

**Früh- und Spätergebnisse
der chirurgischen Behandlung
kolorektaler Lebermetastasen**

Clive Anthony Moore

Aus der 1. Chirurgischen Abteilung
des Städtischen Klinikum München GmbH, Klinikum Neuperlach
- Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München -
Chefarzt: Professor Dr. B. Günther

**Früh- und Spätergebnisse der chirurgischen Behandlung
kolorektaler Lebermetastasen**

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

vorgelegt von
Clive Anthony Moore

aus
Redhill / England

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Günther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Enders
Priv. Doz. Dr. med. F. Löhe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. N. Demmel

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeines	1
1.1.1	<i>Kolorektales Karzinom</i>	1
1.1.2	<i>Lebermetastasen, Leberchirurgie</i>	1
1.1.3	<i>Leberanatomie</i>	3
1.2	Operationsmethoden und postoperatives Management	5
1.3	Fragestellung	8
2	KRANKENGUT UND METHODIK	9
3	ERGEBNISSE	10
3.1	Entwicklung der Lebermetastasenchirurgie am Klinikum Neuperlach	10
3.2	Patienten	11
3.2.1	<i>Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten</i>	11
3.2.2	<i>Primärtumor</i>	11
3.2.3	<i>Lokalisation, Anzahl und Größe der LM</i>	14
3.2.4	<i>Zeitpunkt des Auftretens und der Operation der LM</i>	15
3.2.5	<i>Therapie vor der LM-Operation</i>	16
3.3	Lebermetastasen-Operation	18
3.3.1	<i>Art der LM-Operation</i>	18
3.3.2	<i>Intraoperative Komplikationen</i>	21
3.3.3	<i>Postoperative Klassifikation der LM-Operation</i>	22
3.3.3.1	<i>Histologischer Resektionsrand der LM</i>	22
3.3.3.2	<i>Abschließende Residualtumorklassifikation der LM-Operation</i>	23
3.4	Frühergebnisse	24
3.4.1	<i>Postoperative Komplikationen</i>	24
3.4.2	<i>Postoperative Letalität, Todesursachen</i>	26
3.4.3	<i>Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf</i>	28
3.5	Spätergebnisse	31
3.5.1	<i>Therapie im Anschluss an die LM-Operation</i>	31
3.5.2	<i>Langzeitverlauf gesamt</i>	32
3.5.3	<i>Rezidive, Neumanifestation, Fernmetastasen</i>	37
3.5.3.1	<i>Erneute Lebermetastasierung</i>	38
3.5.3.2	<i>Erneute Lebermetastasen-Operation</i>	40
3.5.3.3	<i>Extrahepatische Metastasen und lokoregionäre Primärtumor-Rezidive</i>	43
3.5.4	<i>Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf</i>	45
4	DISKUSSION	50
4.1	Frühergebnisse	53
4.1.1	<i>Morbidität und Mortalität der Leberresektion</i>	53
4.1.2	<i>Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf</i>	54
4.2	Spätergebnisse	56
4.2.1	<i>Langzeitverlauf</i>	56
4.2.2	<i>Überlebensraten und Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf</i>	57
5	ZUSAMMENFASSUNG	63

6	<i>ANHANG</i>	65
6.1	Tabellenverzeichnis	65
6.2	Abbildungsverzeichnis	66
6.3	Erhebungsbogen	67
6.4	Primärtumor-Klassifikation	68
6.5	Chemotherapie-Protokoll nach Machover	69
7	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	70
	<i>Danksagung</i>	80
	<i>Lebenslauf</i>	81

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines

1.1.1 *Kolorektales Karzinom*

Häufigkeit, Bedeutung

Das kolorektale Karzinom (KRK) zählt in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten malignen Tumoren und ist in Westeuropa für ca. 10% aller tumorbedingten Todesfälle verantwortlich [SCHAUER 2004]. Die Inzidenz des KRK wird in Deutschland auf etwa 60.000 pro Jahr geschätzt. Fast die Hälfte der Tumoren ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem lokal fortgeschrittenen (UICC III) oder metastasierten Stadium (UICC IV). Besonders für den Dickdarmkrebs und etwas abgeschwächer für das Rektumkarzinom ist nach dem saarländischen Krebsregister seit 1970 in Deutschland eine Zunahme der Darmkrebsfälle und der Neuerkrankungsrate festzustellen. Im Jahr 1999 lag die Neuerkrankungsrate am Kolonkarzinom bei 42 für die männliche und bei ca. 30/100.000 Einwohner für die weibliche Bevölkerung.

Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts musste Ende der 1990er Jahre in Deutschland von etwa 27.000 Darmkrebsneuerkrankungsfällen bei Männern (davon 15.000 Kolonkarzinome) und aufgrund einer durchschnittlich älteren weiblichen Bevölkerung von fast 30.000 Neuerkrankungsfällen bei den Frauen (davon 19.000 Kolonkarzinome) ausgegangen werden. Damit war der Darmkrebs (Kolon- und Rektumkarzinom zusammen) mit 16,7% nach dem Brustkrebs die zweithäufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen und nahm bei den Männern mit einem Anteil von knapp über 16% nach dem Prostatakarzinom und dem Lungenkrebs Rang 3 bei den Krebsneuerkrankungsfällen ein. Im Jahre 2000 ist das KRK in Deutschland sowohl in absoluten Zahlen als auch anteilmäßig zur zweithäufigsten Krebstodesursache sowohl bei Männern als auch bei Frauen geworden. Diese Zahlen wurden bei den Männern nur noch vom Lungenkrebs und bei den Frauen vom Brustkrebs übertroffen.

Der Verlust an Lebenserwartung bei Darmkrebs beträgt im Mittel bei Männern wie bei Frauen 6 Jahre. Die schlechtesten 5-Jahres-Überlebensraten weisen über 70-jährige Patienten auf. Insgesamt hat sich im Verlauf der Zeit die Lebenserwartung Darmkrebserkrankter deutlich verbessert. Der durch das Robert Koch-Institut modellhaft geschätzte Anteil geheilter Patienten stieg für den Darmkrebs bei Vergleich von Patienten mit einer Diagnosestellung in den 1970er Jahren mit Patienten, deren Erkrankung Mitte der 1980er Jahre erstmalig diagnostiziert wurde, auf über 50% bei Männern und bei Frauen an. Auf das etwa gleiche Niveau verbesserten sich die 10-Jahres-Überlebenszeiten.

Die Lebenserwartung wird entscheidend von lokalen Tumorrezidiven und dem Auftreten von Fernmetastasen bestimmt. Bei bis zu zwei Drittel der Patienten werden nach einer R0-Resektion eines Kolonkarzinoms lokale, regionale oder weiter entfernte Metastasen auftreten. Davon werden 85% innerhalb der ersten 2½ Jahre nach der Operation diagnostiziert, weitere 15% in den folgenden 2½ Jahren.

1.1.2 *Lebermetastasen, Leberchirurgie*

Metastasenchirurgie, Stellenwert

Die Leber stellt den Hauptmanifestationsort hämatogener Metastasen eines Kolonkarzinoms dar, welche sich bei etwa der Hälfte der Patienten im Verlauf entwickeln und die größte Gruppe sekundärer Malignome der Leber bilden. Aufgrund der portalvenösen Drainage aus

dem Kolorektum wird die Leber als primärer Metastasierungsort signifikant bevorzugt, eine systemische Filiarisierung kann zunächst ausbleiben.

Bei 15-25% der Patienten werden Lebermetastasen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Kolonkarzinoms entdeckt, bei weiteren 20% der Patienten werden die Lebermetastasen mehr als 6 Monate nach Resektion des Kolonkarzinoms diagnostiziert. Bis zu 40% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen hat neben Lebermetastasen keine weiteren nachweisbaren Tumormanifestationen. Ein Leberversagen infolge der hepatischen Metastasierung ist dabei bei einem Großteil der Patienten die Todesursache.

Während im Spontanverlauf unbehandelt die Überlebenszeit von Patienten mit Lebermetastasen 5 – 58 Monate bei einem Median von weniger als 10 Monaten beträgt [KONOPKE 2003], bieten chirurgische Resektionen bisher als einziges therapeutisches Verfahren die Möglichkeit einer kurativen Behandlung. Allerdings erscheint die Resektion nach kurativer Behandlung des Primärtumors nur für etwa 20% dieser Patienten möglich [JONAS 2002].

Als wichtigste Voraussetzung für dauerhafte Therapieerfolge haben zahlreiche Analysen übereinstimmend eine R0-Resektion, also die komplette Entfernung des makroskopisch erkennbaren Tumors mit histologisch freien Resektionsrändern bestätigt. So wurde eine mehr als 5-jährige Überlebensdauer nach histologisch nicht radikaler Resektion nur in Einzelfällen beobachtet; die Überlebenskurve der entsprechenden Patienten deckt sich mit dem Verlauf bei Patienten mit resektablen, jedoch in situ belassenen Metastasen. In deutlichem Gegensatz dazu liegt die 5-Jahresüberlebensrate nach R0-Resektion - auch bei knappen Sicherheitsabständen - meist zwischen 30 und 45% und die 10-Jahresüberlebensrate um 25% [SCHEELE 2003, SEUFFERLEIN 2003]. Selektionseffekte hinsichtlich Ausmaß des Leberbefalls und des Primärtumors sowie unterschiedliche, z.T. mehrere Jahrzehnte zurückreichende Beobachtungszeiträume können für die relative Breite der angegebenen Überlebensraten ursächlich sein [JONAS 2002]. Resezierte Lebermetastasen rezidivieren bei etwa 60% der Patienten. Die Überprüfung der Möglichkeit einer erneuten Leberresektion bei Rezidiven sollte erfolgen, da Morbidität und Mortalität denen der ersten Resektion entsprechen.

R0	kein Residualtumor nach makroskopischer und histologischer Beurteilung, Resektionsrand sicher frei
R1	histologisch gesicherter Tumorrest am Resektionsrand oder an sonstiger Lokalisation (z.B. Peritoneum)
R2	makroskopisch Residualtumor einschl. Peritoneum
RX	Residualtumor kann nicht sicher beurteilt werden

Tabelle 1: Residualtumor-Klassifikation der Lebermetastasen-Operation

Heutzutage können auch ausgedehnte Leberresektionen mit einem Parenchymverlust von bis zu 80% mit einer perioperativen Mortalität von unter 5% durchgeführt werden, wie mehrere Studien aus High-Volume-Zentren für hepatobiliäre Chirurgie zeigen konnten. Die Häufigkeit extrahepatischer Komplikationen unterscheidet sich nicht von anderen großen Abdominaleingriffen [SCHAUER 2004]. Fortschritte in der Leberchirurgie, wie nachfolgend in Form eines kurzen geschichtlichen Rückblicks dargestellt, und ein verbessertes perioperatives Management in Zusammenarbeit mit der Anästhesie haben trotz Erweiterung der Indikationen und des Resektionsausmasses zu diesen günstigen Ergebnissen beigetragen.

Historischer Rückblick

Die Leberchirurgie im eigentlichen Sinne begann erst im 17./18. Jahrhundert mit Berichten von MacPerson in England 1688 und Bertal in Italien 1716 über erfolgreiche Entfernungen von prolabierten Leberteilen nach abdominalen Verletzungen. In Deutschland sei 1871/72 von Paul von Bruns ein prolabierter Leberteil bei einem Soldaten in den letzten Kriegstagen

entfernt worden. Die Sterblichkeit nach Leberverletzungen in den letzten beiden Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts lag relativ hoch, Edler gab 1887 in Deutschland eine Sterblichkeitsrate von 56% an. Gesicherte Berichte über planmäßig durchgeführte Leberresektionen finden sich ab dem 8. Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts.

Die erste erfolgreiche intraabdominale Leberteileresektion in Deutschland wurde 1886 von Karl Johann August Langenbuch durchgeführt, es handelte es sich um die Entfernung eines sog. Schnürlappens der linken Leber, ein immerhin 370 g schweres Leberteileresektat. Im selben Jahr entfernte Lius in Italien einen gestielten kindskopfgroßen Lebertumor bei einem 67jährigen Mann; jedoch mißlang die Versorgung des Gefäßstiels und der Patient verstarb 6 Stunden nach der Operation an einer Nachblutung. In den USA wurde die erste Leberresektion 1891 von William Williams Keen in Philadelphia durchgeführt, erfolgreich entfernt werden konnte ein gestieltes Cystadenom der Leber. Erst nach dem zweiten Weltkrieg häuften sich in der Literatur Angaben über durchgeführte anatomische Leberlappenresektionen mit einem großen Sprung in der Leberchirurgie in den 50er und 60er Jahren.

Im Jahre 1957 beschrieb Claude Couinaud die heute bekannte Segmentaufteilung der Leber. Die exakte Kenntnis der Anatomie, die Entwicklung von Blutspende und verbesserten Operationstechniken wie „finger-fracture technique“ und Ultraschalldissektion, Kenntnisse zur Leberischämie, der Einsatz protektiver Maßnahmen sowie ein optimiertes Regime bei Narkose und Intensivtherapie trugen zur Senkung der Sterblichkeitsrate von etwa 15% in den 60er Jahren auf 2-3% in den 90er Jahren bei.

Die erste, 1963 von Starzl in Denver/USA durchgeführte Lebertransplantation erhöhte die Aufmerksamkeit für die Leberchirurgie. In den 60er Jahren beschäftigte sich in Deutschland lediglich die Bonner Chirurgische Universitätsklinik intensiv mit der Leberchirurgie und Lebertransplantation; Gütgemann nahm 1969 die erste Lebertransplantation in Deutschland vor, weitere folgten 1972 in der Chirurgischen Klinik der Hochschule Hannover durch Pichlmayr und 1977 an der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden. Bis Anfang der 80er Jahre blieb die Lebertransplantation auf diese drei Zentren beschränkt. Ein rasanter Aufschwung der Leberchirurgie begann in den 80er Jahren, 1992 waren schon 14 Kliniken als Transplantationszentren ausgewiesen [WOLFF 1999, KASPERK 1998].

1.1.3 Leberanatomie

Voraussetzung für die Leberteileresektion ist die Kenntnis und Beachtung der Gefäßstrukturen und der segmentorientierten Anatomie. Die im europäischen Bereich verwendete, funktionell chirurgische Terminologie für die Lebersegmente geht auf Couinaud und Bismuth aus dem Jahr 1957 zurück. Danach ist die Leber in 8 Segmente einteilbar, jedes Segment wird von Ästen der „Porta hepatica“ (portale Trias mit V. portae, A. hepatica, Gallengang) versorgt, welche extra- und intrahepatisch stets nebeneinander verlaufen. Die Pfortader zweigt sich im Leberhilus auf und teilt die Leber in zwei funktionell unabhängige Hälften, die Mitte ist das Gallenblasenbett. Jede Leberhälfte umfaßt zwei Sektoren, die posterioren und anterioren der rechten sowie den medialen und lateralen Sektor der linken Seite. Zusätzlich wird von jeder Leberhälfte ein präkavales Gebiet versorgt, von der rechten Seite der Processus caudatus, von der linken Seite der Lobus caudatus. Eine Unterscheidung der Segmente IVa und IVb und die Unterscheidung der Segmente I-links und I-rechts ist als Modifikation der Couinaud'schen Segmenteinteilung zu verstehen. Das Lig. falciforme und das Lig. teres grenzen das Segment IV von den Segmenten II und III ab.

Segmente	Klassifikation nach Couinaud
II, III	linker lateraler Lappen
IV	linker paramedianer Sektor
II, III, IVa+b	linker Leberlappen
V, VIII	rechter paramedianer Sektor
VI, VII	rechter lateraler Sektor
V, VI, VII, VIII	rechter Leberlappen
Ia+b	Lobus caudatus

Tabelle 2: Klassifikation und Zuordnung der Lebersegmente

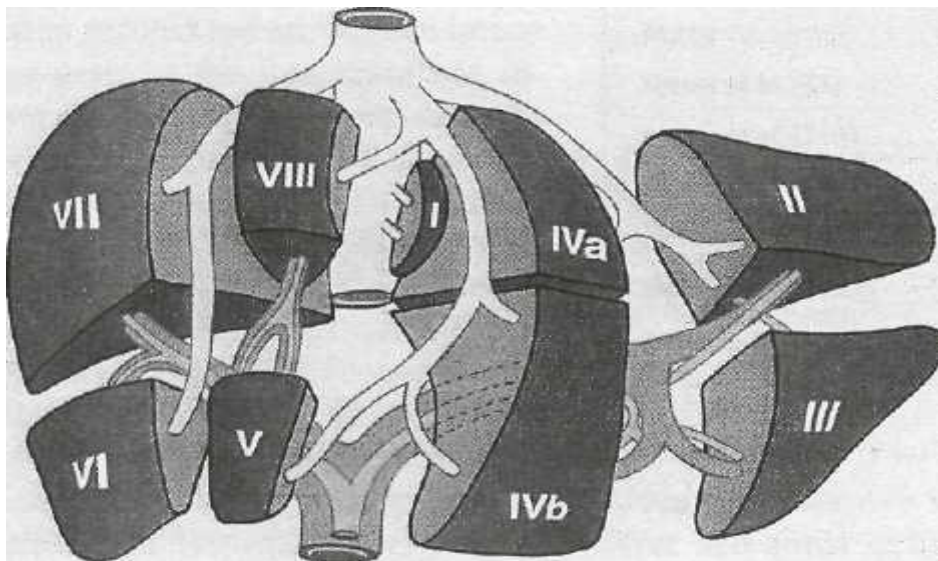


Abb. 1: Lebersegmenteinteilung nach Couinaud

Die große Vielfalt anatomischer Variationen einschließlich der arteriellen und portalvenösen Blutversorgung, insbesondere im portalen Leberhilus, sowie zusätzlicher Venen des posterioren Sektors sind für die Planung bestehender Resektionsverfahren von Bedeutung.

1.2 Operationsmethoden und postoperatives Management

Im Folgenden werden die in unserer Klinik an der Leber angewandten Operationsmethoden beschrieben.

Zugang – Mobilisation Leber - Ultraschall

Als Zugang wurde meist ein rechtsbetonter Oberbauch-Querschnitt gewählt. Nach Eröffnung des Abdomens schloss sich die Exploration an, insbesondere wurde auf Lymphknoten- und extrahepatische Organmetastasen sowie auf den Ausschluss eines lokoregionären Tumorrezidivs geachtet. Es erfolgte die vollständige Mobilisierung der Leber mit Durchtrennung der Ligg. triangularia sinistrum at dextrum, des Lig. teres hepatis und des Lig. falciforme sowie (bei grossen bzw. rechtsseitigen Resektionen) nach Anheben der Leber nach ventral der kleinen, direkt in die Cava einmündenden akzessorischen Lebervenen.

Zur Einschätzung der Resektabilität der Lebermetastasen sowie zur Entdeckung okkultter Metastasen wurde eine intraoperative Sonographie durchgeführt.

Vaskuläre Kontrolle

Um Blutungen aus der Resektionsfläche zu kontrollieren, erfolgten die präliminäre Ligatur der portalen und arteriellen Hauptstämme im Hilus bei der links- oder rechtsseitigen Hemihepatektomie, evtl. auch noch präliminäres Absetzen der rechten Lebervene bei der rechtsseitigen Hemihepatektomie.

Mit der präliminären Ligatur der Hilusgefäße durch die eintretende Ischämie der abhängigen Leber wird eine exakte Demarkierung und die Festlegung der Resektionslinie auf der Leberoberfläche erreicht, so dass das Leberparenchym relativ blutungsarm durchtrennt werden kann.

In der Phase der Parenchymdurchtrennung wurden bei Bedarf die Hilusgefäße im Lig. hepatoduodenale abgeklemmt (Pringle-Manöver), mit kurzen Phasen der Reperfusion zur Erhöhung der Ischämietoleranz.

Bei den komplexen Lebereingriffen, die über eine Hemihepatektomie hinausgingen, fand eine prophylaktische Anzügelung der supra- und infrahepatischen V. cava mit Tourniquets für den Fall einer unvorhersehbaren Blutung aus der V. cava oder den Lebervenen statt.

Parenchymdurchtrennung – Versorgung der Resektionsfläche

Angestrebt wurde ein Sicherheitsabstand zum Tumor von mindestens 1 cm. Die Durchtrennung des Leberparenchyms erfolgte mit dem Ultraschall-Dissektor CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator). Die Funktion beruht auf der Kombination von selektiver Gewebezetrümmerung mittels hochfrequenter mechanischer Schwingungen, Irrigation des entstehenden Detritus und permanenter Absaugung. Im Vergleich zur konventionellen Finger-Fracture-Technik oder der Crash-Methode mittels feiner Instrumente ermöglichen diese Hochfrequenz-Dissektoren eine besonders exakt und saubere, an der anatomischen Leberarchitektur orientierte Präparation.

Verschlossen wurden die kleinen Gefäße mit Clips, die großen durch Umstechungen. Kleine Parenchymblutungen wurden mit Infrarot koaguliert. Fibrinkleber wurde zur Versiegelung der Resektionsfläche eingesetzt.

Art und Klassifikation der Leberresektion

Atypische Resektion

Kleine, nichtanatomische Resektionen wie lokale Keilexzision oder Subsegmentresektion kamen bei peripher gelegenen Tumoren kleineren Ausmaßes zur Anwendung.

Segmentorientierte Resektion

Die Ebene der Parenchymdurchtrennung war prinzipiell an der anatomischen Gliederung der Leber orientiert. Dazu gehörten die Mono- und Bisegmentektomien sowie die Mehrfach-Segmentektomien als simultan an verschiedenen Bereichen durchgeführte Resektionen.

Rechts- bzw. linksseitige Hemihepatektomien

Die *rechtsseitige Hemihepatektomie* erfasste die Segmente V-VIII, die *linksseitige Hemihepatektomie* die Segmente II-IV, evtl. zusätzlich das Segment I.

Zur Prüfung der Resektabilität wurde zunächst die Leber vollständig mobilisiert, danach der Leberhilus präpariert mit Cholezystektomie, Lymphadenektomie und Absetzen der nach rechts oder links ziehenden Gefäße. Der jeweils unilaterale Arterienast wurde möglichst hilusnah, der entsprechende Pfortaderast im Bereich der Gabel durchtrennt, meist erst am Ende der Parenchymdurchtrennung auch der entsprechende Gallengang. Es folgte die Darstellung und Absetzung der rechten Lebervene. Für die linksseitige Hemihepatektomie erfolgte ein entsprechendes Vorgehen mit Eröffnen des kleinen Netzes und gegebenenfalls Absetzen einer akzessorischen oder dystopen linken Leberarterie. Wenn das Segment I mitreseziert werden sollte, war dessen komplette Mobilisation von der Vena cava ebenfalls erforderlich. Als nächstes wurde die linke Lebervene vorsichtig umfahren und abgesetzt. Wenn der Gallengang nicht präliminär durchtrennt wurde, wurde er bei der Resektion offen abgesetzt oder bei unklarer Anatomie zunächst sondiert.

Erweiterte Resektion

Die *erweiterte Rechtsresektion* umfaßte zusätzlich zu den Segmenten V-VIII die Segmente IVa und b und gegebenenfalls Segment I, die *erweiterte Linksresektion* neben den Segmenten I-IV die Segmente V und VIII, so dass nur die Segmente VI und VII zurückblieben.

Kryochirurgie

Die Kryotherapie als hypothermes Ablationsverfahren wurde erstmals 1963 von Cooper eingesetzt und nutzt die komplexen physikalischen Abläufe bei rascher Abkühlung von biologischen Geweben. Durch Kristallisation von intra- und extrazellulärem Wasser resultieren direkte und indirekte Zellschädigung, eine mechanische Zerstörung des Interstitiums und eine Ruptur kleinerer Gefäße. Durch Applikation von flüssigem Stickstoff wird eine Temperatur von -196°C erzeugt. Die Folge ist zunächst die Bildung von Eis im extrazellulären Raum. Nach Verlust der Zellmembranfunktion entsteht in der Folgezeit durch Erreichen der so genannten Nukleationstemperatur auch intrazellulär Eis aus ungebundenem Wasser. Diese Eisbildung ist das letale Ereignis für die Zellen. Da die Nukleationstemperatur bei verschiedenen Zellarten unterschiedlich ist, wird für die Tumorzerstörung eine Temperatur von wenigstens -50°C gefordert. Für eine effektive Devitalisierung werden zumeist eine zweimalige rasche Abkühlphase für jeweils 15 Minuten und eine langsamere Auftauphase durchgeführt. Die Gefahr der Schädigung von großen Gefäßen ist wegen des Blutflusses gering, größere Gallenwege können jedoch verletzt werden. Spezielle, mit flüssigem Stickstoff betriebene Sonden werden bei der Kryochirurgie verwendet. Nach Eröffnung des Bauchraumes, Freilegung der Leber werden die zu behandelnden Metastasen unter Ultraschallkontrolle gezielt punktiert und die Kryosonden in das Zentrum der Metastasen vorgeschoben. Der entstehende Eisball tötet die Tumorzellen ab. Der Gefriervorgang wird solange fortgesetzt, bis die Metastase mit einem Saum von 1-2 cm gesunden Lebergewebes allseitig eingefroren ist. Nach dem Auftauen des Eisballes wird die

Kryosonde entfernt. Bei der Kryodestruktion wird das destruierte Gewebe in situ belassen, die abgestorbenen Zellen werden nach und nach vom Körper abgebaut und das Gewebe wird durch eine Narbe ersetzt.

Die Indikation zur Kryochirurgie mit kurativem Ansatz wurde in diesem Kollektiv ab 1998 insbesondere mit folgenden Indikationen gestellt:

- als Ergänzung zur Resektion bei eingeschränkter oder fehlender Resektabilität im Rahmen ungünstiger Lage und Verteilung der Lebermetastasen, insbesondere bei multiplen bilobaren Metastasen
- als alleinige Kryodestruktion bei hohem allgemeinem Risiko und/oder zweifelhafter Gesamtprognose

Postoperatives Management

Postoperativ wurden unsere Patienten zunächst auf der Intensivstation der Anaesthesiologischen Abteilung oder der eigenen Intermediate Care Station überwacht.

Nach Leberresektionen treten eine Reihe von typischen Stoffwechselveränderungen auf, denen durch entsprechende therapeutische Maßnahmen Rechnung getragen werden muss.

Eine unmittelbar postoperativ entstehende Neigung zur Hypoglykämie kann durch konstante Infusion mit Glukose über die ersten 48 Stunden abgefangen werden.

Es findet sich ein Abfall der Gerinnungsfaktoren in der unmittelbaren postoperativen Periode, ohne dass jedoch in der Regel Gerinnungsstörungen manifest werden, sowie ein Abfall von Prothrombin, Faktor V und VII im Blut.

Nach größeren Resektionen ist bei ansonsten gesunden Lebern eine geringgradige synthetische Leberinsuffizienz die Regel und nicht als bedrohlich anzusehen, da sie sich ab dem 4. Tag täglich deutlich erholt. In den ersten Tagen nach einer Leberresektion kann noch keine Aussage über das Ausmaß der zu erwartenden Leberinsuffizienz gemacht werden, da die Halbwertszeit der meisten in der Leber synthetisierten Proteine relativ lang ist. Der Nadir der meisten Plasmaproteine nach Leberresektion ist um den 4. postoperativen Tag zu erwarten. Dies schlägt sich u.a. in der Verschlechterung des Quickwertes und der Aktivität der Cholinesterase nieder. Die Plasmaosmolarität und der Albuminwert nehmen ab und es kann sich ein Aszites ausbilden, der durch Substitution von Frischplasma und/oder Humanalbumin mit Diuretika ausgeschwemmt werden kann. Passager tritt fast immer auf der resezierten Seite ein Pleuraerguß auf, der sich meist konservativ mit Diuretika ausschwemmen läßt.

Regelmäßig findet nach größeren Resektionen ein Anstieg der Transaminasen und des Serumbilirubins statt, was sich jedoch im Regelfall nach einigen Tagen normalisiert und keine speziellen therapeutischen Maßnahmen erfordert.

Die am meisten gefürchtete Komplikation nach einer kurativen Resektion ist die ausgeprägte postoperative Leberinsuffizienz. Diese kann bedrohliche Ausmaße annehmen und zum Tode führen. Ein intrahepatischer Ikterus mit hohen und ansteigenden Cholestaseparametern ist häufig ein schlechtes prognostisches Zeichen. Die Hepatotoxizität, die durch einen ausgeprägten Ikterus erzeugt wird, ist eine schlechte Voraussetzung für die funktionelle und parenchymatöse Leberregeneration. Weitere Komplikationen, die nach Leberresektionen auftreten sind die Blutungskomplikationen, vor allem bei Patienten mit Zirrhose. Bereits intraoperativ können dadurch Probleme auftreten, die mit adäquater Technik aber in der Regel leicht beherrschbar sein sollten. Eine erhöhte Blutungsneigung kann insbesondere auf eine massive Übertragung von Konservenblut intra- und postoperativ zurückgeführt werden. Die Gabe von Vitamin K soll die Synthese der Gerinnungsfaktoren unterstützen.

1.3 Fragestellung

Ziel der Untersuchung war es, an Hand einer retrospektiven Analyse des Krankengutes der 1. Chirurgischen Abteilung des Klinikums München-Neuperlach klinische Früh- und Spätergebnisse der chirurgischen Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen zu dokumentieren.

Evaluiert werden sollten speziell die perioperative Morbidität und Letalität sowie Tumorrezidivquoten und Überlebensraten, jeweils mit potentiellen Prognosefaktoren.

Die Ergebnisse sollten - auch im Sinne der eigenen Qualitätssicherung eines Kommunalen Krankenhauses mit Schwerpunkt kolorektale Chirurgie – verglichen werden mit den Ergebnissen aus den internationalen Zentren in der Literatur.

