

**Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und**

**Transplantationschirurgie**

der

Medizinischen Hochschule Hannover

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Klempnauer)

---

**Leberresektion bei kolorektalen Metastasen**

**im höheren Lebensalter**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

in der

Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

**Ayhan Ceylan** aus Hannover

Hannover 2012

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

am 11.03.2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Hüseyin Bektas

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab

Korreferent: Prof. Dr. med. Josef Fangmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2013

Prüfungsausschussmitglieder: Prof. Dr. med. Michael Peter Manns

Prof. Dr. med. Arnold Ganser

Prof. Dr. med. Anibh Das

Meiner Frau Nese Ceylan gewidmet

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Das Kolorektale Karzinom .....	7
1.1.1	Ätiologie .....	7
1.1.2	Karzinogenese .....	7
1.1.3	Morphologie und Histologie.....	9
1.1.4	Lokalisation .....	9
1.1.5	Diagnostik.....	10
1.1.6	Einteilung des Kolorektalen Karzinoms.....	10
1.1.7	Therapie .....	14
1.1.8	Nachsorge .....	15
1.1.9	Metastasierung.....	16
1.2	Kolorektale Lebermetastasen .....	17
1.2.1	Therapie der Lebermetastasen .....	19
1.2.2	Prognostische Faktoren .....	21
1.2.3	Kolorektale Metastasen beim älteren Patienten .....	22
1.3	Fragestellung und Ziel der Studie.....	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
2.1	Statistische Analyse.....	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1	Patientenkollektiv und Erkrankungsverteilung .....	28
3.2	Metastasen, operative Daten und perioperativer Verlauf .....	29
3.3	Vergleich der Altersgruppen .....	32
3.4	Überleben und prognostische Faktoren .....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>41</b>

---

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>56</b>

## 1. Einleitung

Das Kolorektale Karzinom ist einer der häufigsten malignen Tumoren der westlichen Welt. Weltweit werden jährlich circa 1.200.000 Neuerkrankungen diagnostiziert [Jemal et al.]. In Deutschland lag die Neuerkrankungsrate im Jahr 2006 bei über 68.000 Fällen, für 2010 wird eine Neuerkrankungsrate über 70.000 erwartet. Damit ist das Kolorektale Karzinom sowohl beim Mann nach dem Prostatakarzinom als auch bei der Frau nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung. Bei den krebsbedingten Todesursachen befindet sich das Kolorektale Karzinom ebenfalls bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister].

Bei der Erstdiagnose zeigen circa 20 % der Patienten bereits synchrone Lebermetastasen. Darüber hinaus entwickeln nach Resektion des Primärtumors 20 bis 50 % der Patienten metachrone Lebermetastasen im Verlauf [de Liguori Carino et al.]. Die Leberresektion stellt in diesen Fällen die Standardtherapie dar [Neumann et al.]. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten sind 33 bis 50 % der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen mittlerweile 70 Jahre und älter [Petrowsky et al., Zacharias et al.]. Obwohl die Lebenserwartung in Deutschland im Alter von 70 Jahren für Männer noch 13,6 und für Frauen 16,4 Jahre beträgt, wird die Indikation zur Leberresektion bei diesem Patientenkollektiv bisher zurückhaltend gestellt [Statistisches Bundesamt, Adam et al. (2010)]. Einige Studien ergaben vergleichsweise hohe 5-Jahres-Überlebensraten von 21 bis 36 %, dennoch ist die Datenlage hinsichtlich Morbidität und Mortalität für > 70-jährige Patienten mit Leberresektion noch immer begrenzt [Zacharias et al., Adam et al. (2010), Figueras et al.]. In dieser Arbeit sollten daher in einem großen Patientenkollektiv von über 900 Patienten verschiedene prognostische Faktoren sowie das Langzeitüberleben von > 70-Jährigen nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen untersucht werden.

---

## 1.1 Das Kolorektale Karzinom

### 1.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie des sporadischen Kolorektalen Karzinoms ist noch nicht endgültig geklärt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten kolorektale Adenome (in Abhängigkeit von Zahl, Größe und Dysplasiegrad) und Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn [Schmiegel et al. (2008)]. Darüber hinaus sind Bewegungsmangel, Übergewicht, eine ballaststoffarme, fett- und fleischreiche Ernährung sowie Nikotin- und Alkoholkonsum mit der Tumorerkrankung assoziiert. Generell haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit Darmkrebs ein erhöhtes Risiko selbst zu erkranken, was auf ähnliche Lebensumstände bzw. genetische Faktoren hinweist [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister]. Circa 10 % der Kolorektalen Karzinome gehen auf eine besondere genetische Prädisposition zurück wie die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Gardner-, Turcot- und Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC)-Syndrom [Schmoll und Arnold].

### 1.1.2 Karzinogenese

Die molekulare Pathogenese von Kolorektalen Karzinomen wird als das Zusammenwirken genetischer Alterationen von Onkogenen, Tumorsuppressorgenen, genetischer Prädispositionen, DNA-Reparaturgenen und Ernährungsfaktoren angesehen. Während es sich bei circa 10 % aller Kolorektalen Karzinome um vererbte Karzinome handelt, entstehen 90 % ohne eine genetische Prädisposition aus Adenomen. Als Folge von einzelnen Mutationen bildet sich aus dem gesunden Kolonepithel zunächst das frühe Adenom, nach weiteren DNA-Alterationen das späte Adenom und letztlich das maligne Karzinom [Ilyas et al.]. Hierzu

beschrieben erstmalig Fearon und Vogelstein 1990 den Verlauf dieser Adenom-Karzinom-Sequenz. In den frühen Entwicklungsstadien eines Adenoms spricht man von einem hyperproliferativen Zustand des Epithels. In diesem Stadium konnte bei vielen Adenomen eine Mutation bzw. Deletion des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatosis Polyposis Coli) auf dem langen Arm des fünften Chromosoms nachgewiesen werden. Eine Mutation des Protoonkogens K-ras findet sich häufig bei Adenomen, die größer als 1cm sind und bei circa 50 % der sporadischen Kolorektalen Karzinome. Bei der Hälfte aller Adenome, die größer als 2cm sind und bei 70 % aller Patienten mit Kolorektalem Karzinom kann zudem der Verlust des DCC (Deleted in Colorectal Cancer)-Allels nachgewiesen werden. DCC ist ein weiteres Tumorsuppressorgen, welches durch Einwirken auf die Zell-Zell-Kontakte in die Wachstumskontrolle eingreift. Ebenso kann in mehr als 50 % der Kolorektalen Karzinome eine inaktivierende Mutation des p53-Tumorsuppressorgens festgestellt werden [Fearon und Vogelstein] (Abb. 1).

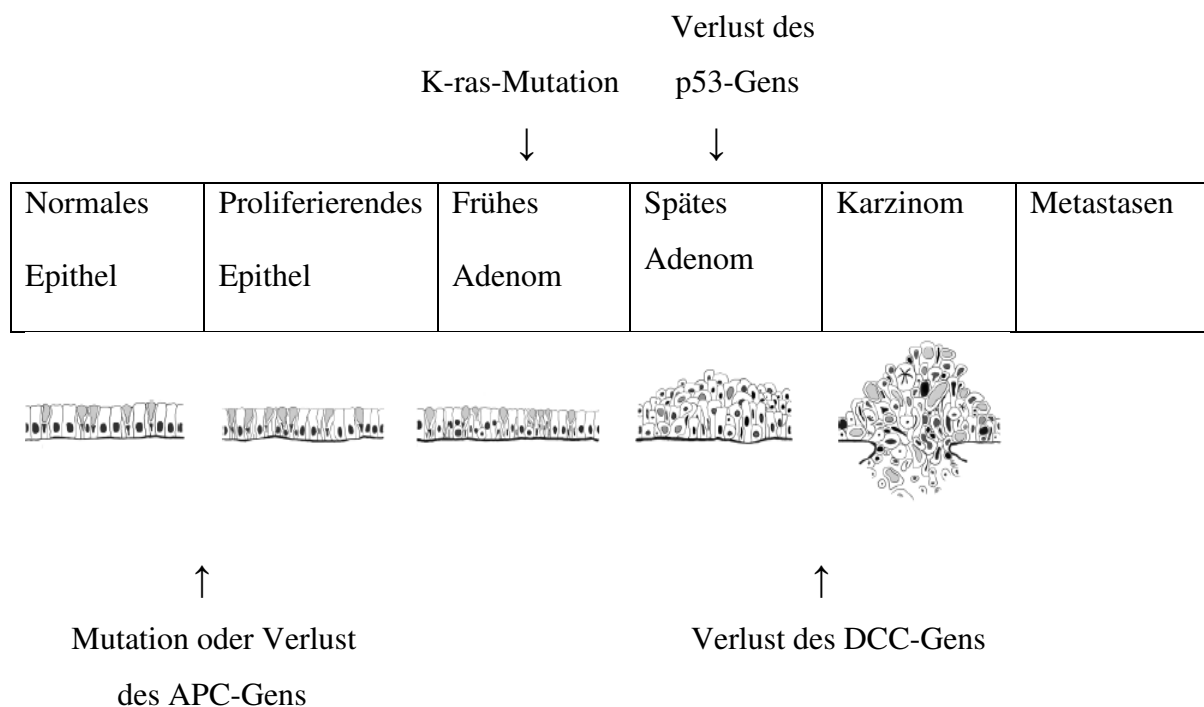


Abbildung 1: Die molekulare Pathogenese des Kolorektalen Karzinoms.



### 1.1.3 Morphologie und Histologie

Das morphologische Erscheinungsbild des Kolorektalen Karzinoms kann makroskopisch unterschieden werden in ulzerös (55-60 %), polypös (25 %), plattenartig (15-20 %) und szirrhös als diffuse Wandverdickung (ca. 1 %) [Köhne]. Histologisch ist das Adenokarzinom mit 85 bis 90 % am häufigsten, weitere Typen sind das muzinöse Adenokarzinom mit extrazellulärer Schleimbildung (5-10 %) und das Siegelringkarzinom mit intrazellulärer Schleimbildung (ca. 1 %) [Schmoll und Arnold].

### 1.1.4 Lokalisation

Über die Hälfte der Kolorektalen Karzinome sind in Rektum und Sigma lokalisiert, gefolgt von Coecum, Colon ascendens und Colon transversum [Schmoll und Arnold] (Abb. 2).

