

Resektion colorectaler Lebermetastasen

Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion?*

J. Scheele¹, A. Altendorf-Hofmann¹, T. Grube¹, W. Hohenberger², R. Stangl² und K. Schmidt¹

¹ Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Scheele), Friedrich-Schiller-Universität Jena

² Chirurgische Klinik mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Hohenberger), Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

Resection of colorectal liver metastases: which prognostic factors should govern patient selection?

Abstract. *Aim of the study:* Based on a consecutive series of patients undergoing liver resection for colorectal metastases, indicators of prognosis and selection criteria were evaluated. *Patients and methods:* From 1960 to 1998, a total of 654 patients underwent resection of colorectal liver metastases. In 516 patients (78.9%) this was an R0 resection for initial metastatic disease. These patients form the basis for the investigation. *Results:* 30-day mortality in this group was 5.8%, while the total procedure-related mortality was 8.3%. Significant morbidity was observed in 16% of patients. Follow-up information until 1 January, 2000 was achieved in 99.5% of patients. Including operative mortality, the actuarial 5-, 10-, and 20-year survival is $38 \pm 5\%$, $27 \pm 6\%$ und $24 \pm 24\%$, rising to $41 \pm 5\%$, $29 \pm 6\%$ und $26 \pm 26\%$ after excluding operative deaths. Tumor-free survival is $35 \pm 5\%$ at 5 years. In the multivariate analysis the following factors are associated with decreased crude survival: extrahepatic tumor ($P < 0.0001$), intraoperative hypotension ($P = 0.0001$), non-anatomical procedures ($P = 0.0002$), a metastasis diameter ≥ 5 cm ($P = 0.0002$), unfavourable grading of the primary tumor ($P = 0.0003$), satellite metastases ($P = 0.0069$), mesenteric lymph node involvement ($P = 0.0260$), use of FFP ($P = 0.0307$) and synchronous diagnosis of metastases ($P = 0.1240$). With respect to disease-free survival metastasis diameter is first, followed by extrahepatic disease ($P < 0.0001$ each). Satellite metastases are removed, while the primary tumor site becomes important with inferior results for rectal cancer ($P = 0.0188$). The other factors remain stable and in the same order. The number of independent tumor nodules as well as the width of resection margin fail to be significant in both univariate and multivariate analysis. *Conclusion:* These results underline the paramount importance of an R0 resection, but diminish the relevance of

most commonly used “contraindications”. For the actual decision on liver resection, beside the possibility of achieving an R0 situation, safety aspects regarding comorbidity and acceptable extent of parenchyma loss represent the prime limitation.

Keywords: Colorectal cancer – Liver metastases – Curative resection – Prognosis.

Zusammenfassung. *Ziel der Untersuchung:* Anhand einer konsekutiven Serie von Patienten mit Leberresektion wegen Metastasen eines colorectalen Carcinoms sollten Prognoseindikatoren und Selektionskriterien evaluiert werden. *Patienten und Methoden:* Von 1960 bis 1998 erfolgte bei 654 Patienten eine Resektion colorectaler Lebermetastasen. Bei 516 von ihnen (78,9%) lag eine R0-Resektion bei erstmaliger Metastasenentfernung vor. Diese 516 Patienten bilden die Grundlage der Untersuchung. *Ergebnis:* Die 30-Tages-Letalität betrug 5,8%, die Gesamtlethalität lag bei 8,3%. Nennenswerte nicht tödliche Komplikationen wurden bei 16% der Patienten beobachtet. Zum 1. Januar 2000 konnte für 99,5% der Patienten eine Nachbeobachtung erreicht werden. Unter Ein- und Ausschluß der Operationsletalität beträgt die kumulative Überlebensrate nach 5, 10 und 20 Jahren $38 \pm 5\%$, $27 \pm 6\%$ und $24 \pm 24\%$ bzw. $41 \pm 5\%$, $29 \pm 6\%$ und $26 \pm 26\%$. Das tumorfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei $35 \pm 5\%$. In der multivariaten Analyse sind folgende Faktoren mit einem reduzierten Überleben verbunden: Extrahepatischer Tumor ($p < 0,0001$), intraoperative hypotensive Phasen ($p = 0,0001$), nichtanatomische Resektionsverfahren ($p = 0,0002$), ein Metastasendurchmesser ≥ 5 cm ($p = 0,0002$), ein ungünstiger Malignitätsgrad des Primärtumors ($p = 0,0003$), Satellitenmetastasen ($p = 0,0069$), mesenteriale Lymphknotenmetastasen ($p = 0,0260$), die Verabreichung von FFP ($p = 0,0307$) und eine synchrone Metastasendiagnose ($p = 0,1240$). In Hinsicht auf das tumorfreie Überleben rückt der Metastasendurchmesser vor den extrahepatischen Tumor (p jeweils $< 0,0001$), die Satellitenmetastasen werden

* Herrn Professor Franz-Paul Gall zum 75. Geburtstag gewidmet

Tabelle 1. Schicksal und Tumorstatus zum 1. Januar 2000, getrennt für Patienten mit in kurativer Absicht durchgeführter Leberresektion und Patienten mit palliativer Therapieintention

	Kurative Absicht			Palliative Absicht	Gesamt
	R0, Erstmetastase	R0, Rezidiv-/Restmetastase	R1/2	R2	
Patienten	516	16	81	41	654
– postop. verstorben (30 Tage) ^a	30	2	4	4	40
– postop. verstorben gesamt ^b	43	2	5	4	54
Follow-up	473	14	76	37	600
– tumorbedingt verstorben	261	5	73	35	340
– tumorfrei verstorben	39	2	–	–	75
– derzeit lebend	171	7	2	2	182
– tumorfrei	153	6	–	–	156
– „lost patients“	2	–	1	–	3
Med. Überlebenszeit [Monate]	37,1	56,8	13,6	16,1	28,9
– Op-Letalität ausgeschlossen	43,6	105,3	14,2	16,1	32,3

^a 3 Patienten enthalten, die nach störungsfreiem Verlauf und Entlassung innerhalb von 30 Tagen verstarben. ^b 1 Patient enthalten, der nach störungsfreiem Verlauf und Klinikentlassung am 42. Tag verstarb

sekundär wieder ausgeschlossen, während die Lokalisation des Primärtumors mit schlechteren Resultaten für das Rectumcarcinom ($p = 0,0188$) hinzukommt. Die übrigen Faktoren bleiben, auch in der Reihenfolge ihrer Bedeutung, weitgehend konstant. Ohne Einfluß sind sowohl multi- als auch univariat die Anzahl eigenständiger Tumorknoten und der Sicherheitsabstand. *Schlussfolgerungen:* Die Ergebnisse belegen die überragende Bedeutung einer R0-Resektion und relativieren die Relevanz der meisten überkommenen „Kontraindikationen“. Für aktuelle Resektionsentscheidungen sind neben der Chance auf das Erreichen einer R0-Situation zunehmend Sicherheitsaspekte limitierend, insbesondere Begleiterkrankungen und zumutbares Resektionsausmaß.

Schlüsselwörter: Colorectales Carcinom – Lebermetastasen – kurative Resektion – Prognose.

Bei etwa 20 % der Patienten mit Lebermetastasen eines colorectalen Carcinoms erscheint es technisch möglich, jeden mit herkömmlichen diagnostischen Maßnahmen erkennbaren Tumor komplett zu entfernen [42]. Eine derartige R0-Resektion ist heute für Leber- und Lungenmetastasen des colorectalen Carcinoms als Therapie der Wahl breit akzeptiert. Offen ist allerdings die Frage, ob die operative Tumorentfernung durch eine neoadjuvante konditionierende [5] oder eine adjuvante komplettierende Chemotherapie [25, 26] ergänzt werden sollte. Strittig ist auch, inwieweit technische Machbarkeit und onkologische Sinnhaftigkeit im Grenzbereich der Resektabilität auseinanderklaffen. Sehr klar artikuliert sich diese Skepsis in Bezug auf eine bilaterale Metastasenverteilung [1, 20], eine Tumorausdehnung, die nicht einen Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm erlaubt [6, 10, 18], 4 oder mehr eigenständige Tumorknoten [10, 17] und insbesondere den Nachweis extrahepatischen Tumors [10, 15, 36, 46].

Derartige Vorbehalte basieren häufig auf verhältnismäßig kleinen Serien, teilweise unter Einschluß nicht

R0-resezierter Patienten. Mit steigender Fallzahl und zunehmender Beobachtungsdauer haben sie in den meisten Serien an Relevanz verloren, zumindest im Sinne einer absoluten Kontraindikation [33].

Die vorliegende Untersuchung will die Bedeutung solcher traditionellen und überall verfügbaren Prognosefaktoren für die Resektionsentscheidung analysieren.

Patienten und Methoden

In die Untersuchung wurden 654 konsekutive Patienten aufgenommen, die sich von 1960 bis Ende 1994 an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen ($n = 543$) bzw. von April 1995 bis Ende 1998 an der Chirurgischen Universitätsklinik Jena ($n = 111$) wegen Metastasen eines colorectalen Carcinoms einer Leberresektion unterzogen.

Da sich der Berichtszeitraum über fast 40 Jahre erstreckt, hat sich die Indikationsstellung naturgemäß im Laufe der Zeit gewandelt. Seit 1980 wurden jedoch nahezu alle Patienten reseziert, bei denen dies operationstechnisch möglich erschien. Besonders das Krankengut seit 1990 schließt zahlreiche Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen ein.

Für 41 Patienten war die Zielsetzung der Operation palliativ, während in 613 Fällen nach der operativen Exploration der Bauchhöhle eine kurative Intention bestand. 16 Patienten waren bereits zuvor auswärts an der Leber reseziert worden. In den anderen 597 Fällen handelte es sich um eine kurativ intendierte Erstresektion. Bei 81 dieser Patienten (13 %) wurde der Eingriff entweder vom Operateur am Ende der Operation als R2-Resektion oder später vom Pathologen als R1-Resektion klassifiziert. Es verbleiben somit 516 Patienten mit R0-Resektion einer erstmaligen Lebermetastase (Tabelle 1). Diese Gruppe soll im Folgenden näher untersucht werden. Es handelt sich um 285 Männer und 231 Frauen im Alter von 26–82 (Median: 60) Jahren. In 253 Fällen war der Primärtumor an der eigenen Klinik operiert worden, 263mal an einem auswärtigen Krankenhaus. Anamnestisch wiesen 39 Patienten (8 %) ein weiteres Carcinom auf, das ebenfalls R0-reseziert worden war und zum Zeitpunkt der Leberresektion nicht nachweisbar war.

