

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

**Analyse klinischer und histopathologischer
Prognosefaktoren bei Patienten mit hepatisch
metastasierten kolorektalen Karzinomen
im Zeitraum von 1996 bis Juni 2011**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Johannes Ganser

aus Bad Urach

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marko Kornmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wagner

Tag der Promotion: 08.07.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	v
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie kolorektaler Karzinome und deren Lebermetastasen . . .	1
1.2. Spontanverlauf bei kolorektalen Lebermetastasen	3
1.3. Historische Entwicklung der Leberchirurgie	4
1.4. Chirurgische Anatomie der Leber	7
1.5. Resektionsverfahren der Lebermetastasen Chirurgie	8
1.6. Ziele der Arbeit	10
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Auswahlkriterien	12
2.2. Datenerhebung der Patientenparameter	16
2.3. Statistische Analyse	26
3. Ergebnisse	27
3.1. Häufigkeitsverteilung	27
3.2. Univariate Analysen des Gesamtkollektivs	38
3.2.1. Gesamtüberleben je Hauptgruppe	39
3.2.2. Gesamtüberleben je Untergruppe	40
3.2.3. weitere Parameter für die Überlebensprognose	41
3.3. Univariate Analysen der Patienten mit Lebermetastasenresektion . . .	60
3.3.1. Überlebensprognose - Allgemeine Daten	62
3.3.2. Überlebensprognose - Daten Primärtumor	69
3.3.3. Überlebensprognose - Daten Lebermetastasen	75
3.3.4. Überlebensprognose - Daten Operation	78
3.3.5. Überlebensprognose - postoperative Daten	84

3.4. Multivariate Analysen	87
4. Diskussion	92
4.1. Ziele der Arbeit	94
4.2. Überleben nach Metastasenresektion	95
4.3. Allgemeine Daten	96
4.4. Primärtumor	99
4.5. Lebermetastasen	101
4.6. Operation	102
4.7. Komplikationen	105
4.8. Therapiearten	106
5. Zusammenfassung	108
6. Literaturverzeichnis	110
Anhang	124
A. Tabellen	124
Danksagung	126
Lebenslauf	127

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHT	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
DFS	Disease Free Survival
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh frozen plasma
G	Grading
JÜR	Jahresüberlebensrate
LM	Lebermetastasen
M	Fernmetastasen
N	Regionäre Lymphknoten
n	Anzahl der Patienten
PHR	Percentage of Hepatic Replacement: prozentualer Tumorbefall der Leber
PT	Primärtumor
pTNM	Pathologische Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation
R	Residualtumor
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
RFTA	Radiofrequenz-Thermoablation
T	Primärtumorgröße
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie kolorektaler Karzinome und deren Lebermetastasen

Das kolorektale Karzinom ist mit über 1,2 Millionen Erkrankungen pro Jahr weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung und der am häufigsten vorkommende maligne Tumor des Verdauungstrakts [Ferlay et al., 2010], [Nathan et al., 2010]. Es macht mehr als 95% der bösartigen Darmtumoren aus. Circa zwei Drittel der Tumoren liegen im Dickdarm, 30% im Rektum, die restlichen Tumoren sind im Übergang von Dickdarm zu Enddarm verteilt [Robert Koch-Institut, 2013]. Histologisch handelt es sich bei den kolorektalen Karzinomen fast ausschließlich um Adenokarzinome (95%). Die restlichen fünf Prozent verteilen sich auf die seltenen Plattenepithelkarzinome des Analkanals, maligne Karzinoide und neuroendokrine Karzinome [Renz-Polster, 2008]. In Deutschland beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen knapp 64 000 pro Jahr, davon sind Männer mit einer Anzahl von 35 500 häufiger betroffen als Frauen mit 28 400 Neuerkrankungen [Robert Koch-Institut, 2013]. Weiterhin ist Darmkrebs bei Männern sowie bei Frauen die zweithäufigste Tumorerkrankung in Deutschland hinter dem Mamma- bzw. Prostatakarzinom [Deutsche Krebshilfe, 2014], [Deutsches Krebsforschungszentrum, 2014a], [Neumann et al., 2010]. In Deutschland beträgt die Inzidenz 84 für Männer und 69 für Frauen pro Jahr auf 100 000 Einwohner [Robert Koch-Institut, 2013]. Im Jahr 2011 starben insgesamt rund 26 300 Menschen am kolorektalen Karzinom und seinen Folgen, sodass dies die zweithäufigste Krebstodesursache bei beiden Geschlechtern ist [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2014], [Deutsches Krebsforschungszentrum, 2014b] [Neumann et al., 2010].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei kolorektalen Karzinomen von mittlerer Prognose. Laut Vieira und Mitarbeiter liegt die 5-JGÜR im Stadium IV bei 14% [Vieira et al., 2004]. Andreoni und Mitarbeiter zeigten 2007, dass im Stadium II (pT3/4-Tumoren ohne Lymphknotenmetastasierung) und III (mit Lymphknotenmetastasierung) sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten stetig verbesserte, sodass nach 5 Jahren noch 80 Prozent beziehungsweise 60 Prozent der Patienten leben [Andreoni et al., 2007]. In einer jüngeren Studie aus dem Jahr 2010 von Neumann und Mitarbeiter zeigten sich 5-JGÜR von etwa 90% im UICC-Stadium I [Neumann et al., 2010] und selbst im Stadium IV variieren die Langzeitüberlebensraten aufgrund der heterogenen Gruppe deutlich [Reissfelder et al., 2009], [Nathan et al., 2010]. Das Robert-Koch-Institut wiederum gibt eine relative 5-JGÜR von 64% für Männer und 65% für Frauen an. Die absolute 5-JGÜR beträgt 53% für Männer und Frauen, sodass etwa die Hälfte aller Betroffenen nach 5 Jahren noch lebt [Robert Koch-Institut, 2013].

Die Prognose der Patienten wird dabei vor allem von der Fernmetastasierung bestimmt. Da das venöse Blut des Magen-Darm-Trakts zunächst über die Pfortader die Leber erreicht, ist dieses Organ am häufigsten betroffen [Kemeny und Ron, 1999], [Fong, 1999]. Ungefähr 50% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln im Krankheitsverlauf Lebermetastasen, die die Haupttodesursache darstellen [Nathan et al., 2010], [Reissfelder et al., 2009], [Malafosse et al., 2001], [Ayez et al., 2011]. Nur etwa 15% sind für eine Lebermetastasenresektion geeignet [Arnold et al., 2010]. Aber auch nach Resektion der Lebermetastasen treten in bis zu 60% der Fälle Rezidivmetastasen auf, die bei früher Diagnose durch eine Zweitoperation eine ähnliche Prognose aufweisen wie bei der Primärresektion [Jonsson et al., 2012].

Weitere Metastasen treten mit 10-30% vorwiegend in der Lunge [Hiraki et al., 2014] [Jemal et al., 2006] und mit 10-35% im Peritoneum auf [Coccolini et al., 2013]. Metachron ist in 1-3% der Fälle das Gehirn [Jung et al., 2011], [Mege et al., 2013] und selten auch das Skelett [Santini et al., 2012] betroffen.

Heutzutage sind zwar neue Chemotherapieformen bei der Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen hoch effektiv, mit Ansprechraten von 50-80%, ist jedoch selbst bei starken Chemotherapien die mediane Überlebenszeit auf 2 Jahre begrenzt [Jonsson et al., 2012]. Die besten Überlebens- und Heilungschancen bestehen nach wie vor durch eine operative Resektion der Lebermetastasen [Nathan et al., 2010], [Ayez et al., 2011]. Leider sind nur 10-25% der Patienten mit Lebermetastasen initial

für eine chirurgische Therapie geeignet [Tsoulfas et al., 2011]. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie lassen sich mittlerweile 10-30% der einstmals irresektablen kolorektalen Lebermetastasen so verkleinern, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt resezierbar sind [Ayez et al., 2011].

1.2. Spontanverlauf bei kolorektalen Lebermetastasen

Der Spontanverlauf bei Patienten mit unbehandelten, kolorektalen Lebermetastasen ist sehr ungünstig. Scheele und Mitarbeiter zeigten in einer Beobachtungsstudie zwischen 1980 und 1990 mit 484 Patienten, dass in diesen Fällen das mediane Überleben bei 6,9 Monaten liegt [Scheele et al., 1990]. Auch andere Studien belegen die schlechte Prognose, die sich laut Stangl und Mitarbeiter zwischen 4 und 21 Monaten befindet, bei einer 3-JÜR von unter 3% [Stangl et al., 1994]. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht von früheren Studien über den Spontanverlauf bei kolorektalen Lebermetastasen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Ausmaß der Lebermetastasierung berücksichtigt.

Tabelle 1.: Spontanverlauf kolorektaler Lebermetastasen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lebermetastasierung. Adaptiert aus [Rath, 2001]

Autor	n=	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Mittlere Überlebenszeit (Monate)
[Nielsen et al., 1971]			
Wenige	20		18
Mehrere	5		9
Multiple	7		5
[Wood et al., 1976]			
Solitär	15		16,7
Mehrere, unilobär	11		10,6
Multiple, bilobulär	87		3,1
[Bengtsson et al., 1981]			
<25% PHR, unilobulär	12	6,2	
25-75% PHR	5	5,5	
≥75% PHR, bilobulär	8	3,4	
[Wagner et al., 1984]			
Solitär	39	21	
Multiple, unilobulär	31	15	
Multiple, bilobulär	182	10	

Anmerkungen: n = Anzahl, PHR = Percentage of Hepatic Replacement

1.3. Historische Entwicklung der Leberchirurgie

Schon im Altertum beschäftigte man sich mit der Leber und es bestand der Wunsch, Leberresektionen durchführen zu können. Bereits in der griechischen Mythologie war schon die regenerative Eigenschaft der Leber bekannt, sie kommt in der von Hesiod (750 - 700 v. Chr.) geschriebenen Prometheussage zum Ausdruck. Prometheus stahl den Göttern das Feuer und schenkte es der Menschheit. Dadurch zog er Zeus' Zorn auf sich, der ihn dafür bestrafte, indem er ihn an einen Felsen schmiedete ohne Speise, Trank und Schlaf. Jeden Tag kam ein Adler der von Prometheus' Leber fraß, die sich aber zu seiner Qual jede Nacht wieder erneuerte [Carstensen und Schwab, 1999].

Es dauerte jedoch bis zum 17. Jahrhundert ehe Hildanus aus Hilden bei Düsseldorf die erste erfolgreiche Resektion eines posttraumatisch, prolabierte Leberanteils durchführte [Reith, 1995] [Hardy, 1990]. Dies war jedoch noch kein gültiges Allgemeingut sondern eine Ausnahme.

Die eigentliche Leberchirurgie wurde erst durch zwei fundamentale Neuerungen im 19. Jahrhundert eingeläutet: die Einführung der Anästhesie im Jahre 1842 durch W. Crawford, sowie der Asepsis durch J. Lister im Jahre 1867 [Lehmann und Clavien, 2010] [Ellis, 2012], [Finucane, 1991].

In Deutschland berichtet Garré 1889 über die Entfernung eines prolabierte Leberanteils bei einem Soldaten in den letzten Kriegstagen 1871, durch Paul von Bruns [Garré, 1889]. Die erste geplante Leberteilentfernung führte 1886 Carl Langenbuch in Berlin durch. Er entfernte einen 370 g schweren Schnürlappen mit Hilfe von Durchstichligaturen [Langenbuch, 1888], [Hardy, 1990]. Im gleichen Jahr entfernte Lius aus Italien einen kindskopfgroßen Lebertumor bei einem 67-jährigen Mann. Allerdings verstarb der Patient 6 Stunden postoperativ aufgrund von Nachblutungen [Lius, 1903]. Ein weiterer Fortschritt ergab sich durch Hugo Rex und James Cantlie im Jahr 1888 in dem Gebiet der Leberanatomie, denen wir die Rex-Cantlie-Linie verdanken [Rex, Hugo, 1876], [Cantlie, 1889]. Diese Linie, auch Kava-Gallenblasenlinie genannt, markiert die funktionelle Lappengrenze und liegt etwas rechts der anatomischen Grenze durch das Ligamentum falciforme [Fanghänel et al., 2009]. 1908 beschrieb der Schotte J. Pringle eine Methode zur temporären Kompression der im Ligamentum hepatoduodenale verlaufenden Gefäße, zur besseren operativen Übersicht [Pringle, 1908]. Der Magdeburger Walter

Wendel führte 1911 als erster eine anatomische, rechtsseitige Leberlappenresektion bei einem Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom durch [Wendel W., 1920] und im Jahr 1940 wurde von Raymond B. Cattell die erste Lebermetastase reseziert [Raymond B. Cattell, 1940].

Trotz dieser Erfolge kam erst nach dem 2. Weltkrieg der große Sprung in der Leberchirurgie, der mit genaueren anatomischen Kenntnissen verbunden war. C. Hjortsjö, J. Haley und C. Couinaud trugen wesentlich zum besseren Verständnis der Leberanatomie bei [Lehmann und Clavien, 2010]. Couinaud erkannte 1954 die Einteilung der Leber in 8 Segmente entsprechend den Ästen der Vena porta, A. hepatica propria, sowie den dazugehörenden intrahepatischen Gallengängen [Couinaud, 1954b]. Diese Klassifikation hat bis heute Bestand.

In der folgenden Zeit trugen verbesserte Kenntnisse der Leberischämie, optimierte Narkoseverfahren und Intensivtherapie, sowie die Verbesserung der Operationstechniken durch Durchstichligaturen, anatomische Resektionen, stumpfe Instrumente, Ultraschalldissektion, Water-Jet, Thermokauter, Fibrinkleber, u.a. dazu bei, die Sterblichkeitsrate deutlich zu senken. Auch die verbesserte und vor allem frühere Diagnostik der Lebermetastasen durch verbesserte Sonographie und Computertomographie, trug maßgeblich zu diesem Erfolg bei.

1968 folgte ein weiterer Meilenstein in der Leberchirurgie. Es wurde die erste erfolgreiche Lebertransplantation von Tom E. Starzl in Pittsburgh durchgeführt [Starzl et al., 1968]. Ein Jahr später war es Gütgemann der in Bonn die erste Lebertransplantation in Deutschland durchführen konnte [Gütgemann et al., 1969]. Durch die Entdeckung von Cyclosporin A durch Hartmann und Borel im Jahr 1972 wurde das Langzeitüberleben der transplantierten Patienten drastisch gesteigert und in der Folgezeit durch immer neuere Immunsuppressiva verbessert [Lehmann und Clavien, 2010].

Dank dieser Fortschritte entwickelte sich die Leberchirurgie in den letzten 100 Jahren von einem seltenen und gefährlichen zu einem sicheren und soliden Operationsverfahren. Mittlerweile bestehen kaum noch Zweifel darüber, dass die chirurgische Therapie bei kolorektalen Lebermetastasen ein etabliertes Standardverfahren ist.

1. Einleitung

Tabelle 2.: Meilensteine in der Entwicklung der Leberchirurgie

Zeit	Autor	durchgeführter Eingriff/ Entdeckung
17. Jh.	Hildanus	1. erfolgreiche Resektion partiell abgelöster Leberteile [Hardy, 1990], [Reith, 1995]
1871	Paul von Bruns	Entfernung eines prolabierten Leberanteils [Garré, 1889]
1842	Crawford	Äther als 1. Anästhetikum [Finucane, 1991]
1867	Lister	Einführung der Antisepsis nach Entdeckung der Bakterien [Ellis, 2012]
1886	Langenbuch	1. erfolgreich geplante Entfernung eines Schnürlappens [Langenbuch, 1888]
1886	Lius	Resektion eines kindskopfgroßen Lebertumors [Lius, 1903]
1888	Rex und Cantlie	Fortschritte in der Leberanatomie (Rex-Cantlie-Linie) [Rex, Hugo, 1876], [Cantlie, 1889]
1908	Pringle	Hilusokklusion bei schweren Leberrupturen [Pringle, 1908]
1911	Wendel	1. erfolgreiche, anatomische Leberlappenresektion rechts [Wendel W., 1920],[Hardy, 1990]
1940	Cattell	1. Metastasenresektion [Raymond B. Cattell, 1940]
1951	Hjortsjö	Grundsatzarbeit zur Leberanatomie [Hjortsjo, 1951]
1954	Couinaud	Definition der Segmenteinteilung der Leber [Couinaud, 1954b]
1968	Starzl	1. erfolgreiche Lebertransplantation [Starzl et al., 1968]
1969	Gütgemann	1. Lebertransplantation in Deutschland an der Uniklinik in Bonn [Gütgemann et al., 1969]
1970	Adson	Adson zeigte erstmals, dass durch Resektion Lebermetastasen geheilt werden können. [Adson und Van Heerden, 1980]
1988	Pichlmayr	Ex-situ-Resektion der Leber [Pichlmayr et al., 1990], [Pichlmayr et al., 1988a]
1988	Pichlmayr	1. Split-Lebertransplantation [Pichlmayr et al., 1988b]
1989	Broelsch	1. erfolgreiche Lebendleberspende für die Transplantation eines Kindes [Broelsch et al., 2003], [Broelsch et al., 1991]

Anmerkungen: Jh. = Jahrhundert

1.4. Chirurgische Anatomie der Leber

In der klassischen, topographischen Anatomie wird die Leber in einen linken und einen rechten Leberlappen geteilt. Die Grenze zwischen den beiden Leberlappen wird ventral durch das Ligamentum falciforme und dorsal, vereinfacht dargestellt, durch das Ligamentum teres hepatis und das Ligamentum venosum gebildet [Kaufmann, 1987]. Bei anatomischen Resektionen muss jedoch die funktionelle, chirurgische Einteilung nach Couinaud aus dem Jahr 1954 beachtet werden, der die Gefäßarchitektur der Leber zugrunde liegt [Couinaud, 1954b]. Die Pfortader wird begleitet von der Arteria hepatica sowie dem entsprechenden Gallengang. Sie zweigen sich jeweils am Hilus auf und unterteilen die Leber so in zwei funktionell unabhängige Hälften. Intrahepatisch teilen sich diese Äste weiter auf, sodass letztlich 8 voneinander unabhängige Lebersegmente entstehen [Bismuth, 1982]. Diese haben jeweils einen eigenen portal-venösen und arteriellen Zufluss, sowie einen eigenen Abfluss über einen entsprechenden Gallengang und können deshalb reseziert werden, ohne die Funktion der restlichen Leber in Gefahr zu bringen [Couinaud, 1954a]. Die rechte Leberhälfte besteht aus den Segmenten V-VIII, die linke Leberhälfte aus den Segmenten II-IV. Das Segment I besteht aus dem Lobus caudatus und wird autonom versorgt. Segment IV wird aufgrund seiner Gefäßarchitektur in ein oberes IVa und ein unteres IVb Subsegment unterteilt und nimmt deshalb eine Sonderstellung ein. Das Segment IVb entspricht dem Lobus quadratus. Das venöse Blut wird über die 3 Lebervenen (V. hepatica dextra, -sinistra, -media) drainiert und mündet nahe am Zwerchfell in die Vena cava inferior.

1.5. Resektionsverfahren der Lebermetastasen Chirurgie

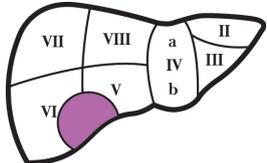
Das Ausmaß der Lebermetastasierung ist für die Wahl des Resektionsverfahrens entscheidend. Dabei spielen drei wichtige Punkte eine Rolle:

1. onkologische Überlegungen
2. Funktionsfähigkeit des verbleibenden Leberparenchyms
3. chirurgisch technische Fragen [Neuhaus und Blumhardt, 1990].

Grundsätzlich sollte zwischen typischen, anatomischen und atypischen, nicht anatomiegerechten Resektionsverfahren unterschieden werden. Der anatomischen Resektion liegt die Orientierung an den intrahepatischen Grenzflächen zugrunde, während bei der nicht anatomiegerechten Resektion das Ausmaß des pathologischen Befundes entscheidend ist.

Bei der atypischen Resektion wird die Leberanatomie nicht berücksichtigt. Das Leberparenchym wird unselektiv durchtrennt, was auf der einen Seite die Gefahr von Blutungen und Galleleckagen erhöht, auf der anderen Seite jedoch durch verminderte Resektion von gesundem Lebergewebe postoperative Leberfunktionsstörungen vermindert. Angewendet werden diese Verfahren vor allem bei peripher sitzenden Metastasen. Zu den atypischen Resektionsverfahren zählen Eukleation, Keilexzision und atypische Segmentektomie. Tabelle 3 zeigt eine schematische Darstellung einer atypischen Resektion.

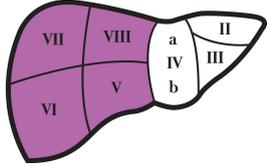
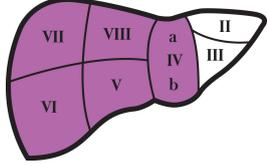
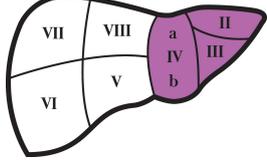
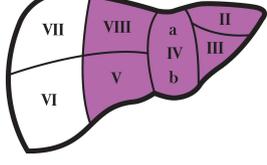
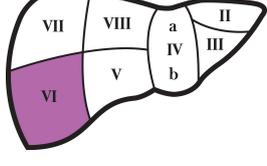
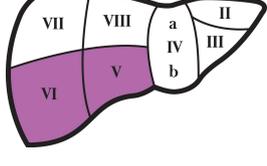
Tabelle 3.: Atypische Resektionsverfahren

Resektion	Lebersegmente nach Couinaud	Piktogramm
Lokale Exzision	atypische Resektion von Lebergewebe	

Die Vorstellung dass Satellitenmetastasen (=regionäre Metastasen) die anatomischen Strukturen und Grenzen der Leber anerkennen, führte dazu, dass anatomiegerechte Resektionen vor allem in der onkologischen Chirurgie ihre Anwendung finden. Tabelle 4 stellt die möglichen anatomiegerechten Resektionen vor.

1. Einleitung

Tabelle 4.: Übersicht der anatomischen Resektionsverfahren sowie ihrer Nomenklatur nach der Brisbane 2000-Terminologie [Strasberg, 2005]

Resektion	Lebersegmente nach Couinaud	Piktogramm
Hemihepatektomie rechts	V-VIII, +/-I	
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	IV-VIII, +/-I	
Hemihepatektomie links	II-IV, +/-I	
Erweiterte Hemihepatektomie links	II-V, +VIII, +/-I	
Segmentresektion	einzelnes Lebersegment	
Segmentresektionen/ Bisegmentektomie	mehrere Lebersegmente	

1.6. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Analyse alle Patienten mit synchroner und metachroner kolorektaler Lebermetastasierung auszuwerten, die zwischen Januar 1996 und Juni 2011 in der Ulmer Universitätsklinik (Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) betreut wurden. Besonderes Interesse lag nun auf der Identifikation möglicher prognostischer Faktoren, die das Überleben der Patienten beeinflussen und Einfluß auf die Indikationsstellung zur Leberresektion nehmen können. Mit Hilfe prognostisch relevanter Faktoren sollten geeignete Selektionskriterien definiert werden, um eine effektivere Auswahl der Patienten zu erlauben, welche letzten Endes von einer Resektion der Lebermetastasen profitieren würden. Diese können sowohl klinischer als auch histopathologischer Natur sein.

Es wurde die gesamte Überlebenszeit bewertet und es sollten neben Alter, Geschlecht, Body Mass Index und ASA-Score der Patienten vor allem auch Faktoren, die die eigentliche Lebermetastasenresektion betreffen (Größe, Anzahl, betroffene Leberlappen, Radikalität der Operation, Schnittrand, Resektionsart, postoperative Komplikationen und Re-Operationen), der Einfluß des Primärtumors (Lokalisation, TNM-Stadium, Grading und Resektionsstatus), der zeitliche Abstand zwischen Primärtumor und Metastasenauftreten und der spezifische Tumormarker für kolorektale Karzinome und seine Metastasen (CEA-Wert) untersucht werden.

Weiterhin wurden die Patienten in vier verschiedene Therapiegruppen unterteilt und verglichen:

- Patienten ohne Resektion der Lebermetastasen und ohne RFTA
- Patienten mit RFTA
- Patienten mit Resektion der Lebermetastasen
- Patienten mit mehreren Resektionen der Lebermetastasen.

Folgende Fragen wurden im Rahmen der vorliegenden Analyse bearbeitet:

- Wie hoch waren die absoluten und relativen Häufigkeiten der untersuchten Faktoren?
- Wie hoch waren die 1-, 3- und 5-Jahresgesamtüberlebensraten der Patienten?
- War ein Einfluss bestimmter Faktoren auf die Prognose festzustellen?
- Wo gab es Unterschiede beziehungsweise Übereinstimmungen zwischen unseren Ergebnissen und denen anderer Kollektive?
- Gab es Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Auswahlkriterien

In einer unizentrischen, retrospektiven Untersuchung wurde mit Hilfe des Dokumentationssystems CREDOS 3.0 (Cancer Retrieval, Evaluation and Documentation System) der Ulmer Tumordokumentation, anhand des Suchbegriffs „Lebermetastasen“, das Patientenkollektiv erhoben. Alle Patienten, die aufgrund von Lebermetastasen in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden, waren darin eingeschlossen. Die Gesamtzahl der Patienten mit Lebermetastasen gelistet in CREDOS 3.0 belief sich hierbei auf 1240 Patienten. Ausgewählt wurden jedoch nur Patienten mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen, die im Zeitraum vom 01. Januar 1996 bis zum 30. Juni 2011 betreut wurden. Nach Durchsicht der elektronischen Akten waren letztlich 506 Patienten für die Studie geeignet (siehe Abb. 1). Histologisch wurden nur Adenokarzinome kolorektaler Karzinome berücksichtigt. Karzinome vom neuroendokrinen Typ wurden ausgeschlossen.

In den Primärdaten waren von den 1240 Patienten 18 doppelt vorhanden, sodass effektiv nur 1222 Patienten zur Verfügung standen. In Abb. 1 sind diese als „Doppelte“ bezeichnet. Patienten, bei denen sich die vermuteten Lebermetastasen als Vernarbungen, Hämangiome, Zysten, Hamartome, Verfettungen, usw. herausstellten, wurden ausgeschlossen und in Abb. 1 als „keine Metastasen“ bezeichnet. Patienten, die in einer auswärtigen Klinik, beziehungsweise schon vor 1996 behandelt wurden, wurden aufgrund zu lückenhafter, beziehungsweise fehlender Datensätze ausgeschlossen und waren nicht Gegenstand dieser Studie. In Abb. 1 sind diese unter „Externe“ beziehungsweise „Patienten vor 1996“ aufgeführt. Weiterhin wurden alle nicht-kolorektalen Karzinome ausgeschlossen und sind Bestandteil einer weiteren noch laufenden Studie. In Abb. 1 wurden diese mit „nicht-kolorektale Karzinome“ dargestellt.

Zunächst wurden die Patienten in 2 Hauptgruppen eingeteilt. Erstens, Patienten ohne Lebermetastasenresektion (n=354 Patienten) und zweitens, Patienten mit Lebermetastasenresektion (n=152 Patienten). Zu diesen beiden Hauptgruppen gibt es jeweils noch eine Untergruppe. Bei den Patienten ohne Lebermetastasenresektion wurden die Patienten mit einer Radiofrequenz-Thermoablation noch einmal in einer separaten Gruppe betrachtet (n=25 Patienten). Bei den Patienten mit Lebermetastasenresektion wurden die Patienten, die sich mehrfach einer Leberteilresektion unterziehen mussten, zusätzlich in einer eigenen Gruppe betrachtet (n=13 Patienten). Siehe auch Abbildung 1, die die Einteilung des Patientenkollektivs veranschaulicht.

1. Patienten ohne Lebermetastasenresektion (Gruppe 1, n=354)¹
2. Patienten mit Lebermetastasenresektion (Gruppe 2, n=152)²
3. Patienten mit RFTA in kurativer Intention (Gruppe 3, n=25)
4. Patienten mit mehreren Lebermetastasenresektionen (Gruppe 4, n=13)

Die Patienten ohne Lebermetastasenresektion (Gruppe 1, n=354) wurden als Vergleichskollektiv erhoben. Hierunter wird ein Patientenkollektiv zusammengefasst, das durch medikamentöse oder interventionelle Behandlungsmethoden therapiert wurde, wie zum Beispiel Chemoembolisation, Kryotherapie, Alkoholinjektion oder intraarterielle Chemotherapie. Außerdem gehören zu dieser Gruppe auch Patienten, die nur eine systemische Chemotherapie erhielten. Patienten im palliativen Stadium, die eine Therapie ablehnten oder nur noch supportiv behandelt werden konnten, bilden ebenfalls einen Teil dieses Kollektivs.

Von besonderem Interesse waren die Patienten, die aufgrund von Lebermetastasen chirurgisch behandelt wurden (Gruppe 2, n=152). Auf das chirurgische Therapiekonzept von Gruppe 2 musste folgende Bedingung zutreffen: Resektionsverfahren der Lebermetastase(n). Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die möglichen Operationsarten, die bei den Patienten der Gruppe 2 zum Einsatz kamen.

¹Enthält Gruppe 3

²Enthält Gruppe 4.

Patienten, deren Lebermetastasen nicht reseziert, sondern in kurativer Absicht thermoablatiert wurden, wurden aus Gruppe 1 herausgenommen und nochmals als separate Gruppe ausgewertet. (Gruppe 3, n=25)

Patienten aus der chirurgischen Gruppe 2, die sich mehrfach einer Lebermetastasenresektion unterziehen mussten, wurden ebenfalls in einer eigenständigen Gruppe zusammengefasst (Gruppe 4, n=13).

Zusätzlich wurden die Daten einer multimodalen Therapie von allen Patienten erhoben. Unter „multimodal“ ist hier eine neoadjuvante, adjuvante oder palliative Chemotherapie bzw. Strahlentherapie zu verstehen. In der Gruppe mit Lebermetastasenresektion wurden 29 (19%) Patienten rein operativ therapiert, wohingegen 123 (81%) Patienten zusätzlich multimodal therapiert wurden. In Gruppe 1 wurden 272 Patienten (77%) multimodal therapiert, während bei 82 Patienten (23%) keine multimodale Therapie erfolgte.

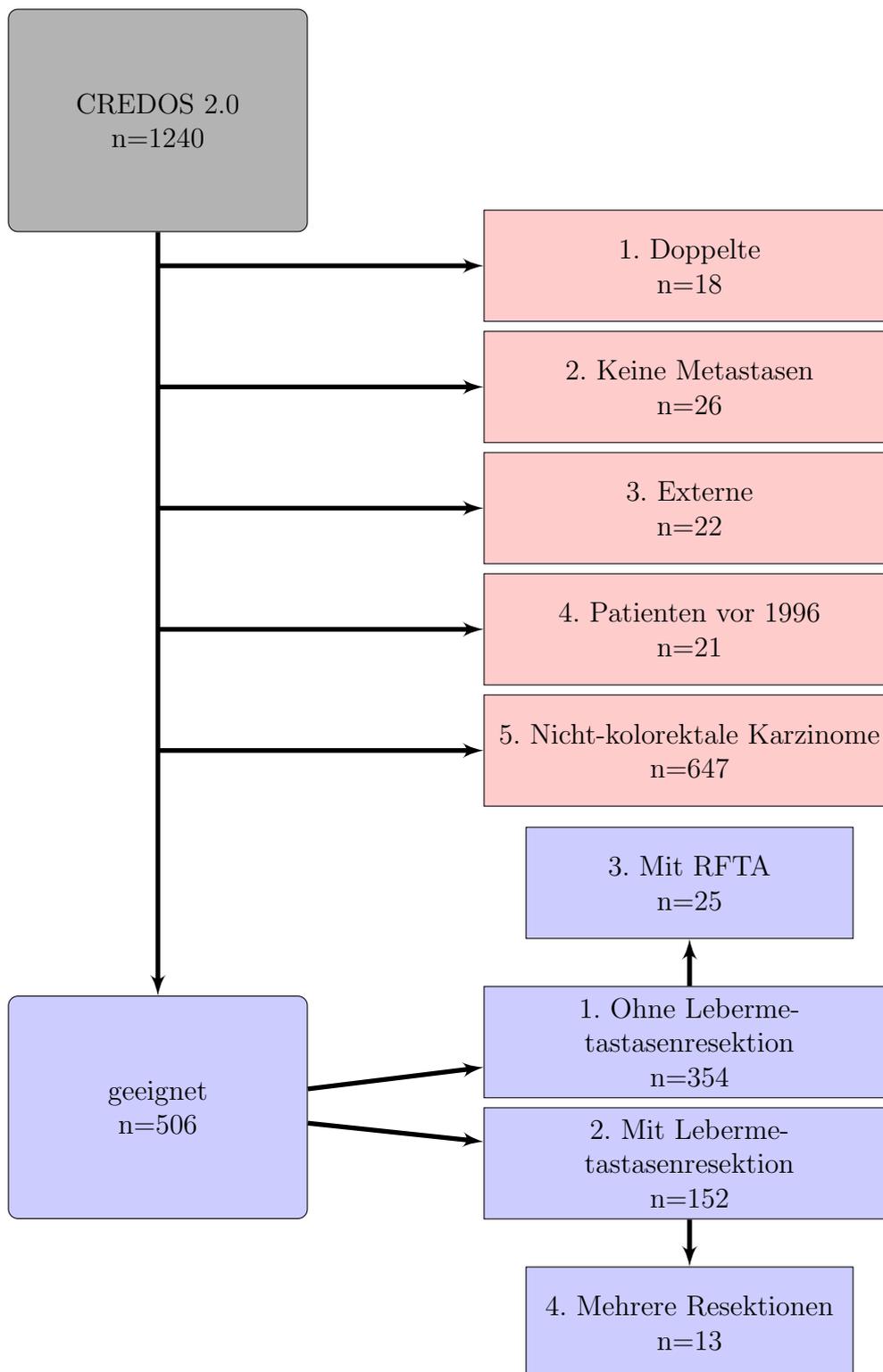


Abbildung 1.: Darstellung der Ermittlung des Patientenkollektivs. In den roten Kästchen befinden sich Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden. In den blauen Kästchen befinden sich die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden.

2.2. Datenerhebung der Patientenparameter

Zur Datenerhebung diente das Dokumentationssystem CREDOS 3.0 (Cancer Retrieval, Evaluation and Documentation System) der Ulmer Tumordokumentation. CREDOS ist im Patientenorganizer IS-H*MED unter SAP R/3 (EHP6 FOR SAP ERP 6.0) integriert und über den Patientenorganizer abrufbar. Seit dem 1.7.2000 ist CREDOS im Einsatz und erreichbar über jeden PC-Arbeitsplatz in allen Stationen der Universitätsklinik Ulm. Mit Hilfe eines Zugangs zum SAP-System konnten die elektronischen Patientenakten geöffnet und die entsprechenden Daten gesammelt werden. Des Weiteren diente auch das ältere Dokumentationssystem ULTRA zur Datenerhebung. Archiviert und anonymisiert ausgewertet wurden die Daten mit Hilfe einer Datenbank (Excel 2007, Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399 USA).

Aus folgenden Einträgen und Briefen wurden die Patientendaten entnommen:

- CT-Befunde
- präoperative Laboreinträge
- Anästhesieprotokolle
- vorhandene Operationsberichte
- Histopathologieberichte
- Tumorboardprotokolle
- Ersterhebungsblatt des Primärtumors
- Verlaufsblätter des Primärtumors
- Arztbriefe der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Ulm
- externe Arztbriefe
- Patienteninformationsblatt

Fehlende Daten von Patienten, die auswärts operiert und behandelt wurden, wurden in den externen Briefen recherchiert. Patienten ohne Lebermetastasenresektion wurden auf die gleichen Parameter untersucht, wie Patienten mit Lebermetastasenresektion. Allerdings fehlten in der 1. Gruppe aufgrund der fehlenden Resektion die operativen und postoperativen Daten. Patienten mit Lebermetastasenresektion wurden auf folgende Parameter untersucht:

1. Allgemeine Daten

Von allen Patienten wurden allgemeine Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosedatum des Primärtumors, Diagnose, zeitliches Auftreten der Lebermetastasen, weitere Metastasen, Zweittumoren, BMI und ASA-Score erhoben.

- Geschlecht und Geburtsdatum

Daten zum Geschlecht, Geburtsdatum und Zweittumor waren in der Tabelle der Ulmer Tumordokumentation bereits von jedem Patienten vorhanden.

- Alter der Patienten

Das Alter der Patienten wurde jeweils aus dem Zeitraum, der zwischen dem Geburtsdatum und dem Zeitpunkt des Entdeckens der Lebermetastasen lag, berechnet. Entscheidend war dabei das Datum des CT-Befundes bei Entdeckung der Metastasen. Das Operationsdatum wurde erst in der zweiten univariaten Analyse berücksichtigt, in der nur Patienten mit Lebermetastasenresektion eingeschlossen waren. Somit wurde sichergestellt, dass sowohl die beiden Hauptgruppen (mit/ohne Resektion) verglichen werden konnten, sowie unser Patientenkollektiv mit Lebermetastasenresektion mit denen anderer Kollektive aus der Literatur.