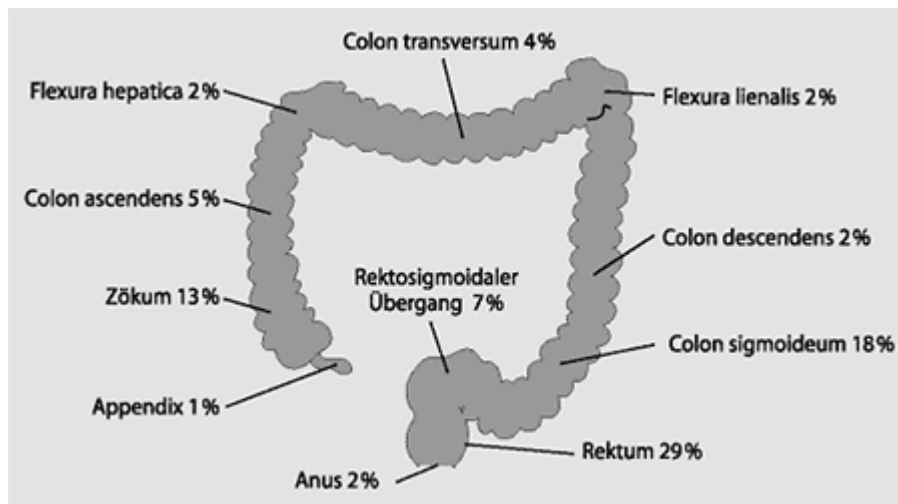


Abbildung 2: Lokalisation des Kolorektalen Karzinoms [Schmoll und Arnold].

### **1.1.5 Diagnostik**

Die Diagnostik des Kolorektalen Karzinoms beinhaltet neben Anamnese und körperlicher Untersuchung die Stuhluntersuchung auf okkultes Blut. Im Rahmen der Krebsfrüherkennung wird ab dem 50. Lebensjahr eine hohe Koloskopie inklusive Biopsien empfohlen. Bei unauffälligem Befund ist eine Kontrolluntersuchung nach zehn Jahren indiziert, bei Adenomen in Abhängigkeit von Größe und Histologie den Leitlinien entsprechend früher. Bei Diagnose eines Kolorektalen Karzinoms dient laborchemisch das Carcino-Embryonale-Antigen (CEA) als Marker und Verlaufskontrolle. Für das Staging werden Untersuchungsmethoden wie Sonographie des Abdomens, Endosonographie, Röntgen des Thorax, Computertomographie und weitere durchgeführt [Schmiegel et al. (2008), GEKID].

### **1.1.6 Einteilung des Kolorektalen Karzinoms**

Je nach histologischem Differenzierungsgrad wird das Kolorektale Karzinom in das Grading-System eingestuft: Dies unterteilt von G1 bis G4 in gut, mäßig, schlecht und undifferenzierte Tumoren (Tab. 1). Die Einordnung des Kolorektalen Karzinoms in das Grading-System hat eine stadienunabhängige prognostische Relevanz. Je geringer der Differenzierungsgrad, desto schlechter ist in der Regel die Prognose. Das Grading hängt jedoch wesentlich vom subjektiven Eindruck und der Erfahrung des Untersuchers ab. Zuletzt erfolgte die Einteilung der Karzinome vermehrt in nur zwei Subgruppen: Grad 1 und 2 gelten als *Low Grade*, Grad 3 und 4 als *High Grade* [Compton].

GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 1: Grading [Schmoll und Arnold].

Ein weiteres, international einheitlich angewandtes System zur Einteilung maligner Tumore ist die TNM-Klassifikation. Nach Einordnung des Tumors lassen sich Aussagen über Therapie, Prognose und im Verlauf auch über den Therapieerfolg treffen. Die folgenden Tabellen geben die TNM-Klassifikation für das Kolorektale Karzinom wieder (Tab. 2,3,4).

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
T4a	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert in andere Organe und Strukturen

Tabelle 2: T - Infiltrationstiefe [UICC 2009].

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten ohne Befund
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1c	Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (im Allgemeinen mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und jedes Tumorknötchen sollte einzeln als Lymphknotenmetastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden
N2	Metastasen in 4 oder mehr perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 - 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 3: N - Regionäre Lymphknoten [UICC 2009].

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nicht-regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Tabelle 4: M - Fernmetastasen [UICC 2009].

Aus den TNM-Angaben kann zur Vereinfachung die Einteilung in die UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-Stadien erfolgen. Diese Einstufung erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt die weitere Therapie. Die von dem britischen Pathologen Cuthbert Dukes (1890-1977) im Jahre 1932 herausgegebene Einteilung ist ebenfalls noch gebräuchlich und in der folgenden Tabelle mit aufgeführt (Tab. 5).

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1, T2	N0	M0	Dukes A
Stadium II a	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium II b	T4a	N0	M0	
Stadium II c	T4b	N0	M0	
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0	Dukes C
Stadium III a	T1, T2	N1a	M0	
	T1	N2a	M0	
Stadium III b	T3, T4a	N1	M0	
	T2, T3	N2a	M0	
	T1, T2	N2b	M0	
Stadium III c	T4a	N2a	M0	
	T3, T4b	N2b	M0	
	T4b	N1, N2	M0	
Stadium IV a	Jedes T	Jedes N	M1a	Dukes D
Stadium IV b	Jedes T	Jedes N	M1b	

Tabelle 5: UICC-Klassifikation der Kolorektalen Karzinome [UICC 2009].

### 1.1.7 Therapie

Die Therapie des Kolorektalen Karzinoms umfasst chirurgische, chemotherapeutische und strahlentherapeutische Maßnahmen. Eine neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie wird in erster Linie beim Rektumkarzinom im unteren Drittel zum sogenannten *Downsizing* durchgeführt, sowie im UICC-Stadium II und III [Schmiegel et al. (2008)]. Insgesamt sollte bei jedem Patienten mit Kolorektalem Karzinom die radikale Resektion angestrebt werden, da sie die einzige kurative Therapieoption darstellt. Die sogenannte en-bloc-Resektion gilt als Standardeingriff, bei der die Entfernung des gesamten Tumors in seiner Ausdehnung mit einem stadiengerechten Sicherheitsabstand und unter Mitnahme der Gefäße und Lymphknoten in einem „Block“ [Feifel und Hildebrandt, Weber und Link] vorgenommen wird. Kolorektale Karzinome wachsen überwiegend zirkulär und metastasieren meist konstant in die regionären Lymphknoten. Bei histologisch gesicherter, ausschließlich intramuraler Ausdehnung des Tumors ist ein Sicherheitsabstand von 2cm ausreichend. Bei Lymphknotenmetastasen muss das Resektionsgebiet entsprechend erweitert werden, da sie sich zentral entlang des versorgenden Gefäßes, primär entlang der perikolischen Gefäßarkaden bis zu 10cm vom makroskopischen Tumorrand entfernt, ausbreiten [Goligher]. Sollte der Primärtumor zwischen zwei zentralen Gefäßen liegen, so werden beide Gefäße entfernt. An dem Versorgungsgebiet der radikalär durchtrennten Gefäße orientiert sich das Resektionsausmaß mit jedoch mindestens 10cm beidseits des Tumors [Schmiegel et al. (2008)]. Der Resektionsrand wird sowohl intraoperativ als auch histopathologisch beurteilt und je nach Radikalität in R0 bis R2 eingeteilt. R0 bedeutet, dass eine Resektion im Gesunden erfolgt ist. R1 und R2 bedeuten, dass mikroskopisch bzw. makroskopisch Residuen vorhanden sind [Hermanek und Wittekind].

Die Chemotherapie ist neoadjuvant oder adjuvant (in Kombination mit Radiatio) in UICC-Stadium II und III indiziert. Als Standardchemotherapie gilt nach wie vor 5-Fluoruracil (5-

FU) in Kombination mit Folinsäure. Kombinationsschemata mit Irinotecan oder Oxaliplatin sowie orale 5-FU-Prodrugs stellen eine wirksame Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar [Grothey und Schmoll].

Das Vorgehen beim metastasierten Kolorektalen Karzinom (UICC IV) hängt von der Resektabilität der Metastasen ab. Bei R0-resektablen Metastasen sollte primär die potenziell kurative operative Tumorentfernung erfolgen. In allen anderen Fällen ist die Durchführung einer palliativen Chemotherapie indiziert, sie hat gegenüber *Best Supportive Care* einen Überlebensvorteil gezeigt [Schmiegel et al. (2008)].

### **1.1.8 Nachsorge**

Ziele der postoperativen Nachsorge sind im Wesentlichen die Kontrolle und Behandlung der direkten Operationsfolgen (Organverlust, Stoma, Narbenhernie etc.), die psychosoziale Betreuung des Patienten, die Beurteilung des Therapieerfolgs sowie die Früherkennung von Tumorrezidiven, Zweittumoren und Metastasen.

Im Tumorstadium UICC I ist das Langzeitüberleben nach kurativer Resektion mit 86 % insgesamt sehr gut, weshalb grundsätzlich keine standardisierten Nachsorgeuntersuchungen empfohlen werden. Bei Annahme eines hohen lokalen Rezidivrisikos (z.B. nach intraoperativer Tumoreröffnung) oder eines Befundes mit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen (bei Invasion perikolischer Venen, angiolymphatischer Invasion, G3/G4-Tumoren oder pT2-Tumoren) kann im Einzelfall auch in diesem Stadium eine Nachsorge wie bei UICC II und III indiziert sein [Schmiegel et al. (2009)]. Die entsprechenden Empfehlungen für diese Stadien finden sich in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 6).

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperl. Untersuchung, CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X <sup>1</sup>							X <sup>2</sup>		
Abdomensonographie <sup>3</sup>		X		X		X		X	X	X	X
Rektosigmoidoskopie <sup>4</sup>		X		X		X		X			
Spiral-CT <sup>5</sup>	X										
Röntgen Thorax (kein Konsens)											

- 1 Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist.
- 2 Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren.
- 3 Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.
- 4 Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie.
- 5 Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

Tabelle 6: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei Kolorektalem Karzinom UICC II und III [Schmiegel et al. (2009)].

### 1.1.9 Metastasierung

Neben der lokalen Ausbreitung des Kolorektalen Karzinoms in das umliegende Gewebe und in Nachbarorgane, kommt es über die Lymphabflusswege und die Blutgefäße zur (Fern-) Metastasierung. Als regionäre Lymphknoten werden die parakolischen bzw. pararektalen Lymphknoten bezeichnet. Der Lymphabfluss verläuft weiter entlang der versorgenden Gefäße A. ileocolica, A. colica dextra, A. colica media, A. colica sinistra und den Aa. sigmoideae



---

über die paravasalen Lymphknoten. Als juxtaregionäre Lymphknoten gelten die darüber hinaus reichenden, z.B. paraaortalen Lymphknoten, deren Befall bereits als Fernmetastasierung bezeichnet wird [Michels et al., Watson and Lynch]. Der häufigste Ort der hämatogenen Metastasierung des Kolorektalen Karzinoms ist die Leber, da die venöse Drainage der gastrointestinalen Organe über die Portalvene zur Leber führt. Bereits 1948 wurde von Walther et al. die Leber als ein erstes Filterorgan für zirkulierende gastrointestinale Tumorzellen und somit als Erstmanifestationsort für Metastasen beschrieben [Walther et al.]. Darüber hinaus treten mit absteigender Häufigkeit auch pulmonale Metastasen, sowie Knochen- und Hirnmetastasen auf [Tan und Ooi].

