Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

Chirurgische Strategien zur kurativen Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms

Constance Shahrzad Weber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. Norbert H. Hüser
	2. Priv.-Doz. Dr. Alexander W. B. Hapfelmeier

Die Dissertation wurde am 16.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die promotionsführende Einrichtung der Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 4

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 6

TABELLENVERZEICHNIS 7

1 EINLEITUNG 8

1.1 Ätiologie und Pathologie des kolorektalen Karzinoms 8

1.2 Anatomie der Leber und Pathologie von Lebermetastasen 9

1.3 Einteilung von kolorektalen Karzinomen und von Lebermetastasen 12

1.4 Epidemiologie von kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen 14

1.5 Diagnostik und Therapie 16

1.5.1 Diagnostik von kolorektalen Lebermetastasen 16

1.5.2 Therapieoptionen von kolorektalen Lebermetastasen 17

1.6 Morbidität nach LM-Resektion und Clavien-Dindo-Klassifikation 24

1.7 Stand der Forschung 25

1.7.1 Klinisch-pathologische Risikofaktoren 25

1.7.2 Vergleich zwischen einzeitigem und zweizeitigem Operationsvorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen 27

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELE 33

3 METHODIK UND PATIENTENGUT 35

3.1 Zeitraum und Aufbau der Datenbank 35

3.2 Patientengut / -anzahl 37

3.3 Dokumentation und Informationserhebung 37

3.4 Datenschutz 38

3.5 Statistische Auswertung 39

4 ERGEBNISSE 40

4.1 Beschreibung Patientengut 40

4.2 Risikofaktoren bezüglich Morbidität bei Operationen von Lebermetastasen 49

4.3 Risikofaktoren bezüglich perioperativer Mortalität bei Operationen von Lebermetastasen 53

4.4 Zusammenfassung der Risikofaktoren bezüglich Morbidität und perioperativer Mortalität 56

4.5 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Kolon- und Leber-Operationen 57

4.5.1 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen insgesamt 57

4.5.2 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen mit Major-Hepatektomien 63

4.6 Überlebenszeitanalysen 67

4.6.1 Gesamtüberlebenszeit 67

4.6.2 Tumorspezifisches Überleben 71

4.6.3 Untersuchung des Einflusses weiterer Kriterien auf das Überleben 73

5 DISKUSSION 78

5.1 Bedeutung der Risikostratifizierung 79

5.2 Risikostratifizierung für die Entwicklung von Major-Komplikationen 80

5.3 Risikostratifizierung der perioperativen Mortalität 82

5.4 Vergleich der ein- und zweizeitigen Operationen 83

5.5 Vergleich der ein-und zweizeitigen Operationen lediglich unter Einschluss von Major-Hepatektomien 86

5.6 Kein Überlebensvorteil von zweizeitigen Operationsvorgehen 87

6 ZUSAMMENFASSUNG 90

7 AUSBLICK 91

8 LITERATURVERZEICHNIS 92

9 ANHANG 102

10 DANKSAGUNG 114

11 LEBENSLAUF 115

Abkürzungsverzeichnis

5

5FU. 5-Fluoruracil

A

A. Arteria
ALPPS. Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
ASA. American Society of Anaesthesiologists
AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

B

BDA. Biliodigestive Anastomose
BMI. Body Mass Index

C

CD. Clavien-Dindo-Klassifikation
CEA. Carcinoembryonales Antigen
CT. Computertomographie
CTx. Chemotherapie

D

d. Tage

E

EGFR. Epidermal Growth Factor Receptor
EK. Erythrozytenkonzentrat

F

FAP. Familiäre Adenomatöse Polyposis coli
FFP. Fresh Frozen Plasma
FLR. Future Liver Remnant
FOLFOX. Therapieschema: 5-FU/Folinsäure plus Oxaliplatin
FOLFOXIRI. Fluoruracil, Oxaliplatin, Irinotecan

G

GPT. Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase

H

HNPCC. Hereditäres Non-Polypöses Kolorektales Karzinom
HR. Hazard-Ratio

K

KI. Konfidenzintervall
KRK. Kolorektales Karzinom

L

LITT. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LK. Lymphknoten
LM. Lebermetastasen

M

MAP. MUTYH-assoziierte Polyposis
MELD. Model for End-Stage Liver Disease
Min. Minuten
MRI. München rechts der Isar: Klinikum rechts der Isar
MRT. Magnetresonanztomographie
MSI. Mikrosatelliteninstabilität

O

OP. Operation

P

p. p-Wert: Signifikanzniveau <0,05
PVE. Portalvenenembolisation
PVL. Portalvenenligatur

R

RF. Risikofaktoren
RFA. Radiofrequenzablation
RTx. Radiotherapie

S

SIRT. Selective Internal Radiation Therapy
sog. sogenannt

T

TAR. Tiefe anteriore Rektumresektion
TK. Thrombozytenkonzentrat

U

UICC. Union for International Cancer Control / Union Internationale Contre le Cancer

V

V. Vena
VEGFR. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: „ANATOMISCH-FUNKTIONELLE EINTEILUNG DER LEBER" (BIRTH ET AL., 2010) 10

ABBILDUNG 2: S3-LEITLINIEN-EMPFEHLUNG FÜR DAS STAGING BEIM KRK (POX ET AL., 2013) 16

ABBILDUNG 3: „SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ANATOMISCHEN LEBERRESEKTIONEN“ (BIRTH ET AL., 2010) 19

ABBILDUNG 4: „PROGRAMMIERTE UNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN DER NACHSORGE BEI KRK UICC II ODER III“ (SCHMIEGEL ET AL., 2008) 23

ABBILDUNG 5: AUFBAU UND ERSTELLUNG DER DATENBANK 35

ABBILDUNG 6: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENGUTS 40

ABBILDUNG 7: TAGE ZWISCHEN KOLOREKTALER UND LM-OP 41

ABBILDUNG 8: KAPLAN-MEIER-KURVEN: GESAMTÜBERLEBENSZEIT 70

ABBILDUNG 9: KAPLAN-MEIER-KURVEN: TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN 72

ABBILDUNG 10: KAPLAN-MEIER-KURVEN RELEVANTER PARAMETER MIT EINFLUSS AUF DIE GESAMTÜBERLEBENSZEIT 75

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: STADIENEINTEILUNG DER UICC BEI KRK NACH DER TNM-KLASSIFIKATION (BRIERLEY ET AL., 2017; EDGE & COMPTON, 2010; POX ET AL., 2013) 13

TABELLE 2: CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION (DINDO ET AL., 2004; ISHII ET AL., 2014) 24

TABELLE 3: VORTEILE EINES EINZEITIGEN BEHANDLUNGSVORGEHENS 30

TABELLE 4: NACHTEILE EINES EINZEITIGEN BEHANDLUNGSVORGEHENS 32

TABELLE 5: AUFBAU DER DATENBANK 36

TABELLE 6: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN: KLINISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE PARAMETER 43

TABELLE 7: DARSTELLUNG DER MITTELWERTE, DER MINIMA UND DER MAXIMA: KLINISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE PARAMETER 48

TABELLE 8: MORBIDITÄT BEI OPERATIONEN VON LEBERMETASTASEN 51

TABELLE 9: PERIOPERATIVE MORTALITÄT BEI OPERATIONEN VON LEBERMETASTASEN 54

TABELLE 10: VERGLEICH ZWISCHEN EINZEITIGEN UND ZWEIZEITIGEN OPERATIONEN VON LM UND KRK INSGESAMT 59

TABELLE 11: VERGLEICH ZWISCHEN EINZEITIGEN UND ZWEIZEITIGEN OPERATIONEN VON LM UND KRK UNTER EINSCHLUSS ALLER MAJOR-HEPATEKTOMIEN 64

TABELLE 12: MITTELWERTE, MEDIANE, 95%-KI: GESAMTÜBERLEBENSZEIT 68

TABELLE 13: GESAMTVERGLEICH: GESAMTÜBERLEBENSZEIT 68

TABELLE 14: ÜBERLEBENSMONATE UND „PATIENTS AT RISK": GESAMTÜBERLEBENSZEIT 69

TABELLE 15: MITTELWERTE, MEDIANE UND 95%-KI: TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN 71

TABELLE 16: GESAMTVERGLEICH: TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN 71

TABELLE 17: ÜBERLEBENSMONATE UND „PATIENTS AT RISK": TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN 72

TABELLE 18: UNIVARIATE ANALYSE RELEVANTER PATIENTENPARAMETER MIT EINFLUSS AUF DIE GESAMTÜBERLEBENSZEIT 74

TABELLE 19: MULTIVARIATE ANALYSE RELEVANTER PATIENTENPARAMETER MIT EINFLUSS AUF DIE GESAMTÜBERLEBENSZEIT 77

1 Einleitung

1.1 Ätiologie und Pathologie des kolorektalen Karzinoms

Kolorektale Karzinome (KRKs) gehören zu den häufigsten Tumorarten. Sie entwickeln sich aus intraepithelialen Neoplasien der kolorektalen Mukosa, die als Adenome bezeichnet werden. Adenokarzinome im kolorektalen Bereich folgen der Adenom-Karzinom-Sequenz. Die Adenome als Vorläuferläsionen können leicht entdeckt werden. Daher kann Darmkrebs durch effiziente Strategien häufig vermieden werden, wie zum Beispiel durch frühzeitige Screening-Koloskopien. Die „National Polyp Study“ in den USA hat gezeigt, dass Koloskopien kombiniert mit einer Polypektomie (Entfernung der vorhandenen Polypen im Darm) die Inzidenz von KRKs um mehr als 75% reduzieren (Winawer et al., 1993).
Die Inzidenz an KRKs steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an (Winawer et al., 1997) und daher wird die Screening-Koloskopie in Deutschland jeder Person, die asymptomatisch bleibt, ab dem 50. Lebensjahr angeboten und routinemäßig im 10-Jahres-Intervall durchgeführt; abhängig von den Resultaten der ersten Koloskopie kann dies auch häufiger erfolgen (Pox et al., 2013).
Die Entwicklung von KRKs kann unterschiedliche Gründe haben. Zu unterscheiden sind sporadische, hereditäre und aufgrund von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entstandene KRKs (Munding & Tannapfel, 2014).
Ein großer Risikofaktor für die Entstehung von KRKs ist der Lebensstil, wie z.B. eine unausgewogene Ernährung. Epidemiologische Studien haben eine starke Evidenz dafür gefunden, dass körperliche Inaktivität, Übergewicht und eine genetische Disposition zu Adipositas einen großen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko haben (Giovannucci, 2002; Parkin, et al., 2005). Die aktuelle S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) für das KRK betont, dass man zur Prävention auf seine Lebensgewohnheiten achten solle. Körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, kein Nikotinkonsum, kein bzw. geringer Alkoholkonsum und der Verzehr von geringen Mengen an rotem bzw. verarbeitetem Fleisch werden empfohlen (Pox et al., 2013).
Darüber hinaus entwickeln Patienten mit multiplen (>/=3) und großen Adenomen (>1cm) vermehrt KRKs und es konnte gezeigt werden, dass eine Polypektomie dieser Adenome die Inzidenz von KRKs senkt (Citarda et al., 2001; Winawer et al., 1993).

Ein weiterer Risikofaktor ist genetisch bedingt und betrifft Patienten mit hereditären Syndromen: KRKs treten bei 20-30% der Patienten familiär gehäuft auf (Jasperson et al., 2010). Von Mutationsträgern mit einem hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) erkranken 50-70% am KRK, im Mittel bereits im 44. Lebensjahr (Schulmann et al., 2008). Mutationen der DNA-Mismatch-Reparaturgene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 führen zu Mikrosatelliteninstabilitäten (MSI) und spielen eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung eines HNPCC (Lamberti et al., 2006; Pox et al., 2013; Umar et al., 2004).

Hereditäre gastrointestinale Polyposis-Syndrome sind ebenfalls an der Entwicklung von KRKs beteiligt. Patienten, die von der familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) betroffen sind, haben ein sehr hohes Risiko, an einem Adenokarzinom zu erkranken: Sie entwickeln fast ausnahmslos ein KRK (Foulkes, 1995). Die wichtigste Differentialdiagnose der FAP ist die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP). Sie verläuft schwächer als die FAP, ist aber ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden, an Darmkrebs zu erkranken. Darüber hinaus sind das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom mit einem erhöhten KRK-Risiko assoziiert (Wills & Burt, 2002).

Außerdem haben Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und in kleinerem Ausmaße auch Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens ein KRK entwickeln (Pox et al., 2013; Schmiegel et al., 2008).

1.2 Anatomie der Leber und Pathologie von Lebermetastasen

Häufig entdeckt man bei der Diagnose eines KRKs Fernmetastasen – manche Autoren sprechen von 25% der Patienten (Meriggi et al., 2013), andere von 14-18% (Bengmark & Hafstrom, 1969).

Dabei ist die Rate mit 35% noch höher, wenn Patienten mit einer Computertomographie (CT) oder Ultraschall untersucht werden (Valderrama-Treviño et al., 2017).

Die Leber stellt die häufigste Lokalisierung im Körper mit metastatischen Läsionen dar. 25% der soliden Tumore weisen hepatische Filiae auf (Centeno, 2006). Metastasen stellen einen immensen Anteil an malignen Leberläsionen dar und sind damit deutlich häufiger anzutreffen als lebereigene Tumore. Dabei wird der Anteil von LM im Allgemeinen – unabhängig vom Primarius – an allen malignen Leberläsionen mit 98% angegeben (Campani et al., 1999; Craig et al., 1989).

Die Leber ist das erste Organ, das vom venösen Blut aus dem Gastrointestinaltrakt erreicht wird. Das kolorektale Karzinom metastasiert häufig in Leber und Lunge, seltener ins Skelett

und in das Gehirn. Sitzt der bereits metastasierte Primarius im proximalen Kolon bis einschließlich Kolon transversum, „finden sich in 75-80% der Fälle Lebermetastasen (LM) und in 20-30% Lungenmetastasen, beim Rektumkarzinom in 45-50% Lungenmetastasen und in 50-60% Lebermetastasen“ (Schmoll et al., 2007; Sobin et al., 2009).

Die Anatomie der Leber ist für die Behandlung von Lebermetastasen im Hinblick auf eine operative Resektion von enormer Bedeutung. Die Leber besteht aus zwei Lappen – Lobus dexter und sinister – und zwei akzessorischen Lappen – Lobus quadratus und caudatus. Couinaud definierte 1957 eine chirurgische Leberanatomie, die sich an der Blutversorgung und dem Galleabfluss orientiert (Couinaud, 1954). Das Leberparenchym wird entlang der drei Lebervenen unterteilt. Man kann vier Sektoren unterscheiden und jeden in zwei Segmente unterteilen, sodass man insgesamt acht Lebersegmente erhält. Diese sind funktionell unabhängig, da sie je von einem Ast der Arteria (A.) hepatica, der Vena (V.) portae und dem Ductus hepaticus versorgt werden. Dies ist wichtig für das Verständnis der Leberchirurgie, da die einzelnen Segmente chirurgisch entfernt werden können, ohne dass benachbarte Segmente beeinträchtigt werden. Das erste Segment entspricht dem Lobus caudatus und wird je nach Literatur als autonomes Segment gesehen oder dem linken Leberlappen zugeordnet, der aus den Segmenten I bis IV besteht. Der rechte Leberlappen besteht aus den Segmenten V bis VIII (s. Abbildung 1).

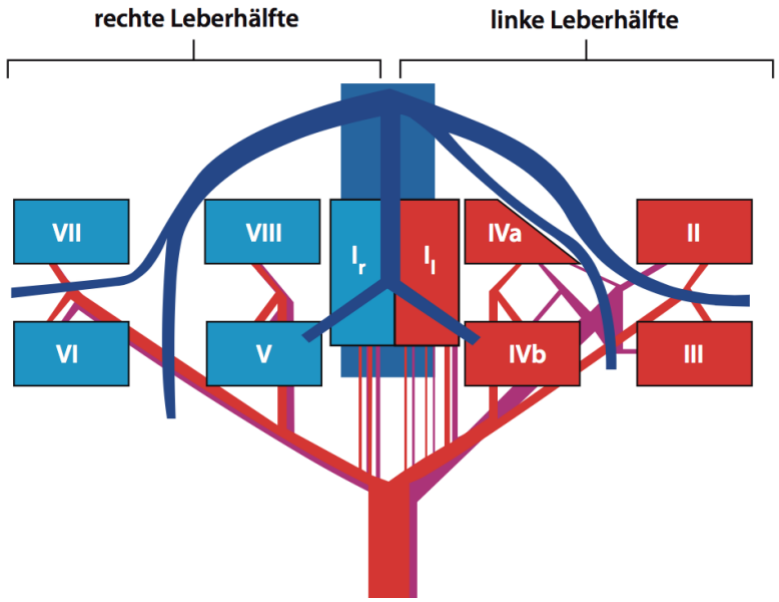


Abbildung 1: „Anatomisch-funktionelle Einteilung der Leber“ (Birth et al., 2010)

Die Leber besitzt zwei afferente Blutgefäße – die A. hepatica und die V. portae. Das Blut aus Magen, Dünn- und Dickdarm, Milz und Pankreas fließt in der V. portae zusammen und gelangt daraufhin in die Leber. Die Leber erhält 2/3 ihres Blutflusses aus der Pfortader (Hirner & Weise, 2004) und dieses wird mit dem Blut aus der A. hepatica in den Sinusoiden der Leber vermischt, sodass sie insgesamt ca. 1550 ml Blut pro Minute in ihr sinoidales System erhält. Das Blut wird zunächst über die Lebervenen abtransportiert und fließt dann über die V. cava inferior ab. Die Leber hat verschiedenste Funktionen für die Verdauung, Entgiftung, Biosynthese, den Energie- und den Eisenstoffwechsel. Eine große Besonderheit stellt ihre Regenerationsfähigkeit dar, die sie von anderen Organen unterscheidet. Dieser Prozess wird mit verschiedenen Signalkaskaden assoziiert, die in Verbindung mit Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Matrixumbau und diversen Feedback-Prozessen bezüglich der Stimulation und der Inhibition stehen. Dabei kann die Leber sich gleichzeitig regenerieren und weiterhin ihre Aufgaben für den Körper erfüllen (Michalopoulos, 2007). Viele Details dieses Prozesses sind weiterhin Gegenstand der Forschung.

Die Leber kann nach chemischer Schädigung oder partieller Hepatektomie ihr ursprüngliches Volumen innerhalb von drei Monaten wieder erreichen, wodurch ausgedehnte Resektionen, die bei Befall durch Leberfiliae nötig sind, auch wiederholt durchgeführt werden können (Hirner & Weise, 2004).

Lebermetastasen sind häufig klinisch stumm und werden im Frühstadium des Primarius nur bei ausgiebiger Kontrolle entdeckt. Selten treten leberspezifische Symptome, wie rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die durch die Leberkapselspannung bei großen raumfordernden Prozessen bedingt sind, oder ein Ikterus auf, wenn der Gallengang durch den Tumor verschlossen wird (Campani et al., 1999). Schließlich kann es zum Leberversagen kommen, wenn das hepatische Gewebe seine Funktionsfähigkeit verliert.

1.3 Einteilung von kolorektalen Karzinomen und von Lebermetastasen

Tumore des Verdauungstrakts werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Pierre Denoix beschrieb dieses System erstmals 1943, seitdem wird es von der „Internationalen Gesellschaft gegen Krebs“ – der UICC (Union for International Cancer Control) – ständig weiterentwickelt. Momentan ist die achte Auflage von Dezember 2016 aktuell.

Kolorektale Karzinome werden nach der TNM Klassifikation eingeteilt.

Der Buchstabe T beschreibt die Ausbreitung des Tumors:

TX: Tumor nicht sicher auffindbar, T0: kein Tumor vorhanden, Tis: Carcinoma in situ, T 1-4: Tumor vorhanden.

T 1-4 wird weiter aufgeteilt in: T1: Tumorinvasion der Submukosa, T2: Tumorinvasion der Muscularis propria, T3: Tumorinvasion der Subserosa oder von nicht peritonealisiertem Gewebe, T4a: Tumorinvasion von viszeralem Peritoneum, T4b: Tumorinvasion von anderen Organen (Sobin et al., 2009).

N bezieht sich auf die Existenz und die Ausbreitung von regionalen Lymphknotenmetastasen. NX: regionale Lymphknoten (LK) nicht sicher beurteilbar, N0: keine regionalen LK-Metastasen, N1: ein bis drei regionale LK betroffen, N2: vier oder mehr LK betroffen. M bezeichnet die Fernmetastasen: MX: Existenz nicht sicher beurteilbar, M0: keine Fernmetastasen, M1: Fernmetastasen vorhanden. M1 lässt sich weiter unterteilen in: M1a: Metastasen nur in einem Organ ohne peritonealen Befall, M1b: Metastasen in mehr als einem Organ, M1c: Metastasen im Peritoneum mit oder ohne Organbefall. Die Kategorie M1 kann außerdem weiter spezifiziert werden, indem die Lokalisierung für die Metastasen angegeben wird. Bei kolorektalen Lebermetastasen klassifiziert man diese als M1 HEP. Die TNM-Klassifikation kann klinisch (cTNM) oder pathologisch (pTNM) beschrieben werden. Klinisch wird definiert als vor der Operation aufgrund von körperlichen Untersuchungen; pathologisch, wenn das Tumorgewebe nach der Operation mikroskopisch untersucht wurde (Brierley et al. & UICC, 2017; Hermanek et al., 1987; Sobin, Fleming, & UICC, 1997; Sobin et al., 2009; UICC, 1968).

Ausgehend von dieser Klassifikation teilt die UICC die verschiedenen Stadien bei KRKs ein. Außerdem gibt es eine andere Einteilung nach Dukes, die 1932 ursprünglich entwickelt wurde, heute aber nicht mehr so verbreitet ist wie die der UICC. Dukes wird nach A-D eingeteilt und kann den UICC-Stadien zugeteilt werden (s. Tabelle 1).

Stadium	T	N	M	Dukes-Stadien
0	Tis	N0	M0	
I	T1, T2	N0	M0	A
II	T3, T4	N0	M0	B
IIa	T3	N0	M0	
IIb	T4a	N0	M0	
IIc	T4b	N0	M0	
III	jedes T	N1, N2	M0	C
IIIa	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0	
IIIb	T1, T2 T2, T3 T3, T4a	N2b N2a N1	M0 M0 M0	
IIIc	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0 M0 M0	
IV	jedes T	jedes N	M1	D
IVa	jedes T	jedes N	M1a	
IVb	jedes T	jedes N	M1b	
IVc	jedes T	jedes N	M1c	

Tabelle 1: Stadieneinteilung der UICC bei KRK nach der TNM-Klassifikation (Brierley et al., 2017; Edge & Compton, 2010; Pox et al., 2013)

Kolorektale Tumore werden zusätzlich nach ihren Gewebeeigenschaften eingeteilt, dabei spricht man vom WHO-Grading G: GX: Differenzierungsgrad nicht bestimmbar, G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: schlecht differenziert, G4: undifferenziert. Dabei werden G1 und G2 als „low-grade“, G3 und G4 als „high-grade“ zusammengefasst.

Weiterhin wird der R-Status gemäß des residuellen Tumors angegeben: R0: keine Residuen, R1: mikroskopisch erkennbare Residuen, R2: makroskopisch erkennbare Residuen (Edge & Compton, 2010; Schmoll et al., 2007).

Kolorektale Lebermetastasen werden dem Stadium IV der UICC zugeteilt, jedoch können innerhalb dieses Stadiums noch verschiedene Risiko-Scores festgelegt werden. Dafür ist die klinische Risikostratifizierung nach Fong et al. am geläufigsten (Fong et al., 1999).

Es gibt folgende fünf Risikofaktoren:

- Lymphknotenmetastasen des Primarius
- Anzahl der LM mehr als 1
- krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primarius und der Diagnose von LM <12 Monate
- präoperativ gemessener carcinoembryonaler Antigen (CEA) –Wert von >200 ng/ml
- Durchmesser der größten LM: > 5cm

Demnach werden drei Risikogruppen bezüglich des tumorfreien 5-Jahres-Überlebens unterschieden: Für jeden positiven Risikofaktor erhält der Patient einen Punkt und wird in eine Gruppe eingeteilt. Bei 0 Risikofaktoren (RF) gehört der Patient zur Niedrigrisikogruppe, bei 1 bis 2 RF zur intermediären Risikogruppe und bei 3 bis 5 RF zur Hochrisikogruppe.
Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 60% bei 0 RF und fällt bis 14% bei 5 RF (Fong et al., 1999).

1.4 Epidemiologie von kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen

Darmkrebs gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in der westlichen Welt. Jährlich gibt es ca. eine Million neue Fälle weltweit (Mohammad & Balaa, 2009) und dabei einen ähnlichen Anteil an Männern und Frauen (Yoshioka et al., 2014). KRKs stellen weltweit nach Lungenkarzinomen die zweithäufigste Todesursache durch Krebsfälle dar (Boyle & Ferlay, 2005).
Die höchsten Inzidenzraten liegen in Nordamerika, Australien, Neuseeland, im westlichen Europa und besonders bei Männern in Japan, wohingegen die Rate in Afrika, Asien und Südamerika geringer ist. Diese geographischen Differenzen scheinen an verschiedenen Umweltfaktoren zu liegen. Es gibt unter anderem eine starke Korrelation zwischen der Entstehung von Darmkrebs und dem Pro-Kopf-Verzehr von Fleisch und Fett. Außerdem hat die Inzidenzrate von KRKs in vielen Ländern Asiens, darunter China, Japan, Südkorea und Singapur, in den letzten Jahrzehnten zwei- bis vierfach zugenommen (Adam et al., 2012).
In Deutschland tritt Darmkrebs als dritthäufigste Krebsart auf. 2013 erkrankten hierzulande ca. 62.400 Menschen an Darmkrebs, davon 28.400 Frauen (Robert-Koch-Institut, 2016). Die Inzidenzraten sinken in Deutschland bei Männern und Frauen aller Altersgruppen ab 55 Jahren seit 2003/2004 (Robert-Koch-Institut, November 2016), wohingegen dies in anderen Ländern

in Europa nicht zu beobachten ist. Seit 2002 wird Versicherten in Deutschland eine Früherkennungskoloskopie angeboten, wodurch Vorstufen von KRKs früher erkannt und entfernt werden können (Robert-Koch-Institut, 2016).

In vielen Fällen treten KRKs bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit Metastasen auf, dabei am häufigsten in der Leber, gefolgt von Lunge und Peritoneum (Downs-Canner et al., 2017). Schätzungsweise die Hälfte der Patienten mit Darmkrebs entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf LM (Mohammad & Balaa, 2009). Man spricht von synchronen LM, wenn diese schon bei Diagnosestellung oder beim operativen Eingriff entdeckt werden (Vigano et al., 2014). 20 % der Patienten weisen bei der Erstdiagnose eines KRK bereits synchrone LM auf (Yoshioka et al., 2014).

Multimodale Behandlungsmöglichkeiten mit aggressiven chirurgischen und zielgerichteten systemischen Therapien ermöglichen kurative Ansätze auch bei Oligometastasen der Leber. Das Fünf-Jahres-Überleben von Patienten mit KRK und LM wird in der Mehrheit der Studien zwischen 25 bis 50% angegeben – je nach Behandlungsform und Patientenkohorte.

Bezogen auf die Patientenkohorte, die eine kurative chirurgische Behandlung in Anspruch nehmen können, beschreiben beispielsweise folgende Studien das Fünf-Jahres-Überleben mit 51% (Brouquet et al., 2011), 27-52% (Engstrand et al. 2018), 37-58% (Mohammad & Balaa, 2009), 25% (Nordlinger et al., 1996) bzw. 30-60% (Sharma et al., 2008).

Berücksichtigt man alle Patienten mit KRK und LM, auch die, deren Primarius und LM irresektabel sind, liegt das Fünf-Jahres-Überleben zwischen 4% bei rechtsseitigem Primarius und 17% bei linksseitigem bzw. rektalem Primarius (Engstrand et al., 2018).

1.5 Diagnostik und Therapie

1.5.1 Diagnostik von kolorektalen Lebermetastasen

Lebermetastasen beim KRK werden optimal von einem multidisziplinären Team behandelt, zu dem Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Pathologen gehören sollten (Sharma et al., 2008). Es gibt verschiedene Verfahren, um KRKs und deren Vorgängerläsionen zu identifizieren: Koloskopien, Kolographien und Kapselendoskopien. Dabei stellt die Koloskopie den Goldstandard mit der höchsten Spezifität und Sensitivität dar, bei der gleichzeitig Polypektomien – wenn nötig – vorgenommen werden können (Pox et al., 2013). Festzuhalten ist, dass eine Koloskopie sehr kosteneffektiv ist (Frazier et al., 2000, van Rossum et al., 2011). Insgesamt gibt die S3-Leitlinie für das KRK folgende präoperative diagnostische Untersuchungen an (s. Abbildung 2).

Untersuchung	KolonCa	RektumCa
Komplette Koloskopie	X	X
CEA	X	X
Abdomensonographie	X	X
Rö-Thorax	X	X
Starre Rektoskopie		X
MR (CT)-Becken mit Angabe Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie		X
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor		X

Abbildung 2: S3-Leitlinien-Empfehlung für das Staging beim KRK (Pox et al., 2013)

Präoperativ ist eine entsprechende Bildgebung wichtig, um die LM zu analysieren und Patienten für eine Resektion zu evaluieren. Dabei reichen die Möglichkeiten vom Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, FDG-PET bis hin zur integrierten PET-CT, wobei die FDG-PET am sensitivsten ist (Bipat et al., 2005).

Die CT gilt als Goldstandard. B-Bild-Sonographie und Kontrastmittelsonographie können bei Verdacht auf Leberfiliae einen Überblick geben (Siewert et al., 2010).

Die Empfehlung geht dahin, die Leber zunächst mittels CT und / oder MRT zu untersuchen, um eine Einteilung in Stadien zu ermöglichen. Außerdem sollen extrahepatische Läsionen – wenn vermutet – über Thorax- und Becken-CT detektiert werden.

In ausgewählten Fällen kann zusätzlich die FDG-PET eingesetzt werden, da diese Bildgebungsmethode zusätzliche Informationen anbieten kann. Es gibt aber keine Evidenz

dafür, dies bei allen Patienten einzusetzen. Eine Studie von Dighe et al. analysierte, dass eine präoperative CT sehr genau die Tumorausdehnung von KRKs darstellen kann, aber eine geringere Sensitivität bei ähnlicher Spezifität bezüglich der lokalen Lymphknotenmetastasen zeigt (Dighe et al., 2010).
Insgesamt empfiehlt die S3-Leitlinie, dass bei Verdacht auf Fernmetastasen eine Mehrzeilen-CT des Abdomens und Beckens durchgeführt werden soll bzw. bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine CT des Thorax (Pox et al., 2013).
Darüber hinaus kann eine MRT der Leber durchgeführt werden. Es wurden Kontrastverstärker entwickelt, die „die Charakterisierung von Lebermetastasen durch die Möglichkeit der Anwendung dynamischer Sequenzprotokolle“ verbessern und somit LM sehr genau darstellen können (Hammerstingl et al., 2001).
Ultraschall ist intraoperativ brauchbar, um zu beurteilen, ob LM vorliegen oder nicht. Durch Kontrastdarstellung kann die Sensitivität des Ultraschalls erhöht werden (Adam et al., 2012). Lebermetastasen werden irregulär arteriell und kaum portalvenös durchblutet und stellen sich somit bei Kontrastmittelgabe mit einer peritumoralen Anreicherung innerhalb von echoarmem Leberparenchym dar, wohingegen gesundes Gewebe gut perfundiert und echoreich ist.
Laparoskopische Staginguntersuchungen sollten nur in Ausnahmefällen bei hohem Risiko oder bei Verdacht auf eine Peritonealkarzinose durchgeführt werden (Siewert et al., 2010).

1.5.2 Therapieoptionen von kolorektalen Lebermetastasen

Lebermetastasen bei KRK werden radikalchirurgisch therapiert (Pox et al., 2013). Dies stellt die einzig kurative Möglichkeit dar und gilt somit als Goldstandard.
Die erste erfolgreiche Leberresektion bei kolorektalen Metastasen wurde 1943 durchgeführt (Poston et al., 2008). Durch immense Fortschritte in der Medizin können immer mehr Patienten von einer Resektion profitieren. Für eine erfolgreiche Resektion – eine R0-Resektion – der LM und „zur Beurteilung der primären oder sekundären Resektabilität sollte ein erfahrener Leberchirurg hinzugezogen werden“ (Pox et al., 2013).

Zur Wahl der optimalen Therapie bietet die S3-Leitlinie einen Entscheidungsalgorithmus, der Patienten aufgrund von drei Entscheidungsebenen in Gruppen einordnet:

„- Allgemeinzustand (Tolerabilität einer intensiven Therapie)
- Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (therapeutische Optionen beinhalten Fragen nach Resektabilität oder lokoregionäre Intervention)
- Molekularbiologie des Tumors (Definition der optimalen gezielten Therapie)“ (Pox et al., 2013).

Es gibt verschiedene Strategien, eine kurative operative R0-Resektion umzusetzen.