Tabelle 2. Klassifikation von Leberresektionen [39]

Resektionsverfahren	Orientiert an der	Verfahren	Segmente
Anatomiegerecht Standardresektion	<i>intrahepatischen Gefäßanatomie</i> Hauptgrenzspalte <i>oder</i>	Hemihepatektomie rechts Hemihepatektomie links	(V–VIII) + I _r ^a (II–IV) ± I _l ^a
	linke intersektorale Fissur	Trisektorektomie rechts (links)laterale Sektorektomie	(IV–VIII) + I _r ± I _l II + III
Sektororientiert	rechte intersektorale Fissur <i>oder</i>	Trisektorektomie links (rechts)posteriore Sektorektomie	(II–V) + VIII + I _l ± I _r VI + VII
	2 intersektorale Fissuren	zentrale Resektionen	IVa + IVb/V + VIII ± I _{l/r} IV + V + VIII ± I _{l/r}
Segmentorientiert	(auch) querverlaufende Fissur	zahlreiche Kombinationen	
<i>Atypisch</i>	<i>Tumorausdehnung</i>	lokale Excisionen und Resektionen ohne Berücksichtigung der Segmentstruktur	

^a I_r = Rechte Hälfte von Sektor I, I_l = linke Hälfte von Sektor I, ± = entsprechender Anteil von Sektor I wird fallweise mitentfernt und gesondert vermerkt

Resektionsverfahren

Bei 296 Patienten (57 %) erfolgte eine Standardresektion. Es handelte sich um 21 rechts- und 3 linksseitige Trisektorektomien, 48 bzw. 14 deutlich auf den angrenzenden medialen respektive anterioren Sektor erweiterte Hemihepatektomien, 145 rechtsseitige und 26 linksseitige klassische Hemihepatektomien und 39 Entfernungen des lateralen Sektors. In 21 Fällen erfolgte zusätzlich eine Excision der Gegenseite. Bei 153 Patienten (30 %) wurde eine sektor- bzw. segmentorientierte Resektion mit einer 15- bis 70 %igen Reduktion des gesamten Lebervolumens angewandt. 85 dieser Operationen betrafen mindestens 3 Couinaud-Segmente, 30 überstiegen das Ausmaß einer rechtsseitigen Hemihepatektomie. Bei 67 Patienten (13 %) wurde eine atypische Resektion durchgeführt (Tabelle 2) [39].

Wegen einer Tumoradhärenz bzw. des Verdachts auf eine Tumorfiltration war bei 76 Patienten die Mitentfernung perihepatischer Strukturen nötig. Dies betraf in 54 Fällen einen Teil des rechten Zwerchfells, 22mal die rechte Nebenniere und 12mal andere Strukturen, wie das große Netz (8), die retrohepatische Vena cava (2), die Pfortaderbifurcation (2), den Gallengang (4) oder Teile des Magens (2). Größere extrahepatische Eingriffe wurden simultan bei 139 Patienten vorgenommen. Im Vordergrund stand bei 94 Patienten die gleichzeitige Resektion des Primärtumors.

Bei den anderen 99 Patienten mit synchronen Metastasen erfolgte die Leberresektion einmal vor der Entfernung des Primärtumors, sonst nach einem Intervall zwischen 2 Wochen und 44 (Median: 1) Monaten. Bei den 323 Patienten mit metachron entdeckten Metastasen belief sich der Zeitabstand zur Entfernung des Primärtumors auf 4 Monate bis 9,5 Jahre (Median: 16 Monate).

43 Patienten erhielten vor der Metastasenresektion unterschiedliche Chemotherapeutica, teils adjuvant nach der Primärtumorresektion wegen eines pathologischen Stadiums III, teils als Initialbehandlung nach der Metastasendiagnose. Weitere 26 Patienten wurden unmittelbar postoperativ adjuvant chemotherapiert, 17 von ihnen im Rahmen prospektiv randomisierter Studien [26, 37].

Im Verlauf der bisherigen Nachbeobachtung von minimal 12 und median 120 Monaten trat bei 305 der 473 primär überlebenden Patienten (64 %) ein Tumorrezidiv auf. 82 dieser Patienten (27 %) wurden mit dem Ziel einer erneuten Tumorentfernung reoperiert. In 71 Fällen (23 %) erfolgte eine nochmalige Resektion, die bei 59 Patienten (19 %) erneut als R0 klassifiziert wurde. 12 Patienten wurden 2mal, 5 3mal, und 2 4mal rereseziert.

Statistische Analyse

Mit Ausnahme von 2 Patienten aus den 60er Jahren wurden die pathologischen und klinischen Daten prospektiv gesammelt. Die Patienten wurden bis zum 1. Januar 2000 bzw. ihrem Todestag nachbeobachtet. Überleben und tumorfreies Überleben wurden mit der Product-limited-Methode nach Kaplan und Meyer berechnet. Der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Prognose wurde univariat mittels Logrank-Test geprüft. Daneben erfolgte eine schrittweise multivariate Regressionsanalyse nach Cox (SPSS 10.1) hinsichtlich des unabhängigen Einflusses verschiedener Prognoseindikatoren auf Überleben und tumorfreies Überleben. Hier wurden alle Faktoren einbezogen, für die univariat ein Signifikanzniveau von $p < 0,5$ erreicht war. Eliminationsniveau war ein Ansteigen von p auf $> 0,15$ im Verlauf der Regression.

Während bei der globalen Analyse alle R0-resezierten Patienten eingeschlossen sind, wurde bei der Evaluation der verschiedenen Prognoseindikatoren die operationsbedingte Letalität unabhängig vom Todeszeitpunkt ausgeschlossen. Bei der tabellarischen Darstellung (Tabellen 3–6) wurden für jede Untergruppe die Fallzahl, die Anzahl von „lost cases“ und derzeit lebenden Patienten, mediane Beobachtungsdauer und Überlebenszeit sowie die Zahl der 5 bzw. 10 Jahre überlebenden Patienten aufgelistet. Dies erlaubt eine bessere Einschätzung der prozentual angegebenen kumulativen Überlebensraten. Die zusätzliche Angabe von Patienten mit mehr als 5jähriger Nachbeobachtungszeit (also Operation vor dem 1. Januar 1995) ermöglicht einen Vergleich von kumulativer und beobachteter 5-Jahres-Überlebensrate.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Serien wurden auch Überlebensdaten für die Gesamtheit der in kurativer Absicht resezierten Patienten mit und ohne Berücksichtigung der R-Klassifikation berechnet.

Ergebnisse

Operationsletalität

Von den 516 initial R0-resezierten Patienten verstarben 30 (5,8 %) innerhalb eines Monats, teilweise nach störungsfreiem Klinikverlauf und Entlassung nach Hause. Bei 9 von ihnen war der tödliche Verlauf unmittelbar der Leberresektion anzulasten (1,7 %). Ursächlich war in 3 Fällen eine massive intraoperative, einmal eine erhebliche postoperative Blutung. Die anderen 5 Patien-

Tabelle 3. Einfluß von Charakteristika des Patienten auf das Überleben

	Patienten (n)	„lost“	Lebend	Med. Zeiten [Monate]		Nachbeobachtung > 5 Jahre	Lebend nach		Überleben [%]		p
				FU	Überleben		5 Jahren	10 Jahren	5 Jahre	10 Jahre	
Geschlecht											
– männlich	260	2	92	113	43,2	213	83	28	40,7	27,8	0,56566
– weiblich	213	0	79	122	44,5	181	76	32	42,0	31,5	
Alter											
– < 60 Jahre	241	2	94	124	49,5	211	91	38	44,7	34,1	0,03087
– ≥ 60 Jahre	232	0	77	112	36,9	183	68	22	37,8	24,7	
Alter											
– < 40 Jahre	19	1	7	172	40,3	17	8	5	48,1	42,1	0,12086
– 40–49 Jahre	71	0	34	128	74,6	62	31	13	52,6	41,0	
– 50–59 Jahre	151	1	53	124	45,7	132	52	20	40,5	29,6	
– 60–69 Jahre	175	0	58	114	36,7	141	50	17	36,6	25,1	
– ≥ 70 Jahre	57	0	19	103	36,1	42	18	5	41,2	22,5	
– ≥ 80	435	2	167	115	45,8	358	151	57	43,2	31,5	
– ≤ 70	38	0	4	163	24,7	36	8	3	21,1	10,5	0,00047
RRsys bei OP-Beginn											
– ≤ 120 mmHg	223	0	97	98	49,2	174	80	31	46,3	36,5	0,00428
– > 120 mmHg	219	1	59	128	37,0	194	66	24	34,8	21,0	
Mitteldruck bei OP-Beginn											
– ≤ 90 mmHg	231	0	95	98	49,3	185	84	28	45,6	35,0	0,01806
– > 90 mmHg	209	1	59	133	37,8	183	62	27	34,6	21,5	
Präop. Hämoglobin^a											
– 0–8,4 mmol/l	227	0	83	118	41,8	189	75	30	40,0	30,3	0,92034
– ≥ 8,5 mmol/l	220	1	76	121	42,0	182	72	26	40,9	26,4	
Präop. Leukocyten											
– < 6,5 Gpt/l	240	1	96	115	50,3	197	86	31	45,9	32,2	0,01968
– ≥ 6,5 Gpt/l	208	0	66	123	34,2	174	64	25	35,6	25,2	

^a 1 mmol/l = 1,61 mg/d; FU = Follow up

ten erlagen einem isolierten Leberversagen bzw. einem Multiorganversagen nach ausgedehnter Leberresektion mit Entfernung von 4–6 Couinaud-Segmenten.