## **1.2 Kolorektale Lebermetastasen**

Wie bereits erwähnt, ist die Leber die häufigste Lokalisation hämatogener kolorektaler Metastasen [Cai und Cai]. Es wird zwischen synchronen und metachronen Lebermetastasen unterschieden. Wird die Lebermetastasierung gleichzeitig mit dem Kolorektalen Karzinom oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Resektion des Primarius diagnostiziert, gilt sie als synchron. Hiervon sind 15 bis 20 % der Patienten mit Kolorektalem Karzinom betroffen. Bei Auftreten von Lebermetastasen nach sechs Monaten oder später handelt es sich um eine metachrone Metastasierung, die bei weiteren 60 % der Patienten auftritt [Kemeny (2010), Leporrier et al.].

Die Leberresektion stellt bei kolorektalen Metastasen die einzige potenziell kurative Therapie dar. Die anatomische und die chirurgische Einteilung der Leber unterscheiden sich in der Zugehörigkeit der Segmente zu den jeweiligen Leberlappen. Bei der anatomischen Einteilung besteht der linke Leberlappen aus den Segmenten II und III, entsprechend des Verlaufs vom Ligamentum falciforme, während der rechte Leberlappen in die Segmente I und IV bis VIII

unterteilt wird. In der chirurgischen Einteilung umfasst der linke Leberlappen die Segmente I bis IV und der rechte Leberlappen entsprechend die Segmente V bis VIII. Die Leber wird chirurgisch durch die sogenannte Cantlie-Linie, welche sich als Orientierungslinie zwischen der Gallenblase und der V. cava inferior erstreckt, in zwei funktionelle Hälften geteilt. Diese sind in Bezug auf portale und arterielle Vaskularisation unabhängig voneinander (Abb. 3). Jedes Segment hat ihren eigenen vaskulären *Inflow* und *Outflow* sowie eine eigene biliäre Drainage. Aufgrund dieser Tatsache teilte der französische Chirurg Claude Couinaud die Leber in ihre Segmente auf. Couinaud unterschied daraufhin folgende Formen der Leberresektion: Hemihepatektomie rechts (Segment V,VI,VII,VIII), erweiterte Hemihepatektomie rechts (Segment I,IV,V,VI,VII,VIII), Hemihepatektomie links (Segment II, III, IV) und links laterale Resektion (Segment II, III).

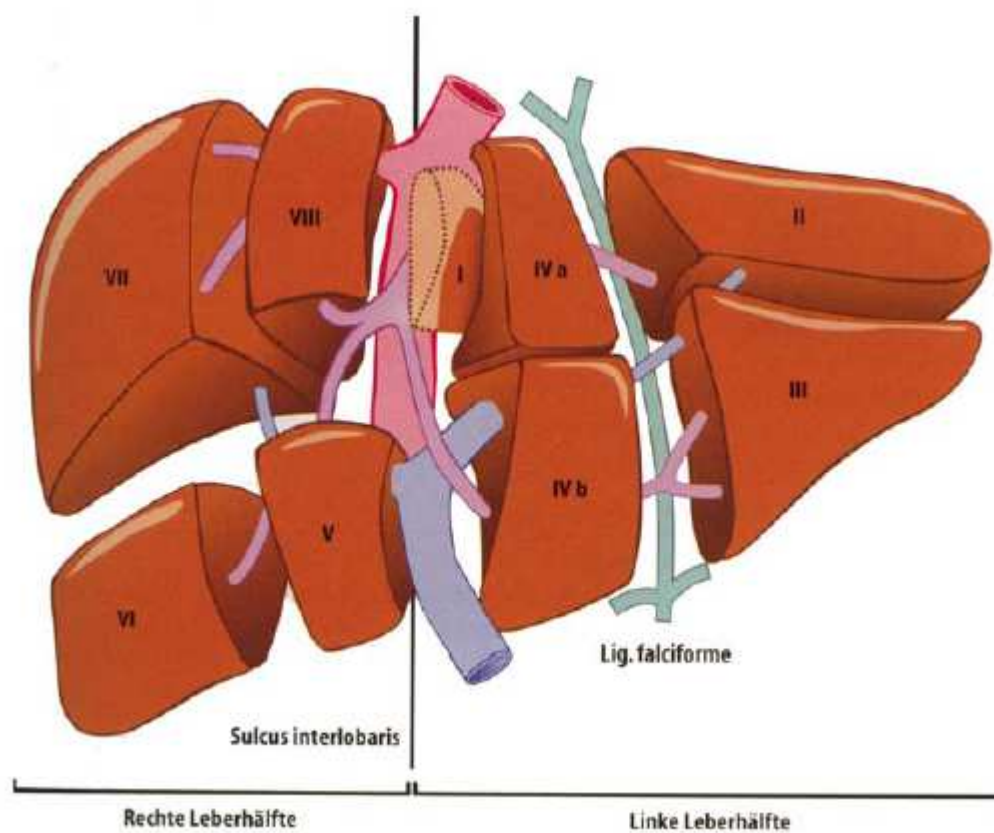


Abbildung 3: Chirurgische Segmentierung der Leber nach Couinaud (Siewert).

### **1.2.1 Therapie der Lebermetastasen**

Die Behandlung von Lebermetastasen hat sich in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt. Während die mittlere Überlebenszeit bei kolorektalen Lebermetastasen in den 50er Jahren noch unter zwölf Monaten lag, führen moderne multimodale Therapiekonzepte mittlerweile zu einer signifikanten Lebensverlängerung. Die chirurgische Resektion stellt nach wie vor die einzige potenziell kurative Therapie des hepatisch metastasierten Kolorektalen Karzinoms dar [Kemeny (2010), Seehofer und Neuhaus]. Die Mortalität bei dieser Therapieform liegt in internationalen Studien mittlerweile unter 5 %, die Morbidität zwischen 20 und 30 % [Zacharias et al.]. Dies ist auf eine verbesserte Patientenselektion, moderne bildgebende Verfahren sowie optimierte Operations- und Anästhesietechniken zurückzuführen [Nordlinger et al., Fong et al. (1999)]. In den Anfängen der Leberresektion galten strenge Kriterien für die Patienten hinsichtlich der Resektabilität der Lebermetastasen. Das Vorliegen von mehr als drei Metastasen oder eine extrahepatische Manifestation galten als irresektabel. Mittlerweile werden die Resektionskriterien deutlich liberaler beurteilt [Kemeny (2010)]. Gemäß der aktuellen Leitlinien liegen resektable Lebermetastasen vor, wenn eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist, weniger als 70 % des Parenchyms befallen sind, weniger als drei Lebervenen und weniger als sieben Segmente betroffen sind, keine Leberinsuffizienz oder Child B- oder C-Zirrhose vorhanden ist und keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen [Poston et al.].

Für ein längerfristiges Überleben ist jedoch die vollständige Resektion der Tumormasse essentiell. Bei inkompletter Resektion überlebt kein Patient die nachfolgenden fünf Jahre [Scheele et al.]. Nach kompletter Tumorentfernung beträgt das 5-Jahres-Überleben hingegen 26 bis 51 %. Aus diesem Grund ist die einzige generell akzeptierte Kontraindikation für eine operative Therapie die fehlende Möglichkeit die Tumormasse vollständig zu entfernen ohne dabei genug funktionelles Restleberparenchym zu erhalten [Hao und Ji].

---

Bei synchronen Lebermetastasen steht die simultane der zweizeitigen Resektion von Primarius und Metastasen gegenüber. Finden sich intraoperativ kleine Lebermetastasen oder sind präoperativ einzelne Lebermetastasen bekannt, werden diese meist simultan entfernt, vorzugsweise bei Lokalisation des Primarius im rechten Hemikolon. Insbesondere beim Rektumkarzinom oder multiplen Lebermetastasen wird eine zweizeitige Operation favorisiert. Nach aktuellen Erkenntnissen ist das Überleben jedoch nach beiden Resektionsformen vergleichbar [Kemeny (2010)].

Bei 80 bis 90 % der Patienten gelten die Lebermetastasen bei Diagnosestellung zunächst als irresektabel. In diesem Fall werden verschiedene Methoden angewandt, um Resektabilität zu erreichen, wie z.B. neoadjuvante Chemotherapie, Portalvenenembolisation, zweizeitige Leberresektion und ablativ Therapien [Adam and Vinet]. Durch Ergänzung moderner neoadjuvanter Chemotherapie können z.B. 30 bis 40 % der primär irresektablen Metastasen doch noch mit kurativem Ansatz reseziert werden [Weber und Link].

Darüber hinaus werden Chemotherapie und ablativ Therapieverfahren bei inoperabler, palliativer Situation zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt, wobei jedoch beispielsweise durch alleinige Chemotherapie lediglich 5-Jahres-Überlebensraten von maximal 2 % erzielt werden können [Kemeny (2007), Adam und Vinet].

Unbestritten ist die operative Therapie die einzige Chance für Patienten mit hepatisch metastasiertem Kolorektalen Karzinom auf Heilung [Seehofer und Neuhaus]. Dennoch entwickeln 60 bis 70 % der Patienten postoperativ ein Rezidiv, ein Drittel davon isoliert in der Leber. Trotz erschwerter Operationsbedingungen kann in diesen Fällen eine wiederholte Leberresektion erfolgen, wobei Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben vergleichbar sind mit dem ersten operativen Eingriff [Adam and Vinet].

## 1.2.2 Prognostische Faktoren

Seit den 90er Jahren beschäftigen sich einige Arbeitsgruppen mit potenziellen prognostischen Faktoren für Tumorrezidiv und Überleben nach Leberresektion infolge kolorektaler Metastasen. Die Entwicklung prädiktiver Modelle soll die Einordnung der Patienten in bestimmte Risikogruppen ermöglichen, wonach die Therapiestrategie festgelegt werden kann sowie Aussagen über die Prognose und auch die Effektivität neuartiger Therapieformen getroffen werden können [Spelt et al.]. Nordlinger et al. entwickelten als erste Arbeitsgruppe ein System, in dem die Patienten nach sieben Hochrisikofaktoren in drei Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für eine schlechte Prognose eingeteilt wurden [Nordlinger et al.]. Es folgten weitere Einteilungen, beispielsweise von Fong et al., nach folgenden fünf klinischen Parametern: Lymphknotenstatus, Zeitintervall zwischen Primarius und Lebermetastasen < 12 Monate, Anzahl der Lebermetastasen > 1, präoperativer CEA-Wert > 200 ng/dl und Durchmesser der größten Lebermetastase > 5 cm. Diesen Kriterien wurde jeweils ein Punkt zugeteilt, wobei mit null Punkten das 5-Jahres-Überleben 60 % betrug, mit fünf Punkten hingegen nur 14 % [Fong et al. (1999)]. Scheele et al. bezogen zahlreiche weitere Kriterien hinsichtlich der Patienten, des Primarius, der Lebermetastasen und der Therapie mit ein, unter anderem die Anzahl der intraoperativ substituierten Erythrozytenkonzentrate und die Operationsdauer ( $\leq 240$  min. gegenüber  $> 240$  min.) [Scheele et al.]. Darüber hinaus wurde der Einfluss verschiedener molekularer Marker auf das Langzeitüberleben beschrieben (K-ras-Mutation, Cyclin D1 und Survivin) [Nash et al., Lassmann et al.].