- Diagnose und Diagnosedatum

Die Diagnose des Primärtumors wurde mit Hilfe des Ersterhebungsblatts gestellt und nach genauer Lokalisation differenziert (Kolon ascendens mit rechter Flexur, Kolon transversum, Kolon descendens mit linker Flexur, Kolon sigmoideus, rektosigmoidaler Übergang, Rektum). Das Diagnosedatum des Primärtumors wurde als Zeitpunkt der chirurgischen Sanierung des Primärtumors definiert. Bei Patienten, die aufgrund der palliativen Situation nicht operiert wurden (37 Patienten), wurde das Datum des CT-Befundes oder bei Bedarf, das Datum bei der endoskopischen Entdeckung des Tumors herangezogen.

- Zeitliches Auftreten der Lebermetastasen

Die Lebermetastasen wurden anhand ihres zeitlichen Auftretens in synchrone oder metachrone Metastasen eingeteilt. Synchron, bei Metastasen, die zeitgleich

mit der Diagnose des Primärtumors oder bis zu 6 Monaten danach auftraten, metachron, bei Lebermetastasen, die später als 6 Monate nach der Diagnose des Primärtumors auftraten [Werner et al., 1992]. Entscheidend für die Einteilung war die Zeitspanne vom Diagnosedatum des Primärtumors bis zum Datum des CT-Befundes beim erstmaligen Entdecken der Lebermetastasen.

- Weitere Metastasen und Zweittumoren

Weitere Metastasen wurden in Lungen-, Lymphknoten-, Hirn-, Peritoneum-, Knochen- und andere Metastasen eingeteilt. Außerdem wurde zwischen weiteren Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors und im folgenden Krankheitsverlauf unterschieden. Nicht selten waren mehrere Organe von Metastasen befallen. Zusätzlich wurden bei allen Patienten weitere Tumorerkrankungen festgehalten. Diese Daten konnten in den Tumorboardprotokollen und den Verlaufsblättern recherchiert werden.

- Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wurde mit Hilfe der Angaben aus den Anästhesieprotokollen aus Körpergewicht und Körpergröße berechnet. Der BMI ist der Quotient aus Körpergewicht (kg) und Körpergröße zum Quadrat (m^2). Nach der Definition der WHO liegt der Normalbereich zwischen $18,5 - 24,9 \text{ kg}/m^2$, während ein $BMI < 18,5 \text{ kg}/m^2$ als Untergewicht definiert ist. Als übergewichtig wurden Personen mit einem $BMI \geq 25 \text{ kg}/m^2$ bezeichnet und Adipositas als ein BMI von $\geq 30 \text{ kg}/m^2$.

- ASA-Score

Der ASA-Score wurde ebenfalls aus den Anästhesieprotokollen entnommen. Bei Patienten mit Lebermetastasenresektion wurden BMI und ASA-Score zum Zeitpunkt der Resektion bestimmt. Da dieser Zeitpunkt bei Patienten ohne Lebermetastasenresektion nicht gegeben war, wurden die Daten zum Zeitpunkt der Primärtumorresektion bzw. bei dessen Entdeckung entnommen. Da es unmöglich gewesen wäre alle Nebenerkrankungen der 506 Patienten zu erfassen und einzuteilen, wurde stellvertretend für diese der ASA-Score erhoben, um so den Allgemeinzustand der Patienten besser einschätzen zu können.

2. Daten Primärtumor

Alle Daten zu den Primärtumoren konnten in dessen Ersterhebungsblättern gefunden werden.

- Einteilung der kolorektalen Karzinome gemäß der TNM-Klassifikation

Es wurden von allen Patienten die **Tumorgröße**, die **Lymphknotenmetastasierung** und die **Fernmetastasierung** gemäß der TNM-Klassifikation der UICC eingeteilt, siehe Tab. 5 [Wittekind, 2005]. Anhand dieser Klassifikation wurden die Tumoren dem entsprechenden **UICC-Stadium** zugeordnet, siehe Tab. 6. Eine neoadjuvante Chemotherapie des Primärtumors wurde bei 19 Patienten durchgeführt (ypTNM). Bei 37 Patienten wurde aufgrund der ausgeprägten Metastasierung und der palliativen Situation nur noch ein klinisches Staging durchgeführt (cTNM).

- Grading

Desweiteren wurde das histopathologische Grading gemäß den Stadien 1-4 nach WHO-Klassifikation eingeteilt, siehe Tabelle 7.

- Operationsradikalität

Für jeden resezierten Patienten wurde die Operationsradikalität durch das Resektionsstadium erfasst und ebenfalls nach der WHO-Klassifikation eingeteilt, siehe Tabelle 7.

- Histologie

Die Histologie der Adenokarzinome wurde in den Histopathologiebefunden gesichert.

Tabelle 5.: TNM-Klassifikation kolorektaler Karzinome 2002 [Wittekind, 2005]

T:	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: keine Infiltration der Submukosa
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert in Subserosa
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe
N:	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M:	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6.: Einteilung der Tumorstadien nach UICC 2002 [Wittekind, 2005]

UICC-Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T3, T4	N1	M0
IIIC	Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 7.: Grading und Resektionsstatus [Wittekind, 2005]

Grad	Definition	Grad	Definition
GX:	Unklarer Differenzierungsgrad	RX:	Residualtumor nicht beurteilbar
G1:	Gut differenziertes Karzinom	R0:	Kein Residualtumor
G2:	Mäßig differenziertes Karzinom	R1:	Mikroskopischer Residualtumor
G3:	Schlecht differenziertes Karzinom	R2:	Makroskopischer Residualtumor
G4:	Undifferenziert		

3. Daten Lebermetastasen

- Entdeckungsdatum der Lebermetastasen

Das Entdeckungsdatum der Lebermetastasen durch ein Computertomogramm (CT) oder ein Magnetresonanztomogramm (MRT) wurde bei allen Patienten dokumentiert.

- Anzahl, Größe und Lokalisation der Lebermetastasen

Die Anzahl, Größe und Lokalisation der Lebermetastasen konnten ebenfalls mit Hilfe des CT-Befundes festgehalten werden. Bei der Metastasengröße war der maximale Durchmesser der größten Metastase zum Entdeckungszeitpunkt entscheidend. Es wurde außerdem dokumentiert welche Lebersegmente (1-8) befallen waren. Bei der resezierten Gruppe wurden die Angaben mit Hilfe der Histopathologie-Berichte erhoben.

- betroffene(r) Leberlappen

Des weiteren wurde festgehalten, ob nur ein (unilobär) oder beide (bilobär) Leberlappen betroffen waren. Bei den Patienten mit Metastasenresektion wurden die Histopathologie- bzw. OP-Berichte zur Bestimmung von Anzahl, Größe und Lokalisation der Lebermetastasen benutzt.

4. Lebermetastasenresektion³

- präoperativer CEA-Wert

Bei allen Patienten mit Entfernung der Lebermetastasen wurde der präoperative CEA-Wert mit Hilfe der Laboreinträge bestimmt. Bei Patienten ohne Resektion wurde aufgrund des fehlenden OP-Datums und damit uneinheitlichen Bestimmungszeitpunkten des CEA-Werts darauf verzichtet.

- Resektionsverfahren und Operationsdatum

Anhand der Operationsberichte wurde das Operationsdatum mit dem genauen Operationsverfahren folgendermaßen bestimmt (siehe auch Tabelle 4):

- a) Hemihepatektomie rechts
- b) Erweiterte Hemihepatektomie rechts
- c) Hemihepatektomie links
- d) Erweiterte Hemihepatektomie links
- e) Anatomische Lebersegmentresektion
- f) Anatomische Segmentresektionen (pluri)
- g) Lokale Exzision (atypische Leberresektion)

Auch Kombinationen der einzelnen Verfahren sind möglich und wurden häufig durchgeführt.

- Minor- oder Majorresektion

Die Operationsarten wurden je nach reseziertem Umfang in eine Minor- oder Majorresektion eingeteilt. Eine Minorresektion wird üblicherweise als ein Resektionsverfahren mit maximal 2 resezierten Segmenten definiert (≤ 2 Segmente). Von einer Majorresektion spricht man bei Resektionsumfängen die größer sind als 2 Segmente (> 2 Segmente) [Werner et al., 1992].

³nur für Gruppe 3 und 4 erhoben

- Resektionsstadium der Lebermetastasen

Der minimale, chirurgische Abstand vom Schnitttrand zur Lebermetastase, wurde ebenso wie bei den Primärtumoren erhoben und in das entsprechende Resektionsstadium nach WHO eingeteilt, siehe Tabelle 7.

- EK- und FFP-Bedarf

Perioperative Bluttransfusionen wie EK- und FFP-Bedarf wurden aus den Anästhesieprotokollen entnommen.

5. Postoperative Daten ³

- postoperative Komplikationen und Dindo-Clavien-Klassifikation

Anhand von internen Arztbriefen wurden alle postoperativen Komplikationen 30 Tage lang aufgezeichnet und konnten so mit Hilfe der Dindo-Klassifikation (siehe Tabelle 8 und 9) eingeteilt werden.

Tabelle 8.: Postoperative Komplikationen

Lecks der Galle
Nachblutungen
Leberinsuffizienz
Abszesse
Wundheilungsstörungen
Sepsis
Darmträgheit
Ileus
Sonstige

- Re-OPs

Re-OPs aufgrund von operationsspezifischen Komplikationen wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten ebenfalls festgehalten.

Tabelle 9.: Dindo-Clavien Klassifikation [Dindo et al., 2004]

Grad	Definition
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
Grad II	Leichte Komplikation, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
Grad III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
Grad IIIa	ohne Vollnarkose
Grad IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Versagen eines Organs
Grad IVb	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Tod durch Komplikation hervorgerufen

6. Multimodale Therapie

Bei allen Patienten wurden multimodale Therapiekonzepte berücksichtigt und folgendermaßen eingeteilt:

- neoadjuvante Therapie des Primärtumors
- adjuvante Therapie des Primärtumors
- neoadjuvante Therapie der Lebermetastasen
- adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion
- palliative Chemotherapie ohne Resektion
- best supportive care

Anhand der Tumorboardprotokolle wurden sowohl Chemotherapien als auch Strahlentherapien berücksichtigt.

7. Vitalstatus

Zur Beurteilung des Überlebens der Patienten wurde das Todesdatum bzw. das letzte Beobachtungsdatum erhoben. Der Vitalstatus wurde dann wie folgt unterteilt:

- lebt ohne Lebermetastasen, aber mit anderen Metastasen
- lebt mit Lebermetastasenrezidiv
- komplette Remission
- Todesursache tumorbedingt
- Todesursache unbekannt
- Todesursache nicht tumorbedingt

Der Vitalstatus mit letztem Beobachtungsdatum bzw. Todesdatum wurde mit Hilfe des Patienten-Infoblatts erhoben. Die Überlebenszeit wurde berechnet vom Datum der Entdeckung der Lebermetastasen bis zum letzten Beobachtungsdatum oder bis zum Todesdatum. Der OP-Zeitpunkt wurde zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen (Resektion vs. keine Resektion) erst in der zweiten univariaten Analyse berücksichtigt, in der nur die Patienten mit Lebermetastasenresektion eingeschlossen waren. Somit konnten man dieses Kollektiv mit denen in der Literatur vergleichen. Bei allen unklaren Verläufen wurde mit den Hausärzten bzw. der zuständigen auswärtigen Klinik Kontakt aufgenommen.

2.3. Statistische Analyse

Die Daten wurden bis zum 31.01.2014 mit Hilfe einer Excel-2007-Tabelle gesammelt und mit Hilfe dieser sowie von SAS 9.3 deskriptiv, statistisch und explorativ ausgewertet. Der Median, Mittel-, Maximal- und Minimalwert wurden bei quantitativen Merkmalen, absolute und relative Häufigkeiten bei qualitativen Merkmalen berechnet.

Die Überlebenskurven und Überlebenszeiten wurden mit Hilfe von SAS 9.3 nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und graphisch dargestellt [Jager et al., 2008]. Die Überlebenszeit wurde bei der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs vom CT-Befund der Lebermetastasen bis zum letzten Beobachtungsdatum (Zensierungen) oder bis zum Todesdatum (Ereignis) berechnet.

Bei der univariaten Analyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion wurde die Überlebenszeit vom Operationsdatum bis zum letzten Beobachtungsdatum (Zensierungen) oder bis zum Todesdatum (Ereignis) berechnet. Darüber hinaus erfolgte die Angabe der 1-, 3-, und 5-Jahresgesamtüberlebensrate mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (95%).

Zur Bestimmung prognostischer Faktoren wurde eine Cox Regressionsanalyse durchgeführt [Cox, 1984]. Dabei wurden der Einfluß sowie die Stärke verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit simultan untersucht: Alter (<65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Diagnose (Kolon- vs. Rektumkarziom), zeitliches Auftreten der Lebermetastasen (syn- vs. metachron), weitere Metastasen (ja vs. nein), ASA-Score (ASA1/2 vs. ASA3/4), UICC-Stadium (I/II vs. III/IV), Grading (1/2 vs. 3/4), Operationsradikalität des Primarius (R0 vs. R1/R2), Anzahl der Lebermetastasen (1 vs. 3-4 vs. ≥ 5), Größe der Metastasen (<50 mm vs. ≥ 50 mm), befallene(r) Leberlappen (uni- vs. bilobär), Operationsverfahren (Minor- vs. Majorresektion), präoperativer CEA-Wert (<5 vs. 5-200 vs. >200), Resektionsstatus der Lebermetastasen (R0 vs. R1/R2) und Dindo-Clavien-Klassifikation (0/I/II vs. III/IV).

Man errechnete eine „backward selection“ mit einem Selektionslevel von 5%. Dargestellt wird für das finale Model die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert. Die errechneten p-Werte haben nur explorativen Charakter.

3. Ergebnisse

3.1. Häufigkeitsverteilung

In dem ersten Analyseschritt wurden die Häufigkeitsverteilungen des Patientenkollektivs erhoben. In den Tabellen 10–16 sind die Häufigkeiten in gleicher Abhandlung wie im Methodenteil wiedergegeben. Gegliedert wurden die Daten in folgende Tabellen:

1. Allgemeine Daten
2. Daten Primärtumor
3. Daten Lebermetastasen
4. Daten Operation
5. Postoperative Daten
6. Multimodale Therapie
7. Vitalstatus

Die Tabellenspalten sind neben der zu messenden Parametergröße in weitere drei Hauptgruppen gegliedert. Zunächst die Gesamtheit aller Patienten, dann alle Patienten ohne Lebermetastasenresektion und als drittes, die Patienten mit Lebermetastasenresektion. Die letzten beiden Gruppen sind noch einmal unterteilt. Bei den nicht resezierten Patienten wird zwischen einer Gesamtgruppe und einer zusätzlichen, kleineren Gruppe mit thermoabladierten Patienten unterschieden. Bei den resezierten Patienten wird zwischen einer Gesamtgruppe und einer zusätzlichen, kleineren Gruppe mit mehrfachen Resektionen unterschieden.

Zur besseren Übersicht wurden die Daten teilweise zusammengefasst oder nur in der Anhangstabelle abgebildet. Die genauen Lokalisationen der Primärtumoren und die der synchronen und metachronen Lebermetastasen sind in Tabelle A.70 nachzulesen. Auch die detaillierte Einteilung des BMI und des Abstands des Schnittrandes der Lebermetastasenresektion sind dort aufgeführt.

Alle anderen Daten zur Häufigkeitsverteilung sind den Tabellen 10–16 zu entnehmen. Die wichtigsten und auffälligsten Zahlen werden im Folgenden beschrieben:

Allgemeine Daten

Das Patientenkollektiv setzt sich zu etwa zwei Dritteln aus Männern (324 oder 64%) und zu etwa einem Drittel aus Frauen (182 oder 36%) zusammen, die zum Zeitpunkt der Entdeckung der Lebermetastasen zwischen 20 und 94 Jahre alt waren. Der Altersdurchschnitt im Gesamtkollektiv betrug 64,3 Jahre. Der Altersmedian betrug 63,2 Jahre. Insgesamt waren 249 Patienten (49%) jünger als 65 Jahre und 257 Patienten (51%) 65 Jahre oder älter.

Von den 152 Patienten mit Lebermetastasenresektion wurden 13 Patienten (9%) ein zweites Mal und 2 Patienten (1,3%) ein drittes Mal im Rahmen der Grunderkrankung an der Leber operiert. Nicht einbezogen in diese Auswertung wurden Revisionsoperationen, die zur Behandlung von Komplikationen notwendig wurden. Bei den Patienten, die sich mehrfach einer Resektion unterziehen mussten, wurden für die Auswertung in Gruppe 2 nur die Daten zum Zeitpunkt der ersten Operation verwendet.

285 Patienten (56%) litten an einem Kolonkarzinom, 192 Patienten (38%) unter einem Rektumkarzinom und 29 hatten ein Karzinom im rektosigmoidalen Übergang (6%). Diese Verteilung ist in den drei Hauptgruppen nahezu identisch. Die genauere Aufteilung der Diagnose in die entsprechenden Darmabschnitte ist im Anhang in der Tabelle A.70 zu finden. Histologisch handelte es sich bei den Karzinomen des Patientenguts ausschließlich um Adenokarzinome.

Es war auffällig, dass der Anteil der Patienten mit synchronen Lebermetastasen bei den nicht operierten Patienten deutlich höher ist, als bei den operierten Patienten (66% versus 45%). Weiterhin waren in der Gruppe der nicht resezierten Patienten deutlich mehr Patienten mit weiteren Metastasen, als in der Gruppe der resezierten Patienten (60%

versus 45%). Das Gleiche trifft auf die Zweittumoren zu. Hier zeigte sich, dass Patienten ohne Lebermetastasenresektion deutlich häufiger einen Zweittumor aufweisen (12% versus 3%). Beim ASA-Score war auffällig, dass die Patienten ohne Resektion zu etwas höheren ASA-Score-Werten tendierten, als Patienten mit Lebermetastasenresektion. Sehr gleichmäßig in beiden Gruppen verteilt war hingegen der BMI der Patienten.

Daten Primärtumor

Bei der Untersuchung der Primärtumorlokalisation fand sich mit 66% aller aufgetretenen kolorektalen Karzinome eine Häufung im Sigma- und Rektumbereich. Gefolgt vom Kolon ascendens mit 17%, dem Kolon transversum und dem Kolon descendens. Diese Verteilung ist mit der in Lehrbüchern vergleichbar [Renz-Polster, 2008]. Bei der Häufigkeitsverteilung der Daten des Primärtumors ist auffallend, dass sämtliche Daten wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, UICC-Stadium, Grading und Resektionsstatus des Primärtumors so verteilt sind, dass bei den Patienten ohne Resektion eine größere Anzahl an höheren Stadien zu finden sind, als bei den Patienten mit Resektion. Am besten ist dies anhand des UICC-Stadiums und des Resektionsstatus zu erkennen. Ein UICC-Stadium IV hatten 69% der Patienten ohne Resektion, während es bei den Patienten mit Resektion nur 45% waren. Die Resektion des Primärtumors war bei 39% der Patienten ohne anschließende Lebermetastasenresektion nur mit Belassen eines mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Resttumorgewebes möglich. Bei Patienten mit Resektion waren es lediglich 8% die einen R1-Status aufwiesen.

Daten Lebermetastasen

Ähnliches gilt auch für die Daten zu den Lebermetastasen, wie Anzahl, Größe und Verteilung der Lebermetastasen. Während bei der nicht resezierten Gruppe 51% mehr als fünf Metastasen haben, sind es bei der Gruppe mit Resektion insgesamt nur 8%. Bei der Größe der Lebermetastasen sieht man, dass kleinere Metastasen bis 50 mm bei 56% der Gruppe ohne Resektion auftreten, während es bei der Gruppe mit Lebermetastasenresektion immerhin 72% sind. Bei den befallenen Leberlappen lässt sich das gleiche Bild beobachten. Bei den operierten Patienten ist zu 74% nur ein Leberlappen betroffen, wohingegen die nicht operierten Patienten zu einem großen Teil Metastasen in beiden Leberlappen haben (66%). Welche der acht Lebersegmente wie häufig betroffen waren zeigt Tabelle 12.

Daten Leberresektion

Bei den Patienten mit Lebermetastasenresektion wurden die genauen Operationsverfahren in Tabelle 13 erfasst und in Minor- (70%) oder Majorresektion (30%) eingeteilt. Auch der genaue Abstand zum Schnitttrand der Lebermetastasenresektion wurde bei den Patienten erhoben. 73% der Lebermetastasen konnten komplett (R0) reseziert werden und 23% nur noch mit einem mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Resttumor. Beim peri- und postoperativen EK-Bedarf zeigte sich, dass 59% der Patienten keine EKs benötigten, während nur 5% mehr als 5 EKs transfundiert bekamen. Der präoperative CEA-Wert lag bei 24% der Patienten im Normbereich ($<5\mu\text{g/l}$). Bei knapp der Hälfte des Kollektivs war der Tumormarker leicht bis mäßig erhöht (47%: $5\text{-}200\mu\text{g/l}$) und nur bei 6 Patienten zeigte sich ein massiv erhöhter Tumormarker ($>200\mu\text{g/l}$). Bei dem Rest wurde kein CEA-Level bestimmt bzw. dokumentiert.

Postoperative Daten

Die postoperativen Daten sind in Tabelle 14 wiedergegeben. Hierbei handelt es sich um Komplikationen, die mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt wurden, siehe Tabelle 9. Es zeigte sich, dass bei beiden Therapieformen (Resektion und RFTA), 92% der Operationen komplikationslos oder komplikationsarm verliefen. Aufgetretene Komplikationen sind mit Namen und Häufigkeit in Tabelle 14 wiedergegeben. Am häufigsten war nach einer Resektion ein völlig komplikationsloser Verlauf (64%), Wundheilungsstörungen traten nach 8% der OPs auf, Nachblutungen bei 6%, Abszesse und Darmträgheit bei 4%, Ileus bei 3%, Galleleckage bei 3%, Leberinsuffizienzen und Sepsis bei jeweils 1%. Andere Komplikationen waren Harnwegsinfekte, pulmonale Störungen, Pleuraergüsse, postoperatives Durchgangssyndrom, postoperativer MS-Schub, Übelkeit und Erbrechen, generalisiertes Hautexanthem, Nierenkolik und subfebrile bis septische Temperaturen unbekannter Ursache. Die Komplikationen machten bei 5% der Fälle eine Re-Operation notwendig. 2 Patienten (1,3%) mussten aufgrund der postoperativen Komplikationen mehrfach operiert werden.

Multimodale Therapie

Tabelle 15 zeigt die zusätzlichen und unterschiedlichen Therapieschemata an, die bei den Patienten zum Einsatz kamen. Auffallend ist, dass bei den Patienten mit Resektion 64% eine adjuvante Therapie nach Lebermetastasenresektion hatten, während bei den Patienten ohne Resektion 64% eine palliative Chemotherapie bekamen. 19% der Patienten beider Gruppen bekamen keine weitere Chemo- oder Strahlentherapie. Eine finale, supportive Therapie gab es bei den nicht resezierten Patienten bei immerhin 9%, während bei den resezierten Patienten nur ein einziger Patient im Laufe seiner Erkrankung noch supportiv behandelt wurde.

Vitalstatus

Tabelle 16 gibt den Vitalstatus der Patienten wieder. Von insgesamt 3% der Patienten ist die Todesursache unbekannt. Weitere 2% der Patienten starben nicht an den Folgen ihrer Tumorerkrankung, sondern durch andere Erkrankungen wie akutes Koronarsyndrom oder Nierenversagen, Unfälle oder Suizid. Tumorbedingt verstarben 81% der Patienten, wobei hier ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. 88% der Patienten ohne Resektion starben tumorbedingt, wohingegen „nur“ 62% der Patienten mit Resektion an den Folgen des Tumors und der Lebermetastasen verstarben. Dagegen lebten bei den Patienten mit Leber-OP am Ende der Nachbeobachtungszeit deutlich mehr Menschen (6% ohne OP versus 34% mit OP). Als „geheilt“ angesehen werden insgesamt nur 8%, wobei auch hier ein sehr deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen besteht (0% bei keiner Resektion versus 27% bei Resektion). 432 Patienten (85,4%) waren zum Schluß der Nachbeobachtungszeit, die am 31.01.2014 endete, bereits verstorben.

3. Ergebnisse

Tabelle 10.: Allgemeine Daten des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Allgemeine Daten										
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁴				mit Resektion(en) gesamt ⁵			
	n=506 in %		n=354 in %		RFTA n=25 in %		n=152 in %		mehrfach n=13 in %	
Geschlecht										
männlich	324	64	226	64	16	64	98	64	11	85
weiblich	182	36	128	36	9	36	54	36	2	15
Alter bei Diagnose LM										
Median (Min;Max)	63 (20;94)		66 (27;94)		64 (41;83)		61 (20;87)		58 (35;74)	
Diagnose des Primarius										
Kolonkarzinom	285	56	200	56	14	56	85	56	6	46
Rektosigmoid	29	6	21	6	0	0	8	5	1	8
Rektumkarzinom	192	38	133	38	11	44	59	39	6	46
synchron vs. metachron										
synchron	302	60	234	66	15	60	68	45	9	69
metachron	204	40	120	34	10	40	84	55	4	31
weitere Metastasen im Verlauf										
nein	225	44	141	40	21	84	84	55	8	62
ja	281	56	213	60	4	16	68	45	5	38
Zweitumor										
nein	461	91	313	88	24	96	148	97	13	100
ja	45	9	41	12	1	4	4	3	0	0
Body Mass Index										
Untergewicht	19	4	9	3	0	0	5	3	0	0
Normalgewicht	185	36	136	38	6	24	54	36	5	38
Übergewicht	202	40	139	39	13	52	63	41	3	23
Adipositas I–III	74	15	51	14	3	12	23	16	5	38
unbekannt	26	5	19	5	3	12	7	5	0	0
ASA-Score										
1	16	3	11	3	1	4	5	3	1	8
2	156	31	90	25	3	12	66	43	6	46
3	284	56	206	58	17	68	78	51	6	46
4	15	3	15	4	0	0	0	0	0	0
unbekannt	35	7	32	9	4	16	3	2	0	0

Anmerkungen: LM = Lebermetastasen, RFTA = Radiofrequenzthermoablation
ASA = American Society of Anesthesiologists

⁴Enthält auch RFTA.

⁵Enthält auch mehrere Resektionen.

3. Ergebnisse

Tabelle 11.: Daten des Primärtumors beim Patientenkollektiv mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Daten Primärtumor											
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁴				mit Resektion(en) gesamt ⁵				
					RFTA				mehrfach		
	n=506	in %	n=354	in %	n=25	in %	n=152	in %	n=13	in %	
T-Stadium											
T1	15	3	12	3	0	0	3	2	0	0	
T2	52	10	27	8	1	4	25	16	3	23	
T3	289	57	190	54	21	84	99	65	10	77	
T4	118	23	94	27	3	12	24	16	0	0	
TX	32	6	31	9	0	0	1	1	0	0	
N-Stadium											
N0	128	25	77	22	7	28	51	34	4	31	
N1	166	33	106	30	10	40	60	39	5	38	
N2	168	33	129	36	8	32	39	26	4	31	
NX	44	9	42	12	0	0	2	1	0	0	
M-Stadium											
M0	181	36	102	29	11	44	79	52	4	31	
M1	315	62	246	69	13	52	69	45	9	69	
MX	10	2	6	2	1	4	4	3	0	0	
UICC-Stadium											
I	17	3	11	3	0	0	6	4	1	8	
IIa	52	10	30	9	3	12	22	14	1	8	
IIb	8	2	4	1	0	0	4	3	0	0	
IIIa	14	3	5	1	0	0	9	6	0	0	
IIIb	47	9	26	7	6	24	21	14	0	0	
IIIc	33	7	22	7	2	8	11	7	2	15	
IV	315	62	246	69	13	52	69	45	9	69	
unbekannt	20	4	10	3	1	4	10	7	0	0	
Grading											
G1	10	2	6	2	0	0	4	3	0	0	
G2	283	56	207	58	17	68	76	50	6	46	
G3	116	23	75	21	4	16	41	27	3	23	
G4	9	2	5	1	0	0	4	3	1	8	
GX	88	17	61	17	4	16	27	18	3	23	
R-Status Primärtumor											
R0	358	70	214	60	21	84	144	95	12	92	
R1	35	7	27	8	0	0	8	5	1	8	
R2	13	3	13	4	0	0	0	0	0	0	
RX/∅ Resektion	100	20	100	28	4	16	0	0	0	0	

Anmerkungen: RFTA = Radiofrequenzthermoablation, UICC = Union internationale contre le cancer
∅ Resektion = keine Resektion (n=10)

3. Ergebnisse

Tabelle 12.: Daten der Lebermetastasen des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Daten Lebermetastasen											
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt⁴				mit Resektion(en) gesamt⁵				
	n=506 in %		n=354 in %		RFTA n=25 in %		n=152 in %		mehrfach n=13 in %		
Anzahl Lebermetastasen											
1	155	31	68	19	10	40	87	57	5	38	
2	80	16	47	13	9	36	33	22	3	23	
3	33	7	22	6	2	8	11	7	2	15	
4	28	6	22	6	0	0	6	4	1	8	
≥5	28	6	17	5	0	0	11	7	1	8	
disseminiert	50	10	50	14	1	4	0	0	0	0	
multiple	114	23	112	32	3	12	2	1	0	0	
unbekannt	18	4	16	5	0	0	2	1	1	8	
Größe der Metastasen (in mm)											
<50	306	60	197	56	22	88	109	72	12	92	
≥50	169	33	129	36	2	8	40	26	0	0	
unbekannt	31	6	28	8	1	4	3	2	1	8	
Maximum	160		160		70		110		40		
Minimum	3		6		12		3		5		
unilobär vs. bilobär											
unilobär	231	46	118	33	14	56	113	74	7	54	
bilobär	257	51	219	62	11	44	38	25	6	46	
unbekannt	18	4	17	5	0	0	1	1	0	0	
Lokalisation der LM											
Segment 1	81	16	72	20	0	0	9	6	0	0	
Segment 2	180	36	141	2	8	40	39	26	5	38	
Segment 3	169	33	122	34	3	12	47	31	4	31	
Segment 4	196	39	167	47	9	36	29	19	2	15	
Segment 5	202	40	156	44	7	28	46	30	4	31	
Segment 6	256	51	188	53	9	36	68	45	7	54	
Segment 7	232	46	174	49	11	44	58	38	3	23	
Segment 8	216	43	172	49	7	28	44	29	4	31	
keine Angaben	44	9	43	12	0	0	1	1	0	0	

Anmerkungen: LM = Lebermetastasen, RFTA = Radiofrequenzthermoablation

3. Ergebnisse

Tabelle 13.: Daten der Leberresektion des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Daten Leberresektion								
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁴		mit Resektion(en) gesamt ⁵			
	n=152	in %	n=354	in %	n=25	in %	n=152	in %
					RFTA		mehrfach	
					n=25	in %	n=152	in %
Minor- vs. Majorresektion								
Minorresektion	107	70					107	70
Majorresektion	45	30					45	30
Therapie								
Hemihep. re	25	16					25	16
Hemihep. re. erw.	2	1					2	1
Hemihep. li	25	16					24	16
Hemihep. li. erw.	1	1					1	1
Segmentresektion	35	23					35	23
Segmentresektionen	31	20					31	20
Lokale Exzision	58	38					58	38
R-Status Leberresektion								
R0	111	73					111	73
R1	24	16					24	16
R2	11	7					11	7
RX	6	4					6	4
Abstand (in mm)								
0	19	13					19	13
1-9	52	34					52	34
≥10	36	24					36	24
unbekannt	45	30					45	30
EK-Bedarf								
nein	90	59					90	59
ja	48	31					48	31
unbekannt	14	9					14	9
CEA-Level								
<5	41	27					41	27
5 bis 200	77	51					77	51
>200	6	4					6	4
unbekannt	28	18					28	18
Re-OP								
nein	145	95					145	95
ja	7	5					7	5
unbekannt	0	0					0	0

Anmerkungen: Hemihep. = Hemihepatektomie, re. = rechts, li. = links, RFTA = Radiofrequenzthermoablation
erw. = erweitert, EK = Erythrozytenkonzentrat, CEA = Carcinoembryonales Antigen

3. Ergebnisse

Tabelle 14.: Postoperative Daten des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

postoperative Daten										
Parameter	Alle		keine Resektion			mit Resektion(en)				
			gesamt ⁴		RFTA	gesamt ⁵		mehrfach		
	n=177	in %	n=354	in %	n=25	in %	n=152	in %	n=13	in %
Dindo-Clavien										
keine Komplikation	89	50			18	72	71	47	5	38
Grad I	14	8			4	16	10	7	2	15
Grad II	59	33			1	4	58	38	6	46
Grad IIIa	7	4			1	4	6	4	0	0
Grad IIIb	4	2			1	4	3	2	0	0
Grad IVa	4	2			0	0	4	3	0	0
Komplikationen										
Gallenleckage	5	3					5	3		
Nachblutung	11	6			2	8	9	6		
Leberinsuffizienz	1	1					1	1		
Abszesse	6	3					6	4	1	8
Wundheilungsstörung	13	7			1	4	12	8		
Sepsis	1	1					1	1		
Harnwegsinfekt	7	4					7	5		
Pleuragerguss	8	5					8	5	1	8
Pulmonale Störung	5	3					5	3		
Darmträgheit	7	4			1	4	6	4		
Ileus	4	2					4	3		
Sonstiges	21	12			3	12	18	12		
keine	115	65			18	72	97	64	12	92

Anmerkungen: RFTA = Radiofrequenzthermoablation

3. Ergebnisse

Tabelle 15.: Multimodale Therapiekonzepte des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Multimodale Therapie											
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁴				mit Resektion(en) gesamt ⁵				
	n=506 in %		n=354 in %		RFTA n=25 in %		n=152 in %		mehrfach n=13 in %		
PT neoadjuvant	21	4	16	5	3	12	5	3	0	0	
PT adjuvant	147	29	93	26	11	44	54	36	2	15	
LM neoadjuvant	5	1	1	0	0	0	4	3	3	23	
LM adjuvant	108	21	0	0	1	4	98	64	10	77	
palliative CHT ohne LM-Resektion	228	45	228	64	0	0	0	0	0	0	
keine multimodale Therapie	116	23	67	19	13	52	29	19	1	8	
best supportive care	34	7	33	9	4	16	1	1	0	0	

Anmerkungen: LM = Lebermetastasen, PT = Primärtumor, CHT = Chemotherapie
RFTA = Radiofrequenzthermoablation

Tabelle 16.: Vitalstatus des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Vitalstatus											
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁴				mit Resektion(en) gesamt ⁵				
	n=506 in %		n=354 in %		RFTA n=25 in %		n=152 in %		mehrfach n=13 in %		
tot											
unbekannt	15	3	12	3	3	12	3	2	1	8	
tumorunabhängig	9	2	7	2	0	0	2	1	0	0	
tumorbedingt	408	81	312	88	14	56	96	63	8	62	
gesamt	432	85	331	94	17	68	101	66	9	69	
lebt											
mit Rezidiv	23	5	12	3	2	8	11	7	0	0	
Remission	41	8	1	0	0	0	40	26	4	31	
mit anderen Metastasen	10	2	10	3	6	24	0	0	0	0	
gesamt	74	15	23	6	8	32	51	34	4	31	

Anmerkungen: RFTA = Radiofrequenzthermoablation

3.2. Univariate Analysen des Gesamtkollektivs

Im zweiten Auswertungsschritt wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Zunächst vom gesamten Patientenkollektiv, sodass man hier die verschiedenen Therapiegruppen sehr gut vergleichen kann und einen guten Überblick auf das Gesamtkollektiv erhält. Später in Kapitel 3.3 wurde nochmals eine weitere Analyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion vorgenommen, die mit Werten der Literatur verglichen wurden.

In nachfolgender Tabelle sind das Alter, sowie die Nachbeobachtungszeit der verschiedenen Untergruppen und des Gesamtkollektivs dargestellt. Man kann sehen, dass das mediane Alter von der Gruppe ohne Resektion hin zur Gruppe mit mehreren Resektionen abfällt (65,6 versus 64,1 versus 61,1 versus 57,5 Jahre). Bei der medianen Nachbeobachtungszeit verhält es sich gegenteilig (21,1 versus 47,7 versus 59,5 versus 60,0 Monate).