Weitere 3 Patienten verstarben an einer Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Resektion bzw. linksseitiger Colonresektion, 3 Patienten an einem intraabdominalen Abszeß ohne Bezug zur Leberresektionsfläche oder Darmahnat und je ein Patient an einer nicht der Leber zugeordneten Nachblutung und einer Peritonitis ohne erkennbare Ursache. 13 Todesfälle des ersten Monats hatten keinen oder nur einen geringen direkten Bezug zur Art des operativen Eingriffs. Sie beruhten auf einem akuten Herzversagen ($n = 7$), 4mal mit eindeutigem Nachweis eines frischen Myokardinfarkts, einer Stressblutung, einer Pneumonie mit nachfolgender Sepsis bzw. einer Lungenembolie ($n = 4$), davon 3mal nach Entlassung aus der Klinik.

Zwischen 33 und 128 Tage postoperativ verstarben weitere 13 Patienten an den Folgen des Eingriffs, teilweise nach Verlegung in andere Kliniken. Dadurch steigt die Gesamtmortalität auf 8,3%. In 7 Fällen handelte es sich um protrahiert verlaufende septische Krankheitsbilder infolge abdominaler Komplikationen, bedingt durch 2 Spätabszesse an der Leberresektionsfläche, 2 Anastomoseninsuffizienzen und je eine massive intraoperative Blutung mit protrahiertem Schock, eine Pfortaderthrombose und eine Gallengangkomplikation. Vier Patienten verstarben an einem progredienten Le-

berversagen nach erweiterter rechtsseitiger Resektion, je einer an einer langsam progredienten Herzinsuffizienz bzw. – nach störungsfreiem Klinikverlauf – infolge einer Lungenembolie am 42. Tag.

Nichttödliche Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei 75 der 473 überlebenden Patienten (16%) auf. In 34 Fällen genügte eine geringfügige, 14mal eine intensivmedizinische konservative Therapie. Bei 8 Patienten wurden kleinere interventionelle Maßnahmen, 18mal eine Relaparotomie erforderlich. Die 26 revisionsbedürftigen Störungen betrafen in 12 Fällen die Leberresektion, 7mal extrahepatische Eingriffe, eine drainagebedingte Darmperforation, eine Chylusfistel, eine Streßblutung und 4 ausgedehnte Wundheilungsstörungen.

Weitere 14 Patienten zeigten eine passagere Leberinsuffizienz ohne eigentliche Komplikation. 31 Patienten entwickelten als einzige Störung einen deutlichen rechtsseitigen Pleuraerguß, der in der Hälfte der Fälle durch Punktion bzw. Drainage entlastet wurde, während er sich bei den anderen Patienten durch aktive Atemgymnastik zurückbildete.

Tabelle 4. Einfluß von Charakteristika des Primärtumors auf das Überleben

	Pati- ten	„lost“	Lebend	Med. Zeiten [Monate]		Nachbe- obachtung > 5 Jahre	Lebend nach		Überleben [%]		p
				FU	Überleben		5 Jahren	10 Jahren	5 Jahre	10 Jahre	
Typing und Grading des PT (Brothers)											
- AC G I/II	369	2	149	113	49,7	304	136	50	46,1	32,8	0,00004
- AC G III	80	0	18	130	28,6	67	19	10	27,4	19,7	
- mucin. AC G I/II	13	0	3	142	38,4	12	2	0	17,6	17,6	
- mucin. AC G III	11	0	1	141	16,3	11	2	0	18,2	-	
Grading des PT ^a											
- „low risk“	369	2	149	113	49,7	304	136	50	46,1	32,8	0,00003
- „high risk“	104	0	22	132	28,6	90	23	10	25,3	18,3	
Mesenteriale Lymphknoten											
- tumorfrei	161	1	67	115	53,3	134	63	25	49,1	35,8	0,00417
- Metastasen	299	1	99	121	35,8	247	89	32	36,5	25,7	
Mesenteriale Lymphknoten bei synchronen Metastasen											
- tumorfrei	40	0	17	127	57,0	31	15	8	49,1	41,7	0,00463
- Metastasen	132	0	32	136	27,4	114	32	10	28,3	17,2	
Mesenteriale Lymphknoten bei metachronen Metastasen											
- tumorfrei	121	1	50	112	53,2	103	48	17	49,1	33,9	0,33747
- Metastasen	167	1	67	113	47,0	133	57	22	43,1	32,5	
Lokalisation mesenterialer Lymphknoten											
- periphere Met. (Dukes C1)	160	1	52	125	43,1	139	54	18	38,2	25,2	0,12056
- zentrale Met. (Dukes C2)	138	0	46	115	30,4	107	34	13	34,4	26,0	
Pathologisches Tumorstadium (UICC)											
- I	21	0	9	109	70,3	19	10	2	50,1	35,6	0,01278
- II	103	1	43	113	53,0	85	38	15	48,5	33,5	
- III	163	1	65	114	47,2	131	57	22	43,5	32,8	
- IV	177	0	51	132	32,2	150	50	19	34,0	23,4	
Lokalisation des PT											
- Colon	261	0	107	113	49,1	215	97	35	45,5	34,2	0,01838
- Rectum	212	2	64	125	36,2	179	62	25	36,1	23,8	

PT = Primärtumor; AC = Adenocarcinom; Met. = Metastasen; ^a = „high risk“: Adenocarcinom Grad III/IV, mucinöses Adenocarcinom, Siegelringzellcarcinom; „low risk“: alle anderen; FU = Follow up

Nachbeobachtung

Von den 473 primär überlebenden Patienten gingen 2 aus der Beobachtung verloren. 300 Patienten sind verstorben, davon 261 an den Folgen der Tumorkrankheit. 171 Patienten sind derzeit am Leben, 153 von ihnen ohne Tumorrezidiv.

Prognose

Die kumulative Überlebensrate ± 2 SE nach 3, 5, 10 und 20 Jahren beträgt für alle 597 Patienten mit Resektion einer erstmaligen Lebermetastase in kurativer Absicht 46 ± 4 %, 33 ± 4 %, 24 ± 5 % und 21 ± 21 %. Nach R0-Resektion liegen diese Werte unter Einschluß der Operationsletalität bei 51 ± 5 %, 38 ± 5 %, 27 ± 6 % und 24 ± 24 %, unter Ausschluß der Operationsletalität steigen sie auf 56 ± 5 %, 41 ± 5 %, 29 ± 6 % und 26 ± 26 %. Das tumorfreie Überleben beträgt 43 ± 5 %, 35 ± 5 %, 28 ± 6 % und 25 ± 25 %. Dies bedeutet, daß sich ab dem 7. postoperativen Jahr beide Kurven nahezu decken (Abb. 1). Von 426 Patienten, deren Lebermetastasen vor 1995 reseziert wurden, haben 159 länger als

5 Jahre gelebt, 135 davon ohne Tumorrezidiv. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate beträgt somit unter Ein- bzw. Ausschluß der Operationsletalität 37 ± 5 % bzw. 41 ± 5 % und deckt sich mit der kumulativen Überlebensrate. Von 257 Patienten mit Leberresektion vor 1990 haben 60 länger als 10 Jahre gelebt. Hier ergibt sich unter Ein- bzw. Ausschluß von 20 operationsbedingten Todesfällen mit 23 ± 5 % bzw. 25 ± 6 % ein gegenüber der Gesamtgruppe geringfügig schlechteres Resultat. In kurativer Absicht vorgenommene Resektionen, die später als R1 oder R2 klassifiziert wurden, führten in keinem Fall zu 5jährigem Überleben (Abb. 1, p = 4,9 · 10⁻³⁴).

Prognoseindikatoren

In der univariaten Analyse der 473 R0-resezierten und initial überlebenden Patienten zeigt unter den persönlichen Eigenschaften (Tabelle 3) das Geschlecht keinen Einfluß auf die Prognose. Demgegenüber erweist sich das Lebensalter zum Resektionszeitpunkt als signifikant, wobei die Kurven besonders ab dem 10. Jahr deutlich auseinanderklaffen. Sehr eindeutig ist der Einfluß

