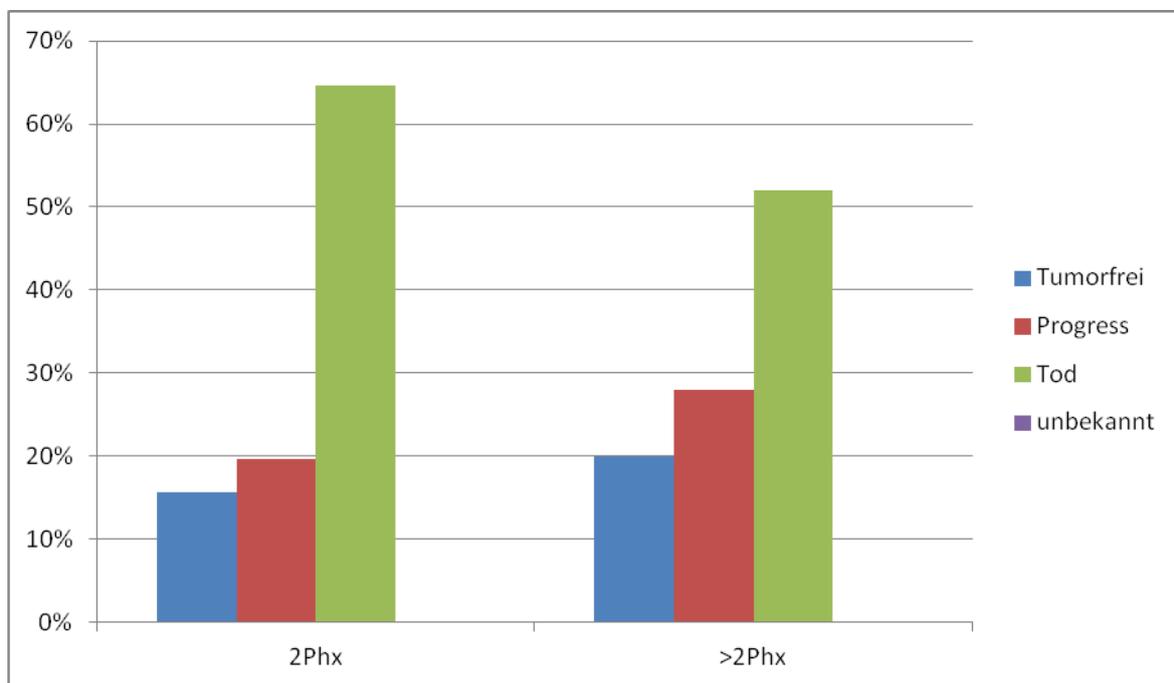


Abb. 8: Aktueller Status der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektion – 2LR vs. >2LR

4.4.4 Langzeitergebnisse nach der zweiten und folgenden

Lebermetastasenresektion

Bei >2LR wird postoperativ weniger häufig eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt (2LR vs. >2LR, 47,1% vs. 38%; $p = 0,423$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht mit einem p -Wert von $p = 0,423$ nicht. Signifikant länger überleben Patienten bei >2LR im Vergleich zu 2LR (2LR vs. >2LR, $31,4 \pm 1$ Monate vs. $43,8 \pm 1,2$ Monate; $p = 0,011$). Patienten sind im Mittel $13,8 \pm 0,3$ Monate tumorfrei, wenn sie zweimal reseziert werden. Bei >2LR sind sie im Mittel $13,5 \pm 0,5$ Monate tumorfrei (2LR vs. >2LR, $13,8 \pm 0,3$ Monate vs. $13,5 \pm 0,5$ Monate; $p = 0,473$). Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des tumorfreien ÜL mit einem p -Wert von $p = 0,473$ nicht signifikant (Tab. 25).

	2LR	>2LR	p
CTx postoperativ	24 47,1%	19 38%	0,423
ÜL in Monaten	31,4 ± 1	43,8 $\pm 1,2$	0,011
Tumorfreies ÜL in Monaten	13,8 $\pm 0,3$	13,5 $\pm 0,5$	0,473

Tab. 25: Langzeitergebnisse der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05 =$ signifikant

4.5 Langzeitüberleben nach der ersten Lebermetastasenresektion

Bei eLR überleben Patienten im Median 25,1 Monate. Bei mLR überleben sie im Median 44,7 Monate (eLR vs. mLR, 25,1 Monate vs. 44,7 Monate; $p = 0,072$). Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,072$ knapp nicht signifikant (Tab. 26).

Bei eLR beträgt die 3-JÜR 56% und die 5-JÜR 36%. Bei mLR ist die 3-JÜR 72% und die 5-JÜR 40% (Abb. 9).

Parameter	n	Ereignisse	Mediane ÜL- Zeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p
eLR	256	165	25,1	25,5	38,6	0,072
mLR	78	48	44,7	44,6	58,7	

Tab. 26a: Fallverarbeitung des Gesamtüberlebens von 334 Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

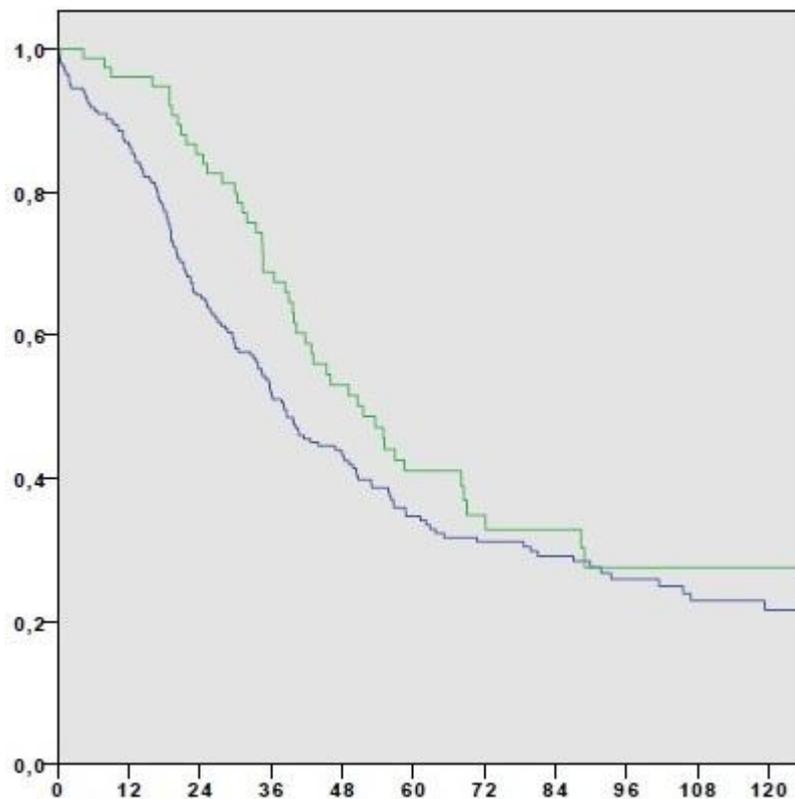


Abb. 9a: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

Patienten mit mLR aufgrund KRLM leben mit einem p -Wert von $p = 0,147$ nicht signifikant länger tumorfrei als Patienten mit eLR (eLR vs. mLR, 10,9 Monate vs. 10 Monate; $p = 0,147$) (Tab. 26b). Bei eLR ist die 3-JÜR 5%. Die tumorfreie 3-JÜR bei mLR beträgt 10% und die 5-JÜR 6% (Abb. 12, Tab. 28).

Parameter	n	Ereignisse	Mediane ÜL- Zeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p
eLR	63	1	10,9	9,1	13,6	0,147
mLR	78	14	10,0	10,6	16,4	

Tab. 26b: Fallverarbeitung von 15 tumorfreien Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

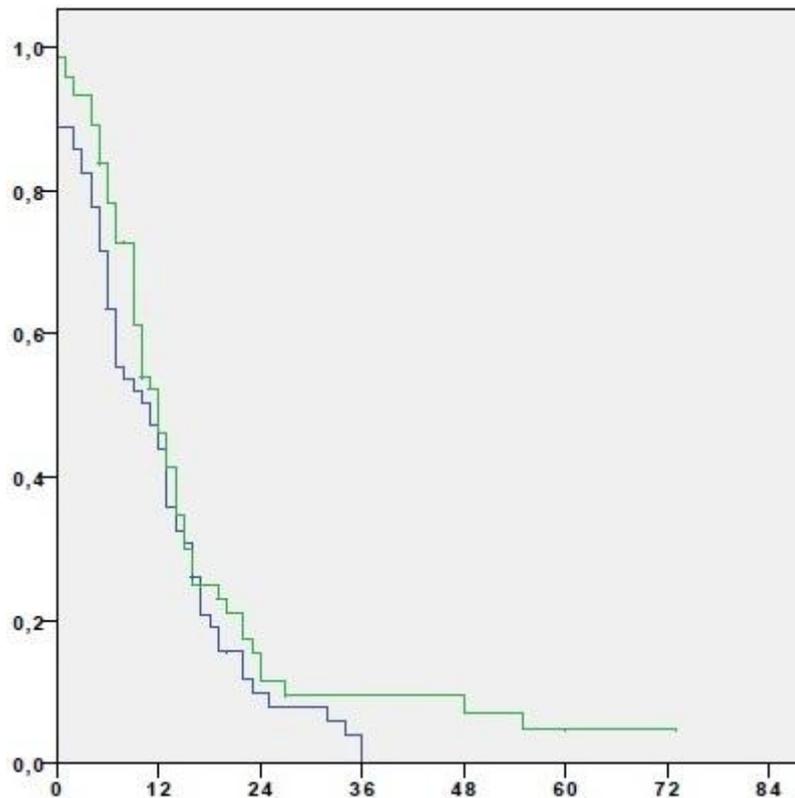


Abb. 9b: Kumulatives tumorfreies Überleben in Monaten von 15 Patienten - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

4.5.1 Einfluss des Alters über 70 Jahre

Bei eLR überleben Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, median 39,8 Monate nach LR. Bei mLR überleben Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, median 56,9 Monate (Tab. 27). Die 3-JÜR der unter 70-jährigen Population ist 55% und die 5-JÜR ist 36%. Bei mLR leben nach drei Jahren 73% des Patientenguts unter 70 Jahre und nach 5 Jahren 46% (Abb. 10a). Bei eLR überleben die über 70-jährigen Patienten im Median 32,5 Monate. Bei mLR überlebt das Patientengut über 70 Jahre median 31,2 Monate nach LR (Tab. 27). Sind die Patienten älter als 70 Jahre, so ist die 3-JÜR bei eLR 42% und die 5-JÜR 26%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR bei dem Patientengut über 70 Jahre 43% und die 5-JÜR 17% (Abb. 10b). Patienten, die bei der LR älter als 70 Jahre sind, profitieren weniger von mLR als Patienten, die bei der LR jünger als 70 Jahre sind. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,116$ nicht (Tab. 27).

Sind Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primarius jünger als 63 Jahre, so überleben sie nach eLR 39,7 Monate und nach mLR 68,1 Monate (Tab. 27). Bei eLR beträgt die 3-JÜR bei einem Alter <63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primarius 54% und die 5-JÜR 35%. Die 3-JÜR bei einem medianen Alter von <63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primarius ist bei mLR 76% und die 5-JÜR 51% (Abb. 10c). Sind sie zum Diagnosezeitpunkt älter als 63 Jahre, so überleben sie nach eLR 35,7 Monate und nach mLR 41,7 Monate (Tab. 27). Die 3-JÜR bei eLR und einem Alter der Erstdiagnose des Primarius von mehr als 63 Jahren ist 49%, die 5-JÜR 35%. Sind die Patienten älter als 63 Jahre und werden mehrfach reseziert, so ist die 3-JÜR 52% und die 5-JÜR 24% (Abb. 10d). Somit profitieren Patienten von mLR, wenn sie zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors jünger als 63 Jahre sind. Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,141$ nicht signifikant (Tab. 27).

Parameter		n	Ereignisse	Mediane ÜL- Zeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	<i>p</i>
Alter <70 bei LR	eLR	193	118	39,8	30,1	49,5	0,116
	mLR	64	37	56,9	32,3	81,5	
Alter >70 bei LR	eLR	63	47	32,5	20,7	44,3	
	mLR	14	11	31,2	15,1	47,2	
Medianes Alter bei Primarius <63	eLR	113	70	39,7	27,1	52,3	0,141
	mLR	49	27	68,1	43,9	92,2	
Medianes Alter bei Primarius >63	eLR	143	95	35,7	30,0	41,4	
	mLR	29	21	41,7	26,6	56,9	

Tab. 27: Fallverarbeitung von 334 Patienten bezogen auf das Alter >70 Jahre bei der Lebermetastasenresektion und auf das mediane Alter >63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

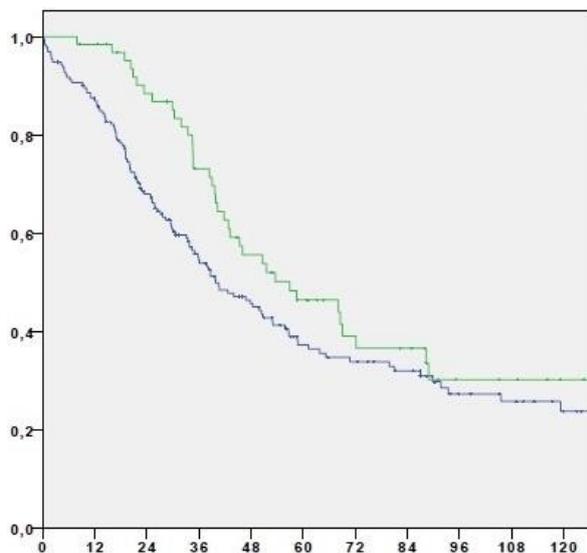


Abb. 10a: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem Alter <70 Jahre – eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

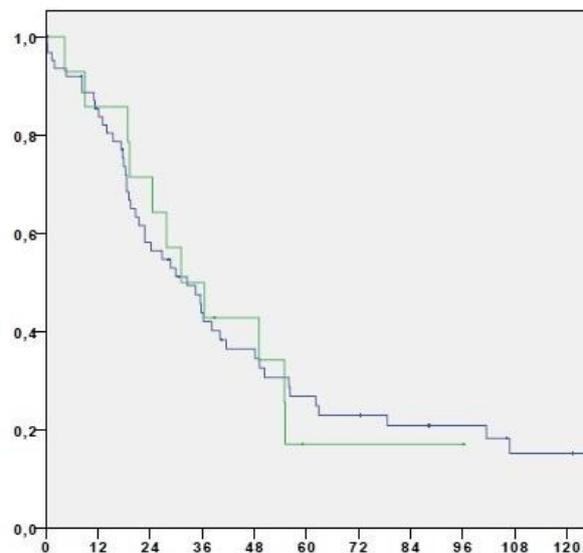


Abb. 10b: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem Alter >70 Jahre – eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

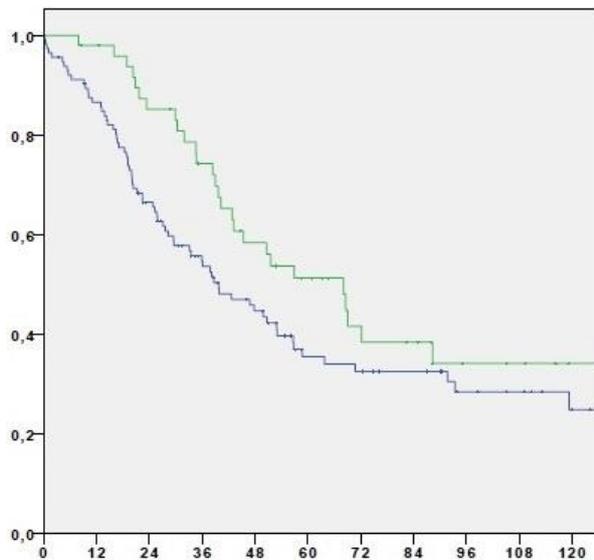


Abb. 10c: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem medianen Alter <63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primarius - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

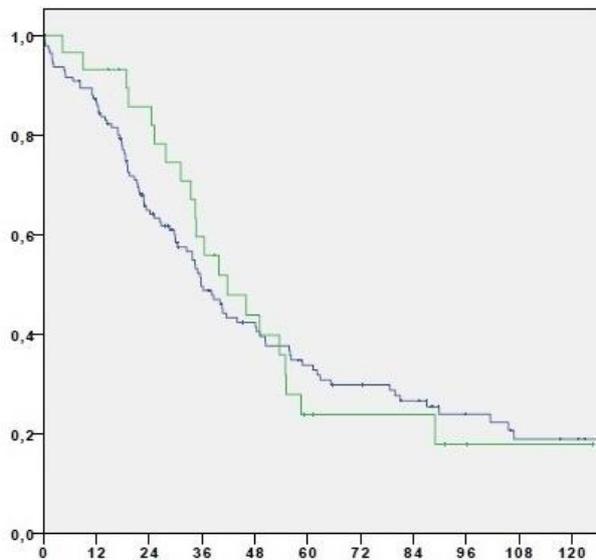


Abb. 10d: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem medianen Alter >63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primarius - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

4.5.2 Einfluss des präoperativen ASA-Scores

Patienten überleben bei einem präoperativ ermittelten ASA-Score von „1“ 49,8 Monate, wenn sie einfach reseziert werden. Wenn sie mehrfach reseziert werden, überleben sie 50,6 Monate (Tab. 28). Bei eLR ist die 3-JÜR bei einem ASA-1-Score 75% und die 5-JÜR 50%. Die 3-JÜR bei einem ASA-1-Score ist bei mLR 100% und die 5-JÜR 34% (Abb. 11a). Bei einem ASA-2-Score überleben Patienten bei eLR 46,8 Monate und bei mLR 55,1 Monate (Tab. 28). Die 3-JÜR ist bei eLR bei einem präoperativ ermittelten ASA-2-Score 56% und die 5-JÜR 38%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR bei einem ASA-2-Score 76% und die 5-JÜR 44% (Abb. 11b). Die mediane ÜL-Zeit beträgt bei einem ASA-3-Score bei eLR 33,8 Monate und bei mLR 51,6 Monate (Tab. 28). Bei einem präoperativ ermittelten ASA-3-Score ist die 3-JÜR bei eLR 47% und die 5-JÜR 30%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR 62% und die 5-JÜR 42% (Abb. 11c).

Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des präoperativ ermittelten ASA-Scores mit einem p -Wert von $p = 0,093$ nicht signifikant (Tab. 28).

Parameter		n	Ereignisse	Mediane ÜL- Zeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	<i>p</i>
ASA 1	eLR	4	3	49,8	,000	112,1	0,093
	mLR	3	2	50,6	38,1	63,1	
ASA 2	eLR	113	72	46,8	28,6	64,3	
	mLR	47	30	55,1	39,0	71,2	
ASA 3	eLR	94	68	33,8	25,5	42,1	
	mLR	21	11	51,6	36,9	66,2	

Tab. 28: Fallverarbeitung ASA-Score – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

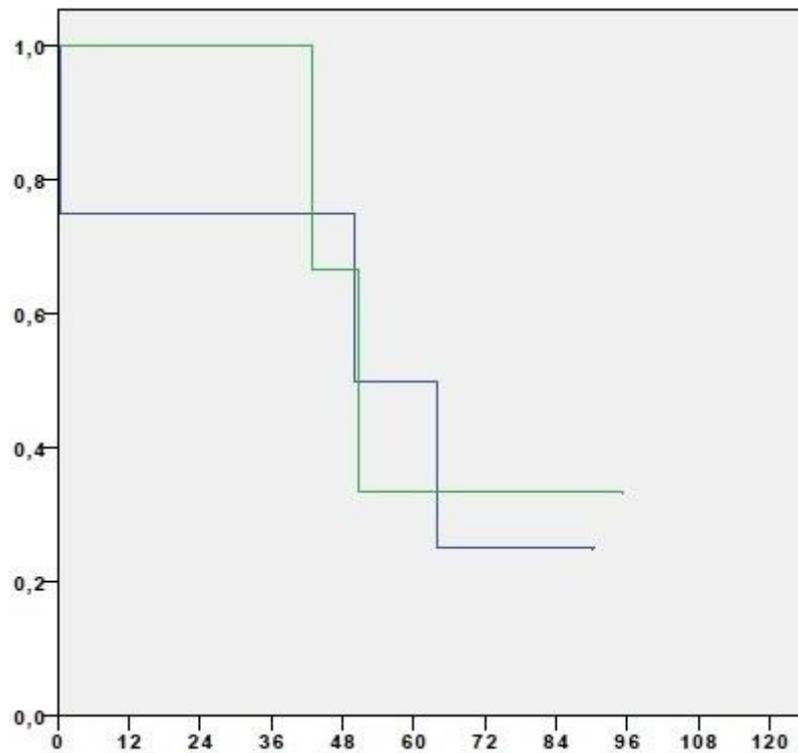


Abb. 11a: Kumulatives Überleben in Monaten von 7 Patienten bei ASA 1- eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

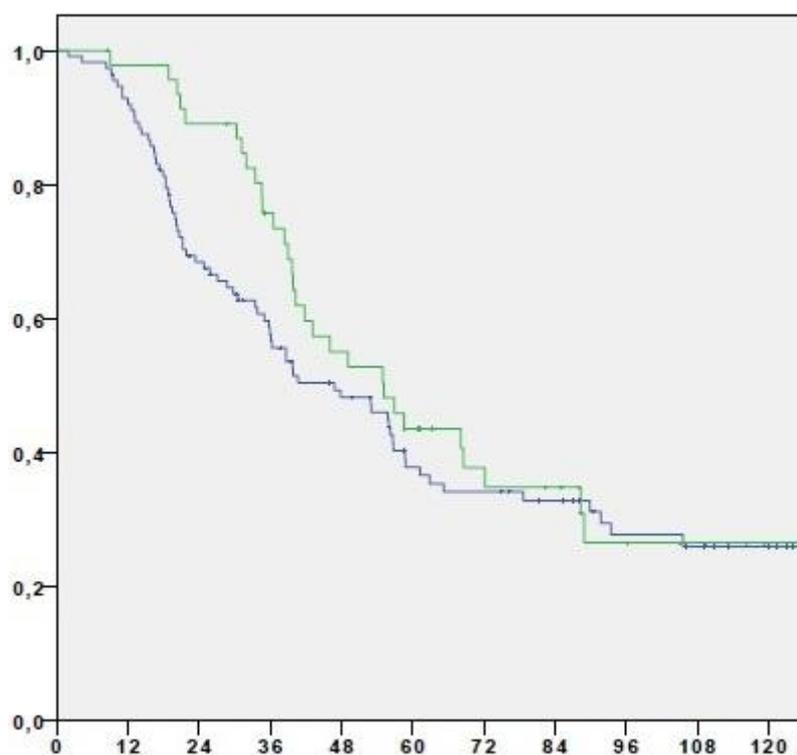


Abb. 11b: Kumulatives Überleben in Monaten von 160 Patienten bei ASA 2 - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

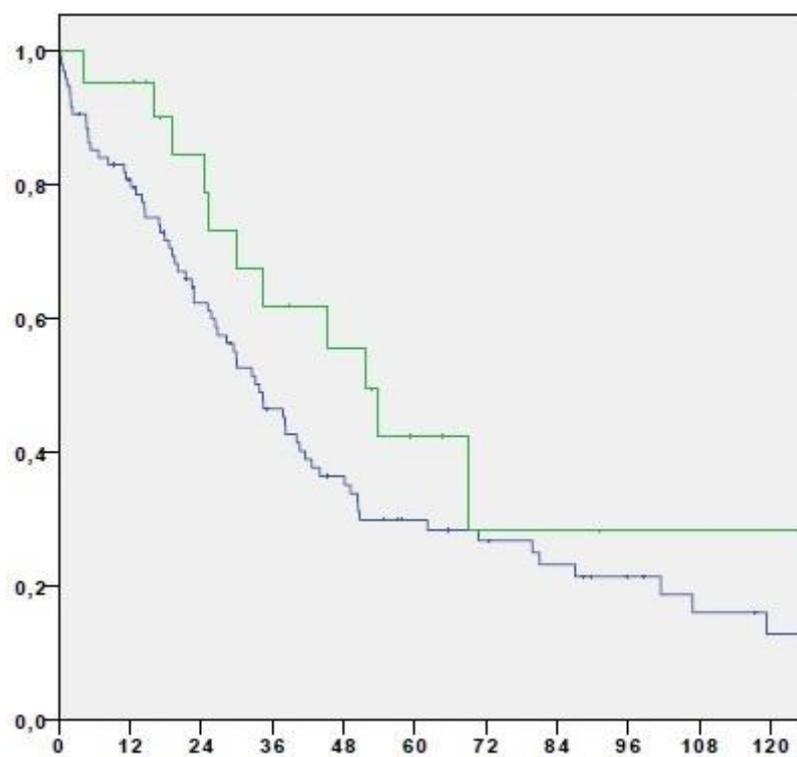


Abb. 11c: Kumulatives Überleben in Monaten von 115 Patienten bei ASA 3 - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

4.5.3 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Patienten mit einem T-Stadium von <T4 überleben bei eLR 38,6 Monate und bei mLR 54,9 Monate nach LR. Die mediane ÜL-Zeit ist bei mLR somit länger als bei eLR (Tab.29). Die 3-JÜR bei eLR beträgt bei einem <T4-Tumorstadium 55% und die 5-JÜR 35%. Bei mLR ist die 3-JÜR bei einem <T4-Stadium 70% und die 5-JÜR 44% (Abb. 12a). Bei eLR überleben Patienten mit einem Tumorstadium von T4 mit 30,5 Monate kürzer als Patienten bei mLR mit einer medianen ÜL-Zeit von 49,1 Monate (Tab. 29). Bei eLR ist die 3-JÜR bei einem T4-Stadium 43% und die 5-JÜR 30%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR bei einem T4-Stadium 86% und die 5-JÜR 17% (Abb. 12b). Patienten überleben mit einem Tumorstadium <T4 länger bei mLR als Patienten mit einem T4-Stadium. Der Einfluss des Tumorstadiums auf die Gesamt-ÜL-Zeit ist jedoch mit einem p -Wert von $p = 0,055$ knapp nicht signifikant (Tab. 29).

Patienten mit einem nodal-negativen Tumorstadium überleben bei eLR 47,8 Monate und bei mLR 56,9 Monate. Die mediane ÜL-Zeit ist bei mLR länger als bei eLR (Tab. 29). Nach drei Jahren leben bei eLR 57% der Patienten mit einem nodal-negativen Tumorstadium. Nach fünf Jahren sind dies noch 41%. Bei mLR ist die 3-JÜR 62% und die 5-JÜR 45% (Abb. 12d). Bei einem nodal-positiven Tumorstadium überleben Patienten bei eLR median 36,2 Monate und bei mLR median 45,3 Monate. Werden Patienten bei einem nodal-positiven Tumorstadium einfach an LM operiert, überleben sie 36,2 Monate. Bei mLR überleben sie mit 45,3 Monate länger als bei eLR (Tab. 29). Die 3-JÜR bei einem nodal-positiven Tumorstadium beträgt nach eLR 53% und die 5-JÜR 31%. Nach mLR leben nach drei Jahren 57% und nach fünf Jahren 36% der Patienten (Abb. 12c). Patienten mit einem nodal-positiven Tumorstadium überleben signifikant kürzer bei mLR als Patienten mit einem nodal-negativen Tumorstadium. Der p -Wert ist $p = 0,049$ (Tab. 29).

Wird bei Patienten keine CTx des Primarius durchgeführt, überleben sie bei eLR im Median 48,2 Monate und bei mLR 51,6 Monate. Bei mLR ist die mediane ÜL-Zeit somit länger als bei eLR (Tab. 29). Die 3-JÜR ist bei eLR und keiner chemotherapeutischen Behandlung des Primarius 56% und die 5-JÜR 36%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR 59% und die 5-JÜR 32% (Abb. 12e). Bei Durchführung einer chemotherapeutischen Behandlung des Primärtumors ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR 35,9 Monate und somit kürzer als bei mLR mit 49,1 Monate (Tab. 29). Die 3-JÜR beträgt bei eLR bei CTx 52% und die 5-JÜR 33%. Bei mLR ist die 3-JÜR bei einer chemotherapeutischen Behandlung 59% und die 5-JÜR 40% (Abb. 12f). Patienten, bei denen der Primarius chemotherapeutisch behandelt wurde, leben bei mLR

kürzer als Patienten ohne CTx. Der Unterschied ist mit einem p -Wert von $p = 0,074$ knapp nicht signifikant (Tab. 29).

Patienten überleben bei synchroner Metastasierung bei mLR mit 46 Monaten länger als bei eLR mit 33,8 Monaten (Tab. 29). Bei eLR beträgt die 3-JÜR bei synchroner Metastasierung 46% und die 5-JÜR 28%. Bei mLR ist die 3-JÜR 65% und die 5-JÜR 32% (Abb. 12g). Bei metachroner Metastasierung überleben Patienten 68,1 Monate und damit länger nach mLR als nach eLR mit 39,8 Monaten (Tab. 29). Bei metachroner Metastasierung leben bei mLR nach drei Jahren 54% der Patienten, nach fünf Jahren 40%. Bei eLR beträgt die 3-JÜR hier 74% und die 5-JÜR 52% (Abb. 12h). Patienten mit synchroner Metastasierung leben bei mLR signifikant kürzer als Patienten mit metachroner Metastasierung. Der p -Wert ist $p = 0,036$ (Tab. 29).

Bei singulärer Metastasierung überleben Patienten 35,6 Monate nach eLR und 45,3 Monate nach mLR. Bei mLR überleben sie länger als bei eLR (Tab. 29). Bei singulären Metastasen ist die 3-JÜR nach eLR 50% und die 5-JÜR 38%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR 80% und die 5-JÜR 61% (Abb. 12i). Bei multiplen Metastasen ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR mit 39,7 Monate kürzer als die bei mLR mit 45,3 Monate (Tab. 29). Bei eLR ist die 3-JÜR hier 54% und die 5-JÜR 34%. Die 3-JÜR bei multipler Metastasierung beträgt bei mLR 64% und die 5-JÜR 33% (Abb. 12j). Die Unterschiede der Gruppen sind mit einem p -Wert von $p = 0,085$ nicht signifikant (Tab. 29).

Bei unilobulärer Metastasierung überleben Patienten bei eLR 39,7 Monate und bei mLR 54,9 Monate. Bei mLR überleben sie somit länger als bei eLR (Tab. 29). Die 3-JÜR bei unilobulärer Metastasierung nach eLR beträgt 52% und die 5-JÜR 35%. Bei mLR ist die 3-JÜR 72% und die 5-JÜR 48% (Abb. 12k). Bei bilobulärer Metastasierung ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR 35,9 Monate und bei mLR 50,6 Monate. Auch hier überleben die Patienten bei mLR länger als bei eLR (Tab. 29). Die 3-JÜR bei bilobulärer Metastasierung ist bei eLR 50% und die 5-JÜR 36%. Bei mLR beträgt die 3-JÜR 63% und die 5-JÜR 30% (Abb. 12l). Patienten mit unilobulärer Metastasierung überleben bei mLR mit einem p -Wert von $p = 0,071$ nicht signifikant länger als Patienten mit bilobulärer Metastasierung (Tab. 29).

