

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern  
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch)

**Früh- und Langzeitergebnisse nach Resektion von  
Lebermetastasen nicht-kolorektaler Tumoren**

**Dissertation**  
**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**  
**an der Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilian-Universität zu München**

vorgelegt von  
Nadine Vahedi

aus  
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Schauer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Armin Huber

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georgios Meimarakis

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2009

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit und Liebe

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Funktion und Anatomie der Leber .....	6
1.2 Tumoren der Leber .....	9
1.2.1 Lebermetastasen .....	9
1.3 Geschichte der Leberchirurgie .....	10
1.4 Formen der Leberresektion .....	12
1.5 Fragestellung .....	15
<b>2 Patienten und Methodik</b> .....	<b>17</b>
2.1 Datenerhebung .....	17
2.1.1 Patientendaten .....	17
2.1.2 Primärtumor .....	18
2.1.2.1 Neoadjuvante und adjuvante Therapie .....	18
2.1.3 Operation der Lebermetastasen .....	19
2.1.3.1 Lymphknotendissektion.....	19
2.1.3.2 Intraoperative Sonografie.....	20
2.1.4 Komplikationen .....	20
2.1.5 Histologie .....	21
2.1.6 Metastasencharakteristika .....	21
2.1.7 Anamnese.....	21
2.1.7.1 Laborparameter .....	22
2.1.7.2 ASA – Klassifikation (American Society of Anesthesiologists).....	22
2.1.7.3 Tumormarker .....	23
2.1.7.4 Hepatitisserologie .....	28
2.1.7.5 Child – Pugh – Klassifikation.....	28
2.1.8 Nachsorge.....	29
2.1.9 Sonstiges .....	29
2.2 Statistische Auswertung.....	31
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>

---

3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	32
3.1.1	Art des Primärtumors .....	32
3.1.1.2	Adjuvante Therapie .....	33
3.1.1.3	Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion .....	34
3.1.2	Komorbidität.....	35
3.1.2.1	ASA - Klassifikation.....	38
3.1.2.2	Tumormarker .....	38
3.1.3	Metastasencharakteristika .....	39
3.1.3.1	Auftreten der Metastasen.....	39
3.1.3.2	Das tumorfreie Intervall.....	40
3.1.3.3	Metastasendurchmesser.....	41
3.1.3.4	Lokalisation der Metastasen .....	41
3.1.3.5	Metastasenanzahl.....	41
3.1.4	Operation .....	42
3.1.4.1	Operationsverfahren .....	42
3.1.4.2	Dissektion und Blutstillung .....	43
3.1.4.3	Operationserweiterung.....	43
3.1.4.4	Operationsdauer und Aufenthalt .....	45
3.1.4.5	Radikalität des Eingriffs.....	45
3.1.5	Morbidität, Letalität und Revisionen .....	46
3.2	Einfluss von Risikofaktoren auf das Überleben.....	47
3.2.1	Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben .....	48
3.2.1.1	Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben .....	49
3.2.1.2	Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben .....	54
3.2.1.3	Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben .....	55
3.2.1.4	Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben .....	56
3.2.1.5	Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben .....	58
3.2.1.6	Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorart .....	60
3.2.2	Zusammenfassung.....	62
3.3	Ergebnisse bei den Patienten nach kurativer (R0) Resektion .....	64
3.3.1	Metastasencharakteristika .....	67

---

3.3.2	Operation .....	68
3.3.3	Komplikationen im R0-Kollektiv .....	69
3.3.4	Das tumorfreie Intervall im R0- Kollektiv .....	70
3.4	Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv .....	70
3.4.1	Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv .....	71
3.4.2	Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben im R0- Kollektiv .....	73
3.4.3	Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben im R0- Kollektiv .....	74
3.4.4	Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv .....	75
3.4.5	Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorart im R0- Kollektiv .....	76
3.5	Zusammenfassung für das R0- Kollektiv .....	79
3.6	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben im gesamten Patientenkollektiv .....	81
3.7	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben bei Patienten nach R0-Resektion .....	82
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>83</b>
4.1	Die Resektion nicht- kolorektaler Lebermetastasen im Vergleich zur Resektion kolorektaler Lebermetastasen in der Literatur .....	83
4.2	Begutachtung des inhomogenen Parameters der Primärtumorentitäten .....	84
4.3	Das tumorfreie Intervall .....	86
4.4	Zeitpunkt der Metastasierung .....	87
4.5	Begutachtung der Anzahl der Lebermetastasen als Überlebensparameter .....	88
4.6	5-Jahresüberlebensrate nach Resektion nicht- kolorektaler Lebermetastasen .....	89

---

4.7	Einfluss der OP-Radikalität auf das Überleben .....	90
4.8	Einfluss weiterer perioperativer Parameter auf das Überleben .....	91
4.9	Morbidität und Mortalität.....	92
4.10	Das tumorfreie Intervall.....	93
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>94</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>9</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....</b>	<b>104</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>109</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>111</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP:	Alpha-Fetoprotein
Anti HAV:	Gegen das Hepatitis A Virus gerichtete Antikörper
Anti HBs:	Gegen Oberflächenproteine (surface) des Hepatitis B Virus gerichtete Antikörper
Anti HCV:	Gegen das Hepatitis C Virus gerichtete Antikörper
ASA:	American Society of Anesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
CA:	Karzinom
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CEA:	Karzinomembryonales Antigen
COPD:	Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
CT:	Computertomografie
CYFRA 21-1:	Fragmente von Cytokeratin 19
d.h.:	das heißt
DCP:	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
etc.	et cetera
GICA:	Gastrointestinal cancer antigen
HBs Ag:	Hepatitis B Oberflächen (surface) Antigen
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
HCG:	Humanes Choriongonadotropin
J-ÜL:	Jahres- Überleben
KI:	Konfidenzintervall
MN Pankreas:	Malignes Neuroendokrines Pankreas
MRT:	Magnetresonanztomografie
n.s.:	nicht signifikant
PSA:	Prostata spezifisches Antigen
RFA:	Radiofrequenzablation
SCC:	Squamous cell carcinoma = Plattenepithelkarzinom
UICC:	Union International Contre le Cancer
v. Chr.:	vor Christus
Vs:	Versus
WHO:	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Funktion und Anatomie der Leber

Als das Größte aller inneren Organe stellt die Leber das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers dar. Beim Mann erreicht sie ein Gewicht zwischen 1400 und 1800 Gramm, bei der Frau zwischen 1200 und 1400 Gramm. Aufgrund Ihrer Lage zwischen Darm und großem Kreislauf kommt sie mit all den Stoffen in Berührung, die mit dem Pfortaderstrom zurück in Richtung Herz transportiert werden. So übernimmt die Leber nicht nur die Aufgaben einer exokrinen Drüse, sondern hat auch Teil an vielfachen Synthese-, Speicher-, Ausscheidungs- und Abwehrmechanismen. Sie produziert Galle und ist so über die Emulgierung von Nahrungsfetten und Aktivierung von Lipasen im Duodenum zu einem großen Teil an der Verdauung der Fettsäuren beteiligt. Mit der Galle werden Bilirubin, Cholesterin, Phospholipide, Mineralien, Medikamente und Toxine ausgeschieden. [Köckerling 1999]

Auch spielt die Leber eine wichtige Rolle bei der Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels. Kohlenhydrate dienen dem Körper in erster Linie zur Energieversorgung. Mit der Nahrung aufgenommene Kohlenhydrate werden zum größten Teil im Darm in ihre Bausteine (Glucose) zerlegt und gelangen dann in die Leber. Die zu diesem Zeitpunkt vom Körper nicht benötigte Glucose speichert die Leber in Form von Glykogen. Steigt der Energiebedarf des Körpers an, so wird das Glykogen in Glucose umgewandelt und dem Körper über die Blutbahn zur Verfügung gestellt. Auf diese Weise kann die Leber - im Zusammenspiel mit Insulin und Glukagon aus der Bauchspeicheldrüse - den Blutzuckerspiegel relativ konstant halten und Energie-Reserven für den Körper bereithalten.

Weiterhin findet in der Leber die Synthese von Proteinen, wie Albumin, Globulin, Gerinnungsfaktoren, etc., die Konjugation und Reduktion von Steroidhormonen, die Ketonkörperbildung, die Harnstoffsynthese aus

Ammoniak, die Entgiftung und Ausscheidung sowohl endogener, als auch exogener Toxine und Medikamente, die Cholesterinbildung und –verwertung und der Abbau von Fettsäuren statt. Über die Kupfferschen Sternzellen, ortsständig angesiedelte, im Knochenmark gebildete und sekundär in das retikuläre Bindegewebsystem der Leber eingewanderte Makrophagen, ist die Leber auch an Immunmechanismen und Abbauvorgängen von ausgedienten Erythrozyten und partikulären Substanzen beteiligt. [Köckerling 1999]. Die Leber liegt intraperitoneal und gliedert sich in einen rechten und linken Lappen. In der Leberpforte treten Leitungsbahnen (V. portae, A. hepatica, Ductus choledochus, Nerven, Lymphgefäße) in die Leber ein bzw. aus. Durch die angeordneten Furchen in der Facies visceralis werden im medialen Teil des rechten Leberlappens zwei kleinere Lappen abgegrenzt: ventral der Lobus quadratus und dorsal der lobus caudatus [Benninghoff 2002]. Die praktische Umsetzung der segmentalen Anatomie der Leber durch Claude Couinaud begründete die segmentorientierte Leberteilresektion und bedeutete einen wesentlichen Fortschritt in der Leberchirurgie [Couinaud 1954]. Die Einteilung erfolgt anhand des intrahepatischen Gefäßverlaufs, jedes Segment wird von der Trias aus Leberarterie, Lebervene und Gallengang versorgt. Nach Couinaud ergibt sich folgende Nomenklatur: Entsprechend ihrer Versorgung durch die rechte oder linke Leberarterie, den rechten oder linken Pfortaderstammast und den rechten oder linken Ductus hepaticus setzt sich der linke Leberlappen aus den Segmenten I (entspricht dem Lobus caudatus), II, III und IV zusammen, der rechte aus den Segmenten V, VI, VII und VIII (Abbildung 1).

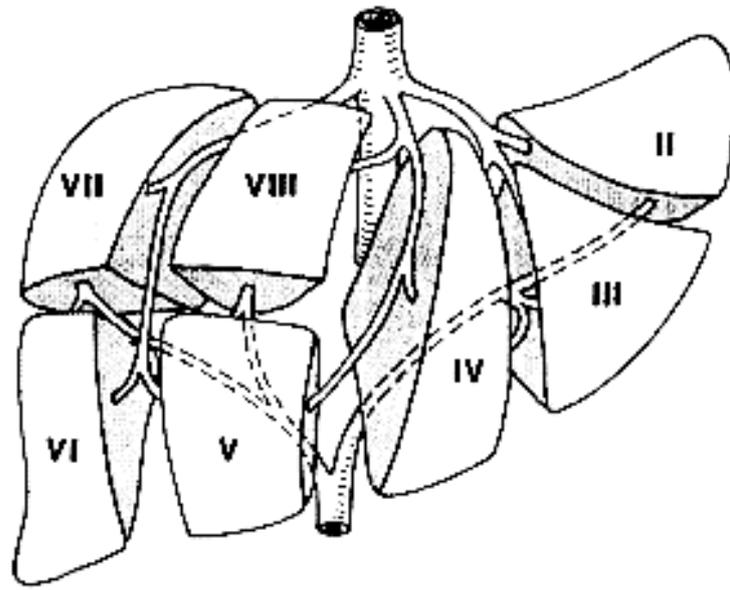


Abbildung 1: Segmentaufteilung nach Couinaud [Schulte-Frohlinde et al. 2006]

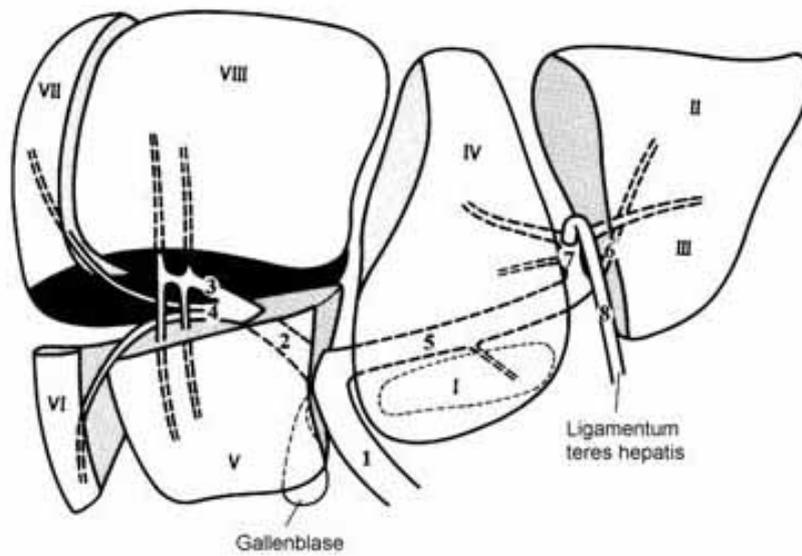


Abbildung 2: Segmentaufteilung nach Couinaud. Ansicht 2; Krebsinfo des Tumorzentrums München [Schulte-Frohlinde et al. 2006]

## 1.2 Tumoren der Leber

Raumforderungen in der Leber können sowohl benignen als auch malignen Ursprungs sein. Ferner findet eine Unterteilung der malignen Raumforderungen in Primärtumoren und Sekundärtumoren statt. Unter den primären Leberkarzinomen werden hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome (intrahepatische Cholangiokarzinome) unterschieden. [Deutsche Krebsgesellschaft 2004]. Als international einheitliches Verfahren zum Tumorstaging dient die UICC TNM-Klassifikation [Sobin and Wittekind 2002]. Diese ermöglicht die genaue Festlegung der Tumorausdehnung und gibt Auskunft über das Vorliegen von Metastasen. Beschrieben werden die Tumorgroße (T), der Befall der Nodi lymphatici (N) und das Auftreten von Metastasen (M). Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt ein dreistufiges Grading-Schema, welches innerhalb der Tumoren eines bestimmten Typs den Differenzierungs- oder Malignitätsgrad bestimmt. Es unterteilt die malignen Tumoren in hochdifferenzierte (G 1), mäßig differenzierte (G 2) und gering differenzierte (G 3).

### 1.2.1 Lebermetastasen

Lebermetastasen zählen zu den sekundären Lebermalignomen. Filiae kolorektalen Ursprungs gefolgt von den nicht-kolorektalen werden weitaus häufiger als primäre Lebertumoren diagnostiziert. Hämatogene Metastasen gastrointestinaler Malignome finden sich aufgrund des portal-venösen Blutabflusses häufig zuallererst und ausschließlich in der Leber. Das Auftreten von Lebermetastasen nicht-kolorektaler Tumoren, wie z.B. des Mamma- oder Pankreaskarzinoms deuten häufig bereits auf eine disseminierte Erkrankung hin. Abhängig von Lokalisation, Primärtumor und Ausmaß der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose liegt die mediane Überlebenszeit unbehandelter Patienten mit Lebermetastasen zwischen 2 – 8 Monaten. [van Ruth 2001]

### 1.3 Geschichte der Leberchirurgie

Bereits um 3500 v. Chr. finden sich auf Keilschrifttafeln aus Mesopotamien Hinweise zur Leberanatomie der Babylonier, Akkader und Sumerer. Der Leber wurde besondere Bedeutung beigemessen, sie wurde als das schicksalstragende Organ bezeichnet. So wurden die Lebern geopferter Tiere von Priestern, die sich gleichzeitig als Hellseher und Wahrsager verstanden, auf ihre Oberflächenbeschaffenheit, Konfiguration und Konsistenz hin untersucht, um schicksalbestimmende Vorhersagen tätigen zu können. [Köckerling 1999] Selbst im alten Testament stößt man bei Ezechiel Kapitel 21, Vers 26/27 auf Hinweise, welche diese Vorhersagepraktiken belegen. „Denn der König von Babel wird sich an die Wegscheide stellen, vorn an den zwei Wegen, dass er sich wahrsagen lasse, mit den Pfeilen das Los werfe, seinen Abgott frage, und schaue die Leber an. Und die Wahrsagung wird auf die rechte Seite gen Jerusalem deuten,....“ [Sedlmeier]. Von Mesopotamien aus fanden die Kenntnisse zur Leberanatomie ihren Weg nach Griechenland, Rom und Ägypten. In der griechischen Mythologie zum Beispiel spiegelt sich das Wissen um die Regenerationsfähigkeit der Leber in der Prometheussage wieder. Zeus bestrafte Prometheus dafür, nach einer Folge mehrerer Listen, den Göttern das Feuer gestohlen und den Menschen zurückgebracht zu haben und kettete diesen daraufhin an die Felsen des Kaukasus. Über dreizehn Generationen hinweg war Prometheus den Angriffen eines Adlers ausgesetzt, der sich an seiner allnächtlich nachwachsenden Leber labte, bis schließlich Herakles das Tier tötete [Reuben 2004]. Um die Prometheuslegende rankte sich jeher die Fantasie von Dichtern, Autoren, Malern. Auch im Werk Peter Paul Rubens finden wir dieses Szenario wieder.



Abbildung 3: Gefesselter Prometheus 1611 - 1618; Öl auf Leinwand, Philadelphia Museum of Art

Abgesehen von den mythischen und religiösen Überlieferungen der Leberanatomie, war es Herophilus aus Kalchedon (334 – 280 v. Chr.), der als erster eine detaillierte Beschreibung über Lage, Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Blutversorgung der Leber lieferte. Ihm folgten zahlreiche, so wie Galenos (129 – 199 v. Chr.), Carpi (1470 – 1530), Vesal (1514 – 1564), Harvey (1578 – 1656) oder Glisson (1592 – 1656), die durch ihre umfassenden schriftlichen Werke eine neue Sicht in der Leberanatomie eröffneten, die in ihren Grundzügen bis zum heutigen Tag nicht an Gültigkeit verloren hat.

Von großer Bedeutung für die heutige Leberchirurgie waren aber vor allem die von Claude Couinaud erhobenen genauen Erkenntnisse über die Lappen- und Segmenteinteilung der Leber, sowie über die entsprechende

arterielle, portale und venöse Versorgung mit den intrahepatischen Gallengängen. [Couinaud C 1954].

Gesicherte Berichte zur Leberchirurgie finden sich seit dem 19. Jahrhundert. Die erste erfolgreiche intraabdominelle Leberresektion in Deutschland wurde 1886 von Karl Johann August Langenbuch durchgeführt. [Langenbuch 1888]. Bei dieser Operation handelte es sich um die Resektion eines sogenannten Schnürlappens. Vor allem aber die letzten fünfzehn Jahre trugen zum Erfolg der Leberchirurgie bei. Mit der Entwicklung neuer Operationsverfahren und dem Fortschritt der Anaesthesiologie, die die intraoperative Aufrechterhaltung eines niedrigen zentralvenösen Drucks ermöglicht oder auch der Möglichkeit, die Leberperfusion länger bzw. intermittierend zu unterbrechen (Pringle-Manöver: totale hepatische vaskuläre Exklusion [Pringle 1908]) [Lehnert 1997], zeigt sich immer mehr, dass es sich bei der Leberchirurgie um eine sichere und effektive Maßnahme zur Behandlung von primären oder sekundären Lebermalignomen handelt [Dematteo 2000]. Durch die mögliche Unterbrechung des hepatischen Blutflusses im Rahmen einer Resektion lässt sich der intraoperative Blutverlust minimieren, was wiederum die perioperative Morbidität günstig beeinflusst [Huguet 1992].

Die erste Lebertransplantation erfolgte 1967 in Denver/USA [Starzl 2005]. In Deutschland nahm Gütgemann 1969 erstmals einen derartigen Eingriff an der Bonner Chirurgischen Universitätsklinik durch.

## **1.4 Formen der Leberresektion**

Durch die Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes (Ausnahme: Leberzirrhose) unterscheidet sich die Leberresektion grundlegend von allen anderen Resektionen an parenchymatösen Organen. Die erste Leberresektion führt Langenbuch bereits 1886 [Langenbuch 1888] durch. Wie bereits erwähnt, unterscheidet man heute zwischen anatomischen und nicht anatomischen, sogenannten atypischen Resektionen der Leber. Die anatomische

Resektion hält sich an die Grenzen des segmentalen Leberaufbaus, der über das arteriportale und biliäre System einerseits und den venösen Abstrom über die Lebervenen zur V.cava inferior andererseits definiert ist [Henne-Bruns 2003].