Tabelle 5. Einfluß von Charakteristika der Lebermetastasen auf das Überleben

	Patienten	„lost“	Lebend	Med. Zeiten [Monate]		Nachbeobachtung > 5 Jahre	Lebend nach		Überleben [%]		p
				FU	Überleben		5 Jahren	10 Jahren	5 Jahre	10 Jahre	
Diagnosezeitpunkt											
– synchron	175	0	50	133	32,2	148	49	19	33,7	23,0	0,00057
– metachron	298	2	121	113	49,9	246	110	41	45,8	33,3	
Tumorfrees Intervall [Monate] bei metachronen Metastasen											
– < 12	94	2	36	120	45,7	79	33	17	42,2	33,3	0,97045
– 12–23	110	0	47	112	57,0	166	42	13	50,1	33,1	
– ≥ 24	94	0	38	106	48,0	80	35	11	44,3	33,4	
Metastasenzahl											
– 1 (± Satelliten)	273	1	91	121	40,7	229	87	29	39,2	25,8	0,11029
– ≥ 2 eigenständige Metastasen	200	1	80	117	45,6	165	72	31	44,1	34,7	
Verteilung multipler Metastasen											
– unilateral	121	1	49	122	49,2	100	46	21	45,3	34,9	0,57161
– bilateral	79	0	31	100	43,0	65	26	10	42,4	35,3	
Kritische Metastasenzahl											
– 1–3 Metastasen	425	2	153	118	44,1	356	142	49	40,9	29,2	0,97477
– ≥ 4 Metastasen	48	0	18	123	38,4	38	17	11	44,7	31,3	
Kritische Metastasenzahl											
– 1 Metastase	273	1	91	121	40,7	229	87	29	39,2	25,8	0,08858
– 2–3 Metastasen	152	1	62	115	49,2	127	55	20	44,0	35,9	
– ≥ 4 Metastasen	48	0	18	123	38,4	38	17	11	44,7	31,3	
Satellitenmetastasen											
– nein	394	2	151	121	49,5	341	149	55	44,9	32,6	0,0000008
– ja	79	0	20	103	27,5	53	10	5	22,0	12,4	
Art der solitären Metastasen											
– ohne Satelliten	241	1	85	121	45,6	206	83	28	41,6	28,4	0,00045
– mit Satelliten	32	0	6	103	24,3	23	4	1	20,7	5,2	
Art von multiplen Metastasen											
– ohne Satelliten	153	1	66	121	57,7	135	66	27	50,0	39,1	0,00008
– mit Satelliten	47	0	14	97	28,0	30	6	4	22,5	18,0	
Metastasendurchmesser											
– ≤ 5 cm	313	2	125	121	50,8	262	119	44	46,5	33,3	0,00030
– > 5 cm	160	0	46	116	29,7	132	40	16	31,1	22,1	
Metastasendurchmesser											
– ≤ 5 cm	313	2	125	121	50,8	262	119	44	46,5	33,3	0,00041
– 5,1–9,9 cm	113	0	35	115	32,3	91	30	12	32,9	24,0	
– ≥ 10 cm	47	0	11	122	23,8	41	10	4	27,0	18,0	
Prozentualer Tumorbefall											
– 0–9 %	284	2	110	124	49,5	238	106	43	45,8	32,6	0,00690
– ≥ 10 %	188	0	60	113	32,1	155	52	17	34,0	24,7	
Prozentualer Tumorbefall											
– 0–4 %	141	0	50	128	42,7	118	46	24	40,9	29,1	0,0000006
– 5–9 %	143	2	60	110	59,8	120	60	19	50,6	35,5	
– 10–19 %	112	0	44	108	45,4	90	35	12	39,0	32,4	
– 20–49 %	67	0	15	113	26,6	58	16	5	28,0	15,9	
– ≥ 50 %	9	0	1	145	11,2	7	1	0	22,2	0	
CEA vor Leberresektion											
– ≤ 5 ng/ml	123	1	58	113	61,6	99	49	20	50,8	40,0	0,01322
– > 5 ng/ml	269	0	91	115	40,9	227	87	30	38,9	26,5	
CEA vor Leberresektion											
– ≤ 5 ng/ml	123	1	58	113	61,2	99	48	20	50,8	40,0	0,03910
– 5,1–50 ng/ml	163	0	57	122	43,4	145	66	20	45,2	29,1	
– 50,1–100 ng/ml	43	0	15	113	44,3	35	10	5	31,1	24,2	
– 101–199 ng/ml	24	0	5	134	31,9	23	5	3	20,8	20,8	
– > 200 ng/ml	39	0	14	92	28,5	24	6	2	29,5	18,4	
Extrahepatischer Tumor											
– nein	402	2	152	122	47,2	343	142	57	43,4	31,9	0,00003
– ja	71	0	18	92	23,9	51	17	3	29,5	13,3	

FU = Follow up

Tabelle 6. Einfluß von Therapiefaktoren auf das Überleben

	Patienten	„lost“	Lebend	Med. Zeiten [Monate]		Nachbeobachtung > 5 Jahre	Lebend nach		Überleben [%]		p
				FU	Überleben		5 Jahren	10 Jahren	5 Jahre	10 Jahre	
Resektionszeitpunkt bei synchronen Metastasen											
– simultan	84	0	13	167	24,8	76	20	10	24,3	16,4	0,00511
– verzögert	91	0	37	114	39,6	72	29	9	43,3	30,2	
Art der Leberresektion											
– anatomisch	411	2	161	113	47,0	336	144	51	43,7	31,3	0,00045
– atypisch	62	0	10	178	22,8	58	15	9	25,8	18,7	
Art der anatomischen Leberresektion											
– Standardresektion	262	2	95	113	33,6	216	84	27	40,3	27,2	0,06480
– segmentorientiert	149	0	66	115	56,1	120	60	24	49,5	37,9	
Sicherheitsabstand											
– 1–9 mm	258	1	89	124	39,4	216	81	35	39,4	29,4	0,23014
– ≥ 10 mm	215	1	82	107	48,3	178	78	25	43,7	29,4	
Sicherheitsabstand											
– 1–4 mm	153	1	47	129	34,3	130	46	22	36,7	27,4	0,35608
– 5–9 mm	105	0	42	121	45,6	86	35	13	43,5	32,2	
– 10–19 mm	101	1	39	114	49,9	94	43	12	46,7	33,3	
– ≥ 20 mm	114	0	43	101	46,9	84	35	13	40,5	25,2	
Intraop. Blutverlust											
– ≤ 999 ml	245	1	115	93	52,4	184	82	28	47,9	36,4	0,00093
– ≥ 1000 ml	221	1	54	141	32,2	203	74	31	34,6	23,5	
Intraop. Blutverlust											
– ≤ 999 ml	245	1	115	93	52,4	184	82	28	47,9	36,4	0,00131
– 1000–1999 ml	139	1	38	134	35,3	127	51	19	38,5	27,1	
– ≥ 2000 ml	82	0	16	156	28,2	76	23	12	28,1	18,4	
Hypotesive Phasen											
– nein	254	0	106	120	50,2	210	94	41	45,7	34,6	0,00037
– ja	185	1	50	122	31,9	155	52	14	34,1	19,8	
Intraop. Blutkonserven											
– nein	195	1	95	78	49,8	127	54	11	46,1	31,1	0,03972
– ja	272	1	74	140	35,9	261	102	48	37,9	27,1	
Intraop. Fremdblutkonserven											
– nein	226	2	103	83	46,4	158	63	14	43,5	31,2	0,09786
– ja	241	0	66	148	35,5	230	93	45	38,9	27,3	
Intraop. Blutkonserven											
– nur Eigenblut	31	1	8	117	36,2	31	9	3	30,0	25,7	0,79134
– Fremdblut	241	0	66	148	35,5	230	93	45	38,9	27,3	
Intraop. FFP											
– nein	308	2	133	94	49,2	236	102	34	45,3	35,2	0,00652
– ja	159	0	36	139	33,3	152	54	25	34,0	22,1	
Blutprodukte im Verlauf											
– keine	155	1	85	73	62,6	95	44	9	50,6	37,0	0,00200
– ja	312	1	84	136	36,0	293	112	50	37,2	25,9	
Op-Dauer											
– ≤ 240 min,	252	0	96	126	47,1	207	88	38	43,7	30,1	0,10552
– > 240 min	199	2	65	104	35,8	168	59	17	36,7	26,3	
Postop. Störungen ^a											
– nein	384	2	142	121	44,9	316	128	51	41,6	29,7	0,36518
– ja	89	0	29	112	35,8	78	31	9	40,1	28,7	
Jahr der Leberresektion											
– 1960–1979	27	0	5	268	32,9	27	11	7	40,7	25,9	0,31822
– 1980–1989	210	0	52	148	40,1	210	82	53	39,1	25,2	
– 1990–1998	236	2	114	76	45,7	157	66	–	44,1	–	

^a = Komplikationen und passagere Leberinsuffizienz; FU = Follow up

des Allgemeinzustands zum Resektionszeitpunkt, gemessen am Karnofski-Index. Bei einem Karnofski-Index von 70 oder weniger ist die 5-Jahres-Überlebensrate halbiert, die 10-Jahres-Rate gedrittelt.

Ein oberhalb der Norm liegender systolischer Blutdruck bzw. arterieller Mitteldruck bei Operationsbeginn erweist sich als signifikanter negativer Prognoseindikator. Beide Meßparameter liegen bei etwa der Hälfte

Tabelle 7. Multivariate schrittweise Regressionsanalyse (Cox-Modell); wegen teilweise fehlender Angaben nur 425 Patienten ausgewertet

Faktor	Günstig	vs	Ungünstig	Verbesserung		
				p-Wert	Rel. Risiko	95 % CI
<i>Überleben</i>						
Extrahepatischer Tumor	nein	vs	ja	0,0000	2,19	1,58–3,05
Hypotensive Phasen	nein	vs	ja	0,0001	1,62	1,27–2,07
Resektionstechnik	anatomiegerecht	vs	atypisch	0,0002	2,06	1,41–3,00
Metastasendurchmesser	≤ 4,9 cm	vs	≥ 5,0 cm	0,0002	1,67	1,27–2,19
Malignitätsgrad des PT	„low risk“	vs	„high risk“ ^a	0,0003	1,65	1,25–2,18
Satellitenmetastasen	nein	vs	ja	0,0069	1,58	1,14–2,21
pN-Kategorie des PT	pN0	vs	pN1, 2	0,0260	1,36	1,04–1,79
FFP-Gabe	nein	vs	ja	0,0307	1,31	1,03–1,68
pM-Kategorie des PT	pM0	vs	pM1	0,1240	1,23	0,95–1,61
<i>Tumorfrees Überleben</i>						
Metastasendurchmesser	≤ 4,9 cm	vs	≥ 5,0 cm	0,0000	1,73	1,34–2,25
Extrahepatischer Tumor	nein	vs	ja	0,0000	1,88	1,37–2,58
Hypotensive Phasen	nein	vs	ja	0,0010	1,48	1,17–1,87
Resektionstechnik	anatomiegerecht	vs	atypisch	0,0043	1,71	1,18–2,47
Malignitätsgrad des PT	„low risk“	vs	„high risk“ ^a	0,0063	1,46	1,11–1,91
pN-Kategorie des PT	pN0	vs	pN1, 2	0,0159	1,37	1,06–1,77
Lokalisation des PT	Colon	vs	Rectum	0,0188	1,33	1,05–1,69
FFP-Gabe	nein	vs	ja	0,0264	1,31	1,03–1,66
pM-Kategorie des PT	pM0	vs	pM1	0,0381	1,32	1,02–1,71

PT = Primärtumor; ^a = „high-risk“: Adenocarcinom Grad III/IV, mucinöses Adenocarcinom, Siegelringzellcarcinom; „low risk“: alle anderen