Tabelle 17.: Alter und Nachbeobachtungszeit des Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011 und deren Untergruppen

Gruppe	Variable	Pat.	Median	Minimum	Maximum
Φ Resektion	Alter in Jahren	329	65,6	26,8	94,4
	Nachbeobachtung in Mon	329	21,1	0,2	154,3
RFTA	Alter in Jahren	25	64,1	40,6	83,3
	Nachbeobachtung in Mon	25	47,7	0,5	146,6
Resektion	Alter in Jahren	139	61,1	20,4	86,9
	Nachbeobachtung in Mon	139	59,5	2,2	196,5
mehrere Resektionen	Alter in Jahren	13	57,5	34,9	73,7
	Nachbeobachtung in Mon	13	60,0	33,1	181,1
Gesamt	Alter in Jahren	506	63,2	20,4	94,4
	Nachbeobachtung in Mon	506	33,9	0,2	196,5

Anmerkung: Pat. = Patienten, RFTA = Radiofrequenzthermoablation, Φ= keine, Mon = Monate

3.2.1. Gesamtüberleben je Hauptgruppe

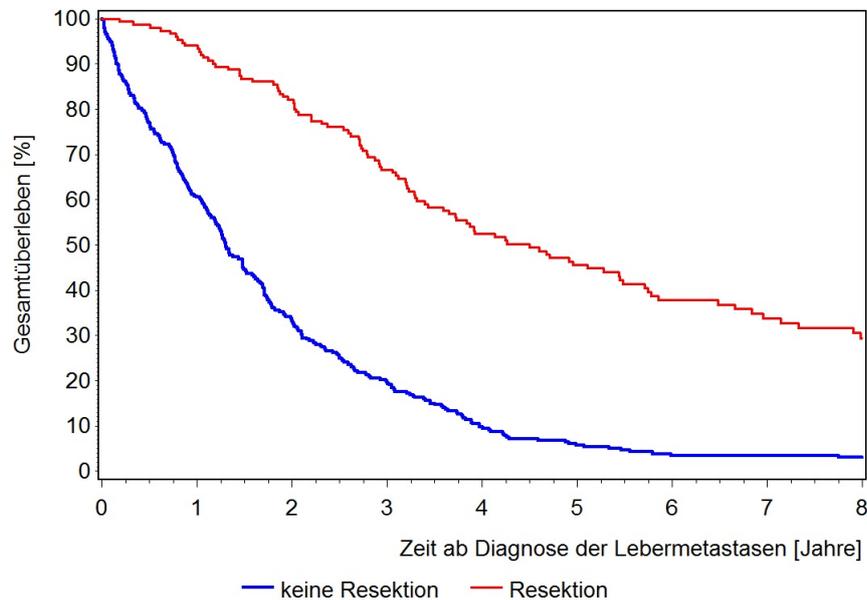


Abbildung 2.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Hauptgruppe, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 2 und Tabelle 18 veranschaulichen das Überleben der beiden Hauptgruppen der 506 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1996 bis Juni 2011 in der Universitätsklinik Ulm wegen kolorektalen Lebermetastasen in Behandlung waren. Es ist ein deutlicher Überlebensvorteil bei chirurgischer Therapie auffällig. Der Vergleich der 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) zeigt dies; 6% ohne Resektion versus 46% mit Resektion. In Tabelle 18 ist weiterhin das Überleben des Gesamtkollektivs mit den 1-, 3- und 5-JÜR enthalten.

Tabelle 18.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Hauptgruppe

Gruppe	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Resektion	152	101 (66%)	51 (34%)	93% [88%;96%]	67% [59%;74%]	46% [37%;54%]
ϕ Resektion	354	331 (93%)	23 (7%)	61% [55%;65%]	20% [16%;24%]	6% [4%;9%]
Gesamt	506	432 (85%)	74 (15%)	70% [66%;74%]	34% [30%;38%]	18% [15%;22%]

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, ϕ = keine

3.2.2. Gesamtüberleben je Untergruppe

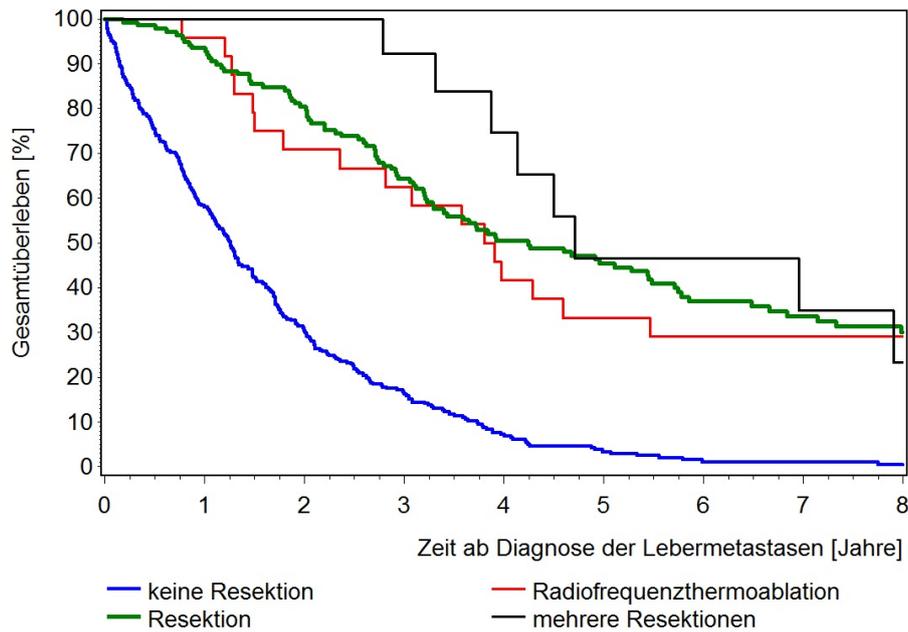


Abbildung 3.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in die verschiedenen Therapiegruppen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 3 und Tabelle 19 veranschaulichen in den jeweiligen Therapiegruppen das Gesamtüberleben der 506 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1996 bis Juni 2011 in der Universitätsklinik Ulm wegen kolorektalen Lebermetastasen in Behandlung waren. Auffallend ist der beinahe exponentielle Abfall bei Patienten ohne Lebermetastasenresektion. Patienten die operativ therapiert wurden, hatten dagegen einen relativ gleichmäßigen Abfall der Kurve und insgesamt eine deutlich sichtbare, bessere Prognose.

Tabelle 19.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in die verschiedenen Therapiegruppen

Gruppe	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Resektion	139	92 (66%)	47 (34%)	93% [87%;96%]	64% [56%;72%]	45% [37%;54%]
ϕ Resektion	329	314 (95%)	15 (5%)	58% [52%;63%]	17% [13%;21%]	3% [2%;6%]
RFTA	25	17 (68%)	8 (32%)	96% [74%;99%]	63% [40%;78%]	33% [16%;52%]
mehrere R.	13	9 (69%)	4 (31%)	100% [100%;100%]	92% [57%;99%]	47% [17%;72%]
Gesamt	506	432 (85%)	74 (15%)	70% [66%;74%]	34% [30%;38%]	18% [15%;22%]

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, RFTA = Radiofrequenzthermoablation, R. = Resektionen, ϕ = keine

3.2.3. weitere Parameter für die Überlebensprognose

Überlebensprognose je Geschlecht

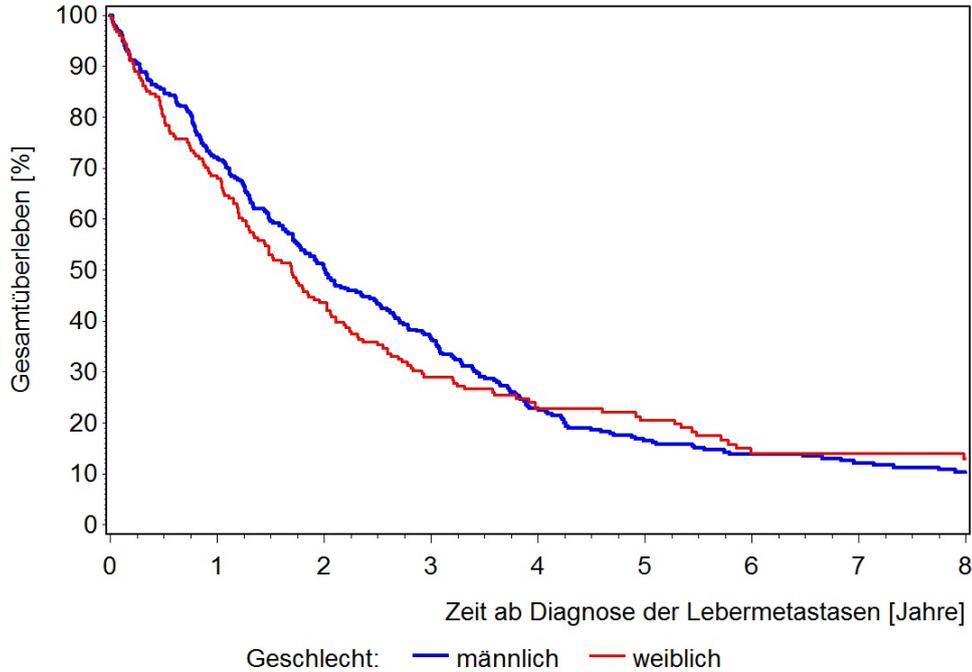


Abbildung 4.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach männlichem und weiblichem Geschlecht, Schätzer nach Kaplan-Meier

Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigt das Geschlecht keinen nennenswerten Unterschied in Bezug auf die Überlebensprognose. Beide Kurven in Abbildung 4 verlaufen sehr dicht beieinander, selbst die Konfidenzintervalle sind in einem ähnlichen Bereich.

Tabelle 20.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Geschlecht

Geschlecht	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
männlich	324	280 (86%)	44 (14%)	72% [67%;76%]	37% [31%;42%]	17% [13%;21%]
weiblich	182	152 (84%)	30 (16%)	68% [61%;74%]	29% [23%;36%]	21% [15%;27%]
Total	506	432 (85%)	74 (15%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Altersgruppe

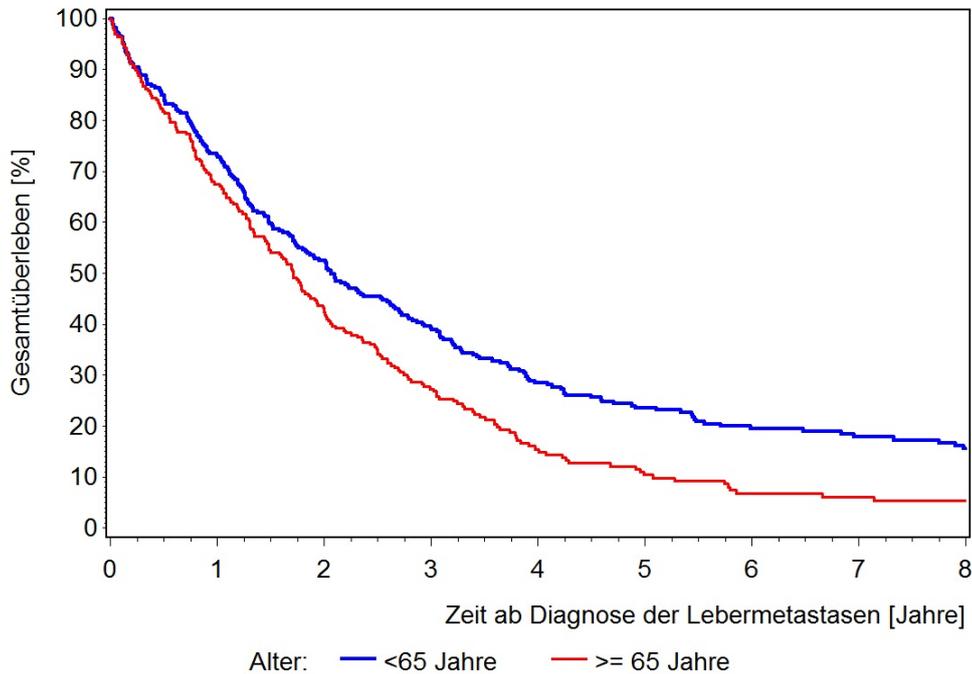


Abbildung 5.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in verschiedene Altersgruppen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Patienten ab 65 Jahre und älter zeigen in der Abbildung 5 eine schlechtere Überlebenskurve als Patienten die jünger als 65 Jahre alt sind. Die 1-, 3- und 5-JÜR in Tabelle 21 verdeutlichen dies noch einmal.

Tabelle 21.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Alter <65 Jahre versus ≥65 Jahre

Alter	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 65 Jahre	280	227 (81%)	53 (19%)	73% [67%;78%]	39% [33%;45%]	24% [19%;29%]
≥ 65 Jahre	226	205 (91%)	21 (9%)	68% [61%;73%]	27% [22%;33%]	10% [7%;15%]
Total	506	432 (85%)	74 (15%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, RFTA = Radiofrequenzablation

Überlebensprognose je Diagnose

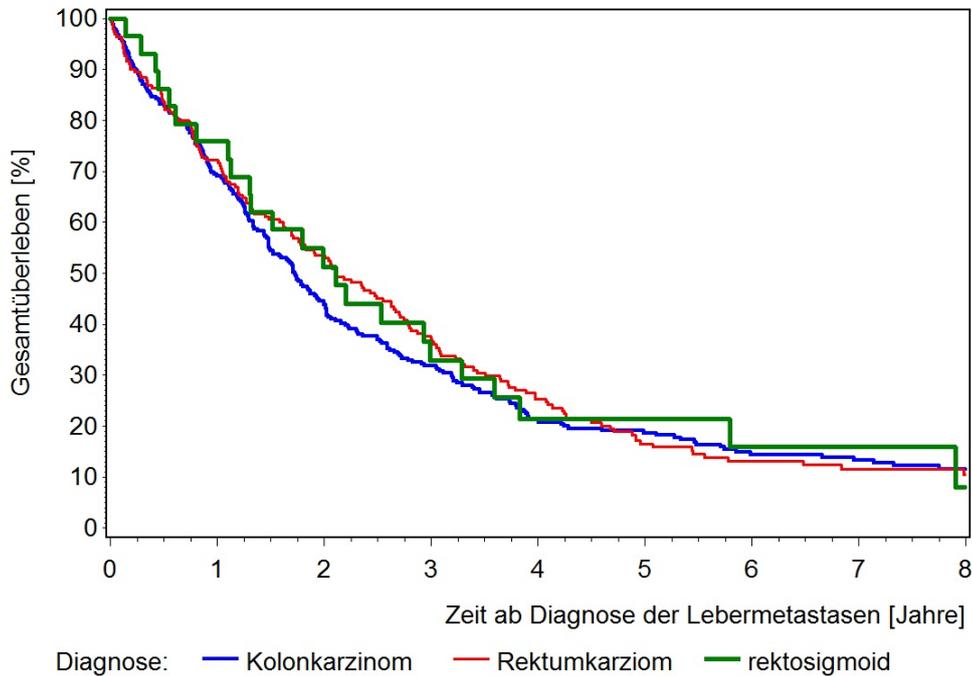


Abbildung 6.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Sitz des Primärtumors, Schätzer nach Kaplan-Meier

In den vorliegenden Ergebnissen hat die Diagnose des Primärtumors kaum einen Einfluß auf die Überlebensprognose. Die Kurven sind nahezu kongruent. Abbildung 6 veranschaulicht dies sehr schön und in Tabelle 22 überlappen sich alle Konfidenzintervalle, sodass die Diagnose auf das Überleben keinen signifikanten Einfluß hat.

Tabelle 22.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Diagnose des Primarius

Diagnose	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Kolon-Ca	285	242 (85%)	43 (15%)	69% [63%;74%]	32% [27%;37%]	19% [14%;24%]
Rektum-Ca	192	166 (86%)	26 (14%)	72% [65%;78%]	37% [30%;44%]	17% [12%;22%]
Rektosigmoid	29	24 (83%)	5 (17%)	76% [56%;88%]	33% [17%;50%]	21% [8%;38%]
Total	506	432 (85%)	74 (15%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, Ca = Karzinom

Überlebensprognose synchroner und metachroner Lebermetastasen

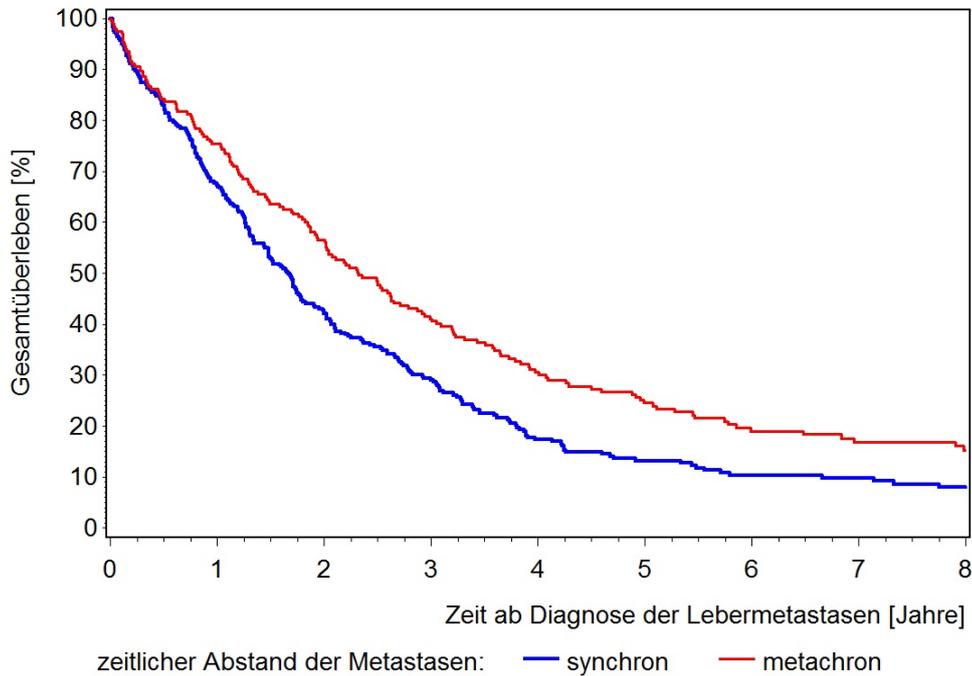


Abbildung 7.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in synchrone und metachrone Lebermetastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass bei synchronen Lebermetastasen die Überlebensprognose schlechter war als bei Patienten mit metachron aufgetretenen Lebermetastasen, wie Abbildung 7 veranschaulicht.

Tabelle 23.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach synchrone versus metachrone Lebermetastasen

zeitlicher Abstand	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
metachron	204	166 (81%)	38 (19%)	75% [69%;81%]	41% [34%;48%]	25% [19%;31%]
synchron	302	266 (88%)	36 (12%)	67% [61%;72%]	29% [24%;34%]	13% [10%;18%]
Total	506	432 (85%)	74 (15%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

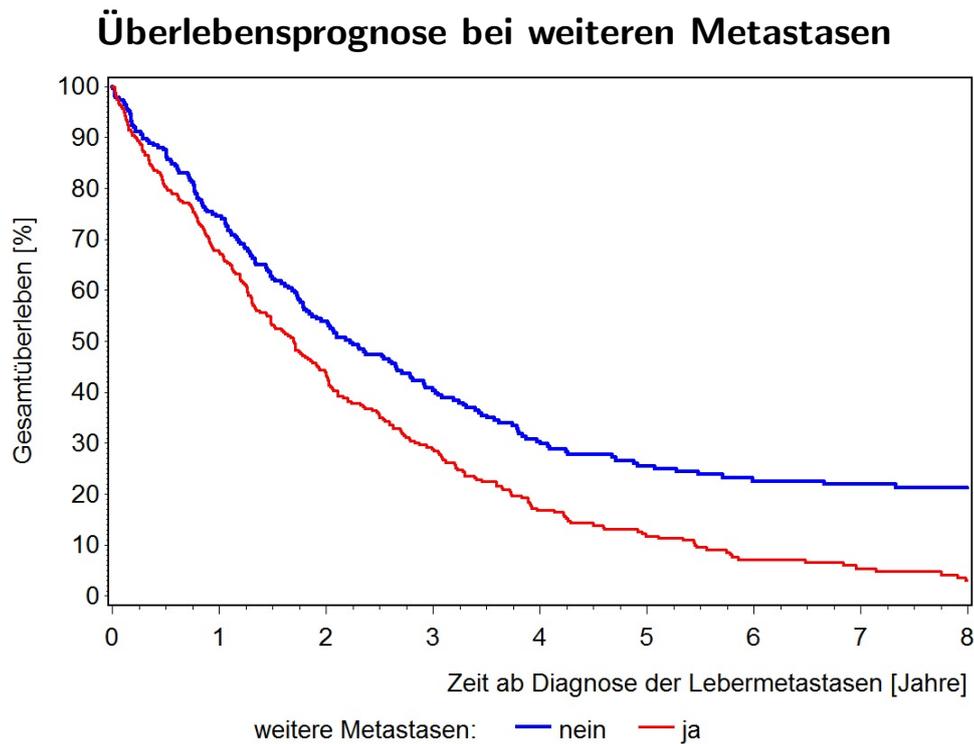


Abbildung 8.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in mit/ohne weitere Metastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Patienten, deren Primärtumor in weitere Organe als die Leber metastasierte, hatten eine relevant schlechtere Überlebensprognose, als solche Patienten, die nur in der Leber Metastasen hatten. Nur 19 von 281 Patienten (7%) mit weiteren Metastasen überlebten die Nachbeobachtungszeit, während 55 von 170 Patienten (24%) ohne weitere Metastasen überlebten. Die Konfidenzintervalle der 5-JÜR überschneiden sich nicht.

Tabelle 24.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach weitere Metastasen versus keine weiteren Metastasen

weitere Met.	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
nein	225	170 (76%)	55 (24%)	75% [68%;80%]	40% [34%;47%]	26% [20%;32%]
ja	281	262 (93%)	19 (7%)	67% [61%;72%]	29% [24%;34%]	12% [8%;16%]
Total	506	432 (85%)	74 (15%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, Met. = Metastasen

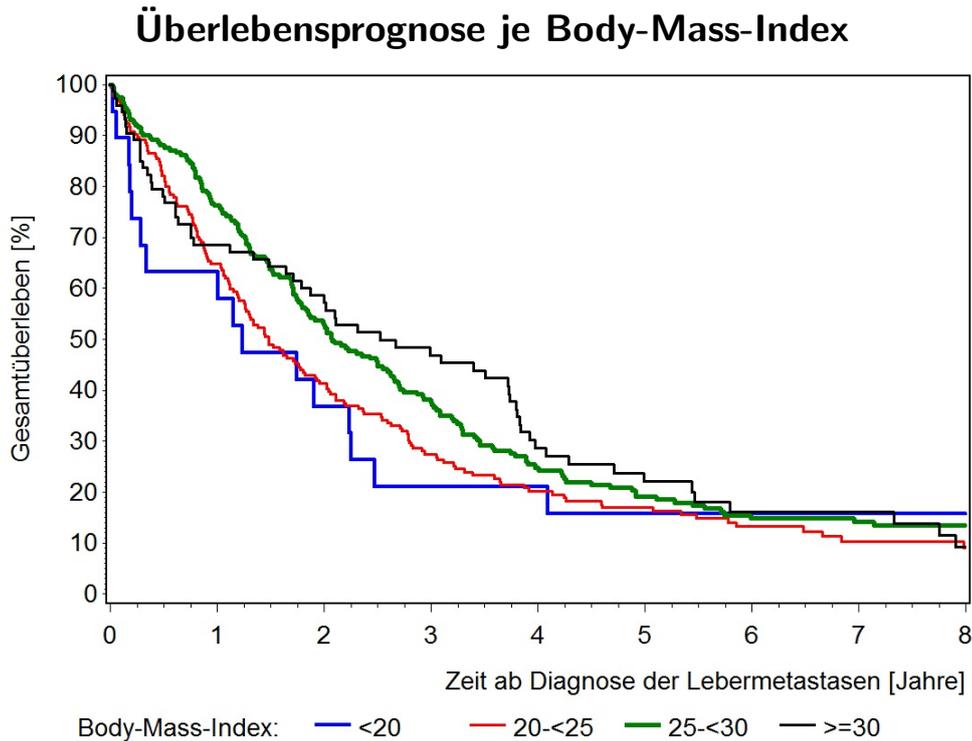


Abbildung 9.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in verschiedene Body Mass Indizes, Schätzer nach Kaplan-Meier

Beim BMI zeigt die Abbildung 9, dass in den ersten vier Jahren ein hoher BMI prognostische Vorteile aufweist. Untergewicht hingegen geht mit einer schlechten Überlebenskurve einher. Nach den ersten vier Jahren nähern sich die Kurvenverläufe an und laufen annähernd deckungsgleich aus. Auch die Konfidenzintervalle überlappen sich, sodass man keiner Gruppe einen eindeutigen, signifikanten Überlebensvorteil nachweisen kann.

Tabelle 25.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Body-Mass-Index, < 20 versus [20; 25) versus [25; 30) versus ≥ 30

BMI in kg/m ²	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 20	19	16 (84%)	3 (16%)	58% [33%;76%]	21% [7%;41%]	16% [4%;35%]
[20; 25)	185	161 (87%)	24 (13%)	65% [57%;71%]	28% [21%;34%]	17% [12%;23%]
[25; 30)	202	170 (84%)	32 (16%)	76% [70%;82%]	38% [31%;44%]	19% [14%;25%]
≥ 30	74	62 (84%)	12 (16%)	69% [57%;78%]	47% [35%;58%]	22% [13%;33%]
Total	480	409 (85%)	71 (15%)			

Werte n=26 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index

Überlebensprognose je ASA-Score

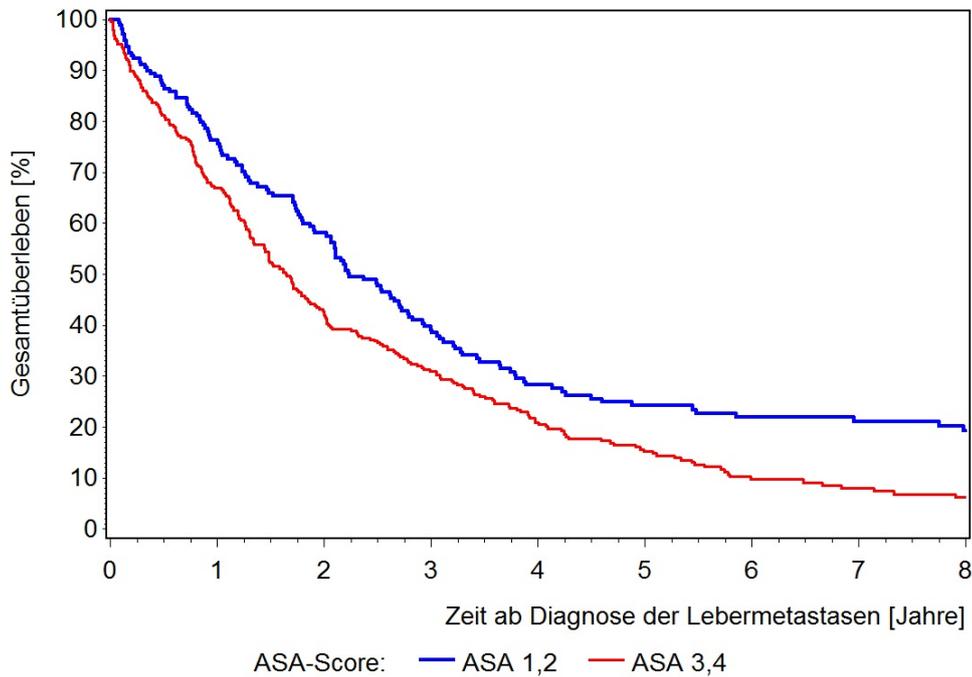


Abbildung 10.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt in verschiedene ASA-Scores, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der präoperative ASA-Score hat auf die Überlebensprognose beim Gesamtkollektiv einen Einfluß. Patienten mit ASA-Scores von 1 oder 2 haben eine bessere Überlebenschance, als Patienten mit Werten von 3 oder 4, wie die Abbildung 10 und die Tabelle 26 zeigen. Jedoch überlappen sich die Konfidenzintervalle, sodass kein signifikantes Resultat beschrieben werden kann.

Tabelle 26.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach ASA-Score

ASA	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1/2	169	134 (79%)	35 (21%)	76% [68%;81%]	39% [31%;47%]	24% [18%;31%]
3/4	295	262 (89%)	33 (11%)	67% [61%;72%]	31% [26%;36%]	15% [11%;20%]
Total	464	396 (85%)	68 (15%)			

Werte n=42 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, ASA = American Society of Anesthesiologists

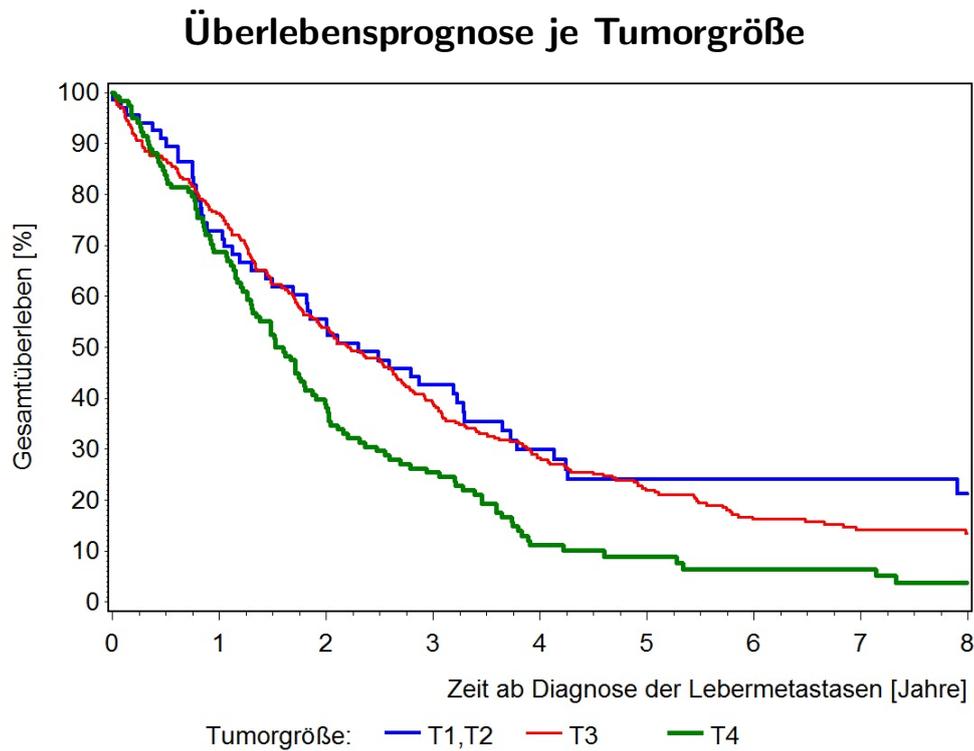


Abbildung 11.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Tumorgröße des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die Tumordinfiltration des Primarius spielt, wie in Abbildung 11 und Tabelle 27 sichtbar ist, für das Überleben der Patienten eine Rolle. T4-Tumoren haben eine schlechtere Überlebenschance als T1- oder T2-Tumoren. Jedoch überlappen sich die 5-JÜR der beiden Gruppen, sodass man nicht sicher von einem signifikanten Überlebensvorteil ausgehen kann.

Tabelle 27.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Tumorgröße, T1,2 versus T3 versus T4

Tumorgröße	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
T1/T2	67	49 (73%)	18 (27%)	73% [60%;82%]	43% [30%;54%]	24% [14%;36%]
T3	289	241 (83%)	48 (17%)	76% [71%;81%]	39% [33%;45%]	22% [17%;27%]
T4	118	110 (93%)	8 (7%)	69% [59%;76%]	25% [18%;34%]	9% [5%;15%]
Total	474	400 (84%)	74 (16%)			

Werte n=32 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

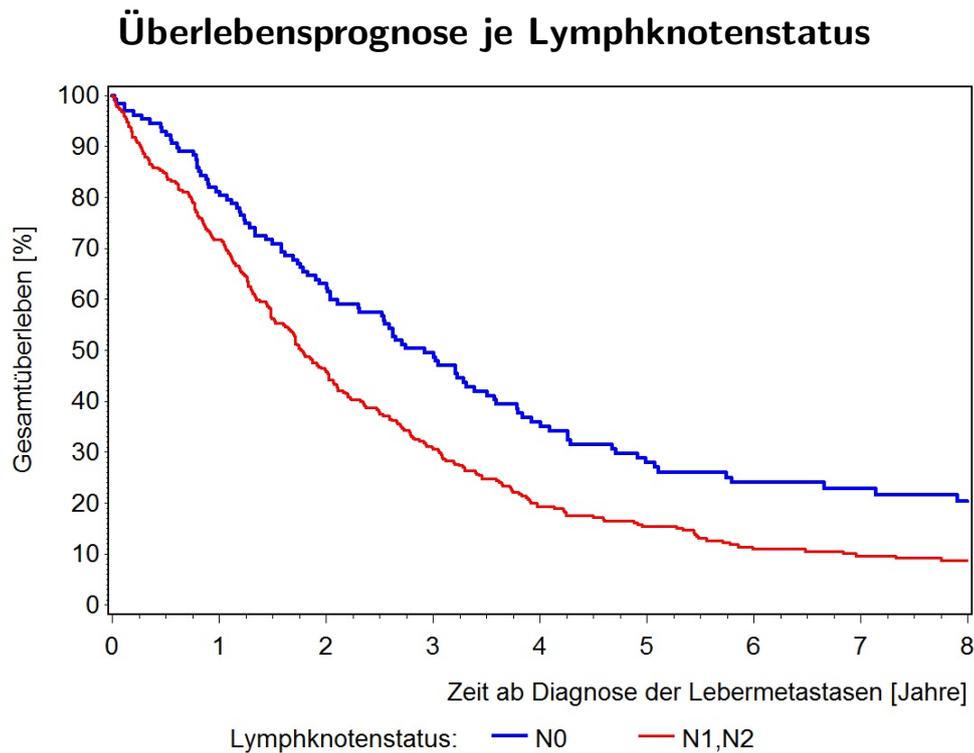


Abbildung 12.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Lymphknotenstatus des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 12 und Tabelle 28 zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil bei Patienten, deren Lymphknoten nicht befallen waren (N0), gegenüber denjenigen, deren Lymphknoten befallen waren (N1/N2).

Tabelle 28.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Lymphknotenstatus, N0 versus N1/N2

N-Status	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
N0	128	97 (76%)	31 (24%)	80% [72%;86%]	50% [41%;58%]	28% [20%;36%]
N1/N2	334	294 (88%)	40 (12%)	72% [67%;76%]	31% [26%;36%]	15% [12%;20%]
Total	462	391 (85%)	71 (15%)			

Werte n=44 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, N-Status = Lymphknotenstatus

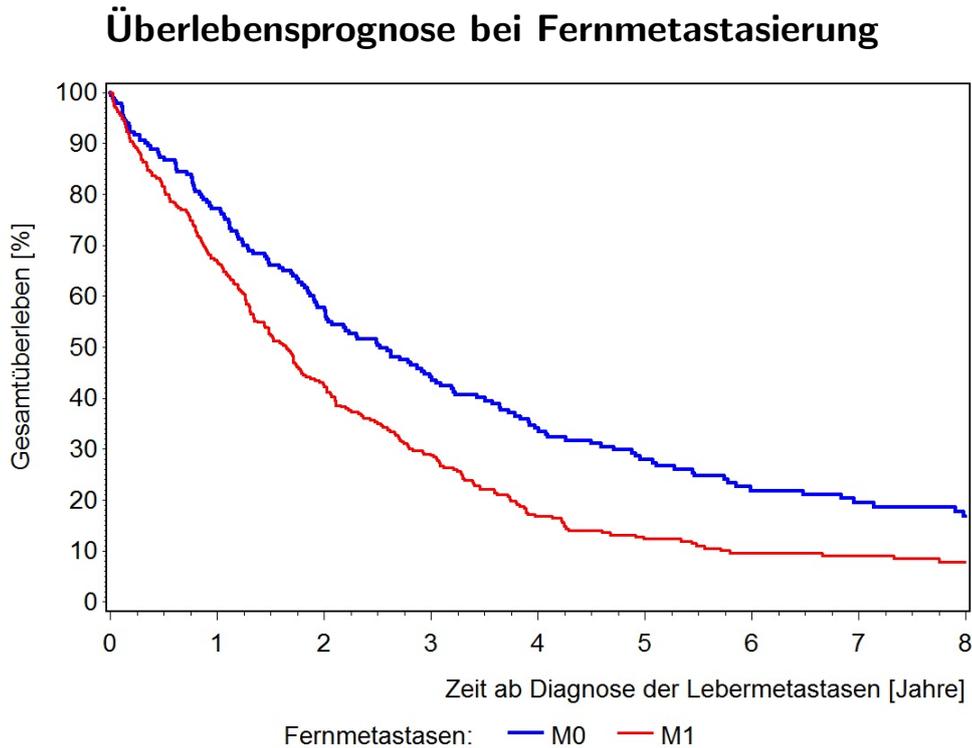


Abbildung 13.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Fernmetastasierung des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die Abbildung 13 und die Tabelle 29 stellen eindeutig den besseren Überlebensvorteil der Patienten ohne Fernmetastasen dar. Die Konfidenzintervalle beim 1-JÜL überschneiden sich gerade noch, aber schon bei den 3- oder 5-JÜR überlagern sie sich nicht mehr, sodass von einem relevanten Überlebensvorteil ausgegangen werden kann.