2 KRANKENGUT UND METHODIK

Die retrospektive Untersuchung umfasst 145 Patienten mit Resektionen von Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors, welche im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.1999 an der 1. Chirurgischen Abteilung des Klinikums München-Neuperlach operiert wurden. Es handelt sich ausschließlich um Resektionen in kurativer Absicht, ausgeschlossen waren also Probeexzisionen zur Histologiegewinnung oder primär palliative Eingriffe.

Nach Durchsicht der Operationsbücher mit Erfassung des entsprechenden Patientenkollektivs wurden zunächst die Krankenblätter des Klinikums Neuperlach mit Operationsberichten und ärztlichen Entlassungsberichten (1. Chirurgische und 4. Medizinische Abteilung) im Hinblick auf Früh- und Spätergebnisse ausgewertet und in den im Anhang befindlichen Erhebungsbogen eingetragen.

Die im Krankenblatt oder über das Institut für Pathologie am Klinikum Neuperlach erhältlichen histologischen Befunde der Primärtumor- und der Lebermetastasen-Operationen wurden ebenfalls ausgewertet und ergänzt.

Es wurden unter anderem folgende Parameter erfasst:

Name, Alter und Geschlecht der Patienten, Daten zum Primär-Tumor (Lokalisation, prä- und postoperative Therapie, Datum und Art der Operation, Klassifikation nach UICC, Besonderheiten im Verlauf) sowie Daten zur Lebermetastasierung wie Zeitpunkt des Auftretens, Datum und Art der Operation mit Zusatzeingriffen, Eigenschaften und Histologie der Lebermetastasen, postoperative Klassifikation, Komplikationen und Interventionen, prä- und postoperative Therapie, der weitere Verlauf bis zum letztmöglichen Zeitpunkt.

Bei der Bemühung um die Langzeitergebnisse erfolgte im Falle noch fehlender Daten mündliche und schriftliche Kontaktaufnahme mit den Patienten und Hausärzten bzw. sonstigen weiterbehandelnden Ärzten, dem Tumorregister am Tumorzentrum München sowie dem Einwohnermeldeamt München.

Die erhobenen Daten wurden unter dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel[®] gespeichert und zur statistischen Analyse in SPSS[®] (Superior Performance Software System, Version 11.5) importiert.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte nach der Methode von Kaplan und Meier [49], wobei die Überlebenszeit von der jeweiligen Leberoperation bis zum Tod oder der letzten Beobachtung des Patienten berechnet wurde. Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit von Teilkollektiven wurden mittels Log-Rang-Test ermittelt, wobei eine Signifikanz bei einem p -Wert $<0,05$ angenommen wurde. Für die univariaten Analysen wurden der Chi-Quadrat-Test mit Berechnung des Pearson-Chi-Quadrats bzw. der exakte Test nach Fisher herangezogen. Als Signifikanzniveau galt auch hier 0,05. Höhere Werte wurden als nicht signifikant (n.s.) gewertet.

Die statistische Auswertung fand mit Unterstützung von Herrn M. Schmidt am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern in München statt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Entwicklung der Lebermetastasenchirurgie am Klinikum Neuperlach

In der 1. Chirurgischen Abteilung des Klinikums München-Neuperlach stieg zwischen 1990 und 1999 die Anzahl der jährlichen Operationen an kolorektalen Lebermetastasen auf zuletzt 27 (siehe Abbildung 2).

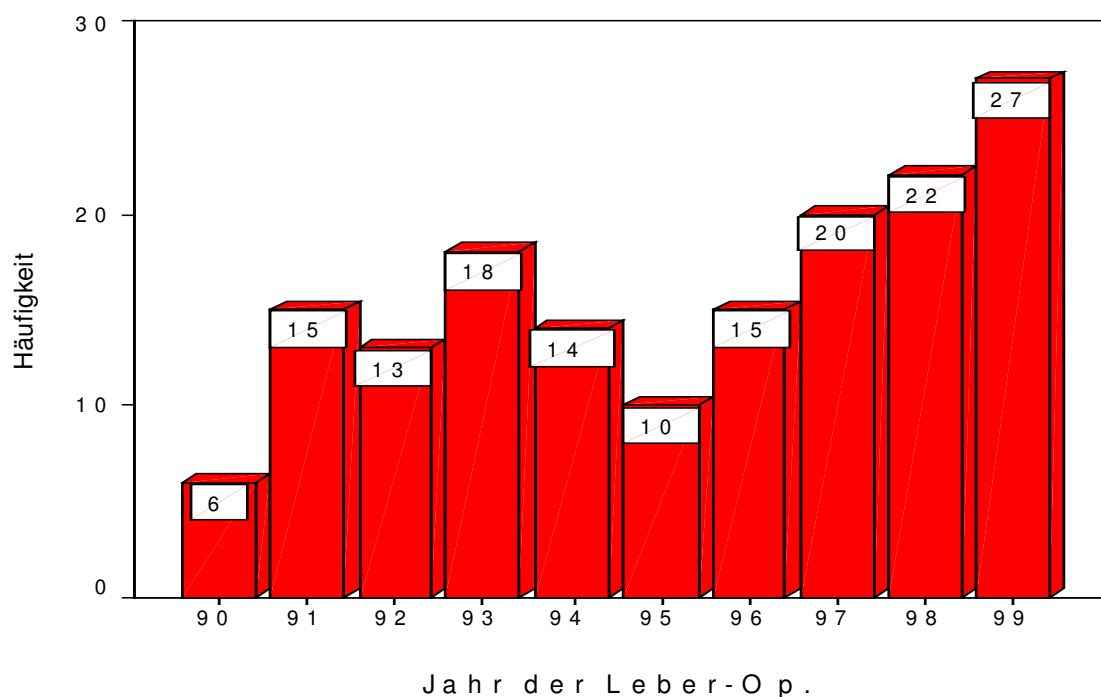


Abb. 2: Zahl und Entwicklung der LM-Operationen 1990-99

3.2 Patienten

3.2.1 Zahl, Alter und Geschlecht der Patienten

In der Zeit von 01.01.1990 – 31.12.1999 wurden 160 Leberresektionen bei 145 Patienten durchgeführt. 131 Patienten wurden einmal, 13 zweimal und einer dreimal im Untersuchungszeitraum operiert. Das Alter zum Zeitpunkt der Leberoperation lag zwischen 28 und 85 Jahren, in etwa drei Viertel der Fälle zwischen 50 und 69 Jahren, im Median bei 59,0 Jahren. In nur 3,7 % waren die Patienten jünger als 39 bzw. älter als 79 Jahre alt.

Die 160 Leberresektionen fanden bei 145 Patienten statt. 131 Patienten wurden einmal, 13 zweimal und einer dreimal im Untersuchungszeitraum operiert. Das Alter zum Zeitpunkt der Leberoperation lag zwischen 28 und 85 Jahren, in etwa drei Viertel der Fälle zwischen 50 und 69 Jahren, Mittelwert und Median mit 59,0 Jahren identisch. In nur 3,7 % waren die Patienten jünger als 39 bzw. älter als 79 Jahre alt.

	Häufigkeit	Prozent
Männer	91	56,9
Frauen	69	43,1
Gesamt	160	100,0

Tabelle 3: Geschlecht der Patienten bei LM-Operation

	Häufigkeit	Prozent
<50 Jahre	23	14,4
50-59 Jahre	60	37,5
60-69 Jahre	56	35,0
>70 Jahre	21	13,1
Gesamt	160	100,0

Tabelle 4: Alter der Patienten bei LM-Operation

3.2.2 Primärtumor

Die Häufigkeit der Rektum- und Kolon-Primärtumorlokalisation bei den 145 Patienten zeigte sich nahezu identisch. Eine praeoperative neoadjuvante Radiochemotherapie nach *Nigro* wurde ab 1993 bei 25,7% der Rektum-Karzinom-Patienten durchgeführt.

	Häufigkeit	Prozent
Rektum	74	51,0
Kolon	71	49,0
Gesamt	145	100,0

Tabelle 5: Primärtumor-Lokalisation bei 145 Patienten

	Häufigkeit	Prozent
Keine	126	86,9
Radio-Chemo-Therapie	19	13,1
Gesamt	145	100,0

Tabelle 6: Therapie vor der Primärtumor-Operation bei 145 Patienten

	Häufigkeit	Prozent
Anteriore Rektum-Resektion	24	16,6
Tiefe anteriore Rektum-Resektion	48	33,1
Abdomino-perineale Rektum-Exstirpation	10	6,9
Hemikolektomie links/Sigma-Resektion	33	22,8
Transversum-Resektion	4	2,8
Hemikolektomie rechts	14	9,7
Subtotale/totale Kolektomie	5	3,4
Erweiterte Kolon-Resektion	6	4,1
Hemikolektomie rechts und tiefe Anterior-Resektion	1	0,7
Gesamt	145	100,0

Tabelle 7: Art der Primärtumor-Operation bei 145 Patienten

Die Tumorklassifikation (siehe Anhang) der kolorektalen Karzinome erfolgte nach den TNM-Kriterien [Wittekind 1997], nach der Stadieneinteilung anhand der Richtlinien der UICC von 1997 und nach dem histopathologischen Grading (G) sowie der Residualtumorsituation. Bei einzelnen Patienten war ein Teil der Daten retrospektiv nicht zu eruieren.

Etwa drei Viertel der Fälle zeigten ein T3-Stadium, bei den regionären Lymphknoten fand sich in 64,8% ein N0- oder N1-Stadium. In über 70% wurde eine gute bis mäßige Tumordifferenzierung beschrieben. Bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten lag eine Fernmetastasierung (M1) vor, welche bis auf einen Patienten durch ausschließlichen Leberbefall bedingt war. Dieser Patient hatte eine isolierte pulmonale Filia, welche aber 3 Monate später als R0-Oberlappenresektion operiert wurde.

	Häufigkeit	Prozent
T1/T2	15	10,3
T3	108	74,5
T4	19	13,1
Keine Angabe	3	2,1
N0	56	38,6
N1	38	26,2
N2	22	15,2
N3	25	17,2
Keine Angabe	4	2,8
G1	4	2,8
G1-2/G2	102	70,3
G2-3/G3	22	15,2
Keine Angabe	17	11,7
M0	90	62,1
M1	55	37,9
Gesamt	145	100,0

Tabelle 8: TNM-Klassifikation des Primärtumors bei 145 Patienten

Knapp zwei Drittel der Patienten lagen in den UICC-Stadien I-III, etwa ein Drittel im Stadium IV.

	Häufigkeit	Prozent
I	7	4,8
II	31	21,4
III	49	33,8
IV	55	37,9
Keine Angabe	3	2,1
Gesamt	145	100,0

Tabelle 9: UICC-Stadium des Primärtumors bei 145 Patienten

In zwei Drittel der Fälle fand sich kein Anhalt für einen Residualtumor.

	Häufigkeit	Prozent
R0	96	66,2
R1	6	4,1
R2	34	23,4
RX	9	6,2
Gesamt	145	100,0

Tabelle 10: Residualtumor des Primärtumors bei 145 Patienten

Therapie nach der Primärtumor-Operation

Im Anschluß an die Primärtumor-Operation blieben 90 (62,1%) der Patienten ohne Therapie. Einer neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen Therapie wurden 55 (37,9%) Patienten unterzogen (siehe Tabelle 9).

Systemische Chemotherapien erfolgten in der Regel mit 5-Fluoro-Uracil (5FU) und Folinsäure (CF) nach dem *MACHOVER*-Schema oder als 2. Wahl bzw. im Verlauf nach dem *BEERBLOCK*-, *ARDALAN*- oder *POON*-Protokoll, in Verbindung mit Oxaliplatin als *FOLFOX-2*-Schema.

Zwanzig Patienten mit synchron aufgetretenen, aber verzögert operierten Lebermetastasen wurden einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen.

Bei siebzehn Patienten wurden systemische Chemotherapien in adjuvanter Absicht durchgeführt. Sechs Patienten mit Rektum-Karzinom UICC Stadium III erhielten postoperativ eine adjuvante Radiochemotherapie mit 5FU/CF. Zwischen 1995 und 1998 wurde in fünf Fällen mit Kolon-Karzinom Stadium II/III eine adjuvante Immuntherapie mit *Panorex*, einem monoklonalen Antikörper (Maus) gegen das 17-1A-Oberflächenprotein, durchgeführt.

Eine palliative systemische Chemotherapie nach der Primärtumor-Operation wurde bei sieben Patienten durchgeführt, welche zeitgleich an synchronen Lebermetastasen operiert worden waren.

	Häufigkeit	Prozent
Keine	90	62,1
Chemotherapie, neoadjuvant	20	13,8
Chemotherapie, adjuvant	17	11,7
Chemotherapie, palliativ	7	4,8
Radiochemotherapie, adjuvant	6	4,1
Immuntherapie, adjuvant	5	3,5
Gesamt	145	100,0

Tabelle 11: Therapie im Anschluß an die Primärtumor-Operation bei 145 Patienten

Bei sechs Patienten zeigte sich nach der Primärtumor-Operation, aber noch vor Diagnosestellung der Lebermetastasierung eine extrahepatische Tumormanifestation:

Bei einer Patientin wurde wegen einer neu aufgetretenen Ovarialmetastase eine abdominelle Hysterektomie mit Adnexektomie bds. durchgeführt.

Zwei Patienten entwickelten im Verlauf pulmonale Filiae und wurden einer R0-Lungenteilresektion, in einem Fall mit vorausgehender adjuvanter Chemotherapie nach dem *Machover*-Schema, zugeführt.

Ein an einem Rektum-Karzinom operierter Patient musste im Verlauf wegen zweimaliger Anastomosenrezidive, nach zwischenzeitlicher Radiatio des Beckens, erneut operiert werden.

Eine Patientin erlitt 20 Monate nach Anteriorresektion eines Rektum-Karzinoms ein Anastomosen-Rezidiv und wurde R0-nachreseziert.

Bei einem Patienten mit operiertem Rektum-Karzinom erfolgte drei Monate später eine rechtsseitige Hemikolektomie bei neu diagnostiziertem Zölkum-Karzinom mit anschließender umfangreicher Chemotherapie. Im Verlauf kam es zu einer Operation eines lokoregionäres Rektum-Karzinomrezidivs mit linksseitiger Nephrektomie sowie später zu einer Harnblasenteilresektion bei Lokalrezidiv.

3.2.3 Lokalisation, Anzahl und Größe der LM

Hinsichtlich der LM-Lokalisation war die rechte Leberhälfte (V/VI/VII/VIII) am häufigsten betroffen, nur die linke Leberhälfte (II/III/IV) in knapp einem Viertel der Fälle.

	Häufigkeit	Prozent
Linke Leberhälfte	39	24,4
Rechte Leberhälfte	92	57,5
Beide Leberhälften	27	16,9
Lobus caudatus bzw. Lobus caudatus und linker Leberlappen	2	1,3
Gesamt	160	100,0

Tabelle 12: Lokalisation der Lebermetastasen

In über der Hälfte der Fälle lag eine solitäre Lebermetastase vor, in einem Zehntel fanden sich vier oder mehr Lebermetastasen.

	Häufigkeit	Prozent
1	93	58,1
2-3	51	31,9
>3	16	10,0
Gesamt	160	100,0

Tabelle 13: Anzahl der Lebermetastasen

Nahezu drei Viertel der operierten Lebermetastasen waren kleiner als 5 cm groß, achtmal mindestens 10 cm.

	Häufigkeit	Prozent
<=5 cm	117	73,1
5,1-9,9 cm	30	18,8
>=10 cm	8	5,0
Keine Angabe	5	3,1
Gesamt	160	100,0

Tabelle 14: Größe der Lebermetastasen

3.2.4 Zeitpunkt des Auftretens und der Operation der LM

Etwa ein Drittel der Lebermetastasen wurden synchron mit dem Primärtumor diagnostiziert. Über die Hälfte traten metachron, d.h. nach der Operation des Primär-Tumors auf. Bei 20 Eingriffen (12,5%) handelte es sich um ein Rezidiv nach Leberresektion.

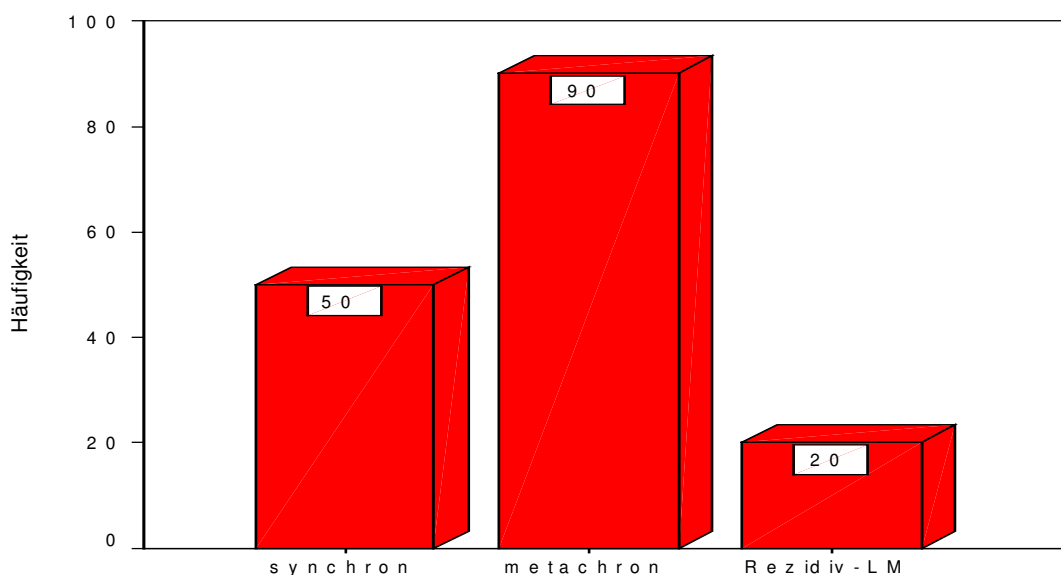


Abb. 3: Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die zeitlichen Abstände zwischen der Primärtumor- und Lebermetastasen-Operation unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens der Lebermetastasen.

Von den 50 Fällen mit synchroner Lebermetastasierung wurden 44 (88%) innerhalb eines Jahres operiert, davon 17 Patienten simultan zum Primärtumor.

		Abstand zwischen Primär-Tumor-Operation und LM-Operation				Gesamt
		0 Monate	>0 - 12,0 Monate	12,1 - 24,0 Monate	>24,0 Monate	
synchron	n	17	27	4	2	50
	%	34,0	54,0	8,0	4,0	100,0
metachron	n	0	31	29	30	90
	%	,0	34,4	32,2	33,3	100,0
rezidiert	n	0	4	1	15	20
	%	,0	20,0	5,0	75,0	100,0
Gesamt	n	17	62	34	47	160
	%	10,6	38,8	21,3	29,4	100,0

Tabelle 15: Zeitpunkt der Operation der Lebermetastasen

Die Leberresektionen wurden im Mittel 18,5 +/- 1,5 Monate nach der Operation des Primärtumors ausgeführt.

Der maximale Abstand betrug über 7 Jahre (85,3 Monate) bei einem Patienten mit zweiter Rezidiv-Lebermetastasen-Resektion 1992, nachdem zunächst 1985 wegen eines synchron hepatisch metastasierenden Karzinoms der rechten Flexur eine Hemikolektomie rechts mit Leberteilresektion sowie im Verlauf 1991 bei Lebermetastasenrezidiv eine erneute Leberteilresektion mit rechtsseitiger Nephrektomie erfolgt waren.

3.2.5 Therapie vor der LM-Operation

Vor der chirurgischen Behandlung der Lebermetastasen wurde in nahezu drei Viertel der Fälle keine spezielle Therapie durchgeführt.

Bei 43 (26,9%) der 160 Lebereingriffe war präoperativ eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden:

In 39 Fällen erfolgte diese als alleinige systemische Chemotherapie, überwiegend mit 5FU/CF nach dem *Machover*-Schema, und verteilten sich auf 14 metachron und 5 rezidiert aufgetretene als auch die 20 synchron diagnostizierten, aber verzögert operierten Lebermetastasen.

Drei Patienten wurden präoperativ nach *Nigro* radiochemotherapiert, davon zwei Patienten bei Rektumkarzinom mit synchroner Lebermetastasierung und eine Patientin mit praesakralem Rezidiv eines Rektumkarzinoms und Rezidiv-Lebermetastasen.

Ein Patient wurde 56jährig im Juli 1998 an einem synchron hepatisch metastasierten Rektumkarzinom operiert, erhielt bis April 1999 mehrfach 5FU/CF sowie von Juli bis August 1999 zweimalig eine transportale Embolisation, zuletzt mit proximalem Verschluss des rechten Pfortader-Hauptstammes. Anschließend erfolgte im November 1999 eine erweiterte Hemihepatektomie rechts bei acht, teils monströsen Filiae in beiden Leberlappen unter Aussparung der Segmente II und III.

	Häufigkeit	Prozent
Keine	117	73,1
Chemotherapie	39	24,4
Radiochemotherapie	3	1,9
Chemotherapie und Embolisation	1	0,6
Gesamt	160	100,0

Tabelle 16: Therapie vor der LM-Operation

3.3 Lebermetastasen-Operation

3.3.1 Art der LM-Operation

Bei insgesamt 76 (47,5%) Fällen wurden segmentorientierte Resektionen, davon 6 Eingriffe in Kombination mit einer Kryochirurgie, durchgeführt. Eine Standardresektion als rechts- oder linksseitige Hemihepatektomie erfolgte bei 33 (10,6%), eine erweiterte Standardresektion bei 12 (7,5%) sowie eine atypische Resektion bei 34 (21,3%) Eingriffen.

	Häufigkeit	Prozent
Atypische Resektion	34	21,3
Segment-/segmentorientierte Resektion	50	31,3
Bisegmentektomie/Mehrfach-Segment-Resektion	20	12,5
Hemihepatektomie rechts	24	15,0
Hemihepatektomie links	9	5,6
erweiterte Hemihepatektomie rechts oder links	12	7,5
Resektion und Kryochirurgie	6	3,8
Kryochirurgie alleine	5	3,1
Gesamt	160	100,0

Tabelle 17: Art der Leber-Operation

Die Anzahl größerer Eingriffe (Mehrfach-Segment-Resektionen, Hemihepatektomien, erweiterte Hemihepatektomien) war zwischen 1995-99 über 2,5fach höher als 1990-94 bei gleich bleibender Häufigkeit der kleinen Eingriffe.

Die insgesamt 11 (6,9%) kryochirurgischen Eingriffe wurden in den Jahren 1998-99 durchgeführt, davon 5 als alleinige Kryochirurgie und 6 in Kombination mit Resektionen. Die Tabelle 18 führt die Operationsart und die Indikation bei diesen Patienten auf.

Pat-Nr.	Befunde und Operation	Indikation für Kryochirurgie
9/98	Kryochirurgie einer großen, zentral gelegenen Solitärmetastase im rechten Leberlappen	Zweifelhafte Gesamtprognose und relativ großer Parenchymverlust bei Resektion
17/98	Kryochirurgie von 4 nicht-resektablen bilobaren LM; eine atypische Resektion	Lage und Verteilung der LM; Gefahr eines zu großen Parenchymverlustes durch Resektion
31/98	Kryochirurgie von fünf bilobaren LM	Lage und Verteilung der LM
4/99	Kryochirurgie mehrerer bilobarer LM; atypische Resektion eines kleinen Herdes	Lage und Verteilung der LM
16/99	Kryochirurgie einer 4 cm großen, zentral gelegenen Rezidiv-LM (Z.n. erweiterter HH links), atypische Resektion einer weiteren kleinen LM	Lage der LM, Gefahr eines zu großen Parenchymverlustes durch Resektion
19/99	Kryochirurgie eines nach zentral reichenden Herdes im Segment VII; atypische Resektion im Segment V und Segmentresektion II bei weiteren bilobaren LM	Lage und Verteilung der LM
21/99	Kryochirurgie von drei bilobaren Rezidiv-LM (Z.n. Bisegmentektomie) in den Segmenten IVa, VI und VIII	Lage und Verteilung der LM
32/99	Kryochirurgie von zwei, bis zu 3 cm großen LM in den Segmenten VI und VIII; atypische Resektion einer kleinen LM im Segment V	Lage und Verteilung der LM; prognostisch unsichere primäre Histologie, pT3, pN2 nach RCHT
33/99	Kryochirurgie von zwei, bis zu 2 cm großen LM im rechten Leberlappen; Bisegmentektomie im linken Lappen	Zwei der bilobaren LM nicht resektabel
34/99	Kryochirurgie von vier bilobaren, bis zu 4 cm großen LM	Lage und Verteilung der LM
35/99	Kryochirurgie von zwei, bis zu 2 cm großen, zentral gelegenen LM im rechten Leberlappen	Lage und Verteilung der LM

Tabelle 18: Kryochirurgische Eingriffe bei 11 Patienten

Bei 44 (27,5%) der 160 LM-Eingriffe wurden auf Grund eines peri- bzw. extrahepatischem Tumorbefalls insgesamt 44 Zusatzeingriffe in derselben Sitzung ergänzt (siehe Tabelle 19).

	Häufigkeit	Prozent
Op. simultan am Primärtumor	17	38,6
Op. sonstiger extrahepatischer Tumor	9	20,5
Teilresektion V. cava inferior	6	13,6
Teilresektion Zwerchfell	12	27,3
Gesamt	44	100,0

Tabelle 19: Zusatzeingriffe an extrahepatischem Tumorgewebe

Bei 17 Patienten wurde die Leberresektion zusammen mit der Primärtumor-Operation durchgeführt. Bei 12 LM-Operationen erfolgte wegen perihepatischer Tumordinfiltration die zusätzliche Teilresektion des rechtsseitigen Zwerchfelles, in einem Fall in Kombination mit einer Teilresektion der V. cava inferior. Insgesamt erfolgte bei 6 Patienten eine Cava-Teilresektion.

Die Zusatzeingriffe bei den 9 Patienten mit sonstigem extrahepatischen Tumorgewebe stellten sich wie folgt dar:

- eine R0-Teilresektion von Kolon/Pankreas/Nebenniere/Nierenkapsel links als auch Netz- und Magenresektion (großes locoregionäres Kolon-Karzinom-Rezidiv mit multivisceraler Beteiligung)
- eine Dünndarm-Teilresektion, vordere Pylorektomie mit Metastasenresektion, Zwerchfell-Teilresektion rechts und Lymphknoten-Entfernung (LM-Infiltration des Zwerchfells und der Hepaticusgabel, Tumorbefall von Duodenum/Dünndarm)
- eine Nephrektomie rechts (simultane Nierenfilia)
- die R0-Teilresektion von tumorbefallenem Retroperitoneum und Dünndarm
- Exzision eines paracavalen Tumorknotens (histologisch R1)
- vier in-toto-Exzisionen (Lymphknotenmetastase am Truncus coeliacus, Bauchwand-Filia, interaortocavale Lymphknotenmetastase, vier im Schnellschnitt maligne Peritonealknoten)

3.3.2 Intraoperative Komplikationen

Bei 11 (6,9%) von 160 Gesamteingriffen traten erwähnenswerte intraoperative Komplikationen auf. In 4 Fällen handelte es sich um kryochirurgische Eingriffe, bei denen es zu einem Einriss („Cracking“) im Gewebe mit anschließender Blutung kam.

Pat-Nr.	Art der LM-Operation	Intraoperative Komplikationen
4/91	Segmentorientierte Resektion Solitär-LM rechter Leberlappen und simultan Hemikolektomie links bei Deszendens-Karzinom	Milzeinriß bei Resektion des Primärtumors
11/91	Hemihepatektomie rechts wegen sehr großer Solitär-LM im rechten Lappen, Hypertrophie des Lobus caudatus und tief liegender Hepaticusgabel	Ausriss von zwei Tumorvenen aus der re. V. hepatica
12/92	Segmentorientierte Resektion einer Solitär-LM VIII	Verletzung des re. D. hepaticus
19/93	Atypische Resektion von drei, bis zu 1,5 cm großen LM in den Segmenten II, III, IV	Einrisse der re. V. hepatica mit Blutung
26/93	Hemihepatektomie re. wegen einer, mehr als faustgroßen Cava- und Zwerchfell-adhärenten Solitär-LM V-VII	Einriss der Zwerchfellvene mit Blutung
21/95	Erweiterte Hemihepatektomie rechts wegen multipler LM in beiden Lappen	Tumor-Einriß, lokale Kontamination mit nekrotischem Tumormaterial
25/99	Kryochirurgie von vier, bis zu 4 cm großen LM in beiden Lappen	Diffuse Blutung, Notwendigkeit von 8 EK und 6 FFP
31/98	Kryochirurgie und atypische Resektion von drei, bis zu 3 cm großen LM re. Lappen	Cracking Segment II mit Blutung
32/99	Bisegmentektomie und Kryochirurgie von drei, bis zu 5 cm großen LM II/III und V	Cracking im re. Leberlappen mit Blutung
33/99	Kryochirurgie von drei, bis zu 4 cm großen LM in beiden Lappen	Cracking Segment V mit Blutung
34/99	Hemihepatektomie rechts wegen sehr großer Solitär-LM im rechten Lappen, Hypertrophie des Lobus caudatus und tief liegender Hepaticusgabel	Cracking Segment IV mit Blutung

Tabelle 20: Intraoperative Komplikationen

3.3.3 Postoperative Klassifikation der LM-Operation

3.3.3.1 Histologischer Resektionsrand der LM

Die Angaben zum Abstand des Resektionsrandes im histologischem Befund waren in einem Fünftel der Fälle eine nicht bzw. nicht sicher im Gesunden durchgeführte LM-Operation, bei dreizehn Operationen ließ sich keine Angabe machen. Ansonsten zeigte sich bei 115 (71,9%) Eingriffen eine Entfernung im Gesunden.

