

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Werner

**Prädiktive und prognostische Faktoren nach Resektion
kolorektaler Lebermetastasen unter besonderer
Berücksichtigung des Pringle-Manövers**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maximilian Dörsch

aus

Nürnberg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Thasler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Max Seidensticker; Prof. Dr. Oliver Muensterer

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Tobias Schiergens

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2021

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	3
1.1 Das kolorektale Karzinom	3
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Metastasierungsmuster	3
1.1.3 Therapeutische Herangehensweise	4
1.2 Chirurgische Therapie im onkologischen Kontext.....	5
1.2.1 Funktionelle Leberanatomie	6
1.2.2 Komplikationen	7
1.2.3 Operationstechniken.....	8
1.2.4 Intraoperativer Blutverlust bei der Operation kolorektaler Lebermetastasen.....	11
1.2.5 Bluttransfusionen.....	11
1.2.6 Einfluss von allogenen Bluttransfusionen auf das Überleben nach onkologischen Eingriffen.....	12
1.2.7 Das Pringle-Manöver.....	13
2. Fragestellung	15
3. Patienten und Methodik	16
3.1 Patientenkohorte.....	16
3.1.1 Stammdaten	17
3.1.2 Präoperative Daten.....	17
3.1.3 Intraoperative Daten	18
3.1.4 Postoperative Daten	18
3.2 Daten-Auswertung und Statistik	19
3.3 Ergebnisse	21
3.3.1 Patientenkollektiv und Anwendung des Pringle-Manövers	21
3.3.2 Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsbedürftigkeit	24
3.3.3 Überlebenszeitanalyse	25
3.3.4 Propensity-Score-basiertes Matching	29
4. Diskussion	32
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32

4.2 Bedeutung von Risikofaktoren für die Operationsindikation	32
4.3 Auswirkungen des intraoperativen Blutverlustes und der allogenen Erythrozytenkonzentrat-Transfusion im kurzfristigen und langfristigen Verlauf.....	34
4.4 Effektivität und Pathophysiologie des Pringle-Manövers ...	38
4.5 Auswirkungen des Pringle-Manövers auf das Kurzzeit- und Langzeitüberleben: Vergleich mit der Literatur	40
4.6 Methodische Einschränkungen der Studie	42
4.7 Ausblick.....	43
5. Zusammenfassung	44
6. Anhang.....	47
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	47
6.2 Tabellenverzeichnis.....	48
6.3 Literaturverzeichnis	49
6.4 Abkürzungsverzeichnis	55

1. EINLEITUNG

1.1 DAS KOLOREKTALE KARZINOM

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts stellt das kolorektale Karzinom (KRK) in Deutschland die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern dar. So erkrankten im Jahr 2016 insgesamt 25.990 Frauen und 32.300 Männer an einem KRK. Demnach wird diese Diagnose im Laufe eines Lebens umgerechnet bei einer von 20 Frauen und einem von 17 Männern gestellt, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 76 und bei Männern 72 Jahre beträgt [2]. Weltweit verstarben im Jahr 2018 geschätzt 0,88 Millionen Menschen an einem KRK, wobei bezüglich dieser Todesursache von einem Anstieg um 25% bis zum Jahr 2030 ausgegangen wird [3].

1.1.2 METASTASIERUNGSMUSTER

Bei Stellung der Erstdiagnose finden sich bereits bei ungefähr 20-25% der Patienten metastatische Tumorabsiedlungen (synchrone Fern-Metastasen). Ein weiteres Viertel der Patienten entwickelt erst im Laufe der Erkrankung Metastasen (metachrone Fern-Metastasen) [4-6]. Es wird angenommen, dass aufgrund des venösen Abflusses über das Pfortadersystem die meisten kolorektalen Metastasen (KLM) in der Leber zu finden sind [7]. So konnten von Holch et al. in einer am Klinikum Großhadern durchgeführten Studie gezeigt werden, dass KLM zu 70% in der Leber lokalisiert waren. Demgegenüber fanden sich die Metastasen deutlich seltener in der Lunge, in nicht lokoregionären Lymphknoten oder auf dem Peritoneum (15-20%). In nur 4% des untersuchten Patientenkollektivs metastasierte das KRK in den Knochen und in nur 2% in das Gehirn [8]. Lediglich tiefsitzende

Rektumkarzinome weisen ein Metastasierungsverhalten vom Cavatyp auf und metastasieren dementsprechend meistens über den Plexus rectalis inferior und die Vena cava inferior direkt in die Lunge. Insgesamt beobachtet man bei Patienten mit einem KRK eine absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 64%. Liegen Fernmetastasen vor, sinkt dieser Wert auf nur 14% [3]. Betrachtet man also die relative Häufigkeit von hepatischen Fern-Metastasen, im Kontext der damit einhergehenden, deutlich sinkenden Überlebensrate, erschließt sich die besondere Bedeutung von Lebermetastasen beim KRK.

1.1.3 THERAPEUTISCHE HERANGEHENSWEISE

Im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten schließt eine Fernmetastasierung einen kurativen Therapieansatz beim KRK nicht aus [9]. So konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass die Leberchirurgie, eingebettet in ein multimodales Therapiekonzept, das Überleben und die Lebensqualität sicher und onkologisch effektiv verbessert [10-12]. Darüberhinausgehend stellt sie die einzige Chance auf Heilung dar [13]. Über die letzten Jahre führten verbesserte Operationstechniken, die ein aggressiveres Vorgehen ermöglichen, bei immer mehr Patienten zu einem kurativen Therapieansatz. Auch das Einbeziehen von systemischer Chemotherapie, Strahlentherapie und neueren Methoden wie der hepatischen intraarteriellen Chemotherapie, der Radiofrequenz- und der Mikrowellenablation oder der stereotaktischen Strahlentherapie, hat die Möglichkeiten innerhalb des multimodalen Therapiekonzepts erweitert. Immer öfter ist es dadurch machbar, vormals nicht resezierbare Lebermetastasen doch noch operativ zu behandeln [14]. So kann jeder betroffene Patient durch ein multidisziplinäres Tumorboard, bestehend aus Chirurgen, Onkologen, Radiologen, Strahlenmedizinern und Pathologen, in eine der drei folgenden Gruppen eingeteilt werden [15]: primär resektable Metastasen, nach neoadjuvanter oder lokal ablativer Vorbehandlung potentiell resektable Metastasen, nicht (potentiell niemals) resektable Metastasen. Hierbei spielen nicht nur technische Aspekte, sondern

auch Grunderkrankungen, Alter, vorangegangene Therapien und Eigenschaften des Karzinoms eine entscheidende Rolle [16]. Dementsprechend können bis zu 20% der Patienten mit KLM primär leberreseziert werden [14, 17]. Weitere 10% sind als potenziell resektabel einzuordnen und können nach einer Konversionstherapie mittels präoperativer Chemotherapie, Portalvenenembolisation, zweizeitiger Leberresektion und lokaler Ablationsverfahren einer operativen Therapie zugeführt werden. Letztendlich sollte auf diese Weise, nach Abwägung der Chancen und Risiken, ein personalisiertes Therapiekonzept entwickelt werden.

Handelt es sich um synchrone KLM existieren verschiedene Therapiekonzepte, die im Rahmen der Erstellung eines individuellen Therapieplans durch ein multidisziplinäres Team gegeneinander abgewogen werden sollten [18]. Beim sog. „bowel-first-approach“ wird zuerst der kolorektale Primarius operiert. Dieses Vorgehen wird meist bei symptomatischem Primärtumor verfolgt. Nach einer sich daran evtl. anschließenden Chemotherapie erfolgt die Resektion der KLM. Ist lediglich eine kleinere Leberresektion notwendig und der Primarius operativ leicht zugänglich (v.a. rechtes Hemicolon) können der Primarius und die KLM oft gleichzeitig bzw. synchron operativ therapiert werden. Der sog. „liver-first-approach“ zeichnet sich durch eine Operation der KLM vor Entfernung des Primärtumors aus. Diese Strategie bietet sich bei asymptomatischem Primärtumor und primär resektablen KLM an. Onkologische Vorteile konnten bisher für keines der genannten Therapiekonzepte belegt werden [19].

1.2 CHIRURGISCHE THERAPIE IM ONKOLOGISCHEN KONTEXT

Sofern es primär oder sekundär nach Vorbehandlung (d.h. erfolgreicher Konversionstherapie) möglich ist, KLM operativ zu therapieren, stellt die komplette chirurgische Exzision den Grundpfeiler eines jeden kurativen Therapiekonzeptes dar [20].

1.2.1 FUNKTIONELLE LEBERANATOMIE

Um Operationen an der Leber durchführen zu können, ist es wichtig den anatomischen Aufbau der Leber zu kennen. Intraperitoneal im rechten Oberbauch gelegen, gliedert sich die Leber in vier Lappen. Diese sind der Lobus dexter, der Lobus sinister sowie der ventral gelegene Lobus quadratus und der dorsal gelegene Lobus caudatus. Im Hinblick auf die klinische Relevanz empfiehlt sich jedoch die Gliederung der Leber in die acht Segmente nach Claude Couinaud (1954). Diese ermöglicht segmentorientierte Leberteilresektionen und stellte einen Meilenstein in der Leberchirurgie dar. So besteht nach Couinaud der linke Leberlappen aus den Segmenten I (anatomisch dem Lobus caudatus entsprechend), II, III und IV und der rechte Leberlappen aus den Segmenten V, VI, VII und VIII.

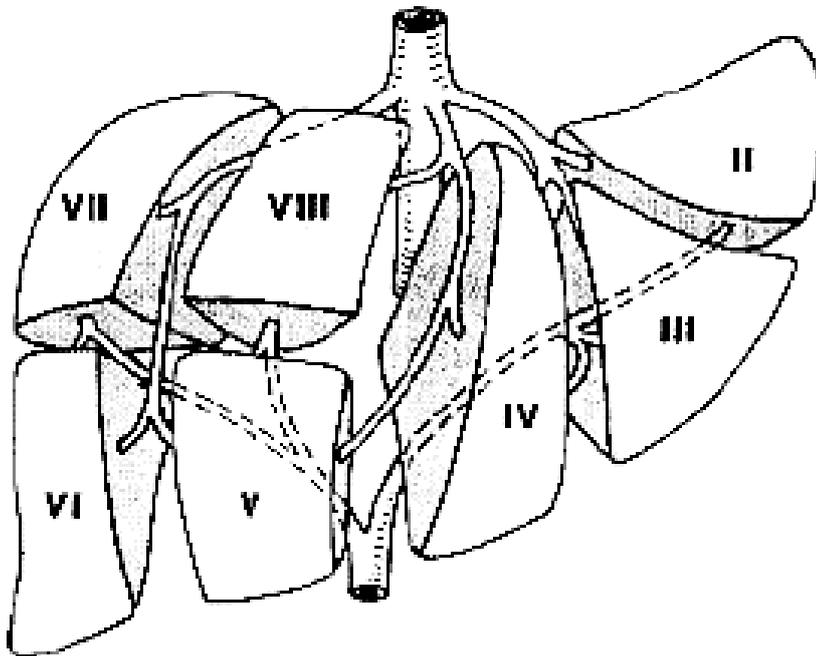


ABBILDUNG 1: SEGMENTAUFTEILUNG NACH COUINOU D [1].

1.2.2 KOMPLIKATIONEN

Bereits 1886 führte Langenbuch die erste Leberresektion durch [21]. Das Besondere an dem Organ Leber ist dessen Regenerationsfähigkeit, sodass es möglich ist, bei einer gesunden Leber bis zu 75% und einer zirrhotischen Leber bis zu 60% des Leberparenchyms zu entfernen [22]. Die intraoperative Mortalität konnte in den letzten Jahren aufgrund einer verbesserten chirurgischen Technik, anästhetischen Betreuung und Patientenselektion auf etwa 0-6,5% gesenkt werden [23], was die Operation bei Resektabilität bis heute in vielen Fällen zum Mittel der Wahl macht. Dabei ist es wichtig, neben einer karzinomfreien parenchymalen Absetzungskante (R0-Status), genug vitales Lebergewebe zu erhalten, um postoperativ eine ausreichende Leberfunktion gewährleisten zu können [9, 24].

Eine zum Teil tödliche, postoperative Komplikation stellt das Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF) dar. Hierbei handelt es sich um eine unzureichende synthetische, exkretorische und entgiftende Leberfunktion, die definitionsgemäß durch einen erhöhten Bilirubin- und INR-Wert am oder nach dem fünften, postoperativen Tag charakterisiert ist [25]. Neben patientenbezogenen Risikofaktoren spielt das Resektionsausmaß hierbei eine entscheidende Rolle. Wird zu viel Leberparenchym entfernt, ist ein sogenanntes Small-for-size Syndrom zu befürchten. Pathophysiologisch entsteht dieses aufgrund eines Missverhältnisses zwischen der portalvenösen Perfusion und dem residualen Lebergewebe, woraus eine relative portalvenöse Hyperperfusion resultieren kann [26]. Insbesondere sei darauf hingewiesen, dass auch der intraoperative Blutverlust von mehr als 1000ml einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines PHLF darstellt [27].

Bezüglich der Resektabilität galten in den Anfängen der Leberchirurgie daher strenge Ausschlusskriterien, die weitgehend aufgehoben oder zumindest aufgelockert wurden. Im Rahmen der S3-Leitlinie zur Behandlung des KRKs von 2014 galten folgende Voraussetzungen.

Kann postoperativ eine ausreichende Leberfunktion erwartet werden, sind weniger als drei Lebervenen und sieben Segmente betroffen und liegen keine schwerwiegenden leberunabhängigen Erkrankungen oder eine Child B- oder C-Leberzirrhose vor, kann in einem Tumorboard unter Beteiligung eines in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen, über einen Resektionsversuch nachgedacht werden [28]. Innerhalb der aktualisierten Leitlinie von 2019 fehlen diese Kriterien.