Parameter		n	Ereignisse	Mediane ÜL- Zeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	<i>p</i>
<T4- Stadium	eLR	191	130	38,6	30,3	46,8	0,055
	mLR	69	42	54,9	41,1	68,8	
T4- Stadium	eLR	47	28	30,5	16,4	44,5	
	mLR	8	5	49,1	35,0	63,1	
N0	eLR	81	48	47,8	30,4	65,2	0,049
	mLR	21	12	56,9	31,4	82,3	
N1	eLR	156	109	36,2	30,1	42,4	
	mLR	56	35	45,3	31,9	58,8	
Keine CTx bei Primarius	eLR	121	70	48,2	30,6	65,7	0,074
	mLR	32	23	51,6	32,1	71,0	
CTx bei Primarius	eLR	135	95	35,9	31,1	40,8	
	mLR	46	25	49,1	34,9	63,3	
Synchrone Metastasen	eLR	105	71	33,8	24,1	43,4	0,036
	mLR	42	27	46,0	34,5	57,5	
Metachrone Metastasen	eLR	151	94	39,8	28,2	51,5	
	mLR	36	21	68,1	41,0	95,1	
Multiple Metastasen	eLR	167	108	39,7	33,8	45,6	0,085
	mLR	54	36	45,3	33,1	57,6	
Singularäre Metastasen	eLR	89	57	35,6	21,6	49,5	
	mLR	24	12	69,5	48,8	89,3	
Unilobuläre Metastasen	eLR	182	116	39,7	29,7	49,8	0,071
	mLR	52	29	54,9	25,6	84,2	
Bilobuläre Metastasen	eLR	74	49	35,9	27,5	44,2	
	mLR	26	19	50,6	37,1	64,1	

Tab. 29: Fallverarbeitung von Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben in Monaten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant

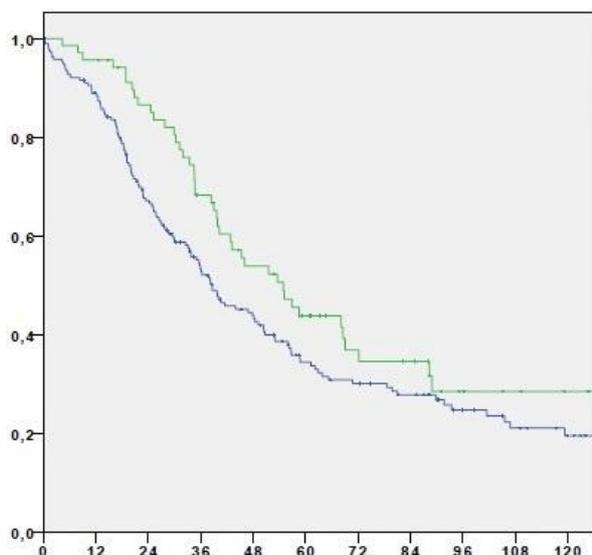


Abb. 12a: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem <T4- Stadium des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

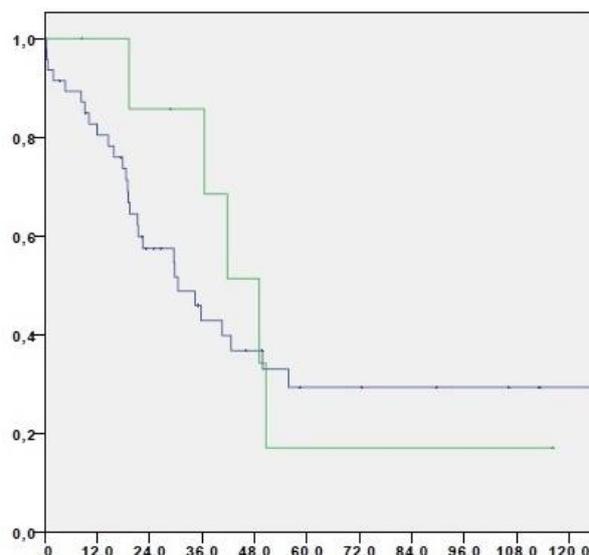


Abb. 12b: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem T4- Stadium des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

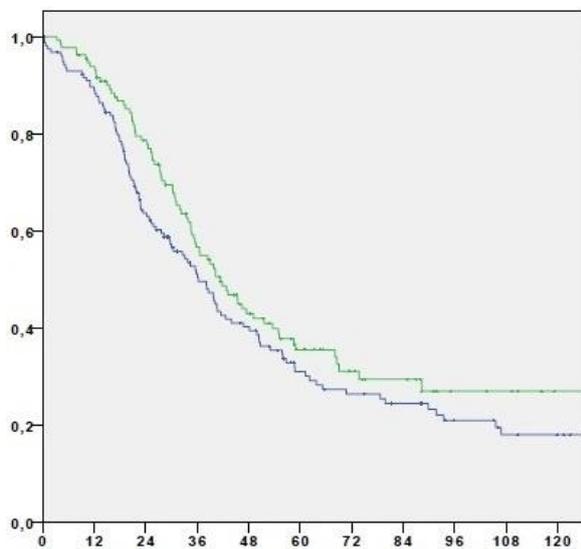


Abb. 12c: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem nodal- positiven Primärtumorstadium - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

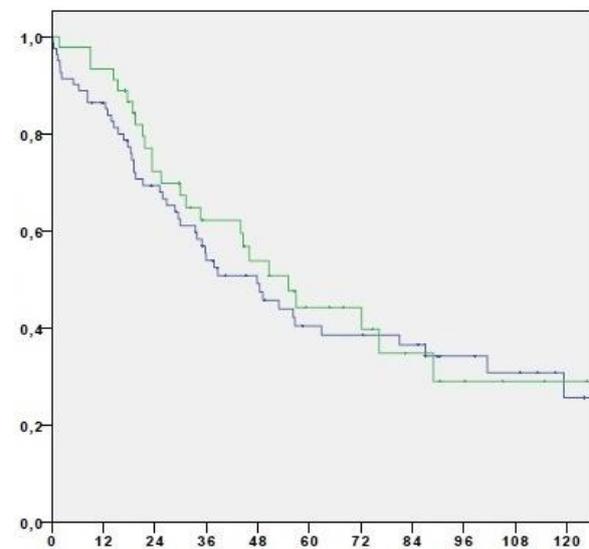


Abb. 12d: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem nodal- negativen Primärtumorstadium - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

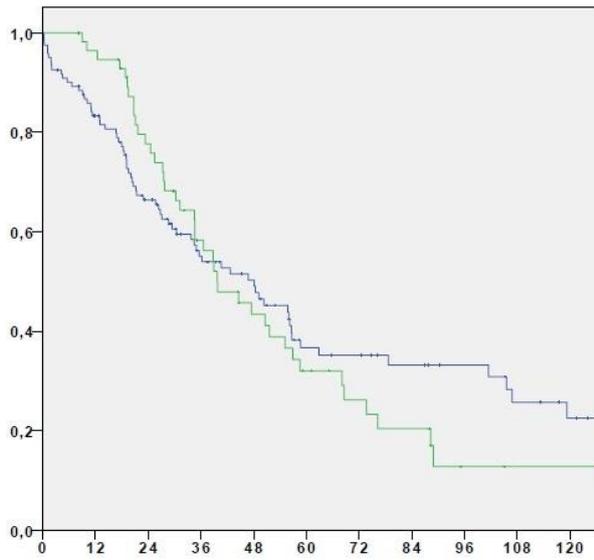


Abb. 12e: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei Nichtdurchführung einer Chemotherapie des Primärtumors – eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

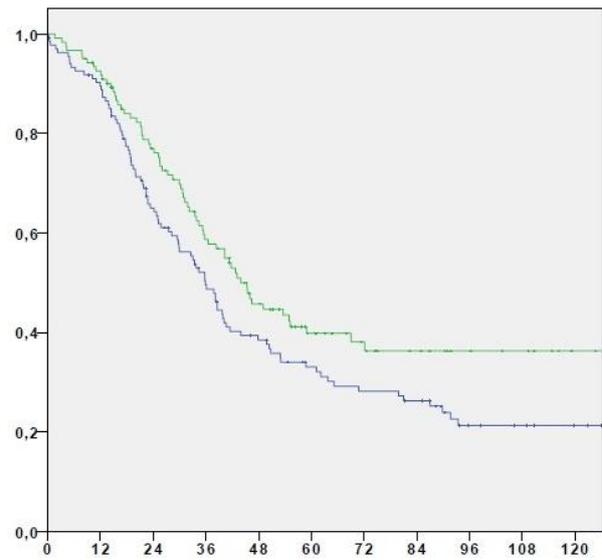


Abb. 12f: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei Durchführung einer Chemotherapie des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

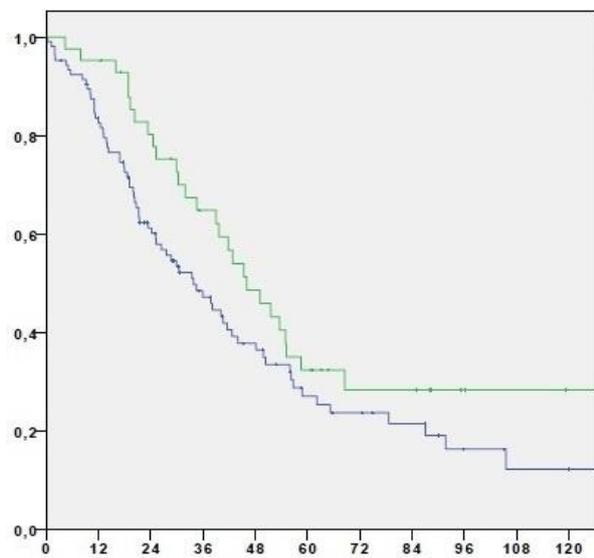


Abb. 12g: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei synchroner Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

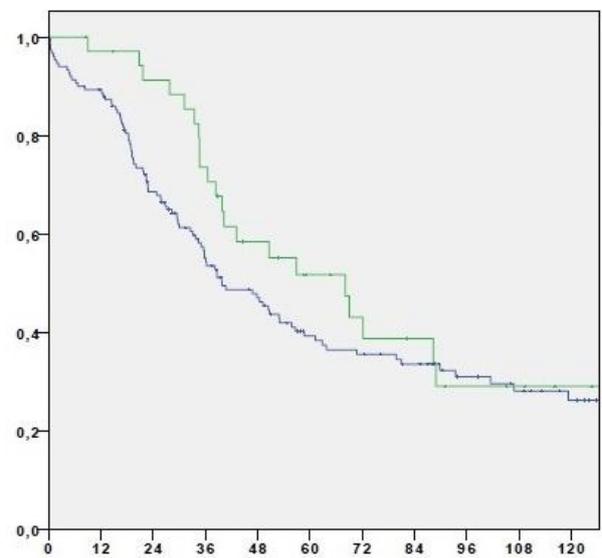


Abb. 12h: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei metachroner Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

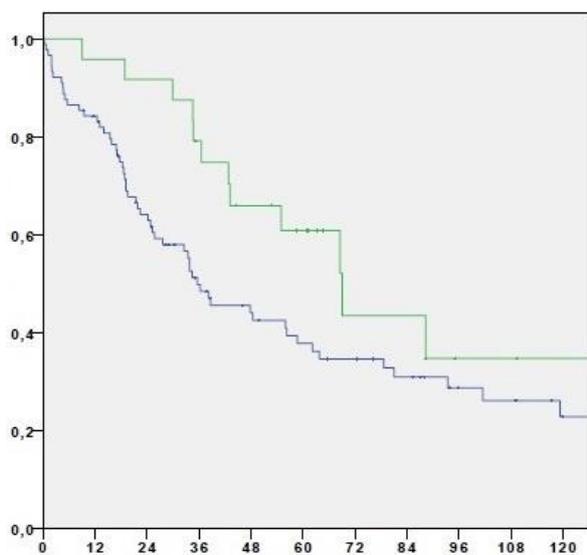


Abb. 12i: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei singulären Metastasen - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

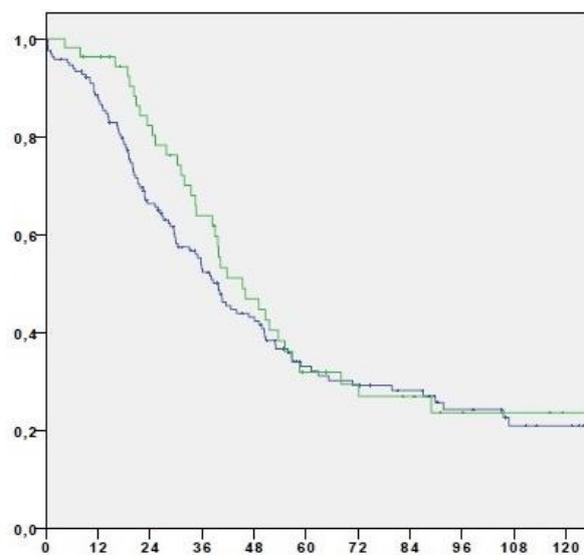


Abb. 12j: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei multiplen Metastasen - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

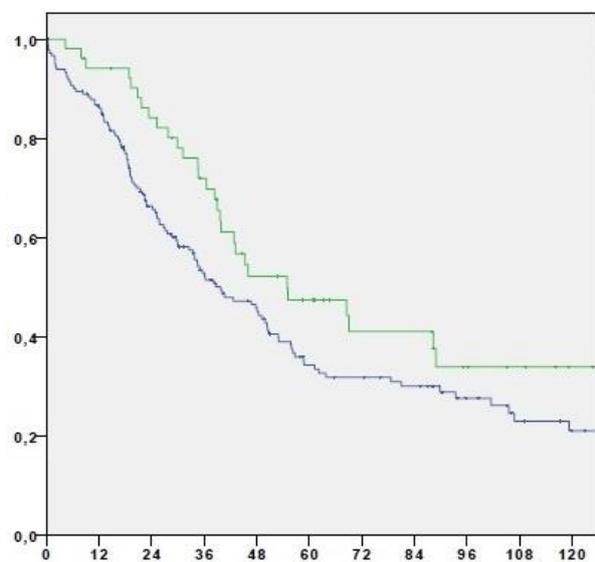


Abb. 12k: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei unilobulärer Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

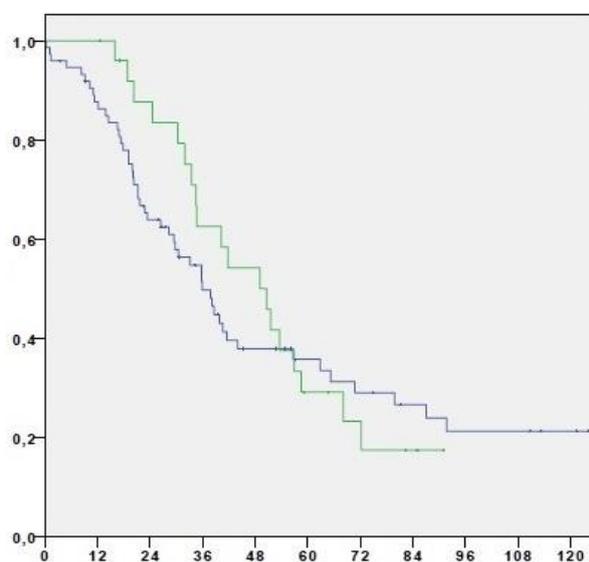


Abb. 12l: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei bilobulärer Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR

4.5.4 Regressionsanalyse

Im Folgenden werden Faktoren betrachtet, die das ÜL beeinflussen.

Zunächst wird die univariate Analyse bei eLR betrachtet. Patienten, deren Primärtumor ein Rektumkarzinom ist, überleben mit einem p-Wert von $p = 0,048$ signifikant länger als bei einem Kolonkarzinom als Primarius. Auch das Kriterium metachrone Metastasierung hat einen prognostisch günstigeren Faktor auf die mediane ÜL-Zeit als eine synchrone Metastasierung ($p = 0,040$). Patienten leben ebenfalls signifikant länger, wenn keine chirurgischen Komplikationen auftreten ($p = 0,027$).

Bei der multivariaten Analyse beeinflussen die Faktoren „Rektumkarzinom“ ($p = 0,032$) und „chirurgische Komplikationen“ ($p = 0,022$) das Outcome der Patienten ebenfalls signifikant.

Bei mLR leben Patienten signifikant länger, wenn sie zum Zeitpunkt der LR jünger als 70 Jahre ($p = 0,031$) sind. Sie überleben signifikant länger, wenn keine Komplikationen bei mLR auftreten ($p = 0,005$), vor allem wenn keine nicht-chirurgischen Komplikationen auftreten ($p = 0,016$).