	Häufigkeit	Prozent
1-4 mm	27	16,9
5-9 mm	9	5,6
10-19 mm	16	10,0
>=20 mm	27	16,9
"im Gesunden"	36	22,5
"nicht oder nicht sicher im Gesunden"	32	20,0
Keine Angabe	13	8,1
Gesamt	160	100,0

Tabelle 21: Histologischer Resektionsrand des LM-Präparates

Die histologische Analyse der Leberhilus-Lymphknoten wurde in 6 Fällen tumorpositiv beschrieben.

3.3.3.2 Abschließende Residualtumorklassifikation der LM-Operation

Die Bewertung der Vollständigkeit der Tumorresektion erfolgte nach Zusammenfassung und abschließender Beurteilung von präoperativer Diagnostik (Staging), intraoperativem Befund des Operateurs und postoperativem histologischen Befund.

Bei der Kryochirurgie wurde RX zugeordnet, da hier kein Resektat vorlag und damit keine histopathologische Beurteilung möglich war.

Von den 160 Leberoperationen konnten abschließend insgesamt 99 (61,9%) Eingriffe als potentiell kurative R0-Resektionen definiert werden.

Als nicht kurativ eingestuft wurden 16 (10,0%) R1- und 10 (6,3%) R2-Resektionen.

Bei 35 (21,9%) der Fälle war keine sichere Zuordnung möglich wegen nicht eindeutigen Befund und/oder fehlendem Resektat nach Kryochirurgie.

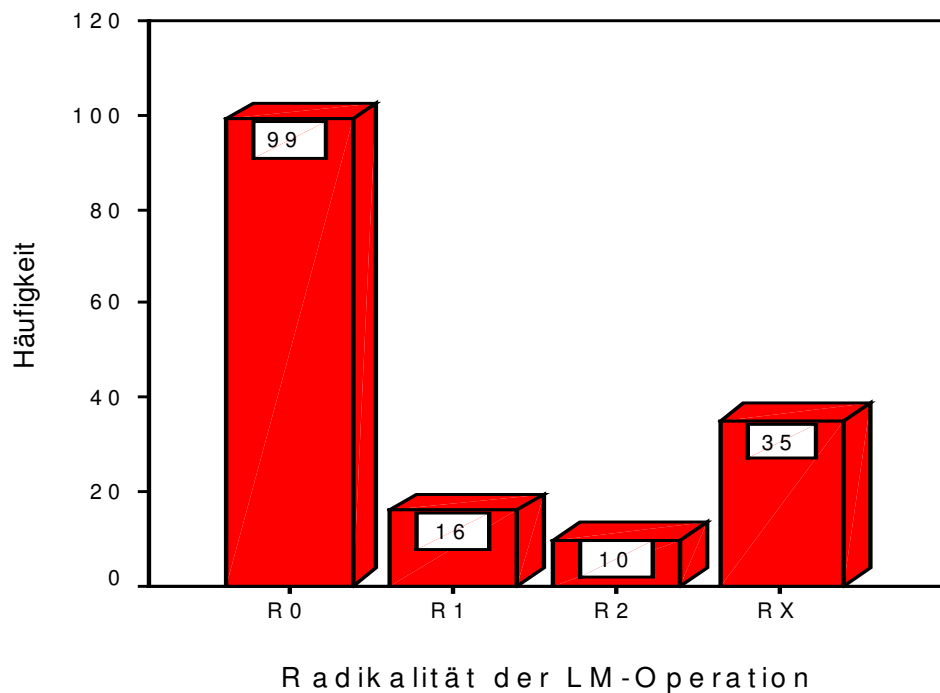


Abb. 4: Abschließende Residualtumor-Klassifikation der 160 LM-Operationen

3.4 Frühergebnisse

3.4.1 Postoperative Komplikationen

Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei 89 (55,6%) der 160 Lebermetastasen-Operationen komplikationslos. Für 12 (7,5%) Fälle stand zur endgültigen Beurteilung kein ausreichendes Datenmaterial zur Verfügung. Nach 59 (36,9%) Operationen wurden – teils in Kombination aufgetretene – therapiebedürftige Komplikationen beschrieben, welche in drei Fällen tödlich (siehe Kapitel 3.4.2.) endeten.

	Häufigkeit	Prozent
Keine postoperativen Komplikationen	89	55,6
<u>Chirurgische Komplikationen</u>		
- Blutung im Op-Gebiet	19	11,9
- Galleleck	8	5,0
- Abdominelle Infektion	11	6,9
- Pleuraerguß	15	9,4
- Leberinsuffizienz	7	4,4
- Serom im Wundgebiet	3	1,9
- Protrahierte Darmatonie	3	1,9
<u>Nicht-chirurgische Komplikationen</u>		
- Pneumonie	3	1,9
- Lungenembolie	3	1,9
- Tiefe Beinvenenthrombose	1	0,6
- Passagere, toxische Niereninsuffizienz	3	1,9
- Kardiale Dekompensation	3	1,9
- Deutliche Thrombopenie/Anämie	2	1,3
- Schwer entgleister Diabetes mellitus II	1	0,6

(Anm.: teils Fälle mit Mehrfachangaben)

Tabelle 22: Postoperative Komplikationen bei 160 Eingriffen

Die postoperativen chirurgischen Komplikationen umfassten in absteigender Häufigkeit: Blutungen im Operationsgebiet, Pleuraergüsse, abdominelle Infektionen, Galleleckagen, eine Leberinsuffizienz, protrahierte Darmatonien und Serome im Wundgebiet.

Nach 16 Operationen entwickelten sich nennenswerte nicht-chirurgische Komplikationen, welche in zwei Fällen tödlich endeten. Die übrigen Komplikationen ließen sich unter interdisziplinärer Therapie beherrschen.

Die Notwendigkeit einer operativen Intervention bei postoperativen Komplikationen ergab sich in 16 Fällen, welche in Tabelle 23 im Einzelnen beschrieben werden.

Pat-Nr.	Art der LM-Operation	Postoperative Komplikation	Intervention
14/91	Hemihepatektomie rechts	Ausgedehnter Pleuraerguß rechts	Drainage
18/97	Bisegmentektomie V/VI	Galleleck, Flankenphlegmone, Pleuraerguß rechts	pig-tail-Drainage
19/97	Erweiterte Hemihepatektomie rechts	Rezidivierender Pleuraerguß rechts	Bülau-Drainagen
20/97	Hemihepatektomie rechts	Wunddehiszenz	Re-Laparotomie, Naht
33/97	Segmentresektion V, simultan tiefe Anteriorresektion	Anastomoseninsuffizienz mit Peritonitis; Dünndarmleckagen	Revision mit Hartmann-Op.; programmierte Lavage
35/97	Hemihepatektomie rechts	protrahiert bis 19. Tag putrides Sekret im Op.-Gebiet, Gerinnungsstörungen, großer Pleuraerguß re.	Wundspreizung
39/97	Bisegmentektomie VII/VIII	Galleleckage; großer Pleuraerguß rechts	„second look“-Laparotomie mit Umstechung und Fibrinkleber, Bülau-Drainagen
40/97	Hemihepatektomie rechts, atypische Resektion, lokale Exzision	Rezidivierend große Pleuraergüsse; Hb-Abfall, Restleber-Funktionsstörung	Mehrfach Drainagen der Pleuraergüsse
6/98	Hemihepatektomie rechts, atypische Resektion	Phlegmone rechte Flanke, kardiale Dekompensation	Wundspreizung
12/98	Segmentresektion VIII	Infiziertes Hämatom subhepatisch	pig-tail-Drainage
15/98	Segmentorientierte Resektion VIII, Kryochirurgie	Verhalt im Resektionsgebiet	pig-tail-Drainage
24/98	Hemihepatektomie rechts	Putrider Ascites, Kreislaufinsuffizienz, Pleuraerguß re., Serom der Bauchwand	Mehrfach Drainagen des putriden Ascites
27/98	Erweiterte Hemihepatektomie links	Biliom/Leckage an der Hepaticusgabel; protrahiert putride Sekretion über Drainagen	Re-Laparotomie, Drainagen; EPT+TPBD; endoskopisch Bougierung einer narbigen Stenose des rechten Gallengangs
31/98	Kryochirurgie von 4 Metastasen in beiden Leberlappen	am Op.-Tag arterielle Blutung Segment II; passagere Niereninsuffizienz	Re-Laparotomie mit Blutstillung
24/99	Atypische Resektion re. Leberlappen	Hämatom und Serom im Op.-Gebiet	Drainage
31/99	Atypische Resektion re. Leberlappen (Rezidiv-Lebermetastase)	Galleleckage, Pleuraerguß rechts	„second look“-Laparotomie; Drainage; Bülau-Drainage

Tabelle 23: Operative Intervention bei Komplikationen nach Lebereingriff

3.4.2 Postoperative Letalität, Todesursachen

Drei Patienten verstarben - zwischen dem 10. und 22. postoperativen Tag - während des Klinikaufenthaltes, entsprechend einer Hospitalletalität von 1,9%.

Pat.-Nr.	Alter in Jahren	Art der LM-Operation	Exitus Tage postop.	Todesursache
39/94	63	Simultan durchgeführte atypische Resektion einer LM im Segment III, Sigmaresektion bei Sigmakarzinom	16	Akute kardiopulmonale Insuffizienz nach durchgeführtem Porto-CT der Leber, Ursache unklar (Obduktion verweigert)
36/97	56	Hemihepatektomie rechts (V–VIII) bei großer Solitär-LM zentral	22	Fulminante Lungenembolie drei Wochen postoperativ, Multiorganversagen
25/99	58	Erweiterte Hemihepatektomie rechts (IV–VIII) bei riesigem Konglomerattumor, Restleber (Segmente II/III) < 30%	10	Leberversagen, Multiorganversagen

Tabelle 24: Postoperative Letalität und Todesursachen

Ergänzend werden im Folgenden die drei postoperativ verstorbenen Patienten detaillierter beschrieben:

Ein 63-jähriger Patient wurde im April 1994 an einem synchron hepatisch metastasierenden Sigmakarzinom operiert, neben einer erweiterten Sigmaresektion erfolgte in einer Sitzung die atypische Resektion einer hühnereiergroßen Metastase im linken Leberlappen. Der intraoperative sowie initiale postoperative Verlauf gestaltete sich zunächst komplikationslos. Die Histologie zeigte einen die T3-/N1-Tumor, eine im Gesunden entfernte große Lebermetastase sowie in der Feinnadelpunktion eine weitere (intraoperativ im Segment VII gelegene) Metastase. Zur Beurteilung der restlichen Leber im Hinblick auf weitere Metastasen bzw. zum Entscheid des weiteren therapeutischen Vorgehens wurde 16 Tage postoperativ eine Computertomographie der Leber durchgeführt.

Im Rahmen dieser Untersuchung kam es zu einem Herz-Kreislauf-Atem-Stillstand, welcher trotz sofort eingeleiteter kardiopulmonaler Reanimationsmaßnahmen nicht überwunden werden konnte. Nach klinischem Bild mußte ein ausgedehnter akuter Myokardinfarkt oder eine fulminante Lungenarterienembolie als Todesursache diskutiert werden. Eine Obduktion wurde von den Angehörigen verweigert.

Bei einer 56-jährigen Patientin wurde bei einer 5 cm großen, zentral bis an die V. cava reichenden und auf der rechten Lebervene sitzenden Solitärmetastase im rechten Leberlappen eine Hemihepatektomie rechts mit Teilexzision der Vena cava durchgeführt. Der Leberparenchymverlust betrug etwa 60 Prozent. Intra- und postoperativ zeigte sich ein Wechsel zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus, postoperativ kam es zu Elektrolytentgleisungen mit Hypernatriämie und Hypokaliämie bei ansonsten zunächst problemlosem Verlauf.

Am 20. postoperativen Tag zeigte sich das Bild einer fulminanten Lungenembolie Grad IV. Trotz umgehend eingeleiteter intensivmedizinischer Maßnahmen mit 45-minütiger kardiopulmonaler Reanimation, Durchführung einer rtPA-Lysetherapie und maschineller Beatmung persistierte eine katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz, es entwickelten sich ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen, eine disseminierte intravasale Gerinnung

sowie ein progredientes Leberversagen. Zwei Tage später verstarb die Patientin im Multiorganversagen.

Bei einem 58-jährigen Patienten bestand eine ausgedehnte Metastasierung eines Rektumkarzinoms in die rechte Leber. Nach mehrfachen Chemotherapiezyklen ohne Ansprechen wurde zusätzlich eine portale Chemoembolisation durchgeführt, ebenfalls ohne wesentlichen Erfolg. Auf dringenden Wunsch des Patienten und bei fehlenden Alternativen wurde die (sicher grenzwertige) Indikation zur erweiterten Leberresektion gestellt. Dabei verblieben bei riesigem Tumorkonglomerat der rechten Leber nur die Segmente II/III, entsprechend einem Parenchymrest von deutlich weniger als 30%. Intraoperativ kam es bei schwieriger Präparation zu einem deutlichen Blutverlust und zusätzlichen Abklemmphasen auch der Restleber.

Postoperativ war trotz maximaler Therapie ein Leberversagen der kleinen Restleber nicht zu beherrschen.

3.4.3 Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf

Der Einfluß verschiedener Faktoren (patientenbezogene Parameter, Lebermetastasen- und Leberoperationsmerkmale) auf die Prognose des postoperativen Verlaufs mit Komplikationen und Interventionen wurde univariat analysiert (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Die Kreuztabellen 25 und 26 listen die Häufigkeiten und in der Zeile der einzelnen Parameter die entsprechenden Signifikanzwerte auf.

Folgende postoperative chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen wurden untersucht:

A	Blutung Op.-Gebiet	B	Abdominelle Infektion	C	Galleleck, Biliom	D	Pleuraerguß
E	Leberinsuffizienz	F	Serom im Wundgebiet	G	Protrahierte Darmatonie	H	nicht-chirurg. Komplikationen
K	Mindestens eine Komplikation						

Parameter	n	Postoperative Komplikationen									
		A	B	C	D	E	F	G	H	K	
Altersgruppen		0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
< 60 Jahre	83	14	6	2	7	4	3	0	7	31	
≥ 60 Jahre	77	5	5	6	8	3	0	3	9	28	
Geschlecht		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
männlich	91	14	6	4	6	5	2	3	6	36	
weiblich	69	5	5	4	9	2	1	0	10	23	
Zeitpunkt der Metastasierung		n.s.	0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
synchron	50	4	7	4	6	4	1	1	6	22	
metachron oder Rezidiv	110	15	4	4	9	3	2	2	10	49	
Op.-Zeitpunkt synchroner LM		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	
Simultan zum Primär-Tumor	17	0	1	0	0	0	0	0	2	3	
Verzögert zum Primär-Tumor	33	4	6	4	6	4	1	1	4	16	
Abstand zur Primär-Tumor-Operation		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
0 Monate oder > 0-12 Monate	79	10	6	5	5	3	2	0	9	26	
12-24 Monate oder > 24 Monate	81	9	5	3	10	4	1	3	7	33	
Jahr der Leber-Operation		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,04	n.s.	n.s.	n.s.	0,04	
1990-94	66	6	2	1	4	0	2	0	7	18	
1995-99	94	13	9	7	11	7	1	3	9	41	
Wievielte Eingriff 1990-99		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Erster	145	18	10	7	12	6	3	2	16	53	
Zweiter oder dritter	15	1	1	1	3	1	0	1	0	6	
Therapie vor Leber-Operation		n.s.	0,01	n.s.	n.s.	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Keine	117	13	4	4	9	2	2	2	10	38	
CHT, RCHT, CHT und Embolisation	43	6	7	4	6	5	1	1	6	21	
Art der Leber-Operation		n.s.	0,03	n.s.	0,01	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	
Kleinere Resektionen einschl. Kryochirurgie	95	12	3	2	4	1	3	2	9	28	
Größere Resektionen *) erweiterten Hemihepatektomien	65	7	8	6	11	6	0	1	7	31	
Tumorbezogener Zusatzeingriff		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Ja	42	2	3	2	4	2	1	1	3	14	
Nein	118	17	8	6	11	5	2	2	13	45	

*) Mehrfach-Segment-Resektionen, Hemihepatektomien, erweiterte Hemihepatektomien

Tabelle 25: Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen

		Postoperative Interventionen	
		operativ	konservativ
Altersgruppen		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
< 60 Jahre	83	11	12
≥ 60 Jahre	77	5	19
Geschlecht		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
männlich	91	8	21
weiblich	69	8	10
Zeitpunkt der Metastasierung		0,02	<i>n.s.</i>
synchron	50	9	8
metachron oder Rezidiv	110	7	23
Op.-Zeitpunkt synchroner LM		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Simultan zum Primär-Tumor	17	1	3
Verzögert zum Primär-Tumor	33	9	5
Abstand zur Primär-Tumor-Operation		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
0 Monate oder > 0-12 Monate	79	7	13
12-24 Monate oder > 24 Monate	81	9	18
Jahr der Leber-Operation		0,003	<i>n.s.</i>
1990-94	66	1	9
1995-99	94	15	22
Wievielte Eingriff 1990-99		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Erster	145	15	27
Zweiter oder dritter	15	1	4
Therapie vor Leber-Operation		0,002	<i>n.s.</i>
Keine	117	6	24
CHT, RCHT, CHT und Embolisation	43	10	7
Art der Leber-Operation		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Kleinere Resektionen einschl. Kryochirurgie	95	6	14
Größere Resektionen einschl. erweiterten Hemihepatektomien	65	10	18
Tumorbezogener Zusatzeingriff		<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
ja	42	4	10
nein	118	12	21

Tabelle 26: Prognosefaktoren für postoperative Interventionen

Die unter 60jährigen Patienten zeigten mit 16,9% von 83 Eingriffen signifikant häufiger Blutungen im Operationsgebiet als die über 60jährigen mit 6,5% von 77 Eingriffen.

Eine synchrone Lebermetastasierung (50 Eingriffe) ging häufiger mit abdominellen Infektionen und operativen Interventionen einher.

17 Fälle waren simultan zum Primärtumor operiert worden, alle mittels kleineren Lebereingriffen (atypische und segmentorientierte Resektionen). Von diesen kam es nur in einem Fall zu einer bedeutsamen abdominellen Infektion bei Anastomoseninsuffizienz mit Peritonitis, welche 10 Tage postoperativ eine Revision mit Hartmann-Operation, insgesamt 11fache programmierte Lavagen sowie zweimalig Operationen von Dünndarmleckagen bedingte. Hingegen in der Gruppe der 33 verzögert LM-operierten Patienten fanden sich 17,6% abdominelle Infektionen sowie 26,5% postoperative Interventionen, allerdings bei über 25 größeren Eingriffen wie Mehrfachsegmentresektionen und teils erweiterten Hemihepatektomien. Das Risiko mindestens eine Komplikation zu entwickeln, war in der Gruppe der verzögert operierten Patienten statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Gruppe der synchron operierten.

In der Gruppe der zwischen 1995-1999 operierten Patienten fanden sich im Vergleich zur Gruppe 1990-1994 7 versus 0 Patienten mit postoperativer Leberinsuffizienz sowie 16 versus 1 operative Interventionen. Eine Leberinsuffizienz zeigte sich in 6 Fällen nach großen

Eingriffen wie erweiterter Hemihepatektomie rechts, welche fast ausschließlich in den Jahren 1995-1999 durchgeführt worden waren. Der signifikant höhere Anteil von operativen Interventionen in den Jahren 1995-1999 steht mit der Zunahme der Anzahl von größeren Lebereingriffen im Zusammenhang.

Die Bedeutung der Therapie vor der Leberoperation als unabhängiger Prognosefaktor im Hinblick auf postoperative abdominelle Infektionen, Leberinsuffizienz und chirurgische Interventionen muss kritisch betrachtet und angezweifelt werden. Die zu Komplikationen und Interventionen führende präoperative Therapie (Chemotherapie mit oder ohne Embolisation, Radiochemotherapie) fand sich ausschließlich bei Patienten der Gruppe 1995-99 mit komplikationsträchtigeren größeren Lebereingriffen.

Unter den Leberoperationen fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den kleineren und größeren Eingriffen wie den erweiterten Hemihepatektomien. Die größeren Operationen waren häufiger mit mindestens einer postoperativen Komplikation versehen. Insbesondere entwickelte sich mehr abdominelle Infektionen, Leberinsuffizienzen sowie Pleuraergüsse, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention zeigten.

Im Hinblick auf postoperative Komplikationen und Interventionen stellten sich die Untergruppen der kryochirurgisch behandelten Patienten und der tumorbezogenen Zusatzeingriffe statistisch ohne Relevanz dar.

3.5 Spätergebnisse

3.5.1 Therapie im Anschluss an die LM-Operation

Im Anschluss an die 160 Lebermetastasen-Operationen erfolgte in 78 (48,8%) Fällen keine weitere Therapie. Nach 44 (28,1%) Eingriffen wurden eine alleinige Chemotherapie, bei 28 (17,5%) eine Immuntherapie mit *Panorex*, und in Kombination bei 2 (1,3%) Patienten durchgeführt. Bei 8 (5,0%) Operationen war die postoperative Therapie retrospektiv nicht zu klären, 12 Patienten hatten eine Therapie abgelehnt.

Die systemischen, fast ausschließlich nach dem *Machover*-Protokoll applizierten Chemotherapien erfolgten bei 62 (38,8%) Patienten als adjuvante und in 10 (6,3%) Fällen als palliative Therapie.

	Häufigkeit	Prozent
Keine	78	48,8
Adjuvante Chemotherapie	34	21,3
Adjuvante Immuntherapie	26	16,3
Adjuvante Chemo- und Immuntherapie	2	1,3
Palliative Chemotherapie	10	6,3
Palliative Immuntherapie	2	1,3
Keine Angabe	8	5,0
Gesamt	160	100,0

Tabelle 27: Art der Therapie im Anschluß an die LM-Operation

3.5.2 Langzeitverlauf gesamt

Das Follow-up bei den 145 Patienten mit Erst-Operation im Zeitraum 1990-1999 erfolgte so lange wie möglich und wurde am 30.09.2002 beendet.

Die Nachbeobachtungsdauer ab der Lebermetastasen-Operation bis zur letzten Stuserhebung betrug maximal fast 11 Jahre (129,8 Monate) bei einem Median von 41,3 Monaten.

Im Beobachtungszeitraum blieben 30 Patienten durchgehend tumorfrei und 9 Patienten verstarben, ohne dass genauere Verlaufsangaben zu erhalten waren.

Drei Patienten entwickelten im Verlauf maligne nicht-kolorektale Tumoren ohne Anhalt für ein Rezidiv der kolorektalen Tumorerkrankung. Zwei der drei Patienten verstarben in Folge des nicht-kolorektalen Malignoms, ein Patient lebte tumorfrei im August 2002.

Der erste Patient (31/93) mit 1991 operiertem Transversumkarzinom war 1993 an einer metachron aufgetretenen Solitärmetastase im linken Leberlappen segmentorientiert R0-reserziert worden, nebenbefundlich war histologisch eine Leberzirrhose bestätigt worden. Im April 1994 wurde operativ ein Narbenbruchlückenverschluß im rechten Oberbauch durchgeführt. Im März 1996 erfolgte bei V.a. ein LM-Rezidiv im linken Lappen eine Nachresektion, welche allerdings histologisch ein *primäres Leberzell-Karzinom* bei Leberzirrhose demonstrierte. Im weiteren Verlauf kam es nach Mitteilung des Hausarztes zu einer diffusen Lebermetastasierung mit Tumorkachexie. Im Oktober 1998 verstarb der Patient 69jährig, etwas über 5 Jahre nach dem LM-Eingriff.

Bei dem zweiten Patienten (14/95) war 1994 eine tiefe Anteriorresektion bei synchron hepatisch metastasiertem Rektumkarzinom erfolgt, nach dreimaliger Gabe von 5FU/CF dann etwa fünf Monate später eine R0-Hemihepatektomie rechts bei zwei, bis zu kastaniengroßen Leberfiliae im Segment V sowie distal der Hepaticusgabel. Postoperativ wurden erneut drei Zyklen 5FU/CF nach Machover verabreicht. Im weiteren Verlauf bestand kein Anhalt für ein Rezidiv oder Filiae des kolorektalen Karzinoms, allerdings entwickelte sich ein *malignes Pleuramesotheliom* im Jahr 2000, welches thorakoskopisch einer atypischen Lungenteilresektion rechts zugeführt wurde. Bis Oktober 2001 wurde der Patient mit Cisplatin/Gemzitaabene über ein venöses Portsystem bei fortschreitendem Mesotheliom chemotherapiert und verstarb 64jährig im Februar 2002, fast sieben Jahre nach der Leberoperation, in einem Hospiz.

Der dritte Patient (7/96) mit 1991 operiertem Rektumkarzinom hatte im Januar 1996 eine R0-Bisegmentektomie im linken Leberlappen wegen zwei metachronen Leberfiliae erhalten. Im Verlauf des Jahres 1996 wurde ein *Urothel-Karzinom* diagnostiziert, neben mehrfacher TUR der Harnblase wurden 15fach BCG-Instillationen durchgeführt. Laut Hausarzt fand sich bis zum August 2002, über sechseinhalb Jahre nach dem Lebermetastasen-Eingriff, kein Anhalt für ein Tumorrezidiv oder Filiae.

Bei immerhin 100 Patienten fand sich eine erneute Tumormanifestation des kolorektalen Karzinoms. Der weitere Verlauf mit Befunden und Therapie dieses Kollektivs wird detaillierter im Rahmen einer speziellen Untersuchung im Kapitel 3.5.3 beschrieben. Von allen 145 Patienten erlitten 78 (53,8%) eine erneute Leber- und 73 (50,3%) eine extrahepatische Metastasierung, 17 Patienten (8,3%) ein lokoregionäres Rezidiv des Primärtumors. Außerhalb der Leber zeigten sich die Fernmetastasen in folgenden Organen: Lunge, Pleura, Knochen, Gehirn, Hirnhaut, Niere, Nebenniere, Magen, Dünndarm, Peritoneum, Mediastinum, Lymphknoten, Milz, Haut.

Am Tag der letzten Statuserhebung musste bei 93 (64,1%) der 145 Patienten der Tod konstatiert werden.

Getrennt nach der Residualtumor-Klassifikation der ersten Lebermetastasen-Operation zwischen 1990-99 stellt die Tabelle 28 das Schicksal der Patienten im weiteren Verlauf dar.

	Residualtumor nach erster LM-Operation 1990-1999			Gesamt
	R0	R1/R2	RX	
Verstorben	<i>51</i>	<i>19</i>	<i>23</i>	93 (64,1%)
- postoperativ	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>3</i> (2,1%)
- tumorbedingt	<i>42</i>	<i>16</i>	<i>20</i>	<i>78</i> (53,8%)
- unbekannter Ursache	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>9</i> (6,2%)
- tumorfrei	<i>3</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>3</i> (2,1%)
Lebend	<i>39</i>	<i>4</i>	<i>9</i>	52 (35,9%)
- tumorfrei	<i>31</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>36</i> (24,8%)
- mit Tumor	<i>6</i>	<i>2</i>	<i>6</i>	<i>14</i> (9,7%)
- fraglich extrahepatische Filiae	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>2</i> (1,4%)
	<i>90</i>	<i>23</i>	<i>32</i>	<i>145</i> (100,0%)

Tabelle 28: Schicksal der 145 Patienten bei letzter Befunderhebung

Verstorbene Patienten

Zu den 93 *Verstorbenen* gehörten die 3 postoperativen Fälle (siehe Kapitel 3.4.2).

Unter den 78 tumorabhängig Verstorbenen betrug der Abstand zwischen der ersten LM-Operation und dem Ableben minimal 5,4 und maximal 111,3 Monate bei einem Median von 29,2 Monaten (siehe Abbildung 5). Die Abstände zur Primärtumor-Operation lagen zwischen 6,8 und 146,0 Monaten bei einem Median von 46,7 Monaten.

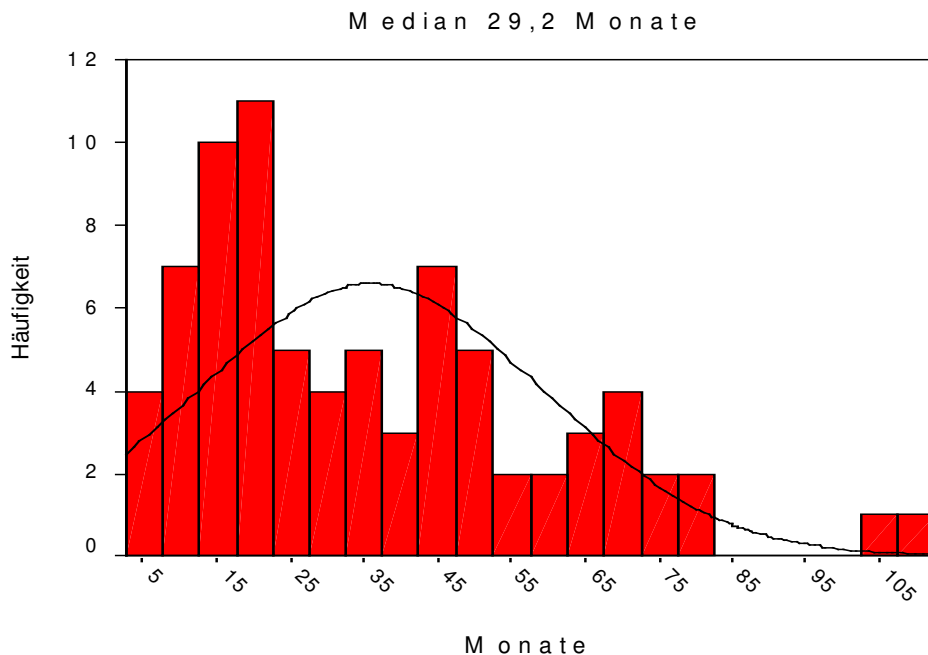


Abb. 5: Abstand zwischen LM-Operation und tumorabhängigem Tod

Bei 9 Patienten konnte der Todeszeitpunkt über das Tumorzentrum München bzw. Angehörige und Hausärzte eruiert werden, allerdings blieb die Todesursache unklar.