Tabelle 29.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Fernmetastasierung, M0 versus M1

M-Status	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
M0	181	143 (79%)	38 (21%)	77% [70%;83%]	44% [37%;51%]	28% [22%;35%]
M1	315	279 (89%)	36 (11%)	67% [61%;71%]	29% [24%;34%]	12% [9%;17%]
Total	496	422 (85%)	74 (15%)			

Werte n=10 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, M-Status = Fernmetastasenstatus

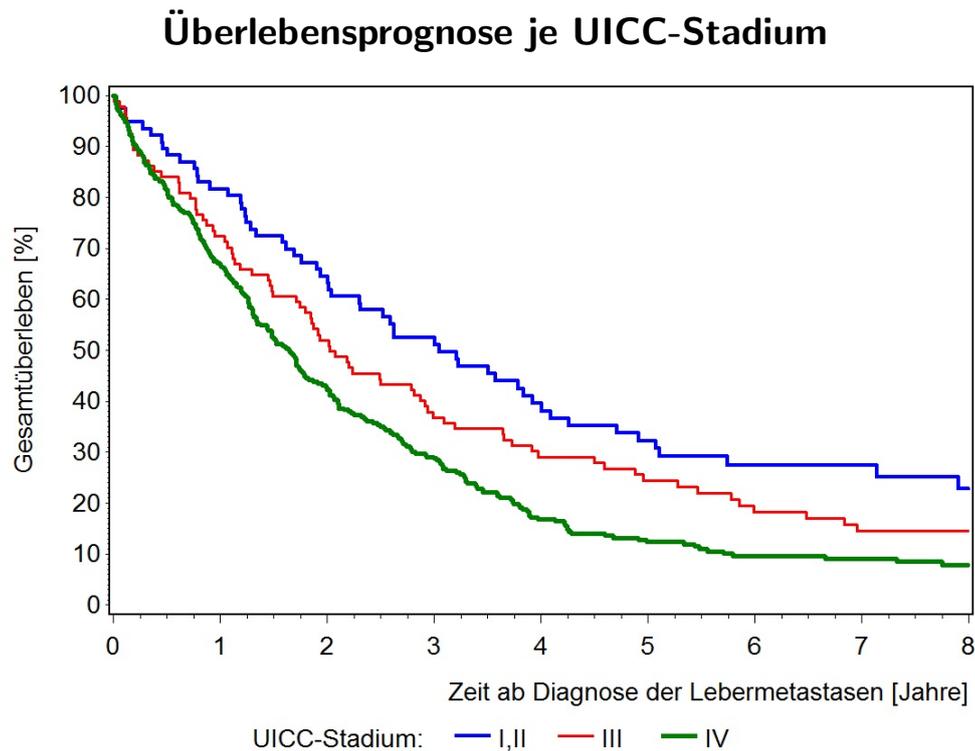


Abbildung 14.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach UICC-Stadium des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 14 und Tabelle 30 zeigen umso höhere Überlebenschancen, je niedriger das UICC-Stadium des Patienten ist. Einen deutlichen Unterschied kann man zwischen den UICC-Stadien I/II und IV erkennen.

Tabelle 30.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach UICC-Stadium, UICC I/II versus UICC III versus UICC IV

UICC-Stadium	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
I/II	77	55 (71%)	22 (29%)	82% [71%;89%]	53% [41%;63%]	32% [22%;43%]
III	94	79 (84%)	15 (16%)	72% [62%;80%]	37% [27%;47%]	24% [16%;34%]
IV	315	279 (89%)	36 (11%)	67% [61%;71%]	29% [24%;34%]	12% [9%;17%]
Total	486	413 (85%)	73 (15%)			

Werte n=20 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, UICC = Union internationale contre le cancer

Überlebensprognose je Grading

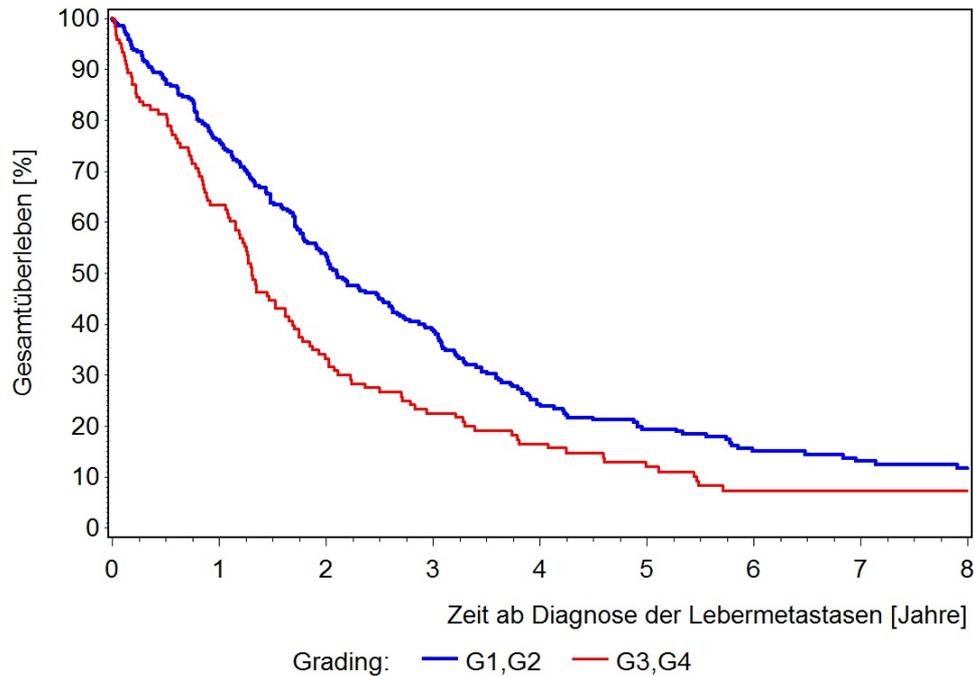


Abbildung 15.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach histopathologischem Grading des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 15 und Tabelle 31 zeigen den Überlebensvorteil von Patienten mit hochdifferenzierten Tumoren, gegenüber denen mit niedrigdifferenzierten Tumoren. Das Ergebnis ist allerdings nicht signifikant, da sich die Konfidenzintervalle überlappen.

Tabelle 31.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Grading des Primärtumors, G1/G2 versus G3/G4

Grading	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
G1/G2	273	225 (82%)	48 (18%)	76% [70%;80%]	39% [33%;45%]	19% [15%;25%]
G3/G4	123	115 (93%)	8 (7%)	63% [54%;71%]	23% [16%;30%]	12% [7%;19%]
Total	396	340 (86%)	56 (14%)			

Werte n=110 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Resektionsstatus des Primärtumors

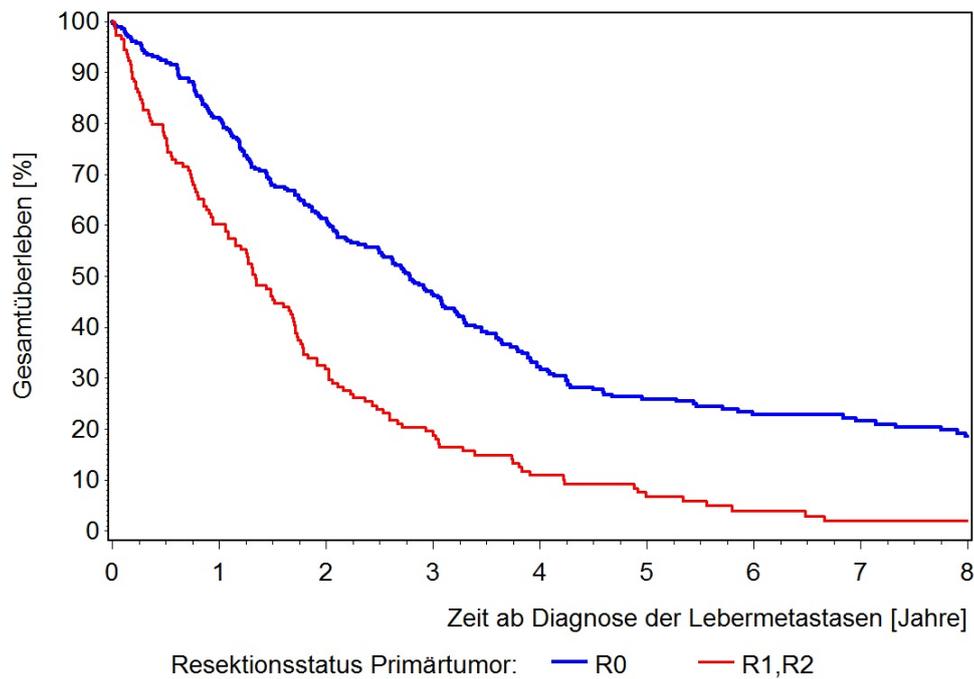


Abbildung 16.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Resektionsstatus des Primärtumors, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die Abbildung 16 und die Tabelle 32 zeigen, dass der Resektionsstatus des Primärtumors von großer Bedeutung für die Überlebensprognose ist. Dies veranschaulicht allein der Fakt, dass am Ende der Nachbeobachtungszeit 22% der Patienten mit R0-Status lebten, während es bei R1-/R2-Status nur 6% waren. Die Konfidenzintervalle überschneiden sich nicht.

Tabelle 32.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Residualtumor des Primarius, R0 versus R1/R2

Residualtumor Primarius	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	260	203 (78%)	57 (22%)	81% [75%;85%]	47% [40%;53%]	26% [21%;32%]
R1/R2	145	136 (94%)	9 (6%)	60% [52%;68%]	19% [13%;26%]	7% [3%;12%]
Total	405	339 (84%)	66 (16%)			

Werte n=101 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, R = Residualtumor

Überlebensprognose je Anzahl der Metastasen

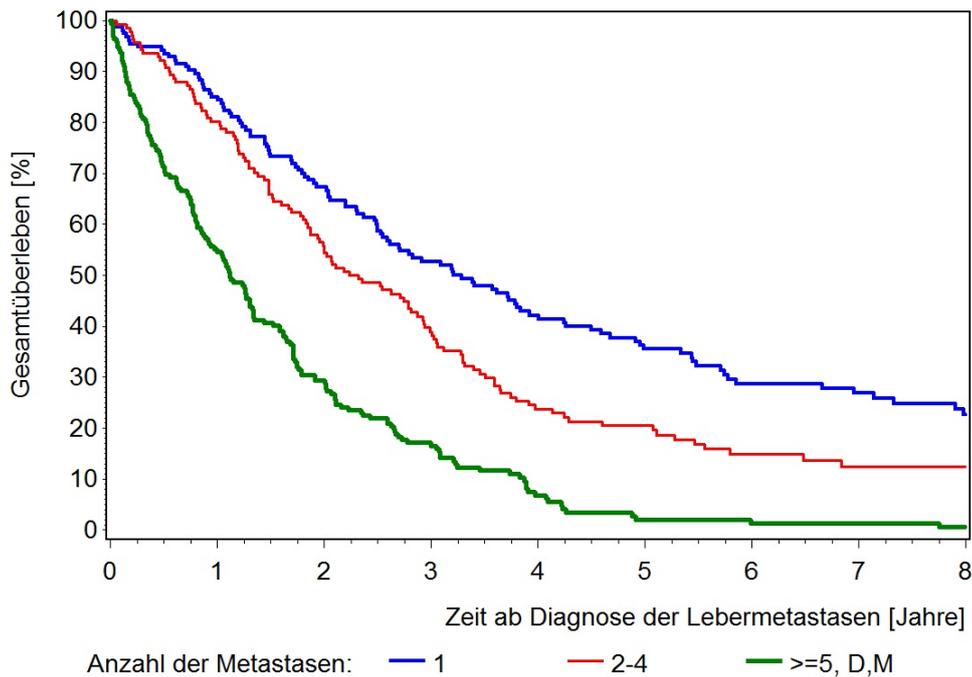


Abbildung 17.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Metastasenanzahl, Schätzer nach Kaplan-Meier;
Anmerkung: D = disseminiert, M = multiple

Die Abbildung 17 veranschaulicht die Überlebensverläufe differenziert nach der Metastasenanzahl. Es zeigt sich, dass bei singulären Metastasen die Prognose deutlich besser ist, als bei multiplen Lebermetastasen (≥ 5). Selbst bei 2-4 Lebermetastasen überlappen sich die Konfidenzintervalle nicht.

Tabelle 33.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Metastasenanzahl, 1 versus 2–4 versus ≥ 5

Anzahl der Metastasen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1	155	111 (72%)	44 (28%)	84% [78%;89%]	53% [44%;60%]	36% [28%;43%]
2–4	141	121 (86%)	20 (14%)	80% [73%;86%]	39% [31%;47%]	21% [14%;28%]
≥ 5	192	182 (95%)	10 (5%)	55% [47%;61%]	17% [12%;22%]	2% [1%;5%]
Total	488	414 (85%)	74 (15%)			

Werte n=18 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Größe der Metastasen

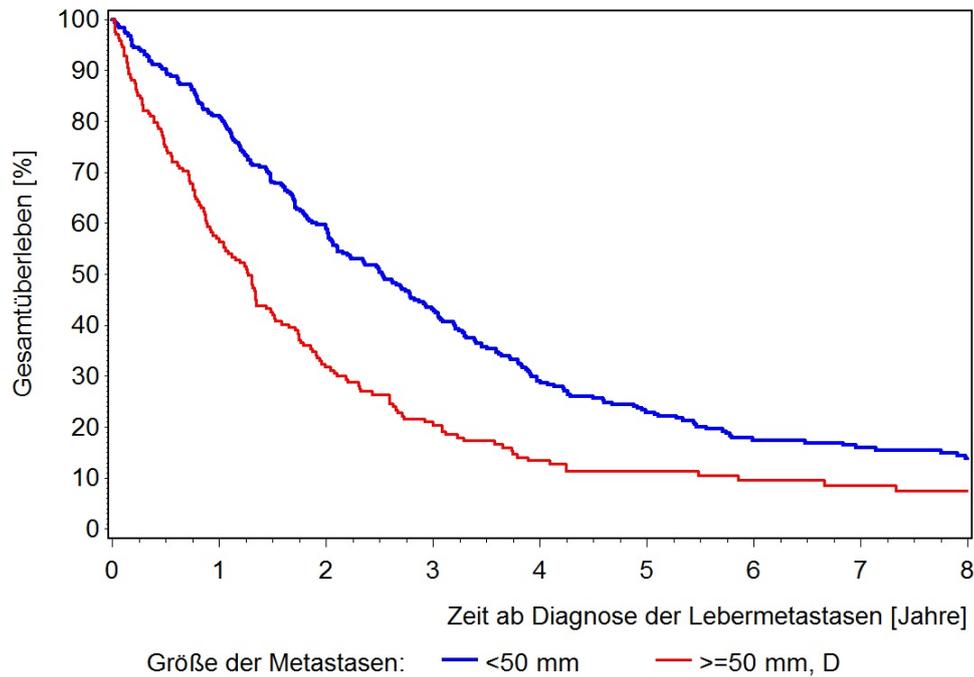


Abbildung 18.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Metastasengröße, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der Einfluß der Metastasengröße auf die Überlebensprognose ist in der Abbildung 34 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass kleinere Metastasen bis <50 mm eine bessere Prognose aufweisen, als Metastasen, die größer sind als 50 mm. Die Konfidenzintervalle überlappen sich nicht.

Tabelle 34.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Metastasengröße, < 50 mm versus ≥ 50 mm

Größe der Metastasen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 50 mm	306	251 (82%)	55 (18%)	81% [76%;85%]	43% [38%;49%]	23% [18%;28%]
≥ 50 mm	169	151 (89%)	18 (11%)	56% [49%;64%]	20% [15%;27%]	11% [7%;17%]
Total	475	402 (85%)	73 (15%)			

Werte n=31 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

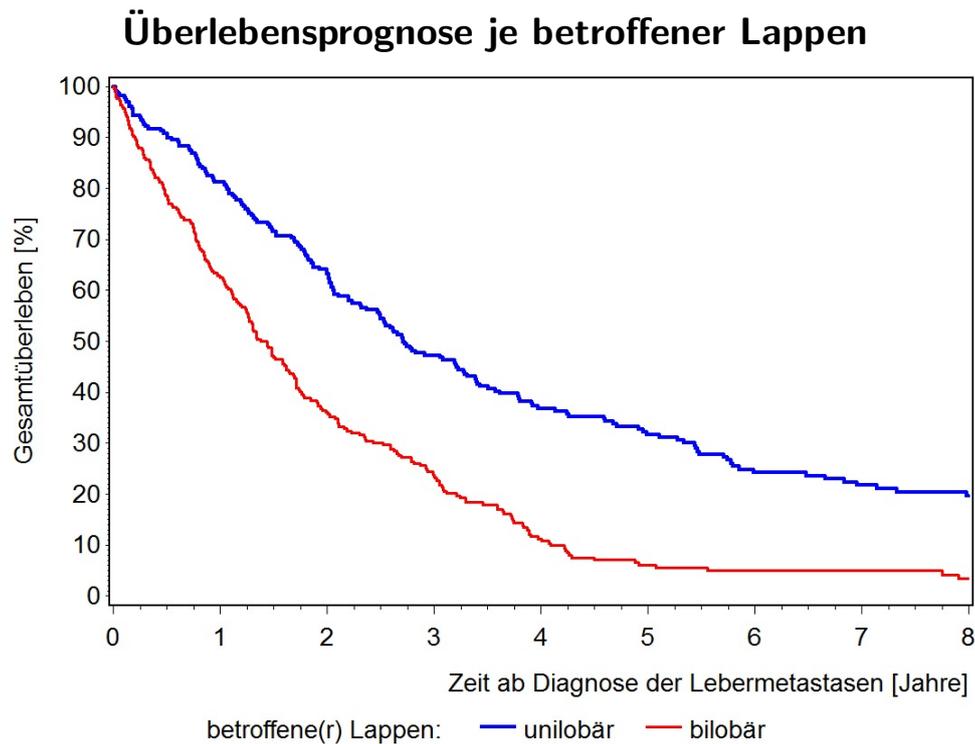


Abbildung 19.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach Lappenbeteiligung, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der Einfluß der betroffenen Leberlappen auf die Überlebensprognose ist in der Abbildung 19 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass Patienten mit nur unilobären Lebermetastasen einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit bilobären Lebermetastasen besitzen. Die Konfidenzintervalle überlappen sich nicht.

Tabelle 35.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Lappenbeteiligung, unilobar versus bilobar

betroffene(r) Lappen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
unilobar	231	176 (76%)	55 (24%)	81% [76%;86%]	47% [41%;54%]	32% [26%;38%]
bilobar	257	238 (93%)	19 (7%)	63% [56%;68%]	24% [19%;29%]	6% [3%;10%]
Total	488	414 (75%)	74 (15%)			

Werte n=18 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Clavien-Dindo-Klassifikation

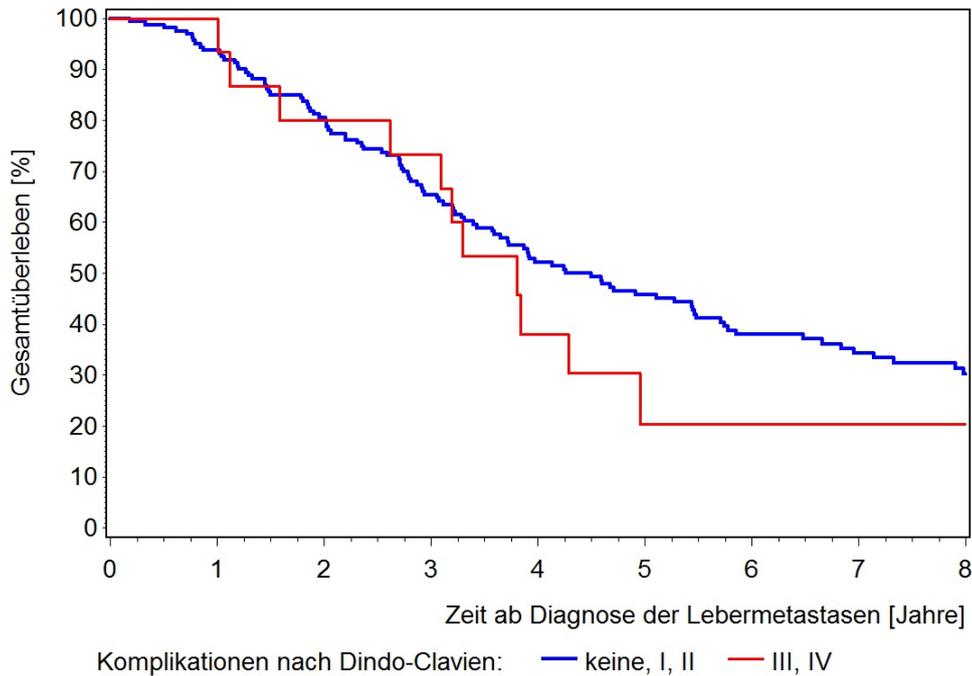


Abbildung 20.: Überlebensverläufe des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; differenziert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, Schätzer nach Kaplan-Meier

Hier wurden die Komplikationen der 152 Patienten mit Lebermetastasenresektion sowie der 25 Patienten, die sich einer Radiofrequenzthermoablation unterzogen haben, ausgewertet. Die Überlebensprognose ist in den ersten 4 Jahren von den postoperativen Komplikationen unabhängig. Die Kurven verlaufen nahezu identisch. Erst danach sieht man in Abbildung 20, dass Patienten mit keinen oder geringgradigen Komplikationen eine bessere Überlebenschance aufzeigen als Patienten mit mittel- oder schwergradigen Komplikationen.

Tabelle 36.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus des Ulmer Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen von 1996 bis 2011; unterteilt nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, keine/I/II versus III/IV

Dindo-Clavien Klassifikation	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
keine/I/II	162	107 (66%)	55 (34%)	93% [88%;96%]	65% [58%;72%]	46% [38%;53%]
III/IV	15	11 (73%)	4(27%)	93% [61%;99%]	73% [44%;89%]	20% [4%;45%]
Total	177	118 (67%)	59 (33%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

3. Ergebnisse

Tabelle 37.: Medianes Überleben des gesamten Ulmer Patientenkollektivs aus den Jahren 1996 - 2011 in Monaten, differenziert nach Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Einteilung	Medianes Überleben in Monaten
Hauptgruppe	Gesamt	22,4
	Resektion	52,0
	keine Resektion	15,6
Untergruppe	keine Resektion	15,1
	RFTA	46,3
	Resektion	50,9
	mehrere Resektionen	56,5
Geschlecht	männlich	24,2
	weiblich	20,3
Alter	< 65 Jahre	24,8
	≥ 65 Jahre	20,5
Diagnose	Kolonkarzinom	20,7
	Rektumkarzinom	25,2
	Rektosigmoid	25,3
zeitlicher Abstand	synchron	19,9
	metachron	27,7
weitere Metastasen	ja	20,3
	nein	26,4
Body-Mass-Index	< 20	14,3
	[20; 25)	17,8
	[25; 30)	24,8
	≥ 30	30,1
ASA-Score	ASA1/2	26,8
	ASA3/4	19,7
Tumorgroße	T1/T2	27,6
	T3	26,7
	T4	18,8
Lymphknotenstatus	N0	34,9
	N1/N2	21,3

Anmerkungen: RFTA = Radiofrequenzthermoablation, ASA = American Society of Anesthesiologists

3. Ergebnisse

Tabelle 38.: Medianes Überleben des gesamten Ulmer Patientenkollektivs aus den Jahren 1996 - 2011 in Monaten, differenziert nach Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Einteilung	Medianes Überleben in Monaten
Fernmetastasen	M0	30,2
	M1	19,8
UICC-Stadium	I/II	36,6
	III	24,3
	IV	19,8
Grading	G1/G2	25,2
	G3/G4	15,7
Resektionsstatus des Primarius	R0	33,4
	R1/R2	15,9
Anzahl der Metastasen	1	38,5
	2-4	26,9
	>5	13,4
Größe der Metastasen	<50 mm	30,2
	>50 mm	15,2
betroffene Lappen	unilobär	32,5
	bilobär	16,6
Komplikationen	keine/I	54,0
	II/III/IV	46,5

Anmerkungen: EK = Erythrozytenkonzentrate, UICC = Union internationale contre le cancer

3.3. Univariate Analysen der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Im nächsten Auswertungsschritt wurden alle Patienten deren Lebermetastasen reseziert wurden in einer univariaten Analyse untersucht. Die Reihenfolge ist diesselbe wie im Methoden-Teil und im Kapitel 3.1.

Gesamtüberlebensprognose bei Lebermetastasenresektion

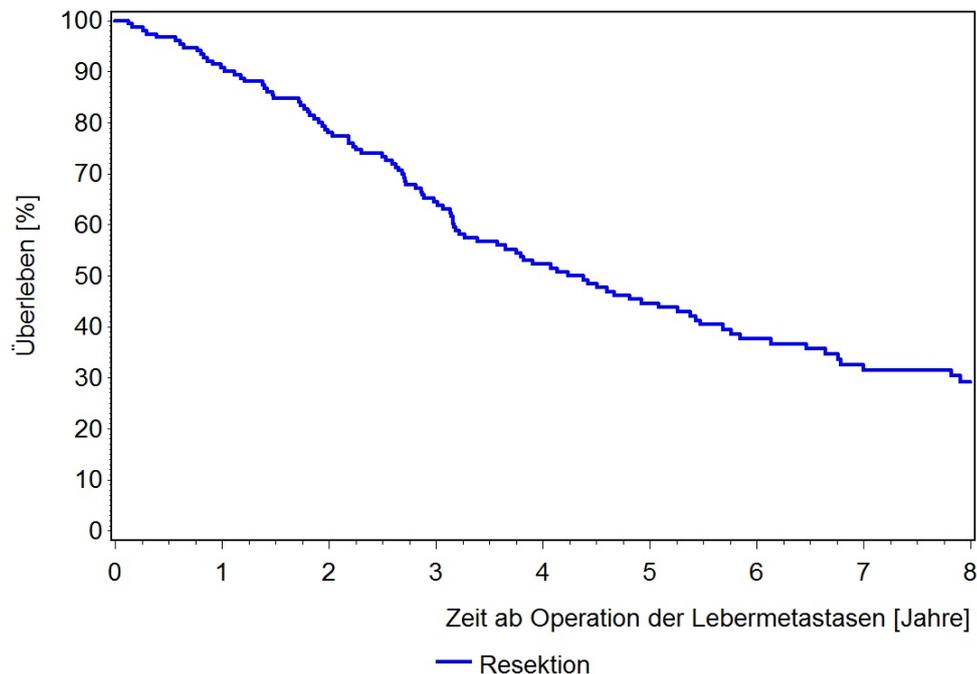


Abbildung 21.: Überlebensverlauf des gesamten Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinome von 1996 bis 2011, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 21 zeigt die Überlebenskurve der 152 Patienten, deren Lebermetastasen reseziert wurden. Tabelle 39 liefert zusätzlich die 1-, 3- und 5-JÜR mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen. Das 5-Jahresüberleben beträgt 45%.

Tabelle 39.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011

	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Gesamt	152	101 (66%)	51 (34%)	91% [85%;94%]	64% [56%;72%]	45% [36%;53%]

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose bei Lebermetastasenresektion je Untergruppen

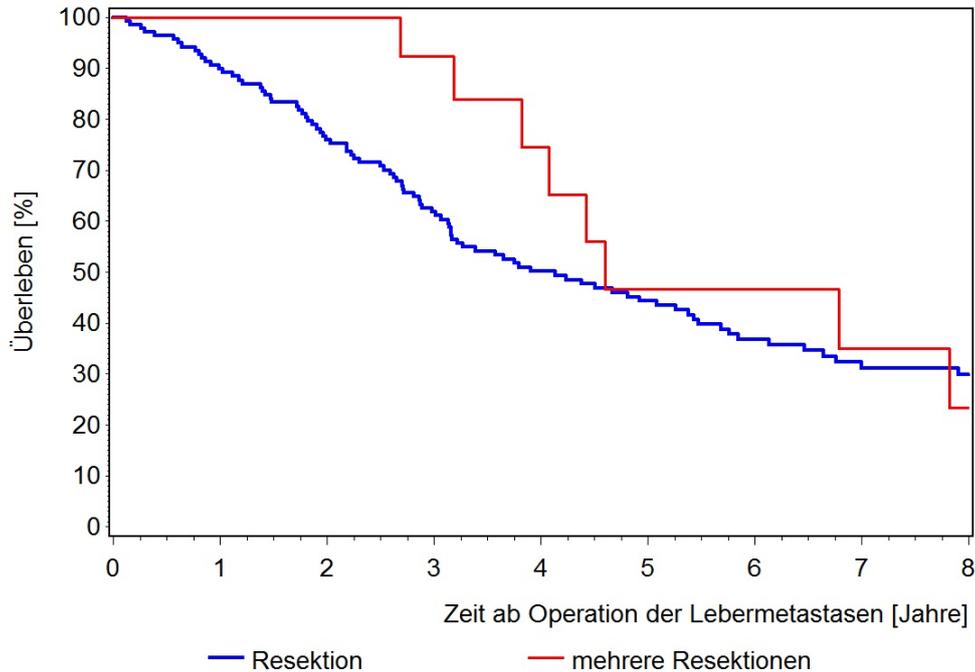


Abbildung 22.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinome von 1996 bis 2011; differenziert nach Untergruppen, Schätzer nach Kaplan-Meier

In Abbildung 22 sieht man die beiden Überlebensverläufe von Patienten mit einfacher bzw. mehrfacher Lebermetastasenresektion. Man sieht, dass die Kurve der Patienten, die sich mehrfach einer Resektion unterzogen sogar eine etwas bessere Überlebensprognose aufweist, als Patienten, die nur einfach reseziert wurden. Zu beachten ist die geringe Patientenanzahl in der Gruppe der mehrfach resezierten Patienten.

Tabelle 40.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Untergruppen, Resektion versus mehrere Resektionen

Untergruppe	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Resektion	139	92 (66%)	47 (34%)	90% [84%;94%]	62% [53%;69%]	44% [36%;53%]
Resektionen	13	9 (69%)	4 (31%)	–	92% [57%;99%]	47% [17%;72%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

3.3.1. Überlebensprognose - Allgemeine Daten

Überlebensprognose je Geschlecht

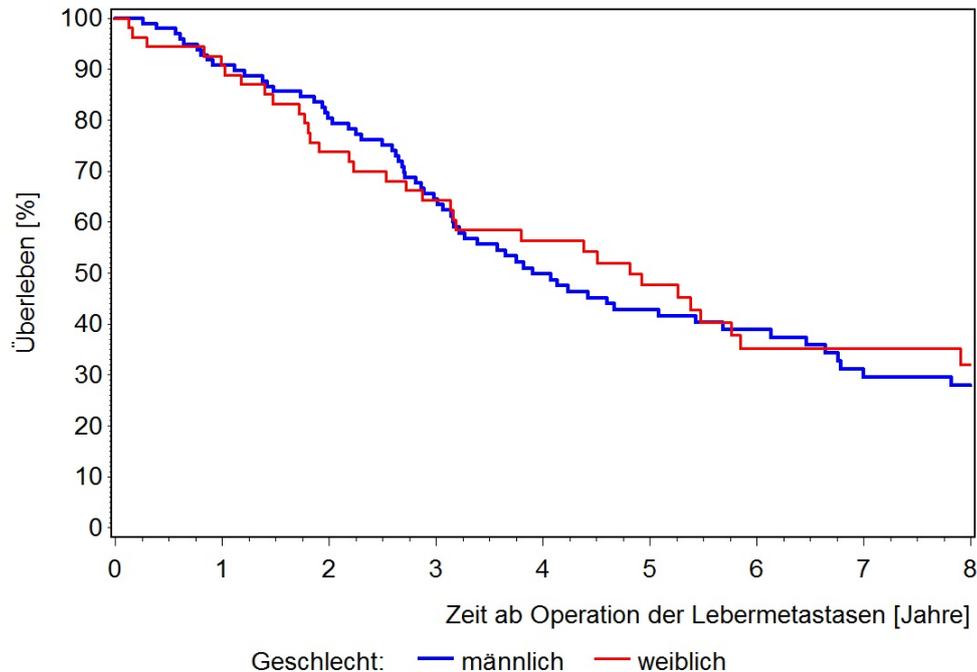


Abbildung 23.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach männlichem und weiblichem Geschlecht, Schätzer nach Kaplan-Meier

Das Geschlecht zeigt keinen nennenswerten Unterschied in Bezug auf die Überlebensprognose. Beide Kurven in Abbildung 23 verlaufen dicht beieinander. Im Langzeitüberleben zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht eine leicht bessere Prognose als das männliche Geschlecht aufweist (48% versus 43%).

Tabelle 41.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Geschlecht

Geschlecht	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
männlich	98	66 (67%)	32 (33%)	91% [83%;95%]	65% [54%;73%]	43% [33%;53%]
weiblich	54	35 (65%)	19 (35%)	91% [79%;96%]	64% [50%;76%]	48% [34%;61%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

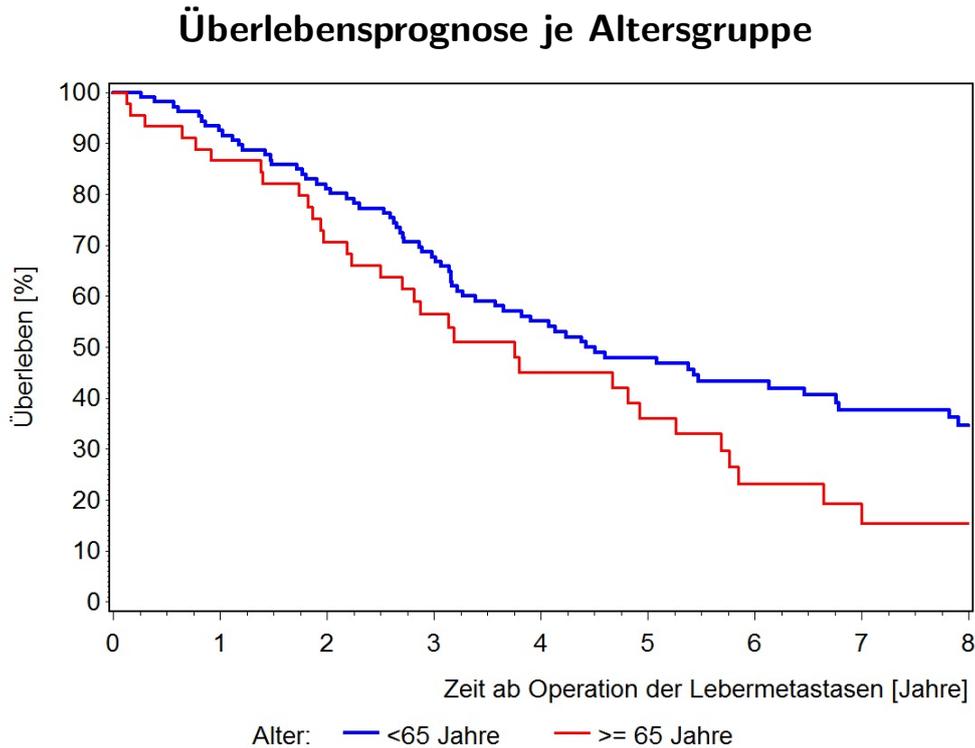


Abbildung 24.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach verschiedenen Altersgruppen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Patienten ab 65 Jahre und älter zeigen in der Abbildung 24 eine schlechtere Überlebenskurve als Patienten die jünger als 65 Jahre alt sind. Die 1-, 3- und 5-JÜR in Tabelle 42 verdeutlichen dies noch einmal.

Tabelle 42.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Alter <65 Jahre versus ≥65 Jahre

Alter	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 65 Jahre	106	67 (63%)	39 (37%)	93% [86%;96%]	68% [58%;76%]	50% [40%;57%]
≥ 65 Jahre	46	34 (74%)	12 (26%)	87% [73%;94%]	57% [41%;70%]	36% [21%;51%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

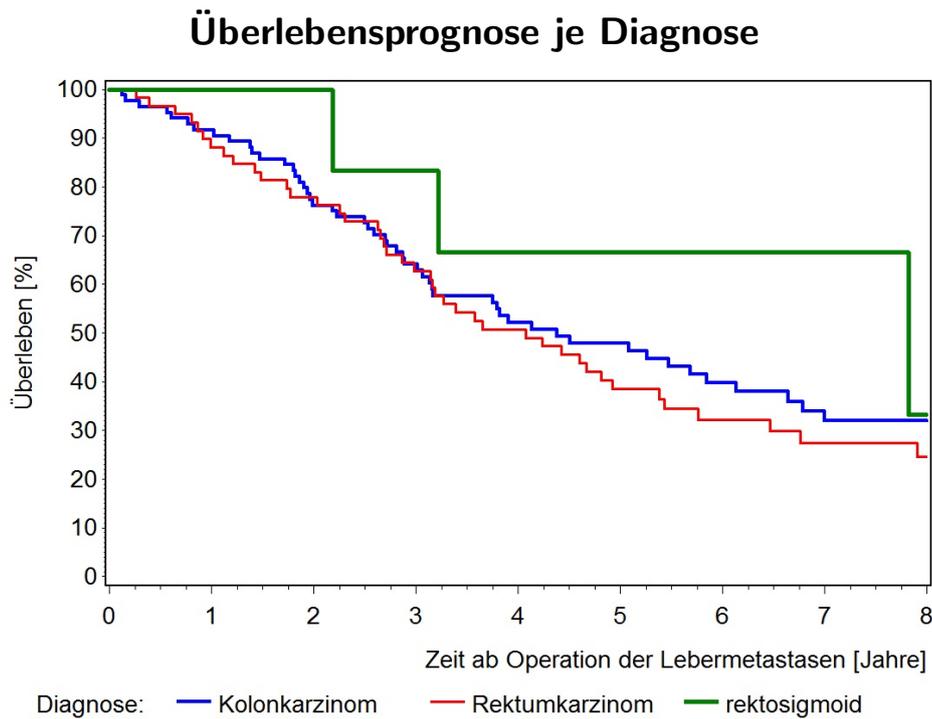


Abbildung 25.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Sitz des Primärtumors, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die Lokalisation des Primärtumors scheint in diesen Ergebnissen keinen hochrelevanten Einfluß auf die Überlebensprognose zu haben. Die Kurven der Kolon- und Rektumkarzinome verlaufen in Abbildung 25 sehr ähnlich und kreuzen sich einige Male. Die Kurve der Patienten mit rektosigmoidalen Karzinomen verläuft zwar deutlich über der Kurve der anderen Gruppen, man muss jedoch die geringe Fallzahl ($n = 8$) und die großen Konfidenzintervalle bedenken. Nach 5 Jahren ist das Überleben der Patienten mit Kolonkarzinom um 11% über dem der Patienten mit Rektumkarzinom (39% versus 50%).