Mit dem Wandel in der Therapie kolorektaler Metastasen hat sich auch die Wichtigkeit der prognostischen Faktoren verändert, einige haben an Bedeutung verloren und andere wurden neu etabliert.

### **1.2.3 Kolorektale Metastasen beim älteren Patienten**

Die Diagnose eines Kolorektalen Karzinoms wird zu 76 % bei Patienten zwischen 65 und 85 Jahren gestellt [de Liguori Carino et al.]. Verglichen mit jüngeren Patienten ist das Überleben in diesem Kollektiv niedriger, insbesondere im ersten Jahr nach Diagnosestellung [Quaglia et al.]. 33 bis 50 % aller Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen sind über 70 Jahre alt, ihr Anteil an den Patienten mit Leberresektion beträgt jedoch nur 8 bis 20 %. Die älteren Patienten erhalten demnach seltener eine operative Therapie, obwohl sie die einzige Chance auf Heilung darstellt. Möglicherweise wird im Alter eine höhere postoperative Morbidität und Mortalität erwartet. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass sowohl Morbidität und Mortalität als auch das Langzeitüberleben nach Leberresektion in diesem Patientenkollektiv vergleichbar sind mit denen der jüngeren Patienten [Fong et al. (1995), Zacharias et al., de Liguori Carino et al.]. Darüber hinaus wurde das Alter in Studien nicht als Risikofaktor eingestuft [Jaeck et al., Nordlinger et al.]. Drei Faktoren erlauben hingegen präoperativ das 5-Jahres-Überleben älterer Patienten abzuschätzen: > 3 Lebermetastasen, bilaterale Metastasierung und extrahepatische Tumormanifestation. Ältere Patienten zeigen jedoch verglichen mit dem jüngeren Kollektiv zum Diagnosezeitpunkt bei den insgesamt selteneren synchronen Metastasen eine geringere Anzahl an Lebermetastasen und häufiger eine unilaterale Verteilung. Dies erlaubt sogar häufiger eine limitierte Leberresektion von weniger als drei Segmenten [Adam et al. (2010)].

Besonders bei älteren Patienten wären weitere, zuverlässige prognostische Faktoren notwendig, um das Operationsrisiko besser abschätzen zu können und möglichst vielen die Chance auf eine kurative Therapie zu ermöglichen.

---

### **1.3 Fragestellung und Ziel der Studie**

In der vorliegenden Studie wurde sowohl in der Gesamtheit als auch altersspezifisch die Morbidität und Mortalität nach operativer Sanierung kolorektaler Lebermetastasen sowie das Langzeitüberleben der Patienten analysiert. Anhand der erhobenen Daten über die klinischen und pathologischen Parameter des Primärtumors und der Metastasen, die Operation sowie den postoperativen Verlauf soll versucht werden, potenzielle prognostische Faktoren zu identifizieren. Ein besonderes Augenmerk soll auf die Patienten in höherem Lebensalter gerichtet werden, die im Fokus der vorliegenden Arbeit stehen. Anhand der großen Anzahl älterer Patienten sollen unabhängige Risikofaktoren für dieses wachsende Patientenkollektiv ermittelt werden. Dadurch könnte eine verbesserte präoperative Selektion ermöglicht und eine Aussage über die Langzeitprognose einer chirurgischen Therapie kolorektaler Lebermetastasen getroffen werden.

## 2. Material und Methoden

Wir analysierten retrospektiv die Daten der Patienten, die sich zwischen Januar 1994 und Dezember 2008 einer primären Leberresektion aufgrund kolorektaler Metastasen in unserem Zentrum unterzogen. Jährlich wurden 35 bis 95 Leberresektionen durchgeführt, die Gesamtzahl der im oben genannten Zeitraum durchgeführten Resektionen betrug 939.

Das untersuchte Kollektiv wurde in drei Altersgruppen eingeteilt: Die erste Gruppe setzte sich aus Patienten im Alter von 70 Jahren und älter zusammen, die zweite aus Patienten im Alter zwischen 40 und 69 Jahren und die dritte Gruppe bestand aus Patienten unter 40 Jahren. Die Grenze zur Definition „älterer Patienten“ wurde bei  $\geq 70$  Jahren gewählt, um eine Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien zu ermöglichen [de Liguori Carino et al., Adam et al. (2010)]. Die Gruppe der  $< 40$ -jährigen Patienten wurde gebildet, um Patienten mit kolorektalen Metastasen im Rahmen mutmaßlich aggressiver genetischer kolorektaler Karzinom-Syndrome wie Lynch-Syndrom und familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) zu identifizieren. Diese Gruppe wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht in die altersspezifischen Analysen miteinbezogen.

Darüber hinaus wurden Daten zu Geschlecht, Lokalisation, Staging und Chemotherapie des Primarius, sowie zu synchroner oder metachroner Metastasierung, Befallsmuster, Ort und maximaler Größe der Lebermetastasen, Ausmaß der Leberresektion, Menge der intraoperativen Transfusionen, Operationsdauer, Häufigkeit der postoperativen Komplikationen und Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts erhoben.

Primärer Auswertungsparameter war das Gesamtüberleben, definiert als der Zeitraum zwischen Datum der Leberresektion und Tod des Patienten, bzw. Ende der Datenerhebung. Darüber hinaus wurden die postoperative Morbidität, Mortalität und weitere Prädiktoren für das langfristige Überleben untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen. Die Daten



wurden aus den Krankenakten und Klinikunterlagen gewonnen und in unsere Datenbank eingespeist.

Aufgrund der verschiedenen angewandten Chemotherapie-Regime über den Studienzeitraum und die daraus resultierenden Schwierigkeiten, bei kleinerer Stichprobengröße überzeugende statistische Ergebnisse zu erhalten, wurde der Einfluss spezifischer Chemotherapie-Regime auf das Gesamtüberleben nicht berücksichtigt.

Die Resektionstechnik wurde nach Goldsmith und Woodburne definiert. Als Minor-Resektion gilt eine sogenannte atypische Resektion von ein oder zwei der Couinaud-Segmente. Alle anderen Resektionen wurden als Major-Resektionen eingestuft [Goldsmith und Woodburne]. Die postoperativen Komplikationen und die Morbidität wurden nach der Definition von Clavien klassifiziert [Dindo et al.] (Tab. 7). Als postoperative Mortalität wurde der Tod des Patienten während desselben Krankenhausaufenthalts der Leberresektion definiert.

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

Tabelle 7: Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien.

## 2.1 Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie. Demnach wurden p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet. Eine Multiplizitätsadjustierung wurde nicht durchgeführt.

Es wurde zunächst eine deskriptive Analyse der klinischen Charakteristika und Basisdaten durchgeführt. Für eine Altersangleichung des Gesamtergebnisses wurde die Überlebenszeit mit der aktuellen Lebenserwartung in Deutschland von 77,5 Jahren für Männer und 82,6 Jahren für Frauen verglichen [Statistisches Bundesamt]. In einem zweiten Schritt wurden univariate Überlebensanalysen durchgeführt: Für jede Variable wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve erstellt. Mögliche Unterschiede zwischen den Kategorien der einzelnen Variablen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests untersucht. Darüber hinaus wurde zum Abschätzen des Einflusses der verschiedenen Kategorien jeder Variable auf das Gesamtüberleben ein separates COX-Regressionsmodell einschließlich der dazugehörigen Hazard-Ratio erstellt. Das korrespondierende zweiseitige 95%-Konfidenzintervall oberhalb oder unterhalb 1 zeigt, dass in Gegenwart einer Variablen die Überlebenszeit besser oder schlechter ist.

Die Analyse beinhaltet die Faktoren Alter ( $< 40$ ,  $40-69$ ,  $\geq 70$ ), primäres UICC-Stadium (I, II, III, IV), Durchführung einer Chemotherapie des Primarius, Metastasierung (synchron oder metachron), Metastasenlokalisierung (unilobär rechts, unilobär links, bilobär), Anzahl der Metastasen (1, 2,  $> 2$ ), Metastasengröße ( $< 30$ ,  $31-50$ ,  $> 50$  mm), Ausmaß der Leberresektion (minor gegenüber major), mittlere Operationsdauer ( $\leq 210$  gegenüber  $> 210$  min.), Menge der intraoperativen Transfusionen (0, 1-2, 3-6,  $> 6$ ), postoperativer Krankenhausaufenthalt ( $\leq 14$  gegenüber  $> 14$  Tage), Auftreten postoperativer Komplikationen (keine, Klasse 1-5) und wiederholte Resektionen im weiteren Krankheitsverlauf (ja gegenüber nein).

---

Abschließend wurden multivariate Analysen zum Auffinden möglicher unabhängiger Variablen mit Einfluss auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Zunächst wurde eine Rückwärtsauswahl mit einem Auswahlkriterium von 0,15 unternommen. Im verwendeten Modell verblieben sieben Variablen: Patientenalter, primäres UICC-Stadium, Metastasengröße, Anzahl der intraoperativen Transfusionen, Operationsdauer, Auftreten von postoperativen Komplikationen und wiederholte Resektionen. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine weitere Vorwärtsauswahl veranlasst. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die gleichen prognostischen Faktoren wie die Rückwärtsauswahl. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für zwei Altersgruppen (40-69 und  $\geq 70$  Jahre) durchgeführt. Es folgten für beide Untergruppen multivariate Analysen, die die gleichen Kovariablen einschlossen wie die Gesamtanalyse nach Variablenselektion. Eine weitere Variablenselektion erfolgte nicht. Für die statistische Auswertung wurde die Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv und Erkrankungsverteilung

Während des 15-jährigen Untersuchungszeitraums wurde bei n=939 Patienten eine Resektion kolorektaler Lebermetastasen vorgenommen. 62,3 % der Patienten waren männlich, 37,7 % weiblich. Bei der Einteilung in die oben genannten Altersgruppen fielen n=190 Patienten in die Gruppe der mindestens 70-Jährigen (20,26 %), n=719 Patienten (76,65 %) waren zwischen 40 und 69 Jahre alt und die Anzahl der < 40-Jährigen betrug n=29 (3,09 %). Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 61,2 Jahren (20,5-92,5 Jahre; Standardabweichung 10,6 Jahre). Bei der Erstdiagnose des Primarius waren die Patienten durchschnittlich 59,3 Jahre alt (20,3-92,5 Jahre; Standardabweichung 10,6 Jahre).