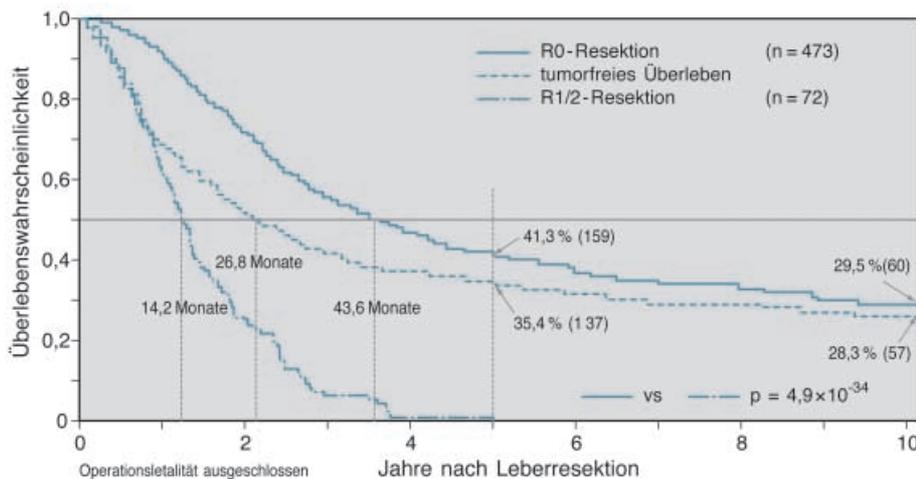


Abb. 1. Patienten mit Erstresektion colorectaler Lebermetastasen in kurativer Absicht, 1960–1998/1. Januar 2000: Eindeutiger Prognoseunterschied entsprechend der R-Klassifikation

der Patienten im pathologischen Bereich. Unter routinemäßig bestimmten Laborparametern ist der präoperative Leukocytenwert von signifikantem Einfluß, während der präoperative Hämoglobinwert keinen Effekt erkennen läßt.

Der herausragende Prognoseindikator seitens des Primärtumors (Tabelle 4) ist das Grading mit einer Unterteilung in High-risk- und Low-risk-Fälle. Zu der ersten Gruppe zählen neben den schlecht differenzierten Adenocarcinomen bzw. undifferenzierten Carcinomen die in ihrer Überlebenskurve sehr ungünstigen mucinösen Adenocarcinome und die seltenen Siegelringzellcarcinome. Daneben erweist sich der mesenteriale Lymphknotenbefall bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen – und damit auch für die Gesamtgruppe – von statistischer Signifikanz. Bei metachronen Metastasen ist kein vergleichbarer Einfluß erkennbar. Entspre-

chend unterscheidet sich die Prognose für die pathologischen Tumorstadien I, II und III nicht signifikant, während das pathologische Stadium IV ungünstiger ist.

Rectumcarcinome erweisen sich gegenüber Colonicarcinomen als prognostisch ungünstiger. Werden Patienten mit einem späteren Lokalrezidiv aus der Analyse eliminiert, ist dieser Effekt allerdings nicht mehr signifikant.

Unter den metastasenbezogenen Parametern (Tabelle 5) ist der Diagnosezeitpunkt in Bezug auf Überleben und tumorfreies Überleben hoch signifikant mit eindeutigen Vorteilen für metachrone Metastasen. Innerhalb dieser Untergruppe ist hingegen das tumorfreie Intervall ohne signifikanten Einfluß. Die Anzahl und Verteilung der Metastasen ist bei Beschränkung der Analyse auf R0-resezierte Patienten ohne prognostische Bedeutung (Abb. 2). Dies betrifft sowohl die Unterscheidung

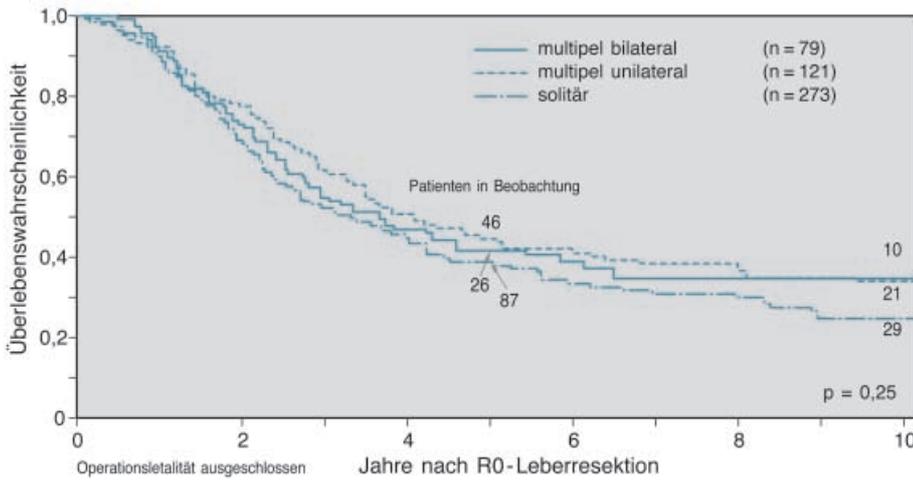


Abb. 2. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/ 1. Januar 2000: Anzahl und Verteilung der Metastasen sind ohne Einfluß auf die Prognose

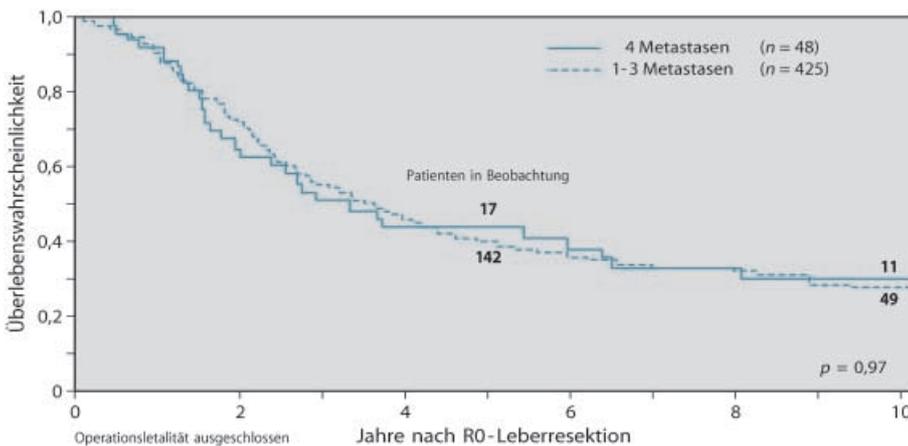


Abb. 3. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/ 1. Januar 2000: Patienten mit Resektion von ≥ 4 eigenständigen Metastasen zeigen keinen Prognoseunterschied gegenüber Patienten mit Resektion von 1–3 Metastasen

von solitären gegenüber multiplen Metastasen als auch die Gruppe von 48 Patienten mit 4 oder mehr Metastasen. 17 Patienten dieser Gruppe haben länger als 5 Jahre überlebt, 11 länger als 10 Jahre (Abb. 3). Im Gegensatz zur Anzahl eigenständiger Tumorherde ist der Nachweis von Satellitenknoten hinsichtlich Überleben und tumorfreiem Überleben mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet. Dieser Effekt ist sowohl bei solitären Metastasen als auch bei multiplen eigenständigen Herden nachweisbar.

Andere Parameter für das Ausmaß und die Aktivität der Tumorbelastung zeigen einen hochsignifikanten Effekt auf die Prognose. Dies gilt sowohl für den Metastasendurchmesser als auch für den prozentualen Anteil von Tumorgewebe am Gesamtlebervolumen (Abb. 4). Auffällig bei dieser Auswertung ist die vergleichsweise schlechtere Prognose von Patienten mit Tumorbefall von weniger als 5%, deren 5- und 10-Jahres-Überlebensraten um 10% bzw. 6% unter den Werten von Patienten mit einem Tumoranteil von 5–9% liegen (Tabelle 5). Innerhalb dieser Gruppe von 141 Patienten ist jedoch der Anteil simultan resezierter synchroner Metastasen mit 38% gegenüber 9% bei den übrigen 332 Patienten wesentlich höher. Der präoperative CEA-Spiegel zeigt ebenfalls einen signifikanten Einfluß auf die Prognose. So sind die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten

bei pathologischen Werten gegenüber Normalbefunden um 12% bzw. 13% reduziert. Auch innerhalb pathologischer Werte ist eine weitere prognostische Auftrennung der Patienten möglich (Abb. 5). Komplett entfernter extrahepatischer Tumor ist mit einer hochsignifikant schlechteren Prognose behaftet. Auch für diese Patientengruppe liegen jedoch inzwischen 17 über 5-jährige und 3 über 10-jährige Verläufe ohne erneutes Tumorrezidiv vor (Abb. 6).

Unter den therapiebezogenen Faktoren (Tabelle 6) erweist sich der Resektionszeitpunkt bei synchronen Metastasen als hochsignifikant. In der Patientengruppe mit verzögerter Leberresektion sind die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nahezu doppelt so hoch wie nach Simultaneingriffen und erreichen annähernd die Werte bei metachronen Metastasen. Bezüglich des operativen Vorgehens ergeben anatomiegerechte Resektionen eine signifikant bessere Überlebensrate als nichtanatomische Verfahren. Zwischen den 4 Standardresektionen und den im Durchschnitt etwas kleineren segmentorientierten Verfahren ergibt sich derzeit kein signifikanter Unterschied. Ungeachtet des besseren Resultats anatomiegerechter Resektionen zeigt der Sicherheitsabstand sowohl bei einem Grenzwert von 10 mm (Abb. 7) als auch bei einer weitergehenden Aufteilung keinen signifikanten Prognoseeinfluß. Intraoperative Probleme, ge-