1.2.3 OPERATIONSTECHNIKEN

Heutzutage unterscheidet man zwischen anatomischen und nicht anatomischen, sogenannten atypischen Resektionen. Dabei halten sich die anatomischen Resektionsverfahren an den durch Blutgefäße und Gallenwege definierten segmentalen Aufbau der Leber. Einteilung und Nomenklatur dieser Eingriffe beruhen auf der Brisbane Nomenklatur [29].

Auf einen Resektionsrand im Gesunden ist besonders Wert zu legen, da dies das postoperative Überleben signifikant zu verlängern scheint [30]. Sollen ein oder mehrere Segmente entnommen werden, versucht man, sowohl Segmentarterien und -venen als auch Pfortaderäste und Gallengänge möglichst nah an ihrem Ursprung aus größeren Gefäßen zu unterbinden und sie mittels Clip oder Naht zu verschließen. An den nicht immer klar erkennbaren Parenchymgrenzen wird anschließend das weiche Lebergewebe schonend unter Verwendung eines Ultraschallmessers oder Wasserstrahldissektors, alternativ mittels Klammernahtgerät (sog. Stapler) durchtrennt [31]. Die Entfernung von mehr als drei Lebersegmenten wird als erweiterte Resektion bzw. Major-Resektion bezeichnet.

Im Folgenden sollen die gängigsten Verfahren näher beleuchtet werden, wobei diese miteinander kombiniert oder erweitert werden können und gerade die kleineren Operationen mittlerweile häufig laparoskopisch bei vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden können [32]. Auch die Roboter-assistierte Leberresektion mit dem

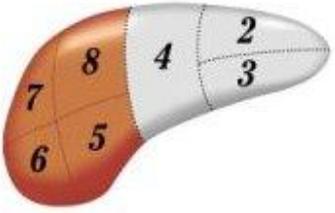
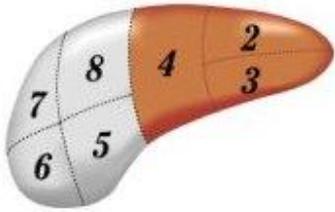
DaVinci® Operationssystem wird derzeit in Studien auf Sicherheit und Effektivität untersucht [33].

Die atypische Resektion ist besonders bei oberflächlich gelegenen Herden geeignet. Sie wird auch als Keilexzision („wedge resection“) oder nicht anatomische Resektion bezeichnet, da sie sich nicht an den anatomischen Gegebenheiten orientiert. Bevorzugt wird diese Technik außerdem bei reduziertem Regenerationsvermögen der Leber [34]. Bei der Segmentresektion oder auch anatomischen Resektion orientiert sich der Chirurg an den oben dargestellten anatomischen Verhältnissen nach Couinaud (1954) und reseziert ein oder mehrere Lebersegmente. Der Brisbane Nomenklatur entsprechend wird zwischen Mono-, Bi- und Multisegmentektomien unterschieden [35]. Durch die Entfernung der Segmente II, III und IV im Rahmen einer linksseitigen Hemihepatektomie wird der linke Teil der Leber reseziert. Dabei verliert der Patient 40% seines Lebervolumens. Bei der rechtsseitigen Hemihepatektomie entfernt man die rechts der Cava-Gallenblasen-Linie liegenden Segmente V – VIII. Auf diese Weise werden etwa 60% des gesamten Lebervolumens reseziert.

Zur Veranschaulichung der Brisbane Terminologie dient folgende Abbildung der International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA).

1

First-order division

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Hemiliver OR Right Liver	Sg 5-8(+/-Sg1)	Right Hepatectomy OR Right Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	
Left Hemiliver OR Left Liver	Sg 2-4 (+/-Sg1)	Left Hepatectomy OR Left Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	

Border or watershed: The border or watershed of the first order division which separates the two hemilivers is a plane which intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is called the midplane of the liver.

ABBILDUNG 2: HEMIHEPATEKTOMIEN [29].

Wie oben bereits erwähnt, können auch mehr als drei Lebersegmente entfernt werden. Diese Eingriffe werden als erweiterte Resektion bzw. Major-Resektion bezeichnet. Bei der erweiterten rechtsseitigen Hemihepatektomie werden zusätzlich die Segmente IVa und VIb reseziert. Die linksseitige Hemihepatektomie kann um die Segmente V und VIII erweitert werden [29].

Besteht die Gefahr durch eine ausgedehnte Operation postoperativ zu wenig vitales Leberparenchym zu erhalten, existiert die Möglichkeit, eine portalvenöse Embolisation/Ligatur (PVE/PVL) der im Verlauf zu resezierenden Leberhälfte durchzuführen. Somit wird eine Hypertrophie der kontralateralen, nicht embolisierten Leberhälfte erreicht [36-38]. Eine relativ neue Variation dieser Technik stellt dabei die „In-situ Split“-Leberresektion bzw. ALLPS („Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy“) dar. Bei diesem zweizeitigen Verfahren kann eine schnelle und ausgeprägte

Hypertrophie des verbleibenden Leberparenchyms durch Absetzen des rechten Pfortaderastes und anschließender Parenchymdissektion entlang des Lig. falciforme bis zur V. cava induziert werden, um somit kurative Leberresektionen zu ermöglichen [39, 40].

1.2.4 INTRAOPERATIVER BLUTVERLUST BEI DER OPERATION KOLOREKTALER LEBERMETASTASEN

Trotz der enormen Fortschritte der letzten Jahre in der Leberchirurgie stellen Operationen an dem derartig gut durchbluteten Organ Leber naturgemäß eine große Herausforderung dar. Während der Resektion von KLM ist ein mittlerer intraoperativer Blutverlust von 400ml (Spannweite 10ml - 5100ml) beschrieben. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Resektionsausmaß einen unabhängigen Risikofaktor für einen erhöhten IBL darstellt [41].

1.2.5 BLUTTRANSFUSIONEN

Laut gängiger WHO-Definition liegt eine Anämie bei Frauen ab einem Hämoglobin (Hb)-Wert <12 g/dl und bei Männern ab einem Hb-Wert <13 g/dl vor. Da eine präoperative Anämie einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Ergebnis darstellt, sollte diese primär therapiert werden [42]. Darüber hinaus stellt die präoperative Anämie einen Hauptprädiktor für die Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate (EKs) dar [43]. Für die Einschätzung der Indikation einer EK-Transfusion bei Vorliegen einer akuten Anämie im Rahmen des intraoperativen Blutverlustes, kann die Leitlinie der Bundesärztekammer herangezogen werden [44]. So sollte ein Hb-Wert <6 g/dl immer und ein Hb-Wert von 6-8 g/dl bedarfsadaptiert, zum Beispiel bei Hinweisen für eine anämische Hypoxie oder bei Vorliegen einer eingeschränkten Kompensationsfähigkeit des Patienten, therapiert werden. Die Indikation sollte allerdings grundsätzlich patienten- und operationsbezogen in interdisziplinärer ständiger Absprache zwischen Chirurg und Anästhesist gestellt werden. Die Gabe von Blutprodukten darf im

Allgemeinen nicht zu leichtfertig erfolgen, da diese mit akuten Nebenwirkungen behaftet sein kann. Zu nennen sind hierbei die Volumenüberladung, Hypothermie, Elektrolytentgleisungen und Transfusionsreaktionen, wie der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) oder der Graft-versus-Host-Erkrankung.

Gerade Major-Resektionen weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko auf, da hierbei eine großflächige Parenchymabsetzungskante der gut durchbluteten Leber generiert wird und während der Resektion zahlreiche kleine und größere Gefäße durchtrennt werden müssen. Dementsprechend benötigen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studienpopulationen (Art und Ausmaß der Eingriffe, Komorbiditäten der Patienten) und Transfusionsstandards circa ein Drittel der leberresezierten Patienten eine oder mehrere Bluttransfusionen [12, 45, 46].

1.2.6 EINFLUSS VON ALLOGENEN BLUTTRANSFUSIONEN AUF DAS ÜBERLEBEN NACH ONKOLOGISCHEN EINGRIFFEN

Im Jahr 2012 führten Acheson et al. eine große Metaanalyse mit 20.795 Patienten durch, die aufgrund eines nicht metastasierten KRKs operiert worden waren. Dabei zeigte sich die perioperative Gabe von EKs mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren perioperativen und onkologischem Ergebnis (engl.: Outcome) assoziiert [47]. Darüber hinaus konnte auch bezüglich der Resektion von KLM im Rahmen mehrerer Studien gezeigt werden, dass der perioperative Blutverlust und die daraus resultierende Transfusion von Blutprodukten wie EKs oder gefrorenem Frischplasma (FFP), unabhängig von den bereits beschriebenen Nebenwirkungen, mit einem schlechteren perioperativen und onkologischem Ergebnis (engl.: Outcome) assoziiert waren [12, 48-50]. Trotz vereinzelter kontroverser Studienergebnisse konnte dieser Zusammenhang in einer im Jahr 2017 veröffentlichten Metaanalyse von Lyu et al. bestätigt werden [49].

Bis heute ist nicht vollständig geklärt, über welche pathophysiologischen Mechanismen die perioperative Gabe von EKs die Rezidivrate erhöht. Es wird angenommen, dass die Bluttransfusion zu einer relativen Immunsuppression führt [12, 51-53]. Dadurch könnte es möglicherweise zu einem Überleben disseminierter Tumorzellen und in Folge dessen zu einem früheren Rezidivieren kommen [51]. So geht man aktuell von Zusammenhängen mit einer sogenannten transfusionsbedingten Immunmodulation (engl.: transfusion-related immune modulation) nach onkologischen Eingriffen aus, welche die vorübergehende Immunsuppression als Folge einer Transfusion beschreibt [50]. Aus onkologischen Gesichtspunkten sollte die perioperative Gabe einer allogenen Bluttransfusion daher möglichst vermieden werden.

1.2.7 DAS PRINGLE-MANÖVER

Vor dem Hintergrund dieser Problematik erscheint unter anderem der Versuch sinnvoll, den intraoperativen Blutverlust bei Leberresektionen zu minimieren. Neben dem Einsatz moderner und schonender Operationswerkzeuge und Techniken findet das sogenannte Pringle-Manöver (PM) weite Verbreitung. Dieses von dem Chirurgen J. Hogarth Pringle 1908 zur Reduktion des Blutverlusts bei Lebertraumata erstmals beschriebene und nach ihm benannte Manöver dient dem Reduzieren des intraoperativen Blutverlustes. Hierbei wird das Lig. hepatoduodenale, welches die V. portae und die A. hepatica propria enthält, digital oder mittels Tourniquet vorübergehend abgedrückt, um so die Blutzufuhr zur Leber zu unterbinden [54]. Teilweise wird die Blutzufuhr auch nur intermittierend unterbrochen, um so die ischämische Toleranz des Lebergewebes zu erhöhen. Ebenso kann die Toleranzzeit durch vorhergehendes, zwei- bis dreimaliges Abklemmen im Sinne einer präischämischen Konditionierung verlängert werden [55]. Ein weiterer Vorteil der unterbrochenen Blutzufuhr der Leber ist die resultierende bessere

Übersicht des Operateurs aufgrund der reduzierten Parenchymlutungen des Lebergewebes.

Trotz des langjährigen und routinemäßigen Einsatzes des PMs bei größeren Leberresektionen ist die Operationstechnik bis heute in Bezug auf Art (intermittierend vs. kontinuierlich) sowie Ausmaß und onkologische Langzeitfolgen umstritten. Kritiker führen einen negativen onkologischen Effekt durch ischämische Reperfusionsschäden an. Dieser Mechanismus wurde zwar im Tierversuch gezeigt [56, 57], ist allerdings nicht ausreichend im Detail geklärt [58].

Nach Analyse der aktuellen Studienlage zeigte sich in den meisten Studien kein signifikanter negativer Effekt des PMs auf die Rezidivrate bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen [59]. Innerhalb eines großen Patientenkollektivs, das am Klinikum Großhadern aufgrund benigner und maligner Tumoren leberreseziert wurde, konnte ebenfalls kein Zusammenhang des PMs mit einer erhöhten Morbidität oder einem schlechteren Gesamtüberleben nachgewiesen werden [48].

2. FRAGESTELLUNG

Angesichts dieser Tatsachen stellte sich die Frage, ob es möglich wäre, sowohl das Kurz- als auch das Langzeitergebnis von Patienten, die aufgrund von KLM operiert werden, durch Reduzierung des Blutverlustes und damit der Transfusionsbedürftigkeit durch Anwendung des PMs zu verbessern. Wäre dies der Fall, sollte ein hepatobiliärer Chirurg das PM bei Operationen mit einem zu erwartenden höheren Blutverlust regelhaft einsetzen, um so die Prognose seiner Patienten möglicherweise zu verbessern. Sich dieser Frage zunächst deskriptiv in einem retrospektiven Ansatz zu nähern, war Kern der hier beschriebenen Studie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, retrospektiv anhand prospektiv erhobener Daten den Zusammenhang der Anwendung des PMs bei Patienten, bei denen bei KLM eine Leberresektion durchgeführt wurde, mit dem perioperativen Transfusionsbedarf und den onkologischen Langzeitergebnissen (Gesamtüberleben, Rezidivfreies Überleben) zu beschreiben.

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1 PATIENTENKOHORTE

Zwischen 2003 und 2014 wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) (ehemals Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie) die Daten aller Patienten prospektiv erfasst, die in kurativer Absicht leberreseziert wurden. Die Datenerhebung sowie die Auswertung der Daten wurden durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. So konnte fortlaufend ein Patientenkollektiv bestehend aus insgesamt 1032 Patienten erfasst werden. Um eine standardisierte Datenerhebung zu gewährleisten, wurde ein elektronischer Erhebungsbogen verwendet. Die Auswertung erfolgte an einem anonymisierten Datensatz. Letztlich konnten die Daten von 336 Patienten, bei denen die Leberresektion zur Entfernung von KLM mit kurativer Intention erfolgte, zur Auswertung herangezogen werden.