Im Rahmen der Primärtherapie wurden insgesamt 491 Patienten (53,2 %) einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie zugeführt. Zum Auftreten von Lebermetastasen kam es schließlich durchschnittlich 1,8 Jahre nach der Diagnose des Primärtumors (0-23, 3 Jahre; Standardabweichung 2,25 Jahre).

Informationen über das primäre UICC-Stadium und weitere Charakteristika sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Patienten- charakteristika	Gesamtkollektiv		Alter < 40 Jahre		Alter 40-69 Jahre		Alter ≥ 70		p-Wert
	n=939	(%)	n=29	(%)	n=719	(%)	n=190	(%)	
<b>Geschlecht</b>									
männlich	583	62.3	13	44.83	462	64.17	108	57.75	0.0391
weiblich	353	37.7	16	55.17	258	35.83	79	42.25	
<b>Mittleres Alter Primärtumor (Alter, Intervall)</b>	59.33	(20.32-92.50)	32.97	(20.32-39.55)	56.94	(36.84-69.77)	72.59	(48.75-92.47)	
<b>Lokalisation Primärtumor</b>									
Coecum	63	6.75	5	17.24	43	6.01	15	8.02	0.0164
Colon asc.	110	11.78	2	6.90	76	10.63	32	17.11	
Colon trans.	44	4.71	4	13.79	29	4.06	11	5.88	
Colon desc.	66	7.28	1	3.45	53	7.41	12	6.42	
Sigma	344	36.94	8	27.59	270	37.76	66	35.29	
Rectum	304	32.55	9	31.03	244	34.13	51	27.27	
<b>Primärtumor UICC</b>									
I	79	9.08	1	3.70	63	9.49	15	8.47	0.2721
II	161	18.62	3	11.11	121	18.22	37	20.90	
III	274	31.49	9	33.33	200	30.12	65	36.72	
IV	354	40.80	14	51.85	280	42.17	60	33.90	
<b>Chemotherapie</b>									
Ja	491	53.20	14	50.0	385	54.38	90	48.91	0.3931
Nein	432	46.80	14	50.0	323	45.62	94	51.09	

Tabelle 8: Patientencharakteristika und Primärtumordaten für das Gesamtkollektiv und die altersspezifischen Untergruppen.

### 3.2 Metastasen, operative Daten und perioperativer Verlauf

Während n=334 Patienten bereits eine synchrone Metastasierung aufwiesen, entwickelten n=585 Patienten metachrone Metastasen. Das Verteilungsmuster der hepatischen Läsionen war bei n=654 Patienten unilobär, n=273 Patienten zeigten dagegen einen beidseitigen Befall. Bei den meisten Patienten (52,90 %) lag jedoch nur eine solitäre kolorektale Metastase vor. Der Durchschnitt der größten Metastase betrug im Mittel 56,78 mm (3-315 mm, Standardabweichung 39,0 mm).

Nach operativer Sanierung der ersten kolorektalen Metastasierung wurde bei 84 Patienten (8,95 %) bei Rezidivmetastasen eine erneute Leberresektion während des weiteren

---

Erkrankungsverlaufs durchgeführt. Insgesamt erfolgten etwas häufiger Minor- (51,8 %) als Major-Leberresektionen (48,2 %) und die OP-Dauer betrug im Mittel 210,2 Minuten (40-720 Minuten, Standardabweichung 95,5 Minuten). Eine R0-Resektion konnte in 96,65 % der Fälle erreicht werden, eine mikroskopische Infiltration des Resektionsrandes (R1) lag dagegen in 3,05 % und eine makroskopische Infiltration (R2) in 0,3 % der Fälle vor.

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 14,7 Tage (4-90 Tage, Standardabweichung 10,23 Tage). Bei der postoperativen Morbidität zeigte sich eine Komplikationsrate von 13,8 %, es entsprachen jedoch nur 2,68 % der Fälle Grad 4 und 5 nach Clavien. Die absolute postoperative Mortalität (Komplikationsklasse 5 nach Clavien) betrug 1,07 %. Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung über die Metastasierungsdaten sowie den operativen und perioperativen Verlauf.

Metastasen und operative Daten	Gesamtkollektiv		Alter < 40 Jahre		Alter 40-69 Jahre		Alter ≥ 70 Jahre		p-Signifikanz
	n	%	N	%	n	%	n	%	
<b>Patienten</b>	939		29		719		190		0.0097
erneuter Eingriff im Verlauf	84	8.95	1	3.45	75	10.42	7	3.74	
<b>Alter bei 1. Metastasen-OP</b>									
< 40	29	3.09	-	-	-	-	-	-	-
40-69	719	76.65	-	-	-	-	-	-	-
≥ 70	190	20.26	-	-	-	-	-	-	-
<b>Entstehung</b>									
synchron	332	36.17	13	44.83	262	37.11	57	31.15	0.2007
metachron	580	63.85	16	55.17	444	62.89	126	68.85	
<b>Lokalisation</b>									
unilobär rechts	494	53.33	19	65.52	369	51.83	106	56.99	0.0543
unilobär links	160	17.20	7	24.14	118	10.57	35	18.82	
bilobär	273	29.46	3	10.34	225	31.60	45	24.19	
<b>Anzahl</b>									
1	491	52.85	18	62.07	367	51.47	106	56.68	0.2523
2	202	21.74	4	13.79	154	21.60	44	23.53	
> 2	236	25.40	7	24.14	192	26.93	37	19.79	
<b>Größe (mm)</b>									
< 30	235	27.01	9	34.62	178	26.65	48	27.27	0.2192
31-50	261	30.00	5	19.23	193	28.89	63	35.80	
> 50	374	42.99	12	46.15	297	44.46	65	36.93	
<b>Leberresektion</b>									
Minor-Resektion	482	51.88	12	41.38	365	51.19	105	56.15	0.2489
Major-Resektion	447	48.12	17	58.62	348	48.81	82	43.85	
<b>R0-Resektion</b>	889	96.63	28	96.55	681	96.60	180	96.77	0.9156
R1- + R2-Resektion	31	3.37	1	3.45	24	3.40	6	3.23	
<b>Intraoperative Erythrozytenkonzentrate</b>									
keine	476	51.40	8	27.59	375	52.67	93	50.27	0.0869
≤ 2	154	16.63	7	24.14	110	15.45	37	20.00	
3-6	243	26.24	10	34.48	186	26.12	47	25.41	
> 6	53	5.72	4	13.79	46	5.76	8	4.32	
<b>OP-Dauer (min.)</b>		(40-720, SD 15.49)							
≤ 210	210.2	59.48	8	27.59	410	57.83	131	70.81	<0.0001
> 210	374	40.52	21	72.41	299	42.17	54	29.19	
<b>Postoperative Komplikationen</b>									
keine	790	85.13	23	79.31	604	84.71	163	87.63	0.4295
Grad 1	24	2.59	1	3.45	21	2.95	2	1.08	
Grad 2	10	1.08	1	3.45	9	1.26	0	0.0	
Grad 3	79	8.51	4	13.79	60	8.42	15	8.06	
Grad 4	15	1.62	0	0.0	10	1.40	5	2.69	
Grad 5	10	1.08	0	0.0	9	1.26	1	0.54	
<b>Postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage)</b>									
≤ 14	667	71.80	18	62.07	516	72.27	133	71.51	0.4863
> 14	262	28.20	11	37.93	198	27.73	53	28.49	

Tabelle 9: Zusammenstellung der operativen Daten.

### 3.3 Vergleich der Altersgruppen

Wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, konnte die Gruppe der Patienten < 40 Jahren aus statistischen Gründen (kleine Stichprobengröße) nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

Beim Vergleich der Altersklassen zeigten sich hinsichtlich der meisten klinischen und operativen Daten keine signifikanten Unterschiede, einzig die Verteilung der Geschlechter ( $p=0,0391$ ), die Häufigkeit der Rezidivresektionen ( $p=0,0046$ ) und die Dauer des chirurgischen Eingriffs ( $p=0,0013$ ) variierten zwischen diesen Untergruppen. In der Gruppe der Patienten  $\geq 70$  Jahre war der Anteil der Männer geringer (57,75 % gegenüber 64,17 % Frauen) sowie die Anzahl der Mehrfachresektionen im Vergleich mit dem Teilkollektiv der jüngeren Patienten (3,74 % gegenüber 10,42 %). Der Anteil der Patienten mit einer Operationsdauer > 210 Minuten war bei den älteren Patienten niedriger als bei den jüngeren (29,19 % gegenüber 42,17 %).

Bei den postoperativen Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersklassen ( $p = 0,2446$ ). In der Gruppe der älteren Patienten lag die postoperative Morbidität bei 12,37 %, bei den Jüngeren bei 15,29 %. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen Mortalität (Komplikation Klasse 5 nach Clavien) zwischen älteren und jüngeren Patienten (0,54 % gegenüber 1,26 %). Detaillierte Informationen zu weiteren altersspezifischen Variablen sind in Tabelle 8 und 9 dargestellt.



### 3.4 Überleben und prognostische Faktoren

Insgesamt lag die mittlere Überlebenszeit nach der primären Resektion kolorektaler Metastasen bei 3,96 Jahren (0,02-15,86 Jahre, Standardabweichung 3,54 Jahre). Hinsichtlich der Überlebenszeit zeigte die univariate Analyse nur geringfügig signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen. In der Gruppe der älteren Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 3,05 Jahre gegenüber 3,41 Jahren im Kollektiv der Patienten im Alter von 40-69 (p=0,0416). Die mittlere Überlebenszeit der Patienten im Alter < 40 Jahren lag bei 2,87 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 21,6 % für Patienten < 40 Jahren, 37,5 % für Patienten im Alter von 40 bis 69 Jahren und 31,2 % für Patienten  $\geq 70$  Jahre. In der Untergruppe der < 40-Jährigen erreichte keiner der Patienten die aktuelle Lebenserwartung, wohingegen 0,21 % der 40- bis 69-Jährigen und 25,76 % der  $\geq 70$ -Jährigen diese erreichten. Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens und des Überlebens in Abhängigkeit vom Patientenalter ist in Abbildung 4 dargestellt.