Bei der multivariaten Analyse beeinflusst keines dieser Kriterien das Outcome der Patienten (Tab. 30).

	eLR				mLR			
	Univariate Analyse	Multivariate Analyse			Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
Einflussfaktoren	<i>p</i>	Kovariaten-Mittelwerte	95% KI	<i>p</i>	<i>p</i>	Kovariaten-Mittelwerte	95% KI	<i>p</i>
Geschlecht	0,217	-	-	-	0,077	1,423	0,704-2,876	0,326
Alter 1.LR >70 Jahre	0,100	1,324	0,941-1,862	0,107	0,031	1,335	0,631-2,825	0,450
Primarius: Rektumkarzinom	0,048	1,406		0,032	0,218	-	-	-
T4-Stadium	0,649	-	-	-	0,507	-	-	-
N1	0,227	-	-	-	0,558	-	-	-
CTx bei Primarius	0,247	-	-	-	0,109	1,485	0,874-2,525	0,144
Metachrone LM	0,040	0,737	0,540-1,008	0,056	0,299	-	-	-
Singuläre LM	0,950	-	-	-	0,095	0,767	0,325-1,807	0,544
Bilobuläre LM	0,812	-	-	-	0,182	1,274	0,626-2,591	0,505
Art der LR	0,529	-	-	-	0,927	-	-	-
Atypische LR mehrere Segmente	0,205	-	-	-	0,133	1,075	0,561-2,059	0,827
Segmentektomie	0,906	-	-	-	0,542	-	-	-
Komplikationen	0,244	-	-	-	0,005	0,508	0,149-1,73	0,280
Chirurgische Komplikationen	0,027	1,637	1,074-2,496	0,022	0,702	-	-	-
Nicht-chirurgische Komplikationen	0,882	-	-	-	0,016	0,670	0,149-3,007	0,601

Tab. 30: Regressionsanalyse der verschiedenen Einflussfaktoren, $p < 0,05$ = signifikant

V. Diskussion

5.1 Allgemeines

Im Laufe der Erkrankung eines Kolon- bzw. Rektumkarzinoms entwickeln 30% bis 40% der Patienten stadienabhängig LM. Diese stellen die häufigste direkte Todesursache der Erkrankung dar [34, 68, 75]. Eine operative Entfernung ist die einzig kurative Therapiemöglichkeit. Durch eine chirurgische Resektion lässt sich die Prognose der Patienten deutlich verbessern. Nur durch eine vollständige Entfernung kann eine Tumorfreiheit erreicht werden. Heutzutage kann eine 5-JÜR von bis zu 50% erreicht werden [16, 45, 47, 70]. Unbehandelt leben nach drei Jahren nur noch wenige Patienten mit KRLM [5, 36, 59, 68]. Nach kurativer Resektion entwickeln postoperativ dennoch ca. 60% bis 70% ein Rezidiv der LM [6, 14]. Durch verschiedene multimodale Therapieoptionen kann die mediane ÜL-Zeit signifikant verlängert werden. Durch wiederholende Resektionen kann eine Kuration angestrebt werden, da nur eine Resektion der LM dies ermöglichen kann [11, 47, 57, 62, 82, 84].

Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob mehrfache LR bei rezidivierenden LM einen Einfluss auf die mediane ÜL-Zeit sowie das Gesamt-ÜL des Patientenkollektivs haben. Außerdem galt es festzustellen, welche Patientengruppen von einer wiederholten Resektion profitieren können und ob es Prognosefaktoren mit einem positiven oder negativen Einfluss auf die ÜL-Zeit nach einfachen und mehrfachen LR gibt.

5.2 Gesamtüberleben

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit KRLM ist die operative Entfernung. Im betrachteten Patientenkollektiv überleben Patienten mit rezidivierenden LM bei mLR median 44,7 Monate nach LR. Im Vergleich dazu überleben sie bei eLR 25,1 Monate. Bei mLR beträgt die 3-JÜR 72% und die 5-JÜR 40%. Nach einfacher Resektion ist die 3-JÜR 56% und die 5-JÜR 36%. Die mehrfache LR wirkt sich somit positiv auf die Prognose und das Langzeit-ÜL aus. Rezidivfrei überleben Patienten bei eLR median 25,1 Monate und bei mLR 44,7 Monate. Auch die 3-JÜR bzw. 5-JÜR sind mit 56% bzw. 36% bei eLR und mit 72% bzw. 40% bei mLR annähernd gleich. Die Gruppenunterschiede sind mit einem p -Wert von $p = 0,072$ gleich. Rezidivfreies Überleben nach LR ist in beiden Gruppen gleich. Dennoch scheint

sich der Aufwand einer operativen Entfernung rezidivierender KRLM zu lohnen, da Patienten nach mLR besser überleben als nach eLR.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien, dass Patienten von einer operativen Entfernung rezidivierender LM profitieren und länger überleben als bei eLR [9, 31, 38, 54, 61]. Adam et al. [3], Shaw et al. [77], Battula et al. [14], Lee et al. [45] und Neal et al. [54] bestätigen die Ergebnisse der aktuellen Studie. Bei Adam et al. hat eine mLR zwar keinen Einfluss auf die Gesamt-ÜL-Zeit ($p = 0,34$), aber die 3-JÜR und die 5-JÜR sind mit 60% bzw. 34% bei mLR besser als bei eLR mit 47% bzw. 33% [3]. Bei Shaw et al. überleben die Patienten bei eLR 38,4 Monate und bei mLR 56,4 Monate. Die 3-JÜR sind 51,7% zu 68% und die 5-JÜR 29,5% zu 44% [77]. Battula et al. kommt auf 3-JÜR von 58% zu 61% zu Gunsten mLR. Die 5-JÜR ist bei eLR 43% und bei mLR 52% [14]. Lee erreicht bei eLR eine 3-JÜR von 58,7% und eine 5-JÜR von 43,3%. Bei mLR sind die ÜL-Raten 63,2% nach drei und 53% nach fünf Jahren [45]. Auch bei Jönsson et al. [38] unterschieden sich die Gruppen kaum hinsichtlich der Langzeitergebnisse. Bei eLR ist die 2-JÜR der 240 Patienten 76%. Bei mLR ist die 2-JÜR der 34 Patienten 86%. Auch hier sind die Langzeitergebnisse bei mehreren Resektionen besser als die bei eLR. Bei Neal et al. ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR 32,8 Monate, die 3-JÜR 46% und die 5-JÜR 32,1%. Bei mLR ist die mediane ÜL-Zeit 58,9 Monate, die 3-JÜR 81,7% und die 5-JÜR 48,4% [54].

In älteren Studien wie Fong et al. [31] und Adam et al. [5] überlebt das Patientengut mit eLR länger als das mit mLR. Bei Fong et al. ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR 47 Monate, bei mLR 19 Monate. Die 3-JÜR sind 60% bzw. 34% [31]. In der Studie von Adam et al. ist der Unterschied der medianen ÜL-Zeit nicht so hoch wie bei Fong. Diese ist bei eLR 36,6 Monate, bei 2LR 31,8 Monate und bei 3LR 30,6 Monate. Die 3-JÜR sind 61%, 54% und 42%. Die 5-JÜR betragen 41%, 35% bzw. 27% [5]. Dies zeigen allerdings auch neuere Studien wie de Jong et al. [39] und Wicherts et al. [87]. De Jong vergleicht die Ergebnisse zwischen eLR, 2LR, 3LR und 4LR. Die mediane ÜL-Zeit ist bei eLR 51,1 Monate, bei 2LR 42 Monate, bei 3LR 41 Monate und bei 4LR 18,8 Monate. Die 5-JÜR sind bei eLR 47,1%, bei 2LR 32,6% und bei 3LR 23,8% [39]. Auch bei Wicherts et al. [86] können bei mLR beachtliche 3-JÜR und 5-JÜR erreicht werden. Bei eLR überleben 76% der Patienten die ersten drei und 54% der Patienten die ersten fünf Jahre. Bei 2LR ist die 3-JÜR bei Wicherts et al. 58% und bei 3LR 56%. Die 5-JÜR ist bei 2LR 41% und bei 3LR 45%. Bei Andreou et al. [9] ergibt sich eine mediane ÜL-Zeit von 43 Monaten bei mLR, eine 3-JÜR von 82% und eine 5-JÜR von 73% (Tab. 31).

		Patientenzahl n	Medianes ÜL Monate	3- JÜR %	5- JÜR %
Fong (1994) [31]	eLR	25	47	60	-
	mLR	25	19	34	-
Adam (2003) [5]	eLR	615	36,6	61	41
	2LR	199	31,8	54	35
	3LR	60	30,6	42	27
Adam (2004) [3]	eLR	86	-	47	33
	mLR	52	-	60	34
Shaw (2006) [77]	eLR	718	38,4	51,7	29,5
	mLR	66	56,4	68	44
de Jong (2009) [39]	eLR	246	51,1	69,9	47,1
	2LR	246	42	-	32,6
	3LR	46	41	-	23,8
	4LR	9	18,8	-	-
Andreou (2011) [9]	mLR	43	-	82	73
	2LR	38	-	-	-
	3LR	5	-	-	-
Battula (2013) [14]	eLR	916	-	58	43
	mLR	53	45	61	52
Wicherters (2013) [87]	eLR	288	45	76	54
	2LR	288	-	58	41
	3LR	63	-	56	45
Lee (2015) [45]	eLR	406	-	58,7	43,3
	mLR	55	-	63,3	53
Neal (2017) [54]	eLR	488	32,8	46	32,1
	mLR	71	58,9	81,7	48,4
Aktuelle Studie	eLR	256	25,1	56	36
	mLR	78	44,7	72	40

Tab. 31: Vergleich des Gesamtüberlebens in verschiedenen Studien

Die Regenerationsfähigkeit der Leber ist für mehrfache Resektionen entscheidend. Bei einer Rezidiv-OP ist zu beachten, dass der Patient bereits eine oder mehrere LR erfahren hat. Die Rezidiv-OP kann nur dann erfolgen, wenn die Leber ausreichend regeneriert ist, um eine erneute Resektion zu erlauben und eine Leberinsuffizienz zu vermeiden [68]. Bei Entfernung

von >70% des Lebergewebes ist die Leberfunktion und damit die Regenerationsfähigkeit des Organs eingeschränkt. Das operative Letalitätsrisiko ist bei bestehender Leberinsuffizienz etwa um das Zehnfache höher als bei einer gesunden Leber [33]. Demgegenüber stellt sich die Frage, ob eine Entfernung der LM bessere Ergebnisse für das Gesamt-ÜL erzielt als eine konservative, nicht-chirurgische Therapie. Adam al. [5], Chan et al. [20] und Oba et al. [59] belegen, dass Patienten deutlich länger überleben, wenn die Metastasen operativ anstatt konservativ therapiert werden. Adam et al. [5] zeigt, dass die 1-JÜR bei Patienten, die nicht operiert wurden, 70% und die 3-JÜR 5% ist. Bei Patienten, bei denen eine LR durchgeführt wurde, ist die 1-JÜR 96%, die 3-JÜR 50% und die 5-JÜR 38%. Bei operativer Therapie ist das Gesamtoutcome der Patienten deutlich besser als bei konservativer Therapie. Bei 2LR ist bei einer operativen Sanierung die 5-JÜR 27% und bei 3LR 32%. Im Vergleich dazu ist bei 2LR die 3-JÜR bei Patienten, die kein weiteres Mal operiert werden konnten, 5%. Bei Patienten, bei denen zwar eine OP erfolgte, aber eine LR nicht durchgeführt werden konnte, ist bei 2LR die 1-JÜR 75% und die 2-JÜR 15%. Diese Vergleiche sind mit einem p -Wert von $p = 0,0001$ hoch signifikant [5]. Bei Chan et al. ist die 3-JÜR nach LR 60% und die 5-JÜR 53,4%. Erhielten hier Patienten keine LR, so ist die 3-JÜR 16,8% [20]. Bei Oba et al. leben bei Resektion sogar 88% nach drei Jahren und 59% nach fünf Jahren. Wurde keine LR aufgrund KRLM durchgeführt, so ist die 3-JÜR noch 37% und die 5-JÜR noch 10%. Wird keine LR durchgeführt, sind die Langzeitergebnisse deutlich schlechter [20]. Das Gesamtoutcome der Patienten, deren LM reseziert wurden, ist besser [5, 20, 56, 58]. In dieser Studie wurde nicht verglichen, ob die Gruppe mit operativer oder die Gruppe mit konservativer Therapie eine bessere Langezeitprognose erzielt. Aufgrund der guten Ergebnisse, die Adam et al., Chan et al. und Oba et al. erzielt haben, ist es fragwürdig, erneut eine randomisierte Studie mit der Fragestellung durchzuführen, ob eine konservative oder operative Therapie bessere Ergebnisse erzielt. Generell werden durch multimodale Therapiekonzepte in Form von einer Kombination aus OP, lokalablativen und chemotherapeutischen Verfahren gute Überlebensraten erreicht, was ebenfalls in mehreren Studien belegt ist [49, 59, 84, 86]. Wahba et al. [84] erzielte ein mediane Gesamt-ÜL-Zeit von 54 ± 28 Monate bei eLR und von 29 ± 21 Monate nach der Rezidiv-OP. Im Vergleich der Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, ob die zweite LR eine alleinige LR ($p = 0,35$) oder ob diese aus Kombination von RFA und LR ($p = 0,47$) bestand, um eine Kuration zu erreichen.

Eine präoperative Chemotherapie dient zur Verkleinerung der Metastasen, um so eine Resektabilität dieser erreichen zu können. Zu beachten ist aber die Hepatotoxizität der einzelnen Substanzen. Durch Leberparenchymschädigungen wie z.B. eine Steatosis können erneute Resektionen erschwert und die perioperative Mortalität ungünstig beeinflusst werden [31]. Je nach Substanz ist mit verschiedenen Komplikationen zu rechnen, bei Oxaliplatin mit einer sogenannten „blue liver“, bei Irinotecan und 5-FU mit einer CASH - Chemotherapie-assoziierte Steatosis hepatis – oder bei dem Wachstumsfaktor Bevacizumab mit einer verlängerten Regenerationszeit [40]. Wicherts et. al. vergleicht die Ergebnisse einer präoperativen CTx bei erster und zweiter LR. Wird keine neoadjuvante CTx durchgeführt, ist die 3-JÜR bei eLR 42%. Bei neoadjuvanter CTx ist die 3-JÜR 60% und die 5-JÜR 42%. Bei neoadjuvanter CTx werden höhere 3-JÜR erreicht als bei Nichtdurchführung. Dennoch sind die Unterschiede mit einem p -Wert von $p = 0,28$ nicht signifikant [86]. Bei der zweiten LR ist bei Nichtdurchführung einer neoadjuvanten CTx die 3-JÜR 67% und die 5-JÜR 65%. Bei Durchführung einer neoadjuvanten CTx beträgt die 3-JÜR 58% und die 5-JÜR 41%. Auch hier zeigt Wicherts et al., dass zahlenmäßig die 3-JÜR und die 5-JÜR bei neoadjuvanter CTx schlechter sind als ohne neoadjuvante CTx. Die Gruppen unterschieden sich aber mit einem p -Wert von $p = 0,63$ nicht signifikant [86]. Die 3-JÜR und die 5-JÜR sind bei neoadjuvanter CTx bei eLR und bei 2LR gleich. Signifikant besser überleben Patienten bei adjuvanter CTx bei der zweiten LR. Der p -Wert ist hier $p = 0,002$. Bei Nichtdurchführung einer adjuvanten CTx ist die 3-JÜR 42% und die 5-JÜR 0%. Wird eine adjuvante CTx durchgeführt, ist die 3-JÜR 66% und die 5-JÜR 57% [86]. In einer anderen Studie von Wicherts wird die Zahl der Patienten verglichen, die eine präoperative CTx erhalten. Mit zunehmender Resektionszahl sinkt die Zahl der Patienten. Bei eLR wurde bei 75,7% der Patienten eine präoperative CTx durchgeführt. Bei 2LR erhielten noch 56,3% eine präoperative CTx, bei 3LR noch 49% und bei 4LR noch 45% [87]. Neeff zeigt ebenfalls, dass bei Durchführung einer CTx mit einer 3-JÜR von 59,8% und einer 5-JÜR von 50,4% die Langezeitergebnisse schlechter sind im Vergleich zu keiner CTx mit einer 3-JÜR von 80% und einer 5-JÜR von 40%. Aber auch bei Neeff et al. sind die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich durchgeführter CTx mit einem p -Wert von $p = 0,84$ nicht signifikant. Adam et al. [3] zeigt, dass die 3-JÜR der 335 Patienten mit primär resektablen Metastasen 66% und die 5-JÜR 48% ist. Bei den 138 Patienten mit primär irresektablen Metastasen und präoperativer Therapie ist die 3-JÜR 52% und die 5-JÜR bei 3%. Primär irresektable Metastasen können durch ein Down-Sizing-

Verfahren operabel werden. Die ÜL-Raten sind dennoch geringer als ohne präoperative Therapie.