Primäre OP

Wenn die LM beim KRK primär resektabel sind, entspricht der Goldstandard einer sofortigen kurativen Operation.
Die Kriterien für die primäre Resektabilität der Leberläsionen haben sich in den letzten Jahrzehnten geändert: 1986 wurden lediglich weniger als vier LM ohne andere extrahepatische Läsionen als primär resektabel angesehen. Heute wird dies anders beurteilt: Die Lebermetastasen sollten R0-resezierbar sein, und es muss genügend Lebergewebe für eine suffiziente Leber zurückbleiben: das sogenannte (sog.) future liver remnant volume (FLR). Bei sonst gesunden Patienten sollten 20-30 % des totalen Lebervolumens nach der Operation angestrebt werden, damit Vaskularität und Gallenfluss weiter gewährleistet sind (Mohammad & Balaa, 2009; Pawlik & Choti, 2007). Andere Autoren beschreiben, dass zumindest zwei Lebersegmente in situ verbleiben sollten (Misiakos et al., 2011).
Die S3-Leitlinie von 2013 definiert LM als primär resektabel, wenn „eine nichtresektable, extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist, weniger als 70% des Leberparenchyms befallen sind, weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Segmente betroffen sind, keine Leberinsuffizienz oder Child-B oder C-Zirrhose vorhanden ist, keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen“ (Schmiegel et al., 2008).
Die bimanuelle Palpation der Leber auf mögliche bildgebend nicht erkannte Metastasen ist zwingend erforderlich und laparoskopisch nicht möglich, daher stellt „die laparoskopische Leberresektion derzeit noch kein Standardbehandlungsverfahren in der Metastasenchirurgie dar“ (Siewert et al., 2010).

Je nach Lage und Ausmaß der LM, gibt es verschiedene Leberresektionstypen (s. Abbildung 3):

- Atypische Resektion (Keilresektion)
- Segmentresektion / Bisegmentresektion
- rechts anteriore / rechts posteriore / links mediale / links laterale Sektorektomie
- Mesohepatektomie (Lebermittenresektion)
- Hemihepatektomie rechts / links
- erweiterte Hemihepatektomie (Trisektorektomie) rechts / links

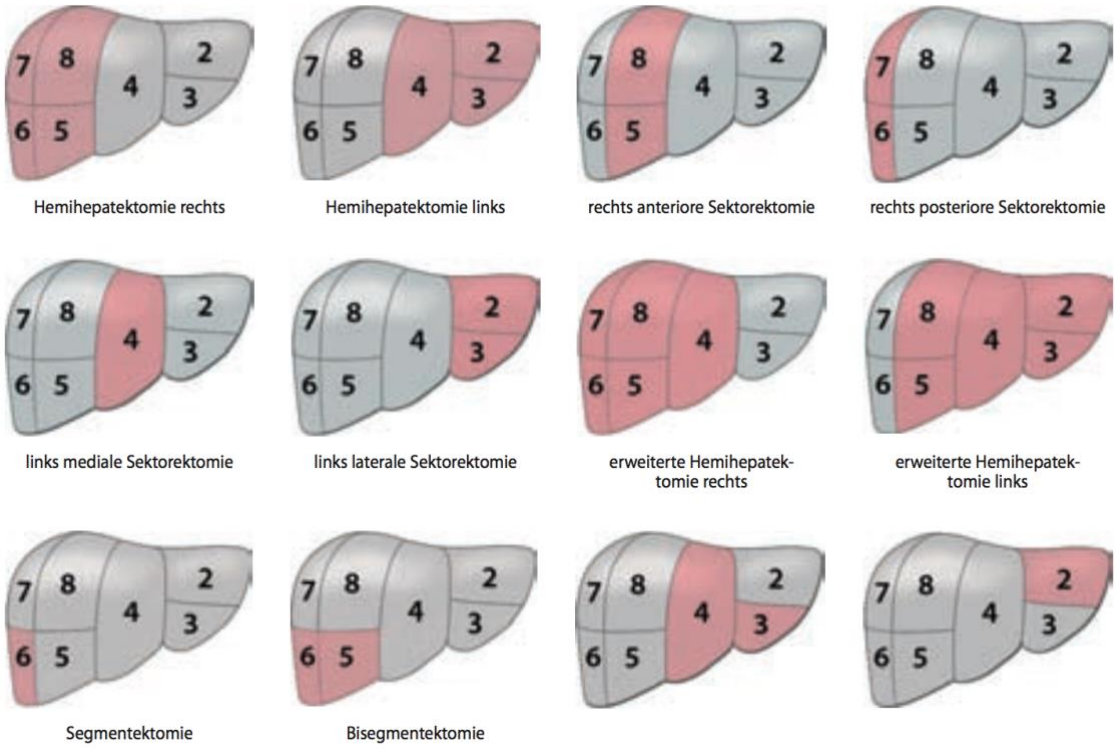


Abbildung 3: " Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen" (Birth et al., 2010)

<u>Zweizeitige OPs: Portalvenenembolisation, two staged hepatectomy, Pfortaderligatur, ALPPS, ggf. in Kombination mit RFA, LITT</u>

Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die eine Resektion im zeitlichen Verlauf ermöglichen, wenn die LM nicht primär resektabel sind.

Über eine Portalvenenembolisation (PVE) kann eine Atrophie des tumortragenden Lappens erreicht werden, mit dem Ziel, eine Hypertrophie des kontralateralen, gesunden Lappens zu

erzielen. Dabei werden Äste der Portalgefäße komplett okkludiert, die die zu resezierenden Leberanteile versorgen (Denys et al., 2010), sodass das Blut zu dem voraussichtlich in situ verbleibendem Leberanteil – dem future liver remnant – umgeleitet wird, der in der Folge hypertrophiert. In Lokalanästhesie werden dabei mittels perkutanem transhepatischem Katheter Agentien in einen Ast der Pfortader gespritzt. Es gibt verschiedene Agentien, die für die PVE benutzt werden, wie Histoacryl, N-Butyl-Cyanoacrylat, Ethanol, Fibrinkleber (May & Madoff, 2012).
Das Lebervolumen, das dadurch gewonnen werden kann, liegt bei 15% des totalen Volumens, die Zeit für eine maximale Regeneration der Leber beträgt drei bis neun Wochen (Misiakos et al., 2011).

Die PVE wird genutzt, wenn das FLR 25% (Abdalla et al., 2001) oder sogar unter 20% (May & Madoff, 2012) erreicht, solange die Leber eine physiologische Funktionsfähigkeit besitzt. Das nötige FLR liegt bei 30%, wenn die Leber durch Chemotherapie geschädigt wurde, und bei 40% bei einer chronischen Lebererkrankung (Abdalla et al., 2006; Ribero et al., 2008).

Eine onkologische radikale Operation kann in zwei Schritten – „two-staged-hepatectomy“ (Adam et al., 2003) – durchgeführt werden, wenn die Läsionen zu groß für eine einzeitige Operation sind und bei kompletter Resektion aller Leberläsionen das verbliebene Lebergewebe eine suffiziente Leberleistung nicht mehr garantiert. Nach einer gewissen Regenerationszeit kann schließlich zweizeitig eine R0-Resektion erreicht werden.

Eine weitere Methode ist die Portalvenenligatur (PVL), die wie die PVE zur Hypertrophieinduktion genutzt wird. Auch bei dieser Methode wird unilateral eine Portalvene okkludiert. Dies erfolgt operativ (Iida et al., 2012; Homayounfar et al., 2009).

Das ALPPS-Verfahren (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) kombiniert die PVL mit einer kompletten parenchymalen Dissektion. Diese Trennung bewirkt bei gleichzeitiger Pfortaderligatur des tumortragenden Leberlappens einen zusätzlichen Stimulus zur Hypertrophie des gesunden Leberlappens. Ziel ist auch hier die Möglichkeit einer zweizeitigen, extensiven Leberresektion unter Erhalt der funktionellen Reserve. Dieser Eingriff kann im Gegensatz zur alleinigen PVL oder PVE in der Regel deutlich früher stattfinden.

Bei diesem Verfahren sind die darauffolgenden Resektionschancen der LM höher, allerdings birgt dieses Verfahren ein höheres Mortalitätsrisiko (Schadde et al., 2014).

Durch all diese genannten Methoden wird gewährleistet, dass mehr Patienten von einer Resektion profitieren können und somit kurativ behandelt werden (Mohammad & Balaa, 2009). Diese Verfahren können mit lokoregionären Ablationstechniken wie einer Radiofrequenztherapie (RFA) oder einer laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) kombiniert werden (Kim et al., 2011; Nitsche et al., 2015).

Palliative Therapie: SIRT

Die „Selective Internal Radiation Therapy“ (SIRT) wird in der Palliativsituation angewandt: „nur bei Patienten, für die keine andere Therapieoption infrage kommt, und dann nur innerhalb klinischer Studien“ (Pox et al., 2013).

In Studien hat diese in Kombination mit einer Chemotherapie verbesserte Überlebenschancen aufgezeigt (Townsend et al., 2009).

Rezidivbehandlung

Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erleiden trotz optimaler Behandlung häufig Rezidive. Mohammad & Balaa beschreiben dies in 60% der Fälle, wovon zwei Drittel der Rezidive in der Leber auftreten (Mohammad & Balaa, 2009). Innerhalb von zwei Jahren nach Resektion entwickelt die Hälfte der Patienten erneut LM (Cauchy & Belghiti, 2014).

Wenn die Leberrezidive resektabel sind, wird eine erneute Resektion der Rezidive durchgeführt. Perioperative Komplikationen und Mortalität sind bei einer zweiten LM-Resektion äquivalent zur ersten. Eine erneute Resektion kann eine kurative Möglichkeit darstellen und das Langzeitüberleben verbessern (Antoniou et al., 2007). Adam et al. beschreiben, dass die Rate an wiederholten LM-Resektionen bei kolorektalen LM von 15% zwischen 1984-1990 auf 37% von 1996-2000 gestiegen ist (Adam et al., 2003).

Chemotherapie

Neue Chemotherapeutika und eine kombinierte Chemotherapie (CTx) haben das multimodale Behandlungsspektrum von LM bei KRK erweitert. Eine optimal ausgewählte CTx ist für den Verlauf bei Lebermetastasen unerlässlich: Eine CTx kann in der Behandlung von LM bei KRK neoadjuvant, adjuvant oder palliativ eingesetzt werden.

Sind die Leberläsionen primär resektabel, ist der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie individuell abzuwägen und nicht unbedingt zu empfehlen: Während des Einsatzes einer neoadjuvanten CTx können die LM eine Regression durchlaufen und damit danach nicht mehr für eine Operation zugänglich sein (Khan et al., 2014).
Außerdem bewirkt eine CTx eine gewisse Lebertoxizität, die eine Regeneration nach der OP erschwert (Kemeny et al., 1999). Karoui et al. beschreiben, dass die Morbidität nach OP ab dem 6. Zyklus einer neoadjuvanten Therapie auf 45% steigt (Karoui et al., 2006).
Es werden hingegen von manchen Autoren auch Vorteile beschrieben: Kemeny et al. beschreiben, dass der Tumor sich verkleinern und man mehr Kontrolle über die mikrometastatische Aktivität erreichen kann (Kemeny et al., 1999).
Bei nicht primär resektablen LM kann eine neoadjuvante CTx bzw. systemische Therapie verwendet werden, um den Tumor vor der Resektion zu verkleinern. Dabei können mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert und das Tumoransprechen sollte alle zwei Monate überprüft werden (Adam et al., 2012). Bei bis zu 38% der Patienten, deren Metastasen zunächst als irresektabel eingestuft wurden, konnte nach dem Einsatz einer neoadjuvanten CTx eine chirurgische kurative Resektion der LM durchgeführt werden (Misiakos et al., 2011).

Eine adjuvante CTx wird nach der S3-Leitlinie für Patienten nach Resektion der Metastasen empfohlen und sollte baldmöglichst nach der Operation eingeleitet werden. Lediglich bei älteren Patienten über 75 Jahre wurde bisher keine ausreichende Evidenz für den Einsatz einer adjuvanten Therapie gefunden (Pox et al., 2013).
In Studien werden die Vorteile einer adjuvanten systemischen Therapie kontrovers diskutiert: Das Gesamtüberleben wird verbessert und das progressionsfreie Überleben wird verlängert (Mitry et al., 2008; Nordlinger et al., 2008; Portier et al., 2006).
Andere Studien machen dies vom Stadium der Erkrankung abhängig: In früheren Stadien des KRK bringt eine adjuvante CTx keine Vorteile, im Dukes-Stadium C jedoch schon bezüglich Rezidivraten und Überleben (Francini et al., 1994). Es wird betont, dass eine adjuvante Chemotherapie gerade Hoch-Risiko-Patienten nutzt, während es für Niedrig-Risiko-Patienten keinen Unterschied macht (Rahbari et al., 2014).

Bei nicht resektablen LM kann eine CTx palliativ eingesetzt werden.

Die Bandbreite der Chemotherapeutika und ihrer Wirkstoffe hat sich in den letzten Jahrzehnten vergrößert: Neben dem traditionellen Wirkstoff 5-Fluoruracil (5-FU) werden auch die Stoffe

Irinotecan, Oxaliplatin, Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab zur Therapie verwendet (Mohammad & Balaa, 2009).

Als optimale Kombination wird der Einsatz von 5-FU mit Irinotecan (FOLFIRI) und Oxaliplatin (FOLFOX) empfohlen. Diese Kombination wird als FOLFOXIRI bezeichnet (Khan et al., 2014; Masi et al., 2011).

Zusätzlich ist je nach molekularbiologischem Profil des Tumors der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (AK) gegen Wachstumsrezeptoren möglich: Dabei bindet Cetuximab den „Epidermal Growth Factor Receptor" (EGFR) und Bevacizumab den „Vascular Endothelial Growth Factor Receptor" (VEGFR) (Misiakos et al., 2011; Van den Eynde & Hendlisz, 2009).

Nachsorge

Nach Therapieabschluss sollte eine Nachsorge erfolgen.

Für das Stadium IV des KRK gibt es keine einheitlichen Leitlinien. Es kann sich dabei an dem Schema für das UICC-Stadium II und III der S3-Leitlinie orientiert werden (s. Abbildung 4).

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körp.Untersuch., CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X*		X**							X**
Abdomensonografie***		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ****		X		X		X		X			
Spiralcomputertomografie x	X										
Röntgen Thorax *****				X				X	X	X	X

* wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist

** bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren

*** 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.

**** nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

***** nur beim Rektumkarzinom kann jährlich eine Röntgen Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.

x nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

Abbildung 4: „Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei KRK UICC II oder III" (Schmiegel et al., 2008)

Nach kurativer Metastasentherapie wird die Nachsorge je nach Zentrum und Erfahrung individuell festgelegt (Pox et al., 2013).

1.6 Morbidität nach LM-Resektion und Clavien-Dindo-Klassifikation

Obwohl die Mortalitätsrate auf wenige Prozent bei LM-Resektionen gesenkt werden konnte, bleibt die Morbiditätsrate bei diesem operativen Eingriff relativ hoch. In der Literatur wird eine Spanne von 4,1% - 47,7% beschrieben (Ishii et al., 2014).

Eine Gallenleckage ist eine der häufigsten Komplikationen nach Leberresektion und ihr Auftreten wird zwischen 4-17% beschrieben.

Eine Leberinsuffizienz nach Leberresektion ist die schwerwiegendste lebensgefährdende Komplikation, die auftreten kann.

Außerdem werden folgende Morbiditäten beschrieben: Gallengangsstenose, Cholangitis, Peritonitis, Blutungen, Leberabszesse, Wundheilungsstörungen und BDA-Insuffizienz (biliodigestive Anastomose) (Ishii et al., 2014; Rentsch et al., 2015).
Die Clavien-Dindo-Klassifikation (CD) zur Beschreibung der Morbidität wird weltweit eingesetzt und anhand dieser lassen sich die Komplikationen in verschiedene Grade einteilen, die in Tabelle 2 beschrieben werden.

Clavien-Dindo-Klassifikation	
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer speziellen Behandlung
II	medikamentöse Behandlung notwendig
IIIa	chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention ohne Vollnarkose notwendig
IIIb	chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention mit Vollnarkose notwendig
IVa	lebensbedrohliche Komplikationen ein Organ betreffend
IVb	lebensbedrohliche Komplikationen mehrere Organe betreffend
V	Tod durch Komplikationen

Tabelle 2: Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al., 2004; Ishii et al., 2014)

1.7 Stand der Forschung

1.7.1 Klinisch-pathologische Risikofaktoren

Der Goldstandard bei dem Auftreten von LM bei kolorektalem Karzinom besteht in der chirurgischen Resektion des Primärtumors sowie der Metastasen, sofern operativ möglich. Die operative Resektion stellt gleichzeitig den einzig kurativen Ansatz dar.
Dabei haben verschiedenste Studien versucht, prognostische Faktoren bezüglich Morbidität und Überleben nach der OP von LM bei KRK zu definieren, die als RF für den Krankheitsverlauf gelten oder für einen schlechteren Outcome nach operativer Behandlung sprechen.
Dabei untersucht der Großteil der Studien zunächst die persönlichen Charakteristika der Patienten. Höheres Alter und weibliches Geschlecht werden in manchen Studien als negativ prognostischer Einfluss genannt, von anderen jedoch als nicht signifikant angesehen (Iwatsuki et al., 1999; Nordlinger et al., 1996; Steele & Ravikumar, 1989).

Des Weiteren werden verschiedene Aspekte des kolorektalen Primarius untersucht: Die Lokalisation des Primarius scheint für die Morbidität und das Überleben keine Rolle zu spielen. Lediglich Petrelli et al. beschreiben ein schlechteres Überleben bei rektalem Primarius (Petrelli et al., 2016).

Die Größe des Primarius und das Stadium des Primärtumors haben hingegen einen Einfluss auf das Überleben: Größere Tumore und weiter fortgeschrittene sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Nordlinger et al., 1996).

Bei der Betrachtung der Laborwerte scheint nur der CEA-Wert als signifikanter prognostischer Marker für das Überleben brauchbar und wird von fast allen Studien erwähnt. Dabei wird ein CEA-Level bei Diagnose von über 200 ng/ml als Risikofaktor angesehen (Nordlinger et al., 1996; Poston et al., 2008).

Am intensivsten beschäftigen die Studien sich mit der Leber und den Charakteristika der LM, um klinisch-pathologische Aspekte für einen schlechteren Outcome zu identifizieren.

Dabei werden drei Risikofaktoren am häufigsten genannt und von fast allen Studien gleichzeitig beschrieben:

- Anzahl der LM
- Größe der LM
- Lokalisierung der LM

Bei der Betrachtung der Anzahl unterscheidet sich die Literatur in ihren genauen Aussagen: Teilweise wird mehr als eine Metastase (Poston et al., 2008), teilweise werden mehr als drei Metastasen als negativ prognostischer Faktor beschrieben (Iwatsuki et al., 1999). Elias et al. beschreiben bei ihrer Patientenkohorte ein Fünf-Jahres-Überleben von insgesamt 32%, wobei davon Patienten mit ein bis drei Metastasen – in der Leber oder extrahepatisch – eine Überlebensrate von 38% aufwiesen, bei vier bis sechs Metastasen von 29% und bei mehr als sechs Metastasen nur noch 18% (Elias et al., 2005).

Bezüglich der Lokalisierung der LM wird beschrieben, dass ein Auftreten in beiden Lappen ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweist, als wenn die LM auf einen Lappen begrenzt sind (Nordlinger et al., 1996; Iwatsuki et al., 1999). Somit stellt auch das Auftreten in beiden Lappen einen prognostisch negativen Faktor dar.

Die Studien beschreiben, dass die Größe der größten Metastase einen Risikofaktor darstellt: eine Größe von >5cm wird als negativ angesehen (Poston et al., 2008).

Weitere Risikofaktoren, die erwähnt werden, sind:

- Keine R0-Resektion
- Extrahepatische Läsionen und Befall von hepatischen Lymphknoten
- Tumorfreies Intervall zwischen primärem KRK und Auftreten der metachronen Lebermetastasen $\leq$ 12 Monate

Die Fachliteratur beschreibt hierbei, dass positive Schnittränder nach Resektion mit einer höheren Morbidität, Rezidivrate und Mortalität verbunden sind. Dabei werden >10 mm an ausreichendem Sicherheitsabstand als Maßzahl genannt (Kato et al., 2003), in anderen Studien wird hingegen jede Resektion, die nicht R0 war, als Risikofaktor definiert. Darüber hinaus korrelieren extrahepatische Läsionen und der Befall von hepatischen Lymphknoten mit einer höheren Mortalität (Poston et al., 2008; Iwatsuki et al., 1999). Ebenso wird ein tumorfreies Intervall, das geringer als zwölf Monate ist, positiv mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Nordlinger et al., 1996).

1.7.2 Vergleich zwischen einzeitigem und zweizeitigem Operationsvorgehen bei kolorektalen LM

Ursprünglicherweise wurde die Resektion des kolorektalen Primarius und der LM in zwei verschiedenen Operationen durchgeführt. Zunächst wurde der kolorektale Primärtumor entfernt, später erfolgte der Eingriff an der Leber (Abbott et al., 2012).
Aufgrund großer Fortschritte der Intensivmedizin und der Chirurgie ist es heutzutage möglich, beide Resektionen – sowohl im kolorektalen Bereich als auch an der Leber – in einer Operation durchzuführen (Curley & Glazer, 2014). Dies wird als einzeitiges Vorgehen bezeichnet. Besonders in Zentren, in denen Teams aus Darm- und Leberspezialisten gemeinsam arbeiten, ist dieser Eingriff in einer Operation möglich. In den aktuellen Studien wird eine Rate zwischen 28-56% von einzeitigen Operationen beschrieben, lediglich Yoshioka et al. sprechen von einem höheren Anteil von 85% an simultanen Eingriffen (Yoshioka et al., 2014).

In der Fachliteratur gibt es keine eindeutige Aussage darüber, ob ein ein- oder zweizeitiger Eingriff präferiert wird.

Diesbezüglich wird kontrovers diskutiert und es werden Parameter analysiert, die als Indikatoren für eine Entscheidungsfindung dienen können. Früher wurde ein simultaner Eingriff am Primarius und an den Metastasen als Hochrisikoeingriff angesehen. Heutzutage jedoch wird ein einzeitiges Vorgehen bei Berücksichtigung gewisser Risikofaktoren als sicheres Verfahren eingestuft und könnte sogar teilweise mit Vorteilen verbunden sein.

Hillingso & Wille-Jorgensen unternahmen den Versuch einer Metaanalyse, in die sie 16 Studien zu diesem Thema einschlossen und kamen letztendlich zu dem Ergebnis, dass – nach Evidenzlevel-Basis II bis III – ein einzeitiger Eingriff bei ausgewählten Patienten vorgenommen werden soll, da mit einer simultanen OP keine Unterschiede hinsichtlich der Morbidität oder der Mortalität auftreten (Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009).
Gavriilidis et al. unternahmen 2018 ebenfalls eine Metaanalyse, in die sie 30 Studien mit insgesamt 5300 Patienten einschlossen. Auch sie betonen, dass es keine Unterschiede bezüglich der perioperativen Morbidität sowie dem Langzeitüberleben zwischen beiden Eingriffen gibt (Gavriilidis et al., 2018).
Im Folgenden sollen Vor- und Nachteile eines einzeitigen Eingriffes gegenüber einem zweizeitigen Eingriff vorgestellt werden.

Vorteile / Gemeinsamkeiten bei einzeitigem Behandlungsvorgehen

Bezüglich des Überlebens stellt sich ein einzeitiger Eingriff onkologisch äquivalent gegenüber einem zweizeitigen Eingriff dar. Das Fünf-Jahres-Überleben weist nach beiden Behandlungsarten keinen signifikanten Unterschied auf (Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009). Dabei betrachten die aktuellen Studien das Langzeit-Überleben, bei dem sowohl die Gesamtüberlebenszeit als auch die tumorfreie Überlebenszeit verglichen wird (Moug et al., 2010; Turrini et al. 2007; Silberhumer et al., 2016; Yoshioka et al., 2014).

Die perioperative Mortalität zeigt sich ebenfalls gleich nach beiden Behandlungsvorgehen (Brouquet et al., 2010; Fahy & Fischer, 2012; Fukami et al., 2016; Gavriilidis et al., 2018; Martin et al., 2003; Mayo et al., 2013), allerdings liegen zu diesem Punkt kontroverse Daten anderer Studien vor.

Bezüglich der Morbidität nach LM-Resektionen verwenden viele Studien die CD-Klassifikation zum genaueren Vergleich. Dabei wird keine Differenz zwischen ein- und zweizeitigen Eingriffen festgestellt (Abbott et al., 2012; Chua et al., 2004; Fukami et al., 2016; Gavriilidis et al., 2018; Mayo et al., 2013; Moug et al., 2010; Silberhumer et al., 2016; Thelen et al., 2007).

Martin et al. gehen in ihrer Studie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, USA, auf einen signifikanten Vorteil eines einzeitigen Eingriffes ein: Durch nur eine benötigte Operation beim simultanen Eingriff müsse man lediglich eine Laparotomie durchführen anstatt zwei. Daraus würden signifikant weniger Wundheilungsstörungen resultieren (Martin et al., 2003).

Als weiteren Vorteil betonen die Studien, dass bei einem einzeitigen Eingriff die Patienten weniger Tage im Krankenhaus verbringen, da sie nur einmal operiert werden und somit nur einen Klinikaufenthalt erleben (Fukami et al., 2016; Gavriilidis et al., 2018; Martin et al., 2003; Reddy et al., 2007). Abbott et al. beschreiben, dass die zweizeitig operierten Patienten durchschnittlich 14 Tage im Krankenhaus verbrachten, die einzeitig operierten Patienten lediglich 8 Tage (Abbott et al., 2012).

Außerdem wird auf den ökonomischen Aspekt eingegangen und gezeigt, dass weniger Kosten pro Eingriff bei einzeitiger Herangehensweise entstehen (Abelson et al., 2017; Le Souder et al., 2018). Abbott et al. sprechen von 20.983$ bei simultaner Operation gegenüber 25.298$ bei zwei separaten OPs. Dies ergibt eine Ersparnis von 17,1% (Abbott et al., 2012). Natürlich ist dabei zu bedenken, dass der Patient die bestmögliche Behandlung unabhängig von den Kosten bekommen soll.

Ein einzeitiger Eingriff bietet für den Patienten den Vorteil, dass er eine geringere psychische Belastung erlebt, da bei diesem Vorgehen nur eine Operation vorgenommen werden muss, um das Tumorgeschehen an beiden vom Krebs befallenen Organen zu kontrollieren (Gavriilidis et al., 2018).

Turrini et al. zeigen in ihrer Studie, dass nach zweizeitigen Eingriffen die Rate an Rezidiven von Lebermetastasen höher ist als bei einzeitigen. Dabei lag die Rate bei 26% bei zweizeitig operierten Patienten und bei 9% bei einzeitig Operierten bei insgesamt 119 Patienten (p=0,03). Dies ist jedoch die einzige Studie, die dies hervorhebt (Turrini et al., 2007).

Die Durchführung von Major-Hepatektomien bei einzeitigem Eingriff wird kontrovers diskutiert. In der Fachliteratur wird von „major" Operationen gesprochen, wenn drei oder mehr Lebersegmente entfernt werden (Yoshioka et al., 2014), von „minor" bei Eingriffen an zwei oder weniger Segmenten. Neuere Studien betonen, dass Major-Hepatektomien nicht mehr als Kontraindikationen für einzeitige Operationen angesehen werden müssen. Auch ein einzeitiger Eingriff sei sicher, wenn eine Major-Hepatektomie neben der OP am Primarius benötigt wird (Mayo et al., 2013; Weber et al., 2003). Auch Capusotti et al. stellen dar, dass eine größere Operation an der Leber simultan mit dem Eingriff am Primarius sicher ist und bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden kann (Capussotti et al., 2007).

Ein einzeitiger Eingriff zeigt sich somit onkologisch äquivalent gegenüber einem zweizeitigen Eingriff und weist zusätzlich gewisse Vorteile auf.

Vorteile bzw. Gemeinsamkeiten	**Studien**
keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens	Chua et al., 2004, Fukami et al., 2016, Gavriilidis et al., 2018, Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009, Mayo et al., 2013, Moug et al. 2010, Silberhumer et al., 2016, Thelen et al., 2007, Turrini et al., 2007, Yoshioka et al. 2014
keine Unterschiede bezüglich der perioperativen Mortalität *(kontrovers)*	Brouquet et al., 2010, Fahy & Fischer 2012, Fukami et al., 2016, Gavriilidis et al., 2018, Martin et al. 2003, Mayo et al., 2013
keine Unterschiede bezüglich der Morbidität (abhängig von Komorbiditäten)	Abbott et al., 2012, Chua et al., 2004, Fukami et al., 2016, Gavriilidis et al., 2018, Mayo et al., 2013, Moug et al. 2010, Silberhumer et al., 2016, Thelen et al., 2007
nur eine Laparotomie	Martin et al., 2003
kürzerer Krankenhausaufenthalt	Abbott et al., 2012, Chua et al., 2004, Fukami et al., 2016, Gavriilidis et al., 2018, Martin et al., 2003, Moug et al. 2010, Reddy et al. 2007
geringere Kosten	Abbott et al., 2012, Abelson et al., 2017; Le Souder et al., 2018
psychische Bewältigung der Krankheit einfacher	Gavriilidis et al., 2018
weniger Rezidive *(kontrovers)*	Turrini et al. 2007
sowohl Minor- als auch Major-Hepatektomien durchführbar *(kontrovers)*	Cappusotti et al. 2007, Fukami et al., 2016, Mayo et al., 2013, Weber et al. 2003

Tabelle 3: Vorteile eines einzeitigen Behandlungsvorgehens

Nachteile bei einzeitigem Behandlungsvorgehen

Es werden jedoch auch einige Nachteile eines einzeitigen Eingriffes beschrieben:
Die perioperative Mortalität war teilweise erhöht bei einzeitigem Eingriff (Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009), dies wird jedoch – wie bereits beschrieben – kontrovers diskutiert.
Außerdem wird von manchen Studien eine höhere Morbidität bei einzeitigem Eingriff erwähnt, diese jedoch meist damit assoziiert, dass diese Patienten häufiger gravierende Komorbiditäten und Risikofaktoren hatten.
Um Orientierungspunkte zu beschreiben, haben Capussotti et al. signifikante negativ prognostische Faktoren beschrieben, anhand derer man genauer festlegen könnte, von einer einzeitigen Operation abzusehen. Der T-Status T4, die Anzahl von mehr als drei Metastasen in der Leber sowie die Infiltration benachbarter Strukturen sind Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose beim simultanen Eingriff verbunden sind (Capussotti et al., 2007). Bei Erfüllung dieser Faktoren sollte ein Chirurg einer einzeitigen Operation gegenüber zurückhaltender sein.
Darüber hinaus muss das Risikoprofil des Patienten betrachtet werden, da ein einzeitiger Eingriff den Körper stärker belasten kann. Daher beschreibt die aktuelle Leitlinie, dass „die simultane Lebermetastasenresektion bei entsprechender Komorbidität oder höherem Lebensalter (>70 Jahre) zu einer höheren postoperativen Letalität führen“ könne (Pox et al., 2013). Auch Thelen et al. betonen, dass ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für die Durchführung einer einzeitigen Operation gilt (Thelen et al., 2007).
Weiterhin betont die aktuelle Literatur, dass einzeitige Eingriffe eher bei Metastasen von kleinerer Größe und geringerer Anzahl durchgeführt werden, wohingegen größere Lebereingriffe (Major-Hepatektomien) in einer zweiten Operation in Angriff genommen werden (Gavriilidis et al., 2018; Martin et al., 2003; Reddy et al., 2007; Silberhumer et al., 2016). Die aktuelle S3-Leitlinie betont: „Bei multiplen synchronen Lebermetastasen sollte ein zweizeitiges und multimodales Vorgehen gewählt werden“ (Pox et al., 2013).
Reddy et al. betonen in ihrer Studie, dass Chirurgen bei großen – also „major“ – Eingriffen eher zurückhaltend gegenüber einer einzeitigen Operation sein und dabei die anderen Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patienten im Blick behalten sollten. Bei kleinen – also „minor“ – Eingriffen hingegen sei ein simultaner Eingriff bei einem Großteil der Patienten bedenkenlos möglich (Reddy et al., 2007).

Manche Autoren beschreiben, dass einzeitige Operationen eher bei einem Primarius im Bereich des rechten Kolons, zweizeitige im Bereich des linken Kolons und bei Rektumkarzinomen durchgeführt werden (Misiakos et al., 2011; Thelen et al., 2007).

Nachteile	**Studien**
perioperative Mortalität höher	Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009
Morbidität bei entsprechender Komorbidität höher	Pox et al, 2013
einzeitiger Eingriff bei kleinerer Größe und geringerer Anzahl an Metastasen → Minor-Hepatektomien sicher einzeitig durchführbar, Major-Hepatektomien eher zweizeitig	Capussotti et al., 2007, Gavriilidis et al., 2018, Martin et al., 2003, Reddy et al., 2007, Silberhumer et al., 2016, Thelen et al., 2007
Lokalisierung des Primarius für einzeitigen Eingriff bedeutend	Capussotti et al. 2007, Misiakos et al. 2011, Thelen et al. 2007

Tabelle 4: Nachteile eines einzeitigen Behandlungsvorgehens

2 Fragestellung und Ziele

LM sind die häufigsten Metastasen gastrointestinaler Tumore. Als Goldstandard zählt die chirurgische Resektion des Karzinoms und der Metastasen, falls möglich, wobei man diese Operation einzeitig sowie zweizeitig durchführen kann.
Primäres Ziel dieser Dissertationsschrift ist die Analyse der Morbidität und Mortalität von Patienten mit kolorektalen LM, die sich an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München einer Lebermetastasenresektion unterzogen. Es sollen klinisch-pathologische Faktoren in diesem Patientengut identifiziert werden, die mit einer erhöhten Morbidität bzw. perioperativen Mortalität assoziiert sind, um hierdurch evidenzbasiert Therapie- und Operationsstrategien beim hepatisch metastasierten KRK treffen zu können.
Ein weiteres Ziel ist der Vergleich zwischen einzeitiger und zweizeitiger Operationsstrategie. Es erfolgte daher eine retrospektive statistische Auswertung einer eigens für diese Dissertation angelegten Datenbank.
Ziel ist es, objektivierbare Daten zu gewinnen und anhand dieser festzustellen, ob die Operationsmethoden Unterschiede aufweisen und ob es bestimmte Kriterien gibt, die für ein Verfahren sprechen, das bei Patienten präferentiell angewandt werden sollte.

Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie stellt sich das Patientenkollektiv von syn- und metachron hepatisch metastasierten Patienten dar?

2. Wie lässt sich die Morbidität und perioperative Mortalität von Patienten mit Operationen ihrer LM bei KRK ohne gleichzeitigen kolorektalen Eingriff beschreiben?

    - Dabei sollen zwei Patientengruppen beschrieben und verglichen werden: Patienten mit synchron aufgetretenen LM, die zweizeitige OPs erhielten, und Patienten mit metachron aufgetretenen LM, die eine LM-Resektion erhielten.

3. Wie lassen sich einzeitige und zweizeitige Operationen von LM und KRK vergleichen?

    - Zwei Patientengruppen sollen hierbei verglichen werden: Patienten mit synchron aufgetretenen LM bei KRK, die einzeitig oder zweizeitig kolorektal und an der Leber operiert wurden.
    - Gibt es Kriterien, die für einen einzeitigen oder zweizeitigen Operationsvorgang sprechen?
    - Gibt es signifikante klinische und onkologische Unterschiede zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen?

4. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf das Überleben?

    - Hierbei sollen drei Patientengruppen verglichen werden: Patienten mit synchron aufgetretenen LM und einzeitiger OP, Patienten mit synchron aufgetretenen LM und zweizeitigen OPs und Patienten mit metachron aufgetretenen LM und zweizeitigen OPs.
    - Gibt es Unterschiede zwischen den Patientengruppen, die das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben betreffen und kann daraus geschlussfolgert werden, welcher Operationsansatz den besten Outcome bietet?

3 Methodik und Patientengut

3.1 Zeitraum und Aufbau der Datenbank

Für diese Dissertation wurde eigens eine Microsoft® Excel 2016 Datenbank erstellt, die alle Patienten mit Lebermetastasenresektionen bei einem kolorektalen Adenokarzinom als Grundleiden am Klinikum rechts der Isar von Januar 2007 bis Dezember 2016 einschloss (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA). Patienten mit anderen Tumorentitäten wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit Rezidiven und wiederholten Leberresektionen zwar in die Datenbank aufgenommen, jedoch bei der Auswertung nicht im Patientenkollektiv berücksichtigt.

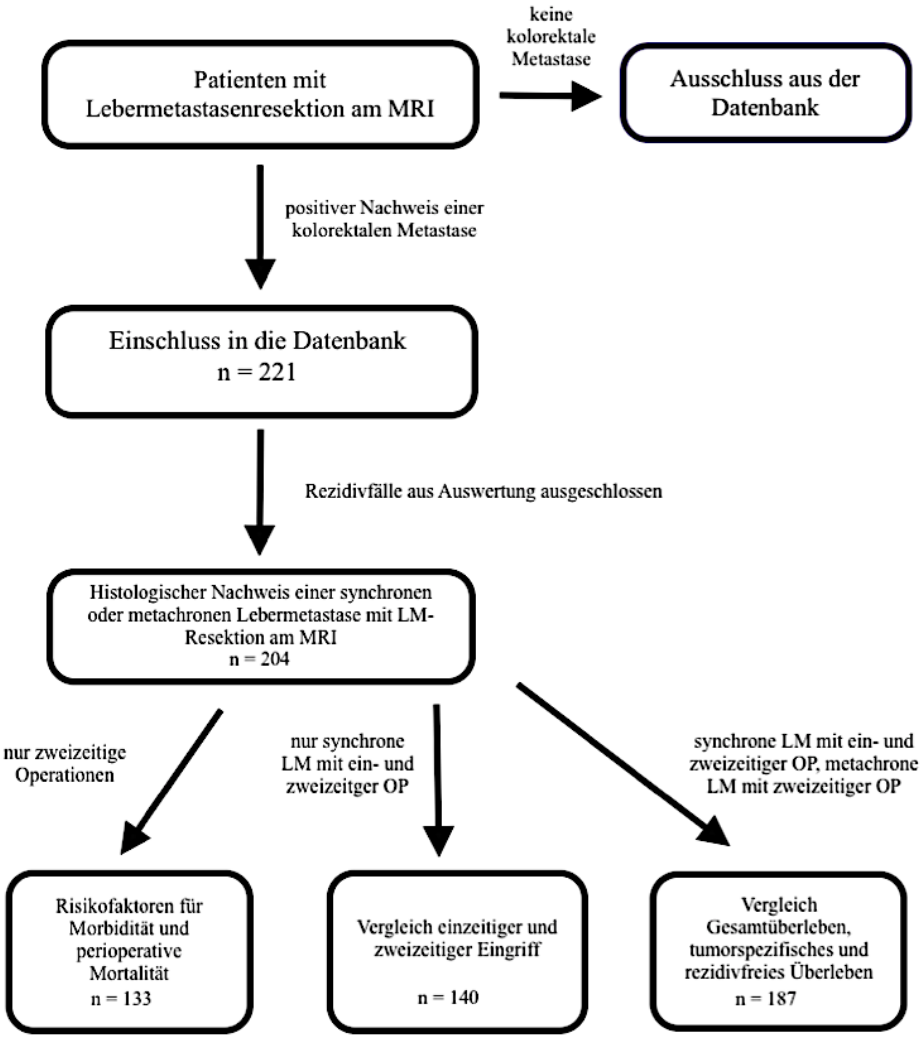


Abbildung 5: Aufbau und Erstellung der Datenbank

In der Datenbank wurden verschiedene Kategorien berücksichtigt: Zunächst wurden persönliche und allgemeinmedizinische Daten erhoben. Außerdem wurden verschiedene Parameter bezüglich des kolorektalen Primarius und seines operativen Eingriffs sowie der LM und ihrer Operation eingeschlossen. Laborwerte, die zur Beschreibung der Leberfunktion dienen, wurden präoperativ erhoben sowie an drei Zeitpunkten nach der OP (Tag 1 bis 3; Tag 4 bis 6; Tag 7 bis 12). Zuletzt wurden Follow-Up-Daten aller Patienten in die Datenbank inkludiert. Dafür wurde das Klinik-System gesichtet und für weitere fehlende Daten die Patienten sowie deren Hausärzte zur Komplettierung der Nachsorge kontaktiert.
Insgesamt wurden folgende Parameter eingeschlossen, die in Tabelle 5 aufgelistet sind:

persönliche Daten	Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer, Hausarztname, Hausarztadresse
allgemeinmedizinische Daten	Diagnose, Geschlecht, ASA-Score, Begleiterkrankungen, Antikoagulationsmedikation, Größe, Gewicht, BMI, MELD-Score, Leberzirrhose ja/nein, Steatosis hepatis ja/nein
kolorektales Karzinom & Operation	Lokalisierung, CEA-Wert bei Diagnose, neoadjuvante Therapie, KRK-OP-Datum, OP-Art, OP-Dauer in Minuten, operative Komplikationen bei kolorektaler Operation, Clavien-Dindo-Grade, Histograding, insgesamt resezierte Lymphknoten, insgesamt positive Lymphknoten, pT-Status, pN-Status, pM-Status, Lokalisierung der Metastasen, R-Status nach OP, postoperative Therapie, Ort der KRK-Operation
Lebermetastasen & Operation	Laparotomie oder Laparoskopie, Tage an stationärem Aufenthalt, Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EK), Anzahl an Fresh Frozen Plasma (FFP), Anzahl an Thrombozytenkonzentraten (TK), Anzahl an Metastasen, Lokalisierung, Metastasentyp synchron/ metachron/ Rezidiv OP-Datum, OP-Art, OP-Dauer in Minuten, einzeitige oder zweizeitige OP, Pringle-Manöver ja / nein, HFTT ja / nein, OP-Komplikationen, Clavien-Dindo-Grade, gesamtresezierte LM, KRAS-Status, R-Status nach OP, postoperative Therapie, Gewicht Leberresektat

Laborwerte	-Präoperativ • CEA, AFP, Albumin, Bilirubin, Kreatinin, Quick, INR, GOT, GPT - Tage (d) 1-3 und d 4-6 und d 7-12 • Albumin, Bilirubin, Kreatinin, Quick, INR, GOT, GPT
Nachsorge	Datum der letzten Nachsorge, Todesstatus, Todesursache, perioperative Mortalität ja / nein, Todesdatum, Überleben: Gesamtüberleben, tumorspezifisches Überleben

Tabelle 5: Aufbau der Datenbank

3.2 Patientengut/ -anzahl

Insgesamt besteht die Datenbank aus 221 Patienten, die zwischen 2007 und 2016 eine Lebermetastasenresektion eines KRK erhielten. Patienten mit LM-Resektionen aufgrund von Rezidivfällen wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Dies war bei 17 Patienten der Fall. In der Auswertung wurde somit ein Patientenkollektiv von 204 Patienten berücksichtigt, wobei Patienten mit Resektionen von sowohl synchron als auch metachron aufgetretenen kolorektalen LM eingeschlossen wurden.
Davon hatten 102 Patienten beide Operationen – sowohl kolorektal als auch an der Leber – in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar, bei 102 Patienten wurde dort lediglich die Lebermetastasenresektion durchgeführt. Das mittlere Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug ca. 63 Jahre.

3.3 Dokumentation und Informationserhebung

Die Informationen, die für diese Dissertation in die Datenbank eingepflegt wurden, wurden von verschiedenen Quellen erhoben.

Der größte Teil der Patientendaten wurde retrospektiv mit dem Datenverarbeitungssystem SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) des Klinikums rechts der Isar herausgesucht. In das SAP-System wird ein Großteil der Patienteninformationen von den

verschiedenen Fachabteilungen, wie der Chirurgie, Anästhesie, Pathologie usw. eingetragen. Für diese Dissertation wurden die Patientenmappen, die elektronisch abgespeichert wurden, durchgearbeitet und in die Datenbank eingepflegt. Die histopathologischen Berichte waren ebenfalls elektronisch eingescannt.

Informationen, die noch nicht elektronisch im SAP-System eingetragen waren, wurden aus den Krankenakten entnommen.

Für die Nachsorgeinformationen gab es nur für einen kleinen Teil der Patienten aktuelle Follow-Up-Daten vom Klinikum rechts der Isar. Daher wurde ein Großteil der Patienten telefonisch kontaktiert, um aktuelle Daten bezüglich des Krankheitsgeschehens und des Überlebens zu erhalten (Fragebogen s. Anhang 2). War ein Patient verstorben oder nicht erreichbar, wurden die Hausärzte kontaktiert, bzw. andere Kliniken, bei denen der Patient in Behandlung war.

3.4 Datenschutz

Zum Schutz der Patientendaten wurde die LM-Datenbank im Klinikum rechts der Isar erstellt. Keinerlei Akten oder sonstige Klinikunterlagen wurden außerhalb der Klinik ausgewertet oder gelagert.
In der Datenbank wurde jedem Patienten eine nicht nachvollziehbare Nummer zugewiesen, sodass diese pseudonymisiert blieben. Der Code zur Entschlüsselung im Falle späterer Nachsorgeerhebungen wird getrennt von der Datenbank gelagert.
Das Follow-Up wurde über das klinikinterne Telefon durchgeführt. Die Patienten wurden über die Nachfrage nach Nachsorgeinformationen informiert und gaben telefonisch ihr Einverständnis, ihre Daten in der LM-Datenbank zu speichern und für Forschungszwecke zu nutzen.
Außerdem wurde bei der Ethikkommission der Technischen Universität München des Vorsitzenden Prof. Dr. Georg Schmidt ein Antrag zur Durchführung einer Studie bezüglich der Datenerhebung von Patienten mit viszeralchirurgischen Erkrankungen eingereicht. Die Ethikkommission hat keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben (s. Anhang 1).

3.5 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden mit Hilfe von © 2015 Microsoft Excel (Microsoft Corporation Redmond, WA, USA) in einer Datenbank dokumentiert und codiert. Die relevanten Informationen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0.0. (IBM Corporation, New York, United States 2017) ausgewertet. Die absolute Anzahl sowie die Prozentangaben wurden für die deskriptive Beschreibung der Datenbank angegeben. Bei quantitativen Parametern wurden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die Maxima und Minima errechnet und angegeben, sofern sie relevant waren.

Um zu bestimmen, ob Faktoren mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität verbunden sind, wurde für qualitative Parameter der Chi-Quadrat-Test durchgeführt, sowie für quantitative Parameter der T-Test bei unabhängigen Stichproben. Die Werte wurden formal auf Normalverteilung überprüft. Ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten und –kurven wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und die Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit ermittelt sowie die 95%-Konfidenzintervalle beschrieben. Außerdem wurden die „Patients at risk“, also die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch am Leben war, sowie die Überlebensraten in Ein-Jahres-Schritten beschrieben.

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben wurde durch eine univariate Analyse mittels der Kaplan-Meier-Methode (Mantel Cox) und des Log-rank-Tests verglichen. Das Cox Proportional Hazards Modell wurde verwendet, um den simultanen Einfluss verschiedener Parameter in einer multivariaten Analyse auf das Überleben zu untersuchen. Dabei wurden Hazard Ratios (HRs) mit Konfidenzintervallen (KIs) von 95% als Effektgrößen bestimmt (Ziegler et al., 2007).

Wenn nicht anders angegeben, wurden keine p-Wert Korrekturen bei multiplem Testen vorgenommen. Allerdings sind die Ergebnisse sämtlicher durchgeführter statistischer Tests vollständig angegeben, sodass eine informale p-Wert Korrektur bei der Interpretation der Ergebnisse vorgenommen werden kann.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung Patientengut

Insgesamt wurden die Datensätze von 204 Patienten ausgewertet. Bei 63,2% (n=129) der Patienten handelte es sich um Männer, bei 36,8% (n=75) um Frauen. Der durchschnittliche Altersmittelwert des Patientenkollektivs betrug 63,06 Jahre, wobei der jüngste Patient 24 Jahre alt war und der älteste 84 Jahre.

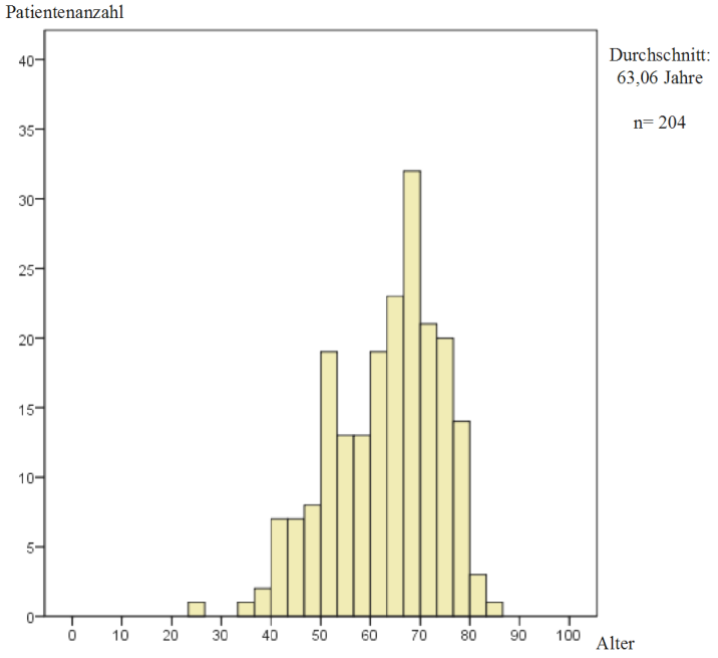


Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenguts

Der durchschnittliche BMI-Mittelwert aller Patienten betrug 26,06.

Mit einem Anteil von 71,1% (n=145) wurden die meisten Patienten mit einem ASA-Score (American Society of Anaesthesiologists) von 2 eingestuft, 25% (n=51) von 3, lediglich 3,4% (n=7) von 1 und 0,5% (n=1) von 5.

Der kolorektale Tumor befand sich bei 21,5% (n=44) im Bereich des Kolons zwischen der Appendix und dem Kolon transversum, bei 36,8% (n=75) im Bereich zwischen der linken Kolonflexur und dem Kolon sigmoideum und somit insgesamt bei 58,3% (n=119) im Kolon. Bei 40,2% (n=82) lag der Primarius im Rektum und bei 1,5% (n=3) rektosigmoidal. Durchschnittlich wurden bei der kolorektalen Operation 20 Lymphknoten reseziert, von denen 5 positiv waren.

68,6% (n=140) der Patienten waren von synchron aufgetretenen LM betroffen, bei 31,4% (n=64) traten diese metachron auf.
27,9% (n=57) erhielten vor der kolorektalen OP eine neoadjuvante Therapie, 71,6% (n=146) erhielten keine, bei 0,5% (n=1) lagen keine Daten vor.
Bei 65,7% (n=134) der Patienten und damit deutlich häufiger wurden die kolorektale OP und die LM-OP zweizeitig vorgenommen – Resektionen von synchronen und metachronen LM eingeschlossen - und bei 34,3% (n=70) in einem einzeitigen Eingriff. Im Durchschnitt vergingen 468 Tage zwischen der kolorektalen und der LM-OP, wenn der Eingriff zweizeitig war.

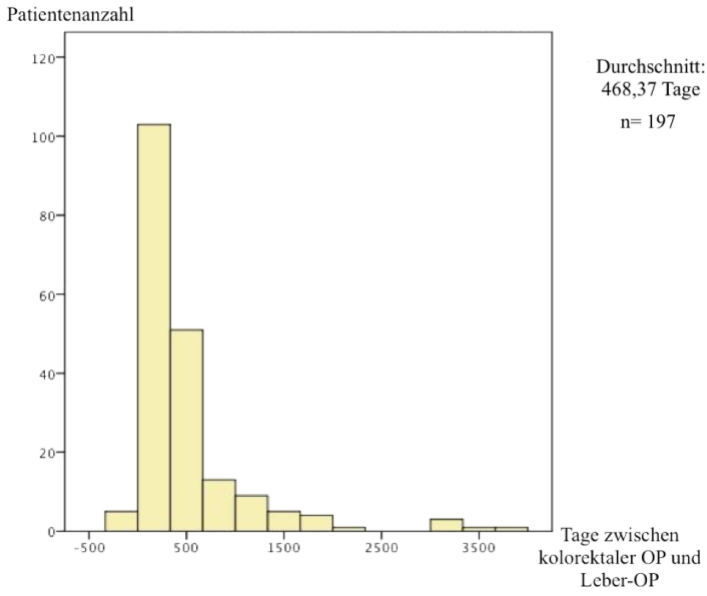


Abbildung 7: Tage zwischen kolorektaler und LM-OP

Ein Großteil der Patienten besaß außer dem Auftreten von LM keine weiteren Pathologien der Leber. Eine Leberzirrhose trat nur bei 1% (n=2) der Patienten auf. Bei 21,1% (n=34) lag eine Steatosis hepatis vor.
Bezüglich der operativen Resektion der LM erhielten 77% (n=15) und damit ca. ¾ der Patienten eine Minor-Leberresektion, lediglich 23% (n=47) eine Major-Resektion (Definition s.o.). Die mittlere OP-Dauer der Leberresektionen betrug 248,83 Minuten und die Patienten blieben im Mittelwert 18 Tage stationär in der Klinik nach der Leber-OP.
Bei 22,5% (n=46) waren die LM auf ein Lebersegment begrenzt. Bei den restlichen Patienten, bei denen mehr als ein Segment betroffen war, zeigte sich folgende Verteilung: Bei 25,5% (n=52) traten sie in der rechten Leber auf, bei 16,7% (n=34) in der linken Leber und bei 35,3% (n=72) in beiden Lappen.

Insgesamt wurden bei 44,7% (n=91) aller Patienten singuläre Metastasen reseziert, bei 48% (n=98) zwei bis fünf LM, bei 3,4% (n=7) sechs bis zehn LM und bei 3,9% (n=8) disseminierte LM.
Die Patienten erhielten im Mittelwert 0,75 Erythrozytenkonzentrate (EKs), 1,11 Fresh Frozen Plasma (FFP) und 0,089 Thrombozytenkonzentrate (TKs) bei der LM-OP. Bei diesen Werten handelt es sich um Mittelwerte pro Leberresektion, wobei dabei auch die einzeitigen Leber- und Kolon-Eingriffe eingeschlossen sind und somit indirekt auch die kolorektalen Operationen, die simultan durchgeführt wurden.
Bei den meisten Patienten lag nach LM-Resektion ein R0-Status vor. 83,3% der Patienten (n=171) hatten einen R-Status von R0, 10,3% (n=21) von R1, 2,9% (n=6) von R2 und ebenfalls 2,9% (n=6) von RX.
Insgesamt entwickelten 55,9% (n=114) der Patienten Komplikationen nach der LM-OP. Die Komplikationsschwere nach Clavien-Dindo war in 83,3% (n=170) keine oder leichte Komplikationen (CD I/II). 16,7% (n=34) erlitten schwerwiegendere Komplikationen (CD III / IV/ V).
Die perioperative Mortalität aller Eingriffe, die in die Datenbank inkludiert wurden, betrug 1,5% (n=3).

Das Follow-Up wurde bis Ende 2016 durchgeführt. Insgesamt hatten zum diesem Zeitpunkt 37,3% der Patienten (n=76) überlebt und 54,4% (n=111) waren verstorben. Bei 8,3% der Patienten (n=17) war kein Follow-Up möglich, sodass von diesen der aktuelle Status unbekannt blieb. Von den 111 verstorbenen Patienten verstarben 103 an einer Tumorprogression, 3 Patienten postoperativ und 5 Patienten aus anderen Gründen, sodass letztendlich 106 Patienten direkt an den Tumorfolgen starben.
Von den 187 Patienten, von denen die Nachsorgedaten bekannt sind, überlebten 7,5% (n=14) lediglich bis zu 90 Tagen, 14,4% (n=27) bis zu einem Jahr, 41,2% (n=77) bis zu drei Jahren, 20,3% (n=38) bis zu fünf Jahren und 16,6% (n=31) länger als fünf Jahre. Die mittlere Überlebenszeit betrug 32,75 Monate (Standardabweichung=26,9).
Ein Überblick aller klinischen und histopathologischen Parameter findet sich in Tabelle 6 und 7 (s.u.).

	Häufigkeit = n	***Prozent = %***
allgemeinmedizinische Daten		
Patientengeschlecht		
männlich	129	63,2
weiblich	75	36,8
gesamt	204	100
ASA		
1	7	3,4
2	145	71,1
3	51	25
5	1	0,5
gesamt	204	100
Leberzirrhose ja / nein		
ja	2	1
nein	202	99
gesamt	204	100
Steatosis hepatis ja / nein		
ja	43	21,1
nein	161	78,9
gesamt	204	100
KRK & Operation		
Lokalisierung Primarius		
Appendix bis Kolon transversum	44	21,5
linke Flexur bis Sigma	75	36,8
Rektum	82	40,2
rektosigmoidal	3	1,5
gesamt	204	100
KRK-OP: Art		
abdominale-perineale Rektumamputation mit Kolostoma	5	2,5
Hemikolektomie mit Rektumexstirpation	1	0,5
OP nach Hartmann	1	0,5
Tiefe anteriore Rektumresektion (TAR)	80	39,2
Sigmaresektion	55	27
erweiterte Hemikolektomie links	17	8,3
Transversumresektion	2	1
erweiterte Hemikolektomie rechts	37	18,1
subtotale Kolektomie	5	2,5
unbekannt	1	0,5
gesamt	204	100

KRK-OP: am MRI oder auswärts		
MRI	102	50
auswärts	102	50
gesamt	204	100
KRK-OP: Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation		
keine	64	31,4
I	23	11,3
II	15	7,4
III	5	2,5
IVa	18	8,8
IVb	1	0,5
V	78	38,2
gesamt	204	100
Histograding		
unbekannt	14	6,9
1	3	1,5
2	133	65,2
2 und 3	4	2
3	47	23
4	1	0,5
5	2	1
gesamt	204	100
pT-Status		
0 / is	3	1,5
1	3	1,5
2	14	6,9
3	145	71,1
4	37	18,1
unbekannt	2	
gesamt	204	100
pN-Status		
0	55	27
1	61	29,9
2	84	41,2
3	1	0,5
unbekannt	3	
gesamt	204	100
pM-Status		
0	66	32,4
1	138	67,6
gesamt	204	100
R-Status nach KRK-OP		

R0	171	83,8
R1	9	4,4
R2	3	1,5
RX	13	6,4
unbekannt	8	3,9
gesamt	204	100
Ileus nach KRK-OP: ja / nein / unbekannt		
ja	4	2
nein	115	56,4
unbekannt	85	41,6
gesamt	204	100
Anastomoseninsuffizienz nach KRK –OP: ja / nein / unbekannt		
ja	16	7,8
nein	102	50
unbekannt	86	42,2
gesamt	204	100
neoadjuvante Therapie vor KRK-OP: ja / nein / unbekannt		
ja	57	27,9
nein	146	71,6
unbekannt	1	0,5
gesamt	204	100
neoadjuvante Therapie vor KRK –OP (teilweise Kombinationstherapien)		
keine	103	77,4
5FU mono	1	0,8
FOLFOX	1	0,8
Cetuximab	1	0,8
sonstige	27	20,3
RTx	8	6
gesamt	133	Teilweise Kombitherapien
Lebermetastasen & Operation		
Major- / Minor-Hepatektomie		
Major-Hepatektomie	47	23
Minor-Hepatektomie	157	77
gesamt	204	100
Leber-OP: Laparotomie oder Laparoskopie		
Laparotomie	201	98,5
Laparoskopie	3	1,5
gesamt	204	100
Metastasentyp: synchron / metachron		
synchron	140	68,6

metachron	64	31,4
gesamt	204	100
Leber-OP: Pringle-Manöver: ja / nein		
ja	7	3,4
nein	197	96,6
gesamt	204	100
Gesamtzahl resezierter LM		
singulär	91	44,7
2 bis 5	98	48
6 bis 10	7	3,4
disseminiert	8	3,9
gesamt	204	100
R-Status nach LM-OP		
R0	171	83,8
R1	21	10,3
R2	6	2,9
RX	6	2,9
gesamt	204	100
Leber OP: Komplikationen: ja / nein		
ja	114	55,9
nein	90	44,1
gesamt	204	100
Leber-OP: Komplikationen nach Clavien-Dindo: keine oder CD I/II vs. CD III/IV/V		
keine Komplikationen oder CD I/II	170	83,3
CD III/IV/V	34	16,7
gesamt	204	100
Transfusion ja / nein		
ja	52	25,5
nein	152	74,5
gesamt	204	100
HFTT ja / nein		
nein	170	83,3
ja	34	16,7
gesamt	204	100
einzeitiger Eingriff / zweizeitiger Eingriff		
einzeitig	70	34,3
zweizeitig	134	65,7
gesamt	204	100
Lebermetastasen-Lokalisierung		
ein Segment	46	22,5
rechter Leberlappen (n>1)	52	25,5

linker Leberlappen (n>1)	34	16,7
beide Leberlappen	72	35,3
gesamt	204	100
Leber-OP: organspezifische Komplikationen (teilweise mehrfache Komplikationen pro Patient)		
keine	141	69,1
Ileus	8	3,9
Nachblutung/ Hämatom	2	1,0
Wundheilungsstörung Haut	25	12,3
Platzbauch	0	0
Leberabzess	5	2,4
Biliom / Gallefistel	6	2,9
BDA-Insuffizienz	4	2,0
sonstige	20	9,8
Leber-OP: allgemeine Komplikationen (teilweise mehrfache Komplikationen pro Patient)		
keine	118	57,8
kardial	9	4,4
pulmonal	13	6,4
Apoplex	0	0
Harnwege	10	4,9
Thrombose/ Embolie	1	0,5
angiologisch	2	1,0
Sepsis	7	3,4
Cholangitis	20	9,8
Ikterus	0	0
andere	42	20,6
Nachsorge		
Überleben		
lebend	76	37,3
verstorben	111	54,4
unbekannt	17	8,3
gesamt	204	100
Todesursache (bei den 111 verstorbenen Patienten)		
Tumorprogression	103	92,8
post-OP	3	2,7
andere	5	4,5
gesamt	111	100
Überleben in Tagen / Jahren		
bis zu 90 Tagen	14	6,9
bis zu 1 Jahr	27	13,2

bis zu 3 Jahren	77	37,7
bis zu 5 Jahren	38	18,6
über 5 Jahre	31	15,2
unbekannt	17	8,3
gesamt	204	100
perioperative Mortalität		
ja	3	1,5
nein	184	90,2
unbekannt	17	8,3
gesamt	204	100

Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten: klinische und histopathologische Parameter

Häufigkeit = n	***Mittelwert***	***Standard-abweichung***	***Maximum***	***Minimum***
allgemeinmedizinische Daten				
Alter				
204	63,06	10,98	84,4	23,9
BMI				
192	26,06	4,62	16,9	42,8
MELD Score				
187	4,66	1,47	0,9	9,47
KRK & Operation				
KRK-OP CEA Wert in ng/ml				
34	89,48	334,27	2	1952
Lebermetastasen & Operation				
Gesamtzahl resezierter LK				
185	19,82	9,634	0	52
Gesamtzahl positiver LK				
185	5,18	9,149	0	47
Leber-OP: Tage an stationärem Aufenthalt				
204	17,51	13,101	5	121
Leber-OP: EKs				
198	0,75	1,709	0	12
Leber-OP: FFPs				
197	1,11	4,136	0	45
Leber-OP: TKs				
197	0,089	0,825	0	11
Leber-OP: präoperativer CEA-Wert				
59	39,2	95,094	0,67	665,20
Leber-OP: Dauer in min				
194	248,83	101,085	60	650
Daten zu kolorektaler OP und Leber-OP				

Tage zwischen kolorektaler OP und Leber-OP				
197	468,37	748,963	5996	-162
Tage an stationärem Krankenhausaufenthalt insgesamt				
98	29,14	22,48	173	9
OP-Dauer insgesamt				
97	355,27	147,962	831	131
Nachsorge				
Überlebensmonate				
204	32,75	26,298	107	0

Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte, der Minima und der Maxima: klinische und histopathologische Parameter

4.2 Risikofaktoren bezüglich Morbidität bei Operationen von Lebermetastasen

Eines der Ziele dieser Dissertationsschrift ist es, Risikofaktoren bezüglich der Morbidität bei Lebereingriffen zu definieren. Dazu wurden alle separaten Leberresektionen der Datenbank verglichen, die ohne gleichzeitige kolorektale OP durchgeführt wurden, um gezielt prognostische Faktoren für die Leber-OP herausfiltern zu können.
Daher wurden in diesen Teil der Auswertung 133 Patienten mit einbezogen, die am Klinikum rechts der Isar in einem zweizeitigen Operationsvorgehen operiert wurden. Patienten mit einzeitigem Operationsvorgehen wurden ausgelassen, da die zusätzliche kolorektale Operation das Ergebnis hätte verzerren können.
Die Morbidität wurde gemäß der CD-Klassifikation definiert: es wurden keine Komplikationen oder Komplikationen mit CD-Graden I, II und Komplikationen mit CD-Graden IIIa, IIIb, IVa, IVb, V zu zwei Kategorien zusammengefasst, die als Minor- und Major-Morbiditäten bzw. keine oder leichte und schwere Komplikationen bezeichnet wurden, um dadurch eine Risikostratifizierung vornehmen zu können. Bezüglich dieser Kategorien wurden verschiedene Auswertungspunkte betrachtet und ein p-Wert von <0,05 als signifikant erachtet.

In dem untersuchten Patientenkollektiv traten verschiedene Faktoren auf, die signifikant mit einem erhöhten Auftreten einer Major-Morbidität korrelierten und als prognostische Parameter für die Lebermetastasenchirurgie dienen können.
Bei Betrachtung der allgemeinen klinischen Parameter war lediglich ein höherer ASA-Score mit einer erhöhten Major-Morbidität verbunden (p=0,019): von den Patienten mit einem Score von 2 oder niedriger entwickelten 12% (n=11) schwere Komplikationen, 88% (n=81) keine

oder leichte Komplikationen. Patienten mit einem höheren ASA-Score waren häufiger von schweren Komplikationen betroffen: 27% (n=10) mit einem Score von 3 und 100% (n=1) mit einem Score von 5.

Weder das Geschlecht, das Alter noch der BMI waren mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Die Lokalisierung des Primärtumors hatte ebenfalls keine signifikante Korrelation mit schweren Komplikationen (p=0,481) ebenso wenig wie das Histograding (p=0,784) oder der pT-Status des Primarius (p=0,784). Auch der Erhalt einer neoadjuvanten Therapie vor der Operation hatte keine Verbindung mit einer erhöhten Morbidität (p=0,591).

Bezüglich der LM konnten Parameter definiert werden, die signifikant mit schwerwiegenderen Komplikationen verknüpft waren. Die Lokalisierung der LM war signifikant mit dem Auftreten von Major-Morbidität assoziiert (p=0,049). Bei Patienten mit LM in beiden Lappen traten schwere Komplikationen in 26,5% (n=13) der Fälle auf, wenn in einem Segment vorhanden nur in 3,4% (n=1), nur den rechten Lappen betreffend in 16,7% (n=7) und nur den linken betreffend in 7,7% (n=1). Dies zeigt, dass häufiger Komplikationen auftraten, wenn die LM in beiden Lappen vorhanden waren.