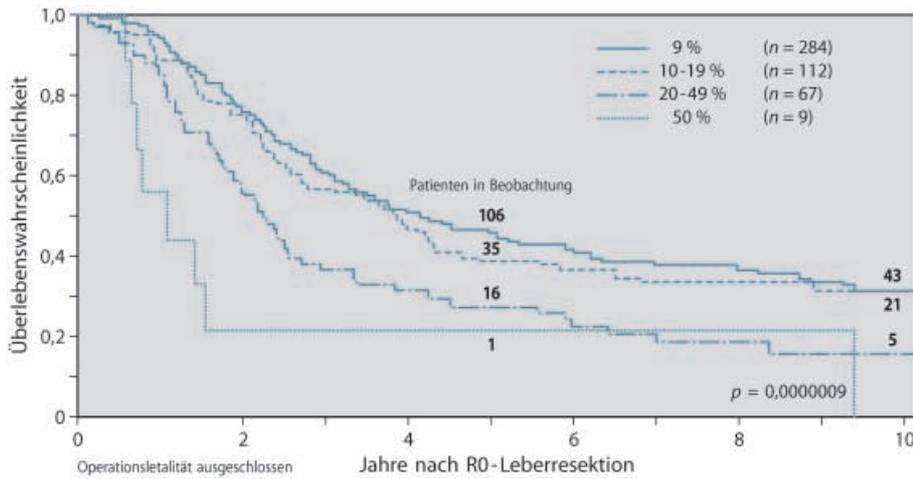


Abb. 4. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/ 1. Januar 2000: Der prozentuale Anteil von Tumorzellen am Gesamtlebervolumen zeigt einen hoch signifikanten Einfluß auf das Überleben

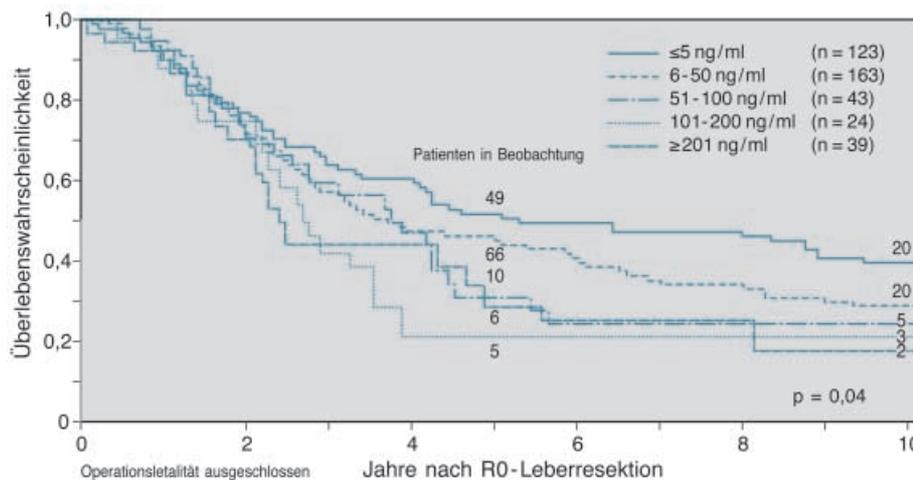


Abb. 5. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/ 1. Januar 2000: Der präoperative CEA-Spiegel zeigt einen signifikanten Einfluß auf das Überleben. Auch bei sehr hohen Werten werden jedoch Langzeitverläufe beobachtet

messen an Blutverlust, Substitutionsbedarf verschiedener Blutprodukte und Blutdruckverlauf, erweisen sich als signifikante Prognoseindikatoren. So reduzieren sich pro 1000 ml Blutverlust die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate um jeweils knapp 10 %.

Noch stärker als der Blutverlust trennt das Auftreten intraoperativer hypotensiver Phasen, definiert als Abfall des systolischen Drucks oder des arteriellen Mitteldrucks auf unter 80 % des Wertes kurz vor dem Hautschnitt. In Bezug auf die Verabreichung von Blutprodukten ergibt sich für intraoperative Blutgaben, stärker noch für intraoperativ appliziertes FFP, ein signifikanter Einfluß. Werden bei der Erythrocytensubstitution nur Fremdblutkonserven gewertet, so ist dieser Effekt nicht mehr signifikant. Bei der detaillierten Analyse schneiden Patienten mit alleiniger Eigenblutgabe am schlechtesten ab, jedoch ist auch dieser Unterschied nicht signifikant. Bei Berücksichtigung aller während des stationären Aufenthalts verabreichten Blutprodukte zeigt sich erneut ein signifikant besseres Überleben für Patienten ohne derartige Präparate. Die Dauer des operativen Eingriffs sowie eventuelle postoperative Störungen (Komplikationen und passagere Leberinsuffizienz) zeigen unter Ausschluß der Operationsletalität keinen signifikanten Einfluß auf die Langzeitprognose.

Bei einigen therapiebezogenen Parametern, etwa dem Resektionsverfahren, dem Blutverlust oder der Substitution von Blutprodukten, differiert die mediane Nachbeobachtungszeit erheblich zwischen den jeweiligen Untergruppen. Um den Effekt der medianen Nachbeobachtungszeit zu überprüfen, wurden daher die Resektionen unterschiedlicher Dekaden einander gegenübergestellt. Hierbei ergibt sich kein signifikanter Prognoseeinfluß.

In der multivariaten Analyse erweisen sich für das Überleben (Tabelle 7) extrahepatischer Tumor, das Auftreten hypotensiver Phasen während der Resektion, eine nichtanatomische Resektionstechnik, ein Metastasendurchmesser von 5 cm oder mehr und ein High-risk-Grading des Primärtumors als wesentlichste negative Prognoseindikatoren. In zweiter Linie sind Satellitenmetastasen bedeutsam, gefolgt von mesenterialen Lymphknotenmetastasen, der Gabe von FFP und der pM-Kategorie zum Zeitpunkt der Primärtumorresektion.

Für das tumorfreie Überleben (Tabelle 7) sind Metastasendurchmesser, extrahepatischer Tumor und hypotensive Phasen während der Resektion als Hauptfaktoren erkennbar, gefolgt von der Resektionstechnik und dem Grading des Primärtumors. Von den übrigen negativen Prognoseindikatoren wird bei nahezu gleicher

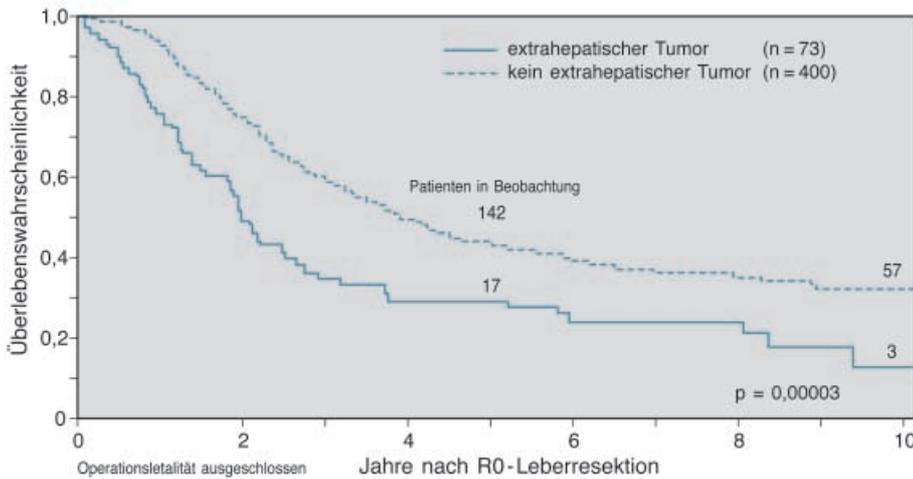


Abb. 6. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/1. Januar 2000: Extrahepatischer Tumor führt trotz kompletter Entfernung zu einem hoch signifikant schlechteren Verlauf der Überlebenskurve. Dennoch leben 3 Patienten inzwischen tumorfrei über 10 Jahre

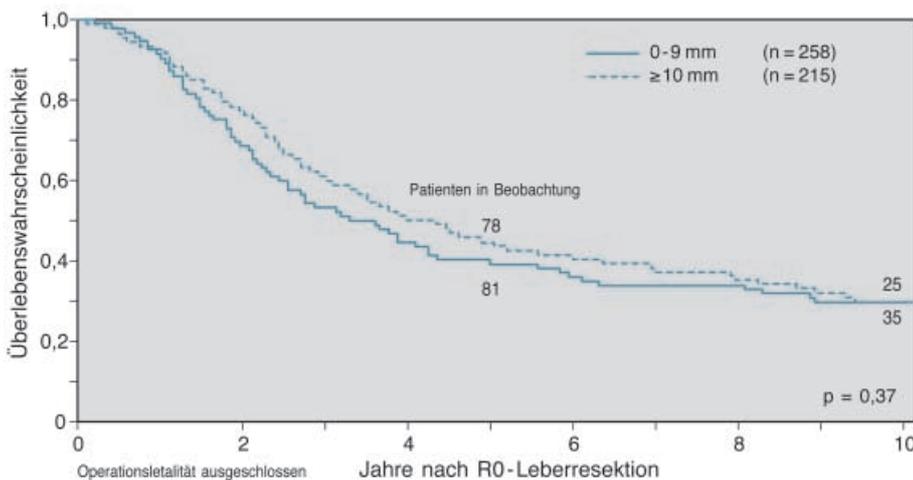


Abb. 7. R0-Resektion erstmaliger colorectaler Lebermetastasen, 1960–1998/1. Januar 2000: Der Sicherheitsabstand ist ohne Einfluß auf die Prognose, sofern ein tumorfreier Resektionsrand vorliegt

Reihenfolge der Nachweis von Satellitenmetastasen durch die Lokalisation des Primärtumors im Rectum ersetzt.