Tabelle 43.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Diagnose des Primarius

Diagnose	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Kolon-Ca	85	53 (62%)	32 (38%)	92% [83%;96%]	64% [53%;73%]	50% [37%;58%]
Rektum-Ca	59	45 (76%)	14 (24%)	88% [77%;94%]	63% [49%;74%]	39% [26%;51%]
Rektosigmoid	8	3 (37%)	5 (63%)	–	83% [27%;98%]	67% [20%;90%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, Ca = Karzinom

Überlebensprognose synchroner und metachroner Lebermetastasen

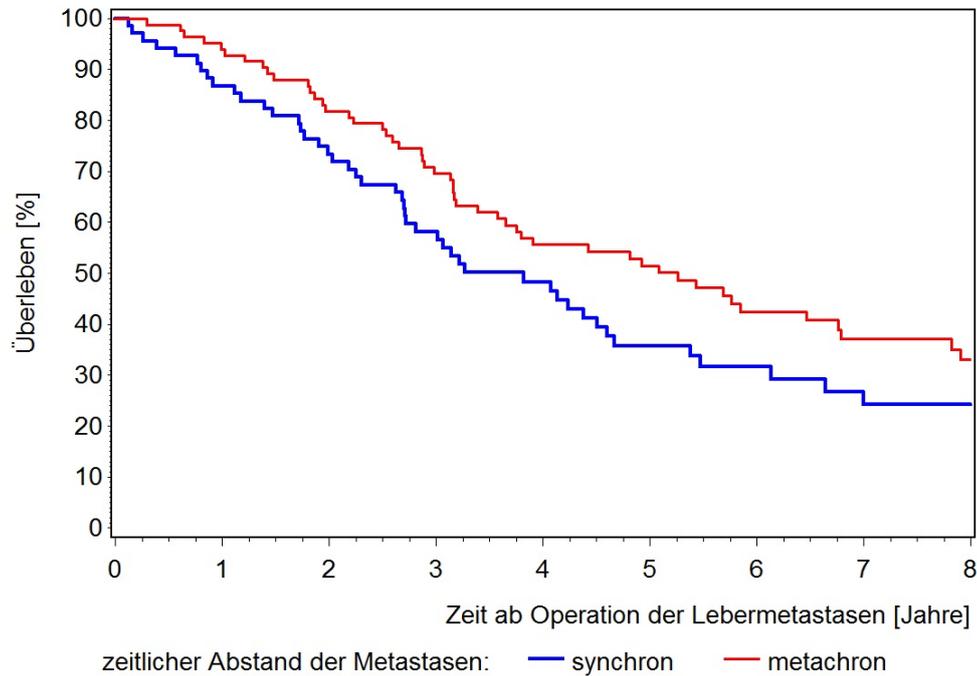


Abbildung 26.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach synchronen und metachronen Lebermetastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Bei synchronen Lebermetastasen war, wie Abbildung 26 veranschaulicht und Tabelle 44 verdeutlicht, die Überlebensprognose schlechter, als bei Patienten mit metachron aufgetretenen Lebermetastasen. Das mediane Überleben betrug 63,1 Monate bei metachronen Lebermetastasen und 45,9 Monate bei synchronen Lebermetastasen.

Tabelle 44.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach synchrone versus metachrone Lebermetastasen

zeitlicher Abstand	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
metachron	84	52 (62%)	32 (38%)	94% [86%;97%]	70% [58%;78%]	52% [40%;62%]
synchron	68	49 (72%)	19 (28%)	87% [76%;93%]	58% [45%;69%]	34% [26%;48%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

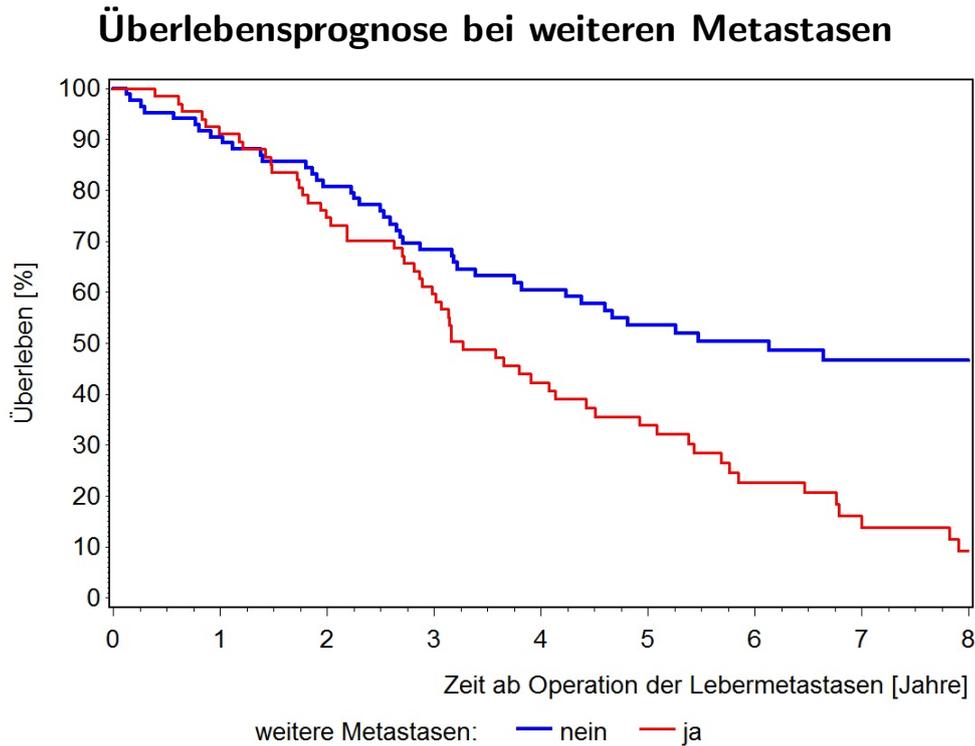


Abbildung 27.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach weiteren Metastasen; Schätzer nach Kaplan-Meier

Patienten, deren Primärtumor in weitere Organe als die Leber metastasierte, hatten eine relevant schlechtere Überlebensprognose, als solche Patienten, die nur in der Leber Metastasen hatten. Nur 15% der Patienten mit weiteren Metastasen überlebten die Nachbeobachtungszeit, während fast die Hälfte der Patienten ohne weitere Metastasen (49%) überlebten. Die 5-JÜR zeigen einen hochrelevanten Unterschied von Patienten mit bzw. ohne weitere, extrahepatische Metastasen (54% versus 34%).

Tabelle 45.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach weitere Metastasen versus keine weiteren Metastasen

weitere Met.	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
nein	84	43 (51%)	41 (49%)	91% [82%;95%]	68% [57%;77%]	54% [42%;64%]
ja	68	58 (85%)	10 (15%)	91% [81%;96%]	60% [47%;70%]	34% [23%;46%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, Met. = Metastasen

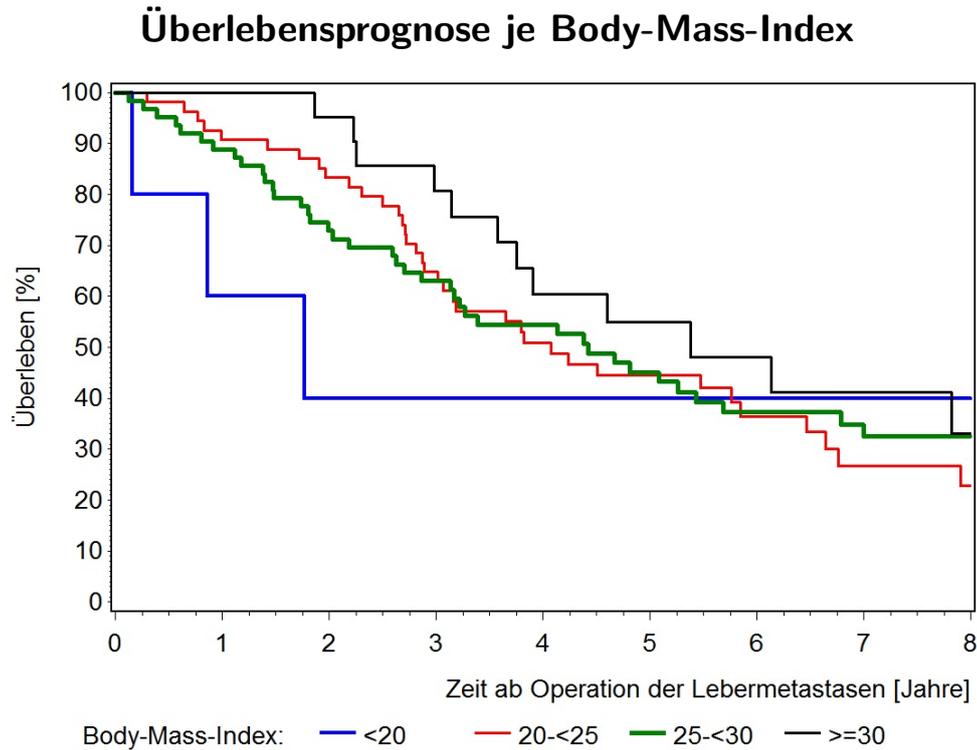


Abbildung 28.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach verschiedenen Body Mass Indizes, Schätzer nach Kaplan-Meier

Beim Body Mass Index zeigt die Abbildung 28, dass ein hoher BMI prognostische Vorteile aufweist. Untergewicht hingegen geht mit einer schlechten Überlebenskurve einher.

Tabelle 46.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Body-Mass-Index, < 20 versus [20; 25) versus [25; 30) versus ≥ 30

BMI in kg/m ²	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 20	5	3 (60%)	2 (40%)	60% [13%;88%]	40% [5%;75%]	–
[20; 25)	54	37 (68%)	17 (32%)	91% [79%;96%]	65% [51%;76%]	45% [31%;57%]
[25; 30)	63	41 (65%)	22 (35%)	89% [78%;95%]	63% [50%;74%]	45% [32%;57%]
≥ 30	23	14 (61%)	9 (39%)	–	81% [56%;92%]	55% [31%;74%]
Total	145	95 (65%)	50 (35%)			

Werte n=7 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index

Überlebensprognose je ASA-Score

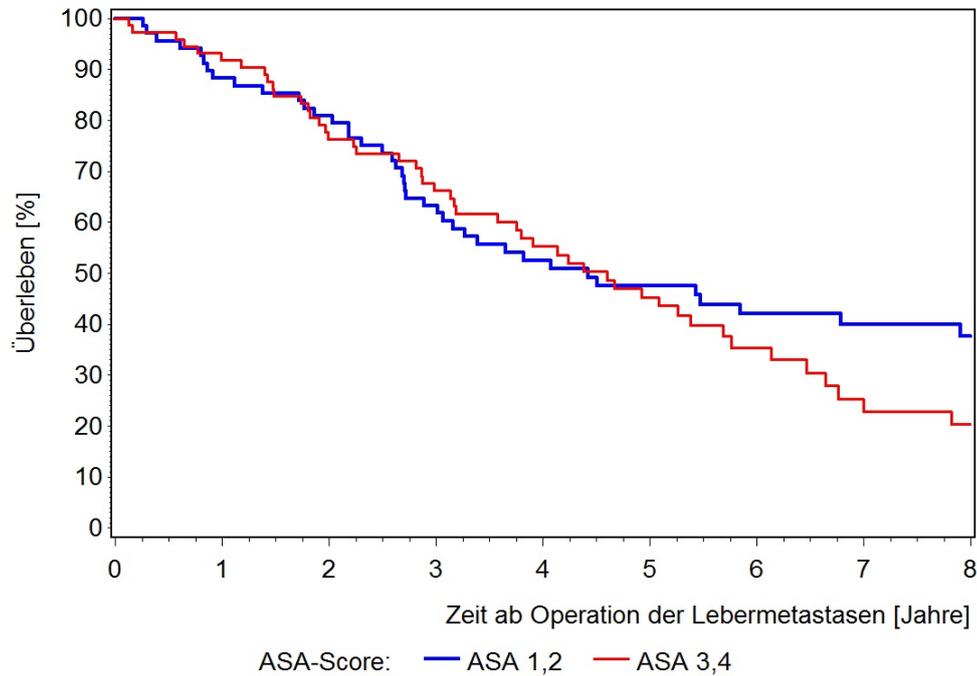


Abbildung 29.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach verschiedenen ASA-Scores, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der präoperative ASA-Score hat in unserem Patientenkollektiv auf die Überlebensprognose keinen relevanten Einfluß. Patienten mit ASA-Scores von 1 oder 2 haben eine sehr ähnliche Überlebenskurve, wie Patienten mit Werten von 3 oder 4, wie die Abbildung 29 und die Tabelle 47 zeigen.

Tabelle 47.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach ASA-Score

ASA	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1/2	68	44 (65%)	24 (35%)	88% [78%;94%]	63% [51%;73%]	48% [35%;59%]
3/4	74	49 (66%)	25 (34%)	92% [83%;96%]	66% [54%;76%]	45% [33%;57%]
Total	142	93 (65%)	49 (35%)			

Werte n=10 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, ASA = American Society of Anesthesiologists

3.3.2. Überlebensprognose - Daten Primärtumor

Überlebensprognose je Tumorgröße

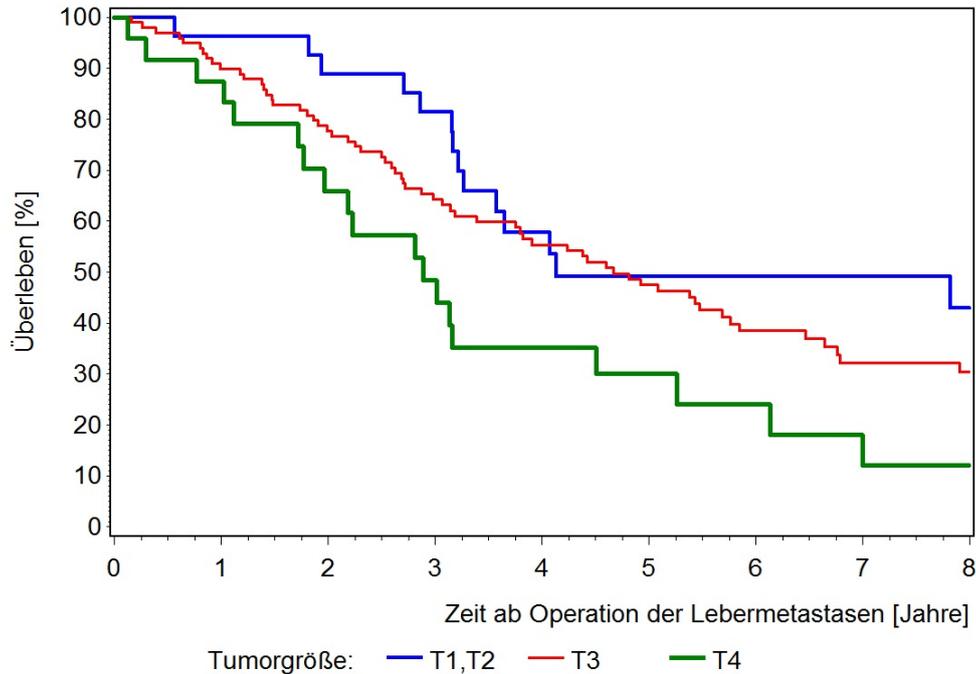


Abbildung 30.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Tumorgröße des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die Tumordinfiltration des Primarius spielt, wie in Abbildung 30 und Tabelle 48 sichtbar ist, für das Überleben der Patienten eine Rolle. Je größer der Tumor ist, umso geringer sind die Überlebensprognosen der Patienten. Patienten mit T4-Tumoren haben eine schlechtere Überlebenschance als Patienten mit T3-, T2- oder T1-Tumoren.

Tabelle 48.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Tumorgröße, T1,2 versus T3 versus T4

Tumorgröße	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
T1/T2	28	14 (50%)	14 (50%)	96% [77%;100%]	82% [61%;92%]	49% [29%;67%]
T3	99	67 (68%)	32 (32%)	90% [82%;94%]	64% [54%;73%]	48% [37%;57%]
T4	24	19 (79%)	5 (21%)	87% [66%;96%]	48% [27%;67%]	30% [13%;49%]
Total	151	100 (66%)	51 (34%)			

Werte n=1 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

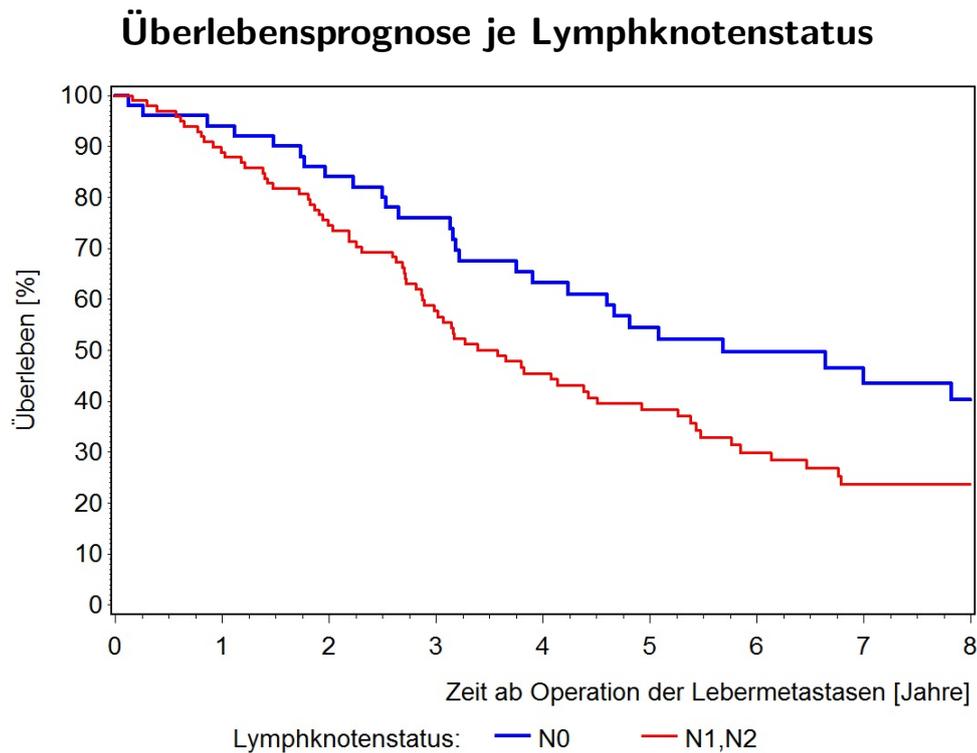


Abbildung 31.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Lymphknotenstatus des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 31 und Tabelle 49 zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil bei Patienten, deren Lymphknoten nicht befallen waren (N0), gegenüber denjenigen, deren Lymphknoten befallen waren (N1/N2).

Tabelle 49.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Lymphknotenstatus, N0 versus N1/N2

N-Status	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
N0	51	27 (53%)	24 (47%)	94% [83%;98%]	76% [62%;86%]	55% [39%;67%]
N1/N2	99	73 (74%)	26 (26%)	89% [81%;94%]	58% [47%;67%]	38% [28%;48%]
Total	150	100 (67%)	50 (33%)			

Werte n=2 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, N-Status = Lymphknotenstatus

Überlebensprognose bei Fernmetastasierung

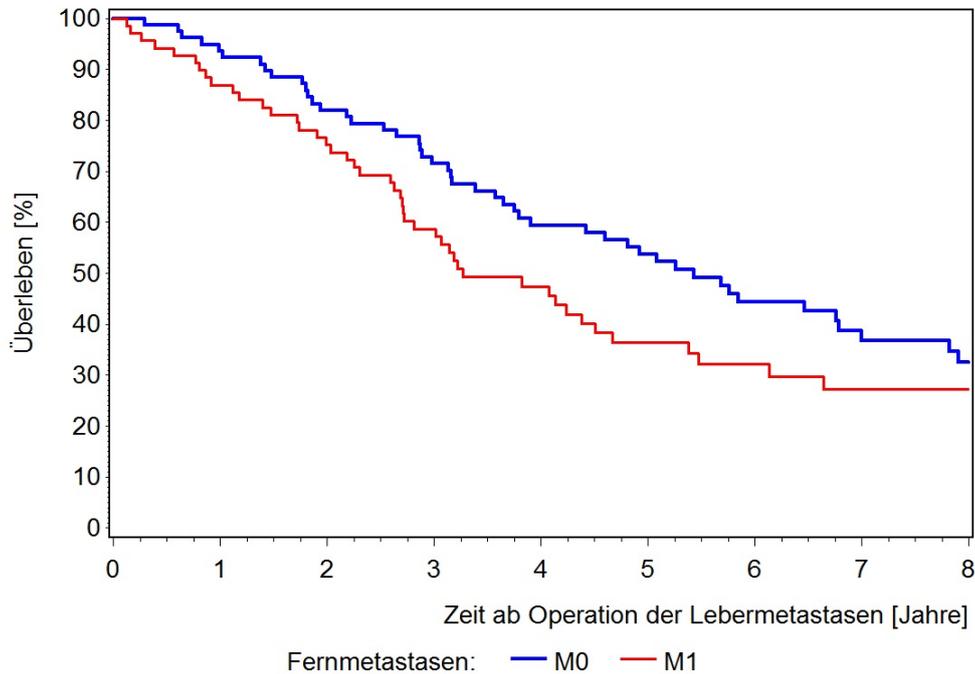


Abbildung 32.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Fernmetastasierung des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 32 und Tabelle 50 zeigen, dass Patienten ohne Fernmetastasen einen deutlichen Überlebensvorteil haben.

Tabelle 50.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Fernmetastasierung, M0 versus M1

M-Status	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
M0	79	48 (61%)	31 (39%)	94% [85%;97%]	72% [60%;80%]	54% [42%;64%]
M1	69	49 (71%)	20 (29%)	87% [76%;93%]	59% [46%;69%]	37% [25%;48%]
Total	148	97 (65%)	51 (35%)			

Werte n=4 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, M-Status = Fernmetastasen

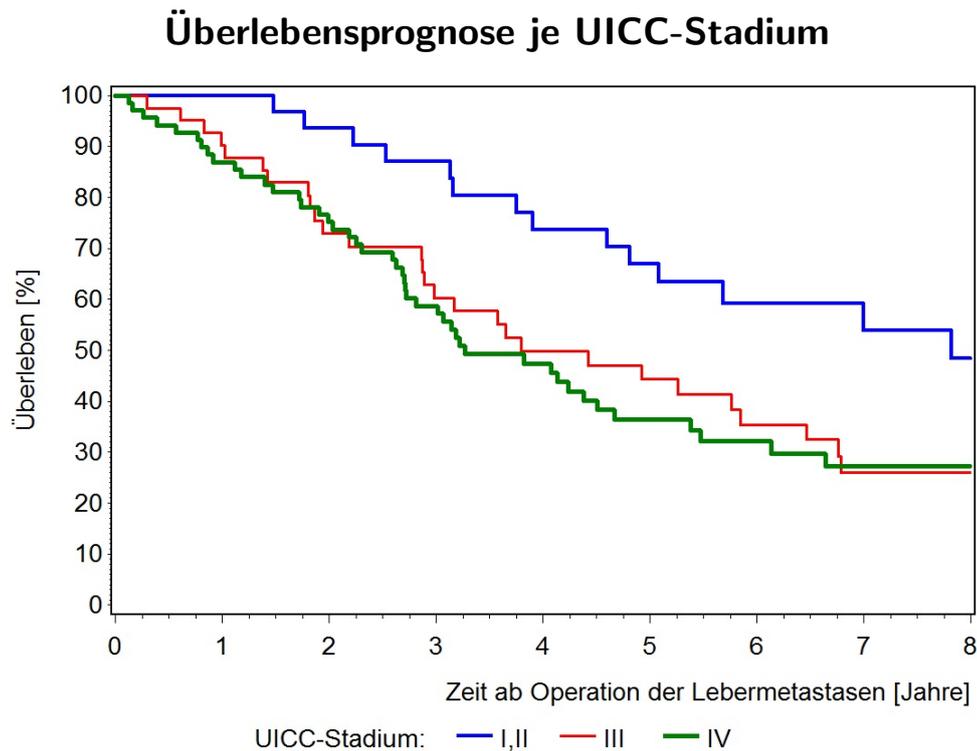


Abbildung 33.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach UICC-Stadium des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 33 und Tabelle 51 zeigen, dass Patienten mit einem niedrigen UICC-Stadium (I/II) eine deutlich bessere Überlebensprognose besitzen, als Patienten mit hohen UICC-Stadien (III/IV).

Tabelle 51.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach UICC-Stadium, UICC I/II versus UICC III versus UICC IV

UICC-Stadium	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
I/II	32	14 (44%)	18 (56%)	–	87% [70%;95%]	67% [47%;81%]
III	41	29 (71%)	12 (29%)	90% [76%;96%]	60% [44%;74%]	44% [29%;59%]
IV	69	49 (71%)	20 (29%)	87% [76%;93%]	59% [46%;69%]	37% [25%;48%]
Total	142	92 (65%)	50 (35%)			

Werte n=10 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, UICC = Union internationale contre le cancer

Überlebensprognose je Grading

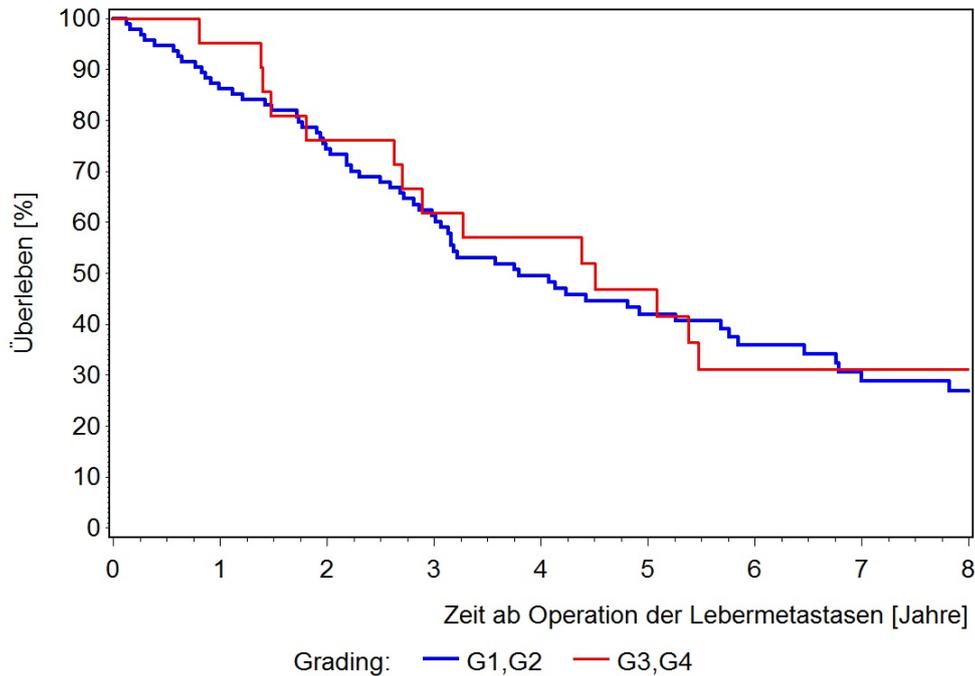


Abbildung 34.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach histopathologischem Grading des Primarius, Schätzer nach Kaplan-Meier

In Abbildung 34 und Tabelle 52 ist zu erkennen, dass ein histopathologisches Tumorigradung G1/G2 in unserem Patientenkollektiv, keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit G3/G4-Tumoren haben.

Tabelle 52.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Grading des Primärtumors, G1/G2 versus G3/G4

Grading	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
G1/G2	94	63 (67%)	31 (33%)	86% [77%;92%]	61% [51%;70%]	42% [32%;52%]
G3/G4	21	16 (76%)	5 (24%)	95% [71%;99%]	62% [38%;79%]	47% [25%;66%]
Total	115	79 (79%)	36 (31%)			

Werte n=37 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Resektionsstatus des Primärtumors

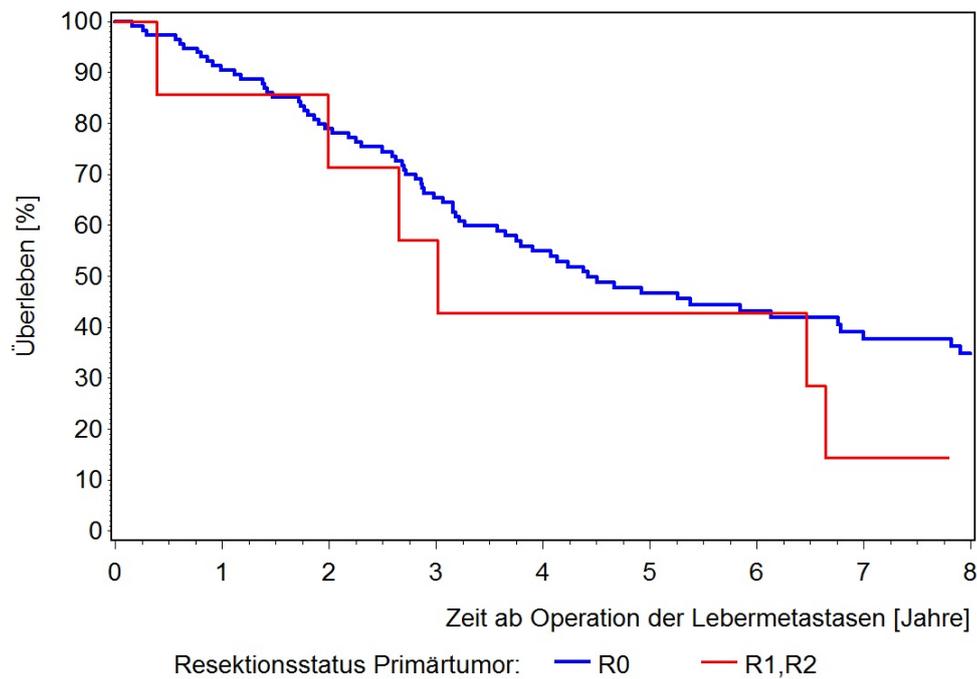


Abbildung 35.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Resektionsstatus des Primärtumors, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 35 und Tabelle 53 zeigen, dass der Resektionsstatus bei Entfernung des Primärtumors bei R0-resezierten Patienten besser ist als bei R1- und R2-Resektionen. Hierbei muss man allerdings die geringe Patientenzahl bei R1-/R2-Resektionen beachten (N = 7).

Tabelle 53.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Residualtumor des Primarius, R0 versus R1/R2

Residualtumor Primarius	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	115	72 (63%)	43 (37%)	90% [83%;95%]	65% [56%;73%]	47% [37%;56%]
R1/R2	7	6 (86%)	1 (14%)	86% [33%;98%]	57% [17%;84%]	43% [10%;73%]
Total	122	78 (64%)	44 (36%)			

Werte n=30 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, R = Residualtumor

3.3.3. Überlebensprognose - Daten Lebermetastasen

Überlebensprognose je Anzahl der Metastasen

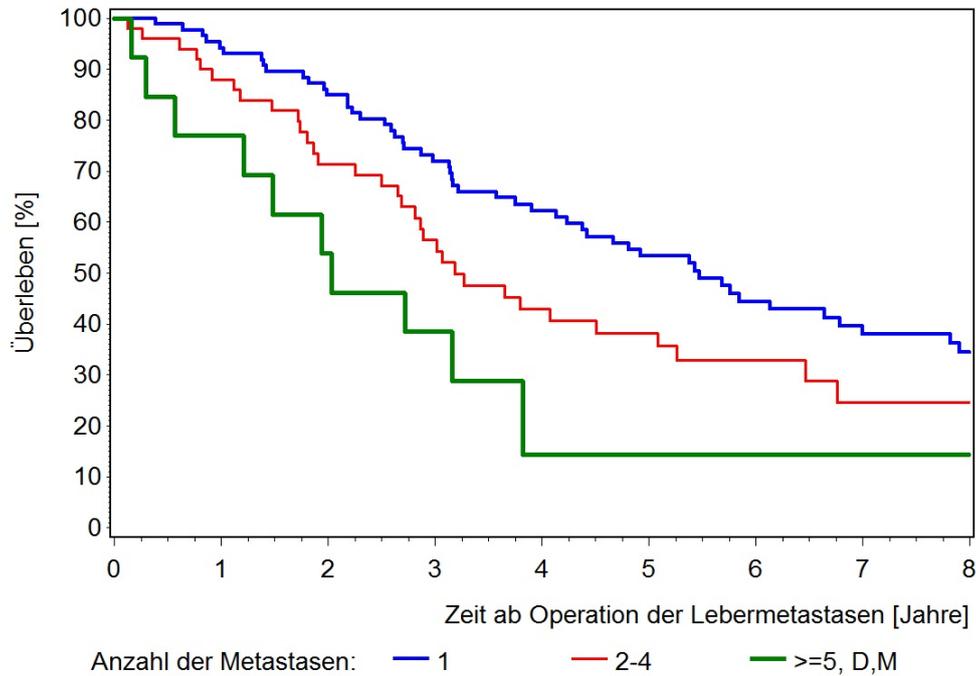


Abbildung 36.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Metastasenanzahl, Schätzer nach Kaplan-Meier; Anmerkung: D = disseminiert, M = multiple

Abbildung 36 veranschaulicht die Überlebensverläufe differenziert nach der Metastasenanzahl. Hierbei kann man sehr schön erkennen, dass das Überleben umso schlechter ist, je mehr Lebermetastasen vorhanden sind.

Tabelle 54.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Metastasenanzahl, 1 versus 2–4 versus ≥ 5

Anzahl der Metastasen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
1	87	52 (60%)	35 (40%)	94% [88%;97%]	72% [61%;80%]	53% [42%;63%]
2–4	50	37 (74%)	13 (26%)	88% [75%;94%]	57% [41%;69%]	38% [24%;52%]
≥ 5	13	10 (77%)	3 (23%)	77% [44%;92%]	39% [14%;63%]	14% [1%;43%]
Total	150	99 (66%)	51 (34%)			

Werte n=2 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Größe der Metastasen

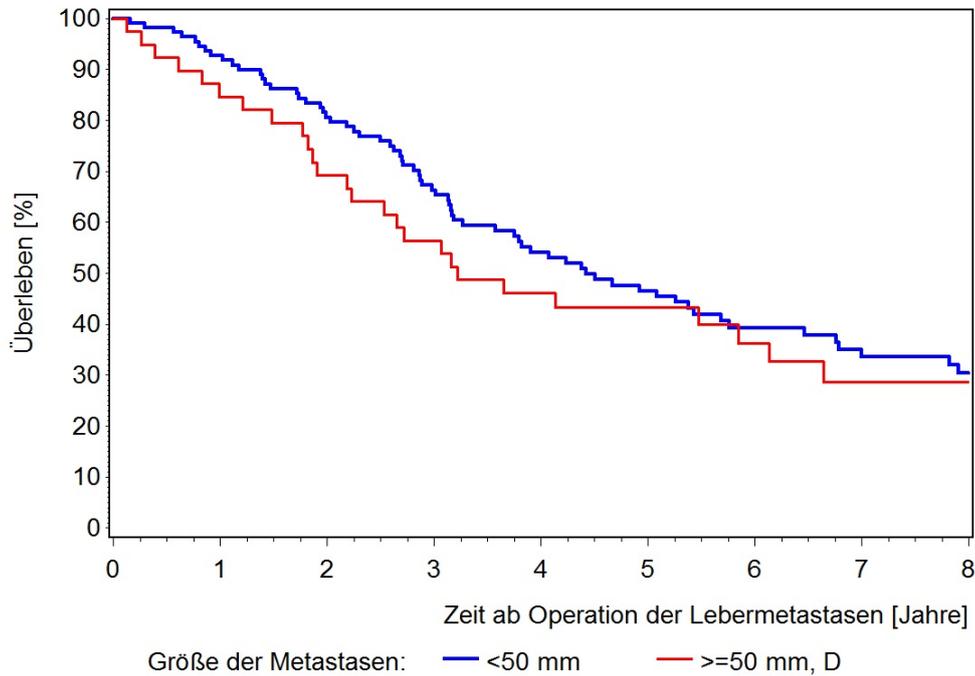


Abbildung 37.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Metastasen­größe, Schätzer nach Kaplan-Meier
Anmerkung: D = disseminiert

Der Einfluß der Metastasen­größe auf die Überlebensprognose ist in der Abbildung 55 dargestellt. Bei größeren Metastasen (≥ 50 mm) ist das Überleben der Patienten etwas schlechter, als bei Patienten mit kleineren Metastasen (< 50 mm).