Außerdem korrelierte der Erhalt von Transfusionen signifikant mit erhöhter Morbidität (p<0,001): 38,9% (n=14) entwickelten schwere Komplikationen, wohingegen lediglich 8,3% (n=8) der Patienten ohne Transfusionserhalt schwere Komplikationen entwickelten. Die Anzahl der Transfusionspräparate blieb dabei ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Morbiditätsrate.

Die Art der Leberresektion war zwar nicht statistisch signifikant (p=0,055), jedoch trotzdem mehr als doppelt so häufig, mit einer erhöhten Morbidität verknüpft: Patienten, die eine Major-Hepatektomie erhielten, entwickelten in 26,3% (n=10) der Fälle eine schwere Komplikation, Patienten mit einer Minor-Hepatektomie nur in 12,6% (n=12).

Weitere Parameter (s. Tabelle 8), die beim Betrachten der OP der LM erhoben wurden, korrelierten nicht signifikant mit einem erhöhten Auftreten von Major-Morbidität.

Somit bleibt festzuhalten, dass bei der Auswertung dieses Patientenkollektivs vom Klinikum rechts der Isar Parameter ausgemacht werden konnten, die signifikant mit erhöhtem Auftreten von schweren Komplikationen – CD III, IV, V – verknüpft waren:

- **Hoher ASA-Score ≥ 3 (p=0,019)**

- **Auftreten von LM in mehr als einem Segment und / oder auf beide Lappen verteilt (p=0,049)**
- **Erhalt einer Transfusion während der Operation (p<0,001)**

Auswertungspunkte		**n: Major-Morbidität**	**%: Major-Morbidität**	**n: keine o. Minor-Morbidität**	**%: keine oder Minor Morbidität**	***p-Wert***	**Gesamt zahl**
allgemeinmedizinische Daten							
Geschlecht	*männlich*	14	15,70%	75	84,30%	*0,72*	89
	weiblich	8	18,20%	36	81,80%		44
	gesamt	22		111			133
Alter	*Mittelwert*	62,95		64,19		*0,631*	
	gesamt	22		111			133
ASA Score	*1*	0	0%	3	100%	***0,019***	3
	2	11	12%	81	88%		92
	3	10	27%	27	73%		37
	4	0	0%	0	0%		0
	5	1	100%	0	0%		1
	gesamt	22		111			133
Leberzirrhose ja / nein	*ja*	0	0%	1	100%	*0,853*	1
	nein	22	17,7%	110	83,30%		132
	gesamt	22		111			133
BMI	*Mittelwert*	26,232		26,078		*0,884*	
	gesamt	21		109			130
MELD Score	*Mittelwert*	4,95		4,78		*0,636*	
	gesamt	21		100			
KRK & Operation							
Primarius	*Kolon*	11	14,3%	66	85,70%	*0,481*	77
	Rektum	11	20,6%	45	80,40%		56
	gesamt	22		111			133
Histograding	*1*	0	0%	3	100%	*0,784*	3
	2	19	21,80%	68	78,20%		87
	3	2	6,70%	28	93,30%		30
	4	0	0%	0	0%		0
	5	0	0%	2	100%		2
	gesamt	21		101			122
pT-Status	*0 / is*	0	0%	2	100%	*0,784*	2
	1	0	0%	2	100%		2
	2	1	8,3%	11	91,7%		12
	3	17	18,3%	76	81,7%		93
	4	3	13,6%	19	86,4%		22

	gesamt	21		110			131
neoadjuvante Therapie vor *KRK*-OP	*ja*	4	13,3%	26	86,7%	*0,591*	30
	nein	18	17,5%	85	82,5%		103
	gesamt	22		111			133
Lebermetastasen & Operation							
Leber-OP: Hepatektomie major / minor	*major*	10	26,30%	28	73,70%	**0,055**	38
	minor	12	12,60%	83	87,40%		95
	gesamt	22		111			133
Tumormarker	*CEA*	38,638		44,877		*0,917*	
	gesamt	5		26			31
Anzahl Lebermetastasen	*singulär*	5	9,30%	49	90,70%	*0,229*	54
	2 bis 5	14	21,20%	52	78,80%		66
	6 bis 10	1	16,70%	5	83,30%		6
	disseminiert	2	33,30%	4	66,70%		6
	gesamt	22		110			132
Lokalisierung Lebermetastasen	*ein Segment*	1	3,40%	28	96,60%	***0,049***	29
	rechter Lappen (n>1)	7	16,70%	35	83,30%		42
	linker Lappen (n>1)	1	7,70%	12	92,30%		13
	beide Lappen	13	26,50%	36	73,50%		49
	gesamt	22		111			133
HFTT ja / nein	*nein*	19	16,70%	95	83,30%	*0,924*	114
	ja	3	15,80%	16	84,20%		19
	gesamt	22		111			133
Leber-OP: Laparotomie / Laparoskopie	*Laparotomie*	22	17%	110	83,30%	*1*	132
	Laparoskopie	0	0%	1	100,00%		1
	gesamt	22		111			133
R-Status	*R0*	18	15,9%	95	84,1%	0,442	
	R1	4	28,6%	10	71,4%		
	R2	0	0%	1	100%		
	RX	0	0%	5	100%		
	gesamt	22		111			133
Lebermetastasenart	*synchron*	14	19,40%	58	80,60%	*0,359*	72
	metachron	8	13,10%	53	86,90%		61
	gesamt	22					133
Transfusion ja / nein	*ja*	14	38,90%	22	61,10%	***<0,001***	36
	nein	8	8,30%	89	91,80%		97
	gesamt	22					133
Leber-OP: EKs	*Mittelwert*	1,906		0,68		*0,097*	
	gesamt	22		110			132

Leber-OP: FFPs	*Mittelwert*	1,91		1,2		*0,538*	
	gesamt	22		110			132
Leber-OP: TKs	*Mittelwert*	0,14		0,11		*0,907*	
	gesamt	22		110			132
Leber-OP-Zeit	*Mittelwert*	257,67		218,77		0,159	
	gesamt	21		109			130

Tabelle 8: Morbidität bei Operationen von Lebermetastasen

4.3 Risikofaktoren bezüglich perioperativer Mortalität bei Operationen von Lebermetastasen

Ein weiteres Ziel dieser Dissertationsschrift ist es, prognostische Parameter bezüglich der perioperativen Mortalität bei Lebereingriffen zu definieren. Die perioperative Mortalität wurde definiert als Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach einer LM-OP. Dabei konnten aus dem Patientenkollektiv von den 133 Patienten, die für diesen Teil der Auswertung in Frage kamen, nur 122 Patienten eingeschlossen werden, da von 11 Patienten das Follow-Up über einen Zeitraum von 30 Tagen nach OP nicht möglich war. Insgesamt betrug die perioperative Mortalität in der für diesen Auswertungsteil berücksichtigten Kohorte nur 1% (n=2).

In dem untersuchten Patientenkollektiv traten verschiedene Faktoren auf, die mit einer erhöhten perioperativen Mortalität verbunden waren.

Zunächst korrelierte auch hier ein erhöhter ASA-Score mit einer höheren Mortalität (p=0,023). Bezüglich des kolorektalen Primarius war eine hohe Anzahl positiver LK mit einer höheren perioperativen Mortalität verknüpft (p=0,02). Bei den Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben, wurden im Durchschnitt 14,5 positive LK reseziert, bei den Patienten, die mehr als 30 Tage überlebten, nur 4,67 positive LK. Andere Parameter, die sich auf den kolorektalen Primarius beziehen, zeigten keine Korrelation.

Bei der Betrachtung der Aspekte der LM und ihrer OP war die Anzahl der LM als signifikanter Risikofaktor zu nennen (p=0,026). Von den zwei perioperativ verstorbenen Patienten hatte ein Patient 2 bis 5 LM und ein Patient 6 bis 10 LM.

Andere Parameter waren nicht signifikant mit einem erhöhten Auftreten von perioperativer Mortalität verknüpft (s. Tabelle 9).

Auswertungspunkte		verstorben innerhalb von 30 Tagen: n	verstorben innerhalb von 30 Tagen: %	nicht verstorben innerh. Von 30 Tagen: n	nicht verstorben innerh. Von 30 Tagen: %	*p-Wert*	Gesamt-zahl
allgemeinmedizinische Daten							
Geschlecht	*männlich*	2	3%	79	97,50%	*0,55*	81
	weiblich	0	0%	41	100,00%		41
	gesamt	2					122
Alter	*Mittelwert*	62,49		63,59		*0,893*	
	gesamt	2		120			122
ASA Score	*1*	0	0%	3	100,00%	***0,023***	3
	2	1	1,2%	85	98,80%		86
	3	0	0%	32	100,00%		32
	4	0	0%	0	0,00%		1
	5	1	100%	0	0,00%		1
	gesamt	2		120			122
Leberzirrhose ja / nein	*ja*	0	0%	1	100,00%	*0,984*	1
	nein	2	2%	119	98,30%		121
	gesamt	2		120			122
BMI	*Mittelwert*	23,516		26,182		*0,42*	
	gesamt	2		118			120
MELD Score	*Mittelwert*	5,61		4,79		*0,432*	
	gesamt	2		108			110
KRK & Operation							
Primarius	*Kolon*	1	1%	71	98,60%	*0,654*	72
	Rektum	1	2%	49	98,00%		50
	gesamt	2		120			122
Histograding	*1*	0	0%	3	10000,00%	*0,843*	3
	2	2	3%	77	97,50%		79
	3	0	0%	27	100,00%		27
	4	0	0%	0	0,00%		0
	5	0	0%	2	100,00%		2
	gesamt	2		109			111
KRK: Zahl positiver LK	*Mittelwert*	14,5		4,67		***0,02***	
	gesamt	2		108			110
Lebermetastasen & Operation							
Leber OP: Hepatektomie	*major*	2	6%	32	94,10%	*0,076*	34
	minor	0	0,00%	88	100,00%		88
	gesamt	2		120			122
Tumormarker	*CEA*	1,51		43,64		*0,738*	
	Gesamtzahl	1		29			30
Lebermetastasenart	*synchron*	2	3%	63	96,90%	*0,282*	65
	metachron	0	0%	57	100,00%		57

	gesamt	2		120			122
Anzahl Lebermetastasen	*singulär*	0	0%	49	100,00%	***0,026***	49
	2 bis 5	1	2%	59	98,30%		60
	6 bis 10	1	17%	5	83,30%		6
	disseminiert	0	0%	6	100,00%		6
	gesamt	2		119			121
Lokalisierung Lebermetastasen	*ein Segment*	0	0%	28	100,00%	*0,792*	28
	rechter Lappen (n>1)	1	3%	35	97,20%		36
	linker Lappen (n>1)	0	0%	12	100,00%		12
	beide Lappen	1	2%	45	97,80%		46
	gesamt	2		120			122
HFTT ja / nein	*nein*	1	1%	103	99,00%	*0,274*	104
	ja	1	6%	17	94,40%		18
	gesamt	2		120			122
Leber-OP: Laparotomie / Laparoskopie	*Laparotomie*	2	2%	119	98,30%	*0,984*	121
	Laparoskopie	0	0%	1	100,00%		1
	gesamt	2		120			122
R-Status	*R0*	2	1,9%	101	98,1%	*0,945*	103
	R1	0	0%	13	100%		13
	R2	0	0%	1	100%		1
	RX	0	0%	5	100%		5
	gesamt	2		120			122
Transfusion ja / nein	*ja*	0	0%	30	100,00%	*0,567*	30
	nein	2	2%	90	97,80%		92
	gesamt	2		120			122
Leber-OP: EKs	*Mittelwert*	0		0,76		*0,573*	
	gesamt	2		119			121
Leber-OP: FFPs	*Mittelwert*	0		1,27		*0,727*	
	gesamt	2		119			121
Leber-OP: TKs	*Mittelwert*	0		0,13		*0,866*	
	gesamt	2		119			121
Leber-OP-Zeit	*Mittelwert*	161,50		224,15		*0,908*	
	gesamt	2		117			119

Tabelle 9: Perioperative Mortalität bei Operationen von Lebermetastasen

4.4 Zusammenfassung der Risikofaktoren bezüglich Morbidität und perioperativer Mortalität

Zusammenfassend lassen sich bei Betrachtung dieses Patientenkollektivs verschiedene Risikofaktoren benennen, auf die Chirurgen vor einem operativen Eingriff von kolorektalen LM achten sollten.

Dabei gilt zunächst der ASA-Score als prognostischer Parameter, da ein erhöhter ASA-Score sowohl mit erhöhter Major-Morbiditätsrate als auch mit erhöhter perioperativer Mortalität korrelierte.

Bezüglich des kolorektalen Primarius konnten bis auf eine höhere Anzahl an tumorbefallenen Lymphknoten keine Risikofaktoren erkannt werden.

Das Augenmerk gilt somit mehr den klinisch-histopathologischen Parametern, die sich auf die Leber beziehen: Hierbei ist die Lokalisierung der LM zunächst zu nennen. Traten LM in mehr als einem Segment und zusätzlich noch in beiden Lappen auf, lag eine erhöhte Major-Morbidität vor. Außerdem entwickelten Patienten häufiger schwere Komplikationen nach Erhalt einer Transfusion während der Leber-Operation, wobei Anzahl und Art der Transfusion keine Rolle spielten.

Die Anzahl der LM war mit der perioperativen Mortalität signifikant verknüpft.

4.5 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Kolon- und Leberoperationen

4.5.1 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen insgesamt

Eine weitere Intention dieser Dissertationsschrift ist es, einen Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen von LM und KRK vorzunehmen und herauszufinden, ob es Kriterien gibt, die für einen Vorgang sprechen, und ob signifikante Unterschiede zwischen beiden Ansätzen bestehen. Dabei wurden 140 Patienten in die Auswertung mit einbezogen, die bei synchron aufgetretenen kolorektalen LM einzeitig oder zweizeitig operiert wurden (s. Tabelle 10).

In Bezug auf allgemeine medizinische Daten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsvorgängen gefunden werden, weder das Geschlecht (p=0,190), das Alter (p=0,651), der ASA-Score (p=0,706), der BMI (p=0,797) noch der MELD-Score (p=0,207) waren signifikant mit Differenzen in der Wahl der Methode verknüpft.

Außerdem wurden Charakteristika des kolorektalen Tumors und seiner Operation verglichen, doch auch dabei blieben beide Operationsvorgänge ohne signifikante Unterschiede: Die Einteilung bezüglich Histograding (p=0,191), dem pT-Status (p=0,613) und dem pN-Status (p=0,196) ebenso wie der Erhalt einer neoadjuvanten Therapie (p=0,080) oder die Lokalisierung des Primarius (p=0,161) korrelierten nicht signifikant mit einem ein- oder zweizeitigen Vorgehen.

Bei der Analyse der LM und ihrer OP fielen signifikante Unterschiede auf.

Lediglich 13,20% (n=9) der Patienten mit einzeitigem Operationsvorgehen erhielten eine Major-Hepatektomie, 86,80% (n=59) dagegen eine Minor-Leberresektion. Bei zweizeitigem Operationsvorgehen hatten bedeutend mehr Patienten eine Major-OP, nämlich 36,10% (n=26), wohingegen 63,90% (n=46) sich einer Minor-OP unterzogen. Dies zeigt, dass bei einzeitigem Operationsvorgehen eher Minor-Hepatektomien vorgenommen wurden, wobei Major-Hepatektomien eher zweizeitig durchgeführt wurden und somit die Art der Hepatektomie signifikant als Kriterium bei der Wahl einer Methode auffiel (p=0,002).

Außerdem war die Lokalisierung der LM mit signifikanten Unterschieden verbunden (p=0,0001): Patienten mit Lebermetastasen in beiden Leberlappen erhielten in 29,40% (n=20) der Fälle ein einzeitiges Vorgehen, in 40,30% (n=29) der Fälle ein zweizeitiges Vorgehen. Vermehrt traten die LM bei simultaner OP im linken Lappen (n>1) bei 30,90% (n=21) auf, im rechten Lappen (n>1) bei 14,70% (n=10) und singulär bei 25% (n=17) der Patienten. Bei

separaten Operationen traten die LM vermehrt im rechten Lappen (n>1) bei 33,30% der Patienten (n=24) auf, bei 19,40% (n=14) als singuläre LM und bei 6,9% (n=5) im linken Lappen (n>1). Somit stellt sich dieser Aspekt ebenfalls als signifikantes Kriterium für eine Entscheidungsfindung bezüglich der operativen Therapie heraus.

Bei Betrachtung des Auftretens von Komplikationen an der Leber (p=0,103), der Gesamtzahl der resezierten LM (p=0,085) und dem Erhalt von Transfusionen (p=0,350) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Anzahl der Tage an stationärem Aufenthalt zeigte eine signifikante Differenz (p=0,002): Im Durchschnitt blieben die Patienten bei einzeitiger OP 23 Tage stationär in der Klinik, bei zweizeitigen OPs deutlich länger: 42,96 Tage (Leber- und KRK-Eingriff addiert).

Die kumulative OP-Dauer war insgesamt ebenfalls gravierend länger bei separaten Eingriffen mit 460 Minuten im Durchschnitt als mit durchschnittlich 299 Minuten bei simultanem Eingriff (p=0,003).

Bei der Auswertung aller Laborwerte fielen lediglich zwei Parameter signifikant auf: Der Bilirubin-Spiegel, gemessen zwischen den Tagen eins bis drei nach LM-Operation, war bei einzeitigem Eingriff niedriger mit 0,852 mg/dl als bei zweizeitigem Eingriff mit 1,296 mg/dl (p=0,009). Der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Wert, gemessen im gleichen Zeitraum nach der OP, war ebenfalls deutlich niedriger bei einzeitigem Eingriff mit 272,59 U/l im Vergleich zu 435,53 U/l bei zweizeitigem Eingriff. Im weiteren Verlauf wurden keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt.

Bei dem Vergleich der Follow-Up-Daten bestand kein signifikanter Unterschied beider Operationsmethoden: Die perioperative Mortalität (p=0,257) betraf 1,5% (n=1) der Patienten mit einzeitigem Operationsvorgehen und 2,8% (n=2) der Patienten mit zweizeitigem Ansatz. Die Überlebenszeitanalysen der Patientenkohorten werden in Kapitel 4.6 ausführlich besprochen.

Insgesamt wiesen beim Vergleich eines einzeitigen und zweizeitigen Operationsvorganges folgende Kriterien signifikante Differenzen auf:

- **Major- / Minor-Hepatektomie (p=0,002)**
- **Lokalisierung der Lebermetastasen (p=0,0001)**
- **Tage an stationärem Aufenthalt insgesamt (p=0,002)**
- **OP-Dauer insgesamt (p=0,003)**
- **Laborwerte: Bilirubin und GPT d 1-3 (p=0,009 und p=0,003).**

Auswertungspunkte		Einzeiti. Eingriff: n	Einzeit. Eingriff: %	Zweizeit. Eingriff: n	Zweizeit. Eingriff: %	*p-Wert*	Gesamt-zahl
allgemeinmedizinische Daten							
Geschlecht	männlich	38	55,90%	48	66,70%	*0,19*	86
	weiblich	30	44,10%	24	33,30%		54
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
ASA	1	3	4,40%	3	4,20%	*0,706*	6
	2	51	75,00%	50	69,40%		101
	3	14	20,60%	8	25,00%		32
	4	0	0,00%	0	0,00%		0
	5	0	0,00%	1	1,40%		1
	gesamt	68		71			140
Alter	Mittelwert	61,55		61,4		*0,890*	
	gesamt	68		72			140
BMI	Mittelwert	26,13		25,92		*0,797*	
	gesamt	58		72			130
MELD Score	Mittelwert	4,38		4,72		*0,207*	
	gesamt	63		63			126
Leberzirrhose	ja	1	1,50%	0	0,00%	*0,486*	1
	nein	67	98,50%	72	100,00%		139
	gesamt	68		72			140
KRK & Operation							
Histograding	1	3	4,40%	7	9,70%	*0,191*	10
	2	43	63,20%	50	69,40%		93
	2 und 3	4	5,90%	0	0,00%		4
	3	17	25,00%	14	19,40%		31
	4	1	1,50%	0	0,00%		1
	5	0	0,00%	1	1,00%		1
	gesamt	68	100%	72	100,00%		140
pT-Status	0 / is	1	1,50%	1	1,40%	*0,613*	2
	1	1	1,50%	1	1,40%		2
	2	1	1,50%	5	7,10%		6
	3	51	75,00%	49	70,00%		100
	4	14	20,60%	14	20,00%		28
	gesamt	68	100,00%	70	100,00%		138
pN-Status	0	20	29,40%	11	15,70%	*0,196*	31
	1	18	26,50%	24	34,30%		42
	2	30	44,10%	34	48,60%		64
	3	0	0,00%	1	1,40%		1
	gesamt	68	100,00%	70	100,00%		138

neoadjuvante Therapie vor KRK-OP	ja	26	38,2%	18	25%	0,080	
	nein	42	61,8%	54	75%		
	gesamt	68	100%		100%		140
Lokalisierung Primarius	Appendix bis Transversum	16	23,5%	11	15,3%	0,161	
	linke Flexur bis Sigma	24	35,3%	29	40,3%		
	Rektum	25	36,8%	32	44,4%		
	rektosigmoidal	3	4,4%	0	0%		
	gesamt	68	100%	72	100%		140
Anastomoseninsuffizienz nach KRK-OP	ja	8	12,10%	4	13,30%	*0,868*	12
	nein	58	87,90%	26	86,70%		84
	gesamt	66		30			96
Ileus nach KRK-OP	ja	2	3,00%	0	9,00%	*0,347*	2
	nein	65	97,00%	29	100,00%		94
	gesamt	67	100,00%	29	100,00%		96
Lebermetastasen & Operation							
Komplikationen Leber-OP	ja	46	67,60%	39	54,20%	*0,103*	85
	nein	22	32,40%	33	45,80%		55
	gesamt	68		72			140
Clavien-Dindo-	keine	45	66,20%	37	51,40%	*0,316*	82
Klassifikation Leber-OP	I	6	8,80%	5	6,9%		11
	II	6	8,80%	16	22,20%		22
	IIIa	7	10,30%	6	8,30%		13
	IIIb	2	2,90%	2	2,80%		4
	IVa	1	1,50%	1	1,40%		2
	IVb	0	0,00%	1	1,40%		1
	V	1	1,50%	4	5,60%		5
	gesamt	68		71			140
Leber-OP: Major- /	major	9	13,20%	26	36,10%	***0,002***	35
Minor-Hepatektomie	minor	59	86,80%	46	63,90%		105
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
Lokalisierung Lebermetastasen	ein Segment	17	25%	14	19,40%	*0,0001*	31
	rechter Lappen (n>1)	10	14,70%	24	33,30%		34
	linker Lappen (n>1)	21	30,90%	5	6,90%		26
	beide Lappen	20	29,40%	29	40,30%		49
	gesamt	68	100%	72	100%		140

Gesamtzahl: resezierte Metastasen	singulär	36	52,90%	25	35,20%	*0,085*	61
	2 bis 5	29	42,60%	36	50,70%		65
	6 bis 10	1	1,50%	5	7,00%		6
	disseminiert	2	2,90%	5	7,00%		7
	gesamt	68	100%	71	100%		139
Transfusionen	ja	16	23,50%	22	30,60%	*0,35*	38
	nein	52	76,50%	50	69,40%		102
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
Laparotomie / Laparoskopie	Laparotomie	66	97,10%	72	100,00%	*0,234*	138
	Laparoskopie	2	2,90%	0	0,00%		2
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
stationärer Aufenthalt insgesamt	Mittelwert	23		42,96		***0,002***	
	gesamt	56		27			83
OP Dauer insgesamt	Mittelwert	298,97		459,96		***0,003***	
	gesamt	58		24			82
Morbidität	major	11	16,20%	14	19,40%	*0,614*	25
	minor	57	83,80%	58	80,60%		115
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
Laborwerte							
CEA prä-OP	Mittelwert	33,88		58,38		*0,482*	
	gesamt	26		17			43
AFP prä-OP	Mittelwert	5,15		4,683		*0,788*	
	gesamt	2		6			8
Albumin prä-OP	Mittelwert	4,138		4,386		*0,168*	
	gesamt	21		7			28
Bilirubin prä-OP	Mittelwert	0,544		0,572		*0,666*	
	gesamt	64		65			129
Kreatinin prä-OP	Mittelwert	0,864		0,907		*0,333*	
	gesamt	66		71			137
Quick prä-OP	Mittelwert	101,45		102,55		*0,563*	
	gesamt	66		69			135
INR prä-OP	Mittelwert	1		1		*0,845*	
	gesamt	65		69			134
GOT prä-OP	Mittelwert	32,54		36,93		*0,118*	
	gesamt	48		42			90
GPT prä-OP	Mittelwert	26,25		38,42		*0,109*	
	gesamt	61		66			127
Albumin d 1 bis 3	Mittelwert	2,99		2,74		*0,362*	
	gesamt	14		7			21
Bilirubin d 1 bis 3	Mittelwert	0,852		1,296		***0,009***	
	gesamt	65		71			136

Kreatinin d 1 bis 3	Mittelwert	0,882		0,963		*0,264*	
	gesamt	65		71			136
Quick d 1 bis 3	Mittelwert	86,25		85,94		*0,908*	
	gesamt	63		67			130
INR d 1 bis 3	Mittelwert	1,113		1,112		*0,974*	
	gesamt	63		67			130
GOT d 1 bis 3	Mittelwert	270,97		306,21		*0,616*	
	gesamt	31		47			78
GPT d 1 bis 3	Mittelwert	272,59		435,52		***0,003***	
	gesamt	63		67			130
Albumin d 4 bis 6	Mittelwert	2,738		2,975		*0,414*	
	gesamt	8		4			12
Bilirubin d 4 bis 6	Mittelwert	0,684		1,042		*0,091*	
	gesamt	44		57			101
Kreatinin d 4 bis 6	Mittelwert	0,823		0,912		*0,232*	
	gesamt	56		69			125
Quick d 4 bis 6	Mittelwert	96,78		97,06		*0,926*	
	gesamt	36		54			90
INR d 4 bis 6	Mittelwert	1,04		1,03		*0,579*	
	gesamt	36		54			90
GOT d 4 bis 6	Mittelwert	64,93		103,86		*0,067*	
	gesamt	29		43			72
GPT d 4 bis 6	Mittelwert	147,53		220,72		*0,059*	
	gesamt	41		58			99
Albumin d 7 bis 12	Mittelwert	2,8		2,7		*0,795*	
	gesamt	2		2			4
Bilirubin d 7 bis 12	Mittelwert	0,869		0,894		*0,945*	
	gesamt	36		52			88
Kreatinin d 7 bis 12	Mittelwert	0,843		0,927		*0,272*	
	gesamt	49		60			109
INR d 7 bis 12	Mittelwert	1,056		1,023		*0,28*	
	gesamt	34		39			73
GOT d 7 bis 12	Mittelwert	68,39		82,13		*0,35*	
	gesamt	32		31			63
GPT d 7 bis 12	Mittelwert	291,46		240,94		*0,238*	
	gesamt	38		53			91
Nachsorge							
Überlebensmonate	Mittelwert	27,9		34,62		*0,119*	140
	gesamt	68		72			

perioperative Mortalität	ja	1	1,50%	2	2,80%	*0,257*	3
	nein	54	79,40%	63	87,50%		17
	unbekannt	13	19,10%	7	9,70%		20
	gesamt	68	100,00%	72	100,00%		140
Überlebensstatus	lebend	27	43,50%	23	35,40%	*0,224*	50
	tot	35	56,50%	42	64,40%		77
	gesamt	62	100,00%	65	100,00%		127

Tabelle 10: Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen von LM und KRK insgesamt

4.5.2 Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen mit Major-Hepatektomien

Major-Hepatektomien zeigen eine erhöhte Morbidität, daher sollen insbesondere in diesem Kapitel eventuelle Unterschiede zwischen ein- und zweizeitigen Operationsvorgehen aller Major-Hepatektomien herausgearbeitet werden. Dazu wurden in Subgruppenanalysen nur die KRK-Operationen in Kombination mit Major-Hepatektomien betrachtet.
Es wurden 35 Patienten in die Auswertung mit einbezogen: davon 9 Patienten mit einzeitiger Kolon-OP und Major-Hepatektomie und 26 Patienten mit zweizeitiger Kolon-OP und Major-Hepatektomie.

Folgende Kriterien wiesen signifikante Differenzen auf (s. Tabelle 11):

- **Histograding (p=0,021)**
- **Lokalisierung der Lebermetastasen (p=0,001)**
- **Tage an stationärem Aufenthalt insgesamt (p=0,039)**
- **Laborwerte Kreatinin d 4 – 6 (p=0,042), Kreatinin d 7 – 12 (p=0,034) und Bilirubin d 7 – 12 (p=0,005)**

Im Vergleich zum Einschluss sowohl von Major- als auch Minor-Leberresektionen blieben bei alleinigem Einschluss der Major-Hepatektomien nur zwei Kriterien bestehen, die signifikante Unterschiede zwischen simultanen und separaten Operationen aufwiesen: die Lokalisierung der Lebermetastasen (p=0,001) und die Länge des stationären Aufenthalts (p=0,039).
Die vorher genannten Laborwerte zeigten sich nicht mehr als signifikant unterschiedlich. Im Gegensatz dazu zeigte sich das Histograding des Primarius bei diesem Teil der Auswertung signifikant.
Bezüglich Morbidität und Mortalität ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede.

Auswertungspunkte		Einzeit. Eingriff: n	Einzeit. Eingriff: %	Zweizeit. Eingriff: n	Zweizeit. Eingriff: %	*p-Wert*	Gesamt-zahl
allgemeinmedizinische Daten							
Geschlecht	männlich	3	33,3%	15	57,7%	*0,208*	18
	weiblich	15	66,7%	11	42,3%		17
	gesamt	9	100,00%	26	2,9%		35
ASA	1	0	0%	1	3,8%	*0,769*	1
	2	7	77,8%	16	61,5%		23
	3	2	22,2%	8	30,8%		10
	4	0	0,00%	0	0,00%		0
	5	0	0,00%	1	2,9%		1
	gesamt	9		26			35
Alter	Mittelwert	58,28		62,18		0,330	
	gesamt	9		26			35
BMI	Mittelwert	23,989		24,721		*0,626*	
	gesamt	7		26			33
MELD Score	Mittelwert	1,209		1,240		*0,077*	
	gesamt	9		23			32
Leberzirrhose	ja	0	0%	0	0,00%	-	0
	nein	9	100%	26	100,00%		35
	gesamt	9		26			35
KRK & Operation							
Histograding	1	0	0%	3	11,5%	*0,021*	3
	2	4	44,4%	20	76,9%		24
	2 und 3	2	22,2%	0	0,00%		2
	3	3	33,3%	3	11,5%		6
	4	0	0%	0	0,00%		0
	5	0	0,00%	0	0,00%		0
	gesamt	9	100%	26	100,00%		35
pT-Status	0 / is	0	0%	1	3,8%	*0,785*	1
	1	0	0%	0	0%		0
	2	1	11,1%	2	7,7%		3
	3	7	77,8%	17	65,4%		24
	4	1	11,1%	6	23,1%		7
	gesamt	9	100,00%	26	100,00%		35
pN-Status	0	3	33,30%	5	19,2%	*0,698*	8
	1	3	33,3%	7	26,9%		10
	2	3	33,3%	5	50%		16
	3	0	0%	1	3,8%		1

	gesamt	0	0%	0	0%		0
neoadjuvante Therapie vor KRK-OP	ja	5	55,6%	8	30,8%	0,243	13
	nein	4	44,4%	18	69,2%		22
	gesamt	9	100%		100%		135
Lokalisierung Primarius	Appendix bis Transversum	0	0%	5	19,2%	0,053	5
	linke Flexur bis Sigma	3	33,3%	11	42,3%		14
	Rektum	4	44,4%	10	38,5%		14
	rektosigmoidal	2	22,2%	0	0%		2
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Anastomoseninsuffizienz nach KRK-OP	ja	0	0%	1	9,1%	*0,381*	1
	nein	8	100%	10	90,9%		19
	gesamt	9	100%	11	100%		20
Ileus nach KRK-OP	ja	0	0%	0	0%	-	0
	nein	9	100%	10	100,00%		19
	gesamt	9	100%	10	100%		19
Lebermetastasen & Operation							
Komplikationen Leber-OP	ja	5	55,6%	14	53,80%	*0,929*	19
	nein	4	44,40%	12	46,20%		16
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Clavien-Dindo-	keine Kompl.	6	66,70%	14	51,40%	*0,141*	82
Klassifikation Leber-OP	I	1	11,1%	1	53,8%		20
	II	0	0%	6	3,8%		2
	IIIA	2	22,2%	1	3,8%		6
	IIIB	0	0%	0	0%		3
	IVA	0	0%	0	0%		0
	IVB	0	0%	0	0%		0
	V	0	0%	4	11,4%		4
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Lokalisierung Lebermetastasen	ein Segment	0	0%	2	7,7%	*0,001*	2
	rechter Lappen (n>1)	2	22,2%	15	57,7%		17
	linker Lappen (n>1)	5	55,6%	0	0%		5
	beide Lappen	2	22,2%	9	34,6%		11
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Gesamtzahl resezierte Metastasen	singulär	4	44,4%	7	26,9%	*0,564*	11
	2 bis 5	5	55,6%	15	57,7%		20
	6 bis 10	0	0%	3	11,5%		3
	disseminiert	0	0%	1	3,8%		1

	gesamt	9	100%	26	100%		35
Transfusionen	ja	4	44,4%	11	42,3%	*0,911*	15
	nein	5	55,6%	15	57,7%		20
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Laparotomie / Laparoskopie	Laparotomie	9	100%	9	100,00%	-	138
	Laparoskopie	0	0%	0	0,00%		2
	gesamt	9	100%	26	100%		35
stationärer Aufenthalt insgesamt	Mittelwert	21		36,6		*0,039*	
	gesamt	5		10			15
OP Dauer insgesamt	Mittelwert	436,43		497,11		*0,462*	
	gesamt	7		9			16
Morbidität	major	2	22,2%	5	19,2%	*0,847*	7
	minor	7	77,8%	21	80,8%		28
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Laborwerte							
Kreatinin d 4 bis 6	Mittelwert	0,667		1,012		*0,042*	
	gesamt	9		25			34
Bilirubin d 7 bis 12	Mittelwert	2,8		1,342		*0,005*	
	gesamt	5		19			24
Kreatinin d 7 bis 12	Mittelwert	1,342		0,775		*0,034*	
	gesamt	8		21			29
6. Nachsorge							
Überlebensmonate	Mittelwert	27,9		34,62		*0,119*	140
	gesamt	68		72			
perioperative Mortalität	ja	0	0%	2	7,7%	*0,257*	2
	nein	6	66,7%	21	80,8%		27
	unbekannt	3	33,3%	3	11,5%		6
	gesamt	9	100%	26	100%		35
Überlebensstatus	lebend	6	66,7%	4	17,4%	*0,224*	10
	tot	3	33,30%	19	82,6%		22
	gesamt	9	100%	23	100%		32

Tabelle 11: Vergleich zwischen einzeitigen und zweizeitigen Operationen von LM und KRK unter Einschluss aller Major-Hepatektomien

4.6 Überlebenszeitanalysen

4.6.1 Gesamtüberlebenszeit

Ein weiteres Bestreben dieser Dissertationsschrift ist es, das Überleben des Patientenkollektivs zu analysieren und herauszufinden, ob ein einzeitiger oder zweizeitiger Operationsansatz einen unterschiedlichen Einfluss auf das Überleben hat und ob andere Faktoren das Überleben beeinflussen.
Von den insgesamt 204 eingeschlossenen Patienten lagen bei 17 Patienten keine Daten bezüglich des Überlebens vor, sodass ein Patientenkollektiv von 187 Patienten aus der Datenbank betrachtet wurde. Dabei wurden drei Patientengruppen verglichen:

- Gruppe 1: 62 Patienten mit synchron aufgetretenen LM und einzeitiger OP
- Gruppe 2: 66 Patienten mit synchron aufgetretenen LM und zweizeitiger OP
- Gruppe 3: 59 Patienten mit metachron aufgetretenen LM und zweizeitiger OP.