Diskussion

Unsere Ergebnisse bestätigen eindrucksvoll die R0-Resektion als Therapieverfahren der Wahl bei colorectalen Lebermetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt unter Einschluß und Ausschluß der operativen Letalität 38 % bzw. 41 %, das tumorfreie Überleben liegt bei 35 %. Diese kumulativen Werte werden durch praktisch identische Ergebnisse von Patienten mit zumindest fünfjähriger Nachbeobachtungszeit bestätigt. 159 Patienten haben inzwischen 5 Jahre überlebt, 137 von ihnen ohne definitives Tumorrezidiv. Die maximale Überlebenszeit liegt bei 32 Jahren, wobei sich diese Patientin weiterhin bester Gesundheit erfreut.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Resultaten nach R0-Resektion führt eine selbst nur histologisch nachgewiesene unradikale Leberresektion zu keiner relevanten Prognoseverbesserung. Lediglich 6 von 81 entsprechenden Patienten haben 3 Jahre überlebt, keiner hat 5 Jahre erreicht. Der in einer früheren Publikation

[40] enthaltene Fall einer länger überlebenden Patientin beruhte auf einer fehlerhaften R-Klassifikation bei einem erheblichen, jedoch nicht an den Absetzungsrand reichenden Tumorthrombus in einer Lebervene. Da die unradikale Tumorentfernung bei 32 unserer entsprechenden 81 Patienten auf einem operationstechnischen Irrtum beruhte, unterstreicht dieses Ergebnis die essentielle Bedeutung präparativer Sorgfalt im Rahmen tumorchirurgischer Maßnahmen. Nahezu zwingend wird daraus die Forderung nach dem generellen Einsatz der intraoperativen Sonographie für die prinzipielle Resektionsentscheidung, die Verfahrenswahl und gegebenenfalls die wiederholte Kontrolle der Durchtrennungsebene im Rahmen von Leberresektionen.

Die Kernfrage dieser Untersuchung zielt auf geeignete Selektionskriterien bzw. Ausschlußkriterien für eine technisch mögliche R0-Leberresektion. Zunächst haben sich in Übereinstimmung mit früheren Analysen unseres Krankenguts zahlreiche Faktoren als univariat signifikant bzw. hochsignifikant erwiesen. Da das Gesamtkollektiv R0-resezierter Patienten unter Ausschluß der Operationsletalität auf inzwischen nahezu 500 Fälle angewachsen ist und die mediane Nachbeobachtungszeit 10 Jahre beträgt, erreichen in zunehmendem Maße

auch neue Parameter das Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Einige dieser Faktoren entsprechen klinischer Erwartung. So ist beispielsweise ein höheres Lebensalter zum Resektionszeitpunkt mit einer zumindest nach 10 und 15 Jahren signifikant schlechteren Prognose verbunden, da bei den älteren Patienten konkurrierende Todesursachen an Bedeutung gewinnen. Ähnlich ist der Allgemeinzustand, gemessen am Karnofski-Index, ein in der klinischen Routine ohnehin unterschwellig genutztes Selektionskriterium. Erhöhte Blutdruckwerte, in der vorliegenden Analyse kurz vor dem Hautschnitt gemessen, mögen auf kardiovaskuläre Begleitrisiken hinweisen und somit ebenso eine spätere tumorunabhängige konkurrierende Letalität erklären. Weniger verständlich ist, warum erhöhte Leukozytenwerte mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind, während ein erniedrigter Hämoglobinwert keinen derartigen Effekt nach sich zieht.

Patienten mit einem schlecht differenzierten Carcinom bzw. einer High-risk-Konstellation des Primärtumors zeigen eine signifikant schlechtere Prognose. Erwartungsgemäß ist auch das Überleben von Patienten mit Rectumcarcinom wegen der höheren Lokalrezidivrate schlechter. Der in früheren Analysen unseres Krankenguts führende Einfluß mesenterialer Lymphknotenmetastasen [21, 41] ist nur noch für Patienten mit synchronen Metastasen signifikant, allerdings besteht kein wesentlicher Unterschied mehr zwischen peripheren und zentralen Lymphknotenmetastasen. Auch hier sind die erhöhte generelle Rezidivgefahr und die höhere Rate von Lokalrezidiven bei pN1, 2 Tumoren erkennbar. Für Patienten mit metachronen Metastasen ist ein vergleichbarer Effekt der pN-Kategorie nur noch marginal nachzuweisen. Das konkurrierende Risiko von Lokalrezidiven oder disseminierter Tumorerkrankung – meist mit Manifestation innerhalb des ersten postoperativen Jahres – ist hier bereits als Selektionskriterium zur Leberresektion „verbraucht“. Der Effekt mesenterialer Lymphknotenmetastasen zeigt sich also eher in reduzierten Resektabilitätsquoten der metachronen Metastasen, nicht im Langzeitergebnis nach erfolgreicher R0-Tumorentfernung.

Von den metastasenbezogenen Kriterien ist in Übereinstimmung mit der Mehrzahl anderer Publikationen die metachrone Diagnosesicherung prognostisch günstiger [16, 19, 23, 32, 45]. Im Gegensatz zu anderen Analysen spielt hingegen das tumorfreie Intervall innerhalb der Gruppe metachroner Metastasen keine signifikante Rolle. Dieser Unterschied mag darauf beruhen, daß zahlreiche Untersucher lediglich Patienten mit mehr oder weniger als 12 Monaten Intervall miteinander vergleichen und synchrone Metastasen der ersten Gruppe zuordnen [13, 15, 23]. Multiplizität und Metastasenverteilung bleiben in der vorliegenden Analyse in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen ohne prognostischen Effekt [31]. Abweichende Resultate mögen zum Teil darin begründet sein, daß unradikale Operationen eingeschlossen sind und sich diese bei Patienten mit höherer Metastasenzahl bzw. bilateraler Verteilung konzentrieren [13, 15]. Zwar gibt es Untersucher, die

bei Patienten mit 4 oder mehr Metastasen niemals langzeitiges Überleben gesehen haben [17]. Andererseits haben auch einige Autoren Langzeitverläufe nach Resektion von bis zu 13 Metastasen beschrieben [13, 28]. In der vorliegenden Serie sind 38 von 48 Patienten mit Entfernung von mindestens 4 Metastasen inzwischen länger als 5 Jahre beobachtet worden, 17 von ihnen waren nach dieser Zeit am Leben. Die Prognose deckt sich völlig mit der nach Entfernung von einer bzw. 2 oder 3 Metastasen.

Im Gegensatz hierzu führen die früher definierten Satellitenmetastasen [42] wie in anderen Untersuchungen [3, 33] zu einer erheblichen Prognoseverschlechterung. Derartige Satelliten entstehen durch Pfortaderinvasion und lokale Tumorzellverschleppung. Dieses hohe Invasionspotential erklärt auch die Verdopplung der Rate späterer Lungenmetastasen bei entsprechenden Patienten [42].

Unter dem Aspekt der „Tumorlast“ erweist sich der Metastasendurchmesser [13, 34, 35] als signifikanter Prognoseindikator. Auch der prozentuale Tumorbefall, der ebenfalls die Tumormasse zu quantifizieren sucht, bestimmt die langfristigen Erfolgsaussichten in reziproker Weise [9]. Ein ähnlicher Effekt liegt beim präoperativen CEA-Spiegel vor [6, 13, 33], wobei neben der Indikatorfunktion erhöhter CEA-Spiegel in Bezug auf eine „aggressive Tumorbiologie“ auch die Parallelität mit der Tumormasse in Rechnung zu stellen ist.

Zahlreiche Faktoren des therapeutischen Managements üben einen signifikanten Einfluß auf die Prognose aus. So zeigen sich etwa bei verzögerter Resektion synchroner Metastasen gegenüber der Simultanoperation nahezu verdoppelte Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren. Dieser auch von anderen Autoren beschriebene Effekt [23] spiegelt weit stärker den zu Grunde liegenden Selektionsmechanismus als einen wirklichen prognostischen Vorteil wider. Auffällig ist der jüngst auch von der Arbeitsgruppe um Blumgart beschriebene [8] deutliche Vorteil anatomiegerechter Resektionsverfahren gegenüber den atypischen Excisionen. Letztere waren zwar in mehreren Analysen mit einer höheren Rate unradikaler Tumorentfernungen verbunden [8, 14, 38]. Derartige R1- und R2-Operationen wurden jedoch in der vorliegenden Analyse primär ausgeschlossen. Auch der Sicherheitsabstand zwischen den beiden Resektionstypen ist nicht wesentlich unterschiedlich und zeigt zudem bei unterschiedlichen Grenzwerten keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben. Das etwas günstigere, wenn gleich nicht signifikant bessere Abschneiden von segmentorientierten Resektionsverfahren gegenüber den Standardresektionen mag durch die geringere Tumorlast der erstgenannten Gruppe erklärbar sein.

Intraoperative Zwischenfälle, gemessen am Blutverlust oder dem Auftreten hypotensiver Phasen, beeinflussen die Langzeitprognose in signifikanter Weise [29, 48]. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sinken in unserem Patientengut pro 1000 ml Blutverlust um ca. 10%. Im Gegensatz zu solchen intraoperativen Störungen scheinen postoperative Komplikationen, wenn sie letztlich überstanden werden, ohne Einfluß auf die weitere Lebenserwartung zu sein.

Mit dem intraoperativen Blutverlust hängt die Frage nach Gabe von Blutkonserven oder Gerinnungsfaktoren direkt zusammen [32, 33, 36, 48]. Für Patienten mit intraoperativen Blutkonserven resultiert ein signifikanter Prognosenachteil, nach Gabe von FFP ein deutlich schlechteres Ergebnis. Während sich beim Blutersatz die Hoffnung auf ein besseres Resultat nach Eigenblutspende nicht belegen läßt, mag der stärkere Effekt der FFP-Verabreichung in dem sehr restriktiven Einsatz an der eigenen Klinik mit entsprechend negativer Patientenselektion begründet sein.

Angesichts des langen Beobachtungszeitraums von nahezu 4 Jahrzehnten drängt sich natürlich die Frage auf, ob das schlechtere Abschneiden in einzelnen Faktoren durch die länger zurückliegenden Operationen der entsprechenden Patienten begründet ist. Die Analyse des Gesamtergebnisses nach Dekaden stützt diese Vermutung nicht. Im 5- und 10-Jahres-Resultat bestehen bis 1990 praktisch identische Ergebnisse. Auch für nach 1990 operierte Patienten deutet sich eine allenfalls geringfügig günstigere Prognose im Sinne einer verlässlicheren bildgebenden Diagnostik mit verbesserter Patientenselektion an.