Bei der operativen Therapie von Lebermetastasen hängen die Art und das Ausmaß der Leberresektion unter anderem von der Größe der Metastasen, ihrer Anzahl und ihrer Beziehung zu hepatischen Gefäßen ab. Vor allem hat es sich aber gezeigt, dass ein Resektionsrand im Gesunden anzustreben ist, da dies das postoperative Überleben maßgeblich beeinflusst [Garden 1998].

### **Atypische Leberresektion**

Hierbei handelt es sich um lokale Exzisionen und Resektionen ohne Berücksichtigung der Segmentgrenzen.

### **Segmentresektion**

Entsprechend der Anzahl der resezierten Segmente spricht man von Mono-, Bi- und Multisegmentektomien unter Angabe der bekannten Zahlenbezeichnung des jeweils entfernten Segments (z.B. Typische Leberresektion der Segmente 6/7).

### **Hemihepatektomie rechts**

Resektion der Segmente V – VIII. Die Definition orientiert sich am Versorgungsgebiet der arteriportalen Strombahn. Etwa 60 % des Parenchymvolumens werden entfernt.

### **Hemihepatektomie links**

Resektion der Segmente I–IV. Etwa 40 % des Parenchymvolumens werden entfernt.

### **Erweiterte Hemihepatektomie**

Bei einer erweiterten rechten Hemihepatektomie werden zusätzlich zur normalen Hemihepatektomie noch die beiden medialen, rechts des Lig. falciforme lokalisierten und zum linken Versorgungsgebiet gehörigen Segmente IVa und IVb entfernt. Diese Art der Resektion entfernt etwa 75 bis 80 % des Parenchymvolumens und ist die ausgedehntest mögliche. Voraussetzung hierfür ist aber die Normalfunktion des verbleibenden Lebergewebes. Bei der erweiterten linksseitigen Hemihepatektomie werden zusätzlich die medialen rechten Segmente V und VIII reseziert.

### **Lobektomie**

Sie orientiert sich am Ligamentum falciforme. So entspricht die rechtsseitige Lobektomie einer erweiterten Hemihepatektomie rechts und eine linksseitige Lobektomie einer Bisegmentektomie II und III [Henne-Bruns 2003]. Zur Veranschaulichung dient die unten angeführte Grafik des Tumorzentrum München [Schulte-Frohlinde et al. 2006].

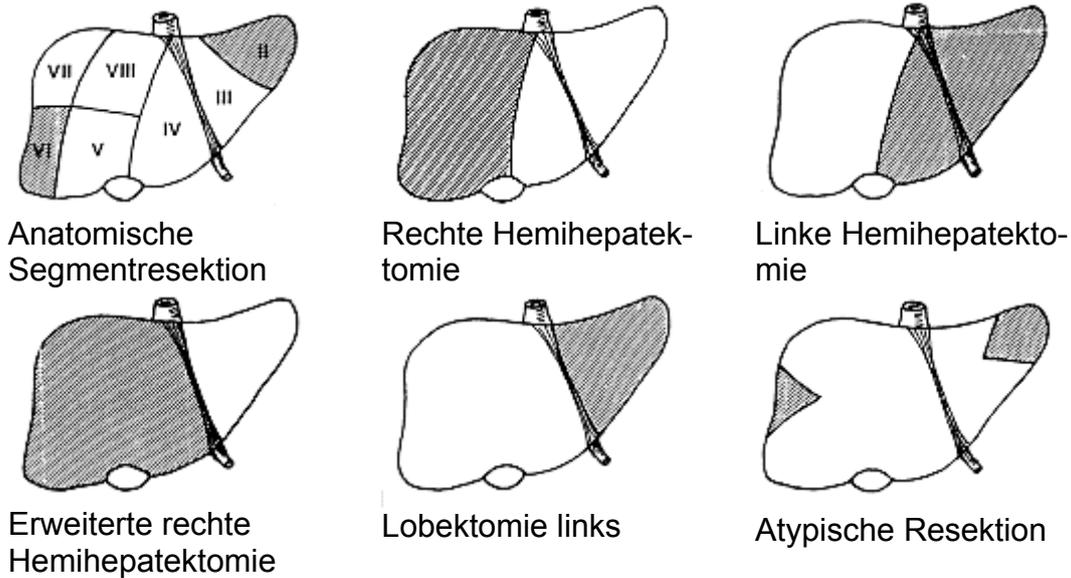


Abbildung 4: Formen der Leberresektion. Krebsinfo des Tumorzentrum München [Schulte-Frohlinde et al. 2006]

## 1.5 Fragestellung

Während sich die Lebermetastasenresektion als gängige morbiditätssenkende Therapie kolorektaler Karzinome [Bakalacos 1998] bereits seit Jahren etabliert hat, konnte bisher ihre Rolle als sinnvolle Behandlungsmaßnahme von Metastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren nicht eindeutig definiert werden [Bines 1993]. Dank der guten Kenntnisse über Leberfunktion und -anatomie, verbesserte Darstellungsmöglichkeiten mittels Angio-CT, MRT und intraoperativer Sonografie [van Ruth 2001] und die permanente Weiterentwicklung chirurgischer und anästhesiologischer Maßnahmen kam es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der perioperativen Mortalität und Morbidität auf weniger als 5 %. [Berney 1998, Harrison 1997]

Da die nicht-kolorektalen Lebermetastasen eine heterogene Gruppe verschiedener Primärtumoren darstellt [Adam 2006], und deshalb eindeutige Prognosefaktoren schwer zu bestimmen sind, herrscht bezüglich ihrer

chirurgischen Therapie noch allgemeine Zurückhaltung [Buell 2000]. In einer retrospektiven Studie des Patientenkollektivs der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern der Ludwig Maximilians Universität München wurden die Kurz- und Langzeitergebnisse der Leberresektionen nicht-kolorektaler Lebermetastasen im Zeitraum vom 21.05.1990 bis 25.04.2002 untersucht. Hierbei kam es zu folgender Fragestellung:

- 1.) Mit welcher Morbidität ist die Resektion verbunden?
- 2.) Wie stellt sich das postoperative Outcome, bzw. das Überleben dar?
- 3.) Lassen sich Prognosefaktoren definieren?

## **2 Patienten und Methodik**

Die Grundlage dieser Studie bildet ein Kollektiv aus 85 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 21.05.1990 bis 25.04.2002 an der Chirurgischen Klinik des Klinikums der Universität München, Großhadern, einer Leberresektion aufgrund nicht-kolorektaler hepatischer Metastasen unterzogen.

Innerhalb dieser heterogenen Gruppe fand eine weitere Unterteilung nach Art der Primärtumoren statt. Diejenigen Patienten, bei denen aufgrund des intraoperativen Befunds nur eine Probeexzision entnommen wurde oder deren Histologie das entnommene Gewebe als nicht maligne herausstellte, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

### **2.1 Datenerhebung**

Zur systematischen Erfassung aller relevanten Patientendaten wurde mit Hilfe der Microsoft Access XP eine Datenbank erstellt. Anhand von Originalakten und mikroverfilmten Akten des Ärztlichen Zentralarchivs Klinikum Großhadern, Histologie – und Laborbefunden, Einsicht in das Münchner Tumorregister und die Einholung aktueller Informationen bei den jeweiligen Hausärzten wurden die Daten für die Datenbank rekrutiert. Die zu erhebenden Parameter wurden unter Berücksichtigung der Erfahrungen der eigenen Klinik und einschlägiger Literaturangaben festgelegt. Die Verarbeitung der ermittelten Daten erfolgte mit einem Personal Computer (PC) mit Hilfe von „Superior Performing Software Systems (SPSS) 14.0 für Windows“ Chicago, Illinois.

#### **2.1.1 Patientendaten**

Es erfolgte die Erhebung von Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, Adresse und Telefonnummer, Hausarzt und Art des Primärtumors. Neben

der Erfassung der Patientenummer, der Aufnahme- und der Fallnummer wurden hier die Station, die zuweisende Station, die entlassende Station und die Verlegestation dokumentiert. Außerdem ließen sich hier Parameter wie Gesamtklinikaufenthalt und die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts oder Intensivaufenthalts festhalten.

## **2.1.2 Primärtumor**

Aufgrund der Heterogenität der Patientengruppe, wurde eine Unterscheidung der Primärtumoren vorgenommen (s. Tabelle 2.1). Erhoben wurde die Tumorlokalisation, das Datum der Primärtumor-Operation, deren Radikalität, die histologische Typisierung, das TNM-Stadium des jeweiligen Tumors nach den jeweils aktuellen UICC - Richtlinien (Union international contre le cancer) und die Bestimmung des Tumorgradings G (Differenzierungsgrad) nach Vorgaben der WHO [Sobin and Wittekind 2002].

### **2.1.2.1 Neoadjuvante und adjuvante Therapie**

Neoadjuvante und adjuvante Maßnahmen kamen zur Anwendung, um die Heilungschancen der operativen Therapie zu erhöhen. Neoadjuvante Maßnahmen gehen der operativen Therapie voraus, adjuvante Maßnahmen schließen sich an eine, im Idealfall, vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) an. Beide Verfahren können auch kombiniert werden. Die Ziele der neoadjuvanten Maßnahmen sind in erster Linie die Reduktion des Tumolvolumens, was auch als „Downstaging“ bezeichnet wird. Hiermit werden die Chancen auf eine vollständige Tumorentfernung und damit die Heilungschancen erhöht und gleichzeitig das lokoregionäre Rezidivrisiko gesenkt. [Junginger 2003] Adjuvante Maßnahmen haben das Ziel, okkulte Mikrometastasen nach ansonsten vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) zu bekämpfen und damit die Heilungsaussichten zu verbessern. Adjuvante Maßnahmen umfassen ein weites Spektrum chemotherapeuti-

scher, immunologischer, hormoneller und weiterer Maßnahmen [Ott 2001]. In dieser Arbeit wurde ermittelt, welche Patienten sich zusätzlich einer weiterführenden Therapie (Radiofrequenzablation, Radiatio, Chemo-, Immun- oder Hormontherapie) unterzogen haben.

### **2.1.3 Operation der Lebermetastasen**

Zur Beschreibung der Lebermetastasentherapie wurde das OP-Datum, der Operateur, die Operationsdauer, Operationsverfahren (Pringle-, Non-Pringle, Hemi-Pringle links/rechts) und eventuelle OP-Erweiterungen wie Durchführung einer Lymphknotendissektion, Cholecystektomie, biliodigestive Anastomosen, Anlage einer T-Drainage oder transhepatischer Drainagen ermittelt. Unter „sonstige“ wurden Angaben über eine eventuell durchgeführte intraoperative Sonographie oder assoziierte Lymphknotendissektionen vermerkt.

Zur genaueren Erfassung der angewandten Operationstechnik fand eine Unterteilung in atypische Resektion, Segmentresektion, Hemihepatektomie und erweiterte Hemihepatektomie statt. Außerdem wurde ermittelt, ob es sich bei dem Eingriff um die primäre Metastasenresektion, die Operation eines Rezidivs oder einen diagnostischen Eingriff handelt. Letztere wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

#### **2.1.3.1 Lymphknotendissektion**

Mit zunehmender Tumorausdehnung nimmt die Wahrscheinlichkeit des Befalls der drainierenden (regionären) Lymphknoten zu. Momentan wird allgemein angenommen, dass der Lymphabfluss konstanten, anatomisch definierbaren Wegen folgt. Besteht nun Verdacht auf einen Befall der Lymphknoten, so kann eine elektive Lymphknotendissektion vorgenommen werden. Hier wird das tumorabhängige Lymphabflussgebiet im Laufe der Operation mit kurativer Zielsetzung routinemäßig mitentfernt. [Junginger

2003]. In der Regel wird so im Rahmen der Metastasenresektion auch eine Lymphknotendissektion im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale vorgenommen.

### **2.1.3.2 Intraoperative Sonografie**

Die Lokalisation der Metastasen wurde neben der chirurgischen Exploration vor allem auf dem Boden der bildgebenden Diagnostik ermittelt. Dazu gehörte unter Anderem die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT). Die intraoperative Sonografie diente der Ermittlung präoperativ nicht erfassbarer Lebermetastasen [Köckerling 1999]. Sie ermöglicht nicht nur eine sichere, schnell durchführbare, akkurate und intraoperativ gut steuerbare Diagnostik, sondern ist durch ihre weit verbreitete Verfügbarkeit und den niedrigen Kostenpunkt [Machi 2004, Hohmann 2004] zu einem essentiellen Hilfsmittel für den Operateur geworden.

### **2.1.4 Komplikationen**

Als mögliche postoperative Komplikationen konnten unter anderem Parameter wie Blutung, Leberdysfunktion, Leberversagen, Pneumonie, Thrombose, Lungenembolie und die Katecholaminapplikation festgehalten werden. Die unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen im Falle von Komplikationen wurden in Feldern wie Relaparatomie, Punktion und Drainage, Lyse, Antibiose und postoperative Erythrozytenkonzentrat-Gabe beschrieben.

### **2.1.5 Histologie**

Hier wurden Informationen aus den postoperativ angefertigten histopathologischen Untersuchungen der Leberresektate bearbeitet. Zum einen wurden hier der Fibrose- und Verfettungsgrad sowie das Volumen des entnommenen Resektats berücksichtigt. Außerdem wurde der tumorfreie Resektionsrand in Millimetern und mögliche Gefäßinfiltrationen festgehalten.

### **2.1.6 Metastasencharakteristika**

Die Anzahl der Metastasen, der Durchmesser des größten Befunds, die Aussage, ob es sich um eine uni- oder bilaterale Filialisierung handelt, aber auch der Zeitpunkt des Metastasenauftretens wurden hier erfasst. Wird bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors eine Leberfilialisierung festgestellt, so spricht man von einer synchronen Metastasierung. Im Falle eines späteren Auftretens sekundärer Neoplasien in der Leber handelt es sich um eine metachrone Metastasierung.

### **2.1.7 Anamnese**

Zur Dokumentation möglicher Vorerkrankungen konnten hier Angaben über einen vorbekannten Diabetes mellitus, einer koronaren Herzerkrankung, pulmonale Erkrankungen, eine mögliche Raucher- oder Alkoholanamnese festgehalten werden.

Zur Ermittlung des physischen Status des Patienten wurde jeder Patient anhand der ASA-Klassifikation kategorisiert.

### **2.1.7.1 Laborparameter**

Im Rahmen der Statuserhebung wurden Parameter zum Ausschluss eventueller Vorerkrankungen im Sinne einer Hepatitisanamnese ermittelt. Hier erfolgte die Durchführung einer HBsAg, Anti- HBs, Anti- HAV und Anti- HCV- Serologie. Außerdem wurden die Tumormarker CEA, CA 19-9 und AFP erfasst, und der Child – Pugh –Score zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung einer eventuell vorliegenden Leberzirrhose festgehalten.

### **2.1.7.2 ASA – Klassifikation (American Society of Anesthesiologists)**

Die Evaluierung des perioperativen Risikos und des postoperativen Verlaufs bei der Planung eines chirurgischen Eingriffs stellt eine besondere Herausforderung an den Anästhesisten und den Operateur dar. Zu diesem Zwecke wurden zahlreiche Scoring Systeme entwickelt. Standardmäßig erfolgte hier die Erhebung anhand der ASA–Klassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists: amerikanische Gesellschaft der Anaesthesiologen), welche bis heute die am weitesten verbreitete Anwendung [Wolters 1996] findet. Bereits 1941 als statistisches Werkzeug retrospektiver Analysen von Saklad entwickelt, wurde sie nur einmalig 1963 revidiert. Die heutige ASA – Klassifikation unterteilt Patienten also subjektiv in 5 Untergruppen (siehe Tabelle 1). Da die körperliche Konstitution des Patienten einen wichtigen Voraussageparameter darstellt, korreliert die ASA–Einteilung zu einem gewissen Maße mit dem postoperativen Verlauf [Walker 2002, De Cássia 2003]. Parameter wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Art des Eingriffes, Kompetenz des Anästhesisten oder Chirurgen oder OP-Vorbereitung werden dabei nicht berücksichtigt.

<b>ASA</b>	<b>Physischer Status</b>	<b>Beispiel</b>
1	Vollkommen gesunder Patient	Gesunder Patient mit Inguinalhernie
2	Patient mit einer geringgradigen systemischen Erkrankung	Essentielle Hypertonie, geringgradiger Diabetes ohne Endorganschaden
3	Ein Patient mit einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung, die aber nicht weiter einschränkend ist.	Angina, moderate bis schwerwiegendere COPD
4	Ein Patient mit einer stark einschränkenden Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt.	Fortgeschrittene COPD, Herzinsuffizienz
5	Ein moribunder Patient, der voraussichtlich mit oder ohne Operation die nächsten 24 Stunden nicht überleben wird.	Rupturiertes Aortenaneurysma, massive Lungenembolie

Tabelle 1: Einteilung der ASA-Klassifikation [Walker 2002]

### 2.1.7.3 Tumormarker

Je nach Lokalisation des Primärtumors können präoperativ erhöhte Werte unterschiedlicher Tumormarker im Patientenserum festgestellt werden. In unserer Studie konzentrierten wir uns auf die Marker CEA, CA 19-9 und AFP. Tumormarker (TM) sind tumorassoziierte Substanzen von Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratcharakter, die in, auf, oder in der Umgebung von Tumorzellen gebildet werden. Der aktuell oder im Verlauf gemessene Tumormarkenspiegel kann mit der Tumormasse und –ausbreitung, Tumorblutversorgung sowie der therapieinduzierten Verkleinerung des Tumors korrelieren. Je nach ihrer biochemischen Struktur, handelt es sich bei zirkulierenden

Tumormarkern um monoklonale Immunglobuline oder deren Bruchstücke (z.B. Bence Jones Proteine), Vorstufen geläufiger Antigene wie z.B. Blutgruppensubstanzderivate (CA 19-9), karzinofoetale Antigene (CEA, AFP), Hormone (HCG) oder andere Substanzen. Aufgrund mangelnder Sensitivität (Verhältnis der richtig testpositiven zu allen Kranken) und Spezifität (Verhältnis der richtig testnegativen zu allen Nichtkranken/Gesunden) eignen sich Tumormarker bis auf wenige Ausnahmen (Prostata spezifisches Antigen: PSA) nicht zur Diagnose einer malignen Erkrankung. Vielmehr liegt ihre Bedeutung in der Therapie- und Verlaufskontrolle nach Operationen oder unter Radio-, Chemo- und Hormontherapie. Hier spiegeln sie im Verlauf die Kinetik des Tumorgeschehens wieder. Kommt es nach Normalisierung bei kurativer Operation zu einem Wiederanstieg des Tumormarker-Spiegels, so ist dies als dringender Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu werten. Zu beachten bleibt allerdings, dass es sich bei Tumormarkern stets nur um Hilfsparameter der ärztlichen Nachsorge handelt, die im Zusammenhang mit Anamnese, Untersuchung, Labor und physikalisch-technischen Befunden zu werten sind. Aus diesem Grund sollten sie weder solitär noch bei fehlender therapeutischer Konsequenz und nur als Einzelmarker bei ihren Zieltumoren eingesetzt werden. [Schulte-Frohlinde et al. 2006] In der Regel sollte immer nur ein einziger Tumormarker bestimmt werden, bei dessen Negativität kann man jedoch auf seinen Ausweichmarker zurückgreifen. Ausnahmen bilden hier zum Beispiel das Magenkarzinom und das Mammakarzinom, da es hier bei der Verwendung zweier Zielmarker zu einer additiven Sensitivitätssteigerung kommt. [Wilmanns 2000].

