

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Klinikum
der Universität München, Campus Großhadern
Vorstand: Prof. Dr. med. J. Werner

**Wertigkeit der Metastasektomie bei Lebermetastasen nicht-
kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumore**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Juliane Katharina Lüning
aus
Hamburg
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Thasler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Max Seidensticker
PD Dr. Simon Hohenester

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Tobias Schiergens

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2022

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
---------------------------	----------

ABBILDUNGS- & TABELLENVERZEICHNIS	7
--	----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
------------------------------	----------

1 EINLEITUNG	11
---------------------	-----------

1.1	Allgemeine Zielsetzung dieser Arbeit	11
1.2	Historie	12
1.3	Theoretischer Hintergrund	13
1.3.1	Funktion der Leber	13
1.3.2	Tumore der Leber	13
1.3.3	Tumorstaging und Grading	14
1.3.4	Lebermetastasen	14
1.3.5	Grundsätze der Leberchirurgie bei sekundären Malignomen	15
1.3.6	Stellenwert der Resektion von Lebermetastasen	16
1.3.6.1	Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	16
1.3.6.2	Lebermetastasen neuroendokriner Tumore	19
1.3.7	Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumore	20
1.3.7.1	Lebermetastasen bei Tumoren des Urogenitaltraktes	21
1.3.7.2	Lebermetastasen gastrointestinaler NCRNNE-Tumore	24
1.3.7.3	Lebermetastasen gastrointestinaler Stromatumore und Weichgewebesarkome	25
1.3.7.4	Lebermetastasen des Mammakarzinoms	27
1.3.7.5	Lebermetastasen des malignen Melanoms	28
1.3.8	Präoperative Diagnostik in Bezug auf NCRNNE	30
1.3.9	Techniken der Leberresektion	33
1.3.10	Lokoregionäre Verfahren bei sekundären Lebertumoren	33
1.3.10.1	Radiofrequenzablation	34
1.3.10.2	Transarterielle Chemoembolisation	34
1.3.10.3	Selektive interne Radiotherapie	35
1.3.10.4	Brachytherapie	35

1.3.11	Perioperative Risikofaktoren	36
1.3.11.1	Allgemeine Risikoklassifikationen für Komorbiditäten	36
1.3.11.2	Perioperative Risikofaktoren bei Leberresektionen	37
1.3.12	Komplikationen nach Leberresektion	38
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	42
3	MATERIAL & METHODEN	43
3.1	Patienten	43
3.2	Datenerhebung und -strukturierung	43
3.3	Statistische Methoden	45
4	ERGEBNISSE	47
4.1	Studienpopulation und zu Grunde liegende Tumorentitäten	47
4.2	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	48
4.2.1	Komorbidität	49
4.2.2	Charakteristika der Metastasierung	49
4.2.3	Ausmaß der Leberresektion und Resektionsergebnis	49
4.2.4	Perioperativer Blutverlust	49
4.2.5	Mortalität nach Leberresektion	50
4.2.6	Multimodale Therapie	50
4.2.7	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	50
4.3	Vergleich der NCRNNE-Kohorte mit einer CRLM-Kohorte	52
4.3.1	Perioperativer Verlauf und Mortalität	52
4.3.2	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	53
4.3.3	Univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse	55
5	DISKUSSION	56
5.1	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben der NCRNNE-Kohorte	57
5.2	Prognostische Faktoren	58
5.3	Urogenitale Tumore	61
5.4	Nicht-kolorektale, nicht-neuroendokrine gastrointestinale Tumore	64

5.5	Mammakarzinome _____	65
5.6	Gastrointestinale Stromatumore und Weichgewebesarkome _____	65
5.7	Malignes Melanom _____	66
5.8	Kritische Interpretation und Limitationen der Studie _____	67
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> _____	69
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u> _____	71
	<u>DANKSAGUNG</u> _____	94
	<u>AFFIDAVIT</u> _____	95
	<u>LEBENS LAUF</u> _____	96

Abbildungs- & Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Segmenteinteilung nach Couinaud (Fischer et al. 2005)	12
Abbildung 2: Verteilung der zugrunde liegenden Primärtumore bei Patienten mit NCRNNE.	47
Abbildung 3: OS und RFS der NCRNNE-Patienten nach Leberresektion, aufgeführt in den jeweiligen Subgruppen gemäß der zugrunde liegenden Tumorentität.	52
Abbildung 4: Vergleich des OS (A) und RFS (B) der NCRNNE- und CRLM-Kohorten (1:1) nach Leberresektion.	53
Abbildung 5: Vergleich des OS (A) und des RFS (B) der Subgruppe der Patienten mit NCC (n = 28) und der CRLM-Kohorte (n = 84) nach Leberresektion (Verhältnis 1:3).	54
Tabelle 1: Fong-Score (59)	18
Tabelle 2: Leberresektion nach der Brisbane-Terminologie (195)	33
Tabelle 3: ASA-Klassifikation (204)	36
Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index (205)	37
Tabelle 5: Child-Pugh-Score (220) (221)	38
Tabelle 6: Klassifikation des Schweregrades eines PHLF nach ISGLS (224)	40
Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation (229) (230)	41
Tabelle 8: Epidemiologische und klinische Charakteristika der Studienpopulation (Gesamt) sowie der jeweiligen Subgruppen aufgeführt nach den zugrunde liegenden Primärtumoren.	48
Tabelle 9: Medianes Überleben (OS und RFS) der Studienpopulation aufgeführt nach den jeweiligen Subgruppen und Spezifizierung der zugrunde liegenden Primärtumoren.	51
Tabelle 10: Univariate Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf das OS und RFS.	55
Tabelle 11: Multivariate Analyse für das OS und RFS.	56

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ASA	<i>American Association of Anesthesiologists</i>
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
BRCA	<i>BReast CAncer</i>
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEA	carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CRC	kolorektales Karzinom
CRLM	kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomographie
CUP-Syndrom	<i>cancer unknown primary</i>
DIV	Sonstige (MISC)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (-acid)
E.	Echinococcus
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
G	Grading
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinale Tumore
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GU	urogenitale Tumore
HC	Hodenkarzinom
HCA	hepatozelluläres Adenom
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HER2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPPC	hereditäres, non-polypöses Kolonkarzinom
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
insb.	insbesondere

INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISGLS	<i>International Study Group of Liver Surgery</i>
KIT	transmembraner Tyrosinkinase-Rezeptor
LITT	laserinduzierte Thermotheapie
max.	maximal
MC	Mammakarzinom
MEL	Malignes Melanom
MK-CT	Mehrzeilen-Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosateliteninstabilität
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
n	Anzahl
NCC	Nierenzellkarzinom
NCRNNE	nicht-kolorektale, nicht-neuroendokrine Malignome
NET	neuroendokrine Tumore
NSCLC	nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome
OC	Ovarialkarzinom
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDAC	duktales Adenokarzinom des Pankreas
PDGFRA	<i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i>
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PHLF	<i>Post Hepatectomy Liver Failure</i>
R-Klassifikation	R: <i>residual tumor after treatment</i>
RAS	<i>rat sarcoma</i> (G-Protein)
RFA	Radiofrequenzablation
RFS	rezidivfreies Überleben (<i>recurrence-free survival</i>)
RKI	Robert-Koch-Institut
s.o.	siehe oben
SIRT	selektive interne Radiotherapie
ST	Weichteiltumore (<i>soft tissue</i>)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM-Klassifikation	T: Tumor, N: Nodus (Lymphknoten), M: Metastasen

u.a.	unter anderem
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UV	Ultraviolett (-strahlung)
V.	Vena
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Zielsetzung dieser Arbeit

Heutzutage gehört die Resektion von Lebermetastasen zum festen Bestandteil der multimodalen Therapie vieler systemischer Tumorerkrankungen. Besonders für Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom (CRC) oder neuroendokrinen Tumoren (NET) erkrankt sind, liegt eine Vielzahl von Studien zu Langzeitergebnissen nach Resektion von Lebermetastasen vor, die die chirurgische Therapie als zentralen Bestandteil einer effektiven Behandlung unterstreichen.

In dieser Arbeit sollten Patienten genauer betrachtet werden, die an nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren (NCRNNE) erkrankt sind. Diese Patientenkohorte bildet eine ausgesprochen heterogene Gruppe hinsichtlich der Tumorentitäten, Therapieoptionen und Langzeit-Überlebensdaten. Aufgrund der steigenden Anzahl an Tumorerkrankungen und dem Wunsch nach immer effektiveren Therapiekonzepten gilt es, prognostische Marker zu identifizieren, die einen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) nehmen. Diese prognostischen Variablen könnten zur Selektion der Patienten und Entscheidung über Therapiekonzepte der NCRNNE-Kohorte im klinischen Alltag herangezogen werden, um bestmögliche Therapieerfolge zu erzielen. Ziel war es, Patienten zu identifizieren, die von chirurgischen Maßnahmen im Besonderen profitieren könnten.

Grundlage dieser Arbeit stellte eine prospektiv gepflegte, digitalisierte Datenbank dar, in die demographische und klinische Parameter zu insgesamt 167 Patienten eingepflegt worden waren. Diese Patienten hatten sich in einem Zeitraum von über zehn Jahren aufgrund eines hepatisch metastasierten NCRNNE einer Leberresektion im Klinikum der Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie unterzogen.

1.2 Historie

Die Geschichte der Leberchirurgie geht bis weit in die Antike zurück. Bereits die alten Griechen versuchten Leberabszesse und Verletzungen nach Traumata chirurgisch zu behandeln. Mit zunehmendem Verständnis über die Anatomie und Physiologie gelang ein Fortschreiten in der Leberchirurgie bis zu den heutigen, hochspezialisierten Operationstechniken. Glisson beschrieb 1654 erstmalig die Glisson-Trias aus A. interlobularis, V. interlobularis und Ductus biliferus interlobularis und somit einen Meilenstein im Verständnis der Leberphysiologie (1). 1888 erfolgte erstmals eine geplante Linksresektion (Segment II und III) durch den Berliner Arzt C. Langenbuch (2). Es war Cattell, der 1940 die erste erfolgreiche Resektion einer kolorektalen Lebermetastase publizierte (3). Erkenntnisse zur Blutversorgung über die Portalgefäße und Vasa privata der A. hepatica propria ermöglichten die funktionelle Einteilung der Leber in die Segmente I-VIII nach Couinaud im Jahre 1954 (4). In situ muss jedoch immer auf die individuellen anatomischen Gegebenheiten achtgegeben werden. So besteht eine nicht unerhebliche Variationsbreite von ca. 40% der arteriellen Gefäße, bedingt durch aberrierende oder akzessorische Gefäße (5).

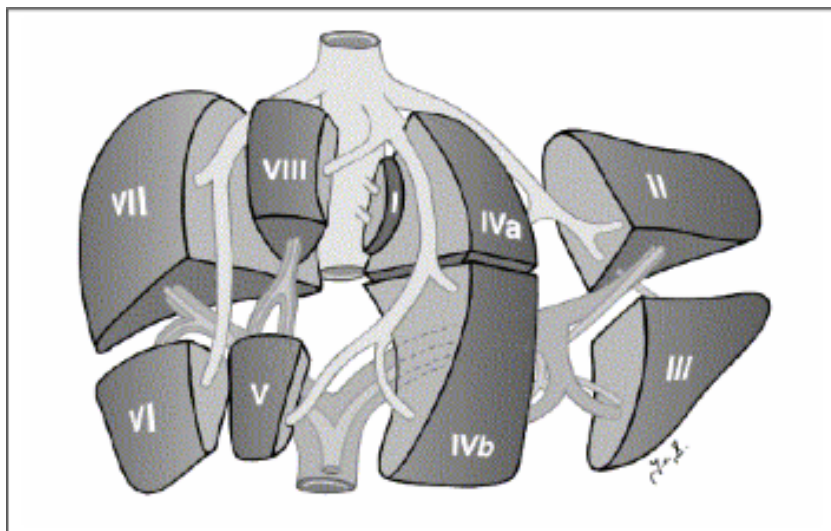


Abbildung 1: Segmenteinteilung nach Couinaud (Fischer et al. 2005)

Dank dieser anatomischen und topographischen Erkenntnisse und der Verbesserung in Operationstechniken, Blutungskontrolle, Narkoseverfahren und intensivmedizinischer Behandlung existiert die heutige moderne Leberchirurgie. Trotz allem

gilt es ständig zwischen der onkologischen Radikalität und der postoperativen funktionellen, hepatischen Reserve abzuwägen.

1.3 Theoretischer Hintergrund

1.3.1 Funktion der Leber

Die Leber erfüllt vielseitige Aufgaben als entscheidendes Stoffwechselorgan im menschlichen Organismus.

Zu ihren Aufgaben zählen:

1. Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels
2. Regulierung des Aminosäure-/Proteinstoffwechsels
3. Regulierung des Lipidstoffwechsels und einiger Gerinnungsfaktoren
4. Biotransformation
5. Speicherfunktion
6. Regulierung von Hormonkonzentrationen und Mediatorsubstanzen
7. Regulierung des Säure-/Basenhaushalts
8. Pränatale Hämatopoese
9. Bildung und Sekretion von Gallensäuren

1.3.2 Tumore der Leber

Wie bei allen Tumoren unterscheidet die Medizin in primär benigne Tumore, primär maligne Tumore und sekundär maligne Tumore (Metastasen). Zu den gutartigen Raumforderungen der Leber gehören Hämangiome, Leberzelladenome, Zysten und die fokal noduläre Hyperplasie. Die primären Malignome der Leber sind das hepatozelluläre Karzinom, welches ca. zwei Drittel der primären Malignome der Leber ausmacht und die intrahepatischen Cholangiokarzinome.

In dieser Arbeit wurden besonders die Lebermetastasen der NCRNNE untersucht, so dass im Folgenden vor allem auf die sekundären Lebertumore, die Metastasen, eingegangen werden soll.

1.3.3 Tumorstaging und Grading

Die Klassifikation von Tumoren folgt den internationalen Kriterien, um die anatomische Ausbreitung von Tumoren einheitlich zu beschreiben und so standardisiert Stadien zuordnen zu können. Diese Arbeit bezieht sich aufgrund des zeitlichen Beginns der Studie auf die 7. Ausgabe der TNM-Klassifikation maligner Tumore der *Union for International Cancer Control* (UICC) von 2010 (6). Die aktuelle 8. Auflage erschien 2016.

Die Einteilung erfolgt nach bestimmten Normen, dabei sind drei Gesichtspunkte maßgebend:

- Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T)
- Fehlen/Vorhandensein von lokalen/regionären Lymphknotenmetastasen (N)
- Fehlen/Vorhandensein von Fernmetastasen (M)

Die Ziffern, welche den Buchstaben nachgestellt sind geben dabei genauere Auskunft über die Ausdehnung des Tumors (T1-4), Zahl und Lokalisation der befallenen Lymphknoten (N0-2) und Vorliegen von Fernmetastasen (M0-1). Erstmals beschrieben wurde das TNM-System durch den Franzosen Pierre Denoix 1946 und wird seither durch die UICC weitergeführt.

Zusätzlich trägt das Grading entscheidend zur Charakterisierung eines Tumors bei. Hierbei wird Tumorgewebe histopathologisch aufgearbeitet und seine Abweichung zum Normalgewebe beschrieben. Der Differenzierungsgrad der Zellen gilt dabei als Klassifikationsmerkmal (7).

- G1: gut differenziert (weniger bösartig)
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: nicht differenziert (sehr bösartig)

1.3.4 Lebermetastasen

Lebermetastasen sind die häufigsten bösartigen Tumore der Leber und treten 18-40 mal häufiger als primär maligne Lebertumore auf (8). Dies wird zum einen auf die doppelte Gefäßversorgung und den somit erhöhten Blutdurchfluss über die

Portalgefäße und die A. hepatica propria mit ihren Aufzweigungen zurückgeführt, zum anderen auf die vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren zur Regulierung des Zellwachstums (9, 10). Auch die Beschaffenheit der sinusoidalen Endothelien, welche den Tumorzellen eine leichte Durchwanderung und Haftung erlauben, soll die Ausbildung von Metastasen erleichtern (8, 10). Die Metastasierung in die Leber wird über vier Wege postuliert: portal-venös, arteriell, lymphogen oder per continuitatem. Häufig sind kleine Metastasen zunächst nicht symptomatisch und werden zufällig oder im Rahmen von Staginguntersuchungen nach Detektion eines Primarius oder in der Tumornachsorge auffällig. Das Auftreten von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors wird dabei als synchrone Metastasierung bezeichnet. Treten Fernmetastasen zeitlich versetzt zur Diagnosestellung, z.B. mehrere Monate oder Jahre nach Resektion des Primarius auf, so spricht man von einer metachronen Metastasierung.

1.3.5 Grundsätze der Leberchirurgie bei sekundären Malignomen

Adson et al. beschrieben 1980 erstmals den kurativen Therapieansatz bei Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC (11). Seither etablierte sich die Leberresektion mehr und mehr zu einem festen Bestandteil der multimodalen Therapie bei systemischen Tumorerkrankungen. Während in den 1980er Jahren das Vorliegen von mehr als 4 Lebermetastasen oder eine extrahepatische Tumormanifestation noch als Kontraindikation galten, wird heute die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen großzügiger gestellt. Heutzutage ist sie ein fester Bestandteil des häufig kurativen Therapieregimes bei CRC-Patienten (12, 13).

Im Rahmen der multimodalen Therapien, z.B. in Kombination mit einer prä- und/oder postoperativen Chemotherapie oder lokal ablativen Therapien wird die Leberresektion auch im Rahmen nicht-kurativer Therapieansätze eingesetzt (14). Bedingt durch den gleichzeitigen technischen Fortschritt und Weiterentwicklung chirurgischer Techniken werden Leberresektionen heute sicher und effizient durchgeführt. Durch die Verbesserung des perioperativen Managements stieg in den letzten Jahren besonders die Zahl der Patienten fortgeschrittenen Alters, die sich einer Leberresektion unterzogen, deutlich an. Dieser Trend folgt der insgesamt steigenden Lebenserwartung bei gleichzeitig verbessertem Gesundheitszustand (15-17). Trotz zunehmender Radikalität und dem Ausmaß der Resektionen wurde in aktuelleren

Studien eine Letalität von etwa 1-2% nach Leberresektion beschrieben, vor 1990 lag diese noch bei etwa 5% (18).

1.3.6 Stellenwert der Resektion von Lebermetastasen

Eine Metastasierung in die Leber kann bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen beobachtet werden. Im Folgenden wird auf die Patienten der Gruppen der CRC und NET eingegangen, da bei diesen Erkrankungen häufig eine hepatische Metastasierung auftritt und bereits in vielen Studien sowohl prognostische Marker, als auch Therapiekonzepte analysiert wurden. Anschließend soll ein Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft bezüglich der Resektion von Lebermetastasen bei NCRNNE-Patienten gegeben werden.

1.3.6.1 Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

In Deutschland erkranken jährlich durchschnittlich 28.360 Frauen und 34.050 Männer an einem CRC, wobei das Robert-Koch-Institut (RKI) in seinem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ dabei Tumore des Kolons und Rektums zusammen betrachtet und sich auf die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Statistischen Bundesamtes bezieht (19). Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei für Frauen bei 72,9 Jahren und für Männer bei 70,3 Jahren. Das 5-Jahres OS beträgt für beide Geschlechter gleichermaßen 63% (19). Zu den Risikofaktoren an einem CRC zu erkranken gehören u.a. Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus, häufiger Verzehr von „rotem“ Fleisch und ballaststoffarme Ernährung (20). Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe mit familiärer Vorbelastung, Vorhandensein eines kolorektalen Adenoms, Lynch-Syndrom, hereditäres CRC ohne Polyposis (HNPCC), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhöhen das Risiko an einem CRC zu erkranken um ein Vielfaches (20).

Aufgrund der portalvenösen Drainage und der Häufigkeit des CRC sind kolorektale Lebermetastasen (CRLM) die häufigste Metastasenentität der Leber. Umgekehrt ist die häufigste Lokalisation von Metastasen durch CRC die Leber (21, 22). Insgesamt besteht in 15-25% der Fälle eine synchrone Metastasierung (23, 24). In fortgeschrittenen Stadien des CRC finden sich in 20-30% ausschließlich Metastasen

in der Leber (25). Die Resektion von CRLM gilt heutzutage als Standardverfahren bei gegebener Resektabilität (26). Besonders bei metastasierten CRC zählt sie zu den kurativen, das Gesamtüberleben verlängernden und die Lebensqualität steigernden Therapieoptionen und wurde in zahlreichen Studien hinsichtlich der Langzeitdaten untersucht und beschrieben (27-32). So wird nach vollständig durchgeführter Resektion des gesamten Tumorgewebes (Primarius und Metastasen) ein 5-Jahres OS von bis zu 74% beschrieben (33-35). Die perioperativen Mortalitätsraten liegen bei 1-5% (36-39). Im Vergleich hierzu liegt das mediane OS ohne Therapie bei CRLM bei unter einem Jahr (40). Langzeituntersuchungen nach ausschließlich erfolgter palliativer und symptomatischer Therapie zeigen ein durchschnittliches OS von 15-22 Monaten (41, 42). Eindeutige Einflussfaktoren auf die Prognose nach Leberresektion bei CRLM sind in zahlreichen Studien evaluiert und teils in Score-Systemen abgebildet (43-46). In unterschiedlichen Studien stellte sich heraus, dass nach sorgfältiger Indikationsstellung nur etwa 20% der Patienten mit CRLM einer potentiell kurativen Leberresektion zugeführt werden konnten (47-49).

Durch die zunehmenden Möglichkeiten systemischer und lokal wirksamer Methoden (präoperative Chemotherapie, ablativ Verfahren etc.) ist die Zahl der initial inoperablen Patienten, die sekundär einer Leberresektion zugeführt werden können insgesamt stark angestiegen (erfolgreiche „Konversion“) (49-50). Schiergus et al. stellten in ihrem Review 2017 präoperative Selektionskriterien im multidisziplinären Therapiekonzept für CRLM-Patienten heraus. Die Tumormasse und ein nachvollziehbarer Tumorprogress, Verteilung der Lebermetastasen (unilobär vs. bilobär), eine extrahepatische Metastasierung und die Möglichkeit einer R0-Resektion hatten signifikanten Einfluss auf die Langzeitprognose der CRLM-Patienten (51). Zudem wurden das funktionelle Restlebervolumen, die vorliegende Leberanatomie (insb. der individuelle Gefäßverlauf) und schließlich die vorhandenen Komorbiditäten sowie vorbestehende Leberparenchymschäden hinsichtlich ihrer prognostischen Auswirkung bewertet (51). Das Ziel der Leberresektion bei Patienten mit CRLM sollte immer eine R0-Resektion („clearance“) und eine postoperativ adäquate Restleberfunktion darstellen (52-53).

Die Resektabilität für CRC ergibt sich nach der aktuellen S3-Leitlinie aus folgenden Faktoren (20, 54, 55):

- keine nicht-resektablen, extrahepatischen Metastasen,
- Leberbefall in weniger als 70% des Gesamtvolumens und in weniger als sieben Lebersegmenten und/oder drei Lebervenen,
- kein Vorhandensein einer Leberzirrhose > Child Pugh B,
- kein Vorliegen ernsthafter Komorbiditäten

Als prognostische Faktoren stellten sich Alter, Geschlecht, das primäre Tumorstadium, Auftreten metachroner/synchroner Metastasen, ein extrahepatischer Befall, tumorfreier Resektionsrand, Tumorgröße, Metastasenverteilung in der Leber, Tumorhistopathologie sowie Molekularpathologie (MSI/MSS, RAS, BRAF), perioperative Bluttransfusion und Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie heraus (49, 56-58). Daraus ergab sich für die Patienten mit CRC u.a. der Fong-Score, nach dem Patienten mit max. 2 Punkten eine gute Langzeitprognose aufweisen (59). In Tabelle 1 werden die Kriterien zur Berechnung des Fong-Scores dargestellt.