Die präoperativen und intraoperativen Daten wurden während der Patientenaufenthalte aus den Krankenakten und dem elektronischen Arbeitsplatzsystem (KAS) erhoben. Die postoperativen Daten konnten bei Wiedervorstellung, zum Beispiel zur Tumornachsorgeuntersuchung, Nachresektion oder aus von der Diagnose unabhängigen Gründen oder bei erfolgtem Recall erhoben werden. So wurden die Daten aus den Patientenakten der eingeschlossenen Patienten, welche Arztbriefe, Operationsberichte, pathologische Berichte, Lungenfunktionstests, kardiologische Konsile, bildgebende Untersuchungen, Laborberichte, anästhesiologische Berichte und Tumorboardkonsile enthielten, aufgenommen und eine Datenbank mit dem Programm Filemaker Pro12 erstellt. Im Folgenden sollen die im Rahmen dieser Datenbank erhobenen und für die vorliegende Arbeit verwendeten Parameter aufgeführt und näher erläutert werden.

3.1.1 STAMMDATEN

Erfasst wurden unter anderem das Geschlecht, das Operationsdatum sowie das Geburtsdatum, mithilfe dessen sich das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt berechnen ließ.

3.1.2 PRÄOPERATIVE DATEN

Zu Beginn wurde zusammengetragen, ob eine präoperative Bildgebung stattgefunden hatte, wobei zwischen einer CT-Angiografie, CT/PET, MRT und Sonografie unterschieden wurde. Mittels dieser Verfahren konnte die Anzahl der Leberherde und der maximale Metastasendurchmesser dokumentiert werden.

Weiterhin wurde das präoperative Risikoprofil bewertet. Dafür wurden die hepatischen Vorerkrankungen Steatose und Zirrhose im Rahmen des Child-Pugh-Scores dokumentiert. Ob und in welchem Ausmaß eine Steatose oder Zirrhose des Lebergewebes vorlag, konnte über die mikro- und makroskopischen Befunde der pathologischen Berichte erfasst werden. Dabei wurde eine Steatose als solche bezeichnet, sobald mehr als 5 % der Hepatozyten steatotisch erschienen. Ferner wurden das pulmonale oder kardiale Risikoprofil und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus vermerkt. Außerdem wurde der ASA-Score durch die Anästhesie erhoben und dokumentiert. Zur Quantifizierung des Risikoprofils des Patienten wurde der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) herangezogen [60].

Anhand der präoperativen Laboruntersuchungen konnten die Werte der Tumormarker CEA und CA19-9 sowie die Parameter Bilirubin und Quick-Wert zur weiteren Einordnung der Leberzirrhose erhoben werden.

Falls durchgeführt, wurde eine präoperative Chemotherapie, deren Art und deren Ansprechen berücksichtigt.

3.1.3 INTRAOPERATIVE DATEN

Als operationsbezogene Daten wurden das Resektionsvolumen und die atypisch oder anatomisch resezierten Leberanteile erfasst. Bezüglich Letzteren wurde gemäß der Brisbane Nomenklatur [29], wie oben beschrieben, differenziert zwischen einer Segmentresektion, einer normalen oder erweiterten Hemihepatektomie links bzw. rechts und deren Kombinationen. Ferner wurde die Dauer des Eingriffs sowie das Durchführen des PMs, dessen Dauer und gegebenenfalls dessen intermittierende Anwendung erfasst.

Außerdem festgehalten wurden der geschätzte Blutverlust in ml sowie die erfolgte Verabreichung von EKs. Dabei wurden EKs der Blutbank Großhadern verwendet, die ein Volumen von ca. 300 ml aufweisen.

Um die Tumoren international einheitlich beschreiben zu können, findet die TNM-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) weite Verbreitung. Es werden Angaben über die Tumorgröße (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Auftreten von Metastasen (M) gemacht. Darüber hinaus kann außerdem der Differenzierungsgrad (G), die Lymphgefäßinvasion (L), die Veneninvasion (V) und das Verbleiben von Tumorgewebe im Körper nach Operation (R) angegeben werden [61]. Dementsprechend wurde das TNM Stadium des Primärtumors und dessen Lokalisation im Dickdarm erfasst. Das Auftreten von Metastasen wurde als synchron bezeichnet, wenn sie bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors oder spätestens drei Monate nach Operation des Primärtumors vorhanden waren. Davon abgegrenzt wurden metachrone Metastasen, die erst nach der Diagnose und/oder Resektion des Primärtumors auftraten.

3.1.4 POSTOPERATIVE DATEN

Zunächst wurde die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes mithilfe des Operationsdatums und des Entlassungsdatums berechnet. Zudem wurde die Anzahl der Tage, die

die Patienten auf der Intensivstation verbringen mussten, dokumentiert.

Ferner wurden die postoperativen Komplikationen und Langzeitkomplikationen erfasst. Evaluiert wurden diese gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation [62]. Hierbei wurde zwischen einem Biliom, einem Leberversagen, einem Galleleck, einem Abszess, einem Harnwegsinfekt und anderen Infektionen, einem akuten Koronarsyndrom, einer Pneumonie, einem Pleuraerguss und einer Wundheilungsstörung unterschieden. Ein Leberversagen nach Hepatektomie (PHLF) wurde gemäß der International Study Group of Liver Surgery definiert [63]. Danach wurde gespeichert, wie viele EKs im weiteren Verlauf benötigt wurden und ob der Patient eine postoperative Chemotherapie erhielt.

Abschließend wurde systematisch erfasst, ob und wann es zu einem Rezidiv des Primärtumors oder des Lebertumors kam. Daraus ließ sich das tumorfreie Intervall in Monaten errechnen (Rezidivfreies Überleben, RFS). Ferner wurde der Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts dokumentiert. Im Falle des Versterbens wurde der Todeszeitpunkt, die endgültige Todesursache und ein möglicher Zusammenhang mit dem Tumorleiden ermittelt. Somit wurde das Gesamtüberleben in Monaten (engl.: Overall survival, OS) berechnet. Das RFS bzw. das OS wurden als Zeitraum von Stellung der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. Versterben des Patienten definiert. Zusätzlich wurden die 30-Tage Mortalität und die Krankenhausmortalität dokumentiert.

3.2 DATEN-AUSWERTUNG UND STATISTIK

Die Auswertung der in der Datenbank erhobenen Daten erfolgte an einem anonymisierten Datensatz. Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten wurden die Programmiersprache R (Vienna 2018) und SPSS (Version 25, IBM, Chicago, Ill) verwendet. Der Median mit

Minimum und Maximum oder der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) wurden zur Beschreibung deskriptiver Ergebnisse angegeben. Um Variablen zu vergleichen, wurde je nach Eigenschaft der jeweiligen Variablen der χ^2 -Test, der exakte Test nach Fisher (bei geringer Anzahl an Fällen) oder der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die univariate Überlebenszeitanalyse wurde mittels des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Mit Hilfe des Log-rank-Tests konnten anschließend die Überlebenszeiten von zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Bei kontinuierlichen Variablen wurde das Überleben durch eine Cox-Regression berechnet. Um OS und RFS in einem multivariaten Modell darzustellen, wurde eine Cox-Regression unter Einbezug einer geordneten logistischen Regression signifikanter univariater Faktoren durchgeführt. Hierbei wurde die Hazard-Rate (HR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Zusätzlich wurde die Propensity-Score-Methode (PS) bei empirischen und potentiellen Bias-Variablen (sog. Confounder) angewandt. Ebenfalls benutzt wurde diese Methode bei Variablen, die beim Vergleich der mit PM und ohne PM operierten Patienten deutliche Unterschiede aufwiesen, um so die strukturelle Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu verbessern. Diese so in das PS-Modell eingeschlossenen Variablen waren das Geschlecht, das Patientenalter, das Tumor- und Lymphknotenstadium unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation, synchrones oder metachrones Auftreten der Lebermetastasierung, ein erhöhter CEA-Tumormarker im Blut, die Durchführung einer Major-Resektion an der Leber, anatomische oder nicht anatomische Resektionen und die Anzahl sowie der maximale Durchmesser der Lebermetastasen. Bezüglich der Kovariablen zeigte ein PS-basiertes Matching von Patienten, bei denen das PM durchgeführt wurde (PM-Patienten) und denen, bei denen es nicht zur Anwendung kam (nPM-Patienten), das größte Gleichgewicht. Die standardisierten mittleren Abweichungen lagen außer bei einer Variablen unter 0.10. Als statistisch signifikant wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von $P < 0,05$ angesehen.

3.3 ERGEBNISSE

3.3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND ANWENDUNG DES PRINGLE-MANÖVERS
Insgesamt wurden 336 Patienten erfasst, welche im Zeitraum von 2003 bis 2014 aufgrund von synchronen oder metachronen KLM mit kurativer Intention leberreseziert wurden. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug dabei 37 Monate [0-159]. Innerhalb dieses Patientenkollektivs kam bei 75 Patienten (22%) das PM zur Anwendung, wobei sich eine mediane Klemmzeit von 12 Minuten [5-80] ergab. Die Anzahl der so therapierten Patienten mit Bezug zur jeweiligen PM-Dauer ist in *Abbildung 3* dargestellt. Standardmäßig wurde ein maximal 20 Minuten andauerndes PM-Intervall, gefolgt von einem mindestens 5-10-minütigen PM-freien Intervall durchgeführt. Hierbei ist ersichtlich, dass meist ein insgesamt unter 20-minütiges PM angewandt wurde (N=52, 69%). Bei lediglich 11% des Patientenkollektivs dauerte das PM über 30 Minuten.

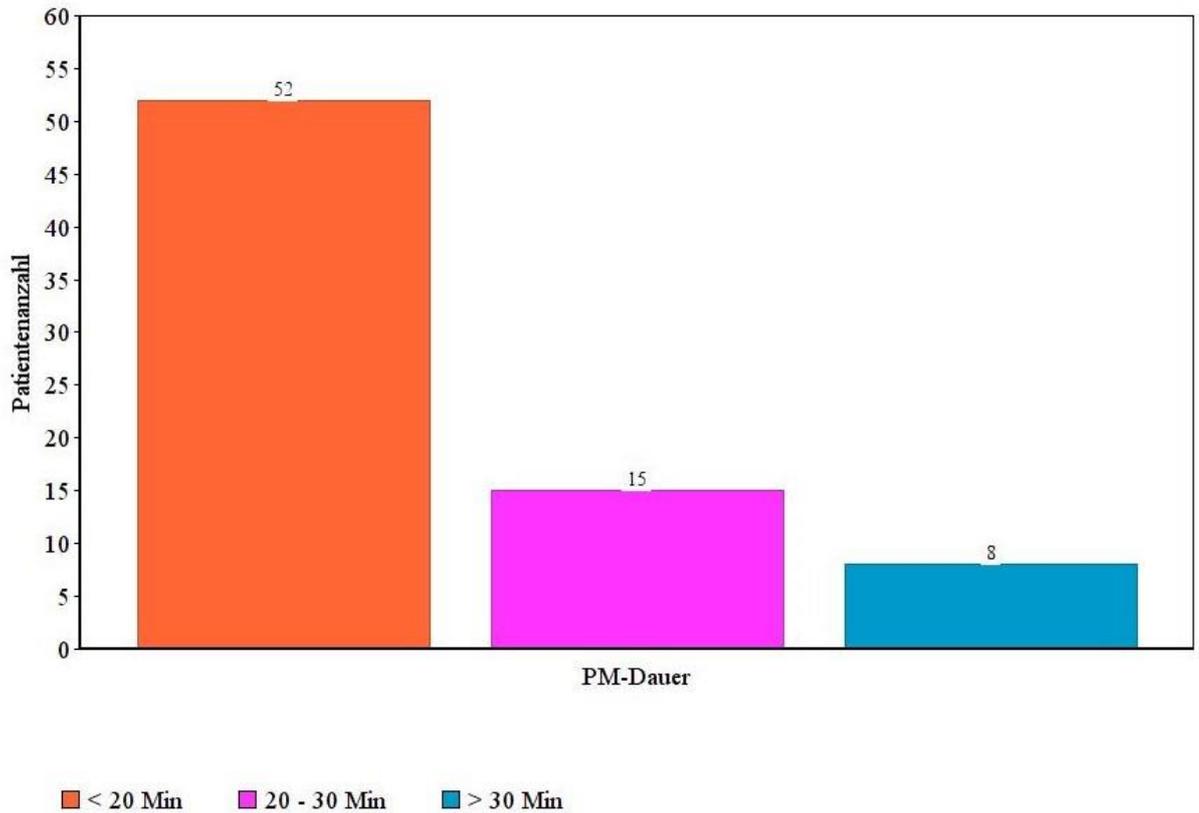


ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DER PM-PATIENTEN AUF DIE PM-DAUER.