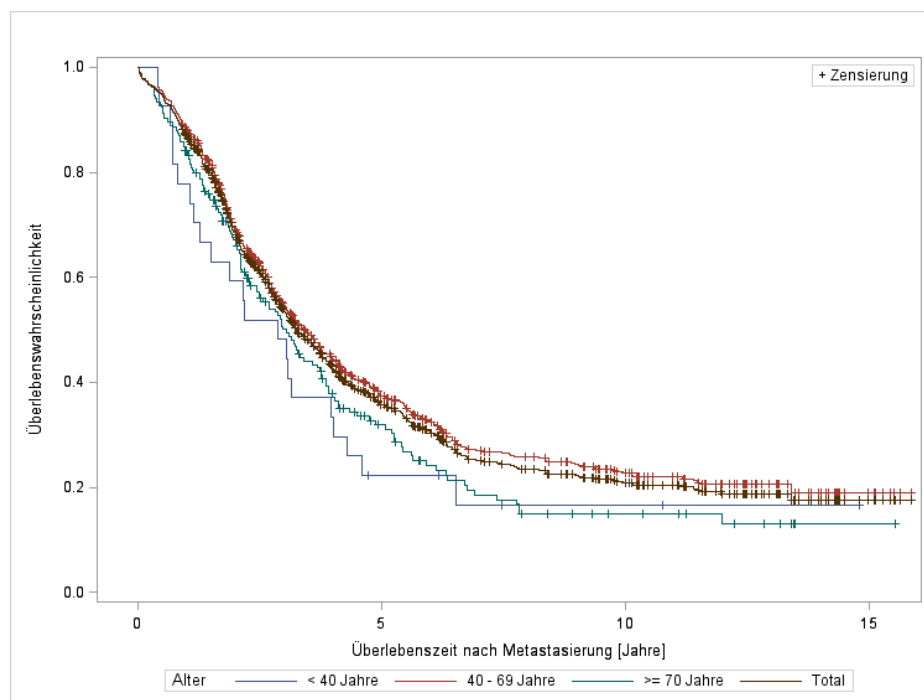


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter.



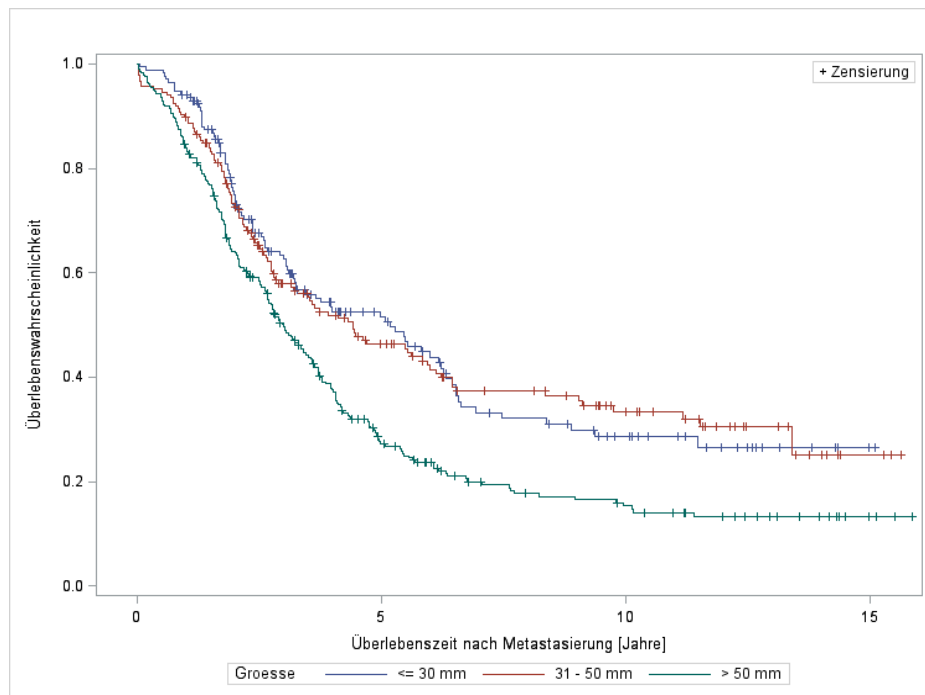


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens in Abhängigkeit von der Größe der kolorektalen Lebermetastasen bei Patienten im Alter zwischen 40-69 Jahre.

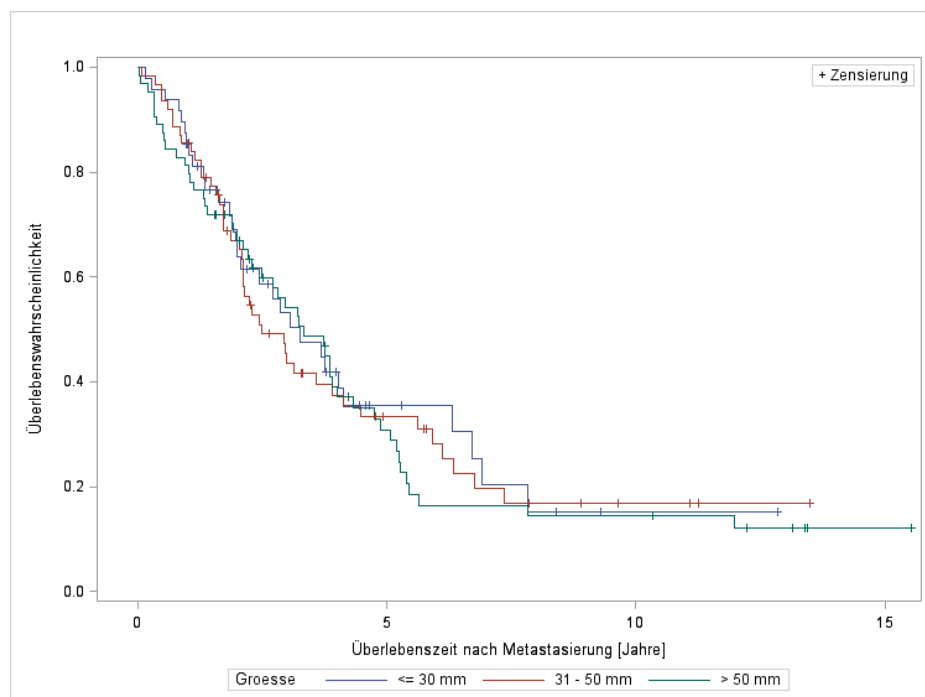


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens in Abhängigkeit von der Größe der kolorektalen Lebermetastasen bei Patienten im Alter  $\geq 70$  Jahre.

Variable	Mittlere Überlebensrate (95% Konfidenz-Intervall)	5-Jahre-Überlebensrate
<b>UICC-Stadium</b>		
UICC I	6.4466 (4.2082 – 11.3863)	0.5712
UICC II	4.0548 (3.3589 – 5.2877)	0.4498
UICC III	2.9507 (2.5096 – 3.3562)	0.3171
UICC IV	2.9041 (2.6329 – 3.2137)	0.2913
<b>Metastasen-Entstehung</b>		
synchron	2.8658 (2.5781 – 3.2137)	0.2948
metachron	3.6904 (3.2466 – 4.0740)	0.3982
<b>Metastasen-Lokalsation</b>		
unilobär rechts	3.3205 (2.9699 – 3.9041)	0.3730
unilobär links	3.3562 (2.6274 – 4.3425)	0.3781
bilobär	3.1068 (2.7151 – 3.4603)	0.3124
<b>Metastasen-Anzahl</b>		
1	3.7014 (3.189 - 4.0329)	0.3938
2	3.2164 (2.7781 – 3.9973)	0.3719
> 2	2.7151 (2.4986 – 3.2795)	0.2767
<b>Metastasen-Größe (mm)</b>		
< 30	4.0082 (3.2164 – 5.8027)	0.4778
30-50	3.6329 (2.8137 – 4.6000)	0.4245
> 50	2.9863 (2.6740 – 3.4493)	0.2765
<b>Alter bei Metastasen-Resektion</b>		
< 40	2.8685 (1.1425 – 4.0082)	0.2157
40-69	3.4137 (3.0575 – 3.7589)	0.3747
≥ 70	3.0548 (2.4466 – 3.7397)	0.3182
<b>Leberresektion</b>		
Minor-Resektion	3.4603 (3.0767 – 3.9699)	0.3764
Major-Resektion	3.1370 (2.8055 – 3.5863)	0.3455
<b>Intraoperative Transfusion</b>		
keine	3.9068 (3.3589 – 4.3753)	0.4157
≤ 2	3.1945 (2.7123 – 3.8548)	0.3042
3-6	2.7315 (2.0932 – 3.2685)	0.3182
> 6	1.8740 (1.2795 – 2.7589)	0.1987
<b>Komplikationen</b>		
keine	3.4110 (3.1068 – 3.7534)	0.3673
ja	2.6192 (1.8740 – 3.6192)	0.3204
<b>Postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage)</b>		
≤ 14	3.4493 (3.1068 – 3.8548)	0.3738
> 14	2.9863 (2.4548 – 3.5671)	0.3258

Tabelle 10: Überblick über die 5-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen Variablen.

---

Bei der univariaten Cox-Regression zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben kein relevanter Einfluss durch Chemotherapie in Abhängigkeit vom Primarius, das Vorliegen von uni- bzw. bilobären Metastasen, das Ausmaß der Leberresektion und das Auftreten von postoperativen Komplikationen Grad 1 bis 4. Die synchrone Entwicklung von Metastasen, eine Anzahl kolorektaler Metastasen  $> 2$ , ein größter Metastasendurchmesser  $> 50$  mm, eine höhere Menge Transfusionen während der Operation, die Dauer des chirurgischen Eingriffs  $> 210$  min., Dauer des Krankenhausaufenthalts  $> 14$  Tage und ein Alter  $\geq 70$  Jahre zeigten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten dagegen ein niedriges UICC-Stadium und die wiederholte Leberresektion. Detaillierte Informationen über die Ergebnisse der univariaten Cox-Regression, einschließlich p-Wert und Hazard-Ratio, sind in Tabelle 10 und 11 aufgeführt.

In der folgenden multivariaten Cox-Regression konnten die Variablen hohes primäres UICC-Stadium, Durchmesser der größten Metastase  $> 50$  mm, Anzahl der intraoperativen Transfusionen  $> 6$  Erythrozytenkonzentrate, Operationsdauer  $> 210$  min. sowie Alter  $\geq 70$  Jahre als unabhängige Prädiktoren mit negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben bestätigt werden. Die Durchführung von Mehrfachresektionen zeigte hingegen einen positiven Einfluss auf das *Outcome*.