Tabelle 1: Fong-Score (59)

Positiver Lymphknotenbefall	1 Punkt
Tumorfrees Intervall < 12 Monate von Diagnose des Primarius bis Auftreten der Lebermetastasen	1 Punkt
Anzahl der Lebermetastasen > 1	1 Punkt
Größe der Lebermetastasen > 5 cm	1 Punkt
Präoperatives CEA > 200ng/mL	1 Punkt

Bei 0 Punkten nach dem Fong-Score wurde ein 1-Jahres OS von 93% und ein 5-Jahres OS von 60% nach Metastasektomie beschrieben (59). Hieraus ergeben sich jedoch keine absoluten Kontraindikationen der Metastasektomie, da im Vergleich zur palliativen Chemotherapie nach Resektion der Lebermetastasen trotz negativen Risikofaktoren ein Überlebensvorteil beschrieben wurde (60, 61). Es existieren zahlreiche andere Scores für die Wertigkeit der Metastasektomie bei CRLM, einen

Überblick hierzu bietet ein Review von Mattar et al. (52). Abschließend lässt sich über die Wertigkeit der CRLM-Resektionen sagen, dass durch die großen Fortschritte im medikamentösen, interventionellen und chirurgischen, multidisziplinären Therapieregime auch fortgeschrittene CRC-Erkrankungen geheilt werden können und die Resektion von Lebermetastasen bei dieser Tumorentität einen etablierten Standard darstellt.

1.3.6.2 Lebermetastasen neuroendokriner Tumore

Die Gruppe der NET-Patienten stellt eine inhomogene Population dar, welche in zwei weitere Subgruppen der NET eingeteilt werden kann: den neuralen und den epithelialen Typ (62). Andere Klassifikationssysteme differieren nach Lokalisation, Dignität (63) oder Funktionalität, also nach Hormon- oder Botenstoffausschüttung (64). Mit einer jährlichen Rate an Neuerkrankungen von 9/100.000 Einwohnern, was ca. 1,2% aller bösartigen Neubildungen in Deutschland ausmacht, gehören die NET zu den seltenen Malignomen (65). Insgesamt sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 68 Jahren, bei Frauen bei 66 Jahren (65). In der Gruppe der NET machen die Neubildungen im Bereich des Dünndarms und der Appendix etwa die Hälfte aller Erkrankungsfälle aus, sie können aber von nahezu allen Organen ausgehen (65). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt in 29% der Fälle ein lokal beschränktes Wachstum vor, in 41% bestehen regionäre Lymphknotenmetastasen und in 30% bereits Fernmetastasen (66, 67).

Auch bei NET des Gastrointestinaltraktes erfolgt die Metastasierung mutmaßlich entlang des portal-venösen Systems. NET metastasieren im Verlauf der Erkrankung in 50-75% in die Leber (66, 67). Die S2k-Leitlinie empfiehlt die Resektion aller Lebermetastasen bei G1/2-Tumoren, die operativ vollständig resektabel erscheinen. Das Ziel sollte außerdem die vollständige Entfernung des Primarius und eventueller Lymphknotenmetastasen darstellen, eine diffuse extrahepatische Metastasierung sollte nicht vorliegen (68). Mehrfach wurden Überlebensvorteile nach Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit NET formuliert. Bacchetti et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse eine bessere Prognose bei R0/1-Resektionen als bei nicht operierten Patienten (69). In weiteren Studien wurde ein 5-Jahres OS von 60-80% nach Resektion im Vergleich zu etwa 30% ohne operative Therapie beschrieben (70-72). Watzka et al. berichteten über ein 10-Jahres OS von 90% bei R0-Resektion, 53% bei

R1-Resektion und 51% bei R2-Resektion. Im Vergleich dazu waren es lediglich 19% unter den Patienten, die keiner operativen Therapie zugeführt wurden (73). Studien haben eine verbesserte Langzeitprognose nach Resektion der Lebermetastasen im Rahmen der Symptomkontrolle aufgezeigt (74, 75). Aufgrund der enormen Inhomogenität der NET-Kohorte sollte die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen stets interdisziplinär diskutiert werden.

1.3.7 Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumore

Bisher mangelt es an validen Daten zu Patienten der Gruppe der NCRNNE und ihrer Prognose nach Resektion der Lebermetastasen. In den letzten Jahrzehnten wurden einige retrospektive Studien zur Wertigkeit der Leberresektion bei NCRNNE-Patienten veröffentlicht. Hieraus ergaben sich insgesamt widersprüchliche Ergebnisse, was auf die große Heterogenität dieser Patientenpopulation und kleine Fallzahlen der einzelnen Zentren zurückzuführen ist (76-97). Besonders Analysen des OS und RFS und deren statistisch adjustierter Vergleich zu CRLM-Daten fehlen. In einer Metaanalyse von Fitzgerald et al. wurden die Ergebnisse von 73 Studien mit insgesamt 3596 Patienten nach Leberresektion bei NCRNNE mit hepatischer Metastasierung betrachtet und ausgewertet (98). Hier zeichnete sich ein deutlicher Trend ab. Die Resektion von Lebermetastasen erscheint vor allem bei Patienten mit Mammakarzinom (MC) und denen des Urogenitaltraktes (GU) von Vorteil hinsichtlich des RFS und OS (98). Nicht zuletzt entscheidend für die verbesserten Langzeitergebnisse waren, wie schon zuvor beschrieben, die Weiterentwicklung diagnostischer und operativer Techniken. Diese tragen zur allgemeinen Verbesserung auf dem Gebiet der Leberchirurgie bei. Auch die zunehmend geringe Mortalität und Morbidität durch Fortschritte der perioperativen Versorgung sind entscheidende Faktoren für den onkologischen Vorteil durch Resektion von hepatischen Metastasen in der Patientenkohorte mit NCRNNE (98, 99). Dem Trend folgend wurden in den letzten Jahren steigende Zahlen von Leberresektionen bei hepatisch metastasierten NCRNNE-Patienten verzeichnet. Barlett et al. beschrieben 2015 eine insgesamt zunehmende Anzahl von durchgeführten Metastasektomien unterschiedlicher Lokalität und verschiedener Tumorentitäten. In ihrer Patientenpopulation wurden von 2000 bis 2011 u.a. Patienten mit Lebermetastasen bei Lungenkarzinomen (n= 503), MC (n= 1663) und CRC (n= 41.312) sowie malignen Melanomen (MEL) (n= 550)

untersucht (100). In der Gruppe der Patienten mit MC zeigte sich über den Untersuchungszeitraum ein deutlicher Anstieg der durchgeführten Resektion von Lebermetastasen (100). Im Gegensatz dazu wurde die Indikation zur Metastasektomie bei MEL-Patienten zurückhaltend gestellt. In dieser Gruppe zeigte sich nur ein geringer Anstieg von Metastasektomien unterschiedlicher Lokalisation, bei der Resektion von Lebermetastasen in der Patientenkohorte mit MEL konnte von 2000 bis 2011 kein signifikanter Anstieg nachgewiesen werden (100). Da die herkömmlichen systemischen Therapieansätze oftmals keine zufriedenstellenden Ergebnisse bieten, wurden in den letzten Jahren multiple Studien zur Leberresektion bei hepatisch metastasierten NCRNNE angestrengt. Im Weiteren soll genauer auf die häufigsten Tumorentitäten der NCRNNE der vorliegenden Studie eingegangen werden. Die Gruppierung der einzelnen Entitäten erfolgte in dieser Arbeit analog der Zuordnung in der internationalen Literatur. Diese Subgruppen werden im Folgenden erläutert.

1.3.7.1 Lebermetastasen bei Tumoren des Urogenitaltraktes

Urogenitaltumore umfassen Tumore der Nieren, des Ovars (OC), Uterus und die Hodentumore (HC). In dieser Studie waren die Nierenzellkarzinome (NCC) am häufigsten zu verzeichnen.

Nierenzellkarzinom

Die NCC machen etwa 2-3% aller Karzinomkrankungen bei Erwachsenen aus (101). Mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 16,5/100.000 Männern und 7,8/100.000 Frauen ist das männliche Geschlecht in Deutschland etwa doppelt so häufig betroffen (19). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern beträgt 67 Jahre, das der Frauen 72 Jahre. Zu den Risikofaktoren zählen chemische Schadstoffe wie Nikotin, Asbest oder bestimmte Bestandteile von Lösungsmitteln sowie Treibstoffen. Auch einige Medikamente, Bluthochdruck und Adipositas fördern die Entstehung eines NCC. Eine genetische Komponente spielt nur eine untergeordnete Rolle (19). Die Prognose der NCC ist günstig, so liegt das relative 5-Jahres OS bei etwa 76%, hängt jedoch stark vom vorliegenden Tumorstadium ab. Das 5-Jahres OS beträgt 97% im Stadium I, 85% im Stadium II, 69% im Stadium III und nur 14% im Stadium IV (102). Die Stadieneinteilung erfolgt dabei nach der UICC: Stadium I: T1 N0 M0, Stadium II: T2 N0 M0, Stadium III: T3 N0 M0 oder T1-3 N1 M0, Stadium IV: T4 oder N2 oder M1

(6). Trotz der häufig frühzeitigen Diagnosestellung bestehen bei 20-30% der Patienten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen (synchrone Metastasierung) (103). Weitere 20-30% entwickeln im Verlauf der Tumorerkrankung Fernmetastasen. Häufigste Lokalisation ist dabei die Lunge (60-70%), gefolgt von regionären Lymphknoten (60-65%), Knochen (39-40%), Leber (19-40%) und Gehirn (5-7%) (102). Neben der primären Tumorentfernung bei nicht-metastasiertem NCC spielt die Metastasektomie bei solitären Metastasen oder solchen, die sich auf ein Organ begrenzen, eine vielversprechende Rolle. Dies wurde vor allem für pulmonale Metastasen untersucht (104). Hepatische Metastasen bei metastasiertem NCC kommen selten isoliert vor. Diese gehen meist mit einer deutlich schlechteren Prognose einher, da sie nicht selten erst mit fortgeschrittener Tumorerkrankung auftreten (105, 106). Ruys et al. berichteten in ihren Untersuchungen von Patienten mit hepatisch metastasierten NCC nach Metastasektomie ein 5-Jahres OS von 43% (1-Jahres OS: 78%, 3-Jahres OS: 47%, Median: 33 Monate) (107). Etwa die Hälfte aller Patienten zeigten bereits ein Jahr nach Resektion der Lebermetastasen ein erneutes Tumorwachstum (1-, 3-, 5-Jahres RFS: 49%, 18%, 11%) (107). Als wichtiger prognostischer Einflussfaktor wurde der postoperative Resektionsstatus beschrieben. In diesem Fall lag das mediane OS bei Patienten mit einem erreichten R0-Status bei 37 Monaten, während Patienten mit R1- oder R2-Status signifikant kürzere Überlebenszeiten aufwiesen (medianes OS: 23 Monate) (107). Thelen et al. zeigten in ihrer Studie, in der 31 NCC-Patienten mit hepatischen Metastasen einer Leberresektion zugeführt wurden, ein 5-Jahres OS von 39% (1-, 3-Jahres OS: 82%, 54%) auf (108). Auch hier stellte sich eine vollständige Tumorresektion (R0) als einzig signifikanter, positiver Prognosefaktor heraus (108).

Letztlich lässt sich sagen, dass Patienten mit hepatisch metastasiertem NCC eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, als Patienten mit solitären, extrahepatischen, ossären oder pulmonalen Metastasen. Dies beschrieben Suppiah et al. in einer Untersuchung von 186 Patienten, bei denen nach der Diagnosestellung von hepatisch metastasierten NCC und ohne Durchführung jeglicher Therapie das mediane OS lediglich 7,8 Monate betrug (109).

Ovarialkarzinom und Hodenkarzinom

Bei den malignen Tumoren der Ovarien handelt es sich zumeist um schlecht differenzierte Adenokarzinome, welche aufgrund der erst spät auftretenden Symptome häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert werden. Die Neuerkrankungsrate liegt bei 11/100.000 Frauen jährlich, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre (19). Als Risikofaktoren sind Kinderlosigkeit oder Unfruchtbarkeit, Adipositas und eine Hormonersatztherapie (Östrogenmonopräparate) auch nach der Menopause gesichert. Mutationen des BRCA 1 und 2 Gens kommen insgesamt zwar selten vor, erhöhen jedoch signifikant das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Lebermetastasen kommen insgesamt selten vor, häufiger treten Lymphknotenmetastasen auf (19). Nach der Resektion von Lebermetastasen bei OC-Patienten wurde ein 5-Jahres OS von 30-51% beschrieben, dabei variierte das OS stark (26-98 Monate) (110, 111). Im Vergleich hierzu lag das mediane OS für Patienten bei vorliegenden Fernmetastasen, welche sich lediglich einer Chemotherapie unterzogen, bei nur 10,5 Monaten (81, 82). Prognostisch wichtige Faktoren des operativen Vorgehens sind dabei tumorfreie Resektionsränder und der unilobäre Leberbefall. Mit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet sind Patienten mit einem kurzen Intervall zwischen Auftreten des Primärtumors und der Metastasen sowie präoperativ vorliegendem Aszites (110, 111).

Das HC zählt mit 1,6 % aller Krebserkrankungen bei Männern zu den seltenen Malignomen. Besonders ist jedoch, dass das Erkrankungsalter im Gegensatz zu fast allen anderen Krebserkrankungen mit durchschnittlich 38 Jahren deutlich niedriger ist (19). Dank der häufig frühen Diagnosestellung (90% T1 und T2) und des guten Ansprechens auf moderne Chemotherapien liegt das derzeitige relative 5-Jahres OS bei 96% (19). Ein Großteil der Patienten mit HC kann durch die alleinige Chemotherapie geheilt werden (80). Patienten, bei denen bereits eine viszerale Metastasierung (ausgenommen der Lunge) vorliegt, gehört zu der Hochrisikogruppe, bei denen nur 40-60% durch eine Standardtherapie kurativ behandelt werden können (112). Bei Versagen der systemischen Therapie ist die operative Tumor-/Metastasenresektion der einzige Ansatz einer kurativen Therapie und geht, falls möglich, mit einer deutlichen Verbesserung des RFS und OS einher (78).

1.3.7.2 Lebermetastasen gastrointestinaler NCRNNE-Tumore

In der Gruppe der nicht-neuroendokrinen, nicht-kolorektalen gastrointestinalen Tumore (GI) soll im Weiteren v.a. auf die Tumore des Magens und Pankreas eingegangen werden. Die gastrointestinalen Stromatumore werden im Anschluss gemeinsam mit den Weichgewebesarkomen betrachtet.

Magenkarzinome treten in Deutschland jährlich bei Männern mit 15,3/100.000 etwa doppelt so häufig auf als bei Frauen mit 7,7/100.000 Einwohnern. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer liegt bei 72 Jahren, bei Frauen beträgt es 75 Jahre. Mit einem 5-Jahres OS von etwa 30% ist die Prognose für beide Geschlechter ungünstig (19). Risikofaktoren sind u.a. chronische Gastritiden (*Helicobacter pylori*), Nikotin- und Alkoholabusus und der häufige Verzehr von Fleisch (gepökelt, geräuchert) (19). Wie die meisten gastrointestinalen Malignome folgt die Metastasierung mutmaßlich dem portalvenösen Fluss und führt primär zur Ausbildung von Lebermetastasen. Lebermetastasen werden in 2-14% gleichzeitig mit dem Primärtumor diagnostiziert, in 37% der Fälle kommt es zu einer verzögerten Ausbildung bzw. Diagnose von Lebermetastasen (113, 114).

Pankreaskarzinome (v.a. das duktales Adenokarzinom des Pankreas, PDAC) treten bei Frauen und Männern in Deutschland etwa gleich häufig auf. Bei Männern rangiert das PDAC auf Rang 9, bei Frauen ist es das siebthäufigste Malignom. Das 5-Jahres OS liegt insgesamt bei nur 8% und weist somit die niedrigste Überlebensrate aller Krebserkrankungen in Deutschland auf. Dies ist oft bedingt durch die späte Diagnosestellung, die anatomische Lokalisation des Organs und die aggressive Tumorbilologie und dadurch bedingte frühe Metastasierung (19, 26, 115). Als gesicherte Risikofaktoren gelten u.a. Nikotinabusus, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (19). Im Falle des PDAC stellten sich nach der Resektion von Lebermetastasen mit einem 5-Jahres OS von 5,8-20% keine signifikanten Unterschiede und somit kein Überlebensvorteil dar (92, 116-119).

In vielen Studien werden die einzelnen Tumorentitäten der GI als Ganzes zusammengefasst, so dass Aussagen bezüglich der Vorteile einer Leberresektion bei Metastasen der GI-Patienten schwierig sind (26, 78, 120-124). Die meisten Studien zeigen keinen Vorteil nach Leberresektion der GI auf. 5-Jahres OS von nur 20% nach Metastasektomie bei Pankreas-, Magen- und Ösophaguskarzinomen stellen insgesamt keine signifikante Verbesserung der Langzeitdaten nach Leberresektion im

Vergleich zur alleinigen Systemtherapie dar (91, 122). Fitzgerald et al. beschrieben in ihrem Review von 2014 vergleichbare Ergebnisse. So lag das durchschnittliche OS für Patienten mit metastasierten Pankreas- und Ösophaguskarzinomen bei 4-11 und 9 Monaten (93, 94). Nach Resektion der Lebermetastasen zeigte sich keine signifikante Steigerung (medianes OS: 18,9 und 20,6 Monate) (98).

1.3.7.3 Lebermetastasen gastrointestinaler Stromatumore und Weichgewebesarkome

Weichgewebesarkome (ST, *soft tissue*) treten mit einer Inzidenz von 2-3/100.000 Einwohner pro Jahr relativ selten auf. Dabei handelt es sich um eine sehr inhomogene Gruppe von Tumoren, die sich in eine Vielzahl histopathologischer Untergruppen teilen lassen (125, 126). Unter Erwachsenen am häufigsten vertreten sind dabei die Liposarkome, Fibrosarkome und das pleomorphe Sarkom. Die ST können überall auftreten, wobei 60% der Tumore an den Extremitäten lokalisiert sind (15% obere und 40% untere Extremität) (127). Die Ursachen für die Entstehung der ST sind weitgehend ungeklärt. Seltene hereditäre Syndrome wie z.B. das Li-Fraumeni-Syndrom, FAP oder Neurofibromatose erhöhen das Risiko an ST zu erkranken (19). Die Einteilung der ST kann nach histopathologischem Grading oder Stadien erfolgen. Die UICC unterscheidet dabei niedrig- und hochgradige Sarkome. Zur Beurteilung der Tumoraggressivität werden der histologische Zelltyp, Pleomorphologie und die Mitoserate begutachtet. Die Stadieneinteilung wird unter Berücksichtigung des Grading, der Tumorgöße und der Tumorlokalisation vorgenommen (6). Aufgrund der Diversität der ST ergeben sich große Unterschiede in den tumorbiologischen Charakteristika, insbesondere was das Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko betrifft. In erster Linie metastasieren ST hämatogen in die Lunge, wobei nur bei ca. 10% der Patienten bei Erstdiagnose des Primarius pulmonale Metastasen vorliegen (128). Das 5-Jahres OS beträgt bei Patienten mit niedriggradigen ST 87%, für die Kohorte mit hochgradigen ST 62% (125). Eine entscheidende Einflussgröße auf die Langzeitprognose und eine potentiell kurative Therapie stellt die vollständige Tumor- und Metastasenentfernung mit einem Sicherheitsabstand von 4-5 cm, meist im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts, dar. In einigen Fällen werden Kompartimentresektionen bis hin zur Amputation der betroffenen Extremität durchgeführt (129-131). Langzeitdaten zur Wertigkeit der Resektion hepatischer

Metastasen stehen aufgrund der seltenen Metastasierung in die Leber kaum zur Verfügung.

Als bedeutende Subgruppe mit relevantem Metastasierungsrisiko in die Leber haben sich Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) herausgestellt, auf die im Weiteren eingegangen werden soll. GIST entstehen aus den mesenchymalen Stromazellen des Gastrointestinaltraktes und stellen ca. 90% der gastrointestinalen mesenchymalen Neoplasien dar (132). Mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 12/100.000 Einwohnern in Deutschland gehören auch diese Tumore zu den seltenen Malignomen und betreffen häufiger Männer als Frauen (59% vs. 41%). Häufigste Lokalisation sind der Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%), seltener kommen GIST im Bereich des Kolons oder Rektums, Ösophagus oder Mesenteriums vor (133, 134). Mit der Entdeckung des spezifischen Oberflächenproteins, dem KIT-Rezeptor (transmembraner Tyrosinkinase-Rezeptor), gelang die Unterscheidung der GIST von den restlichen ST (132). Etwa 90% der GIST exprimieren den KIT-Rezeptor auf der Zellmembran (135). Seit der Zulassung des Proteinkinaseinhibitors Imatinib, u.a. in der Standardtherapie bei GIST-Patienten, zeigten Studien signifikant bessere Langzeitergebnisse hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten (136, 137).

Brudvik et al. untersuchten Langzeitdaten von u.a. hepatisch metastasierten GIST-Patienten (138). Sie beschrieben ein 5-Jahres RFS von 35,7% der GIST-Kohorte (medianes RFS 17,8 Monate) nach operativer Resektion hepatischer Metastasen und kombinierter Systemtherapie. Spezifische Analysen zeigten auf, dass Patienten, welche zusätzlich eine systemische Imatinib-Therapie erhielten, ein signifikant höheres RFS aufwiesen (5-Jahres RFS: alleinige operative Resektion 9,5% vs. zusätzliche Imatinib-Therapie 47,1%) (138). Brudvik et al. berichteten ferner, dass in der GIST-Kohorte (n = 49) nur 10 Patienten keine Imatinib-Therapie erhalten hatten, da diese vor der Zulassung des Medikaments im Jahre 2001 behandelt worden waren. Heute gäbe es kaum mehr Kontraindikationen zur perioperativen Therapie mit dem Proteinkinaseinhibitor (Studienzeitraum: 1998-2013) (138). In der Literatur wurden wiederholt GIST-Patienten beschrieben und untersucht, welche nur ein geringes Ansprechen auf Imatinib zeigten, laut Daten beträgt die Rate bis zu 24%. In dieser Kohorte zeigten sich Langzeiterfolge durch die operative Metastasektomie bei hepatischer Metastasierung mit einem 10-Jahres OS von 52,5% (138-142).

1.3.7.4 Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Jährlich werden ca. 70.000 Neuerkrankungen verzeichnet (650 bei Männern), das 5-Jahres OS liegt bei 88% für Frauen und 73% für Männer (10-Jahres OS für Frauen 82%) (19). Bemerkenswert ist, dass etwa 30% der Patientinnen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt sind. Als Risikofaktoren werden Adipositas und Bewegungsmangel beschrieben, außerdem zählen regelmäßiger Alkoholkonsum und eine frühe Menarche bzw. später Eintritt der Menopause mit entsprechend langem Zeitraum monatlicher hormoneller Schwankungen dazu. Auch für peri- und postmenopausale Hormonersatztherapien (Östrogen/Gestagen Kombination) wurde eine Risikosteigerung für das Auftreten des MC nachgewiesen (19). Außerdem wird eine Mutation der BRCA-1/2-Gene mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Die Untersuchung unterschiedlicher Therapieansätze im Hinblick auf Patienten mit MC ist aktuell Gegenstand zahlreicher Studien. Nicht allein ist das MC die am häufigsten diagnostizierte Tumorentität der westlichen Industrienationen (101), sondern bildet im Verlauf der Erkrankung in etwa 30% der Fälle Metastasen aus (143). Die Leber ist dabei nach Lymphknoten und der Lunge die am dritthäufigsten betroffene Lokalisation von Fernmetastasen (144). Isolierte Lebermetastasen treten lediglich in 5-25% der Fälle auf und können einer Metastasektomie zugeführt werden (145). Bei diesen Patienten konnte durch Charalampoudis et al. ein 5-Jahres OS von 39% beobachtet werden (146). In den letzten Jahrzehnten konnten zunehmende Erfolge durch Chemo- und antihormonelle Therapien bei Patienten mit metastasiertem MC herausgestellt werden (147). Es gibt eine Vielzahl zugelassener Medikamente im Bereich der systemischen, onkologischen Therapien für MC-Patienten. Während diese in bis zu 90% eine gewünschte Wirkung auf die Primärtumore zeigen, zeigt sich bei metastasierten Tumorerkrankungen nur mehr ein Therapieerfolg in etwa 50% der Fälle (148).