In der vorliegenden Studie wurde nicht unterschieden, ob die CTx präoperativ oder postoperativ durchgeführt wurde. Hier wurde lediglich unterschieden, ob der Primarius chemotherapeutisch behandelt wurde oder nicht. Bei eLR ist die 3-JÜR bei Nichtdurchführung einer CTx 52% und die 5-JÜR 35%. Bei mLR ist die 3-JÜR 65% und die 5-JÜR 35%. Bei CTx beträgt die 3-JÜR bei eLR 40% und bei mLR 60%. Die 5-JÜR sind 33% bzw. 43% zu Gunsten mLR. Die Unterschiede sind mit einem p -Wert von $p = 0,074$ nicht signifikant.

5.3 Einfluss des Alters

Generell muss man sagen, dass mit zunehmendem Alter die Lebenserwartung der Patienten sinkt und das Sterberisiko steigt. Das höhere Alter stellt keine Kontraindikation für eine LR dar, da dennoch gute Ergebnisse nach wiederholten Metastasenresektionen mit einer medianen ÜL-Zeit von 31,2 Monaten erzielt werden. Ein Patientenalter über 70 Jahre ist ein unabhängiger prognostischer Faktor, da sowohl die mediane als auch die Gesamt-ÜL-Zeit leicht eingeschränkt sind. Dieser Einflussfaktor wird kontrovers diskutiert, da viele ältere Patienten oftmals an einer Vielzahl von Komorbiditäten leiden. Vor allem pulmonale oder kardiale Risikofaktoren erhöhen das perioperative Risikoprofil. In verschiedener Literatur gelten diese Risikofaktoren als Einflussfaktoren und nicht das Alter selbst als negativer prognostischer Faktor auf die ÜL-Zeit [4].

In der hier vorliegenden Studie profitieren Patienten, die bei der LR älter als 70 Jahre sind, weniger von mLR als Patienten, die bei der LR jünger als 70 Jahre sind. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Gruppen mit einem p -Wert von $p = 0,116$ nicht. Bei mLR überlebt das ältere Patientengut (>70 Jahre) 31,2 Monate, die 3-JÜR ist 43% und die 5-JÜR 17%. Bei eLR überleben die über 70-Jährigen 32,5 Monate, die 3-JÜR beträgt 42% und die 5-JÜR 26%. Das jüngere Patientengut (<70 Jahre) überlebt bei eLR 39,8 Monate, die 3-JÜR ist 55% und die 5-JÜR 36%. Bei mLR überleben sie 56,9 Monate nach LR, die 3-JÜR beträgt 73% und die 5-JÜR 46%. Patienten mit mehrfacher LR überleben tendenziell besser im Vergleich zu einfacher LR, je jünger sie sind.

Auch Nachmany et al. konnte zwischen der Population über 70 Jahre und unter 70 Jahre mit einem p -Wert von $p = 0,47$ keinen signifikanten Unterschied zeigen [52]. Nordlinger et al.

unterscheidet auch zwischen einer jüngeren und älteren Patientengruppe, zieht die Trennung der Gruppen aber bei 60 Jahren. Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p=0,234$ bezüglich des Alters ebenfalls nicht signifikant [58]. Thelen et al. [82] und Scheele et al. [72] trennen die Gruppen auch bei 60 Jahren. Bei Thelen et al. [82] überlebt die jüngere Population 44 Monate und die ältere 31 Monate nach LR. Scheele et al. [72] erzielt ähnliche Ergebnisse. Die Gruppe <60 Jahren überlebt 46 Monate nach LR und die Gruppe >60 Jahre 34 Monate. Die 3-JÜR sind hier 56% und 50% und die 5-JÜR 42% bzw 36% zu Gunsten des jüngeren Patientenguts. Dennoch unterscheiden sich die Gruppen mit einem p -Wert von $p=0,21$ nicht signifikant. Wicherts et al. [86] bestätigt die Ergebnisse von Scheele et al. [72] (<60 Jahre: $n=23$, 3-JÜR 68%, 5-JÜR 44%, $p=0,27$; >60 Jahre: $n=18$, 3-JÜR 47%, 5-JÜR 47%). Bei Nachmany et al., Nordlinger et al., Scheele et al., Thelen et al. und Wicherts et al. wurde jeweils nur das Gesamtpatientengut betrachtet. Es wurde kein Vergleich gezogen zwischen eLR und mLR. Adam et al. [4] unterscheidet zwischen Einfach- und Mehrfachresektionen. Eine mLR wurde signifikant häufiger bei Patienten <70 Jahre durchgeführt (eLR vs. mLR, 14,1% vs. 7,6%; $p<0,001$). Die 3-JÜR der jüngeren Patienten mit 60,2% ist mit einem p -Wert von $p<0,001$ signifikant besser als die der älteren Patienten mit 57,1%.

Das Therapiekonzept wird in interdisziplinären Tumorkonferenzen besprochen. Jüngere Patienten erhalten öfter eine Maximaltherapie der Metastasen mit operativer Versorgung, während ältere Patienten aufgrund einer Vielzahl an Komorbiditäten häufiger palliativ beispielsweise mittels Chemotherapie therapiert werden. Nicht die Anzahl der Rezidive ist bei jüngeren und älteren Patienten verschieden, sondern lediglich die Therapie der Rezidive. Somit lässt sich erklären, warum mehr jüngere Patienten im Vergleich zu älteren Patienten eine wiederholte LR bei Metastasenrezidiv erfahren.

5.4 Einfluss des ASA- Scores

Der präoperativ ermittelte ASA-Score ist ein Parameter zur Abschätzung des klinischen Risikoprofils der Patienten. Die Einteilung korreliert zudem mit dem postoperativen Outcome der Patienten. Die Einteilung erfolgt in fünf Klassen [75, 77, 86].

Der ASA-Score des hier betrachteten Patientenkollektivs hat einen signifikanten Einfluss auf die mediane ÜL-Zeit. Betrachtet man jedoch die Vorerkrankungen der Patienten, die einen Einfluss auf den ASA-Score haben, lässt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Bei Patienten, die einfach an der Leber reseziert werden, wird präoperativ ein

durchschnittlicher ASA-Score von $2,4 \pm 0,00$ erhoben. Bei Patienten, bei denen eine mehrfache LR durchgeführt wird, wird präoperativ im Mittel ein Score von $2,2 \pm 0,1$ erhoben. Patienten mit mLR haben mit einem p -Wert von $p = 0,011$ einen signifikant niedrigeren ASA-Score. Damit sind Patienten, die mehrfach reseziert werden, tendenziell gesünder als Patienten, die einfach reseziert werden. Am häufigsten wird Patienten ein ASA-2-Score zugeordnet. Bei eLR ist dies bei 53% der Patienten der Fall und bei mLR bei 65%. Van Amerongen et al. [8] zeigt sogar, dass Patienten mit einem p -Wert von $p = 0,04$ signifikant öfter ein ASA-2-Score zugeordnet wird. 26,1% der Patienten wird vor Resektion ein ASA-1-Score zugeordnet, 35,9% ein ASA-2-Score, 32,8% ein ASA-3-Score und 5,2% ein ASA-4-Score. In unserer Studie wurde präoperativ keinem Patienten ein ASA-4-Score zugeordnet. Bei eLR wird ein medianes ÜL von 49,8 Monaten bei ASA-1, 46,8 Monaten bei ASA-2 und 33,6 Monaten bei ASA-3 beobachtet. Bei mLR wird ein durchaus gutes medianes ÜL von 50,6 Monaten bei ASA-1, 55,1 Monaten bei ASA-2 und 51,6 Monaten bei ASA-3 erzielt. Die Patientenpopulation mit einem niedrigeren ASA-Score überlebt nicht signifikant länger als die Population mit einem höheren präoperativ ermittelten Score. Ein ASA-3-Score stellt keine Kontraindikation für mLR dar, da auch hier eine beachtliche mediane ÜL-Zeit von 51,6 Monaten erreicht werden kann. Die OP-Indikation bei einem ASA-3-Score kann in Frage gestellt werden, da bei Patienten mit einem höheren ASA-Score aufgrund einer Vielzahl an Komorbiditäten ein generell höheres OP-Risiko besteht als bei Patienten mit einem niedrigeren ASA-Score und weniger Komorbiditäten.

5.5 Einfluss des Tumorstadiums des Primärtumors

Ein T4-Stadium des Primärtumors liegt vor, sobald der Tumor das viszerale Peritoneum oder umliegende Organe bzw. Strukturen infiltriert [7, 36]. In der hier gezeigten Studie überleben Patienten bei mLR bei niedrigerem T-Stadium des Primarius länger als bei eLR. Patienten mit einem T-Stadium von $<T4$ überleben bei eLR 38,6 Monate und bei mLR 54,9 Monate. Die 3-JÜR sind 55% bzw. 70% und die 5-JÜR 35% bzw. 44% zu Gunsten mLR. Bei einem T4-Stadium ist die mediane ÜL-Zeit bei eLR 30,5 Monate und bei mLR 49,1 Monate. Die 3-JÜR sind 43% und 86% zu Gunsten mLR. Bei 5-JÜR beträgt bei eLR 30% und bei mLR 17%. Patienten überleben mit einem Tumorstadium $<T4$ bei mLR knapp nicht signifikant länger als Patienten mit einem T4-Stadium ($p = 0,055$).

Andere Studien fassen ein T1- und ein T2-Stadium bzw. ein T3- und ein T4-Stadium jeweils zusammen, unterscheiden aber nicht zwischen eLR und mLR. Neeff et al. [55] zeigt, dass Patienten mit einem niedrigeren T-Stadium signifikant länger leben als Patienten mit einem höheren T-Stadium. Der p -Wert ist hier $p = 0,04$. Bei einem T1-/T2-Stadium ist sowohl die 3-JÜR als auch die 5-JÜR 76,4%. Bei einem T3-/T4-Stadium beträgt die 3-JÜR 59,8% und die 5-JÜR 44,4%. Bei Wicherts et al. [86] wird bei einem T1-/T2-Stadium eine 3-JÜR von 100% erreicht. Bei einem höheren T-Stadium ist die 3-JÜR 67% und die 5-JÜR 52%. Die Vergleiche bezüglich der T-Stadien unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,3$ nicht signifikant. Bei Thelen et al. [81] dagegen überleben Patienten mit einem T3-/T4-Stadium signifikant länger als Patienten mit einem T1-/T2-Stadium (T1-/T2-Stadium vs. T3-/T4-Stadium, 22 Monate vs. 44 Monate, $p < 0,01$). Auch das Gesamtoutcome ist bei Patienten mit einem T3-/T4-Stadium mit einem p -Wert von $p = 0,001$ signifikant besser als bei Patienten mit einem T1-/T2-Stadium. Die 3-JÜR und die 5-JÜR ist bei einem T1-/T2-Stadium jeweils 15%. Die 3-JÜR und die 5-JÜR sind bei einem T3-/T4-Stadium mit 69% und mit 44% deutlich höher als bei niedrigerem T-Stadium.

Im Hinblick auf das Tumorstadium lässt sich vermuten, dass Patienten mit einem niedrigeren T-Stadium des Primarius und mit rezidivierenden Lebermetastasen einen aggressiveren Primärtumor aufweisen als solche mit einem höherem T-Stadium. Aggressivere und fortgeschrittenere Tumore metastasieren früher in die Ferne. Auch können Rezidive dieser Fernmetastasen schneller auftreten als bei weniger aggressiven Tumoren. Dies könnte ein Grund sein, warum Patienten mit einem höheren T-Stadium länger überleben. Bereits vorhandene LK-Metastasen des Primarius verschlechtern die ÜL-Raten. Wichtig für das ÜL des Patienten ist nicht die Größe des Tumors, sondern viel mehr die Tendenz zu metastasieren. Auch hier zeigt unsere Studie, dass eine mehrfache LR sinnvoll ist und die Patienten länger überleben als bei einfacher LR.

5.6 Einfluss der Metastasencharakteristika

5.6.1 Zeitpunkt der Metastasierung

Sind bereits bei der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms synchrone KRLM vorhanden, beträgt die 5-JÜR bei Einfachresektion 28% und bei Mehrfachresektion 32%. Treten die Metastasen erst metachron im Verlauf auf, überleben nach 5 Jahren und einfacher LR 40%. Bei mehrfacher LR überleben nach 5 Jahren 52% der Patienten. Im Verlauf der Erkrankung

überleben Patienten sowohl bei synchroner als auch bei metachroner Metastasierung mit einem Metastasenrezidiv länger als Patienten mit einfacher LR. Im Vergleich der 5-JÜR hinsichtlich einer synchronen bzw. metachronen Metastasierung zeigt sich, dass Patienten mit metachroner Metastasierung bessere Prognosen haben. Auch in der Literatur ist belegt, dass Patienten mit synchroner Metastasierung eine schlechtere Prognose haben als die mit metachroner Metastasierung [13, 39, 72]. Allerdings gibt es auch Literaturangaben, bei denen eine synchrone Metastasierung keinen Einfluss auf das Gesamt-ÜL zeigt [37] oder bei denen die metachrone Metastasierung eine schlechtere Prognose und damit einen negativen Einfluss auf das Langzeit-ÜL hat [47]. In manchen Studien hat auch das Zeitintervall der Metastasierung einen Einfluss auf die ÜL-Zeit. Treten Metastasen metachron kurz nach Diagnosestellung des kolorektalen Karzinoms auf, ist die Prognose schlechter als nach deren späterem Auftreten [13]. Die ÜL-Raten und die mediane ÜL-Zeit nach LR unterscheiden sich in der Literatur nicht wesentlich im Vergleich zu dieser Studie.

Bei allen Studien wird jeweils immer die erste LM betrachtet. Scheele et al. [72] zeigt ein signifikant besseres ÜL bei metachroner Metastasierung ($p = 0,014$). Bei synchroner Metastasierung ist die mediane ÜL-Zeit 31 Monate, die 3-JÜR 45% und die 5-JÜR 32%. Bei metachroner Metastasierung ist die mediane ÜL-Zeit 49 Monate, die 3-JÜR 59% und die 5-JÜR 44%. Wicherts et al. [86] bestätigt die Ergebnisse von Scheele et al. [72]. Bei metachroner Metastasierung ist sowohl die 3-JÜR mit 71% als auch die 5-JÜR mit 71% höher als bei synchroner Metastasierung mit 59% bzw. 39%. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,98$) [86]. Auch Adam et al. [5] und Thelen et al. [82] bestätigen, dass Patienten mit metachroner Metastasierung besser überleben. Bei Adam et al. ist bei synchroner Metastasierung die ÜL-Zeit 37 Monate, die 3-JÜR und die 5-JÜR jeweils 40% und bei metachroner Metastasierung ist die ÜL-Zeit 23 Monate, die 3-JÜR 58% und die 5-JÜR 30%. Ein Unterschied besteht nicht ($p = 0,44$). Bei Thelen et al. ist die mediane ÜL-Zeit bei synchroner Metastasierung 35 Monate und bei metachroner Metastasierung 42 Monate. Die Gruppen unterscheiden sich mit einem p -Wert von $p = 0,58$ nicht. Bei Fong et al. [29] hat eine synchrone oder metachrone Metastasierung mit einem p -Wert von $p = 0,1$ keinen Einfluss auf die Prognose. Kaczirek et al. [39] schreibt, dass synchrone Metastasen zwar prognostisch ungünstiger sind als metachrone, aber sie keine Kontraindikation zur LR darstellen. Im Vergleich zu einer palliativen Therapie kann auch bei synchroner Metastasierung die Prognose verbessert werden. Auch gibt es keine Kontraindikation für eine simultane Operation von Primarius und LM. Durch die Entfernung der LM kann eine tumorfreie

Situation erzielt und so das Outcome der Patienten positiv beeinflusst werden. Die Metastase muss operabel sein und es sollte keine palliative Situation vorliegen. So muss lediglich entschieden werden, ob bei Primärtumor-OP ein ein- oder ein zweizeitiges Verfahren sinnvoller scheint. Auch wiederholte Revisionen rezidivierender Metastasen zu späteren Zeitpunkten stellen keine Kontraindikation für eine Resektion dar, da nur eine chirurgische Therapie einen kurativen Ansatz ermöglicht.