Der Vergleich der PM-Patienten mit den ohne PM operierten Patienten vor der Durchführung des PS-Matching erbrachte einen signifikant höheren Anteil des männlichen Geschlechts ($P = 0.009$) sowie Anteil an anatomischen Leberresektionen ($P = 0.006$) in der PM-Gruppe. Davon abgesehen konnten keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen beobachtet werden. Insbesondere wurden hierbei die potentiellen Confounder Komorbiditäten (ASA-Status, CCI), präoperative und adjuvante Chemotherapie, primäre Tumorlokalisation und primäres Tumorstadium, präoperative Tumormarker im Serum, Anzahl der Lebermetastasen, postoperative Morbidität (u.a. postoperatives Leberversagen) und der Resektionsstatus (freie Resektionsränder) analysiert. Es zeigte sich für die PM-Patienten ein Trend zu mehr Patienten mit metachronen Lebermetastasen (73% vs. 61%; $P = 0.056$) und größeren Tumoren (größter Durchmesser \geq

50mm; 27% vs. 16%). Die ausgewerteten Patientendaten sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

TABELLE 1. KLINISCHE MERKMALE UND PATIENTENDATEN OHNE UND MIT PM

	Alle Patienten n (%)	nPM n (%)	PM n (%)	P*
Patientenanzahl	336 (100)	261 (77.7)	75 (22.3)	
Medianes Alter [Spannweite]	62 [21-86]	64 [21-86]	63 [41-82]	0.610
Geschlecht				0.009
Weiblich	114 (34)	98 (38)	16 (21)	
Männlich	222 (66)	163 (62)	59 (79)	
ASA > 2	226 (67)	174 (67)	52 (69)	0.388
Charlson- Index (CCI)	8 [8-13]	8 [8-13]	8 [8-10]	0.737
Hepatische Vorerkrankung				
Steatose	185 (55)	138 (53)	47 (63)	0.148
Zirrhose	3 (1)	3 (1)	0	0.100
Primärtumor				0.896
Kolon	174 (52)	136 (52)	38 (51)	
Rektum	162 (48)	125 (48)	37 (49)	
Primäres Tumorstadium				
pT3 / pT4	240 (71)	181 (69)	59 (79)	0.845
pN+	179 (53)	140 (54)	39 (52)	0.184
Neoadjuvante Chemotherapie	241 (72)	186 (71)	55 (73)	0.773
Tumormarker				
CEA erhöht	130 (39)	102 (39)	28 (37)	0.685
CA 19-9 erhöht	84 (25)	66 (25)	18 (24)	0.650
Zeitpunkt der Lebermetastasen				0.057
Synchron ^a	122 (36)	102 (39)	20 (27)	
Metachron	214 (64)	159 (61)	55 (73)	
> 3 hepatische Mestastasen	47 (14)	37 (14)	10 (13)	1.000
Max. Metastasendurchmesser ≥ 50 mm	63 (19)	43 (16)	20 (27)	0.064
Präoperative Chemotherapie	236 (70)	182 (70)	54 (72)	0.775
Ausmaß der Leberresektion				0.100
Erweiterte Hepatektomie ^b	116 (35)	90 (34)	26 (35)	
Normale Hepatektomie	220 (65)	171 (66)	49 (65)	
Art der Resektion				0.006
Anatomisch	235 (70)	173 (66)	62 (83)	
Nichtanatomisch (Keil/atypisch)	101 (30)	88 (34)	13 (17)	
Operationsdauer (min)	180 [60-580]	180 [60-580]	180 [70-310]	0.559
Geschätzter Blutverlust [mL]	650 [100-6000]	700 [100-6000]	600 [100-6000]	0.502
Blutverlust > 1000 mL	83 (25)	59 (23)	24 (32)	0.100
EK perioperativ erhalten ^c	123 (37)	97 (37)	26 (35)	0.786

Mehr als 2 EKs perioperativ ^c	52 (15)	46 (18)	6 (8)	0.046
Anzahl EKs perioperativ ^c	1.48 ± 3.80	1.66 ± 4.20	0.84 ± 1.80	0.393
Komplikationen	80 (24)	59 (23)	21 (28)	0.361
Postoperatives Leberversagen	15 (4)	13 (5)	2 (3)	0.536
Aufenthalt Intensivstation	148 (44)	114 (44)	34 (45)	0.790
Dauer Intensivstation (Tage)	2.3 ± 6.9	2.4 ± 7.3	2.0 ± 5.3	0.595
30-Tage Mortalität	7 (2)	6 (2)	1 (1)	0.513
90-Tage Mortalität	14 (5)	13 (5)	1 (1)	0.207
Resektionsränder tumorinfiltriert (R1)	25 (7)	18 (7)	7 (9)	0.461
Additive Chemotherapie ^d (N = 282)	159/282 (56)	122/214 (57)	37/68 (54)	0.779

* Vergleich PM mit nPM

^a definiert als Lebermetastase vor oder spätestens drei Monate nach Operation des Primärtumors

^b definiert als Resektion von mehr als drei Lebersegmenten

^c EK: Erythrozytenkonzentrat

^d Kein Follow-up bezüglich der additiven Chemotherapie: alle Patienten: 16%, nPM: 18%, PM: 9%

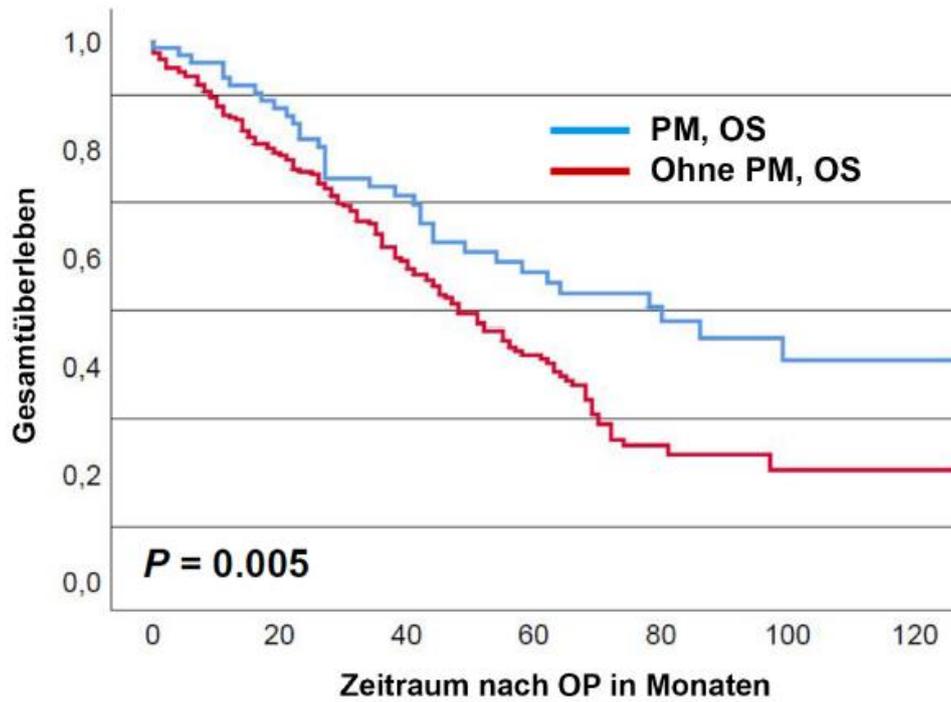
3.3.2 INTRAOPERATIVER BLUTVERLUST UND TRANSFUSIONSBEDÜRFTIGKEIT
Im Median betrug der geschätzte intraoperative Blutverlust der gesamten Studienpopulation 650ml [100 – 6000ml]. Dabei fand sich im Median bei den mittels PM operierten Patienten ein Blutverlust von 600ml [100 – 6000ml] und bei den ohne PM operierten Patienten ein Blutverlust von 700ml [100 – 6000ml]. Beim Vergleich der mit und ohne PM operierten Patienten ergaben sich auch nach Unterteilung in erweiterte und normale Hemihepatektomien sowie in anatomische und nicht anatomische Resektionen bezüglich des geschätzten intraoperativen Blutverlustes keine Unterschiede. Dabei schien jedoch der Anteil an Patienten mit einem schweren intraoperativen Blutverlust (>1000ml) in der PM-Gruppe etwas höher zu sein (32% vs. 23%; P = 0.100).

Insgesamt kam bei 123 leberresezierten Patienten eine perioperative Bluttransfusion zur Anwendung, wobei davon 52 Patienten mehr als 2 EKs benötigten. 26 der mittels PM operierten Patienten erhielten eine Bluttransfusion, wovon nur 6 Patienten mehr als 2 EKs verabreicht bekamen. Innerhalb der 97 ohne PM leberresezierten Patienten

benötigten 46 Patienten mehr als 2 EKs. Nach Gegenüberstellung der beiden Gruppen unter Berücksichtigung der Anzahl der transfundierten Patienten konnte keine relevante Diskrepanz festgestellt werden ($P = 0.786$). Nichtsdestotrotz erhielten die transfundierten PM-Patienten insgesamt weniger EKs. Dementsprechend war der Anteil der mittels PM operierten Patienten, welche mehr als zwei EKs benötigten, signifikant kleiner (8% vs. 18%; $P = 0.046$).

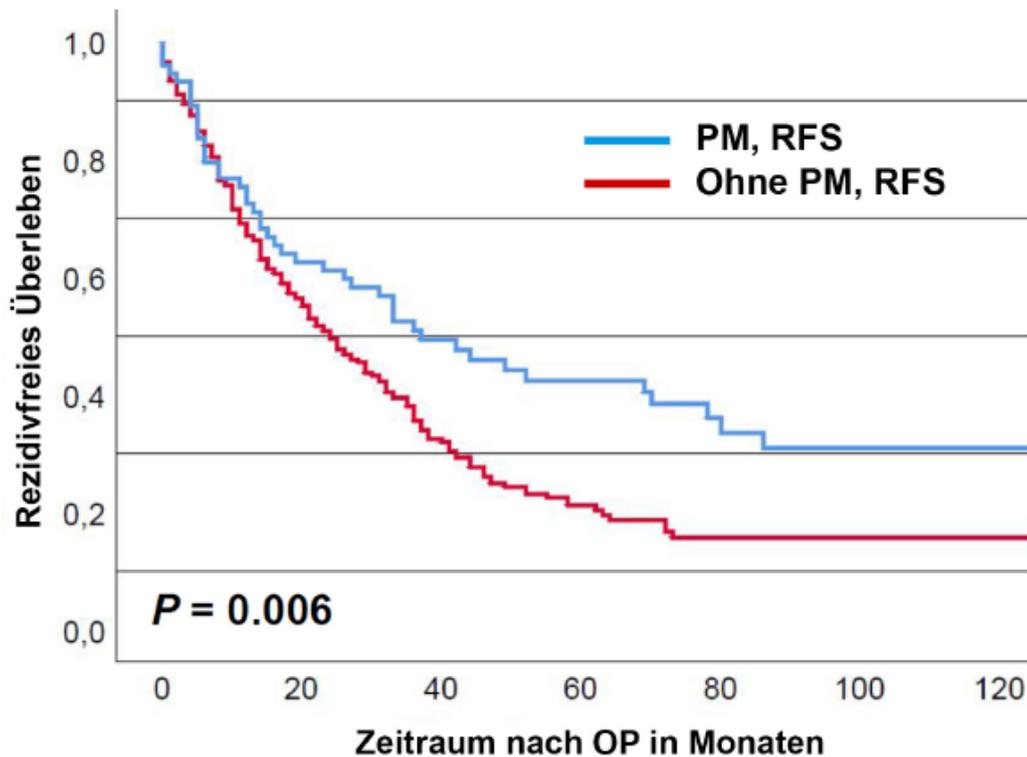
3.3.3 ÜBERLEBENSZEITANALYSE

Das mediane OS sowie das RFS betragen innerhalb der gesamten Studienpopulation 51 bzw. 26 Monate. Dabei ergaben sich korrespondierende 5-Jahres-Überlebensraten von 57% bzw. 42%. Hervorzuheben ist nun, dass die mit dem PM operierten Patienten im Vergleich zu den ohne PM operierten Patienten sowohl ein besseres OS (78 vs. 47 Monate; $P = 0.005$) als auch ein besseres RFS (36 vs. 23 Monate; $P = 0.006$) zeigten. Bezüglich eines 5-Jahres-Intervalls nach Resektion ergab sich eine Gesamtüberlebensrate von 57% gegenüber 43% sowie eine rezidivfreie Überlebensrate von 42% gegenüber 21%. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in *Abbildung 4* und *5* dargestellt.



Patienten mit PM	75	62	42	30	19
Patienten ohne PM	261	186	116	56	

ABBILDUNG 4: VERGLEICH OS BEZÜGLICH PM VS. OHNE PM.



Patienten mit PM	75	44	30	23
Patienten ohne PM	261	133	62	

ABBILDUNG 5: VERGLEICH RFS BEZÜGLICH PM VS. OHNE PM.

Für die Dauer des PMs zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das OS und das RFS. Jedoch ergaben univariate Überlebensanalysen sowohl hinsichtlich des OS als auch des RFS signifikante Zusammenhänge mit dem Patientenalter (OS: $P < 0.001$; RFS: $P = 0.029$), dem CCI (OS und RFS $P < 0.001$), dem Vorhandensein von mehr als drei Lebermetastasen (OS und RFS $P < 0.001$), der Notwendigkeit einer Major-Resektion (OS: $P = 0.019$; RFS: $P = 0.016$), der perioperativen Transfusionsbedürftigkeit (OS and RFS $P < 0.001$) und tumorinfiltrierten Resektionsrändern (R1; OS: $P = 0.001$; RFS: $P < 0.001$). Postoperative Komplikationen führten signifikant zu einem schlechteren Gesamtüberleben ($P = 0.024$). In Bezug auf das RFS ergab sich hierbei lediglich ein negativer statistischer Trend ($P = 0.116$). Nach Auswertung der multivariablen Cox-Regression (Tabelle 2) stellten sich das PM, das Vorhandensein von mehr als drei

Metastasen, tumorinfiltrierte Resektionsränder, Komorbiditäten und die Verabreichung einer Bluttransfusion als signifikante, unabhängige, prognostische Faktoren sowohl für das OS als auch für das RFS dar. Darüber hinaus zeigte sich das Patientenalter als unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes OS. Erwähnenswert ist außerdem, dass mit der Durchführung des PMs assoziierte Variablen, wie dem Geschlecht oder der Art der Leberresektion, nicht signifikant mit dem OS oder dem RFS assoziiert waren. Auch Faktoren mit einem gewissen statistischen Trend, wie dem Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastase oder dem maximalen Metastasendurchmesser (s.o.), zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

TABELLE 2. MULTIVARIABLE ANALYSE DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS UND DES GESAMTÜBERLEBENS

Rezidivfreies Überleben

	P	HR	95%-KI
Pringle-Manöver	0.017	0.67	0.48-0.93
> 3 hepatische Metastasen	0.011	1.63	1.12-2.36
Allogene Bluttransfusion ^a	0.002	1.05	1.02-1.08
Charlson-Index	0.014	1.23	1.04-1.45
Tumorinfiltrierte Resektionsränder	0.003	2.08	1.29-3.34

Gesamtüberleben

	<i>P</i>	HR	95%-KI
Alter > 70 Jahre	0.034	1.43	1.03-1.98
Pringle-Manöver	0.009	0.60	0.41-0.88
> 3 hepatische Metastasen	0.012	1.68	1.12-2.51
Allogene Bluttransfusion ^a	0.001	1.06	1.02-1.10
Charlson-Index	0.009	1.30	1.07-1.57
Tumorinfiltrierte Resektionsränder	< 0.001	3.18	1.92-5.27