Die übrigen in der univariaten Analyse gezeigten Effekte auf das Gesamtüberleben konnten bei der multivariaten Cox-Regression nicht bestätigt werden. Die zugehörigen p-Werte und Hazard-Ratios sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Variable	HR	95% Konfidenz-Intervall	p-Wert
<b>UICC-Stadium</b>			
UICC I (Referenz)	1	-	-
UICC II	1.563	1.086-2.250	0.0163
UICC III	1.923	1.366-2.707	0.0002
UICC IV	2.053	1.469-2.871	<0.0001
<b>Entstehung</b>			
synchron/metachron (Referenz)	1.295	1.100-1.524	0.0019
<b>Alter bei Metastasen-Resektion</b>			
< 40	1.387	0.904-2.127	0.1339
40-69 (Referenz)	1	-	-
≥ 70	1.236	1.020-1.499	0.0306
<b>Anzahl der Metastasen</b>			
1 (Referenz)	1	-	-
2	1.089	0.889-1.334	0.4112
> 2	1.262	1.043-1.526	0.0165
<b>Größe der Metastasen (mm)</b>			
< 30 (Referenz)	1	-	-
30-50	1.064	0.845-1.341	0.5973
> 50	1.486	1.207-1.829	0.0002
<b>Metastasen-Lokalisation</b>			
unilobär rechts	0.875	0.731-1.048	0.1479
unilobär links	0.876	0.690-1.112	0.2771
bilobär (Referenz)	1	-	-
<b>Ausmaß der Leberresektion</b>			
Major-/Minor-Resektion (Referenz)	1.118	0.955-1.309	0.1655
<b>Operationsdauer (min.)</b>			
> 210/≤ 210 (Referenz)	1.002	1.001-1.003	<0.0001
<b>Intraoperative Transfusion</b>			
keine (Referenz)	1	-	-
≤ 2	1.262	1.014-1.571	0.0370
3-6	1.386	1.149-1.672	0.0007
> 6	2.127	1.543-2.933	<0.0001
<b>Komplikationen</b>			
keine (Referenz)	1	-	-
Grad 1	1.217	0.716-2.071	0.4679
Grad 2	2.018	1.003-4.060	0.0491
Grad 3	1.023	0.764-1.371	0.8773
Grad 4	1.504	0.778-2.909	0.2249
Grad 5	113.164	50.712-252.527	<0.0001
<b>Wiederholte Resektion</b>			
ja/keine (Referenz)	0.679	0.512-0.900	0.0071
<b>Krankenhausaufenthalt (Tage)</b>			
> 14/≤ 14 (Referenz)	1.210	1.018-1.440	0.0311

Tabelle 11: Die Variablen mit zugehörigem p-Wert und Hazard-Ratio (HR).

---

Hinsichtlich der oben genannten suspekten Faktoren wurde eine altersspezifische multivariate Cox-Regression durchgeführt. Ein niedriges primäres UICC-Stadium war sowohl in der Gruppe der 40- bis 69-Jährigen als auch bei den  $\geq 70$ -Jährigen mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Darüber hinaus schien die wiederholte Leberresektion ein unabhängiger Faktor mit positivem Einfluss auf das Gesamtüberleben bei den jüngeren Patienten zu sein. Der größte Metastasendurchmesser  $> 50$  mm dagegen war mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert. In der Gruppe der älteren Patienten war nur die intraoperative Transfusion von mehr als sechs Erythrozytenkonzentraten ein unabhängiger Faktor mit vermindertem Gesamtüberleben. Alle anderen Effekte aus der globalen multivariaten Analyse waren in der altersspezifischen Analyse nicht nachweisbar. Die entsprechenden p-Werte und Hazard-Ratios sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Variable	Gesamtkollektiv			Alter 40-69 Jahre			Alter ≥70 Jahre		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
<b>UICC-Stadium</b>									
UICC I (Referenz)	1	-	-	1	-	-	1	-	-
UICC II	1.814	1.205-2.732	0.0044	1.912	1.255-2.984	0.0043	2.075	0.789-5.458	0.1392
UICC III	2.344	1.592-3.353	<0.0001	1.924	1.263-2.932	0.0023	3.945	1.551-10.035	0.0040
UICC IV	2.297	1.564-3.373	<0.0001	2.033	1.345-3.074	0.0008	3.260	1.260-8.435	0.0148
<b>Metastasen -Größe (mm)</b>									
< 30 (Referenz)	1	-	-	1	-	-	1	-	-
30-50	1.078	0.838-1.388	0.5592	1.006	0.752-1.346	0.9661	1.235	0.743-2.054	0.4161
> 50	1.384	1.098-1.746	0.0060	1.514	1.167-1.963	0.0018	1.147	0.669-1.966	0.6178
<b>Komplikationen</b>									
ja/keine (Referenz)	1.252	0.957-1.638	0.1009	1.174	0.871-1.583	0.2932	0.942	0.483-1.837	0.8604
<b>Wiederholte Resektion</b>									
ja/keine (Referenz)	0.653	0.470-0.906	0.0108	0.625	0.442-0.883	0.0077	0.552	0.207-1.473	0.2352
<b>Alter bei Metastasenresektion</b>									
< 40	1.114	0.671-1.849	0.6774	-	-	-	-	-	-
40-69 (Referenz)	1	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 70	1.285	1.031-1.601	0.0257	-	-	-	-	-	-
<b>Intraoperative Transfusionen</b>									
keine (Referenz)	1	-	-	1	-	-	1	-	-
≤ 2	1.075	0.831-1.392	0.5814	1.161	0.864-1.561	0.3228	0.905	0.538-1.521	0.7053
3-6	1.117	0.883-1.414	0.3567	1.130	0.870-1.466	0.3602	1.120	0.674-1.863	0.6615
> 6	1.679	1.128-2.499	0.0107	1.510	0.976-2.338	0.0644	3.647	1.315-10.113	0.0129
<b>Operationsdauer (min.)</b>									
> 210/≤ 210 (Referenz)	1.238	1.017-1.508	0.0337	1.204	0.966-1.501	0.0982	1.325	0.859-2.043	0.2032

Tabelle 12: Variablen mit zugehörigem p-Wert und Hazard-Ratio (KI = Konfidenz-Intervall)



## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Single-Center-Studien über das Langzeitüberleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen im höheren Lebensalter in einem größeren Kollektiv von nahezu 200 Patienten. Wir konnten deutlich zeigen, dass Leberresektionen bei kolorektalen Metastasen bei älteren Patienten mit einem hohen Grad an Sicherheit durchführbar und nicht mit einer höheren postoperativen Morbidität und Mortalität assoziiert sind. In unserem Kollektiv war die Morbidität mit 13,8 % und die Mortalität mit 1,08 % sogar niedriger als in aktuellen Publikationen für alle Altersklassen mit einer Morbidität im Bereich von 16,3 % bis 38,5 % und einer Mortalität im Bereich von 1,6 % bis 4,9 % [Adam et al. (2010), de Liguori Carino et al., Mazzone et al.].

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens bei älteren Patienten zeigte sich dagegen ein weniger eindeutiges Ergebnis: In unserer Studienpopulation beobachteten wir eine leichte Einschränkung des mittleren Überlebens sowie der 5-Jahres-Überlebensrate. Dies deckt sich mit anderen Publikationen, die ebenfalls reduzierte 3-Jahres-Überlebensraten (57 % gegenüber 60 %) und 5-Jahres-Überlebensraten (36 % gegenüber 45 %) im Vergleich mit jüngeren Patienten aufwiesen. Wieder andere Studien ergaben dagegen gar keinen Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben [Adam et al. (2010), Figueras et al., Fong et al. (1995)]. Grundsätzlich muss hier jedoch angemerkt werden, dass auch ein leicht eingeschränktes Langzeitüberleben nach Metastasenresektion ein deutlich besseres Ergebnis darstellt als das älterer Patienten, bei denen keine chirurgische Sanierung mehr möglich ist und nur eine palliative Therapie mit 5-Jahres-Überlebensraten von nur 2 % vorgenommen werden kann [Figueras et al., Kemeny (2007), Adam und Vinet].

Das höhere Lebensalter wurde bisher nicht als Risikofaktor für ein vermindertes Überleben identifiziert [Fong et al. (1999), Jaeck et al.]. Die vorliegende Studie zeigt jedoch deutlich,

dass ein Lebensalter  $\geq 70$  Jahre einen unabhängigen prognostischen Faktor für ein reduziertes *Outcome* darstellt. Der Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben nach Leberresektion, Morbidität und Mortalität wird allerdings, wie bereits erwähnt, kontrovers diskutiert. Häufig wird eine höhere Prävalenz von altersbedingten Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen, als Ursache einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität angeführt [Adam et al. (2010), Repetto et al.]. Diese höhere Prävalenz für Komorbiditäten bedeutet häufig ein erhöhtes postoperatives Risiko, das jedoch in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen wurde [Polanczyk et al.]. Vielmehr war außergewöhnlich, dass 25,76 % der älteren Patienten sogar ihr erwartetes Lebensalter erreichten. Dies weist auf die mögliche Relevanz altersbezogener Probleme und Komorbiditäten für das Gesamtüberleben hin. Informationen bezüglich der individuellen Begleiterkrankungen konnten in unserer Studie nicht ermittelt werden und sollten gegebenenfalls in folgenden Studien angestrebt werden.

Zur zukünftigen Senkung der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie zur Abschätzung des Langzeitüberlebens bei älteren Patienten konnten prognostische Faktoren identifiziert werden. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ließen sich einige der in der Literatur vorbeschriebenen negativen prädiktiven Faktoren, wie Anzahl der Lebermetastasen  $> 2$  (nur univariat) und Durchmesser der größten Metastase  $> 50$  mm bestätigen [Fong et al. (1999), Rees et al.]. Andere Studien zeigten ferner eine Einschränkung des Überlebens bei bilateraler Metastasierung und der Durchführung großer Leberresektionen, was in unserer Studie jedoch nicht bestätigt werden konnte [de Liguori Carino et al., Adam et al. (2010)].

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine lange Operationsdauer sowie ein hoher intraoperativer Transfusionsbedarf einen Trend zu vermindertem Überleben aufwiesen. Bereits bei anderen abdominellen Malignomen, wie zum Beispiel beim Ösophaguskarzinom,

---

wurde über die negative prognostische Bedeutung eines erhöhten perioperativen Transfusionsbedarfs berichtet [Dresner et al.]. Diese Faktoren könnten als indirekte Indikatoren für das Ausmaß der Leberresektion neben den klassischen Parametern wie Minor- gegenüber Majorresektion dienen.

Zusätzlich zu den negativen Prädiktoren konnten sowohl in der Gesamt- als auch in der altersspezifischen Analyse einige positive Einflussfaktoren definiert werden. In der aktuellen Literatur wurde die Assoziation eines primären T3-Stadiums bzw. synchroner kolorektaler Metastasen mit einer schlechteren Prognose beschrieben [de Liguori Carino et al., Vigano et al.]. Hierzu passend beobachteten wir, dass ein niedriges primäres UICC-Stadium mit einem besseren *Outcome* und umgekehrt ein höheres primäres UICC-Stadium ebenso wie die synchrone kolorektale Metastasierung mit einem reduzierten Überleben einherging.

In anderen Publikationen wurde ferner der Einfluss von Chemotherapie hervorgehoben. Dabei zeigten einige Studien negative Effekte perioperativer Chemotherapie auf die postoperative Morbidität. In anderen Studien konnte nach Chemotherapie entweder die partielle Remission oder die Stabilisierung des Tumors mit akzeptablen Überlebensraten erzielt werden. Teilweise konnte auch die fehlende Durchführung einer postoperativen Chemotherapie mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden [de Liguori Carino et al., Petrowsky und Clavien, Adam et al. (2004)]. In unserer Studie erschien jedoch aufgrund der unterschiedlichen Chemotherapie-Regimes über den langen Studienzeitraum die Erhebung statistisch überzeugender Daten schwierig, sodass mögliche Einflüsse auf das Überleben nicht näher analysiert wurden.