5.6.2 Anzahl und Lokalisation der Metastasen

Die Anzahl und die Lokalisation der Metastasen beeinflussen die Prognose und die ÜL-Zeit. Patienten mit einer einzelnen Metastase leben deutlich länger als solche mit mehreren Metastasen. In unserer Untersuchung wird lediglich unterschieden, ob die Metastasen singulär oder multipel vorliegen. Bei dem Kriterium „multiple Metastasen“ wird nicht weiter die genaue Anzahl dieser betrachtet. In verschiedenen anderen Studien wird getrennt zwischen bis zu drei und mehr als drei Metastasen. Eine Übereinkunft, ab welcher Zahl der Metastasen ein negativer Prognosefaktor erhoben wird, findet sich jedoch nicht [20, 22, 45, 72].

In dem hier betrachteten Patientenkollektiv überleben die Patienten bei singulärer Metastasierung bei eLR 35,6 Monate nach LR, die 3-JÜR ist 50% und die 5-JÜR ist 38%. Bei mLR beträgt bei singulären Metastasen die mediane Gesamt-ÜL-Zeit 69,5 Monate, die 3-JÜR 80% und die 5-JÜR 61%. Im Vergleich dazu ist die mediane ÜL-Zeit bei multiplen Metastasen bei eLR 39,7 Monate, die 3-JÜR 54% und die 5-JÜR 34%. Bei mLR überleben die Patienten 69,5 Monate nach LR, die 3-JÜR ist 64% und die 5-JÜR 33%. Patienten die aufgrund rezidivierender KRLM mehrere LR erfahren, leben sowohl bei singulärer als auch bei multipler Metastasierung länger als bei eLR. Vergleicht man jetzt die Zahl der Metastasen, überleben bei mLR Patienten mit singulärer Metastasierung mit einem p -Wert von $p=0,085$ nicht signifikant länger als mit multiplen Metastasen. Viele unterschiedliche Studien zeigen, dass mit einer höheren Metastasenanzahl die Gesamt-ÜL-Zeit kürzer ist, als bei niedrigerer Metastasenanzahl [12, 20, 21, 22, 39, 45, 69, 72]. Lee et al. [45] bestätigt die Zahlen unserer Studie (Tab. 32). Bei singulärer Metastasierung ist bei eLR die 3-JÜR 50% und die 5-JÜR 42%, bei mLR 40% bzw. 32%. Bei multipler Metastasierung sind die 3-JÜR 45% und die 5-JÜR 35% bei eLR bzw. die 3-JÜR 10% bei mLR. Thelen et al. [82] bestätigt, dass Patienten mit singulärer Metastasierung mit einer medianen ÜL-Zeit von 65 Monaten länger als Patienten mit multipler Metastasierung mit einer medianen ÜL-Zeit von 35 Monaten

überleben. Der Parameter singuläre Metastasierung hat aber keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt-ÜL ($p = 0,053$). Rosen et al. [69] zeigt, dass eine singuläre Metastasierung die Prognose der Patienten deutlich verbessert ($p = 0,00052$). Bei singulärer Metastasierung ist die 3-JÜR 51% und die 5-JÜR 30%. Bei multipler Metastasierung ist die 3-JÜR mit 50% noch gleich, die 5-JÜR mit 18% deutlich geringer. Wicherts et al. [87] zieht die Trennung der Metastasenanzahl bei sechs LM. Die Anzahl beeinflusst das Outcome der Patienten nicht ($p = 0,09$). Bei weniger als sechs LM sind die 3-JÜR und 5-JÜR 88% und 56%. Bei mehr als sechs LM betragen die 3-JÜR und die 5-JÜR 44% und 35%. Adam et al. [4] unterscheidet die Anzahl der LM in eine bis drei LM und mehr als drei LM. Eine bis drei resezierte LM beeinflussen das Outcome der Patienten signifikant ($p < 0,001$). Bei weniger als drei LM ist die 3-JÜR 59% und bei mehr als drei LM ist die 3-JÜR 39%. Bei einer älteren Studie von Adam et al. [3] aus dem Jahr 2004 wird ebenfalls zwischen weniger und mehr als drei LM unterschieden. Hier hat die Anzahl keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten ($p = 0,71$). Die Unterschiede sind fast gleich. Bei weniger als drei Metastasen ist die 3-JÜR 54% und die 5-JÜR 32%, bei mehr als drei sind dies 51% bzw. 33%. Im Gegensatz zu den Studien von Lee et al. [45], Thelen et al. [82], Rosen et al. [69], Wicherts et al. [86] und Adam et al. [3, 4] zeigt Scheele et al. [72], dass Patienten mit multipler Metastasierung signifikant besser überleben als Patienten mit singulärer Metastasierung ($p = 0,0001$). Die mediane ÜL-Zeit nach LR ist bei singulärer Metastasierung 45 Monate und bei multipler 50 Monate. Die 3-JÜR sind 55% zu 61% und die 5-JÜR 40% zu 47% zu Gunsten multipler Metastasierung. Kazcirek et al. [39] schreibt, dass wohl das Ansprechen einer neoadjuvanten Therapie prognoseverbessernd zu sein scheint und nicht die Anzahl der LM. Auch bei hoher Metastasenanzahl kann eine beachtliche 5-JÜR von 24,2% erreicht werden.

		Singuläre Metastasen				Multiple Metastasen			
		n	ÜL Monate	3- JÜR %	5- JÜR %	n	ÜL Monate	3- JÜR %	5- JÜR %
Lee (2015) [45]	eLR	232	-	50	42	174	-	45	35
	mLR	41	-	40	32	14	7	10	-
Aktuelle Studie	eLR	57	35,6	50	38	108	39,7	54	34
	mLR	24	69	80	61	54	45	64	33

Tab. 32: Vergleich des Überlebens bei singulären und multiplen Metastasen

Die Lokalisation der Metastasen beeinflusst das Outcome der Patienten nicht ($p = 0,071$). Bei unilobulärer Metastasierung ist die mediane ÜL-Zeit 39,7 Monate, die 3-JÜR 52% und die 5-JÜR 35% bei eLR bzw. 54,9 Monate 72% und 48% bei mLR. Bei bilobulärer Metastasierung ist bei eLR die mediane ÜL-Zeit 35,9 Monate, die 3-JÜR 50% und die 5-JÜR 36%, bei mLR sind die 50,6 Monate, 63% und 30%. Im Vergleich eLR und mLR überleben Patienten mit unilobulärer zwar länger als Patienten mit bilobulärer Metastasierung. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Adam et al. [4] zeigt ebenfalls, dass bei unilobulärer Metastasierung mit einer 3-JÜR von 62% Patienten besser überleben als bei bilobulärer Metastasierung mit einer 3-JÜR von 46%. Eine unilobuläre Metastasierung beeinflusst das Outcome der Patienten prognoseverbessernd ($p < 0,001$). Auch in einer älteren Studie von Adam et al. [3] hat eine unilobuläre Metastasierung einen positiven Einfluss auf die Langzeitergebnisse nach LR ($p = 0,05$). Bei unilobulärer Metastasierung ist die 3-JÜR 73% und die 5-JÜR 50%, bei bilobulärer Metastasierung sind dies 45% bzw. 28%. Auch Chan et al. [20] zeigt, dass eine unilobuläre Metastasierung ein prognostisch günstiger Faktor auf die Gesamt-ÜL-Zeit darstellt ($p = 0,025$). Hier ist die mediane ÜL-Zeit bei unilobulär vorkommenden Metastasen 15,9 Monate und bei bilobulären Metastasen 9,7 Monate. Thelen et al. [82] bestätigt ebenfalls, dass Patienten mit unilobulärer Metastasierung mit einer medianen ÜL-Zeit von 65 Monaten mit einem p -Wert von $p = 0,02$ signifikant länger leben als Patienten mit bilobulärer Metastasierung mit einer medianen ÜL-Zeit von 30 Monaten. Scheele et al. [72] zeigt auch, dass die Patienten mit unilobulärer Metastasierung länger leben, dieser Faktor aber mit einem p -Wert von $p = 0,73$ keinen Einfluss auf die ÜL-Zeit hat. Die mediane ÜL-Zeit beträgt 48 Monate bzw. 33 Monate, die 3-JÜR 61% bzw. 44% und die 5-JÜR 43% bzw. 36% zu Gunsten einer unilobulären Metastasierung. Bei Yamamoto et al. [89] sind die Ergebnisse nach der zweiten LR annähernd gleich. Ein Einfluss auf die Prognose zeigt sich auch hier nicht ($p = 0,31$). Bei unilobulärer Metastasierung ist die mediane ÜL-Zeit 48,5 Monate und bei bilobulärer Metastasierung 47,8 Monate. Auch bei Nordlinger et al. [58] mit einem p -Wert von $p = 0,58$ und bei Fong et al. [29] mit einem p -Wert von $p = 0,9$ hat eine bilobuläre Metastasierung keinen Einfluss auf die Prognose.

Da Patienten mit singulären und unilobulären Metastasen länger überleben, wird vermutet, dass bei Resektion dieser weniger Lebergewebe entfernt wird als bei der Resektion mehrerer Metastasen. Dadurch verbleibt mehr gesundes Gewebe und das nach Resektion vorhandene kann besser regenerieren. So kann eine erneute Resektion bei einem Metastasenrezidiv

ermöglicht werden. Bei multipler und bilobulärer Metastasierung ist mit einem größeren Befall der Leber zu rechnen. So muss mehr Lebergewebe entfernt und damit radikaler vorgegangen werden als bei einem kleineren Befall, um eine kurative Intention zu ermöglichen. Das Resektionsausmaß steigt mit dem Leberbefall durch die Metastasen. Durch eine radikalere OP-Methode kann folglich auch bei mehreren Metastasen eine Tumorfreiheit erreicht werden. Diese größeren operativen Eingriffe haben durch die Entfernung von mengenmäßig mehr Gewebe eine negative Auswirkung auf die Leberfunktion und auch auf die Regenerationsfähigkeit. Dennoch stellt das Vorhandensein multipler Metastasen keine Kontraindikation für eine Rezidiv-OP dar.

Die Aggressivität der Tumore kann auch eine Rolle spielen, was das Outcome der Patienten betrifft. Ist ein Tumor aggressiver, so wächst bzw. verbreitet dieser sich schneller, was das Vorkommen von multiplen bzw. bilateralen Metastasen erhöhen und somit die Prognose verschlechtern kann. Auch der Diagnosezeitpunkt ist wichtig. Werden Metastasen früher erkannt und können frühzeitig therapiert werden, sind die Langezeitergebnisse besser. Somit lässt sich vermuten, dass bei singulären und unilobulären Metastasen diese früher diagnostiziert werden und hier weniger aggressive Tumor vorliegen.

5.7 Art der Lebermetastasenresektion und Resektatgewicht

Wichtig bei der Resektion der Leber ist die genaue Kenntnis der Leberanatomie mit einem rechten und linken Leberlappen und insgesamt acht Lebersegmenten. Jedes Lebersegment wird durch einen Ast der Leberarterie, der Pfortader sowie des Gallenganges versorgt. Die Resektion der Leber orientiert sich hauptsächlich an diesen Strukturen, die vom Leberhilus in die einzelnen Lebersegmente ziehen. Weiterhin wichtig bei einer Resektion sind die Lebervenen und die Cava-Gallenblasen-Linie, eine gedachte Linie, die das Gallenblasenbett mit der V. cava inferior verbindet [35, 43].

Es ist umstritten, ob eine anatomische Resektion orientierend an der Struktur der Lebersegmente oder eine atypische Resektion die bessere Wahl ist. Lang et al. [44] weist sogar auf die Gleichwertigkeit der Resektionsmethoden hin. Je öfter Patienten allerdings an Rezidiven leiden, desto häufiger wird die LM atypisch reseziert. In unserer Studie erfolgen bei eLR eine atypische Resektion eines Segmentes bei 25,9% der Patienten, eine atypische Resektion mehrerer Segmente bei 25,5%, eine anatomische Resektion eines Segmentes bei 19,7%, zweier Segmente bei 10,4% und von mehr als drei Segmenten bei 17%. Bei mLR

erfolgt bei 26,6% der durchgeführten LR eine atypische LR eines und bei 40,5% der Patienten eine atypische Resektion mehrerer Segmente. Eine Segmentektomie erfolgt bei mLR bei 8,9%, eine Bisegmentektomie bei 7,6% und eine anatomische Resektion bei 12,7% der Patienten. Eine atypische Resektion mehrerer Segmente wird signifikant öfter bei mLR durchgeführt ($p = 0,016$). Eine Segmentektomie dagegen wird signifikant seltener bei mLR durchgeführt ($p = 0,026$).

Adam et al. [5] zeigt, dass bei einer anatomischen Resektion der ersten LR die 1-JÜR bzw. 3-JÜR bzw. 5-JÜR 100% bzw. 83% bzw. 83% sind, bei atypischer Resektion sind dies 88% bzw. 42% bzw. 25%. Die Resektionsart hat mit einem p -Wert von $p = 0,14$ keinen Einfluss auf die ÜL-Zeit. Auch bei der zweiten LR hat die Resektionsart keinen Einfluss auf die Gesamt-ÜL-Zeit ($p = 0,35$). Die 1-JÜR, 3-JÜR bzw. 5-JÜR sind bei anatomischer LR 77%, 37% bzw. bei 5-JÜR ohne Angabe, bei atypischer LR 93%, 49% bzw. 33%. Bei der dritten LR sind bei anatomischer LR die 1-JÜR 90%, 3-JÜR bzw. 5-JÜR 90%, 0% bzw. 0% und bei atypischer LR 89%, 49% bzw. 34%. Auch bei dritter LR hat die Art der LR keinen prognoseverbessernden Einfluss auf das Outcome ($p = 0,61$). Dennoch zeigt sich, dass auch bei Adam et al. [5] mit zunehmender LR-Zahl die JÜR sich zu Gunsten einer atypischen Resektion verändern. Anzunehmen ist, dass bei zunehmender Resektionszahl die LM öfter atypisch reseziert wird. Wicherts et al. [86] bestätigt, dass mit zunehmender LR-Zahl die Zahl der atypischen Resektion signifikant zunimmt ($p < 0,001$). Eine anatomische LR wird bei der ersten LR bei 31%, bei der zweiten LR bei 27,9%, bei der dritten LR bei 23% und bei der vierten LR bei 9% der Patienten durchgeführt. Eine atypische Resektion wird bei 34,1% der Patienten bei erster, bei 52,1% bei zweiter, bei 68% bei dritter und bei 82% bei vierter LR durchgeführt.

Eine erneute LR muss unter den Gesichtspunkten Umfang der Erst-OP, Lage, Größe und Anzahl der aktuellen Metastasen sowie anatomischer Strukturen geplant werden. Da bei einer bereits vorausgegangen LR die anatomischen Verhältnisse verändert sein können, ist die genaue Kenntnis der aktuellen Anatomie besonders wichtig. Mittels bildgebender Verfahren wie MRT, CT oder Sonographie kann die genaue Anatomie geklärt werden. Auch eine intraoperative Sonographie ist hier hilfreich. Desweiteren ist zur OP-Planung das potentielle Erreichen eines tumorfreien Resektionsrandes wichtig. Zu beachten ist bei Rezidivoperationen, dass die Leber bereits voroperiert ist. Eine Regeneration des noch vorhandenen Lebergewebes kann dennoch erfolgen. Es können bereits perihepatische Verwachsungen oder Vernarbungen und veränderte anatomische Leberverhältnisse bestehen

[77, 86]. Diese können eine erneute Durchführung einer LR erschweren. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass bei mehrfacher LR die Zahl der atypischen Resektionen steigt [14, 36, 44, 51, 53, 63, 86]. Die aktuelle Studie bestätigt, dass bei Zunahme der Zahl der LR deutlich öfter ein atypisches Resektionsvorgehen gewählt wird.