Margonis et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie die Auswirkungen der operativen Entfernung von Lebermetastasen bei MC-Patientinnen. Sie berichteten über ein 1- und 3-Jahres OS von 98,8% und 75,2% (medianes OS 53,4 Monate) bei Patientinnen nach einer Resektion von Lebermetastasen bei gleichzeitig durchgeführter antihormoneller oder Chemotherapie (149). Insgesamt traten in etwa 50% der Fälle jedoch erneut intrahepatische (33,3%), extrahepatische (52,6%) oder sowohl intra- als auch extrahepatische Metastasen (14%) auf, wobei das mediane RFS

24 Monate betrug (149). In ihrer Studie stellten sich die Ausdehnung der Lebermetastasen (>3cm: 53,3 Monate; <3cm: 58,8 Monate) und die vollständige Entfernung der Tumormasse (R0: 58,8 Monate vs. R1: 28,2 Monate) als signifikante Einflussfaktoren auf das mediane OS heraus (149). Im Vergleich zur kombinierten operativ-systemischen Therapie wurde in Patientenkohorten, bei denen lediglich eine palliative, systemische Therapie (antihormonell und Chemotherapeutika) indiziert war, nur ein 5-Jahres OS von 24% beschrieben. Die Ansprechrate hängt dabei maßgeblich von der Tumorbeschaffenheit ab (HER2-Status, Hormon-sensitiv) (86, 150-152). Mariani et al. verglichen ebenfalls Langzeitdaten von MC-Patienten. Dabei zeigte sich ein signifikant verlängertes OS in der Kohorte, welche sich zusätzlich zur systemischen Therapie einer Leberresektion unterzog (3-Jahres OS: 80,7 % vs. 50,9%) (153). Auch Sadot et al. untersuchten die Unterschiede bezüglich der Langzeitergebnisse zwischen operativer und medikamentöser Therapie bei hepatisch metastasierten MC-Patienten (154). Zwischen den zwei Patientenkohorten (operative vs. medikamentöse Therapie), welche im Hinblick auf demographische und onkologische Daten vergleichbar waren, stellte sich hierbei ein vergleichbares OS heraus (operativ vs. medikamentös: medianes OS 50 vs. 45 Monate, 5-Jahres OS 38% vs. 39%). Unter 69 Patienten, bei denen eine Leberresektion bei hepatischen Metastasen oder einer Ablation durchgeführt werden konnte, war im Vergleich mit den medikamentös behandelten Patienten allein das RFS mit 28,5 Monaten signifikant erhöht (154).

1.3.7.5 Lebermetastasen des malignen Melanoms

Unter den Tumoren der Haut sind MEL diejenigen mit der höchsten Metastasierungsrate und für 90% aller Sterbefälle durch Hauttumore verantwortlich. In Deutschland erkranken jährlich durchschnittlich 19,5 Männer und 18,6 Frauen pro 100.000 Einwohner am MEL. Das 5-Jahres OS liegt dabei bei 91% für Männer und 94% für Frauen (10-Jahres OS 89% bzw. 94%) (19). Über die letzten Jahrzehnte konnte in Deutschland ein deutlicher Anstieg der MEL-Erkrankungen verzeichnet werden, dies wird zum einen der vermehrten UV-Strahlenexposition durch Veränderung der Urlaubs- und Freizeitaktivitäten zugesprochen, zum anderen ist die Rate der frühzeitig entdeckten Melanome durch das Hautkrebs-Screening-Programm deutlich gestiegen (155). Als wichtigster Risikofaktor gilt die wiederkehrende, natürliche und/oder künstliche UV-Strahlung durch Sonne und Solarien insbesondere

in der Kindheit oder Jugend (19). In den meisten Fällen der Diagnosestellung handelt es sich um Patienten mit einem lokal begrenzten Tumorwachstum ohne eingetretene Fernmetastasierung. Bei etwa 5% der Fälle handelt es sich jedoch bereits um fortgeschrittene Tumorerkrankungen mit bestehender Fernmetastasierung und damit einhergehend signifikant schlechterer Prognose (5-Jahres OS: 15-20%) (156). Bei einer vorliegenden hepatischen Metastasierung ist die Unterscheidung zwischen kutanen und uvealen (Aderhaut-) Melanomen essentiell. Da das kutane MEL bevorzugt lymphatisch metastasiert, treten Lebermetastasen in nur etwa 15% der Fälle auf (157). Im Gegensatz hierzu ist die Leber häufig die erste und einzige Lokalisation für Metastasen bei Patienten mit Aderhautmelanomen und tritt in bis zu 95% der Fälle auf (158-160). Dies lässt sich vornehmlich dadurch erklären, dass die Uvea (Iris, Corpus ciliare, Choroidea) kaum mit Lymphgefäßen versorgt ist und somit bevorzugt hämatogen metastasiert (161, 162). Die Resektion von Lebermetastasen bei metastasierten MEL-Patienten ist Gegenstand nur weniger bisher publizierter Studien (163-166). Pawlik et al. verglichen die Langzeitdaten nach Leberresektionen bei Patienten mit Metastasen des Aderhaut- (n= 16) und kutanen (n= 24) MEL (165). Die Zeitspanne zwischen der initialen Therapie des Primarius und dem Auftreten von Lebermetastasen war bei beiden Patientenkohorten ähnlich (uveal: 62,9 Monate vs. kutan 63,1 Monate). Obwohl der Zeitraum keinen signifikanten Unterschied aufzeigte, so beschrieben Pawlik et al. jedoch eine hepatische Rezidivrate von 53,3% bei Patienten mit uvealen MEL, wohingegen die Patientenkohorte mit kutanen MEL nur in 17,4% der Fälle erneut in die Leber metastasierte. Auch die Ergebnisse hinsichtlich des OS wichen deutlich voneinander ab. Während das 5-Jahres OS bei den Aderhautmelanom-Patienten nach Leberresektion bei 20,5% lag, gab es keinen Patienten mit kutanem MEL, der fünf Jahre nach erfolgter Leberresektion überlebte (165). Im direkten Vergleich zwischen Patienten mit viszeral (außer pulmonal) metastasierten MEL, unabhängig ob Aderhaut- oder kutanem MEL, stellten Studien den Vorteil operativer Therapien heraus. Während systemisch behandelte Patienten, die keiner Leberresektion zugeführt wurden, ein medianes OS von 4-6 Monaten aufwiesen, zeigte sich in der Kohorte nach Metastasektomie ein medianes OS von 14-29 Monaten und ein 5-Jahres OS von 7-20% (164, 167).

In den unterschiedlichen Analysen stellte sich die vollständige Tumorresektion mit freien Resektionsrändern (R0) als wichtiger Prognosefaktor heraus (164, 168). Als vorteilhafte Selektionskriterien wurden u.a. solitäre Metastasen und ein metachrones

Auftreten der Metastasen identifiziert (165). Auch die Möglichkeiten der ergänzenden systemischen Therapie müssen bedacht werden (169). Neue, effektive Systemtherapien, die in der Diskussion weiter erörtert werden, sind hier zu nennen.

1.3.8 Präoperative Diagnostik in Bezug auf NCRNNE

Die präoperative Bildgebung spielt heutzutage eine entscheidende Rolle in der Leberchirurgie. Charakterisierung und Tumorausdehnung, Tumorlokalisation im Hinblick auf benachbarte Strukturen wie Gefäße oder Gallenwege, entscheiden über das erforderliche Resektionsausmaß und die technische Resektabilität in der Leberchirurgie. Als Primärdiagnostik wird auch heute noch die abdominelle Sonographie, ggf. mit Kontrastmittel empfohlen. Die Ergebnisse sind jedoch stark abhängig von der Güte der Geräte und des Untersuchers. Die abdominelle Sonographie kommt nicht ausschließlich bei der Malignom- oder Metastasensuche der Leber zum Einsatz. Vielmehr ist sie ein gängiges Mittel zur Beurteilung des Leberparenchyms oder benignen Befunde. Der Einsatz von Kontrastmittelsonographie hat die Diagnostik fokaler Leberherde jedoch erheblich vorangetrieben, so berichten Studien über die hohe Spezifität und Sensitivität auf der Suche nach Leberläsionen (170). Als Standard für Staging-Untersuchungen, zur Nachsorge und zur Operationsplanung steht die mehrphasig kontrastmittelgestützte Mehrzeilen-Computertomographie (MK-CT) zur Verfügung. Verschiedene Studien berichten über eine Spezifität von bis zu 88% und Sensitivität von bis zu 77% bei der präoperativen Diagnostik mittels CT (171, 172). Jedoch geriet die CT-Diagnostik in den letzten Jahren aufgrund hoher Raten an falsch-positiven Ergebnissen und eine mangelnde Sensitivität bei Läsionen <1cm in die Diskussion (173, 174). Mittlerweile kann sie durch kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRT) in der Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren ergänzt werden. Durch die Entwicklung leberspezifischer, gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurde die Sensitivität weiter erhöht und steigert somit die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen (175, 176). Vorteile der Schnittbildverfahren (CT und MRT) sind die Möglichkeiten der Bestimmung von Tumolvolumen sowie Gesamt- und Restlebervolumen nach Resektionen (Volumetrie). Dies ist besonders dann erforderlich, wenn das zu erwartende Restlebervolumen an die Grenze der erforderlichen funktionellen Leberreserve zu reichen droht.

In der heterogenen Patientengruppe der NCRNNE ist das präoperative Staging entscheidend zur Festlegung eines Therapiekonzeptes und Beurteilung der Prognose. Dabei gilt es von Beginn an eine genaue Aussage über die Tumorausbreitung zu treffen um z.B. Verzögerungen in der Therapie oder unnötige invasive Therapien zu vermeiden. Abweichungen vom ursprünglichen Staging und festgelegtem Therapiekonzept können auch für den Kostenträger zu zusätzlichen, vermeidbaren Kosten führen (177). Meist werden im Hinblick auf Staginguntersuchungen kombinierte Verfahren angewandt um die Spezifität und Sensitivität weiter zu erhöhen.

Nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft beinhaltet die präoperative Diagnostik bei Patienten der Gruppe der NCC eine kontrastmittelgestützte CT (178-180). Besteht der Verdacht auf eine Beteiligung der Venen bzw. Vena cava sollte zusätzlich eine MRT erfolgen (181-183). Mittels hochauflösender CT-Untersuchungen und kombinierter MRT können auch kleine Tumore sicher nachgewiesen werden (184).

Aufgrund der kostengünstigen und verbreiteten Verfügbarkeit gehört die transvaginale Sonographie zur Basisdiagnostik von Ovarialtumoren. Besteht jedoch ein begründeter Verdacht für ein OC, so wird zum primären Staging die CT, PET-CT (Positronenemissionstomographie) oder MRT zur weiteren Beurteilung des Abdomens ergänzt. In der Detektion von Leber- sowie Lymphknoten- und Lungenmetastasen bei OC-Patienten ist die CT überlegen (185). Auch bei klinischem Verdacht auf ein HC empfiehlt die Leitlinie zunächst die Durchführung einer Sonographie (186). Ergänzend soll zur Ausbreitungsdiagnostik eine kontrastmittelgestützte CT des Thorax, Abdomens und Beckens erfolgen. Nur bei vorliegenden Kontraindikationen (z.B. Kontrastmittel-Allergie) wird eine MRT des Abdomens und Beckens empfohlen (186).

Besteht der Verdacht auf ein ST, empfiehlt sich vor der Biopsie des Tumors eine lokale Ausbreitungsdiagnostik mittels kontrastmittelgestützter MRT. Im Rahmen der systemischen Ausbreitungsdiagnostik nach histologischer Diagnosesicherung und bei begründetem Verdacht auf einen ossären Befall, empfiehlt sich die Durchführung einer CT des Thorax, Abdomens und Beckens. Neben der endoskopischen bzw. endosonographischen Diagnostik wird bei den GIST der CT die größte Bedeutung in der Ausbreitungsdiagnostik zugesprochen (188). Eine molekulargenetische Untersuchung und Bestimmung der KIT- bzw. PDGFRA (*platelet-derived growth factor*

receptor alpha)-Mutationsstatus ist heute ein obligater Bestandteil der Initialdiagnostik im Hinblick auf die medikamentöse Therapie (189).

Zur Früherkennung des MC beinhaltet die jährliche gynäkologische Vorsorgeuntersuchung die klinische Untersuchung der Brust. Bundesweit steht das Mammographie-Screening für asymptomatische Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zur Verfügung. Für Patienten mit unklaren oder suspekten Befunden werden weitere diagnostische Mittel angeboten: Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden, Kontrastmittel-MRT, sowie invasive Verfahren wie die Stanzbiopsie und Feinnadelpunktionen (Lymphknoten).

Auch bei Patienten mit malignem Melanom (MEL) wird eine Kombination aus verschiedenen Bildgebungen im Rahmen des Staging empfohlen. Die PET-CT ist derzeit der Goldstandard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen beim kutanen Melanom (190). Alternativ werden die Ganzkörper MRT bzw. CT eingesetzt, wobei die MRT im direkten Vergleich überlegen ist (191). Zum Nachweis von Hirnmetastasen ist die MRT das Verfahren mit der besten diagnostischen Aussagekraft (192, 193).

1.3.9 Techniken der Leberresektion

Die Verteilung des Lebergewebes auf die unterschiedlichen Segmente variiert individuell stark. Abdalla et al. beschrieben Abweichungen von 45-80% des rechten Leberlappens am totalen Lebervolumens, Anteile des linken Leberlappens lagen zwischen 15 und 45% (194). Die Brisbane-Klassifikation von 2000 soll die Standardisierung und Vergleichbarkeit chirurgischer Eingriffe ermöglichen. Diese Arbeit bezieht sich auf die Einteilung nach der überarbeiteten Brisbane-Klassifikation von 2005 (195), welche in Tabelle 2 veranschaulicht wird.

Tabelle 2: Leberresektion nach der Brisbane-Terminologie (195)

Couinaud Segmente	Resektion
Segment 5-8 (+/- Segment 1)	Hemihepatektomie rechts
Segment 2-4 (+/- Segment 1)	Hemihepatektomie links
Segment 4-8 (+/- Segment 1)	Erweiterte Hemihepatektomie rechts
Segment 2-5, 8 (+/-Segment 1)	Erweiterte Hemihepatektomie links
Einzelnes Segment 1-8	Segmentektomie

Leberresektionen lassen sich zum einen in typische (anatomische), also den Couinaud-Segmenten und somit den portal- und lebervenösen Strukturen folgend, zum anderen in atypischen bzw. *Wedge*-Leberresektionen einteilen. Die rechtsseitige Hemihepatektomie geht mit einem Verlust von ca. 65% des Lebervolumens einher, da die Seiteneinteilung nicht symmetrisch erfolgt. Keilexzisionen oder Enukleationen gehören zu den nicht-anatomischen (atypischen) Leberresektionen und missachten die Gefäßstrukturen. In Abhängigkeit des Resektionsausmaßes kann die Resektion von Gallenwegen und Gefäßen erforderlich sein. Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden weitere Therapieoptionen in Kürze aufgeführt, da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der chirurgischen Leberresektion liegt.

1.3.10 Lokoregionäre Verfahren bei sekundären Lebertumoren

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über weitere Therapieverfahren bei Lebermetastasen geben. Diese Verfahren werden häufiger bei chirurgisch nicht vollständig möglicher Resektion der Metastasen angewendet. Ziel der Verfahren ist

häufig eine Verzögerung des Tumorprogresses. Sie dienen der Symptomkontrolle und somit der Steigerung der Lebensqualität bei fortgeschrittener Tumorerkrankung. Hier werden nur einige Therapieoptionen erläutert. Auf Verfahren wie HIPEC, Einsatz von *Microbeads*, Kryo- oder Radiochirurgie, Laser induzierte Thermotherapie (LITT) etc. soll in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

1.3.10.1 Radiofrequenzablation

Bei der Radiofrequenzablation (RFA) wird eine Sonde CT-gesteuert perkutan in das Zentrum des Tumors eingebracht. Durch Erhitzen der Sonde auf bis zu 125°C erfolgt eine unmittelbare Schädigung der Tumorzellen durch Denaturierung der Proteine, Zerstörung der zell-/mitochondrialen Enzyme und der DNA-Histon-Komplexe (196, 197). Die RFA eignet sich bei wenigen und kleinen Lebermetastasen, eine unmittelbare Nachbarschaft zu Gallenwegen, Magen-, Darm- oder Gefäßwand stellt eine Kontraindikation dar, da diese Gewebe im Rahmen der Hitzeentwicklung geschädigt werden können.

1.3.10.2 Transarterielle Chemoembolisation

Die Erkenntnis, dass primäre und sekundäre Lebertumore überwiegend über die Gefäße der A. hepatica propria versorgt werden, während das gesunde Leberparenchym ihre Nährstoffe über die Portalgefäße bezieht, war Voraussetzung für die Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) (198). Dies macht man sich zunutze um hohe Dosen eines Chemotherapeutikums in den Tumor zu schleusen, während das gesunde Lebergewebe geschont wird. Zudem wirken die eingebrachten Wirkstoffe embolisierend, so dass eine längere Wirkdauer durch verzögerten Blutfluss besteht oder durch einen totalen Gefäßverschluss sogar Nekrosen und Infarzierungen des Tumors herbeigeführt werden können (199, 200). Kontraindikationen stellen u.a. die Größenausdehnungen des Tumors >50% des totalen Lebervolumens, Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie und Ikterus dar (199, 200).

1.3.10.3 Selektive interne Radiotherapie

Bei der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) handelt es sich um eine Radiotherapie, bei der mittels Katheter der β -Strahler ($^{90}\text{Yttrium}$) in den Tumor eingebracht wird und hier zu Nekrosen führt. Durch die Reichweite der Strahlung von wenigen Millimetern soll das gesunde Leberparenchym geschützt werden (202). Die Patienten, die einer SIRT zugeführt werden, bedürfen einer sorgfältigen Indikationsstellung. Die Metastasen sind keiner kurativen Resektion zugänglich, kein lokal abladierendes Verfahren oder Lebertransplantation kann angewendet werden und eine Lebensdauer >3 Monaten sind Voraussetzungen. Kontraindikationen stellen unter anderem ein Tumolvolumen >50% des totalen Lebervolumens, ein kompletter Verschluss der Pfortader und Vorliegen eines hepatopulmonalen Shuntvolumens >20% dar (203).

1.3.10.4 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie handelt es sich ebenfalls um eine Strahlentherapie. Hierbei wird CT-gesteuert eine transkutane Sonde in die Lebermetastasen eingebracht, als Strahlenquelle dient das Nukleotid Iridium-192. Hierdurch gelingt ein hoher Dosisertrag auf das lokale Tumorgewebe und eine geringere Strahlenexposition des umliegenden, gesunden Gewebes. Weitere Vorteile im Vergleich zu den thermischen Ablationsverfahren sind die fehlende Größenlimitierung (auch Tumore >3cm Durchmesser), bessere Steuerung der Energieapplikation und die Möglichkeit der Behandlung auch zentral gelegener Metastasen, die aufgrund des Risikos von Gallengangsnekrosen nicht mit thermischen Verfahren behandelt werden können.

1.3.11 Perioperative Risikofaktoren

1.3.11.1 Allgemeine Risikoklassifikationen für Komorbiditäten

Bereits vor einem operativen Eingriff können Patienten anhand von standardisierten Scores bezüglich ihrer Komorbiditäten eingeteilt werden. Dies ist entscheidend für die Indikationsstellung und die Auswahl des optimalen Therapieverfahrens. Auch diese Arbeit folgt dabei bereits international etablierten Score-Systemen, der Klassifikation der *American Association of Anesthesiologists* (ASA-Klassifikation) (204) und dem Charlson Comorbidity Index (CCI) (205). Anhand der ASA-Klassifikation werden Patienten vor der Narkose in Risikogruppen unterteilt. Dies dient der Abschätzung des Schweregrades der Vorerkrankungen, der Verlaufs- und Therapiekontrolle. Der ASA-Score stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die postoperative Morbidität und Letalität dar (206), eine Veranschaulichung wird in Tabelle 3 vorgenommen.

Tabelle 3: ASA-Klassifikation (204)

ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Leichte Systemerkrankung
ASA 3	Schwere Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
ASA 4	Schwerste Systemerkrankung, konstante Lebensbedrohung
ASA 5	Moribunder Patient, der voraussichtlich 24 Stunden nicht überlebt

Der CCI prognostiziert die 1-Jahres-Mortalitätsrate eines Menschen nach vorliegenden Komorbiditäten. 19 Komorbiditäten wurden dabei mit Punkten versehen (insgesamt 0-37 Punkte), welche dann in ein relatives Risiko (1-Jahres-Mortalität) umgerechnet werden (205). Eine Auflistung der Komorbiditäten und deren entsprechende Wertung wird in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index (205)

Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus (ohne Organschäden)	1 Punkt
Hemiplegie, mäßig schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom	2 Punkte
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3 Punkte
Metastasierter solider Tumor, AIDS	6 Punkte

1.3.11.2 Perioperative Risikofaktoren bei Leberresektionen

Das durchschnittliche Patientenalter derer, die sich einer Leberresektion unterziehen, steigt bei Betrachtung der letzten Dekaden stetig an. Mit zunehmendem Patientenalter nehmen Ausmaß und Schwere bereits bestehender Komorbiditäten zu (207-211). Der ASA-Grad >2 und CCI >2 treten somit statistisch häufiger mit fortgeschrittenem Alter auf (212, 213). Mehrfach wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen ASA-Grad und einer höheren postoperativen Mortalität und Morbidität beschrieben (17, 214). Schiergens et al. zeigten für eine Patientenkohorte von über 60-jährigen mit Leberresektion für einen ASA-Grad >2 ein signifikant verringertes OS (214). Das hohe Patientenalter selbst wurde mehrfach als unabhängiger und

ungünstiger Einflussfaktor auf das postoperative Komplikationsrisiko und die postoperative Mortalität nach Leberresektion beschrieben (207, 215). Schiergens et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter (>70 Jahre), vorbestehenden Komorbiditäten, Ausmaß der Leberresektion, intraoperativem Blutverlust und dem Auftreten postoperativer Komplikationen als unabhängige Risikofaktoren für ein verringertes OS nach Leberresektion identifizieren (214). Einen entscheidenden Einfluss auf die Operationsplanung der Leberresektion hat die präoperative Bestimmung der funktionellen Leberreserve. Diese beschreibt das funktionelle Lebergewebe, welches nach einer Resektion erhalten bleibt. Nach ausgedehnten Leberresektionen ist bei sonst gesunder Leberfunktion ein Restlebertvolumen von 25-30% als ausreichend zu betrachten. Im Falle einer vorgeschädigten Leber, durch z.B. Fibrose, Steatose, Zirrhose oder stattgehabter Chemotherapie, wird von einem Restlebertvolumen von mindestens 40% ausgegangen (216-218) um einem postoperativen Leberversagen oder einer Insuffizienz vorzubeugen (219). Das Resektionsausmaß wird daher durch die technische Resektabilität und das intakte Restlebertvolumen begrenzt.

Der Child-Pugh-Score (Tabelle 5) gilt seit Jahrzehnten als etabliertes Mittel zur Stadieneinteilung einer Leberzirrhose. Dabei wird in Child A (5-6 Punkte), Child B (7-9 Punkte) und Child C (10-15 Punkte) unterteilt (220, 221).

Tabelle 5: Child-Pugh-Score (220) (221)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gesamtbilirubin in mg/dL	<2	2-3	>3
Serumalbumin in g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR (Quick-Wert in %)	<1,7 (<70)	1,7-2,2 (40-70)	<2,2 (<40)
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	<Grad II

1.3.12 Komplikationen nach Leberresektion

Wie bei allen operativen Eingriffen unterscheidet man zwischen den allgemeinen, nicht-chirurgischen, und spezifischen Komplikationen. Nicht-chirurgische Komplikationen in der Viszeralchirurgie umfassen Infektionen mit Peritonitis und

Sepsis, Pneumonien oder Thromboembolien. Bei älteren Patienten werden als häufige, allgemeine postoperative Komplikationen nach Leberresektion das akute Koronarsyndrom, die respiratorische Insuffizienz bzw. Versagen und die gastrointestinale Blutung beschrieben (17, 214, 222). Im Folgenden soll auf die spezifischen, chirurgischen, Komplikationen nach Leberresektionen eingegangen werden. Aufgrund der vielseitigen Aufgaben der Leber wie z.B. Speicherung von Nährstoffen, Bildung von Gerinnungsfaktoren, Regulierung des Glukosehaushaltes, Biotransformation und Entgiftung ist bei der Leberresektion immer auf das funktionelle Restlebertvolumen zu achten. Die postoperative Leberinsuffizienz ist nach ausgedehnter Leberresektion bzw. bei präoperativ eingeschränkter Leberfunktion und postoperativ unzureichendem Restvolumen eine gefürchtete Komplikation. Vor dem Hintergrund eines immer älter werdenden Patientenkollektivs, unabhängig welche Primärdiagnose zugrunde liegt, muss ggf. präoperativ von Einschränkungen der Leberfunktion ausgegangen werden. Die Anzahl des Lebervolumens und funktionstüchtiger Hepatozyten, aber auch die postoperative Regenerationsfähigkeit nehmen mit zunehmendem Alter ab (223).