Alle 3 tumorunabhängig verstorbene Patienten waren R0-reseziert worden und blieben bis zum Tode ohne Anhalt für ein Tumorrezidiv.

Der *erste* Patient (18/90) erlitt 66jährig einen tödlichen Ertrinkungsunfall, über 7 Jahre nach einer segmentorientierten R0-Resektion einer synchron aufgetretenen, fast faustgroßen Solitärmetastase im rechten Leberlappen bei wenigen Wochen zuvor im Jahr 1990 operiertem Sigmakarzinom.

Bei dem *zweiten* Fall (21/92) handelte es sich um eine immerhin 94jährig an einer ischämischen Herzkrankheit verstorbene Patientin, die über acht Jahre zuvor eine Hemihepatektomie rechts wegen einer sehr großen Solitärfilia eines metachron, ausschließlich hepatisch metastasierten und 1990 operierten Rektumkarzinoms erhalten hatte.

Der dritte Patient (7/98) starb 79jährig, knapp 10 Monate nach der Leberoperation an den Folgen rezidivierender zerebraler Insulte. Im Jahr zuvor waren eine tiefe Anteriorresektion bei Rektumkarzinom sowie eine segmentorientierte R0-Entfernung einer über 5 cm großen Metastase im rechten Leberlappen mit in toto-Exzision einer Bauchwandfilia durchgeführt worden.

Lebende Patienten

Die Nachbeobachtungszeit der 52 Lebenden ab dem Zeitpunkt der ersten Lebermetastasen-Operation betrug minimal 5,7 und maximal 129,8 Monate.

Als tumorfrei konnten zuletzt 36 Patienten definiert werden, davon 27 durchgehend ab dem Zeitpunkt der Leberoperation.

In der Gruppe dieser 27 Patienten befand sich ein Patient (5/96), bei dem sich drei Monate nach einer segmentorientierten Resektion im rechten Leberlappen ein riesiges Serom bzw. eine Pseudozyste im Bereich der Bauchwand sowie rezidivierende Dünndarmfistelungen entwickelte und mehrfach abdominell operiert werden musste. Bei 24 dieser Patienten war abschließend eine R0-Leberresektion, bei drei Patienten mit postoperativ durchgeführter adjuvanter Chemotherapie keine R0-Resektion beschrieben worden. Bei einem Patienten war 1992 simultan zur Dickdarmoperation eine atypische, histologisch als R1 eingestufte Resektion einer Solitärmetastase am Unterrand des linken Leberlappens durchgeführt worden, über die folgenden 10 Jahre bis zur letzten Statuserhebung im Juli 2002 fand sich bei dem zuletzt 62jährigen Mann keine Hinweise auf ein Tumorrezidiv. Zwei Patienten (22/91, 24/92) mit RX-Resektion blieben bis zur letzten Statuserhebung fast 10 Jahre lang tumorfrei.

Bei den übrigen neun Patienten war es im weiteren Verlauf zu einem Tumorrückfall gekommen, wovon bei sieben Patienten eine erneute Leberoperation wegen isolierter Lebermetastasierung durchgeführt worden war, in einem Fall sogar zweimal aufgrund eines zweiten Lebermetastasen-Rezidivs. Bei den zwei anderen Patienten handelt es sich um einen Patienten mit R0-operiertem Lebermetastasen-Rezidiv und chemotherapeutisch behandelten pulmonalen Filiae sowie eine Patientin mit erfolgreich operierter, isolierter pulmonaler Filia, die mittlerweile 67jährig - fast 10 Jahre nach der LM-Operation bzw. über 8 Jahre nach der Lungenoberlappen-Resektion – nach Aussage der Hausärztin „sich tumorfrei des Lebens erfreue“.

14 Patienten zeigten als letzten Status einen Tumorrückfall mit hepatischen und/oder extrahepatischen Metastasen, in zehn Fällen musste eine Tumorprogredienz festgestellt werden.

Bei 2 Patienten mit 1999 durchgeführten R0-Segmentresektionen bestand zuletzt im Jahr 2002 der dringende V.a. pulmonale Filiae, weitere Kontrollen wurden zunächst empfohlen.

Bezogen auf die Primärtumor-Operation blieb ein mittlerweile 73jähriger Patient bis zum letzten Status am 30.09.2002 tumorfrei, fast 17 Jahre nach einer rechtsseitigen Hemikolektomie 1986 bei Karzinom an der rechten Flexur mit nachfolgender R0-Bisegmentektomie im linken Leberlappen 1993.

Kumulative Überlebensraten

Die Abbildung 6 stellt die nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmten kumulativen Überlebensraten für alle 145 Patienten dar. Die maximale Überlebenszeit ab der ersten Lebermetastasen-Operation betrug 129,8 Monate, der Median 48,0 (38,9-57,0) Monate. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 44,1 und 16,5%.

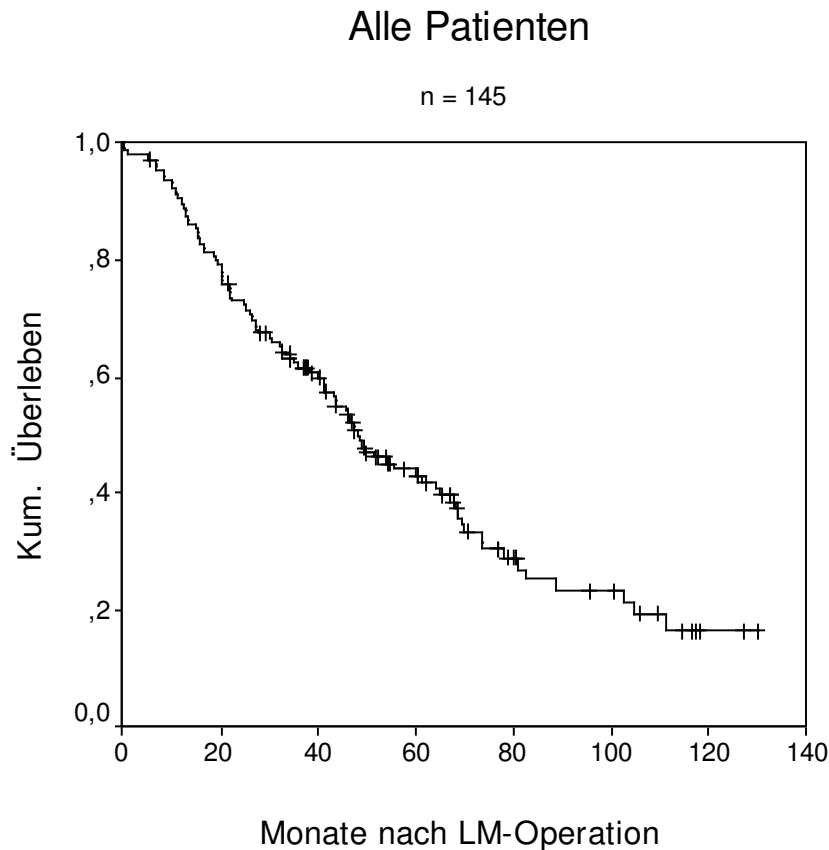


Abb. 6: Kumulative Überlebensraten aller Patienten

Weitere kumulativen Überlebensraten finden sich im Kapitel 3.5.4., in welchem der Versuch unternommen wird, verschiedene Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf zu identifizieren.

Die Gruppe der Patienten mit erneuter Manifestation des kolorektalen Malignoms nach der ersten Lebermetastasen-Operation wurden unter dem Aspekt des Langzeitverlaufes mit Befunden und Therapie detaillierter untersucht.

Ferner wurde versucht, Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf bei unseren Patienten mit operierten kolorektalen Lebermetastasen zu erfassen.

3.5.3 Rezidive, Neumanifestation, Fernmetastasen

Bei den 100 Patienten mit erneuter Tumormanifestation zeigte sich in über der Hälfte der Fälle die Kombination von extrahepatischer und erneut hepatischer Metastasierung, in 7 Fällen sogar eines zusätzlichen lokoregionären Rezidivs.

	Häufigkeit	Prozent
Ausschließlich Rezidiv-/neue Lebermetastase(n)	23	78,0
Rezidiv-/neue Lebermetastase(n) und extrahepatische Metastase(n)	45	
Rezidiv-/neue Lebermetastase(n) und lokoregionäres Rezidiv des Primär-Tumors	3	
Rezidiv-/neue Lebermetastase(n) und extrahepatische Metastase(n) und lokoregionäres Rezidiv des Primär-Tumors	7	
Ausschließlich extrahepatische Metastase(n)	15	22,0
Extrahepatische Metastase(n) und lokoregionäres Rezidiv des Primär-Tumors	6	
Ausschließlich lokoregionäres Rezidiv des Primär-Tumors	1	
Gesamt	100	100,0

Tabelle 29: Rezidivtumor-/Metastasen-Lokalisation im weiteren Verlauf

3.5.3.1 Erneute Lebermetastasierung

Wie im nachfolgenden Flussdiagramm dargestellt wurden von den **78 Patienten mit Lebermetastasen-Rezidiv** 22 Patienten erneut operiert, darunter 14 Patienten bis Ende 1999 am Klinikum München-Neuperlach. Bei alleinigem Leberbefall wurde mit 43,5% der Fälle häufiger operiert als bei extrahepatischem Mitbefall mit 21,8%.

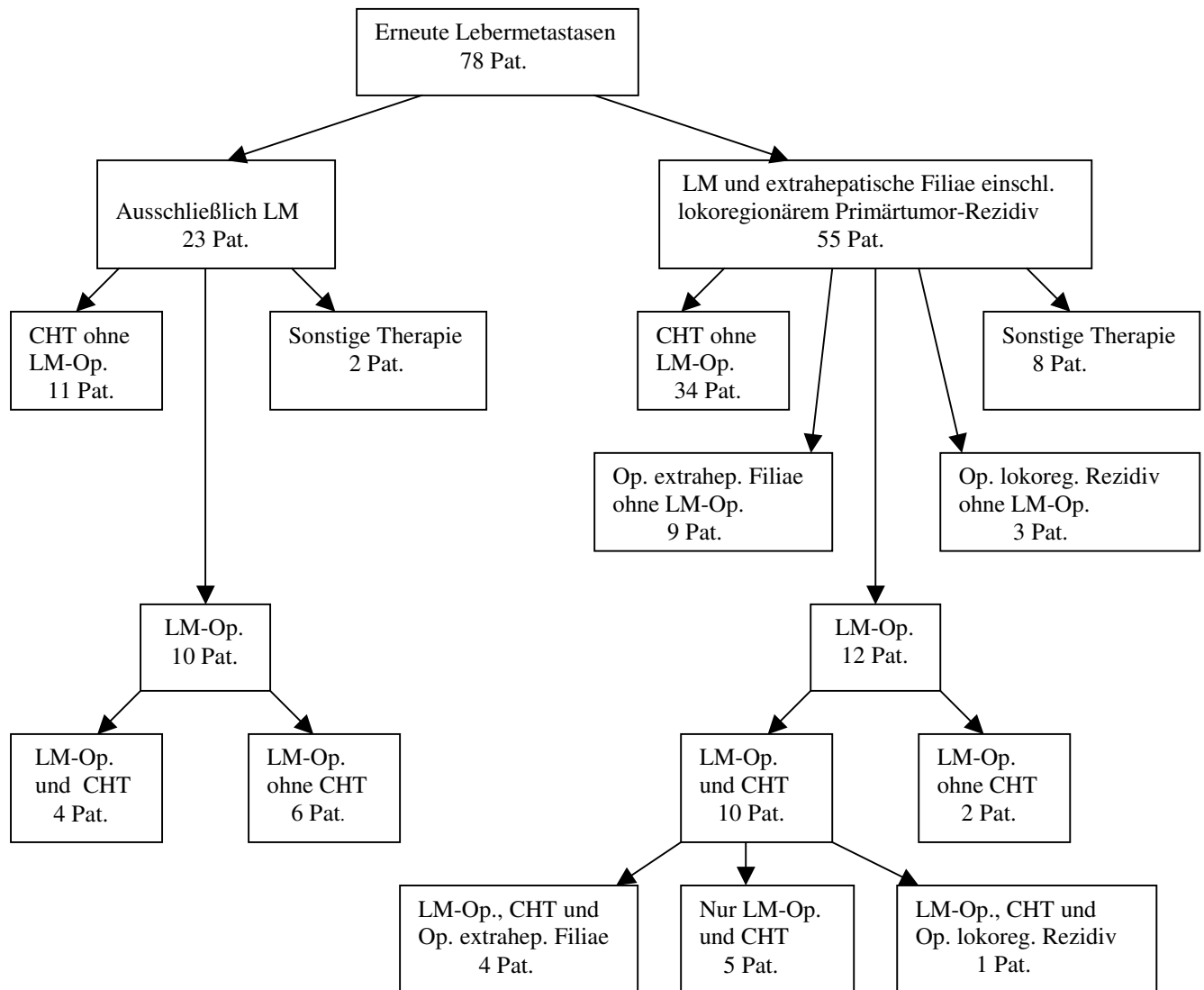


Abb. 7: Therapie bei erneuter Lebermetastasierung

Von den **23 Patienten mit ausschließlichem Leberbefall** wurde in 10 Fällen eine erneute Leber-Operation durchgeführt, bei 4 Patienten erfolgte zusätzlich eine Chemotherapie, einmal in Kombination mit einer Immuntherapie. Ein Patient mit einer progredienten Rezidiv-Lebermetastase zentral im rechten Leberlappen erhielt zweimalig eine CT-gesteuerte Radiofrequenz-Thermoablation sowie 5 Monate später eine perkutane stereotaktische Radiotherapie der Lebermetastase, innerhalb des folgenden halben Jahres bis zum letzten Erfassungsdatum im Februar 2002 zeigte sich zumindest ein Befundstillstand.

Alle **3 Patienten mit Lebermetastasen- und lokoregionärem Primärtumor-Rezidiv** konnten lediglich einer palliativen Therapie unterzogen werden. In allen Fällen lag ein Rektumkarzinom-Rezidiv mit mindestens drei Lebermetastasen vor. In zwei Fällen erfolgte eine Radiatio des Primärtumor-Rezidivs, alle erhielten palliative Chemotherapie-Schemata. Bei dem nicht bestrahlten Patienten handelt es sich um eine im Dezember 1997 an einer synchron im Segment V aufgetretenen und simultan R0-operierten Solitär-LM bei einem 52jährigen Mann: vier Monate später fanden sich multiple neue LM sowie ein lokoregionäres Rektumkarzinom-Rezidiv. Ab April 1998 wurden multiple Chemotherapien durchgeführt, unter anderem nach *Machover*, 15 Zyklen nach *FolFox-2* (5FU/CF/Oxaliplatin) sowie ab März 1999 mit 5FU/CF/Mitomycin C, bei rascher Tumorprogression ab 06/99 zusätzlich regionale Chemoperfusion. Im Oktober 1999 verstarb der Patient, knapp 22 Monate nach der LM-Operation.

Unter den **45 Patienten mit extrahepatischen und erneuten hepatischen Metastasen** fanden sich 11 Patienten, die erneut einem Lebereingriff unterzogen wurden. Von diesen erfolgte bei 5 Patienten zusätzlich eine Operation an extrahepatischen Metastasen, 9 Patienten wurden einer Chemotherapie zugeführt, in einem Fall über einen Leberarterienkatheter. Ein Patient mit 1992 als Zweiteingriff durchgeführter rechtsseitiger Hemihepatektomie (R0) lehnte stets chemotherapeutische Maßnahmen ab, 1995 erfolgte wegen eines Tumorkonglomerates am rechten Zwerchfell mit Dünndarminfiltration eine Teilresektion von Dünndarm, Zwerchfell und Pleura.

In der Gruppe der 34 Patienten, die keine Lebermetastasen-Operation erhielten, wurde im Verlauf bei 26 Patienten eine Chemotherapie und bei 7 Patienten eine Operation an extrahepatischen Metastasen durchgeführt. Bei einem Patienten wurde 14 Monate nach dem Lebereingriff wegen einer solitären Lungenmetastase eine linksseitige R0-Unterlappenresektion durchgeführt, allerdings fanden sich ein Jahr später neue hepatische und pulmonale Metastasen; im Verlauf erfolgte eine palliative Chemotherapie, zuletzt nach *Beerblock*. Die übrigen Eingriffe an extrahepatischen Metastasen waren palliativer Natur: eine Dünndarmteilresektion bei Peritonealkarzinose mit Konglomerattumor, die Resektion einer Felsenbeinfilia, die Entfernung von Bauchdeckenmetastasen, eine stereotaktisch geführte Hirntumorbiopsie sowie Keilexzisionen mehrerer pulmonaler Metastasen. Ein Patient mit einer großen Rezidivmetastase in der Restleber, interaortocavalen Lymphknoten-Filiae und multiplen pulmonalen Filiae lehnte eine angebotene palliative Chemotherapie mit 5FU/CF ab. Zwei Patienten zeigten eine ablehnende Haltung gegenüber neuerlichen Eingriffen (erneute Lebermetastasen-Operation bzw. eines paraaortalen Lymphknotenrezidivs).

Bei allen **7 Patienten mit hepatischen Rezidivmetastasen, extrahepatischen Filiae und einem lokoregionären Rezidiv des Primärtumors** lag ein Rektumkarzinom als Primärtumor vor - in einem Fall war ursprünglich eine radiochemotherapeutische Vorbehandlung nach *Nigro* erfolgt.

Lediglich in einem Fall stellte sich die Indikation zur Rezidiv-LM-Operation, welche in Form einer atypischen Leberresektion und Kryochirurgie an der Restleber bei Zustand nach erweiterter Hemihepatektomie links durchgeführt wurde; im Verlauf erfolgte nach radiochemotherapeutischer Vorbehandlung eine erweiterte Resektion des praesakralen Tumorkonvolutes im kleinen Becken.

Von den übrigen sechs Patienten wurden drei erneut am lokoregionären Rezidiv operiert, in 2 Fällen nach Durchführung einer Radiochemotherapie.

Die extrahepatischen Metastasen fanden sich pulmonal, mediastinal, peritoneal, zerebral, an der Haut sowie in der Harnblase. Bei drei Patienten fand eine Operation an extrahepatischen Metastasen statt.

3.5.3.2 Erneute Lebermetastasen-Operation

In der Tabelle 30 werden die **22 Patienten mit erneuter LM-Operation** aufgeführt. Die ersten dreizehn Patienten wurden zwei-, der Fall 14 dreimal zwischen 1990-99 im Klinikum München-Neuperlach operiert. Bei den Fällen 15-22 erfolgten die Eingriffe nach 1999, bei zwei Patienten an einem auswärtigen Krankenhaus. Aufgelistet sind die Art und R-Klasse der einzelnen Eingriffe als auch der Status zum Zeitpunkt der letzten Befunderhebung nach der ersten LM-Operation.

Fall	Art der Leberoperation			R-Klasse der Leber-Operation			Letzter Status	Monate nach 1. Leber-Op.
	1.	2.	3.	1.	2.	3.		
1	SEG	ARE		R0	R2		EXA	47,5
2	ARE + SEG	ARE		R1	R0		EXA	68,8
3	SEG	HHR		R1	R0		EXA	78,0
4	SEG	SEG		R2	R0		EXA	102,7
5	SEG	SEG		R0	RX		UNA	127,1
6	BIS	ARE		R0	R0		EXA	27,8
7	SEG	SEG		R0	R2		EXA	48,8
8	SEG	ARE		R0	R2		EXA	46,6
9	ARE	SEG		RX	R0		EXA	69,5
10	BIS	EHR + KRY		R0	R0		EXA	43,7
11	KRY	HHR		RX	R0		UNA	43,8
12	EHL	ARE + KRY		RX	RX		TUP	53,7
13	SEG	SEG		R0	R0		UNA	54,6
14	BIS	ARE	ARE	R0	R0	RX	UNA	54,0
15	ARE + HHL	SEG		R0	R0		UNA	67,2
16	BIS	EHR		R0	R0		UNA	61,7
17	LEX	HHR		R0	R0		UNA	32,8
18	SEG	SEG		R0	R1		RLM	38,7
19	ARE	MSR		R1	R0		UNA	34,2
20	HHR	KRY + LEX		R0	R2		TUP	37,8
21	KRY	Radiotherapie		RX	R2		RLM	29,2
22	ARE	KRY		RX	RX		NLM	34,1

Abk.: SEG = Segment-/segmentorientierte Resektion, LEX = lokale Exzision, ARE = Atypische Resektion, BIS = Bisegmentektomie, MSR = Mehrfach-Segment-Resektion, HHR = Hemihepatektomie rechts, EHR = erweiterte Hemihepatektomie rechts, HHL = Hemihepatektomie links, KRY = Kryochirurgie, EHL = erweiterte Hemihepatektomie links, SOR = sonstige Resektion, EXA = Extus tumorabhängig, TUP = Tumorprogression, NLM = neue LM, RLM = Rezidiv-LM, UNA = unauffällig

Tabelle 30: Erneute LM-Operation mit R-Klassifikation im weiteren Verlauf

Im Folgenden werden die Krankheitsverläufe dieser 22 Patienten mit Angabe des Alters zum Zeitpunkt der ersten Leberoperation zwischen 1990-99 beschrieben:

- (1) 51-jähriger Mann, 1991 Operation Deszendens-Karzinom, simultan R0-Resektion faustgroße Solitärmetastase im rechten Leberlappen. 1992 atypische Resektion eines LM-Rezidivs im rechten Restlappen, intraoperativ nur noch als palliative Tumorreduktion möglich, nachfolgend multiple Chemotherapie-Protokolle. Im weiteren Verlauf Tumorprogression in der Leber und retroperitoneal, 1994 multiple, progrediente pulmonale Filiae. 1994 multiviszerale Resektion im linken Oberbauch und Anlage eines A. hepatica-Ports mit 5FU/CF als Leberperfusion, im Januar 1995 Katheter-Revision wg. Leckage. Im September 1995 verstarb der Patient knapp 4 Jahre nach der ersten LM-Operation.
- (2) 40-jähriger Mann, 1989 Operation Sigma-Karzinom. 6 Monate später R0-Resektion zweier LM in den Segmenten III und VII. 1990 segmentorientierte Resektion von zwei Rezidiv-LM in den Segmenten V

und VII mit R1-Exzision eines paracavalen Tumorknotens, nachfolgend CHT mit 5FU/CF. 1992 erneute LM-Operation (R0) als atypische Resektion mit Zwerchfellteilresektion bei erneutem Lokalrezidiv mit Zwerchfellinfiltration, anschließend erneute Gabe von 5FU/CF. Februar 1994 Nephrektomie rechts und Leberteileresektion wegen einer Filiae in der rechten Niere und fraglicher Metastase im rechten Leberlappen (histologisch Narbengewebe). Ab Juni 1994 Tumorprogression mit Filiae im rechten Leberlappen und pulmonal mit Pleurakarzinose, palliative CHT. 1996 Anlage einer TPBD bei intra- und extrahepatischen Gallengangsstenosen. Im September 1996 verstarb der Patient an seinem Tumorleiden.

- (3) 60jähriger Mann, 1985 Operation Karzinom der rechten Flexur mit simultaner Entfernung einer Solitärmetastase im rechten Leberlappen. 1991 segmentorientierte R1-Resektion mit Nephrektomie rechts einer auf die Niere übergreifenden solitären Rezidivmetastase. 1992 Hemihepatektomie rechts mit Teilresektion des Dünndarms und Retroperitoneums bei Rezidivkonglomerattumor sowie Mitbefall des Dünndarms und Retroperitoneums, eine postoperative Chemotherapie wurde vom Patienten abgelehnt. Ab 1994 neuerlich Tumorprogression mit pulmonaler Metastasierung sowie einem 1995 operierten Tumorkonglomerat im Bereich des rechten Zwerchfells mit Dünndarminfiltration. Etwas über 5 Jahre nach dem ersten LM-Eingriff verstarb der Patient tumorabhängig 1997.
- (4) 63jährige Frau, 1990 Hemikolektomie links bei Sigmakarzinom. 1991 segmentorientierte R2-Resektion einer Solitärmetastase im Segment VIII, anschließend 5FU/CF. 1993 R0-Resektion einer erneuten LM im Segment III und erneut 5FU/CF. Ab 1995 Tumorprogression mit Metastasen der Haut, Lunge, Bauchwand, im linken Humeruskopf sowie der rechten Nebenniere. Palliativ Chemo- und Immuntherapien, operative Entfernung der Haut- und Bauchwandfiliae sowie 2000 auswärtig Radiatio am linken Humeruskopf. Tumorbedingtes Ableben der Patientin, über 8 Jahre nach dem LM-Ersteingriff.
- (5) 50jährige Frau, 1989 Hemikolektomie links wegen Sigmakarzinom. 1991 segmentorientierte R0-Resektion einer metachron aufgetretenen Solitärmetastase im Segment VIII, 1993 Segmentresektion linker Leberlappen Solitärmetastase (histologisch RX). Im Anschluss adjuvante Chemotherapie über 6 Monate. Laut Hausarzt erfreulicherweise bis zum Mai 2002 kein Anhalt für ein Tumorrezidiv.
- (6) 53jähriger Mann, 1994 Hemikolektomie links wegen Sigmakarzinom und R0-Bisegmentektomie bei metachron aufgetretenen LM im rechten Leberlappen, nachfolgend CHT mit 5FU/CF. 1995 atypische R0-Resektion mit Zwerchfellteilresektion wegen einer neuen Solitärmetastase im Segment VI (histologisch tumorfreies Zwerchfell-Nachresektat). Zwei Monate nach dem zweiten Lebereingriff rasche Tumorprogression mit mesenterialen LK-Metastasen, Pancreasinfiltration, maligner Duodenal- und Choledochus-Stenose, ab Mai 1996 neue Lebermetastasen. Im weiteren Verlauf palliativ verschiedene Chemotherapieprotokolle, eine EPT, TPBD, PEG. Im September 1996 verstarb der Patient an seiner fortschreitenden Tumorerkrankung.
- (7) 67jährige Frau, 1993 tiefe anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms mit simultaner segmentorientierter R0-Resektion einer Solitärmetastase im Segment II und anschließender adjuvanter CHT. 1996 segmentorientierte, histologisch vollständige Entfernung einer Rezidivmetastase; intraoperativ inoperabler, durch PE gesicherter Lymphknoten-Konglomerattumor am Truncus coeliacus (somit R2-Resektion). Anschließend 12x palliative CHT. Aufgrund neuer LM im linken Leberlappen rein symptomatische Maßnahmen. Im Juli 1997 verstarb die Patientin nach Tumorprogression knapp 4 Jahre nach dem LM-Ersteingriff.
- (8) 58jähriger Mann, 1992 subtotale Kolektomie bei Doppelkarzinom (Aszendens und Sigma), bekannte familiäre Polyposis intestini, 1995 segmentorientierte R0-Resektion einer Solitärmetastase im linken Leberlappen. 1997 atypische Resektion einer großen Rezidivmetastase, intraoperativ Infiltration des Zwerchfells und der Hepaticusgabel, Peritonealkarzinose sowie Tumorbefall von Duodenum und Dünndarm, so dass eine Zwerchfell-Teilresektion rechts, eine Entfernung der regionalen Lymphknoten, eine Dünndarm-Teilresektion als auch eine vordere Pylorotomie mit Metastasenresektion im Sinne einer abschließenden R2-Operation ergänzt wurden. Im weiteren Verlauf Verschlussikterus bei maligner, filiformer Stenose im rechten Hilusgabelbereich mit Anlage einer TPBD, 1998 obere GI-Blutung bei Tumoreinbruch ins Duodenum sowie progredienter cholangitischer Abszeß mit Anlage einer perkutanen Leberabszeß-Drainage. Im Dezember 1998 erlag der Patient seiner progredienten Tumorerkrankung.
- (9) 65jährige Frau, 1995 Hemikolektomie rechts bei Ascendens-Karzinom. 1996 RX-Entfernung von zwei Metastasen im Segment VII und anschließender *Machover*-CHT. 1997 segmentorientierte R0-Resektion mit Zwerchfellteilresektion bei Vorliegen einer neuen, mit dem Zwerchfell verklebten Solitärmetastase im Segment VIII. 1999 multiple pulmonale Filiae, 2001 multiple ossäre Filiae. Im Verlauf verschiedene Chemotherapieschemata - u.a. nach *Machover*, *Beerblock*, *FolFox*, *FIRE* (Oxaliplatin/Irinotecan). Fast 7 Jahre ab der Leber-Erstoperation verstarb die Patientin nach Tumorprogression im Februar 2002.
- (10) 62jähriger Mann, 1995 anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms. 1997 R0-Bisegmentektomie einer metachronen Solitärmetastase in den Segmenten V/VI. 1998 erweiterte Hemihepatektomie rechts mit Kryotherapie und Zwerchfellteilresektion rechts bei Vorliegen einer großen Rezidivmetastase im Narbenbereich, erneut R0-Resektion. Anschließend adjuvante Immuntherapie mit Panorex. 1999