HR: Hazard Ratio

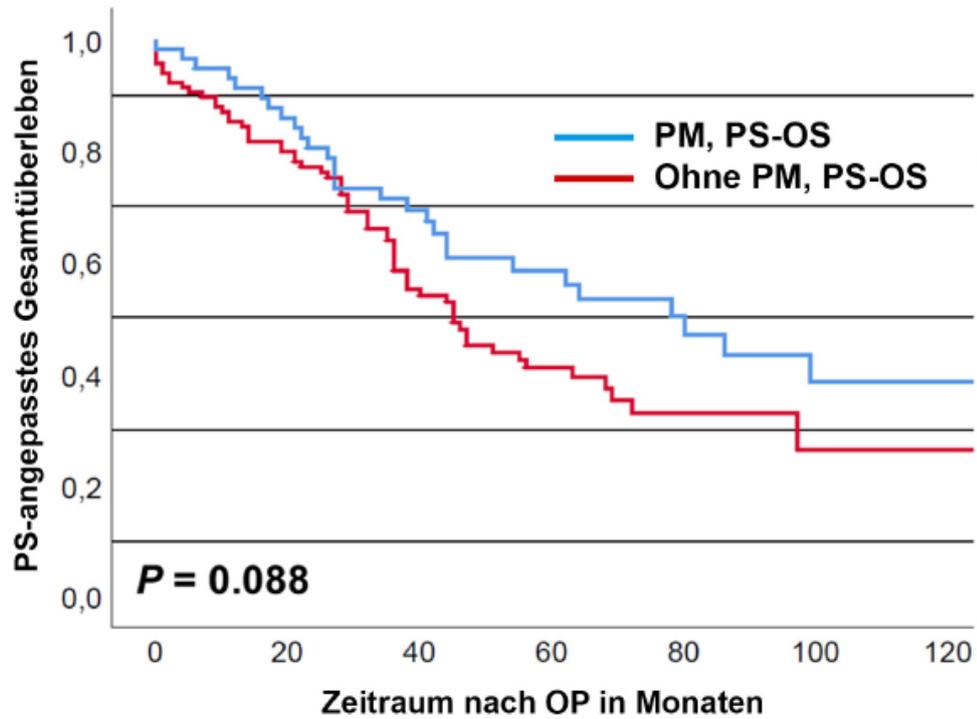
95%-KI: 95% Konfidenzintervall

^a HR bezüglich der EK-Anzahl

3.3.4 PROPENSITY-SCORE-BASIERTES MATCHING

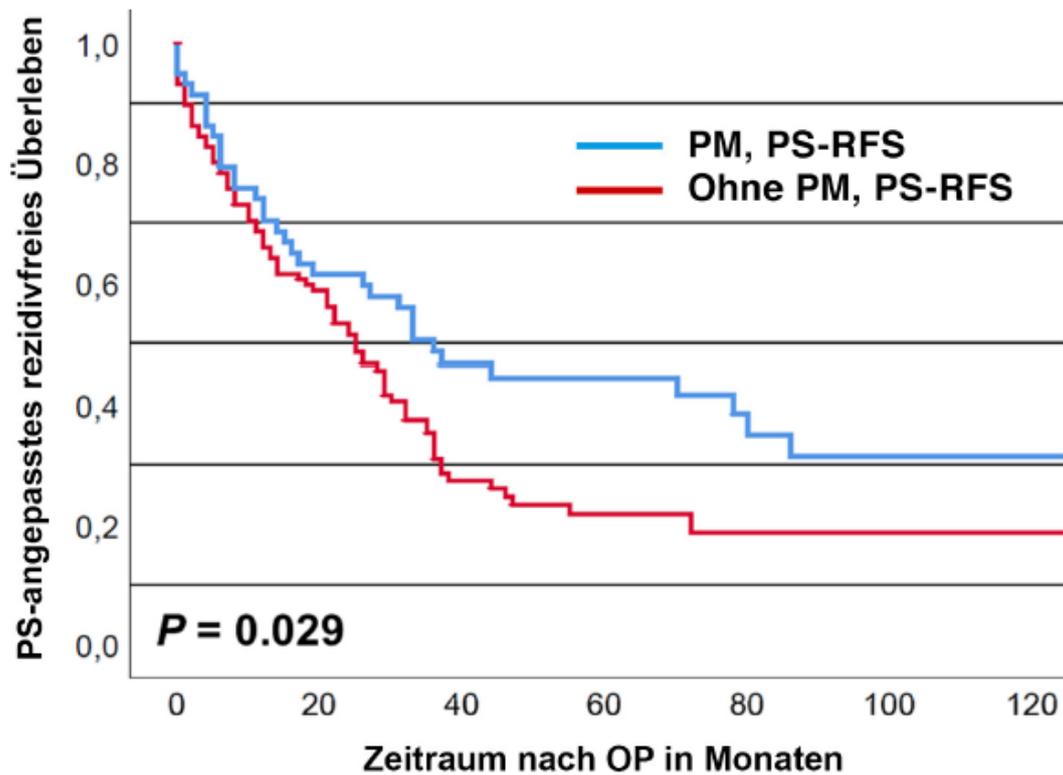
Um eine bestmögliche Strukturgleichheit der Gruppen der mit und ohne PM therapierten Patienten zu gewährleisten, wurden 174 Patienten durch ein Propensity-Score-basiertes Matching (PS-Matching) in einem Verhältnis von 1:2 (PM vs. Ohne PM) analysiert. Im Vergleich der Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des intraoperativen Blutverlustes, wobei die Patienten der PM-Gruppe tendenziell weniger Blut verloren (im Median: 500 ml vs. 800 ml; $P = 0.206$). Weiterhin zeigte sich eine vergleichbare Anzahl an Patienten in beiden Gruppen, die eine oder mehrere Transfusionen benötigten (34% vs. 40%; $P = 0.619$). Die Anzahl der Patienten, welche mehr als zwei oder sogar mehr als vier EKs benötigten, schien in der PS-gematchten PM-Gruppe jedoch

deutlich niedriger zu sein (> 2 EKs: 9% vs. 21%; $P = 0.052$; > 4 EKs: 2% vs. 11%, $P = 0.037$). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in *Abbildung 6* und *7* dargestellt.



Patienten mit PM	58	48	33	24	15
Patienten ohne PM	116	88	48	25	

ABBILDUNG 6: VERGLEICH OS BEZÜGLICH PM VS. OHNE PM NACH EINEM 1:2 PS-MATCHING.



Patienten mit PM	58	34	22	18
Patienten ohne PM	116	65	22	

ABBILDUNG 7: VERGLEICH RFS BEZÜGLICH PM VS. OHNE PM NACH EINEM 1:2 PS-MATCHING.

Das mediane OS schien dabei in der mittels PM operierten Patientengruppe tendenziell besser zu sein (78 vs. 44 Monate; $P = 0.088$). Bezüglich des RFS zeigte sich darüber hinaus eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den ohne PM operierten Patienten (36 vs. 24 Monate; $P = 0.029$). Fernerhin fanden sich nach PS-Matching 5-Jahres-Überlebensraten von 58% (PM) und 41% (ohne PM) sowie rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 44% (PM) und 22% (ohne PM).

4. DISKUSSION

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Das Ziel dieser Studie stellte die Analyse der Auswirkung des PMs auf den Transfusionsbedarf sowie das Überleben von kurativ leberresezierten Patienten mit KLM dar. So wurden im Zeitraum zwischen 2003 und 2014 am Klinikum Großhadern insgesamt 336 Patienten derartig operiert, wobei bei 75 von ihnen ein PM zum Einsatz kam. Dabei zeigten sich weder eine erhöhte Morbidität noch eine erhöhte Mortalität bei den so therapierten Patienten. Für diese mit PM intervenierte Gruppe ergab sich insbesondere eine Reduktion des perioperativen Transfusionsbedarf sowie ein besseres OS und RFS, was in einer Propensity-Score Match Analyse bestätigt werden konnte. In der multivariaten Überlebensanalyse zeigte sich das PM, neben dem Vorhandensein von mehr als drei Metastasen, einem tumorinfiltrierten Resektionsrand, Komorbiditäten und der Verabreichung einer Bluttransfusion als unabhängiger, prognostischer Faktor sowohl für das OS als auch für das RFS.

4.2 BEDEUTUNG VON RISIKOFAKTOREN FÜR DIE OPERATIONSINDIKATION

Aufgrund von Fortschritten in der Diagnostik, der multimodalen onkologischen Therapie, den chirurgischen Verfahren und der perioperativen Versorgung durch die Anästhesie werden Indikationen zu Leberresektionen für KLM zunehmend auch bei hepatisch fortgeschrittener (z.B. bilobärer) Metastasierung gestellt [15, 64]. So wurde gezeigt, dass die Resektabilität von KLM durch die Anwendung einer kombinierten Chemotherapie von anfänglich 22% auf 53% erhöht werden konnte [65]. Bei sorgfältiger Indikationsstellung durch einen erfahrenen Chirurgen im interdisziplinären Konsens können auf diese Weise mittels eines multimodalen Therapiekonzepts bestehend aus

Chirurgie und Chemotherapie, ggf. in Kombination mit weiteren interventionellen Techniken wie der Brachytherapie, 5-Jahres-Überlebensraten von über 40% erreicht werden [15, 66]. Infolge dieser Fortschritte konnten über die letzten Jahrzehnte auch die postoperativen Mortalitätsraten deutlich gesenkt werden [55, 67-69]. Dies trifft insbesondere auch auf Resektionen von KLM zu [15].

Mittlerweile wurden hierbei zahlreiche Risikofaktoren für schlechtere Überlebensraten erkannt, welche in verschiedene prognostische Scores eingearbeitet wurden, um das Operationsrisiko besser einschätzen und letztendlich optimierte Operationsindikationen stellen zu können. Ein in der Literatur etablierter und international anerkannter Prognoseindex ist der Fong-Score, in dem der Durchmesser der größten Lebermetastase, die Länge des krankheitsfreien Intervalls zwischen Resektion des Primärtumors und Diagnose der Lebermetastasen, die Anzahl der Lebermetastasen, ein positiver Nodalstatus des Primärtumors und ein erhöhter CEA-Tumormarker im Blut berücksichtigt werden [70]. Als weitere Risikofaktoren wurden in anderen Scores u.a. ein schlechter Differenzierungsgrad des Primärtumors, ein tumorinfiltrierter Resektionsrand, das Patientenalter und das Vorliegen einer extrahepatischen Manifestation des KRKs identifiziert [48, 71, 72]. Zudem konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass auch Mutationen in den Genen KRAS und BRAF Risikofaktoren für schlechtere Überlebensraten sind [73, 74]. Der intraoperative Blutverlust und die allogene Bluttransfusion stellen ebenso solche in früheren Studien identifizierte Risikofaktoren dar, sodass Maßnahmen zur Reduktion des intraoperativen Blutverlusts wie das PM auch der Verbesserung des langfristigen onkologischen Behandlungsergebnisses dienen könnten [12, 15].

4.3 AUSWIRKUNGEN DES INTRAOPERATIVEN BLUTVERLUSTES UND DER ALLOGENEN ERYTHROZYTENKONZENTRAT-TRANSFUSION IM KURZFRISTIGEN UND LANGFRISTIGEN VERLAUF

Wie bereits aufgezeigt, stellt die Leberchirurgie, eingebettet in ein multimodales Therapiekonzept, die einzige Chance auf Heilung dar [13]. Immer mehr Patienten können aufgrund verbesserter Operationstechniken, die ein aggressiveres Vorgehen ermöglichen, einem kurativen Therapieansatz zugeführt werden. Durch das Einbeziehen von systemischer Chemotherapie, Strahlentherapie und neueren Methoden, wie der hepatischen intraarteriellen Chemotherapie, der Radiofrequenz- und der Mikrowellenablation oder der stereotaktischen Strahlentherapie, ist es also immer öfter möglich, vormals nicht resezierbare KLM doch noch operativ behandeln zu können [14]. Es werden also vermehrt zeitlich lang andauernde und ausgedehnte Resektionen von teils multiplen Metastasierungsmustern durchgeführt, die einen hohen Blutverlust zur Folge haben können.

Der intraoperative Blutverlust hängt also im Wesentlichen vom notwendigen Operationsausmaß und damit von der intrahepatischen Ausdehnung des Tumors ab. Die intrahepatische Ausdehnung des Tumors wird wiederum durch die Tumorbiologie, d.h. den molekularpathologischen Eigenschaften des Tumors bestimmt [41]. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter intraoperativer Blutverlust einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und ein schlechteres OS darstellt [48]. Besonders bei älteren Patienten stellt der intraoperative Blutverlust dabei ein Problem dar, weil diese als Konsequenz deutlich häufiger eine Bluttransfusion erhalten. Als Ursache dafür wird das Vorliegen von kardiovaskulären Grunderkrankungen angesehen, welches zu einer früheren Indikationsstellung einer Bluttransfusion führt [48, 75, 76].

Innerhalb der Leberchirurgie stellt der unkontrollierbare Blutverlust eine gefürchtete Komplikation dar. So konnte gezeigt werden, dass ein hoher intraoperativer Blutverlust mit einer erhöhten Mortalität und

einem schlechteren postoperativen Ergebnis assoziiert ist [77, 78]. Im langfristigen Verlauf stellte sich der erhöhte intraoperative Blutverlust bei gesonderter Betrachtung der Resektion von KLM als unabhängiger Risikofaktor für schlechtere Überlebensraten und ein früheres Rezidivieren des Tumors dar [41, 79]. Kommt es intraoperativ zu einem hohen Blutverlust und damit zu einem nicht tolerablen Abfall des Hb-Wertes, ist die Verabreichung einer Bluttransfusion indiziert. Patienten, die in dieser Situation eine Bluttransfusion ablehnten, wiesen eine deutlich erhöhte Morbidität sowie Mortalität auf [80, 81]. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studienpopulationen (Art und Ausmaß der Eingriffe, Komorbiditäten der Patienten) und Transfusionsstandards erhalten circa ein Drittel der leberresezierten Patienten eine oder mehrere Bluttransfusionen [12, 45, 46].