Gruppe 1 und 2 wurden direkt miteinander verglichen, um herauszufinden, ob Unterschiede zwischen einzeitigem und zweizeitigem Operationsvorgehen bei dem Auftreten von synchronen LM bestehen.

Bei Gruppe 2 und 3 wurde ebenfalls überprüft, ob signifikante Differenzen bestanden, um einen Vergleich zwischen dem Auftreten von synchronen LM und metachronen LM vorzunehmen, die jeweils zweizeitig operiert wurden. Außerdem wurden alle drei Gruppen miteinander verglichen.

Des Weiteren wurden mehrere Faktoren dahingehend untersucht, ob ein Einfluss auf das tumorspezifische Überleben bestand.

Zunächst wurde die Gesamtüberlebenszeit betrachtet: Hierbei lagen die Mittelwerte bzw. die Mediane für das allgemeine Überleben in der Gruppe 1 bei 41,6 bzw. 38,7 Monaten, in der Gruppe 2 bei 46,8 bzw. 35,8 Monaten und in der Gruppe 3 bei 53,0 Monaten bzw. 44,2 Monaten.
Nach dem Log-Rank (Mantel-Cox)-Test ergaben sich im direkten Vergleich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (p=0,504).
Zwar lag der Mittelwert an Überlebensmonaten bei Gruppe 2 (Patienten mit synchronen LM und zweizeitigen OPs) über dem von Gruppe 1 (Patienten mit synchronen LM und einzeitiger

OP). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,504). Somit stellten sich beide Operationsvorgehen in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit als äquivalent dar.
Der Mittelwert an Überlebensmonaten bei Gruppe 3 (Patienten mit metachronen LM bei zweizeitigen OPs) war höher als der von Gruppe 2, jedoch ist auch hier die Differenz nicht signifikant (p=0,427), sodass das Auftreten von synchronen LM keine Unterschiede gegenüber dem von metachronen LM aufwies.
Im direkten Vergleich aller drei Patientengruppen lagen ebenfalls keine signifikanten Differenzen vor (p=0,476).

	Schätzer	**Standardfehler**	**95%-Konfidenzintervall: untere Grenze**	**95%-Konfidenzintervall: obere Grenze**
Gruppe 1: synchrone Lebermetastasen mit einzeitiger OP: 62 Patienten				
Mittelwert	41,561	4,327	33,08	50,041
Median	38,651	2,998	32,774	44,528
Gruppe 2: synchrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 66 Patienten				
Mittelwert	46,765	4,675	37,602	55,928
Median	35,789	5,34	25,323	46,256
Gruppe 3: metachrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 59 Patienten				
Mittelwert	52,979	5,505	42,19	63,77
Median	44,243	7,211	30,11	58,38

Tabelle 12: Mittelwerte, Mediane, 95%-KI: Gesamtüberlebenszeit

Gruppen	**p-Wert**	**χ2**
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	0,504	0,447
Gruppe 2 vs. Gruppe 3	0,514	0,427

Tabelle 13: Gesamtvergleich: Gesamtüberlebenszeit

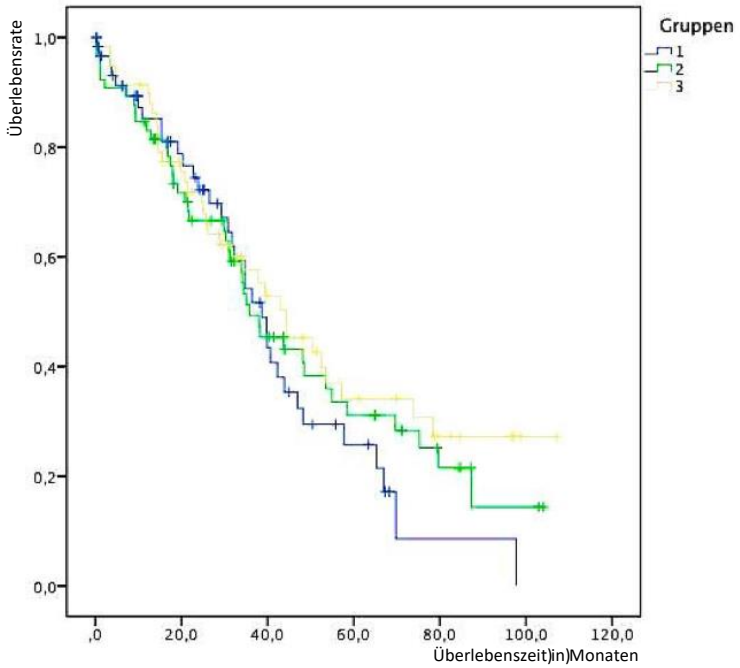
Die Gesamtüberlebenszeit betrug für die Gruppe 1 nach einem Jahr 85,2% mit einer Standardabweichung von +/-4,9%, nach zwei Jahren 72,2% (+/-6,4%), nach drei Jahren 54,2% (+/-7,6%), nach vier Jahren 35,3% (+/-7,6%) und nach fünf Jahren 25,8% (+/-7,3%). Von den 62 Patienten der Gruppe 1 verblieben nach einem Jahr 41 Patienten „at risk“, nach zwei Jahren 32, nach drei Jahren 21, nach vier Jahren 12, nach fünf Jahren 7 und nach sechs Jahren 1.
Bei der Gruppe 2 zeigten sich ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens. Nach einem Jahr lag die Gesamtüberlebenszeit bei 83% (+/-4,7%), nach zwei Jahren bei 66,6% (+/-6,0%), nach drei Jahren bei 49,3% (+/-6,7%), nach vier Jahren bei 43,1% (+/-6,7%) und nach fünf Jahren bei 31,1% (+/-6,7%). Von den 66 Patienten der Gruppe 2 waren nach einem Jahr 53 Patienten „at risk“, nach zwei Jahren 38, nach drei Jahren 25, nach vier Jahren 18, nach fünf Jahren 13, nach sechs Jahren 9, nach sieben Jahren 6, nach acht Jahren 2.
Auch für die Gruppe 3 lagen ähnliche Überlebensraten vor: Nach einem Jahr überlebten 91,4% (+/-3,7%), nach zwei Jahren 71,8% (+/-6,0%), nach drei Jahren 57,6% (+/-6,8%), nach vier

Jahren 45,3% (+/-7,3%) und nach fünf Jahren 34,1 (+/-7,3%). Von den 59 Patienten der Gruppe 3 befanden sich nach einem Jahr 52 Patienten „at risk“, nach zwei Jahren 38, nach drei Jahren 24, nach vier Jahren 18, nach fünf Jahren 12, nach sechs Jahren 10, nach sieben Jahren 5, nach acht Jahren 4.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass die Gesamtüberlebenszeit für alle drei Gruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt (s. Abbildung 8). Es bleibt festzuhalten, dass sowohl einzeitige als auch zweizeitige Operationsvorgänge keinen direkten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hatten und aus dieser Perspektive gleichwertig eingesetzt werden können.
Das Auftreten von synchronen und metachronen LM hatte ebenfalls keinen signifikant unterschiedlichen Effekt auf das Überleben, sodass beide Arten von LM bezüglich des Überlebens gleich einzuschätzen sind.

Jahre	**Überleben (%)**	**„Patients at risk“**
Gruppe 1: synchrone Lebermetastasen mit einzeitiger OP: 62 Patienten		
1	85,2 +/- 4,9	41
2	72,2 +/- 6,4	32
3	54,2 +/- 7,6	21
4	35,3 +/- 7,6	12
5	25,8 +/- 7,3	7
6		1
Gruppe 2: synchrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 66 Patienten		
1	83 +/- 4,7	53
2	66,6 +/- 6,0	38
3	49,3 +/- 6,7	25
4	43,1 +/- 6,7	18
5	31,1 +/- 6,7	13
6		9
7		6
8		2
Gruppe 3: metachrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 59 Patienten		
1	91,4 +/- 3,7	52
2	71,8 +/- 6,0	38
3	57,6 +/- 6,8	24
4	45,3 +/- 7,3	18
5	34,1 +/- 7,3	12
6		10
7		5
8		4

Tabelle 14: Überlebensmonate und „Patients at risk“: Gesamtüberlebenszeit



Gruppen
1=)synchrone)Lebermetastasen)mit)einzeitiger OP
2)=)synchrone)Lebermetastasen)mit)zweizeitigen)OPs)
3=)metachrone Lebermetastasen)mit)zweizeitigen)OPs

Vergleiche)p>Werte:)1)vs 2:)0,504;)2)vs.)3:)0,427

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven: Gesamtüberlebenszeit

4.6.2 Tumorspezifisches Überleben

Neben der Gesamtüberlebenszeit wurde das tumorspezifische Überleben analysiert. Hierbei wurden lediglich die Todesfälle aufgrund des Tumors als Ereignis gezählt.
Die Gruppeneinteilung blieb gleich und es wurde nach dem gleichen Schema wie beim Gesamtüberleben ausgewertet. Insgesamt sind die Ergebnisse der Gesamtüberlebenszeit sehr ähnlich, da nur fünf Patienten des untersuchten Patientenkollektivs an anderen Todesursachen als dem Tumorgeschehen starben.

Bei der Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens lagen die Mittelwerte bzw. die Mediane für Gruppe 1 bei 43,1 bzw. 38,7 Monaten, bei Gruppe 2 bei 48,4 bzw. 35,8 Monaten und bei Gruppe 3 bei 53,0 Monaten bzw. 44,2 Monaten. Insgesamt bestanden weder signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen (p=0,73) noch zwischen Gruppe 1 und 2 (p=0,672) bzw. Gruppe 2 und 3 (p=0,653).

Gruppe 1: synchrone Lebermetastasen mit einzeitiger OP: 62 Patienten				
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall: obere Grenze	95%-Konfidenzintervall: untere Grenze
Mittelwert	43,112	4,588	34,12	52,105
Median	38,651	2,998	32,774	44,528
Gruppe 2: synchrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 66 Patienten				
Mittelwert	48,431	4,888	38,851	58,011
Median	35,789	5,34	25,323	46,256
Gruppe 3: metachrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 59 Patienten				
Mittelwert	52,979	5,505	42,19	63,77
Median	44,243	7,211	30,11	58,38

Tabelle 15: Mittelwerte, Mediane und 95%-KI: Tumorspezifisches Überleben

Gruppen	**p-Wert**	**χ2**
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	0,672	0,179
Gruppe 2 vs. Gruppe 3	0,653	0,202

Tabelle 16: Gesamtvergleich: Tumorspezifisches Überleben

Die Überlebensraten in Bezug auf das tumorspezifische Überleben zeigten sich übereinstimmend mit denen des Gesamtüberlebens.
Die Überlebensraten von Gruppe 1 glichen sich in den ersten drei Jahren genau, lediglich nach vier und fünf Jahren waren die Überlebensraten in diesem Falle höher: Nach 4 Jahren betrugen die Überlebensraten 38% +/- 7,7% und nach fünf Jahren 30,3% +/-7,9%.
Bei Gruppe 2 glichen sich die Raten in den ersten vier Jahren genau, nur im fünften Jahr nach OP war das tumorspezifische Überleben größer mit 35,6% +/- 6,8%.

Bei Gruppe 3 waren die Daten identisch bei Betrachtung des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens.

Jahre	Überleben (%)	„Patients at risk“
Gruppe 1: synchrone Lebermetastasen mit einzeitiger OP: 62 Patienten		
1	85,2 +/- 4,9	41
2	72,2 +/- 6,4	32
3	54,2 +/- 7,6	21
4	38 +/- 7,7	11
5	30,3 +/- 7,9	7
6		1
Gruppe 2: synchrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 66 Patienten		
1	83 +/- 4,7	53
2	66,6 +/- 6,0	38
3	49,3 +/- 6,7	25
4	43,1 +/- 6,7	18
5	35,6 +/- 6,8	13
6		9
7		6
8		2
Gruppe 3: metachrone Lebermetastasen mit zweizeitigen OPs: 59 Patienten		
1	91,4 +/- 3,7	52
2	71,8 +/- 6,0	38
3	57,6 +/- 6,8	24
4	45,3 +/- 7,3	18
5	34,1 +/- 7,3	12
6		10
7		5
8		4

Tabelle 17: Überlebensmonate und „Patients at risk“: Tumorspezifisches Überleben

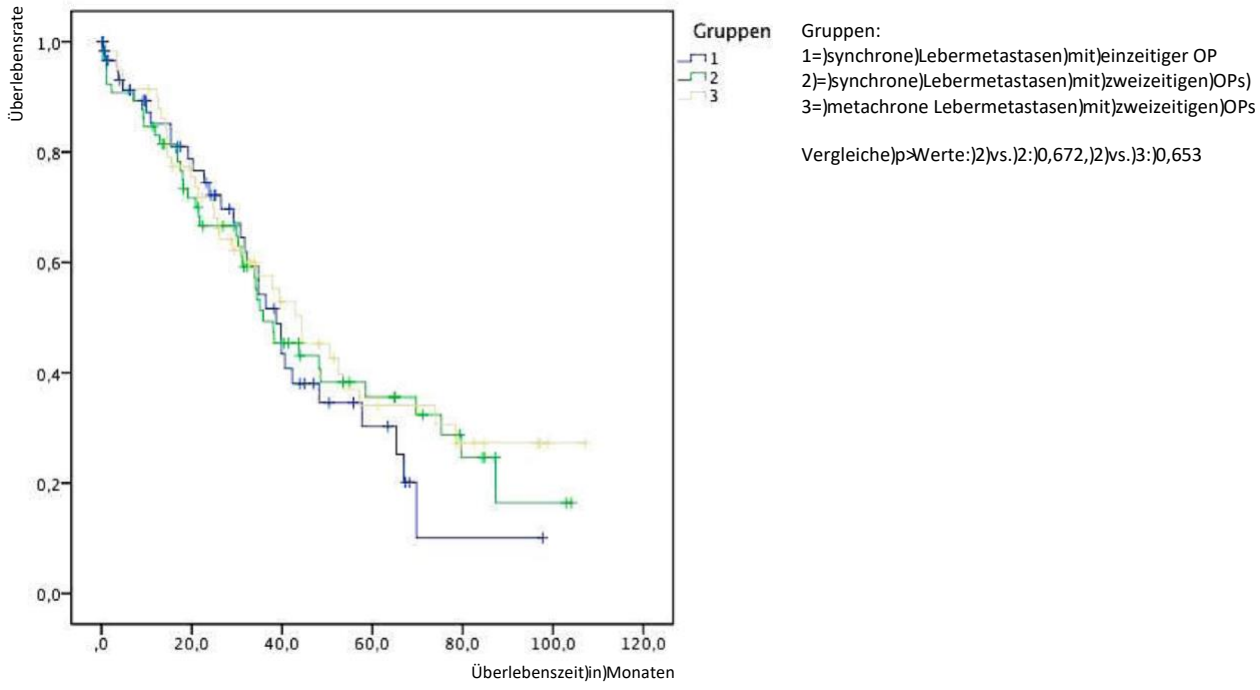


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven: tumorspezifisches Überleben

4.6.3 Untersuchung des Einflusses weiterer Kriterien auf das Überleben

4.6.3.1 Univariate Analyse

In dieser Dissertation wurde ebenfalls untersucht, welchen Einfluss verschiedene Kriterien auf die Gesamtüberlebenszeit haben.

Es konnten neun Faktoren in der univariaten Analyse mit log-rank nach der Kaplan-Meier-Methode identifiziert werden, die eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben hatten.

Der ASA-Score korrelierte mit einer hohen Signifikanz ($p<0,001$) mit dem Überleben. Patienten mit einem ASA-Score von 2 überlebten im Schnitt 52,702 Monate, wohingegen Patienten mit einem ASA-Score von 3 nur 43,177 Monate überlebten.

Das Histograding des Primarius hatte eine signifikante Assoziation mit dem Überleben ($p=0,025$). Patienten mit einem Histograding von 1 oder 2 überlebten durchschnittlich 54 Monate, von 3 oder 4 deutlich weniger: 37 Monate.

Des Weiteren waren der pT-Status ($p=0,043$) und der pN-Status ($p<0,001$) als beeinflussende Faktoren zu nennen. Je höher die Einteilung bezüglich T oder N, desto kürzer überlebten die Patienten.

Außerdem zeigten sich die Metastasenanzahl ($p=0,026$) und der Residualstatus an der Leber nach OP ($p=0,039$) als signifikante Einflüsse auf das Überleben.

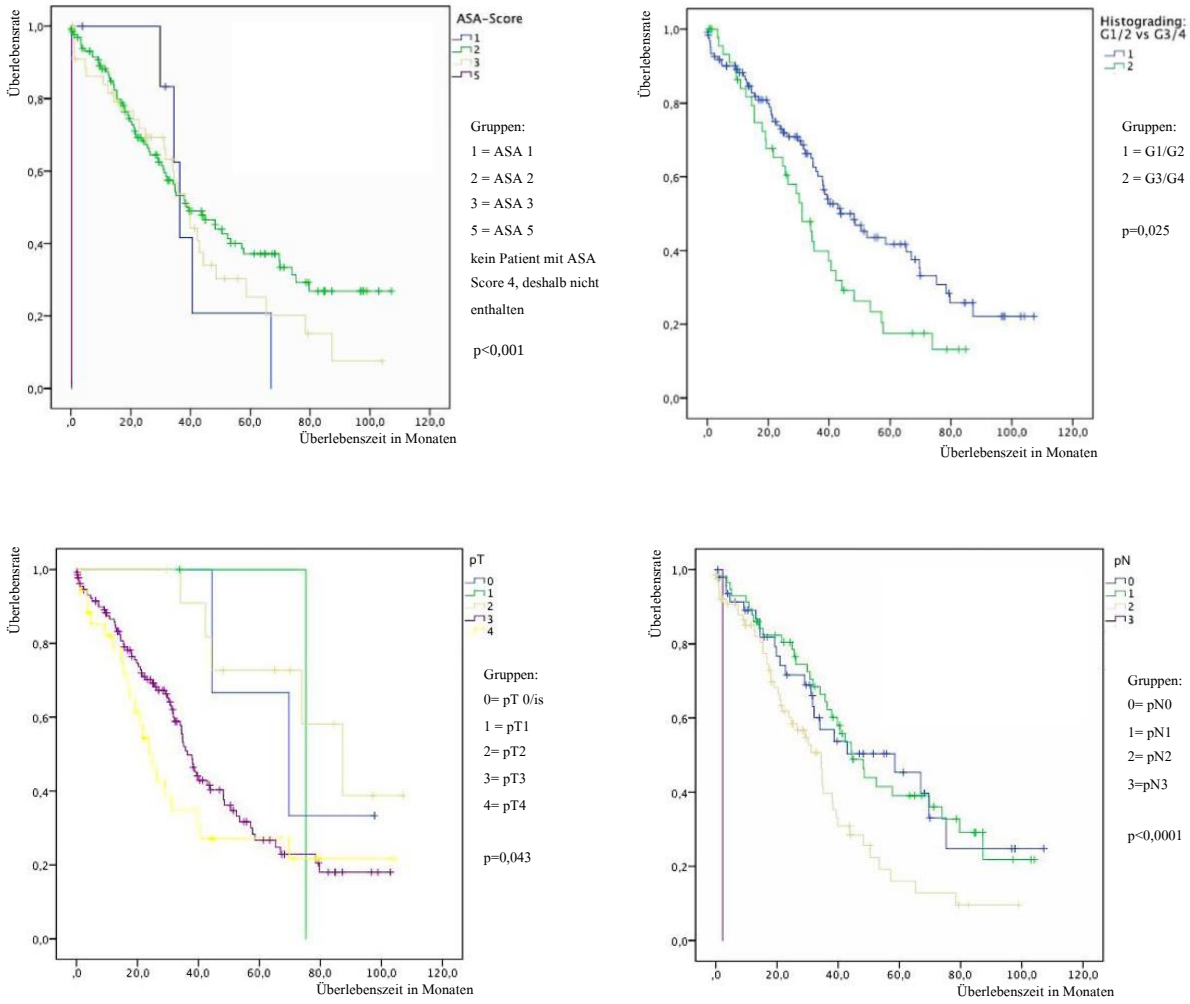
Die Einteilung der Komplikationen bei der Leber-OP nach CD ($p=0,006$) konnte ebenfalls als prognostischer Faktor bestimmt werden: Patienten, die nach OP keine Komplikation entwickelten oder deren Komplikationen nach CD I / II klassifiziert wurden, überlebten durchschnittlich 52 Monate. Patienten mit einer CD-Klassifikation von III / IV / V überlebten deutlich kürzer, lediglich 32 Monate.

Der Erhalt einer Major- oder Minor-Hepatektomie ($p=0,021$) erwies sich ebenfalls als signifikanter Einfluss auf Gesamtüberlebenszeit. Patienten, die eine Major-Hepatektomie erhielten, überlebten im Mittelwert 36,63 Monate, wohingegen Patienten mit einer Minor-Leberresektion 53,016 Monate überlebten.

Kriterium	p-Wert	Mittelwert	Median	Anzahl	Anzahl Ereignisse
allgemeinmedizinische Daten					
Geschlecht	0,231				
männlich		51,61	39,41	116	67
weiblich		44,39	34,70	71	39
gesamt		49,45	38,65	187	106
ASA Score	**<0,001**				
1		42,123	36,349	7	5
2		52,702	39,408	134	71
3		43,177	39,737	45	29
5		0,23	0,23	1	1
gesamt		49,455	38,651	187	106
Leberzirrhose ja / nein	0,576				
ja		19,836	15,461	2	1
nein		49,569	38,651	185	105
gesamt		49,455	38,651	187	106
KRK & Operation					
Histograding G1/2 vs G3/4	**0,025**				
1 und 2		53,998	43,783	123	62
3 und 4		37,171	31,184	48	34
gesamt		49,516	39,408	171	96
pT-Status	**0,043**				
0 / is		70,614	69,638	3	2
1		75,263	75,263	2	1
2		80,196	87,303	12	5
3		45,844	36,349	133	76
4		40,274	24,737	35	22
gesamt		48,814	38,224	185	106
pN-Status	**<0,001**				
0		55,041	58,52	48	23
1		54,706	44,474	57	34
2		36,64	34,375	78	48
3		2,204	2,204	1	1
gesamt		48,354	38,224	184	106
Lebermetastasen & Operation					
Gesamtzahl resezierter LM	**0,026**				
singulär		53,25	39,868	85	45
2 bis 5		49,481	43,783	88	49
mehr als 6		28,513	24,967	14	12
gesamt		49,455	38,651	187	106
Lokalisierung LM	0,441				
singulär		52,426	42,895	45	27
rechter Lappen (n>1)		53,589	48,191	46	23
linker Lappen (n>1)		51,937	38,651	29	12
beide Lappen		41,913	34,375	67	44
gesamt		49,455	38,651	187	106

Leber: R-Status	**0,039**				
R0		52,137	42,237	157	84
R1		37,018	36,349	20	13
R2		18,414	17,5	5	4
RX		40,48	31,184	5	5
gesamt		49,455	38,651	187	106
keine Komplikationen o.CD I/II vs. III/IV/V	**0,006**				
keine Kompl. o. CD I/II		52,329	39,868	157	87
CD III/IV/V		31,954	24,967	30	19
gesamt		49,455	38,651	187	106
Major- / Minor-Hepatektomie	**0,021**				
major		36,63	31,184	43	29
minor		53,016	40,625	144	77
gesamt		49,455	38,651	187	106

Tabelle 18: Univariate Analyse relevanter Patientenparameter mit Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit



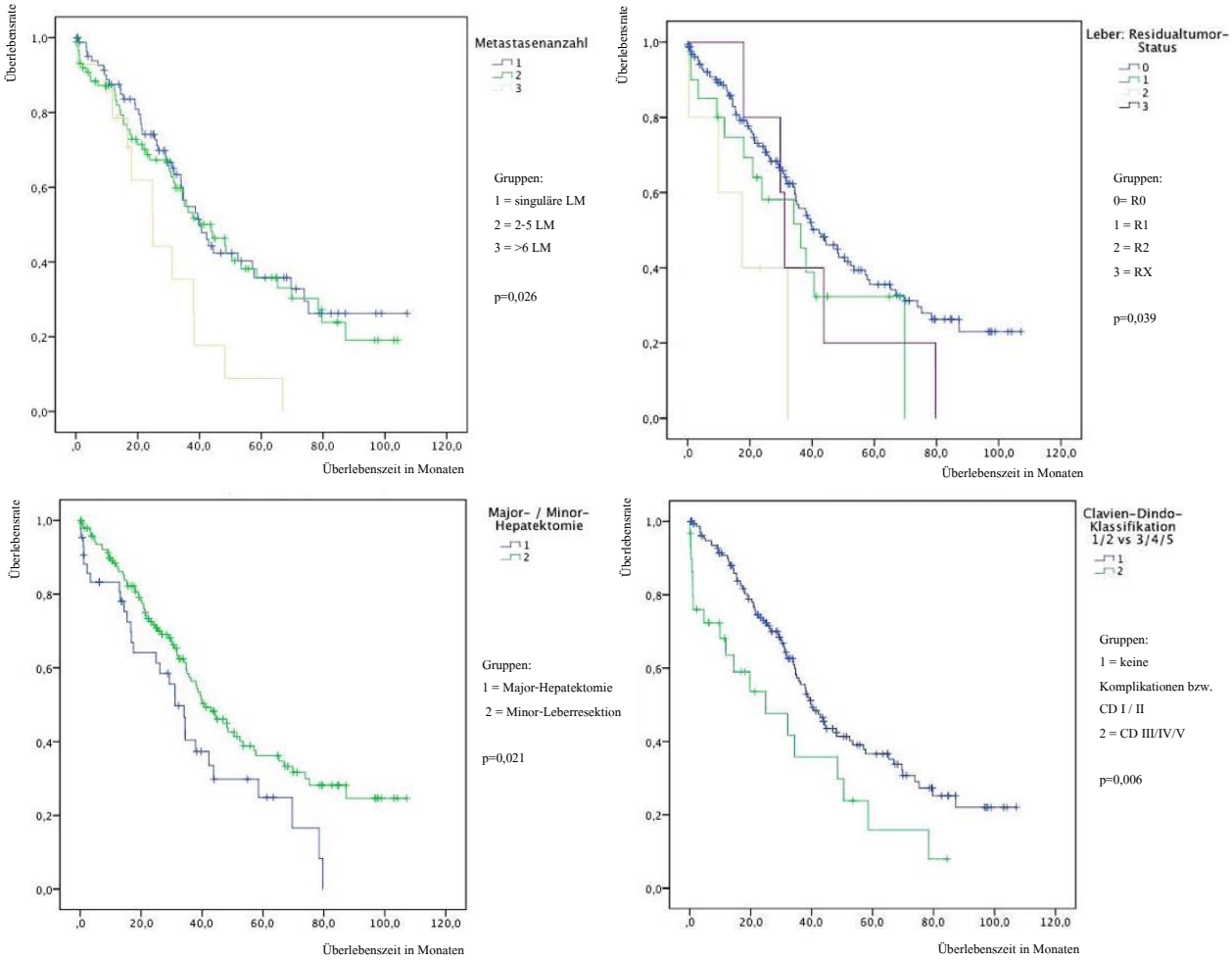


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven relevanter Parameter mit Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

4.6.3.2 Multivariate Analyse

Die in der univariaten Analyse identifizierten Parameter wurden in ein multivariates Cox-Regressionsmodell eingeschlossen. Außerdem wurden das Patientenalter sowie das Geschlecht mit aufgenommen: Beide wurden zwar in der univariaten Analyse nicht als signifikant relevante Parameter identifiziert, haben jedoch eine große allgemeine Bedeutung. Somit sollte in einer multivariaten Analyse untersucht werden, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss individuell haben unter Berücksichtigung aller möglichen relevanten Einflussfaktoren.

Demnach blieben nach der multivariaten Analyse nur noch zwei relevante Parameter bestehen, die einen individuell signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten:

- **pT-Status (p=0,029)**
- **keine Komplikation bei Leber-OP oder Komplikationen nach CD-Klassifikation I / II vs. Komplikationen nach CD-Klassifikation III / IV / V (p=0,009)**

Faktor	p-Wert	HR	95% KI: unteres	95% KI: oberes
Geschlecht	0,465	1,18	0,757	1,838
ASA-Score	0,483	1,17	0,754	1,816
pT-Status	**0,029**	1,495	1,042	2,143
Histograding ½ vs 3/4	0,062	1,567	0,978	2,511
Alter	0,585	1,005	0,986	1,025
pN-Status	0,071	1,312	0,977	1,762
resezierte LM	0,16	1,238	0,919	1,667
Residualstatus	0,169	1,225	0,918	1,635
keine Komplikation oder Clavien Dindo I/II vs. III/IV/V bei Leber-OP	**0,009**	2,185	1,217	3,921
Major- / Minor-Hepatektomie	0,358	0,785	0,468	1,316

Tabelle 19: Multivariate Analyse relevanter Patientenparameter mit Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

5 Diskussion

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen weltweit (Chen, 2015). Dabei stellt die einzig kurative Lösung eine chirurgische Resektion sowohl des KRK als auch der LM dar. Das optimale chirurgische Vorgehen für Patienten mit KRK und LM wird kontrovers diskutiert und simultane Resektionen an Leber und Darm scheinen zunehmend favorisiert zu werden. Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte eine Analyse des chirurgischen Vorgehens von einzeitigen und zweizeitigen Eingriffen bei Patienten mit KRK und LM.

Die Studie wurde als Single-Center retrospektive Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar in München durchgeführt. Dieses Studiendesign weist sowohl Stärken als auch Schwächen auf.
Das retrospektive Design stellt die vermutlich bedeutendste Schwäche dieser Arbeit dar. Es ist offensichtlich, dass im Nachhinein keine fehlenden Daten erhoben werden können, sodass eine retrospektiv erstellte Datenbank Lücken aufweisen kann. Bei unserer Datenbank kam hinzu, dass alle Leber-OPs am Klinikum rechts der Isar in München, die KRK-OPs teilweise jedoch an anderen Kliniken durchgeführt wurden, sodass es schwierig war, im Nachhinein die Daten bezüglich der KRKs der Patienten zu komplettieren. Einige Patienten kamen aus dem Ausland, um sich am MRI operieren zu lassen. Andere Patienten hatten ihren Wohnort geändert, ohne dass dies in den Klinikakten hinterlegt worden war, sodass diese bezüglich der Nachsorge nicht erreicht werden konnten. Bei 17 von insgesamt 204 Patienten konnte kein Follow-Up durchgeführt werden. Dies wäre bei einer prospektiven Studie vermutlich anders gewesen, da die Patienten in eine Studie zu Beginn der Behandlung eingeschlossen werden können und bereits im Vorfeld um Wiedervorstellung gebeten werden, um die Nachsorge zu vervollständigen.
Außerdem wiesen manche Subgruppen in dieser Studie nur eine geringe Fallzahl auf, sodass die statistische Auswertung mitunter nur eingeschränkt möglich war.
Die Stärke eines retrospektiven Designs liegt hingegen darin, dass Patientendaten direkt ausgewertet werden können. Die erzielten Ergebnisse lassen sich ebenso für wissenschaftliche Zwecke nutzen und ggf. direkt praktisch umsetzen.
Das MRI ist ein zertifiziertes Darmkrebs-, sowie ein onkologisches Spitzenzentrum, welches von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) regelmäßig reevaluiert wird.
Daher konnte unsere Datenbank auf ein großes Kollektiv an Patienten mit KRK und LM zurückgreifen, da vorrangig LM-OPs am MRI durchgeführt werden. Die Leber-Datenbank

konnte mit dem klinikinternen System erstellt werden. Sie liefert einen Überblick über die Leber-Eingriffe am MRI und stellt nun die Grundlage für weitere klinische Forschungsvorhaben und Fragestellungen dar. Da das Patientenkollektiv konsekutiv wächst, lassen sich zukünftig mit noch höheren Fallzahlen weitere statistische Auswertungen durchführen und somit Entwicklungen der Operationsvorgehen anhand der Datenbank verfolgen.
Im Folgenden sollen die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse analysiert und im Kontext der Literatur diskutiert werden.