- pulmonale und retrosternale Filiae, auswärtig teilweise von 5FU begleitete Hyperthermie-Behandlungen, bis September 2000 multiple Chemotherapien nach *Beerblock*-, *FolFox*- und Irinotecan-Protokollen. Bei erneutem Fortschreiten des Tumorleidens verstarb der Patient im November 2000 knapp 3,5 Jahre nach der ersten Leberoperation.
- (11) 47jährige Frau, 1998 tiefe anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms, anschließend CHT. Zwei Monate später Kryochirurgie einer LM im rechten Leberlappen, nachfolgend CHT mit 5FU/CF sowie Immuntherapie. Knapp 4,5 Monate nach der ersten Leberoperation R0-Hemihepatektomie rechts bei Rezidiv-LM. Bis zum März 2002 keine weitere Therapie, die Verlaufskontrollen blieben ohne Anhalt für ein Tumorrezidiv oder Filiae.
 - (12) 33jährige Frau, 1994 tiefe anteriore Resektion bei Rektumkarzinom. 1998 erweiterte Hemihepatektomie links bei zwei LM im linken Leberlappen sowie Segment VIII (histologisch RX im Segment VIII), anschließend CHT nach *Machover*. 1998 praesakrales Rezidiv des Rektumkarzinoms und zwei LM in der Restleber über der portalen Trias rechts, nach Radiochemotherapie 1999 atypische und kryochirurgische Resektion der LM. 2000 erweiterte Resektion des Tumorkonvoluts im kleinen Becken (Mitnahme von Uterus, beiden Adnexen, Blasen-Scheidenwand; Netzplastik Sacralhöhle, Ileoascendostomie). 2001 erneut histologisch gesichertes Lokalrezidiv praesakral, zwei neue Lebermetastasen sowie V.a. pulmonale Filia rechts, palliativ Oxaliplatin und Irinotecan nach dem *FIRE*-Protokoll, 2002 explorative Laparotomie mit Adhäsiolyse sowie Kryotherapie der zwei LM. Bis zur letzten Statuserhebung im August 2002 zeigte sich eine Tumorprogression, bei geplanter Fortsetzung palliativer Chemotherapie wurde ein venöser Portkatheter gelegt.
 - (13) 55jähriger Mann, 1996 tiefe anteriore Resektion bei Rektum-Karzinom. 1998 segmentorientierte R0-Resektion einer metachronen Solitärmetastase im Segment III mit anschließender adjuvanter Gabe von 5FU/CF. 1999 neue LM im Segment VIII, nach erneuter CHT nach *Machover* segmentorientierte R0-Resektion von drei LM mit anschließender Immuntherapie. 2000 Dünndarmsegmentresektion und Adhäsiolyse bei rezidivierendem Bridenileus. Regelmäßige Nachkontrollen blieben bis August 2002, etwa 4,5 Jahre nach der ersten Leberoperation, ohne Anhalt für ein Tumorrezidiv oder erneute Filiae.
 - (14) 48jähriger Mann, 1995 tiefe anteriore Resektion nach Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom. 1998 R0-Bisegmentektomie bei zwei LM in den Segmenten VII und VIII, danach adjuvante CHT mit 5FU/CF. 1999 neue Solitärmetastase im linken Leberlappen, 5FU/CF/Oxaliplatin nach dem *FolFox*-Schema, anschließend 1999 atypische R0-Resektion der in den Segmenten II/III gelegenen Solitär-LM. Ein halbes Jahr später dritter Lebereingriff als atypische Resektion (histologisch RX) mit Lymphknoten-Dissektion im Lig. hepatoduodenale sowie Teilresektion von Zwerchfell und Vena cava bei zentral auf der rechten Lebervene sitzender Solitär-Rezidivmetastase im ehemaligen Gebiet der Segmente VII und VIII mit Beteiligung des Zwerchfells und der V. cava. 2000 festgestellte multiple LM bildeten sich bis zum August 2000 nach mehrfacher CHT mit 5FU/CF/Oxaliplatin nach dem *FolFox-2*-Schema zurück. 2001 Lymphknoten-Filiae mediastinal und abdominal, zusätzlich V.a. multiple pulmonale Filiae. Ab 2001 wurde auswärtig (nach einem Wohnortwechsel des Patienten) erneut nach *FolFox-2* chemotherapiert. Nach Aussagen des Patienten und des neuen Hausarztes habe es bis zum September 2002 - also 4,5 Jahre nach dem ersten Lebereingriff - keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv oder erneute Filiae gegeben.
 - (15) 48jähriger Mann, 1995 tiefe anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms. 1996 R0-Lebereingriff mit Hemihepatektomie links und atypischer Resektion metachroner LM in beiden Leberlappen. Januar 2002 Diagnose einer 5 cm großen Solitär-LM im Lobus caudatus, nach 3x neoadjuvanter Therapie nach dem *FolFox-2*-Schema erfolgte im April 2002 eine R0-LM-Resektion im Lobus caudatus mit Hepaticojejunostomie. Postoperativ kam es zu einer Cholangitis, Kathetersepsis und pseudomembranösen Colitis mit *Clostridium difficile*. Die letzten Befunde im Mai 2002 waren unauffällig.
 - (16) 70jähriger Mann, 1997 tiefe anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms mit simultaner R0-Bisegmentektomie bei Solitärmetastase im rechten Leberlappen. 2001 Diagnose einer solitären Rezidiv-LM mit Zwerchfellinfiltration, R0-Hemihepatektomie re. mit Parenchymverlust von 50%, Zwerchfellteilresektion, Nebennierenentfernung re., Adhäsiolyse, Narbenherniotomie. Im September 2002, über 5 Jahre nach dem Leberersteingriff, fand sich kein Anhalt für ein Tumorrezidiv.
 - (17) 65jährige Frau, 1999 tiefe Anteriorresektion eines Rektumkarzinoms mit simultaner, lokaler R0-Exzision einer Solitärmetastase im linken Lappen, anschließend adjuvante Gabe von 5FU/CF nach *Machover*. 2000 Verschluss einer rektovaginalen Fistel und R0-Hemihepatektomie links bei Rezidiv-LM in den Segmenten II/III. Knapp 33 Monate nach dem Leber-Ersteingriff, im August 2002, ergab sich kein Anhalt für ein Tumorrezidiv oder Filiae.
 - (18) 49jähriger Mann, 1999 simultan R0-Operation eines mit Radiochemotherapie vorbehandelten Rektumkarzinoms sowie einer Solitär-LM im Segment IV, anschließend adjuvante Chemotherapie nach *Machover*. 2002 segmentorientierte Resektion der Lebermitte (Rest-IV/V/VIII) bei zentral gelegener, solitärer Rezidiv-LM mit programmierter Nachresektion bei suspektem Parenchymrest Richtung V. cava (histologisch R1-Resektion). Eine Erweiterung der Resektion hätte eine rechtsseitige Hemihepatektomie mit einer zu kleinen verbleibenden Restparenchymmenge von <30% bedeutet. Im August 2002 - über 3 Jahre nach dem Leber-Ersteingriff - lebte der Patient mit der restlichen Rezidiv-LM.

- (19) 64-jähriger Mann, nach neoadjuvanter Radiochemotherapie tiefe anteriore Resektion eines Rektumkarzinoms. Knapp 3 Monate später atypische Resektion einer metachron aufgetretenen Solitärmetastase zentral und hilusnah im rechten Leberlappen (histologisch R1), nachfolgend Chemotherapie nach *Machover*. 2002 Leber-Trisegmentektomie (V/VI/VII) und begleitende Zwerchfellteilresektion (postoperativ R0) an einem anderen Krankenhaus wegen zwei, das Zwerchfell infiltrierender Rezidiv-LM im rechten Lappen. Fast drei Jahre nach dem Ersteingriff war der Patient als tumorfrei zu werten.
- (20) 62-jährige Frau, 1998 Hemikolektomie links bei Sigmakarzinom. 1999 R0-Resektion von zwei metachronen LM im rechten LL, anschließend adjuvante CHT nach *Machover*. 2000 Kryotherapie von 2 neuen LM (VI+VIII) und lokaler Exzision von 4 kleineren LM. Ab August 2000 verschiedene CHT (*Beerblock*, *FolFox*, 5FU/CF mit Irinotecan). 2001 abdominelle HE und Ovarrektomie links (R1-Tumorresektion) bei Filia im linken Ovar mit Infiltration der Rektumvorderwand; im Verlauf Bauchwand- und v.a. Milz-Filiae, progrediente pulmonale Filiae. Im August 2002 lebte die Patientin, über 3 Jahre nach dem ersten Lebereingriff.
- (21) 62-jähriger Mann, 1997 Hemikolektomie links bei Sigmakarzinom mit simultaner Leber-PE (histologisch Adeno-Karzinom), anschließend Gabe von 5FU/CF und Panorex. 1999 Kryotherapie (RX) von drei progredienten LM in beiden Leberlappen. Ab Januar 2001 erneute Progredienz von Rezidiv-LM zentral im rechten Leberlappen, bis April 2001 zwei CT-gesteuerte Radiofrequenzablationen, im September 2001 perkutane stereotaktische Radiotherapie der LM. Bei der letzten Erhebung im Februar 2002 war zumindest ein Befundstillstand der ausgedehnten Rezidiv-LM zu verzeichnen.
- (22) 58-jähriger Mann, 1998 Hemikolektomie links bei Sigmakarzinom. 1999 atypische RX-Resektion einer Solitär-LM im rechten Leberlappen an der Facies renalis mit nachfolgender CHT nach *Machover*. 2000 Exzision eines Bilioms im Rahmen einer diagnostischen, 2001 sonographisch als auch im PET zwei neue LM. Nach Applikation von Irinotecan/Oxaliplatin nach dem *FIRE*-Protokoll erneuter leberchirurgischer Eingriff, aufgrund inniger Verwachsungen mit schwieriger Mobilisation sowie relativ zentraler Lage der LM in den Segmenten VI/VII sowie II/III mußte auf eine segmentorientierende Resektion verzichtet werden, beide Herde wurden kryochirurgisch angegangen. Bei erneuter Tumorprogredienz erfolgte im Verlauf eine CHT 4. Wahl mit Xeloda, zuletzt im August 2002 wurde keine neuerliche Tumorprogression beschrieben.

3.5.3.3 Extrahepatische Metastasen und lokoregionäre Primärtumor-Rezidive

Unter 100 Patienten mit Tumorrückfall im Verlauf fanden sich 77 Patienten mit extrahepatischer Metastasierung bzw. lokoregionären Primärtumor-Rezidiven; die Gruppe der 55 Patienten in Kombination mit Rezidiv-Lebermetastasen wurden bereits beschrieben.

In der übrigen Gruppe mit 22 Patienten ohne neuerliche Lebermetastasierung zeigten sich 15 Patienten mit ausschließlich extrahepatischen Metastasen, 6 Patienten in Kombination mit lokoregionären Rezidiven sowie 1 Patient nur mit einem lokoregionären Rezidiv. 9 Patienten wurden an den extrahepatischen Metastasen und 5 Patienten an lokoregionären Rezidiven operiert.

Ausschließlich extrahepatische Metastasen

Ein Patient (25/96) mit Operationen eines Rektumkarzinom 1993 und Hemihepatektomie rechts 1996 bei metachron aufgetretener und fast faustgroßer Metastase in den Segmenten VII/VIII zeigte im Oktober 1997 *Lymphknoten*-Filiae in der Leberpforte als auch paraaortal. Das therapeutische Vorgehen war nicht ausreichend zu eruieren. Laut Tumorzentrum München verstarb der Patient 49-jährig tumorabhängig am 8.3.98.

Eine weitere Patientin (1/92) verstarb 60-jährig laut Einwohnermeldeamt 1993, knapp anderthalb Jahre nach einer Hemikolektomie links mit simultaner R0-Resektion einer solitären Lebermetastase nach anzunehmender palliativer Chemotherapie über einen venösen Port bei *nicht näher bezeichneter* extrahepatischer Metastasierung.

Bei einer Patientin (37/94) zeigten sich vier Monate nach dem Lebereingriff mehrere, inoperable *pulmonale* Filiae im CT-Thorax, wegen schlechter Verträglichkeit früherer Chemotherapien wurde auf eine erneute Chemotherapie verzichtet. Nur sechseinhalb Monate nach der Leberoperation verstarb die Patientin 79-jährig bei Tumorprogression.

Ein Patient (20/97), der im Februar 1997 an einem synchron hepatisch metastasiertem Rektumkarzinom und 3 Monate später an drei Metastasen im rechten Lappen mittels Hemihepatektomie rechts R0-operiert worden war, bot ab September 1997 das Bild rezidivierender zerebraler Krampfanfälle bei ambulant diagnostizierten *zerebralen* Filiae. Die Therapie blieb symptomatisch, etwas über acht Monate nach dem Lebereingriff starb der Patient laut Tumorzentrum 60-jährig im Januar 1998 in einem Pflegeheim.

Bei einem Patienten (23/90), der 1990 eine atypische R0-Resektion einer synchron aufgetretenen solitären Lebermetastase eines Sigmakarzinoms erhalten hatte, fand sich 1994 eine solitäre Filia im linken Lungenunterlappen. Operative und chemotherapeutische Maßnahmen wurden vom Patienten im Verlauf abgelehnt. Im Juli 1998 zeigten sich computertomographisch multiple *pulmonale* Filiae beidseits. Im April 1999 verstarb der mittlerweile 66-jährige Patient, immerhin fast 10 Jahre nach der Leberoperation.

Bei drei Frauen (19/97, 1/98, 5/99) mit Zustand nach Hemihepatektomie rechts bzw. erweiterter Hemihepatektomie rechts kam es zu multiplen pulmonalen Filiae mit mehreren nachfolgenden, teils sequentiell verschiedenen palliativen Chemotherapie-Zyklen nach Machover, Beerblock, FolFox-2, Ardan oder mit Irinotecan. In einem Fall entwickelten sich zusätzlich *Rippen-* und *Kleinhirnm*etastasen, welche einer Strahlentherapie zugeführt wurden. Zwei Patientinnen verstarben etwa 70jährig im Jahr 2000, um ein bzw. dreieinhalb Jahre nach der Leberoperation. Im September 2002 - knapp vier Jahre nach der Leberoperation - lebte noch eine mittlerweile 69jährige Frau bei auswärtig geplanter Fortsetzung der onkologisch-palliativen Betreuung (multiple pulmonale Filiae bds. mit Hilus- und mediastinalem Lymphknotenbefall).

Extrahepatische Metastasen und lokoregionäres Primärtumor-Rezidiv

Alle sechs Patienten zeigten im Verlauf eine Tumorprogredienz mit palliativer Therapiesituation und verstarben innerhalb von 15,6–48,0 Monaten nach der Leberoperation.

Die vier an einem lokoregionären Primärtumorrezidiv operierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Rezidiv-Operation oder im Verlauf eine *Peritonealkarzinose*, bei einem der Patienten war zuvor eine *Bauchdeckenmetastase* entfernt worden.

Bei einer Patientin (23/93) mit inoperablem Lokalrezidiv wurde symptomatisch nach palliativer Chemotherapie mit 5FU/CF eine Kleinhirnfilia entfernt, allerdings kam es 4 Monate später zu einer *zerebellären* Rezidivmetastase.

Ein Patient (43/94) zeigte zwei Monate nach einer R0-Lebersegmentresektion ein praesakrales Rektumkarzinom-Rezidiv mit progredienten Metastasen der Lymphknoten und im *Scrotumbereich*, er wurde knapp zwei Jahre lang an einer auswärtigen Klinik wiederholt palliativ chemotherapeutisch betreut und verstarb 52jährig etwa 25 Monate nach dem Lebereingriff an seiner Tumorerkrankung.

Ausschließlich lokoregionäres Primärtumor-Rezidiv

Bei dem Patienten (20/94) mit synchron hepatisch metastasiertem Rektumkarzinom war 1994 zunächst eine tiefe Anteriorresektion, wenige Wochen später eine R0-Hemihepatektomie links bei großer Solitärmetastase im linken Leberlappen durchgeführt worden. Im Februar 1998 wurde ein Lokalrezidiv im kleinen Becken diagnostiziert, es folgte nach Radiochemotherapie die Tumorresektion mit Hartmann-Operation. Ab Juli 1999 wurden rezidivierende Pneumonien als auch der Verdacht auf ein erneutes Lokalrezidiv beschrieben. Im Mai 2000 musste ein Bridenileus operiert werden. Laut Hausärztin verstarb der Patient tumorabhängig zwei Monate später 62jährig, knapp fünfeinhalb Jahre nach der Leberoperation.

3.5.4 Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf

Die kumulativen Überlebensraten mit Log-Rank-Signifikanzen nach Kaplan-Meier bezogen auf das Überleben der 145 Patienten bei verschiedenen Faktoren wurden berechnet (siehe Tabelle 31).

<i>Faktoren</i>	n	Mediane ÜLZ (Monate)	95% KI	5-J--ÜLR (%)	10-J-ÜLR (%)	p
<i>Jahrgangsgruppe</i>						<i>n.s.</i>
90-94	61	48,4	40,1-56,8	40,4	15,3	
95-99	84	48,0	27,6-68,3	48,7	./.	
<i>Geschlecht</i>						<i>n.s.</i>
Männlich	82	53,7	33,1-74,4	48,0	17,4	
Weiblich	63	42,9	35,4-50,5	38,9	15,4	
<i>Altersgruppe</i>						<i>n.s.</i>
<50 Jahre	20	51,3	27,0-75,6	45,7	34,3	
50-59 Jahre	54	47,3	18,5-76,1	47,2	18,7	
60-69 Jahre	51	46,0	36,2-55,9	37,7	11,8	
>70 Jahre	20	49,8	20,0-79,6	48,5	0,0	
<i>Primär-Tu.-Gruppe</i>						<i>n.s.</i>
Rektum	74	47,3	40,4-54,3	40,4	6,6	
Kolon	71	48,4	27,8-69,1	47,7	24,6	
<i>Therapie vor Primär-Tu.-Op.</i>						<i>n.s.</i>
Keine	126	48,0	39,2-56,7	43,7	16,3	
Radio-Chemo-Therapie	19	64,3	21,5-107,2	55,3	27,6	
<i>Primär-Tu. Stadium UICC</i>						0,019
Stad I	7	82,5	./.	57,1	0,0	
Stad II	31	69,5	32,0-107,0	71,0	35,0	
Stad III	49	39,7	32,0-47,4	32,1	14,8	
Stad IV	55	45,6	32,0-59,2	39,1	7,2	
keine Angabe	3					
<i>Primär-Tu. T-Klasse</i>						<i>n.s.</i>
T1/2	15	32,6	13,2-51,9	40,0	0,0	
T3	108	51,3	39,0-63,6	45,5	17,6	
T4	19	42,9	34,7-51,2	35,5	14,2	
TX/keine Angabe	3					
<i>Primär-Tu. N-Klasse</i>						0,001
N0	56	78,0	63,9-92,1	69,3	22,7	
N1	38	41,3	27,4-55,1	31,0	8,3	
N2	22	22,5	2,4-42,5	31,8	21,2	
N3	25	33,8	29,3-38,3	24,0	12,8	
NX/keine Angabe	4					
<i>Primär-Tu. M-Klasse</i>						<i>n.s.</i>
M0	90	51,3	38,5-64,1	47,2	22,6	
M1	55	45,6	32,0-59,2	39,1	7,2	
<i>Primär-Tu. G-Klasse</i>						<i>n.s.</i>
G1	4	15,6	0,0-82,6	50,0	./.	
G1-2/G2	102	48,4	41,2-55,7	43,4	17,5	
G2-3/G3	22	34,0	24,1-43,9	32,6	12,2	
GX/keine Angabe	17					
<i>Primär-Tu. R-Klasse</i>						0,014
R0	96	53,7	41,4-66,1	48,2	20,1	
R1/2	40	30,6	10,5-50,7	33,3	5,0	
RX/keine Angaben	9					
<i>Therapie nach Primär-Tumor-Op.</i>						<i>n.s.</i>
Keine	80	51,3	37,0-65,6	48,0	16,7	
CHT, RCHT, IMT	55	42,9	33,2-52,6	38,4	18,7	
Sonstige	10	25,4	0,0-61,8	40,0	0,0	
<i>Zeitpunkt der aufgetretenen LM</i>						<i>n.s.</i>
Synchron	50	41,3	22,3-60,3	33,8	8,6	
Metachron oder Rezidiv	95	53,7	37,3-70,2	49,6	20,8	
(Fortsetzung)						

<i>Faktoren (Fortsetzung)</i>	n	Mediane ÜLZ (Monate)	95% KI	5-J--ÜLR (%)	10-J-ÜLR (%)	p
<i>Abstand Op. Primär-Tu. zur Op. LM</i>						<i>n.s.</i>
0-12 Monate	76	41,3	29,3-53,3	37,0	16,8	
> 12 Monate	69	60,1	41,8-78,5	51,4	16,1	
<i>Therapie vor Leber-Operation</i>						<i>n.s.</i>
Keine	107	53,7	39,7-67,8	47,6	18,4	
CHT, RCHT, CHT+Embolisation	38	36,2	25,3-47,1	33,2	0,0	
<i>Befallene Leberhälfte</i>						<i>n.s.</i>
Linke Leberhälfte (2-4 und Lobus caudatus)	36	55,8	33,7-78,0	48,8	20,8	
Rechte Leberhälfte (5-8)	82	49,8	32,2-67,4	47,3	16,3	
Beide Leberhälften	27	39,7	24,1-55,2	26,5	19,9	
<i>Art der Leber-Op.</i>						<i>n.s.</i>
Lokale Exzision/atypische Resektion	28	55,8	35,8-75,9	49,7	21,1	
Segment-/segmentorientierte Resektion	45	53,7	33,6-73,8	49,0	14,8	
Bisegmentektomie/Mehrfach-Segment-Resektion	20	43,7	24,5-62,9	40,0	./.	
Hemihepatektomie rechts	22	34,8	19,3-50,3	35,0	10,1	
Hemihepatektomie links	9	70,2	64,7-75,7	77,8	24,3	
erweiterte Hemihepatektomie rechts oder links	11	26,5	9,1-43,9	24,2	./.	
Resektion + Kryochirurgie	5	22,5	7,3-37,6	20,0	./.	
Kryochirurgie	5	36,2	0,0-72,9	37,5		
<i>Art der Leber-Op. (2)</i>						<i>n.s.</i>
Kleinere Resektionen einschl. Kryochirurgie	83	51,3	37,7-64,9	46,3	15,6	
Größere Resektionen einschl. erweiterten HH	62	41,3	27,1-55,3	41,0	16,4	
<i>Tumorbezogener Zusatzeingriff</i>						<i>n.s.</i>
kein tumorbezogener Zusatzeingriff	111	48,0	33,1-62,8	46,3	17,6	
tumorbezogener Zusatzeingriff	34	47,5	31,9-63,2	37,2	12,5	
<i>Leberhilus-LK-Histologie</i>						0,018
tumornegativ	54	64,3	43,8-84,8	51,5	15,1	
tumorpositiv	5	15,9	4,9-26,9	20,0	0,0	
<i>Zusatz-Op. Zwerchfell</i>						<i>n.s.</i>
keine Zwerchfell-Op.	138	48,0	39,6-56,3	43,4	17,5	
Zwerchfell-Op.	7	68,3	30,4-106,1	57,1	./.	
<i>Zusatz-Op. V. cava</i>						<i>n.s.</i>
keine Cava-Op.	140	48,4	39,8-57,1	46,0	16,8	
Cava-Op.	5	15,9	3,4-28,4	20,0	./.	
<i>Zusatz-Op. extrahepat. Tumor</i>						<i>n.s.</i>
keine Op. extrahepat. Tumor	138	48,0	38,5-57,4	44,3	17,7	
Op. extrahepat. Tumor	7	48,4	17,0-79,9	42,9	0,0	
<i>simultan Primär-Tu.-Op.</i>						<i>n.s.</i>
nicht simultan Primär-Tu.-Op.	128	48,4	34,5-62,3	46,4	15,0	
Simultan Primär-Tu.-Op.	17	47,5	3,8-91,2	26,5	./.	
<i>Zahl der LM</i>						<i>n.s.</i>
1	82	49,8	30,9-68,7	45,8	20,4	
2-3	47	46,0	7,7-84,4	49,0	12,9	
>3	16	41,3	19,0-63,5	23,0	11,5	
<i>Größe der LM</i>						0,016
≤ 5 cm	104	53,7	41,3-66,1	46,7	16,9	
5,1 - 9,9 cm	28	42,9	36,9-49,0	44,4	18,0	
≥ 10 cm	8	13,0	0,0-40,8	12,5	./.	
keine Angabe	5					
<i>R-Klassifikation der LM</i>						0,004
kein Residualtumor	90	61,1	43,4-78,8	52,8	20,2	
mikroskopisch Residualtumor	16	27,5	0,0-83,3	35,7	11,9	
makroskopisch Residualtumor	7	19,9	8,3-31,6	14,3	0,0	
kann nicht beurteilt werden	32	32,6	23,8-41,3	30,2	12,1	
<i>postoperative Komplikationen</i>						<i>n.s.</i>
Komplikationen	53	42,9	31,0-54,9	41,5	23,3	
keine Komplikationen	92	51,3	39,2-63,4	46,1	14,6	
<i>Therapie nach Leber-Op.</i>						0,004
Keine	72	41,3	26,6-56,0	33,0	12,5	
Chemo +/- Immuntherapie	65	69,5	60,8-78,2	60,0	25,4	
Nicht bekannt	8					

Tabelle 31: Prognosefaktoren bezogen auf das Überleben bei den 145 Patienten

Bezogen auf das kumulative Überleben erwiesen sich folgende Prognosefaktoren als statistisch signifikant ($p < 0,05$): das UICC-Stadium sowie die N- und R-Klasse des Primärtumors, die Größe und die R-Klassifikation der Lebermetastasen, eine histologisch tumorpositive Leberhilus-Lymphknoten-Histologie als auch die Therapie im Anschluss an die Lebermetastasen-Operation.

Bei den **Parametern des Primärtumors** errechnete sich für das UICC-Stadium I eine mediane ÜLZ (Überlebenszeit) von 82,5 Monaten, für die Stadien III/IV von knapp 40 Monaten; die prozentuale 10-Jahres-ÜLR (Überlebensrate) lag im Stadium II bei 35, im Stadium IV bei 7,2 %. In der Gruppe ohne Lymphknotenbefall (N0) ergab sich immerhin eine mediane ÜLZ von 78,0 Monaten bei einer 5-Jahres-ÜLR von knapp 70%, im Vergleich in der Gruppe N3 33,8 Monate bzw. 12,8%. Die R0-Gruppe zeigte eine 10-Jahres-ÜLR von immerhin 20,1 % im Gegensatz zu 5,0% in der Residualtumor-Gruppe R1/2.