Zieltumor	Erst-TM	Ersatz- TM
Bronchial CA: Plattenepithel CA	CYFRA 21-1	CEA
Bronchial CA: Adeno CA / andere	CEA	
Mamma CA	CA 15- 3	CEA
Pankreas CA	CA 19-9	
Leber: Hepatozelluläres CA (HCC)	AFP	DCP
Leber: Cholangiozelluläres CA	CA 19-9	CEA
Leber: Metastasen	CEA	
Magen- CA	CA 72- 4	CEA/ CA 19-9
Kolorektales CA	CEA	CA 19-9
Uterus: Cervix CA	SCC	CEA
HNO Tumoren	SCC	CEA
Ovarial CA muzinös	CA 19-9	

Tabelle 2: Tumormarker

Standardmäßig wurden im Rahmen der Behandlung unseres Patientenkollektivs ein besonderes Augenmerk auf die Tumormarker CEA, CA 19-9 und AFP gelegt, da diese im Zusammenhang mit einem primären Lebertumor oder Metastasen der Gastrointestinaltrakts stehen. Weitere Tumormarker für die jeweiligen Tumorentitäten wurden im Einzelfall bestimmt, in die statistische Auswertung gingen aber nur CEA, CA 19-9 und AFP ein.

### **Karzinoembryonales Antigen (CEA)**

Das Karzinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein (MG 180 000) aus der Immunglobulinen-Superfamilie. CEA-Spiegel im Serum weisen abhängig vom jeweiligen Test meist eine obere Referenzgrenze um 3-5 ng/ml auf, die diagnostische Grauzone bewegt sich zwischen 5 und 10 ng/ml. Werte  $\geq$  15-20 ng/ml sind als malignitätsverdächtig zu werten. Ein

Spezifitätsverlust des Markers kann bei benignen Erkrankungen im Bereich von Leber, Pankreas, Darm und Lunge eintreten, wobei hier meist nur transitorische Spiegel erhöhungen im niedrig-pathologischen Bereich von 10-15 ng/ml beobachtet werden können. Für das kolorektale Karzinom stellt das CEA den Tumormarker der ersten Wahl mit deutlicher Korrelation zum Tumorstadium dar [Bakalagos 1999]. Es wird aber auch mit relativ hoher Sensitivität bei Lebermetastasen, Magen-, Mamma-, Zervix- und Bronchialkarzinom [Marrelli 2004, Nonaka 2004, Seregni 2004, Tsai 2004] im Serum nachgewiesen. Nach kurativer Operation des Primärtumors, wie auch isolierten Lebermetastasen, kommt es innerhalb von 3 -4 Wochen zu einer Normalisierung des CEA-Spiegels. Persistenz oder weiterer Anstieg deuten auf einen Residualtumor hin. Bei vermeintlich kurativ operierten Patienten stellen postoperative CEA-Kontrollen eine wichtige Verlaufskontrolle dar. Ein nach Normalisierung wieder ansteigender CEA-Spiegel ist verdächtig auf ein Lokalrezidiv oder Metastasierung. Er kann der klinischen Diagnosesicherung um Wochen bis Monate vorausgehen.

### **CA 19-9, GICA (gastrointestinal cancer antigen)**

Beim CA 19-9 oder GICA handelt es sich um ein Glykolipid, das immunhistologisch vor allem in Tumorzellen von kolorektalen, Pankreas-, Leber-, Gallenwegs-, und Magenkarzinomen nachgewiesen wurde. [Molina 1992] Die obere Normreferenzgrenze des im Serum zirkulierenden Korrelats beträgt 37 U/ml. Beim CA 19-9 handelt es sich um ein Blutgruppen-Derivat, ein Hapten der menschlichen Lewis-a-Blutgruppenderminante. Deutlich pathologische Serumwerte sowie hohe Inzidenzraten wurden bei Patienten mit Leberzellkarzinomen, duktalem Pankreaskarzinom, Magenkarzinom und Kolonkarzinom gefunden [Ishigami 2001]. Differentialdiagnostisch ist die Tatsache zu berücksichtigen, daß benigne Erkrankungen zwar in der Regel normale CA 19-9-Spiegel aufweisen, jedoch bei schweren Leber- und Gallenwegserkrankungen, Cholelithiasis und auch bei akuter Pankreatitis bei 10-20 % der Fälle zu transitorischen Spiegel erhöhungen führen können. Die

wichtigste Indikation zur CA 19-9-Bestimmung besteht bei Verdacht auf und in der Nachsorge eines duktales Pankreaskarzinoms und eines hepatobiliären Karzinoms sowie beim Magenkarzinom. [Wilmanns 2000]

### **Alpha-Fetoprotein (AFP)**

AFP ist ein Glykoprotein (MG 69 000) mit großer Ähnlichkeit zum Albumin, das im Embryonalleben in Leber und Dottersack gebildet, nach Geburt reprimiert und bei gesunden Erwachsenen nur mit einem niedrigen Basis-Serumspiegel  $\leq 15$  ng/ml bzw.  $\leq 10$  IU/ml (1 IU = 1,2 ng) nachgewiesen werden kann. Außerhalb der Schwangerschaft treten erhöhte Serumspiegel transitorisch und geringgradig bei benignen Lebererkrankungen, sowie konstant und oft exponentiell ansteigend beim primären Leberzellkarzinom und bei Keimzelltumoren auf. Von anderen gastrointestinalen Tumoren weisen Magenkarzinom, Kolon-/Rektumkarzinom, Gallenwegs- und Pankreaskarzinom meist mit Lebermetastasen erhöhte AFP-Spiegel auf. Zusätzlich sind differentialdiagnostisch noch benigne Erkrankungen der Leber mit transitorischen bzw. konstant niedrig-pathologischen Spiegel (bis zu 20 %,  $\leq 500$  ug/l ) zu berücksichtigen. Mit der Tumorausbreitung kommt es zu einem stetigen AFP-Spiegel-Anstieg bis zu maximalen Konzentrationen von 10-100 Millionen ug/l, während eine therapiebedingte Verkleinerung postoperativ zu einem Spiegelabfall in den Normbereich mit einer HWZ von  $\leq 5$  Tagen führt. Unvollständiger Spiegelabfall, AFP-Persistenz oder Weiteranstieg z.B. nach Operation, Lebertransplantation oder palliativer Chemoembolisation sprechen für einen Residualtumor, ein Wiederanstieg nach Normalisierung für ein Tumorrezidiv oder Metastasierung. Ein ansteigender AFP-Spiegel ist mit einer Tumorremission nicht vereinbar und kann Wochen bis Monate vor der klinischen Entdeckung eine Progression anzeigen. Zur Differentialdiagnose zwischen primärem und sekundärem Leberkarzinom erhöht ein negativer AFP-Spiegel im Zusammenhang mit einem erhöhten CEA-Spiegel den positiv-prädiktiven Wert von CEA für Lebermetastasen auf  $> 90$  %. [Schulte-Frohlinde et a. 2006]

#### 2.1.7.4 Hepatitisserologie

Im Rahmen unserer Erhebungen wurden die Patienten auch auf eine mögliche positive Hepatitis-Serologie (HBs Ag, Anti-HBs, Anti HAV und Anti HCV) hin untersucht. Das Hepatitis B-Virus kann über die Integration seiner DNA in die Leberzelle die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) triggern. Noch viel wahrscheinlicher aber ist die Erkrankung an einem HCC bei Vorliegen einer Hepatitis C-Infektion. 85 % der HCV-Infektionen verlaufen chronisch, 20 % dieser Patienten wiederum entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose und schließlich 1 – 7 % der Zirrhosepatienten pro Jahr entwickeln ein primäres Leberzellkarzinom. [Herold 2004]

Im Falle einer vorliegenden Leberzirrhose fand noch die Festlegung des Child-Pugh-Scores statt (s.u.).

#### 2.1.7.5 Child – Pugh – Klassifikation

Bei Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose kommt es durch eine kontinuierliche Nekrotisierung von Hepatozyten zu einer Fibrosierung des Leberparenchyms. Mittels der Child – Pugh - Klassifikation lässt sich der Schweregrad der Funktionsstörung der zirrhotischen Leber ermitteln [Kocher 2005].

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Quick (%) bzw.	> 70	70 – 40	< 40
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Albumin (g/ dl)	> 3,5	3,5 – 2,8	< 2,8
Bilirubin (mg/ dl)	< 2	2 – 3	> 3
Aszites	Kein – gering	Mäßig	Mäßig, therapierefraktär
Enzephalopathie	0	I – II	II - III

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation (Addition der Punkte: Child A = 5 – 6 Punkte; Child B = 7 – 9 Punkte; Child C = 10 – 15 Punkte)

### **2.1.8 Nachsorge**

Die Nachsorge erfolgte anhand von Originalakten und mikroverfilmten Akten des Ärztlichen Zentralarchivs Klinikum Großhadern, über Einsicht in das Münchner Tumorregister und die Einholung aktueller Informationen bei den jeweiligen Hausärzten. Ermittelt wurde der aktuelle Patientenstatus (lebend/verstorben) und im Falle eines Ablebens wurde auch die Todesursache festgehalten. Diese wurde in Hinblick auf eine mögliche Tumorabhängigkeit hin überprüft. Angaben zu einem eventuellen Tumorprogress, über Rezidivoperationen oder durchgeführte adjuvante Therapien wurden ebenfalls hier vermerkt.

### **2.1.9 Sonstiges**

Aus den OP-Protokollen der durchgeführten Leberresektionen wurde vermerkt, ob die Dissektion mit Hilfe des Ultraschallskalpells CUSA (Cavitron Ultrasound Surgical Aspirator), des Wasserjets (Wasserstrahldissektor) oder einer stumpfen Dissektion durchgeführt worden ist. Als Maßnahmen zur Blutstillung wurde die Anwendung von Kollagenvlies (Tachocomb® bzw. Tachoseal®), Fibrinkleber, Argonbeamer oder Bauchtuchtamponade (Package) dokumentiert.

#### **Stumpfe Dissektion (blunt dissection)**

Bei der stumpfen Dissektion wird das Gewebe entweder mit den Fingern (finger fracture) oder mit Hilfe feiner Klemmen von den Gefäßen und Gallenwegen abgelöst.

### **CUSA Ultraschalldissektion**

Diese Methode beruht auf dem höheren Wassergehalt der Hepatozyten im Vergleich zu Gefäß- und Gallengangstrukturen. Das erlaubt die selektive Durchtrennung des Leberparenchyms unter Schonung der kanalikulären Strukturen durch die Anwendung von Ultraschall.

### **Wasserstrahldissektor (Wasserjet)**

Hierbei wird die Parenchymdurchtrennung durch einen mit hohem Druck applizierten Flüssigkeitsstrahl erzielt. Die Qualität der Dissektion und das Gewebetrauma sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Ultraschalldissektion. [Konopke 2003].

### **Kollagenvlies**

Bei Tachocomb® bzw. Tachoseal® handelt es sich um ein mit Fibrinogen, Thrombin und Aprotinin beschichtetes Kollagenvlies, welches eine stabile Verbindung mit dem Parenchym eingeht und die Resektionsfläche versiegelt.

### **Fibrinkleber**

Durch das Auftragen des Klebers wird eine Versiegelung des Lebergewebes herbeigeführt. Durch das lokale oberflächliche Unterspritzen können kleinere Gefäße und Gallengänge bis zur endgültigen parenchymalen Gewebsheilung provisorisch verschlossen werden.

## **Argon Beamer**

Der Vorteil der Argongaskoagulation ist die mögliche Anwendung bei nichtblutrockener Wundfläche. Die Versiegelung des Leberparenchyms und somit Blutstillung erfolgt hierbei durch die herbeigeführte provozierte Gewebsschwellung.

## **2.2 Statistische Auswertung**

Sämtliche Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms SPSS Version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Der ursprüngliche Name lautete „Statistical Package for the Social Sciences“. Dieses Programm dient der Dateneinlesung und der darauf folgenden Analyse derselben anhand unterschiedlicher Statistikverfahren. Der Effekt der einzelnen Parameter auf das Eintreten einer Komplikation (univariate Analyse) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Falls in einem der Felder der Vierfeldertafel die Anzahl der Ereignisse unter 5 % lag, wurde hingegen der Fisher-Exakt-Test angewandt. Der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten wurde in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit dem log-rank-Test ausgewertet. Für die statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ( $p=0,05$ ) als statistisch signifikant angesehen.

Die multivariate Analyse erfolgte in einem logistischen Modell, in welches sämtliche Risikofaktoren mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,10$  in der univariaten Analyse, sowie zusätzlich das Patientenalter und das Geschlecht eingingen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Zeitraum vom 21.05.1990 bis 25.04.2002 wurden an der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern in München bei 85 Patienten eine Leberresektionen aufgrund nicht-kolorektaler Metastasen durchgeführt. Das mediane Alter betrug 59,8 Jahre (30,4 - 76,9). In 48 Fällen (56,5 %) handelte es sich um weibliche, in 37 Fällen (43,5%) um männliche Patienten. Das mediane Alter betrug bei den weiblichen Patienten 58,8 Jahre, bei den männlichen 59,8 Jahre.

Geschlecht	Häufigkeit		Medianes Alter Jahre (range)
	n	%	
Weiblich	48	56,5	58,8 (30,4 - 76,3)
männlich	37	43,5	59,8 (37,8 -76,9)
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>		<b>59,8 (30,4 - 76,9)</b>

Tabelle 4: Geschlechterverhältnis und Altersverteilung im Gesamtkollektiv

##### 3.1.1 Art des Primärtumors

Innerhalb dieser heterogenen Gruppe fand eine weitere Unterteilung nach der Lokalisation und Art der Primärtumoren statt. Bei den häufigsten Tumoren handelte es sich um das Pankreaskarzinom (16,5%), das Nierenzellkarzinom (16,5%) und das Ovarialkarzinom (14,1%).

Histologie des Primärtumors	Häufigkeit	
	n	%
Pankreas-Ca	14	16,5
Nierenzellkarzinom	14	16,5
Ovarial-Ca	12	14,1
Magen-Ca	10	11,8
Mamma-Ca	9	10,6
Nebennieren-Ca	5	5,9
Bronchial-Ca	4	4,7
Karzinoid	3	3,5
Malignes Melanom	2	2,3
Mundboden-Ca	2	2,3
Endometrium-Ca	2	2,3
Uterus-Ca	2	2,3
Malignes Neuroendokrines Pankreas*	2	2,3
Zervix-Ca	1	1,2
Duodenal-Ca	1	1,2
Prostata-Ca	1	1,2
Sarkom	1	1,2
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 5: Unterteilung des Gesamtkollektivs nach Primärtumoren.  
\*: im weiteren Text als MN Pankreas bezeichnet.

### 3.1.1.2 Adjuvante Therapie

40 % (n=34) dieser Patienten hatten nach der Primärtumor-Operation eine adjuvante Therapie erhalten. Dabei entfielen 15,3 % (n=13) auf eine adjuvante systemische Chemotherapie, 12,9 % (n=11) auf eine Radiatio, 5,9 % (n=5) auf eine kombinierte Radiochemotherapie, 2,4 % (n=2) auf eine

Immuntherapie und 3,5 % (n=3) auf anderweitige Therapien. Darüber hinaus hatten 2 Patienten (2,4 %) eine neoadjuvante Therapie erhalten.

Adjuvante Therapie nach Primärtumor-OP	Häufigkeit	
	n	%
Chemotherapie systemisch	13	15,3
Radiatio	11	12,9
Radiochemotherapie	5	5,9
Immuntherapie	2	2,4
Sonstige	3	3,5
Keine adjuvante Therapie	51	60,0
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 6: Adjuvante Therapie nach Primärtumor OP im Gesamtkollektiv

### 3.1.1.3 Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion

Nach der Metastasenresektion erhielten 13 Patienten (15,3 %) eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, 25 Patienten (29,4 %) wurden keiner adjuvanten Therapie unterzogen und bei 47 Patienten war diesbezüglich retrospektiv keine Aussage möglich. Bei 3 Patienten kam es zu einer Zusatztherapie, wovon einmal die RFA (Radiofrequenzablation) und zweimal die Laserung Anwendung fand.

Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion	Häufigkeit	
	n	%
Chemotherapie systemisch	13	15,3
Keine adjuvante Therapie	25	29,4
unklar	47	55,3
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 7: Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion im Gesamtkollektiv

Zusatztherapie nach Metastasenresektion	Häufigkeit	
	n	%
RFA	1	1,2
Laserung	2	2,4
unklar	82	96,5
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 8: Zusatztherapie nach Metastasenresektion im Gesamtkollektiv

### 3.1.2 Komorbidität

In der Anamnese wurden Informationen über mögliche Vorerkrankungen, sowie gesundheitsgefährdende Gewohnheiten der Patienten erhoben. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (54,1 %) konnte eine vorbestehende Leberzirrhose festgestellt werden, wobei hier noch eine Unterteilung in die Child-Pugh-Stadien zur Festlegung des Schweregrades der Funktionsstörung erfolgte. Mehr als die Hälfte der Patienten (51,8%; n=44) wiesen ein CHILD A Stadium auf, 2,4% (n=2) das Stadium CHILD B. Vereinzelt Patienten wiesen eine positive Hepatitis-Serologie auf. 9,4% (n=8) waren

Hepatitis A positiv, 7,1% (n=6) Hepatitis B positiv und 4,7 % (n=4) Hepatitis C positiv.

Bei 7,1 % (n=6) der Patienten bestand eine positive Alkoholanamnese, bei 10,6 % (n=9) ein Nikotinabusus, bei 2,4 % (n=2) Diabetes mellitus Typ II, bei 5,9 % (n=5) eine koronare Herzerkrankung und bei 1,2 % (n=1) konnte eine chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD) eruiert werden.

<b>Komorbidität</b>	<b>Häufigkeit</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Keine Zirrhose</b>	39	45,9
<b>Leberzirrhose</b>	46	54,1
CHILD A	44	51,8
CHILD B	2	2,4
<b>Hepatitis</b>		
Hepatitis A	8	9,4
Hepatitis B	6	7,1
Hepatitis C	4	4,7
<b>Positive Alkoholanamnese</b>		
nein	79	92,9
ja	6	7,1
<b>Nikotinabusus</b>		
nein	76	89,4
ja	9	10,6
<b>Diabetes mell. Typ II</b>		
nein	83	97,6
ja	2	2,4
<b>KHK vorbestehend</b>		
nein	80	94,1
ja	5	5,9
<b>COPD vorbestehend</b>		
nein	84	98,8
ja	1	1,2

Tabelle 9: Vorerkrankungen der Patienten des Gesamtkollektivs

### 3.1.2.1 ASA - Klassifikation

Die ASA-Klassifikation dient der Evaluierung des perioperativen Risikos und der Prognose des postoperativen Outcomes. Hierbei werden die Patienten subjektiv in 5 Untergruppen unterteilt. 7,1 % (n = 6) der Patienten wurden der Klasse ASA 1, 65,9 % (n = 56) der Klasse ASA 2, 10,6 % (n = 9) der Klasse ASA 3 und 2,4 % (n = 2) der Klasse ASA 4 zugeteilt. Rückwirkend unklar war die Einteilung bei 14,1 % (n = 12) der Patienten.

ASA	Häufigkeit	
	n	%
1	6	7,1
2	56	65,9
3	9	10,6
4	2	2,4
Unklar	12	14,1
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 10: ASA-Einteilung

### 3.1.2.2 Tumormarker

In der retrospektiven Auswertung der Daten der chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern stellten wir fest, dass bei 17 Patienten CEA, und in weiteren 39 Fällen CA 19-9 nicht bestimmt worden sind. Außerdem hatte bei 36 Patienten keine Bestimmung des Tumormarkers AFP stattgefunden. So lagen lediglich in 68 Fällen CEA- Werte, in 46 Fällen CA 19-9- und in 49 Fällen AFP- Werte vor.

### 3.1.3 Metastasencharakteristika

#### 3.1.3.1 Auftreten der Metastasen

Bei 40 % (n=34) der Patienten lag eine synchrone Metastasierung (Leberfilialisierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors) vor, bei 57,6 % (n=49) Patienten erfolgte eine metachrone Metastasierung, was bedeutet, dass das Auftreten der sekundären Neoplasien in der Leber zeitlich versetzt auf die Operation des Primärtumors folgt. In 2,4% (n=2) der Fälle konnte im Rahmen der retrospektiven Aktenbearbeitung bezüglich des Zeitpunktes der Metastasierung keine Information ermittelt werden, da das Datum der Primärtumor-Operation nicht eindeutig zu bestimmen war. Das Konfidenzintervall ist ein Begriff aus der mathematischen Statistik. Er sagt etwas über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters aus. In der Statistik halbiert der Median eine Verteilung. Gegenüber dem arithmetischen Mittel, auch Durchschnitt genannt, hat der Median den Vorteil, robuster gegenüber Ausreißern (extrem abweichenden Werten) zu sein und sich auf ordinal skalierte Variablen anwenden zu lassen.