5.1 Bedeutung der Risikostratifizierung

Eine Risikostratifizierung ist bei Patienten mit KRK und LM von Bedeutung, um OP-Risiken abschätzen sowie die Patienten prognostisch einschätzen zu können, damit eine optimale Versorgung gewährleistet werden kann.
Als Anhalt für die Morbidität wurde in dieser Studie die Clavien-Dindo-Klassifikation herangezogen. Komplikationen mit CD-Graden IIIa, IIIb, IVa, IVb, V werden dementsprechend als Major-Morbiditäten beschrieben. Andere Studien bedienen sich ebenfalls dieser Einteilung, um Minor- und Major-Morbiditäten zu beschreiben (Gavriilidis et al., 2018; Pang et al., 2015). In diesem Zusammenhang wurde insbesondere die perioperative Mortalität betrachtet (innerhalb von 30 Tagen nach der OP), um Risikofaktoren zu analysieren.
Lediglich 133 von insgesamt 204 Patienten konnten in diesen Auswertungsteil miteingeschlossen werden. Dies kann zu einer gewissen Stichprobenverzerrung (Selection Bias) führen. Dieser Selektionsprozess erfolgte, um diejenigen Patienten herauszufiltern, die simultan eine KRK- und LM-OP erhielten. Damit wurde ein möglicher Einfluss der KRK-OP ausgeschlossen, um einzig Risikofaktoren für die Entwicklung von Komplikationen nach einer Leberresektion zu definieren.
Bei dieser Auswahl lässt sich ein Einfluss von anderen Behandlungen nicht komplett ausschließen, da die Patienten teilweise an anderen Kliniken wegen ihres KRK oder der LM vorbehandelt und nur für die Leber-Resektion am MRI operiert wurden. Dieser Aspekt ist zu berücksichtigen, um eine Stichprobenverzerrung zu beurteilen.
Gavriilidis et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse, dass Patienten mit zweizeitigem Operationsvorgehen vermehrt eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, um deren Krankheitsgeschehen besser zu kontrollieren, da bei ihnen ein extensiverer Leberbefall vorlag, wie z.B. häufigeres Vorkommen der LM in beiden Leberlappen (Gavriilidis et al. 2018).

Dieser Punkt verdeutlicht, dass Patienten unterschiedlich vor der Operation vorbehandelt wurden und der Einfluss dieser Behandlungen berücksichtigt werden sollte.

5.2 Risikostratifizierung für die Entwicklung von Major-Komplikationen

Charakteristika der Patienten

Von den 133 ausgewählten Patienten in unserer Studie entwickelten 22 Patienten eine Major-Komplikation. Es werden zusammenfassend einige Risikofaktoren bezüglich der Morbidität beschrieben, die von Studien bei Patienten mit KRK und LM analysiert wurden.

In dieser Datenbank spielte das Geschlecht als RF keine signifikante Rolle. Dies wird auch von Studien bestätigt. Es gibt keine offensichtlichen Gründe dafür, dass ein bestimmtes Geschlecht ein höheres Risiko bezüglich der Entwicklung von Komplikationen bei Operationen haben sollte.

Ein höheres Alter wird von manchen Studien als prognostisch ungünstig gewertet (Donadon et al., 2018; Nordlinger et al., 1996), von anderen jedoch nicht (Ruzzenente et al., 2017).

Das Alter zeigte sich in unserer Studie nicht prognostisch ungünstig für die Entwicklung von Major-Morbiditäten. Dies mag daran liegen, dass der Altersdurchschnitt der vorliegenden Datenbank mit 63 Jahren und einer Standardabweichung von 10,9 Jahren verhältnismäßig niedriger ist.

Ein höheres Alter kann ein Risikofaktor für die Entwicklung von schweren Komplikationen sein: Ältere Patienten leiden häufiger an schwerwiegenden Erkrankungen und können Operationen und Narkosen nicht so gut verkraften wie jüngere, fittere Patienten. Gleichzeitig können bestehende Komorbiditäten durch eine Operation dekompensieren. Ruzzenente et al. beschreiben, dass ischämische Herzerkrankungen, Typ II-Diabetes oder bestehende Probleme im Gallengangssystem das Risiko für die Entwicklung schwerwiegender postoperativer Komplikationen erhöhen (Ruzzenente et al., 2017).

Bei Betrachtung der klinischen Parameter war ein höherer ASA-Score mit einer erhöhten Major-Morbidität verbunden. Dieser dient den Anästhesisten zur Risikoabschätzung und wird bereits prognostisch eingesetzt (Fitz-Henry, 2011; Saklad, 1941). Somit erscheint es einleuchtend, dass der Score auch in unserer Analyse zur Risikostratifizierung dient.

Charakteristika des KRK

Bezüglich der Charakteristika des KRK konnten keine Risikofaktoren ausgemacht werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in diesem Auswertungsteil ausschließlich die Leber-Operation und das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen analysiert wurde. Die KRK-OP wurde somit gezielt ausgeschlossen und daher ist nachvollziehbar, dass die einzelnen Charakteristika des KRK sich nicht als signifikante RF in Bezug auf die Leber-OP herausstellten.

Es ist als positiv zu bewerten, dass bezüglich des Staging der KRKs keine Unterschiede auffielen, da somit keine unterschiedlichen Ausgangsbedingungen für die LM-OP gelten und gezielt prognostische RF allein für die LM-OP herausgefiltert werden konnten.

Würde man die Morbiditäten nach KRK-OP mitanalysieren, wäre es nachvollziehbar, dass weiter fortgeschrittene Tumore eine größere Operation erfordern, die den Patienten stärker belasten und das Risiko von Komplikationen fördern könnte.

Auch in den Studien wird kein Charakteristikum des KRK genannt, das als RF für das Auftreten von Major-Morbiditäten gilt. Rahnemai-Azar et al. beschreiben lediglich, dass eine zusätzliche Operation am Kolon – wenn gleichzeitig durchgeführt - das Risiko von Komplikationen bei Leber-OPs erhöhen kann (Rahnemai-Azar et al., 2018).

Charakteristika der LM und OP

Als schwerste Komplikation fürchtet ein Chirurg bei jeder Leberresektion ein Leberversagen. Rahnemai-Azar et al. beschreiben in ihrer Studie, dass ein Blutverlust über 1200 ml, intraoperative Transfusionen, die Notwendigkeit einer zusätzlichen Resektion am Kolon, extensive Leberresektionen (>50% des Lebervolumens) und lange Operationszeiten (>240 Min.) als Risikofaktoren für die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen und eines Leberversagens gelten (Rahnemai-Azar et al., 2018).

Die Lokalisierung der LM in beiden Lappen war in dieser Studie mit einer erhöhten Rate an Major-Morbidität verbunden. So wird es auch in anderen Studien beschrieben (Nordlinger et al., 1996). Eine komplette Resektion der LM in beiden Lappen erfordert eine extensivere Operation, als wenn die LM auf einen Leberlappen beschränkt sind. Eine extensivere Operation geht mit einer längeren Operationsdauer sowie einem größeren Verlust an Lebergewebe einher.

In dieser Studie stellte sich der Erhalt von Transfusionen als RF dar. Dies erscheint einleuchtend, da ein Transfusionserhalt entweder für einen komplizierteren Verlauf bei der Operation spricht, der mit einem höheren Blutverlust einhergeht, sodass Konzentrate während der OP benötigt werden, oder für einen schon vorher geschwächten Patienten mit niedrigen Hämoglobin-Werten. Auch dieser Sachverhalt wird von Studien aufgegriffen und als prognostisch ungünstig beschrieben (Rahnemai-Azar et al., 2018, Sun et al., 2005).

5.3 Risikostratifizierung der perioperativen Mortalität

Wenige Studien befassen sich mit Risikofaktoren zur perioperativen Mortalität (Hoffmann et al., 2018; Konopke et al., 2009). Die meisten Studien analysieren Risikofaktoren für die Langzeitmortalität und das Überleben.
In diesem Auswertungsteil verstarben 2 Patienten perioperativ (innerhalb von 30 Tagen). Dies ist eine verhältnismäßig geringe Fallzahl. Klinisch relevante Unterschiede könnten sich daher als statistisch nicht signifikant darstellen, sodass die Aussagekraft dieses Auswertungsteils als eher schwach beurteilt werden muss. Das gleiche Problem zeigt sich in der Studie von Konopke et al.: Bei ihnen starb lediglich ein Patient perioperativ. Sie konnten dementsprechend in ihrer Studie keinen signifikanten Risikofaktor für die perioperative Mortalität analysieren.
In dieser Arbeit wurde ein erhöhter ASA-Score als RF für die perioperative Mortalität identifiziert. Dieser Score wird, wie bereits beschrieben, prognostisch eingesetzt. Ein ASA Score von 1 beschreibt einen gesunden Patienten, von 2 mit geringfügigen Erkrankungen, von 3 mit schweren Erkrankungen, von 4 mit lebensbedrohlichen Erkrankungen und von 5 mit Erkrankungen, durch die der Patient ohne Operation versterben würde (Fitz-Henry, 2011; Saklad, 1941). Daher erscheint es einleuchtend, dass ein höherer ASA-Score auch mit einer höheren perioperativen Mortalität einhergeht, da Begleiterkrankungen dekompensieren können und die Patienten schon vor der OP durch Komorbiditäten geschwächt sind. Von den zwei verstorbenen Patienten wurde einer mit einem ASA-Score von 5 bewertet. Somit war dieser Patient bereits präoperativ als moribunder Patient eingestuft, der ohne Operation nicht überlebt hätte. Er verstarb an einem Herz-Kreislaufstillstand mit Verdacht auf Lungenarterienembolie. Der andere perioperativ verstorbene Patient war zwar mit einem ASA-Score von 2 eingestuft worden, verstarb aber an unklaren Ursachen nach der OP.
Ein hoher ASA-Score als RF wird von einer weiteren Studie als prognostisch ungünstig benannt (Hoffmann et al., 2018). Hoffmann et al. beschreiben, dass ein ASA Score von 3 und 4 mit einer erhöhten Mortalität nach der Operation zusammenhängt.

Bei unserer Analyse korrelierten eine höhere Anzahl an positiven tumorbefallenen Lymphknoten sowie eine höhere Anzahl von LM mit einer erhöhten perioperativen Mortalität. Dies wird von den anderen Studien so nicht beschrieben und könnte daher auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

5.4 Vergleich der ein- und zweizeitigen Operationen

Eine wichtige Fragestellung dieser Studie stellt der Vergleich zwischen ein- und zweizeitigen Operationen dar. Die Metaanalysen von Gavriilidis et al. aus 2018 und Hillingso & Wille-Jorgensen aus 2009 geben einen guten Überblick zur aktuellen Studienlage, sodass unsere Ergebnisse damit verglichen werden können.
Auch in diesem Teil wurden lediglich 140 von 204 Patienten betrachtet, da nur Patienten mit synchronen LM und ein- bzw. zweizeitigen Operationen in diesen Teil der Auswertung eingeschlossen wurden, sodass das Problem des Selection Bias erneut auftritt und diese Vorauswahl das Ergebnis verzerren könnte.

Keine Unterschiede der Charakteristika des KRK und der KRK-OPs

Beim Vergleich der Charakteristika des KRK und der KRK-OPs fielen keine Unterschiede zwischen ein- und zweizeitigem Operationsvorgehen auf. Somit bleibt bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv am Klinikum rechts der Isar hinsichtlich des kolorektalen Primarius kein Kriterium zu nennen, das wegweisend für die Wahl einer der beiden Methoden wäre. In Bezug auf die LM-Resektionen sind signifikante Einflüsse der KRK-OPs damit ausgeschlossen. Dies wird so auch zusammenfassend von beiden Metaanalysen beschrieben (Gavriilidis et al. 2018; Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009).
In unserer Datenbank gab es keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Lokalisierung des Primarius, so auch bestätigt von Gavriilidis et al. (Gavriilidis et al. 2018).
Lediglich die Metaanalyse von Hillingso & Wille-Jorgensen beschreibt, dass bei Eingriffen am rechtsseitigen Kolon vermehrt einzeitige Operationen vorgenommen werden. Der Hintergrund des einzeitigen Vorgehens gerade bei rechtsseitigen Hemikolektomien und eher zweizeitigem Vorgehen bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms wird aus der aktuellen Literatur nicht explizit offenkundig. Aufgrund der eigenen Erfahrung und im Wissen um das erhöhte Anastomoseninsuffizienzrisiko nach tiefen Rektumresektionen zeigt sich dieses Prozedere allerdings nachvollziehbar.

Charakteristika der LM und der LM-OPs: Vermehrt extensivere LM und Major-Hepatektomien bei zweizeitigem Eingriff

Beim Vergleich der Charakteristika der LM und ihrer OP traten signifikante Differenzen auf: Lediglich 9 Patienten (13,2%) erhielten einzeitig und 26 Patienten (36,10%) zweizeitig eine Major-Hepatektomie. Dabei wird deutlich, dass hierbei keine unabhängige Auswahl im Patientenkollektiv bestand, sodass unterschiedliche Ausgangsbedingungen für beide Gruppen galten. Dies wird ebenfalls von einer großen Anzahl verschiedener Studien beschrieben (Martin et al., 2007; Reddy et al., 2007) und von Hillingso & Wille-Jorgensen explizit als Problem genannt (Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009). Auch Gavriilidis et al. betonen, dass Major-Hepatektomien vermehrt zweizeitig vorgenommen werden (Gavriilidis et al. 2018). Aufgrund dieser Stichprobenverzerrung ist ein direkter Vergleich von beiden Vorgehen schwierig.
Andere Studien beschreiben zudem, dass beide Behandlungsvorgehen auch in Bezug auf die Art der LM-OP keine Differenzen aufweisen und in gleicher Anzahl eingesetzt werden (Capussotti et al., 2007; de Haas et al., 2010). Jovine et al. betonen sogar, dass ein einzeitiger Eingriff auch bei Major-Hepatektomien vorgenommen werden soll und auf bessere onkologische Ergebnisse hinzuweisen scheint (Jovine et al., 2007). Dies konnte anhand unserer Datenbank nicht bestätigt werden.
Patienten mit extensiverem Leberbefall der LM wurden in unserer Datenbank vermehrt nach zweizeitigem Vorgehen operiert. Bei einzeitigen Operationsvorgängen hatten 29,40% (n=20) der Patienten LM in beiden Leberlappen, bei zweizeitigen Operationsvorgängen 40,30% (n=29). Auch dies wird von Hillingso & Wille-Jorgensen und Gavriilidis et al. so bestätigt. Sie begründen dies mit der Voreingenommenheit des behandelnden Chirurgen, dem es sicherer erscheinen könnte, das KRK und die LM zweizeitig zu operieren, wenn der Leberbefall extensiver ist, da dieses Verfahren etablierter ist. Sie weisen auf die Sorge vor Komplikationen, insbesondere vor einem möglichen Leberversagen hin. Dies kann bei größeren Leberoperationen häufiger auftreten. Weiterhin betonen sie das Fehlen eindeutiger Leitlinien, die es den behandelnden Chirurgen erleichtern, sich zwischen ein- und zweizeitigen Eingriffen zu entscheiden.
Somit lässt sich festhalten, dass es in dieser Studie schwierig war, einen unabhängigen Vergleich der ein- und zweizeitigen Operationsvorgehen durchzuführen, da eine starke

Stichprobenverzerrung vorliegt, weil Patienten mit extensiverem Leberbefall und Major-Hepatektomien deutlich häufiger zweizeitig operiert wurden.

Details der LM-OPs

Die Laborwerte Bilirubin und GPT am Tag 1 bis 3 nach OP waren signifikant unterschiedlich: die Werte waren bei einzeitigem Eingriff niedriger, glichen sich dann im Verlauf wieder aus. Es ist jedoch fraglich, wie relevant dies ist, da einzeitig vermehrt kleinere Resektionen durchgeführt wurden, die einen geringeren Leberschaden durch die OP und damit erniedrigte Leberwerte mit sich führen.
Die OP-Dauer insgesamt (299 Min. einzeitig vs. 460 Min. zweizeitig) und die Tage an stationärem Aufenthalt (23 Tage einzeitig vs. 43 Tage zweizeitig) waren bei einzeitigen Eingriffen deutlich geringer. Auf der einen Seite muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass einzeitig eher Minor-Leberresektionen durchgeführt wurden. Daher erscheint es offensichtlich, dass diese Patienten weniger Tage stationär im Krankenhaus verbringen mussten und die OP-Dauer geringer war. Auf der anderen Seite ist der Unterschied für beide Kriterien gravierend und lässt sich somit nicht allein auf die unterschiedliche Schwere der OP zurückführen. Daher bleiben diese beiden Punkte als signifikante Differenz zwischen beiden Vorgehen bestehen. In dem Großteil der Studien wird ebenfalls betont, dass zweizeitige Verfahren längere Krankenhausaufenthalte bedingen (Abbott et al., 2012; Chua et al., 2004; Martin et al., 2003) und damit höhere Kosten entstünden (Abelson et al., 2017; Le Souder et al., 2018).

Zusammenfassung

Abschließend stimmen die in dieser Studie entstandenen Ergebnisse mit dem Großteil der Literatur überein. Gavriilidis et al. bestätigen in ihrer Metaanalyse, dass keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Morbidität und der Gesamtüberlebenszeit zwischen beiden Operationsvorgehen bestehen und ein einzeitiger Eingriff darüber hinaus für den Patienten psychisch von Vorteil sein kann (Gavriilidis et al. 2018).
Hillingso & Wille-Jorgensen empfehlen in ihrer Metaanalyse nach Evidenzlevel-Basis II bis III, dass ein einzeitiger Eingriff bei ausgewählten Patienten vorgenommen werden soll, da mit

einer simultanen OP keine Nachteile gegenüber einem zweizeitigen Vorgehen auftreten, während Patienten kürzere Krankenhausaufenthalte aufweisen.

Es lässt sich folgern, dass sich beide Operationsverfahren onkologisch äquivalent darstellen und der Outcome dieser Studie als Anhalt dafür dienen kann, mehr einzeitige Eingriffe vorzunehmen, jedoch bei Major-Eingriffen individuell je nach Risikoprofil des Patienten zu entscheiden ist.

5.5 Vergleich der ein- und zweizeitigen Operationen lediglich unter Einschluss von Major-Hepatektomien

Um das zuvor beschriebene Problem der Stichprobenverzerrung im Hinblick auf die Verteilung der Minor- und Major-Leberresektionen zu lösen, wurde in dieser Studie außerdem ein Vergleich zwischen ein- und zweizeitigen Eingriffen durchgeführt, der lediglich die Major-Hepatektomien berücksichtigt. Damit soll erreicht werden, dass das Patientenkollektiv vergleichbarer wird, da nun gegeben ist, dass das Ausmaß an Leberresektionen ähnlich ist. Somit können ein- und zweizeitige Vorgehen unabhängig von der Extensivität der Leberresektionen verglichen werden. Durch diese Auswahl wird allerdings die Fallzahl deutlich geringer. In diesen Teil der Auswertung wurden lediglich 35 Patienten mit einbezogen. Davon erhielten 9 einzeitig und 26 zweizeitig eine Major-Hepatektomie. Eine in dem Ausmaß geringe Fallzahl birgt die Gefahr, dass tatsächlich relevante Unterschiede sich als nicht signifikant darstellen.

Die stationären Aufenthaltstage blieben jedoch auch unter singulärem Einschluss der Major-Hepatektomien signifikant unterschiedlich: Patienten hatten bei einzeitigem Operationsvorgehen kürzere stationäre Aufenthaltszeiten bei nur einem Krankenhausaufenthalt. Dies wird – wie im vorherigen Teil beschrieben – auch von einer überwiegenden Mehrzahl der Studien als großer Vorteil des einzeitigen Operationsvorgehens beschrieben (Alexandrescu et al., 2017; Gavriilidis et al., 2018; Martin et al., 2003).

Des Weiteren blieb die Lokalisierung der LM als signifikanter Unterschied bestehen. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs waren die Bilirubin- und GPT-Werte nach 1-3 Tagen bei einzeitigem Eingriff besser. Unter Einschluss lediglich der Major-Hepatektomien war der Bilirubin-Wert nach 7 – 12 Tagen bei zweizeitigem Eingriff deutlich geringer.

Diese Umstände müssen vor dem Hintergrund relativiert werden, dass zwischen den anderen gemessenen Laborwerten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden konnten, sodass

insgesamt von keiner relevanten, schlechteren Regeneration bzw. Funktionsleistung der Leber bei einzeitigem Eingriff ausgegangen werden kann.
Die perioperative Mortalität war mit 2,8% (n=2) bei zweizeitigen Eingriffen sogar höher als mit 1,5% (n=1) bei einzeitigen, jedoch nicht signifikant (p=0,257). Dies lässt sich durch die geringe Fallzahl erklären: Bei zweizeitigem Operationsvorgehen starben lediglich zwei Personen. Ein Patient starb aufgrund von ungeklärten Ursachen, der andere Patient an einem Herz-Kreislaufstillstand. Bei einzeitigem Vorgehen starb ein Patient an der Entwicklung eines akuten Atemnotsyndroms (Acute Respiratory Distress Syndrome).
Vor diesem Hintergrund ist die Differenz nicht signifikant und daher nicht repräsentativ für beide Patientengruppen zu werten.

5.6 Kein Überlebensvorteil von zweizeitigen Operationsvorgehen

Zuletzt sollte in dieser Studie festgestellt werden, ob es Unterschiede bezüglich des Überlebens zum einen zwischen ein- und zweizeitigem OP-Vorgehen gibt und zum anderen zwischen dem Auftreten von metachronen und synchronen LM.
Dabei wurden zur Vollständigkeit zwei Analysen vorgenommen: das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben. Das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben glichen sich nahezu, da im kompletten Datensatz der Studie lediglich 5 Patienten an anderen Todesursachen als an ihrem Tumorleiden starben.

Keine Unterschiede zwischen ein- und zweizeitigen Vorgehen

Bei beiden Analysen fielen keine Differenzen zwischen den Gruppen auf, was darauf schließen lässt, dass sich hinsichtlich des Überlebens sowohl einzeitige als auch zweizeitige Operationsvorgehen onkologisch äquivalent darstellen. Dies wird auch in der Fachliteratur folgendermaßen beschrieben: Hillingso & Wille-Jorgensen und Gavriilidis et al. betonen in ihren Metaanalysen, dass zwischen ein- und zweizeitigen Vorgehen kein Unterschied im Hinblick auf das Langzeitüberleben besteht (Gavriilidis et al., 2018; Hillingso & Wille-Jorgensen, 2009).
Auch das Auftreten von synchronen und metachronen LM zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens. In der Literatur werden von einigen Studien das Auftreten von synchronen LM als negativ prognostischer Faktor beschrieben

(Ghiringhelli et al., 2014; Martin et al., 2004). Dies konnte in dieser Dissertation nicht bestätigt werden.

Parameter, die einen Einfluss auf das Überleben zeigten

Im Weiteren wurden Parameter definiert, die einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hatten, damit man Patienten, die diese Kriterien erfüllen, als Risikopatienten identifizieren kann.
Nach einer multivariaten Analyse blieb der pT-Status als individueller Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens bestehen. Dies ist nach aktuellem Wissensstand nicht genau nachvollziehbar.
Ein hoher pT-Status mag für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung bei Diagnosestellung sprechen; dies könnte eine mögliche Erklärung sein. Mehrere Studien beschäftigen sich damit. Nordlinger et al. betonen in ihrer Studie, dass das Staging des Tumors bei Diagnosestellung einen Einfluss auf das Überleben hat. Sie benennen die Infiltration der Serosa als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben (Nordlinger et al., 1996).
Donadon et al. beschreiben, dass ein fortgeschrittener pT-Status, ein positiver pN-Status sowie ein niedriges Histograding als prognostisch ungünstig in Bezug auf das Überleben zu beurteilen sind (Donadon et al., 2018). Bartolini et al. zeigen, dass der pT-Status sowie der pN-Status einen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben haben (Bartolini et al., 2018).
Andere Studien beschreiben jedoch, dass bei Patienten, die eine Hepatektomie aufgrund von kolorektalen LM erhielten, weder ein fortgeschrittenes pT-Stadium noch ein positives pN-Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben (Tonelli et al., 2010; Wang et al., 2017). Somit zeigt sich in der aktuellen Studienlage ein uneinheitliches Ergebnis.
Die Entwicklung von Major-Komplikationen (CD-Grad III, IV, V) zeigte sich ebenfalls als individueller Risikofaktor bezüglich des Überlebens nach multivariaten Analyse. Major-Morbiditäten bei der Operation erschweren den Heilungsverlauf – dies scheint einen Einfluss auf das Überleben zu haben. Es wird von einigen Studien bestätigt, dass die Entwicklung von Komplikationen bei der chirurgischen Resektion einen negativen Einfluss auf das Überleben haben kann (Mavros et al., 2013; Schepers et al., 2010).
Andere prognostisch ungünstige Faktoren bezüglich des Überlebens, wie ein erhöhtes CEA-Level vor der OP (Fong et al., 1999; Poston et al., 2008), die Präsenz von mehr als einer Lebermetastase (Fong et al., 1999) oder eine R1/R2-Resektion (Kato et al., 2003) fielen in dieser Studie nicht als signifikante RF auf. Dabei bleibt bezüglich des CEA-Levels zu

erwähnen, dass in unserem Patientengut präoperativ bei lediglich 34 von 204 Patienten der CEA-Wert bestimmt wurde. Vor dem Hintergrund der Literatur und der Wertigkeit als Risikofaktor wird die Bestimmung des CEA-Wertes zukünftig auch in unserem Zentrum routinemäßig durchgeführt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die in dieser retrospektiven Untersuchung analysierten Ergebnisse mit der Fachliteratur weitgehend übereinstimmen und von bedeutender Signifikanz für den klinischen Gebrauch sein können. Anhand der in dieser Dissertation durchgeführten Analyse von einzeitigen und zweizeitigen Eingriffen bei Patienten mit KRK und LM ist davon auszugehen, dass einzeitige Operationsvorgehen, auch in Kombination mit Major-Hepatektomien, als sicher anzusehen sind. Es gibt keine Nachteile gegenüber einem zweizeitigen Eingriff hinsichtlich der Morbidität oder des Gesamtüberlebens. Als Vorteil ist zu werten, dass der Patient einen kürzeren Krankenhausaufenthalt hat. Dennoch sollte je nach Komorbiditäten und Risikofaktoren individuell entschieden werden.

Diese Ergebnisse und die sich daraus ableitenden klinischen Behandlungsstrategien sind immens wichtig, um die Lebensqualität von Patienten mit KRK und LM auf einem hohen Niveau zu halten und ihnen beste Therapieansätze bieten zu können.

6 Zusammenfassung

Das KRK und LM sind nur durch eine chirurgische Resektion kurativ zu behandeln. Da kolorektale Karzinome zu den häufigsten malignen Erkrankungen weltweit zählen (Ferlay et al., 2012) und häufig in Kombination mit LM auftreten, ist es wichtig, sich mit den verschiedenen Behandlungsoptionen auseinanderzusetzen, und dabei insbesondere einen Vergleich zwischen ein- und zweizeitigen Operationsvorgehen anzustellen.
Zusammenfassend lassen sich anhand der in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse die adressierten Fragestellungen beantworten.
Es konnte gezeigt werden, dass ...

... ein hoher ASA-Score ≥ 3, das Auftreten von Lebermetastasen in mehr als einem Segment und / oder auf beide Lappen verteilt und der Erhalt einer Transfusion während der Operation mit einer erhöhten Major-Morbidität (CD III, IV, V) assoziiert waren.

... zweizeitig vermehrt Major-Hepatektomien vorgenommen wurden und die Lebermetastasen häufiger in beiden Leberlappen vorhanden waren.
... einzeitig vermehrt Minor-Leberresektionen vorgenommen wurden.
... die OP-Dauer und die Tage an stationärem Aufenthalt bei einzeitigem Vorgehen geringer waren.
... unter Einschluss lediglich der Major-Hepatektomien die Lokalisierung der LM und die Tage an stationärem Aufenthalt als signifikante Unterschiede bestehen blieben.
... sich hinsichtlich Morbidität und perioperativer Mortalität beide Verfahren als gleichwertig darstellen.
... einzeitige Operationsvorgehen – auch bei Major-Hepatektomien - sicher durchführbar sind und als Therapieoption in Betracht gezogen werden können.

... kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen einzeitig und zweizeitig operierten Patienten besteht.
... ein hoher pT-Status sowie Komplikationen CD-Grad III, IV, V während der OP negativ prognostisch mit der Gesamtüberlebenszeit assoziiert sind.

7 Ausblick

Das Vorkommen des KRK – als eine der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit – zeigt, dass sehr viele Menschen von Fortschritten auf diesem Gebiet profitieren könnten. Studien bieten direkte Empfehlungen für das praktische Vorgehen bei der Behandlung (Parkin et al., 2005).

Es empfiehlt sich, die für diese Studie erstellte Datenbank fortzuführen und in den weiteren Jahren Analysen mit höherer Fallzahl durchzuführen, um den Trend einzeitiger Resektionen zu verfolgen. Es wäre zu empfehlen, dass jedes Darmkrebszentrum in der Zukunft eine eigene Datenbank aufbaut, sodass ein Maximum an Datensätzen zu weiteren Analysen zur Verfügung steht.

Diese Datenbank und die aktuelle Studienlage zeigen, dass es sicher ist, beide Resektionen an Leber und Darm in einer Operation durchzuführen, da sich sowohl ein- als auch zweizeitige Eingriffe hinsichtlich der Morbidität und des Überlebens äquivalent darstellen. Ob sich der Trend in die Richtung der einzeitigen Operationen weiterentwickeln wird, bleibt abzuwarten. Des Weiteren ist offen, ob in Zukunft eine definitive Vorgabe für die Verfahrenswahl explizit in die Leitlinien mit aufgenommen wird und damit den behandelnden Chirurgen klare Empfehlungen an die Hand gegeben werden.

Noch werden die Kombinationseingriffe an der Leber und am Darm deutlich häufiger per Laparotomie durchgeführt. Diese könnten in der Zukunft mehrheitlich durch laparoskopische Eingriffe erfolgen, da die minimalinvasive Chirurgie sehr wahrscheinlich vermehrt auch für extensivere Eingriffe eingesetzt werden wird. Auch neueste Entwicklungen in der Medizintechnik – wie beispielsweise OP-Roboter – werden in der Leberchirurgie ihren Einsatz finden. Ihr Stellenwert ist aktuell aber noch nicht absehbar.

Neben den medizinischen Aspekten spielen sozioökonomische Punkte eine wichtige Rolle. Aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland wird unser Gesundheitssystem mit immer mehr Kosten belastet. Ein einzeitiges Operationsvorgehen könnte, sofern medizinisch vertretbar, auch von rein ökonomischem Gesichtspunkt her favorisiert werden, da dieser Therapieansatz mit einem kürzeren stationären Aufenthalt und damit mit weniger Kosten verbunden ist.

8 Literaturverzeichnis

Abbott, D. E., Cantor, S. B., Hu, C.-Y., Aloia, T. A., You, Y. N., Nguyen, S., & Chang, G. J. (2012). Optimizing Clinical and Economic Outcomes of Surgical Therapy for Patients with Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Journal of the American College of Surgeons, 215*(2), 262-270. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.021

Abdalla, E. K., Adam, R., Bilchik, A. J., Jaeck, D., Vauthey, J. N., & Mahvi, D. (2006). Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol, 13*(10), 1271-1280. doi:10.1245/s10434-006-9045-5

Abdalla, E. K., Hicks, M. E., & Vauthey, J. N. (2001). Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg, 88*(2), 165-175. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01658.x

Abelson, J. S., Michelassi, F., Sun, T., Mao, J., Milsom, J., Samstein, B., Sedrakyan, A., Yeo, H. L. (2017). Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? *J Gastrointest Surg, 21*(6), 975-982. doi:10.1007/s11605-017-3422-1

Adam, R., De Gramont, A., Figueras, J., Guthrie, A., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Tabernero, J., The, C., Van Cutsem, E., Vauthey, J. (2012). The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist, 17*(10), 1225-1239. doi:10.1634/theoncologist.2012-0121

Adam, R., Pascal, G., Azoulay, D., Tanaka, K., Castaing, D., & Bismuth, H. (2003). Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy. *Annals of Surgery, 238*(6), 871-884. doi:10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e

Alexandrescu, S., Diaconescu, A., Ionel, Z., Zlate, C., Grigorie, R., Hrehoret, D., Brasoveanu, V., Dima, S., Botea, F., Ionescu, M., Tomescu, D., Droc, G., Fota, R., Croitoru, A., Gramaticu, I., Buica, F., Iacob, R., Gehorghe C., Herlea, V., Grasu, M., Dumitru, R., Boros, M., Popescu, I. (2017). Comparative Analysis between Simultaneous Resection and Staged Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases - A Single Center Experience on 300 Consecutive Patients. *Chirurgia (Bucur), 112*(3), 278-288. doi:10.21614/chirurgia.112.3.278

Antoniou, A., Lovegrove, R. E., Tilney, H. S., Heriot, A. G., John, T. G., Rees, M., Tekkis, P., Welsh, F. K. (2007). Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery, 141*(1), 9-18. doi:10.1016/j.surg.2006.07.045

Bartolini, I., Ringressi, M. N., Melli, F., Risaliti, M., Brugia, M., Mini, E., Batignani, G., Bechi, P., Boni, L., Taddei, A. (2018). Analysis of Prognostic Factors for Resected Synchronous and Metachronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Gastroenterology research and practice, 2018*, 5353727-5353727. doi:10.1155/2018/5353727

Bengmark, S., & Hafstrom, L. (1969). The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer, 23*(1), 198-202.