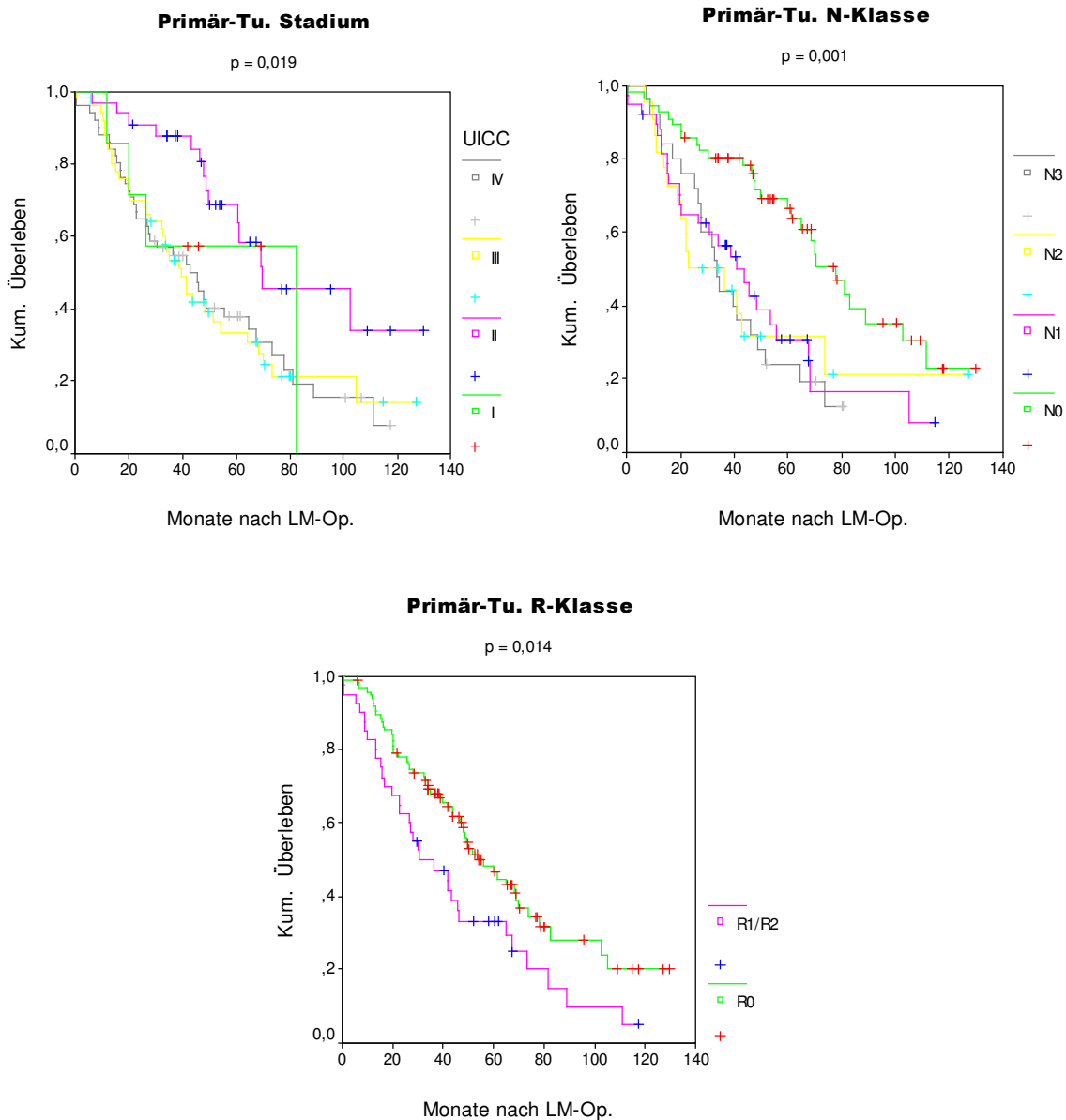


Abb. 8: Überlebenskurven bei relevanten Primärtumor-Parametern

Bei den **Parametern der Lebermetastasen** zeigte sich bei den maximal 5 cm großen Lebermetastasen eine mediane ÜLZ von 53,7 Monaten bei ÜLR von 46,7% nach 5 bzw. 16,9% nach 10 Jahren, im Gegensatz hierzu bei den mindestens 10cm großen LM eine deutlich geringere mediane ÜLZ mit 13,0 Monaten bei einer 5-Jahres-ÜLR von 12,5% und 0% nach 10 Jahren. Statistisch signifikant erwiesen sich auch die Ergebnisse für eine im Anschluß an die LM-Operation durchgeführte, in zwei Fällen mit einer Immuntherapie kombinierten Chemotherapie mit medianen ÜLZ von 41,3

Monaten ohne versus 69,5 Monaten mit anschließender Therapie. Deutliche Unterschiede zeigten sich bei der Dignität der Leberhilus-Lymphknoten mit 5-Jahres-ÜLR von 64,3% bei Tumornegativität und 20,0% bei Tumorpositivität, allerdings muss die mit 59 Gesamtfällen limitierte Anzahl der dokumentierten histologischen Befunde kritisch betrachtet werden. Statistisch mit deutlicher Signifikanz präsentierte sich die Residualtumor-Klassifikation nach der Lebermetastasen-Operation: die 90 Patienten ohne Residualtumor (R0) hatten mit 61,1 Monaten eine deutlich längere mediane ÜLZ als die übrigen Patienten mit Residualtumor (R1 mit 27,5 bzw R2 mit 19,9 Monaten); die RX-Gruppe lag bei 32,6 Monaten. Die 10-Jahres-ÜLR fielen von 20,2% in der R0-Gruppe auf 11,9 bzw. 0,0% in der R1- bzw-R2-Gruppe ab.

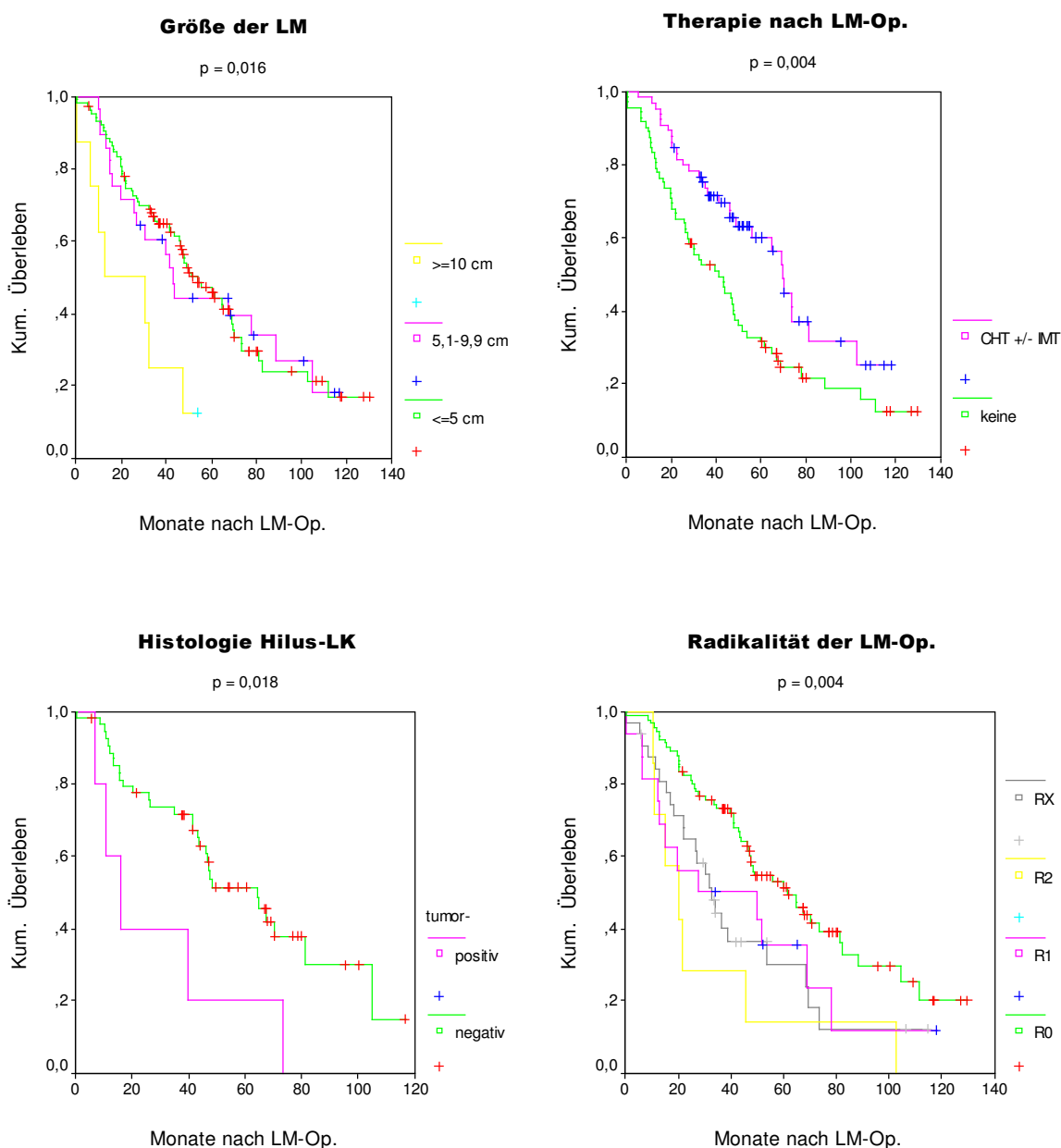


Abb. 9: Überlebenskurven bei relevanten Lebermetastasen-Parametern

Im Hinblick auf das kumulative Überleben stellten sich *keine signifikanten* Unterschiede bei der Analyse folgender *Parameter* dar: Geschlecht und Alter der Patienten, Lokalisation des

Primärtumors, Therapie vor noch nach der Primärtumor-Operation, Jahr der LM-Operation, Abstand zwischen der Operation des Primärtumors und der Operation der LM, Therapie vor der Leberoperation, befallene Leberhälfte, Anzahl und Zeitpunkt des Auftretens der LM einschließlich Differenzierung nach simultaner oder verzögerter Operation der synchronen LM, Art der Leber-Operation einschließlich Zusatzeingriffen, postoperative Komplikationen.

4 DISKUSSION

Die Leber stellt das am häufigsten betroffene Organ für eine Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms dar [93]. In Autopsiestudien wurde die Leber als einzige Lokalisation einer Fernmetastasierung kolorektaler Karzinome in 40% der Fälle beschrieben [46]. Aufgrund der portalvenösen Drainage aus dem Kolorektum wird die Leber als primärer Metastasierungsort bevorzugt und eine systemische Filiarisierung kann zunächst ausbleiben im Gegensatz zu anderen Primärtumoren, wo diese Situation meist eine disseminierte Tumorerkrankung reflektiert [22, 107]. Ungefähr 15–20% der Patienten mit kolorektalem Karzinom haben zum Zeitpunkt der primären Diagnose synchrone Lebermetastasen [22]. Nach Resektion des Primärtumors entwickeln weitere 40% der Patienten im Verlauf metachrone Lebermetastasen, wobei bei einem Drittel der Patienten die Leber das einzige betroffene Organ der Metastasierung ist [23]. Nur etwa 30% aller Patienten mit Lebermetastasen können einer Resektion zugeführt werden [107]. Seit den 80'er Jahren sind zunehmend mehr multimodale Behandlungskonzepte entwickelt und evaluiert worden, so auch neue Therapiestrategien zur Verbesserung der Resektabilität. Derartige integrierte Handlungskonzepte [93] umfassen unter anderem das präoperative Downstaging, neoadjuvante Chemotherapien, die lokale intrahepatische Tumorkontrolle, adjuvante Therapien, die unilaterale Pfortaderembolisation und –ligatur, Kombination von Resektion und ablativen Verfahren sowie die sogenannte „two-stage-resection“ als zweizeitige Leberteileresektion bei Patienten mit multiplen, nicht in einem operativen Eingriff resektablen Lebermetastasen [46].

Bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome stellt die primäre Resektion sämtlicher Herde nach wie vor den therapeutischen Goldstandard dar. Nach Feststellung der Operabilität kann die Indikationsstellung zur Leberteileresektion auch bei älteren Patienten (>70 Jahre) mit dem gleichen Maßstab wie bei jüngeren Patienten erfolgen, die R0-Resektion ist bei geriatrischen Patienten mit annähernd gleicher Letalität realisierbar [11, 14]. Gayowski et al. zeigten in einer Untersuchung an 204 Patienten, das auch das UICC-Stadium IV keine Kontraindikation zu einer potentiell kurativen Lebermetastasenresektion darstellt [25, 115].

Im vorliegenden Krankengut wurden 50 Leberoperationen an synchronen, 90 an metachronen und 20 an rezidierten Lebermetastasen durchgeführt. Die Lebermetastasen fanden sich am häufigsten in der rechten Leberhälfte. In über der Hälfte der Fälle lag eine solitäre Lebermetastase vor, die meisten waren ≤ 5 cm groß. In nahezu der Hälfte der Fälle erfolgten segmentorientierte Resektionen. Zwischen 1990 und 1999 stieg die Anzahl der jährlichen Operationen auf zuletzt 27. Im Vergleich zu den Jahren 1990-94 fanden zwischen 1995-99 insgesamt mehr und größere Eingriffe bei gleichzeitig verstärkter Einbindung in multimodale Therapiekonzepte statt. Nach Einführung der Kryochirurgie an unserer Klinik erfolgten in den Jahren 1998-99 außerdem 11 kryochirurgische Eingriffe, davon 6 in Kombination mit Resektionen. Bei 26,3% der Operationen wurden auf Grund eines peri- bzw. extrahepatischen Tumorbefalls insgesamt 47 Zusatzeingriffe in derselben Sitzung ergänzt.

Im Rahmen einer umfangreichen Untersuchung verschiedener Prognoseindikatoren und Selektionskriterien bei 516, zwischen 1960-1998 an kolorektalen Lebermetastasen operierten Patienten beschrieben Scheele et al. [108] prozentual nahezu identische Ergebnisse bezüglich der Lebermetastasen-Eigenschaften, Operationsarten (mit Ausnahme kryochirurgischer Eingriffe) als auch Anzahl und Art der Zusatzeingriffe. Wigmore et al. [134] fanden bei 207 Patienten mit insgesamt 708 Lebermetastasen ebenfalls eine Bevorzugung des rechten Leberlappens (67%), konnten im Rahmen ihrer Untersuchung allerdings wie auch bei unserem Kollektiv keine Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors im Kolorektum feststellen.

In der Zusammenschau der prä- und intraoperativen Befunde als auch der postoperativen histologischen Befunde wurde nach der Leberoperation die Vollständigkeit der Tumorresektion (R-Klassifikation) abschließend bewertet. Da bei den kryochirurgischen Eingriffen mit Fehlen eines vollständigen histologischen Präparates keine sichere histopathologische Beurteilung möglich war, wurden dies als RX eingestuft, außer wenn sonstige Befunde eine R1-/R2-Einteilung ermöglichten. Als potentiell kurative R0-Resektionen konnten 61,9% der Eingriffe definiert werden. Als nicht-radikale R1-/R2-Resektionen mussten 16,3%, ohne sichere Zuordnung (RX) 21,9% der Fälle bewertet werden.

Auch andere Untersucher [62, 110] wählten eine nicht nur auf den Lokalbefund bezogene Radikalitätseinteilung. Scheele et al. [108] beschrieben bei 597 Patienten, die zwischen 1960 und 1994 mit kurativer Intention an Lebermetastasen reseziert wurden, 87% R0- und 13% R1-/R2-Resektionen, wobei keine kryochirurgischen Eingriffe durchgeführt wurden. Kremer et al. erzielten bei 167 Patienten zwischen 1985 und 1997 82,3% R0-Resektionen [62], Stangl et al. in einer prospektiven Untersuchung bei über 1000 Patienten in >78% eine komplette Tumorentfernung [125]. Harms et al. beschrieben bei 245 Patienten, welche zwischen 1987-1998 an kolorektalen Lebermetastasen operiert wurden, bei 91,8% eine postoperative R0-Situation [31].

Methodik

Die Früh- und Spätergebnisse müssen unter dem Aspekt der Methodik kritisch betrachtet werden. Retrospektive Analysen sind zumeist mit Datenverlust oder unvollständigen Daten verbunden. So konnte beispielsweise in unserem Krankengut bei 9 der 145 Patienten der Tod als Endpunkt der Nachbeobachtung zwar sicher eruiert werden, jedoch waren trotz aller Bemühungen detailliertere Befunde und Therapieformen im weiteren Verlauf als auch die Todesursache nicht zu erfassen.

Insbesondere bei dem Versuch, Prognosefaktoren wie etwa für das postoperative Risiko zu bestimmen, bestand zum Teil das Problem kleiner Zahlen in Untergruppen, welches statistische Vergleiche erschwert und in ihrer Aussagekraft einschränkt. Somit blieb die Aufarbeitung zahlreicher Daten deskriptiv und auf univariate Analysen beschränkt. Einzelne untersuchte Prognosefaktoren konnten nicht als unabhängig betrachtet werden. Auf die Durchführung multivariater Analysen wurde bei zu erwartender geringer Aussagekraft verzichtet.

Da unsere retrospektive Untersuchung Patienten in einem 10-Jahres-Zeitraum rekrutierte und die Nachbeobachtung unterschiedliche Zeiträume und zensierte Beobachtungen erfasste, wurde eine kumulative Überlebenszeitanalyse nach der ersten Lebermetastasen-Operation mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode [49, 139] angewandt. Diese basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses und durch Bilden des Produktgrenzwerts dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt. Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit von Teilkollektiven wurden mittels nachfolgendem Log-Rang-Test ermittelt, wobei auch hier kleine Fallzahlen in Untergruppen zu Interpretationsschwierigkeiten führen können. Angeführt sei die kleine Fallzahl der kryochirurgischen Eingriffe mit kurzen Nachbeobachtungszeiträumen bei Ersteingriffen ab 1998 oder die kleine Zahl histologischer Befunde über die Lymphknotensituation am Leberhilus.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen, in der Literatur beschriebenen Untersuchungsserien stellte sich teilweise schwierig dar. So fanden sich beispielsweise

abweichende Ergebnisse in der Literatur bei erheblicher Schwankungsbreite der Definition von postoperativen Komplikationen oder fehlender Spezifizierung der Radikalitätssituation.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der chirurgischen Therapie der Lebermetastasen, wobei eine Reihe von Patienten in integrierte bzw. multimodale Konzepte eingebunden waren und diese soweit möglich und notwendig beschrieben werden. Allerdings war eine detailliertere Analyse und Bewertung dieser Therapieformen, insbesondere der Chemotherapie-Formen, nicht Gegenstand dieser Arbeit, bildet aber das Thema einer Folgeuntersuchung an der hiesigen Abteilung.

4.1 Frühergebnisse

4.1.1 Morbidität und Mortalität der Leberresektion

Nach Resektion von Lebermetastasen sollte heutzutage die Morbidität 30% nicht überschreiten, in der Literatur wird die postoperative Komplikationsrate mit 3-52% angegeben [58, 59], wobei die erhebliche Schwankungsbreite nicht zuletzt auf die Definition der Komplikation zurückzuführen ist. Das Morbiditätsprofil ist nach primärer und wiederholter Leberresektion gleich, das Auftreten extrahepatischer Komplikationen unterscheidet sich nicht von anderen, großen Abdominaleingriffen [89]. Typische Komplikationen umfassen konventionell oder interventionell behandelbare Pleuraergüsse sowie Biliome und Hämatome an der Resektionsfläche. Eine vorübergehende Leberinsuffizienz wird bei 0-7%, eine permanente nach Metastasenresektion nur selten gesehen. Voraussetzung ist aber der Verbleib von mindestens 20% funktionstüchtigem Leberparenchym bei jungen Patienten mit sonst gesunder Leber. Bei vorgeschädigter Leber oder bereits nachweisbarer Leberfunktionsstörung muss dieser Wert deutlich nach oben korrigiert werden. Schwerwiegendere, eingriffsspezifische Probleme bestehen bei intraabdominalen Infektionen, vorliegendem Cholangios infolge Gallefistel, postoperativem Leberversagen (3-8%) sowie Hb- und kreislaufwirksamen Nachblutungen (1-3%) [107]. Die Indikation zur Relaparotomie sollte bei letzteren frühzeitig gestellt werden, um bestehende Leckagen an der Leber chirurgisch zu versorgen. Unverändert bestimmen im Wesentlichen schwere intra- und postoperative Blutungen, kardiopulmonale Insuffizienz und Leberversagen die Mortalität [58]. Foster berichtete 1977 über eine perioperative Mortalität von 20% bei Durchführung von Hemihepatektomien, in 20% der Fälle war eine nicht beherrschbare Hämorrhagie für diese hohe Mortalitätsrate von Leberresektionen verantwortlich [24]. In den letzten zwei Jahrzehnten habe sich die Leberresektion zu einem chirurgischen Routineverfahren entwickelt [71]. Das fortschreitende Verständnis der Anatomie, Physiologie und den metabolischen Konsequenzen nach Resektion als auch die Verbesserung der Operationstechnik, besonders bei der Parenchydissektion, und des perioperativen Managements in Zusammenarbeit mit der Anästhesie haben dazu geführt, dass trotz Erweiterung der Indikationen und des Resektionsausmaßes in sogenannten High-Volume-Zentren die Letalität unter 5% blieb, allerdings zeigte sich eine Zunahme der Morbidität mit der Anzahl der resezierten Lebersegmente [22, 43, 47, 107, 114]. Mehrere große Studien haben gezeigt, dass Morbidität und Mortalität nach wiederholter Resektion bei Tumorrezidiv denen der initialen Resektion entsprechen und die Überlebensraten mit denen des Ersteingriffs vergleichbar sind [58, 93, 115, 122, 138].

Im eigenen Krankengut lagen die Morbiditäts- und Hospitalletalitätsraten innerhalb der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsskala (siehe auch Tabelle 32). Es entwickelten sich postoperativ bei 36,9% der Operationen Komplikationen. Eingeschlossen sind die bei 16 Eingriffen aufgetretenen nicht-chirurgischen Komplikationen, welche in zwei Fällen tödlich endeten, ansonsten unter interdisziplinärer Therapie unproblematisch zu beherrschen waren. Eigentliche chirurgische Komplikationen, welche teils in Kombination auftraten und in einem Fall tödlich verliefen, umfassten in absteigender Häufigkeit Blutungen im Operationsgebiet (11,9%), Pleuraergüsse (9,4%), abdominelle Infektionen (6,9%), Galleleckagen (5,0%), Leberinsuffizienzen (4,4%), protrahierte Darmtonien (1,9%) und Serome im Wundgebiet (1,9%). Die Notwendigkeit einer operativen Intervention bei postoperativen Komplikationen ergab sich bei 10% aller Lebereingriffe.

Die Hospitalletalität lag bei 1,9%. Die Todesursachen waren ein Multiorganversagen als Folge einer fulminanten Lungenarterienembolie nach Hemihepatektomie rechts sowie ein Leber- und Multiorganversagen nach erweiterter Hemihepatektomie rechts. In einem Fall - im

Anschluss an eine nach atypischer Leberresektion durchgeführte Computertomographie der Leber - blieb die Ursache unklar.

Literaturauswahl Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	30-Tage- Letalität %
Ringe [100]	1990	157	4,5
Docì [16]	1991	100	4,0
Gayowski et al. [25]	1994	204	0,0
Scheele [109]	1995	434	4,4
Rau [96]	1998	157	2,5
Fong [22]	1999	1001	2,8
Harms [31]	1999	399	1,6
Eigene Ergebnisse	1990-99	145	1,9

Tabelle 32: Mortalität von Resektionen kolorektaler Lebermetastasen

4.1.2 Prognosefaktoren für den postoperativen Verlauf

Zur Einschätzung des Einflusses auf das Risiko und den postoperativen Verlauf der LM-Operation haben wir durch eine univariate Analyse versucht, verschiedene Patienten- und Lebereingriff-bezogene Parameter unseres Krankengutes als Prognosefaktoren zu identifizieren.

Weder das Alter noch das Geschlecht der Patienten zeigte ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, mit Ausnahme signifikant häufigerer Nachblutungen bei den unter 60jährigen Patienten.

Im Vergleich zur Literatur wurde in retrospektiven Analysen großer Patientenkollektive der Einfluss des Geschlechts auf die Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrate unterschiedlich bewertet. In einer Untersuchung zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität für das männliche Geschlecht [82], jedoch korrelierte in einer anderen Untersuchung das weibliche Geschlecht mit einer höheren Komplikationsrate nach Leberresektion, allerdings ohne Einfluss auf die postoperative Mortalität [43]. Überwiegend konnte keine Verbindung zwischen dem Geschlecht des Patienten und dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko hergestellt werden [71]. Während früher das Lebensalter des Patienten als ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität nach Leberresektion angesehen

wurde [71], zeigen neuere Untersuchungen keinen negativen Einfluss des Patientenalters auf das Ergebnis nach Leberresektion [11, 42].

Das Risiko, mindestens eine Komplikation zu entwickeln, war für verzögert operierte synchrone Lebermetastasen, die Operationen zwischen 1995-99 und erwartungsgemäß die größeren Eingriffe einschließlich erweiterter Hemihepatektomien statistisch signifikant erhöht.

Eine synchrone, insbesondere verzögert operierte Lebermetastasierung ging häufiger mit abdominellen Infektionen und operativen Interventionen einher, allerdings wurden in der Gruppe der verzögert operierten häufiger größere Eingriffe wie Mehrfachsegment-Resektionen und erweiterte Hemihepatektomien durchgeführt.

Zwischen 1995-1999 fanden sich im Vergleich zur Gruppe 1990-1994 häufiger postoperative Leberinsuffizienzen und operative Interventionen, wobei in den Jahren 1995-1999 allgemein eine zunehmende Anzahl von größeren, komplikationsträchtigeren Lebereingriffen zu verzeichnen war. Insbesondere entwickelten sich bei letzteren mehr abdominelle Infektionen, Leberinsuffizienzen sowie Pleuraergüsse, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in der Notwendigkeit einer nachfolgenden chirurgischen Intervention darstellten.

In publizierten Studien wird zum Teil über erhöhte [41] als auch fehlende [34, 62, 80, 104] Unterschiede der Komplikationsraten im Rahmen einer simultanen Entfernung synchroner Lebermetastasen berichtet, allerdings wird eine objektive Morbiditätsanalyse beider Vorgehensweisen durch den zusätzlichen Dickdarmeingriff in der Simultangruppe erschwert. Zum anderen wurde darauf hingewiesen, dass im Einzelfall der entscheidende Faktor zur Entscheidung einer ein- oder zweizeitigen Resektion zumeist der vor Ort befindliche Chirurg mit unterschiedlicher Erfahrung in hepatobiliärer Chirurgie war [104]. Die Zunahme der Morbidität mit der Anzahl der resezierten Lebersegmente wurde bereits erwähnt [22, 43, 47, 107, 114].

Bei den Leberoperationen stellten sich die Untergruppen der kryochirurgisch behandelten Patienten und der tumorbezogenen Zusatzeingriffe, z.B. eine Teilresektion der tumormitbefallenen V. cava, statistisch ohne Relevanz hinsichtlich Morbidität und Mortalität dar. Gravierende Komplikationen wie nennenswerte Leberinsuffizienzen fanden sich bei den 11 kryochirurgischen Eingriffen nicht.

Dieses kann mit zahlreichen Arbeiten in Einklang gebracht werden, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gravierender Komplikationen und der 30-Tage-Letalität nach kryochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu herkömmlichen Leberresektionen feststellten. Ein erhöhtes Risiko für passagere Thrombozytopenien und Koagulopathien nach mehreren Einfrierzyklen bei großen Tumoren wurde beschrieben [19, 105]. Ungeklärt ist die mögliche Entwicklung einer Myoglobinurie und das sehr seltene sog. Kryoschock-Syndrom [132]. In aktuelleren Analysen großer Patientenkollektive hatte eine simultane extrahepatische Resektion ebenfalls keinen Einfluss auf die gesamte Morbiditäts- und Letalitätsrate [71]. In einigen Untersuchungen schien die Notwendigkeit einer zusätzlichen Resektion und Rekonstruktion der V. cava einen negativen Prognosefaktor darzustellen, der zu einer signifikant höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate führte [43].

Statistisch fanden sich bei unseren Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie vor der Leberoperation (Chemotherapie mit oder ohne Pfortaderembolisation, Radiochemotherapie bei simultaner Primärtumorentfernung) signifikant häufiger abdominelle Infektionen, Leberinsuffizienzen und chirurgische Interventionen, wobei die neoadjuvante Lebermetastasen-Therapie bei 39 Patienten ausschließlich zwischen 1995-99 bei ohnehin komplikationsträchtigeren größeren Lebereingriffen stattfand.

Allerdings sollte auch die Möglichkeit Chemotherapie-induzierter Veränderungen an der Leber berücksichtigt werden. Eine Chemotherapie kann zu anatomisch-pathologischen Veränderungen der Leber (Steatose, Fibrose oder mikrovaskuläre Störungen) mit erhöhter Vulnerabilität und operationstechnischen Problemen bei veränderter Leberarchitektur führen [91, 117], die Rate der ernsthaften Komplikationen und Letalität wird aber von den meisten Autoren nicht als erhöht beschrieben.

4.2 Spätergebnisse

Im Anschluss an die Lebermetastasen-Operationen erfolgte in 48,8% Fällen keine weitere Therapie. Eine adjuvante bzw. palliative Chemo- und/oder Immuntherapie erhielten 38,9% respektive 7,6% der Patienten.

Das Rezidivrisiko nach Lebermetastasenresektion ist mit bis zu 70% hoch. Dies liegt möglicherweise auch daran, dass kleine Metastasen bereits zum Zeitpunkt der Operation bestanden, aber mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren nicht erfasst wurden. Somit stellt sich die Frage, ob die Rezidivfreiheit und das Überleben nach Metastasenresektion nicht durch eine adjuvante Chemotherapie verbessert werden könnten [123]. Zahlreiche Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit unterschiedlichsten Therapieregimen zur Frage eines verlängerten rezidivfreien Überlebens als auch eines Überlebensvorteils wurden in den 90'er Jahren angelegt. In mehreren Publikationen aus dem Jahr 2003 wird festgestellt, dass die Studienlage zum damaligen Zeitpunkt insgesamt nicht ausreichte, um eine adjuvante Chemotherapie nach einer Resektion von Lebermetastasen zu empfehlen [21, 51, 93, 123].

4.2.1 Langzeitverlauf

In unserem Kollektiv betrug die Nachbeobachtungsdauer ab der ersten Leberoperation maximal fast 11 Jahre (129,8 Monate) bei einem Median von 41,3 Monaten. Die Tumorrezidivdaten unserer Patienten differierten nicht von den Angaben in der Literatur. Auch in unserem Krankengut entwickelte sich bei über zwei Drittel der Patienten (70,4%) ein Tumorrezidiv nach der Erstoperation. Mit 78% zeigte sich am häufigsten eine erneute Lebermetastasierung: in 23% war die Leber der alleinige Tumormanifestationsort, bei 55% fanden sich zusätzlich extrahepatische Metastasen einschließlich Lokalrezidiven des Primärtumors. Die übrigen Fälle präsentierten sich als extrahepatische Metastasen einschließlich lokoregionärer Rezidive des Primärtumors bei Fehlen erneuter Lebermetastasen.

Die Lebermetastasen-Rezidive konnten bei 28,2% einer erneuten Operation zugeführt werden, häufiger bei alleinigem Leberbefall als bei extrahepatischem Mitbefall. Im Rahmen des zweiten Eingriffs gelang eine kurative R0-Resektion bei 59,1%. Bei dem dreimalig (R0-R0-RX) operierten Patienten fand sich zuletzt - 4,5 Jahre nach dem ersten Lebereingriff und über 7 Jahre nach der Primärtumor-Operation – kein Anhalt für ein Tumorrezidiv.