Tabelle 55.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Metastasen­größe, < 50 mm versus ≥ 50 mm

Größe der Metastasen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 50 mm	109	72 (66%)	37 (34%)	93% [86%;96%]	66% [56%;74%]	47% [37%;56%]
≥ 50 mm	40	26 (65%)	14 (35%)	85% [69%;93%]	56% [40%;70%]	43% [28%;58%]
Total	149	98 (66%)	51 (34%)			

Werte n=3 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

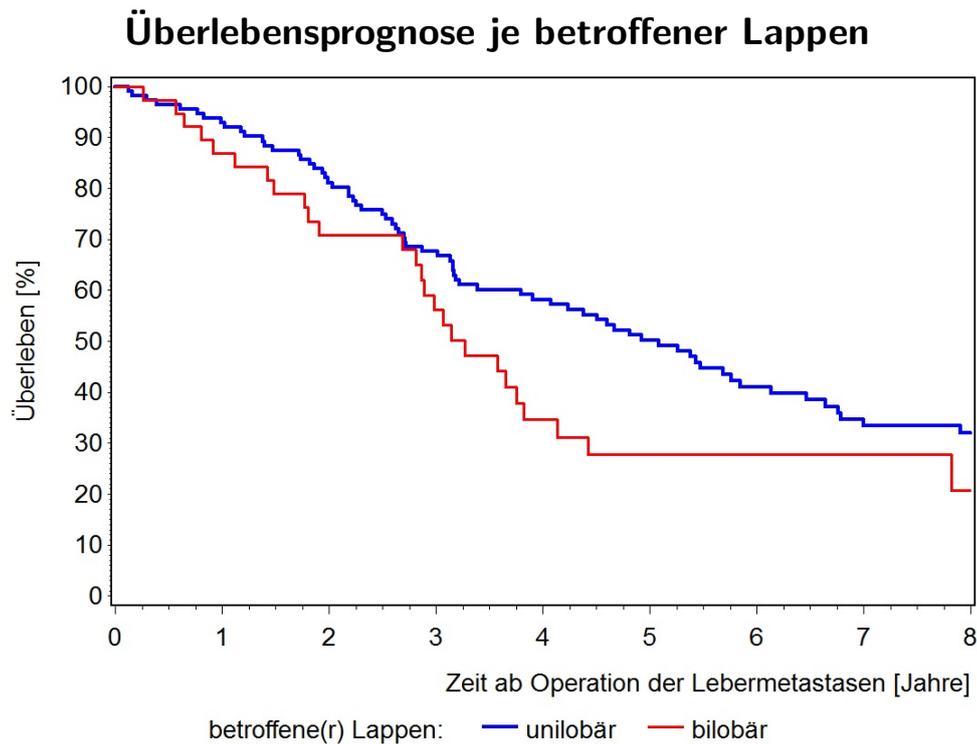


Abbildung 38.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Lappenbeteiligung, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der Einfluß der betroffenen Leberlappen auf die Überlebensprognose ist in der Abbildung 38 dargestellt. Unilobäre Lebermetastasen scheinen ein hochrelevanter und günstiger Prognosefaktor in unserem Patientenkollektiv zu sein. Nach 5 Jahren lebten immerhin noch 50% der Patienten mit unilobären Lebermetastasen; bei bilobären Lebermetastasen waren es nur noch 28%.

Tabelle 56.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Lappenbeteiligung, unilobar versus bilobar

betroffene(r) Lappen	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
unilobar	38	27 (71%)	11 (29%)	93% [86%;96%]	68% [58%;76%]	50% [42%;59%]
bilobar	113	73 (65%)	40 (35%)	87% [71%;94%]	56% [39%;71%]	28% [14%;42%]
Total	151	100 (66%)	51 (34%)			

Werte n=1 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

3.3.4. Überlebensprognose - Daten Operation

Überlebensprognose je Operationsausmaß

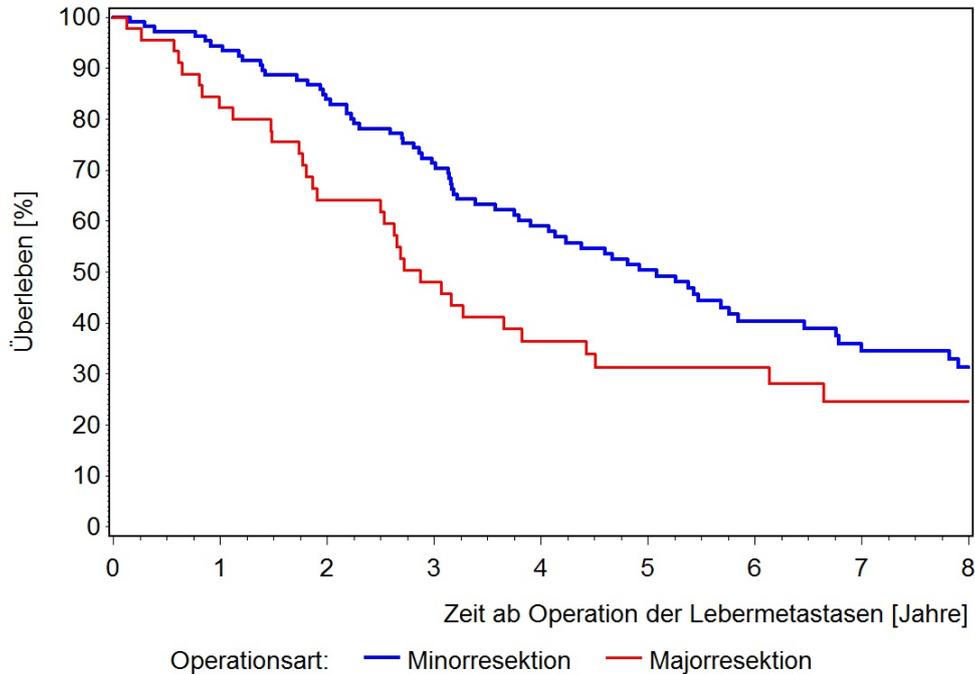


Abbildung 39.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Operationsausmaß, Schätzer nach Kaplan-Meier

Der Einfluß der Operationsart ist in Abbildung 39 und Tabelle 57 wiedergegeben. Man sieht, dass Patienten mit Minorresektionen ein deutlich besseres 5-Jahresüberleben zeigen, als Patienten mit Majorresektionen (51% versus 31%).

Tabelle 57.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Operationsart, Minor- versus Majorresektion

Operationsart	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Minorresektion	107	66 (62%)	41 (38%)	94% [88%;97%]	71% [62%;79%]	51% [40%;60%]
Majorresektion	45	35 (78%)	10 (22%)	82% [68%;91%]	48% [33%;62%]	31% [18%;45%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

Überlebensprognose je Resektionsstatus der Lebermetastasen

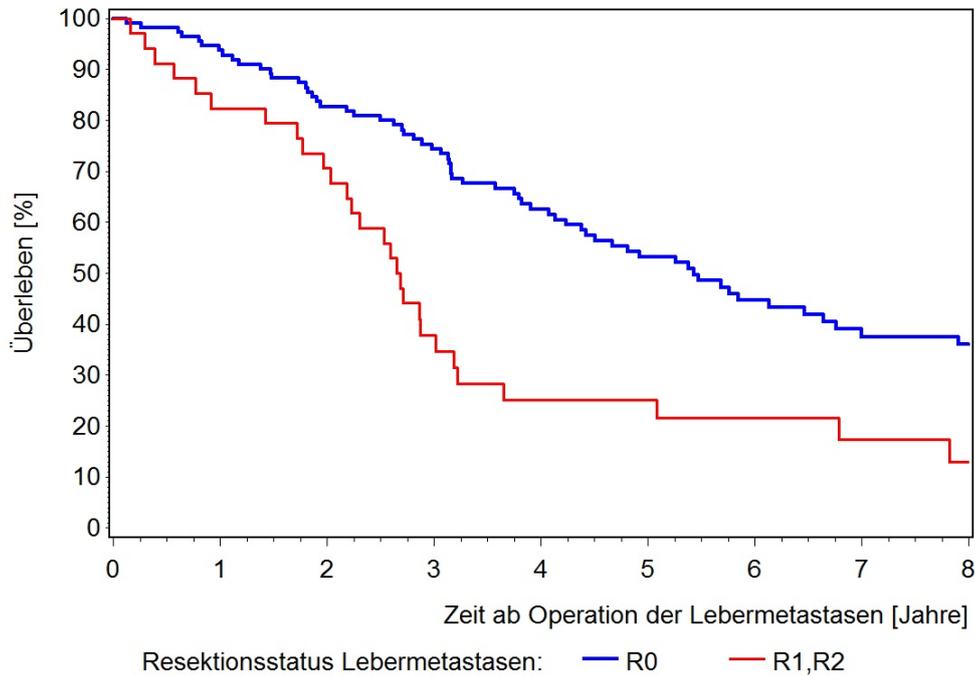


Abbildung 40.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Resektionsstatus der Lebermetastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Einen sehr deutlichen Unterschied der Überlebenskurven, differenziert nach Resektionsstatus der Lebermetastasen, ist in Abbildung 40 zu sehen. Patienten mit R0-Resektion der Lebermetastasen haben eine sehr viel bessere Überlebenschance als Patienten mit R1-/R2-Resektion. Die Konfidenzintervalle nach 3 und 5 Jahren überlappen sich nicht.

Tabelle 58.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Residualtumor der Lebermetastasen, R0 versus R1/R2

Residualtumor LM	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
R0	111	66 (59%)	45 (41%)	94% [87%;97%]	74% [65%;82%]	53% [43%;62%]
R1/R2	35	29 (83%)	6 (17%)	82% [65%;92%]	38% [22%;54%]	25% [12%;41%]
Total	146	95 (65%)	51 (35%)			

Werte n=6 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, LM = Lebermetastasen, R = Residualtumor

Überlebensprognose differenziert nach Abstand zum Schnitttrand

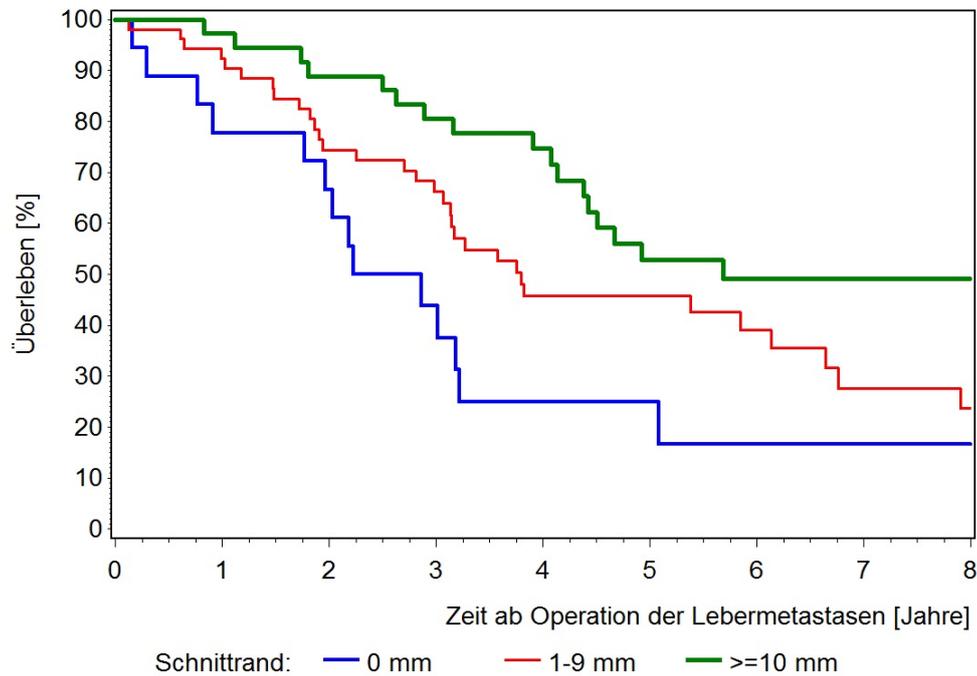


Abbildung 41.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach Abstand zum Schnitttrand der Lebermetastasen, Schätzer nach Kaplan-Meier

Abbildung 41 zeigt, dass Patienten eine bessere Überlebensprognose haben, je weiter im gesunden die Lebermetastasen reseziert wurden. Anhand von Tabelle 59 ist diese Aussage jedoch nicht eindeutig signifikant, da sich sämtliche Konfidenzintervalle überschneiden. Ein Problem stellen die teilweise geringen Fallzahlen pro Gruppe dar.

Tabelle 59.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach Abstand des Schnitttrands zu den Lebermetastasen, 0 versus 1–9 versus ≥ 10 mm

Abstand zum Schnitttrands	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
0 mm	19	15 (79%)	4 (21%)	78% [51%;91%]	44% [21%;65%]	25% [8%;47%]
1–9 mm	52	32 (61%)	20 (39%)	92% [81%;97%]	66% [51%;78%]	46% [31%;59%]
≥ 10 mm	36	19 (53%)	17 (47%)	97% [82%;100%]	81% [64%;90%]	53% [35%;68%]
Total	107	66 (62%)	41 (38%)			

Werte n=45 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

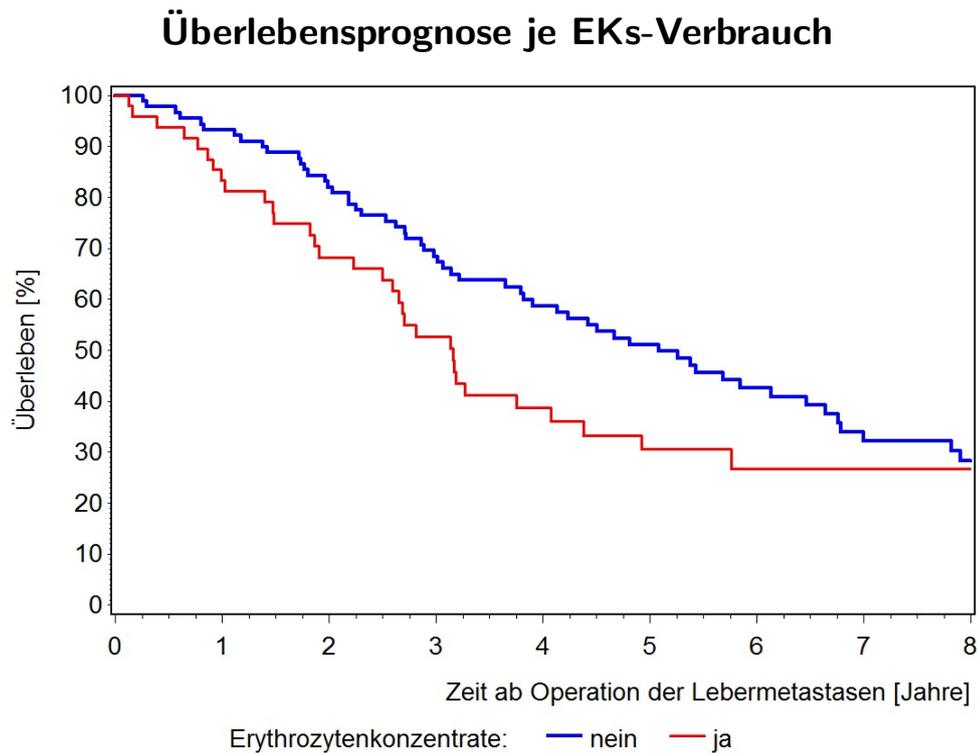


Abbildung 42.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach intra- und postoperativen EKs-Verbrauch, Schätzer nach Kaplan-Meier

In einem weiteren Schritt wurde die perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten analysiert. Patienten die keine EKs während und bis zu 48 h nach der Operation benötigten, hatten höhere Überlebenschancen als Patienten, denen EKs substituiert werden mussten; siehe Abbildung 42 und Tabelle 60.

Tabelle 60.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach EKs-Verbrauch, nein versus ja

EK-Verbrauch	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
nein	90	58 (64%)	32 (36%)	93% [86%;97%]	68% [58%;77%]	51% [40%;61%]
ja	48	34 (71%)	14 (29%)	83% [69%;91%]	53% [38%;66%]	31% [18%;45%]
Total	138	92 (67%)	46 (33%)			

Werte n=14 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, EK = Erythrozytenkonzentrat

Überlebensprognose je präoperativem CEA-Level

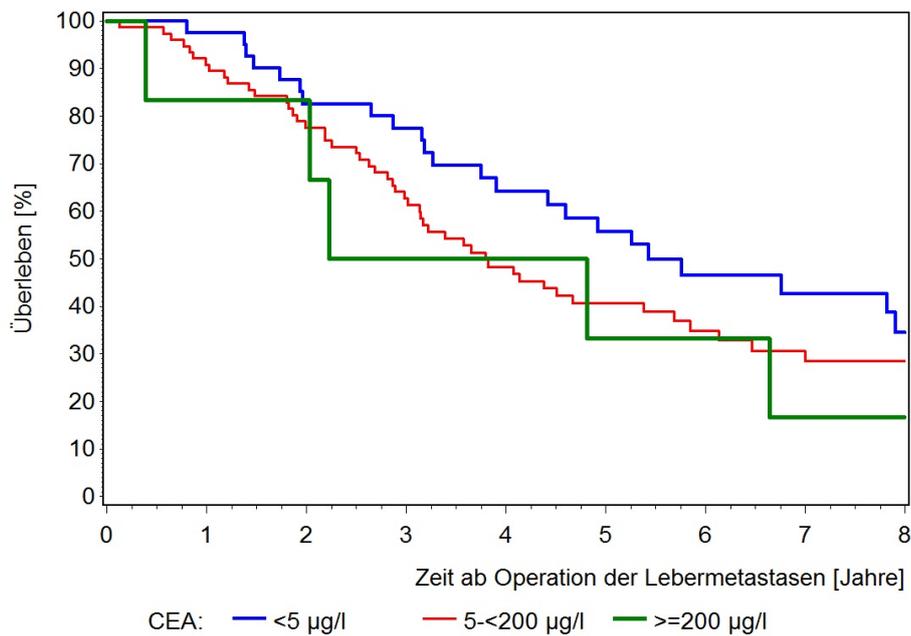


Abbildung 43.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach präoperativem CEA-Wert, Schätzer nach Kaplan-Meier

Die CEA-Werte der Patienten wurden auf zwei verschiedene Arten ausgewertet. In diesem Fall wurden alle Werte zwischen den Cut-offs von 5-200 µg/l in einer Gruppe zusammengefasst. Man sieht, dass das 5-JÜL umso schlechter wird, je höher der CEA-Wert ist. Allerdings muss man die geringe Patientenzahl (n = 7) in der Gruppe mit > 200 µg/l berücksichtigen.

Tabelle 61.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach präoperativem CEA-Wert, < 5 µg/l versus [5; 200) µg/l versus ≥ 200 µg/l

CEA-Level in µg/l	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 5	41	25 (61%)	16 (39%)	98% [84%;100%]	77% [61%;88%]	56% [39%;70%]
[5; 200)	77	52 (67%)	25 (33%)	91% [82%;96%]	63% [51%;73%]	41% [29%;52%]
≥ 200	6	5 (83%)	1 (17%)	83% [27%;98%]	50% [11%;80%]	33% [5%;68%]
Total	124	82 (66%)	42 (34%)			

Werte n=28 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, CEA = Carcinoembryonales Antigen

Überlebensprognose je präoperativem CEA-Level 2

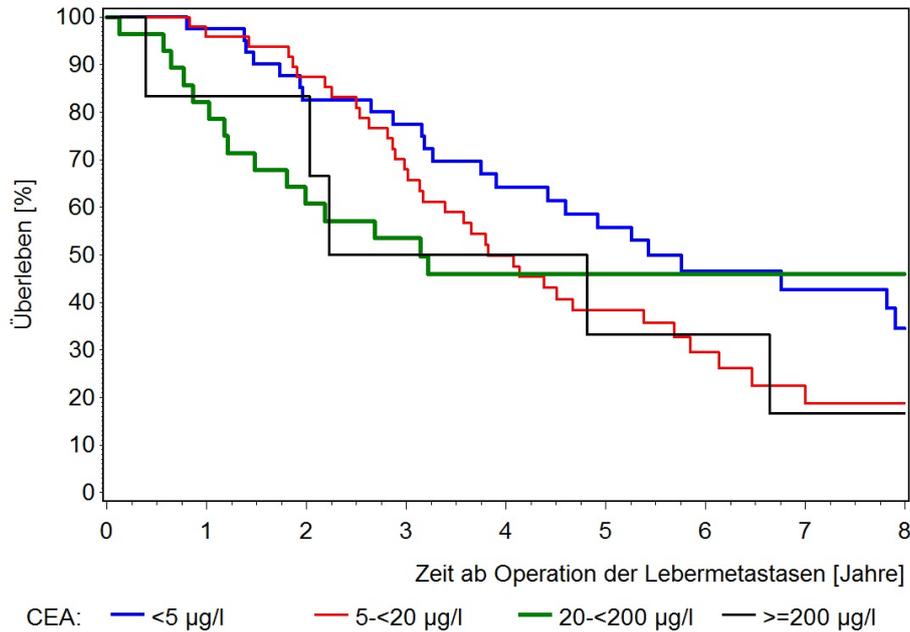


Abbildung 44.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach präoperativem CEA-Wert 2, Schätzer nach Kaplan-Meier

In dieser Auswertung wurde eine weitere Unterteilung der mittleren CEA-Werte gemacht < 5 , $[5; 20)$, $[20; 200)$, ≥ 200 . Man sieht in Abbildung 44, dass die Kurvenverläufe < 5 und $[5; 20)$ sowie die Kurven von $[20; 200)$ und ≥ 200 für die ersten 3 Jahre nahezu identisch sind. Im weiteren Verlauf kann man zu den Kurven aufgrund der sehr geringen Patientenzahl keine sicheren Aussagen tätigen. Im Vergleich zur vorherigen Abbildung des CEA-Levels ist hier der Abstand zwischen den beiden oberen und unteren Kurven viel stärker ausgeprägt und das bei deutlich größeren Patientenzahlen.

Tabelle 62.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach präoperativem CEA-Wert 2, $< 5 \mu\text{g/l}$ versus $[5; 20) \mu\text{g/l}$ versus $[20; 200) \mu\text{g/l}$ versus $\geq 200 \mu\text{g/l}$

CEA-Level in $\mu\text{g/l}$	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
< 5	41	25 (61%)	16 (39%)	98% [84%;100%]	77% [61%;88%]	56% [39%;70%]
$[5; 20)$	48	36 (75%)	12 (25%)	96% [84%;99%]	68% [53%;79%]	38% [24%;52%]
$[20; 200)$	29	16 (55%)	13 (45%)	82% [62%;92%]	54% [34%;70%]	46% [27%;63%]
≥ 200	6	5 (83%)	1 (17%)	83% [27%;98%]	50% [11%;80%]	33% [5%;68%]
Total	124	82 (66%)	42 (34%)			

Werte n=28 nicht verfügbar

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, CEA = Carcinoembryonales Antigen

3.3.5. Überlebensprognose - postoperative Daten

Überlebensprognose je Clavien-Dindo-Klassifikation

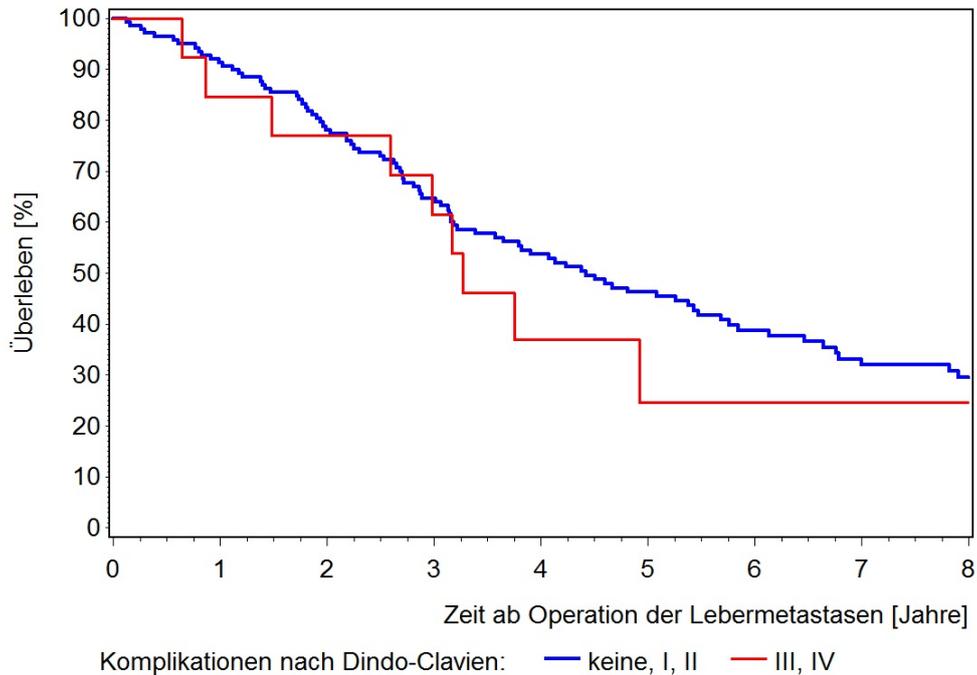


Abbildung 45.: Überlebensverläufe des Ulmer Patientenkollektivs mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; differenziert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, Schätzer nach Kaplan-Meier

Hier wurden die Komplikationen der 152 Patienten mit Lebermetastasenresektion ausgewertet. Keine oder geringe postoperative Komplikationen scheinen ein besseres Überleben nach sich zu ziehen als mittel- oder schwergradige Komplikationen. Die geringe Fallzahl der zweitgenannten Gruppe macht eine sichere Aussage jedoch schwierig.

Tabelle 63.: Deskriptive Statistik zum Überlebensstatus der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011; unterteilt nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, keine/I/II versus III/IV

Dindo-Clavien Klassifikation	Pat.	Status		Überlebenschance [95% CI]		
		verstorben	lebend	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
keine/I/II	139	92 (66%)	47 (34%)	92% [86%;96%]	65% [56%;72%]	46% [38%;55%]
III/IV	13	9 (69%)	4(31%)	85% [51%;96%]	62% [31%;82%]	25% [5%;52%]
Total	152	101 (66%)	51 (34%)			

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall

3. Ergebnisse

Tabelle 64.: Medianes Überleben der Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen aus den Jahren 1996 - 2011 in Monaten, differenziert nach Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Einteilung	Medianes Überleben in Monaten
Gruppe	Gesamt	50,8
	nur Resektion	49,5
	mehrere Resektionen	55,2
Geschlecht	männlich	46,8
	weiblich	57,7
Alter	< 65 Jahre	53,1
	≥ 65 Jahre	45,0
Diagnose	Kolonkarzinom	52,5
	Rektumkarzinom	50,8
zeitlicher Abstand	synchron	45,9
	metachron	63,1
weitere Metastasen	ja	43,8
	nein	73,6
Body-Mass-Index	< 20	21,2
	[20; 25)	48,9
	[25; 30)	53,1
	≥ 30	64,5
ASA-Score	ASA1/2	53,1
	ASA3/4	55,2
Tumorgröße	T1/T2	49,5
	T3	56,0
	T4	34,6
Lymphknotenstatus	N0	68,2
	N1/N2	42,9
Fernmetastasen	M0	65,1
	M1	39,2
UICC-Stadium	I/II	93,8
	III	45,5
	IV	39,2

Anmerkungen: RFTA = Radiofrequenzthermoablation, ASA = American Society of Anesthesiologists, UICC = Union internationale contre le cancer

3. Ergebnisse

Tabelle 65.: Medianes Überleben der Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen aus den Jahren 1996 - 2011 in Monaten, differenziert nach Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Einteilung	Medianes Überleben in Monaten
Grading	G1/G2	45,5
	G3/G4	54,0
Resektionsstatus des Primarius	R0	53,0
	R1/R2	36,2
Anzahl der Metastasen	1	65,6
	2-4	38,2
	>5	24,4
Größe der Metastasen	<50 mm	53,1
	>50 mm	38,6
betroffene Lappen	unilobär	60,9
	bilobär	39,2
Operationsart	Majorresektion	34,4
	Minorresektion	60,9
R-Status der Lebermetastasen	R0	65,2
	R1/R2	32,0
Schnitttrand	0 mm	30,6
	1-9 mm	45,5
	≥ 10 mm	68,2
EK-Verbrauch	ja	37,9
	nein	60,9
CEA-Wert	< 5	65,1
	[5; 200)	45,5
	≥ 200	42,2
	[5; 20)	45,9
	≥ 20	46,9
	[20; 200)	37,7
Komplikationen	keine/I/II	53,1
	III/IV	39,2

Anmerkungen: EK = Erythrozytenkonzentrate, CEA = Carcinoembryonales Antigen, R-Status = Resektionsstatus

3.4. Multivariate Analysen

Schließlich wurde in einem letzten Schritt eine multivariate Analyse durchgeführt. Dazu wurden zunächst die rohen Hazard Ratios berechnet, die in Tabelle 66 und 67 dargestellt sind. An Hand dieser Ergebnisse konnten wichtige Faktoren für die Berechnung der multivariaten Analyse herausgefiltert werden. Als signifikant stellten sich hier das Patientenalter, das Vorhandensein weiterer Metastasen, die Tumorgröße des Primarius, der Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, das UICC-Stadium, die Metastasenanzahl, das Operationsausmaß, der Resektionsstatus der Lebermetastasen und der Abstand zum Schnittrand heraus.

In die Berechnung des multivariaten Modells wurden folgende Faktoren nicht berücksichtigt:

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose des Primarius und der Lebermetastasen, die Tumorgröße des Primarius, der Lymphknotenstatus sowie die Fernmetastasen. Diese Faktoren finden sich alle im UICC-Stadium wieder, sodass diese aufgrund von redundanten Informationen nicht doppelt verwendet werden durften.

Das gleiche gilt für den genauen Abstand zum Schnittrand der Lebermetastasen der schon im Resektionsstatus angegeben ist und deshalb nicht in die multivariate Analyse aufgenommen wurde.

Weiterhin wurde die Operationsradikalität des Primärtumors nicht im multivariaten Modell berücksichtigt, da bei mehr als 95% der Patienten eine Resektion in sano durchgeführt wurde und bei 30 Patienten keine Angaben gemacht werden konnten. Letzteres hätte zu einer geringeren Patientenzahl geführt und somit eine geringere Aussagekraft der Analyse bedeutet.

Die Angaben zur Verabreichung von perioperativen Erythrozytenkonzentraten, sowie das Grading des Primärtumors wurden ebensowenig berücksichtigt, um auf eine möglichst hohe Fallzahl zu gelangen und eine aussagekräftige multivariate Analyse zu erhalten. In diesen Gruppen waren die meisten „Missings“ (N = 37 und N = 14). Ein weiterer Grund warum auf das Grading verzichtet werden konnte, war das Ergebnis der univariaten Analyse und der rohen Hazard Ratios. Schon hier wurde kein Unter-

schied zwischen G1/2- und G3/4-Tumoren festgestellt, siehe Tabelle 67 und 52, sowie Graphik 34.

Auch aus klinischer Sicht kann man die Nichtberücksichtigung der oben genannten Faktoren vertreten, da zu allen Themen (Allgemeine Daten, Primarius, Lebermetastasen, Operation, Komplikationen) weiterhin mehrere Faktoren berücksichtigt wurden.

Nach diesem sorgfältigen Verfahren konnten schlussendlich 97 Patienten in die multivariate Analyse eingeschlossen werden. Folgende Faktoren wurden für dieses Modell verwendet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Lokalisation des Primarius (Kolon vs. Rektum)
- Operationsausmaß (Minor- vs. Majorresektion)
- das Vorhandensein von weiteren Metastasen (ja vs. nein)
- postoperativen Komplikationen (keine/I/II vs. III/IV)
- Body-Mass-Index (< 20 vs. $[20; 25)$ vs. $[25; 30)$ vs. ≥ 30 in kg/m^2)
- ASA-Score (ASA 1/2 vs. ASA 3/4)
- UICC-Stadium (I/II vs. III vs. IV)
- Anzahl der Lebermetastasen (1 vs. 2-4 vs. ≥ 5)
- Größe der Lebermetastasen (< 50 mm vs. ≥ 50 mm)
- Lokalisation der Lebermetastasen (uni- vs. bilobär)
- Resektionsstatus der Lebermetastasen (R0 vs. R1/2)
- präoperatives CEA-Level (< 5 vs. $[5; 200)$ vs. ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{l}$)

Es zeigte sich, dass bei unserem Patientenkollektiv 6 Faktoren mit einem signifikanten, schlechteren Überleben einhergehen: Der ASA-Status 3/4, das Vorhandensein von weiteren Metastasen, das UICC-Stadium III/IV, die Anzahl der Lebermetastasen ≥ 5 , eine Majorresektion und ein R1/R2-Status der Lebermetastasen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 68 wiedergegeben.

3. Ergebnisse

Tabelle 66.: Rohe Hazard Ratios der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011

Parameter	Einteilung	Pat.	HR	95% CI	p-Wert
Geschlecht	männlich	98	1.00		0.823
	weiblich	54	0.95	0.6 - 1.4	
Alter	< 65 Jahre	106	1.0		0.026
	≥ 65 Jahre	46	1.6	1.1 - 2.4	
Diagnose	Kolonkarzinom	85	1.0		0.336
	Rektumkarzinom	59	1.2	0.8 - 1.8	
	Rektosigmoid-Ca	8	0.6	0.2 - 1.8	
zeitlicher Abstand	metachron	84	1.0		0.061
	synchron	68	1.5	1.0 - 2.2	
weitere Metastasen	nein	84	1.0		<0.0001
	ja	68	2.3	1.5 - 3.4	
Body Mass Index	< 20	5	1.0		0.901
	[20; 25)	54	1.2	0.4 - 3.9	
	[25; 30)	63	1.1	0.3 - 3.7	
	≥ 30	23	0.9	0.3 - 3.3	
ASA-Score	ASA 1/2	68	1.0		0.382
	ASA 3/4	74	1.2	0.8 - 1.8	
Tumorgröße	T1/T2	28	1.0		0.031
	T3	99	1.5	0.8 - 2.7	
	T4	24	2.5	1.2 - 5.0	
Lymphknotenstatus	N0	51	1.0		0.006
	N1/N2	99	1.9	1.2- 2.9	
Fernmetastastierung	M0	79	1.0		0.049
	M1	76	1.5	1.0 - 2.2	
UICC-Stadium	I/II	32	1.0		0.011
	III	41	2.2	1.2 - 4.2	
	IV	69	2.5	1.4 - 4.5	

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, Ca = Karzinom, ASA = American Society of Anesthesiologists, UICC = Union internationale contre le cancer

3. Ergebnisse

Tabelle 67.: Rohe Hazard Ratios der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011

Parameter	Einteilung	Pat.	HR	95% CI	p-Wert
Grading	G1/G2	94	1.0		0.962
	G3/G4	21	1.0	0.6 - 1.8	
R-Status Primarius	R0	115	1.0		0.271
	R1/R2	7	1.6	0.7 - 3.7	
Anzahl Metastasen	1	87	1.0		0.005
	2-4	50	1.7	1.1 - 2.6	
	≥5	13	2.6	1.3 - 5.2	
Größe Metastasen	<50 mm	109	1.0		0.667
	≥ 50 mm	40	1.1	0.7 - 1.7	
Lokalisation	unilobär	113	1.0		0.072
	bilobär	38	1.5	1.0 - 2.4	
Operationsausmaß	Minorresektion	107	1.0		0.015
	Majorresektion	45	1.7	1.1 - 2.5	
R-Status Lebermetastasen	R0	111	1.0		0.0002
	R1/R2	35	2.3	1.5 - 3.6	
Abstand zum Schnitttrand	0 mm	19	1.0		0.004
	1-9 mm	52	0.5	0.3 - 0.9	
	≥ 10 mm	36	0.3	0.2 - 0.6	
EK-Gabe	nein	90	1.0		0.064
	ja	48	1.5	1.0 - 2.3	
Komplikationen	keine/I	81	1.0		0.385
	II/III/IV	71	1.2	0.8 - 1.8	
CEA-Wert	<5 µg/l	41	1.0		0.358
	[5; 200) µg/l	77	1.4	0.9 - 2.2	
	≥ 200 µg/l	6	1.7	0.6 - 4.3	

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, EK = Erythrozytenkonzentrat, CEA = Carcinoembryonales Antigen, R-Status = Resektionsstatus

3. Ergebnisse

Tabelle 68.: Multivariate Analyse als Cox-Modell der Ulmer Patienten mit Resektion der kolorektalen Lebermetastasen von 1996 bis 2011

Parameter	Einteilung	Pat.	HR	95% CI	p-Wert
weitere Metastasen	nein	52	1.0		<0.001
	ja	45	3,7	2.0 - 7.0	
ASA-Score	ASA 1/2	39	1.0		0.001
	ASA 3/4	58	2.9	1.6 - 5.5	
UICC-Stadium	I/II	22	1.0		0.010
	III	29	3.6	1.5 - 8.4	
	IV	46	3.2	1.4 - 7.5	
Anzahl Metastasen	1	53	1.0		0.030
	2-4	37	1.1	0.6 - 2.0	
	≥5	7	4.1	1.4 - 11.5	
Operationsausmaß	Minorresektion	65	1.0		0.015
	Majorresektion	32	2.2	1.2 - 4.2	
R-Status Lebermetastasen	R0	81	1.0		0.001
	R1/R2	16	3.2	1.6 - 6.2	

Anmerkung: Pat. = Patienten, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, R-Status = Resektionsstatus
N = 97 Patienten, ASA = American Society of Anesthesiologists, UICC = Union internationale contre le cancer

4. Diskussion

In Deutschland treten 84 Neuerkrankungen bei Männern und 69 Neuerkrankungen bei Frauen pro Jahr und 100 000 Einwohner eines kolorektalen Karzinoms auf. Bei mehr als 62 000 Menschen wurde in Deutschland im Jahr 2010 die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms gestellt und etwa 26 000 Menschen sind im gleichen Jahr an den Folgen des Tumors gestorben. Damit ist das kolorektale Karzinom die häufigste maligne Erkrankung des Gastrointestinaltraktes und das zweithäufigste Malignom bei Frauen und Männern.