	Häufigkeit	
	n	%
Synchrone Metastasierung	34	40
Metachrone Metastasierung	49	57,6
Unklar	2	2,4
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 11: Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP

### 3.1.3.2 Das tumorfreie Intervall

Das mediane tumorfreie Intervall (TFI), also der Zeitraum zwischen Datum der Primärtumor-Operation und dem erstmaligen Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase betrug im Gesamtkollektiv 13,8 Monate [KI 0,0 bis 121,9].

	Häufigkeit	
	n	%
TFI < 12 Monate	44	51,8
TFI ≥ 12 Monate	41	48,2
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 12: TFI <12 Monate vs. > 12 Monate

	Häufigkeit	
	n	%
TFI < 13,8 Monate	46	54,1
TFI ≥ 13,8 Monate	39	45,8
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 13: TFI <13,8 Monate vs. > 13,8 Monate

	Häufigkeit	
	n	%
TFI < 24 Monate	58	68,2
TFI ≥ 24 Monate	27	31,8
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 14: TFI <24 Monate vs. > 24 Monate

### 3.1.3.3 Metastasendurchmesser

Der größte Metastasendurchmesser betrug 150 mm, der kleinste 6 mm. Als cut-off bezüglich der Metastasengröße wurden 3 cm herangezogen. So wiesen 34 Patienten eine Metastasengröße von kleiner 3 cm auf, in 51 Fällen wurden allerdings Metastasen von größer gleich 3 cm festgestellt.

Metastasengröße	Häufigkeit	
	n	%
< 3 cm	34	40,0
≥ 3 cm	51	60,0
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 15: Metastasendurchmesser

### 3.1.3.4 Lokalisation der Metastasen

71 Patienten (83,5 %) präsentierten sich mit einem unilateralen, 12 Patienten (14,1 %) mit einem bilateralen Metastasenwachstum, in zwei Fällen (2,4 %) konnte retrospektiv auf Grund unzureichender Dokumentation keine Aussage darüber gemacht werden, ob die mehrfach resezierten Metastasen einem einzigen oder beiden Leberlappen zuzuordnen waren.

### 3.1.3.5 Metastasenanzahl

Zum Zeitpunkt der ersten Leberresektion traten in über der Hälfte der Fälle (52,9 %) die Metastasen solitär auf. Immerhin 18,1 % des Kollektivs wiesen multiple, d.h. > 7 Metastasen auf. Folgende Tabelle liefert einen genauen Überblick über die Verteilung der Metastasenanzahl (s. Tabelle 11).

Anzahl der Metastasen	Häufigkeit	
	n	%
1	45	52,9
2	15	16,0
3	3	3,2
4	4	4,3
5	1	1,1
Multiple Metastasen ( $\geq 7$ )	17	18,1
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 16: Metastasenanzahl

### 3.1.4 Operation

#### 3.1.4.1 Operationsverfahren

Zur Leberresektion wurden unterschiedliche Operationsverfahren herangezogen. Bei einem Großteil der Fälle ( $n = 46$ ) erfolgte eine atypische Resektion, wohingegen in 17 Fällen die Bisegmentektomie (12,9%) und in 11 Fällen die Segmentresektion Anwendung fand. Aber auch ausgedehntere OPs im Sinne einer Hemihepatektomie rechts in 8 Fällen und der Hemihepatektomie links in 3 Fällen waren erforderlich.

Operationsverfahren	Häufigkeit	
	n	%
Atypische Resektion	46	54,1
Segmentresektion	11	12,9
Bisegmentektomie	17	20,0
Hemihepatektomie rechts	8	9,4
Hemihepatektomie links	3	3,5
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 17: Operationsverfahren

### 3.1.4.2 Dissektion und Blutstillung

Die Dissektion erfolgte in 41 Fällen standardmäßig mit dem Jet-Cutter, der CUSA fand in 18, die blunt dissection (stumpf) in 26 Fällen Anwendung. Zur Blutstillung wurde im Kollektiv der Chirurgischen Klinik in Großhadern in 41 Fällen das Kollagenvlies Tachocomb® bzw. Tachoseal® verwendet, Fibrinkleber in 32 und der Argonbeamer in 20 Fällen genutzt, wobei hier natürlich auch Kombinationen der unterschiedlichen Techniken Anwendung fanden.

### 3.1.4.3 Operationserweiterung

Im Rahmen der oben aufgeführten Operationen kam es je nach Grundvoraussetzung des jeweiligen Eingriffes in einigen Fällen zu einer Operationserweiterung beziehungsweise zu weiteren Eingriffen. So erfolgte am häufigsten (31 Fälle) eine zusätzliche Cholecystektomie und in 18 Fällen wurde eine Lymphknoten-Dissektion durchgeführt. Eine Übersicht darüber liefert die Tabelle 18. Eine intraoperative Sonografie wurde bei 39 Patienten (45,8%) durchgeführt.

Operationsverfahren	Häufigkeit	
	n	%
Cholecystektomie	31	36,5
Lymphknoten-Dissektion	18	21,2
Radiofrequenzablation	4	4,7
Zwerchfellteilresektionen	3	3,5
Simultane Splenektomie	3	3,5
Biliodigestive Anastomose	1	1,2
Bridenlösung mit dem Ultraschall-Skalpell	1	1,2
Beckenkammbiopsie	1	1,2
Simultane Gastrektomie	1	1,2
Subtotale Magenresektion	1	1,2
OP nach Whipple	1	1,2
Pankreaslinksresektion	1	1,2
Adrenalektomie links	1	1,2
Simultane Tumornephrektomie	1	1,2
Appendektomie	1	1,2
Denervierung des Solarplexus	1	1,2
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 18: Angewandte Operations-Erweiterungen im Gesamtkollektiv

### 3.1.4.4 Operationsdauer und Aufenthalt

Die mediane Operationsdauer betrug 185 Minuten, der mediane Klinikaufenthalt, der die präoperative Diagnostik und OP-Vorbereitung beinhaltet, dauerte 16,0 Tage und der mediane postoperative Klinikaufenthalt 11,0 Tage.

	<b>Median (range)</b>
OP-Zeit (min)	185 (42 – 500)
Aufenthaltsdauer gesamt (d)	16,0 ( 0 – 76)
Aufenthaltsdauer postoperativ (d)	11,0 ( 2 – 74)

Tabelle 19: OP-Zeit und Aufenthaltsdauer

### 3.1.4.5 Radikalität des Eingriffs

Die genaue histopathologische Analyse ergab, dass in 57 Fällen eine R0-Resektion gelungen war. 19 Patienten wurden makroskopisch jedoch nicht mikroskopisch radikal operiert und wurden demnach der Gruppe R1 zugeordnet. In 9 Fällen konnte schließlich lediglich eine R2-Resektion erzielt werden.

<b>Radikalität</b>	<b>Häufigkeit</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
R0	57	67,1
R1	19	22,3
R2	9	10,6
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 20: Radikalität der Leberresektionen

### 3.1.5 Morbidität, Letalität und Revisionen

Bei knapp 90 % aller Patienten war der intra- und postoperative Verlauf komplikationslos. In 2 Fällen (2,4%) war der Verlauf durch eine perioperative Blutung gekennzeichnet, außerdem trat in 2 Fällen ein intraabdomineller Abszess sowie bei zwei weiteren Patienten ein Pleuraerguss auf. Außerdem musste bei jeweils einem Patienten ein kardiales Versagen, das Auftreten einer Pneumonie und die Entstehung eines Bilioms verzeichnet werden.

Perioperative Komplikationen	Häufigkeit	
	n	%
Perioperative Blutung	2	2,4
Biliom	1	1,2
Intraabdomineller Abszess	2	2,4
Pleuraerguss	2	1,2
Pneumonie	1	1,2
Kardiales Versagen	1	1,2
Keine Komplikationen	76	89,4
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 21: Perioperative Komplikationen

Ein Patient (1,2 %) verstarb am ersten postoperativen Tag nach initial unauffälligem Verlauf an einem plötzlichen Herzstillstand, der trotz sofortiger Reanimationsmaßnahmen irreversibel war.

In der Betrachtung des Auftretens von Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren liefert unten aufgeführte Tabelle einen Überblick. Hier zeigt sich, dass es auch bei ausgedehnteren Operationen nicht zu deutlich mehr Komplikationen kam.

<b>Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren</b>	<b>Häufigkeit</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Atypische Resektion	2	2,4
Segmentresektion	1	1,2
Bisegmentektomie	1	1,2
Hemihepatektomie rechts	2	2,4
Hemihepatektomie links	3	3,5
Keine Komplikationen	76	89,4
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabelle 22: Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Bei insgesamt 5 Patienten folgte auf die erste Leberresektion eine operative Revision. Hierfür ursächlich war in einem Fall ein Hämatom und in einem weiteren eine biliodigestive Anastomosensuffizienz. In zwei Fällen entwickelte sich postoperativ ein intraabdomineller Abszess, einmal war die Entwicklung eines Bilioms zu verzeichnen.

### 3.2 Einfluss von Risikofaktoren auf das Überleben

Zur Ermittlung prognoserelevanter bzw. das Überleben beeinflussender Faktoren wurden unterschiedliche Aspekte untersucht. So wurde unter anderem der Einfluss des Alters der Patienten und deren Geschlechts, die ASA-Einteilung und die Bedeutung einer vorbestehenden Zirrhose betrachtet. Außerdem wurden Faktoren wie Differenzierungsgrad des Tumors und

Art des Primärtumors, Einfluss der Lymphknotendisektion, der adjuvanten Therapie nach Primärtumor-OP und adjuvanter Therapie nach Metastasenresektion überprüft. Die präoperativen Serumspiegel unterschiedlicher Tumormarker, das OP-Verfahren, das TNM-Stadium des Primärtumors, die Radikalität der Primärtumor-OP, die perioperativen Komplikationen und mögliche OP-Revisionen wurden ebenso in Augenschein genommen.

Weiterhin wurde das Augenmerk auf das tumorfreie Intervall, die Metastasengröße, die Metastasenanzahl, den Zeitpunkt der Metastasierung (metachrone versus synchrone Metastasierung) und die Ausbreitung der Metastasierung (unilaterale versus bilaterale Metastasierung) gerichtet.

### **3.2.1 Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben**

Die mediane Überlebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv betrug 21,9 [Konfidenzintervall 15,0- 28,9] Monate nach Metastasenresektion. Die 1-, 3- und 5- Jahresüberlebensrate betrug jeweils 66,3, 32 und 21,5 %. Alter und Geschlecht, aber auch das Vorliegen einer Leberzirrhose oder die präoperative ASA- Einteilung hatten hier keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Überraschenderweise fand sich im Kollektiv der Chirurgischen Klinik Großhadern bei den an einer Leberzirrhose erkrankten Patienten ein längeres Überleben, als bei den nicht daran erkrankten. Ein eindeutiger Trend zu einem schlechteren Überleben lieferte das Kollektiv der Patienten, die präoperativ der Gruppe ASA 3/4 zugeordnet worden waren.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Patientencharakteristika</u></b>			
<b>Alter der Patienten</b>			0,9030
< 59,8 Jahre	42 (51,8 %)	20,4 [13,2 – 27,7]	
≥ 59,8 Jahre	43 (48,2 %)	23,5 [12,0 – 35,0]	
<b>Geschlecht</b>			0,3896
Männlich	37 (43,5 %)	16,3 [9,3 – 23,2]	
Weiblich	48 (56,5 %)	24,8 [18,7 – 30,8]	
<b>Leberzirrhose</b>			0,9498
Keine Zirrhose	39 (45,9 %)	6,7 [3,2 – 29,6]	
Zirrhose	46 (54,1 %)	22,0 [19,2 – 24,8]	
<b>ASA</b>			0,1158
I oder II	74 (87,1 %)	22,5 [17,8 – 27,2]	
III oder IV	11 (12,9 %)	7,7 [0,0 – 16,7]	

Tabelle 23: Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben

### 3.2.1.1 Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben

Bei der Betrachtung der Tumorcharakteristika und deren Einfluss auf das Überleben wurden im Kollektiv der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern deutlich signifikante Werte in Bezug auf das tumorfreie Intervall ermittelt. Außerdem konnte die synchrone Metastasierung im Vergleich zur metachronen als signifikanter Faktor in Hinsicht auf das Überleben hervorgehoben werden.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Tumorcharakteristika</u></b>			
<b>Tumorfrees Intervall</b>			<b>0,0161</b>
< 12 Monate	44 (51,8%)	12,3 [10,0 – 14,6]	
≥ 12 Monat	41 (48,2%)	29,6 [20,5 – 38,7]	
<b>Tumorfrees Intervall</b>			<b>0,0162</b>
< 13,8 Monate	46 (54,1 %)	12,3 [9,9 – 14,7]	
≥ 13,8 Monate	39 (45,9 %)	29,6 [20,7 – 38,5]	
<b>Tumorfrees Intervall</b>			<b>0,0354</b>
< 24 Monat	58 (68,2 %)	13,7 [9,3 – 18,1]	
≥ 24 Monate	27 (31,8 %)	33,6 [24,3 – 42,9]	
<b>Metastasenanzahl</b>			0,5671
1 oder 2	61 (71,8 %)	22,6 [13,4 – 31,8]	
≥ 3	24 (28,2 %)	21,9 [10,5 – 33,3]	
<b>Metastasengröße (Max. Ø)</b>			0,6999
< 3 cm	34 (40 %)	22,5 [14,8 – 30,2]	
≥ 3 cm	51 (60 %)	17,5 [7,9 – 27,0]	
<b>Lokalisation der Metastasen</b>			0,6724
unilateral	71 (83,5 %)	22,5 [15,1 – 29,9]	
bilateral	12 (14,1 %)	12,4 [5,3 – 19,5]	
unklar	2 (2,4 %)		
<b>Auftreten der Metastasen</b>			<b>0,0398</b>
synchron	34 (40 %)	12,4 [8,3 – 16,5]	
metachron	49 (57,6 %)	27,0 [20,4 – 33,5]	
unklar	2 (2,4 %)		
<b>Differenzierungsgrad</b>			0,3107
G1/G2	32 (37,6 %)	26,1 [0,0 – 56,2]	
G3/G4	29 (34,1 %)	22,0 [13,9 – 30,0]	
unklar	24 (28,3 %)		
<b>Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion</b>			0,5266
keine adj. Therapie	25 (29,4 %)	29,6 [16,1 – 43,1]	
postop. Chemotherapie	13 (15,3 %)	24,8 [13,0 – 36,5]	
unklar	47 (55,3 %)		

Tabelle 24: Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben

Bei Patienten mit einem tumorfreien Intervall von größer gleich 13,8 Monaten konnte eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Patienten mit einem tumorfreien Intervall von weniger als 13,8 Monaten festgestellt werden ( $p=0,0162$ ). Einen Überblick liefert hier die Tabelle 24.

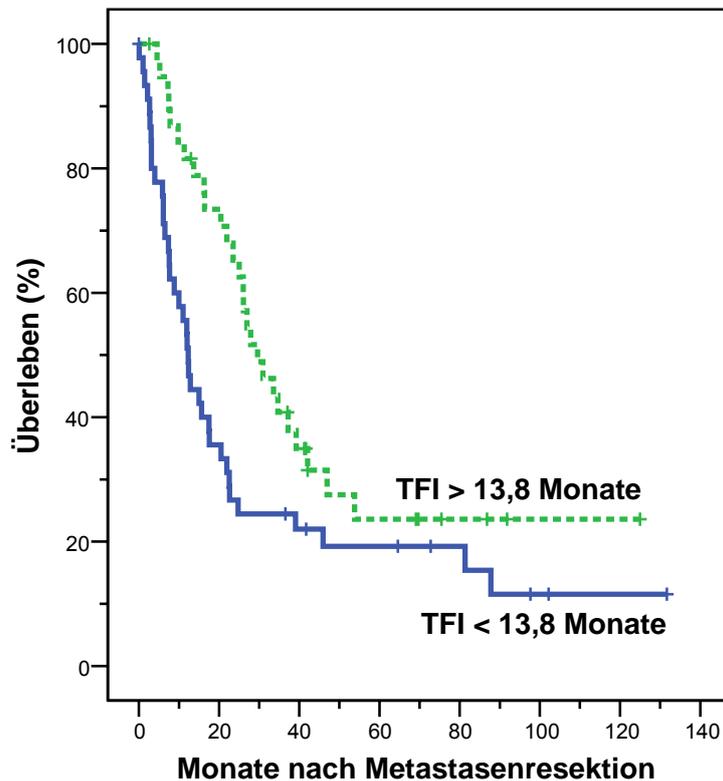


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem TFI von <, bzw. > 13,8 Monaten im Gesamtkollektiv

Darüber hinaus wurde der Einfluss des TFI –wie es in der Fachliteratur üblich ist- durch eine dichotome Aufteilung nach 12 und nach 24 Monaten untersucht. Auch in der Betrachtung eines 12- oder 24-monatigen TFI als cut-off-point für die Gruppeneinteilung zeigte sich eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit einem längeren tumorfreien Intervall ( $p=0,0354$ ). (Tabelle 24)

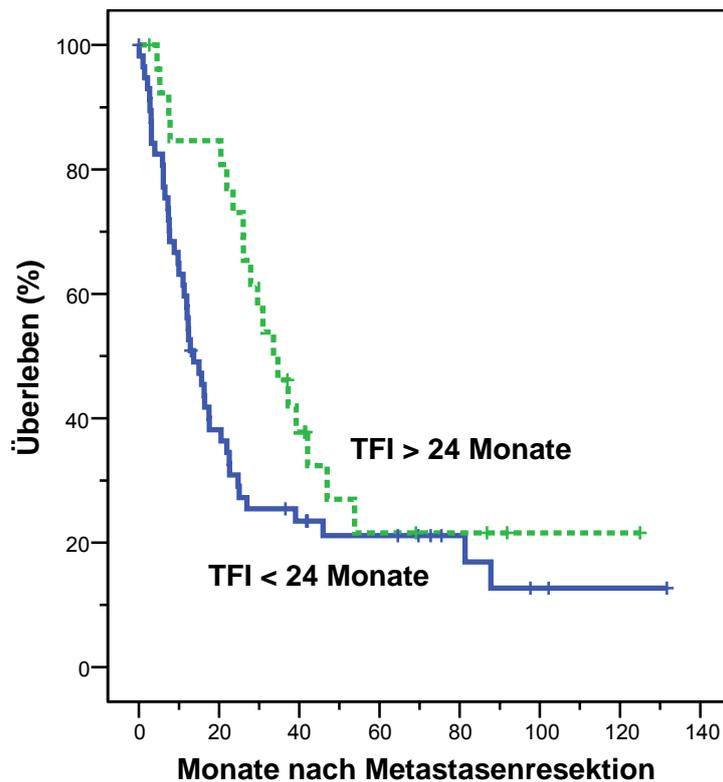


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem TFI von <, bzw.> 24 Monaten im Gesamtkollektiv

### Synchrone/metachrone Metastasierung

Außerdem konnten signifikant bessere Überlebens-Ergebnisse bei Patienten mit metachroner Metastasierung eruiert werden ( $p= 0,0398$ ). Hierbei konnte für die synchrone Metastasierung ein Median von 12,4, für die metachrone Metastasierung ein Median von 27,0 Monaten ermittelt werden. (Tabelle 24)

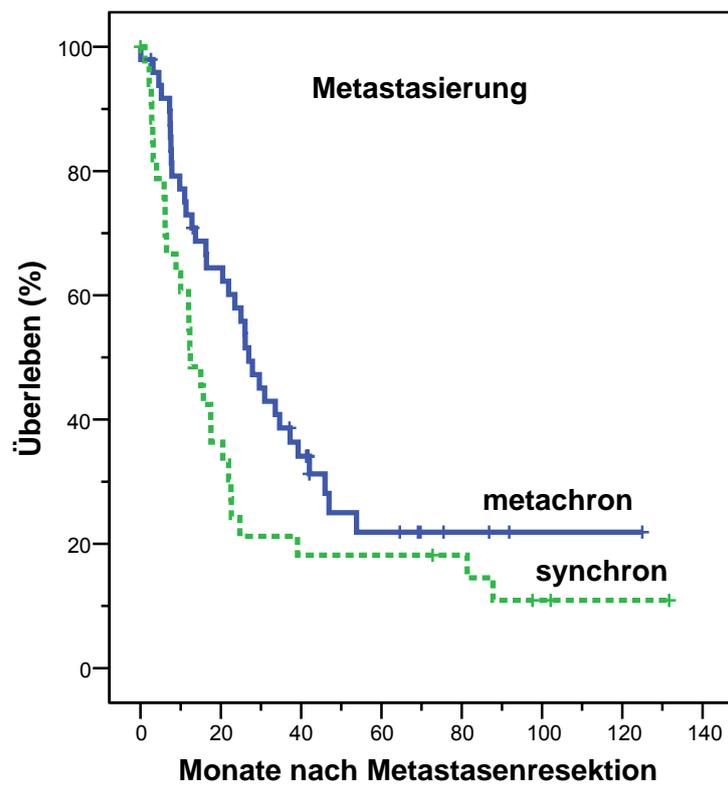


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit bei synchroner vs. Metachroner Metastasierung im Gesamtkollektiv

3.2.1.2 Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben

In der Studie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern wurden die Tumormarker CEA, CA 19-9 und AFP erhoben. Während das Alpha- Fetoprotein (AFP) den klassischen Tumormarker in der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms darstellt, so ist das CEA der Goldstandard in der Ermittlung von Lebermetastasen. Für den präoperativ ermittelten CEA-Wert konnte eine signifikant höhere Überlebenschance bei Werten im Normbereich gegenüber Werten von  $\geq 3$  mg/ dl festgestellt werden.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b>Tumormarker</b>			
<b>CEA</b>			0,035
im Normbereich	49 (57,6 %)	26,1 [13,8 – 38,3]	
$\geq 3$ mg/ dl	19 (22,4 %)	12,4 [6,1 – 18,7]	
unklar	17 (20,0 %)		
<b>CA 19-9</b>			0,052
im Normbereich	33 (38,8 %)	26,1 [13,6 – 38,5]	
$\geq 35$ U/ l	13 (15,3 %)	9,8 [2,9 – 16,6]	
unklar	39 (45,9 %)		
<b>AFP</b>			0,878
im Normbereich	44 (51,8 %)	26,9 [19,6 – 34,3]	
$\geq 15$ mg/ dl	5 (5,9 %)	23,5 [20,1 – 26,9]	
unklar	36 (42,4 %)		

Tabelle 25: Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben

Hier bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Auswertung lediglich in 68 Fällen CEA- Werte, in 46 Fällen CA 19-9- und in 49 Fällen AFP- Werte vorlagen und diesbezüglich retrospektiv nicht für das gesamte Kollektiv Tumormarker beurteilt werden konnten.