Abhängig von der Nachbeobachtungsdauer kommt es bei 48-81% der Patienten mit isolierten kolorektalen Lebermetastasen nach kurativer Leberresektion zu einem Rezidiv [58, 64, 93, 129], im Median 9 bis 19 Monate nach der Leberresektion. Die Rezidive finden sich vornehmlich in der Restleber, in der Lunge, in der Peritonealhöhle oder als lokales Rezidiv des Primärtumors [56, 110]. Bei anderen Patienten treten die Rezidive als generalisierte Dissemination in Erscheinung. Isolierte Leberrezidive werden in 20-31% der Fälle

gefunden [64]. Eine Resektion von Leberrezidiven nach einem potentiell kurativen Eingriff ist bei nur 20-35% möglich, im Falle einer R0-Resektion entsprechen die Überlebensraten ab dem Zweiteingriff denen der Erstresektion und sind angesichts der immanenten Selektion gelegentlich sogar besser [109, 115]. Auch die rezidivfreien Intervalle nach wiederholten R0-Leberresektionen unterscheiden sich nicht signifikant von der ersten R0-Leberresektion [122].

Am Beobachtungsende konnten von den 52 Lebenden 36 als tumorfrei definiert werden, davon waren 25% im Verlauf erfolgreich an Leberrezidiv- oder Lungenmetastasen operiert worden.

93 (64,1%) Patienten verstarben im Verlauf, bei den 78 tumorabhängig Verstorbenen lag die Überlebenszeit ab der Lebermetastasenoperation zwischen 5,4 und 111,3 Monate bei einem Median von 29,2 Monaten.

Lebermetastasen nach Kolon- und Rektumkarzinomen sind die Haupttodesursache bei diesen Patienten [107]. In einer Übersichtsarbeit von Ballantyne et al. [6] wurde festgestellt, dass über die Hälfte der Patienten, die in Folge eines kolorektalen Karzinoms versterben, Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Autopsie haben.

Die kumulativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für alle 145 Patienten lagen bei 44,1 und 16,5%. Die Überlebenszeit ab der ersten Lebermetastasen-Operation betrug maximal 129,8 Monate, der Median 48,0 (38,9-57,0) Monate.

4.2.2 Überlebensraten und Prognosefaktoren für den Langzeitverlauf

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode [49, 139] wurde eine kumulative Überlebenszeitanalyse bei anschließendem Log-Rang-Test durchgeführt und versucht, den Einfluss verschiedener Parameter auf die Langzeitprognose zu analysieren.

In der internationalen Literatur wurden für die Abschätzung der Langzeitprognose in univariaten Analysen ebenfalls diverse Merkmale untersucht [16, 23, 40, 88, 108]. Allerdings konnten nur wenige prognostische multivariat gesichert werden [26, 110]. In den 90'er Jahren wurden von zwei großen Arbeitsgruppen anhand von Daten größerer Patientenkollektive klinisch anwendbare Scoring-Systeme zur Überlebenswahrscheinlichkeit entwickelt, wobei sich auch unterschiedliche Signifikanzen untersuchter Prognosefaktoren zeigten. Nordlinger et al. [88] haben die Daten von 1568 Patienten der Association Francaise de Chirurgie (AFC) im Rahmen von Multi- und Univarianz-Analysen retrospektiv untersucht und mit 7 prognoserelevanten Parametern (unter anderem mehr als 4 oder über 5 cm große Metastasen) einen klinisch anwendbaren Score für die präoperative Risikoabschätzung bezüglich eines Rezidivs und die 2-Jahres-Überlebensraten gebildet. Ein weiteres Scoring-System wurde von der Gruppe des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers um Fong et al. [22] anhand der Analyse ihrer 1001 Patienten entwickelt: für Patienten mit mehr als 5 relevanten Parametern zeigte sich kein 5-Jahres-Überleben, hingegen bei Patienten ohne einen dieser Risikofaktoren betrug das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Lebermetastasenresektion immerhin 60%.

Im Folgenden werden die Analyseergebnisse verschiedener Prognosefaktoren unseres Patientenkollektivs im Hinblick auf das Langzeitüberleben aufgeführt und mit der Literatur verglichen:

Alter und Geschlecht

Keine signifikanten Unterschiede zeigten das Geschlecht und Alter unserer Patienten. Die Patienten über 70 Jahre zeigten mit 48,5% keine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate als die jüngeren Patienten.

Die Mehrzahl der Untersucher konnten ebenfalls keine Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom Alter und Geschlecht der Patienten nach Leberresektion beobachten. Nordlinger et al. konnten eine bessere Prognose bei Patienten in jüngerem Alter (<70 bzw. <60 Jahre) zeigen [88]. Ein gewisser Vorteil in der Prognose konnte sowohl für Frauen als auch für Männer nachgewiesen werden [12, 16], während größere Serien keinen prädiktiven Einfluss des Geschlechts fanden [16, 22, 25, 83, 88, 107, 109]. Alter und Geschlecht können daher nicht für eine Selektion von Patienten zur Resektion kolorektaler Metastasen verwendet werden.

Primärtumor

In unserem Patientengut stellten sich als statistisch signifikante Prognosefaktoren das UICC-Stadium sowie die N- und R-Klasse des Primärtumors dar. Für das UICC-Stadium I errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 82,5 Monaten, für die Stadien III/IV von knapp 40 Monaten; die prozentualen 5- bzw. 10-Jahres-ÜLR lagen im Stadium II bei knapp 71 bzw. 35% und im Stadium IV bei 39 bzw. 7%. In der Gruppe ohne Lymphknotenbefall (N0) ergab sich immerhin eine mediane ÜLZ von 78,0 Monaten bei einer 5-Jahres-ÜLR von 69,3%, im Vergleich in der Gruppe N3 33,8 Monate bzw. 12,8%. Die R0-Gruppe zeigte eine 10-Jahres-ÜLR von immerhin 20,1% im Gegensatz zu 5,0% in der Residualtumor-Gruppe R1/2. Weder die Tumorausdehnung, die Lokalisation oder das Grading des Primärtumors noch die Therapie vor oder nach der Primärtumor-Operation hatten statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Ergebnisse zeigen Übereinstimmung mit wesentlichen Arbeiten aus den letzten Jahren, welche in univariaten Analysen das Stadium des Primärtumors als Prädiktor hinsichtlich des Auftretens eines Tumorrezidivs sowie der Überlebenszeit identifizieren konnten [22, 88, 109], wenngleich das Tumorstadium lediglich für das Auftreten eines Rezidivs als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben wurde [22]. Dem positiven Nodal-Status am Primärtumor scheint eine größere Bedeutung für das krankheitsfreie Intervall zuzukommen als der Tumorausdehnung (T-Stadium) selbst [86, 88, 107]. Die lokoregionäre Ausdehnung kolorektaler Karzinome stellt kein Ausschlusskriterium für eine spätere Leberresektion dar, da auch bei fortgeschrittenen Tumoren 5-Jahres-Überlebensraten von über 32% erzielt werden können [22]. Obwohl einzelne Arbeiten eine Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation des Primärtumors beschrieben und einen Sitz im Rektum und rechten Hemikolon als prognostisch ungünstig werteten [88], konnten andere Untersucher keinen Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose nach Auftreten von Lebermetastasen herstellen [22]. Gleiches gut für das Grading des Primärtumor; auch hier lässt sich keine Korrelation mit einer verschlechterten Prognose nach Auftreten von Lebermetastasen beobachten [22].

Lebermetastasen

Als statistisch **signifikante Prognosefaktoren** stellten sich die Radikalität der Leberoperation, der histologisch nachgewiesene Lymphknotenbefall am Leberhilus, die Größe der Lebermetastasen und die Therapie im Anschluss an die Leberoperation dar.

Radikalität des Lebereingriffs

Bei unseren 145 Patienten konnte für die Radikalität der ersten Lebermetastasen-Operation ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,0009$) zwischen R0 und R1/2/X für das Überleben nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Untergruppen präsentierten die 90 Patienten ohne Residualtumor (R0) mit immerhin 61,1 Monaten eine deutlich längere mediane Überlebenszeit als die übrigen Patienten mit Residualtumor (R1 mit 27,5 bzw. R2 mit 19,9 Monaten); die RX-Gruppe lag bei 32,6 Monaten. Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten lagen nach R0-Resektion bei 52,8 und 20,2%, nach R2-Resektion bei 14,3 und 0%. Die Langzeitergebnisse müssen allerdings unter dem Aspekt betrachtet werden, dass 6 Patienten mit einer fehlenden oder fraglich radikalen Operation durch einen Zweiteingriff in eine R0-Resektion im Verlauf überführt werden konnten.

Dieses Ergebnis findet sich in Einklang mit zahlreichen Studien an über 100 Patienten aus den Jahren 1990-2001 [26, 72, 110]. Wie in der Tabelle 33 aufgeführt werden die 5-Jahres-Überlebensraten nach R0-Resektion mit 23-51% bei einer medianen Überlebenszeit von 27-64 Monaten angegeben, die 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 26-33%. Die Vergleichbarkeit einiger anderer Untersuchungsserien mit abweichenden Ergebnissen wird durch eine fehlende Spezifizierung der Radikalitätssituation erschwert. In einer 1999 von Scheele et al. [108] veröffentlichten Untersuchung an 516 ausschließlich R0-resezierten Patienten mit erstmaliger Metastasenresektion betrug die kumulative Überlebensrate nach 5 und 10 Jahren $41 \pm 5\%$ und $29 \pm 6\%$. In zahlreichen Untersuchungen hat sich weltweit die kurative Resektion als der wichtigste prognostische Faktor für langfristiges Überleben erwiesen [91, 110].

Literaturauswahl Autor	Jahr	Anzahl der Patienten	5-Jahres- ÜLR, %	10-Jahres- ÜLR, %	Medianes Überleben, Monate
Ringe et al. [100]	1990	119	27	-	35,1
Sugihara et al. [127]	1993	109	47,9	-	-
Gayowski et al. [25]	1994	187	37	-	-
Harms et al. [31]	1998	225	51,1	-	64
Fong et al. [22]	1999	895	37	22	45
Harmon et al. [30]	1999	110	46	27	-
Minagawa et al. [83]	2000	235	38	26	-
Scheele et al. [108]	2001	516	43	33	43,5
Eigene Ergebnisse	1990-99	90	52,8	20,2	61,1

Tabelle 33: Langzeitergebnisse der R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Größe der Lebermetastasen

Bei den maximal 5 cm großen Lebermetastasen lagen eine mediane ÜLZ von 53,7 Monaten und 5- bzw. 10-Jahres-ÜLR von 46,7% bzw. 16,9% vor, im Gegensatz hierzu bei den mindestens 10 cm großen eine deutlich geringere mediane ÜLZ mit 13,0 Monaten und Überlebensraten von 12,5% nach 5 und 0% nach 10 Jahren.

Auch Scheele et al. [108] stellten einen signifikanten Effekt auf die Prognose für den Durchmesser (>5 cm) der Metastasen als auch für den prozentualen Anteil von Tumorgewebe (>10%) am Gesamtlebervolumen fest, welches durch eine multivariate Analyse bestätigt werden konnte. In den meisten Arbeiten wird der Tumorgöße ebenfalls eine prognostische Relevanz zugesprochen, allerdings wird auch ein fehlender Einfluss auf die Gesamtprognose beschrieben [5, 25, 86].

Befall hilärer Lymphknoten

Deutliche Unterschiede zeigten sich bei der Dignität der Lymphknoten am Leberhilus mit 5-Jahres-ÜLR von 64,3% bei Tumornegativität und 20,0% bei Tumorpositivität, allerdings können die Resultate aufgrund der limitierten Anzahl vorliegender histologischer Befunde in unserem Krankengut nur mit Einschränkung gewertet werden.

Die besondere Bedeutung eines Lymphknotenbefall im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale ist erst in den vergangenen Jahren deutlich geworden. Die Rate infiltrierter Lymphknoten lag in einer Studie bei 28% [7]. Rodgers et al. konnten 2003 in einer Metaanalyse zeigen, dass die Resektion kolorektaler Lebermetastasen mit positiven Hiluslymphknoten zwar mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, aber dennoch Patienten Überlebenszeiten von mehr als 5 Jahren aufweisen können [46, 102]. Es findet sich allerdings weiterhin keine einheitliche Beurteilung darüber, ob Lymphknotenmetastasen im Ligamentum hepatoduodenale bereits als Fernmetastasen gewertet werden müssen. Eine systematische Lymphknotendisektion im Ligament kann bislang nicht als Standard empfohlen werden [102, 107].

Therapie nach Lebereingriff

Statistisch signifikant erwiesen sich auch die Ergebnisse für eine im Anschluss an die LM-Operation durchgeführte Chemo- bzw. Immuntherapie mit medianen ÜLZ von 69,5 versus 41,3 Monaten ohne anschließende Therapie, wobei einschränkend auf die fehlende Differenzierung von teils sehr unterschiedlichen palliativen bzw. adjuvanten Therapieschemata und von individuell im Verlauf angelegten multimodalen Therapiekonzepten im Verlauf hingewiesen werden muss. Die genaue Analyse und Bewertung der Chemotherapie-Ergebnisse war nicht Gegenstand dieser Arbeit, wird allerdings Thema einer Folgeuntersuchung an der hiesigen Abteilung sein.

Keine signifikante Auswirkung auf das Langzeitüberleben fand sich auch bei unseren Patienten durch die Therapie vor der Leberoperation, wobei es sich in über 90% der Fälle um eine vorausgegangene Therapie mit 5-FU/CF handelte, in keinem Fall waren Kombinationstherapien mit neueren Chemotherapeutika appliziert worden. In einem Fall waren zweimalig eine transportale Embolisation nach mehrfach vorausgegangenen, erfolglosen Chemotherapien erfolgt, die grenzwertige Indikation zur erweiterten Leberresektion bei ausgedehnter Metastasierung eines Rektumkarzinoms in die rechte Leber wurde bei fehlenden Alternativen und auf dringenden Wunsch des Patienten gestellt.

Ebenfalls ohne statistische Signifikanz blieben in unserem Kollektiv der Zeitpunkt des Auftretens, die Anzahl der Lebermetastasen und die befallene Leberhälfte. Dennoch sollten die kürzeren 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei synchroner im Vergleich zu metachroner Metastasierung (33,8% und 8,6%) und bei mehr als drei im Vergleich zu solitären

Lebermetastasen (23% und 11,5%) erwähnt werden. Die medianen sowie 5-Jahres-ÜLR der synchronen Lebermetastasen mit simultan oder verzögert zum Primärtumor erfolgter Operation demonstrierten keine relevanten Unterschiede (47,5 vs. 41,3 Monate sowie 26,5% vs. 36,7%).

In der Mehrzahl von Publikationen findet sich eine günstigere Prognose bei metachroner Diagnosesicherung [34, 108, 127], welche sich in unserem Patientengut nur tendenziell bestätigen ließ. Es wird angenommen, dass der Nachweis synchroner Lebermetastasen mit einem aggressiveren Wachstumsverhalten des Karzinoms mit einer höheren Inzidenz von lokoregionären Rezidiven und Mehrfachrezidiven in der Leber bei Präsenz zunächst nicht detektierbarer Mikrometastasen verbunden ist [88, 107]. Das Vorgehen hinsichtlich einer simultan zum Primärtumor durchgeführten Operation wird weiterhin kontrovers diskutiert [107, 115], wobei bei selektionierten Patienten gezeigt werden konnte, dass simultane Eingriffe mit der gleichen Sicherheit wie eine zweizeitige Operation durchgeführt werden können ohne die Langzeitprognose zu beeinflussen [104, 133]. Außerdem erspare man dem Patienten eine zweite Laparotomie [41, 81]. Prädestiniert sind Karzinome im Bereich des Rechtshemikolons sowie solitäre, kleine Metastasen. Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und mehreren ungünstigen prognostischen Parametern sollte bei fehlendem Überlebensvorteil die Indikation zur Simultanoperation zurückhaltend gestellt werden [41].

Die von vielen Autoren früher beschriebene Grenzzahl von vier Lebermetastasen als gerade noch resektabel kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Metastasenanzahl und -verteilung erscheinen, gerade in neueren Analysen von R0-Patienten, weniger bedeutsam zu sein [83, 84, 110]. Selbst bei vier oder mehr Metastasen ist eine R0-Resektion mit langfristig günstigen Überlebensraten möglich [54]. In der größten publizierten Serie stellten Minagawa et al. [83] in einer Untersuchung an 235 Patienten annähernd gleiche 10-Jahres-Überlebensraten (32% bzw. 29%) bei einzelnen verglichen mit multiplen (≥ 4) Lebermetastasen fest. Als prognostisch relevant werden allerdings von den meisten Autoren sog. Satellitenknoten in der Nachbarschaft zu einer größeren Lebermetastase erachtet. So fanden Scheele et al. in einer größeren Untersuchungsserie 5-Jahres-Überlebensraten von 11-15% bzw. 30-43% bei Vorhandensein oder Fehlen solcher Satellitenknoten mit hohem Invasionspotential, welche auch zu einer Verdoppelung der Rate späterer Lungenmetastasen führten [109]. In multivariaten Analysen der meisten größeren Studien besitzt die uni- oder bilaterale Lokalisation der Metastasen keine prognostische Relevanz für das Langzeitüberleben [25, 40, 83, 88, 108].

Ohne signifikante Auswirkung auf das Langzeitüberleben blieben auch das Jahr der Leberresektion sowie die Art der Leberresektion einschließlich Zusatzeingriffen und postoperativen Komplikationen. Die kleineren und vermehrt zwischen 1995-99 durchgeführten größeren Resektionen zeigten etwas längere mediane Überlebenszeiten zu Gunsten der kleineren Resektionen (41,3 bzw. 51,3 Monate), wobei die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten annähernd identisch waren. Die kryochirurgischen Eingriffe können aufgrund der kleinen Fallzahl und der Tatsache des kurzen Nachbeobachtungszeitraums bei Ersteingriffen ab 1998 nur mit Einschränkung bewertet werden, allerdings war die alleinige Kryochirurgie tendenziell nicht ungünstiger als andere Eingriffe.

Auch Scheele et al. sahen 2001, während eines langen Beobachtungszeitraums von nahezu 4 Jahrzehnten, keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitergebnis durch postoperative Komplikationen, wenn sie letztlich überstanden waren, und die 5- oder 10-Jahres-Zeiträume, allenfalls für nach 1990 operierte Patienten eine geringfügig günstigere Prognose im Sinne einer verlässlicheren bildgebenden Diagnostik mit verbesserter Patientenselektion [108]. Allerdings wurden signifikant bessere Resultate durch anatomiegerechte Verfahren gesehen. In den meisten Untersuchungen spielt die Art der

Leberresektion nicht die entscheidende Rolle [46, 64, 83, 88, 100]. Im Gegensatz zu einer ganzen Reihe von gastrointestinalen Primärtumoren besteht für die Resektion kolorektaler Lebermetastasen keine einheitliche operationstechnische Richtlinie, hinsichtlich des anzustrebenden Umfangs einer Leberteilresektion gibt es keine gesicherten Daten [46]. Es gilt im Wesentlichen, dass vollständig, d.h. formal kurativ resektable Lebermetastasen entfernt werden sollen. Entscheidend für die Prognose bleiben tumorfreie Resektionsränder, obwohl die Berechtigung einer lange Zeit geltenden Richtlinie eines tumorfreien Resektionsrandes von 1 cm angezweifelt werden kann [46, 138]. Es konnte gezeigt werden, dass bei mikroskopischem Tumorbefall an den Resektionsgrenzen das 5-Jahres-Überleben signifikant schlechter ist als bei Patienten mit negativen Resektionsrändern [22]. In einer Analyse von Scheele et al. [109] zeigten sich im Langzeitverlauf keine unterschiedlichen Überlebensraten bei tumorfreien Resektionsrändern <4, 5-9 oder >10 mm. Bisherige Langzeitergebnisse von kryochirurgisch behandelten Patienten zeigen zum Teil ermutigende Ergebnisse, insbesondere als kurative Behandlungsoption für Patienten mit nichtresektablen Metastasen [93]. In einer retrospektiven Studie von Finlay et al. zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, welche mit einer Resektion und gleichzeitiger Kryotherapie oder einer alleinigen Resektion behandelt wurden [20]. Der Einsatz von Kryotherapie als alleinige kurative Behandlung von resektablen Lebertumoren ist in einer randomisierten prospektiven Studie bei 123 Patienten untersucht worden [40], welche entweder durch Kryochirurgie oder durch Resektion behandelt wurden und keine schlechteren 5-Jahres-Überlebensraten nach Kryochirurgie zeigten [61]. Allerdings wurden auch niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten von 19% im Vergleich zur Resektion berichtet, wobei die Patienten auch ungünstigere Risikofaktoren boten [132]. Bei Patienten, die eine erfolgreiche En-bloc-Resektion wegen direkter Infiltration benachbarter Strukturen, meist des Zwerchfells, selten der retrohepatischen Vena cava oder der Hilusstrukturen, erhielten, werden gleichwertige Ergebnisse berichtet wie bei Patienten ohne derartige Belastung [2, 110].

In der Zusammenschau der Spätergebnisse erwies sich - nicht überraschend - die vollständige (R0-)Resektion als wichtigster Prognosefaktor für das Langzeitüberleben. In Anlehnung an andere Autoren [8, 26] steht damit der Chirurg als zentraler „Prognose- und Risikofaktor“ im Vordergrund, da er sowohl die biologische und funktionelle Resektabilität beurteilt als auch die Radikalität entscheidend beeinflusst.

Ob prognostische Faktoren für die Indikationsstellung überhaupt eine wesentliche Rolle spielen sollen, wenn Aussicht auf eine vollständige Metastasenresektion besteht, ist im Hinblick auf das geringe operative Risiko und das Fehlen von Behandlungsalternativen mit kurativem Ansatz sehr fraglich. Fast alle erlauben zwar eine bessere Abschätzung der langfristigen Erfolgsaussichten, bieten jedoch auch bei ungünstiger Ausprägung eine zwar reduzierte, aber reale Chance auf langfristige Tumorfreiheit [110]. Daher sind sie als Kontraindikationen kaum geeignet. Klassische diesbezügliche Konstellationen wie eine Metastasenzahl von mehr als 4 Herden bzw. ein erzwungenermaßen knapper Sicherheitsabstand zeigen in neueren Analysen, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf die Prognose. Entsprechend wird die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen gerade in hepatobiliär spezialisierten Zentren heute sehr weit gestellt. Selbst intrahepatische Rezidive oder das Vorhandensein von differenziert zu betrachtenden extrahepatischen Metastasen wird bei kolorektalen Karzinomen heute nicht mehr als absolute Kontraindikationen angesehen, solange diese ebenfalls vollständig reseziert werden können [26, 110].

5 ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Untersuchung wurden Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zwischen 1990 und 1999 in der 1. Chirurgischen Abteilung des Klinikums Neuperlach operiert worden waren, erfasst. Vorgestellt werden die Früh- und Spätergebnisse von 145 Patienten, bei denen insgesamt 160 Leberresektionen durchgeführt wurden.

Dokumentiert und ausgewertet wurden klinische und pathologische Parameter des Primärtumors und der Metastasen, die Art der Leberoperation, perioperative Morbidität und Letalität, der weitere Verlauf mit Rezidiven und Neumanifestation des Tumorleidens sowie die Überlebenszeit.

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Leberoperation zwischen 28 und 85 Jahren bei einem Median von 59,0 Jahren. Männer waren mit 56,9% etwas häufiger als die Frauen vertreten.

Die Leberresektionen wurden im Mittel 18,5 +/- 1,5 Monate (Median 12,1 Monate) nach der Operation des Primärtumors ausgeführt, 50 x bei synchronen (davon 17 x simultan zur Primärtumor-Operation), 90 x bei metachronen und 20 x bei rezidierten Lebermetastasen durchgeführt. 131 Patienten wurden einmal, 13 zweimal und einer dreimal im Untersuchungszeitraum operiert.

Die Lebermetastasen fanden sich am häufigsten in der rechten Leberhälfte, am seltensten bilateral, in über der Hälfte der Fälle lag ein solitärer Herd vor.

Durchgeführt wurden alle klassischen und erweiterte Resektionen: 34 atypische und 50 segmentorientierte Resektionen, 33 rechts- oder linksseitige Hemihepatektomien, 12 erweiterte Resektionen, sowie 11 kryochirurgische Eingriffe, davon 6 in Kombination mit Resektionen.

Postoperativ traten insgesamt bei 37% der Patienten Komplikationen auf, davon als chirurgisch bedingte: Blutungen im Operationsgebiet (12%), Pleuraergüsse (9%), abdominale Infektionen (7%), Galleleckagen (5%), Leberinsuffizienzen (4%). Die Notwendigkeit einer operativen Reintervention ergab sich bei 10%.

Drei Patienten verstarben perioperativ (Hospitalletalität 1,9%). Todesursachen waren: eine fulminante Lungenembolie nach Hemihepatektomie rechts, ein Leberversagen nach erweiterter Hemihepatektomie rechts sowie ein unklares Herz-Kreislaufversagen im Anschluss an eine postoperativ durchgeführte Computertomographie.

Morbidität und Letalität lagen damit im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit.

Eine potentiell kurative R0-Resektion war bei 62% der Eingriffe möglich. Als nicht-radikale R1- bzw. R2-Resektionen mussten 16%, ohne sichere Zuordnung (RX) 22% der Fälle bewertet werden.

Im Anschluss an die Lebermetastasen-Operation erhielten 39% respektive 8% der Patienten eine adjuvante bzw. palliative Chemo- und/oder Immuntherapie.

Die Nachbeobachtungsdauer ab der ersten Leberoperation betrug maximal 129,8 Monate bei einem Median von 41,3 Monaten.

Bei über zwei Drittel der Patienten (70%) entwickelte sich ein Tumorrezidiv nach der Erstoperation, davon bei 78% erneut in der Leber, in 23% als alleinige Manifestation. Bei 55% fanden sich zusätzlich extrahepatische Metastasen einschließlich Lokalrezidiven des Primärtumors.

Die Lebermetastasen-Rezidive konnten bei 28% einer erneuten Operation zugeführt werden. Im Rahmen des zweiten Eingriffs gelang eine kurative R0-Resektion bei 59%.

Am Beobachtungsende konnten von den 52 Lebenden 36 als tumorfrei definiert werden, davon waren 25% im Verlauf erfolgreich an Leberrezidiv- oder Lungenmetastasen operiert worden.

Die kumulativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (Kaplan-Meier) für alle 145 Patienten lagen bei 44,1 und 16,5%.

Als statistisch signifikante Prognosefaktoren erwiesen sich dabei: UICC- Stadium bzw. LK-Status des Primärtumors, Größe der Lebermetastasen, LK-Befall im Leberhilus und vor allem die R0-Resektion.

Keine Signifikanz ergab sich für: Geschlecht, Alter, Lokalisation, Differenzierungsgrad und T-Stadium des Primärtumors, Zeitpunkt der Metastasierung, Anzahl und Verteilung der Metastasen, Art und Ausdehnung der Leberresektion oder perioperative Komplikationen.

Die Wertung der Prognosefaktoren entspricht im Wesentlichen den Berichten der Literatur. Die eigenen Langzeitergebnisse erscheinen insgesamt im Vergleich zu den internationalen Zentren relativ günstig.

Der Einfluss einer prä-/postoperativen adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie kann noch nicht sicher beurteilt werden und ist Inhalt einer Folge-Untersuchung.

Die chirurgische Therapie ist der Goldstandard in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen und kann auch an einem kommunalen Schwerpunkt-Krankenhaus mit geringem Risiko und vergleichsweise sehr gutem Langzeit-Ergebnis angeboten werden.

Entscheidend ist das Erreichen einer kurativen (R0) Resektion in einem multimodalen Gesamtkonzept, das individuell alle Möglichkeiten der chirurgischen, interventionellen sowie adjuvanten, neoadjuvanten und palliativen Therapien ausschöpft.