Im Jahre 2011 publizierte die *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS) eine einheitliche Definition des Leberversagens nach Leberresektion (*Post Hepatectomy Liver Failure*, PHLF) (224). Die Einteilung beinhaltet eine klinische Schweregradeinteilung, die in Tabelle 6 veranschaulicht wird. Ein PHLF ist definiert als erhöhtes Serum-Bilirubin und erhöhte INR am oder nach dem 5. postoperativen Tag. Die Inzidenz des PHLF nach Definition der ISGLS liegt zwischen 6,2% und 18,6%, die Inzidenz eines PHLF mit fatalem Verlauf wurde mit 0,9% bis 3,2% beschrieben (224, 225).

Die Einteilung des Schweregrads richtet sich nach den klinischen Konsequenzen:

- Grad A: keine klinische Konsequenz
- Grad B: nicht invasive Maßnahmen erforderlich
- Grad C: invasive Maßnahmen erforderlich

Tabelle 6: Klassifikation des Schweregrades eines PHLF nach ISGLS (224)

Diagnostische Kriterien	PHLF Grad A	PHLF Grad B	PHLF Grad C
Spezifische Therapie	Nicht erforderlich	Fresh frozen Plasma, Albumin, Diuretika (täglich), nicht invasive Ventilation, Verlegung auf Überwachungs-/Intensivbereich	Verlegung auf Überwachungs-/Intensivbereich, Katecholaminbedarf, Glukoseinfusionen, Dialysepflicht, Intubation, Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren, Lebertransplantation
Leberfunktion	Adäquate Gerinnung (INR <1,5), keine neurologischen Symptome	Gerinnungsstörung (INR \geq 1,5 <2,0), Beginn neurologischer Symptome	Gerinnungsstörung (INR >2,0), Schwere neurologische Symptome, Hepatische Enzephalopathie
Nierenfunktion	Adäquate Urinausscheidung (>0,5 mL/kg/h), Harnstoff (<150mg/dL), keine Urämiesymptome	Inadäquate Urinausscheidung (<0,5 mL/kg/h), Harnstoff (<150mg/dL), keine Urämiesymptome	Niereninsuffizienz (refraktär auf Diuretikagabe), Harnstoff (\geq 150mg/dL), Urämiesymptome
Lungenfunktion	O ₂ -Sättigung >90% (ggf. O ₂ -Substitution mit Nasenbrille/-maske)	O ₂ -Sättigung <90% trotz O ₂ -Substitution mit Nasenbrille/-maske	Schwere, refraktäre Oxegenierungsstörung (arterielle O ₂ -Sättigung \leq 85% trotz O ₂ -Substitution)

Blutungen oder Ausbildung von postoperativen (revisionspflichtigen) Hämatomen, Gallenleckagen (Biliome) oder Ausbildung von Abszessen sollten in diesem Zusammenhang ebenfalls benannt werden. Gallenleckagen treten laut verschiedener Studien je nach durchgeführten Eingriffen in ca. 5% der Fälle nach Operationen an der Leber auf und gehören somit zu den relativ häufigen Komplikationen, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (226, 227). Thasler et al. beschrieben nach ausgedehnten Lebereingriffen eine Zunahme von Lungenödemen, Pleuraergüssen und Aszites (228).

Die Erhebung der postoperativen Morbidität erfolgte in dieser Arbeit nach der weit verbreiteten und in der Literatur angewandten Klassifikation nach Clavien-Dindo (229, 230), diese wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation (229, 230)

Grad 1	Nichtlebensbedrohliche Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die nur konservative Maßnahmen erfordern
Grad 2	Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die potentiell lebensbedrohlich sind und die mehr als eine konservative Behandlung erfordern
Grad 3	Komplikationen mit bleibender Beeinträchtigung, eingeschlossen Organresektionen oder persistierende lebensbedrohliche Konditionen
Grad 4	Leberversagen, Tod als Folge von Komplikationen

Durch die großen Fortschritte im Bereich der präoperativen Bildgebung und damit einhergehend besserem Verständnis über die initiale Tumorausdehnung sowie der intraoperativen Risikominimierung durch verbesserte Operations- und Narkoseverfahren, hat sich in den letzten Jahrzehnten das operative Risiko deutlich reduziert. Optimierung der Narkoseführung, Senkung des portalvenösen Flusses und der Leberperfusion durch selektive Kompression des Ligamentum hepatoduodenale (Pringle-Maneuver) stellen effektive Methoden dar, um den intraoperativen Blutverlust und somit das perioperative Risiko zu reduzieren (36). Zudem gelten das gesteigerte Verständnis über Anatomie und Physiologie im Hinblick auf die Senkung der Blutungskomplikationen und des Transfusionsbedarfs (43, 231, 232) sowie die exakte Abschätzung der postoperativen Leberfunktionsreserve als wichtige Einflussfaktoren auf die Mortalität und Morbidität nach Leberresektion. Die Fortschritte in der Intensivmedizin und im Management postoperativer Komplikationen (Cholestase, Cholangiosepsis, Gallenleckagen) tragen maßgeblich dazu bei, dass sich die nicht immer niedrigen Komplikationsraten in der komplexen Leberchirurgie nicht zwangsläufig in einer steigenden Letalitätsrate widerspiegeln (36). Dies unterstreicht, dass derartige komplexe Eingriffe in Zentren mit entsprechender chirurgischer, aber auch anästhesiologischer, gastroenterologischer und radiologisch-interventioneller Expertise vorgenommen werden sollten.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Patienten mit einer hepatisch metastasierten nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Tumorerkrankungen, bei denen mit kurativer Intention eine Leberresektion durchgeführt wird, bilden eine äußerst heterogene Patientengruppe mit stark variierenden Therapie-Ergebnissen bezüglich ihrer onkologischen Langzeitprognose. Sie stellen darüber hinaus eine bereits vorselektierte Patientenkohorte dar. Daraus ergibt sich ausreichend Raum für Diskussionen über die Effektivität der chirurgischen Therapie, deren Stellenwert und die bestmöglichen Selektionskriterien.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand einer derartigen chirurgischen Kohorte

- Subgruppen der NCRNNE-Patientenpopulation strukturiert und hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika zu identifizieren und zu klassifizieren,
- prädiktive und prognostische Einflussgrößen zur Verbesserung der präoperativen Patientenselektion zu identifizieren,
- Langzeitprognosen (OS und RFS) im Hinblick auf die einzelnen Tumorentitäten zu beschreiben und
- einen statistisch adjustierten Überlebensvergleich mit einer Subgruppe der CRLM-Patienten durchzuführen, die sich einer vergleichbaren Leberresektion unterzogen, um die Wertigkeit der Leberresektion bei Patienten mit NCRNNE vor dem Hintergrund des etablierten Standards der hepatischen Metastasektomie bei CRLM-Patienten einschätzen zu können

3 Material & Methoden

Für die Durchführung der vorliegenden Studie lag die Bescheinigung und Zuerkennung der ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München vor (UE-Nr. 117-13). Die statistische Auswertung einschließlich der Patienten-Gruppierung und des Vergleichs („*matching*“) mit CRLM-Patienten erfolgte an einem irreversibel anonymisierten Datensatz.

3.1 Patienten

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 167 Patienten. Bei diesen Patienten wurde im Zeitraum zwischen 2003 bis einschließlich 2013 bei diagnostizierten Lebermetastasen eines NCRNNE eine elektive Leberresektion mit kurativem Therapieansatz in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern durchgeführt.

Präoperativ wurden Indikation, Resektabilität und Operabilität eines jeden Patienten geprüft. Die Indikation wurde dabei in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt. Patienten, bei denen der Primärtumor direkt in die Leber infiltrierte und somit das Kriterium einer Fernmetastasierung nicht erfüllt war, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.2 Datenerhebung und -strukturierung

Die Daten, die während der Behandlung im Universitätsklinikum Großhadern, München erfasst und digitalisiert wurden, umfassten Informationen zu folgenden demographischen Daten:

1. Alter und Geschlecht
2. Eigenschaften des Primärtumors (Entität, Histologie)
3. Eigenschaften der Metastasen (Größe, Anzahl, Verteilung)
4. Vorliegen einer extrahepatischen Metastasierung
5. Resektionsstatus
6. Ausmaß der Leberresektion

7. Tumorstaging
8. vorhandene Komorbiditäten (ASA-Klassifikation (204) und dem CCI (205))
9. postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation (229) (230))
10. Daten zu Serum-Tumormarkern
11. Durchführung einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie
12. Ausmaß des perioperativen Blutverlusts
13. Mortalität
14. OS und RFS

Die Primärtumore wurden in dieser Studie in die in der internationalen Fachliteratur gängigen Subgruppen eingeteilt (98):

1. urogenitale Tumore (GU)
2. gastrointestinale Tumore (GI)
3. (gastrointestinale) Weichgewebetumore (ST bzw. GIST)
4. Mammakarzinome (MC)
5. Maligne Melanome (MEL)
6. Sonstige (DIV)

Die Art der Leberresektion wurde nach der Brisbane-Terminologie eingeteilt (195). Das Tumorstaging erfolgte nach der TNM-Klassifikation der 7. Auflage der UICC von 2010 (6). Lebermetastasen, die zeitgleich mit dem Primarius oder innerhalb von drei Monaten nach Sicherung des Primarius diagnostiziert wurden, wurden als synchrone Metastasen definiert. Traten Lebermetastasen mindestens drei Monate nach Resektion des Primärtumors auf, wurden sie als metachrone Metastasen gewertet.

Der Resektionsstatus folgte der R-Klassifikation:

1. R0: mikroskopisch und makroskopisch kein Tumorrest nachweisbar
2. R1: mikroskopischer Nachweis von Tumorrest am Resektionsrand
3. R2: makroskopischer Nachweis von verbliebenem Tumorgewebe
4. RX: bei unklarem Tumorrestgewebe

Die 30-Tage Mortalität wurde als Todesfall innerhalb von dreißig Tagen nach der Operation gewertet. Das OS wurde definiert als Zeitraum zwischen Leberresektion bis

zum Todesdatum bzw. bis hin zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes (letzter Kontakt mit dem lebenden Patienten). Das RFS entspricht dem Zeitraum zwischen Leberresektion und dem radiologischen Verdacht, ggf. gefolgt von der histologischen Sicherung eines Tumorrezidivs bzw. dem letzten Kontakt mit dem lebenden Patienten ohne jedweden Hinweis auf ein Tumorrezidiv bzw. -progress.

3.3 Statistische Methoden

Die Ergebnisse wurden zunächst deskriptiv prozentual oder als Mittelwert +/- Standardabweichungen oder Medianwert mit ihren Minimal- und Maximalwerten angegeben. Um Häufigkeiten miteinander vergleichen zu können, wurden der Chi²-Test nach Pearson oder im Fall niedriger Häufigkeit der exakte Test nach Fisher angewandt (233). Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode (234) und des Log-rank-Tests (235) wurden die univariaten Überlebenszeitanalysen für dichotome Variablen bzw. zwei Patientengruppen hinsichtlich des OS und RFS durchgeführt.

Um den Effekt stetiger Einflussgrößen auf die Überlebenszeit zu untersuchen sowie eine multivariate Überlebensanalyse durchzuführen, wurde das Cox-Regressionsmodell (236) (proportionales Hazard Modell) angewandt. In der multivariaten Analyse wurden anschließend mehrere relevante Einflussgrößen, welche zuvor als univariate Faktoren das Signifikanzniveau erreicht hatten oder an welche aus klinischer Sicht auf dem Boden bereits publizierter Studienergebnisse adjustiert werden sollte, in das Hazard Modell eingefügt. Im Fall der multivariaten Analyse der Überlebenszeit wurde ein 95%-Konfidenzintervall angegeben. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests bei 5% festgelegt.

Für den Vergleich der NCRNNE- und CRLM-Population wurde die NCRNNE-Kohorte einer, in unten beschriebenen Kriterien gleichkommenden, CRLM-Kohorte gegenübergestellt und im Sinne einer „*matched pair*“- Analyse verglichen.

Nach folgenden Kriterien wurden sogenannte „*matched pairs*“ gebildet:

1. Alter (+/- 5 Jahre)
2. Geschlecht
3. Operationszeitpunkt (+/- 5 Jahre)
4. Ausmaß der Leberresektion
5. synchrones bzw. metachrones Auftreten der Metastasen
6. Komorbiditäten nach der ASA-Klassifikation (204) und dem CCI (205)

Für die statistischen Analysen und die Digitalisierung der Daten wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 22.0, Chicago III) und Prism (Version 3.0, GraphPad, La Jolla, CA), sowie Excel (Microsoft for Mac 2011) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation und zu Grunde liegende Tumorentitäten

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 167 Patienten im Alter von 18 bis 86 Jahren. Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 60 Jahre. Insgesamt wurden 101 Frauen (61%) und 66 Männer (39%) in die Studie eingeschlossen. In den Subgruppen der Patienten mit GU (66%), MC (100%) und ST (64%) überwog der Anteil der weiblichen Patienten, während in den Patientenkohorten mit GI (47%) und MEL (50%) ein ausgeglichenes Bild zu erkennen war. Insgesamt am häufigsten vertreten zeigten sich die Subgruppen der GU- (n = 61; 36%) und GI-Patienten (n = 43; 26%). Der Anteil der Patienten mit ST (n = 25; 15%), MC (n = 16; 10%), MEL (n = 8; 5%) und DIV (n = 14; 8%) machten einen geringeren Anteil aus (Abbildung 2).

In der Patientengruppe der DIV (n = 14) fanden sich vier Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/ Halsregion, drei mit Lebermetastasen bei vorliegendem CUP-Syndrom (*cancer unknown primary*), zwei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, zwei mit Lymphomerkrankungen, zwei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) und ein Fall mit einem Nebenschilddrüsenkarzinom. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Tumorentitäten in der Patientenkohorte mit NCRNNE.

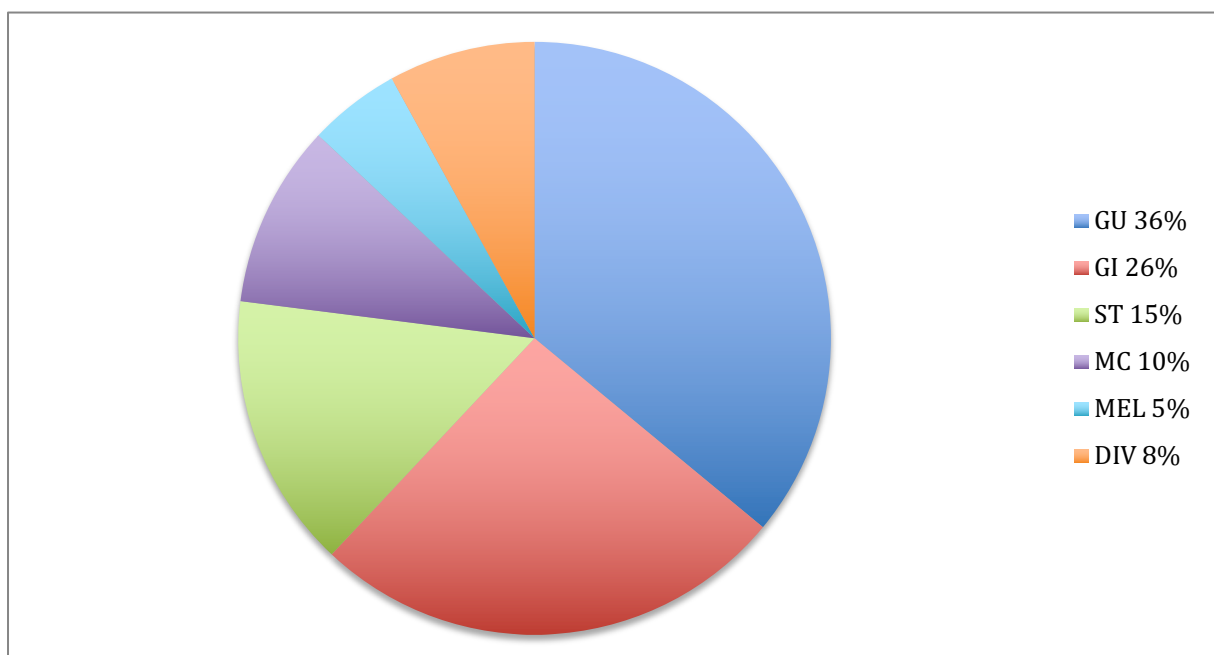


Abbildung 2: Verteilung der zugrunde liegenden Primärtumore bei Patienten mit NCRNNE.

4.2 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Einen Überblick über die klinischen und perioperativen Charakteristika der Gesamtpopulation der NCRNNE-Patienten sowie der jeweiligen Subgruppen gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Studienpopulation (Gesamt) sowie der jeweiligen Subgruppen aufgeführt nach den zugrunde liegenden Primärtumoren.

	Gesamt	GU	GI	ST	MC	MEL	DIV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patientenzahl	167 (100)	61 (36)	43 (26)	25 (15)	16 (10)	8 (5)	14 (8)
Alter	60 [18-86]	63 [26-82]	64 [32-83]	60 [18-73]	54 [38-77]	54 [30-75]	61 [34-86]
Geschlecht, weiblich	101 (61)	40 (66)	20 (47)	16 (64)	16 (100)	4 (50)	5 (36)
ASA > Grad 2	109 (65)	41 (67)	26 (60)	15 (60)	12 (75)	4 (50)	11 (79)
CCI	6.47±0.81	6.41±0.80	6.56±0.76	6.48±0.87	6.38±0.71	6.25±0.46	6.71±1.01
> 3 Lebermetastasen	16 (10)	4 (7)	7 (16)	1 (4)	1 (6)	1 (13)	2 (14)
Max. Durchmesser ≥ 50 mm	40 (24)	17 (28)	5 (12)	9 (36)	4 (25)	3 (38)	2 (14)
Synchrone Metastasierung	65 (39)	22 (36)	27 (63)	9 (36)	3 (19)	0 (0)	4 (29)
Extrahepatischer Tumorbefall	47 (28)	17 (28)	12 (28)	7 (28)	3 (19)	2 (25)	3 (21)
Neoadjuvante Chemotherapie	68 (41)	26 (43)	16 (37)	8 (32)	15 (94)	2 (25)	1 (7)
Multimodale Therapie	128 (77)	47 (77)	36 (84)	17 (68)	16 (100)	4 (50)	8 (57)
R0-Resektion	143 (86)	57 (93)	33 (77)	20 (80)	13 (81)	7 (9)	13 (93)
(erweiterte) Hemihepatektomie	51 (31)	19 (31)	6 (14)	11 (44)	8 (50)	5 (63)	2 (14)
Erweiterte Hemithepatektomie und Resektion min. eines weiteren Organs	61 (37)	22 (36)	24 (56)	13 (52)	0 (0)	0 (0)	2 (14)
Laparoskopische Resektion	12 (7)	4 (7)	5 (12)	0 (0)	3 (19)	0 (0)	0 (0)
Blutverlust > 1000ml	44 (26)	19 (31)	9 (21)	9 (36)	2 (13)	3 (38)	2 (14)
Perioperative Bluttransfusion	72 (43)	32 (52)	18 (42)	12 (48)	3 (19)	3 (38)	4 (29)
Morbidität (CD > 2)	41 (25)	19 (31)	12 (28)	8 (32)	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Versterben während des Krankenhausaufenthalts	8 (5)	3 (5)	2 (5)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
Medianes follow-up [Monaten]	29	37	7	44	29	35	23
Medianes RFS [Monate]	15	21	7	22	14	18	12
Medianes OS [Monate]	35	45	8	46	32	29	31
1-Jahres OS [%]	71.8	78.1	44.2	63.1	81.3	87.5	63.5
3-Jahres OS [%]	49.0	57.2	29.2	52.1	35.7	37.5	34.7

4.2.1 Komorbidität

Nach der ASA-Klassifikation wurde eine präoperative Einschätzung der vorliegenden Komorbiditäten der jeweiligen Patienten vorgenommen. Dabei wiesen 109 (65%) der insgesamt 167 Patienten einen ASA-Grad 3 oder höher auf. In der Subgruppe der Patienten mit DIV fand sich der höchste Anteil mit schweren Allgemeinerkrankungen (ASA-Grad 3) mit 79% (n = 11).

4.2.2 Charakteristika der Metastasierung

Synchrone Lebermetastasen wurden in der gesamten NCRNNE-Kohorte bei insgesamt 65 Patienten (39%) identifiziert und traten dabei am häufigsten in der Subgruppe der GI-Patienten mit 63% (n = 27) auf. Bei den restlichen 61% aller NCRNNE-Patienten handelte es sich um eine metachrone Lebermetastasierung. Bei 28% der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung bereits ein extrahepatischer Tumorbefall vor, unabhängig welcher Entität. Mehr als drei Lebermetastasen fanden sich bei insgesamt 16 Patienten (10%). Ein maximaler Durchmesser der Metastasen von ≥ 50 mm wurde zu 12% (GI-Kohorte) bis 38% (MEL-Kohorte) beobachtet.

4.2.3 Ausmaß der Leberresektion und Resektionsergebnis

Es zeigte sich, dass bei 37% aller Patienten eine erweiterte Resektion erforderlich war, darunter am häufigsten in der Subgruppe der GI- (n = 24; 56%) und ST-Patienten (n = 13; 52%). Insgesamt konnte bei 86% aller Patienten mit NCRNNE eine R0-Resektion erreicht werden.

4.2.4 Perioperativer Blutverlust

Ein perioperativer Blutverlust von über 1000 ml trat bei bis zu 38% (n = 3; MEL-Kohorte) auf. Perioperativ erhielten im Durchschnitt 43% aller NCRNNE-Patienten allogene Bluttransfusionen, mit relevanten Unterschieden zwischen den jeweiligen Subgruppen von 19% (n = 3; MC-Kohorte) bis zu 52% (n = 32; GU-Kohorte).

4.2.5 Mortalität nach Leberresektion

Noch während des stationären Aufenthaltes verstarben 8 der insgesamt 167 Patienten (5 %).

4.2.6 Multimodale Therapie

Bei einer Mehrheit der NCRNNE-Patienten (77%) war die Resektion der Lebermetastasen ein Teil eines multimodalen Therapiekonzepts. So erhielten 41% eine neoadjuvante, systemische Chemotherapie mit dem größten Anteil unter der MC-Population mit 94% (n=15). Bei nahezu der Hälfte aller Patienten wurde nach dem Eingriff eine adjuvante bzw. additive, systemische Therapie durchgeführt.

4.2.7 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 29 Monaten (Spannweite: 7-44 Monate). Tabelle 9 zeigt das OS und RFS aufgeschlüsselt nach Subgruppen und Entitäten. Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 3 dargestellt. Das mediane OS aller Patienten lag bei 35 Monaten, das mediane RFS bei 15 Monaten, mit jeweils deutlichen Unterschieden bei Betrachtung der jeweiligen Subgruppen. So zeigten Patienten in den Gruppen der ST (OS: 46 Monate; RFS: 22 Monate) und GU (OS: 45 Monate; RFS: 21 Monate) die höchsten Überlebenschancen. Auch MC-Patienten (OS: 32 Monate; RFS: 14 Monate) und MEL-Patienten (OS: 29 Monate; RFS: 18 Monate) zeigten ein vergleichsweise gutes Therapieergebnis. Die Gruppe der GI wies im Vergleich das schlechteste Ergebnis bezüglich des OS und RFS auf (OS: 8 Monate; RFS: 7 Monate).