### 3.2.1.3 Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben

In Hinblick auf operationsspezifische Parameter wurden im Kollektiv der Chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Großhadern unter Anderem das Operationsverfahren und die Art der Leberresektion untersucht. Allerdings hatten weder diese, noch eine mögliche Lymphknotendissektion, perioperative Komplikationen oder eine eventuell durchgeführte OP- Revision einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b>Operationsspezifika</b>			n.s. <sup>+</sup>
<b>OP Verfahren</b>			
Hemihepatektomie re.	8 (9,4 %)	16,4 [0,0 – 40,6]	
Hemihepatektomie li.	3 (3,5 %)	52,5 [20,1 – 84,9] #	
Bisegmentektomie	11 (12,9 %)	23,5 [0,8 – 46,2]	
Lobektomie li.	6 (7,1 %)	25,0 [11,8 – 38,2]	
Segmentresektion	11 (12,9 %)	22,0 [18,6 – 25,3]	
Atypische Resektion	46 (54,1 %)	17,5 [4,5 – 30,5]	
<b>atypisch vs. anatomisch</b>			0,854
atypisch	46 (54,1%)	17,5 [5,0 – 30,0]	
anatomisch	39 (45,9%)	22,6 [17,3 – 28,0]	
<b>Lymphknotendissektion</b>			0,2873
Keine	67 (78,8 %)	17,5 [8,2 – 26,8]	
Lymphknotendissektion	18 (21,2 %)	23,5 [18,2 – 28,9]	
<b>perioperative Komplikationen</b>			0,7538
Keine Komplikationen	76 (89,4 %)	21,9 [13,3 – 30,6]	
Komplikationen	9 (10,6 %)	20,5 [0,6 – 40,4]	
<b>OP-Revision durchgeführt</b>			0,6399
Keine Revision	79 (92,9 %)	21,9 [14,0 – 29,9]	
Revision	6 (7,1 %)	20,5 [9,9 – 31,1]	

Tabelle 26: Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben;  
<sup>+</sup> :kein signifikanter Unterschied in den paarweise Vergleichen  
<sup>#</sup> :Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen

### 3.2.1.4 Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

In gut zwei Drittel aller Patienten konnte eine R0- Resektion erzielt werden. Das mediane Überleben nach radikaler Resektion (R0) war mit 25,0 Monaten [18,7-31,32] signifikant verlängert ( $p < 0,001$ , Bonferroni-adjustiert, d.h. bei paarweisen Vergleichen wurde das Signifikanzniveau mit der Anzahl der möglichen Iteration zur Adjustierung multipliziert) gegenüber Patienten nach palliativer Resektion. Die mediane Überlebenszeit der R1- resezierten Patienten betrug 16,4 Monate [9,2 - 23,7] und das der R2- resezierten 7,4 Monate [2,0 – 12,7] nach Metastasenresektion ( $p = 0,033$ , Bonferroni-adjustiert).

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b>Radikalität</b>			R0 vs. R2 <b>&lt;0,0001</b>
R0	57	25,0 [18,7 – 31,3]	
R1	19	16,4 [ 9,2 – 23,7]	
R2	9	7,4 [2,0 – 12,7]	
<b>Radikalität</b>			0,021
kurativ (R0)	57 (67,1 %)	25,0 [18,7 – 31,3]	
palliativ (R1/R2)	31 (32,9 %)	12,4 [9,7 – 14,4]	

Tabelle 27: Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

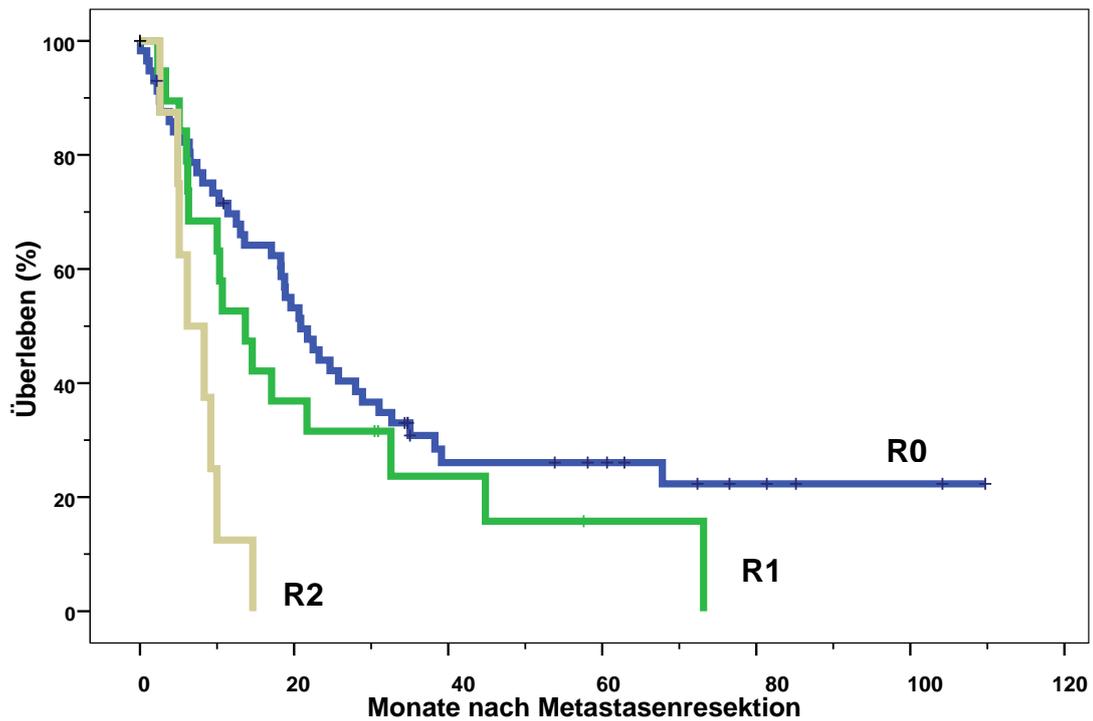


Abbildung 8: Einfluss d. Operationsradikalität auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Die folgende Tabelle liefert einen Überblick über das 1-, 3- und 5- Jahresüberleben unter Berücksichtigung der Operationsradikalität im Gesamtkollektiv. Während im R0- Kollektiv eine 1- Jahresüberlebensrate von 71,8 % ermittelt wurde, zeigt das R2- Kollektiv ein 1- Jahresüberleben von 12,5 %.

<b>Überleben</b>	<b>R0 (n=57)</b>	<b>R1 (n=19)</b>	<b>R2 (n=9)</b>
1 Jahr	71,9 %	68,4 %	11,1 %
3 Jahre	35,1 %	31,6 %	0%
5 Jahre	19,3 %	10,5 %	0%
Median [Konfidenzintervall]	25,0 [18,7- 31,3]	16,4 [9,2- 23,7]	7,4 [2,0-12,7]

Tabelle 28: 1- , 3- , und 5- Jahres- Überleben unter Berücksichtigung der Operationsradikalität im Gesamtkollektiv

### 3.2.1.5 Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben

Bezüglich des Primärtumors wurden unterschiedliche Parameter, wie TNM-Stadium, Radikalität der Primärtumor- OP oder die Durchführung einer adjuvanten Therapie in Hinblick auf deren Einfluss auf das Überleben betrachtet.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Primärtumorcharakteristika</u></b>			
<b>pT Primärtumor</b>			0,8498
pT1/ T2	31 (36,5 %)	23,5 [15,1 – 31,9]	
pT3/ T4 unklar	35 (41,2 %) 19 (22,4 %)	20,4 [11,4 – 29,5]	
<b>pN Primärtumor</b>			0,2705
pN0	33 (38,8 %)	27,0 [15,5 – 38,4]	
pN1 + unklar	31 (36,5 %) 21 (24,7 %)	15,0 [0,7 – 29,3]	
<b>pM Primärtumor</b>			0,9510
pM0 pM1	20 (23,5 %) 65 (76,5 %)	21,9 [0,5 – 43,4] 20,5 [13,7 – 27,2]	
<b>Radikalität bei Primärtumor-OP</b>			0,1201
kurativ (R0) palliativ (R1/R2)	71 14	22,6 [17,0 – 28,2] 12,3 [6,4 – 18,2]	
<b>Adjuvante Therapie nach Primärtumor OP</b>			0,9259
keine adj. Therapie adjuvante Therapie	51 (60 %) 34 (40 %)	20,4 [11,9 – 29,0] 21,9 [10,1 – 33,8]	

Tabelle 29: Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben

### 3.2.1.6 Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorart

Wie bereits erwähnt, konnte sich die Leberresektion zur Therapie nichtkolorektaler Lebermetastasen im Gegensatz zur Behandlung kolorektaler Lebermetastasen bisher noch nicht weitläufig etablieren. Dies liegt nicht zuletzt an der Inhomogenität dieser Gruppe, was zwangsläufig die Interpretation einzelner Studien erschwert.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b>Histologie des Primärtumors</b>			n.s.
Mamma-Ca	9 (10,6 %)	42,0 [7,5 – 76,6]	
Ovarial- Ca	12 (14,1 %)	39,2 [4,5-97,6]	
Nebennieren-Ca	5 (5,9 %)	22,5 [3,5 – 41,5]	
Nierenzellkarzinom	14 (16,5 %)	12,8 [5,5 – 20,1]	
Magen-Ca	10 (11,8 %)	12,0 [5,8 – 18,2]	
Bronchial- Ca	4 (4,7 %)	7,4 [0,8 – 19,4]	
Pankreas- Ca	14 (16,5 %)	6,1 [2,6 – 9,7]]	
Karzinoid	3 (3,5 %)	53,8 [*]	
Malignes Melanom	2 (2,4 %)	7,8 [*]	
Mundboden-Ca	2 (2,4 %)	7,7 [*]	
Endometrium-Ca	2 (2,4 %)	15,6 [*]	
Uterus-Ca	2 (2,4 %)	5,2 [*]	
MN Pankreas	2 (2,4 %)	17,6 [*]	
Zervix-Ca	1 (1,2 %)	16,4 [*]	
Duodenal-Ca	1 (1,2 %)	8,8 [*]	
Prostata-Ca	1 (1,2 %)	26,1 [*]	
Sarkom	1 (1,2 %)	7,2 [*]	

Tabelle 30: Überleben in Abhängigkeit der Primärtumorart \*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden

Auf Grund der geringen Fallzahlen konnten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Primärtumorentitäten festgelegt werden. Nichtsdestotrotz zeichnete sich auch hier ab, dass bestimmte Tumorarten, wie zum Beispiel das Ovarialkarzinom im untersuchten Kollektiv nach Lebermetastasenresektion ein beachtliches Überleben aufweisen. Hingegen wiesen das Nierenzellkarzinom oder das Bronchial-Karzinom bei vorliegender Leberfilialisierung weniger günstige Überlebenszeiten auf.

Im Rahmen der Studie aus der Chirurgischen Klinik in Großhadern ließ sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Tumorentitäten wie folgt ermitteln. Hierbei ist jeweils die 1-, 3- und die 5-Jahresüberlebensrate ebenso wie der Median mit dem entsprechenden Konfidenzintervall angegeben.

Primärtumor	Anzahl	1J-ÜL %	3J-ÜL %	5J-ÜL %	Median KI
Pankreas-Ca	14	38,5	15,4	15,4	6,1 [2,6-9,7]
Nierenzell-Ca	14	64,3	28,6	0	12,6 [5,5-20,1]
Ovarial-Ca	12	91%	72,7%	45,5	39,2 [4,5-97,6]
Magen-Ca	10	50	10	10	12,0 [5,8-18,2]
Mamma-Ca	9	88,9	55,5	27,8	42 [7,5-76,6]
Nebennieren-Ca	5	80	20	20	22,5 [3,5-41,5]
Bronchial-Ca	4	50	0	0	7,4 [0-19,4]
Carcinoid	3	100	100	50	53,8
MN Pankreas	2	100	50	50	17,6
Endometrium Ca	2	100	0	0	15,6
Melanom	2	50	0	0	7,8 [7,8-7,8]
Mundboden-Ca	2	50	50	50	7,7
Uterus-Ca	2	0	0	0	5,2
Sarkom	1	0	0	0	7,4 [7,4-7,4]
Duodenal-Ca	1	0	0	0	8,8 [8,8-8,8]
Cervix-Ca	1	100	0	0	16,4
Prostata-Ca	1	100	0	0	26,1
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	66,3	32	21,5	21,9 [15,0-28,9]

Tabelle 31: 1-, 3- und 5 Jahresüberleben der einzelnen Tumorentitäten im Gesamtkollektiv

### 3.2.2 Zusammenfassung

Die unten aufgeführte Tabelle verschafft einen Überblick über die Einflüsse, bzw. die signifikanten Unterschiede der jeweils erhobenen Parameter auf das Überleben der Patienten. Wie bereits weiter oben erwähnt wurden die in der Statistik erhobenen Werte  $p < 0,05$  als signifikant gewertet.

Parameter	p
Alter der Patienten > 59,8 Jahre	0,9030
Geschlecht der Patienten, männlich vs. weiblich	0,3896
ASA 3/4 vs. 1/2	0,1158
Zirrhose	0,9498
Grading des Primärtumors G 3/4 vs. G 1/2	0,3107
Histologie des Primärtumors	n.s.
pT3/ T4 vs. pT1/ T2	0,8498
pN1 vs. pN0	0,2705
pM1 vs. pM0	0,9510
Radikalität der Primärtumor-OP	0,1201
Adjuvante Therapie nach Primärtumor- OP	0,9259
OP- Verfahren	n.s.
Atypische vs. Anatomische Resektion	0,8540
Lymphknotendissektion	0,2873
Operative Revisionen	0,6399
Perioperative Komplikationen	0,7538
Adjuvante Therapie	0,5266
TFI < 12 Monate vs. $\geq$ 12 Monate	<b>0,0161</b>
TFI < 13,8 Monate vs. $\geq$ 13,8 Monate	<b>0,0162</b>
TFI < 24 Monate vs. $\geq$ 24 Monate	<b>0,0354</b>
Metastasendurchmesser $\geq$ 3 cm vs. < 3cm	0,6999
Metastasenanzahl $\geq$ 3 vs. 1 oder 2	0,5671
Bilaterales vs. unilaterales Auftreten	0,6724
Synchrones vs. metachrones Auftreten	<b>0,0398</b>
Radikalität der Resektion (R1/R2 vs. R0 )	<b>0,0212</b>
CEA $\geq$ 3 mg/ dl vs. < 3 mg/ dl	<b>0,035 *</b>
CA 19-9 $\geq$ 35 U/l vs < 35 U/l	0,0524
AFP $\geq$ 15 mg/ dl vs. < 15 mg/ dl	0,8780

Tabelle 32: Signifikanz der erhobenen Parameter. \*: nicht bei allen Patienten bestimmt, daher nur eingeschränkt verwertbar

### 3.3 Ergebnisse bei den Patienten nach kurativer (R0) Resektion

Wie bereits erwähnt, konnte in 57 Fällen eine kurative, also R0-Resektion erzielt werden. Die Überlebensanalyse der kurativ resezierten Patienten soll nun separat beleuchtet werden.

In 33 Fällen (57,9%) handelte es sich hierbei um weibliche, in 24 Fällen (42,1) um männliche Patienten. Das mediane Alter betrug bei den weiblichen Patienten 60,9 Jahre, bei den männlichen 62,5 Jahre, was einen Gruppen-gesamtwert von 61,1 Jahren ergibt.

Geschlecht	Häufigkeit	
	n	%
Weiblich	33	57,9
männlich	24	42,1
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 33: Geschlechterverhältnis der R0-resezierten Patienten

Bei drei der R0-resezierten Patienten (5,3%) folgte auf die erste Leberresektion eine operative Revision.

Die unterschiedlichen Tumorentitäten innerhalb der heterogenen Gruppe der nicht-kolorektalen Primärtumoren wurden in der hier für das R0-resezierte Kollektiv aufgeführten Tabelle noch einmal unterteilt.

Primärtumors	Häufigkeit	
	n	%
Ovarial-Ca	10	17,5
Nierenzellkarzinom	9	15,8
Mamma-Ca	8	14,0
Pankreas-Ca	8	14,0
Magen-Ca	6	10,5
Nebennieren-Ca	4	7,0
Mundboden-Ca	2	3,5
Bronchial-Ca	2	3,5
Melanom	2	3,5
Endometrium-Ca	2	3,5
MN Pankreas	1	1,8
Duodenal-Ca	1	1,8
Uterus-Ca	1	1,8
Prostata-Ca	1	1,8
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 34: Unterteilung nach Primärtumoren im R0-resezierten Kollektiv

Nachweislich unterzogen sich 25 Patienten (43,9%) nach der Primärtumor-Operation einer adjuvanten Therapie. Die unten aufgeführte Tabelle ermöglicht einen Überblick über die hierbei angewandten Therapien.

Adjuvante Therapie	Häufigkeit	
	n	%
Chemotherapie systemisch	10	17,5
Radiatio	7	12,3
Radiochemotherapie	5	8,8
Immuntherapie	1	1,8
Sonstige	2	3,5
Keine adjuvante Therapie	32	56,1
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 35: Adjuvante Therapien des R0-Kollektivs nach Primärtumor OP

Adjuvante Therapie	Häufigkeit	
	n	%
Adjuvante Therapie	25	43,9
keine adjuvante Therapie	32	56,1
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 36: Adjuvante vs. Keine adjuvante Therapien des R0-Kollektivs nach Primärtumor OP

### 3.3.1 Metastasencharakteristika

Bei 19 Patienten (33,3%) erfolgte eine synchrone Metastasierung. Eine metachrone Metastasierung bestand im Vergleich in 37 Fällen (64,9%). In einem Fall (1,8%) war aufgrund unzureichender Dokumentation der Zeitpunkt der Metastasierung nicht zu eruieren.