Jedoch stellt auch die mit einem erhöhten intraoperativen Blutverlust einhergehende Gabe von Blutprodukten während der Operation von KLM ein erhebliches Problem dar, weil dadurch ebenfalls das kurzfristige und auch langfristige Behandlungsergebnis verschlechtert werden kann [46, 82, 83]. Als kurzfristige Komplikationen sind hierbei die Volumenüberladung, Hypothermie, Elektrolytentgleisungen und Transfusionsreaktionen, wie der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) oder der Graft-versus-Host-Erkrankung zu nennen.

Langfristig ist mit Blick auf die Pathophysiologie der allogenen Transfusion der durch klinische und tierexperimentelle Versuche beschriebene immunologische Effekt auf das Immunsystem namens „transfusion-related immune modulation (TRIM)“ in Diskussion. Dieser negative Effekt der allogenen Bluttransfusion auf das humane Immunsystem beruht auf der Suppression von zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen, auf der Freisetzung immunsuppressiver Prostaglandine, auf einer Hemmung der Produktion von Interleukin-2 und auf einer verstärkten Aktivität der T-Suppressorzellen [84]. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe einer allogenen Bluttransfusion so zu einer relativen Immunsuppression führt [12, 51-

53]. Dadurch könnte es möglicherweise zu einem Überleben disseminierter Tumorzellen und in Folge dessen zu einem früheren Rezidivieren kommen [51]. Dementsprechend beschreiben einige Studien bezüglich des KRKs, dass eine perioperative Bluttransfusion zu einer Immunsuppression und damit zu einem früheren Rezidivieren und Metastasieren sowie zu schlechteren Überlebensraten führen könnte [85, 86]. Andere Studien scheinen diese Zusammenhänge zu widerlegen und führen die gewonnenen Ergebnisse auf einen bereits präoperativ bestehenden schlechteren Allgemeinzustand oder eine präoperative Anämie der später transfundierten Patienten zurück [87-89]. So untersuchten Acheson et al. in einer großen Metaanalyse den Einfluss der perioperativen Gabe von EKs auf das perioperative und onkologische Ergebnis nach der Primärtumorresektion eines KRKs. Es zeigten sich sowohl eine signifikant höhere Mortalität als auch eine signifikant höhere Rezidivrate des KRKs [47]. Unterstrichen werden diese Ergebnisse durch eine weitere, erst kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Pang et al. [90].

Auch bezüglich der Resektion von KLM konnte im Rahmen mehrerer Studien gezeigt werden, dass der perioperative Blutverlust und die daraus resultierende Transfusion von Blutprodukten wie EKs oder gefrorenem Frischplasma (FFP) mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren [12, 48-50].

Gleichwohl konnte gezeigt werden, dass die Risikofaktoren für das Entwickeln von Rezidiven multifaktoriell, sowohl von den klinischen Faktoren [70, 72, 91, 92] als auch von der Tumorbilogie abhängen [15, 74, 93-95].

Ferner ergab sich, dass die Frische bzw. das Alter der transfundierten Blutprodukte einen relevanten Effekt auf das postoperative Behandlungsergebnis ausübte [82]. Eine weitere Metaanalyse untersuchte den Zusammenhang von Bluttransfusionen mit postoperativen bakteriellen Infektionen. Hier konnte ein signifikant häufigeres Auftreten dieser Komplikation nach Operationen bei

transfundierten Patienten beobachtet werden [96]. Überdies fanden sich bei Gong et al. ein allgemeines, signifikant häufigeres Auftreten eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) sowie eine höhere Mortalität bei vorhandenem ARDS nach Transfusionstherapie auf einer Intensivstation [97].

Zusammenfassend könnten sich bei einer transfusionsassoziierten Immunsuppression negative Auswirkungen auf das kurzfristige und auch langfristige Behandlungsergebnis und das frühere Rezidivieren eines primären oder bereits metastasierten KRKs ergeben [84].

Um den perioperativen Blutverlust und die Gabe von allogenen Bluttransfusionen zu reduzieren, existieren neben dem PM, auf das im nächsten Kapitel näher eingegangen werden soll, eine Reihe weiterer Methoden. Wie bereits beschrieben sollte der Patient nicht bereits präoperativ einen anämischen Zustand aufweisen. Weiterhin ist es bei längerer präoperativer Vorlaufzeit möglich, Blutentnahmen durchzuführen und diese wiederaufbereitet intraoperativ als autologe Bluttransfusionen zu verabreichen. Diese Technik wird bei onkologischen Operationen kritisch gesehen, da so theoretisch eine metastatische Absiedlung des Tumors gefördert werden könnte. Kang et al. konnten jedoch zeigen, dass die Gabe einer autologen Bluttransfusion bei der Operation von KLM nicht mit einer erhöhten Rezidivrate oder einer erhöhten Mortalität assoziiert war [98]. Eine weitere ähnliche Möglichkeit stellt die sogenannte akute normovoläme Hämodilution dar. Bei dieser ursprünglich für fremdblutablehnende Zeugen Jehovas entwickelten Methode wird den Patienten unmittelbar vor Beginn der Operation Vollblut entnommen und durch kolloidale Infusionslösungen ersetzt. Der jetzt niedrigere Hb-Wert wird im Laufe der Operation dann durch Retransfusion des zuvor entnommenen Vollbluts stabil gehalten [99]. Ferner ist es möglich, den intraoperativen Blutverlust durch konstantes Senken des zentralvenösen Drucks auf unter 5 cmH₂O effektiv zu reduzieren [100-102].

4.4 EFFEKTIVITÄT UND PATHOPHYSIOLOGIE DES PRINGLE-MANÖVERS

Wie bereits dargestellt, erscheint es folglich, lohnenswert, den Blutverlust und die damit einhergehenden Transfusionen mit dem Ziel das Kurzzeit- und Langzeitüberleben zu verbessern, zu minimieren. Um dies zu erreichen, hat sich das PM als effektive Methode zum Reduzieren des Blutverlustes in der Leberchirurgie weitgehend etabliert [103].

So stellt eine Dysfunktion der Leber bzw. das PHLF eine schwerwiegende und zum Teil tödliche, postoperative Komplikation dar. Bei Anwendung des PMs wird die Blutzufuhr zur Leber zeitweise unterbrochen, woraus eine vorübergehende Ischämie des Leberparenchyms resultiert. In der Vergangenheit wurde die Möglichkeit eines negativen Effekts des PMs auf die metabolischen Funktionen von Hepatozyten diskutiert [103]. Jedoch konnte bezüglich des kurzzeitigen Effekts des PMs in den bisherigen Studien kein gehäuftes Auftreten derartiger Komplikationen und auch keine erhöhte perioperative Morbidität oder Mortalität beobachtet werden, sodass die Anwendung des PMs im Rahmen der perioperativen Phase als sicher angesehen werden kann [104-106]. Unterstrichen werden diese Ergebnisse durch eine an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Großhadern durchgeführte Studie. Auch hier konnte innerhalb eines großen Patientenkollektivs, das aufgrund benigner und maligner Tumoren leberreseziert wurde, kein Zusammenhang des PMs mit einer erhöhten Morbidität oder einem schlechteren Gesamtüberleben nachgewiesen werden [48]. Dementsprechende Ergebnisse lieferte der Vergleich der PM-Patienten mit den ohne PM operierten Patienten in der hier vorliegenden Studie.

Experimentelle Studien über die Auswirkungen der Leberischämie mit anschließender Reperfusion auf das Wachstumsverhalten von

Karzinomzellen zeigten hepatische Funktionsstörungen und eine Erhöhung der inflammatorischen Zytokine wie TNF- α oder der Matrix-Metalloproteasen (MMP). Das so veränderte Gewebemilieu könnte sich förderlich auf das Krebswachstum und letztendlich negativ auf die Rezidivraten auswirken [107-111]. Fernerhin könnte das Absterben von Leberparenchym bei der Resektion von KLM durch das Unterbinden der Durchblutung und das in situ Verbleiben von avitalem Gewebe einen Risikofaktor für ein schlechteres Karzinom-spezifisches Überleben darstellen [112]. Derartige Effekte wären vor allem bei längerem Durchführen des PMs durchaus realistisch und könnten so zu schlechteren onkologischen Ergebnissen führen.

Nichtsdestotrotz ist es vor allem entscheidend, sowohl die Dauer der Leberischämie als auch die Schwere des Reperfusionsschadens zu berücksichtigen. In der hier erarbeiteten Studie wurde das PM im Median lediglich 12 Minuten durchgeführt, wodurch bereits die Anzahl der Transfusionen reduziert werden konnte. Dementsprechend war der Anteil der mittels PM operierten Patienten, welche mehr als zwei EKs benötigten im Gegensatz zu den ohne PM operierten Patienten signifikant kleiner (8% vs. 18%; $P = 0.046$). Somit scheint es denkbar, dass das onkologische Ergebnis bei moderater Anwendung des PMs durch Reduktion des Blutverlusts und Vermeidung einer Transfusion verbessert werden könnte.

Besonders untermauert wurde diese Annahme durch die gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf das OS (univariat: 78 vs. 47 Monate; PS-Analyse: 78 vs. 44 Monate; multivariable Analyse: HR = 0.60). Etwas weniger stark ausgeprägte Unterschiede ergaben sich bei der Betrachtung des RFS (univariat: 36 vs. 23 Monate; PS-Analyse: 36 vs. 25 Monate; multivariable Analyse: HR = 0.67). Obwohl sich nach dem PS-Matching bezüglich des RFS im Logrank-Test statistisch keine signifikanten Unterschiede zeigten, konnten durch PS-adaptierte Kaplan-Meier-Schätzer im weiteren postoperativen Verlauf relevante Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten nachgewiesen werden (OS: 59% vs. 40%; RFS: 44% vs. 23%; siehe *Abbildungen 6 und 7*).

4.5 AUSWIRKUNGEN DES PRINGLE-MANÖVERS AUF DAS KURZZEIT- UND LANGZEITÜBERLEBEN: VERGLEICH MIT DER LITERATUR

Aufgrund der oben genannten pathophysiologischen Überlegungen waren die bisherigen Studien darauf ausgelegt, einen negativen Einfluss des PMs zu widerlegen bzw. zu untersuchen, ob das PM mit einem schlechteren perioperativen und onkologischen Outcome assoziiert sei.

Bezüglich der perioperativen Morbidität und Mortalität konnten in mehreren Studien keine Unterschiede bei der Anwendung des PMs während der Operation von KLM festgestellt werden [103, 104]. Auch eine Metaanalyse ergab hier kein besseres oder schlechteres perioperatives Ergebnis [113].

Die Studienlage bezüglich des Langzeiteffekts des PMs bei der Resektion von KLM ist schwach. In einer 2013 veröffentlichten Metaanalyse [59] konnten lediglich vier Studien berücksichtigt werden [114-117]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das PM nicht mit einem signifikanten onkologischen Outcome assoziiert war. In der bereits erwähnten Studie von Weiss et al. zeigte sich überdies kein Zusammenhang zwischen dem PM und dem OS bzw. dem RFS. Sowohl in dieser Studie (94%) als auch in der Studie von Giuliani et al. (65%) wurde das PM im Gegensatz zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv (22%) sehr viel häufiger eingesetzt. In den beiden Studien von Wong et al. und Ferrero et al. wurde das PM mit einer mit unserer Studie vergleichbaren Häufigkeit angewandt. Außerhalb dieser Metaanalyse gaben Tsang et al. eine PM-Rate von 27% bei den wegen kolorektalen Metastasen leberresezierten Patienten an [104]. Zwei der eben beschriebenen Studien beobachteten einen Zusammenhang der Anwendung des PMs mit der Anzahl hepatischer Metastasen [114, 116]. Durch die Resektion von mehreren intrahepatischen Herden verlängert sich die Operationsdauer und

vergrößert sich die Parenchymabsetzungskante, weshalb das PM zur Reduktion des intraoperativen Blutverlustes dadurch wohl häufiger zur Anwendung kommt.

Auch die Relevanz der PM-Dauer ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Hierbei konnte keine PM-Dauer identifiziert werden, ab der es zu einer erhöhten Mortalität oder Morbidität (z.B. postoperative Leberversagen) kam, obwohl PM von über einer Stunde angewandt wurden [106, 114, 118]. Weiss et al. beschrieben, dass diese besonders langen PM vor allem bei jungen Patienten, bei der Resektion von mehreren Lebermetastasen und bei allgemein lang andauernden Operationen durchgeführt wurden. Sogar die intermittierende Anwendung des PMs über einen Zeitraum von insgesamt 120 Minuten verschlechterte in einer Studie von Torzilli et al. das Gesamtergebnis nicht [119]. Dementgegen wurde an anderer Stelle beobachtet, dass hepatische Komorbiditäten, wie die Steatohepatitis, ein Problem bei Patienten darstellten, die mithilfe eines länger andauernden PMs operiert wurden. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für septische Komplikationen [120]. Da in unserer Studie im Gegensatz zu Weiss et al. das PM lediglich bei drei Patienten länger als 60 Minuten andauerte, kann hier sowohl der Einsatz als auch die Dauer des PMs als moderat angesehen werden.