Da bis zu 75% der Patienten mit KRLM ein Rezidiv erleiden, ist es bei der Erst-OP wichtig, Gewebe zu sparen. Bei eLR liegt das größte Seitenmaß des Resektats im Durchschnitt bei $9,3 \pm 0,4$ cm und das Resektatgewicht bei knapp $418,99 \pm 43,2$ g. Bei mLR liegt die Resektatgröße bei $8 \pm 0,7$ cm und das Gewicht bei $384,8 \pm 83,6$ g. Je öfter eine operative Entfernung eines Teilstückes der Leber durchgeführt wird, desto kleiner ist die Resektatgröße und desto niedriger das Resektatgewicht. Aufgrund der Häufigkeit einer atypischen Resektion bei mLR lassen sich diese Ergebnisse erklären. Allerdings konnte in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied errechnet werden. Durch gewebesparende Resektionen können erneute Revisionen ermöglicht werden. Dennoch muss bei jedem Eingriff erneut geprüft werden, welche Resektionsmethode die beste ist, um eine Metastase im Ganzen zu entfernen und so eine Tumorfreiheit anzustreben.

5.8 Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass sowohl die Prognose als auch das Outcome bei Patienten mit rezidivierenden KRLM nach mLR besser sind als nach eLR. Sowohl die mediane als auch die Gesamt-ÜL-Zeit sind deutlich länger im Vergleich zu einfacher LR. Bei der Wahl der OP-Methode in Form einer atypischen oder anatomischen Resektion sollte immer eine Resektion der Metastase im Gesunden ermöglicht werden. Bei der OP der LM selbst ist darauf zu achten, dass diese gewebesparend durchgeführt wird. Denn dadurch ist der Anteil gesunden Lebergewebes sowie der damit verbleibenden Leberqualität mit all ihren Funktionen höher. Die Leber kann so besser regenerieren und eine erneute Resektion kann dadurch durchführbar. Einen positiven Einfluss auf das Langzeit-ÜL der Patienten mit rezidivierenden KRLM hat das Alter der Patienten. Je jünger Patienten sind, desto besser sind die Langzeitergebnisse bei mLR. Zudem überleben Patienten mit einer metachronen Metastasierung, singulären Metastasen und unilobulärer Verteilung länger als Patienten mit einer synchronen Metastasierung sowie multiplen oder bilobulären Metastasen. Auch das Tumorstadium „nodal-negativ“ des Primärtumors hat einen positiven Einfluss auf das Langzeit-ÜL.

Demgegenüber hat in unserer Studie ein T4- Stadium des Primarius einen negativen Einfluss auf die Gesamt-ÜL-Zeit. Auch ein Alter über 70 Jahre ist ein negativer Prognosefaktor.

Generell profitieren alle Patienten von einer wiederholten LR aufgrund eines Metastasenrezidivs, egal welche Einflussfaktoren vorliegen. Im Vergleich zu eLR überleben die Patienten mit mLR tendenziell länger. Vor Resektion muss eine Selektion der Patienten erfolgen, die eine mLR erfahren. Die Indikation zu mLR wird zum einen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz und zum anderen durch den Operateur selbst gestellt. Dabei erfahren häufiger jüngere als ältere Patienten eine wiederholte LR. Zu beachten ist, dass die Studie retrospektiv durchgeführt wurde. Das Patientengut ist verschieden. Zum einen gibt es Patienten, die nach der ersten LR als gesund galten, und dann erneut LM entwickelten. Zum anderen gibt es Patienten, bei denen mLR nicht möglich sind, da sie zu krank sind und nur noch eine palliative Therapie möglich ist. Hinzukommt, dass bei eLR auch all die Patienten miterfasst sind, die nach der LR tumorfrei sind und bei denen kein Progress der Krankheit stattfand.

VI. Literaturverzeichnis

1. Aaltonen LA, Hamilton SR, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon : Oxford: IARC Press ; Oxford University Press (distributor,); 2000.
2. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2012;99(9):1278–83.
3. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-term Survival. *Trans. Meet. Am. Surg. Assoc.* 2004;CXXII(&NA;):242–56.
4. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br. J. Surg.* 2010;97(3):366–76.
5. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy. *Ann. Surg.* 2003;238(6):871–84.
6. Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann. Oncol.* 2004;15(suppl 4):iv103–6.
7. Akkoca AN, Yanik S, Özdemir ZT, Cihan FG, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(9):2828–35.
8. van Amerongen MJ, van der Stok EP, Fütterer JJ, Jenniskens SFM, et al. Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 21]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074879831600055X>
9. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB.* 2011;13(11):774–82.
10. Arish A, Eshkenazy R, Bismuth H. Milestones in the evolution of hepatic surgery. *Rambam Maimonides Med. J.* [Internet]. 2011 [cited 2015 Dec 13];2(1). Available from: [http://www.rmmj.org.il/\(S\(wvaaprvijsvmn4p45kkfedl55\)\)/Pages/Article.aspx?manuId=40](http://www.rmmj.org.il/(S(wvaaprvijsvmn4p45kkfedl55))/Pages/Article.aspx?manuId=40)
11. Arnold D. *Deutsches Ärzteblatt: Archiv* “Kolorektales Karzinom: Innovationen bei den multimodalen Therapien” (07.02.2014) [Internet]. [cited 2015 Dec 13]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=153780>
12. Assumpcao L. Patterns of Recurrence Following Liver Resection for Colorectal Metastases: Effect of Primary Rectal Tumor Site. *Arch. Surg.* 2008;143(8):743.

13. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993;71(12 Suppl):4252–66.
14. Battula N, Tsapralis D, Mayer D, Isaac J, et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. *HPB*. 2014;16(2):157–63.
15. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann. Surg.* 1999;229(3):369–75.
16. Bentrem DJ, DeMatteo RP, Blumgart LH. Surgical Therapy for Metastatic Disease to the Liver. *Annu. Rev. Med.* 2005;56(1):139–56.
17. Birth M, Iblher P, Hildebrand P, Nolde J, et al. Ultraschallgesteuerte Interventionen unter virtueller Führung: Erste Ergebnisse mit dem US-Guide 2000® unter operativen Bedingungen. *Ultraschall Med.* 2003;24(2):90–5.
18. Birth M, Ittel TH, Pereira PL, editors. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: mit 88 Tabellen ; [interdisziplinäres Vorgehen]*. Heidelberg: Springer Medizin; 2010.
19. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 2000;231(5):743–51.
20. Chan K-M, Wu T-H, Cheng C-H, Lee W-C, et al. Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World J. Surg. Oncol.* 2014;12(1):155.
21. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2002;235(6):759–66.
22. Drognitz O, Neeff H, Klock A, Hopt U, et al. Leberresektion bei Rezidivlebermetastasen nach kolorektalem Karzinom: Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf das Überleben. *Z. Für Gastroenterol.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Feb 17];49(08). Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1285153>
23. Eder F, Meyer F, Nestler G, Halloul Z, et al. Sealing of the hepatic resection area using fibrin glue reduces significant amount of postoperative drain fluid. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2005;11(38):5984–7.
24. Evrard S, Becouarn Y, Fonck M, Brunet R, et al. Surgical treatment of liver metastases by radiofrequency ablation, resection, or in combination. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO.* 2004;30(4):399–406.
25. Farges O, Jagot P, Kirstetter P, Marty J, et al. Prospective assessment of the safety and benefit of laparoscopic liver resections. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2002;9(2):242–8.
26. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology.* 2006;43(S1):S45–53.

27. Felekouras ES, Kaparelos DC, Papalambros E. The history of liver surgery, hepatectomy and haemostasis. *Hell. J. Surg.* 2010;82(5):280–96.
28. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery.* 2011;149(1):48–55.
29. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, et al. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg.* 1994;220(5):657–62.
30. Foo EW, Moore T, Harris D, Yi M, et al. Long-term outcomes of hepatic resection for colorectal liver metastases at a New Zealand tertiary level public hospital. *ANZ J. Surg.* 2016;
31. Grundmann R, Hermanek P, Merkel S, Germer C-T, et al. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralblatt Für Chir.* 2008;133(3):267–84.
32. Grundmann R, Pichlmaier H. *Deutsches Ärzteblatt: Archiv “Leberresektion — Indikationen, Möglichkeiten und Ergebnisse”* (18.02.1983) [Internet]. [cited 2015 Dec 13]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=132801>
33. Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M, Barth H, editors. *Chirurgie: 311 Tabellen. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2008.
34. Herold G. *Innere Medizin 2011: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* 2010.
35. Hirner A, Weise K, Ziegler M, editors. *Chirurgie: 234 Tabellen, 427 Textboxen mit vertiefendem Wissen ; [inklusive CD-ROM mit 36 Videofilmen]. 2., überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2008.
36. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, et al. Repeat Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer Is Safe but Marginally Effective. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19(7):2224–9.
37. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, Lanella S, et al. Repeat Curative Intent Liver Surgery is Safe and Effective for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Results from an International Multi-institutional Analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2009;13(12):2141–51.
38. Jönsson K, Gröndahl G, Salö M, Tingstedt B, et al. Repeated Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comparison with Primary Liver Resections concerning Perioperative and Long-Term Outcome. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012:1–4.
39. Kaczirek K. Aktuelle Empfehlungen: Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen | universimed.com [Internet]. [cited 2016 Feb 17]; Available from: <http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/aktuelle-empfehlungen-resektabilit%C3%A4t-kolorektaler-lebermetastasen>

40. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, et al. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: *Ann. Surg.* 2006;243(1):1–7.
41. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4(7):519–27.
42. Krams M, Mawrin C, Schüller S, editors. *Kurzlehrbuch Pathologie: 126 Tabellen ; [nutze Dein Buch auch online und als App! ; plus Campus]. 2., aktualisierte Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2013.
43. Lang H. Technik der Leberresektion: Teil I. Leberanatomie und Operationsplanung. *Chir.* 2007;78(8):761–74.
44. Lang H. Technik der Leberresektion: Teil II. Operationsdurchführung. *Chir.* 2007;78(9):849–66.
45. Lee H, Choi SH, Cho YB, Yun SH, et al. Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(7):2124–30.
46. Lintoiu-Ursut B, Tulin A, Constantinoiu S. Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis -Review article-. *J. Med. Life.* 2015;8 Spec Issue:12–4.
47. Lin T-Y. A Simplified Technique for Hepatic Resection: The Crush Method. *Ann. Surg.* 1974;180(3):285–90.
48. Little JM, Hollands MJ. Impact of the CUSA and Operative Ultrasound on Hepatic Resection. *HPB Surg.* 1991;3(4):271–8.
49. Loss M, Zülke C, Obed A, Stöltzing O, et al. Chirurgische Therapie der benignen Lebertumoren. *Chir.* 2008;79(8):722–8.
50. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen.* 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
51. Meyer W, Bödeker H, Schultheis K-H, Gebhardt C. Wiederholte Leberresektion bei kolorektalen Lebermetastasen. *Langenbecks Arch. Chir.* [Internet]. 1995 [cited 2015 Dec 13];380(4). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00207912>
52. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Goykhman Y, et al. Resection of colorectal liver metastases in the elderly-Is it justified? *J. Surg. Oncol.* 2016;
53. Navarro Freire F, Navarro Sánchez P, Mirón Pozo B, Delgado Ureña MT, et al. Recurrence of liver metastases from colorectal cancer and repeat liver resection. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 19];107. Available from: <http://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=224686763-749235413276>
54. Neal CP, Nana GR, Jones M, et al. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Medicine.* 2017;6(2):331-338. doi:10.1002/cam4.872.

55. Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, Klock A, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2013;28(8):1135–41.
56. Netter FH, editor. *Atlas der Anatomie*. 6. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015.
57. Neumann UP, Neuhaus P, Seehofer D. The Surgical Treatment of Hepatic Metastases in Colorectal Carcinoma. *Dtsch. Aertzblatt Online [Internet]*. 2010 [cited 2015 Dec 13]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0335>
58. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C, Balladur P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996;77(7):1254–62.
59. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, et al. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2016;159(2):632–40.
60. Oldhafer K, Stavrou G. Die Leberresektion (Teil II). *Zentralblatt Für Chir.* 2006;131(5):W54–66.
61. Oshowo A, Gillams A., Lees W., Taylor I. Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*. 2003;29(3):244–7.
62. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival after Resection of Hepatic Colorectal Metastases: Analysis of Data from Two Continents. *J. Am. Coll. Surg.* 2007;204(5):753–61.
63. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, et al. Second Liver Resections Are Safe and Effective Treatment for Recurrent Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Ann. Surg.* 2002;235(6):863–71.
64. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann. Surg.* 1908;48(4):541–9.
65. Rau HG, Duessel AP, Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB*. 2008;10(4):275–80.
66. Rau HG, Wichmann MW, Schinkel S, Buttler E, et al. Wasserstrahldissektion bei Leberresektion: Ultraschallaspirator versus Jet-Cutter - Eine prospektiv randomisierte Studie -. *Zentralblatt Für Chir.* 2001;126(8):586–90.
67. Reith HB. Historisches zum Lebertrauma. *Chir. Gastroenterol.* 1995;11(1):11–7.
68. Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich*. Sonderausg., 4., vollst. überarb. Aufl., Studienausg. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011.

69. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 1992;216(4):493–504; discussion 504–5.
70. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chir.* 2001;72(2):113–24.
71. Scheele J. Resection of colorectal liver metastases revisited. *J. Gastrointest. Surg.* 1997;1(5):408–22.
72. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 1995;19(1):59–71.
73. Schmiegel W, Pox C, Arnold D. Colorectal Carcinoma—The Management of Polyps, (Neo)Adjuvant Therapy, and the Treatment of Metastases. *Dtsch. Aerzteblatt Online* [Internet]. 2009 [cited 2016 Jan 19]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2009.0843>
74. Schmoll H-J. Kolorektales Karzinom [Internet]. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. *Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999 [cited 2015 Dec 15]. p. 304–26. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-42627-2_37
75. Schneider-Stock R, Schweyer S. *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie: [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; mit virtuellem Mikroskop online]*. 11., vollst. überarb. und erw. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
76. Shah J, Fitz-Henry J. Peri-operative care series. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011;93(3):185–7.
77. Shaw IM, Rees M, Welsh FKS, Bygrave S, et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br. J. Surg.* 2006;93(4):457–64.
78. Siewert JR, Lordick F, editors. *Onkologische Chirurgie: mit 218 Tabellen*. 3. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2010.
79. Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung ; mit 78 Tabellen*. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2013.
80. Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960. 2002;137(11):1305–10.
81. Tannapfel A, Neid, M, Aust, D, Baretton, G. The Origins of Colorectal Carcinoma: Specific Nomenclature for Different Pathways and Precursor Lesions. *Dtsch. Aerzteblatt Online* [Internet]. 2010 [cited 2015 Dec 13]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0760>
82. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO.* 2007;33(3):324–8.

83. Vanhoefer U, Köhne C-H. Chemotherapeutische Möglichkeiten bei metastasiertem kolorektalem Karzinom. *Dtsch Arztebl* 2003 100 705–714 Heft 11. 2003;(Heft 11).
84. Wahba, Roger, Kleinert, Robert, Bangard, Christopher, Prenzel, Klaus, et al. Resektion und RFA von Rezidiv-Lebermetastasen colo-rektaler Karzinome. 2011 [cited 2016 Feb 17]; Available from: <http://dx.doi.org/10.3205/11dgch625>
85. Weiser H-F, Birth M. *Viszeralchirurgische Sonographie Lehrbuch und Atlas*. Berlin: Springer Berlin; 2014.
86. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases: Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br. J. Surg.* 2013;100(6):808–18.
87. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Long-Term Results of Two-Stage Hepatectomy for Irresectable Colorectal Cancer Liver Metastases: *Ann. Surg.* 2008;248(6):994–1005.
88. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br. J. Anaesth.* 1996;77(2):217–22.
89. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* 1999;178(4):275–81.
90. *Z Gastroenterol* 2012; 50 - K144; Schminaski CC, Möhler M et al. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale Phase II-Studie zur Immuntherapie mit L-BLP25 bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nach R0/R1-Lebermetastasenresektion (LICC)
91. Zhang M, Zheng M, Liu W, Wen Y, et al. The influence of demographics, psychological factors and self-efficacy on symptom distress in colorectal cancer patients undergoing post-surgical adjuvant chemotherapy. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2015;19(1):89–96.
92. [krebs_in_deutschland_2015.pdf](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile) [Internet]. [cited 2016 Feb 21]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile
93. [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom - 021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf) [Internet]. [cited 2015 Dec 13]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf

VII. Publikationen

**24. Wissenschaftliche Jahrestagung der Saarländischen Chirurgen Vereinigung e.V. am
20.01.2016 in Kirkel/ Saar**

Wiederholte Leberresektionen zur Therapie von rezidivierenden kolorektalen Lebermetastasen

M. von Heesen, A. Merscher, R. Eisele, M. Glanemann, J. Schuld
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
UKS Homburg

Arbeit im Review Prozess zur Publikation

Repeated hepatic resection for colorectal liver metastases: is this concept safe and feasible?