Adjuvante Therapie	Häufigkeit	
	n	%
Synchrone Metastasierung	19	33,3
Metachrone Metastasierung	37	64,9
unklar	1	1,8
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 37: Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP im R0-Kollektiv

52 Patienten (91,2 %) präsentierten unilaterales, vier Patienten (7,0 %) bilaterales Metastasenwachstum. In einem Fall (1,8 %) ist aus den Akten retrospektiv keine Aussage möglich.

Metastasierung	Häufigkeit		Median	Konfidenzintervall	p
	n	%			
Unilaterale Metastasierung	52	91,2	24,8	19,6 – 29,9	
Bilaterale Metastasierung	4	7,0	78,6*	38,5 – 118,6*	
unklar	1	1,8			
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>			<b>0,1043</b>

Tabelle 38: Unilaterale versus bilaterale Metastasierung im R0- Kollektiv.  
 \*: Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen.

### 3.3.2 Operation

Bei dem Kollektiv der 57 R0-resezierten Patienten betrug die mittlere Operationsdauer 211 Minuten, der mittlere Klinikaufenthalt dauerte 18,8 Tage und der mittlere postoperative Klinikaufenthalt 12,1 Tage. Im Vergleich betrug die mittlere Operationsdauer im Gesamtkollektiv 199 Minuten der mittlere Klinikaufenthalt dauerte 19,7 Tage und der mittlere postoperative Klinikaufenthalt 13,2 Tage.

	<b>Median</b>	<b>Standardfehler des Mittelwerts</b>
OP-Zeit (min)	185	14
Aufenthaltsdauer gesamt (d)	16,0	1,5
Aufenthaltsdauer postoperativ (d)	11,0	0,8

Tabelle 39: OP-Zeit und Aufenthaltsdauer des R0-resezierten Kollektivs

### 3.3.3 Komplikationen im R0-Kollektiv

Im Kollektiv der R0-resezierten Patienten verlief der operative Eingriff in 52 Fällen (91,2%) ohne Komplikationen. Die bei lediglich fünf Patienten (8,8%) aufgetretenen Komplikationen sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Komplikationen	Häufigkeit	
	n	%
Perioperative Blutung	1	1,8
Abszess	2	3,5
Pleuraerguss	1	1,8
Pneumonie	1	1,2
Kardiales Versagen	1	1,8
Keine Komplikationen	52	91,2
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 40: Komplikationen des R0-resezierten Kollektivs

Im R0- Kollektiv kam es bei 52 Patienten (91,2 %) weder intra- noch postoperativ zu Auffälligkeiten. In 5 Fällen kam es zu den weiter oben bereits abgehandelten Komplikationen. Außerdem wurde für die perioperative (30-Tages-) Letalität ein Wert von 1,8% (n=1) ermittelt.

	Häufigkeit	
	n	%
30 Tage überlebt	56	98,2
Innerhalb 30 Tage perioperativ verstorben	1	1,8
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Tabelle 41: Perioperative (30-Tages)-Letalität des R0-Kollektivs

### 3.3.4 Das tumorfreie Intervall im R0- Kollektiv

Das mediane tumorfreie Intervall, also der Zeitraum zwischen Datum der Primärtumoroperation und dem erstmaligen Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase betrug im R0- Kollektiv 15,5 Monate.

	<b>Median</b>	<b>Konfidenzintervall</b>
Tumorfreies Intervall	15,5	[0,0 – 137,7]
Monate nach Metastasenresektion	24,8	[1,4 – 104,5]

Tabelle 42: TFI und Überlebenszeit des R0-resezierten Kollektivs

### 3.4 Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv

Zur Beurteilung patientenspezifischer Charakteristika auf das Überleben wurden auch im R0- Kollektiv die Parameter Patientenalter- und Geschlecht, das Vorliegen einer möglichen Leberzirrhose und die präoperative Einteilung in die ASA Gruppen I bis IV betrachtet. Anders als im Gesamtkollektiv konnte hier für die Patienten der Gruppe ASA I/ II ein deutlich signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden ( $p=0,0133$ ).

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Patientencharakteristika</u></b>			
<b>Alter der Patienten</b>			
< 59,8 Jahre	26 (45,6 %)	22,6 [18,8 – 26,4]	0,9742
≥ 59,8 Jahre	31 (54,4 %)	27,0 [14,0 – 39,9]	
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	24 (42,1 %)	22,6 [9,8 – 35,4]	0,7823
Weiblich	33 (57,9 %)	25,0 [16,8 – 33,2]	
<b>Leberzirrhose</b>			
Keine Zirrhose	27 (47,4 %)	24,8 [7,5 – 42,0]	0,6815
Zirrhose	30 (52,6 %)	26,1 [19,2 – 32,9]	
<b>ASA</b>			
1 oder 2	48 (84,2 %)	27,9 [21,1 – 34,6]	<b>0,0133</b>
3 oder 4	9 (15,8 %)	4,5 [0,0 – 10,0]	

Tabelle 43: Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv

### 3.4.1 Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv

Bei der Betrachtung der Tumorcharakteristika und deren Einfluss auf das Überleben wurden im R0- Kollektiv der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern ein Augenmerk auf das tumorfreie Intervall, aber auch auf Parameter wie zum Beispiel Metastasenanzahl und -größe gerichtet. Allerdings hatte keiner der unten genannten Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Im Kollektiv der R0-resezierten Patienten betrug das mediane tumorfreie Intervall 15,5 Monate (KI 0,0-137,7). Das mediane Überleben nach Metastasenresektion in diesem Kollektiv betrug 25,0 Monate (KI 18,7-31,3).

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Tumorcharakteristika</u></b>			
<b>Tumorfrees Intervall</b>			
< 12 Monate	23 (40,4%)	15,6 [ 0,5 – 30,8]	0,2818
≥ 12 Monat	41 (59,6%)	30,9 [21,8 – 40,0]	
<b>Tumorfrees Intervall</b>			
< 24 Monat	35 (61,4 %)	22,0 [ 11,4 – 32,5]	0,4123
≥ 24 Monate	22 (38,6 %)	33,6 [26,0 – 41,1]	
<b>Metastasenanzahl</b>			
1 oder 2	44 (77,2 %)	27,0 [19,2 – 34,7]	0,6701
≥ 3	13 (22,8 %)	22,5 [21,5 – 23,5]	
<b>Metastasengröße (Max. Ø)</b>			
< 3 cm	26 (45,6 %)	22,5 [19,1 – 26,0]	0,3421
≥ 3 cm	31 (54,4 %)	30,9 [17,7 – 44,1]	
<b>Lokalisation der Metastasen</b>			
unilateral	52 (91,2 %)	24,8 [19,6 – 29,9]	0,1043
bilateral	4 ( 7,0 %)	78,6 [38,5 -118,6]*	
unklar	1 ( 1,8 %)		
<b>Auftreten der Metastasen</b>			
synchron	19 (33,3 %)	15,6 [1,9 – 29,4]	0,1747
metachron	37 (64,9 %)	30,9 [22,1 – 39,7]	
unklar	1 (1,8 %)		
<b>Differenzierungsgrad</b>			
G1/ G2	24 (42,1 %)	37,2 [1,2 – 73,2]	0,3677
G3/ G4 G3/G4	21 (36,8 %)	25,0 [18,7 – 31,3]	
unklar	12 (21,1 %)		
<b>Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion</b>			
keine adj. Therapie	18 (31,6 %)	30,9 [ 3,7 – 58,1]	0,2159
postop. Chemotherapie	10 (17,5 %)	24,8 [20,0 – 29,5]	
unklar	29 (50,8 %)		
<b>Zusatztherapie nach Metastasenresektion</b>			
keine Zusatztherapie	56 (98,2 %)	25,0 [19,7 – 30,3]	0,2884
Zusatztherapie	1 (1,8 %)	0,0 [0,0 – 0,0]	

Tabelle 44: Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv.  
 \*: Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen

### 3.4.2 Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben im R0-Kollektiv

Im Rahmen der Auswertung des R0- Kollektivs lagen lediglich in 49 Fällen CEA- Werte, in 35 Fällen CA 19-9- und in 35 Fällen AFP- Werte vor. Somit ist bezüglich des Einflusses auf das Überleben retrospektiv keine klare Aussage zu erzielen. Dies bedeutet, dass obwohl bei der Berechnung für AFP ein signifikanter Wert ermittelt werden konnte, dies nur eingeschränkt verwertbar ist.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b><u>Tumormarker</u></b>			
<b>CEA</b>			
im Normbereich	40 (70,2 %)	27,9 [14,6 – 41,1]	0,1501
≥ 3 mg/dl	9 (15,8 %)	22,0 [0,0 – 60,3]	
unklar	8 (14,0 %)		
<b>CA 19-9</b>			
im Normbereich	25 (43,9 %)	30,9 [ 9,4 – 52,4]	<b>0,0161</b>
≥ 35 U/ l	10 (17,5 %)	8,8 [1,8 – 15,9]	
unklar	22 (38,6%)		
<b>AFP</b>			
im Normbereich	32 (56,1 %)	27,9 [17,8 – 38,0]	0,8901
≥ 15 mg/ dl	3 (5,3 %)	23,5 [21,0 – 26,0]	
unklar	22 (38,6 %)		

Tabelle 45: Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben im R0- Kollektiv.

### 3.4.3 Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben im R0- Kollektiv

Ebenso wie im Gesamtkollektiv wurden auch im R0- Kollektiv operationsspezifische Parameter untersucht. Allerdings hatten weder diese, noch eine mögliche Lymphknotendissektion, perioperative Komplikationen oder eine eventuell durchgeführte OP- Revision einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
<b><u>Operationsspezifika</u></b>			
<b>OP Verfahren</b>			
Atypische Resektion	30 (52,6 %)	24,8 [14,5 – 35,0]	n.s.*
Bisegmentektomie	8 (14,0 %)	27,0 [18,2 – 35,7]	
Segmentresektion	8 (14,0 %)	22,6 [20,9 – 24,3]	
Hemihepatektomie re.	6 (10,5 %)	3,0 [ 0,0 – 42,9]	
Lobektomie li. (wird zu Bisegmentektomie gezählt)	4 (7,0 %)	15,0 [ 1,6 – 28,4]	
Erweiterte Hemihep. li.	1 (1,8 %)	0,0 **	
<b>Lymphknotendissektion</b>			
Keine Lymphknotendissektion	43 (75,4 %)	27,0 [19,5 – 34,4]	0,8635
Lymphknotendissektion	14 (24,6 %)	22,6 [20,0 – 25,3]	
<b>perioperative Komplikationen</b>			
Keine Komplikationen	52 (91,2 %)	26,1 [20,0 – 32,2]	0,6093
Komplikationen	5 ( 8,7 %)	22,6 [3,4 – 41,8]	
<b>OP-Revision durchgeführt</b>			
Keine Revision	54 (94,7 %)	26,1 [19,9 – 32,2]	0,8728
Revision	3 (5,3 %)	22,5 [8,4 – 36,7]	

Tabelle 46: Tabelle: Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben im R0- Kollektiv  
 \*: kein signifikanter Unterschied in den paarweisen Vergleichen  
 \*\*: periop. verstorben

### 3.4.4 Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv

Bezüglich des Primärtumors wurden das TNM- Stadium und der Aspekt einer Durchführung einer adjuvanten Therapie in Hinblick auf deren Einfluss auf das Überleben betrachtet.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	P
<b><u>Primärtumorcharakteristika</u></b>			
<b>pT Primärtumor</b>			
pT1/ T2	22 (38,6 %)	30,9 [19,8 – 42,0]	0,4815
pT3/ T4	22 (38,6 %)	22,0 [16,7 – 27,2]	
unklar	13 (22,8 %)		
<b>pN Primärtumor</b>			
pN0	24 (42,1 %)	30,9 [13,6 – 48,2]	0,4222
pN1 +	19 (33,3 %)	22,6 [18,1 – 27,1]	
unklar	14 (24,6 %)		
<b>pM Primärtumor</b>			
pM0	15 (26,3 %)	29,6 [14,9 – 44,3]	0,9182
pM1	42 (73,7 %)	24,8 [19,3 – 30,2]	
<b>Adjuvante Therapie nach Primärtumor OP</b>			
keine adj. Therapie	32 (56,1 %)	23,5 [13,9 – 33,1]	0,5469
adjuvante Therapie	25 (43,9 %)	26,1 [21,2 – 31,0]	

Tabelle 47: Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv

### 3.4.5 Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorart im R0- Kollektiv

Wie auch im Gesamtkollektiv konnten auf Grund der geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Primärtumorentitäten festgelegt werden. Nichtsdestotrotz zeichnete sich ab, dass bestimmte Tumorarten, wie zum Beispiel das Mamma Ca oder das Ovarialkarzinom im untersuchten Kollektiv ein beachtliches Überleben aufweisen.

Untersuchte Prädiktoren	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL [Konfidenzintervall]	p
<b>Histologie des Primärtumors*</b>			n.s.
Ovarial- Ca	10 (17,5 %)	39,2 [33,4 - 45,1]	
Nierenzellkarzinom	9 (15,8 %)	16,3 [4,7 – 27,9]	
Mamma-Ca	8 (14,0 %)	42,0 [19,7 – 64,4]	
Pankreas- Ca	8 (14,0 %)	3,0 [0,0 – 33,6]	
Magen-Ca	6 (10,5 %)	22,0 [12,8 – 31,1]	
Nebennieren-Ca	4 (7,0 %)	22,5 [6,9 – 38,1]	
Bronchial- Ca	2 (3,5 %)	0,1 [*]	
Malignes Melanom	2 (3,5 %)	7,8 [*]	
Mundboden-Ca	2 (3,5 %)	7,7 [*]	
Endometrium-Ca	2 (3,5 %)	15,6 [*]	
Uterus-Ca	1 (1,8 %)	5,2 [*]	
MN Pankreas	1 (1,8 %)	102,2 [*]	
Duodenal-Ca	1 (1,8 %)	8,8 [*]	
Prostata-Ca	1 (1,8 %)	26,1 [*]	

Tabelle 48: Überleben in Abhängigkeit der Primärtumorart im R0- Kollektiv, \*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden

Die unten aufgeführte Tabelle 49 liefert einen Überblick über die 1-, 3- und die 5-Jahresüberlebensrate (5 J-ÜL (%)) für die unterschiedlichen Tumorentitäten im R0- Kollektiv.

<b>Primärtumor</b>	<b>Anzahl</b>	<b>1J-ÜL %</b>	<b>3J-ÜL %</b>	<b>5J-ÜL %</b>	<b>Median KI</b>
Ovarial-Ca	10	88,9	66,7	44,4	39,2 [33,4-45,1]
Hypernephrom	9	66,7	33,3	0	16,3 [4,7-27,9]
Mamma-Ca	8	87,5	62,5	31,3	42 [19,7-64,4]
Pankreas-Ca	8	50	25	25	3,0 [0,0-33,6]
Magen-Ca	6	83,3	16,7	16,7	22,0 [12,8-31,1]
Nebennieren-Ca	4	75	25	25	22,5 [6,9-38,1]
Bronchial-Ca	2	50	0	0	0,1*
Melanom	2	50	0	0	7,8*
Endometrium Ca	2	100	0	0	15,6*
Mundboden-Ca	2	50	50	50	7,7*
Uterus-Ca	2	0	0	0	5,2*
Duodenal-Ca	1	0	0	0	8,8*
Prostata-Ca	1	100	0	0	26,1*
<b>Gesamt</b>	<b>57</b>	<b>73,3</b>	<b>36,7</b>	<b>26,1</b>	<b>25,0 [18,7—31,3]</b>

Tabelle 49: 1-, 3- und 5 J- ÜL der einzelnen Tumorentitäten im R0- Kollektiv.  
 \*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden

Neben den bereits im Gesamtkollektiv dargestellten Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten nahmen, zeigten sich im R0- Kollektiv signifikant bessere Überlebensergebnisse für Patienten, deren präoperativer Ca 19-9 Serumspiegel im Normbereich lag. ( $p=0,0161$ ).

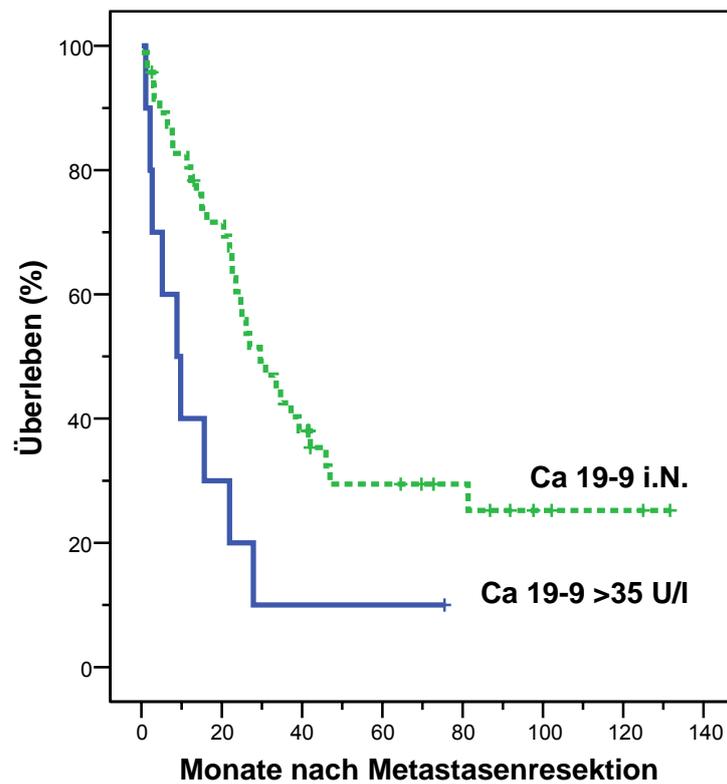


Abbildung 9: Überleben im Zusammenhang mit dem präoperativen Ca 19-9 Serumspiegel im R0-resezierten Kollektiv

Außerdem wurde ebenfalls ein signifikanter Einfluss der ASA-Klassifikation festgestellt. Patienten, die der Gruppe ASA 1 oder ASA 2 zugeteilt waren, hatten signifikant bessere Überlebensergebnisse als die den Gruppen ASA 3 oder ASA 4 zugeteilten Patienten ( $p=0,0133$ ).