Tabelle 9: Medianes Überleben (OS und RFS) der Studienpopulation aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Subgruppen und Spezifizierung der zugrunde liegenden Primärtumoren.

Primärtumor	n (%)	Medianes RFS (Monate)	Medianes OS (Monate)
Urogenital	61 (36)	21	45
Nieren	28 (17)	21	50
Ovar	24 (14)	15	33
Uterus	6 (4)	33	33
Hoden	3 (2)	52	52
Gastrointestinal	43 (26)	7	8
Pankreas	19 (11)	6	7
Magen	14 (8)	6	15
Peritoneum	6 (4)	31	38
Periampullär	3 (2)	13	13
Weichgewebe	25 (15)	22	46
Sarkom	17 (10)	22	40
GIST	8 (5)	27	50
Mammakarzinom	16 (10)	14	32
Malignes Melanom	8 (5)	18	29
Aderhautmelanom	6 (4)	15	24
Kutan	2 (1)	18	66

Besonders Patienten mit der zugrunde liegenden Diagnose eines NCC (n = 28, 17%) aus der Gruppe der GU zeigten gute Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens (OS: 50 Monate; RFS: 21 Monate). Dem gegenübergestellt zeigte die Subgruppe der GI-Patienten eine medianes OS von nur 8 Monaten und RFS von 7 Monaten. Somit waren Patienten der Gruppe der GI die einzige Kohorte mit einer deutlich verkürzten Überlebenszeit im Vergleich zu den anderen NCRNNE-Patienten. Innerhalb der GI-Kohorte zeigten sich wiederum deutliche Unterschiede. So hatten Patienten mit Pankreas- (n = 19, 11%; OS: 7 Monate, RFS: 6 Monate) oder Magentumoren (n = 14, 8%; OS: 15 Monate, RFS: 6 Monate) deutlich geringere Überlebensraten als Patienten mit periampullären Tumoren (n = 3, 2%; OS: 13 Monate, RFS: 13 Monate) oder den primären Tumoren des Peritoneums (n = 6, 4%; OS: 38 Monate, RFS: 31 Monate). Trotz dieser Ergebnisse konnte in der GI-Kohorte ein durchschnittliches 1-Jahres bzw. 3-Jahres OS von 44% und 29% ermittelt werden.

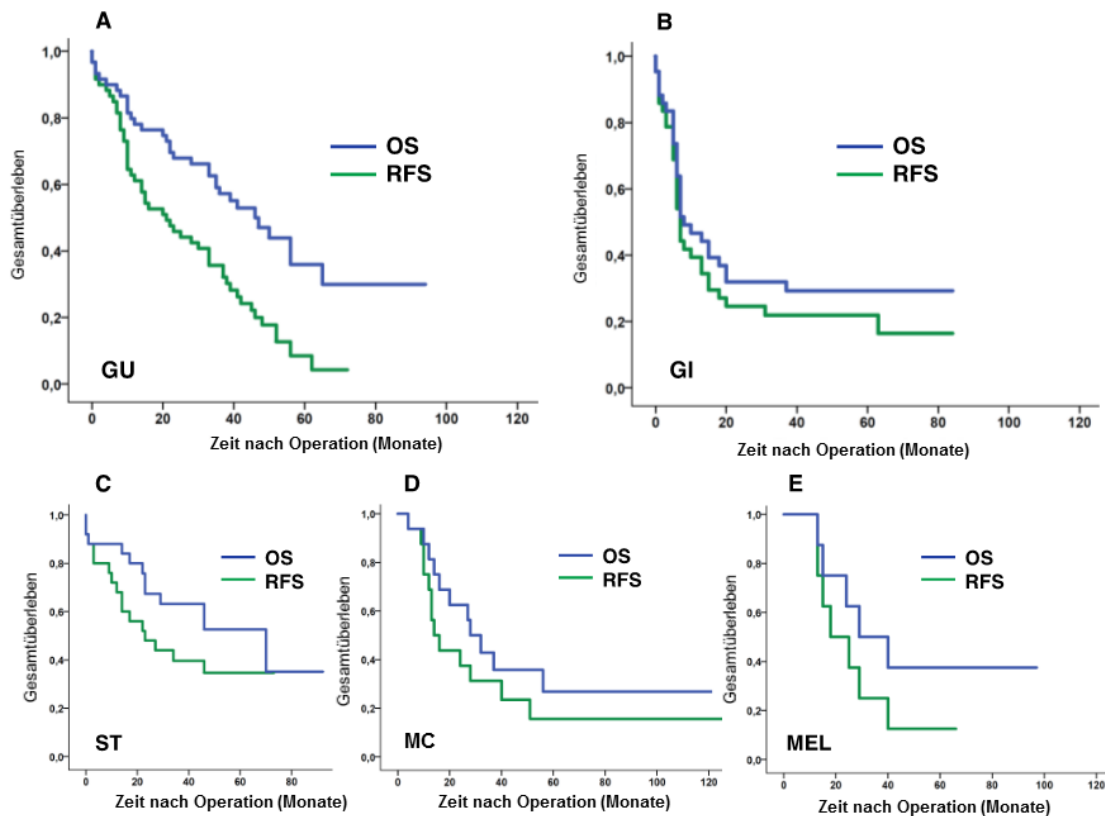


Abbildung 3: OS und RFS der NCRNNE-Patienten nach Leberresektion, aufgeführt in den jeweiligen Subgruppen gemäß der zugrunde liegenden Tumorentität.

Das mediane OS und RFS in A (GU): 45 und 21 Monate; B (GI): 8 und 7 Monate; C (ST): 46 und 22 Monate; D (MC): 32 und 14 Monate; E (MEL): 29 und 18 Monate.

4.3 Vergleich der NCRNNE-Kohorte mit einer CRLM-Kohorte

Der NCRNNE-Gruppe wurde wie zuvor beschrieben eine vergleichbare Kohorte der CRLM-Patienten gegenübergestellt und sogenannte „*matched pairs*“ gebildet.

4.3.1 Perioperativer Verlauf und Mortalität

In der Gruppe der NCRNNE-Patienten erlitten 25% (n = 41) schwere postoperative Komplikationen, welche sich mit der Anzahl in der Patientenkohorte der CRLM deckten (n = 44; 26%; p = 0.802). Insgesamt starben 5% (n = 8) der NCRNNE-Patienten im Verlauf des postoperativen Krankenhausaufenthaltes. Auch hierbei stellte sich kein signifikanter Unterschied der Krankenhausmortalität zu den CRLM-Patienten heraus (n = 6; 4%; p = 0.781).

4.3.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Der Kaplan-Meier-Schätzer (Abbildung 4) zeigt den Vergleich von OS (Abbildung 4A) und RFS (Abbildung 4B) zwischen den Patientengruppen NCRNNE und CRLM auf. Dabei ergab sich eine signifikant kürzere Überlebensrate der NCRNNE-Kohorte (OS: 35 Monaten gegenüber 54 Monaten, $p = 0.008$; RFS: 15 gegenüber 29 Monaten, $p = 0.004$).

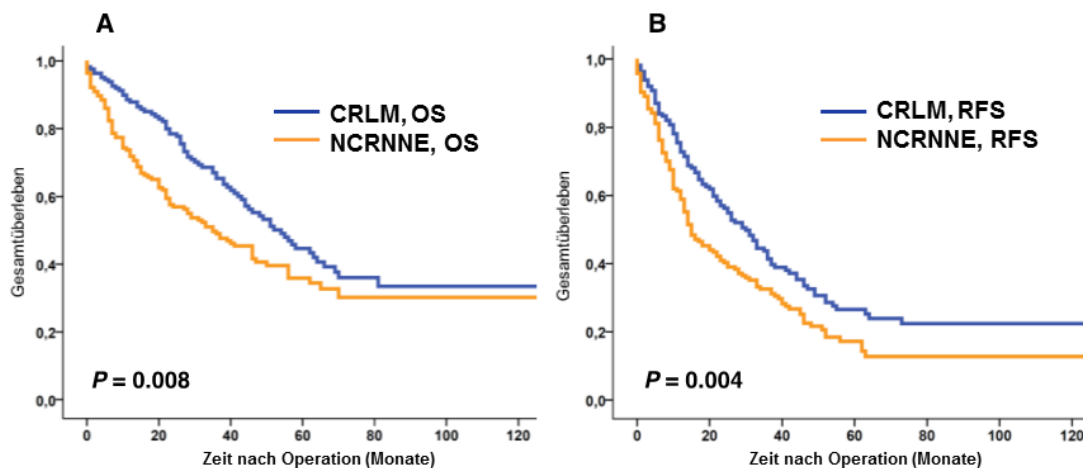


Abbildung 4: Vergleich des OS (A) und RFS (B) der NCRNNE- und CRLM-Kohorten (1:1) nach Leberresektion.

Das mediane OS in der Gruppe der NCRNNE-Patienten betrug 35 Monate im Vergleich zu 54 Monaten in der Gruppe der CRLM ($p = 0.008$). Das RFS zeigte sich ebenfalls signifikant kürzer mit 15 Monaten in der Gruppe der NCRNNE und 29 Monaten in der CRLM-Kohorte ($p = 0.004$).

Interessanterweise zeigte der Vergleich der NCC-Kohorte als Subgruppe mit guten Therapieergebnissen innerhalb der NCRNNE-Kohorte mit den CRLM-Patienten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS (50 gegenüber 51 Monate, $p = 0.901$) (Abbildung 5A). Im Falle des RFS wiesen die Patienten der Subgruppe mit NCC einen Trend zu schlechteren Ergebnissen als die CRLM-Patienten (21 gegenüber 31 Monate, $p = 0.051$) (Abbildung 5B).

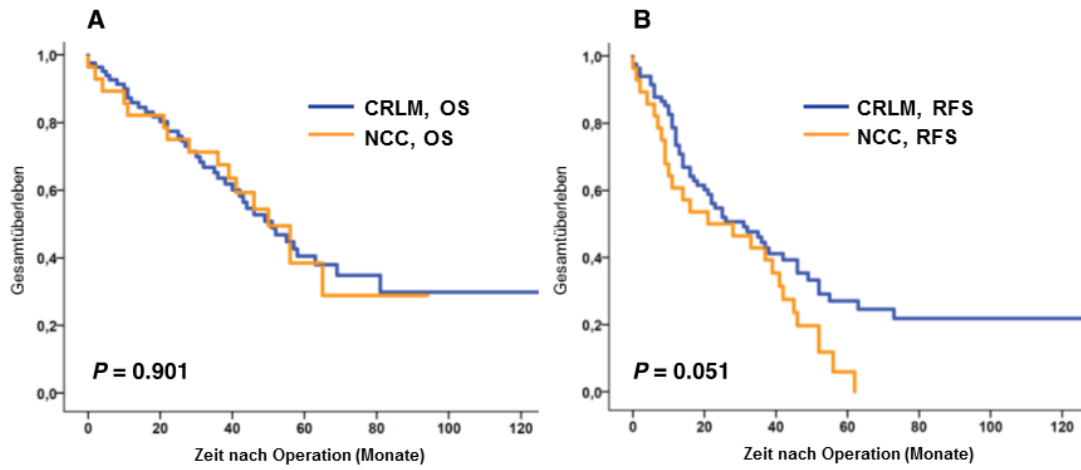


Abbildung 5: Vergleich des OS (A) und des RFS (B) der Subgruppe der Patienten mit NCC ($n = 28$) und der CRLM-Kohorte ($n = 84$) nach Leberresektion (Verhältnis 1:3).

Während das OS keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab (50 gegenüber 51 Monaten, $p = 0.901$; NCC vs. CRLM), zeigt sich für das RFS (B) ein negativer Trend (21 vs. 31 Monate; $p = 0.051$), wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

4.3.3 Univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse

In Tabelle 10 wird die Auswertung der univariaten Überlebenszeitanalyse dargestellt. Das Regressionsmodell für die multivariate Analyse gibt Tabelle 11 wieder. Ein extrahepatischer Befall wurde als unabhängiger, prognostischer Faktor erkannt, welcher sowohl mit einem geringeren OS ($p = 0.046$; HR: 1.56, 95% CI 1.01 – 2.40), als auch geringerem RFS ($p = 0.040$; HR: 1.51, 95% CI 1.02 – 2.24) assoziiert war.

Außerdem zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Lebermetastasen (> 3 Metastasen) und dem OS ($p = 0.024$; HR: 1.90, 95% CI 1.09 - 3.32). Auch hatten der Resektionsstatus R1 oder R2 ($p = 0.025$; HR: 1.82, 95% CI 1.08 – 3.05) und das Auftreten von wesentlichen postoperativen Komplikationen ($p = 0.048$; HR: 1.53, 95% CI 1.01 – 2.34) jeweils deutlich mindernden Einfluss auf das OS.

Tabelle 10: Univariate Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf das OS und RFS.

	RFS (<i>p</i> -Wert)	OS (<i>p</i> -Wert)
Alter > 70 Jahre	0.137	0.468
Alter	0.693	0.069
Geschlecht	0.630	0.616
ASA > Grad 2	0.156	0.183
CCI > 6 Punkte	0.566	0.178
Neoadjuvante Chemotherapie	0.636	0.250
> 3 Lebermetastasen	0.020	0.004
Max. Durchmesser \geq 50mm	0.282	0.630
Synchrone Metastasierung	0.128	0.321
Extrahepatischer Befall	0.017	0.005
Leberresektion im Rahmen einer multiviszeralen Resektion	0.205	0.105
Hemihepatektomie oder erweiterte Hemihepatektomie und min. eine weitere Organresektion	0.698	0.414
Intraoperativer Blutverlust > 1000ml	0.508	0.931
Perioperative Bluttransfusion	0.582	0.626
Resttumorgewebe (R1/R2)	0.134	0.008
Postoperative Morbidität nach Clavien-Dindo (> Grad 2)	0.167	0.020
GU	0.817	0.189
GI	0.057	0.004
ST	0.112	0.130
MC	0.764	0.810
MEL	0.772	0.723

Tabelle 11: Multivariate Analyse für das OS und RFS.

	Rezidivfreies Überleben		
	p-Wert	Hazard Ratio	95%-CI
> 3 Lebermetastasen	0.062	1.66	0.98-2.81
Extrahepatischer Befall	0.040	1.51	1.02-2.24
Resttumorgewebe (R1/R2)	0.163	1.40	0.87-2.24
	Gesamtüberleben		
	p-Wert	Hazard Ratio	95%-CI
> 3 Lebermetastasen	0.024	1.90	1.09-3.32
Extrahepatischer Befall	0.046	1.56	1.01-2.40
Resttumorgewebe (R1/R2)	0.025	1.82	1.08-3.05
Postoperative Morbidität nach Clavien-Dindo (> Grad 2)	0.048	1.53	1.01-2.34

5 Diskussion

In den letzten Jahren konnte bei Patienten mit NCRNNE eine Zunahme der chirurgischen Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes beobachtet werden. Dies lässt sich möglicherweise durch die guten Langzeitergebnisse bei Patienten mit CRLM nach Leberresektion sowie die grundsätzlichen Fortschritte chirurgischer Verfahren und perioperativer Versorgung mit verminderter Mortalität und Morbidität (98, 237) sowie den verbesserten Systemtherapien erklären. Das Verständnis des relevanten Stellenwerts einer chirurgischen Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts bei Patienten mit hepatischer Metastasierung einer oligometastasierten Grunderkrankung hat somit zur Erweiterung der Indikationsstellung beigetragen. Auch die Erkenntnis, dass die Sterblichkeit bei Tumorerkrankungen häufig durch den Metastasen-bedingten Organfunktionsverlust bedingt ist, könnte einen Beitrag geleistet haben (120). Dabei findet eine Metastasierung vor allem bei den CRC, aber auch bei zahlreichen der in dieser Studie untersuchten Tumorentitäten, in die Leber statt (120).

Die vorliegende Arbeit betrachtete insbesondere die Patientenkohorte mit NCRNNE im Hinblick auf ihre prognostischen Faktoren sowie Langzeitdaten und strebte einen Vergleich zu den CRLM-Patientendaten an, bei denen die Leberresektion bei

vorliegenden hepatischen Metastasen bereits zu den Standardtherapien zählt (20). Bisher mangelt es an aussagekräftigen Studien, um evidenzbasierte Rückschlüsse ziehen zu können, welche Patienten mit NCRNNE von der Metastasektomie durch Leberresektion profitieren könnten (98, 238). In der Literatur wurden schlechtere Prognosen hinsichtlich des OS und RFS bei den NCRNNE- im Vergleich zu den CRLM-Patienten beschrieben, dies wurde durch die vorliegende Studie bestätigt. Jedoch handelt es sich bei den Patienten mit NCRNNE um eine sehr heterogene Kohorte, in welcher zahlreiche Charakteristika wie etwa der Fortschritt der Erkrankung (onkologischer Status), das Ansprechen auf Systemtherapien bzw. Verfügbarkeit anderer effektiver Therapiemöglichkeiten, molekulare Charakteristika und Subgruppen innerhalb der einzelnen Entitäten, vorhandene Komorbiditäten, die Lebenserwartung des Patienten und die Epoche, in der die Patienten therapiert wurden, Einfluss auf die Zielgrößen haben (sog. Confounder). Diese nicht immer bekannten und in einer derart heterogenen Patientenkohorte kaum einheitlich zu erfassenden Faktoren beeinflussen teils maßgeblich den potentiellen Therapieerfolg, an dem sich wiederum die Resektion der Lebermetastasen bemisst (239). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass es sich um ein sehr heterogenes Patientengut handelt, wobei die Therapieergebnisse in den einzelnen Subgruppen von zahlreichen Störfaktoren abhängig waren.

5.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben der NCRNNE-Kohorte

Aus den erhobenen Daten ergaben sich für die NCRNNE- und CRLM-Patienten ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der Mortalität und Morbidität. Ein vielversprechendes 5-Jahres OS (17-38%) (78, 92, 99, 120, 124, 240-244) wurde in den letzten Jahren mehrfach beschrieben und weist auf die Notwendigkeit und das große Interesse an weiteren Untersuchungen hin. Gleichwohl für die meisten Subgruppen keine Vergleichskollektive existieren (z.B. Vergleich mit alleiniger Systemtherapie in einem vergleichbaren Krankheitsstadium), deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Patienten bei den meisten Tumorentitäten davon profitieren, wenn sämtliche Lebermetastasen entfernt werden können („clearance“). Die Ergebnisse dieser Arbeit mit einem medianen OS der NCRNNE von 35 Monaten und ein RFS von 15 Monaten überstiegen dabei die Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien wie z.B. von Marudanayagam et al. (medianes OS: 19 Monate) (123). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich jedoch in Bezug auf das 1- und 3-Jahres OS (71,8% vs.

72,9% und 49,0% vs. 47,9%). Bezogen auf die Tumorentität ergaben die aktuelle und andere Studien eine, für ein metastasiertes Tumorleiden, sehr gute Prognosen nach Resektion der Lebermetastasen für die Subgruppen der Patienten mit GU, MC und ST (77, 78, 120, 239, 241, 245-247). Die GU-Kohorte erreichte in dieser Studie ein medianes OS von 45 Monaten sowie ein RFS von 21 Monaten, hierbei zeigten sich deutliche Abweichungen zwischen den einzelnen Subgruppen (NCC vs. OC: medianes OS 50 bzw. 33 Monate; HC vs. OC: medianes RFS 52 bzw. 15 Monate).

Auch in den Fällen der Subgruppen mit MC und MEL ließen sich gute Ergebnisse beobachten. Dem gegenüber stellten sich in der vorliegenden Analyse deutlich schlechtere Daten bezüglich des OS und RFS für die Subgruppe der GI-Patienten heraus. Dies wurde in anderen Untersuchungen ebenfalls beobachtet (78, 239, 242, 248, 249). Das OS und RFS in der GI-Kohorte fielen im Vergleich geringer aus (OS: 8 Monate, RFS: 7 Monate). Dennoch zeigt sich ein 3-Jahres OS von 29% und anhand der Kaplan-Meier Kurven lässt sich ableiten, dass einige Patienten nach der Resektion hinsichtlich des Langzeitüberlebens profitierten. Obwohl die postoperativen Langzeitergebnisse bei den CRLM-Patienten insgesamt vorteilhafter waren, ergaben die Auswertungen einiger Subgruppen, vor allem der NCC-Patienten, ebenbürtige Ergebnisse. Wie zuvor beschrieben hängt die Prognose erheblich von der Art des Primärtumors ab und bedarf präoperativ einer Evaluation durch ein erfahrenes Therapeutenteam im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Die Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz war in dieser Studie gegeben.

5.2 Prognostische Faktoren

Zahlreiche, meist retrospektive Studien weisen auf einen Überlebensvorteil durch die Resektion der Lebermetastasen bei NCRNNE-Patienten hin. Eine eindeutige Richtlinie zur chirurgischen Behandlung der Patienten mit NCRNNE gibt es bisher nicht, was mutmaßlich auf die Heterogenität dieser Kohorte als auch auf die nicht klare Definition der Oligometastasierung zurückzuführen ist. Um in Zukunft eine standardisiertere und verbesserte Patientenauswahl treffen zu können, wurden Einflussfaktoren identifiziert, welche eine Auswirkung auf die Langzeitprognose haben. So können künftig gezielt Patientengruppen ermittelt werden, die von der Metastasektomie durch Leberresektion im Besonderen profitieren.

Diese Studie ergab in Bezug auf die NCRNNE-Patienten, dass die Langzeitprognose überwiegend durch die Art des Primärtumors, das Vorliegen extrahepatischer Herde, die Anzahl der vorliegenden Lebermetastasen als Surrogatparameter der hepatischen Tumorlast und den postoperativen Resektionsstatus beeinflusst wurde. Somit erscheint die Berücksichtigung dieser Parameter bedeutend zu sein. Das Vorliegen dieser Faktoren sollte eine Leberresektion jedoch nicht grundsätzlich ausschließen. Zu bedenken ist ferner, dass auch onkologisch relevante Faktoren in die Patientenselektion eingehen sollten, die in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden konnten, weil sie für zahlreiche Patienten nicht zur statistischen Auswertung zur Verfügung standen. Hierzu zählt z.B. das Ansprechen auf eine der Resektion vorangegangene systemische Chemotherapie.

Der extrahepatische Befall stellte sich in dieser Studie als unabhängiger prognostischer Risikofaktor heraus, welcher sich sowohl negativ auf das OS als auch auf das RFS auswirkte. Auch andere Studien deuteten einen extrahepatischen Tumorbefall als relative Kontraindikation der Resektion von Lebermetastasen (76, 120). Daher sollte vor der Leberresektion ein extrahepatischer Tumorbefall evaluiert und falls möglich quantifiziert werden. Hierzu empfiehlt sich abhängig von der Entität des Primärtumors die Durchführung einer MRT oder PET-CT (120, 239). Studien beschreiben eine bessere Langzeitprognose für NCRNNE-Patienten bei extrahepatischen, abdominellen Metastasen, als bei extraabdominellen Metastasen, sofern diese resektabel waren (76, 120, 250). Die Autoren der hierzu publizierten Studien zeigten sich jedoch uneinig über den generellen prognostischen Wert des Vorliegens eines extrahepatischen Tumorbefalls. So fanden Harrison et al. (246) und Lang et al. (251) keinen signifikanten Effekt auf das OS. Der entscheidende Einfluss des extrahepatischen Tumorbefalls könnte darin begründet sein, dass für NCRNNE-Patienten oft unzureichend wirksame Therapiemöglichkeiten bei systemischem Tumorbefall vorliegen (252-254). Somit könnte man schlussfolgern, dass sich ein extrahepatischer Tumorbefall negativ auf die Prognose auswirkt, jedoch per se nicht als Kontraindikation für eine Leberresektion anzusehen ist. Das Ausmaß, die Lokalisation, die Möglichkeit einer wirksamen Systemtherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts sowie die Möglichkeit chirurgischer Maßnahmen zur wirksamen Entfernung der extrahepatischen Tumormasse, spielen in diesem Kontext im individuellen Fall eine entscheidende Rolle.