Maximilian von Heesen, Jochen Schuld, Sebastian Holländer, Anna Merscher, Philipp R.
Scherber, Dorian Igna, Robert Eisele, Matthias Glanemann
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
UKS Homburg

VIII. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Inzidenz- und Mortalitätsraten des kolorektalen Karzinoms im internationalen Vergleich, basierend auf WHO Mortality Database	10
Tab. 2: Anzahl, Geschlecht und Altersverteilung der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	24
Tab. 3: Vorerkrankungen der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	26
Tab. 4: Mittlerer ASA-Score der Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	27
Tab. 5: Lokalisation, Altersverteilung und synchrone LR des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	28
Tab. 6: Tumorstadium und Grading des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	29
Tab. 7: Systemische Therapie und Radiotherapie des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	30
Tab. 8: Zeitlicher Abstand der ersten Lebermetastasenresektion zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	32
Tab. 9: Art der Leberresektion der ersten Lebermetastase – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	33
Tab. 10: Intraoperative Parameter der Leberresektion der ersten Lebermetastase – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	35
Tab. 11: Frühergebnisse der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	36
Tab. 12a: Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	37
Tab.: 12b: Nicht-chirurgische Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	38
Tab. 12c: Chirurgische Komplikationen der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	39
Tab. 13: Anzahl, Geschlecht und Altersverteilung der Patienten der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ =	40

	signifikant	
Tab. 14:	Vorerkrankungen der Patienten der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	41
Tab. 15:	Mittlerer ASA-Score der Patienten – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	42
Tab. 16:	Lokalisation, Altersverteilung und synchrone LR des Primärtumors – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	42
Tab. 17:	Tumorstadium und Grading des Primärtumors – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	43
Tab. 18:	Systemische Therapie und Radiatio des Primarius – 2 LR vs. >2 LR, $p <$ 0,05 = signifikant	44
Tab. 19:	Zeitlicher Abstand der zweiten und folgenden Lebermetastasen zur Primärtumoroperation, Metastasencharakteristika und Vorbehandlung der Metastase bei der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	45
Tab. 20:	Art der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2 LR vs. >2 LR, $p < 0,05$ = signifikant	46
Tab. 21:	Intraoperative Parameter der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	48
Tab. 22:	Frühergebnisse der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	49
Tab. 23a:	Komplikationen der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionn – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	50
Tab. 23b:	Nicht-chirurgische Komplikationen der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	51
Tab. 23c:	Chirurgische Komplikationen der Leberresektion der zweiten und folgenden Lebermetastasen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	52
Tab. 24:	Langzeitergebnisse der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	54
Tab.25:	Langzeitergebnisse der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2LR vs. >2LR, $p < 0,05$ = signifikant	56
Tab. 26a:	Fallverarbeitung des Gesamtüberleben von 334 Patienten – eLR vs.	57

	mLR, $p < 0,05$ = signifikant	
Tab. 26b:	Fallverarbeitung von 15 tumorfreien Patienten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	58
Tab. 27:	Fallverarbeitung von 334 Patienten bezogen auf das Alter >70 Jahre bei der Lebermetastasenresektion und auf das mediane Alter >63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	60
Tab. 28:	Fallverarbeitung ASA- Score – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	62
Tab. 29:	Fallverarbeitung von Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben in Monaten – eLR vs. mLR, $p < 0,05$ = signifikant	66
Tab. 30:	Regressionsanalyse der verschiedenen Einflussfaktoren, $p < 0,05$ = signifikant	71
Tab. 31:	Vergleich des Gesamtüberlebens in verschiedenen Studien	74
Tab. 32:	Vergleich des Überlebens bei singulären und multiplen Metastasen	83

IX. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Segmentale Aufteilung der Leber nach Couinaud	13
Abb. 2: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektion	16
Abb. 3: Anzahl der Leberresektionen	20
Abb. 4: Prozentuale ASA- Verteilung der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR	27
Abb. 5: Chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors – eLR vs. mLR	31
Abb. 6: Chemotherapeutische Behandlung des Primärtumors – 2 LR vs. >2 LR	44
Abb. 7: Aktueller Status der ersten Lebermetastasenresektion – eLR vs. mLR	53
Abb. 8: Aktueller Status der zweiten und folgenden Lebermetastasenresektionen – 2 LR vs. >2 LR	55
Abb. 9a: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	57
Abb. 9b: Kumulatives tumorfreies Überleben in Monaten von 15 Patienten - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	58
Abb. 10a: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem Alter <70 Jahre - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	60
Abb. 10b: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem Alter >70 Jahre -eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	60
Abb. 10c: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem medianen Alter <63 Jahre zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors, eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	61
Abb. 10d: Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem medianen Alter >63 Jahre e zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	61
Abb. 11a: Kumulatives Überleben in Monaten von 7 Patienten bei ASA 1 - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	62
Abb. 11b: Kumulatives Überleben in Monaten von 160 Patienten bei ASA 2 - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	63
Abb. 11c: Kumulatives Überleben in Monaten von 115 Patienten bei ASA 3 - eLR	63

	vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	
Abb. 12a:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem < T4- Stadium des Primärtumors, eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	67
Abb. 12b:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem T4- Stadium des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	67
Abb. 12c:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem nodal- negativen Primärtumorstadium - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	67
Abb. 12d:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei einem nodal- positiven Primärtumorstadium - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	67
Abb. 12e:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei bei Nichtdurchführung einer Chemotherapie des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	68
Abb. 12f:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei Durchführung einer Chemotherapie des Primärtumors - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	68
Abb. 12g:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei synchroner Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	68
Abb. 12h:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei metachroner Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	68
Abb. 12i:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei singulären Metastasen - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	69
Abb. 12j:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei multiplen Metastasen, eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	69
Abb. 12k:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei unilobulärer Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	69
Abb. 12l:	Kumulatives Überleben in Monaten von 334 Patienten bei bilobulärer Metastasierung - eLR vs. mLR, blau: eLR, grün: mLR	69

X. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich rechtlich herzlich bei meinem Doktorvater Professor Dr. Matthias Glanemann für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Maximilian von Heesen für die kompetente und freundliche Betreuung dieser Arbeit. Seine tatkräftige Unterstützung und Hilfestellung und die Gabe wertvoller Tipps für das Schreiben dieser Arbeit verdienen ein großes Dankeschön!

Auch möchte ich Herrn Dr. med. Jochen Schuld danken, ohne dessen statistische Auswertung diese Arbeit kein Ende gefunden hätte. Vielen Dank!

Ein weiteres Dankeschön gilt Berit Kopp, der Studienassistentin der chirurgischen Klinik.

Desweiteren möchte ich auch allen anderen beteiligten Personen danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre, Peter Jacob, EDV- Beauftragter der Klinik für Chirurgie, den Mitarbeiterinnen des Zentralen Krankenblattarchivs und den Pförtnern der chirurgischen Klinik.

XI. Anhang

TNM- Klassifikation

T- Tumorausbreitung

- TX Primärtumor unbekannt
- T0 kein Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ: Intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
- T1 Infiltration der Submukosa
- T2 Infiltration der Muscularis propria
- T3 Infiltration von Subserosa, nicht peritonealisiertem perikolischem/ perirektalem Gewebe
- T4a Infiltration des viszeralen Peritoneums
- T4b Infiltration anderer Organe oder Strukturen

N – regionäre Lymphknotenmetastasen

- NX regionärer LK-Status unbekannt
- N0 keine regionären LK-Metastasen
- N1a 1 regionäre LK-Metastase
- N1b 2-3 LK-Metastasen
- N1c Tumorknötchen im Fettgewebe der Subserosa oder perikolischen/ -rektalen Fettgewebe ohne regionäre LK-Metastasen
- N2a 4-6 LK-Metastasen
- N2b mehr als 7 LK-Metastasen

M- Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen unbekannt
- M0 keine Fernmetastasen
- M1a Fernmetastasen in 1 Organ
- M1b Fernmetastasen in mehr als 1 Organ oder ins Peritoneum

Grading

- G1 hohe Differenzierung, hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe
- G2 mittelgradige Differenzierung
- G3 geringgradige Differenzierung
- G4 keine Differenzierung/ Entdifferenzierung/ Anaplasie, keine Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe
- G9 Differenzierung nicht beurteilbar

R- Stadien

- RX Residualtumor unbekannt
- R0 kein Resttumor
- R1 mikroskopischer Residualtumor
- R2 makroskopischer Residualtumor
 - R2a mikroskopisch nicht bestätigt
 - R2b mikroskopisch bestätigt

ASA- Klassifikation**ASA Definition**

- I gesunder Patient
- II Patient mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkung
- III Patient mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung
- IV Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung
- V moribunder Patient, d.h. Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation möglich

Tabelle

Microsoft Access

Frage hier eingeben

Formular: Gesamt NEU: Formular

Skandaten | Anamnese | Risiko faktoren + präop Therapie | OP-Doku | erweiterte OP-Doku | post-OP Verlauf | Tumor/Metastasenreport | Nachbeobachtung | Labor | Child-Pugh

OP-Datum: 12.01.1993

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947

Name: Springer Vorname: Doris Alter: 45

Geburtsdatum: 12.09.1947 Geschlecht: F

Strasse: Am Moosberg 14 Wohnort: Querschied

PLZ: 66287 Wohnort: Querschied

Telefon-Nr: 06897/67167

Archiv-Nr: 595/92

HA_SAP Nummer: Hausarzt: Gehlen Straße: Schulstr. 43 PLZ: 66287 Wohnort: Querschied

Telefon: 06897 966235 Fax_HA: Onkologe: Ort des zuständigen Einwohnermeldeamt: Querschied

Erwohnermeldeamt erfassen

Therapieart: Segmentresektion

noch nachzutragen: noch Fragen zu:

Daten vollständig eingetragen (Beit)

Daten überprüft

Datensatz: 1 von 1287

Formularansicht

Start Posteingang - Microsoft... SAP Easy Access URS H... Z:\Mjgmenchrurg\Da... Microsoft Access

Freitag, Jan 18, 2013 09:49 AM

Microsoft Access

Frage hier eingeben

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 Op-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Meistassenreport Nachbeobachtung Labor CHD-Pugh

Name: Springer Vorname: Doris

Geburtsdatum: 12.09.1947 Geschlecht: F Alter: 45

Straße: Am Moosberg 14

PLZ: 66287 Wohnort: Quierschied

Telefon-Nr: 06897/67167

Archiv-Nr: 595/92

Therapieart: Segmentresektion

HA_SAP_Nummer: []

Hausarzt: Gehrlan

Straße: Schulstr. 43

PLZ: 66287 Wohnort: Quierschied

Telefon: 06897 966235

Fax_HA: []

Onkologie: []

Ort des zuständigen Einwohnermeldeamt: Quierschied

Erwachseneamt erfassen

noch nachzutragen: [] noch Fragen zu: []

Daten vollständig eingetragen (best)

Daten überprüft

Datensatz: 1 von 1287

Formularansicht

Start Posteingang Microsoft ... SAP Easy Access UKS H... Z:\(Gemeinschaft)\Da... Microsoft Access

Freitag, Jan 18, 2013 09:49 AM

Microsoft Access - Frage hier eingeben

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris OP-Datum: 12.01.1993 Geb-Dat: 12.09.1947

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

Risikofaktoren

Adipositas Alter >70 Diabetes mellitus Hypertonus KHK Z n Herzinfarkt Herzinsuffizienz NYHA: 0 pAVK TVT Embolie Neurologie: COPD Contion

Zirrhose Ursache: Child-Pugh-Klassifikation: portale Hypertension Thrombose Pfortader Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C sonstige Hepatitis: Niereninsuffizienz Stadium: Fettleber Verletzungsgrad lt Pathe: %

Voroperationen Leber Datum Voroperation: abdominelle Vor-OP:

Tumor in der Vorgeschichte: 0 Tumor (Freitext): Datum ED oder Therapie: Therapie:

weitere Metastasen i. d. Vorgesch Lokalisation/Art: Datum ED oder Therapie: Therapie:

Datensatz: 1 von 1

präoperative Therapie

systemische Zusatztherapie Metastasen: Anzahl Zyklen M: Datum:

Zeitraum Zusatztherapie M:

Embolisation: Datum:

lokale Ablation vor Resektion: Datum:

Datensatz: 1 von 1287

Child Pugh Score: entspricht CFS Klassifikation:

Summe der Punkte in den blauen Feldern A: 5 P., B: 7-9 P., C: 10-15 P.

Bilirubin: INR: Aszites:

Albumin: Enzephalopathie:

VerOP Leber: 1-Resektion 2-Exzision 3-Biopsie 4-lobale Ablation 5-Pfortaderligatur

Microsoft Access - syst: Zusatztherapie vor Leberresektion

Start | Posteingang - Microsoft ... | SAP Easy Access UKS H... | Z:\Allgemeinchirurgie\Da... | Microsoft Access

Freitag, Jan 18, 2013 09:49 AM

Microsoft Access - Formular Gesamt NEU: Formular

Frage hier eingeben

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 Op-Datum: 12.01.1993

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

Nachbeatmungszeit: Tage Intensivtherapie:
 Pleuraerguss Menge: Postop Tage:
Tage Thoraxdrainage: operative Revision:
EK' s: FFP' s: sonstige Therapiemaßnahmen:
TK' s: Gernnungsfaktoren: Komplikation:
 Dialysenotwendigkeit
Dialysefrage postop:

Komplikationen

- Keine
- andere
- Blutung
- Hämatom
- Bilien
- Gallefistel
- Thrombose
- Cholangitis
- Leberabszess
- Leberinsuffizienz
- MDV
- Tod
- periphere Thrombose
- Embolie postop
- Pneumonie
- andere pulmonale K
- Kardiale K

Datensatz: 14 | 1 | 1

Microsoft Access

Start | Postgang - Microsoft... | SAP Easy Access UKS H... | Z:\Allgemein\chirurgie\Da... | Microsoft Access

post-Op

Freitag, Jan 18, 2013 09:49 AM

Microsoft Access

Frage hier eingeben

Formular Gesamt NEU: Formular

OP-Datum: 12.01.1993

Geb-Dat: 12.09.1947

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

Name: Springer | Vorname: Doris

Resektionsrand

Lokalisation	Echogenität	Größe	Resektionsrand	Therapie	präop diagnostiziert?
Segment VIII		6 cm	bis an den Resektion:	Resektion	<input type="checkbox"/>
		0 cm			<input type="checkbox"/>
		0 cm			<input type="checkbox"/>

Datensatz: 1 von 2

Datensatz: 1 von 1287

Tumorschlüssel:

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

Tumorstadium Patho:

Therapieschlüssel:

- 1=R0
- 2=R1
- 3=R2
- 4=unbekannt
- 5=unvollständige Resektion
- 7=Biopsie

Resektion:

- 1=anatomisch
- 2=atypisch
- 3=Biopsie
- 4=keine Resektion
- 5=lokale Ablation

Resektion2:

Post-OP

Skript

Postgang - Microsoft ...

SAP Easy Access UKS H...

Z:\Allgemeinchirurgie\Da...

Microsoft Access

Freitag, Jan 18, 2013 09:49 AM