Bipat, S., van Leeuwen, M. S., Comans, E. F., Pijl, M. E., Bossuyt, P. M., Zwinderman, A. H., & Stoker, J. (2005). Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology, 237*(1), 123-131. doi:10.1148/radiol.2371042060

Birth, M., Ittel, T. H., & Pereira, P. L. (2010). *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen* (Vol. 1): Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Boyle, P., & Ferlay, J. (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol, 16*(3), 481-488. doi:10.1093/annonc/mdi098

Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C., & UICC. (2017). *TNM Classification of malignant tumors* (Vol. 8).

Brouquet, A., Abdalla, E. K., Kopetz, S., Garrett, C. R., Overman, M. J., Eng, C., Andreou, A., Loyer, E., Madoff, D. C., Curley, S. A., Vauthey, J. N. (2011). High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol, 29*(8), 1083-1090. doi:10.1200/jco.2010.32.6132

Brouquet, A., Mortenson, M. M., Vauthey, J. N., Rodriguez-Bigas, M. A., Overman, M. J., Chang, G. J., Kopetz, S., Garrett, C., Curley, S. A., Abdalla, E. K. (2010). Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg, 210*(6), 934-941. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039

Campani, D., Calico, M. A., Esposito, I., & Bevilacqua, G. (1999). Epidemiology and Pathology of Liver Metastases. In C. Bartolozzi & R. Lencioni (Eds.), *Liver Malignancies: Diagnostic and Interventional Radiology* (pp. 169-177). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Capussotti, L., Ferrero, A., Vigano, L., Ribero, D., Lo Tesoriere, R., & Polastri, R. (2007). Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol, 14*(1), 195-201. doi:10.1245/s10434-006-9055-3

Capussotti, L., Vigano, L., Ferrero, A., Lo Tesoriere, R., Ribero, D., & Polastri, R. (2007). Timing of Resection of Liver Metastases Synchronous to Colorectal Tumor: Proposal of Prognosis-Based Decisional Model. *Annals of Surgical Oncology, 14*(3), 1143-1150. doi:10.1245/s10434-006-9284-5

Cauchy, F., & Belghiti, J. (2014). Timing of liver surgery for colorectal liver metastases will be influenced by tumor behavior. *Ann Surg Oncol, 21*(4), 1057-1058. doi:10.1245/s10434-013-3423-6

Centeno, B. A. (2006). Pathology of liver metastases. *Cancer Control, 13*(1), 13-26.

Chen, W. (2015). Cancer statistics: updated cancer burden in China. *Chinese Journal of Cancer Research, 27*(1), 1.

Chua, H. K., Sondenaa, K., Tsiotos, G. G., Larson, D. R., Wolff, B. G., & Nagorney, D. M. (2004). Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum, 47*(8), 1310-1316.

Citarda, F., Tomaselli, G., Capocaccia, R., Barcherini, S., Crespi, M., & Group, T. I. (2001). Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut, 48*(6), 812-815. doi:10.1136/gut.48.6.812

Couinaud, C. (1954). [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *Presse Med, 62*(33), 709-712.

Craig, J., Peters, R., & Edmondson, H. (1989). *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts* (Vol. 26). Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.

Cremolini, C., Antoniotti, C., Lonardi, S., Aprile, G., Bergamo, F., Masi, G., Grande, R., Tonini, G., Mescoli, C., Cardellino, G. G., Coltelli, L., Salvatore, L., Corsi, D. C., Lupi, C., Gemma, D., Ronzoni, M., Dell'Aquila, E., Marmorino, F., Di Fabio, F., Mancini, M. L., Marcucci, L., Fontanini, G., Zagonel, V., Boni, L., & Falcone, A. (2018). Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal

Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol, 4*(4), 529-536. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5314

Curley, Steven A., FACS, & Glazer, Evan S., MD, PhD, MPH. (2014). Overview of hepatic resection. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatic-resection

De Haas, R. J., Adam, R., Wicherts, D. A., Azoulay, D., Bismuth, H., Vibert, E., Salloum, C., Perdigao, F., Benkabbou, A., & Castaing, D. (2010). Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg, 97*(8), 1279-1289. doi:10.1002/bjs.7106

Denys, A., Bize, P., Demartines, N., Deschamps, F., & De Baere, T. (2010). Quality Improvement for Portal Vein Embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology, 33*(3), 452-456. doi:10.1007/s00270-009-9737-x

Dighe, S., Purkayastha, S., Swift, I., Tekkis, P. P., Darzi, A., A'Hern, R., & Brown, G. (2010). Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol, 65*(9), 708-719. doi:10.1016/j.crad.2010.01.024

Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P. A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg, 240*(2), 205-213.

Donadon, M., Lleo, A., Di Tommaso, L., Soldani, C., Franceschini, B., Roncalli, M., & Torzilli, G. (2018). The Shifting Paradigm of Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases: From Tumor-Centered to Host Immune-Centered Factors. *Front Oncol, 8*, 181. doi:10.3389/fonc.2018.00181

Downs-Canner, S., Shuai, Y., Ramalingam, L., Pingpank, J. F., Holtzman, M. P., Zeh, H. J., Bartlett, D. L., & Choudry, H. A. (2017). Safety and efficacy of combined resection of colorectal peritoneal and liver metastases. *Journal of Surgical Research, 219*, 194-201. doi:10.1016/j.jss.2017.05.126

Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol, 17*(6), 1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4

Elias, D., Liberale, G., Vernerey, D., Pocard, M., Ducreux, M., Boige, V., Malka, D., Pignon, J. P., & Lasser, P. (2005). Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect. *Annals of Surgical Oncology, 12*(11), 900-909. doi:10.1245/ASO.2005.01.010

Elias, D., Liberale, G., Vernerey, D., Pocard, M., Ducreux, M., Boige, V., Malka, D., Pignon, J. P., & Lasser, P. (2005). Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol, 12*(11), 900-909. doi:10.1245/aso.2005.01.010

Engstrand, J., Nilsson, H., Strömberg, C., Jonas, E., & Freedman, J. (2018). Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer, 18*, 78. doi:10.1186/s12885-017-3925-x

Fahy, B. N., & Fischer, C. P. (2012). Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *Journal of gastrointestinal oncology, 3*(1), 48-58. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.004

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2012). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwid: IARC Cancer Base No. 11. Retrieved 12.08.2018, from IARC 2018 http://globocan.iarc.fr/

Fitz-Henry, J. (2011). The ASA classification and peri-operative risk. *Annals of the Royal College of Surgeons of England, 93*(3), 185-187. doi:10.1308/rcsann.2011.93.3.185a

Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., & Blumgart, L. H. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg, 230*(3), 309-318; discussion 318-321.

Foulkes, W. D. (1995). A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *Qjm, 88*(12), 853-863.

Francini, G., Petrioli, R., Lorenzini, L., Mancini, S., Armenio, S., Tanzini, G., Marsili, S., Aquino, A., Marzocca, G., & Civitelli, S. et al. (1994). Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology, 106*(4), 899-906.

Frazier, A. L., Colditz, G. A., Fuchs, C. S., & Kuntz, K. M. (2000). Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *Jama, 284*(15), 1954-1961.

Fukami, Y., Kaneoka, Y., Maeda, A., Takayama, Y., Onoe, S., & Isogai, M. (2016). Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Surg Today, 46*(2), 176-182. doi:10.1007/s00595-015-1188-1

Gavriilidis, P., Sutcliffe, R. P., Hodson, J., Marudanayagam, R., Isaac, J., Azoulay, D., & Roberts, K. J. (2018). Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford), 20*(1), 11-19. doi:10.1016/j.hpb.2017.08.008

Ghiringhelli, F., Hennequin, A., Drouillard, A., Lepage, C., Faivre, J., & Bouvier, A.-M. (2014). Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: A French population-based study. *Digestive and Liver Disease, 46*(9), 854-858. doi:https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.05.011

Giovannucci, E. (2002). Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am, 31*(4), 925-943.

Hammerstingl, R. M., Schwarz, W., Hochmuth, K., Staib-Sebler, E., Lorenz, M., & Vogl, T. J. (2001). Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel. *Der Radiologe, 41*(1), 24-39. doi:10.1007/s001170050924

Hermanek, P., Scheibe, O., Spiessl, B., & Wagner, G. (1987). *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (Vol. 4): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Hillingso, J. G., & Wille-Jorgensen, P. (2009). Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer--a systematic review. *Colorectal Dis, 11*(1), 3-10. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01625.x

Hirner, A., & Weise, K. (2004). *Chirurgie. "Schnitt für Schnitt"* (Vol. 1): Thieme.

Hoffmann, K., Hinz, U., Stravodimos, C., Knoblich, T., Schön, M. R., Büchler, M. W., & Mehrabi, A. (2018). Risk assessment for liver resection. *Surgery, 164*(5), 998-1005. doi:https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.06.024

Homayounfar, K., Liersch, T., Schuetze, G., Niessner, M., Goralczyk, A., Meller, J., Langer, C., Ghadimi, B. M., Becker, H., & Lorf, T. (2009). Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis, 24*(4), 409-418. doi:10.1007/s00384-008-0620-z

Iida, H., Aihara, T., Ikuta, S., Yoshie, H., & Yamanaka, N. (2012). Comparison of percutaneous transhepatic portal vein embolization and unilateral portal vein ligation. *World Journal of Gastroenterology : WJG, 18*(19), 2371-2376. doi:10.3748/wjg.v18.i19.2371

Ishii, M., Mizuguchi, T., Harada, K., Ota, S., Meguro, M., Ueki, T., Nishidate, T., Okita, K., & Hirata, K. (2014). Comprehensive review of post-liver resection surgical complications

and a new universal classification and grading system. *World Journal of Hepatology, 6*(10), 745-751. doi:10.4254/wjh.v6.i10.745

Iwatsuki, S., Dvorchik, I., Madariaga, J. R., Marsh, J. W., Dodson, F., Bonham, A. C., Geller, D. A., Gayowski, T.J., Fung, J. J., & Starzl, T. E. (1999). Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: A Proposal of a Prognostic Scoring System. *Journal of the American College of Surgeons, 189*(3), 291-299.

Iwatsuki, S., Dvorchik, I., Madariaga, J. R., Marsh, J. W., Dodson, F., Bonham, A. C., Geller, D. A., Gayowski, T. J., Fung, J. J., & Starzl, T. E. (1999). Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg, 189*(3), 291-299.

Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., & Burt, R. W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology, 138*(6), 2044-2058. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.054

Jovine, E., Biolchini, F., Talarico, F., Lerro, F. M., Mastrangelo, L., Selleri, S., Landolfo, G., Martuzzi, F., Iusco, D. R., & Lazzari, A. (2007). Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Disease, 9*(3), 245-252. doi:doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01152.x

Karoui, M., Penna, C., Amin-Hashem, M., Mitry, E., Benoist, S., Franc, B., Rougier, P., Nordlinger, B. (2006). Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg, 243*(1), 1-7.

Kato, T., Yasui, K., Hirai, T., Kanemitsu, Y., Mori, T., Sugihara, K., Mochizuki, H., Yamamoto, J. (2003). Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum, 46*(10 Suppl), S22-31. doi:10.1097/01.dcr.0000089106.71914.00

Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A. M., Shi, W., Conti, J. A., Brennan, M. F., Bertino, J. R., Turnbull, A. D., Sullivan, D., Stockman, J., Blumgart, L. H., & Fong, Y. (1999). Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med, 341*(27), 2039-2048. doi:10.1056/nejm199912303412702

Khan, K., Wale, A., Brown, G., & Chau, I. (2014). Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World Journal of Gastroenterology : WJG, 20*(35), 12391-12406. doi:10.3748/wjg.v20.i35.12391

Kim, K. H., Yoon, Y. S., Yu, C. S., Kim, T. W., Kim, H. J., Kim, P. N., Kwon Ha, H., & Kim, J. C. (2011). Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc, 81*(1), 25-34. doi:10.4174/jkss.2011.81.1.25

Konopke, R., Kersting, S., Bunk, A., Dietrich, J., Denz, A., Gastmeier, J., & Saeger, H.-D. (2009). Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection. *International Journal of Colorectal Disease, 24*(6), 687-697. doi:10.1007/s00384-009-0669-3

Lamberti, C., Mangold, E., Pagenstecher, C., Jungck, M., Schwering, D., Bollmann, M., Vogel, J., Kindermann, D., Nikorowitsch, R., Friedrichs, N., Schneider, B., Houshdaran, F., Schmidt-Wolf, I.G.H., Friedl, W., Propping, P., Sauerbruch, T., Büttner, R., & Mathiak, M. (2006). Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany. *Digestion, 74*(1), 58-67. doi:10.1159/000096868

Le Souder, E. B., Azin, A., Hirpara, D. H., Walker, R., Cleary, S., & Quereshy, F. (2018). Considering the cost of a simultaneous versus staged approach to resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases in a publicly funded healthcare model. *J Surg Oncol, 117*(7), 1376-1385. doi:10.1002/jso.25020

Martin, R., Paty, P., Fong, Y., Grace, A., Cohen, A., DeMatteo, R., Jarnagin, W., & Blumgart, L. (2003). Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg, 197*(2), 233-241; discussion 241-232. doi:10.1016/s1072-7515(03)00390-9

Martin, R. C., Casos, S., Chao, C., Wong, S. L., & McMasters, K. M. (2004). Prolonged survival after radiofrequency ablation of synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Clinical Oncology, 22*(14_suppl), 3763-3763. doi:10.1200/jco.2004.22.90140.3763

Masi, G., Vasile, E., Loupakis, F., Cupini, S., Fornaro, L., Baldi, G., Salvatore, L., Cremolini, C., Stasi, I., Brunetti, I., Fabbri, M. A., Puglisi, M., Trenta, P., Granetto, C., Chiara, S., Fioretto, L., Allegrini, G., Crinò, L., Andreuccetti, M., & Falcone, A. (2011). Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst, 103*(1), 21-30. doi:10.1093/jnci/djq456

Mavros, M. N., de Jong, M., Dogeas, E., Hyder, O., & Pawlik, T. M. (2013). Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *BJS, 100*(5), 711-718. doi:10.1002/bjs.9060

May, B. J., & Madoff, D. C. (2012). Portal Vein Embolization: Rationale, Technique, and Current Application. *Seminars in Interventional Radiology, 29*(2), 81-89. doi:10.1055/s-0032-1312568

Mayo, S. C., Pulitano, C., Marques, H., Lamelas, J., Wolfgang, C. L., de Saussure, W., Choti, M. A.,, I., Aldrighetti, L., Barrosso, E., Mentha, G., & GindratPawlik, T. M. (2013). Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *Journal of the American College of Surgeons, 216*(4), 707-718. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029

Meriggi, F., Bertocchi, P., & Zaniboni, A. (2013). Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *World Journal of Gastrointestinal Surgery, 5*(5), 138-145. doi:10.4240/wjgs.v5.i5.138

Michalopoulos, G. K. (2007). Liver Regeneration. *Journal of cellular physiology, 213*(2), 286-300. doi:10.1002/jcp.21172

Misiakos, E. P., Karidis, N. P., & Kouraklis, G. (2011). Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol, 17*(36), 4067-4075. doi:10.3748/wjg.v17.i36.4067

Mitry, E., Fields, A. L., Bleiberg, H., Labianca, R., Portier, G., Tu, D., Nitti, D., Torri, V., Elias, D., O'Callaghan, C., Langer, B., Martignoni, G., Bouché, O., Lazorthes, F., Van Cutsem, E., Bedenne, L., Moore, M. J., & Rougier, P. (2008). Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol, 26*(30), 4906-4911. doi:10.1200/jco.2008.17.3781

Mohammad, W. M., & Balaa, F. K. (2009). Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Clin Colon Rectal Surg, 22*(4), 225-232. doi:10.1055/s-0029-1242462

Moug, S. J., Smith, D., Leen, E., Roxburgh, C., & Horgan, P. G. (2010). Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur J Surg Oncol, 36*(4), 365-370. doi:10.1016/j.ejso.2009.11.007

Munding, J., & Tannapfel, A. (2014). Epidemiology of Colorectal Adenomas and Histopathological Assessment of Endoscopic Specimens in the Colorectum. *Viszeralmedizin, 30*(1), 10-16. doi:10.1159/000357744

Nikfarjam, M., & Christophi, C. (2003). Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg, 90*(9), 1033-1047. doi:10.1002/bjs.4326

Nitsche, U., Michalski, C., & Kleeff, J. (2015). Monitoring von Tumortherapien - Neue chirurgische Techniken bei Leber- und Lungenmetastasen. *Onkologe, 21*(5), 388-401. doi:https://doi.org/10.1007/s00761-014-2812-1

Nordlinger, B., Guiguet, M., Vaillant, J. C., Balladur, P., Boudjema, K., Bachellier, P., & Jaeck, D. (1996). Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer, 77*(7), 1254-1262.

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. (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet, 371*(9617), 1007-1016. doi:10.1016/s0140-6736(08)60455-9

O'Connell, M. J., Adson, M. A., Schutt, A. J., Rubin, J., Moertel, C. G., & Ilstrup, D. M. (1985). Clinical trial of adjuvant chemotherapy after surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Mayo Clin Proc, 60*(8), 517-520.

Pang, T. C., Spiro, C., Ramacciotti, T., Choi, J., Drummond, M., Sweeney, E., Samra, J. S., Hugh, T. J. (2015). Complications following liver resection for colorectal metastases do not impact on longterm outcome. *HPB, 17*(2), 185-193. doi:10.1111/hpb.12327

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005a). Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin, 55*(2), 74-108.

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005b). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin, 55*(2), 74-108.

Pawlik, T. M., & Choti, M. A. (2007). Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg, 11*(8), 1057-1077. doi:10.1007/s11605-006-0061-3

Petrelli, F., Coinu, A., Zaniboni, A., Pietrantonio, F., & Barni, S. (2016). Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials, 11*(1), 56-62.

Portier, G., Elias, D., Bouche, O., Rougier, P., Bosset, J. F., Saric, J., Belghiti, J., Piedbois, P., Guimbaud, R., Nordlinger, B., Bugat, R., Lazorthes, F., & Bedenne, L. (2006). Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol, 24*(31), 4976-4982. doi:10.1200/jco.2006.06.8353

Poston, G. J., Figueras, J., Giuliante, F., Nuzzo, G., Sobrero, A. F., Gigot, J. F., Nordlinger, B., Adam, R., Gruenberger, T., Choti, M. A., Bilchik, A. J., Van Cutsem, E. J., Chiang, J. M., & D'Angelica, M. I. (2008). Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol, 26*(29), 4828-4833. doi:10.1200/jco.2008.17.6453

Pox, C., Aretz, S., Bischoff, S. C., Graeven, U., Hass, M., Heussner, P., Hohenberger, W., Holstege, A., Hübner, J., Kolligs, F., Kreis, M., Lux, P., Ockenga, J., Porschen, R., Post, S., Rahner, N., Reinacher-Schick, A., Riemann, J. F., Sauer, R., Sieg, A., Scheppach, W., Schmitt, W., Schmoll, H. J., Schulmann, K., Tannapfel, A., & Schmiegel, W. (2013). [S3-

guideline colorectal cancer version 1.0]. *Z Gastroenterol, 51*(8), 753-854. doi:10.1055/s-0033-1350264

Rahbari, N. N., Reissfelder, C., Schulze-Bergkamen, H., Jäger, D., Büchler, M. W., Weitz, J., & Koch, M. (2014). Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer, 14*, 174-174. doi:10.1186/1471-2407-14-174

Rahnemai-Azar, A. A., Cloyd, J. M., Weber, S. M., Dillhoff, M., Schmidt, C., Winslow, E. R., & Pawlik, T. M. (2018). Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-operative Liver Insufficiency. *Journal of clinical and translational hepatology, 6*(1), 97-104. doi:10.14218/JCTH.2017.00060

Reddy, S. K., Pawlik, T. M., Zorzi, D., Gleisner, A. L., Ribero, D., Assumpcao, L., Barbas, A. S., Abdalla, E. K., Choti, M. A., Vauthey, J. N., Ludwig, K. A., Mantyh, C. R., Morse, M. A. & Clary, B. M. (2007). Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol, 14*(12), 3481-3491. doi:10.1245/s10434-007-9522-5

Rentsch, M., Khandoga, A., Angele, M., & Werner, J. (2015). *Komplikationsmanagement in der Chirurgie* (Vol. 1). Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Ribero, D., Chun, Y. S., & Vauthey, J.-N. (2008). Standardized Liver Volumetry for Portal Vein Embolization. *Seminars in Interventional Radiology, 25*(2), 104-109. doi:10.1055/s-2008-1076681

Robert-Koch-Institut. (November 2016). Krebs in Deutschland. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, S. 28-31. Retrieved from www.krebsdaten.de/krebsbericht website:

Ruzzenente, A., Conci, S., Ciangherotti, A., Campagnaro, T., Valdegamberi, A., Bertuzzo, F., Bagante, F., Mantovani, G., De Angelis, M., Dorna, A. E., Piccino, M., Pedrazzani, C., Guglielmi, A., & Iacono, C. (2017). Impact of age on short-term outcomes of liver surgery: Lessons learned in 10-years' experience in a tertiary referral hepato-pancreato-biliary center. *Medicine, 96*(20), e6955-e6955. doi:10.1097/MD.0000000000006955

Saklad, M. M. D. (1941). GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2*(3), 281-284.

Schadde, E., Ardiles, V., Slankamenac, K., Tschuor, C., Sergeant, G., Amacker, N., Baumgart, J., Croome, K., Hernandez-Alejandro, R., Lang, H., de Santibanes, E., & Clavien, P. A. (2014). ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg, 38*(6), 1510-1519. doi:10.1007/s00268-014-2513-3

Schepers, A., Mieog, S., van de Burg, B. B., van Schaik, J., Liefers, G.-J., & Marang-van de Mheen, P. J. (2010). Impact of Complications After Surgery for Colorectal Liver Metastasis on Patient Survival. *Journal of Surgical Research, 164*(1), e91-e97. doi:https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.07.022

Schmiegel, W., Reinacher-Schick, A., Arnold, D., Graeven, U., Heinemann, V., Porschen, R., Riemann, J., Rödel, C., Sauer, R., Wieser, M., Schmitt, W., Schmoll, H. J., Seufferlein, T., Kopp, I., & Pox, C. (2008). [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol, 46*(8), 799-840. doi:10.1055/s-2008-1027726

Schmoll, H.-J., Arnold, D., Lang, A., & Graeven, U. (2007). Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms. *ONKODIN 2002-2017*.

Schulmann, K., Engel, C., Propping, P., & Schmiegel, W. (2008). Small bowel cancer risk in Lynch syndrome. *Gut, 57*(11), 1629.

Schwenk, W., Haase, O., Neudecker, J., & Muller, J. M. (2005). Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd003145. doi:10.1002/14651858.CD003145.pub2

Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2009). *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe ; 118 Tabellen*: Thieme.

Sharma, S., Camci, C., & Jabbour, N. (2008). Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 15*(6), 570-580. doi:10.1007/s00534-008-1350-x

Siewert, J. R., Rothmund, M., & Schumpelick, V. (2010). *Praxis der Viszeralchirurgie - Onkologische Chirurgie* (Vol. 3): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Silberhumer, G. R., Paty, P. B., Denton, B., Guillem, J., Gonen, M., Araujo, R. L. C., Nash, G. M., Temple, L. K., Allen, P. J., DeMatteo, R. P., Weiser, M. R., Wong, W., Jarnagin, W., D'Angelica, M., & Fong, Y. (2016). Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery, 160*(1), 67-73. doi:https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.029

Sobin, L. H., Fleming, I. D., & UICC. (1997). TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). *Cancer, 80*(9), 1803-1804. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1803::AID-CNCR16>3.0.CO;2-9

Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K. M. K., Wittekind, C. C., & Cancer, I. U. a. (2009). *UICC: International Union against Cancer - TNM classification of malignant tumours* (7th ed. 2009 ed.). England: Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2011.

Steele, G., Jr., & Ravikumar, T. S. (1989). Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg, 210*(2), 127-138.

Sun, H. C., Qin, L. X., Wang, L., Ye, Q. H., Wu, Z. Q., Fan, J., & Tang, Z. Y. (2005). Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 4*(3), 370-374.

Thelen, A., Jonas, S., Benckert, C., Spinelli, A., Lopez-Hanninen, E., Rudolph, B., Neumann, U., & Neuhaus, P. (2007). Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis, 22*(10), 1269-1276. doi:10.1007/s00384-007-0286-y

Tonelli, F., Leo, F., Nobili, S., Mini, E., & Batignani, G. (2010). Prognostic factors in primary and iterative surgery of colorectal liver metastases. *J Chemother, 22*(5), 358-363. doi:10.1179/joc.2010.22.5.358

Townsend, A., Price, T., & Karapetis, C. (2009). Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd007045. doi:10.1002/14651858.CD007045.pub2

Turrini, O., Viret, F., Guiramand, J., Lelong, B., Bège, T., & Delpero, J. R (2007). Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *European Journal of Surgical Oncology, 33*(6), 735-740. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.025

Turrini, O., Viret, F., Guiramand, J., Lelong, B., Bège, T., & Delpero, J. R. (2007). Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *European Journal of Surgical Oncology, 33*(6), 735-740. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.025

UICC, I. U. A. C. (1968). TNM Classification of malignant tumours. 1st, Geneva

Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., Syngal, S., de la Chapelle, A., Ruschoff, J., Fishel, R., Lindor, N. M:, Burgart, L. J., Hamelin, R., Hamilton, S., Hiatt, R., Jass, J., Lindblom, A., Lynch, H., Peltomaki, P., Ramsey, S., Rodriguez-Bigas, M., Vasen, H., Hawk, E., Barrett, J., Freedman, A., & Srivastava, S. (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst, 96*(4), 261-268.

Valderrama-Treviño, A. I., Barrera-Mera, B., C Ceballos-Villalva, J., & Montalvo-Javé, E. E. (2017). Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 7*(2), 166-175. doi:10.5005/jp-journals-10018-1241

Van den Eynde, M., & Hendlisz, A. (2009). Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials, 4*(1), 56-62.

Van Rossum, L. G., van Rijn, A. F., Verbeek, A. L., van Oijen, M. G., Laheij, R. J., Fockens, P., Jansen, J., Adang, E., & Dekker, E. (2011). Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer, 128*(8), 1908-1917. doi:10.1002/ijc.25530

Vigano, L., Capussotti, L., Lapointe, R., Barroso, E., Hubert, C., Giuliante, F., Ijzermans, J., Mirza, D., Elias, D., & Adam, R. (2014). Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol, 21*(4), 1276-1286. doi:10.1245/s10434-013-3421-8

Wang, K., Liu, W., Yan, X.-L., Li, J., & Xing, B.-C. (2017). Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis. *Oncotarget, 8*(45), 79927-79934. doi:10.18632/oncotarget.20322

Weber, J. C., Bachellier, P., Oussoultzoglou, E., & Jaeck, D. (2003). Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg, 90*(8), 956-962. doi:10.1002/bjs.4132

Wills, J. C., & Burt, R. W. (2002). Hereditary aspects of colon cancer. *The Ochsner journal, 4*(3), 129-138.

Winawer, S. J., Fletcher, R. H., Miller, L., Godlee, F., Stolar, M. H., Mulrow, C. D., Woolf, S. H., Glick, S. N., Ganiats, T. G., Bond, J., Rosen, L., Zapka, J., Olsen, S. J., Giardiello, F. M., Sisk, J. E., Van Antwerp, R., Brown-Davis, C., Marciniak, D. A., & Mayer, R. J. (1997). Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology, 112*(2), 594-642.

Winawer, S. J., Zauber, A. G., Ho, M. N., O'Brien, M. J., Gottlieb, L. S., Sternberg, S. S., Waye, J. D., Schapiro, M., Bond, J.H., Panish, J. F. et al. (1993). Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med, 329*(27), 1977-1981. doi:10.1056/nejm199312303292701

Wood, C. B., Gillis, C. R., & Blumgart, L. H. (1976). A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol, 2*(3), 285-288.

Yoshioka, R., Hasegawa, K., Mise, Y., Oba, M., Aoki, T., Sakamoto, Y., Sugawara, Y., Sunami, E., Watanabe, & Kokudo, N. (2014). Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Surgery, 155*(3), 478-485. doi:10.1016/j.surg.2013.10.015

Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch med Wochenschr, 132*(S 01), e42-e44. doi:10.1055/s-2007-959039

9 Anhang

9.1 Ethikvotum

93/18 S

Technische Universität München

Ethikkommission

Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr. Kurt Ulm
Stellvertretender Vorsitzender

Ismaninger Str. 22
81675 München
Germany

Tel: 089 4140-4371
Fax: 089 4140-4199

ethikkommission@mri.tum.de
www.ek.med.tum.de

Ethikkommission an der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22 · 81675 München · Germany

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
PD Dr. med. Norbert Hüser
Ismaninger Str. 22
81675 München

München, 23.03.2018 / K

Unser Zeichen: **93/18 S** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern

Studientitel:	Datenerhebung von Patienten mit viszeralchirurgischen Erkrankungen
Antragsteller:	PD Dr. med. Norbert Hüser, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Sehr geehrter Herr Dr. Hüser,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 01.02.2018 auf der Basis der vorgelegten und nachgereichten Unterlagen geprüft.

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei Ihnen.
Änderungen des Protokolls sind zur erneuten Prüfung einzureichen.
Das Studienende ist anzuzeigen und ein Kurzbericht über das Ergebnis der Studie ist vorzulegen.
Die Ethikkommission empfiehlt die Eintragung des Forschungsprojektes in ein WHO-anerkanntes Register.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender der Ethikkommission

9.2 Follow-Up-Fragebogen

Patientenname _____

***_____** **OP-Art und Datum. _____**

Telelefonnummer _____

Kolorektales Karzinom

Letzte Nachsorge am MRI:

Todesstatus	0) lebt		
	1) tot ---------->	Todesursache	1Tumor-Progression
			2 post-OP
			3 andere
		Todesdatum _____	
Rezidiv	0)		
	1) Rezidiv (bei R0) ---------->	Verlauf _____	
		Lokalisierung _____	
		Zeitraum des Auftretens _____	
CTx?	0)		
	1) welche und wann?		

9.3 Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht.

9.3.1 E-AHPBA-Kongress in Amsterdam, Niederlande im Mai 2019

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

SIMULTANEOUS VERSUS STAGED RESECTION OF COLORECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES

A RETROSPECTIVE SINGLE CENTER ANALYSIS

Constance Weber[1], Norbert Hüser[1], Ulrich Nitsche[1], Daniel Hartmann[1], Benedikt Kaufmann[1], Guido von Figura[2], Volker Assfalg[1], Helmut Friess[1]

[1] Department of Surgery, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, 81675, Germany
[2] Department of Medicine II, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, 81675, Germany

Introduction

Around 20% of patients with colorectal cancer (CRC) present with liver metastases at time of diagnosis. Up to 30% of these patients are potentially resectable and, thus, amenable to a curative approach. However, the question whether colorectal and hepatic resections should be performed simultaneously or with staged resections is still widely discussed.

Material and methods

Data from 140 consecutive patients with colorectal cancer liver metastases that were resected in curative intent at the Department of Surgery at the Klinikum rechts der Isar in Munich from 2007 to 2016 was retrospectively evaluated. Patients underwent either simultaneous or staged resections. Data were collected in a database using the hospital's archiving system. Follow-up included contacting all patients or their general practitioners. Statistical analysis was performed with SPSS Statistics Version 24.0.0. Survival rates were compared using Kaplan-Meier methods and tested with the Log-Rank test.

Results

Of all 140 patients, 51% (n=72) patients underwent staged resections by two consecutive operations and 49% (n=68) underwent simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases. Staged resected patients received more often major hepatectomies than patients, who were simultaneously resected: 26 vs. 9 (p=0.002). Patients who received simultaneous resections had a shorter overall hospital stay (23 vs. 43 days) (p=0.002) as well as a shorter cumulative operation time (299 vs. 460 minutes) (p=0.003).

Comparing both groups, neither postoperative complications (p=0.103) nor the number of resected liver metastases (p=0.085) nor the perioperative mortality (p=0.257) showed a significant difference.
There was no significant difference with regard to tumor-specific survival between both groups (p=0.672) (figure 1). The development of complications revealed to have a significant influence on survival. Hence, patients that had either no complications or minor complications according to the Clavien Dindo classification (CD I/II) had a better survival than patients with major complications (CD III/IV/V) (p=0.009) (figure 2).

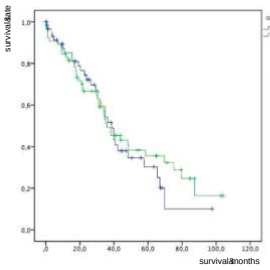


Figure 1: tumor specific survival: comparison between simultaneous and staged approach
group 1: patients with synchronous liver metastases and simultaneous approach
group 2: patients with synchronous liver metastases and staged approach

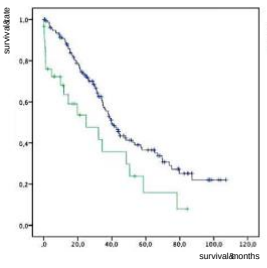


Figure 2: tumor specific survival: comparison between development of no complications or minor complications CD I/II or of major complications CD III/IV/V
group 1: no complications or minor complications CD I/II
group 2: major complications (CD III/IV/V)

Conclusions

Simultaneous colorectal and hepatic resections seem equally safe as staged resections regarding morbidity, perioperative mortality, and survival. Therefore, simultaneous resections should be considered more liberally. Patients benefit from shorter hospital stays when undergoing a simultaneous approach.