Der Resektionsstatus (R1/R2) hatte in dieser Studie maßgebliche Bedeutung für das OS der NCRNNE-Patienten. Die Daten zeigten auf, dass Patienten, bei denen eine R0-Resektion unwahrscheinlich erscheint, einer Leberresektion besonders zurückhaltend zugeführt werden sollten (Möglichkeit der „clearance“). Allerdings ist in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit einer kombinierten Therapie aus chirurgischen Maßnahmen und lokal-ablativen Verfahren zu verweisen, die in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht gesondert betrachtet wurde. Es bleibt festzuhalten, dass R1- oder R2-Resektionen unabhängig von der Tumorentität mit einem signifikant schlechteren OS einhergingen (nicht erfolgte hepatische „clearance“; $p = 0.025$; HR: 1,82 95% CI: 1.08 – 3.05). Diese bedeutende Rolle einer vollständigen Tumorresektion wurde auch in anderen Studien hervorgehoben (76, 123, 245, 246) und reiht sich aus onkologischer Sicht an den Aspekt des extrahepatischen Befalls ein.

Die Anzahl der Lebermetastasen stellte sich in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls als signifikanter, prognostischer Marker auf das OS heraus. Dies wurde bereits in anderen Studien beschrieben (120). Yedibela et al. kamen allerdings in ihren Analysen zu keinem signifikanten Zusammenhang (76). Auch andere Arbeiten beobachteten keinen signifikanten Einfluss der Anzahl an Metastasen, deren Größe und Verteilung (unilobär/bilobär) auf die Gesamtprognose (121, 245, 255). Die Bedeutung der Metastasengröße auf das OS und RFS wird kontrovers diskutiert. So zeigten Marundanayagam et al. (123) in ihrer univariaten Analyse, dass Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von > 6 cm eine signifikant limitierende Wirksamkeit auf das OS hatten ($p = 0.048$). Während das 5-Jahres OS von 44.4% bei Patienten mit Metastasen < 6 cm betrug, lag es bei Patienten mit Metastasen > 6 cm bei nur noch 13,6% (123). Diese Daten erreichten in der aktuellen multivariaten Analyse nicht das Signifikanzniveau. O'Rourke et al. und Ercolani et al. beobachteten ebenfalls einen negativen Effekt der Metastasengröße (> 5 cm) auf das OS der Patienten mit NCRNNE (99, 243). Insgesamt kann die Anzahl der Metastasen und deren Größe als gewisser Surrogatparameter für die hepatische Tumorlast und deren Dissemination gesehen werden. Wie oben beschrieben, haben weitere Faktoren wie die Tumorentität bzw. Tumorbilologie und die Wirksamkeit von Systemtherapien ebenfalls entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Grundsätzlich stellte sich der Einsatz einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in der univariaten Analysen als prognostisch günstiger Faktor auf das OS der NCRNNE-Patienten heraus. Es zeigte sich keine Signifikanz in den multivariaten Berechnungen. An

verschiedenen Stellen der Literatur ergibt sich der Hinweis, dass sich eine adjuvante Chemotherapie positiv auf die Prognose der NCRNNE auswirkt (120, 124). Dies ist jedoch stets im Kontext der Tumorentität und der Möglichkeit einer effektiven Systemtherapie zu sehen.

Es wurden verbesserte Überlebensraten bei Patienten mit metachron auftretenden, im Vergleich zu synchron detektierten Metastasen, beschrieben. In zahlreichen Studien zeigte sich jedoch keine ausreichende Signifikanz (121, 245, 255, 256). Das tumorfreie Intervall zwischen Leberresektion und dem Auftreten eines hepatischen Rezidivs bzw. Krankheitsprogresses wurde in vielen Untersuchungen als wichtiger prognostischer Marker identifiziert (78, 92, 246, 256). Je länger das rezidivfreie Intervall, desto besser fällt die Gesamtprognose aus. Diese Ergebnisse aus anderen retrospektiven Analysen korrelieren mit der Hypothese, dass spät metastasierende oder rezidivierende Tumore grundsätzlich als tumorbiologisch weniger aggressiv anzusehen sind als diejenigen, die früh Metastasen ausbilden bzw. systemisch rezidivieren. Groeschl et al. berichteten über acht Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Primärtumoren einer wiederholten Leberresektion zugeführt wurden. Dabei unterzog sich eine Patientin mit MC insgesamt drei Leberresektionen und war, wie alle anderen sieben Patienten zum Ende der Untersuchungen (bis zu neun Jahre nach der ersten Leberresektion) nicht verstorben (122). Auch Adam et al. berichteten über den prognostischen Vorteil einer wiederholten Resektion bei Rezidiven durch NCRNNE (92).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz und bezogen auf die unterschiedlichen Tumorentitäten der NCRNNE diskutiert.

5.3 Urogenitale Tumore

Die Ergebnisse einer 2014 von Fitzgerald et al. veröffentlichten Metaanalyse, welche 73 Studien mit insgesamt über 3500 leberresezierten NCRNNE-Patienten einschloss, untermauerte die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie. Unter den Gruppen GU (n = 549), MC (n = 1013) und GI (n = 549) stellte die Patientenpopulation der GU in der Metaanalyse wie auch in der aktuellen Studie die Kohorte mit den besten Langzeitergebnissen dar (Fitzgerald et al.: medianes OS: 63,4 Monate (min. 5,4 Monate, max. 142 Monate); vorliegende Studie: medianes OS: 45 Monate) (98). Die

vorliegende Analyse erbrachte eine vergleichbare Prognose hinsichtlich des OS der NCC-Patienten (OS: 50 Monate) und der CRLM-Patienten. Für das RFS zeichneten sich aus den aktuellen Daten jedoch schlechtere Ergebnisse der NCC-Kohorte im Vergleich mit den CRLM-Patienten ab (21 vs. 31 Monate) (Abbildung 5). Diese Ergebnisse zeigten die gleiche Tendenz wie die Daten der Metaanalyse von 2014. Hier ergaben sich sehr gute Therapieergebnisse für die NCC-Kohorte nach Leberresektion (OS: 67,87 Monate) (98). Die Abweichungen könnten am ehesten auf Unterschiede in der Patientenselektion und der Patientencharakteristika zurückzuführen sein. Sorgfältig ausgewählte Patienten mit hepatischen Metastasen bei NCC sollten demnach einer operativen Metastasektomie zugeführt werden, da sich die Überlebensraten signifikant verbessern können (1-Jahres OS ohne Leberresektion 10% vs. 78% nach Leberresektion) (108, 257). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund neu etablierter hoch-effektiver Systemtherapien zu sehen (Etablierung der Immuntherapie). In der Vergangenheit zeigten Hormontherapien und konventionelle Chemotherapien wenig Behandlungserfolge bei NCC-Patienten mit Fernmetastasen. In den 1980er Jahren wurden die unspezifische Immuntherapie zur Therapie des NCC eingeführt (258), dabei gehörten Interferon-alpha und Interleukin-2 zu den häufigsten Substanzen, wobei Interferon-alpha in Deutschland zur Therapie des metastasierten NCC zugelassen wurde. Coppin et al. veröffentlichten 2005 eine umfassende Metaanalyse, welche insgesamt 53 Studien, in denen eine unspezifische Immuntherapie zur Behandlung des metastasierten NCC eingesetzt worden war, betrachtete (258). Dabei betrug das mediane OS unter Immuntherapie bei Coppin et al. 13,3 Monate. In darauf aufbauenden Studien wurde die durch Coppin et al. am besten untersuchte Substanz Interferon-alpha weitergehend beleuchtet. Hier zeigte sich, dass eine Patientenkohorte mit metastasierten NCC nach Interferon-alpha Therapie ein OS von 7 bzw. 8,1 Monaten, während Patienten, die einer palliativen Nephrektomie zugeführt wurden, ein OS von 17 bzw. 11,1 Monaten aufwiesen. So konnte kein signifikanter Überlebensvorteil durch den Einsatz der unspezifischen Immuntherapie festgestellt werden (259, 260). Durch die Entwicklung der zielgerichteten Therapien mit signifikanter Verbesserung des OS im Einsatz bei metastasierten NCC-Patienten (etwa 29 Monate (261) vs. 13,3 Monate unter Immuntherapie) ist der Einsatz der Zytokintherapie deutlich zurückgegangen. Nach der aktuellen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms erfolgt die Therapieauswahl bei metastasierten, fortgeschrittenen

NCC-Erkrankungen in der Erstlinientherapie anhand der Risikoklassifizierung nach IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Der Einsatz von VEGF-Inhibitoren (*vascular endothelial growth factor*) bzw. mTOR-Inhibitoren wird empfohlen, welche selektiv das Tumorgewebe schädigen (102). Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten, die sich einer Erstlinientherapie mit zielgerichteten Therapien unterziehen, wird eine Resektion des Primärtumors durchgeführt (90-100%) (262). Bei einer metachronen Metastasierung sollten solitäre Befunde bei kurativer Intention und gegebener Resektabilität ebenfalls reseziert werden (263-265). Liegt eine Oligometastasierung eines Organsystems vor und ist keine vollständige Resektion möglich, wird eine hochdosierte externe Radiotherapie empfohlen (102). In Anbetracht der großen Fortschritte auf dem Gebiet der systemischen Therapie durch zielgerichtete medikamentöse Ansätze mittels VEGF-/mTOR-Inhibitoren und der Immuntherapie (Checkpoint-Blockade) sollte sich das interdisziplinäre Therapiekonzept stets auf neueste Standards berufen. Der Einsatz zielgerichteter Therapie in Kombination mit operativen Metastasenresektionen ist derzeit Gegenstand vielversprechender Studien und wird die Therapie und Prognose der metastasierten NCC in Zukunft maßgeblich beeinflussen. Angesichts sehr guter Langzeitprognosen rechtfertigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besonders bei den NCC- und HC-Patienten eine aggressive chirurgische Therapie der Lebermetastasen.

Adam et al. untersuchten die Subgruppe der HC-Patienten. Hier zeigte sich ein medianes OS von bis zu 82 Monaten nach Metastasektomie (92). Fitzgerald et al. beschrieben ein medianes OS der HC-Kohorte von 61,65 Monaten nach Resektion der Lebermetastasen (98). Die Daten der aktuellen Studie zeigten sich hierzu analog (OS: 52 Monate). In der Gruppe der OC wurden in der aktuellen Studie im Vergleich zu den anderen Subgruppen der GU die schlechtesten Ergebnisse beschrieben. So betrug das mediane OS 33 Monate und RFS 15 Monate. Ähnlich verhielt es sich in der Patientenkohorte mit Tumorerkrankungen des Uterus (medianes OS und RFS: 33 Monate). Auch Fitzgerald et al. dokumentierten insbesondere für die Patienten mit uterinen Tumoren eine vergleichsweise schlechte Langzeitprognose (medianes OS und RFS: 32 Monate) (98). Bei ihnen wurde keine Verbesserung der Überlebensraten durch Leberresektion erreicht und so sollte die Indikation dazu sehr zurückhaltend gestellt werden (81, 98).

5.4 Nicht-kolorektale, nicht-neuroendokrine gastrointestinale Tumore

Die Subgruppe der GI-Patienten ergab in dieser Analyse die schlechtesten Langzeitergebnisse nach Leberresektion (medianes OS: 8 Monate; RFS: 7 Monate). Auch andere Studien bestätigen diese Tendenz (78, 79, 98, 122, 239, 242, 266). Aufgrund der Inhomogenität in der GI-Kohorte sollte eine weitere Aufteilung in die einzelnen Tumorentitäten zur Beurteilung der Langzeitdaten erfolgen. So zeigten die aktuellen Entitäten deutliche Unterschiede hinsichtlich des OS und RFS.

Eine Fall-Kontroll-Studie von Slotta et al. aus dem Jahr 2014 ergab keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine chirurgische Entfernung vorliegender Lebermetastasen bei Magen-, Pankreas- und Ösophaguskarzinomen (91). In der Metaanalyse von Fitzgerald et al. wurde für die GI-Kohorte nach Leberresektion ein medianes OS von 22 Monaten beschrieben. Damit zeigte sich das Gesamtüberleben besser als in der vorliegenden Untersuchung (medianes OS: 8 Monate), waren jedoch grundsätzlich vergleichbar (98). Innerhalb der Subgruppe der GI-Patienten gab es bei Fitzgerald et al. wiederum deutliche Unterschiede. So konnten Patienten mit Duodenalkarzinomen (medianes OS: 32 Monate) mit einer relativ guten Prognose identifiziert werden, während Patienten mit Pankreaskarzinomen nach einer Resektion der Lebermetastasen nur ein medianes OS von 18 Monaten aufwiesen (in der vorliegenden Studie ergab das mediane OS der Patienten mit Pankreaskarzinom 7 Monate). Adam et al. und de Jong et al. beschrieben für Pankreastumor-Patienten ein medianes OS von 20 bzw. 13 Monaten (92, 267). Das deutet darauf hin, dass die Tumorbiologie eine entscheidende Rolle spielt und es sich auch bei der Subgruppe der GI um eine sehr heterogene Kohorte handelt. Das OS ohne Resektion vorhandener Lebermetastasen liegt bei ausgewählten, fortgeschrittenen Tumorerkrankungen bei 4 – 11 Monaten (Pankreas) und 9 Monaten (Ösophagus) (93, 94). Fitzgerald et al. berichteten nur über einen geringfügigen Überlebensvorteil durch eine Leberresektion (Pankreas: 18 Monate; Ösophagus: und 16 Monate) (98). Bei Patienten mit Magenkarzinomen, die in der vorliegenden Analyse ein OS von 15 Monaten zeigten, bestätigten Studien aus Japan den eindeutigen Vorteil durch Resektion der Lebermetastasen gegenüber einer konservativen Therapie (95-97). Es ist jedoch kritisch zu diskutieren, ob Daten aus Japan auf die europäische Bevölkerung übertragbar sind. Obwohl in dem aktuellen Patientenkollektiv ein beachtlicher Anteil der Patienten (29%) mit GI eine 3-Jahres OS erreichte, muss in dieser sehr heterogenen Gruppe eine sorgfältige präoperative Indikationsstellung erfolgen.

5.5 Mammakarzinome

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien zur Resektion von Lebermetastasen bei MC-Patienten. Nach den Daten der Metaanalyse durch Fitzgerald et al. erscheint die operative Therapie eine verbesserte Langzeitprognose im Vergleich zu einem abwartenden Procedere oder einer Systemtherapie aufzuweisen (98). Auch die aktuelle Analyse ergab gute Ergebnisse bei den Patienten der MC-Subgruppe. Das OS mit 32 Monaten fiel dabei im Vergleich mit den medianen Werten nach Fitzgerald et al. (44 Monaten; 8 - 74 Monate) jedoch geringer aus. Mariani et al. veröffentlichten ein 3-Jahres OS von 80,7% nach der Resektion von Lebermetastasen bei MC-Patienten. In einer vergleichbaren Kohorte, die sich keiner Leberresektion unterzog, lag diese bei nur 50,9%. Dies deutet auf einen Vorteil einer chirurgischen Metastasektomie hin (153). Auch eine retrospektive Analyse durch Elias et al. zeigte einen Überlebensvorteil bei Patienten nach Resektion der Lebermetastasen in der Subgruppe der MC-Patienten (269). Andere Studien beschrieben ebenso signifikant bessere Langzeitergebnisse der MC-Kohorte gegenüber anderen NCRNNE-Patienten nach Leberresektion (83, 84). Die Überlegenheit einer operativen Metastasektomie im Vergleich zur Standardtherapie wurde ebenfalls mehrfach beschrieben (153, 269). Insgesamt gehen die kombinierte Therapie durch chirurgische Resektion der Lebermetastasen und einer systemischen Anwendung von antihormonellen und chemotherapeutischen Medikamenten mit der besten Langzeitprognose einher (85-87). Prognostische Einflussfaktoren mit signifikanter Auswirkung auf das OS und RFS sind der positive Lymphknotenbefall, der Hormonrezeptorstatus, Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie und die Anzahl der vorliegenden Lebermetastasen (83, 87-90, 269). Dies wurde für die Subgruppe der MC-Patienten aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorliegenden Studie nicht im Detail untersucht.

5.6 Gastrointestinale Stromatumore und Weichgewebesarkome

Die ST-Patienten zeigten in dieser Studie insgesamt ebenfalls eine gute Prognose nach Leberresektion bei vorliegenden Lebermetastasen. Das mediane OS der GIST-Kohorte lag bei 50 Monaten, das RFS betrug 27 Monate. Ähnlich verhielt es sich bei den Sarkom-Patienten (OS: 40 Monate; RFS: 22 Monate). Trotz einer hohen Rezidivrate wurde ein verbessertes OS durch wiederholte Resektionen der Lebermetastasen beschrieben (268). Ohne eine Resektion des Primärtumors und der

Metastasen wurde ein schnelles Fortschreiten trotz systemischer Therapie mit einem 1-Jahres OS von 66% aufgezeigt (270). Besteht die Möglichkeiten einer vollständigen Tumorentfernung und ist eine funktionelle Operabilität hinsichtlich z.B. der Komorbiditäten und des funktionellen Restlebensvolumens gegeben, so unterstreicht ein 5-Jahres OS von 27- 49% nach Leberresektion bei metastasierten ST die Bedeutung einer chirurgischen Entfernung von Lebermetastasen (271-273). Bei den GIST-Patienten wurde die vollständige Tumorresektion (R0) als signifikanter Prognosefaktor mit maßgeblicher Auswirkung auf das OS beschrieben (274). Erscheint eine vollständige Tumor- und Metastasenresektion möglich, sollte diese nur bei Ansprechen auf die medikamentöse Therapie wie beispielsweise mit Imatinib erfolgen (stabile Erkrankung oder partielle Remission). Der präoperative Beginn der Imatinib-Therapie geht mit einer Verbesserung der Langzeitprognose einher (274-276). Bei einem generalisierten Tumorprogress ist aufgrund der ungünstigen Prognose eine Leberresektion nur zur Symptomkontrolle indiziert. Eine postoperative Fortführung der Imatinib-Therapie ist auch nach vollständiger Tumorresektion indiziert (277).

5.7 Malignes Melanom

Die Langzeitdaten in der aktuellen MEL-Kohorte ergaben nach Resektion der Lebermetastasen ein medianes OS von 29 Monaten und ein RFS von 18 Monaten. Das 3-Jahres OS betrug 38%. Auch für dieses Patientenkollektiv lässt sich ein Vorteil durch Resektion der Lebermetastasen vermuten, weisen doch Studien mit MEL-Patienten mit viszerale Metastasen (nicht-pulmonal) ohne Leberresektion nur Langzeitüberlebensdaten von 4 - 6 Monaten auf (164). Allerdings muss kritisch betrachtet werden, dass die vorliegende Untersuchung nur insgesamt 8 Patienten mit MEL (5%) einschloss und dies über einen längeren Zeitraum. Martel et al. beschrieben bei einer geringfügig größeren Kohorte deutlich bessere Langzeitdaten (n = 11, OS: 100 Monate; 5-Jahres OS 66%) (239). Adam et al. (kutanes MEL: 5-Jahres OS: 22%, medianes OS 27 Monate; uveales MEL: 5-Jahres OS 21%, medianes OS 19 Monate) und die Metaanalyse durch Fitzgerald et al. (medianes OS: 21,8 Monate) publizierten Daten, welche sich eher mit den Ergebnissen der aktuellen Studie deckten (92, 98). Auch hier ist die große Abweichung der Therapieergebnisse wahrscheinlich auf die unterschiedliche Patientenselektion zurückzuführen. Weiter sollte in dieser Kohorte

zwischen kutanen und uvealen MEL differenziert werden, besonders im Hinblick auf die aktuelle Neu- und Weiterentwicklung systemisch wirksamer Therapiemöglichkeiten (239). Bei 40-60% der Melanome werden Mutationen im BRAF-Gen detektiert (278). Seltener finden sich Mutationen in den NRAS- und KIT-Genen. Diese Entdeckung und das zunehmende Verständnis der molekularen Tumorphogenese haben die Therapie des malignen Melanoms in den letzten Jahren revolutioniert. Auf dem Boden dieser Erkenntnis wurden zielgerichtete molekulare und immunonkologische Therapien („*Checkpoint- Inhibitoren*“) entwickelt, die weiterhin Gegenstand aktueller Studien sind. Insgesamt zeigten sich bisher deutliche Überlebensvorteile durch einen kombinierten Einsatz von BRAF- und MEK-Inhibitoren (279). Einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand und die Möglichkeiten des Einsatzes kombinierter, zielgerichteter Therapien gibt der Artikel von Kuryk et al. (280).

Ähnlich wie bei den NCC-Erkrankungen sollte im Hinblick auf diese neuen Erkenntnisse der systemischen, zielgerichteten Therapien die Indikation zur Metastasenresektion unter Beachtung der aktuellen Daten im Hinblick auf neue systemische Therapiemöglichkeiten gestellt werden.

5.8 Kritische Interpretation und Limitationen der Studie

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Single-center Studie handelte, spiegelt das Patientenkollektiv eine Kohorte mit heterogenen klinischen Charakteristika wider, so dass sie mit anderen in der Literatur analysierten Patientenkollektiven nicht direkt verglichen werden kann. Darüber hinaus unterscheidet sie sich vor dem Hintergrund fehlender eindeutiger klinischer Empfehlungen (fehlende spezifische Evidenz), möglicherweise auch durch die teils individuelle Patientenselektion von anderen publizierten Kollektiven. Diese Aspekte erklären die problematische Vergleichbarkeit der zur Verfügung stehenden Studien und deren abweichende Studienergebnisse. In der Gruppe der NCRNNE-Patienten können unterschiedliche Risikofaktoren Einfluss auf das OS und RFS nehmen. Fortschritte der chirurgischen Verfahren, Weiterentwicklung von Chemotherapeutika und alternative medikamentöse Therapieansätze durch beispielsweise Biologicals oder moderne Immuntherapien sowie große Abweichungen der klinischen Eigenschaften eines jeden Patienten (Komorbiditäten, Tumorlast, Tumorbiologie, Ansprechen auf Systemtherapie), erschweren eine Einteilung und den Vergleich der

Therapieergebnisse der NCRNNE-Patientenpopulation erheblich. Ebenso kritisch betrachtet werden muss die Tatsache, dass NCRNNE-Patienten häufig einer multimodalen Therapie mit zusätzlicher systemischer Chemo-/Immun- und/oder Strahlentherapie zugeführt werden. Diese stellen weitere unabhängige Einflussgrößen auf die Langzeitprognose dar. Dabei fanden sich in den vorliegenden Daten große Variationen zwischen einzelnen Fällen und erschwerten wiederum die Einteilung einheitlicher Patientengruppen. Patienten, die sich ausschließlich einer systemischen Therapie unterzogen und keine Leberresektion bei Metastasen erhielten, waren in der vorliegenden Studie nicht inbegriffen. Geeignete, nicht chirurgisch therapierte Vergleichskollektive konnten nicht herangezogen werden. Dies erschwert die Bewertung des klinischen Nutzens der Chirurgie im jeweiligen Kontext der Entität.

Die Auswahl der einzelnen Patientengruppen unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Institutionen, so zeigten groß angelegte Metaanalysen wie die von Fitzgerald et al. (98) eine große Anzahl an verschiedenen Tumorerkrankungen und große Abweichungen der klinischen Charakteristika zwischen einzelnen Patientengruppen auf. Dadurch lassen sich die variablen Ergebnisse für das OS und RFS möglicherweise erklären. Obwohl die aktuelle Analyse eine der größten Single-center Patientenpopulationen untersuchte, fielen die jeweiligen Subgruppen (GU, GI, MC, ST/GIST, MEL, DIV) jeweils relativ klein aus. Dies verringerte die statistische Aussagekraft. Multi-center Analysen könnten durch eine größere homogene Kohortenbildung (multi-zentrische Register) und die Erfassung erweiterter Parameter (z.B. Ansprechen auf systemische Therapien, Therapiesequenzen etc.) eindeutige Trends ergeben und so einen Schluss zulassen, wie zukünftig eine Standardeinteilung der NCRNNE-Population durchgeführt und die Effektivität der chirurgischen Therapie bewertet werden könnte. Werkzeuge, die hier helfen könnten, sind Methoden der „*big data*“ Analyse und Methoden der künstlichen Intelligenz zur Auswertung der komplexen Datensätze. Ein weiterer Ansatz wäre die Durchführung prospektiver, vergleichender (randomisierter) Studien zu einzelnen Tumorentitäten, deren Durchführung durch die Heterogenität der klinischen Verläufe und Therapieoptionen sowie –kombinationen methodisch deutlich erschwert wäre.