Ein wesentlicher Faktor für den Verlauf und die Prognose bei dieser Erkrankung ist das Vorhandensein oder das metachrone Auftreten von Metastasen nach Resektion des kolorektalen Karzinoms. Lebermetastasen sind beim kolorektalen Karzinom die am häufigsten vorkommenden Fernmetastasen. Schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors treten in etwa 10-30% der Fälle synchrone Lebermetastasen auf [Scheele et al., 1985]. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln sich in 40-70% der Fälle metachrone Lebermetastasen. Aktuellere Studien zeigen, dass 35-55% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickeln [Kavlakoglu et al., 2011].

Bei diesen Daten stellt sich die Frage nach den Möglichkeiten einer chirurgischen Intervention. Obwohl aus ethischen Gründen keine randomisierten Studien vorliegen, zeigen prospektive und retrospektive Analysen übereinstimmend, dass nach der Resektion eine höhere Langzeitüberlebenschance besteht. Die berichteten 5-JÜR betragen mittlerweile mehr als 40% [Neumann et al., 2010], [Jonas et al., 2007]. Allein der Vergleich des 5-JÜR von 20-50% bei Patienten mit Resektion der Lebermetastasen zum Spontanverlauf der Metastasierung mit 2-3% rechtfertigt chirurgisch-invasive Maßnahmen [Steele und Ravikumar, 1989]. Über die letzten Jahrzehnte hat sich die Prognose der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen dank verbesserten Diagnose- und Screeningmetho-

den, sowie der Möglichkeit adjuvanter Therapien kontinuierlich gesteigert [Mayo und Pawlik, 2009].

Trotz allem ist das Überleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach wie vor stark limitiert [Mayo und Pawlik, 2009]. Der bis heute einzige kurative Therapieansatz ist die chirurgische Resektion der Lebermetastasen. Leider sind jedoch nur 10-25% der Fälle initial resektabel [Neumann et al., 2010]. Durch Einführung neoadjuvanter Chemo- und Konversionstherapien können weitere 10-20% der einstmals irresektablen Lebermetastasen so reduziert werden, dass sie resektabel werden [Barugel et al., 2009]. In einer großen französischen Fallserie aus den 90er Jahren erhielten 1104 Patienten verschiedene Kombinationstherapie, die dazu führten, dass bei 138 Patienten (12,5%) eine sekundäre Resektion der Lebermetastasen erfolgen konnte. Das 5-JÜL dieser Patienten betrug 33% [Adam et al., 2004].

Hirai und Kollegen untersuchten die Resultate für wiederholt durchgeführte Leberteileresektionen bei rezidivierenden Lebermetastasen. Diese Studie zeigt, dass Patienten von wiederholenden, partiellen Hepatektomien eine gesteigerte Überlebenprognosen aufweisen [Hirai et al., 2006]. Auch andere Studien belegen, dass wiederholende Lebermetastasenresektionen das Gesamtüberleben der Patienten verbessert und dass die Morbiditäts- und Mortalitätsraten ähnlich niedrig sind, wie bei der ersten Resektion [Ruiz-Tovar und López Hervás, 2010], [Rolff et al., 2012], [Patiutko et al., 2012]. Auch unsere Studie mit insgesamt 13 Patienten, die mehrfach eine Leberteileresektion erhielten, zeigt, dass die Überlebenschancen den Patienten, die nur einfach reseziert wurden, sehr ähnlich sind (5-JÜL: 45% bei einfacher Resektion versus 47% bei mehrfachen Resektionen).

Die größte Herausforderung in der Lebermetastasenchirurgie ist die Selektion derjenigen Patienten, die von einem chirurgischen Eingriff profitieren können. Hier gibt es je nach Parameter unterschiedliche Ansichten in der Literatur. Weitgehende Übereinstimmung herrscht jedoch bei der Bedeutung eines tumorfreien Resektionsrandes als wichtigsten Prognosefaktor [Neumann et al., 2010], [Yamamoto et al., 1999], [Viganò et al., 2013], [Taniai et al., 2006], [Taniai et al., 2007], [Scheele et al., 2001], [Pawlik et al., 2005], [Wray et al., 2007], [Elias et al., 1998]. In einer Studie von Vandeweyer wurde die Wichtigkeit einer R0-Resektion genauer untersucht. Hierzu wurden 261 primäre Lebermetastasenresektionen analysiert und in 4 Gruppen, entsprechend dem

Abstand des Schnittrandes zur Metastase, eingeteilt (Schnittrand befallen, 0-1 mm, >1-<4 mm, 4-<10 mm und ≥ 10 mm). In den 3 Gruppen mit mehr als 1 mm Abstand war kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben oder dem DFS zu beobachten. Wenn man allerdings die Patienten mit einem größeren Abstand als 1 mm mit denen ≤ 1 mm vergleicht, zeigt sich ein signifikanter Unterschied im 5-JGÜL von 25% zu 43% ($P < 0.04$) [Vandeweyer et al., 2009].

In einer Studie von Scheele et al. anhand von 516 Patienten, stellten sich bei Patienten, die alle eine R0-Resektion erhielten, weitere Selektionskriterien und Prognoseindikatoren heraus. Es zeigte sich, dass extrahepatische Tumoren ($P < 0.0001$), Metastasendurchmesser > 5 cm ($P = 0.0002$), schlecht differenzierte Primärtumoren ($P = 0.0003$), Satellitenmetastasen ($P = 0.0069$) und ein positiver Lymphknotenstatus ($P = 0.0260$) mit einem verkürzten Überleben einhergehen [Scheele et al., 2001].

In einer anderen Studie, ebenfalls von Scheele durchgeführt, wurden folgende Faktoren in einer univariaten Analyse mit einem kürzeren Überleben assoziiert: involvierte, mesenteriale Lymphknoten ($P = 0.0001$), schlechtes Grading des Primärtumors ($P = 0.008$), synchrone Lebermetastasen ($P = 0.004$), Satellitenmetastasen ($P < 0.0001$), wachsender Metastasendurchmesser ($P < 0.0001$), erhöhtes, präoperatives CEA ($P = 0.0002$), Resektionsabstand von < 1 cm ($P = 0.018$), extrahepatische Metastasen ($P = 0.02$), nicht-anatomische Resektionen ($P = 0.008$) und operativer Blutverlust > 2000 ml ($P = 0.02$) [Scheele et al., 1996].

4.1. Ziele der Arbeit

Über einen Zeitraum von 16 Jahren wurden 506 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Universitätsklinik in Ulm behandelt. Die Daten wurden retrospektiv erfasst um mögliche Faktoren herauszuarbeiten, die einen Einfluß auf die Überlebensraten der Patienten erbringen könnten. Hierzu wurden 4 unterschiedliche Therapiegruppen miteinander verglichen, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Gruppe der Patienten mit Lebermetastasenresektion gelegt wurde.

- Patienten ohne Resektion der Lebermetastasen und ohne RFTA
- Patienten mit RFTA
- Patienten mit Resektion der Lebermetastasen
- Patienten mit mehreren Resektionen der Lebermetastasen.

Weiter diene diese Arbeit der kritischen Hinterfragung von Mortalität und Morbidität eines unizentrischen Patientenguts. Durch die relativ lange Zeitspanne einer maximalen Nachbeobachtung von bis zu 18 Jahren und dem großen Einzugsgebiet der Patienten, entstammen Teile der Informationen von den jeweiligen Hausärzten oder regionalen Krankenhäusern.

4.2. Überleben nach Metastasenresektion

Das mediane Überleben der Patienten mit Resektion liegt bei 52 Monaten bei einer medianen Nachbeobachtung von 60 Monaten. Sie wiesen eine 1-, 3-, 5-Jahresüberlebensrate von 93%, 64% und 45% auf. Verglichen mit anderen Arbeitsgruppen liegt diese Arbeit im oberen Drittel. In der Literatur werden hauptsächlich Werte zwischen 30-50% angegeben [Arnold et al., 2010]. Die 10-JÜR liegen, ähnlich wie in unserem Patientenkollektiv (10-JÜR = 26%), bei etwa 25% [Tomlinson et al., 2007]=25%, [Settmacher et al., 2011]=28%.

Um die Ergebnisse signifikant steigern zu können, scheint eine verbesserte Patientenselektion mit differenzierten Therapien von großer Bedeutung zu sein. Deshalb versuchten wir anhand unseres Patientenkollektivs eine Reihe von Kofaktoren zu identifizieren, mit deren Hilfe eine eventuell verbesserte Patientenselektion möglich ist, siehe Kapitel 4.3 bis 4.7.

In multivariaten Analysen konnten mehrere signifikante Parameter wie beispielsweise ein G3/G4 Primarius, präoperatives CEA-Level $>5\text{ng/ml}$ [Arru et al., 2008], bzw. $>200\text{ng/ml}$ [John et al., 2013], Lymphknotenmetastasen [Huh et al., 2010], [Zhang et al., 2010], keine postoperative CHT [Huh et al., 2010], Größe [Zhang et al., 2010] und Anzahl der Lebermetastasen [Fang et al., 2009], TNM-Stadium und Alter [Mehrkhani et al., 2009] als negative Prädiktoren identifiziert werden. Trotzdem dürfen diese keine

Ausschlusskriterien für eine Resektion darstellen. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass Patienten mit negativen Prognosefaktoren länger überleben können, als Patienten mit angeblich guten Prognosefaktoren [Vauthey und Abdalla, 2006]

Patienten ohne Lebermetastasenresektion hatten dagegen deutlich schlechtere Prognosen. Die 1-, 3- und 5-JÜR betragen 61%, 20% und 6% und entsprechen somit ähnlichen Werten wie in der Literatur, beispielsweise [Kemeny und Atiq, 1999].

4.3. Allgemeine Daten

Alter und Geschlecht

Das Alter der 506 Patienten lag zum Zeitpunkt der Lebermetastasenresektion im Median bei 63 (20 - 94) Jahren, das Durchschnittsalter bei 64,3 Jahren, siehe auch Tabelle 17. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich mit Ausnahme der ungleichen Verteilung (64% männlich versus 36% weiblich) nicht. Das Alter der 152 Patienten mit Lebermetastasenresektion lag im Durchschnitt bei 60,9 Jahren und im Median bei 61,3 Jahren, wobei 65% männlich und 35% weiblich waren. Diese Angaben decken sich mit denen von John et al.. Dieser führte eine Studie mit 432 Patienten durch, bei denen man aufgrund kolorektaler Lebermetastasen eine Hepatektomie durchführte. 67% der Patienten waren männlichen Geschlechts, das Durchschnittsalter betrug 64,5 Jahre [John et al., 2013]. In der Arbeit von Ribeiro zeigt sich die gleiche Tendenz: 54% Männer bei einem medianen Alter von 53,5 Jahren [Ribeiro et al., 2012]. In unserer Studie ist zu sehen, dass Patienten ab 65 Jahren ein geringeres 5-JÜL haben als Patienten die jünger als 65 Jahre alt sind (50% [40%;57%] versus 36% [21%;51%]). Auch andere Studien belegen, dass ein Alter über 65 Jahren ein Prädiktor für ein schlechteres Gesamtüberleben ist [Marín Hernández et al., 2009]. Mehrkhani zeigte in seiner Untersuchung an 1090 Patienten, sogar in einer multivariaten Analyse, dass das Alter ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben darstellt [Mehrkhani et al., 2009]. Allerdings gibt es auch Studien die dem Alter keine Bedeutung beimessen [Di Benedetto et al., 2011], [Kavlakoglu et al., 2011], [Pedersen et al., 1994], [Taniai et al., 2007]. Klar ist, dass das Alter keine Kontraindikation für eine Leberresektion bei Patienten in gutem Allgemeinzustand darstellt. Figueras et al. bewiesen mit Hilfe ihres Patientenkollektivs (N = 648), dass ältere Menschen (>70 Jahre) ein ähnliches Gesamtüberleben

und DFS aufweisen wie Menschen, die jünger als 70 Jahre sind [Figueras et al., 2007]. Trotzdem weiß man, dass die Mortalität mit dem Alter ansteigt [de Liguori Carino et al., 2008], [Figueras et al., 2007]. Wie vermutet stellt dagegen das Geschlecht keinen Prognosefaktor dar, siehe Tabelle 20 und Abbildung 4, was durch viele andere Studien so bestätigt wurde [Kavlakoglu et al., 2011], [Pedersen et al., 1994], [Taniai et al., 2007]. Vereinzelt wird aber dem weiblichen Geschlecht eine etwas bessere Prognose nachgesagt [Doci et al., 1995].

Zeitlicher Abstand der Lebermetastasen

Bei der Betrachtung des zeitlichen Abstandes zwischen der Diagnose der kolorektalen Karzinome und der Diganose der Lebermetastasen, zeigte sich in der Auswertung des eigenen Gesamtkollektivs ein deutlicher Unterschied zwischen dem medianen Überleben bei synchronen (19,9 Monate) bzw. metachronen (27,7 Monate) Lebermetastasen. Dies könnte dadurch verursacht sein, dass in der deutlich schlechteren Gruppe ohne Resektion, der Anteil an Patienten mit synchronen Lebermetastasen sehr viel höher ist, als in der Gruppe mit Resektion (66% versus 45%). In einer Studie von Zhang et al. wurde die Prognose bei synchronen Lebermetastasen ohne deren Resektion untersucht. Es wurde ein - im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv - niedrigeres medianes Überleben von 18,7 Monaten ermittelt [Zhang et al., 2010]. Dies kann man dadurch erklären, dass in unserem Patientenkollektiv mit synchronen Lebermetastasen, bei einem Teil der Patienten eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt wurde, die wiederum die Prognose für diese Patienten verbessert. Auch in anderen Arbeiten stellte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen heraus [Scheele et al., 1996], [Scheele et al., 2001], [Yoon und Tanabe, 1999]. Es gibt aber auch eine Reihe von Autoren die keinen signifikanten Unterschied für das Überleben bei synchronen bzw. metachronen Lebermetastasen ausmachen konnten [Pedersen et al., 1994], [Kavlakoglu et al., 2011], [Taniai et al., 2006]. Jedoch sind die Fallzahlen in diesen Studien gering (Maximal N=66).

Lokalisation des Primarius

Die genaue Lokalisation des Primärtumors spielte in unserer Studie keine bedeutende Rolle für die Überlebensprognose. Die Kaplan-Meier-Kurven waren nahezu kongruent, das mediane Überleben für die Gruppen ähnlich (Kolonkarzinom: 20,6 Monate versus Rektumkarzinom: 25,2 Monate beim Gesamtkollektiv – 52,5 vs. 50,8 Monate bei Patienten mit Resektion). Nur bei Resektion der Lebermetastasen konnte ein Unterschied im 5-JÜL zu Gunsten von Kolonkarzinomen festgestellt werden: 39% bei Rektumkarzinom versus 50% bei Kolonkarzinom. In der Literatur findet man kaum Studien, die die Lokalisation des Primarius mit dem Überleben in Zusammenhang bringen. In einer Studie von Tinai et al. mit 111 Patienten, die sich einer Leberresektion aufgrund von kolorektalen Lebermetastasen unterzogen, wurde keine Korrelation zwischen dem Sitz des Primarius und dem Patientenüberleben festgestellt. Das gleiche Ergebnis gilt für die multivariate Analyse in der Untersuchung von Andreoni et al. [Andreoni et al., 2007]. In einer Studie von Ribeiro mit 170 Patienten wurde festgestellt, dass für das 5-Jahres DFS die Lokalisation des Tumors im Rektum ein negativer Prognosefaktor ist [Ribeiro et al., 2012]. Auch Adam et al. erarbeiteten 4 präoperative, unabhängige Faktoren, die mit einem verkürzten Überleben einhergehen. Einer davon ist die Lokalisation des Primarius im Rektum [Adam et al., 2004]. Das Kolonkarzinom sollte im Regelfall eine etwas bessere Prognose haben, da die Operation leichter durchzuführen ist als bei einem Rektumkarzinom und das Kolon mehr Reservekapazitäten aufweist.

Weitere Metastasen

Hatte das kolorektale Karzinom nur in die Leber und nicht in andere Organe metastasiert, zeigte sich in unserer univariaten Analyse ein relevanter Überlebensvorteil. Das mediane Überleben von 73,6 Monaten fiel bei weiteren extrahepatischen Metastasen auf 43,8 Monate. Auch in der multivariaten Analyse zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,001$). Scheele zeigte ebenfalls anhand von 516 Patienten, dass keine extrahepatischen Metastasen ein positiver Prädiktor ist [Scheele et al., 1996]. Gleiches gilt für eine Studie von Pedersen mit 66 Patienten und für aktuellere Studien von Zhang mit 168 Patienten mit synchronen Lebermetastasen und Ribeiro mit 170 Patienten. Bei allen zeigte sich, dass keine weiteren extrahepatischen Metastasen ein positiver Prädiktor für das Überleben ist [Pedersen et al., 1994], [Zhang et al., 2010], [Ribeiro et al., 2012].

ASA-Score

Für die zahlreichen Nebenerkrankungen der 506 Patienten wurde zur besseren Einteilung und Vereinfachung der ASA-Score erhoben. Beim medianen Überleben zeigte sich, dass ein geringer ASA-Score (ASA1/2) ein deutlich besseres Überleben nach sich zog als ein hoher ASA-Score (ASA3/4) (26,8 Monate versus 19,7 Monate). Auch in der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter ($p = 0,001$) Überlebensvorteil für Patienten mit ASA-Status 1/2 gegenüber Patienten mit ASA-Status 3/4 festgestellt werden. Dies ist v.a. deshalb interessant, weil die univariate Analyse bei Lebermetastasenresektion keiner Gruppe Vorteile einbrachte. In der Literatur findet man in diesem Themengebiet zu diesem Parameter keine Angaben.

4.4. Primärtumor

Das kolorektale Karzinom wurde bei einem Großteil der Patienten in auswärtigen Einrichtungen diagnostiziert und operiert. Zum Teil lagen diese Operationen auch noch sehr lange zurück, sodass es nicht möglich war die Daten zu diesen Eingriffen und den histopathologischen Untersuchungsergebnissen vollständig zu erfassen. Von 506 Patienten konnte bei $n=32$ (6,3%) keine genaue Tumorgröße festgestellt werden, bei $n=44$ (8,7%) konnte keine Aussage über den Lymphknotenstatus getätigt werden, bei $n=20$ (4,0%) war das UICC-Stadium nicht sicher einzuteilen, bei $n=88$ (17,4%) konnte das histopathologische Grading nicht angegeben werden und bei $n=70$ (13,8%) war die Angabe zum Residualtumor des Primarius nicht zu ermitteln. Es zeigte sich, dass die älteren Daten der 8 Jahre von 1996 - Juni 2004 deutlich lückenhafter sind, als die jüngeren Daten der 8 Jahre von Juni 2004 - 2011. Bei den Patienten mit Lebermetastasenresektion waren die Angaben nahezu lückenlos.

UICC-Stadium

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass das UICC-Stadium durchaus einen relevanten Einfluß auf das Überleben hat. Das mediane Überleben spiegelt dies sehr schön wider, wie Tabelle 37, 38 und Abbildung 14 zeigt. Bei der multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls, dass das Überleben signifikant ($p = 0,010$) vom UICC-Stadium abhängt. Die Hazard Ratio stieg von 1,0 auf 3,6 bzw. 3,2 bei einem UICC-Stadium III oder IV anstatt UICC-Stadium I/II. Doci beschrieb schon 1995 in einer univariaten und

multivariaten Analyse, dass das Tumorstadium des Primärtumors mit einem signifikanten Überlebensvorteil in den 5-Jahresüberlebensraten einhergeht (Dukes B 38% versus Dukes C 16%) [Doci et al., 1995]. Auch neuere Studien belegen diese Ergebnisse. So fanden Mehrkhani et al. ebenfalls in einer multivariaten Analyse mit 1090 Patienten heraus, dass das TNM-Stadium ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben darstellt [Mehrkhani et al., 2009]. In der univariaten Analyse dieser Studie zeigte sich außerdem, dass die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, die Fernmetastasierung und das Grading des Primarius Prädiktoren darstellen, die das Überleben beeinflussen können [Mehrkhani et al., 2009]. In dieser Studie deutet das mediane Überleben dieser Gruppen auf ein ähnliches Ergebnis hin. T1/T2: 26,3 Monate versus T4: 18,2 Monate; N0: 33,7 Monate versus N1/N2: 21,2 Monate; M0: 30,2 Monate versus M1: 19,7 Monate; G1/G2: 25,2 Monate versus G3/G4: 15,7 Monate.

Zhang stellte bei einem Patientenkollektiv von 168 Patienten mit synchronen, kolorektalen Lebermetastasen in einer multivariaten Analyse fest, dass der N-Status ein unabhängiger Faktor bezogen auf das Überleben darstellt [Zhang et al., 2010]. In zahlreichen anderen Studien wurde ebenfalls herausgearbeitet, dass der Lymphknotenstatus ein relevanter Prognosefaktor ist [Fong, 1999], [Minagawa et al., 2000], [Nagashima et al., 2004], [Huh et al., 2010].

Grading

Schon in einer älteren Studie von Scheele et al. ist nachzulesen, dass ein ungünstiges Grading des Primärtumors in der multivariaten Analyse mit einer Abnahme des Überlebens assoziiert ist [Scheele et al., 2001]. Die oben zitierte Studie von Mehrkhani besagt ebenfalls, dass das Grading ein Prädiktor darstellt, der das Überleben beeinflussen kann. Dagegen fand John et al. in seiner Studie keinen Einfluß der Tumordifferenzierung auf das Gesamtüberleben [John et al., 2013]. Auch unsere Daten liefern keinen Hinweis, dass das Grading einen Einfluß auf das Überleben der Patienten hat, siehe Graphik 34 und Tabelle 52 und 67.

4.5. Lebermetastasen

Anzahl der Lebermetastasen

Unser Patientengut wurde weiterhin auf Daten bezüglich der Lebermetastasierung untersucht. Ein Faktor der laut vielen anderen Studien signifikant mit dem Überleben einhergeht, ist die Anzahl der Lebermetastasen [Nuzzo et al., 2008], [Ribeiro et al., 2012], [Taniai et al., 2007], [Doci et al., 1995]. Kavlakoglu fand heraus, dass die Tumoranzahl einen signifikanten ($P = 0,001$) Einfluß auf das Überleben der Patienten hat. Er unterschied zwischen Patienten mit mehr bzw. weniger als 4 Lebermetastasen und es zeigte sich ein gewaltiger Unterschied in den 3-JÜR (36% versus 92%) [Kavlakoglu et al., 2011]. Das Ergebnis unseres Patientenkollektivs ist ebenfalls hochrelevant. Gegliedert in 3 Gruppen zeigte sich ein medianes Überleben von 38,5 Monaten bei singulären Metastasen, 26,9 Monaten bei 2-4 Metastasen und 13,4 Monaten bei ≥ 5 Metastasen. In unserer uni- und multivariaten Analyse zeigte sich das gleiche Bild. Patienten mit 5 Lebermetastasen oder mehr, zeigten ein 4,1-faches Risiko zu versterben, als Patienten mit singulären Lebermetastasen ($p = 0,030$).

Größe der Lebermetastasen

Bei unseren Patienten korreliert die Größe der Metastasen mit dem Überleben. Das mediane Überleben fällt von 53,1 Monaten bei einer Metastasengröße von < 50 mm auf 38,6 Monate bei Metastasen, die ≥ 50 mm sind. Trotzdem wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Andere Autoren bestätigen in ihren Studie, dass die Größe der Lebermetastasen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Kavlakoglu tat dies indem er die Überlebensprognose von Patienten mit Lebermetastasen > 4 cm mit denen < 4 cm verglich. Es zeigten sich 3-JÜR von 96% bzw. 24% und ein P-Wert von 0,001 [Kavlakoglu et al., 2011]. Auch Ribeiro et al. kamen nach einer univariaten Analyse zum gleichen Schluss. Lebermetastasen > 4 cm sind ein Prognosefaktor für ein schlechtes Gesamtüberleben [Ribeiro et al., 2012]. Marín Hernández teilte die Größe der Metastasen wie wir in < 5 cm versus > 5 cm ein und fand heraus, dass Lebermetastasen > 5 cm ein Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben darstellt [Marín Hernández et al., 2009].

Lokalisation der Lebermetastasen

Die Lokalisation der Lebermetastasen in die jeweiligen Segmente wurde mit Hilfe der CT-, MRT- und letztlich OP-Befunde erhoben. Eine Unterteilung erfolgte je nachdem, ob die Lebermetastasen nur einen oder beide Leberlappen befallen haben. Es zeigte sich bei unserem Patientenkollektiv, dass sich schon nach einem Jahr die Konfidenzintervalle der unterschiedlichen Gruppen nicht mehr überlappten. Das mediane Überleben fiel von 32,5 Monaten (unilobär) auf 16,6 Monaten (bilobär) ab. Trotzdem wurden keine signifikante Ergebnisse in den Analysen herausgefunden, siehe Tabelle 67 und 68. Ribeiro fand in seiner Arbeit mit 170 Patienten ebenfalls heraus, dass bilaterale Tumorknoten ein unabhängiger Prognosefaktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das DFS ist [Ribeiro et al., 2012].

4.6. Operation

Operationsart

Es gibt theoretisch mehrere Möglichkeiten die durchgeführten Resektionen zu beurteilen. Zum Einen an Hand der anatomischen Segmententeilung (anatomische versus nicht-anatomische Resektion), zum Anderen kann man zwischen erweiterter (erweiterte Hemihepatektomie) und nicht-erweiterter Resektion (Hemihepatektomie, Segmentresektion) differenzieren und als letztes - wie in unserer Analyse geschehen - eine Minor- (bis zu 2 Segmente) von einer Majorresektion (mehr als 2 Segmente) unterscheiden. Unsere univariate Analyse zeigte zwar, dass eine Minorresektion im Vergleich zu einer Majorresektion prognostisch besser ist (5-JÜR: 52% versus 31%), trotzdem war das Ergebnis nicht signifikant. Vermutlich spielt hier auch die geringe Patientenzahl eine Rolle (N = 45 Patienten mit Majorresektion). Das mediane Überleben zeigt ebenfalls, dass eine große Resektion prognostisch ungünstig ist. Bei kleinen Resektionen beträgt das mediane Überleben 60,9 Monate. Es fällt bei großen Resektionen auf 34,4 Monate ab. In unserer multivariaten Analyse zeigte sich schließlich, dass eine Majorresektion signifikant mit einem schlechteren Überleben einhergeht ($p = 0,015$). In anderen Studien wurde ebenfalls ein signifikanter Einfluß der Operationsart (Minor- versus Majorresektion) auf das Überleben festgestellt. So zeigte Kavlakoglu mit seinem Patientenkollektiv (N = 42), dass sich die 3-JÜR von 88,9% (Minorresektion) gegenüber 56,3%

(Majorresektion) signifikant unterscheidet (P 0,003) [Kavlakoglu et al., 2011]. Auch Nuzzo zeigte anhand von 185 Patienten (105 Major versus 80 Minor), dass eine Majorresektion mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert ist [Nuzzo et al., 2008]. Norero bestätigte was schon Scheele et al 1991 herausgefunden hatten. Anatomische Resektionen haben eine bessere Prognose als nicht-anatomische Resektionen [Scheele et al., 1991], [Norero et al., 2009]. In Taniais sowie Neuhaus' Arbeiten wurde dagegen kein Zusammenhang zwischen der Art der Leberresektion und dem Überleben festgestellt [Taniai et al., 2007], [Neuhaus, 2007].

Resektionsstatus der Lebermetastasen

Auf den Resektionsstatus der Lebermetastasen wurde schon im Einleitungsteil der Diskussion näher eingegangen. Schon lange ist klar, dass eine vollständige Entfernung der Lebermetastasen (R0-Resektion) im Vergleich zu einer R1-/R2-Resektion mit einem signifikant besseren Überleben einhergeht. Hierzu lassen sich eine ganze Reihe von Studien als Beweis zitieren [Scheele et al., 1995], [Fong, 1999], [Nagashima et al., 2004], [Zorzi et al., 2006], [Taniai et al., 2007], [Nuzzo et al., 2008], [Huh et al., 2010], [Kavlakoglu et al., 2011], [Ribeiro et al., 2012], [John et al., 2013].

Auch in unserer Studie konnte an den 152 Patienten mit Lebermetastasenresektion gezeigt werden, dass ein großer Unterschied zwischen Patienten mit R0- und R1-/R2-Status bezogen auf die 5-JÜR besteht (55% versus 25%). Das mediane Überleben sank von 65,7 Monaten bei Patienten mit R0-Status auf 35,5 Monate bei einem R1-/R2-Status. Interessant ist die Meinung von 21 internationalen Experten der kolorektalen Onkologie. Sie befürworteten die Resektion von Metastasen auch unter dem Gesichtspunkt, dass „nur“ eine R1-Resektion durchgeführt werden kann. Dies sei besser als das Belassen der Metastasen [Nordlinger et al., 2009].

Über den Abstand des Schnittrandes gibt es allerdings geteilte Meinungen. Früher ging man davon aus, dass ein Abstand von ≥ 10 mm mit einem signifikanten Überlebensvorteil einhergeht. Zu diesem Schluss kommt u.a. Wray in seinen Arbeiten [Wray et al., 2007], [Wray et al., 2005]. Deshalb wurde jahrelang ein Sicherheitsabstand von 10 mm propagiert. In der Folge änderten sich die Meinungen dahingehend, dass 1 mm und damit eine Resektion in sano ausreichend sei [Vandeweyer et al., 2009], [Neuhaus, 2007]. Nuzzo et al. behaupten dagegen, dass ein Resektionsabstand von ≤ 5 mm mit einem

höheren Risiko für Re-Metastasen und mit geringeren Gesamtüberlebensraten einhergeht [Nuzzo et al., 2008].

Unsere Ergebnisse zeigen eine klare Korrelation zwischen dem Abstand zum Schnittrand und der Überlebensprognose. Auch die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigen den signifikanten Unterschied der verschiedenen Resektionsabstände ($p = 0.004$).

EK-Bedarf

Nur wenige Studien haben bisher den Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutverlusten und den Überlebensprognosen untersucht [Jiang et al., 2013]. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und dem intraoperativen Blutverlust stehen dabei in direktem Zusammenhang. In unserer Studie wurde dieser Faktor in einem weiteren Schritt analysiert. Auch wenn die Ergebnisse nicht signifikant waren, sah man einen deutlichen Unterschied bei den Prognosen. Das mediane Überleben stieg von 37,9 Monaten bei EK-Gabe auf 60,9 Monate ohne EK-Gabe.

Andere Arbeiten belegen, dass ein intraoperativer Blutverlust ein unabhängiger und signifikanter Prognosefaktor für postoperative Mortalität bei Leberresektionen ist, bzw. dass Transfusionsbedarf mit einem geringeren Langzeitüberleben assoziiert ist [Kooby et al., 2003], [Nuzzo et al., 2008]. Pang et al. zeigten, dass ein intraoperativer Blutverlust von > 300 ml mit einem schlechten Gesamtüberleben einhergeht [Pang et al., 2014]. Dass eine Substitution von EKs häufiger bei Majorresektionen vorkommt zeigt unsere Analyse ebenfalls. Wurden EK transfundiert wurden zu 40% Majorresektionen durchgeführt, während ohne EK-Transfusionen nur 28% Majorresektionen stattfanden.

Scheele et al. fanden sogar in einer multivariaten Analyse heraus, dass ein FFP-Bedarf mit einem abnehmenden Überleben einhergeht [Scheele et al., 2001].

Die Theorie für diesen Zusammenhang ist ein geschwächtes Immunsystem gegen Tumorzellen, das für erhöhte Rezidivraten und folglich auch für ein kürzeres Langzeitüberleben verantwortlich gemacht wird.

Präoperative CEA-Wert

Es wurde weiter untersucht ob das präoperative CEA-Level einen Einfluß auf die Überlebensprognose der Patienten hat. Unsere Studie zeigt, dass das Überleben umso schlechter ist, je höher der CEA-Wert ist. Allerdings sind die Ergebnisse nicht signifikant.

In einer Studie von John et al. wurde bei einem Kollektiv von 432 Patienten gezeigt, dass ein präoperatives CEA-Level ≥ 200 ng/ml mit einem schlechteren 5 Jahresüberleben assoziiert ist (24 vs. 45%; $p < 0.001$). Auch in der multivariaten Analyse konnte dieses Ergebnis bestätigt werden und ein CEA-Wert ≥ 200 ng/ml als ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben herausgearbeitet werden [John et al., 2013].

In anderen Studien wurde ebenfalls in univariaten Analysen herausgefunden, dass ein erhöhter CEA-Wert mit einem schlechteren Überleben einhergeht [Zhang et al., 2010], [Mehrkhani et al., 2009], [Oussoultzoglou et al., 2008] (> 5 ng/ml), [Pang et al., 2014], [Arru et al., 2008]. Letzterer konnte dies ebenfalls auch in seiner multivariaten Analyse nachweisen.

4.7. Komplikationen

In einem letzten Schritt wurde bei unserem Patientenkollektiv auch der Zusammenhang von postoperativen Komplikationen auf die weitere Lebenserwartung untersucht. Die Komplikationen wurden nach der Dindo-Clavien-Klassifikation eingeteilt und ausgewertet. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit keinen oder nur leichtgradigen Komplikationen ein besseres Überleben nach 5 Jahren zeigten, als Patienten mit mittel- bis schwergradigen Komplikationen. Allerdings ist diese Interpretation mit Vorsicht zu genießen, da insgesamt nur 15 Patienten Komplikationen des Grades 3 oder 4 aufwiesen. Andere Studien die diesen Sachverhalt überprüften findet man in der Literatur nur vereinzelt. Ribeiro et al. fanden bei 170 Patienten in einer multivariaten Analyse heraus, dass postoperative Komplikationen des Grades 3 und 4 ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Gesamtüberleben ist [Ribeiro et al., 2012]. Pang und Kollegen berichten hingegen, dass in ihren Untersuchungen an 199 Patienten die postoperativen Komplikationen keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben haben [Pang et al., 2014].

4.8. Therapiearten

Multimodale Therapie

Eine Auswertung der durchgeführten multimodalen Therapien war aufgrund der vielen verschiedenen Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Dosierungen, Applikationsarten, Dauer der Anwendung und dem zeitlichen Abstand zur Operation nicht möglich. Viele Patienten wurden extern in anderen Kliniken behandelt, sodass keine einheitliche Therapie durchgeführt werden konnte. Zusätzliche neo-(adjuvante) Radiotherapien erschwerten ebenfalls die Auswertung. Es konnten somit keine ausdrucksstarken Gruppen zusammengestellt werden und eine Aussage zur Überlebensprognose war nicht möglich. Aus diesen Gründen wurde auch keine univariate Analyse durchgeführt, da diese nicht aussagekräftig gewesen wäre. Trotzdem soll hier noch auf dieses Thema eingegangen werden. Huh fand in seiner Studie in einer multivariaten Analyse heraus, dass keine postoperative Chemotherapie ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Überleben darstellt [Huh et al., 2010]. Die EORTC-Studie 40983 spricht sich für ein perioperatives Vorgehen bei resektablen Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen aus. Hier wurden 364 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: 182 Patienten mit perioperativer CHT mittels FOLFOX4 und 182 Patienten allein mit operativer Therapie. Es zeigten sich eine Reduktion des Rezidivrisikos durch eine perioperative CHT um etwa 20% und eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren (42,4% versus 33,3%) [Nordlinger et al., 2008]. Auch bei potenziell resektablen Lebermetastasen ist ein interdisziplinäres Vorgehen mit präoperativer Systemtherapie (Konversionstherapie) und anschließender Chirurgie nach derzeitiger Datenlage die Therapie mit der größten Chance zur Heilung der Patienten [Aloia und Vauthey, 2011]. Dabei wird in Zukunft immer mehr der Nutzen einer intensivierten Konversionstherapie durch molekulare „targeted agents“ wie Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit einer CHT eine Rolle spielen.