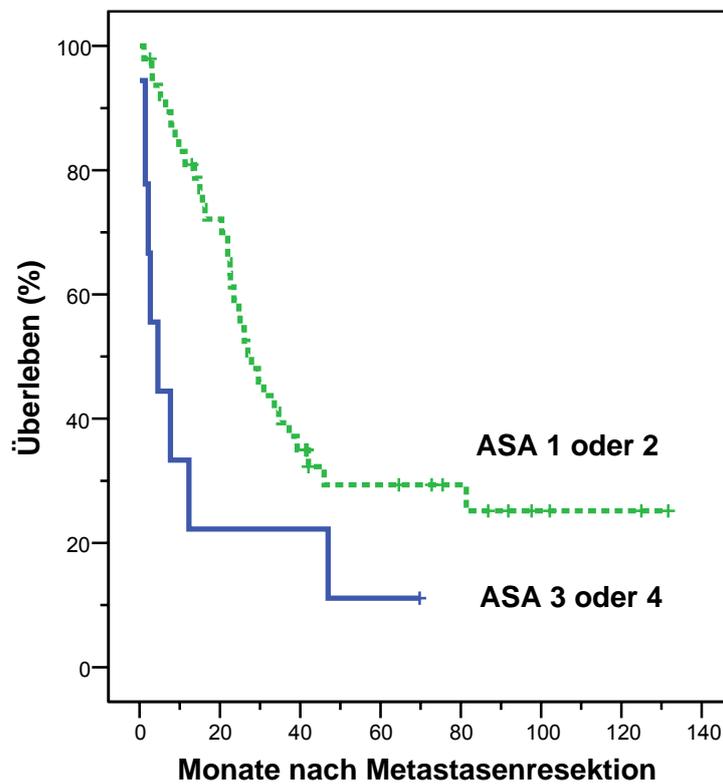


Abbildung 10: Überleben im Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zur Gruppe ASA 1/ 2 oder ASA 3/ 4 im R0-resezierten Kollektiv

### 3.5 Zusammenfassung für das R0- Kollektiv

Die unten aufgeführte Tabelle verschafft einen Überblick über die Einflüsse, bzw. die signifikanten Unterschiede der jeweils erhobenen Parameter auf das Überleben der Patienten. Wie bereits weiter oben erwähnt, wurden die in der Statistik erhobenen Werte  $p < 0,05$  als signifikant gewertet.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>p</b>
Alter der Patienten $\geq 59,8$ Jahre	0,9742
Geschlecht der Patienten, männlich vs. weiblich	0,7823
<b>ASA 3/4 vs. 1/2</b>	<b>0,0133</b>
Zirrhose	0,6815
Grading Primärtumor G3/G4 vs. G1/G2	0,3677
Histologie des Primärtumors	n.s.
pT3/ T4 vs. pT1/ T2	0,4815
pN1 vs. pN0	0,4222
pM1 vs. pM0	0,9182
Adjuvante Therapie nach Primärtumor- OP	0,5469
OP- Verfahren	n.s.
Lymphknotendisektion	0,8635
Operative Revision	0,8728
Perioperative Komplikation	0,6093
Adjuvante Therapie	0,2159
TFI < 12 Monate vs. $\geq 12$ Monate	0,2818
TFI < 24 Monate vs. $\geq 24$ Monate	0,4123
Metastasendurchmesser $\geq 3$ cm vs. < 3 cm	0,3421
Metastasenanzahl $\geq 3$ vs. 1 oder 2	0,6701
Bilaterales vs. unilaterales Auftreten	0,1043
Synchrones vs. metachrones Auftreten	0,1747
CEA $\geq 3$ mg/ dl vs. < 3 mg/ dl	0,1501 *
<b>CA 19-9 <math>\geq 35</math> U/l vs &lt; 35 U/l</b>	<b>0,0161*</b>
AFP $\geq 15$ mg/ dl vs. < 15 mg/ dl	0,8901*

Tabelle 50: Signifikanz der erhobenen Parameter im R0- Kollektiv.  
 \*: nicht bei allen Patienten bestimmt, daher nur eingeschränkt verwertbar

### 3.6 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben im gesamten Patientenkollektiv

Im nächsten Schritt wurde untersucht, welche der Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben in der univariaten Analyse hatten, auch als unabhängige Prediktoren in der multivariaten Analyse resultierten.

In einer logistischen Regression wurden die Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse für das Gesamtkollektiv ein Signifikanzniveau  $p < 0,10$  aufwiesen, das waren die Radikalität der Metastasenresektion, das tumorfreie Intervall unter 24 Monate, und das synchrone Auftreten von Metastasen, sowie das Alter und das Geschlecht der Patienten. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt folgende Tabelle:

Prognosefaktoren	relatives Risiko (KI)	p
Palliative (R1/R2) vs. kurative Metastasenresektion (R0)	1,8 [1,1-3,0]	0,023

Tabelle 51: Prognosefaktor Palliative Metastasenresektion

Als einziger unabhängiger Prediktor kristallisierte sich die Radikalität der Operation heraus. Patienten die palliativ reseziert wurden, hatten ein 1,8fach höheres Risiko gegenüber des R0- resezierten Kollektivs ( $p=0,023$ ).

### 3.7 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben bei Patienten nach R0-Resektion

Auch für die R0-Resezierten wurden alle Faktoren mit einem  $p < 0,10$  in der univariaten Analyse betrachtet. Hier wurden also die ASA-Klassifikation, das Ca 19-9 und zusätzlich das Patientenalter und das Geschlecht in einem logistischen Modell für die multivariate Analyse berücksichtigt.

Prognosefaktoren	relatives Risiko (KI)	p
Ca 19-9 > 35 U/ml	2,7 [1,2-6,2]	0,021

Tabelle 52: Prognosefaktor Ca 19-9

Diese Analyse ist insofern problematisch, als dass bei 22 von 57 Patienten das Ca 19-9 nicht bestimmt worden war und diese Patienten automatisch aus der multivariaten Analyse (wegen fehlender Werte in einem der untersuchten Parameter) ausgeschlossen werden. Dadurch würden nur 16 Fälle in die endgültige multivariate Analyse eingehen. Deshalb führten wir ein logistisches Regressionsmodell auch ohne Berücksichtigung von CA 19-9 (nur mit Alter, Geschlecht und ASA-Klassifikation) durch. Hier resultierte als einziger unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nach Lebermetastasenresektion die fortgeschrittene ASA-Klassifikation mit einem relativen Risiko von 2,7 [KI 1,2-6,2].

Prognosefaktoren	relatives Risiko (KI)	p
ASA III/IV	2,7 [1,2-6,2]	0,021

Tabelle 53: Prognosefaktor ASA

## **4. Diskussion**

### **4.1 Die Resektion nicht- kolorektaler Lebermetastasen im Vergleich zur Resektion kolorektaler Lebermetastasen in der Literatur**

Die Leberresektion als Behandlungsmaßnahme kolorektaler Metastasen ist heute weitverbreitet und etabliert [Schlag 1999]. Während die 5-Jahres-Überlebenszeit nicht therapierter, aber potenziell kurativ resektabler Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bei weniger als 3% liegt und somit unbehandelte Patienten mit einem medianen Überleben von 2- 8 Monaten rechnen müssen [Weitz 2005, Kavolius 1996], führt die chirurgische Behandlung in selektierten Fällen zu einer signifikanten Überlebensverlängerung [Scheele 2001]. In der Literatur finden sich Angaben zur 5-Jahres-Überlebenszeit von 25% bis sogar 51% in einzelnen Studien [Adson 1987, Fong 1999, Nakamura 1997, Nordlinger 1987].

Ausgehend von diesen Ergebnissen und den in den letzten Jahren immer weiter verbesserten perioperativen Bedingungen, wurde in einzelnen Zentren die Indikation zur Leberresektion auf Lebermetastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren erweitert.

Die Gesamtkomplikationsrate im eigenen Patientengut betrug 10,6 %, was auch den Angaben der Studien anderer Zentren entspricht. In jedem Falle sollte die Resektion so parenchymsparend wie möglich durchgeführt werden unter der Voraussetzung, dass tumorfreie Resektionsränder erzielt werden können. Die Art der Resektion im Sinne einer atypischen oder an anatomischen Grenzen orientierten Resektion, oder die Ausdehnung sind sekundär.

Die deutlich niedrigere Inzidenz isolierter Lebermetastasen nicht-rektalen Ursprungs im Vergleich zu Lebermetastasen kolorektaler Tumore [Pickren 1982], ist wohl einer der Gründe dafür, dass der Leberresektion nicht-kolorektaler Metastasen im Vergleich zur Resektion kolorektaler Metastasen

bisher weniger Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Problematisch erweist sich auch die Tatsache, dass es sich hierbei um ein heterogenes Patientengut handelt, was den Vergleich der publizierten Ergebnisse erschwert. Auch die Tatsache, dass das Auftreten nicht- kolorektaler Lebermetastasen als generalisierte Tumorerkrankung interpretiert wird [Zacherl M 2001], ist ein Grund dafür, dass in der Weltliteratur nur wenige Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht wurden. Obwohl die Lebenserwartung der unbehandelten Patienten nicht- kolorektaler Lebermetastasen selten 7 Monate überschreitet [Wolf 1991], hat sich diese Methode noch nicht weitläufig etabliert. Einige Autoren raten von der Leberresektion nicht-kolorektaler Metastasen ab [Foster 1978, Sesto 1987].

Da die Leberresektion aber heutzutage immer sicherer wird und die Letalität in Zentren deutlich unter 10 % liegt [Schlag 1999] , gilt zu ermitteln, ob die Resektion nicht-kolorektaler Lebermetastasen sinnvoll ist.

#### **4.2 Begutachtung des inhomogenen Parameters der Primärtumorentitäten**

Im eigenen Patientengut wurden am häufigsten Lebermetastasen eines vorhergehenden Pankreaskarzinoms (16,5 %) ebenso wie eines Hypernephroms (16,5%) operiert. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben über Serien anderer Institute. So machten in anderen Studien Pankreaskarzinome zwischen 2,1% und 12,5% der Primärtumoren aus, Hypernephrome einen Prozentsatz zwischen 2,9% bis 11,1% [Benevento 2000, Berney 1998, Elias 1998, Harrison 1997, Lindell 1998, Weitz 2005, Zacherl M 2001]. Ebenfalls häufig war die hepatische Metastasierung beim Ovarialkarzinom. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur (Anteil der Ovarialkarzinome zwischen 2,9% und 8,5 % [Berney 1998, Weitz 2005]), machten die Patienten im untersuchten Zeitraum mit 14,1 % (n=12) einen relativ großen Anteil aus. Der dritthäufigste Primärtumor in der vorgelegten Studie war das Magenkarzinom mit einem Anteil von 10 Patienten aus 85 (11,8 %). Hierbei

bewegen sich die Angaben in der Literatur zwischen 2,1 % und 27,7 %. Fast ebenso häufig, nämlich in 9 Fällen (10,6 %) fand eine Leberresektion aufgrund eines hepatisch metastasierten Mammakarzinoms statt. In der Literatur nehmen die Mammakarzinome einen Anteil von 3,2 % bis 24 % ein.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>n</b>	<b>Pankreas-Karzinom %</b>	<b>Nieren-Malignom %</b>	<b>Ovarial-Karzinom %</b>	<b>Magen-Karzinom %</b>	<b>Mamma-Karzinom %</b>
Harrison	1997	96	2,1%	5,2%	7,3%	5,2%	7,3%
Lindell	1998	32	12,5%	3,2%	3,2%	9,4%	3,2%
Berney	1998	34	5,9%	2,9%	2,9%	5,9%	8,8%
Elias	1998	147	*	3%	*	7,5%	24%
Benevento	2000	18	5,6%	5,6%	*	27,7%	22,2%
Zacherl	2001	72	9,7%	11,1%	*	21%	5,5%
Weitz	2005	141	3,5%	7,8%	8,5%	2,1%	21%
Adam	2006	1452	2,8 %	5,9 %	4,5%	4,4 %	31,3 %
Reddy	2007	82	*	4,9 %	13,4 %	1,2 %	24,4 %
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>85</b>	<b>16,5%</b>	<b>16,5%</b>	<b>14,1%</b>	<b>11,8%</b>	<b>10,6%</b>

Tabelle 54: Anteile der jeweiligen Primärtumoren im Gesamtkollektiv im Vergleich mit der Literatur (\*: keine Angaben)

### 4.3 Das tumorfreie Intervall

Das tumorfreie Intervall gewährt Rückschluss auf die Tumorbiologie. So deutet ein längeres tumorfreies Intervall auf eine geringere Aggressivität des Primärtumors hin. Auch im untersuchten Kollektiv war ein längeres tumorfreies Intervall mit einem verbesserten Überleben assoziiert. Die Angaben in der Literatur variieren in Bezug auf die ermittelten tumorfreien Intervalle. Unbestritten kann aber festgestellt werden, dass dieser Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Ähnliche Resultate wurden bereits für Patienten veröffentlicht, die sich einer Lebermetastasenresektion aufgrund kolorektaler Primärtumoren unterzogen haben [Fong 1999]. In der folgenden Tabelle sind einige Beispiele aus der Literatur aufgeführt.

Autor	Jahr	TFI			
		>12 Monate	>18 Monate	>24 Monate	>36 Monate
Harrison	1997	-	-	-	p<0,05
Berney	1998	-	p=0,0001	-	-
Laurent	2001	-	-	p=0,0004	-
Weitz	2005	-	-	p=0,02	-
Reddy	2007	0,24	-	-	-
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>p=0,0161</b>	-	<b>p=0,0354</b>	-

Tabelle 55: Das tumorfreie Intervall als prognoserelevanter Parameter bei nicht-kolorektalen Tumoren (-: Keine Angabe)

#### 4.4 Zeitpunkt der Metastasierung

Bezüglich des Metastasierungszeitpunktes wurde in dieser Studie die synchrone (bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors ist eine Leberfilialisierung feststellbar) von der metachronen (Auftreten der sekundären Neoplasien in der Leber folgt zeitlich versetzt auf die Operation des Primärtumors) Metastasierung unterschieden. Hier konnten signifikant bessere Überlebens-Ergebnisse bei Patienten mit metachroner Metastasierung im Vergleich zu Patienten mit synchroner Metastasierung eruiert werden ( $p=0,0398$ ). In der Literatur wird diesbezüglich auch zum Teil von trendmäßig höheren Überlebensraten bei metachroner Metastasierung berichtet. In keiner der nachfolgenden Arbeiten konnte dieser Parameter jedoch als signifikant eingestuft werden.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Metachrone Metastasen n</b>	<b>Synchrone Metastasen n</b>	<b>p (log rank)</b>
Seifert	1996	18	12	$p=0,7$
Elias	1998	90	57	$p=0,160$
Lang	1999	80	40	$p=0,005$
Adam	2006	1104	349	$p=0,022$
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>49</b>	<b>34</b>	<b><math>p=0,0398</math></b>

Tabelle 56: Prognoserelevanz metachroner vs. synchroner Metastasierung

#### **4.5 Begutachtung der Anzahl der Lebermetastasen als Überlebensparameter**

Während andere Serien, wie zum Beispiel von Seifert et al. ( $p = 0,012$ ) oder Berney et al. ( $p < 0,05$ ) statistisch signifikant bessere Überlebensergebnisse bei Patienten mit solitärem versus multiplern Metastasenbefall zeigten, konnte im eigenen Patientengut kein signifikanter Prognosegewinn bei Patienten mit singulären oder solitären Metastasen registriert werden ( $p = 0,567$ ).

#### 4.6 5-Jahresüberlebensrate nach Resektion nicht-kolorektaler Lebermetastasen

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der 5-Jahresüberlebenszeit nach Lebermetastasenresektion. So variieren die Aussagen diesbezüglich zwischen 21 % und 36 %. Im eigenen Gesamtkollektiv konnte eine 1-Jahresüberlebensrate von 66,6 %, eine 2-Jahresüberlebensrate von 44,2 %, eine 3-Jahresüberlebensrate von 31,9 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 21,5 % nach Resektion ermittelt werden. Nachfolgend ist ein Vergleich mit den in der Literatur ermittelten Ergebnissen aufgeführt.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>1J-ÜL %</b>	<b>2J-ÜL %</b>	<b>3J-ÜL %</b>	<b>5J-ÜL %</b>
Harrison	1997	80	-	45	37
Lindell	1998	75	-	-	36
Berney	1998	61	43	-	27
Elias	1998	-	-	-	36
Benevento	2000	54	42	-	21
Zacherl	2001	52,1	-	25,3	9,9
Weitz	2005	-	-	57	-
Reddy	2007	86	61	37	-
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>66,6</b>	<b>44,2</b>	<b>31,9</b>	<b>21,5</b>

Tabelle 57: 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich (Gesamtkollektiv) (-: Keine Angabe)

#### 4.7 Einfluss der OP-Radikalität auf das Überleben

In nahezu allen Literaturstellen konnten signifikant bessere Überlebenszeiten für diejenigen Patienten ermittelt werden, bei denen eine R0-Resektion durchgeführt worden ist. Dies konnte die vorliegende Studie bestätigen, in der die OP-Radikalität als wichtigster prognostischer Faktor resultierte. Lindell hingegen konnte in seiner Studie die R0-Resektion nicht als signifikanten Überlebensvorteil darstellen. In der Literatur beträgt die R0-Resektionsrate zwischen 41% und 82%, in unserer Studie 67 %. Angesichts der Morbidität des Eingriffs und der Tatsache, dass nicht jeder Patient von einer Leberresektion profitiert, sollten nur solche Patienten einer Leberresektion unterzogen werden, bei denen anhand der präoperativen Bildgebung eine radikale Resektion möglich erscheint.

Autor	Jahr	Gesamtkollektiv n	R0-Resektion	
			n	%
Seifert	1996	30	25	83,3
Lindell	1998	32	13	40,6
Berney	1998	34	19	55,9
Elias	1998	147	111	75,5
Zacherl	2001	72	46	64
Weitz	2005	141	116	82,2
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>85</b>	<b>57</b>	<b>67</b>

Tabelle 58: Anteil der R0-Resektionen am Gesamtkollektiv

Im Vergleich zu den Gesamtkollektiven, konnten nun bei den R0-resezierten Gruppen höhere Überlebenszeiten ermittelt werden.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>1J-ÜL %</b>	<b>3J-ÜL %</b>	<b>5J-ÜL %</b>	<b>Median KI</b>
Seifert	1996	*	*	*	44,6
Berney	1998	72	59	*	53
Weitz	2005	*	*	30	*
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>71,9</b>	<b>35,1</b>	<b>19,3</b>	<b>25,0</b>

Tabelle 59: 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich (R0-Resektion)  
\*: keine Angabe

#### **4.8 Einfluss weiterer perioperativer Parameter auf das Überleben**

Ein weiterer Grund für die Überlebensverbesserung ist die stetige Weiterentwicklung des perioperativen Vorgehens in der Leberchirurgie. Akkurate bildgebende Diagnostik, verbesserte Möglichkeiten im Rahmen der Anästhesie, immer weiter verfeinerte Operationstechniken, die wiederum zu einem verminderten perioperativen Blutverlust führen und die Fortschritte in der Intensivmedizin sind wohl nur einige der Gründe für die Reduktion perioperativer Komplikationen [Lorenz 1997]. Darauf ist unter Anderem zurückzuführen, dass die Indikation zur Leberresektion heute großzügiger gestellt wird.

Die Fortschritte auf dem Gebiet der diagnostischen Radiologie führen zu immer weiteren Verbesserungen auf dem Gebiet der nicht invasiven Beurteilung maligner Raumforderungen in der Leber. Auch wenn befriedigende Ergebnisse mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) erzielt wurden, wird die chirurgische Exploration wie auch die intraoperative Sonografie als Goldstandard betrachtet. [Sahani 2004, Silberhumer 1994] Die wichtigste Indikation für die Anwendung der

intraoperativen Sonografie ist die Suche nach präoperativ nicht erfassbaren Lebermetastasen [Köckerling 1999]. Sie ermöglicht nicht nur eine sichere, schnell durchführbare, akkurate und intraoperativ gut steuerbare Diagnostik [Zacherl J 2004], sondern ist durch ihre weitverbreitete Verfügbarkeit und den niedrigen Kostenpunkt [Machi 2004, Hohmann 2004] zu einem essenziellen Hilfsmittel für den Operateur geworden. Kaum eine andere präoperative Diagnostik konnte ähnliche Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität in der Identifizierung okkulten Läsionen liefern. Durch die immer weiterführende Verfeinerung der Technologie liefert die intraoperative Sonografie Informationen über die genaue Tumorausdehnung [Patel 2004]. So kann der Patient davon profitieren, dass präoperativ nicht erfasste Metastasen erkannt werden und so eine sinnvolle Erweiterung des Eingriffs erfolgen kann. Auf der anderen Seite kann durch den Beleg einer diffusen Lebermetastasierung eine unnötige Resektion vermieden werden [Köckerling 1999].

#### **4.9 Morbidität und Mortalität**

Die Literaturangaben zur perioperativen Morbidität variieren zwischen 7 % und 48 %. Allerdings bleibt zu beachten, dass die unterschiedlichen Autoren keiner einheitlichen Definition bezüglich der Komplikationen folgten. In den meisten Studien, wie auch diese Serie, wird als Grenze für die Erfassung von Komplikationen der dreißigste postoperative Tag festgesetzt. Andere führen nur schwerwiegende Komplikationen auf. Im beschriebenen Kollektiv traten bei 9 Patienten (10,6 %) perioperativ Komplikationen auf, wobei es in keinem Fall zu einem Leberversagen kam. Die perioperative (30-Tages-) Letalität betrug 1,2 % wegen kardialen Versagens. In der Literatur finden sich Angaben bezüglich der perioperativen Letalität zwischen 0 % bis 9 %. Das perioperative Risiko scheint in Hinblick auf eine mögliche Überlebensverlängerung somit durchaus vertretbar.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Morbidität %</b>	<b>Mortalität %</b>
Seifert	1996	7	3
Lindell	1998	25	9
Berney	1998	20	0
Elias	1998	-	2
Benevento	2000	38	0
Zacherl	2001	48	2,7
Laurent	2001	8	0
Karavias	2002	11	0
<b>Großhadern</b>	<b>2005</b>	<b>10,6</b>	<b>1,2</b>

Tabelle 60: Morbidität und Mortalität nach der Resektion nicht- kolorektaler Lebermetastasen (-: Keine Angaben)

#### 4.10 Das tumorfreie Intervall

Neben der Operationsradikalität konnten im eigenen Patientengut, sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die R-0 resezierten auch die metachrone versus der synchronen Metastasierung und das tumorfreie Intervall als signifikant prognoserelevante Parameter erhoben werden.