6 ANHANG

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Residualtumor-Klassifikation der Lebermetastasen-Operation	2
Tabelle 2: Klassifikation und Zuordnung der Lebersegmente	4
Tabelle 3: Geschlecht der Patienten bei LM-Operation	11
Tabelle 4: Alter der Patienten bei LM-Operation	11
Tabelle 5: Primärtumor-Lokalisation bei 145 Patienten	11
Tabelle 6: Therapie vor der Primärtumor-Operation bei 145 Patienten	12
Tabelle 7: Art der Primärtumor-Operation bei 145 Patienten	12
Tabelle 8: TNM-Klassifikation des Primärtumors bei 145 Patienten	12
Tabelle 9: UICC-Stadium des Primärtumors bei 145 Patienten	13
Tabelle 10: Residualtumor des Primärtumors bei 145 Patienten	13
Tabelle 11: Therapie im Anschluß an die Primärtumor-Operation bei 145 Patienten	14
Tabelle 12: Lokalisation der Lebermetastasen	14
Tabelle 13: Anzahl der Lebermetastasen	15
Tabelle 14: Größe der Lebermetastasen	15
Tabelle 15: Zeitpunkt der Operation der Lebermetastasen	16
Tabelle 16: Therapie vor der LM-Operation	17
Tabelle 17: Art der Leber-Operation	18
Tabelle 18: Kryochirurgische Eingriffe bei 11 Patienten	19
Tabelle 19: Zusatzeingriffe an extrahepatischem Tumorgewebe	19
Tabelle 20: Intraoperative Komplikationen	21
Tabelle 21: Histologischer Resektionsrand des LM-Präparates	22
Tabelle 22: Postoperative Komplikationen bei 160 Eingriffen	24
Tabelle 23: Operative Intervention bei Komplikationen nach Lebereingriff	25
Tabelle 24: Postoperative Letalität und Todesursachen	26
Tabelle 25: Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen	28
Tabelle 26: Prognosefaktoren für postoperative Interventionen	29
Tabelle 27: Art der Therapie im Anschluß an die LM-Operation	31
Tabelle 28: Schicksal der 145 Patienten bei letzter Befunderhebung	33
Tabelle 29: Rezidivtumor-/Metastasen-Lokalisation im weiteren Verlauf	37
Tabelle 30: Erneute LM-Operation mit R-Klassifikation im weiteren Verlauf	40
Tabelle 31: Prognosefaktoren bezogen auf das Überleben bei den 145 Patienten	46
Tabelle 32: Mortalität von Resektionen kolorektaler Lebermetastasen	54
Tabelle 33: Langzeitergebnisse der R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen	59
Tabelle 34: TNM- und UICC-Klassifikation von 1997	68
Tabelle 35: Histopathologisches Grading und R-Klassifikation des Primärtumors	68
Tabelle 36: Chemotherapie-Protokoll nach <i>Machover</i>	69

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lebersegmenteinteilung nach Couinaud	4
Abb. 2: Zahl und Entwicklung der LM-Operationen 1990-99.....	10
Abb. 3: Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen	15
Abb. 4: Abschließende Residualtumor-Klassifikation der 160 LM-Operationen.....	23
Abb. 5: Abstand zwischen LM-Operation und tumorabhängigem Tod.....	34
Abb. 6: Kumulative Überlebensraten aller Patienten.....	36
Abb. 7: Therapie bei erneuter Lebermetastasierung	38
Abb. 8: Überlebenskurven bei relevanten Primärtumor-Parametern	47
Abb. 9: Überlebenskurven bei relevanten Lebermetastasen-Parametern.....	48

6.3 Erhebungsbogen

Erhebungsbogen Op. kolorektale Lebermetastasen 1990-99, Klinikum Neuperlach

<i>Nr.</i>	<i>Pat.-Name</i>	<i>Vorname</i>	<i>geb.</i>

<i>Adresse</i>	<i>Tel.</i>	<i>Hausarzt</i>	<i>Klinik</i>

Primär-Tumor

<i>Lokalisation</i>	
<i>Vorbehandlung</i>	
<i>Op.-Datum</i>	
<i>Op.-Art</i>	
<i>Histologie</i>	pT pN pM G R
<i>Nachbehandlung</i>	

Lebermetastasen

<i>Präop. Ther.</i>	
<i>Op.-Datum</i>	
<i>Op.-Art</i>	
<i>Histologie</i>	
<i>Komplikationen Intraop.</i>	
<i>Komplikationen postop.</i>	

Weiterer Verlauf

<i>Nachbehandlung</i>	
<i>Rezidiv</i>	
<i>Metastasen</i>	
<i>Sonstiges</i>	

Status zuletzt

<i>Datum</i>	
<i>Befund</i>	

Sonstiges

Einwohnermeldeamt ?

Tumorzentrum München ?

6.4 Primärtumor-Klassifikation

TNM: Klinische Klassifikation von 1997		
T - Primärtumor	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor infiltriert Submukosa
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
	T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
	T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
N - Regionäre Lymphknoten	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1 - 3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
UICC-Stadiengruppierung von 1997		
Stadium 0	Tis N0 M0	
Stadium I	T1 N0 M0	
	T2 N0 M0	
Stadium II	T3 N0 M0	
	T4 N0 M0	
Stadium III	jedes T N1 M0	
	jedes T N2 M0	
Stadium IV	jedes T jedes N M1	

Tabelle 34: TNM- und UICC-Klassifikation von 1997

Histopathologisches Grading (G) und Residualtumor-Klasse des Primärtumors	
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 35: Histopathologisches Grading und R-Klassifikation des Primärtumors

6.5 Chemotherapie-Protokoll nach Machover

<p><u>Chemotherapie-Protokoll nach MACHOVER:</u></p> <p>200 mg/m² Folinsäure Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5, direkt anschließend: 370 mg/m² 5-Fluorouracil Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5</p> <p>Wiederholung alle 4 Wochen</p>	<p><u>Dosisanpassung von 5-Fluorouracil:</u></p> <p>5-FU-Dosisanpassung nach der im Intervall beobachteten Toxizität nach WHO bei jedem Folgezyklus erforderlich!</p> <p>Toxizität 0: Steigerung der 5-FU-Tagesdosis um 30 mg/m²</p> <p>Toxizität 1: 5-FU-Tagesdosis unverändert</p> <p>Toxizität 2: Reduktion der 5-FU-Tagesdosis um 30 mg/m²</p>
<p><u>Anm.:</u></p> <p>Folinsäure verstärkt die Effektivität von 5-FU. Sie wird intrazellulär in Methylentetrahydrofolsäure umgewandelt, die eine besonders feste Bindung des 5-FU-Anaboliten FdUMP an das Zielenzym Thymidylatsynthase ermöglicht und damit eine ausgeprägte Hemmung der De-novo-Synthese von Thymidinmonophosphat und der DNS-Synthese verursacht.</p>	

Tabelle 36: Chemotherapie-Protokoll nach Machover

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM R, AKINAR E, JOHANN M, KUNSTLINGER F, MAJNO P, BISMUTH H: Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225(1): 39-50
2. ALTENDORF-HOFMANN A, SCHEELE J: A critical review of the major indicators of prognosis after the resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165-192
3. AMBIRO S, MIYAZAKI M, ISONO T, ITO H, NAKAGAWA K, SHIMIZU H, KUSASHIO K, FURUYA S, NAKAJIMA N: Hepatic resection for colorectal metastases. Analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 632-639
4. AZOULY D, ADAM R, CASTAING D, SAVIER E, VEILHAN LA, BISMUTH H: Mehrzeitige Leberresektionen bei colorectalen Lebermetastasen. Das Paul Brousse-Konzept. *Chirurg* 2001; 72: 765-769
5. BAKALAKOS EA, KIM JA, YOUNG DC, MARTIN EW : Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22: 399
6. BALLANTYNE GH, QUINN J: Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 4252-4266
7. BECKURTS KT, HOLSCHER AH, THORBAN S, BOLLSCHWEILER E, SIEWERT JR: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-1084
8. BIRTH M, HILDEBRAND P, LEIBECKE T, BRUCH HP: Das hepatische metastasierte kolorektale Karzinom – chirurgische und interventionelle Therapieoptionen. *Viszeralchirurgie* 2003; 38: 267-275
9. BISMUTH H, ADAM R, LEVI F, FARABOS C, WAECHTER F, CASTAING D, MAJNO P, ENGERRAN L: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996 ; 224: 509-520
10. BRAND RE: Improving outcome after resection of hepatic metastases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6): 1397
11. BRUNKEN C, ROGIERS X, MALAGO M, HILLERT C, ZORNIG C, BUSCH C, IZBICKI JR, BROELSCH CE: Ist die Resektion colorectaler Lebermetastasen auch im hohen Lebensalter gerechtfertigt? *Chirurg* 1998; 69: 1334-1339
12. BUTLER J, ATTIYEH FF, DALY JM: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surgery Gynecol Obstetrics* 1986; 162:109-113
13. COOPER IS: Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963; 268(14): 743-749

14. COSENZA CA, HOFFMAN AL, PODESTA LG, SHER L: Hepatic resection for malignancy in the elderly. *Am Surg* 1995; 61: 889
15. CREWS KA, KUHN JA, MCCARTY TM, FISHER TL, GOLDSTEIN RM, PRESKITT JT: Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997; 174: 614-618
16. DOCI R, GENNARI L, BIGNAMI P, MONTALTO F, MORABITO A, BOZZETTI F: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801
17. DWERRYHOUSE SJ, SEIFERT JK, MCCALL JL, IQBAL J, ROSS B, MORRIS DL: Hepatic resection with cryotherapy to involved or inadequate resection margin (edge freeze) for metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 185-187
18. EGGSTEIN S: Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom. Bei kompletter Resektion ist die Heilung möglich. *MMW Fortschr Med* 2002; 144(6): 25-27
19. FEIFEL G, SCHÜDER G, PISTORIUS G: Kryochirurgie - Renaissance oder echter Fortschritt? *Chirurg* 1999; 70: 154-159
20. FINLAY IG, SEIFERT JK, STEWART GJ, MORRIS DL: Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:524-525
21. FOLPRECHT G, KÖHNE CH: Chemotherapeutische Optionen bei Lebermetastasen. *Chir Gastroenterol* 2003; 19:364-369
22. FONG Y, FORTNER J, SUN RL, BRENNAN M, BLUMGART LH : Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321
23. FONG Y, KEMENY N, PATY B, BLUMGART LH, COHEN AM: Treatment of colorectal cancer hepatic metastases. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 219-252
24. FOSTER JH, BERMAN MM: Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg* 1977; 22: 1
25. GAYOWSKI TJ, IWATSUKI S, MADARIAGA JR, SELBY R, TODO S, IRISH W, STARZL TE: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-711
26. GOLLING M, PEPPERL S, LEHNERT T: Lebermetastasen - Indikation und Ergebnisse der Leberresektion und interventioneller Behandlungsverfahren. *Onkologe* 2004; 10: 474-491
27. GOTTSCHALK S: Rezidivmuster und Nachsorgediagnostik des kurativ operierten kolorektalen Karzinoms. Inauguraldissertation 1988; 113 S.
28. GREELISH JP: Secondary pulmonary malignancy. *Surg Clin North Am* 2000; 80(2): 633-657

29. HAGMÜLLER E, BECK N, OCKERT D, SCHIRRMACHER V: Adjuvante Therapie von Lebermetastasen: Aktive spezifische Immuntherapie. Zentralbl Chir 1995; 120: 780-785
30. HARMON HE, RYAN JA, BIEHL TR, LEE FT: Benefit and safety of hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 1999; 177: 402-404
31. HARMS J, OBST T, THORBAN S, BUSCH R, FINK U, HEIDECHE CD, RÖDER JD, SIEWERT JR: The role of surgery in the treatment of liver metastases for colorectal cancer patients. Hepato-Gastroenterol 1999; 46: 2321-2328
32. HELMBERGER T, RAU H, LINKE R, REISER M: Diagnostik und Stadieneinteilung der Lebermetastasen mit bildgebenden Verfahren. Chirurg 1999; 70: 114-122
33. HENIFORD BT, ARCA MJ, IANNITTI DA, WALSH RM, GAGNER M: Laparoscopic cryoablation of hepatic metastases. Semin Surg Oncol 1998; 15: 194-201
34. HERFARTH C, HOHENBERGER P. Synchrone Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1992; 66-72
35. HEWITT PM, DWERRYHOUSE SJ, ZHAO J, MORRIS DL: Multiple bilobar liver metastases: cryotherapy for residual lesions after liver resection. J Surg Oncol 1998; 67: 112-116
36. HINTERTHANER M, MÜLLER A, ULRICH A, DECKER P, HIRNER A, LAYER G: Diagnostik bei Lebertumoren - Was ist notwendig für die Therapieplanung? Zentralbl Chir 1998; 123: 104-110
37. HOHENBERGER W, NÖMAYR A, MERKEL S: Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome. Internist 2003; 44: 311-321
38. HÖLSCHER AH, STADLER J: Intraoperative Sonographie zum Nachweis occulter Lebermetastasen beim colorektalen Carcinom. Langenbecks Arch Chir 1989; 374: 363-369
39. HUGHES KS, ROSENSTEIN RB, SONGHORABODI S ET AL.: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. Dis Colon Rectum 1988; 31: 1-4
40. HUGHES KS, SIMON RM, SONGHORABODI S: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study of indications for resection. Surgery 1988; 103: 278
41. IESILNIEKS I, FÜRST A, ANTHUBER M, JAUCH KW: Ist eine simultane Leberresektion bei Metastasen kolorektaler Karzinome gerechtfertigt? Vizeralchirurgie 2000; 35: 392-395
42. IMAMURA H, SEYAMA Y, KOKODO N: One thousand and fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. Arch Surg 2003; 138: 1198
43. JARNAGIN WR, GONEN M, FONG Y, DEMATTEO RP, BEN-PORATL, LITTLE S: Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 2002; 236:397-406

44. JOHNSON LB, KREBS TL, VAN ECHO D, PLOTKIN JS, NJOKU M, WONG JJ, DALY BD, KUO PC: Cytoablative therapy with combined resection and cryosurgery for limited bilobar hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 174: 610-613
45. JONAS S, BECHSTEIN WO, KLING N, GUCKELBERGER O, NEUHAUS P: Therapie des primären hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch med Wschr* 1997; 122: 617-620
46. JONAS S, STEINMÜLLER T, NEUHAUS P: Lebermetastasen: Chirurgische Therapie. *Aus: Lebermetastasen: Diagnose - Intervention - Therapie / Hrsg. Thomas J. Vogl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2002; 11-19
47. JUNGINGER T, KNEIST W, SEIFERT JK: Chirurgische Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir* 2003; 128: 911-919
48. JUNGINGER T, SEIFERT JK, WEIGEL TF, HEINTZ A, KREITNER K-F, GERHARZ C-D: Die Kryotherapie von Lebermetastasen. Erste Ergebnisse. *Med Klin* 1998; 93: 517-523
49. KAPLAN E, MEIER P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat ASS J* 1958; 53: 457-481
50. KASPERK R, RIESENER K-P, SCHUMPELICK V: Die Leber und ihre Operation: Evolution der Leberchirurgie. *Leber Magen Darm* 1998; 28(4): 159-162
51. KEMENY MM, ADAK S, GRAY B: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499-1505
52. KEWENIG S, FUHRMAN E: Radiofrequenzablation von Lebermetastasen: variable Konfiguration der Nekrosen. *Z Gastroenterol* 2005; 125-126
53. KIRSTE G: Prinzipien der chirurgischen Primär-Therapie: Leber. *Onkologie* 2000; 23(suppl 1): 3.1.1/9
54. KNÖFEL WT, BRUNKEN C, NEUMANN E, GUNDLACH M, ROGIERS X, IZBICKI JR: Colorektale Lebermetastasen: bestimmt die Anzahl der Metastasen, ob eine Resektion onkologisch sinnvoll ist? *Swiss Surgery* 2000; 6(1): 6-10
55. KNÖPNADEL J, ALTENHOFEN L, BRENNER G: Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung des Darmkrebses in Deutschland. *Internist* 2003; 44: 268-277
56. KÖHNE H, LORENZ M, HERRMANN R: Colorectal cancer liver metastasis: local treatment for a systematic disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 967-971
57. KOHLI V, CLAVIEN P-A: Cryoablation of liver tumours. *Brit J Surg* 1998; 85: 1171-1172
58. KONOPKE R, SAEGER HD: Lebermetastasen: Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 2003; 74: 866-886
59. KONOPKE R, SROELBEN E, BUNK A, NAGEL M, SAEGER HD: Frühergebnisse und Komplikationen der Chirurgie von Lebermetastasen. *Chirurg* 1999; 70: 763-769

60. KOPERNA T, KISSER M, SCHULZ F: Infektionen nach Leberresektionen im Alter. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 192-196
61. KORPAN NN: Hepatic cryosurgery for liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225(2): 193-201
62. KREMER B, VOGEL I, HENNE-BRUNS D: Lebermetastasenresektion - Möglichkeiten einer Kuration. *Langenbecks Arch Chir* 1998; Suppl II, 115: 143-147
63. KUBICKA S, MANNS MP: Additive Chemotherapie bei Lebermalignomen zur Verbesserung der Operabilität. *Chirurg* 2001; 72: 759-764
64. LAMADE W, HERFARTH C: Chirurgische Therapie von Lebermetastasen. *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer-Verlag. *Onkolog Chir* 2001; 33: 567-576
65. LAMBERTI C, SAUERBRUCH T: Frühdiagnostik kolorektaler Tumorleiden. *Internist* 2005; 46: 401-410
66. LANGE S, BENDER R: Median oder Mittelwert? *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: T25-T26
67. LAYER G: Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren. *Radiologe* 1999; 39: 750-755
68. LINK KH, GERMER CT, SEIFERT JK, EGGERMONT A, BERGMANN U, KORNMANN M: Neue Wirkprinzipien in der chirurgischen Onkologie. *Onkologie* 2000; 6: 450-457
69. LINK KH, KORNMANN M, FORMENTINI A, LEDER G, SUNELAITIS E, SCHATZ M, PREBMAR J, BEGER HG: Regional chemotherapy of non-resectable liver metastases from colorectal cancer - literature and institutional review. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 344-353
70. LIPP R: Campto - strategies for adjuvant and neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Onkologie* 2000; 23 (suppl 4): 16-22
71. LÖHE F, SCHAUER RJ, JAUCH KW: Präoperative Risikoabschätzung und perioperatives Management der Leberresektion. *Viszeralchirurgie* 2004; 39: 79-85
72. LÖHE F, MEIMARIKIS G, RADAJ A, SCHAUER RJ: Ergebnisse und Prognosefaktoren nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen. *Z Gastroenterol* 2004; 20
73. LORENZ M, ENCKE A: Resektion kolorektaler Lebermetastasen und adjuvante Therapie. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 753-754
74. LORENZ M, MÜLLER H-H, SCHRAMM H, GASSEL HJ, HAUSS J, RIDWELSKI K, SCHÄFER H: Interimsanalyse einer prospektiven, randomisierten Multizenterstudie der Arbeitsgruppe "Lebermetastasen": Adjuvante intraarterielle Chemotherapie nach kurativer Leberresektion kolorektaler Metastasen. *Langenbecks Arch Chir* 1998; I (Forumband): 523-528
75. LORENZ M, MÜLLER H-H, STAIB-SEBLER E, VETTER G, GOG C, PETROWSKY H, KÖHNE C-H: Relevance of neoadjuvant and adjuvant treatment for patients with resectable liver metastases of colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 328-338

76. LORENZ M, MÜLLER H-H: Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorooxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 243-254
77. LORENZ M, ROSSION I: Adjuvante und palliative regionale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Tumoren. *Dtsch med Wschr* 1995; 120: 690-697
78. LORENZ M, STAIB-SEBLER E, GOG C, VETTER G, PETROWSKY H, MÜLLER H.-H.: Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen. *Chirurg* 1999; 70: 141-153
79. LORENZ M, STAIB-SEBLER E, ROSSION I, KOCH B, GOG C, ENCKE A: Ergebnisse der Resektion und adjuvanten Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Primärtumoren - eine Literaturübersicht. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 769-779
80. LYASS S, ZAMIR G, MATOT I, GOITEIN D, EID A, JURIM O: Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78: 17-21
81. MARTIN R, PATY PH, FONG Y, GRACE A, COHEWN A, DEMATTEO R, JARNAGIN W, BLUMGART L: Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 233-241
82. MELENDEZ J, FERRI E, ZWILLMAN M: Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 47
83. MINAGAWA M, MAKUUCHI M, TORZILLI G, TAKAYAMA T, KAWASAKI S, KOSUGE T, YAMAMOTO J, IMAMURA H: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231(4): 487-499
84. MOROZ P, SALAMA P, GRAY B: Resecting great numbers of hepatic colorectal metastases. *ANZ J Surg* 2002; 72: 5-10
85. MÜLLER H-H, SCHÄFER H: Regionale adjuvante Therapie bei kolorektalen Lebermetastasen: Anforderungen an klinische Therapiestudien aus statistischer Sicht. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 755-759
86. NAKAMURA S, SUZUKI S, KONNO H: Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years experience. *J Hepato Biliary Pancreatic Surg* 1999; 6: 16-22
87. NEIFELD JP: Is cryosurgery appropriate treatment for hepatic malignancies? *J Surg Oncol* 1999; 70: 69-70
88. NORDLINGER B, GUIGUET M, VAILLANT JC : Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254-1262
89. NORDLINGER B, QILICHINI MA, PARC R, HANNOUN L, DELVA E, HUGUET C: Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrence in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256-263

90. ONIK G, RUBINSKY B, ZEMEL R, WEAVER L, DIAMOND D, COBB C, PORTERFIELD B: Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 901-907
91. OTT R, WEIN A, HOHENBERGER W: Lebermetastasen – primäre oder multimodale Therapie? *Chirurg* 2001; 72: 887-897
92. PESTANA C, RETMEIER FU, MOERTEL CG: The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1964; 108: 826-829
93. PETROWSKY H, CLAVIEN PA: Integriertes Handlungskonzept bei kolorektalen Lebermetastasen. *Chir Gastroenterol* 2003; 19: 377-383
94. RAGNHAMMAR P, HAFSTRÖM L, NYGREN P, GLIMELIUS B: A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2/3): 282-308
95. RAMSHAW BJ, ESARTIA P, MASON E, WILSON R, DUNCAN T, WHITE J, LUCAS J: Laparoscopy for diagnosis and staging of malignancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 279-283
96. RAU HG, BUTTLER E, ZIMMER S, KESSLER M, SCHARDEY HM, CRAMER C, SCHILDBERG FW: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung kolorektaler und nicht-kolorektaler Lebermetastasen. *Viszeralchirurgie* 1998; 33: 78-84
97. RAVIKUMAR TS, KANE R, CADY B, JENKINS R, CLOUSE M, STEELE JR G: A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991; 126: 1520-1524
98. RAVIKUMAR TS, KANE R, CADY B, JENKINS RL, McDERMOTT W, ONIK G, CLOUSE M, STEELE JR G: Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch Surg* 1987; 122: 403-409
99. RICKE J: Interventionelle Therapie von Lebermetastasen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1321-1328
100. RINGE B, BECHSTEIN WO, RAAB R, MEYER HJ, PICHLMAYR R: Leberresektion bei 157 Patienten mit colorektalen Metastasen. *Chirurg* 1990; 61: 272-279
101. RIVOIRE ML, KAEMMERLEN P, MOLINA G: Safe placement of large cryoprobes during cryosurgery of deep liver metastases. *J Surg Oncol* 1996; 63: 61-62
102. RODGERS MS, MCCALL JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-1155
103. RUERS TJM, JOOSTEN J, JAGER GJ, WOBES T: Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001; 88: 844-849
104. RUPP KD, SENNINGER N: Simultane oder zweizeitige Resektion von synchronen Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Onkologie* 2003; 9: 1017-1019
105. SARANTOU T, BILCHIK A, RAMMING KP: Complications of hepatic cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14 (2): 156-162

106. SCHALHORN A, KÜHL M: Pharmakologie der regionalen Chemotherapie kolorektaler Lebermetastasen. Zentralbl Chir 1995; 120: 764-768
107. SCHAUER RJ, LÖHE F, JAUCH KW: Ergebnisse nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Viszeralchirurgie 2004; 39: 98-103
108. SCHEELE J, ALTENDORF-HOFMANN A, GRUBE T, HOHENBERGER W, STANGL R, SCHMIDT K: Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? Chirurg 2001 72: 547-560
109. SCHEELE J, ALTENDORF-HOFMANN A: Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg 1999; 384: 313-327
110. SCHEELE J, ALTENDORF-HOFMANN A: Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Chir Gastroenterol 2003; 19: 315-323
111. SCHEELE J: Die segmentorientierte Leberresektion. Grundlagen - Technik - Stellenwert. Chirurg 1989; 60: 251-265
112. SCHEELE J: Die gefäßorientierte Segmentresektion der Leber. Langenbecks Arch Chir 1990; 375: 308-317
113. SCHEPPACH W, KRENN V, ECK M, MENZEL T, BURROWS G, LANGENFELD H: Tumorzellbembolien bei Metastasenleber. Z Gastroenterol 2001; 39: 583-586
114. SCHLAG PM, HÜNERBEIN M: Chirurgische und multimodale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Viszeralchirurgie 2004; 39: 345-349
115. SCHLAG PM, BENHIDJEB T, KILPERT B: Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. Chirurg 1999; 70: 123-132
116. SCHMIEGEL W, POX C, ADLER G, FLEIG W, FÖLSCH UR, FRÜHMORGEN P, GRAEVEN U, HOHENBERGER W, HOLSTEGE A, JUNGINGER T, KÜHLBACHER T, PORSCHEN R, PROPPING P, RIEMANN JF, SAUER R, SAUERBRUCH T, SCHMOLL HJ, ZEITZ M, SELBMANN HK: S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Z Gastroenterol 2004; 42: 1129-1177
117. SCHNIDER A, METZGER U: Chirurgie der Lebermetastasen. Schweiz Med Forum 2002; 49: 1171-1176
118. SCHWANDNER O, OEVERMANN E, KILLAITIS C, BLUMBERG C, BRUCH HP: Isolierte metachrone Fernmetastasen ungewöhnlicher Lokalisation nach kurativer Resektion beim kolorektalen Karzinom. Colo-Proctology 2004; 26(2): 85-93
119. SCHWARTZ SI: Hepatic resection. What's new in general surgery. Ann Surg 1990; 211(1): 1-8
120. SEIFERT JK, COZZI PJ, MORRIS DL: Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. Semin Surg Oncol 1998; 14: 175-183

121. SEIFERT JK, JUNGINGER T: Kryotherapie von Lebermetastasen. *Aus: Lebermetastasen: Diagnose - Intervention - Therapie / Hrsg. Thomas J. Vogl.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002; 210-220
122. SEIFERT JK, STAUPENDAHL D, JUNGINGER T: Wiederholungseingriffe bei Metastasen. *Chirurg* 1997; 68: 247-254
123. SEUFFERLEIN T, LUTZ MP, ADLER G: Multimodale Therapiekonzepte beim Kolonkarzinom. *Internist* 2003; 44: 322-335
124. SHAFIR M, SHAPIRO R, SUNG M, WARNER R, SICULAR A, KLIPFEL A: Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171: 27-31
125. STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A, CHARNLEY RM, SCHEELE J: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1410
126. STUCKE K, HIRTE D: Zur Kryochirurgie maligner Lebertumoren. *Acta hepato-splenol* 1970; 17: 416-422
127. SUGIHARA K, HOJO K, MORIYA Y, YAMASAKI S, KOSUGE T, TAKAYAMA T: Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 1032-1035
128. TSAO JI, DESANCTIS J, ROSSI RL, OBERFIELD RA: Hepatic malignancies. *Surg Clin North Am* 2000; 80(2): 603-632
129. TUTTLE TM, CURLEY SA, ROH MS: Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 125-130
130. WAGNER JS, ADSON MA, VAN HEERDEN JA: The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *ANN SURG* 1984; 199(5) 502-508
131. WEAVER ML, ASHTON JG, ZEMEL R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 163-170
132. WEAVER ML, ATKINSON D, ZEMEL R: Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 1995; 76: 210-214
133. WEBER JC, BACHELLIER P, OUSSOULTZOGLOU E, JAECK D: Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 956-962
134. WIGMORE SJ, MADHAVAN K, REDHEAD DN, CURRIE EJ, GARDEN OJ: Distribution of colorectal liver metastases in patients referred for hepatic resection. *Cancer* 2000; 89: 285-287
135. WITTEKIND C, WAGNER G: TNM Klassifikation maligner Tumoren. UICC, International Union Against Cancer. Springer-Verlag 1997; 5. Auflage
136. WITTEKIND C: Klassifikation und Dokumentation von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 760-763

137. WOLFF H: Geschichte der Leberchirurgie. In: Leberchirurgie, 1. Auflage, Köckerling F – Waclawiczek HW (Hrsg.). Johann Ambrosius Barth Verlag 1999; 1-7
138. YAMAMOTO J, SHIMADA K, KOSUGE T, YAMASAKI S, SAKAMOTO M, FUKADA H: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg 1999; 86: 332-337
139. ZIEGLER A, LANGE S, BENDER R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: T 14-T 16

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Günther für die Überlassung des Themas und seine freundliche, konstruktive und geduldige Unterstützung, die er mir während der Erstellung der Arbeit hat zu Teil werden lassen.

Bei Herrn Ltd. Oberarzt Dr. N. Demmel möchte ich mich für seine unermüdliche und verständnisvolle Betreuung und seine vielen hilfreichen Ratschläge außerordentlich bedanken.

Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an die Mitarbeiterinnen der Sekretariate der 1. Chirurgischen Abteilung, der 4. Medizinischen Abteilung und des Instituts für Pathologie am Klinikum Neuperlach, ferner an meine niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die mir die für den weiteren Verlauf teilweise erforderlichen Daten zur Verfügung gestellt haben.

Zu Dank verpflichtet bin ich darüber hinaus Herrn Michael Schmidt vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (Direktor Prof. Dr. K. Überla) am Klinikum Großhadern, München für wertvolle Hilfestellungen.

Schließlich gilt großer Dank meiner Familie für ihr Verständnis und ihre Unterstützung. Nur so konnte ich neben meiner Berufstätigkeit diese Dissertation fertig stellen.

Lebenslauf

Persönliches

Name: Clive Anthony Moore
geb. am: 08. Juli 1961
in: Redhill / England
Staatsangehörigkeit: Britisch
Eltern: Anthony D. Moore, Bachelor of Science
Josephine R. Moore, Lehrerin

Ausbildung und Berufstätigkeit

1967 - 1980

- 1967 - 1968
- 1968 - 1971
- 1972 - 1980
- Mai 1980

1980 - 1986

- 1980 – 1982
- 1982 – 1986
- November 1986
- Dezember 1986

Seit 1987

- Januar - März 1987
- April 1987 –
September 1991
- ab Oktober 1991

Schulzeit

- Grundschule Neuhausen a. d . Fildern
- Grundschule und Theodor-Heuss-Gymnasium in Kettwig an der Ruhr
- Immanuel-Kant-Gymnasium in Heiligenhaus
- Abitur

Studium der Humanmedizin

- Vorklinik an der Universität Regensburg
- Klinischer Abschnitt an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
- Drittes Staatsexamen
- Approbation

Ärztliche Berufstätigkeit

- Olympia-Park-Klinik München
- Med. Abteilung Rehabilitationsklinik Bad Endorf
- Med. Abteilung Triamed Kreisklinik Bad Aibling,
seit 1995 Facharzt für Innere Medizin
mit Zusatzqualifikationen Klinische Geriatrie,
Notfallmedizin