6 Zusammenfassung

In der interdisziplinären Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms und neuroendokriner Tumore gehört die Resektion von Lebermetastasen heutzutage zum Standard und trägt erheblich zur Verbesserung der Überlebenszeitdaten und der Lebensqualität bei. Im Vergleich dazu wird der Stellenwert der Resektion von Lebermetastasen bei nicht-kolorektalen, nicht-neuroendokrinen Karzinomen (NCRNNE) bis heute diskutiert. Lange galt die systemische Therapie als Therapiestandard bei den meisten der fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankungen, während die Leberresektion nur zurückhaltend durchgeführt wurde. In den letzten Jahren wurden wiederholt bessere Langzeitdaten nach der Resektion von Lebermetastasen bei NCRNNE-Patienten bei Vorliegen einer Oligometastasierung beschrieben. Um Patienten zukünftig eine optimale Therapie zukommen zulassen, bedarf es einer verbesserten Patientenselektion auf dem Boden gesicherter Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben (OS und RFS).

In dieser Studie wurden retrospektiv erfasste Daten von 167 Patienten mit hepatisch metastasierten NCRNNE, bei denen eine Leberresektion mit kurativem Therapieziel im Zeitraum von 2003 bis 2013 durchgeführt wurde, ausgewertet. Die Patientenkohorte der NCRNNE wurden in Abhängigkeit der Tumorentitäten in Subgruppen unterteilt: urogenitale Tumore (GU), gastrointestinale Tumore (GI), (gastrointestinale) Weichteiltumore (GIST bzw. ST), Mammakarzinome (MC), maligne Melanome (MEL) und Sonstige (DIV). Anschließend wurde ein Vergleich („*matched pairs*“) hinsichtlich der demographischen und Langzeitdaten mit einer Patientenkohorte vorgenommen, die sich zuvor einer Leberresektion aufgrund hepatischer Metastasen bei kolorektalem Karzinom (CRLM) unterzogen hatten. Außerdem wurden unabhängige Einflussgrößen auf das OS und RFS in der NCRNNE-Kohorte identifiziert. Mittels Kaplan-Meyer Methode und Log-rank-Test wurden univariate Überlebenszeitanalysen durchgeführt, zum Vergleich von Häufigkeiten wurden der Chi²-Test nach Pearson oder der exakte Test nach Fisher angewandt.

Das mediane OS und RFS betrug 35 bzw. 15 Monate. In den gebildeten Subgruppen der NCRNNE zeigten die GU-Patienten (n = 61) die besten Überlebensdaten auf (OS: 45 Monate; RFS: 21 Monate), während die Patienten mit GI (n = 43) die niedrigsten Werte erreichen (OS: 8 Monate; RFS: 7 Monate). Im Vergleich mit der CRLM-Kohorte

fielen die Langzeitdaten in der gesamten NCRNNE-Kohorte (OS: 35 vs. 54 Monate, $p = 0,008$; RFS: 15 vs. 29 Monate, $p = 0,004$) signifikant geringer aus. In den Vergleichen der NCRNNE- mit der CRLM-Patientenkohorte ergaben die Analysen für die Patienten, welche an einem Nierenzellkarzinom (NCC) erkrankt waren, besonders gute Ergebnisse (OS: 50 vs. 51 Monate; $p = 0,901$). Hierbei stellte sich der extrahepatische Tumorbefall als prognostisch, signifikanter Faktor mit negativer Auswirkung auf das OS ($p = 0,046$) und das RFS ($p = 0,040$) heraus. Die Anzahl der Lebermetastasen ($p = 0,024$), der Resektionsstatus ("clearance" der Leber, $p = 0,025$) und das Auftreten wesentlicher postoperativer Komplikationen ($p = 0,048$) wurden als unabhängige Parameter mit reduzierender Wirkung das OS identifiziert.

Diese Studie hat bestätigt, dass Patienten trotz metastasierter NCRNNE-Erkrankung durch eine Resektion der Lebermetastasen hinsichtlich des OS und RFS profitieren können. Die Therapieentscheidung sollte stets unter Einbeziehung der Tumorentität samt individuellem Krankheitsverlauf, extrahepatischem Tumorbefall, Resektabilität und individueller Risikofaktoren durch ein multidisziplinäres Ärzteteam (Tumorboard) getroffen werden. Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts kann die chirurgische Resektion von Lebermetastasen bei NCRNNE signifikant zur Verbesserung des OS und RFS beitragen.

7 Literaturverzeichnis

1. **Glisson F.** *Geschichte der Medizin im Spiegel der Kunst.* Köln: DuMont, 1980.
2. *Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnürlappens der Leber.* **Langenbuch C.** 1888, Berl Klin Wochenschr., Bd. 25, S. 37-38.
3. *Successful removal of liver metastasis from a carcinoma of the rectum.* **Cattell RB.** 1940, Lahey Clin Bull, Bd. 2, S. 7–11.
4. *Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees, techniques qui en deroule.* **Couinaud C.** 1954, J Chir, Bd. 70, S. 933-966.
5. *Using multidetector CT for preoperative vascular evaluation of liver neoplasms: technique and results.* **Sahani D, Saini S, Pena C, Nichols S, Prasad SR, Hahn PF, Halpern EF, Tanabe KK, Mueller PR.** 2002, AJR Am J Roentgenol, Bd. 179(1), S. 53-9.
6. **Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C - International Union Against Cancer (UICC).** *TNM Classification of Malignant Tumors, 7th edn.* New York : Wiley-Blackwell, 2010.
7. **Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C - International Union Against Cancer (UICC).** *TNM Classification of Malignant Tumors, 8th edn.* New York : Wiley-Blackwell, 2016.
8. *Imaging of liver metastases: MRI.* **Namasivayam S, Masrtin DR, Sini S.** 2007, Cancer Imaging, Bd. 7, S. 2-9.
9. *Interventional radiology in the treatment of hepatic metastases.* **Adam A.** 2002, Cancer Treat Rev., Bd. 28, S. 93-99.
10. *Oncosurgery: a new reality in metastatic colorectal carcinoma.* **Topham C, Adam R.** 2002, Semin Oncol., Bd. 29, S. 3-10.
11. *Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* **Adson MA, van Heerden JA.** 191, 1980, Ann Surg, S. 576-583.
12. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients.* **Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG.** 2008, Ann Surg, Bd. 247(1), S. 125-135.
13. *Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term Survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity.* **Viganó L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L.** 2008, Ann Surg Oncol, Bd. 15(9), S. 2458-2464.
14. *Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience.* **Fürst G, Schulte AM, Esch J, Poll LW et al.** 2007, Radiology, Bd. 243(1), S. 171-179.

15. *Major liver resection in elderly patients: a multi-institutional analysis.* **Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, Geller DA, Marsh JW et al.** 2011, *J Am Coll Surg*, Bd. 212, S. 787-95.
16. *Right hepatectomy in patients over 70 years of age: an analysis of liver function and outcome.* **Melloul E, Halkic N, Raptis DA, Tempia A, Demartines N.** 2012, *World J Surg*, Bd. 36, S. 2161-2170.
17. *Liver resection in the elderly.* **Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freimann A, Blumgart LH.** 1997, *Br J Surg*, Bd. 84, S. 1386-1390.
18. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer.* **Jonas S, Thelen A, Benckert C et al.** 2007, *World J Surg*, Bd. 31, S. 511-521.
19. **Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.** *Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Aufl.* Berlin : s.n., 2017.
20. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.** Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. [Online] <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
21. *Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer.* **Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC et al.** 2017, *Visc Med*, Bd. 33, S. 70-5.
22. *A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age. Implications for screening in older Americans.* **Cooper GS, Yuan Z, Landefeld CS, Johanson JF, Rimm AA.** 1995, *Cancer*, Bd. 75, S. 775-81.
23. *Arterial, portal or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma.* **Kemeny N, Fata F.** 1999, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, Bd. 6, S. 39-49.
24. *A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy.* **Seifert JK, Junginger T, Morris DL.** 1998, *J R Coll Surg Edinb*, Bd. 43, S. 141-154.
25. *Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer: Too good to be true?* **Borner MM.** 1999, *Ann Oncol*, Bd. 10, S. 623-626.
26. *Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases.* **Cordera F, Rea DJ, Rodriguez-Davalos M, Hoskin TL, Nagorney DM, Que FG.** 2005, *J Gastrointest Surg*, Bd. 9, S. 1361-1370.
27. *Hepatic resection for colorectal liver metastases.* **Brown RE, Bower MR, Martin RC.** 2010, *Surg Clin North Am*, Bd. 90, S. 839-852.

28. *The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review.* **Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG et al.** 2012, *Surgery*, Bd. 151, S. 860-870.
29. *Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer.* **Rees M, Plant G, Bygrave S.** 1997, *Br J Surg*, Bd. 84, S. 1136-1140.
30. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies.* **Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M.** 2006, *Br J Cancer*, Bd. 94(7), S. 982-999.
31. *Impact of perioperative allogenic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases.* **Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE.** 2015, *Dis Colon Rectum*, Bd. 58, S. 74-82.
32. *Patterns of referral and resection among patients with liver-only metastatic colorectal cancer (MCRC).* **Ksienski D, Woods R, Speers C, Kennecke H.** 2010, *Ann Surg Oncol*, Bd. 17, S. 3085-93.
33. *Metastectomy for stage IV colorectal cancer.* **Mahmoud N, Bullard DK.** 2010, *Dis Colon Rectum*, Bd. 53(7), S. 1080-1092.
34. *Colorectal liver metastases.* **Tzeng CW, Aloia TA.** 2013, *J Gastrointest Surg: Off J Soc Surg Aliment Tract*, Bd. 17(1), S. 195-201.
35. *Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors.* **Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS et al.** 2012, *Clin Epidemiol*, Bd. 4, S. 283-301.
36. *Komplikationen in der Leberchirurgie.* **Bruns CJ.** 2015, *Chirurg*, Bd. 86, S. 112-113.
37. *Current status of surgery in colorectal metastases to the liver.* **Rees M, John TG.** 2001, *Hepatogastroenterology*, Bd. 48, S. 341-344.
38. *Colorectal cancer: What is standard surgery?* **Hohenberger P.** 2001, *Eur J Cancer*, Bd. 37, S. 173-187.
39. *The impact of new technology on hepatic resection for malignancy.* **Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Prahalias AA et al.** 2001, *Arch Surg*, Bd. 136, S. 1307-1313.
40. *Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer.* **Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE.** 1981, *Am J Surg*, Bd. 141, S. 586-9.

41. *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases.* **Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley LM, Scheele J.** 1994, Lancet, Bd. 343, S. 1405-1410.
42. *Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure.* **Gallagher DJ, Kemeny N.** 2010, Oncology, Bd. 78, S. 237-248.
43. *Resection for colorectal liver metastases: which prognostic factors should govern patient selection?* **Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hoenberger W, Stangl R, Schmidt K.** 2001, Chirurg, Bd. 72, S. 547-60.
44. *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* **Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al.** 2002, Ann Surg, Bd. 235, S. 759-766.
45. *Liver resection for colorectal metastases.* **Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al.** 1997, J Clin Oncol, Bd. 15, S. 938-46.
46. *Surgical resection of hepatic metastases. In: Multicentric retrospective study by the French Association of Surgery.* **Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Schaal J.** s.l. : New York: Springer-Verlag, 1992, S. 141-159.
47. *Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer.* **Poston GJ, Figueras J, Giuliente F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot JF et al.** 2008, J Clin Oncol, Bd. 26, S. 4828- 33.
48. *Treatment of colorectal liver metastases: a review.* **van den Eynde M, Hendlisz A.** 2009, Rev Recent Clin Trials, Bd. 4, S. 56-62.
49. *Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer.* **de Greef K, Rolfo C, Russo A, Chapelle T, Bronte G, Passiglia F et al.** 2016, World J Gastroenterol, Bd. 22, S. 7215-25.
50. *Surgery for colorectal cancer - Trends, developments, and Future Perspectives.* **Rentsch M, Schiergens T, Khandoga A, Werner J.** 2016, Visc Med, Bd. 32, S. 184-91.
51. *Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases.* **Schiergens TS, von Einem J, Thomas MN, Albertsmeier M, Giessen-Jung C, Dörsch M, Heiliger C et al.** 2017, Minerva Medica, Bd. 108(6), S. 527-46.
52. *Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection.* **Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, Hassanain M.** 2016, World J Gastroenterol, Bd. 22, S. 567-81.
53. *Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases.* **van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL et al.** 2014, HPB (Oxford), Bd. 16, S. 550-9.

54. *OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer.* **Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D et al.** 2005, *J Clin Oncol*, Bd. 23, S. 7125-34.
55. *aHPBa/SSO/SSaT consensus conference on hepatic colorectal metastases: rationale and overview of the conference.* **Vauthey JN, Choti MA, Helton WS.** 2006, *Ann Surg Oncol*, Bd. 13, S. 1259-60.
56. *Impact of perioperative allogenic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases.* **Schiorgens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE.** 2015, *Dis Colon Rectum*, Bd. 58, S. 74-82.
57. *Incidence and prognostic impact of *Kras* and *BraF* mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases.* **Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Donehower RC et al.** 2013, *Cancer*, Bd. 119, S. 4137-44.
58. **ras* mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases.* **Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A et al.** 2013, *Ann Surg*, Bd. 258, S. 619-26; discussion 26-7 .
59. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* **Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH.** 1999, *Ann Surg*, Bd. 230, S. 309-18; discussion 18-21.
60. *Colorectal Liver Metastases: a critical review of State of the art.* **Jones RP, Kokudo N, Folprecht G, Mise Y, Unno M, Malik HZ et al.** 2016, *Liver cancer*, Bd. 6, S. 66-71.
61. *The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus.* **Adam R, de Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F et al.** 2012, *Oncologist*, Bd. 17, S. 1225-39.
62. **Böcker W, Denk H, Heitz PU.** *Pathologie.* s.l. : Urban & Fischer Verlag, 2004. Bd. 3. Aufl.
63. *Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions.* **Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E.** 1996, *World Journal of Surgery*, Bd. 20, S. 132-141.
64. *Control of growth in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.* **Arnold R, Frank M.** 1996, *Digestion*, Bd. 57, S. 69-71 .
65. *Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland.* **Kraywinkel K.** 2018, *Onkologie*, Bd. 24, S. 99-106.

66. *A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress.* **Modlin IM et al.** 2007, *Am J Gastroenterol*, Bd. 102, S. 1464-14733.
67. *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States.* **Yao JC et al.** 2008, *J Clin Oncol*, Bd. 26, S. 3063-3072.
68. **AWMF online.** S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. Z Gastroenterol Thieme Verlag KG, 2018. <https://doi.org/10.1055/a-0604-2924>.
69. *Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies.* **Bacchetti S et al.** 2014, *Gland Surg*, Bd. 3, S. 243-251.
70. *When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations.* **Lesurtel M et al.** 2015, *HPB (Oxford)*, Bd. 17, S. 17-22.
71. *Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases.* **Yuan et al.** 2016, *Ann Surg Oncol*, Bd. 23, S. 244-249.
72. *Role of locoregional and systemic approaches for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors.* **Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM.** 2015, *J Gastrointest Surg*, Bd. 19, S. 2273-2282.
73. *Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis.* **Watzka FM et al.** 2015, *Langenbecks Arch Surg*, Bd. 400, S. 349-358.
74. *Management of neuroendocrine liver metastases.* **Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N.** 2004, *Am J Surg*, Bd. 187, S. 39-46.
75. *Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival.* **Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG.** 2003, *J Am Coll Surg*, Bd. 197, S. 29-37.
76. *Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: a single-institutional review.* **Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W et al.** 2005, *Ann Surg Oncol*, Bd. 12, S. 778-785.
77. *The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases.* **Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G et al.** 2005, *Ann Surg Oncol*, Bd. 12, S. 459-466.

78. *Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma.* **Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE et al.** 2005, *Ann Surg*, Bd. 241, S. 269-276.
79. *Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases.* **Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD et al.** 2000, *Liver Transpl*, Bd. 6, S. 97-101.
80. *Surgical therapy for testicular cancer metastatic to the liver.* **Maluccio M, Einhorn LH, Goulet RJ.** 2007, *HPB (Oxford)*, Bd. 9, S. 199-200.
81. *Current treatment of metastatic endometrial cancer.* **Temkin SM, Fleming G.** 2009, *Cancer Control*, Bd. 16, S. 38-45.
82. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma.* **Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J.** 1999, *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol*, Bd. 17(8), S. 2530-40.
83. *Curative liver resection for metastatic breast cancer.* **Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C.** 2000, *Eur J Surg Oncol: J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*, Bd. 26(3), S. 209-212.
84. *Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?* **Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S et al.** 2006, *Annals of surgery*, Bd. 244(6), S. 897-907, discussion-8 .
85. *Liver metastases from breast cancer: the role of surgical treatment.* **D'Annibale M, Piovanello P, Cerasoli V, Campioni N.** 2005, *Hepatogastroenterology*, Bd. 52(66), S. 1858-62.
86. *The regional treatment of liver metastases from breast cancer.* **Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP.** 1994, *J Surg Oncol*, Bd. 55(1), S. 26-31, discussion 2.
87. *Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection.* **Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, Meyers WC, Clavien PA.** 2000, *Surgery*, Bd. 127(4), S. 383-9.
88. *Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors.* **van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, Bosscha K, van Gulik TM, Hesselink EJ et al.** 2012, *Eur J Surg Oncol: J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*, Bd. 38(10), S. 910-917.
89. *Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors.* **Hoffmann K, Franz C, Hinz U, Schirmacher P, Herfarth C, Eichbaum M et al.** 2010, *Ann Surg Oncol*, Bd. 17(6), S. 1546-54.

90. *Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors.* **Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R.** 2000, Eur J Surg Oncol: J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surrq Oncol, Bd. 26(2), S. 155-159.
91. *Hepatic resection of non-colorectal and non-neuroendocrine liver metastases - survival benefit for patients with non-gastrointestinal primary cancers - a case-controlled study.* **Slotta JE, Schuld J, Distler S, Richter S, Schilling MK, Kollmar O.** 2014, Int J Surg, Bd. 12, S. 163-168.
92. *Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model.* **Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M et al.** 2006, Ann Surg, Bd. 244, S. 524-535.
93. *Optimum chemotherapy in the management of metastatic pancreatic cancer.* **Ghosn M, Kourie HR, El Karak F, Hanna C, Antoun J, Nasr D.** 2014, World J Gastroenterol: WJG, Bd. 20(9), S. 2352-7.
94. *Prognostic factors of survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy.* **Polee MB, Hop WC, Kok TC, Eskens FA, van der Burg ME, Splinter TA et al.** 2003, Br J Cancer, Bd. 89(11), S. 2045-50.
95. *Hepatic resection for metastatic tumours from gastric cancer: analysis of prognostic factors.* **Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, Takayama T, Kosuge T et al.** 1994, Br J Surg, Bd. 81, S. 1175-1178.
96. *Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer.* **Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T et al.** 2007, J Surg Oncol, Bd. 95, S. 534-539.
97. *Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections.* **Takemura N, Saiura A, Koga R, Arita J, Yoshioka R, Ono Y et al.** 2012, Langenbecks Arch Surg, Bd. 397, S. 951-957.
98. *The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review.* **Fitzgerald TL, Brinkley J, Banks S, Vohra N, Englert ZP, Zervos EE.** 2014, Langenbecks Arch Surg, Bd. 399, S. 989-1000.
99. *Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases.* **O' Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R et al.** 2008, Ann Surg Oncol, Bd. 15, S. 207-218.
100. *The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade.* **Barlett EK, Simmons KD, Wachtel H, Roses R, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC et al.** 2015, Cancer, Bd. 121(5), S. 747-757.
101. *Cancer statistics.* **Siegel R, Ma H, Zou Z, Jemal A.** CA Cancer J Clin, Bd. 64, S. 9-16.

102. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.** Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0. [Online] 2020. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
103. *Modern therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma.* **Stahler M, Haseke N, Schoeppler G, Stadler T, Gratzke C, Stief CG.** 2007, EAU-EBU Update Series, Bde. Vol 353, 1, S. 26-37.
104. *Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma.* **Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T et al.** 2002, Ann Thorac Surg, Bd. 74, S. 1653-7.
105. *Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis.* **Dineen MK, Pastore RD, Emrich LJ, Huben RP.** 1988, J Urol, Bd. 140, S. 277-9.
106. *Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience.* **Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D.** 2006, HPB(Oxford), Bd. 8, S. 100-5.
107. *Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population based study.* **Ruys AT, Tanis PJ, Nagtegaal ID, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ, van Gulik TM.** 2011, Ann Surg Oncol, Bd. 18, S. 1932-1938.
108. *Liver resection for metastases from renal cell carcinoma.* **Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hanninnén E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P.** 2007, World J Surg, Bd. 31, S. 802-807.
109. *Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma.* **Suppiah R, Shaheen PE, Elson P et al.** 2006, Cancer, Bd. 107, S. 1793-800.
110. *Clinical outcome of patients with advanced ovarian cancer after resection of liver metastases.* **Neumann UP, Fotopoulou C, Schmeding M et al.** 2012, Anticancer Res, Bd. 32, S. 4517-21.
111. *The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from gynecologic primary carcinoma.* **Kamel SI, de Jong MC, Schulick RD et al.** 2011, World J Surg, Bd. 35, S. 1345-54.
112. *A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers.* **Group, 12. International Germ Cell Cancer Collaborative.** 1997, J Clin Oncol, Bd. 15, S. 594–603.
113. *Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients.* **Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J et al.** 2003, Surgery, Bd. 133, S. 507-11.

114. *Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma.* **D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF et al.** 2004, *Ann Surg*, Bd. 240, S. 808-16.
115. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.**
Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom,
Langversion 1.0. [Online] 2013. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
116. *Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines.* **Temporo MA, Malafa MP, Behrman SW et al.** 2014, *J Natl Compr Canc Netw.*, Bd. 12, S. 1083–1093.
117. *Pancreatic cancer and liver metastases: state of the art.* **Bellon E, Gebauer F, Tachezy M et al.** 2016, *Updates Surg*, Bd. 68, S. 247–251.
118. *Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer.* **Hackert T, Niesen W, Hinz U et al.** 2017, *Eur J Surg Oncol*, Bd. 43, S. 358–363.
119. *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review.* **Michalski CW, Erkan M, Huser N et al.** 2008, *Dig Surg*, Bd. 25, S. 473–480.
120. *Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis.* **Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA, Kuo PC, Clary BM.** 2007, *J Am Coll Surg*, Bd. 204, S. 372-382.
121. *Liver resection of noncolorectal secondaries.* **Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Transberg KG.** 1998, *J Surg Oncol*, Bd. 69, S. 66-70.
122. *Hepatectomy for non-colorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis.* **Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, Reddy SK, Glazer ES, de Jong MC et al.** 2012, *J Am Coll Surg*, Bd. 214, S. 769-777.
123. *Hepatic resection for non-colorectal, non- neuroendocrine, non-sarcoma metastasis: a single-centre experience.* **Marudanayagam R, Sandhu B, Perera MT, Tanriere P, Coldham C, Bramhall S et al.** 2011, *HPB: Off J Int Hepato Pancreatol Biliary Assoc*, Bd. 13(4), S. 186-92.
124. *Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: resection as a promising tool in the palliative management.* **Schmelzle M, Eisenberger CF, am Esch JS 2nd, Matthaei H, Krausch M, Knoefel WT.** 2010, *Langenbeck's Arch Surg Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*, Bd. 395(3), S. 227-34.
125. *New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcomas.* **Lahat G, Tuvim D, Wei C et al.** 2008, *Ann Surg Oncol*, Bd. 15, S. 2739–48.
126. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie AWMF online.**
Leitlinien für Weichteilsarkome des Erwachsenen. [Online] 2017.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-007I_S1_Weichteilsarkome_2017.