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass bei genauer Selektion die Leberresektion bei Metastasen auch nicht-kolorektaler Primärtumoren durchaus eine komplikationsarme und sichere Methode ist. Wie bei kolorektalen Primärmalignomen zeigte sich auch in diesem Kollektiv, dass die R0-Resektion den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt.

## 5. Zusammenfassung

Während die chirurgische Therapie kolorektaler Lebermetastasen in ausgesuchten Fällen das Überleben der Patienten signifikant verlängern kann, ist die Leberresektion aufgrund nicht-kolorektaler Metastasen heute noch nicht weitläufig etabliert. Durch immer bessere Kenntnisse über Leberfunktion und -anatomie, stetige Verbesserung von Bildgebungsverfahren und nicht zuletzt durch die Fortschritte chirurgischer und anästhesiologischer Maßnahmen, kam es in den letzten Jahren zu einem Rückgang der perioperativen Mortalität und Morbidität. Da die nicht-kolorektalen Lebermetastasen eine heterogene Gruppe darstellt, herrscht bezüglich ihrer chirurgischen Therapie noch allgemeine Zurückhaltung. Ziel dieser Studie war es, die am Klinikum der Universität München, Großhadern, gesammelten Erfahrungen zu analysieren und prognoserelevante Parameter bei diesem heterogenen Krankengut zu ermitteln.

In einer retrospektiven Studie des Patientenkollektivs der Chirurgischen Klinik Großhadern wurden die Kurz- und Langzeitergebnisse der Leberresektionen nicht-kolorektaler Lebermetastasen im Zeitraum zwischen 21.05.1990 bis 25.04.2002 untersucht. 85 Patienten unterzogen sich einer Leberresektion aufgrund nicht-kolorektaler Metastasen. Patientendaten, Behandlungsmethoden und postoperative Ergebnisse in Bezug auf Komplikationen und Überleben wurden analysiert und prognoserelevante Faktoren untersucht.

Die perioperative Morbidität betrug 10,6%, die Mortalität 1,2 %. Im Gesamtkollektiv konnten 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 66,3 %, 31,9% und 21,5 % ermittelt werden. Bei einem Kollektiv von 57 Patienten (67 %) wurde eine R0-Resektion erzielt. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate lagen entsprechend bei 71,9 %, 35,1 % und 19,3 %.

Von den untersuchten Prognosefaktoren erwiesen sich neben der Radikalität des Eingriffs, auch ein tumorfreies Intervall von über 24 Monaten und die metachrone Metastasierung als günstige Prognosefaktoren für ein verlänger-

tes Überleben. Geschlecht, Alter, Metastasenanzahl und neoadjuvante vor der Leberresektion oder adjuvante Therapie nach der Primärtumoroperation hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die vorgelegte Studie zeigt, dass Patienten in ausgesuchten Fällen von einer Leberresektion aufgrund nicht-kolorektaler Metastasen durchaus profitieren können. Auch wenn sich diese Behandlungsmethode bisher eher auf dem Gebiet kolorektaler Metastasen etabliert hat, so lassen sich doch durchaus beachtliche Ergebnisse in Hinblick auf die Komplikationsrate und das Überleben erzielen. Nach Ausschluss einer extrahepatischen Metastasierung und bei Ausblick auf Resektabilität der Lebermetastasen in der modernen bildgebenden Diagnostik stellt daher die Metastasenresektion eine sinnvolle Therapieoption, insbesondere im Rahmen multimodaler Therapieregimes dar.

## 6. Literaturverzeichnis

Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D et al. Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases. *Ann Surg.* 2006; 244(4):524- 35

Adson MA. Resection of liver metastases - When is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11:511-520

Bakalakov EA, Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr. Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 1999; 177(1):2-6

Bakalakov EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer *World J Surg* 1998; 22(4):399-404; discussion 404-5

Benevento A, Boni I, Frediani I, Ferrari A, Dionigi R. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2000; 74(1):24-9

Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie*, Auflage: 16, Urban und Fischer Verlag, München- Wien- Baltimore , Oktober 2002

Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Brit J Surg* 1998; 85:1423-1427

Bines SD, England G, Deziel DJ, Witt TR, Doolas A, Roseman DL. Synchronous, metachronous, and multiple hepatic resections of liver tumors originating from primary gastric tumors. *Surg.* 1993; 114(4):799-805; discussion 804-5

Buell JF, Rosen S, Yoshida A, Labow D, Limsrichamrern S, Cronin DC, Bruce DS, Wen M, Michelassi F, Millis JM, Posner MC. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. *Surg.* 2000; 128(4):686-93

- Couinaud C. Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: techniques. *J Chir (Paris)* 1954; 70(12): 933-66
- De Cássia Braga Ribeiro K, Kowalski LP. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(7):739-45
- Dematteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH. Recent advances in hepatic resection. *Sem. Surg. Oncol.* 2000; 19: 200-207
- Elias D, Calvanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, Theodore C, Bonvalot S, Lasser P. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; Vol.187, No.5: 487-493
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer; Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* 1999;Vol. 230, No.3, 309-321
- Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978; 135: 389-394
- Garden OJ, Geraghty JG, Nagorney DM. Liver metastases, Biology-diagnosis and treatment. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998
- Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, Fong Y. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surg* 1997;121:625-632
- Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Duale Reihe Chirurgie, 2. Auflage.* Thieme Verlag, Stuttgart, 2003

- Herold G. Innere Medizin. Köln, 2004
- Hohmann J, Albrecht T, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2004; 29(6):669-81
- Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M, Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surg* 1992;111(3):251-9
- Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Tokushige M, Watanabe T, Takao S, Aikou T. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(1):41-44
- Junginger T, Schlag PM. Prinzipien der chirurgischen Tumorthherapie. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2003
- Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28(2):135-9
- Kavolius J, Fong Y, Blumgart L. Surgical resection of metastatic liver tumours. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 337-52
- Kocher HM, Tekkis PP, Gopal P, Patel AG, Cottam S, Benjamin IS. Risk-adjustment in hepatobiliarypancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(16):2450-2455
- Konopke R, Saeger HD. Lebermetastasen - Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 2003; 74: 866-886

- Köckerling F, Waclawiczek HW. Leberchirurgie: Anatomie-Operationstechniken-Komplikationsvermeidung. Johann Ambrosius Verlag, Heidelberg Leipzig 1999
- Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases. *Chirurg* 1999 70(4):439-46
- Langenbuch C. Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnürlappen der Leber. *Heilung Berliner Klin. Wochenschr.* 1888; 25:37-38
- Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg.* 2001; 25(12):1532-6
- Lehnert T, Knaebel HP. Diagnosis and therapy of liver metastases of neuroendocrine tumors. *Chirurg.* 1997; 68(2):122-31
- Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Tranberg KG. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol* 1998; 69:66-70
- Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, Waldeyer M, Encke A. Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei sekundären Lebertumoren. *Chir Gastroenterol* 13, 1997, 22-36
- Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Intraoperative ultrasound. *Surg Clin North Am.* 2004; 84(4):1085-111
- Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Fotia G, Giliberto C, Garosi L, Pinto E. Risk factors for liver metastases after curative surgical procedures for gastric cancer: a prospective study of 208 patients treated with surgical resection. *J Am Coll Surg.* 2004; 198(1):51-8

- Molina R, Ojeda B, Filella X, Borrás G, Jo J, Mas E, Lopez JJ, Ballesta A. A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumour Biol.* 1992; 13(5-6):278-86
- Nakamura S, Suzuki S, Baba S. Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg.* 1997; 21(7):741-7
- Nonaka M, Kataoka D, Yamamoto S, Bito A, Matsuoka J, Kawada T, Takaba T. Pre- and post-operative serum carcinoembryonic antigen in primary lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 10(5):281-4
- Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Surgical resection of liver metastases from colorectal cancers. *Int. Surg.* 1987; 72 [2]: 70-2
- Ott R, Wein A, Hohenberger W. Liver metastases--primary or multimodal therapy? *Chirurg.* 2001; 72(8):887-97
- Patel NA, Roh MS. Utility of intraoperative liver ultrasound. *Surg Clin North Am.* 2004; 84(2):513-24
- Pickren JW, Tsukada Y, Lane W. Liver metastases: analysis of autopsy data. Weiss L, Gilber HA (eds): *Liver Metastases*. Boston :GK Hall, 1982: 218
- Pringle JM. Notes on the arrest of hepatic haemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48 (4):541-549
- Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA et al. Resection of Noncolorectal Nonneuroendocrine Liver Metastases : A Comparative Analysis. *J Am Coll Surg.* 2007; 204(3):372- 82
- Reuben A. Prometheus and Pandora--together again. *Hepatology.* 2004; 39(5):1460-3

- Sahani DY, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2004; 232(3):810-4
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg* 2001; 72(5): 547-60
- Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. *Chirurg* 1999; 70:123-132
- Schulte-Frohlinde E, Gerbes A, Haraida S, Lersch C, Zech CJ, Löhe F, Berger H, Lamerz R, Stangl M. Primäre Lebermalignome. In: Sendler A (Hrsg.) *Manual Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Tumorzentrums München*. München, W. Zuckschwerdt Verlag 2006, s. 54-67
- Sedlmeier F, Dohmen C. *Neues Stuttgarter Kommentar 2002, Altes Testament, Bd. 21/1: Das Buch Ezechiel*. Taschenbuch, Katholisches Bibelwerk
- Seifert JK, Junginger T. Leberresektion bei Metastasen nicht-colorektaler Primärtumoren. *Chirurg* 1996; 67; 161-168
- Seregni E, Coli A, Mazzucca N. italian group ria-irma test, italian association of nuclear medicine. Circulating tumour markers in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 Suppl 1:S15-22.
- Sesto ME, Vogt DP, Hermann RE. Hepatic resection in 128 patients: 24-year experience. *Surgery* 1987; 102: 846-851

- Silberhumer GR, Steininger R, Laengle F, Muehlbacher F, Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity after hepatic resection for neoplasm: a multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994; 219:13–17
- Sobin LH, Wittekind Ch. UICC-TNM classification of malignant tumours 6th ed. Wiley & Sons, New York, 2002
- Starzl TE. The mystique of organ transplantation. *J Am Coll Surg*. 2005; 201(2):160-70
- Tsai CC, Lin H, Huang EY, Huang SC, Hsieh CH, Chang SY, Chien CC. The role of the preoperative serum carcinoembryonic antigen level in early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(2):363-7
- Van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, Van Coevorden F. Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27(7):662-7
- Walker R. ASA and CEPOD scoring. *World Anaesthesia News*; 2002; 14, Article 5
- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, Dematteo RP. Partial hepatectomy for metastases from non-colorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg*. 2005; 241;2:269-76
- Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. *Internistische Onkologie*, 2. Auflage, Thieme Verlag 2000, 112-118
- Wolf RF, Goodnight JE, Krag DE, Schneider PD. Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of non-colorectal hepatic metastase. *Surg Gynecolog Obstet* 1991, 173: 454-460

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

Zacherl J, Pokieser P. Intraoperative ultrasonography in patients who undergo liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma. Surg Technol Int. 2004; 12:145-51

Zacherl M, Längle F, Steininger R, Scheuba C, Wenzl E, Jakesz R, Zacherl J. Wien Klein Wochenschr. 2001; 113(17-18): 681-7

## 9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Tabelle 1: Einteilung der ASA-Klassifikation [Walker 2002]
- Tabelle 2: Tumormarker
- Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation (Addition der Punkte: Child A = 5 – 6 Punkte; Child B = 7 – 9 Punkte; Child C = 10 – 15 Punkte)
- Tabelle 4: Geschlechterverhältnis und Altersverteilung im Gesamtkollektiv
- Tabelle 5: Unterteilung des Gesamtkollektivs nach Primärtumoren. \*: im weiteren Text als MN Pankreas bezeichnet.
- Tabelle 6: Adjuvante Therapie nach Primärtumor OP im Gesamtkollektiv
- Tabelle 7: Adjuvante Therapie nach Metastasenresektion im Gesamtkollektiv
- Tabelle 8: Zusatztherapie nach Metastasenresektion im Gesamtkollektiv
- Tabelle 9: Vorerkrankungen der Patienten des Gesamtkollektivs
- Tabelle 10: ASA-Einteilung
- Tabelle 11: Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP
- Tabelle 12: TFI <12 Monate vs. > 12 Monate
- Tabelle 13: TFI <13,8 Monate vs. > 13,8 Monate
- Tabelle 14: TFI <24 Monate vs. > 24 Monate
- Tabelle 15: Metastasendurchmesser
- Tabelle 16: Metastasenanzahl
- Tabelle 17: Operationsverfahren
- Tabelle 18: Angewandte Operations-Erweiterungen im Gesamtkollektiv
- Tabelle 19: OP-Zeit und Aufenthaltsdauer
- Tabelle 20: Radikalität der Leberresektionen
- Tabelle 21: Perioperative Komplikationen

- Tabelle 22: Komplikationen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren
- Tabelle 23: Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben
- Tabelle 24: Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben
- Tabelle 25: Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben
- Tabelle 26: Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben; <sup>+</sup> :kein signifikanter Unterschied in den paarweise Vergleichen <sup>#</sup> :Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen
- Tabelle 27: Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben
- Tabelle 28: 1-, 3-, und 5- Jahres- Überleben unter Berücksichtigung der Operationsradikalität im Gesamtkollektiv
- Tabelle 29: Einfluss der Primärtumorcharakteristika auf das Überleben
- Tabelle 30: Überleben in Abhängigkeit der Primärtumorart \*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden
- Tabelle 31: 1-, 3- und 5 Jahresüberleben der einzelnen Tumorentitäten im Gesamtkollektiv
- Tabelle 32: Signifikanz der erhobenen Parameter. \*: nicht bei allen Patienten bestimmt, daher nur eingeschränkt verwertbar
- Tabelle 33: Geschlechterverhältnis der R0-resezierten Patienten
- Tabelle 34: Unterteilung nach Primärtumoren im R0-resezierten Kollektiv
- Tabelle 35: Adjuvante Therapien des R0-Kollektivs nach Primärtumor OP
- Tabelle 36: Adjuvante vs. Keine adjuvante Therapien des R0-Kollektivs nach Primärtumor OP
- Tabelle 37: Metastasenentstehung im zeitlichen Bezug zur Primärtumor-OP im R0- Kollektiv

- Tabelle 38: Unilaterale versus bilaterale Metastasierung im R0- Kollektiv.  
\*: Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden.  
Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen.
- Tabelle 39: OP-Zeit und Aufenthaltsdauer des R0-resezierten Kollektivs
- Tabelle 40: Komplikationen des R0-resezierten Kollektivs
- Tabelle 41: Perioperative (30-Tages)-Letalität des R0-Kollektivs
- Tabelle 42: TFI und Überlebenszeit des R0-resezierten Kollektivs
- Tabelle 43: Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im R0-Kollektiv
- Tabelle 44: Einfluss von Tumorcharakteristika auf das Überleben im R0-Kollektiv. \*: Das mediane Überleben konnte nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde das mittlere Überleben eingetragen
- Tabelle 45: Einfluss von Tumormarkern auf das Überleben im R0- Kollektiv.
- Tabelle 46: Tabelle: Einfluss von operationsspezifischen Parametern auf das Überleben im R0- Kollektiv \*: kein signifikanter Unterschied in den paarweisen Vergleichen \*\*: periop. verstorben
- Tabelle 47: Einfluss von Primärtumorcharakteristika auf das Überleben im R0- Kollektiv
- Tabelle 48: Überleben in Abhängigkeit der Primärtumorart im R0- Kollektiv,  
\*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden
- Tabelle 49: 1-, 3- und 5 J- ÜL der einzelnen Tumorentitäten im R0-Kollektiv. \*: aufgrund der geringen Fallzahlen konnte das Konfidenzintervall nicht berechnet werden
- Tabelle 50: Signifikanz der erhobenen Parameter im R0- Kollektiv. \*: nicht bei allen Patienten bestimmt, daher nur eingeschränkt verwertbar
- Tabelle 51: Prognosefaktor Palliative Metastasenresektion

- Tabelle 52: Prognosefaktor Ca 19-9
- Tabelle 53: Prognosefaktor ASA
- Tabelle 54: Anteile der jeweiligen Primärtumoren im Gesamtkollektiv im Vergleich mit der Literatur (\*: keine Angaben)
- Tabelle 55: Das tumorfreie Intervall als prognoserelevanter Parameter bei nicht-kolorektalen Tumoren (-: Keine Angabe)
- Tabelle 56: Prognoserelevanz metachroner vs. synchroner Metastasierung
- Tabelle 57: 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich (Gesamtkollektiv) (-: Keine Angabe)
- Tabelle 58: Anteil der R0-Resektionen am Gesamtkollektiv
- Tabelle 59: 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich (R0-Resektion) \*: keine Angabe
- Tabelle 60: Morbidität und Mortalität nach der Resektion nicht- kolorektaler Lebermetastasen (-: Keine Angaben)
- 
- Abbildung 1: Segmentaufteilung nach Couinaud [Schulte-Frohlinde et al. 2006]
- Abbildung 2: Segmentaufteilung nach Couinaud. Ansicht 2; Krebsinfo des Tumorzentrum München [Schulte-Frohlinde et al. 2006]
- Abbildung 3: Gefesselter Prometheus 1611 - 1618; Öl auf Leinwand, Philadelphia Museum of Art
- Abbildung 4: Formen der Leberresektion. Krebsinfo des Tumorzentrum München [Schulte-Frohlinde et al. 2006]
- Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem TFI von <, bzw. > 13,8 Monaten im Gesamtkollektiv
- Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem TFI von <, bzw.> 24 Monaten im Gesamtkollektiv

Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit bei synchroner vs. Metachroner Metastasierung im Gesamtkollektiv

Abbildung 8: Einfluss d. Operationsradikalität auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Abbildung 9: Überleben im Zusammenhang mit dem präoperativen Ca 19-9 Serumspiegel im R0-resezierten Kollektiv

Abbildung 10: Überleben im Zusammenhang mit der Zugehörigkeit zur Gruppe ASA 1/ 2 oder ASA 3/ 4 im R0-resezierten Kollektiv

## 7. Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

Geburtsdatum: 26. Januar 1977  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildungsweg

Sept. 83 Einschulung in die Grundschule Stadtbergen  
Juni 96 Abitur am Justus-von-Liebig Gymnasium Neusäß  
Nov. 97 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der LMU München  
Aug. 00 Ärztliche Vorprüfung  
Aug. 01 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Sept. 03 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Nov. 04 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
seit Dez. 04 Promotionsstudium LMU München  
Mai – Okt. 05 Studium der Diplom-Politikwissenschaft  
Hochschule für Politik, München  
Okt. 05 – Feb. 06 Assistenzärztin der Anaesthesiologie am Klinikum  
Innenstadt (LMU)  
seit Feb. 06 Assistenzärztin der Hals- Nasen und  
Ohrenheilkunde am Klinikum München Pasing

**Famulaturen**

- |               |   |
|---------------|---|
| Sept. 00      | 1. Famulatur: Gynäkologie, Zentralklinikum Augsburg |
| Sept./Okt. 01 | 2. Famulatur: Innere Medizin, Krankenhaus Schwabing |
| Juli/Aug. 02  | 3. Famulatur: Anästhesie- und Intensivmedizin, UCSF |
| Feb. 03       | 4. Famulatur: HNO, Arabella- Klinik München         |

**Praktisches Jahr**

- |                   |   |
|-------------------|---|
| Okt. 03 – Feb. 04 | 1. Tertial: Hals- Nasen- Ohrenheilkunde |
| Feb. 04 – Mai 04  | 2. Tertial: Chirurgie                   |
| Mai 04 – Sept. 04 | 3. Tertial: Innere Medizin              |

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. R. Schauer für die Überlassung des Dissertationsthemas danken. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. G. Meimarakis für die tatkräftige Unterstützung und Betreuung im Rahmen der Erstellung der Promotion.