Interessanterweise zeigt unsere Studie einen klaren Überlebensvorteil für Patienten mit wiederholter Leberresektion. Bereits frühere Publikationen haben gezeigt, dass wiederholte Leberresektionen sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten mit geringer Morbidität, Mortalität und einem akzeptablen Langzeitüberleben durchgeführt werden können; andere

---

Publikationen wiesen keinen nennenswerten Einfluss auf [Zacharias et al., Adam et al. (2010), Brachet et al., de Jong et al.]. Die Erklärung für das bessere *Outcome* nach wiederholter Leberresektion bleibt allerdings spekulativ. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass aufgrund fehlender Begleiterkrankungen oder ausreichenden Restlebergewebes nach erster Resektion überhaupt eine erneute Resektion möglich war. Für ein besseres Verständnis dieser Therapieform sind jedoch weitere Studien notwendig. Einschränkend muss angemerkt werden, dass der im älteren Patientenkollektiv beobachtete positive Einfluss auf das Überleben nicht statistisch signifikant ist und allenfalls einen Trend beschreibt.

Grundsätzlich muss ferner darauf hingewiesen werden, dass sich die beschriebenen prädiktiven Effekte auf das Gesamtkollektiv beziehen und sich im Teilkollektiv der älteren Patienten im multivariaten Cox-Regressions-Modell wegen fehlender Relevanz für das Gesamtüberleben nicht reproduzieren ließen [de Liguori Carino et al., Adam et al. (2010), de Haas et al., Wanebo et al.]. Hinsichtlich einer maximalen Metastasengröße von  $> 50$  mm konnte anhand der Hazard-Ratio ein Trend hin zu vermindertem Überleben beschrieben werden, eine statistische Signifikanz besteht jedoch nicht. Ausschließlich ein hoher Bedarf intraoperativer Erythrozytenkonzentrate zeigte eine eindeutige Abnahme des Gesamtüberlebens bei älteren Patienten. Darüber hinaus ergab die multivariate Analyse Hinweise auf ein vermindertes Überleben bei einer Operationsdauer  $> 210$  Minuten. Ähnlich wie in der Gesamtpopulation könnten diese Faktoren als indirekte Indikatoren für das Ausmaß der Operation neben den oben erwähnten klassischen Parametern als prognostische Faktoren für das postoperative *Outcome* bei älteren Patienten dienen [Fong et al. (1999), de Haas et al.]. Altersspezifische negative Prädiktoren konnten nicht nachgewiesen werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 939 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zwischen 1994 und 2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover operiert worden waren, untersucht. Sowohl in der Gesamtheit als auch altersspezifisch wurde die Morbidität und Mortalität nach operativer Sanierung kolorektaler Lebermetastasen sowie das Langzeitüberleben analysiert. Darüber hinaus wurden Daten über diverse klinische und pathologische Parameter des Primärtumors und der Metastasen, der Operation sowie des postoperativen Verlaufs erhoben, um potenzielle prognostische Faktoren zu identifizieren. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Patienten in höherem Lebensalter gerichtet, deren Verläufe und Langzeitprognosen analysiert wurden. Die Daten dieser Patienten stellen den Fokus der vorliegenden Arbeit dar.

Insgesamt lag die mittlere Überlebenszeit nach der primären Resektion der kolorektalen Metastasen bei 3,96 Jahren (0,02-15,86 Jahre, Standardabweichung 3,54 Jahre), für die Gruppe der älteren Patienten betrug sie 3,05 Jahre. Sowohl hinsichtlich der postoperativen Komplikationen als auch der Mortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die älteren,  $\geq 70$ -jährigen Patienten. Das höhere Alter ließ sich zwar mit einem gering verminderten Langzeitüberleben korrelieren, im Vergleich mit älteren Patienten, die keiner operativen Therapie zugeführt werden können, erscheint dies jedoch durchaus tolerabel. Als weitere negative prognostische Faktoren konnten Anzahl der Lebermetastasen  $> 2$  (nur univariat) und Durchmesser der größten Metastase  $> 50$  mm ermittelt werden. Ein niedriges primäres UICC-Stadium war dagegen mit einer besseren Prognose assoziiert.

Als indirekte Prognosefaktoren mit negativem Einfluss konnten in allen Altersgruppen ein intraoperativer Transfusionsaufwand von  $> 6$  Erythrozytenkonzentraten und eine OP-Dauer  $> 210$  min. identifiziert werden.

Im Altersvergleich konnten in der älteren Kohorte keine spezifischen negativen Prädiktoren identifiziert werden, was auf die altersunabhängige Relevanz der ermittelten prognostischen Faktoren hinweist.

Zusammenfassend belegt diese Studie, dass Leberresektionen in Folge kolorektaler Lebermetastasen bei älteren Patienten mit einem vergleichbaren Risiko wie bei jüngeren Patienten durchgeführt werden können. Da es sich um die einzige potenziell kurative Therapie handelt, ist die bisher eingeschränkte operative Sanierung älterer Patienten mit kolorektalen Metastasen vor diesem Hintergrund nicht mehr zu empfehlen. Hinsichtlich der prognostischen Faktoren sind weitere Untersuchungen, möglicherweise mit einem größeren Patientenkollektiv, notwendig, um weitere, eventuell auch altersspezifische Faktoren zu ermitteln.

---

## 6. Literaturverzeichnis

Adam R, Pascal G, Castaing D et al. (2004) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052–1061

Adam R, Vinet E (2004) Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol* 15 Suppl 4:iv103-6

Adam R, Frilling A, Elias D et al. (2010) Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 97:366–376

Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. (2009) Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. *Dis Colon Rectum* 52:475–483

Cai GX, Cai SJ (2012) Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 18(1):16-24

Compton CC (2003) Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 16(4):376-88

de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C et al. (2010) Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* 116:647–658

---

de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C et al. (2009) Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 13:2141–2151

de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P et al. (2008) Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:273–278

Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240: 205-213

Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J et al. (2000) Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 26:492–497

Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61(5): 759-67

Feifel G, Hildebrandt U (1999) Neue Entwicklungen in der operativen Therapie des Kolonkarzinoms. *Onkologie* 5:24–29

Figueras J, Ramos E, Lopez-Ben S et al. (2007) Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol* 9:392–400



---

Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG et al. (1995) Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 222:426–434

Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-321

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und Robert Koch-Institut (2006): [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/778bf5d6b54bb45fc1256e9f004097fb/04a6f0365435865ac125711b002dd87d/\\$FILE/KID2006\\_online\\_2006-06.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/778bf5d6b54bb45fc1256e9f004097fb/04a6f0365435865ac125711b002dd87d/$FILE/KID2006_online_2006-06.pdf)  
(Abrufdatum 18.02.2012)

Goldsmith NA, Woodburne RT (1957) The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet* 105: 310-318

Goligher J. in *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. (1984), Studies of lymphatic dissemination of colorectal carcinoma. London: Bailliere Tindall: 774

Grothey A, Schmoll HJ (2001) New chemotherapy approaches in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 13(4):275-86

Hao CY, Ji JF (2006) Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006. *Eur J Surg Oncol* 32(5):473-83

---

Hermanek P, Wittekind C (1994) Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 10(1):12-20

Ilyas, M et al (1999) Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer* 35(3):335-51

Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M et al. (1997) Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Française de Chirurgie. Br J Surg* 84(7):977-80

Jemal A, Bray F, Center MM et al. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90

Kemeny N (2007) Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 12(7):825–839

Kemeny N (2010) The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 22(4):364-73

Köhne C, Harstrick A (2001) Aktuelle Therapie des kolorektalen Karzinoms. *UNI-MED Verlag*:16-17.

Lassmann S, Tang L, Capanu M et al. (2007) Predictive molecular markers for colorectal cancer patients with resected liver metastasis and adjuvant chemotherapy. *Gastroenterology* 133(6):1831-9

---

Leporrier J, Maurel J, Chiche L et al. (2006) A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 93(4):465-74

Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M et al. (2007) Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* 22:77–83

Nash GM, Gimbel M, Shia J et al. (2010) KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 17(2):572-8

Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P (2010) The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 107 (19): 335-42

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1;77(7):1254-62

Petrowsky H, Clavien PA (2005) Should we deny surgery for malignant hepato-pancreaticobiliary tumors to elderly patients? *World J Surg* 29: 1093-1100

Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L et al. (2001) Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 134:637–643

---

Poston GJ, Adam R, Alberts S et al. (2005) OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1;23(28):7125-34

Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A et al. (2007) A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. *Int J Cancer*. 15;120(10):2196-201

Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al. (2008) Evaluation of longterm survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247:125–135

Repetto L, Granetto C, Venturino A (1997) Comorbidity and cancer in the aged: the oncologists point of view. *Rays* 22:17–19

Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T et al. (2001) Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Chirurg* 72(5):547-60

Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A et al. (2008) S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII) S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008 *Z Gastroenterol*; 46: 1-73

Schmiegel W, Pox C, Arnold D et al. (2009) Colorectal Carcinoma The Management of Polyps, (Neo)Adjuvant Therapy, and the Treatment of Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 106 (51-52): 83-8

---

Schmoll HJ, Arnold D: Kolorektales Karzinom; in: Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie, 4. Auflage; hrsg. v. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K; Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006, 3787-3937

Seehofer D, Neuhaus P (2011) Current status of multimodal therapy for colorectal liver metastases. Zentralbl Chir 136(4):343-51

Spelt L, Andersson B, Nilsson J et al. (2012) Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 38(1):16-24

Statistisches Bundesamt (2011), <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Querschnittsveroeffentlichungen/Datenreport/Downloads/Datenreport2011Kap1,property=file.pdf>

Tan EK, Ooi LL (2010) Colorectal cancer liver metastases - understanding the differences in the management of synchronous and metachronous disease. Ann Acad Med Singapore 39(9):719-15

Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. (2008) Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann Surg Oncol 15:2458–2464

Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP et al. (1996) Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. Arch Surg 131:322–329

Weber T, Link KH (2011) Multimodal therapy for colon cancer: state of the art. *Zentralbl Chir* 136(4):325-33

Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. (2004) First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 240: 858-865

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. H. Bektas, sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die kompetente und freundliche Betreuung bedanken. Seine Zuverlässigkeit und Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit waren mir eine große Hilfe.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. F. Lehner für die gute Betreuung, die Hilfestellung und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für die wertvollen Tipps beim Schreiben der Doktorarbeit. Auch Herrn Dr. U. Kulik möchte ich für die Unterstützung herzlich danken.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Framke von der Abteilung Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover für seine umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie, besonders meiner Frau Nese, danke ich für die Geduld und Hilfe.

All denen, die nicht namentlich erwähnt wurden und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, soll an dieser Stelle ebenfalls gedankt werden.

Hannover, den 18.07.2012

## **Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 der Promotionsordnung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

### **Leberresektion bei kolorektalen Metastasen im höheren Lebensalter**

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover von Herrn Prof. Dr. med. J. Klempnauer mit der Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. H. Bektas und Herrn PD Dr. med. F. Lehner ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den 18.07.2012

Ayhan Ceylan