Radiofrequenzthermoablation

Aus der Abbildung 3 und der Tabelle 19 kann man sehr schön erkennen, dass die Überlebensprognosen der jeweiligen Therapiegruppe unterschiedlich sind. Patienten die nicht operativ behandelt wurden, hatten ein 5-Jahresüberleben von gerade einmal 3%. Wurde eine Radiofrequenzthermoablation durchgeführt, stieg das 5-JÜL auf 33% und bei einer Resektion der Lebermetastasen sogar auf 45%. Wurden die Lebermetastasen mehrfach reseziert war das Überleben ähnlich gut wie bei Patienten mit einfacher

Resektion (47%). Diese Werte decken sich mit denen aus anderen Studien. Abdalla verglich in einer Studie die Überlebensraten der 358 Patienten mit metachronen, kolorektalen Lebermetastasen für drei Therapiegruppen:

- Radiofrequenzthermoablation (4-JÜR = 22%)
- Radiofrequenzthermoablation mit Lebermetastasenresektion (4-JÜR = 36%)
- nur Lebermetastasenresektion (4-JÜR = 65%)

Er kam zu dem Schluss, dass die Resektion weiterhin die Methode der Wahl bei der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen ist und dass die Radiofrequenzthermoablation mit oder ohne Resektion in Betracht auf das Gesamtüberleben, keine vergleichbaren Ergebnisse liefert [Abdalla et al., 2004].

In einer ähnlichen aufgebauten Studie verglich Park ebenfalls die Ergebnisse von Radiofrequenzthermoablationen mit denen von Resektionen. Sein Kollektiv bestand aus 89 Patienten aus den Jahren 1995 - 2005. Auch er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit RFA verglichen mit den resezierten Patienten höhere lokale Rezidivraten und kürzere Gesamtüberlebensraten aufweisen [Park et al., 2008].

Repetitive Lebermetastasenresektionen

Bei rezidivierenden Lebermetastasen kann durch repetitive Resektionen ein gutes Langzeitüberleben sichergestellt werden. Bei kurativen Absichten sind wiederholende, partielle Hepatektomien erstrebenswert. Die Überlebensraten sind denen bei der Erstresektion ähnlich. Zu diesen Aussagen kommen Adam et al. in einer Studie mit 243 Patienten von denen 64 ein zweites Mal und 15 ein drittes Mal operiert wurden [Adam et al., 1997]. Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate betrug 41% in diesem Kollektiv und ist mit unserer vergleichbar (47%). Auch andere Studien belegen, dass Patienten mit mehreren Lebermetastasenresektionen vergleichbare Prognosen haben wie Patienten, die nur eine Leberteilresektion hatten [Pinson et al., 1996], [Rolff et al., 2012]. Selbst bei einer dritten, partiellen Leberresektion sind die Ergebnisse denen bei nur einer oder zwei ähnlich [Adam et al., 2003].

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv der Krankheitsverlauf von 506 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1996 bis 2011 am Zentrum für Chirurgie der Universität Ulm mit kolorektalen Lebermetastasen behandelt wurden. Nach Ermittlung des Patientenkollektivs blieben aufgrund der Ausschlusskriterien von ursprünglich 1240 Patienten noch 506 Patienten übrig, die das geeignete Kollektiv darstellten. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die 152 Patienten gelegt, deren Lebermetastasen mittels Resektion versorgt wurden. Die Ergebnisse wurden mit denen der Patienten mit mehreren Lebermetastasenresektionen, mit Radiofrequenzthermoablation und ohne operative Therapie verglichen. Es wurden insgesamt 23 Parameter und deren Einfluss auf die Überlebensprognose der Patienten untersucht. Letztlich sollten diejenigen Parameter herausgearbeitet werden, bei denen Patienten von einer Lebermetastasenoperation profitieren und die das Überleben bei Resektion positiv beeinflussen können. Hierzu wurden die Patientenakten elektronisch ausgewertet und die Daten mit Hilfe einer Datenbank bis zum 31.01.2014 gesammelt und in fünf Gruppen eingeteilt: Allgemeine Daten, Daten Primärtumor, Daten Lebermetastasen, Daten Operation und postoperative Daten.

Die Daten wurden mit Hilfe einer Excel-2007-Tabelle gesammelt und mit Hilfe dieser sowie von SAS 9.3 deskriptiv, statistisch und explorativ ausgewertet. Die Überlebenskurven und Überlebenszeiten wurden mit Hilfe von SAS 9.3 nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und graphisch dargestellt. Zur Bestimmung prognostischer Faktoren wurde eine Cox Regressionsanalyse durchgeführt. Bei den Ergebnissen wurden zunächst die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Im nächsten Schritt wurde eine univariate Analyse des Gesamtkollektivs durchgeführt. Hier konnte man die unterschiedlichen Therapiegruppen miteinander vergleichen. Das Gesamtkollektiv hatte eine Überlebensrate von 70% nach einem Jahr, 34% nach 3 Jahren und 18% nach 5 Jahren. Unterteilt man das Kollektiv in eine Gruppe von Patienten mit Resektion

zeigten sich Überlebensraten von 91% im 1. Jahr, 64% im 3. Jahr und 45% im 5. Jahr. Patienten bei denen eine Resektion nicht mehr durchgeführt werden konnte, hatten eine 1-Jahresüberlebensrate (JÜR) von 61%, eine 3-JÜR von 20% und ein 5-JÜR von nur noch 6%. In einem weiteren Schritt konzentrierte sich die univariate Analyse auf die Patientengruppe mit Lebermetastasenresektion. Schon hier zeigten sich im medianen Überleben in Monaten der Patienten deutliche Unterschiede bei Patienten mit weiteren Metastasen (ja 44 vs nein 74), je UICC-Stadium (I/II 94 vs III 46 vs IV 39), Metastasenanzahl (1 66 vs 2-4 38 vs ≥ 5 24), Operationsausmaß (Major 34 vs Minor 61) und Resektionsstatus der Lebermetastasen (R0 65 vs R1/2 32). In der danach durchgeführten multivariaten Analyse stellten sich letztlich 6 Faktoren mit einem signifikanten, schlechteren Überleben der Patienten heraus. Ein ASA-Status 3/4, das Vorhandensein von weiteren Metastasen, das UICC-Stadium III/IV, die Anzahl der Lebermetastasen ≥ 5 , eine Majorresektion und ein R1/R2-Status der Lebermetastasen.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden mit den Angaben aus der internationalen Literatur verglichen. Des weiteren wurden für die Praxis folgende Schlüsse gezogen:

1. Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom sollten unbedingt, insbesondere bei metachronen Metastasen reseziert werden.
2. Radiofrequenzthermoablation ist eine Therapiealternative
3. Auch mehrfache Resektion sollte bei einem selektiven Patientenkollektiv erwogen werden
4. Werden Metastasen reseziert, ist dieses Vorgehen besonders erfolgversprechend, wenn:
 - a) der Patient in gutem AZ ist,
 - b) keine weiteren Metastasen vorhanden sind
 - c) ein UICC-Stadium I/II vorliegt
 - d) nur 1 – 4 Metastasen vorliegen (ab > 4 wird deutlich schlechter),
 - e) eine Minorresektion durchgeführt werden kann
 - f) die Metastasen R0 reseziert werden können
5. In Zukunft könnte es noch erfolgversprechend sein, Patienten anhand der Tumorgenetik zu identifizieren, die besonderes von einer aggressiven (Metastasen-Resektion) Therapie profitieren.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abdalla, E. K., Vauthey, J.-N., Ellis, L. M., Ellis, V., Pollock, R., Broglio, K. R., Hess, K., und Curley, S. A. (2004). Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, 239:818–825; discussion 825–827.
- [2] Adam, R., Bismuth, H., Castaing, D., Waechter, F., Navarro, F., Abascal, A., Majno, P., und Engerran, L. (1997). Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, 225:51–60; discussion 60–62.
- [3] Adam, R., Delvart, V., Pascal, G., Valeanu, A., Castaing, D., Azoulay, D., Giacchetti, S., Paule, B., Kunstlinger, F., Ghémard, O., Levi, F., und Bismuth, H. (2004). Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of Surgery*, 240:644–657; discussion 657–658.
- [4] Adam, R., Pascal, G., Azoulay, D., Tanaka, K., Castaing, D., und Bismuth, H. (2003). Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Annals of Surgery*, 238:871–883; discussion 883–884.
- [5] Adson, M. A. und Van Heerden, J. A. (1980). Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Annals of Surgery*, 191:576–583.
- [6] Aloia, T. A. und Vauthey, J.-N. (2011). Management of colorectal liver metastases: past, present, and future. *Updates in Surgery*, 63:1–3.
- [7] Andreoni, B., Chiappa, A., Bertani, E., Bellomi, M., Orecchia, R., Zampino, M., Fazio, N., Venturino, M., Orsi, F., Sonzogni, A., Pace, U., und Monfardini, L. (2007). Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 5:73–73.

- [8] Arnold, D., Stöltzing, O., Timm, S., Stein, A., Geissler, M., und Lang, H. (2010). Resectable colorectal liver metastases: pro neoadjuvant therapy - contra neoadjuvant therapy. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48:1375–1383.
- [9] Arru, M., Aldrighetti, L., Castoldi, R., Di Palo, S., Orsenigo, E., Stella, M., Pulitanò, C., Gavazzi, F., Ferla, G., Di Carlo, V., und Staudacher, C. (2008). Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Surgery*, 32:93–103.
- [10] Ayez, N., Lalmahomed, Z. S., van der Pool, A. E. M., Vergouwe, Y., van Montfort, K., de Jonge, J., Eggermont, A. M. M., Ijzermans, J. N. M., und Verhoef, C. (2011). Is the clinical risk score for patients with colorectal liver metastases still useable in the era of effective neoadjuvant chemotherapy? *Annals of surgical oncology*, 18:2757–2763.
- [11] Barugel, M. E., Vargas, C., und Krygier Waltier, G. (2009). Metastatic colorectal cancer: recent advances in its clinical management. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 9:1829–1847.
- [12] Bengtsson, G., Carlsson, G., Hafström, L., und Jönsson, P. E. (1981). Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *American journal of surgery*, 141:586–589.
- [13] Bismuth, H. (1982). Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery*, 6:3–9.
- [14] Broelsch, C. E., Frilling, A., Nadalin, S., Valentin, G. C., Kühl, H., Gerken, G., und Malago, M. (2003). Living organ donor transplantation – the German experience in comparison to others. *Der Chirurg*, 74:510–522.
- [15] Broelsch, C. E., Whittington, P. F., Emond, J. C., Heffron, T. G., Thistlethwaite, J. R., Stevens, L., Piper, J., Whittington, S. H., und Lichtor, J. L. (1991). Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Annals of surgery*, 214:428–437; discussion 437–439.
- [16] Cantlie, J. (1889). On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. Technical report.
- [17] Carstensen, R. und Schwab, G. (1999). *Griechische Sagen: die schönsten Sagen des klassischen Altertums*. Dt. Taschenbuch-Verlag, München, 224–226.

- [18] Coccolini, F., Gheza, F., Lotti, M., Virzi, S., Iusco, D., Ghermandi, C., Melotti, R., Baiocchi, G., Giulini, S. M., Ansaloni, L., und Catena, F. (2013). Peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology*, 19:6979–6994.
- [19] Couinaud, C. (1954a). Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver. *La Presse medicale*, 62:709–712.
- [20] Couinaud, C. (1954b). Studies on intrahepatic bile ducts. *Journal de chirurgie*, 70:310–328.
- [21] Cox, D. R. (1984). *Analysis of Survival Data*. Chapman and Hall/CRC, London; New York, 156–164.
- [22] de Liguori Carino, N., van Leeuwen, B. L., Ghaneh, P., Wu, A., Audisio, R. A., und Poston, G. J. (2008). Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 67:273–278.
- [23] Deutsche Krebshilfe (2014). Deutsche Krebshilfe e.V.: Krebszahlen. <http://www.krebshilfe.de/wir-informieren/ueber-krebs/haeufige-krebsarten/darmkrebs.html>. [zuletzt gelesen am 28.09.2014].
- [24] Deutsches Krebsforschungszentrum (2014a). Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ): Krebsatlas. http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_5.html. [zuletzt gelesen am 28.09.2014].
- [25] Deutsches Krebsforschungszentrum (2014b). Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ): Krebsatlas. http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html. [zuletzt gelesen am 28.09.2014].
- [26] Di Benedetto, F., Berretta, M., D’Amico, G., Montalti, R., De Ruvo, N., Cautero, N., Guerrini, G. P., Ballarin, R., Spaggiari, M., Tarantino, G., Di Sandro, S., Pecchi, A., Luppi, G., und Gerunda, G.-E. (2011). Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59:2282–2290.
- [27] Dindo, D., Demartines, N., und Clavien, P.-A. (2004). Classification of surgical complications. *Annals of Surgery*, 240:205–213.

- [28] Doci, R., Bignami, P., Montalto, F., und Gennari, L. (1995). Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori*, 81:143–146.
- [29] Elias, D., Cavalcanti, A., Sabourin, J. C., Pignon, J. P., Ducreux, M., und Lasser, P. (1998). Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *Journal of Surgical Oncology*, 69:88–93.
- [30] Ellis, H. (2012). Joseph lister: father of modern surgery. *British journal of hospital medicine*, 73:52–55.
- [31] Fang, H., Wang, X.-y., Wang, J.-w., Zhang, H.-g., Feng, F.-y., und Shi, Y.-k. (2009). Analysis of prognostic factors in 300 colorectal cancer patients with liver metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi Chinese Journal of Oncology*, 31:220–222.
- [32] Fanghänel, J., Pera, F., Anderhuber, F., und Nitsch, R. (2009). *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. Walter de Gruyter, 150–155.
- [33] Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., und Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127:2893–2917.
- [34] Figueras, J., Ramos, E., López-Ben, S., Torras, J., Albiol, M., Llado, L., González, H. D., und Rafecas, A. (2007). Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 9:392–400.
- [35] Finucane, B. T. (1991). Crawford W. Long First amongst firsts, March 30th, 1842. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 35:461–462.
- [36] Fong, Y. (1999). Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA: a cancer journal for clinicians*, 49:231–255.
- [37] Garré (1889). *Beiträge zur Leberchirurgie*, Band 4. Bruns.
- [38] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2014). GEKID-Atlas. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>. [zuletzt gelesen am 28.09.2014].

- [39] Gütgemann, A., Schriefers, K. H., Esser, G., Lie, T. S., Paquet, K. J., und Käufer, C. (1969). A case of homologous liver transplantation. *German medical monthly*, 14:525–528.
- [40] Hardy, K. J. (1990). Liver surgery: the past 2000 years. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 60:811–817.
- [41] Hirai, I., Kimura, W., Fuse, A., Isobe, H., Hachiya, O., Moriya, T., Suto, K., und Mizutani, M. (2006). Surgical management for metastatic liver tumors. *Hepato-Gastroenterology*, 53:757–763.
- [42] Hiraki, T., Gobara, H., Iguchi, T., Fujiwara, H., Matsui, Y., und Kanazawa, S. (2014). Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20:988–996.
- [43] Hjortsjo, C. H. (1951). The topography of the intrahepatic duct systems. *Acta anatomica*, 11:599–615.
- [44] Huh, J. W., Cho, C. K., Kim, H. R., und Kim, Y. J. (2010). Impact of resection for primary colorectal cancer on outcomes in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 14:1258–1264.
- [45] Jager, K. J., van Dijk, P. C., Zoccali, C., und Dekker, F. W. (2008). The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. *Kidney International*, 74:560–565.
- [46] Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., und Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*, 56:106–130.
- [47] Jiang, W., Fang, Y.-J., Wu, X.-J., Wang, F.-L., Lu, Z.-H., Zhang, R.-X., Ding, P.-R., Fan, W.-H., und Pan, Z.-Z. (2013). Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis. *PloS One*, 8:76125–76126.
- [48] John, S. K. P., Robinson, S. M., Rehman, S., Harrison, B., Vallance, A., French, J. J., Jaques, B. C., Charnley, R. M., Manas, D. M., und White, S. A. (2013). Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Digestive Surgery*, 30:293–301.

- [49] Jonas, S., Thelen, A., Benckert, C., Spinelli, A., Sammain, S., Neumann, U., Rudolph, B., und Neuhaus, P. (2007). Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World Journal of Surgery*, 31:511–521.
- [50] Jonsson, K., Grondahl, G., Salo, M., Tingstedt, B., und Andersson, R. (2012). Repeated liver resection for colorectal liver metastases: A comparison with primary liver resections concerning perioperative and long-term outcome. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012:ArticleID 568214.
- [51] Jung, M., Ahn, J. B., Chang, J. H., Suh, C. O., Hong, S., Roh, J. K., Shin, S. J., und Rha, S. Y. (2011). Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *Journal of Neuro-Oncology*, 101:49–55.
- [52] Kaufmann, P. (1987). Chirurgische Anatomie der Leber. In Schumpelick, V. und Pichlmayr, R., *Chirurgie der Leber*, Seiten 1–16. Springer Berlin Heidelberg.
- [53] Kavlakoglu, B., Ustun, I., Oksuz, O., Pekcici, R., Ergocen, S., und Oral, S. (2011). Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution. *Archives of Iranian Medicine*, 14:120–125.
- [54] Kemeny, N. E. und Atiq, O. T. (1999). Non-surgical treatment for liver metastases. *Baillière's Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 13:593–610.
- [55] Kemeny, N. E. und Ron, I. G. (1999). Hepatic arterial chemotherapy in metastatic colorectal patients. *Seminars in Oncology*, 26:524–535.
- [56] Kooby, D. A., Stockman, J., Ben-Porat, L., Gonen, M., Jarnagin, W. R., Dematteo, R. P., Tuorto, S., Wuest, D., Blumgart, L. H., und Fong, Y. (2003). Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*, 237:860–869; discussion 869–870.
- [57] Langenbuch (1888). Ein Fall von Resection eines linksseitigen Schnürlappens der Leber. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 25:37–38.
- [58] Lehmann, K. und Clavien, P.-A. (2010). History of hepatic surgery. *Surgical Clinics of North America*, 90:655–664.
- [59] Lius (1903). *Di un adenoma del fegato*. Stamperia dell'Unione Tip.-Editrice.

- [60] Malafosse, R., Penna, C., Sa Cunha, A., und Nordlinger, B. (2001). Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 12:887–894.
- [61] Marín Hernández, C., Robles Campos, R., Pérez Flores, D., López Conesa, A., und Parrilla Paricio, P. (2009). Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases. *Cirugía Española*, 85:32–39.
- [62] Mayo, S. C. und Pawlik, T. M. (2009). Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 3:131–144.
- [63] Mege, D., Ouaiissi, M., Fuks, D., Metellus, P., Peltier, J., Dufour, H., Regimbeau, J.-M., Dahan, L., Sielezneff, I., und Sastre, B. (2013). Patients with brain metastases from colorectal cancer are not condemned. *Anticancer Research*, 33:5645–5648.
- [64] Mehrkhani, F., Nasiri, S., Donboli, K., Meysamie, A., und Hedayat, A. (2009). Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 11:157–161.
- [65] Minagawa, M., Makuuchi, M., Torzilli, G., Takayama, T., Kawasaki, S., Kosuge, T., Yamamoto, J., und Imamura, H. (2000). Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Annals of Surgery*, 231:487–499.
- [66] Nagashima, I., Takada, T., Matsuda, K., Adachi, M., Nagawa, H., Muto, T., und Okinaga, K. (2004). A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 11:79–83.
- [67] Nathan, H., de Jong, M. C., Pulitano, C., Ribero, D., Strub, J., Mentha, G., Gigot, J.-F., Schulick, R. D., Choti, M. A., Aldrighetti, L., Capussotti, L., und Pawlik, T. M. (2010). Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210:755–764, discussion 764–766.
- [68] Neuhaus, J. P. (2007). *Ergebnisse der chirurgischen Therapie kolorektaler Lebermetastasen unter Berücksichtigung von Prognosefaktoren*. Med dissertation, Universität Duisburg.

- [69] Neuhaus, P. und Blumhardt, G. (1990). Atypical and segmental resections of the liver. indications and results. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der Operativen Medizin*, 61:685–691.
- [70] Neumann, U. P., Seehofer, D., und Neuhaus, P. (2010). The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107:335–342.
- [71] Nielsen, J., Balslev, I., und Jensen, H. E. (1971). Carcinoma of the colon with liver metastases. Operative indications and prognosis. *Acta chirurgica Scandinavica*, 137:463–465.
- [72] Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., Bechstein, W. O., Primrose, J. N., Walpole, E. T., Finch-Jones, M., Jaeck, D., Mirza, D., Parks, R. W., Collette, L., Praet, M., Bethe, U., Van Cutsem, E., Scheithauer, W., Gruenberger, T., EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und -tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), und Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371:1007–1016.
- [73] Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Gruenberger, T., Glimelius, B., Poston, G., Rougier, P., Sobrero, A., Ychou, M., European Colorectal Metastases Treatment Group, und Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop (2009). Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 20:985–992.
- [74] Norero, E., Jarufe, N., Butte, J. M., Norero, B., Duarte, I., Torres, J., Pinedo, G., López, F., Guerra, J. F., Ibáñez, L., Zúñiga, A., Guzmán, S., und Martínez, J. (2009). Outcome of surgical treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Revista Médica De Chile*, 137:487–496.
- [75] Nuzzo, G., Giuliante, F., Ardito, F., Vellone, M., Giovannini, I., Federico, B., und

- Vecchio, F. M. (2008). Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery*, 143:384–393.
- [76] Oussoultzoglou, E., Rosso, E., Fuchshuber, P., Stefanescu, V., Diop, B., Giraudo, G., Pessaux, P., Bachellier, P., und Jaeck, D. (2008). Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases: a prospective study. *Archives of Surgery*, 143:1150–1158; discussion 1158–1159.
- [77] Pang, T. C., Spiro, C., Ramacciotti, T., Choi, J., Drummond, M., Sweeney, E., Samra, J. S., und Hugh, T. J. (2014). Complications following liver resection for colorectal metastases do not impact on longterm outcome. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17:185–193.
- [78] Park, I. J., Kim, H. C., Yu, C. S., Kim, P. N., Won, H. J., und Kim, J. C. (2008). Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Annals of Surgical Oncology*, 15:227–232.
- [79] Patiutko, I. I., Pylev, A. L., Ivanov, A. A., Kotel'nikov, A. G., Sagaïdak, I. V., Podluzhnyi, D. V., Chuchuev, E. S., Abirov, M. A., Gakhramanov, A. D., und Poliakov, A. N. (2012). Results of the repeated hepatic surgery on the reason of malignant tumors. *Khirurgiia*, 10:14–20.
- [80] Pawlik, T. M., Scoggins, C. R., Zorzi, D., Abdalla, E. K., Andres, A., Eng, C., Curley, S. A., Loyer, E. M., Muratore, A., Mentha, G., Capussotti, L., und Vauthey, J.-N. (2005). Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*, 241:715–722, discussion 722–724.
- [81] Pedersen, I. K., Burcharth, F., Roikjaer, O., und Baden, H. (1994). Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Diseases of the Colon and Rectum*, 37:1078–1082.
- [82] Pichlmayr, R., Bretschneider, H. J., Kirchner, E., Ringe, B., Lamesch, P., Gubernatis, G., Hauss, J., Niehaus, K. J., und Kaukemüller, J. (1988a). Ex situ Operation an der Leber. Eine neue Möglichkeit in der Leberchirurgie. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 373:122–126.

- [83] Pichlmayr, R., Grosse, H., Hauss, J., Gubernatis, G., Lamesch, P., und Bretschneider, H. J. (1990). Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *The British journal of surgery*, 77:21–26.
- [84] Pichlmayr, R., Ringe, B., Gubernatis, G., Hauss, J., und Bunzendahl, H. (1988b). Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) – a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 373:127–130.
- [85] Pinson, C. W., Wright, J. K., Chapman, W. C., Garrard, C. L., Blair, T. K., und Sawyers, J. L. (1996). Repeat hepatic surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. *Annals of Surgery*, 223:765–773; discussion 773–776.
- [86] Pringle, J. H. (1908). V notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Annals of Surgery*, 48:541–549.
- [87] Rath, T. (2001). *Resektion colorectaler Lebermetastasen: Effektivität, prognostische Kriterien und Indikation; klinische retrospektive Analyse*. Med dissertation, Universität Ulm.
- [88] Raymond B. Cattell (1940). *Successful removal of liver metastasis from a carcinoma of the rectum.*, Band 2. Lahey Clin Bull, 7–11.
- [89] Reissfelder, C., Rahbari, N. N., Koch, M., Ulrich, A., Pfeilschifter, I., Waltert, A., Müller, S. A., Schemmer, P., Büchler, M. W., und Weitz, J. (2009). Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgical oncology*, 16:3279–3288.
- [90] Reith, H. (1995). Historisches zum lebertrauma. *Chirurgische Gastroenterologie*, 11:11–17.
- [91] Renz-Polster, H. (2008). *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich*. Elsevier, Urban & Fischer, München; Jena, 618–622.
- [92] Rex, Hugo (1876). *Morphologisches Jahrbuch*, Band 14. Leipzig : Wilhelm Engelmann, 621.

- [93] Ribeiro, H. S. d. C., Stevanato-Filho, P. R., Costa Jr, W. L. d., Diniz, A. L., Herman, P., und Coimbra, F. J. F. (2012). Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. *Arquivos De Gastroenterologia*, 49:266–272.
- [94] Robert Koch-Institut (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin, 9. Auflage.
- [95] Rolff, H. C., Calatayud, D., Larsen, P. N., und Wettergren, A. (2012). Good results after repeated resection for colorectal liver metastases. *Danish Medical Journal*, 59:A4373.
- [96] Ruiz-Tovar, J. und López Hervás, P. (2010). Repeated liver resection for recurrence of colorectal cancer metastases. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 12:634–638.
- [97] Santini, D., Tampellini, M., Vincenzi, B., Ibrahim, T., Ortega, C., Virzi, V., Silvestris, N., Berardi, R., Masini, C., Calipari, N., Ottaviani, D., Catalano, V., Badalamenti, G., Giannicola, R., Fabbri, F., Venditti, O., Fratto, M. E., Mazzara, C., Latiano, T. P., Bertolini, F., Petrelli, F., Ottone, A., Caroti, C., Salvatore, L., Falcone, A., Giordani, P., Addeo, R., Aglietta, M., Cascinu, S., Barni, S., Maiello, E., und Tonini, G. (2012). Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large italian bone metastases study. *Annals of Oncology*, 23:2072–2077.
- [98] Scheele, J., Altendorf-Hofmann, A., Grube, T., Hohenberger, W., Stangl, R., und Schmidt, K. (2001). Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Der Chirurg*, 72:547–560.
- [99] Scheele, J., Altendorf-Hofmann, A., Stangl, R., und Schmidt, K. (1996). Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions. *Swiss Surgery*, 4:4–17.
- [100] Scheele, J., Gall, F. P., Wopfner, F., Altendorf, A., und Hoferichter, S. (1985). Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancers. *Fortschritte der Medizin*, 103:577–583.
- [101] Scheele, J., Stangl, R., und Altendorf-Hofmann, A. (1990). Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British journal of surgery*, 77:1241–1246.

- [102] Scheele, J., Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., und Gall, F. P. (1991). Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, 110:13–29.
- [103] Scheele, J., Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., und Paul, M. (1995). Resection of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgery*, 19:59–71.
- [104] Settmacher, U., Dittmar, Y., Knösel, T., Schöne, U., Heise, M., Jandt, K., und Altendorf-Hofmann, A. K. (2011). Predictors of long-term survival in patients with colorectal liver metastases: a single center study and review of the literature. *International Journal of Colorectal Disease*, 26:967–981.
- [105] Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R. M., und Scheele, J. (1994). Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 343:1405–1410.
- [106] Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider, L., Penn, I., Fulginiti, V. A., Moon, J. B., Blanchard, H., Martin, A. J., und Porter, K. A. (1968). Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*, 168:392–415.
- [107] Steele, G. und Ravikumar, T. S. (1989). Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Annals of Surgery*, 210:127–138.
- [108] Strasberg, S. M. (2005). Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the brisbane 2000 system. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 12:351–355.
- [109] Taniai, N., Akimaru, K., Yoshida, H., und Tajiri, T. (2007). Surgical treatment for better prognosis of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 54:1805–1809.
- [110] Taniai, N., Yoshida, H., Mamada, Y., Matsumoto, S., Mizuguchi, Y., Suzuki, H., Furukawa, K., Akimaru, K., und Tajiri, T. (2006). Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Journal of Nippon Medical School*, 73:82–88.
- [111] Tomlinson, J. S., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Fong, Y., Kornprat, P., Gonen, M., Kemeny, N., Brennan, M. F., Blumgart, L. H., und D’Angelica, M. (2007). Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25:4575–4580.

- [112] Tsoulfas, G., Pramateftakis, M. G., und Kanellos, I. (2011). Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *World journal of Gastrointestinal Oncology*, 3:1–9.
- [113] Vandeweyer, D., Neo, E. L., Chen, J. W. C., Maddern, G. J., Wilson, T. G., und Padbury, R. T. A. (2009). Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *The official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 11:499–504.
- [114] Vauthey, J.-N. und Abdalla, E. K. (2006). Unresectable hepatic colorectal metastases: need for new surgical strategies. *Annals of Surgical Oncology*, 13:5–6.
- [115] Vieira, R. A. C., Lopes, A., Almeida, P. A. C., Rossi, B. M., Nakagawa, W. T., Ferreira, F. O., und Melo, C. A. (2004). Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection. *Revista do Hospital das Clinicas*, 59:361–368.
- [116] Viganò, L., Capussotti, L., Lapointe, R., Barroso, E., Hubert, C., Giuliani, F., Ijzermans, J. N. M., Mirza, D. F., Elias, D., und Adam, R. (2013). Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: Risk factors, prognosis, and treatment. a LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Annals of surgical oncology*, 21:1276–1286.
- [117] Wagner, J. S., Adson, M. A., Van Heerden, J. A., Adson, M. H., und Ilstrup, D. M. (1984). The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Annals of surgery*, 199:502–508.
- [118] Wendel W. (1920). *Über Leberlappenresektion*. Archiv für Klinische Chirurgie, 114.
- [119] Werner, U., Raab, R., Vogt, P., und Meyer, H.-J. (1992). Synchrone und metachrone kolorektale Mehrfachkarzinome. In Schmoll, H.-J., Meyer, H.-J., Wilke, H., und Pichlmayr, R., *Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren*, Seiten 199–205. Springer Berlin Heidelberg.
- [120] Wittekind, C. (2005). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, Berlin, 6. Auflage. 54.
- [121] Wood, C. B., Gillis, C. R., und Blumgart, L. H. (1976). A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clinical Oncology*, 2:285–288.

- [122] Wray, C. J., Lowy, A. M., Mathews, J. B., Park, S., Choe, K. A., Hanto, D. W., James, L. E., Soldano, D. A., und Ahmad, S. A. (2005). The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 12:374–380.
- [123] Wray, C. J., Lowy, A. M., Matthews, J. B., James, L. E., Mammen, J. M., Choe, K. A., Hanto, D. W., und Ahmad, S. A. (2007). Intraoperative margin re-resection for colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Education*, 64:150–157.
- [124] Yamamoto, J., Shimada, K., Kosuge, T., Yamasaki, S., Sakamoto, M., und Fukuda, H. (1999). Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *The British journal of surgery*, 86:332–337.
- [125] Yoon, S. S. und Tanabe, K. K. (1999). Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *The Oncologist*, 4:197–208.
- [126] Zhang, S., Gao, F., Luo, J., und Yang, J. (2010). Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 12:754–761.
- [127] Zorzi, D., Mullen, J. T., Abdalla, E. K., Pawlik, T. M., Andres, A., Muratore, A., Curley, S. A., Mentha, G., Capussotti, L., und Vauthey, J.-N. (2006). Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10:86–94.

Anhang

A. Tabellen

Tabelle A.69.: Operationsdaten des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Daten Leberresektion						
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁶		mit Resektion(en) gesamt ⁷	
	n=152	in %	n=354	in %	n=152	in %
				RFTA n=25		mehrfach n=13
				in %		in %
Abstand in mm						
0	19	13			19	13
1	11	7			11	7
2	5	3			5	3
3-9	36	24			36	24
≥10	36	24			36	24
Unbekannt	45	30			45	30
FFP-Bedarf						
0	112	74			112	74
1 bis 5	11	7			11	7
>5	6	4			6	4
Unbekannt	24	16			23	15

⁶Enthält auch RFTA.

⁷Enthält auch mehrere Resektionen.

Tabelle A.70.: Allgemeine Daten des Patientenkollektivs mit hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinomen am Universitätsklinikum Ulm von 1996 bis 2011

Allgemeine Daten										
Parameter	Alle		keine Resektion gesamt ⁶				mit Resektion(en) gesamt ⁷			
	n=506 in %		n=354 in %		RFTA n=25 in %		n=152 in %		mehrfach n=13 in %	
Diagnose										
Kolonkarzinom	7	1	6	2	0	0	1	1	0	0
Zäkumkarzinom	41	8	29	8	2	8	12	8	1	8
Kolon ascendens	48	9	32	9	2	8	16	11	1	8
Kolon transversum	40	8	36	10	1	4	4	3	0	0
Kolon descendens	31	6	24	7	4	16	7	5	0	0
Kolon sigmoideus	118	23	73	21	5	20	45	30	4	31
Rektosigmoid	29	6	21	6	0	0	8	5	1	8
Rektumkarzinom	192	38	133	38	11	44	59	39	6	46
Metastasen bei Diagnose PT										
Lunge	63	12	58	16	0	0	5	3	1	8
Lymphknoten	13	3	12	3	1	4	1	1	0	0
Knochen	12	2	11	3	1	4	1	1	0	0
Hirn	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Peritoneum	51	10	48	14	0	0	3	2	0	0
Andere	10	2	9	3	0	0	1	1	0	0
Keine weiteren	383	76	242	68	23	92	141	93	12	92
Metastasen im Verlauf										
Lunge	125	25	84	24	1	4	41	27	4	31
Lymphknoten	27	5	17	5	1	4	10	7	1	8
Knochen	34	7	23	6	1	4	11	7	0	0
Hirn	13	3	6	2	0	0	7	5	1	8
Peritoneum	29	6	18	5	0	0	11	7	0	0
Andere	27	5	15	4	0	0	12	8	0	0
Keine weiteren	328	65	235	66	23	92	93	61	8	62
Body Mass Index										
Untergewicht	11	2	9	3	0	0	2	1	0	0
Normalgewicht	193	38	136	38	6	24	57	38	5	38
Übergewicht	202	40	139	39	13	52	63	41	3	23
Adipositas I	59	12	40	11	2	8	19	13	5	38
Adipositas II	9	2	6	2	1	4	3	2	0	0
Adipositas III	6	1	5	1	0	0	1	1	0	0
Unbekannt	26	5	19	5	3	12	7	5	0	0

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Promotionsarbeit beigetragen haben.

Frau Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit in Ihrer Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Universitätsklinik in Ulm durchgeführt haben zu dürfen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. Kornmann danke ich äußerst herzlich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, sowie für die sehr freundliche, engagierte und wertvolle Betreuung bei der Durchführung und Erstellung der Arbeit. Außerdem bedanke ich mich für seine große Geduld, die Möglichkeit jederzeit Fragen stellen zu können, sowie den zahlreichen Ideen und Hilfestellungen.

Bei Frau Kemmer von der Tumornachsorge sowie bei Frau Unseld möchte ich mich für die zahlreichen praktischen Tips und Hilfestellungen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Philipp Gutbrod und Anne Bitter, die mir jederzeit freundlich und geduldig beim Schreiben dieser Arbeit und dem Umgang der verschiedenen Programme geholfen haben.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle noch ganz herzlich bei Frau Sander aus der Abteilung für medizinische Dokumentation und Biometrie der Universität Ulm für die große Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten und den vielen konstruktiven Anregungen bedanken.

Zum Schluss und ganz besonders möchte ich mich bei meinen lieben Eltern und meiner ganzen Familie bedanken für die große Unterstützung während meines Studiums. Ohne sie wäre das alles nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Johannes Helmut Ganser
Geburtsdatum: 23.07.1986
Geburtsort: Bad Urach
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1993-07/1998 Grundschule in Bad Urach
09/1998-06/2006 Graf Eberhard Gymnasium Bad Urach

Freiwilliges Soziales Jahr

08/2006-08/2007 DRK Bad Urach (als Rettungssanitäter)

Universitäre Ausbildung

10/2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
09/2009 Physikum
01/2014 Erteilung der Approbation

Praktisches Jahr

08/2012 – 12/2012 Innere Medizin, Kardiologie, Klinik am Eichert Göppingen
Prof. Dr. Schröder
12/2012 – 04/2013 Chirurgie, Kantonsspital Laufen (Schweiz)
Dr. med. Wolfgang Jockers
04/2013 – 08/2013 Orthopädie, Praxisklinik Rennbahn AG Basel
Dr. Segesser, Dr. Weisskopf

Ärztliche Weiterbildung

Seit November 2014 Stabsarzt am Bundeswehrkrankenhaus Ulm in der Abteilung
Unfallchirurgie und Orthopädie unter der Leitung von Herrn Prof.
Dr. Friemert