In der multivariaten Analyse zeigt sich, daß tumorbiologische Aspekte, wie extrahepatischer Tumor, Metastasendurchmesser, Malignitätsgrad, Satellitenmetastasen oder Lokalisation sowie N- und M-Kategorie des Primärtumors gleichbedeutend von operationsstrategischen Gesichtspunkten, wie dem Resektionstyp oder dem Vermeiden intraoperativer Zwischenfälle – gemessen an hypotensiven Phasen und Substitutionsbedarf – eskortiert werden. Eine hier greifende verbesserte Struktur- und Prozeßqualität, vermutlich auch eine im Einzelfall sinnvoll eingesetzte Test-of-time-Politik können das Ergebnis optimieren. Neben der sinnvollen Patientenselektion sind 2 Zielrichtungen wichtig: 1. die Optimierung der Resektionsresultate durch multimodale Therapiekonzepte innerhalb prospektiver Studien und 2. die Ausweitung von Resektabilität durch neoadjuvante Maßnahmen, etwa eine präoperative Chemotherapie [5].

Im Streben um diese „Grenzverschiebung“ liegt eine sehr wichtige Botschaft dieser Untersuchung speziell auch für uns selbst in der hohen Operationsletalität. Neben einzelnen unglücklichen Todesfällen – etwa infolge einer Lungenembolie nach störungsfreiem stationären Verlauf – und einigen Todesfällen in den früheren Beobachtungsjahren auf Grund operationstechnischer Probleme gründet sie sicherlich auf einer extrem aggressiven Indikationsstellung. Sofern ein maligner Tumor technisch resektabel erschien, wurde dem Patienten stets die Operation empfohlen und in der Regel auch durchgeführt. In einigen Fällen wurde die Bedeutung konkurrierender Begleiterkrankungen unterschätzt, bei anderen Patienten das Ausmaß der Leberresektion zu weit in den kritischen Bereich vorangetrieben. Teilweise blieben weniger als 2 Couinaud-Segmente erhalten. Dieser enge Zusammenhang zwischen der Aggressivität der Indikationsstellung und dem perioperativen Risiko wird mit ähnlichen Letalitätsszahlen auch in einigen anderen aktuellen Untersuchungen erkennbar [24, 43]. Bei den

eigenen Patienten wird er dadurch verdeutlicht, daß während des gleichen Beobachtungszeitraums keiner von 263 Patienten verstarb, die sich wegen eines soliden benignen Tumors einer Leberresektion unterzogen. Bei diesen Patienten wurde die Indikation intuitiv restriktiver gestellt. Zudem waren sowohl der Anteil von mindestens 3 Couinaud-Segmente umfassenden Leberresektionen mit 23 % gegenüber 66 % als auch die Häufigkeit von über eine rechtsseitige Hemihepatektomie hinausgehenden Eingriffen (Entfernung von ≥ 5 Couinaud-Segmenten) mit 5 % gegenüber 22 % erheblich geringer. Auch die Rate en-bloc vorgenommener perihepatischer Resektionserweiterungen (Cholecystektomie nicht eingeschlossen) lag mit 4 % deutlich unter den 15 % bei Resektion colorectaler Metastasen, während distante extrahepatische Zusatzeingriffe mit 22 % gegenüber 27 % nahezu gleich häufig waren.

Neue Therapiestrategien, etwa das „ischemic preconditioning“ [47], die präoperative Pfortaderembolisation vor ausgedehnten Rechtsresektionen [7, 22, 27] oder die auf 2 Eingriffe verteilte Entfernung bilateraler Metastasen mit dazwischen geschalteter Regenerationsphase mögen das eingriffsbezogene Risiko senken. Die beiden letztgenannten Methoden scheinen jedoch das Tumorwachstum zu stimulieren [11, 44]. In Grenzsituationen mag zusätzlich eine schrittweise Einschätzung der Erfolgsaussichten anhand von Scoring-Systemen hilfreich sein, die von einigen Autoren zur individuellen Therapieentscheidung vorgeschlagen wurden [13, 15, 30]. Dessen ungeachtet müssen wesentliche Begleiterkrankungen oder ein funktionell überkritisches Resektionsausmaß zu einer zurückhaltenderen Indikationsstellung mahnen, als dies in unserer Serie zuletzt der Fall war.

Ungeachtet solcher individuellen Entscheidungsprobleme ist die Aufrechterhaltung absoluter Kontraindikationen zur Metastasenresektion durch die vorliegende Untersuchung schwieriger geworden. Natürlich sollten Patienten, bei denen auch unter neoadjuvanter Therapie keine R0-Resektabilität erreichbar ist, nicht reseziert werden, zumindest nicht mit dem Ziel der Prognoseverbesserung. Nur in Einzelfällen erscheint bei extrem großen Tumoren und entsprechender Symptomatik eine Debulking-Operation vertretbar. Andererseits zeigt sich, daß häufig noch als klare Kontraindikation genannte Faktoren, wie 4 oder mehr Metastasen, knappe (aber noch tumorfreie) Sicherheitsabstände bzw. gewisse Formen extrahepatischen Tumors, nicht pauschal die Resektion verhindern sollten, sofern eine R0-Situation erreicht werden kann.

Aus onkologischer Sicht liegt eine gewichtige Kontraindikation bei bestimmten Formen extrahepatischen Tumors vor, speziell eindeutigen Lymphknotenmetastasen im Leberhilus [4] oder einer Ausbreitung über den Lokalbefund, die Leber und die Lunge hinaus. Inwieweit neoadjuvante Konzepte, eine postoperative intraperitoneale Chemotherapie [12] oder der Einsatz neuer Technologien, wie der „radioimmunoguided surgery“ [2], das Spektrum sinnvoller operativer Therapie erweitern können, sollte systematisch und mit kritischem Ergebnismonitoring exploriert werden.

Literatur

- Bakalakov EA, Kim JA, Young DC, Martin EWJ (1998) Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 22: 399
- Bakalakov EA, Young DC, Martin EWJ (1998) Radioimmunoguided surgery for patients with liver metastases secondary to colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 5: 590
- Ballantyne GH, Quin J (1993) Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 71: 4252
- Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR (1997) Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 84: 1081
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, et al (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224: 509
- Cady B, Jenkins RL, Steele GDJ, Lewis WD, et al (1998) Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 227: 566
- Debaere T, Roche A, Elias D, Lasser P, et al (1996) Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 24: 1386
- DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, et al (2000) Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 4: 178
- Docì R, Bignami P, Montalto F, Gennari L (1995) Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori* 81: 143
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, et al (1986) Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 73: 727
- Elias D, De Baere T, Roche A, Ducreux M, et al (1999) During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 86: 784
- Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, et al (1999) Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate postoperative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 46: 360
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan M, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309
- Gall FP, Scheele J (1986) Die operative Therapie von Lebermetastasen. In: Schildberg FW (Hrsg) *Chirurgische Behandlung von Tumormetastasen*. Bibliomed, Melsungen, S 223
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, et al (1994) Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116: 703
- Hananel N, Garzon J, Gordon PH (1995) Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Am Surg* 61: 444
- Henne-Bruns D, Vogel I, Kremer B (1995) Ergebnisse der Leberresektion bei 113 Patienten mit Metastasen colorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir* 120: 84
- Henne-Bruns D, Vogel I, Schröder S, Schreiber HW, et al (1993) Resektion von Lebermetastasen colorectaler Carcinome. Ergebnisse und prognostische Faktoren. *Chirurg* 64: 283
- Herfarth C, Hohenberger P (1992) Synchrone Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Langenbecks Arch Chir [Suppl Kongressbericht]* 72: 66
- Hohenberger P, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C (1988) Leberresektion bei Patienten mit Metastasen colorectaler Carcinome: Ergebnisse und prognostische Faktoren. *Chirurg* 59: 410
- Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH (1989) Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 69: 339
- Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, et al (1999) Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 29: 1099
- Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A (1997) Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 63: 605
- Jourdan JL, Cannan R, Stubbs R (1999) Hepatic resection for metastases in colorectal carcinoma. *N Z Med J* 112: 91
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, et al (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341: 2039
- Lorenz M, Muller HH, Schramm H, Gassel HJ, et al (1998) Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228: 756
- Manabe T (1999) Liver regeneration after portal vein embolization [editorial; comment]. *J Gastroenterol* 34: 152
- Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, et al (2000) Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results of our experience. *Ann Surg* 231: 487
- Nordlinger B, Balladur P, Delva E (1992) Effect of intraoperative hypotension on survival after resection of colorectal liver metastases. *HPB Surg* 6: 131
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, et al (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 77: 1254
- Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, et al (1987) Surgical resection of liver metastases from colorectal cancers. *Int Surg* 72: 70
- Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, Tebala GD, et al (1997) Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 44: 751
- Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG (1998) Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 22: 268
- Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S (1996) One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 83: 1526
- Ringe B, Bechstein WO, Raab R, Meyer HJ, Pichlmayr R (1990) Leberresektion bei 157 Patienten mit colorectalen Metastasen. *Chirurg* 61: 272
- Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, et al (1992) Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 216: 493
- Rudroff C, Altendorf-Hoffmann A, Stangl R, Scheele J (1999) Prospective randomised trial on adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 384: 243
- Scheele J (1989) Die segmentorientierte Leberresektion: Grundlagen, Technik, Ergebnisse. *Chirurg* 60: 251
- Scheele J (2001) Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chirurg* 72: 113
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K (1996) Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen: Der Goldstandard für solitäre und radikal resektable Herde. *Swiss Surg [Suppl]* 17: 4
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP (1991) Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110: 13
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M (1995) Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59
- Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U, Junginger T (2000) Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer [In Process Citation]. *Hepatogastroenterology* 47: 239
- Seymour K, Manas D, Charnley RM (1999) During liver regeneration following right portal vein embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 86: 1482
- Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, et al (1993) Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 80: 1032
- Van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, van der Heijde MN, et al (1992) Hepatic resections for colorectal metastases in The Netherlands. A multi-institutional 10-year study. *Cancer* 70: 28
- Yoshizumi T, Yanaga K, Soejima Y, Maeda T, et al (1998) Amelioration of liver injury by ischaemic preconditioning. *Br J Surg* 85: 1636
- Younes RN, Rogatko A, Brennan MF (1991) The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 214: 107

Prof. Dr. J. Scheele
 Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie
 Friedrich-Schiller-Universität
 Bachstraße 18, 07740 Jena
 E-Mail: scheele@bach.med.uni-jena.de