9.3.2 Publikation im Journal of Surgical Research 2020

JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH • NOVEMBER 2020 (255) 346–354

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.JournalofSurgicalResearch.com

Check for updates

Simultaneous *Versus* Staged Resection of Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Retrospective Single-Center Study

Ulrich Nitsche, MD, PhD,[a,*,1] *Constance Weber,*[a,1] *Benedikt Kaufmann, MD,*[a] *Guido von Figura, MD,*[b] *Volker Assfalg, MD,*[a] *Gregor Miller, MSc,*[c] *Helmut Friess, MD,*[a] *Norbert Hüser, MD,*[a] *and Daniel Hartmann, MD, PhD*[a]

[a] *Department of Surgery, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany*
[b] *Department of Medicine II, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany*
[c] *Department of Mathematics, Technical University of Munich, Munich, Germany*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 March 2020
Received in revised form
8 May 2020
Accepted 24 May 2020
Available online xxx

Keywords:
Colorectal cancer
Surgery
Liver metastases

ABSTRACT

Background: For patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis, either a simultaneous, or a two-staged resection of the primary tumor and the liver metastases is possible. There are currently no guidelines preferring one approach to the other.
Material and methods: Consecutive patients who underwent hepatic resection at our university hospital from 2007-2016 were included. Clinical, histopathologic, serologic, and survival data were analyzed. The primary end point was tumor-specific survival for patients with simultaneous *versus* staged resections.
Results: Of all 140 patients, 68 underwent simultaneous resection and 72 underwent staged resection. The characteristics of both groups were comparable. Patients with simultaneous resections had a shorter duration of cumulative operation time (299 *versus* 460 min; $P = 0.003$) and a shorter cumulative length of hospital stay (23 *versus* 43 d; $P = 0.002$). Perioperative mortality ($P = 0.257$) did not differ significantly; however, patients with simultaneous resections had higher rates of grade 2 complications according to Clavien-Dindo ($P < 0.001$). Tumor-specific 1-y survival was 85 ± 5% for simultaneous and 83 ± 5% for staged resection ($P = 0.631$). On multivariable analysis, pT4 ($P = 0.038$), pN3 ($P = 0.003$), and G3/4 ($P = 0.041$) of the primary tumor and postoperative complications (Clavien-Dindo 3/4/5, $P = 0.003$) were poor prognostic factors regarding tumor-specific survival.
Conclusions: This is one of the largest and most thoroughly documented retrospective single-center studies of consecutive patients with synchronous hepatic metastases. Simultaneous resection of colorectal cancer together with hepatic metastases is a safe procedure in selected patients and does not have a significant influence on long-term survival.
© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

* *Corresponding author.* Department of Surgery, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich., Ismaninger Street 22, 81673 Munich, Germany. Tel.: +49 89 4140 2121; fax: +49 89 4140 4870.
E-mail address: ulrich.nitsche@tum.de (U. Nitsche).
[1] These authors contributed equally to this study.
0022-4804/$ — see front matter © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.076

Introduction

In approximately 20% of cases, patients with colorectal cancer present with liver metastasis at the time of diagnosis.[1] Of those, less than 20% are eligible for curative resection of both the primary tumor and the metastases.[2,3] The median survival for patients with metastatic colorectal cancer has improved from 6-24 mo in the past few decades, mainly through more advanced and personalized systemic treatment regimens.[4] However, different opinions still exist regarding the best chronological surgical approach for patients who are technically curable by resection of both the primary colorectal tumor and liver metastases. Most surgeons prefer classical staged resection of the primary tumor first to prevent tumor obstruction[5] and to avoid cumulative risks of colorectal and liver resection within one single operation.[6] However, simultaneous colorectal and liver resection is the most appealing approach.[6] Most surgeons deem single or superficial hepatic metastases to be resectable within the same procedure, whereas extended liver resections are instead performed as a second intervention because of the higher anticipated rates of morbidity and mortality.[7,8] Recent studies consider a simultaneous approach to be equally safe in terms of morbidity including posthepatectomy liver failure,[9] mortality,[6,10-12] and time to start adjuvant chemotherapy for selected patients.[13,14] Although the reported outcomes vary significantly,[7,10,11] the real impacts on the oncological outcomes and on the perioperative results as well as the best sequence for resection of the primary colorectal cancer and liver metastases remain unclear.[6] This study reports on 140 patients with resections of the primary tumor and liver metastases in different intervals. By conducting a comprehensive survey of epidemiologic, clinical, surgical, histopathologic, and serologic parameters, we analyzed the risk factors and prognostic effects of different surgical approaches to patients with colorectal cancer and synchronous hepatic metastases.

Materials and methods

Patients

All medical records of patients who underwent hepatic resections at the Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany, between January 2007 and December 2016, were retrospectively reviewed. Only patients with primary colorectal cancer and synchronous liver metastases were included in this study for further analyses, if a resection of both has been performed, the colorectal primary and the liver metastases, to create a more homogenous study cohort. The decision for simultaneous or staged resection was made by evaluation of all available diagnostic findings in the multidisciplinary tumor board, which consisted at least an oncological Hepato-Pancreato-Biliary surgeon, a gastroenterologist, an oncologist, a radiologist, and a pathologist. The documented data included preoperative performance status; Model for End-stage Liver Disease (MELD) score; tumor staging, including histopathology; details of the surgical and oncological procedures; perioperative morbidity and mortality; liver function tests at different perioperative time points; complication rate according to Clavien-Dindo[15]; and detailed follow-up data. Follow-up was conducted by reviewing the hospital's archiving system or by contacting the patients and their treating physicians. All analyses were conducted on a deidentified data set. The study was approved by the ethical review board of the Klinikum rechts der Isar of the Technical University of Munich (Ethikkommission an der Technischen Universität München) on March 23, 2018 ("Datenerhebung von Patienten mit viszeralchirurgischen Erkrankungen," # 93/18 S). Written informed consent was obtained from each patient included in the study before surgery. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2000 Declaration of Helsinki as reflected in *a priori* approval by the institution's human research committee.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with SPSS Statistics version 24.0.0 (IBM Corporation, New York) and GraphPad (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA). The distributions of the nominal- or ordinal-scaled variables were compared with Pearson's chi-square tests. The cardinal variables were tested for normal distribution by visualization on a histogram and with Kolmogorov-Smirnov tests. For comparing independent groups, the *t*-test was used for normal distributions and the Mann-Whitney *U*-test was used for non-normal distributions. All tests were performed two-sided, and *P* values <0.05 were considered to be statistically significant. The *P* values were not corrected to adjust for multiple test issues. However, the results of all the conducted statistical tests are thoroughly reported, so that the *P* values can be informally adjusted when reviewing the data.[16] Time-dependent survival probabilities were estimated with the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used to compare subgroups. Cox proportional hazard models were used to investigate the effects on survival of the multivariable relationships among covariates. Survival times and estimated hazard ratios (HRs) were calculated and reported in 95% confidence intervals (CIs). Unless otherwise stated, tumor-specific survival rates together with the standard deviation of the estimations are indicated. To adjust for selection bias for simultaneous *versus* staged resection, an additional propensity score Cox regression analysis was performed that matched patients in the two groups according to characteristics American Society of Anesthesiologists (ASA), pT, PN, and tumor grade.

Results

Patient cohort

In total, 140 patients with colorectal cancer and synchronous single or multiple liver metastases were included in this study. The mean age of all patients was 62 y (range, 23-83 y), and most of the patients were ASA II at the time of presentation. There were 54 women (39%) and 86 men (61%). The characteristics of patient cohort are described in Table 1. The

Table 1 – Characteristics of all included patients and differences between the patients with simultaneous colorectal and hepatic resections *versus* the patients with staged hepatic resection.

Characteristics	All patients		Simultaneous resection		Staged resection		*P* value
	n = 140	100%	*n* = 68	100%	*n* = 72	100%	
Gender							
Male	86	61%	38	56%	48	67%	0.190
Female	54	39%	30	44%	24	33%	
Age							
(Mean)	61 ± 11		61 ± 11		61 ± 12		0.890
Location of primary tumor							
Right colon	27	19%	16	24%	11	15%	0.460
Left colon	53	38%	24	35%	29	40%	
Rectum	60	43%	28	41%	32	45%	
ASA score							
I	6	4%	3	4%	3	4%	
II	101	72%	51	75%	50	70%	
III	32	23%	14	21%	18	25%	0.706
IV	0	0	0	0	0	0	
V	1	1%	0	0	1	1%	
MELD score							
Mean value	4.6		4.4		4.72		0.207
Missing (*n*)	14		5		9		
Liver-related morbidity							
Yes	85	61%	46	68%	39	54%	0.103
No	55	39%	22	32%	33	46%	
Liver-related morbidity (Clavien-Dindo)							
0	82	59%	45	66%	37	52%	
1	11	8%	6	9%	5	7%	
2	22	16%	6	9%	16	22%	
3A	13	9%	7	10%	6	8%	0.316
3B	4	3%	2	3%	2	3%	
4A	2	1%	1	1%	1	1%	
4B	1	1%	0	0	1	1%	
5	5	3%	1	1%	4	6%	
Colorectal-related morbidity (Clavien-Dindo)							
0	41	46%	26	45%	15	48%	
1	17	19%	9	15%	8	26%	
2	13	14%	11	19%	2	7%	
3A	3	3%	2	3%	1	3%	
3B	15	17%	10	17%	5	16%	
4A	1	1%	1	1%	0	0	<0.001
4B	0	0	0	0	0	0	
5	0	0	0	0	0	0	
Missing	50		9		41		
Liver resection							
Major	35	25%	9	13%	26	36%	0.002
Minor	105	75%	59	87%	46	64%	
R status (colon and liver)							
R0	95	77%	46	74%	49	79%	
R1	20	16%	9	15%	11	18%	
R2	9	7%	7	11%	2	3%	0.266
Missing	16		6		10		

(*continued*)

Table 1 – (*continued*)

Characteristics	All patients		Simultaneous resection		Staged resection		*P* value
	n = 140	100%	*n* = 68	100%	*n* = 72	100%	
Location liver metastases							
1 Segment	31	22%	17	25%	14	20%	
Right lobe >1	34	24%	10	15%	24	33%	
Left lobe >1	26	19%	21	31%	5	7%	<0.001
Both lobes	49	35%	20	29%	29	40%	
Number of liver metastases							
1	62	44%	36	53%	26	36%	
2-5	66	47%	29	43%	37	51%	0.065
>5	12	9%	3	4%	9	13%	
Red blood cell transfusions							
Yes	38	27%	16	23%	22	31%	0.350
No	102	73%	52	77%	50	69%	
Cumulative length of surgery (min)							
Mean value	380		299		460		0.003
Missing (*n*)	57		10		47		
Cumulative length of stay (d)							
Mean value	33		23		43		0.002
Missing (*n*)	57		12		45		
Bilirubin postoperative day 3 (mg/dL)							
Mean value	2.3		0.8		1.3		0.009
Missing (*n*)	4		3		1		
GPT postoperative day 3 (U/L)							
Mean value	355		273		436		0.003
Overall	130		63		67		
Postoperative systemic therapy							
Yes	77	55%	46	67%	31	43%	0.007
No	63	45%	22	33%	41	57%	
Perioperative mortality							
Yes	3	3%	1	2%	2	3%	0.257
No	117	97%	54	98%	63	97%	
Missing	20		13		7		

Only laboratory values with significant differences are indicated.

primary tumor was located in the colon in 80 patients (57%) and in the rectum in 60 patients (43%). Of the 60 patients with rectal cancer, only 19 received neoadjuvant (chemo-)radiation, and 17 received neoadjuvant chemotherapy without radiation. A total of 75% of the patients with rectal cancer and simultaneous resection received any neoadjuvant treatment, compared with only 47% of those with rectal cancer and staged resection ($P = 0.027$). Comparable results were found for neoadjuvant radiotherapy alone (without chemotherapy; 50% *versus* 16%; $P = 0.004$). Of the 80 patients with colon cancer, only eight received neoadjuvant treatment, all with folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin/folinic acid, fluorouracil, and irinotecan, and six with additional cetuximab. No survival differences were detected for this small subgroup ($P = 0.123$). Of all patients, 61 (44%) presented with only one hepatic metastasis, 30 patients (21%) had oligometastatic disease in one liver lobe, and 49 patients (35%) had (multiple) metastases in both lobes of the liver. In addition to the liver, 16 patients had other metastatic sites, which either were assessed as not conflicting with the indication of abdominal tumor resection or were incidentally diagnosed during the operation. These sites were the peritoneum (seven patients), lungs (six patients), ovary (three patients), bone (one patient, together with lung), and brain (one patient, together with peritoneum). Only five of these 16 patients achieved a complete R0 resection. Eight of them suffered a tumor-related death during follow-up. Of all 140 patients, only three died perioperatively within 30 d. The MELD scores for these deceased patients were 4.0, 4.5, and 7.2. During a median follow-up period of 35 mo, 51% of all patients suffered from a tumor-specific death. Only 12 patients were lost to follow-up.

Baseline differences between patients with simultaneous versus staged hepatic resections

Simultaneous resections of the primary colorectal tumor together with their hepatic metastases were performed in 49% ($n = 68$) of the patients. Of note, the rate of simultaneous resections increased clearly with the study period, from 28% in the first 2 y of the study period to 73% in the last 2 y of the study period. The remaining 51% ($n = 72$) of all patients underwent a staged resection of their colorectal primary tumor and the hepatic metastases. For these patients, the median length of time between the intestinal resection and the liver resection was 46 d. Five patients underwent liver-only resections in the first surgery because of demanding intraoperative findings, and then colorectal resection in a second operation after a median convalescence time of 49 d.

Both, the simultaneous and the staged resection groups, had no significant differences regarding age, gender, liver function, comorbidities, ASA, MELD score, the number of hepatic metastases, or the localization of the colorectal primary tumor. However, patients with hepatic metastases in both lobes were significantly less frequently scheduled for simultaneous resection of both the colorectum and liver (40% [20 of 49] *versus* 60% [29 of 49]; $P < 0.001$). See Table 1 for further details.

Perioperative differences between patients with simultaneous versus staged hepatic resections

Expectedly, the overall operation time ($P = 0.003$) and the cumulative length of hospital stay ($P = 0.002$) were longer for patients who underwent two operations. More major resections (defined as the resection of three or more segments) occurred in the staged resection group (36% *versus* 13% in the simultaneous resection group; $P = 0.002$), which also led to significantly higher increase in bilirubin ($P = 0.009$) and alanine aminotransferase/glutamat pyruvat transaminase ($P = 0.003$) directly after the operation for the staged resection group (days 1-3). None of the other liver function tests and time points differed between the groups (carcinoembryonic antigen, alpha phetoprotein, albumin, creatinine, international normalized ratio, and aspartat aminotransferase/glutamat oxalacetat transaminase; preoperative values and values around postoperative days 5 and 10 not shown). Nevertheless, the groups showed no differences in the number of resected metastases ($P = 0.085$). Furthermore, no differences existed in the number of liver-related complications, the distribution of the severity of liver-related complications according to the Clavien-Dindo classification, or the number of required packed red blood cells. However, there were significantly more colorectal-related grade 2 complications in the simultaneous resection group (19% *versus* 7%; $P < 0.001$). Liver ablation was performed in 21% of all patients, with no difference for the simultaneous and staged resection groups ($P = 0.703$). Of all 29 patients receiving ablation, 12 patients (41%) had liver metastases in both lobes and 17 patients (59%) had unilobar metastases ($P = 0.192$). The R0 resection rate did not differ significantly between the groups (see Table 1 for further details). Although the mutation status of rat sarcoma viral oncogene homolog (RAS) was only available for 21 patients, all six patients in the staged resection group with RAS status available featured an activating mutation. Of the 15 patients in the simultaneous resection group, 10 had an RAS mutation and five presented wild type ($P = 0.026$). Finally, perioperative mortality, defined as death within 30 d after surgery, did not differ between the two groups. One patient with rectal cancer from the simultaneous resection group died postoperatively and two patients from the staged resection group, both after the resection of hepatic metastases originating from a rectal cancer; $P = 0.257$).

Differences between patients with simultaneous versus staged hepatic resections during follow-up

The median follow-up time for all patients was 35 mo. During this time, 50% ($n = 70$) of all patients died because of tumor-related conditions. Only five patients died because of other reasons during follow-up. Of all the patients, 51% received a systemic antitumor treatment after resection of their hepatic metastases, which was more frequently after simultaneous resection (67% of this group) than after staged resection (43% of this group; $P = 0.007$). The tumor-specific 1-y survival rate

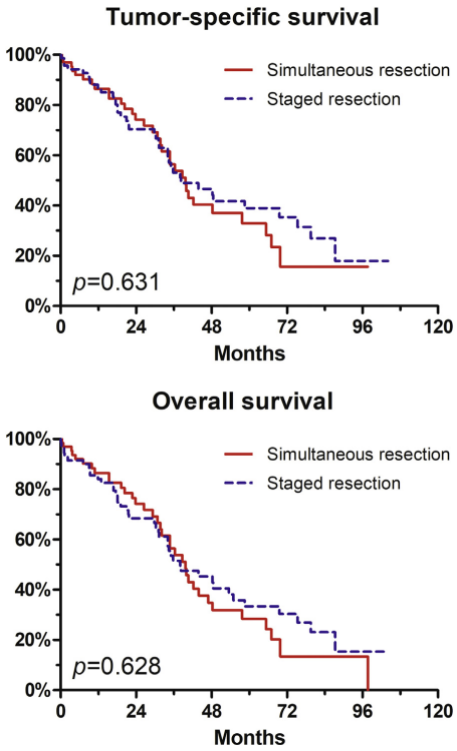


Fig – The Kaplan-Meier survival curves comparing simultaneous and staged hepatic resections reveal no difference in tumor-specific and overall survival between the two groups. Color version of figure is available online.

was 85 (±5%, standard deviation) for all patients with simultaneous resection of the primary tumor and the liver metastases, and 83 (±5%) for all patients of the staged resection group. Neither tumor-specific survival nor overall survival showed significant differences between the groups ($P = 0.631$; Figure). These results remained unchanged, if $n = 16$ patients with additional extrahepatic metastases were excluded from the analysis ($P = 0.440$; data not shown). Furthermore, administration of postoperative chemotherapy did not lead to significant differences of survival ($P = 0.322$). More specific, there were also no survival differences with respect to the scheduling of postoperative systemic treatment ($P = 0.459$). Patients who did not receive any postoperative systemic treatment at all had a tumor-specific 1-y survival rate of 65% (±12%). The 1-y survival rate was 76% (±11%) for patients who received "bridging chemotherapy" in between both resections (after the colorectal primary resection and before the hepatic resection) and 86% (±13%) for patients who only received systemic treatment after their liver resection without a bridging therapy in between. Patients that received a systemic treatment twice, at the time period after both colorectal and hepatic resections, had a 1-y survival rate of 83% (±6%). On univariate analyses, the following factors were associated with decreased tumor-specific survival: high ASA score ($P < 0.001$), high N status of the colorectal primary tumor ($P < 0.001$), high grading of the primary tumor (G3/4; $P < 0.001$), and high number of intrahepatic metastases ($P = 0.044$). Interestingly, the resection status (overall R0, including liver and colorectum) did not turn out to have a significant prognostic effect ($P = 0.051$). In addition, no significant difference in tumor-specific survival was identified for the location of the primary tumor ($P = 0.918$), for minor *versus* major hepatectomy ($P = 0.098$) or for the grade of morbidity according to the Clavien-Dindo classification ($P = 0.132$). Next, we conducted a multivariate survival analysis by including the relevant prognostic factors identified from the univariate analysis. Of note, in the multivariate analysis, major complications (Clavien-Dindo 3/4/5; $P = 0.003$) and having an advanced primary tumor in the colorectum (pT4, pN3, G3/4) were revealed to be independent prognostic factors, whereas R status had no significant prognostic value. In any case, congruent with the univariate analysis shown previously, simultaneous *versus* staged hepatic resection was not an independent prognostic factor ($P = 0.409$; Table 2). The propensity-score survival analysis that matched simultaneous and staged hepatic resection patients on ASA, pT, pN, and grade similarly revealed no difference in survival for the univariate comparison of resection methods with similar P values to the unadjusted analysis.

Subgroup analysis: major hepatic resections

As indicated previously, more major hepatic resections were performed in the staged resection group. To check for selection bias, we performed a subgroup analysis only including patients with major hepatic resections. Although only the limited number of 35 patients was included, they were highly comparable regarding the aforementioned patient characteristics (data not shown). The only relevant difference to the group of all patients was a higher rate of hepatic resections in both liver lobes for patients who received a staged major resection (35%), compared with those who received a simultaneous major resection (22%; $P = 0.001$). In concordance with the whole group of 140 patients, in the subgroup of 35 patients, there were again no differences in the occurrence of liver-related complications ($P = 0.257$) or in the Clavien-Dindo grade of morbidity ($P = 0.141$). Furthermore, the

Table 2 – Multivariate analysis of relevant parameters regarding tumor-specific survival.

Characteristics	*P* value	HR	95% CI: lower	95% CI: upper
Staged resection	0.409	1.33	0.68	2.62
ASA score (high)	0.561	0.85	0.48	1.49
pT0	0.126	1		
Versus pT1	0.671	1.89	0.10	36
Versus pT2	0.362	3.17	0.27	38
Versus pT3	0.111	6.04	0.66	55
Versus pT4	0.038	11.1	1.14	108
pN0	0.005	1		
Versus pN1	0.925	0.96	0.41	2.26
Versus pN2	0.077	2.14	0.92	4.98
Versus pN3	0.003	37	3.54	395
Grading (G3/4)	0.041	1.93	1.03	3.62
Number of resected liver metastases*	0.607	0.90	0.61	1.34
Hepatic resection: major	0.796	1.11	0.51	2.40
R status (high)	0.914	0.99	0.75	1.30
Complications: Clavien-Dindo 3/4/5	0.003	4.14	1.60	10.7

Because of missing values, the multivariable analysis included 115 of all included 140 patients.
* The HR of 0.90 indicates the relative hazard for tumor-specific death per liver metastasis.

simultaneous resection and the staged resection groups showed no differences in tumor-specific or overall survival. The cumulative length of hospital stay ($P = 0.039$) remained longer for patients who underwent two operations. The overall operation time ($P = 0.462$) was no longer different in this subgroup analysis, presumably because of the proportionally longer hepatic surgery time for major resections compared with the rather short colorectal resection time.

Discussion

Current lack of evidence

Currently, no clear evidence exists regarding the best surgical sequence for patients with potentially resectable, hepatic metastatic colorectal cancer.[6-8,10,11,17,18] In this large, single-center study with 140 consecutive patients, we found simultaneous resection of both the colorectal primary tumor together with liver metastases to be associated with a shorter overall hospital stay and a shorter overall operation time. With the exception of patients whose hepatic metastases were distributed on both lobes of the liver, the simultaneous resection group was highly comparable with the staged resection group. No differences were detected regarding tumor-specific survival or liver-related complications; however, colorectal-related complications were increased in patients with simultaneous resection. The rate of simultaneous resections was more than doubled during the study period, which indicates a shift to a more aggressive surgical treatment since 2007. However, as the number of total patients was equally distributed through all years and no other changes were recognized during the years, it is unlikely that this will lead to biasing the study end points. A possible limitation of this study remains its retrospective character with the inherited selection bias. Clearly, patients with involvement of both liver lobes were more likely to be selected for a staged resection. Furthermore, as the inclusion criteria for this study were a resection of both, the colorectal carcinoma and the liver metastases, it remains unclear which proportion of patients may have scheduled for a staged resection initially, but then could not undergo the second operation because of morbidity, tumor progress, and so forth.

Relevant characteristics of the assessed patient cohort

Only 60% of all patients with rectal cancer received neoadjuvant treatment before surgery. This high number of patients who underwent upfront resection without neoadjuvant treatment reflects the attention that was played to the presence and planned resection of the liver metastases in this curatively intended surgical cohort. Another fact that illustrates the high prognostic relevance of an adequate surgical treatment is that the tumor location (right colon, left colon, rectum), which is a described prognostic factor for colorectal cancer,[19] had no influence on prognosis in this study cohort. Interestingly, also the resection status (R) was not a significant prognostic factor ($P = 0.051$). Maybe statistical significance has not been reached because of the number of included patients. However, it is noticeable that the survival difference between R0 and R1 was not very distinct, whereas patients with R2 resection (macroscopic tumor remnants) clearly had a reduced prognosis.

In line with the rate of neoadjuvant treatment, the rate for postoperative adjuvant treatment was considerably low, as well (51%). Because of the retrospective character of our analysis, reasons for this rather low rate of postoperative therapy remain speculative. According to the national guidelines of our institute,[20] an adjuvant chemotherapy after R0 resection of synchronous or metachronous liver metastases may have be considered; however, was not deemed mandatory. Further possible reasons for the identified low rate of postoperative therapy include assessment bias for patients with a rapid progressive disease, who may have been treated outside our hospital and died early, and a realistic report of real-world data by this noninterventional study, which may reflect discrepancies to clinical recommendations regarding postoperative chemotherapy because of advanced patient age, comorbidities, and so forth.

Simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastasis does not alter perioperative or long-term outcomes

We did not detect significant differences in perioperative mortality or in long-term survival rates for the simultaneous *versus* staged hepatic resection groups. Even among a small subgroup of patients who underwent major hepatic resections, their liver-related morbidity and mortality remained comparable, whereas the overall length of hospital stay remained reduced for the simultaneous resection group. Still, it has to be kept in mind, that only $n = 35$ patients underwent major hepatic resections, and thus, these results have to be interpreted with caution.

Clavien-Dindo II morbidity (i.e., requirement of any pharmacologic treatment or blood transfusions) occurred more often in patients with simultaneous resections, compared with those with staged resections. In exchange, the latter had more Clavien-Dindo I morbidity (i.e., any deviation from the normal course, including bedside opening of wound infections; see Table 1). It is not clear, whether this effect is caused by difficulties in the assignability of observed complications to liver-related or colorectal-related in patients with simultaneous resections. In addition, we found shorter cumulative operation time and hospital stay in the simultaneous resection group. Other large retrospective analyses[12,13] and review articles[14] describe essentially the same findings, with no differences in morbidity and mortality for minor and major hepatic combined resections, together with a shorter overall duration of surgery and postoperative hospitalization time. These findings are further in line with large database analyses,[21,22] which estimate up to a 50% reduction in hospital costs when using a simultaneous approach.[13,21] However, the interpretation of such data requires accounting for the substantial higher risk of bias. Patients who develop tumor progression after resection of the primary tumor are less likely to undergo liver resection for metastases as if a simultaneous resection was performed.[6] Comparable with the data shown here, a recent and very comprehensive network meta-analysis including 32 original studies did not find different

HRs for 5-y overall survival for the simultaneous approach (HR, 0.93; 95% CI, 0.69-1.24; $P = 0.613$), the staged approach (HR, 0.97; 95% CI, 0.87-1.07; $P = 0.596$), or even the liver-first approach (HR, 0.90; 95% CI, 0.67-1.22; $P = 0.499$).[23] In contrast to the aforementioned studies, a study by She *et al.*[24] found a reduced survival for simultaneous resection (75% *versus* 91% 1-y overall survival for staged resection; $P = 0.003$), however, without differences of postoperative morbidity. After stratification according to the number of liver metastases, the survival benefit was only detectable if two or more liver metastases were present. According to the authors, a natural selection of patients with an aggressive tumor biology and massive metastatic progress after the resection of the primary tumor cannot be ruled out in this retrospective analysis. This may have led to a selection of more favorable patients in the staged resection group. Similar findings were reported by a Canadian population-based cohort study.[25] The authors identified an increased morbidity rate together with a reduced median overall survival of 40 mo for patients undergoing simultaneous resection, compared with 78 mo for staged resection. However, patients in the simultaneous resection group had more frequent right-sided colon cancer and lesser rates of chemotherapy as potential confounders, so that the observed effect has to be interpreted with caution. Taking into account the currently available body of retrospective studies, a definitive specification of the benefit-risk ratio for simultaneous *versus* staged resections is not possible. Considering the potential improvement of future treatment strategies, a randomized controlled trial should be performed.

Conclusions

This is one of the largest retrospective single-center studies of consecutive patients with synchronous hepatic metastases. According to our results, simultaneous resection of colorectal cancer together with hepatic metastases is feasible in selected patients and does not have a significant influence on long-term survival, in contrast to established prognostic factors like the TNM classification of the primary tumor.

Acknowledgment

The authors received no financial support or sponsorship for the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contribution: Study conception and design: U.N., G.V.F., N.H., and D.H. Acquisition of data: C.W. and B.K. Analysis and interpretation of data: U.N., C.W., D.H., V.A., G.M., H.F., N.H., and D.H. Drafting of manuscript: U.N. and C.W. Critical revision of the manuscript: B.K., G.V.F., V.A., G.M., H.F., N.H., and D.H. Final approval of the submitted version: U.N., C.W., B.K., G.V.F., V.A., H.F., N.H., and D.H. Final approval of the revised and resubmitted version: U.N., C.W., B.K., G.V.F., V.A., G.M., H.F., N.H., and D.H.

Disclosure

The authors report that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yoshioka R, Hasegawa K, Mise Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155:478–485.
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244:254–259.
3. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011;253:1069–1079.
4. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476–487.
5. Abbott DE, Cantor SB, Hu CY, et al. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2012;215:262–270.
6. De Raffele E, Mirarchi M, Cuicchi D, et al. Simultaneous curative resection of double colorectal carcinoma with synchronous bilobar liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10:293–316.
7. Gavriilidis P, Sutcliffe RP, Hodson J, et al. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20:11–19.
8. Fahy BN, Fischer CP. synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:48–58.
9. Patrono D, Paraluppi G, Perino M, et al. Posthepatectomy liver failure after simultaneous versus staged resection of colorectal cancer and synchronous hepatic metastases. *G Chir*. 2014;35:86–93.
10. Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009;11:3–10.
11. Capussotti L, Vigano' L, Ferrero A, et al. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1143–1150.
12. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003;197:233–241 [discussion 241-232].
13. Le Souder E, Azin A, Wood T, et al. The effect of a simultaneous versus a staged resection of metastatic colorectal cancer on time to adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2018;118:86–94.
14. Slesser AA, Bhangu A, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. The management of rectal cancer with synchronous liver metastases: a modern surgical dilemma. *Tech Coloproctol*. 2013;17:1–12.
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–213.
16. Saville DJ. Basic statistics and the inconsistency of multiple comparison procedures. *Can J Exp Psychol*. 2003;57:167–175.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007 OL. Accessed January 1, 2020.
18. *Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) colon cancer, version 2*; 2016. PA, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2016. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?Return, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed October 1, 2019.

19. Nitsche U, Stogbauer F, Spath C, et al. Right sided colon cancer as a distinct histopathological subtype with reduced prognosis. *Dig Surg.* 2016;33:157–163.
20. Schmiegel W, Pox CP. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007 OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf. Accessed October 1, 2013.
21. Idrees JJ, Bagante F, Gani F, et al. Population level outcomes and costs of single stage colon and liver resection versus conventional two-stage approach for the resection of metastatic colorectal cancer. *HPB.* 2019;21:456–464.
22. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, et al. Simultaneous resection for synchronous colorectal liver metastasis: the new standard of care? *J Gastrointest Surg.* 2017;21:975–982.
23. Gavriilidis P, Katsanos K, Sutcliffe RP, et al. Simultaneous, delayed and liver-first hepatic resections for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med Res.* 2019;11:572–582.
24. She WH, Chan AC, Poon RT, et al. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? *ANZ J Surg.* 2015;85:829–833.
25. Bogach J, Wang J, Griffiths C, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a population-based cohort study. *Int J Surg.* 2020;74:68–75.

10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Helmut Friess dafür bedanken, dass ich meine Promotion an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar durchführen durfte.

Ein immenser Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Norbert Hüser, dass er das Thema für meine Promotion bereitgestellt hat sowie für die großartige Betreuung und das häufige Korrekturlesen. Es ist nicht selbstverständlich, dass Du bei Fragen immer erreichbar warst und mich so durch die Promotion geleitet hast.

Ein weiterer großer Dank geht an PD Dr. Dr. Daniel Hartmann. Auch Dir möchte ich für die einzigartige Betreuung danken, dass ich dich immer (auch noch spät abends) bezüglich Fragen kontaktieren durfte und Du mir sofort mit Rat und Tat zur Seite standest, Korrektur gelesen sowie das Promotionsthema mitentwickelt hast.

Außerdem möchte ich mich aufrichtig bei Dr. Dr. Ulrich Nitsche bedanken. Ohne Dich hätte ich die statistische Auswertung niemals hinbekommen: Danke, für das Einarbeiten sowie für die zahlreichen Nachrechnungen, für das Korrekturlesen, für das Mitaufbauen der Datenbank und für häufige Hilfestellungen.

Des Weiteren möchte ich mich bei PD Dr. Volker Aßfalg bedanken, dass auch Du mit zahlreichen Ratschlägen und Verbesserungsvorschlägen diese Promotion begleitet hast.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Carsten Jäger für die Hilfe beim Aufbau der Datenbank bedanken sowie bei unserer Laborgruppe, die mir bei wöchentlichen Treffen immer mit konstruktiven Ratschlägen zur Seite stand.