Ferner beschrieben Weiss et al., dass sich die Art der Resektion innerhalb der PM-Gruppe verglichen mit den ohne PM operierten Patienten unterschied. In den Publikationen von Ferrero und Wong konnten bezüglich der prä- und perioperativen Merkmale keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Dahingegen zeigte sich in der hier durchgeführten Studie das PM mit dem Geschlecht und der Resektionsart (anatomisch vs. nicht anatomisch) assoziiert, wobei sich keine relevanten Unterschiede innerhalb der prognostischen Variablen ergaben. Den Unterschieden im Geschlecht und der Resektionsart wurde in der PS-Analyse Rechnung getragen.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien ergab eine Metaanalyse des PM-Effekts auf das Rezidivieren und das Überleben bei der Betrachtung von insgesamt 2114 Patienten [59], dass sich das PM tendenziell sogar vorteilhaft auf das intrahepatische Rezidivieren (Odds-Ratio/OR 0.88 [0.69-1.11]) und das RFS (OR 0.88 [0.70-1.10]) auswirkte. Keine Auswirkungen fanden sich dabei jedoch auf das OS (OR 0.99 [0.79-1.24]). Obgleich der in unserer Studie gezeigte günstige onkologische Effekt des PMs sehr wohl kritisch diskutiert werden sollte, unterstreichen die von uns gewonnenen Daten, dass das PM bei moderater Anwendung keine negativen Auswirkungen auf das Kurzzeit- und Langzeitüberleben nach der Resektion von KLM hat.

4.6 METHODISCHE EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE

Im Folgenden soll auf einige methodische Limitationen dieser Studie eingegangen werden.

Zum einen lagen den Berechnungen lediglich Daten von Patienten eines Operationszentrums zugrunde. Deshalb war es nur bedingt möglich, die Einflussgrößen des operierenden Chirurgen, der Qualität der intensivmedizinischen Versorgung oder des Operationsvolumens des hepatobiliären Zentrums zu analysieren (sog. Zentrumseffekt). Jedoch handelte es sich bei dem durchführenden Zentrum um ein hepatobiliäres „high-volume“ Exzellenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Überdies bleibt unklar, ob die Assoziation des PMs mit dem Langzeit-Überleben einen kausalen Effekt beschreibt oder es durch nicht beherrschbare Confounder unbeobachtet zu einer Verzerrung der Ergebnisse kam. Außerdem musste das Patientenkollektiv beim Matching der Patienten im Rahmen der Propensity-Score-Analyse künstlich verkleinert werden, wodurch bei der Auswertung einige Patientendaten nicht berücksichtigt werden konnten und das Ergebnis somit an Aussagekraft verlor.

Abgesehen von den Einschränkungen einer monozentrischen, retrospektiven Studie konnten eine Vielzahl demographischer, medizinischer, onkologischer und perioperativer Kerndaten und deren Einfluss auf die Mortalität prospektiv in einer großen Patientenkohorte erfasst werden. Die gewonnenen Ergebnisse legen nahe, sowohl das PM und dessen Anwendungsmodalitäten als auch die Auswirkungen von Bluttransfusionen weiter zu untersuchen.

4.7 AUSBLICK

Trotz modernster operativer und intensivmedizinischer Verfahren bergen gerade ausgedehnte Resektionen von KLM auch in Zukunft das Risiko eines relevanten intraoperativen Blutverlustes. Die hier beschriebenen Beobachtungen zeigen, dass mittels moderater Anwendung des PMs ein höherer Transfusionsbedarf reduziert werden konnte und dies mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert war. Dementsprechend stellt das PM für den Chirurgen ein zulässiges und wirksames Hilfsmittel dar und sollte nach entsprechender chirurgischer Einschätzung Anwendung finden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das kolorektale Karzinom stellt weltweit eine der häufigsten Tumorerkrankungen dar, wobei in etwa bei der Hälfte aller Erkrankten metastatische Absiedlungen in der Leber auftreten. Trotz des Vorliegens einer derartigen Fernmetastasierung ist heutzutage mithilfe der modernen Leberchirurgie, eingebettet in ein multimodales Therapiekonzept, oft ein kuratives Vorgehen möglich. Jedoch stellen große Operationen an dem besonders gut durchbluteten Organ Leber eine große Herausforderung bezüglich hoher intra- und postoperativer Blutverluste dar. Dabei konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass dieser perioperative Blutverlust und die daraus resultierenden Transfusionen von Blutprodukten, wie Erythrozytenkonzentraten (EKs), mit einem schlechteren perioperativen und onkologischen Ergebnis assoziiert waren. Demzufolge erscheint es sinnvoll diesen Blutverlust möglichst gering zu halten. Eine Möglichkeit dies zu erreichen, stellt das Pringle-Manöver (PM) dar, bei welchem die Blutzufuhr der Leber über die V. portae und die A. hepatica propria intraoperativ zeitweise unterbrochen wird. Trotz des langjährigen und routinemäßigen Einsatzes des PMs bei größeren Leberresektionen ist die Operationstechnik bis heute umstritten, da Kritiker – unterstützt durch Untersuchungen am Tiermodell – einen negativen onkologischen Effekt durch ischämische Reperfusionsschäden anführen.

So ergab sich die Zielsetzung dieser retrospektiven klinischen monozentrischen Studie, den Effekt des PMs auf den perioperativen Transfusionsbedarf, auf das rezidivfreie Überleben (RFS) sowie auf das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten, die aufgrund kolorektaler Metastasen leberreseziert wurden, zu analysieren.

Hierzu wurden von 2003 bis 2014 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) 336

Patienten erfasst, die aufgrund von synchronen oder metachronen kolorektalen Metastasen leberreseziert wurden.

Von diesen wurde wiederum bei 75 Patienten ein PM angewandt (22%). Der Vergleich zwischen PM-Patienten und nPM-Patienten erbrachte einen signifikant höheren Anteil des männlichen Geschlechts ($P = 0.009$) sowie einen höheren Anteil an anatomischen Leberresektionen ($P = 0.006$) in der PM-Gruppe. Darüber hinaus zeigte sich kein Zusammenhang des PMs mit einer erhöhten postoperativen Morbidität oder Mortalität. Insbesondere wurde keine erhöhte Rate an postoperativen Leberversagen nachgewiesen. Wohl aber fand sich eine reduzierte Gabe von EKs (>2 EKs; $P = 0.046$), ein verbessertes OS (78 vs. 47 Monate; $P = 0.005$) und ein verbessertes RFS (36 vs. 23 Monate; $P = 0.006$) der mittels PM operierten Patienten im Vergleich zu den ohne PM operierten Patienten. Eine multivariate Analyse zeigte, dass das PM sowohl für das OS (HR = 0.60; $P = 0.60$) als auch für das RFS (HR = 0.67; $P = 0.017$) einen unabhängigen prognostischen Risikofaktor darstellte. Für eine optimierte Strukturgleichheit im Vergleich der PM- und nPM-Gruppe wurde ferner eine 1:2 Propensity-Score-basierte Match-Analyse (PS-Analyse) durchgeführt, bei der 174 Patienten eingeschlossen wurden. Dabei zeigte sich im Gegensatz zu dem zuvor durchgeführten Vergleich ohne PS-Analyse ein deutlicher Trend zu weniger Blutverlust (im Median: 500 ml vs. 800 ml) und reduziertem Transfusionsbedarf (> 2 perioperative EKs; $P = 0.052$) in der PM-Gruppe. Auch in der PS-Analyse wurde ein besseres Langzeitüberleben bei PM-Patienten beobachtet (medianes OS: 78 vs. 44 Monate; $P = 0.088$; medianes RFS: 36 vs. 24 Monate; $P = 0.029$).

Für das PM bei Resektion kolorektaler Lebermetastasen wurde somit ein geringerer Transfusionsbedarf und ein besseres Langzeitüberleben bei vergleichbarer Morbidität und Mortalität beobachtet, sodass die Anwendung dieser Operationstechnik in dem wie in dieser Studie durchgeführten Ausmaß berechtigt erscheint. Weitere prospektive

Analysen sollten daher die potenziellen onkologischen Vorteile des PMs bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen untersuchen.

6. ANHANG

6.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Segmentaufteilung nach Couinaud von ventral [1].

Abbildung 2: Hemihepatektomien [29].

Abbildung 3: Verteilung der PM-Patienten auf die PM-Dauer.

Hier zeigt sich die Verteilung der PM-Patienten auf die jeweilige PM-Dauer. Meist ergab sich eine Dauer von unter 20 Minuten (64%). Nur bei 10% dauerte das PM länger als 30 Minuten.

Abbildung 4: Vergleich OS bezüglich PM vs. ohne PM.

Beim Vergleich der mit und ohne PM operierten Studiengruppen zeigte sich ein deutlich besseres OS in der PM-Gruppe.

Abbildung 5: Vergleich RFS bezüglich PM vs. ohne PM.

Auch bezüglich des RFS ergaben sich Vorteile auf Seiten der mittels PM therapierten Patienten.

Abbildung 6: Vergleich OS bezüglich PM vs. ohne PM nach einem 1:2 PS-Matching.

Beim Vergleich der mit und ohne PM operierten Studiengruppen nach einem 1:2 PS-Matching zeigte sich ein tendenziell besseres OS der PM-Gruppe.

Abbildung 7: Vergleich RFS bezüglich PM vs. ohne PM nach einem 1:2 PS-Matching.

Ebenfalls verglichen wurden die beiden Studiengruppen nach einem 1:2 PS-Matching bezüglich des RFS. Auch hier schien sich das PM positiv auszuwirken.

6.2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Klinische Merkmale und Patientendaten mit und ohne PM

Tabelle 2. Multivariable Analyse des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

6.3 LITERATURVERZEICHNIS

1. Schulte-Frohlinde E, G.A., Haraida S, Lersch C, Zech CJ, Löhe F, Berger H, Lamerz R, Stangl M., *Primäre Lebermalignome*. Manual Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Tumorzentrums München. 2006, München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. Robert Koch Institut, *Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland im Jahr 2016*. 2016.
3. Mattiuzzi, C., F. Sanchis-Gomar, and G. Lippi, *Concise update on colorectal cancer epidemiology*. Ann Transl Med, 2019. **7**(21): p. 609.
4. van der Geest, L.G., et al., *Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases*. Clin Exp Metastasis, 2015. **32**(5): p. 457-65.
5. Elferink, M.A., et al., *Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands*. Int J Colorectal Dis, 2015. **30**(2): p. 205-12.
6. Manfredi, S., et al., *Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 254-9.
7. Weiss, L., et al., *Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies*. J Pathol, 1986. **150**(3): p. 195-203.
8. Holch, J.W., et al., *Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer*. Visc Med, 2017. **33**(1): p. 70-75.
9. Mattar, R.E., et al., *Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(2): p. 567-81.
10. Brown, R.E., M.R. Bower, and R.C. Martin, *Hepatic resection for colorectal liver metastases*. Surg Clin North Am, 2010. **90**(4): p. 839-52.
11. Quan, D., et al., *The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review*. Surgery, 2012. **151**(6): p. 860-70.
12. Schiergens, T.S., et al., *Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases*. Dis Colon Rectum, 2015. **58**(1): p. 74-82.
13. Ksienski, D., et al., *Patterns of referral and resection among patients with liver-only metastatic colorectal cancer (MCRC)*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(12): p. 3085-93.
14. De Greef, K., et al., *Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(32): p. 7215-25.
15. Schiergens, T.S., et al., *Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases*. Minerva Med, 2017. **108**(6): p. 527-546.
16. Kassahun, W.T., *Unresolved issues and controversies surrounding the management of colorectal cancer liver metastasis*. World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 61.
17. Van den Eynde, M. and A. Hendlisz, *Treatment of colorectal liver metastases: a review*. Rev Recent Clin Trials, 2009. **4**(1): p. 56-62.
18. Ihnat, P., P. Vavra, and P. Zonca, *Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go?* World J Gastroenterol, 2015. **21**(22): p. 7014-21.
19. Lykoudis, P.M., et al., *Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2014. **101**(6): p. 605-12.
20. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1386-422.
21. Hardy, K.J., *Liver surgery: the past 2000 years*. Aust N Z J Surg, 1990. **60**(10): p. 811-7.

22. Lu, W.P. and J.H. Dong, *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(28): p. 9237-44.
23. Schiergens, T.S., et al., *Thirty-day mortality leads to underestimation of postoperative death after liver resection: A novel method to define the acute postoperative period*. Surgery, 2015. **158**(6): p. 1530-7.
24. van Dam, R.M., et al., *Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases*. HPB (Oxford), 2014. **16**(6): p. 550-9.
25. Ray, S., et al., *Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies*. Ann Med Surg (Lond), 2018. **34**: p. 4-10.
26. Riddiough, G.E., et al., *A systematic review of small for size syndrome after major hepatectomy and liver transplantation*. HPB (Oxford), 2019.
27. Imamura, H., et al., *One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years*. Arch Surg, 2003. **138**(11): p. 1198-206; discussion 1206.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom,, Langversion*. 2014. p. 150 - 152.
29. Strasberg, S., J. Belghiti, and P. Clavien, *Terminology committee of the IHPBA. Terminology of liver anatomy and resections*. HPB Surg, 2000. **2**(3): p. 333-9.
30. Kow, A.W., et al., *Risk factors of peritoneal recurrence and outcome of resected peritoneal recurrence after liver resection in hepatocellular carcinoma: review of 1222 cases of hepatectomy in a tertiary institution*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(7): p. 2246-55.
31. Rau, H.G., A.P. Duessel, and S. Wurzbacher, *The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection*. HPB (Oxford), 2008. **10**(4): p. 275-80.
32. Vibert, E., et al., *Laparoscopic liver resection*. Br J Surg, 2006. **93**(1): p. 67-72.
33. Aselmann, H., et al., *[Robot-assisted liver resection]*. Chirurg, 2017. **88**(6): p. 476-483.
34. Agrawal, S. and J. Belghiti, *Oncologic resection for malignant tumors of the liver*. Ann Surg, 2011. **253**(4): p. 656-65.
35. Strasberg, S.M., *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(5): p. 351-5.
36. Tsai, S., et al., *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB (Oxford), 2010. **12**(4): p. 262-9.
37. Jaeck, D., et al., *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2004. **240**(6): p. 1037-49; discussion 1049-51.
38. Wicherts, D.A., et al., *Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 994-1005.
39. Schnitzbauer, A.A., et al., *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings*. Ann Surg, 2012. **255**(3): p. 405-14.
40. Knoefel, W.T., et al., *In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection*. Br J Surg, 2013. **100**(3): p. 388-94.
41. Margonis, G.A., et al., *Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases*. J Surg Res, 2016. **202**(2): p. 473-80.
42. Baron, D.M., et al., *Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients*. Br J Anaesth, 2014. **113**(3): p. 416-23.
43. Gombotz, H., et al., *Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study*. Transfusion, 2007. **47**(8): p. 1468-80.

44. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats, *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*, in 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014. p. 13.
45. Bagante, F., et al., *Validation of a Nomogram to Predict the Risk of Perioperative Blood Transfusion for Liver Resection*. *World J Surg*, 2016. **40**(10): p. 2481-9.
46. Kim, Y., et al., *Nomogram to predict perioperative blood transfusion for hepatopancreaticobiliary and colorectal surgery*. *Br J Surg*, 2016. **103**(9): p. 1173-83.
47. Acheson, A.G., M.J. Brookes, and D.R. Spahn, *Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg*, 2012. **256**(2): p. 235-44.
48. Schiergens, T.S., et al., *Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss*. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(6): p. 1161-70.
49. Lyu, X., et al., *Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: a meta-analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(25): p. 41740-41748.
50. Hallet, J., et al., *The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(12): p. 4038-45.
51. Kneuert, P.J., et al., *Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(5): p. 1327-34.
52. Kaplan, J., et al., *Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions*. *Blood*, 1984. **64**(1): p. 308-10.
53. Blajchman, M.A., *Immunomodulation and blood transfusion*. *Am J Ther*, 2002. **9**(5): p. 389-95.
54. Pringle, J.H., *V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma*. *Ann Surg*, 1908. **48**(4): p. 541-9.
55. Belghiti, J., et al., *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. *J Am Coll Surg*, 2000. **191**(1): p. 38-46.
56. Nastos, C., et al., *Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury*. *Oxid Med Cell Longev*, 2014. **2014**: p. 906965.
57. Arkadopoulos, N., et al., *Development of a porcine model of post-hepatectomy liver failure*. *J Surg Res*, 2011. **170**(2): p. e233-42.
58. Guan, L.Y., et al., *Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide*. *World J Gastrointest Surg*, 2014. **6**(7): p. 122-8.
59. Matsuda, A., et al., *Hepatic pedicle clamping does not worsen survival after hepatic resection for colorectal liver metastasis: results from a systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(12): p. 3771-8.
60. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
61. Christian, W., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Vol. 8 Auflage. 2017, Weinheim: Wiley-VCH. 336.
62. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
63. Rahbari, N.N., et al., *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. *Surgery*, 2011. **149**(5): p. 713-24.
64. Kopetz, S., et al., *Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(22): p. 3677-83.

65. Modest, D.P., et al., *Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3*. Eur J Cancer, 2018. **88**: p. 77-86.
66. Van Cutsem, E., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii1-9.
67. Virani, S., et al., *Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(6): p. 1284-92.
68. Dimick, J.B., et al., *Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database*. Arch Surg, 2003. **138**(2): p. 185-91.
69. Jarnagin, W.R., et al., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. **236**(4): p. 397-406; discussion 406-7.
70. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
71. Roberts, K.J., et al., *Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2014. **101**(7): p. 856-66.
72. Rees, M., et al., *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg, 2008. **247**(1): p. 125-35.
73. Margonis, G.A., et al., *Prognostic Factors Change Over Time After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional, International Analysis of 1099 Patients*. Ann Surg, 2019. **269**(6): p. 1129-1137.
74. Karagkounis, G., et al., *Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases*. Cancer, 2013. **119**(23): p. 4137-44.
75. Shirabe, K., et al., *Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age*. World J Surg, 2009. **33**(9): p. 1927-32.
76. Al-Refaie, W.B., et al., *Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*. Ann Surg, 2010. **251**(2): p. 311-8.
77. Carson, J.L., et al., *Severity of anaemia and operative mortality and morbidity*. Lancet, 1988. **1**(8588): p. 727-9.
78. Gupta, R., et al., *Impact of intraoperative blood loss on the short-term outcomes of laparoscopic liver resection*. Surg Endosc, 2017. **31**(11): p. 4451-4457.
79. Jiang, W., et al., *Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e76125.
80. Carson, J.L., et al., *Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion*. Transfusion, 2002. **42**(7): p. 812-8.
81. Carson, J.L., et al., *Transfusion triggers: a systematic review of the literature*. Transfus Med Rev, 2002. **16**(3): p. 187-99.
82. Kim, Y., et al., *Age of Transfused Blood Impacts Perioperative Outcomes Among Patients Who Undergo Major Gastrointestinal Surgery*. Ann Surg, 2017. **265**(1): p. 103-110.
83. Lucas, D.J., et al., *Packed red blood cell transfusion after surgery: are we "overtransfusing" our patients?* Am J Surg, 2016. **212**(1): p. 1-9.

84. Cata, J.P., et al., *Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions*. Br J Anaesth, 2013. **110**(5): p. 690-701.
85. Gunka, I., et al., *Impact of blood transfusions on survival and recurrence in colorectal cancer surgery*. Indian J Surg, 2013. **75**(2): p. 94-101.
86. Miki, C., et al., *Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. **18**(1): p. 60-6.
87. Tarantino, I., et al., *Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis*. Langenbecks Arch Surg, 2013. **398**(6): p. 841-9.
88. Amri, R., et al., *Do packed red blood cell transfusions really worsen oncologic outcomes in colon cancer?* Surgery, 2017. **162**(3): p. 586-591.
89. Morner, M.E., et al., *Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer-a Swedish cohort study*. Int J Colorectal Dis, 2017. **32**(2): p. 223-232.
90. Pang, Q.Y., R. An, and H.L. Liu, *Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis*. World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 7.
91. Jones, R.P., et al., *Colorectal Liver Metastases: A Critical Review of State of the Art*. Liver Cancer, 2016. **6**(1): p. 66-71.
92. Pawlik, T.M., et al., *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg, 2005. **241**(5): p. 715-22, discussion 722-4.
93. Vauthey, J.N., et al., *RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg, 2013. **258**(4): p. 619-26; discussion 626-7.
94. Tsilimigras, D.I., et al., *Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: A systematic review of the current evidence*. Surg Oncol, 2018. **27**(2): p. 280-288.
95. Margonis, G.A., et al., *Tumor Biology Rather Than Surgical Technique Dictates Prognosis in Colorectal Cancer Liver Metastases*. J Gastrointest Surg, 2016. **20**(11): p. 1821-1829.
96. Hill, G.E., et al., *Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis*. J Trauma, 2003. **54**(5): p. 908-14.
97. Gong, M.N., et al., *Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1191-8.
98. Kang, R., et al., *Impact of Autologous Blood Transfusion on Survival and Recurrence among Patients Undergoing Partial Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases*. J Am Coll Surg, 2019. **228**(6): p. 902-908.
99. Murray, D., *Acute normovolemic hemodilution*. Eur Spine J, 2004. **13 Suppl 1**: p. S72-5.
100. Jones, R.M., C.E. Moulton, and K.J. Hardy, *Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection*. Br J Surg, 1998. **85**(8): p. 1058-60.
101. Johnson, M., R. Mannar, and A.V. Wu, *Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection*. Br J Surg, 1998. **85**(2): p. 188-90.
102. Smyrniotis, V.E., et al., *Selective hepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in major liver resections: prospective study*. World J Surg, 2003. **27**(7): p. 765-9.
103. Man, K., et al., *Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study*. Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 704-11; discussion 711-3.

104. Tsang, M.E., et al., *The impact of portal pedicle clamping on survival from colorectal liver metastases in the contemporary era of liver resection: a matched cohort study*. HPB (Oxford), 2015. **17**(9): p. 796-803.
105. Lesurtel, M., et al., *How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies*. Ann Surg, 2005. **242**(6): p. 814-22, discussion 822-3.
106. Ishizaki, Y., et al., *Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection*. Arch Surg, 2006. **141**(7): p. 649-53; discussion 654.
107. van der Bilt, J.D., et al., *Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 165-75.
108. Doi, K., et al., *Hepatic ischemia-reperfusion promotes liver metastasis of colon cancer*. J Surg Res, 2002. **105**(2): p. 243-7.
109. Nicoud, I.B., et al., *Warm hepatic ischemia-reperfusion promotes growth of colorectal carcinoma micrometastases in mouse liver via matrix metalloproteinase-9 induction*. Cancer Res, 2007. **67**(6): p. 2720-8.
110. Khandoga, A., et al., *Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil and T cell recruitment and migration in the postischemic liver*. J Leukoc Biol, 2006. **79**(6): p. 1295-305.
111. Jiao, S.F., et al., *Inhibition of tumor necrosis factor alpha reduces the outgrowth of hepatic micrometastasis of colorectal tumors in a mouse model of liver ischemia-reperfusion injury*. J Biomed Sci, 2014. **21**: p. 1.
112. Yamashita, S., et al., *Remnant Liver Ischemia as a Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases*. JAMA Surg, 2017. **152**(10): p. e172986.
113. Rahbari, N.N., et al., *Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection*. Br J Surg, 2008. **95**(4): p. 424-32.
114. Weiss, M.J., et al., *Hepatic pedicle clamping during hepatic resection for colorectal liver metastases: no impact on survival or hepatic recurrence*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 285-94.
115. Ferrero, A., et al., *Does Pringle maneuver affect survival in patients with colorectal liver metastases?* World J Surg, 2010. **34**(10): p. 2418-25.
116. Giuliani, F., et al., *Does hepatic pedicle clamping affect disease-free survival following liver resection for colorectal metastases?* Ann Surg, 2010. **252**(6): p. 1020-6.
117. Wong, K.H., et al., *Intermittent Pringle manoeuvre is not associated with adverse long-term prognosis after resection for colorectal liver metastases*. Br J Surg, 2008. **95**(8): p. 985-9.
118. Hannoun, L., et al., *Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1 h*. Br J Surg, 1993. **80**(9): p. 1161-5.
119. Torzilli, G., et al., *Safety of intermittent Pringle maneuver cumulative time exceeding 120 minutes in liver resection: a further step in favor of the "radical but conservative" policy*. Ann Surg, 2012. **255**(2): p. 270-80.
120. Narita, M., et al., *Prolonged portal triad clamping increases postoperative sepsis after major hepatectomy in patients with sinusoidal obstruction syndrome and/or steatohepatitis*. World J Surg, 2012. **36**(8): p. 1848-57.

6.4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i> (akutes Atemnotsyndrom)
ASA	American Society of Anesthesiologists
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
EKs	Erythrozytenkonzentrate
Engl.	Englisch
FFP	<i>Fresh frozen plasma</i> (gefrorenes Frischplasma)
HR	Hazard Ratio
ISS-LR	„In-situ Split“-Leberresektion
KRK	Kolorektales Karzinom
KLM	Kolorektale Lebermetastasen
Lig.	Ligamentum
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PM	Pringle-Manöver
PS	<i>Propensity-Score-Methode</i>
PVE	Portale Venenembolisation

PVL	Portale Venenligatur
RFS	<i>Recurrence free survival</i> (Rezidivfreies Überleben)
SD	Standardabweichung
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastasis</i>
V.	Vena
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

LEBENS LAUF

Bildungsweg

2012 – 2016	TU München Studium der Humanmedizin 2. + 3. Staatsexamen
2010 – 2012	LMU München Studium der Humanmedizin 1. Staatsexamen
2001 – 2010	Camerloher Gymnasium Freising Abitur
1997 – 2001	Grundschule Kirchdorf a. d. Amper

Beruflicher Werdegang

Assistenzarzt

01.03.18 – heute	Pathologie Institut für Pathologie Deggendorf
01.04.17 – 30.11.17	Urologie Kreisklinikum Altötting

Praktisches Jahr

27.06.16 – 16.10.16	Innere Medizin Krankenhaus Weilheim
07.03.16 – 26.06.16	Chirurgie BG Unfallklinik Murnau
16.11.15 – 06.03.16	Anästhesie Benedictus Krankenhaus Tutzing

Famulaturen

09.02.15 – 11.03.15	Allgemeinmedizin Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. med. Katharina Klein und Fritz Weidinger in Tutzing
03.03.14 – 02.04.14	Herzchirurgie Hospital Sao Joao in Porto
11.09.13 – 11.10.13	Orthopädie Praxis Dr. med. Andreas Krüger und Dr. med. Sita Eckstein in Tutzing
07.03.13 – 05.04.13	Allgemein- und Viszeralchirurgie Benedictus Krankenhaus Tutzing

Wissenschaftliches Arbeiten

- 01.06.14 – 31.10.15 Pflege einer Datenbank über Leberresektionen am
Klinikum Großhadern in der AG Leberregeneration
unter der Leitung von Prof. Dr. W. Thasler
- Dezember 2015 Zweitautorenschaft des im Journal Surgery
erschienenen Papers mit dem Titel: Thirty-day
mortality leads to underestimation of postoperative
death after liver resection: A novel method to define
the acute postoperative period.
- Dezember 2017 Koautorenschaft des im Journal Minerva Medica
erschienenen Papers mit dem Titel: Multidisciplinary
treatment of colorectal liver metastases.

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit umzusetzen und zu verfassen.

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Wolfgang Thasler, der mir ermöglicht hat, die Leberdatenbank im Rahmen der AG Leberregeneration zu aktualisieren und zu pflegen, sodass ein wertvoller Datensatz entstehen konnte.

Darüber hinaus möchte ich mich besonders bei Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Schiergens bedanken, ohne den es die Doktorarbeit in dieser Form nicht geben würde. Er ist mir über die Jahre stets mit seiner freundlichen Art zur Seite gestanden und hat mir selbstlos durch die schwierigen Phasen der Promotion geholfen. Vielen Dank auch für das Korrekturlesen und die Überarbeitung meiner Arbeit.

Meiner Frau Margarethe und meinen Geschwistern Leandra und Leonhardt möchte ich für ihre unermüdliche Unterstützung danken.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium und die Promotion bedenkenlos ermöglicht und immer an mich geglaubt haben.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Maximilian Dörsch, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Prädiktive und prognostische Faktoren nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen unter besonderer Berücksichtigung des Pringle-Manövers“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Deggendorf, 06.12.2021

Ort, Datum

Dörsch Maximilian

Unterschrift