127. *Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors.* **Lahat G, Lazar A, Lev D.** 2008, *Surg Clin N Am*, Bd. 88, S. 451–81.
128. *Promises and challenges of positron emission tomography for assesment of sarcoma in daily clinical practice.* **van de Luijngaarden AC, De Rooy JW, De Geus-Oei LF et al.** 2008, *Cancer Imaging*, Bd. 8, S. 61-68.
129. *Resektionsmethodik und funktionelle Wiederherstellung bei Weichgewebssarkomen der Extremität.* **Steinau HU, Homann HH, Drücke D, Torres A, Soimaru D, Vogt P.** 2001, *Chirurg*, Bd. 72, S. 501–13.
130. *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma.* **Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.** 1980, *Clin Orthop Relat Res*, Bd. 153, S. 106–20.
131. *Soft-tissue sarcomas in adults.* **Clark MA, Fisher C, Judson I et al.** 2005, *N Eng J Med*, Bd. 353, S. 701–11.
132. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas.* **Katz SC, DeMatteo RP.** 2008, *J Surg Oncol*, Bd. 97(4), S. 350-359.
133. *Gastrointestinal Stromal Tumor: A Clinical Overview.* **Quek R, George S.** 2009, *Hematol Oncol Clin N Am*, Bd. 23, S. 69-78.
134. *Inherited Predisposition to Gastrointestinal Stromal Tumor.* **Agarwal R, Robson M.** 2009, *Hematol Oncol Clin N Am*, Bd. 23, S. 1-13.
135. *Gastrointestinal stromal tumor (GIST).* **Joensuu H.** 2006, *Ann Oncol*, Bd. 17 Suppl 10, S. 280-286.
136. *Targeted therapy in sarcomas other than GIST tumors.* **Sborov D, Chen JL.** 2014, *Surg Oncol*, S. *Surg Oncol* 2014, doi: 10.1002/jso.23802.
137. *The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas.* **Spira AI, Ettinger DS.** 2002, *Oncologist*, Bd. 7(4), S. 348-359.
138. *Survival after resection of gastrointestinal stromal tumor an sarcoma liver metastases in 16 patients.* **Brudvik KW, Patel SH, Roland CL, Conrad C, Torres KE, Hunt KK, Cormier JN, Feig BW, Aloia TA, Vauthey J.** 2015, *J Gastrointest Surg*, Bd. 19, S. 1476-1483.
139. *Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors.* **Xia L, Zhang MM, Ji L, Li X, Wu XT.** 2010, *Surg Today*, Bd. 40(10), S. 936-942.
140. *Is there a role of surgery in patients with “unresectable” cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate?* **Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Raymond AK, Cormier JN, Pisters PW, Pollock RE, Feig BW.** 2003, *Am J Surg*, Bd. 186(6), S. 665-669.

141. *Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation.* **Antonescu CR, Besmer P, Gou T, Arkun K, Horn G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG, DeMatteo RP.** 2005, Clin Cancer Res, Bd. 11(11), S. 4182-4190.
142. *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.* **Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA.** 2003, J Clin Oncol, Bd. 21(23), S. 4342-4349.
143. *Breastcancer as a systemic disease: a view of metastasis.* **Redig AJ, McAllister SS.** 2013, J Intern Med, Bd. 274, S. 113-126.
144. *Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study.* **Disibio G, French SW.** 2008, Arch Pathol Lab Med, Bd. 132, S. 931-939.
145. *Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients.* **Insa A, Llurch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J.** 1999, Breast Cancer Res Treat, Bd. 65, S. 67-78.
146. *Surgery for liver metastases from breast cancer.* **Charalampoudis P, Mantas D, Sotiropoulos GC, Dimitroulis D, Kouraklis G, Markopoulos C.** 2015, Future Oncol, Bd. 11, S. 1519-1530.
147. *Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.* **Slamon DJ, Leyland B, Jones B, Shak S et al.** 2001, N Engl J Med, Bd. 344, S. 783-792.
148. *Overview of resistance to systemic therapie in patients with breast cancer.* **Gonzales-Agulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN.** 2007, Cancer Terat Rev, Bd. 34, S. 378-390.
149. *The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis.* **Margonis GA, Buettner S, Sasaki K, Kin Y et al.** 2016, HPB, Bd. 18, S. 700-705.
150. *Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer.* **Largillier R, Ferrero JM, Doyen J et al.** 2008, Ann Oncol, Bd. 19, S. 2012-9.
151. *Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials.* **Atalay G, Biganzoli L, Renard F et al.** 2003, Eur J Cancer, Bd. 39, S. 2439-49.
152. *Cancer treatment and survivorship statistics.* **DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB et al.** 2014, CA Cancer J Clin, Bd. 64, S. 252-71.

153. *Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients.* **Mariani P, Servois V, De RY, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM et al.** 2013, Eur J Surg Oncol, Bd. 39, S. 1377-1383.
154. *Hepatic resection or ablation for isolated breast cancer liver metastasis: a case-control study with comparison to medically treated patients.* **Sadot E, Lee YS, Sofocleous CT, Solomon SB, Gonen M, Peter Kingham T et al.** 2015, Ann Surg, Bd. 264, S. 147-154.
155. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.**
Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3. [Online] 2020. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
156. *Metastatic melanoma to the liver: A contemporary and comprehensive review of surgical, systemic and regional therapeutic options.* **Agarwala SS, Eggermont AM, O'Day S, Zager JS.** 2014, Cancer, Bd. 120, S. 781-789.
157. *The natural course of cutaneous melanoma.* **Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C.** 2004, J Oncol, Bd. 86(4), S. 172-178.
158. *Survival of patients with metastases from uveal melanoma.* **Gragoudas E, Egan K, Seddon J et al.** 1991, Ophthalmology, Bd. 98, S. 3831-39;discussion 90.
159. *The development and early diagnosis of primary and disseminated uveal melanoma.* **Eskelin S.** 2003, Acta Ophthalmol Scand, Bd. 81, S. 546-547.
160. *Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited.* **Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Prause JU, Kivelä T.** 1999, Cancer, Bd. 85, S. 1151-1159.
161. *Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma.* **Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D et al.** 2000, Cancer, Bd. 89, S. 1561-1586.
162. *Metastatic pattern of malignant melanoma: a study of 216 autopsy cases.* **Patel J, Didolkar M, Pickren J, Moore R.** 1978, Am J Surg, Bd. 135, S. 807-810.
163. *Solitary metastasis from cutaneous melanoma to the liver: resection by extended left hepatectomy (trisegmentectomy) with clearance of tumor from the portal vein.* **Vauthey J-N, Winter MW, Blumgart LH.** 1994, HPB Surg, Bd. 8, S. 53-56.
164. *Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries.* **Ryu SW, Saw R, Scolyer RA, Crawford M, Thompson JF, Sandroussi C.** 2013, J Surg Oncol, Bd. 108(2), S. 129-35.

165. *Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease.* **Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK et al.** 2006, *Ann Surg Oncol*, Bd. 13, S. 712-720.
166. *Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases.* **Frenkel S, Nir I, Hendler K et al.** 2009, *Br J Ophthalmol*, Bd. 93, S. 1042-1046.
167. *Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases.* **Takemura N, Saiura A.** 2017, *World J Hepatol*, Bd. 9, S. 242-51.
168. *Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years Experience at the Institut Curie.* **Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V et al.** 2009, *Eur J Surg Oncol*, Bd. 35, S. 1192-7.
169. *Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma.* **Li Y, McClay EF.** 2002, *Semin Oncol*, Bd. 29, S. 413-426.
170. *Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue.* **Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T.** 2003, *Rofo*, Bd. 175(6), S. 835-43.
171. *Differential diagnosis of focal liver lesions using contrast- enhanced MRI with SHU 555 A in comparison with unenhanced MRI and multidetector spiral-CT.* **Jung G, Poll L, Cohnen M, Saleh A, Vogler H, Wettstein M, Willers R, Modder U, Koch JA.** 2005, *Rofo*, Bd. 177(11), S. 1571-7.
172. *Diagnosis of hepatic tumors with texture analysis in nonenhanced computed tomography images.* **Huang YL, Chen JH, Shen WC.** 2006, *Acad Radiol*, Bd. 13(6), S. 713-20.
173. *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systemic review and metaanalysis.* **Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A.** 2010, *J Magn Reson Imaging*, Bd. 31(1), S. 19-31.
174. *Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and /or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.* **Niekel MC, Bipat S, Stoker J.** 2010, *Radiology*, Bd. 257(3), S. 674-684.
175. *Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18 F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.* **Donati OF, Hany TF, Reiner CS, von Schulthess GK, Marinek B, Seifert B et al.** 2010, *J Nucl Med*, Bd. 52, S. 692-699.
176. *Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic*

findings in focal liver lesions. **Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R et al.** 2008, Eur Radiol, Bd. 18, S. 457-467.

177. *Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands.* **Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JN, Comans EF, Planting AS, Bossuyt PM, Greve JW, Stoker J.** 2007, Neth J Med, Bd. 65(1), S. 5-14.

178. *CT and MR imaging of complications of partial nephrectomy.* **Isreal GM, Hecht E, Bosniak MA.** 2006, Radiographics, Bd. 26(5), S. 1419-29.

179. *Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation.* **Hallscheidt PJ et al.** 2004, Journal of computer assisted tomography, Bd. 28(3), S. 333-339.

180. *Multi-slice CT an the planning of nephron-sparing interrentions for renal cell carcinoma: Prospective study correlated with histopathology.* **Hallscheidt PJ et al.** 2002, Röfo, Bd. 174(7), S. 898-903.

181. *The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma.* **Guzzo TJ et al.** 2009, J Uro, Bd. 181(2), S. 486-90.

182. *Renal cell carcinoma unusual imaging manifestations.* **Prando A, Prando D, Prando P.** 2006, Radiographics, Bd. 26(1), S. 233-44.

183. *Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation.* **Hallscheidt PJ et al.** 2005, Journal of computer assisted tomography, Bd. 20(1), S. 64-68.

184. *Chromophobe renal cell carcinoma: multiphase MDCT enhancement patterns and morphologic features.* **Raman SP et al.** 2013, American Journal of Roentgenology, Bd. 201(6), S. 1268-1276.

185. *Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery.* **Meyer JI et al.** 1995, Am J Roentgenol, Bd. 165(4), S. 875-8.

186. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.**
Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.1. [Online] 2020.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie-de/leitlinien/hodentumoren>.

187. **DGHO - Schütte J, Bauer S, Brodowidz T et al.** Onkopedia Leitlinien Weichteilsarkome des Erwachsenen. [Online]
<https://onkopedia.com/de/onkopedia/giudelinies/weichteilsarkome-maligne-weichgewebstumore-des-erwachsenen>.

188. **DGHO - Reichardt P, Bauer S, Dürr D et al.** Onkopedia Leitlinien Gastrointestinale Stromatumoren (GIST). [Online] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist>.
189. **ESMO.** Gastrointestinal Stromal Tumors: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [Online] <https://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>.
190. *Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis.* **Xing Y et al.** 2011, J Natl Cancer Inst, Bd. 103(2), S. 129-42.
191. *Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma.* **Pfannenberger C et al.** 2007, Eur J Cancer, Bd. 43(3), S. 557-64.
192. *The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma.* **Fogarty GB, Tartaglia C.** 2006, Clin Oncol (R Coll Radiol), Bd. 18(4), S. 360-2.
193. *Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma.* **Schlamann M et al.** 2008, Rofo, Bd. 180(2), S. 143-7.
194. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases.* **Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al.** 2004, Ann Surg, Bd. 239, S. 818-825.
195. *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system.* **Strasberg SM.** 2005, J Hepatobiliary Pancreat Surg, Bd. 12, S. 351-55.
196. *Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors.* **Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C.** 2005, J Surg Res, Bd. 127, S. 208-223.
197. *Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation.* **Zervas NT, Kuwayama A.** 1972, J Neurosurg, Bd. 37, S. 418-422.
198. *The blood supply of neoplasms in the liver.* **Breedis C, Young G.** 1954, Am J Pathol., Bd. 30, S. 969-977.
199. *Chemoembolization for hepatic metastases.* **Gee M, Soulen MC.** 2002, Tech Vasc Interv Radiol., Bd. 5, S. 132-140.
200. *Chemoembolization of hepatic malignancy.* **Gonsalves CF, Brown DB.** 2009, Abdom Imaging, Bd. 34, S. 557-565.

201. *Hepatic arterial flow distribution with hepatic neoplasms: significance in infusion chemotherapy.* **Charnsangavej C, Carrasco CH, Wallace S et al.** 1987, *Radiology*, Bd. 165, S. 71-73.
202. *Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres-safety, efficacy, and survival.* **Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy et al.** 2008, *Radiology*, Bd. 247, S. 507-515.
203. *Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization).* **Hoffmann RT, Paprottka P, Jakobs TF et al.** 2011, *Abdom Imaging*, Bd. 36, S. 671-676.
204. *ASA Physical Status Classification System.* **American Society of Anesthesiologists.** 2019.
205. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation 1.* **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** 1987, *J Chronic Dis*, Bd. 40, S. 373-383.
206. *ASA Class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery.* **Hackett NJ et al.** 2015, *Int J Surg*, Bd. 8, S. 184-190.
207. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly.* **Hanazaki K, Kajikawa S, Shimosawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J.** 2001, *J Am Coll Surg*, Bd. 192, S. 38-46.
208. *Impact of advanced age on the outcome of liver resection.* **Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, Finazzi R, Comotti L, Tprri G, Ferla G.** 2003, *World J Surg*, Bd. 27, S. 1149-1154.
209. *A comparative analysis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection in young versus elderly patients.* **Lee CR, Lim JH, Kim SH, Ahn SH, Park YN, Choi GH, Choi JS, Kim KS.** 2012, *J Gastrointest Surg*, Bd. 16, S. 1736-1743.
210. *Hepatic resection in the elderly.* **Koperna T, Kisser M, Schulz F.** 1998, *World J Surg*, Bd. 22, S. 406-412.
211. *Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program.* **Al-Refaie WB, Parson HM, Henderson WG, Jensen EH, Tuttle TM, Vickers SM, Rothenberger DA, Virnig BA.** 2010, *Ann Surg*, Bd. 251, S. 311-318.
212. *Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years.* **Cescon M, Grazi GL, Del GM, Ercolani G, Ravaioli M, Nardo B, Cavallari M.** 2003, *Arch Surg*, Bd. 138, S. 547-552.
213. *Outcomes after major hepatectomy in elderly patients.* **Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad RK, Lodge PA, Toogood GJ.** 2006, *J Am Coll Surg*, Bd. 203, S. 677-683.

214. *Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss.* **Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, Hornuss C, Jauch KW, Rentsch M et al.** 2014, *J Gastrointest Surg*, Bd. 18, S. 1161-1170.
215. *Preoperative assessment of elderly cancer patients.* **Pasetto LM, Lise M, Monfardini S.** 2007, *Crit Rev Oncol Hematol*, Bd. 64, S. 10-18.
216. *The "small for size" liver syndrom.* **Tucker ON, Heaton N.** 2005, *Curr Opin Crit Care*, Bd. 11, S. 150-155.
217. *Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection.* **Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y.** 2003, *J Gastrointest Surg*, Bd. 7, S. 325-330.
218. *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations.* **Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J.** 2000, *Surgery*, Bd. 127, S. 512-519.
219. *Chemotherapy Regime Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases.* **Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al.** 2006, *J Clin Oncol*, Bd. 24, S. 2065-72.
220. *Surgery and portal hypertension.* **Child CG, Turcotte JG.** 1964, *Major Probl Clin Surg*, Bd. 1, S. 1-85.
221. *Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices.* **Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R.** 1973, *Brit J Surg*, Bd. 60, S. 646-654.
222. *Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality.* **Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH.** 2001, *J Am Coll Surg*, Bd. 192, S. 47-53.
223. *Age-related changes in liver structure and functions: implications for disease?* **Schmucker DL.** 2005, *Exp Gerontol*, Bd. 40, S. 650-659.
224. *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS).* **Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R et al.** 2011, *Surgery*, Bd. 149, S. 713-724.
225. *Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients.* **Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, Belghiti J.** 2009, *Ann Surg*, Bd. 249, S. 124-128.

226. *Biliary Complications during Liver Resection.* **Lam CM, Lo CM, Liu CL, Fan ST.** 2001, *World J Surg*, Bd. 25(10), S. 1273-6.
227. *Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors.* **Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Kinoshita H.** 2002, *J Am Coll Surg*, Bd. 195(4), S. 484-9.
228. *Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance.* **Thasler WE, Bein T, Jauch KW.** 2002, *Langenbecks Arch Surg*, Bde. 387(7-8), S. 271-5.
229. *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* **Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** 2004, *Ann Surg*, Bd. 240, S. 205-213.
230. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* **Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al.** 2009, *Ann Surg*, Bd. 250, S. 187-96.
231. *Seven hundred fortyseven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection.* **Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al.** 2000, *J Am Coll Surg*, Bd. 191, S. 38-46.
232. *Improvement and outcome after hepatic resection: analysis of 1.803 consecutive cases over the past decade.* **Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al.** 2002, *Ann Surg*, Bd. 236, S. 397-406.
233. **Sachs L.** *Angewandte Statistik.* Berlin : Springer, 2004. Bd. 11. Auflage.
234. *Nonparametric estimation from incomplete observation.* **Kaplan EL, Meier P.** 1958, *J Am Stat Assoc*, Bd. 53, S. 457-481.
235. *The logrank test.* **Bland JM, Altman DG.** 2004, *BMJ*. 328, Bd. 7447, S. 1073.
236. *Regression models and life tables.* **Cox DR.** 1972, *Journal of the Royal Statistical Society B*, Bd. 34, S. 187–220.
237. *Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study.* **Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG et al.** 2007, *J Am Coll Surg*, Bd. 204, S. 1284-1292.
238. *How safe and effective is hepatic resection for patients with noncolorectal nonendocrine liver metastasis?* **Jauch KW, Thasler WE.** 2007, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, Bd. 4, S. 310-311.
239. *Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: a multicenter study.* **Martel G, Hawel J, Rekman J, Croome KP, Bertens K, Balaa FK et al.** 2015, *PLoS One*, Bd. 10: e0120569.

240. *Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina.* **Lendoire J, Moro M, Andriani O, Grondona J, Gil O, Raffin G et al.** 2007, HPB, Bd. 9, S. 435-439.
241. *Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure.* **Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J.** 2001, World J Surg, Bd. 25, S. 1532-1536.
242. *Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis.* **Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D et al.** 2006, J Am Coll Surg, Bd. 203, S. 436-446.
243. *The role of liver surgery in the treatment of non-colorectal non-neuroendocrine metastases. Analysis of 134 resected patients.* **Ercolani G, Vetrone G, Grazi GL, Cescon M, Di Gioia P, Ravaioli M et al.** 2009, Minerva Chir, Bd. 64, S. 551-558.
244. *Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases – is hepatic resection justified as part of the oncological treatment?* **Lehner F, Ramackers W, Bektas H, Becker T, Klempnauer J.** 2009, Zentralbl Chir, Bd. 134, S. 430-436.
245. *Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients.* **Elias D, Cavalcanti de AA, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M et al.** 1998, J Am Coll Surg, Bd. 187, S. 487-493.
246. *Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients.* **Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH et al.** 1997, Surgery, Bd. 121, S. 625-632.
247. *Hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma.* **Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T et al.** 2001, Hepatogastroenterology, Bd. 48, S. 83-86.
248. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF.**
Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, . [Online] [Zitat vom: 01. 02 2019.] <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinie.7.0.html>.
249. *Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma.* **Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, Steininger R, Wenzl E, Muhlbacher F et al.** 2002, J Gastrointest Surg, Bd. 6, S. 682-689.
250. *Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas.* **Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM.** 1992, Cancer, Bd. 69, S. 1334-1341.
251. *Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases.* **Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R.** 1999, Chirurg, Bd. 70, S. 439-446.

252. *Cancer of the stomach. In: Cancer. Principals and Practice of Oncology.* **Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC, DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, eds.** s.l. : Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, S. 1021-54.
253. *Treatment of patients with liver metastases.* **Fumoleau P.** 1996, Anticancer Drugs, Bd. 7(Suppl 2), S. 21-3.
254. *Cancer of the pancreas. In: Cancer. Principals and Practice of Oncology.* **Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA, DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, eds.** s.l. : Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, S. 1054-1087.
255. *Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries .* **van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FAN, van Coevorden F.** 2001, Eur J Surg Oncol, Bd. 27, S. 662-7.
256. *Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries.* **Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P.** 1998 : s.n., Br J Surg, Bd. 85, S. 1423-7.
257. *Renal cell carcinoma.* **Rini BI, Campbell SC, Escudier B.** 2009, The Lancet, Bde. Vol 373, 9669, S. 1119-1132.
258. *Immunotherapy for advanced renal cell cancer.* **Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T.** s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2005, Bd. (1):CD001425.
259. *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer.* **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al.** 2001, N Engl J Med, Bd. 345(23), S. 1655-1659.
260. *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial.* **Genitourinary, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R.** 2001, Lancet, Bd. 358(9286), S. 966-970.
261. *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.* **Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al.** 2013, N Engl J Med, Bd. 369(8), S. 722-731.
262. *Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma.* **Spiess PE, Fishman MN.** 2010, Cancer Control, Bd. 17(4), S. 269-278.
263. *Surgeon`s role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review.* **Kiernly PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL.** 1994, Ann Surg Oncol, Bd. 1(4), S. 345-352.

264. *Resection of metastatic renal cell carcinoma.* **Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS.** 1998, J Clin Oncol, Bd. 16(6), S. 2261-2266.
265. *Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis.* **van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM.** 1999, Eur Urol, Bd. 35(3), S. 197-203.
266. *Liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases.* **Detry O, Warzee F, Polus M, De RA, Meurisse M, Honore P.** 2003, Acta Chir Belg, Bd. 103, S. 458-462.
267. *Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis.* **de Jong MC, Tsai S, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, van Vledder MG et al.** 2010, J Surg Oncol, Bd. 102, S. 256-263.
268. *Hepatectomy for metastatic noncolorectal gastrointestinal, breast and testicular tumours.* **Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ.** 2006, ANZ J Surg, Bd. 76, S. 246-250.
269. *Hepatectomy for liver metastases from breast cancer.* **Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, Bonvallot S, Spielmann M.** 1995, Eur J Surg Oncol, Bd. 21, S. 510-513.
270. *Outcomes of single-centre experience of hepatic resection and cryoablation of sarcoma liver metastases.* **Chua TC, Chu F, Morris DL.** 2011, Am J Clin Oncol, Bd. 34(3), S. 317-320.
271. *Hepatic metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified?* **Rehders A, Peiper M, Stoecklein NH, Alexander A, Boelke E, Knoefel WT et al.** 2009, World J Surg, Bd. 33, S. 111-117.
272. *Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver.* **Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA.** 2006, Arch Surg, Bd. 141, S. 537-543.
273. *Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver.* **DaMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF.** 2001, Ann Surg, Bd. 234, S. 540-547.
274. *Resection of liver metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: A nationwide retrospective study.* **Seesing MF, Thielen R, van Hillegersberg R et al.** 2016, Eur J Surg Oncol, Bd. 42, S. 1407-1413.
275. *Liver surgery in the multidisciplinary management of gastrointestinal stromal tumour.* **Cananzi FC, Belgaumkar A, Lorenzi B, Mudan S.** 2014, Anz J Surg, Bd. 84, S. 937-942.

276. *Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor.* **DeMatteo RP, Maki RG, Singer S et al.** 2007, *Ann Surg*, Bd. 245, S. 347-52.

277. *Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study).* **Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al.** 2014, *Eur J Surg Oncol*, Bd. 40 (4), S. 412-419.

278. *Mutations of the BRAF gene in human cancer.* **Davies H, Bignell GR, Cox C et al.** 2002, *Nature*, Bd. 417(6892), S. 949-954.

279. *What's new in melanoma? Combination!* **Ascierto PA, Marincola FM, Atkins MB.** 2015, *J Transl Med*, Bd. 13, S. 213.

280. *From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review.* **Kuryk L, Bertinato L, Staniszewska M et al.** 2020, *Cancers (Basel)*, Bd. 12(10), S. 3057.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. W. Thasler und PD Dr. med. T. Schiergens, die mir mit viel Geduld und Unterstützung beiseite standen.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir stets ermöglicht haben meinen Träumen nachzugehen und mich dabei unerschütterlich begleitet haben.

Und nicht zuletzt Steffen, für den ausdauernden Zuspruch und die unermüdliche Motivation.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Lüning, Juliane Katharina

Name, Vorname

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

Wertigkeit der Metastasektomie bei Lebermetastasen nicht-kolorektaler, nicht-neuroendokriner Tumore

selbständig 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.

Hamburg, 21.01.2023

Juliane Katharina Lüning

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand