

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROFESSOR DR. MED. CHRISTIAN STROSZCZYNSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄDIKTIVE RADIOLOGISCHE FAKTOREN FÜR DIE RESEKTABILITÄT VON
LEBERMETASTASEN DES KOLOREKTALEN KARZINOMS NACH NEOADJUVANTER
FOLFOX / FOLFIRI + CETUXIMAB - THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Streif

2014

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
PROFESSOR DR. MED. CHRISTIAN STROSZCZYNSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄDIKTIVE RADIOLOGISCHE FAKTOREN FÜR DIE RESEKTABILITÄT VON
LEBERMETASTASEN DES KOLOREKTALEN KARZINOMS NACH NEOADJUVANTER
FOLFOX / FOLFIRI + CETUXIMAB - THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Streif

2014

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Loss

Tag der mündlichen Prüfung:

15. Juli 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Theoretische Grundlagen und Literaturübersicht	9
2.1	Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen	9
2.1.1	Die Computertomographie	9
2.1.2	Weitere diagnostische Verfahren	11
2.2	Therapiemöglichkeiten von Lebermetastasen	13
2.2.1	Auswahlkriterien zur Resektion	14
2.2.1.1	Prognostische Faktoren	15
2.2.2	Die Resektionstechniken	17
2.2.2.1	Infiltration von Gefäßen und deren Rekonstruktion	19
2.2.3	Die Neoadjuvante Chemotherapie	20
2.2.4	Die Radiofrequenzablation	23
3	Zielstellung	25
4	Material und Methodik	27
4.1	Die CELIM-Studie	27
4.2	Das Chirurgen-Review der CELIM-Studie	29
4.3	Die Patientenselektion	30
4.4	Die Verarbeitung des Chirurgen-Reviews	30
4.5	Die Verarbeitung der Resektionsergebnisse	31
4.6	Die Erfassung radiologischer Parameter	32
4.7	Gruppierungen der erfassten Daten und Statistische Methoden	36
4.7.1	Analyse der Abstände zu Gefäßen	36
4.7.2	Weitere Analysen	38
4.7.3	Statistische Methodik	39

5 Ergebnisse	41
5.1 Abstände zur Gefäßgruppe A	41
5.2 Abstände zur Gefäßgruppe B	44
5.3 Anzahl der Metastasen	47
5.4 Anzahl befallener Segmente	49
5.5 Analyse von Chirurgen-Review und Resektionsstatus	50
6 Diskussion	51
6.1 Fehlerbetrachtung der Methodik	51
6.1.1 Repräsentativität des Patientenkollektivs	51
6.1.2 Die Gefäßabstände	51
6.1.3 Die Metastasenzahl	54
6.2 Diskussion der Ergebnisse	55
6.2.1 Abstände zu Gefäßgruppe A	55
6.2.2 Abstände zur Gefäßgruppe B	58
6.2.3 Anzahl der Metastasen	61
6.2.4 Anzahl befallener Segmente	65
6.2.5 Chirurgen-Review und Resektionsstatus	66
7 Schlussfolgerungen	69
8 Zusammenfassung	72
Abkürzungsverzeichnis	75
Abbildungsverzeichnis	76
Tabellenverzeichnis	77
Referenzen	78
Lebenslauf	92
Danksagung	93

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist das vierthäufigste Malignom weltweit (Adam et al. 2009a). In Deutschland steht es mit 14 % aller Krebsneuerkrankungen an zweiter Stelle und ist gleichzeitig die zweithäufigste Todesursache unter den malignen Tumoren (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) 2010, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2012). Ab dem 55. Lebensjahr steigt die (altersspezifische) Erkrankungsrate von 100 pro 100.000 auf über 400 pro 100.000 Einwohner im Alter von 84 Jahren steil an. In den meisten Fällen stellen sich histologisch Adenokarzinome dar, im Bereich des Anus auch Plattenepithelkarzinome (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) 2010, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2012). Auch wenn im Vergleich zum Beginn der 1980er Jahre heute durch präventive Maßnahmen bis zu zweimal so viele Krebserkrankungen des Kolons und Rektums entdeckt werden (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2012), weist bereits ein Drittel aller Patienten bei der Erstdiagnose Fernmetastasen auf (UICC Stadium 4). Fast die Hälfte aller Patienten in den Stadien 2 oder 3 entwickelt solche im weiteren Verlauf. Der häufigste Metastasierungsort ist dabei die Leber, gefolgt von Lungen, Nebennieren und Knochen (Adam et al. 2009a, Sharma et al. 2008, Horton et al. 2000). Entscheidend für die Lebenserwartung ist meist die Progression der Lebermetastasen. Dies gilt selbst für einzelne Metastasen (Adam et al. 2009a). Die mediane Überlebenszeit von unbehandelten Lebermetastasen beschränkt sich je nach vorhandenen Risikofaktoren auf wenige Monate (Stangl et al. 1994).

Die vollständige Resektion von Lebermetastasen ist für diese Patienten die derzeit einzige Therapie mit einer Chance auf Heilung (von Heesen et al. 2012). Da eine primäre Leberteilresektion jedoch nur bei jedem fünften Patienten möglich ist, werden Therapien und chirurgische Techniken ständig weiterentwickelt. Sie reduzieren die Mortalitätsrate jährlich um beinahe 1,8 % (Adam et al. 2009a). Durch neue neoadjuvante Chemotherapiekonzepte und sogenannte „erweiterte Resektionskriterien“ erhöhen sich die Resektionsraten und lassen sich 5-Jahres-

Überlebensraten von bis zu 60 % für resezierte Patienten erreichen (Sharma et al. 2008). Andererseits würde eine nicht indizierte Operation ein erhebliches Risiko mit fraglichem Nutzen für den Patienten darstellen (Mohammad et al. 2012).

Die Entscheidung für oder gegen eine Resektion ist recht komplex. Sie wird meist durch einen Leberchirurgen auf der Grundlage von Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen getroffen (Mohammad et al. 2012). Es existieren derzeit nur wenige absolute Kontraindikationen. Klar definierte Voraussetzungen hinsichtlich der Leberresektion sind beispielsweise die erwartete Erreichbarkeit einer R0-Situation (kein mikroskopischer Tumornachweis im Resektionsrand), die Erhaltung zweier benachbarter Lebersegmente mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung und eine ausreichende postoperative funktionelle Leberreserve (Grundmann et al. 2008, Sobin et al. 2009, Mohammad et al. 2012). Insbesondere im Kontext der immer weiter entwickelten Resektionstechniken besteht aber hinsichtlich der Definition einer Irresektabilität kolorektaler Lebermetastasen kein Konsens. So variieren die Meinungen zur Resektabilität eines Patienten zwischen verschiedenen Leberchirurgen. Sie werden durch die persönlichen Vorgehensweisen, eigene Erfahrungen, individuelle Risikobereitschaft und unterschiedliche Interpretation der Literatur beeinflusst (Mohammad et al. 2012).

Einen entscheidenden Einfluss hat die präoperative Bildgebung. Dank der breiten Verfügbarkeit und der Möglichkeit einer schnellen und umfangreichen Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken, wird die CT weiterhin sehr häufig zum primären Staging von Patienten mit kolorektalem Karzinom verwendet (Wicherts et al. 2011, Mohammad et al. 2012). Prädiktive radiologische Parameter für die Erreichbarkeit einer R0-Resektion könnten im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Resektion sehr hilfreich sein. Im Bereich der erweiterten Resektionskriterien bei kolorektalen Lebermetastasen gibt es bisher jedoch wenige hilfreiche radiologische Parameter. Dies gilt insbesondere für primär irresektable Patienten, die mittels neoadjuvanter Chemotherapie in einen resektablen Zustand konvertiert werden sollen.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich daher mit radiologischen Parametern von kolorektalen Lebermetastasen bei Patienten der CELIM-Studie, die primär als irresektabel beurteilt wurden und deshalb neoadjuvant mit einer Kombination aus Cetuximab und entweder FOLFOX6 (Oxaliplatin, Fluorouracil und Folinsäure) oder FOLFIRI (Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure) behandelt wurden (Folprecht et al. 2010). Jene Parameter wurden auf Zusammenhänge mit den Resektionsergebnissen der Patienten analysiert. Des Weiteren wurden sie mit den Ergebnissen einer Expertenkommission erfahrener Leberchirurgen verglichen, die im Rahmen der CELIM-Studie, retrospektiv und verblindet zu klinischen Parametern und neoadjuvanter Therapiestatus, anhand der radiologischen Aufnahmen die Resektabilität der Patienten beurteilen sollten (Folprecht et al. 2010).

2 Theoretische Grundlagen und Literaturübersicht

2.1 Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen

2.1.1 Die Computertomographie

In den letzten 20 Jahren nahm die Rolle der Diagnostik von Lebermetastasen, sowohl durch die rasante Weiterentwicklung der Technik, als auch ihrer klinischen Anwendung, stetig zu. Trotzdem gibt es bisher keine Einigkeit über die optimale präoperative Strategie zur Untersuchung kolorektaler Lebermetastasen (Floriani et al. 2010). Die CT ist eine schnelle und gut reproduzierbare Methode um Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms zu erkennen. Sie bietet den Vorteil einer umfangreichen Thorax-, Abdomen- und Becken-Aufnahme in einer Untersuchung. Auf Grund dessen und der immer noch breiteren Verfügbarkeit der CT im Vergleich zur MRT wird sie nach wie vor besonders oft zum Staging und Restaging eingesetzt (Juchems & Aschoff 2009, Floriani et al. 2010, Wicherts et al. 2011). Mit einem Scandurchgang von 10 bis 30 Sekunden wird das gesamte Abdomen lückenlos erfasst. Währenddessen hält der Patient den Atem an, um Bewegungsartefakte weitgehend auszuschließen (Francis et al. 2003, Reiser et al. 2006).

Die Differenzierung von normalem und pathologischem Gewebe beruht auf der unterschiedlichen Absorption von Röntgenstrahlen jener Gewebe. Tumoren und Metastasen unterscheiden sich meist in ihrer Perfusion vom umgebenden Lebergewebe, was mit Hilfe von Kontrastmittel darstellbar ist. Moderne intravenöse Kontrastmittel sind jodhaltige wasserlösliche, nichtionische Verbindungen (Reiser et al. 2006). Zur Diagnostik von Lebertumoren geben Grundmann et al. eine Aufnahme von vier Phasen als Standard an (Grundmann et al. 2008). Mit Hilfe der „nativen Phase“ ohne Kontrastmittel ergibt sich eine gute Aussage über die Morphologie der Leber, Dichte und Homogenität des Leberparenchyms, wie auch die Anwesenheit und Verteilung von Verfettungen und Verkalkungen. Sie ist aber hauptsächlich speziellen Fragestellungen vorbehalten (Reiser et al. 2006, Kodama et al. 2007). Das normales Lebergewebe besitzt auf der

Hounsfield-Skala einen Wert zwischen 50 und 60 HU (Hounsfield units) (Grand et al. 2009, Brodoefel et al. 2012).

In der arteriell dominanten Phase, 18-35 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation, kontrastiert sich die Arteria hepatica maximal. Während der portalvenösen Phase, 50-70 Sekunden nach Applikation, stellen sich die Pfortaderäste maximal hyperdens dar, während die Leberarterien und das Leberparenchym nahezu isodens erscheinen (Francis et al. 2003).

Kolorektale Lebermetastasen sind in den meisten Fällen hypovaskulär (Hemingway et al. 1992). Den höchsten Kontrast zum umgebenden Parenchym erreicht man daher in der portalvenösen Perfusionsphase (Francis et al. 2003). Die Metastasen stellen sich in dabei als hypodense Läsionen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe dar, wie in Abbildung 2.1 dargestellt (Francis et al. 2003, Bilello et al. 2004). In der Detektion von Lebermetastasen mit Hilfe der CT bietet diese Kontrastmittelfase die höchste Sensitivität (Muller et al. 1999).

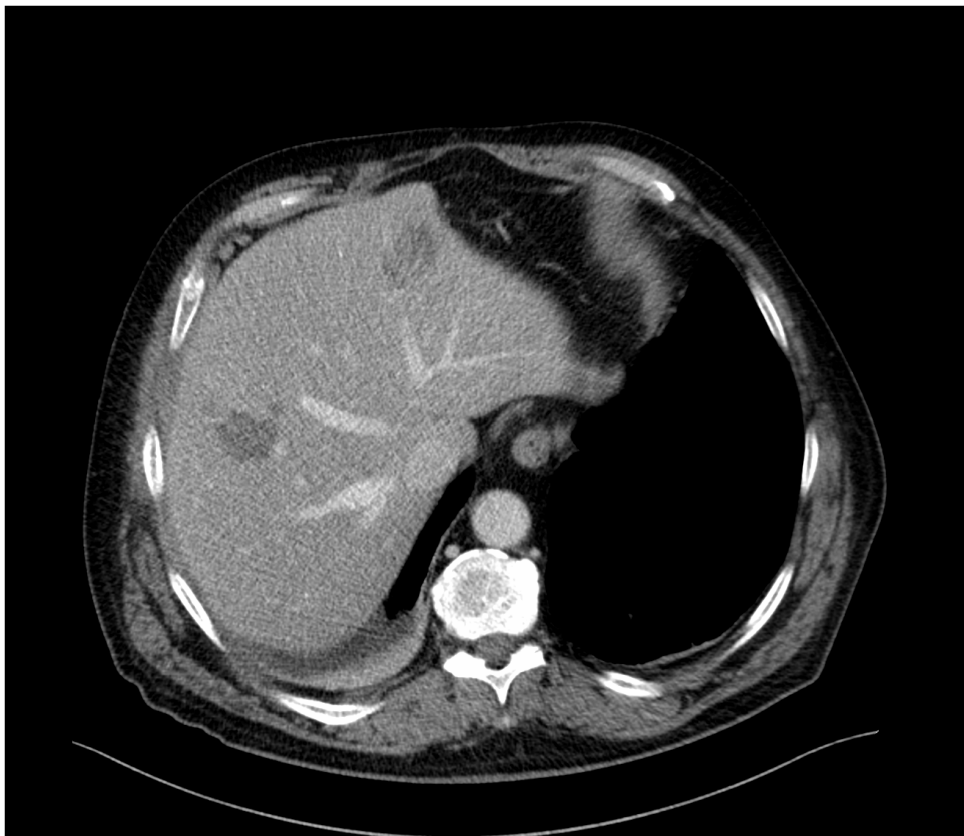


Abbildung 2.1: Hypodense Lebermetastasen in portalvenöser Perfusionsphase

In der späten Kontrastmittelfase, ca. 300 Sekunden nach intravenöser Kontrastmittelapplikation, können hypovaskuläre, kolorektale Lebermetastasen ebenfalls gut detektiert werden. Jedoch konnte auch festgestellt werden, dass die Sensitivitätsraten von allein portalvenösen Aufnahme mit dreiphasigen Aufnahmen (arterielle, portalvenöse und späte Phase) in diesem Kontext vergleichbar waren, so dass arterielle und späte Phase keine Zunahme der Aussage-

kraft der CT bewirkten (Wicherts et al. 2011). Die CT weist für kolorektale Lebermetastasen eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität pro Patient von 75 % und 96 % auf. Betrachtet man die Sensitivität und Spezifität pro Leberläsion, fanden sich Werte von durchschnittlich 83 % und 59 % (Floriani et al. 2010).

2.1.2 Weitere diagnostische Verfahren

Die native Sonographie ist eine relativ kostengünstige und für den Patienten schonende Untersuchungsmethode (Strobel & Bernatik 2006). Die Sensitivität pro Patient variiert jedoch stark und liegt im Durchschnitt bei über 63 %. Dagegen ist diese Methode sehr spezifisch (95,6-100 %) (Floriani et al. 2010). Direkte Vergleichsstudien zwischen der CT und der Sonographie lieferten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Patienten-bezogenen Sensitivität und Spezifität, so dass kein Verfahren dem anderen als überlegen bezeichnet werden kann. Vergleichsstudien, die Läsion-bezogen analysierten, lagen in einem Review von Floriani et al. nur ungenügend vor (Floriani et al. 2010).

Die MRT eignet sich besonders gut zur Darstellung von Weichteilen, so auch der Leber. Im Gegensatz zur CT werden die Patienten aber keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Vergleichsstudien zwischen MRT und CT belegen bessere Sensitivitäten der MRT, sowohl bezogen auf den Nachweis pro Patient (OR: 0,69; 95 % CI: 0,47-0,99; $p = 0,05$), als auch bezogen auf einzelne Läsionen (OR: 0,66; 95 % CI: 0,55-0,80; $p < 0,0001$). Dies galt auch für Studien, die zwischen Spiral-CT und Mehrzeilenspiralcomputertomographie (MDCT) unterschieden (Floriani et al. 2010). Mit Hilfe von Leber-spezifischen Kontrastmitteln konnte in der Läsionsanalyse ein noch größerer Unterschied zu Gunsten der MRT verzeichnet werden (Bipat et al. 2005, Floriani et al. 2010). Insbesondere für Metastasen mit einer Größe unter zehn Millimeter konnte für die MRT eine höhere Sensitivität pro Läsion verzeichnet werden (Niekel et al. 2010). Für den Spezifitätsvergleich gibt es nur wenige Studien. Die Metaanalyse von Niekel et. al. ergab vergleichbare Werte für die Spezifitäten beider Verfahren (Niekel et al. 2010).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein weiteres diagnostisches Verfahren, das inzwischen hauptsächlich in Kombination mit der CT (PET/CT) angewendet wird. Der sogenannte Radiotracer, eine radioaktiv markierte Substanz, die Positronen emittiert, wird dem Patienten intravenös appliziert. Beim Zusammentreff der Positronen mit Elektronen des umgebenden Gewebes entstehen zwei hochenergetische Photonen. Diese werden in einem Winkel von 180°, also in genau entgegengesetzte Richtung, ausgesandt. Sie können mit Hilfe von Detektoren, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind, registriert werden. Durch die mehrmalige Detektion von zwei gleichzeitig ausgesendeten Photonen können deren Entstehungsort

berechnet werden und Schnittbildern des Patienten erstellt werden. Wie bei vielen malignen Läsionen wird auch zur Analyse von Lebermetastasen die ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG) verwendet. Sie reichert sich auf Grund des erhöhten Glukose-Umsatzes vermehrt in den Tumorzellen an. Dies macht die PET zu einer Methode, die in ihrer Sensitivität und Spezifität der CT sehr ähnlich ist (Bipat et al. 2005, Floriani et al. 2010). Die PET/CT erwies sich als sehr gutes Verfahren für die Diagnostik rezidivierender Kolorektalkarzinome (Maas et al. 2011).

Eine Weiterentwicklung des nativen Ultraschalls stellt der kontrastverstärkte Ultraschall – Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – dar. Die verwendeten speziellen Echosignalverstärker bestehen aus Gasbläschen in der Größe von Erythrozyten. Sie werden intravenös appliziert und sammeln sich mit dem Blutstrom in der Leber an. Sie reflektieren durch ihren Gasgehalt die Ultraschallwellen, werden aber darüber hinaus selbst zum Schwingen angeregt. Somit emittieren sie ebenfalls Wellen mit einem charakteristischen Frequenzmuster. Der daran speziell adaptierte Untersuchungsmodus ist nur in modernen Ultraschallgeräten verfügbar (Strobel & Bernatik 2006). Auch beim kontrastverstärkten Ultraschall können wie bei der CT drei Phasen unterschieden werden. In der arteriellen Phase (16-30 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation) sind die Äste der Arteria hepatica vollständig mit dem Kontrastmittel gefüllt. Nach 30 bis 90 Sekunden bis maximal 120 Sekunden stellt sich in der portalvenösen Phase kontinuierlich zunehmend das komplette Leberparenchym dar. In der Spätphase nach mehr als 120 bis 180 Sekunden nimmt die Kontrastierung wieder ab (Strobel & Bernatik 2006). Hierbei eignet sich die Spätphase noch besser zur Beurteilung von Lebermetastasen als die portalvenöse Phase. Maligne Läsionen stellen sich zumeist mit einer geringeren oder gleichen Schalldichte im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe dar. Benigne Läsionen zeigen dagegen mitunter eine höhere Schalldichte. CEUS ist mit 85 % bis 96 % Sensitivität und 77 % - 99 % Spezifität dem nativen Ultraschall überlegen (Cantisani et al. 2010, von Herbay et al. 2010). Besonders bei Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als einem Zentimeter weist CEUS eine doppelt so hohe Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Sonographie auf (Cantisani et al. 2010). Wurden CEUS und MDCT direkt miteinander verglichen, fanden sich gleiche Sensitivitäten und nahezu gleiche Spezifitäten, letzteres mit etwas besseren Werten für CEUS. Auch bei Läsionen kleiner einem Zentimeter war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Somit stellt CEUS eine potentielle Alternative zum MDCT bei der Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen dar (Cantisani et al. 2010, Rafaelsen & Jakobsen 2011).

Intraoperativer Ultraschall (IOUS) wird routinemäßig empfohlen. Er dient hauptsächlich der Darstellung der Lagebeziehungen der Leber und, besonders bei komplexen Resektionen, der Festlegung der Resektionsgrenzen (Grundmann et al. 2008). Je nach Studienlage konnten

in 8-23 % der Fälle mehr Leber-Läsionen als mit der präoperativen Diagnostik gefunden werden. Dies kann, wenn auch nur in wenigen Fällen, Einfluss auf das operative Vorgehen haben (Sahani et al. 2004, Sietses et al. 2010). Zum kontrastverstärkten intraoperativen Ultraschall (CE-IOUS) liegen bisher nur wenige Studien vor. Jedoch zeigen diese eine verbesserte Sensitivität im Vergleich zur IOUS (Leen et al. 2006, Shah et al. 2010). In bis zu 30 % wurde durch den Befund das intraoperative Vorgehen verändert, unter anderem auch auf Grund differierender Lagebeziehungen der Metastasen zu Gefäßen (Leen et al. 2006).

Den Standard im Staging und damit bei der Suche nach Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms stellen bisher die MDCT und die MRT der Leber dar (Grundmann et al. 2008, Floriani et al. 2010, Shah et al. 2010).

2.2 Therapiemöglichkeiten von Lebermetastasen

Die optimale Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms besteht in ihrer vollständigen Resektion, so dass auch kein mikroskopischer Tumornachweis im Resektionsrand mehr möglich ist – die sogenannte R0-Resektion (Fusai & Davidson 2003, Sobin et al. 2009). Dies ist jedoch zumeist durch eine ausgedehnte Metastasierung nicht möglich. Um diesen Patienten diese derzeit einzige potentiell kurative Therapie zu ermöglichen, haben sich verschiedene Behandlungskonzepte etabliert, die stetig weiterentwickelt werden (Fusai & Davidson 2003). Mit Hilfe neoadjuvanter Chemotherapien soll eine Tumorregression bewirkt werden. So ist es möglich die primär irresektablen Läsionen in einen resektablen Zustand zu konvertieren (Adam et al. 2009a). Die Portalvenöse Embolisation (PVE) soll dagegen das funktionelle Leberrestvolumen, das ein bestimmtes Mindestmaß nicht unterschreiten sollte, vor einer Resektion vergrößern. So kann der Anteil des resezierbaren Lebervolumens erhöht werden (Adam et al. 2009a).

Dem gegenüber stehen lokal destruierende Verfahren, die jedoch im Falle einer potentiell kurativen Resektion keinen Ersatz für letztere darstellen (Sharma et al. 2008, Kulaylat & Gibbs 2010). Können die Tumore nicht vollständig entfernt werden (R1 bei mikroskopischen Residuen, R2 bei makroskopischem Resttumor), kommen lokal destruierende Verfahren auch als Ergänzung zur Resektion bzw. in palliativer Absicht zum Einsatz (Sharma et al. 2008, Sobin et al. 2009).

Trotz vollständiger Resektion der Leber-Läsionen kommt es in 60-70 % aller Fälle zu Rezidiven, an Leberresektionsrändern, in anderen Regionen der Leber oder als extrahepatische Manifestation. In vier von fünf Fällen treten sie innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Resektion auf (Sharma et al. 2008). Ist nur die Leber betroffen, sind im Rahmen einer Rezidivoperation

ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten erreichbar wie nach der Erstresektion. Die perioperative Morbidität und Mortalität steigen jedoch (Fusai & Davidson 2003, Sharma et al. 2008). Zur Unterscheidung zwischen resektablen, potentiell resektablen und irresektablen bzw. multiplen Metastasen dienen zahlreiche diagnostische Verfahren, auf die bereits eingegangen wurde.

2.2.1 Auswahlkriterien zur Resektion

Eine Leberteilresektion sollte nur vorgenommen werden, wenn eine R0-Situation als erreichbar erscheint und mit einer möglichst geringen Morbidität und Mortalität realisierbar ist. Dies setzt eine generelle Operabilität des Patienten voraus. Die bereits erwähnte funktionelle Leberreserve nach der Resektion sollte bei ansonsten gesunden Patienten ohne vorgeschädigtes Leberparenchym mindestens 20-30 % des gesunden Lebergewebes betragen (Sharma et al. 2008). Abbildung 2.2 zeigt multiple Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms eines Patienten, bei dem keine ausreichende funktionelle Leberreserve bestand. Bei Patienten, die bereits



Abbildung 2.2: Multiple Lebermetastasen ohne ausreichende funktionelle Leberreserve

mit Zytostatika therapiert wurden, eine Steatose oder Fibrose aufweisen, werden Mindestwerte von 40 %, bei einer bekannten Zirrhose (Child A) sogar bis zu 60 % verlangt. Darüber hinaus sollen wenigstens zwei benachbarte Lebersegmente mit einer vollständigen vaskulären und biliären Versorgung erhalten bleiben (Grundmann et al. 2008). Einige der ehemaligen Aus-

schlusskriterien für eine Resektion, inzwischen als „Standardindikationen“ zusammengefasst, gelten heute nicht mehr als absolute Kontraindikationen. Auch bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als zehn Zentimeter, einer Anzahl von vier oder mehr Lebermetastasen, sowie einem bilateralen Befall sind inzwischen R0-Resektionen möglich geworden (Grundmann et al. 2008). Selbst ein extrahepatischer Tumorbefall schließt eine Resektion nicht generell aus, solange er vollständig sanierbar ist. Es wird auch empfohlen pulmonale Metastasen bzw. pulmonale Rezidive zu resektieren, wenn somit eine R0-Situation erreichbar ist (Takahashi et al. 2007). Selbst bei ausgewählten Patienten mit lokal begrenzter Peritonealkarzinomatose konnten durch eine Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51 % erzielt werden (Elias et al. 2009). Lange Zeit galt auch ein Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter zur Metastase als Bedingung für eine Resektion. Dieser Sicherheitsabstand wird weiterhin als Optimum angestrebt, ein geringerer Abstand gilt jedoch nicht mehr als Kontraindikation (Hamady et al. 2006, Grundmann et al. 2008).

Diese ehemaligen Ausschlusskriterien (Tumordurchmesser >10 cm, bilaterale Metastasen, ≥ 4 Metastasen oder extrahepatischer Tumor) werden heute unter dem Begriff „erweiterte Indikationen“ zur Resektion zusammengefasst (Grundmann et al. 2008). Bei diesen Patienten konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % im Vergleich zu 45 % bei „Standardindikationen“ erreicht werden (Figueras et al. 2007b). Eine Kontraindikation zur Resektion dürfte jedoch ein Progress der Metastasen vor der Operation, besonders unter neoadjuvanter Chemotherapie, darstellen. Unter dieser Bedingung konnte trotz potentiell kurativer Operationen nur eine geringe 5-Jahres-Überlebensrate verzeichnet werden (Adam et al. 2004b). Nicht zuletzt spielen die Erfahrung des Chirurgen und prognostische Faktoren eine Rolle bei der Indikationsstellung zur Resektion (Grundmann et al. 2008, Folprecht 2010).

2.2.1.1 Prognostische Faktoren

Ein Prognose-Score, dessen einzelne Faktoren mehrmals bestätigt werden konnten, wurde von Fong et al. veröffentlicht (Fong et al. 1999, Sharma et al. 2008). Als wohl wichtigstes Kriterium, bezogen auf die Metastasenresektion, für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Intervall müssen tumorfreie Resektionsränder angesehen werden (Hamady et al. 2006). Für R1-Resektionen lässt sich eine höhere Lokalrezidiv-Rate verzeichnen (Pawlik et al. 2005, Zorzi et al. 2006). Trotzdem geben Studien auch zu bedenken, dass eine R1-Resektion nicht als Kontraindikation angesehen werden sollte, da trotz höherer Rezidivrate ähnliche Gesamtüberlebensraten im Vergleich zur R0-Situation erreicht werden konnten (de Haas et al. 2008,

Adam et al. 2009a). In den letzten Jahren konnte vermehrt gezeigt werden, dass negative Resektionsränder weitaus entscheidender für das Outcome sind als deren Breite (Pawlik et al. 2005, Figueras et al. 2007a, Konopke et al. 2008, Lordan & Karanjia 2010). Diese bereits erwähnte Resektionsrandbreite geht in den Score nach Nordlinger et al. ein. Demnach beeinflusst ein Sicherheitsabstand von unter einem Zentimeter negativ die Überlebensrate (Nordlinger et al. 1996, Reissfelder et al. 2009). Die Datenlage zum prognostischen Wert ist in der später veröffentlichten Literatur widersprüchlich. Einerseits erwies sich ein breiterer Resektionsrand als unabhängiger Prädiktor für ein besseres Überleben (de Santibanes et al. 2002, Kato et al. 2003, Adam et al. 2009a), andererseits konnte kein signifikanter Unterschied zu schmalere tumorfreien Rändern festgestellt werden (Hamady et al. 2006, Lordan & Karanjia 2010). Die Expertenkommission aus der American Hepato-Pancreato-Biliary Association, der Society for Surgery of the Alimentary Tract und der Society for Surgical Oncology, empfahl 2006 in San Francisco, dass ein Resektionsrand von über einem Zentimeter das Ziel jeder Leberresektion sein sollte. Jedoch solle ein geringerer erwarteter Sicherheitsabstand keine Kontraindikation darstellen (Cucchetti et al. 2012). Eine geringere Breite konnte mit einer höheren Anzahl von Metastasen in Zusammenhang gebracht werden (Figueras et al. 2007a, Konopke et al. 2008). Eine größere Anzahl von Lebermetastasen und ein beidseitiger Befall wiederum korrelieren mit einer schlechteren Prognose (Gayowski et al. 1994, de Santibanes et al. 2002, Kato et al. 2003, Pawlik et al. 2005, Taniai et al. 2007). Von prognostischer Bedeutung sind dagegen noch der Durchmesser der Lebermetastasen, das krankheitsfreie Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Lebermetastasen, die Lage und das Stadium des Primärtumors, sowie der Wert des nachweisbaren Carcinoembryonalen Antigens (CEA) (de Santibanes et al. 2002, Pawlik et al. 2005, de Haas et al. 2008, Adam et al. 2009a). Ein multinodulärer Befall der Leber und eine extrahepatische Tumormanifestation zum Zeitpunkt der Hepatektomie sind unabhängige prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Leberrezidiv-Risiko (Figueras et al. 2007a). Von einer Heilung kann man nach Tomlinson et al. nach einem Überleben von zehn Jahren sprechen. Demnach habe jeder sechste resezierte Patient eine Chance auf Heilung (Tomlinson et al. 2007). Von den 5-Jahres-Überlebenden hingegen verstarb noch ein Drittel in Folge von Rezidiven. Obgleich der Anteil an Patienten mit negativ-prognostischen Faktoren unter denen mit längeren Überlebensraten abnahm, schloss kein Faktor ein Langzeitüberleben oder eine Heilung aus. Demnach sollte eine Resektion nicht auf der Grundlage von Prognose-Scores ausgeschlossen werden (Tomlinson et al. 2007).

2.2.2 Die Resektionstechniken

Es werden zwei Strategien unter den Leberresektionen unterschieden, die anatomische und die atypische Resektion (Lang 2007b). Die anatomische Resektion orientiert sich an dem funktionell segmentalen Aufbau der Leber (acht Segmente – Einteilung nach Couinaud), sowie ihrer arteriellen, portalvenösen und lebervenösen Gefäßversorgung (Aragon & Solomon 2012). Jedes Segment kann prinzipiell einzeln reseziert werden, ohne die benachbarten Segmente in ihrer Funktion zu beeinträchtigen. „Eine Devitalisierung von Lebergewebe wird weitgehend vermieden, was sich günstig auf die Restleberfunktion auswirkt und das Risiko für infektiöse Komplikationen senkt“ (Lang 2007b).

Unter den anatomischen Resektionen werden Segment- oder Bisegmentektomien, die zentrale Leberresektion (Segmente IV/V/VIII \pm I, auch Mesohepatektomie genannt), die rechte Hemihepatektomie (Segmente V–VIII \pm I) bzw. die erweiterte rechte Hemihepatektomie (zusätzlich Segment IV) und die linke Hemihepatektomie (Segmente II–IV \pm I) bzw. erweiterte linke Hemihepatektomie (zusätzlich Segmente V und VIII) unterschieden (siehe Abbildung 2.3) (Lang et al. 2004, Lang 2007a,b, Aragon & Solomon 2012). Die erweiterten Hemihepatektomien stellen demnach die größten Standardresektionen dar (Lang 2007b). Eine Alternative für zentral gelegene Metastasen sind zentrale Leberresektionen. Sie sind jedoch technisch anspruchsvoll und ergeben große Resektionsflächen, wodurch das Risiko für die Entwicklung von Parenchymnekrosen und Gallefisteln steigt (Lang et al. 2004).

Bei der atypischen Resektion (synonym nichtanatomische, Keil- oder Wedge-Resektion) liegt das Hauptaugenmerk auf einer parenchymsparenden Resektion der Metastasen. Sie orientiert sich weniger an dem segmentalen Aufbau (Lang 2007b, Aragon & Solomon 2012). Die Wahl der Strategie richtet sich individuell nach Größe, Anzahl und Sitz der Leber-Läsionen. Doch auch die Funktionsfähigkeit des Lebergewebes und damit auch die Vorerkrankungen der Leber (Fibrose/Zirrhose) sind von Relevanz (Grundmann et al. 2008). Der Blutverlust und die Ischämiezeiten während der Operation sollen nach Möglichkeit minimiert werden (Grundmann et al. 2008, Aragon & Solomon 2012). Durchblutungsstörungen und Nekrosen am Resektionsrand sollen ebenso vermieden werden wie venöse oder biliäre Abflussbehinderungen (Grundmann et al. 2008). Die atypische Resektion bietet den Vorteil des geringeren Parenchymverlustes, eines geringeren Blutverlustes und einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer (Lang 2007b, Sharma et al. 2008). Die Hypothese, dass sie stärker mit einem positiven Resektionsrand und somit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist, konnte nicht bestätigt werden (Zorzi et al. 2006). Anatomische und atypische Resektion sind aus onkologischer Sicht gleichwertig (Zorzi et al. 2006, Sharma et al. 2008).

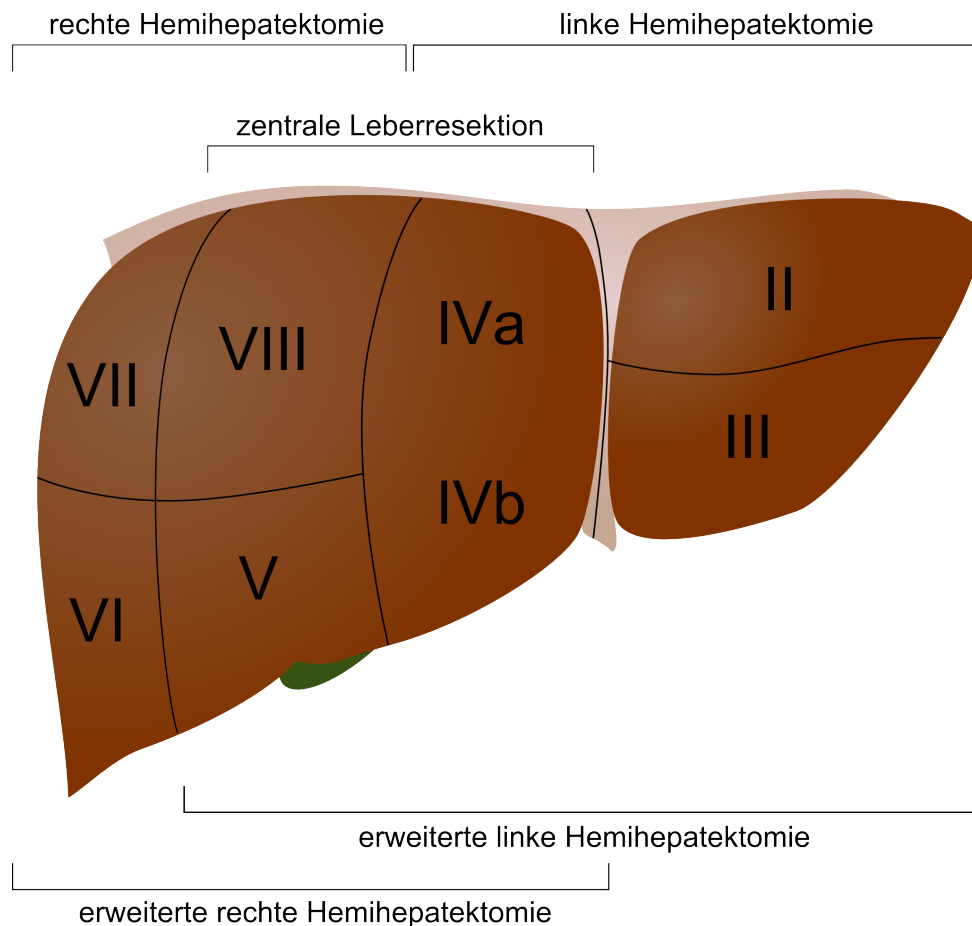


Abbildung 2.3: Lebersegmente mit anatomischen Resektionen (Lebersegment I nicht dargestellt; in Anlehnung an Lang & Nagel 2005)

Werden die Lebermetastasen synchron mit dem Primärtumor diagnostiziert, muss individuell anhand der lokoregionären Ausbreitung des Primärtumors, wie auch der Lokalisation und dem Ausmaß des Leberbefalles über die Resektionsreihenfolge entschieden werden (Grundmann et al. 2008). Bei kleineren Lebertumoren und rechtsseitiger Kolonresektion kann auch ein simultaner Eingriff stattfinden. Das operative Risiko ist in diesem Fall kaum erhöht (Reddy et al. 2007). Bei fortgeschrittener Lebermetastasierung wird teilweise primär eine intensivier- te Chemotherapie bevorzugt, so dass zunächst die Leberresektion durchgeführt werden kann und in einer zweiten Sitzung der Primärtumor entfernt wird (Mentha et al. 2006). Wird der neo- adjuvanten Radiochemotherapie des Primärtumors Vorrang gegeben, wird der Progress des Leberbefalles begünstigt. Eine kurative Behandlung könnte somit unmöglich werden (Mentha et al. 2006).

Bei multiplen, bilateralen Lebermetastasen kann durch eine PVE in Kombination mit einer ein- oder zweizeitigen Resektion ebenso eine R0-Resektion erreicht werden. Dabei wird im embo- lisierten, stärker befallenen Leberlappen eine Atrophie hervorgerufen, während der kontrala-

terale Lappen hypertrophiert (Sharma et al. 2008, Loss et al. 2010). Dadurch steigt der Anteil des funktionellen postoperativen Leberreservevolumens. Diese Technik findet bei Patienten Anwendung, die nach alleiniger radikaler Resektion nicht das notwendige Reservevolumen von 25-40 % hätten (Sharma et al. 2008, Adam et al. 2009a). Es besteht jedoch das Risiko, dass Mikrometastasen durch die PVE ebenfalls wachsen (Sharma et al. 2008). Als Embolisate werden, meist perkutan, poröse Gelatine-Partikel (z.B. Gelfoam) oder jodiertes Öl (z.B. Lipiodol) appliziert (Lindner et al. 2006, Sharma et al. 2008). Als Zeitabstand zur Geweberegeneration zwischen PVE und Resektion werden überwiegend 4-6 Wochen angegeben. Die Überlebensraten erweiterter Hemihepatektomien mit Hilfe der PVE sind mit denen einfacher rechter Leberlappenresektionen vergleichbar (Lindner et al. 2006, Sharma et al. 2008, Adam et al. 2009a). Es wurden auch diverse laparoskopische Resektionen kolorektaler Lebermetastasen beschrieben, die von rein laparoskopischen, über handassistierte laparoskopische Methoden bis hin zu Roboter-assistierten Resektionen reichen. Die häufigsten laparoskopischen Resektionen sind nichtanatomische Resektionen gefolgt von einer Bisegmentektomie der linkslateralen Segmente II und III (siehe Abbildung 2.3 auf S. 18) (Aragon & Solomon 2012).

Die Resektionen von Leber-Rezidiven sind deutlich anspruchsvoller. Durch Verklebungen der ehemaligen Resektionsflächen mit dem Zwerchfell, dem Kolon oder dem Magen kann bereits die Mobilisation der Leber sehr mühsam sein (Lang 2007b). Nach ausgedehnten Erstoperationen ist zudem meist nur noch eine atypische Resektion möglich. In diesem Fall sind dreidimensionale Rekonstruktionen der intrahepatischen Gefäßversorgung für die Operationsplanung wertvoll (Lang 2007b).

2.2.2.1 Infiltration von Gefäßen und deren Rekonstruktion

Im Falle einer Tumordinfiltration eines oder mehrerer größerer Gefäße sollte individuell über die Indikation zur Operation entschieden werden. Sofern eine R0-Situation erreichbar ist, ist die Leberteilresektion nicht zwingend kontraindiziert (Lang 2007b). Da die Nähe von Metastasen zur Vena portae, den Venae hepaticae oder der Vena cava meist den Grund für positive Resektionsränder darstellt, sollte überprüft werden, ob eine Gefäßrekonstruktion möglich und sinnvoll ist (Sharma et al. 2008). Eine direkte Anastomosierung zwischen den beiden Pfortaderstämmen und der Vena portae ist auch nach einer partiellen Resektion der Portalvene bzw. ihrer Gabel in den meisten Fällen möglich. Ist dies nicht realisierbar, kommen als mögliche Gefäßinterponate sowohl autologe Venen, beispielsweise Lebervenen aus dem Resektat, als auch allogene Venen aus einer Gefäßbank in Frage (Lang 2007b). Eine Beteiligung der Vena cava inferior kommt seltener vor. Während kleinere Defekte mit einer Venennaht versorgt werden können,

erfordern größere ein Interponat, entweder aus allogenen oder autologen Venen (Lang 2007b). Ringverstärkte PTFE-(Polytetrafluorethylen)-Membranen (z.B. Gore-Tex) werden dagegen als langstreckiger Ersatz verwendet (Hemming et al. 2001, Lang 2007b). In Einzelfällen kann sogar eine Rekonstruktion des Lebervenensternes sinnvoll sein (Lang 2007b, Grundmann et al. 2008).

2.2.3 Die Neoadjuvante Chemotherapie

Ist eine Resektion der detektierten Lebermetastasen mit klassischen oder atypischen Resektionstechniken vorerst nicht möglich, kann mit Hilfe neoadjuvanter Chemotherapiekonzepte eine Konversion in einen resektablen Zustand angestrebt werden. Das Ausmaß der Metastasierung in der Leber soll verringert werden und somit ein ausreichendes postoperatives Leberrestvolumen realisieren. Wird dadurch eine Hepatektomie ermöglicht, sind in entsprechenden Studien 5-Jahres-Überlebensraten von 33 % erreichbar (Adam et al. 2009b). Darüber hinaus konnte im Vergleich zu Hepatektomie-Patienten, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, die Inzidenz intrahepatischer Mikrometastasen deutlich gesenkt werden (Wakai et al. 2012). In Abbildung 2.4 sind Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms zu erkennen, die im Zuge einer neoadjuvanter Chemotherapie verkalkt sind.



Abbildung 2.4: Verkalkte Metastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die Ansprechrate der Metastasen wird mit Hilfe der Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) bestimmt (Eisenhauer et al. 2009). Sie dienen der objektiven Beurteilung von Größenänderungen solider Tumoren, so auch von kolorektalen Lebermetastasen (Eisenhauer et al. 2009, Folprecht et al. 2010). Verglichen werden radiologische Aufnahmen einer Baseline-Untersuchung, die zeitlich möglichst nah am Beginn der neoadjuvanten Therapie erfolgen sollte, mit einer oder mehreren Follow-up-Untersuchungen während bzw. nach der Therapie. Dabei wurde von Eisenhauer et al. die CT durch die breite Verfügbarkeit und die gute Reproduzierbarkeit als optimales Verfahren empfohlen. Die MRT wird für bestimmte Situationen ebenfalls empfohlen (Eisenhauer et al. 2009). Wenn mehr als eine Läsion in der Baseline erfassbar ist, sollten maximal zwei Läsionen pro Organ und maximal fünf Läsionen im gesamten Körper als sogenannte Target-Läsionen erfasst werden. Diese sollten die Tumorlast mit allen befallenen Organen repräsentativ widerspiegeln (Eisenhauer et al. 2009). Sie werden nach ihrer Größe und der Reproduzierbarkeit bei mehrmaligen Messungen ausgewählt. Die Durchmesser aller Target-Läsionen werden addiert und die Summe bei jeder Untersuchung registriert (Eisenhauer et al. 2009). Diese Summe in der Baseline-Untersuchung dient als Referenzwert zur Beurteilung des Ansprechverhaltens auf die Chemotherapie. Alle anderen Nicht-Target-Läsionen werden registriert, aber nicht vermessen (Eisenhauer et al. 2009).

Von einer kompletten Remission („Complete Response“) spricht man bei vollständigem Verschwinden aller Target- und Nicht-Target-Läsionen in der Follow-up-Untersuchung. Ein Rückgang der Summe aller Target-Durchmesser von mindestens 30 % relativ zur Baseline bezeichnet man als Teilremission („Partial Response“). Eine Progredienz der Erkrankung („Progressive Disease“) ist definiert als Zunahme um mindestens 20 % relativ zur kleinsten gemessenen Summe während der Therapie, aber um mindestens fünf Millimeter zur Baseline-Summe. Auch jede neu aufgetretene Läsion wird als Progredienz erachtet. Treffen weder die Kriterien der progredienten Erkrankung noch einer Remission zu, spricht man von einer stabilen Erkrankung („Stable Disease“) (Eisenhauer et al. 2009). Die Analyse der Lebermetastasen nach RECIST ermöglicht eine Evaluation des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie. Mit Ausnahme der kompletten Remission erlaubt dies jedoch keinen direkten Schluss auf die Resektabilität der Lebermetastasen. Die Kriterien lassen sich auf eine Vielzahl solider Tumoren anwenden, sind also nicht spezifisch für Lebermetastasen. Demzufolge gehen auch keine Kriterien hinsichtlich der Leberresektionstechniken in dieses Bewertungsverfahren ein (Eisenhauer et al. 2009).

Die etablierten Chemotherapie-Regime verwenden verschiedene Kombinationen aus 5-Fluorouracil, Folinsäure (Leukovorin), Oxaliplatin, Irinotecan und monoklonale Antikörper (Biologicals)

(Adam et al. 2009a). Gegenüber einer alleinigen Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) / Folin-säure steigerte die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin („FOLFOX“) oder Irinotecan („FOLFIRI“) die Wirksamkeit der Chemotherapie (Sharma et al. 2008, Folprecht 2010). Eine Metaanalyse zwischen den Kombinationen von Oxaliplatin bzw. Irinotecan mit 5-FU/Folinsäure ergab, dass beide Regime in ihrer Wirksamkeit nahezu gleichwertig sind. Die Kombination mit Oxaliplatin bewirkte eine etwas bessere Verlängerung des progressionsfreien Intervalles und des medianen Überlebens. Darüber hinaus fiel der Grad der Toxizität etwas geringer aus, so dass dieses Regime als geeigneter für die neoadjuvante Therapie kolorektaler Lebermetastasen beurteilt wurde (Zhuang et al. 2010).

Eine weitere Verbesserung konnte durch die Kombination mit monoklonalen Antikörpern gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) und den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) erreicht werden (Folprecht 2010). EGFR-Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab binden an den EGF-Rezeptor und unterbinden somit Zellproliferation, Metastasierung und Angiogenese. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Effektivität von EGFR-Antikörpern von dem Gen des Onkoproteines K-RAS abhängig ist. Patienten mit einem nicht mutierten K-RAS-Gen (wild-type) sprechen deutlich besser auf die Therapie an (Ramos et al. 2008). Eine Mutation dieses Genes, die bei jedem dritten Patienten nachweisbar ist, bewirkt eine konstitutionelle Aktivierung der Signalkaskade, die folglich nicht mehr durch den Antikörper beeinflussbar ist. Darum ist diese Therapie nur für Patienten ohne Mutation im K-RAS-Gen des Tumors zugelassen. Durch die Kombination von FOLFOX oder FOLFIRI mit Cetuximab kann bei Patienten mit K-RAS-Wildtyp die Ansprechrate und die R0-Resektionsrate erhöht werden (Folprecht 2010). Im Rahmen der CELIM-Studie von Folprecht et al. konnte für die Kombination von FOLFOX mit Cetuximab eine Remissionsrate (partielle und komplette Remission) von 68 % erreicht werden. Eine R0-Situation wurde bei 38 % dieser Patienten erreicht (Folprecht et al. 2010).

Eine Resektion ist in den meisten Studien innerhalb weniger Monate möglich. Demnach sollte nach spätestens drei und sechs Monaten eine Reevaluation stattfinden. Ist auch nach sechs Monaten keine Konversion zu verzeichnen, sollte die Therapie überdacht werden (Folprecht 2010). Es sollte auch beachtet werden, dass mit der Anzahl an Therapiezyklen die postoperative Morbidität steigt (Sharma et al. 2008). Zu den typischen Nebenwirkungen, insbesondere durch Irinotecan und bei adipösen Patienten, zählen die Nichtalkoholische Steatosis (NASH). Das Sinusoidale Obstruktionssyndrom ist vermehrt bei einer Oxaliplatin-basierten Therapie zu erwarten. Es geht mit einer erhöhten perioperativen Morbidität einher (Sharma et al. 2008). Die Kombination von 5-FU mit Irinotecan ruft im Vergleich zur der mit Oxaliplatin öfter Übelkeit,

Erbrechen und Diarrhö hervor. Jedoch bewirkt es weniger Parästhesien, sensorische Neuropathien und Thrombozytopenien (Zhuang et al. 2010).

2.2.4 Die Radiofrequenzablation

Unter den ablativen Verfahren ist die Radiofrequenzablation (RFA) am meisten untersucht (Sharma et al. 2008). Dabei wird unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle eine Nadelelektrode in eine Metastase platziert und über die Nadelspitze ein hochfrequenter Wechselstrom (100-500 kHz) appliziert. In Folge des Wechselstromes beginnen die Ionen im umgebenden Gewebe zu schwingen, was Temperaturen zwischen 50 und 110 °C erzeugt. Dies führt zu einer Koagulationsnekrose. Des Weiteren werden durch die Hyperthermie die Sekretion von Zytokinen und die Expression von Hitzeschockproteinen stimuliert, was zu einer erhöhten Apoptoserate führt (Kulaylat & Gibbs 2010). Mit Hilfe von Mehrfachnadelelektroden können Läsionen bis zu einem Durchmesser von 4-5-Zentimeter abladiert werden. Dabei wird die Destruktion mit einem Sicherheitsrand von einem Zentimeter zum gesunden Gewebe durchgeführt. Sie kann sowohl perkutan, intraoperativ als auch laparoskopisch durchgeführt werden (Sharma et al. 2008, Kulaylat & Gibbs 2010). Laparoskopisch lässt sich eine hohe Genauigkeit erzielen, jedoch ist diese Herangehensweise technisch schwierig. Die perkutane Ablation ermöglicht unter perkutaner Ultraschallkontrolle nur eine begrenzte Genauigkeit. Dafür ist sie am wenigsten invasiv (Sharma et al. 2008). Die in Deutschland verstärkte CT-gestützte RFA erlaubt eine präzisere Platzierung der Sonden (Pitton et al. 2003). Die RFA ist ein effektives Verfahren zur Tumorentfernung, das als Ergänzung zur Resektion oder in palliativer Absicht angewendet wird. Sie allein kann jedoch nicht als Alternative zur kurativen Resektion angesehen werden (Kulaylat & Gibbs 2010). Sofern eine vollständige Resektion der Metastasen möglich ist, wird auf den Einsatz der RFA verzichtet. Können dagegen nicht alle Läsionen operativ entfernt werden, stellt die Kombination beider Verfahren eine Therapiemöglichkeit dar (Kulaylat & Gibbs 2010). Die perioperative Morbidität und Mortalität sind dabei mit denen einer alleinigen Resektion vergleichbar (Adam et al. 2009a). Als problematisch wird der Einsatz der RFA bei Metastasen nahe an Gefäßen erachtet. Zwar ist im Gegensatz zur Resektion gerade hier ein parenchymsparender Effekt erzielbar, andererseits steigt auf Grund der Wärmekonvektion das Risiko für inkomplette Ablationen (Livraghi et al. 2008). Die Ablation von hilusnahen Läsionen kann jedoch zu Gallengangsschäden und Strikturen führen (Sharma et al. 2008, Adam et al. 2009a). Die Lokalrezidivrate der alleinigen RFA beläuft sich auf ca. 10 %, variiert jedoch stark zwischen unter 5 % und 60 % (Solbiati et al. 2001, Livraghi et al. 2003, Livraghi et al. 2008, Sharma et al. 2008). Sie steigt mit der Anzahl an Läsionen, deren Durchmesser und bei ausgeprägtem beidseitigem

Leberbefall. Um ein besseres progressionsfreies Intervall zu erreichen erwies sich eine Kombination aus Chemotherapie und RFA als vorteilhaft (Sharma et al. 2008, Adam et al. 2009a, Wiggermann et al. 2012a).

3 Zielstellung

Die Entscheidung für oder gegen eine Resektion primär irresektabler kolorektaler Lebermetastasen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Eine Resektion sollte nur durchgeführt werden, wenn eine R0-Situation erreichbar scheint (Grundmann et al. 2008). Letztere erwies sich als wichtigster prognostischer Faktor für das Outcome der Patienten und die Rezidivrate (Hamady et al. 2006, Lordan & Karanjia 2010, Poultides et al. 2010, Spelt et al. 2012). Die Nähe von Metastasen zu großen Gefäßen und eine hohe Anzahl an Metastasen bedingen eine geringe Breite des Resektionsrandes und erhöhen das Risiko für positive Resektionsränder (Wray et al. 2005, Figueras et al. 2007a, Kopke et al. 2008, Poultides et al. 2010). Eine hohe Anzahl an Metastasen wirkt sich zudem negativ auf die Prognose aus (Poultides et al. 2010, Spelt et al. 2012).

Im Rahmen dieser Studie sollte ermittelt werden, welche mittels CT erfassbaren Parameter einen Zusammenhang mit der Erreichbarkeit einer R0-Situation bei primär irresektablen, neoadjuvant therapierten Lebermetastasen aufweisen. Ferner sollte bestimmt werden, welche dieser Parameter die Entscheidungen einer Expertengruppe von Leberchirurgen zur Resektabilität jener Metastasen beeinflussen. Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Abstände der Metastasen zu großen Gefäßen, die Metastasenanzahl und die Anzahl befallener Lebersegmente haben. Dazu wurden CT-Aufnahmen von Patienten, die neoadjuvant mit Cetuximab in Kombination mit FOLFOX6 oder FOLFIRI therapiert wurden, untersucht. Konkret wurden folgende Arbeitshypothesen getestet:

1. Der Abstand zwischen Metastasen und Vena cava oder Vena portae beeinflusst sowohl die Erreichbarkeit einer R0-Situation, als auch die Entscheidung der Chirurgen zur Resektabilität eines Patienten.
2. Der Abstand der Lebermetastasen zu Vena cava, Venae hepaticae, Vena portae und den Hauptästen der Vena portae beeinflusst die Erreichbarkeit einer R0-Situation und die Entscheidung der Chirurgen zur Resektabilität der Metastasen.
3. Die Anzahl der Lebermetastasen hat einen Einfluss auf die R0-Resektabilität und auf das Urteil der Chirurgen über die Resektabilität dieser Metastasen.

4. Die Anzahl befallener Lebersegmente beeinflusst die Meinung der Chirurgen zur Resektabilität der Metastasen, wie auch die Chance eine R0-Resektion zu erreichen.
5. Das Urteil der Leberchirurgen zur Resektabilität steht im Zusammenhang mit den Resektionsergebnissen (R0 / nicht R0).

Daraus ergeben sich folgende Nullhypothesen, die zu widerlegen waren:

1. Der Abstand zwischen Metastasen und Vena cava oder Vena portae (Gefäßgruppe A) hat keinen Einfluss auf die Erreichbarkeit einer R0-Situation.
2. Der Abstand zwischen Metastasen und den Gefäßen der Gruppe A (s.o.) hat keinen Einfluss auf die Entscheidung der Chirurgen zur Resektabilität eines Patienten.
3. Der Abstand der Lebermetastasen zu Vena cava, Venae hepaticae, Vena portae und den Hauptästen der Vena portae (Gefäßgruppe B) beeinflusst nicht die Erreichbarkeit einer R0-Situation.
4. Der Abstand der Lebermetastasen zu Gefäßen der Gruppe B (s.o.) hat keinen Einfluss auf die Entscheidung der Chirurgen zur Resektabilität der Metastasen.
5. Die Anzahl der Lebermetastasen beeinflusst nicht die R0-Resektabilität.
6. Die Anzahl der Lebermetastasen beeinflusst nicht das Urteil der Chirurgen über die Resektabilität dieser Metastasen.
7. Die Anzahl befallener Lebersegmente hat keinen Einfluss auf die Chance eine R0-Resektion zu erreichen.
8. Die Anzahl befallener Lebersegmente hat auch keinen Einfluss auf die Meinung der Chirurgen zur Resektabilität der Lebermetastasen.
9. Es existiert kein Zusammenhang zwischen dem Urteil der Leberchirurgen zur Resektabilität und den Resektionsergebnissen.

4 Material und Methodik

4.1 Die CELIM-Studie

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den radiologisch erfassbaren Parametern, die einen Einfluss auf die Entscheidung zur Resektion von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, sowie auf den intraoperativ erreichbaren Resektionsstatus, nach einer neoadjuvanten Chemotherapie haben. Sie baut auf den Daten der CELIM-Studie, einer multizentrischen, randomisierten Phase II Studie über die Tumour-Response und die sekundäre Resektabilität von kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie, auf (Folprecht et al. 2010). Jene Studie wurde zwischen Dezember 2004 und März 2008 in 17 Zentren in Deutschland und Österreich durchgeführt. Eingeschlossen wurden 114 Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, die randomisiert neoadjuvant mit Cetuximab und entweder FOLFOX6 (Oxaliplatin, Fluorouracil und Folinsäure) oder FOLFIRI (Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure) behandelt wurden. Das primäre Ziel war die Untersuchung der Tumor-Response-Rate nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Außerdem wurden R0-Resektionsraten, das Gesamtüberleben, die Sicherheit der Therapie, das progressionsfreie Intervall, sowie prädiktive molekulare Marker für das Therapieansprechen und die Nebenwirkungen untersucht. Um eine Verbesserung der Resektabilität durch die Therapie objektiv zu bewerten, wurden die radiologischen Aufnahmen der Patienten retrospektiv durch eine Gruppe erfahrener Leberchirurgen beurteilt (Folprecht et al. 2010). Jenes retrospektives Chirurgen-Review, wie auch der erreichte Resektionsstatus waren von entscheidender Bedeutung für die vorliegende Studie.

Als Ausschlusskriterien für eine primäre Resektion wurden dabei zwei wesentliche Gruppen unterschieden. Zum einen war dies eine Anzahl von fünf oder mehr Lebermetastasen, zum anderen Lebermetastasen, die durch den behandelnden Leberchirurgen oder durch einen Radiologen als technisch nicht resezierbar erklärt wurden. Entscheidend für letzteres waren ein ungenügendes postoperatives Leberrestvolumen, die Infiltration aller Lebervenen, beider Leberarterien oder beider Portalvenenäste (Folprecht et al. 2010). In die Studie wurden auch Patienten mit synchron diagnostizierten Lebermetastasen aufgenommen. Voraussetzung da-

für war, dass der Primärtumor vor Beginn der Chemotherapie reseziert sein musste. Rezidivmetastasen nach einer früheren Resektion wurden mit Metastasen ohne vorherige Resektion gleichgestellt. Kein Einschlusskriterium der Studie war eine zu erwartende Resektabilität in Folge der neoadjuvanten Chemotherapie. Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste ein Karnofski-Index von mindestens 80 %, eine adäquate Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion vorhanden sein (Folprecht et al. 2010).

Vorherige Malignome, abgesehen vom Kolorektalen Karzinom, zählten zu den Ausschlusskriterien, ebenso wie extrahepatische Metastasen oder eine andere laufende onkologische Therapie. Ausnahmen hinsichtlich der Malignome stellten Basalzellkarzinome und Carcinoma in situ der Zervix mit adäquater Therapie dar. Ausschlussgründe waren außerdem eine vorhergehende Chemotherapie, soweit es keine adjuvante Chemotherapie war, die mindestens sechs Monate zurücklag, Strahlentherapie oder größere chirurgische Eingriffe, die zum Zeitpunkt des Studienbeitrittes weniger als vier Wochen zurück lagen. Zudem mussten die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein und weder eine klinisch relevante koronare Herzkrankheit, eine periphere Neuropathie, noch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung aufweisen (Folprecht et al. 2010).

Zu Beginn der Studie wurde eine Therapie-Gruppe von drei Patienten, die allein mit FOLFOX6 behandelt wurden, geschlossen. Außerdem mussten Patienten in beiden Therapie-Gruppen in Folge allergischer Reaktionen vor Beginn der vollen Therapiedosis, einer widerrufenen Einverständniserklärung, sowie einer Lungenembolie ausgeschlossen werden. Dies betraf fünf Patienten. Somit wurden jeweils 53 Patienten in beiden Therapiearmen behandelt (Folprecht et al. 2010). Die Gruppenzugehörigkeit der Patienten war für die vorliegende Studie nicht von Bedeutung.

Vor Beginn der Therapie wurde als Baseline-Untersuchung eine Spiral-CT mit Aufnahmen des Thorax, des Abdomens und des Beckens, sowie eine 3-Phasen-Kontrastmittel-CT oder eine MRT der Leber durchgeführt. Optional war eine PET/CT. Nach den ersten acht Therapiezyklen von jeweils zwei Wochen erfolgte eine weitere radiologische Untersuchung analog der Baseline. Anhand dieser erfolgte durch ein lokales multidisziplinäres Team die erneute Prüfung der Resektionsfähigkeit der Lebermetastasen (Folprecht et al. 2010). Im Falle einer weiterhin bestehenden Irresektabilität wurde die Therapie fortgesetzt mit erneuten Konversionskontrollen (Follow-up) im Abstand von jeweils acht Wochen. Trat ein Progress der Erkrankung ein, wurde die Therapie abgebrochen. Anderenfalls führte man sie bis zu einer Maximaldauer von zwei Jahren fort. Es fand sich eine Zyklenanzahl von 4 bis maximal 27 mit einem Median von 8. Im

Falle einer Konversion fand die Resektion möglichst innerhalb von vier bis sechs Wochen statt (Folprecht et al. 2010).

4.2 Das Chirurgen-Review der CELIM-Studie

Die im Rahmen der CELIM-Studie verbesserte Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen wurde durch ein Chirurgen-Review objektiviert. Sieben erfahrene Leberchirurgen der studieninvolvierten Zentren sollten retrospektiv die Resektabilität der Lebermetastasen von Studienteilnehmern beurteilen. Ihnen wurden in zwei Workshops die Leber-CT bzw. -MRT durch einen Radiologen präsentiert. Dies umfasste Aufnahmen der Baseline, als auch die jeweils letzten Follow-up-Untersuchungen. Letztere wurden im Median nach 16 Wochen (acht Therapiezyklen) erstellt (Folprecht et al. 2010). Die Präsentationszeit pro Untersuchung betrug durchschnittlich zwei Minuten. Die Bewertung erfolgte in fünf Kategorien. So konnte zwischen „kurativer Resektion“ (Kategorie 1), „Laparotomie mit dem Ziel der Resektion“ (Kategorie 2), einer „bevorzugten neoadjuvanten Chemotherapie auf Grund grenzwertiger Resektabilität“ (Kategorie 3) und „irresektablen Metastasen“ (Kategorie 4) entschieden werden. Nicht beurteilbare Aufnahmen sollten mit der Kategorie 5 gekennzeichnet werden (Folprecht et al. 2010).

Die Präsentation erfolgte anonymisiert und verblindet zum Status der Therapie (Baseline/Follow-up) und der erreichten Resektion. Des Weiteren wurden die Chirurgen durch analoge Maßnahmen gegenüber den Entscheidungen ihrer Kollegen verblindet. An jedem Workshop hatten mindestens fünf der insgesamt sieben Chirurgen teilzunehmen (Folprecht et al. 2010). Von 114 Patienten, die in der Studie therapiert wurden, wurden drei Patienten des früh geschlossenen Therapie-Armes mit alleiniger FOLFOX6-Gabe vom Chirurgen-Review ausgeschlossen. Es gingen nur Patienten in die Wertung ein, von denen Baseline und Follow-up-Aufnahmen verfügbar waren. Die Kategorie 5 diente lediglich der Selektion bewertbarer Untersuchungen, sie ging nicht in die Bewertung der Resektabilität ein. So wurden bei der Auswertung des Reviews nur Patienten eingeschlossen, deren Aufnahmen von mindestens drei Chirurgen als bewertbar beurteilt wurden (also Kategorie 1 bis 4). Somit verblieben 68 bewertbare Patienten (Folprecht et al. 2010). Wurden mindestens 50 % der Stimmen für eine Aufnahme in den Kategorien 1 und 2 vergeben, wurde sie im Rahmen der CELIM-Studie als „resektabel“ gewertet. So wurden 22 von 68 Baseline- (32 %) und 41 der 68 Follow-up-Aufnahmen (60 %) als „resektabel“ beurteilt. Im Vergleich wurden somit in der Follow-up-Reihe 19 von 68 (28 %) Untersuchungen mehr als „resektabel“ bewertet als in der Baseline-Reihe (Folprecht et al. 2010).

Dieses Review basierte auf operativen und prognostischen Schlussfolgerungen, die anhand

der radiologischen Aufnahmen gezogen werden konnten. Es konnte nur eingeschränkt auf die klinische Praxis übertragen werden, da weitere Parameter, wie beispielsweise die vorhergehende Behandlung und die allgemeine Operationsfähigkeit einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung zur Resektion haben. Jedoch widerspiegelte es den positiven Einfluss der CELIM-Therapie auf die rein operativen Konsequenzen (Folprecht et al. 2010). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang des Ergebnisses mit der Anzahl der Metastasen, vorherigen Leberresektionen oder der primär technisch bedingten Irresektabilität nachgewiesen werden. Da auch die Behandlungsgruppe keinen nachweisbaren Einfluss auf das Review hatte (Folprecht et al. 2010), wurde in der vorliegenden Studie, wie bereits erwähnt, keine Trennung der Patienten hinsichtlich ihrer Therapie vorgenommen.

4.3 Die Patientenselektion

Da diese Studie unter anderem einen Vergleich von radiologisch erfassten Parametern (siehe Abschnitt 4.6) mit dem Chirurgen-Review der CELIM-Studie zum Ziel hatte, setzte sich das Patientengut der vorliegenden Studie aus den 68 bewerteten Patienten jenes Reviews zusammen. Dies waren demnach Patienten, von denen Baseline- und Follow-up-Aufnahmen während des Reviews präsentiert werden konnten. Die Gruppe von drei Patienten, die der früh geschlossenen CELIM-Studiengruppe mit alleiniger FOLFOX6-Therapie angehörten, wurden ebenso wenig in diese Studie aufgenommen, wie Patienten, die im Chirurgen-Review nicht von mindestens drei Chirurgen als bewertbar beurteilt wurden (Kategorie 1-4). Eine Mindestanzahl von fünf bewertenden Chirurgen pro Workshop war für alle der 68 CELIM-Patienten gegeben. In jenem Review wurden magnetresonanztomographische und computertomographische Aufnahmen präsentiert. Jedoch weisen beide Aufnahmetechniken Unterschiede hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität für Lebermetastasen auf (Bipat et al. 2005, Floriani et al. 2010). Um homogene Auswertebedingungen zu schaffen, konzentrierte sich die Analyse der Daten auf eine dieser Methoden. Auf Grund der in Kapitel 2.1.1 genannten Vorteile wurden in dieser Studie nur CT der Leber ausgewertet. Dies war für 54 Patienten der beschriebenen Patientengruppe möglich.

4.4 Die Verarbeitung des Chirurgen-Reviews

Zur Datenerhebung dieser Studie wurden freundlicherweise die Rohdaten des Chirurgen-Reviews der CELIM-Studie zur Verfügung gestellt. Die den Chirurgen vorgegebenen Kategorien wurden zu zwei Gruppen zusammengefasst, die eine Trennung zwischen einem grund-

sätzlichen Befürworten und der Ablehnung einer Resektion hervorheben sollte. So wurden die Stimmen für eine kurative Resektion und eine Laparotomie mit dem Ziel der Resektion (Kategorien 1 und 2) zur Gruppe „Resektion“ vereint. Zum anderen wurden die Stimmen für eine neoadjuvante Chemotherapie auf Grund grenzwertiger Resektabilität und für irresektable Metastasen (Kategorien 3 und 4) zur Gruppe „primär keine Resektion“ zusammengefasst. Diese Bezeichnung lehnt, allein auf den vorgelegten radiologischen Aufnahmen basierend, zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Resektion mit dem Ziel einer R0-Situation ab. Sie macht keine Aussage über die zukünftige Resektabilität oder das weitere therapeutische Vorgehen.

In die Bewertung einer Aufnahme gingen nur Stimmen der Kategorien 1 bis 4, also der Gruppen „Resektion“ und „primär keine Resektion“ ein. Die Kategorie 5 („nicht beurteilbar“) diente wie zuvor in der CELIM-Studie lediglich der Selektion auswertbarer radiologischer Aufnahmen. Eine Patienten-Aufnahme wurde in ihrer Gesamtwertung nur dann der Gruppe „Resektion“ zugeordnet, wenn eine absolute Mehrheit der Stimmen für eine „Resektion“ vorlag. Stimmten genauso viele Chirurgen für „primär keine Resektion“ wie für eine „Resektion“, wurde die entsprechende Untersuchung der Gruppe „primär keine Resektion“ zugeordnet. Diese Wertung wurde empirisch festgelegt, da in der klinischen Praxis, in der weitere Kriterien Einfluss auf die Entscheidung zur Resektion haben, nur eine Studie mit mehrheitlicher chirurgischer Befürwortung der Resektion als verwertbar erschien.

4.5 Die Verarbeitung der Resektionsergebnisse

Von dem beschriebenen Patientengut wurde im Rahmen der CELIM-Studie auch erfasst, ob sie zum Ende ihrer Studientherapie einer Resektion unterzogen werden konnten. War dies der Fall, wurden folgende Kategorien bezüglich der erreichten Resektionsstatus unterschieden:

- R0 – kein mikroskopischer Nachweis eines Residualtumors
- R1 – kein makroskopischer, aber mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
- R2 – makroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- Resektion (R1 oder R2) in Kombination mit RFA
- Keine Resektion möglich

Da mehrere Studien ein signifikant besseres Outcome und geringere Rezidivraten für R0-Resektionen kolorektaler Lebermetastasen gegenüber nicht-R0-Resektionen nachweisen konnten (Zorzi et al. 2006, Taniai et al. 2007, Tomlinson et al. 2007, Huh et al. 2010, Andreou

et al. 2013), wurden für diese Studie die Kategorien „R1“, „R2“, „Resektion (R1 oder R2) in Kombination mit RFA“ und „Keine Resektion möglich“ zur Gruppe „Keine R0-Resektion“ zusammengefasst und der Gruppe „R0-Resektion“ gegenüber gestellt.

4.6 Die Erfassung radiologischer Parameter

Die Analyse der computertomographischen Aufnahmen erfolgte mit Hilfe von „ImpaxEE R20“ (Agfa HealthCare). Sie wurden nach Möglichkeit in der portalvenösen Kontrastmittelpphase ausgewertet. Stand der Analyse keine Aufnahme in portalvenöser Perfusionsphase zur Verfügung, wurden stattdessen arteriell kontrastierte oder native Leber-CT ausgewertet. Dies fand verblindet zum Therapie-Arm der Studienpatienten (Cetuximab mit FOLFOX6 oder Cetuximab mit FOLFIRI), zum Chirurgen-Review und zum individuellen Resektionsergebnis statt.

Da nur für die Follow-up-Untersuchungen ein endgültiger Resektionsstatus durch einen histopathologischen Befund vorhanden war, konnte nur für diese Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen den radiologisch bestimmten Parametern und dem Resektionsstatus, sowie zu dem Chirurgen-Review sinnvoll untersucht werden. Darum wurden nur die jeweils letzten Follow-up-CT jedes Patienten ausgewertet. Die Analyse und Bestimmung der Parameter erfolgte analog der Präsentation während des Chirurgen-Reviews ausschließlich in Transversalschnitt-Aufnahmen. So wurden gleiche Untersuchungsbedingungen gewährleistet.

Als eine Gruppe von Parametern wurden die kürzesten Abstände der Metastasen zu Lebergefäßen bestimmt. Dafür wurden zwei Gruppen von Lebergefäßen definiert, zu denen die Abstandsmessungen erfolgten. Beide Gruppen wurden unabhängig voneinander ausgewertet. Zur Gruppe A zählten die Vena cava inferior und die Vena portae bis zur Aufzweigung in ihre Hauptäste. Gruppe B beinhaltete die Vena cava inferior, die Vena portae, die großen Lebervenen, sowie die linke und rechte Portalvene als Hauptäste der Vena portae. Abstände zu Lebervenen und linker bzw. rechter Portalvene wurden nur bis zu den jeweils ersten computertomographisch erfassbaren Verzweigungen dieser Gefäße erfasst. Variabilitäten in Form aberranter Hauptäste der Vena portae oder zusätzlicher Lebervenen wurden in der Analyse mit den Hauptästen der Vena portae bzw. den regulären Lebervenen als gleichwertig betrachtet. Diese Einteilung entstand aus Erfahrung anhand von Nachfragen im Rahmen von Tumorboards bei der Frage nach Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen. Die zerebralen Algorithmen bei der Entscheidung hinsichtlich der Resektabilität wurden für die hier verwendete Beurteilung nicht erfasst. Die Abstände wurden in die folgenden Intervalle unterteilt:

- weniger als 1 Millimeter (Intervall 1)
- mindestens 1 Millimeter, aber weniger als 3 Millimeter (Intervall 2)

- mindestens 3 Millimeter, aber weniger als 5 Millimeter (Intervall 3)
- mindestens 5 Millimeter, aber weniger als 10 Millimeter (Intervall 4)
- mindestens 10 Millimeter (Intervall 5)

Ein Resektionsrand von weniger als zehn Millimeter war über eine lange Zeit eine Kontraindikation für die Resektion von Lebermetastasen, da er als negativer prognostischer Faktor für das Überleben und die Leberrezidivrate der Patienten galt (Ekberg et al. 1986, Jaeck et al. 1997, Elias et al. 1998, de Santibanes et al. 2002, Kato et al. 2003, Figueras et al. 2007a). Er geht als Faktor für ein schlechteres Outcome in den Nordlinger-Score ein (Nordlinger et al. 1996) und gilt weiterhin als Zielgröße für den tumorfreien Resektionsrand (Cucchetti et al. 2012). Deshalb wird er als Grenze des letzten Abstandsintervalles verwendet, auch wenn er kein Ausschlusskriterium für eine Resektion mehr darstellt (Grundmann et al. 2008). Abbildung 4.1 zeigt beispielhaft eine Metastase, deren Abstand weit über zehn Millimeter zu allen Gefäßen, sowohl von Gruppe A, als auch von Gruppe B, liegt.

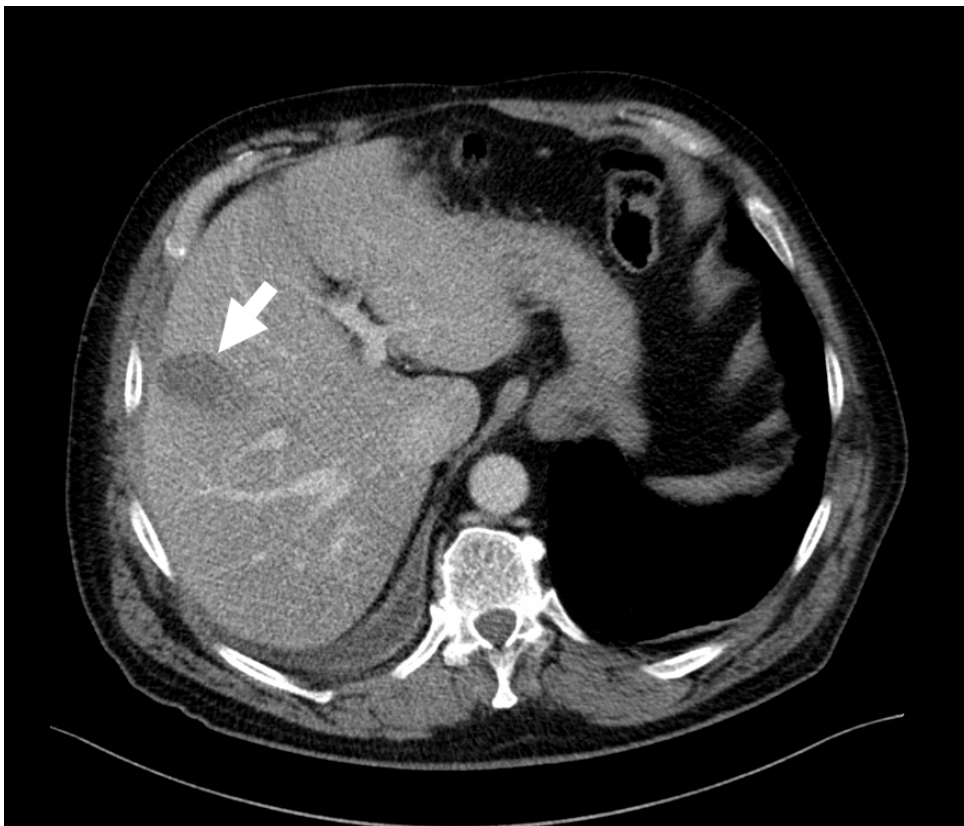


Abbildung 4.1: Metastase mit mindestens zehn Millimeter Abstand (Intervall 5) zu Gefäßen der Gruppen A und B

In den letzten Jahren konnten immer mehr Studien zeigen, dass eine Tumorfreiheit des Resektionsrandes weitaus entscheidender für das Langzeitüberleben ist (Hamady et al. 2006, Lordan

& Karanjia 2010). Ein radiologisch erfassbarer Abstand von weniger als einem Millimeter wird mit einer Infiltration des Gefäßes gleichgesetzt und wird als kleinster möglicher Abstand in dieser Studie angesetzt. Die Metastase in Abbildung 4.2 weist sowohl zu Gefäßen der Gruppe A (Vena cava inferior), als auch zu Gefäßen der Gruppe B (Vena cava inferior und Lebervenen) einen Abstand von unter einem Millimeter (Intervall 1) auf. Es handelt sich bei dieser Abbildung um die gleiche Metastase wie in der Abbildung 4.4, hier jedoch in der Baseline-Aufnahme. In Abbildung 4.3 zeigt die markierte Metastase (Pfeil) einen Abstand von weniger als einem Millimeter zum rechten Portalvenenast. Der Abstand zur Vena cava inferior beträgt ebenfalls nur wenige Millimeter. Die Abstände der übrigen Metastasen zu den erfassten Gefäßen liegen dagegen deutlich über zehn Millimeter.



Abbildung 4.2: Gefäßabstand von unter einem Millimeter (Intervall 1) zu den Gefäßgruppen A und B

Nuzzo et al. zeigten, dass Resektionsränder von ≤ 5 Millimeter mit einem höheren Lokalrezidiv-Risiko (am Resektionsrand) assoziiert sind (Nuzzo et al. 2008). Dieser Abstand fand mehrfache Anwendung in weiteren Studien, wobei mitunter ein negativer Einfluss auf das krankheitsfreie Intervall und die Überlebensraten festgestellt wurde (Hamady et al. 2006, Konopke et al. 2008, Nuzzo et al. 2008, Giuliani et al. 2009). Er wurde deshalb in die vorliegende Arbeit integriert. Da sich ein Resektionsrand von weniger als drei Millimeter als negativer prädiktiver Faktor für

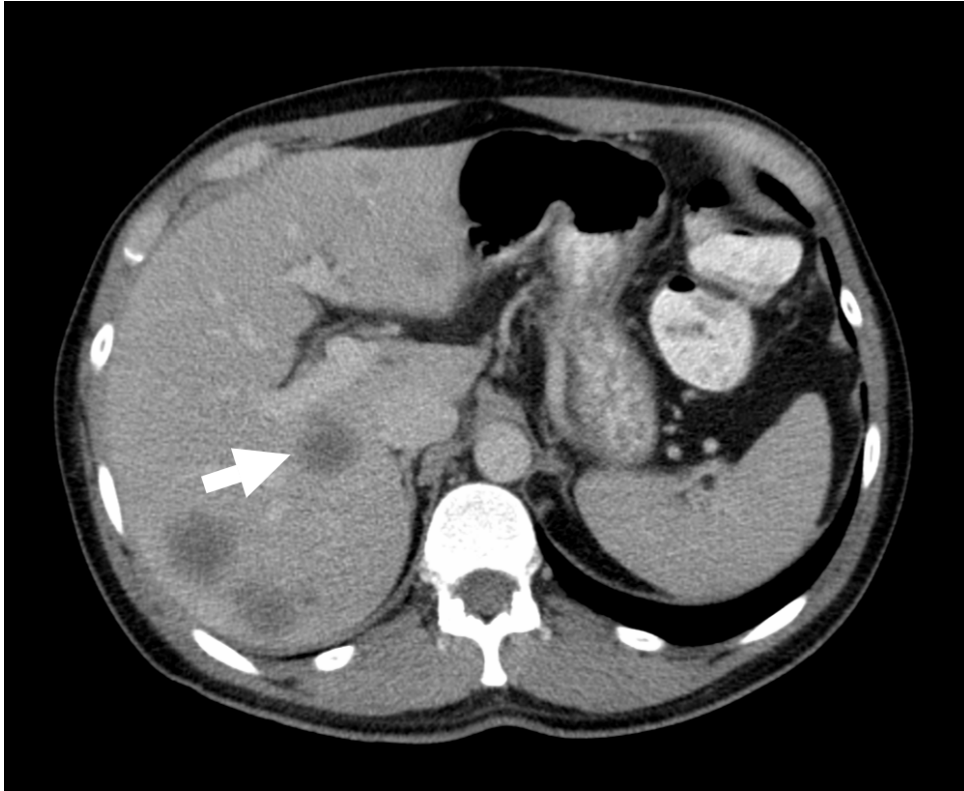


Abbildung 4.3: Metastase (Pfeil) mit nur wenigen Millimeter Abstand, sowohl zum rechten Portalvenenast, als auch zur Vena cava inferior

das leberbezogene rezidivfreie Überleben und das gesamtrezidivfreie Überleben erwies, wurde auch dieser Abstand in die Analyse integriert (Konopke et al. 2008).

Die Anzahl an Gefäßen, die in einem bestimmten Abstandsintervall zu einer Metastase lagen, wurde nicht erfasst. Entscheidend war das Vorhandensein eines bestimmten Gefäß-Metastasen-Abstandes. So wurde beispielsweise eine Metastase, die zu zwei Lebervenen jeweils einen minimalen Abstand von drei, aber weniger als fünf Millimeter hatte, im Intervall 3 der Gefäßgruppe B einfach registriert. Eine Lebermetastase, die einen Abstand von mehr als drei, aber weniger als fünf Millimeter (Intervall 3) zu einer Lebervene und mindestens fünf, aber weniger als zehn Millimeter (Intervall 4) zu einer zweiten Lebervene aufwies, wurde ebenfalls nur einfach im Intervall 3 der Gefäßgruppe B registriert. Unabhängig davon wurde jedoch der Abstand zu Gefäßen der Gruppe A erfasst.

Zudem wurde die Anzahl der durch Metastasen befallenen Lebersegmente (Einteilung nach Couinaud) erfasst (Couinaud 1999). Wurden durch eine Läsion mehrere Segmente involviert, wurde jedes separat erfasst. Der kürzeste Abstand einer Metastase zu den Gefäßen wurde nicht zwangsläufig im gleichen Segment bestimmt, in dem der volumenmäßig größte Anteil der Läsion nachweisbar war.

Des Weiteren wurde von jedem Patient die Gesamtzahl der Lebermetastasen erfasst.

4.7 Gruppierungen der erfassten Daten und Statistische Methoden

Die Erfassung der Daten und die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programmes „PASW Statistics“ in der Version 17.0.

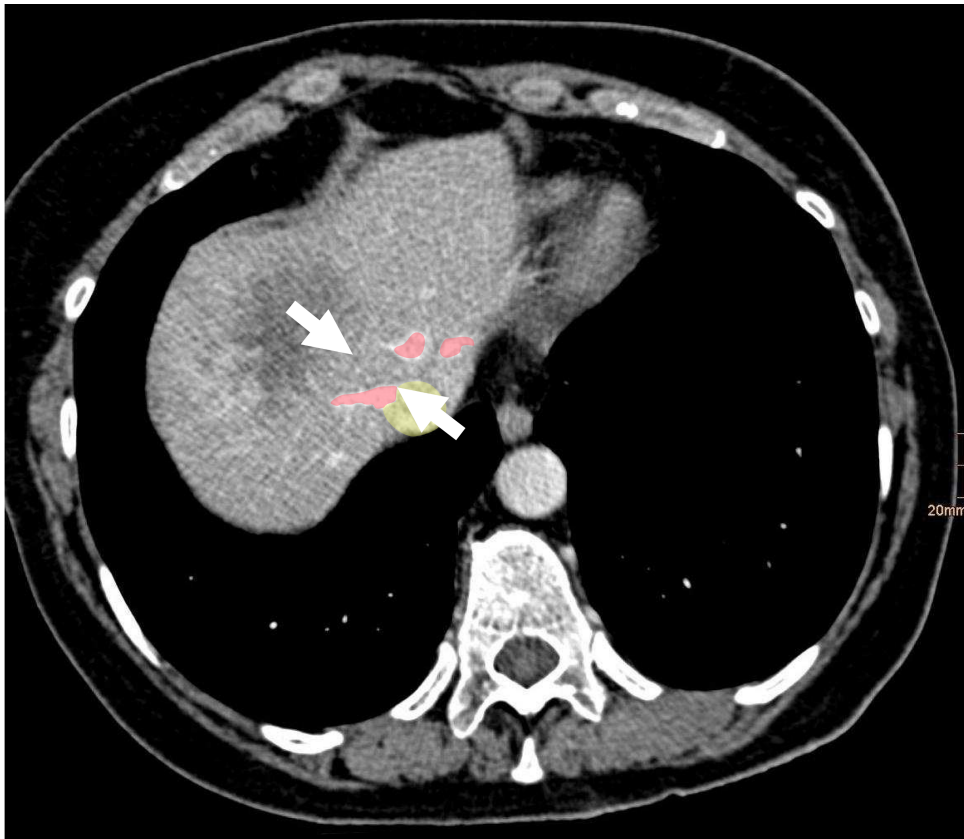
4.7.1 Analyse der Abstände zu Gefäßen

Grenzwerte	Einschlusskriterium Untergruppe X	Einschlusskriterium Untergruppe Y
$\geq / < 1 \text{ mm}$	Abstand $\geq 1 \text{ mm}$ (Intervalle 2-5)	Abstand $< 1 \text{ mm}$ (Intervall 1)
$\geq / < 3 \text{ mm}$	Abstand $\geq 3 \text{ mm}$ (Intervalle 3-5)	Abstand $< 3 \text{ mm}$ (Intervalle 1-2)
$\geq / < 5 \text{ mm}$	Abstand $\geq 5 \text{ mm}$ (Intervalle 4-5)	Abstand $< 5 \text{ mm}$ (Intervalle 1-3)
$\geq / < 10 \text{ mm}$	Abstand $\geq 10 \text{ mm}$ (Intervall 5)	Abstand $< 10 \text{ mm}$ (Intervalle 1-4)

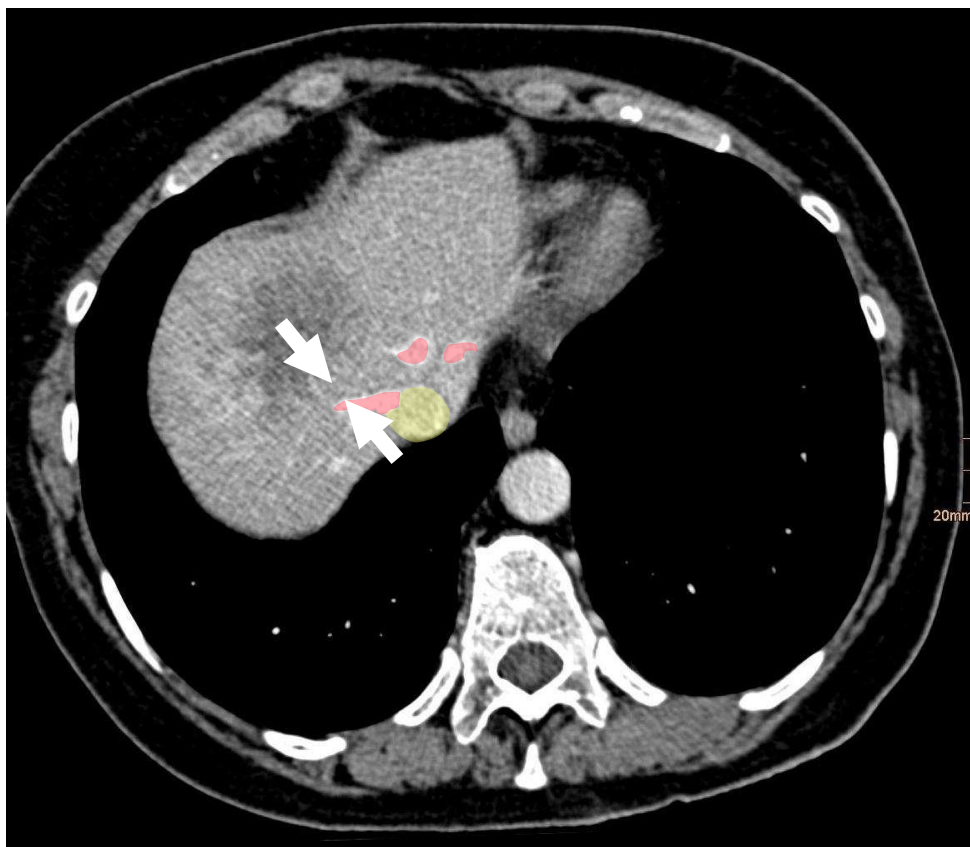
Tabelle 4.1: Übersicht zur Abstandsgruppierung der jeweiligen Grenzwerte

Die erfassten Abstände wurden zur Analyse mit den vier Grenzwerten in jeweils zwei Untergruppen (X/Y) zusammengefasst (Tabelle 4.1). Diese Unterteilung erfolgte für beide Gefäßgruppen separat. Erfüllte mindestens eine Metastase eines Patienten das Einschlusskriterium der jeweiligen Untergruppe Y, wurde der Patient dieser Untergruppe zugeordnet. Wurde für keine Metastase dieses Patienten das Einschlusskriterium der Untergruppe Y erfüllt, erfüllte er automatisch das Einschlusskriterium der Untergruppe X und wurde dieser zugeordnet. Im Kontext der jeweiligen Gefäßgruppe erfolgte diese Einteilung unabhängig davon, zu welchem der definierten Gefäße der entsprechende Abstand gemessen wurde. So entstanden insgesamt acht Abstandsgruppierungen, wie sie zusammenfassend in Tabelle 4.2 aufgeführt sind. Die Zuordnungen aller Patienten zu den Untergruppen X und Y erfolgte für jede Abstandsgruppierung in Tabelle 4.2 von neuem.

Am Beispiel der Metastase in Abbildung 4.4 lässt sich dies verdeutlichen. Sie hat einen Abstand von 0,6 cm zur rechten Lebervene (Abbildung 4.4a) und einen Abstand von 1,9 cm zur Vena cava inferior (Abbildung 4.4b). Beispielhaft sei angenommen, dies sei die einzige Lebermetastase. In den Analysen der Gefäßgruppe A wird der Patient auf Grund des Abstandes zur Vena cava inferior zunächst dem Intervall 5 zugeordnet ($\geq 10 \text{ mm}$). Das heißt er erfüllt in allen Untergruppenpaaren (d.h. Abstandsgruppierungen) das Einschlusskriterium der Gruppe X. Der Abstand ist also $\geq 1 \text{ mm}$, $\geq 3 \text{ mm}$, $\geq 5 \text{ mm}$ und $\geq 10 \text{ mm}$. Der Abstand zur rechten Lebervene ist bei dieser Analyse der Gefäßgruppe A irrelevant. Auf alle vier Abstandsgruppierungen werden die weiter unten beschriebenen statistischen Tests angewendet. In den Ana-



(a) Abstand von 1,9 cm zur Vena cava inferior (gelb)



(b) Abstand von 0,6 cm zur rechten Lebervene (rot)

Abbildung 4.4: Abstände einer Metastase bezüglich a) Gefäßgruppe A und b) Gefäßgruppe B

Gefäßgruppe A	Gefäßgruppe B
$\geq / < 1 \text{ mm}$	$\geq / < 1 \text{ mm}$
$\geq / < 3 \text{ mm}$	$\geq / < 3 \text{ mm}$
$\geq / < 5 \text{ mm}$	$\geq / < 5 \text{ mm}$
$\geq / < 10 \text{ mm}$	$\geq / < 10 \text{ mm}$

Tabelle 4.2: Übersicht aller erfassten Abstandsgruppierungen

lysen der Gefäßgruppe B ist dagegen der Abstand zur rechten Lebervene relevant. Da dieser Abstand geringer als derjenige zur Vena cava ist, wird der Patient primär dem Intervall 4 ($\geq 5 \text{ mm}$, $< 10 \text{ mm}$) zugeordnet. Daraus folgt, dass der Patient in den Abstandsgruppierungen $\geq / < 1 \text{ mm}$, $\geq / < 3 \text{ mm}$ und $\geq / < 5 \text{ mm}$ das Einschlusskriterium der Untergruppe X erfüllt. Nur in der Abstandsgruppierung $\geq / < 10 \text{ mm}$ wird er der Untergruppe Y ($< 10 \text{ mm}$) zugeordnet. Wieder werden auf alle vier Abstandsgruppierungen die unten stehenden Tests angewendet.

4.7.2 Weitere Analysen

Hinsichtlich der erfassten Metastasenzahlen wurden drei Grenzwerte festgelegt. Eine Anzahl von maximal oder mehr als drei Metastasen erwies sich mehrfach als beeinflussender Faktor für das Outcome von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und fand bereits im Prognose-Score nach Nordlinger Verwendung (Nordlinger et al. 1996, Kato et al. 2003, Pawlik et al. 2005, Figueras et al. 2007b, Reissfelder et al. 2009). Da die Wahl der Resektionstechnik von der Anzahl der Metastasen abhängt (Grundmann et al. 2008), aber auch weil einige Studien zeigen konnten, dass eine hohe Anzahl an Metastasen mit der erreichbaren Breite des Resektionsrandes und mit einer schlechteren Prognose in Zusammenhang steht (Gayowski et al. 1994, de Santibanes et al. 2002, Kato et al. 2003, Pawlik et al. 2005, Figueras et al. 2007a, Taniai et al. 2007, Konopke et al. 2008), wurden zwei weitere Grenzwerte in diese Studie aufgenommen. In einer Studie von Sakamoto et al. hat sich die Zahl von maximal fünf oder mehr Metastasen als prädiktiv für das Outcome erwiesen (Sakamoto et al. 2010). Deshalb wurde dieser Grenzwert auch in diese Studie integriert. Der dritte Grenzwert von maximal zehn oder mehr Metastasen wurde empirisch festgelegt.

Für jeden Grenzwert wurden alle Patienten erneut in jeweils zwei Untergruppen zusammengefasst. Der Untergruppe X wurden all diejenigen Patienten zugeordnet, deren Metastasenzahl exakt dem Grenzwert entsprach oder darunter lag. Der jeweiligen Untergruppe Y wurden Pati-

enten zugeordnet, die eine Metastasenzahl jenseits des Grenzwertes aufwiesen. Alle Patienten wurden für jeden Grenzwert erneut einer der beiden Untergruppen zugeordnet. Dies erfolgte unabhängig von den ermittelten Abständen, so dass die Untergruppen X/Y der Metastasenzahlen in keinem Zusammenhang mit den Untergruppen X/Y der Abstandsanalysen stehen. Auf alle drei Gruppierungen der Metastasenzahlen wurden die in Kapitel 4.7.3 beschriebenen Tests angewendet.

In den meisten Studien, die die Überlebensraten bei größeren Hepatektomien untersuchten, wurden große Hepatektomien als Resektion von drei oder mehr Segmenten definiert. Meist konnte dabei eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate für solche Resektionen nachgewiesen werden (Reddy et al. 2007, de Haas et al. 2008, Nuzzo et al. 2008, von Heesen et al. 2012). Jedoch werden immer umfangreichere Resektionen von Lebermetastasen vorgenommen, die vier oder mehr Segmente betreffen. Deshalb sollte in dieser Studie der Einfluss der Anzahl an befallenen Segmenten jenseits der üblichen Grenze untersucht werden. Da in einer Studie von Tamandl et al. berichtet wurde, dass die Resektion von vier oder mehr Segmenten signifikant die perioperative Morbiditätsrate erhöhte (Tamandl et al. 2010), wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss dieses Schwellenwertes auf die R0-Resektionsraten und die Entscheidung des Chirurgen-Reviews untersucht. Die Patienten wurden entsprechend in zwei Untergruppen von weniger als vier (Untergruppe X) und mindestens vier befallenen Segmenten (Untergruppe Y) unterteilt. Auch auf diese Gruppierung wurden die unten erläuterten Tests angewendet. Die Einteilung der Patienten erfolgte wiederum unabhängig von den Metastasenzahlen und den Gefäßabständen. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den Untergruppen X/Y der Analyse befallener Lebersegmente und den Untergruppen X/Y der Metastasenzahlanalyse oder der Gefäßabstandsanalyse.

4.7.3 Statistische Methodik

Für jede der beschriebenen Analysen fand eine separate Gegenüberstellung der jeweiligen Untergruppen X/Y jeder einzelnen Gruppierung mit dem Resektionsstatus („R0-Resektion“ / „Keine R0-Resektion“) und dem Chirurgen-Review („Resektion“ / „primär keine Resektion“) statt. Dies wurde mit Hilfe von Vierfeldertafeln analog den Tabellen 4.3 und 4.4 realisiert.

Der Chi-Quadrat-Vierfelder-Test konnte auf diese Vierfeldertafeln nicht angewendet werden. Dafür hätte vorausgesetzt werden müssen, dass jede erwartete Häufigkeit mindestens fünf beträgt und dass kein Beobachtungswert null sein darf (Weiß 2008). Da auf Grund der relativ geringen Patientenzahl für einige Gegenüberstellungen zu erwarten war, dass diese Bedingung

nicht erfüllt werden konnte, wurde stattdessen der Exakte Test nach Fisher verwendet. Mit Hilfe dessen wurden alle Gruppierungen auf einen signifikanten Unterschied in der Zuordnung zu den Gruppen „R0-Resektion“ und „Keine R0-Resektion“ (Resektionsstatus) bzw. „Resektion“ und „primär keine Resektion“ (Chirurgen-Review) getestet. Für alle Vierfeldertafeln wurde die Exakte zweiseitige Signifikanz ($\alpha = 0,05$) bestimmt.

Außerdem wurde eine Gegenüberstellung des Chirurgen-Reviews mit den Resektionsstatus in einer Vierfeldertafel entsprechend Tabelle 4.5 realisiert. Mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde diese auf einen signifikanten Unterschied (Exakte zweiseitige Signifikanz, $\alpha = 0,05$) in der Zuordnung zu den Gruppen „R0-Resektion“ und „Keine R0-Resektion“ für die zwei definierten Gruppen des Chirurgen-Reviews getestet.

	R0-Resektion	Keine R0-Resektion
Untergruppe X		
Untergruppe Y		

Tabelle 4.3: Vierfeldertafel Radiologische Parameter – Resektionsstatus

	Resektion	primär keine Resektion
Untergruppe X		
Untergruppe Y		

Tabelle 4.4: Vierfeldertafel Radiologische Parameter – Chirurgen-Review

	R0-Resektion	Keine R0-Resektion
Resektion		
primär keine Resektion		

Tabelle 4.5: Vierfeldertafel Chirurgen-Review – Resektionsstatus

5 Ergebnisse

Von insgesamt 54 Patienten, die in dieser Studie involviert wurden, konnte von 50 Patienten die CT des Follow-up in portalvenöser Kontrastmittelfase ausgewertet werden. Bei einem Patienten war nur eine native CT vorhanden. Bei drei Patienten wurden die CT mangels portalvenöser Phase in arterieller Kontrastmittelfase ausgewertet. Nach der in Kapitel 4.4 beschriebenen Verarbeitung des Chirurgen-Reviews wurden 29 (53,70 %) von 54 Patienten so beurteilt, dass sie der Gruppe „Resektion“ zugeordnet wurden. Die verbleibenden 25 Patienten (46,30 %) wurden dagegen der Gruppe „primär keine Resektion“ zugeordnet. Analog Kapitel 4.5 konnten 16 (29,63 %) der 54 involvierten Patienten der Gruppe „R0-Resektion“ zugeordnet werden. Der Gruppe „Keine R0-Resektion“ wurden die anderen 38 Patienten (70,37 %) zugeordnet.

5.1 Abstände zur Gefäßgruppe A

Im Rahmen der Abstandsbestimmungen der Metastasen zur Gefäßgruppe A wurden 15 Patienten (27,78 %) mit Abständen von weniger als einem Millimeter (Intervall 1) gefunden. In den Intervallen von mindestens einem, aber weniger als drei Millimeter (Intervall 2) und mindestens drei, aber weniger als fünf Millimeter (Intervall 3) fand sich jeweils nur ein Patient (1,85 %), im Intervall 4 (mindestens fünf, aber weniger als zehn Millimeter) drei Patienten (5,56 %) und im Intervall 5 mit mindestens zehn Millimeter Abstand aller Metastasen zu Gefäßen der Gruppe A 34 Patienten (62,96 %).

Aus Tabelle 5.1 ist ersichtlich, dass bei der Analyse von Gefäßen ersten Grades von keiner der zuvor festgelegten Abstandsgruppierungen ein statistischer Zusammenhang mit dem Resektionsstatus gefunden werden konnte. Laut Tabelle 5.2 konnten dagegen zwischen allen Abstandsgruppierungen und der Entscheidung des Chirurgen-Review statistische Zusammenhänge nachgewiesen werden. Der Grenzwert $\geq / < 10$ mm lieferte das beste Signifikanz-Niveau ($p < 0,001$).

Hinsichtlich der statistischen Gütekriterien (siehe Tabelle 5.3) fällt eine konstante Sensitivität von 86,21 % für alle Abstandsgruppierungen auf. Die höchste Spezifität fand sich mit 64 % für die Gruppierung $\geq / < 10$ mm. Diese Gruppe wies auch den höchsten positiv prädiktiven

Abstände	Resektionsstatus		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	R0	Kein R0		
≥ 1 mm	13	26	39	
< 1 mm	3	12	15	
Σ (Zeilen)	16	38	54	p = 0,508 (n.sign.)
≥ 3 mm	13	25	38	
< 3 mm	3	13	16	
Σ (Zeilen)	16	38	54	p = 0,338 (n.sign.)
≥ 5 mm	13	24	37	
< 5 mm	3	14	17	
Σ (Zeilen)	16	38	54	p = 0,336 (n.sign.)
≥ 10 mm	13	21	34	
< 10 mm	3	17	20	
Σ (Zeilen)	16	38	54	p = 0,122 (n.sign.)

Tabelle 5.1: Ergebnisübersicht Gefäßgruppe A mit den Resektionsergebnissen

Wert (für die Entscheidung des Chirurgen-Reviews für eine „Resektion“) mit rund 74 % und den höchsten negativ prädiktiven Wert (für die Entscheidung des Reviews zur Gruppe „primär keine Resektion“) von 80 % auf. Die höchste Accuracy betrug 75,93 %, ebenfalls in der Gruppierung $\geq / < 10$ mm. Die geringsten Werte für Spezifität, positiv prädiktiven Wert, negativ prädiktiven Wert und Accuracy lieferte die Gruppierung $\geq / < 1$ mm.

Abstände	Chirurgen-Review		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Resektion	primär keine Resektion		
≥ 1 mm	25	14	39	p = 0,017 (sign.)
< 1 mm	4	11	15	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 3 mm	25	13	38	p = 0,008 (sign.)
< 3 mm	4	12	16	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 5 mm	25	12	37	p = 0,004 (sign.)
< 5 mm	4	13	17	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 10 mm	25	9	34	p < 0,001 (sign.)
< 10 mm	4	16	20	
Σ (Zeilen)	29	25	54	

Tabelle 5.2: Ergebnisübersicht Gefäßgruppe A mit dem Chirurgen-Review

Abstände	Sensitivität	Spezifität	positiv	negativ	Accuracy
			prädiktiver Wert	prädiktiver Wert	
$\geq / < 1$ mm	86,21 %	44,00 %	64,10 %	73,33 %	66,67 %
$\geq / < 3$ mm	86,21 %	48,00 %	65,79 %	75,00 %	68,52 %
$\geq / < 5$ mm	86,21 %	52,00 %	67,57 %	76,47 %	70,37 %
$\geq / < 10$ mm	86,21 %	64,00 %	73,53 %	80,00 %	75,93 %

Tabelle 5.3: Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen der Gefäßgruppe A gegenüber dem Chirurgen-Review

5.2 Abstände zur Gefäßgruppe B

Bei der Analyse der Metastasen-Gefäß-Abstände zur Gefäßgruppe B fanden sich in den Abstandsintervallen 1 bis 5 jeweils 26 (48,15 %), 1 (1,85 %), 2 (3,70 %), 4 (7,41 %) und 21 (38,89 %) Patienten. Wie in Tabelle 5.4 zu sehen ist, konnte für die Gruppierungen von $\geq / < 1$ mm, $\geq / < 3$ mm und $\geq / < 5$ mm ein statistischer Zusammenhang mit dem Resektionsstatus ermittelt werden. Dabei ergab sich mit $p = 0,035$ das beste Signifikanzniveau für den Grenzwert $\geq / < 3$ mm. Die Gegenüberstellung der Gruppierung $\geq / < 10$ mm mit dem Resektionsstatus war dagegen nicht statistisch signifikant.

Für den Grenzwert $\geq / < 3$ mm fand sich auch der höchste negativ prädiktive Wert von 85,19 % (siehe Tabelle 5.5). Die höchste Sensitivität von 75 % erreichten die Kategorien $\geq / < 1$ mm und $\geq / < 3$ mm. Die höchste Accuracy von 64,81 % wurde in den Gruppierungen $\geq / < 3$ mm und $\geq / < 5$ mm ermittelt. Während die höchste Spezifität für $\geq / < 5$ mm mit 63,16 % ermittelt wurde, lagen alle Ergebnisse der positiv prädiktiven Werte unter 50 %.

Abstände	Resektionsstatus		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	R0	Kein R0		
≥ 1 mm	12	16	28	$p = 0,038$ (sign.)
< 1 mm	4	22	26	
Σ (Zeilen)	16	38	54	
≥ 3 mm	12	15	27	$p = 0,035$ (sign.)
< 3 mm	4	23	27	
Σ (Zeilen)	16	38	54	
≥ 5 mm	11	14	25	$p = 0,041$ (sign.)
< 5 mm	5	24	29	
Σ (Zeilen)	16	38	54	
≥ 10 mm	9	12	21	$p = 0,128$ (n. sign.)
< 10 mm	7	26	33	
Σ (Zeilen)	16	38	54	

Tabelle 5.4: Ergebnisübersicht Gefäßgruppe B mit den Resektionsergebnissen

Abstände	Sensitivität	Spezifität	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert	Accuracy
$\geq / < 1 \text{ mm}$	75,00 %	57,89 %	42,86 %	84,62 %	62,96 %
$\geq / < 3 \text{ mm}$	75,00 %	60,53 %	44,44 %	85,19 %	64,81 %
$\geq / < 5 \text{ mm}$	68,75 %	63,16 %	44,00 %	82,76 %	64,81 %
$\geq / < 10 \text{ mm}$	(n. sign.)	(n. sign.)	(n. sign.)	(n. sign.)	(n. sign.)

Tabelle 5.5: Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen der Gefäßgruppe B gegenüber dem Resektionsstatus

Im Rahmen der Gegenüberstellung von Metastasen-Gefäß-Abständen der Gefäßgruppe B mit den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews (siehe Tabelle 5.6 auf Seite 46) konnte für alle Grenzwerte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Für die Grenzwerte $\geq / < 1 \text{ mm}$ und $\geq / < 5 \text{ mm}$ fanden sich in dieser Analyse die höchsten Signifikanz-Niveaus mit $p = 0,002$ und $p = 0,003$.

In Tabelle 5.7 sind die statistischen Gütekriterien der Gegenüberstellungen von Gefäßabständen der Gruppe B mit dem Chirurgen-Review zusammengefasst. Die Sensitivität von 72,41 % für den Abstand $\geq / < 1 \text{ mm}$ war in dieser Analyse die höchste. Der höchste negativ prädiktive Wert mit 69,23 % ließ sich ebenso in dieser Gruppe ermitteln wie auch der beste Wert der Accuracy mit 72,22 %.

Dagegen fand sich für den Grenzwert $\geq / < 10 \text{ mm}$ die größte Spezifität mit 80 %. Der beste positiv prädiktive Wert von 76,19 % wurde auch in dieser Gegenüberstellung ermittelt. Die Gruppierung von $\geq / < 5 \text{ mm}$ wies mit 76,00 % jedoch annähernd den gleichen positiv prädiktiven Wert auf.

Abstände	Chirurgen-Review		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Resektion	primär keine Resektion		
≥ 1 mm	21	7	28	p = 0,002 (sign.)
< 1 mm	8	18	26	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 3 mm	20	7	27	p = 0,006 (sign.)
< 3 mm	9	18	27	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 5 mm	19	6	25	p = 0,003 (sign.)
< 5 mm	10	19	29	
Σ (Zeilen)	29	25	54	
≥ 10 mm	16	5	21	p = 0,012 (sign.)
< 10 mm	13	20	33	
Σ (Zeilen)	29	25	54	

Tabelle 5.6: Ergebnisübersicht Gefäßgruppe B mit Chirurgen-Review

Abstände	Sensitivität	Spezifität	positiv	negativ	Accuracy
			prädiktiver Wert	prädiktiver Wert	
$\geq / < 1$ mm	72,41 %	72,00 %	75,00 %	69,23 %	72,22 %
$\geq / < 3$ mm	68,97 %	72,00 %	74,07 %	66,67 %	70,37 %
$\geq / < 5$ mm	65,52 %	76,00 %	76,00 %	65,52 %	70,37 %
$\geq / < 10$ mm	55,17 %	80,00 %	76,19 %	60,61 %	66,67 %

Tabelle 5.7: Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen zur Gefäßgruppe B gegenüber dem Chirurgen-Review

5.3 Anzahl der Metastasen

In Tabelle 5.8 sind die Ergebnisse der statistischen Tests zwischen Metastasenzahl und dem erzielten Resektionsstatus zusammengefasst. Von den drei untersuchten Gruppierungen erwies sich lediglich der Grenzwert von $\leq / > 5$ Metastasen als statistisch signifikant ($p = 0,015$). Es konnte eine Sensitivität von 81,25 % und ein negativ prädiktiver Wert von 88 % ermittelt werden (siehe Tabelle 5.10). Der positiv prädiktive Wert lag jedoch unter 50 %.

Die Gegenüberstellungen der verschiedenen Gruppierungen von Metastasenzahlen mit den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews (Tabelle 5.9) ergaben statistische Zusammenhänge für die Grenzwerte $\leq / > 5$ ($p = 0,001$) und $\leq / > 10$ Metastasen ($p = 0,019$). Die höchste Sensitivität von 96,55 % und den höchsten negativ prädiktiven Wert von 87,5 % erreichte die Gruppierung $\leq / > 10$ Metastasen in Zusammenhang mit dem Chirurgen-Review (siehe Tabelle 5.10). Jedoch wies diese auch die geringste Spezifität von 28 % auf. Dagegen ergab der Grenzwert von $\leq / > 5$ Metastasen bei allen fünf Gütekriterien Werte zwischen 70 % und 80 % .

Metastasenzahl	Resektionsstatus		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	R0	Kein R0		
≤ 3	6	8	14	
> 3	10	30	40	
Σ (Zeilen)	16	38	54	$p = 0,308$ (n.sign.)
≤ 5	13	16	29	
> 5	3	22	25	
Σ (Zeilen)	16	38	54	$p = 0,015$ (sign.)
≤ 10	16	30	46	
> 10	0	8	8	
Σ (Zeilen)	16	38	54	$p = 0,088$ (n.sign.)

Tabelle 5.8: Ergebnisübersicht Metastasenzahl mit Resektionsergebnissen

Metastasenzahl	Chirurgen-Review		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Resektion	primär keine Resektion		
≤ 3	8	6	14	
> 3	21	19	40	
Σ (Zeilen)	29	25	54	p = 1,000 (n.sign.)
≤ 5	22	7	29	
> 5	7	18	25	
Σ (Zeilen)	29	25	54	p = 0,001 (sign.)
≤ 10	28	18	46	
> 10	1	7	8	
Σ (Zeilen)	29	25	54	p = 0,019 (sign.)

Tabelle 5.9: Ergebnisübersicht Metastasenzahl mit Chirurgen-Review

	Sensitivität	Spezifität	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert	Accuracy
Resektionsstatus	81,25 %	57,89 %	44,83 %	88,00 %	64,81 %
$\leq / > 5$ Metastasen					
Chirurgen-Review	75,86 %	72,00 %	75,86 %	72,00 %	74,07 %
$\leq / > 5$ Metastasen					
Chirurgen-Review	96,55 %	28,00 %	60,87 %	87,50 %	64,81 %
$\leq / > 10$ Metastasen					

Tabelle 5.10: Statistische Gütekriterien der Metastasenzahl

5.4 Anzahl befallener Segmente

Tabelle 5.11 veranschaulicht die Ergebnisse zweier Gegenüberstellungen, sowohl von der Anzahl befallener Lebersegmente mit dem erzielten Resektionsstatus der Patienten, als auch mit den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews. Darin ist ersichtlich, dass nur letztere einen statistisch signifikanten Zusammenhang ergab ($p = 0,001$).

Der positiv prädiktive Wert, der in dieser Analyse besagt, dass die Patienten mit weniger als vier Metastasen auch wirklich zur Gruppe „Resektion“ zugeordnet wurde, betrug 76,92 %. Sensitivität und Spezifität wurden mit jeweils 68,97 % und 76 % ermittelt (siehe Tabelle 5.12).

Segmente	Resektionsstatus		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	R0	Kein R0		
< 4	11	15	26	
≥ 4	5	23	28	
Σ (Zeilen)	16	38	54	$p = 0,074$ (n. sign.)

Segmente	Chirurgen-Review		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	Resektion	primär keine Resektion		
< 4	20	6	26	
≥ 4	9	19	28	
Σ (Zeilen)	29	25	54	$p = 0,001$ (sign.)

Tabelle 5.11: Ergebnisübersicht Anzahl befallener Lebersegmente

Segmente	Sensitivität	Spezifität	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert	Accuracy
< / ≥ 4	68,97 %	76,00 %	76,92 %	67,86 %	72,22 %

Tabelle 5.12: Statistische Gütekriterien der Anzahl befallener Lebersegmente gegenüber dem Chirurgen-Review

5.5 Analyse von Chirurgen-Review und Resektionsstatus

Die Tabellen 5.13 und 5.14 fassen die statistische Analyse und die Gütekriterien der Gegenüberstellung von erzieltm Resektionsstatus und Chirurgen-Review zusammen. Es konnte ein statistischer Zusammenhang ($p = 0,002$) mit einer Sensitivität von 87,5 % und einem negativ prädiktiven Wert von 92 % nachgewiesen werden. Der positiv prädiktive Wert übertraf jedoch auch in dieser Analyse nicht 50 %. Die Accuracy betrug dabei 68,52 %.

Chirurgen-Review	Resektionsstatus		Σ (Spalten)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
	R0	Kein R0		
Resektion	14	15	29	
primär keine Resektion	2	23	25	
Σ (Zeilen)	16	38	54	$p = 0,002$ (sign.)

Tabelle 5.13: Ergebnisübersicht Chirurgen-Review mit Resektionsergebnissen

	Sensitivität	Spezifität	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert	Accuracy
Chir.-Review mit Res.-Status	87,50 %	60,53 %	48,28 %	92,00 %	68,52 %

Tabelle 5.14: Statistische Gütekriterien des Chirurgen-Reviews gegenüber den Resektionsstatus

6 Diskussion

6.1 Fehlerbetrachtung der Methodik

6.1.1 Repräsentativität des Patientenkollektivs

Diese Studie diente der Analyse von radiologisch erfassbaren Parametern, die einen Einfluss auf die Entscheidung zur Resektion von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und auf den erreichbaren Resektionsstatus haben, bei Patienten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit primär irresektablen Metastasen. Dabei lag der Schwerpunkt der Analyse auf den erfassbaren Abständen der Metastasen zu den Gefäßen der Leber, wobei, wie in Kapitel 4.6 beschrieben, zwei verschiedene Gefäßgruppen unterschieden wurden.

Auf Grund des retrospektiven Designs dieser Studie und des multizentrischen Designs der CELIM-Studie, auf deren Daten die vorliegende Studie aufbaut, ließ sich eine gewisse Heterogenität der CT-Daten nicht vermeiden. So wurde bei einem sehr kleinen Teil des Studienkollektivs (4 Patienten, 7,4 %) keine portalvenöse Phase der Leber-CT erfasst und ausgewertet. Da dies jedoch auch im klinischen Alltag bei der präoperativen Beurteilung von Leber-CT der Fall sein kann, zum Beispiel durch Daten, die in einem zuweisenden Krankenhaus erstellt wurden oder bei Patienten, die eine zu geringe Kreatinin-Clearance für eine Kontrastmittel-gestützte Aufnahme aufweisen, erweist sich dieses Patientenkollektiv als durchaus realitätsnah. So wurden auch diese Aufnahmen während des Chirurgen-Reviews präsentiert.

6.1.2 Die Gefäßabstände

In dieser Studie findet sich eine sehr polarisierte Verteilung der Patienten hinsichtlich der minimalen Abstände von Metastasen zu Gefäßen (siehe Kapitel 5.1 und 5.2) zu Gunsten von Abständen unter einem Millimeter und über zehn Millimeter.

Die hohe Anzahl an Patienten mit mindestens zehn Millimeter Abstand zu Gefäßen und die geringe Anzahl Patienten in den Intervallen 2-4 kann dadurch bedingt sein, dass letztere Intervalle

zu klein gewählt wurden im Vergleich zu einer denkbaren Normalverteilung von Metastasen-Gefäß-Abständen.

Die hohe Anzahl an Patienten mit Abständen von weniger als einem Millimeter lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass primär irresektable Patienten in die CELIM-Studie aufgenommen wurden (Folprecht et al. 2010). Auch der Fakt, dass in der vorliegenden Studie die CT-Aufnahmen der Follow-up-Untersuchungen verwendet wurden, ändert daran nicht viel. Bei fehlendem Ansprechen („Stable Disease“ und „Progressive Disease“) auf die neoadjuvante Therapie ist naheliegend, dass sich die Abstände nicht vergrößern, da sich die Metastasen nicht verkleinern. Doch auch bei einer Response, die komplette Remission sei hier außen vor gelassen, müssen sich die Metastasen-Gefäß-Abstände nicht vergrößern. Das Ansprechverhalten wird nach RECIST mit Hilfe der Summe mehrerer Target-Läsionen-Durchmesser (siehe Kapitel 2.2.3) charakterisiert. Sinkt die Summe im Vergleich zur Baseline um mindestens 30 % spricht man von einer Teilremission („Partial Response“) (Eisenhauer et al. 2009). Somit muss sich jedoch nicht jede Target-Läsion bei einer Response verkleinert haben. Außerdem kann nur eine Verkleinerung des Läsionsdurchmessers in Richtung des Gefäßes eine Auswirkung auf den Gefäßabstand haben. Nach RECIST wird aber der maximale Durchmesser einer Target-Läsion bestimmt. Die Richtung während der Messung ist dabei nicht von Relevanz (Eisenhauer et al. 2009). Entscheidend ist auch, dass in der vorliegenden Studie nicht die Abstände der Target-Läsionen zu Gefäßen bestimmt wurden. Die Gefäßabstände wurden von den Metastasen gemessen, die den Gefäßen am nächsten waren. Der Einschluss primär irresektabler Patienten in die CELIM-Studie, und damit auch in die vorliegende Studie, ist demnach am ehesten die Ursache für die hohe Anzahl an Patienten mit Gefäßabständen unter einem Millimeter sein. Die Tatsache, dass in dieser Studie nur Follow-up-Untersuchungen ausgewertet wurden, steht damit nicht im Widerspruch.

Hinzu kommt, dass für die Zuordnung des einzelnen Patienten zur Gruppierung nach Abständen nur die Metastase mit dem kleinsten Abstand entscheidend war. Es waren jedoch weitere Metastasen mit Abständen in den Intervallen 2-4 vorhanden, die durch diesen Vorrang des kleineren Abstandes nicht in die Statistik eingingen. Dies begünstigt wiederum die Polarisierung. Jedoch erschien es am sinnvollsten den kleinsten Abstand auszuwählen, da dieser die gravierendste Bedeutung für den erreichbaren Sicherheitsabstand und einen tumorfreien Resektionsrand hat (Sharma et al. 2008).

Die Analyse in Abhängigkeit eines einzelnen Metastasen-Gefäß-Abstandes begründet sich wie folgt. Im Falle einer Gefäßinfiltration kann das entsprechende Gefäß im Rahmen der Operation nicht erhalten werden. Entweder werden die Resektionsränder des Gefäßes direkt adaptiert

oder es werden diverse Rekonstruktionen angewendet, die bereits in Kapitel 2.2.2.1 beschrieben wurden. Kombinierte Hepatektomien mit Gefäßresektionen weisen jedoch auch bei einfachen Rekonstruktionen ein schlechteres Outcome und ein kleineres postoperatives krankheitsfreies Intervall auf als einfache Hepatektomien (Tanaka et al. 2009). Da dies also bereits bei einer einzelnen Metastase gilt, die ein Hauptgefäß infiltriert, wurde die Erfassung der Abstandsparemeter unabhängig von der Anzahl der Metastasen realisiert.

Eine gleichmäßigere Verteilung der Patienten auf die festgelegten Abstandsintervalle ist letztendlich nur in einer prospektiven Studie zu realisieren. Die ermittelte Verteilung ist aber auf Grund des beschriebenen Auswerteverfahrens als repräsentative Stichprobe für das Gesamtkollektiv primär irresektabler Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms nach einer neoadjuvanten Chemotherapie der angewendeten Regime anzusehen.

Um objektiv zu erfassen, ob eine Metastase in den Venenstern oder andere Gefäßkonfluenzen bzw. -aufzweigungen eindringt, kann es bei zukünftigen Studien ratsam sein, zu erfassen, ob eine Metastase zu mehreren Gefäßen die jeweiligen Abstandsgrenzwerte unterschreitet. Dabei sollten die verschiedenen definierten Gefäßgruppen erfasst werden. Auf Grund der Unterschiede zwischen portalvenösen und hepatovenösen Gefäßen bei der Rekonstruktion bzw. Rekonnektion (Lang 2007b, Oshita et al. 2009), erscheint eine zukünftige Differenzierung der Gefäßarten ebenfalls sinnvoll.

Nach der angewendeten Definition der Gefäßgruppe B werden Lebervenen und die Hauptäste der Portalvene nur bis zur ersten computertomographisch erfassbaren Verzweigung in die Analyse einbezogen. Handelt es sich bei dem abzweigenden Gefäß um ein relativ großkalibriges im Vergleich zum Bezugsgefäß, also zur Lebervene bzw. zum Portalvenenast, ist diese Definition gerechtfertigt. Auf der Grundlage dieser Überlegung wurde diese Systematik entworfen. Findet sich jedoch ein sehr kleines abzweigendes Gefäß, ist dessen Relevanz fragwürdig, da es im Falle der Gefäßresektion womöglich ohne großen sekundären Parenchymverlust reseziert werden könnte. So kann die Länge des Bezugsgefäßes für die Analyse falsch verkürzt werden, wenn das kleine, abzweigende Gefäß sehr nahe der Konfluenz von Lebervene und Vena cava bzw. nahe der Portalvenengabel gelegen ist. Dies könnte sich negativ auf die Sensitivität auswirken. Eine dreidimensionale Rekonstruktion der Lebergefäße könnte in dieser Fragestellung für die Beurteilung des drainierten Lebergewebes hilfreich sein.

6.1.3 Die Metastasenzahl

Im Rahmen der Erfassung radiologischer Parameter wurde auch die Anzahl an Metastasen jedes einzelnen Patienten in der Follow-up-CT erfasst. Dabei wurden drei Grenzwerte verwendet und mit den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews und den erzielten Resektionsstatus auf Zusammenhänge überprüft (siehe Kapitel 5.3, Seite 47).

Schon Folprecht et al. haben im Rahmen der CELIM-Studie im retrospektiven Chirurgen-Review den Einfluss der Metastasenzahl auf das Urteil zur Resektabilität untersucht. Die Erhebung der Daten erfolgte jedoch, bedingt durch die Multizentrität, durch eine Vielzahl an Radiologen. Dabei wurden die Daten aus CT, MRT und PET/CT via schriftlichem Befund mitgeteilt. Die Arbeitsgruppe verwendete die Grenzwerte maximal/mehr als vier Metastasen („ <5 “ / „ $5-10$ “) und maximal/mehr als zehn Metastasen („ $5-10$ “ / „ >10 “) (Folprecht et al. 2010). Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie die Daten direkt und ausschließlich aus den zur Verfügung stehenden CT ermittelt und weiterverarbeitet. Das Patientenkollektiv unterschied sich außerdem vom CELIM-Kollektiv. Von letzterem wurden nur 54 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wie in Kapitel 4.3 (Seite 30) ausführlich erläutert wurde. Neben dem Grenzwert von maximal versus mehr als zehn Metastasen wurden zwei weitere Grenzwerte verwendet – maximal versus mehr als drei, sowie maximal versus mehr als fünf Metastasen. Ein weiterer Diskussionspunkt sind die resektabilitätsbezogenen Einschlusskriterien zur Aufnahme in die CELIM-Studie. So galt alternativ eine technische Irresektabilität oder eine Anzahl von fünf oder mehr Metastasen als Einschlusskriterium (Folprecht et al. 2010). Dass letzteres einen Einfluss auf die Analyseergebnisse der Metastasenzahl haben kann, ist jedoch zweifelhaft. Zum einen ist durch die Verblindung der Daten nicht nachvollziehbar, welche und wie viele der 54 eingeschlossenen Patienten auf Grund ihrer Metastasenzahl eingeschlossen wurden und welche auf Grund technischer Aspekte. Zum anderen wurden in dieser Studie die Follow-up-Aufnahmen ausgewertet, bei denen sich dieses spezifische Einschlusskriterium auf Grund der neoadjuvanten Therapie möglicherweise verändert hat. Im Rahmen dieser Therapie kann die Anzahl je nach Ansprechen sowohl abnehmen, als auch im ungünstigsten Fall zunehmen. Dies macht sich auf vielfältige Art und Weise in der Response-Rate bemerkbar, die zwischen 57 % und 68 % lag (Folprecht et al. 2010). Letztendlich muss die Anzahl an Metastasen im Follow-up keinesfalls mit der in der Baseline übereinstimmen. Somit sollte das Einschlusskriterium von mindestens fünf Metastasen keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Metastasenzahl-Analyse dieser Studie haben.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Abstände zu Gefäßgruppe A

Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf den Abstandsbestimmungen der Metastasen zu Gefäßen, wobei zwei Gefäßgruppen unterschieden wurden. Diese wurden auf einen statistischen Zusammenhang mit dem erzielten Resektionsstatus und den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews untersucht. In Tabelle 5.1 auf Seite 42 ist zu lesen, dass bei keiner Abstandskategorie in Bezug auf Gefäßgruppe A ein statistischer Zusammenhang mit dem Resektionsstatus gefunden werden konnte.

Das Ergebnis kann damit erklärt werden, dass die Möglichkeit einer R0-Resektabilität nicht mit dem Abstand zu Gefäßen der Gruppe A in Zusammenhang steht. Dies lässt sich wie folgt begründen. Ein alleiniger Befall der Vena cava inferior oder der Vena portae stellt nicht zwingend eine Kontraindikation zur kurativen Operation dar. Verschiedene Rekonstruktionen oder ein Direktverschluss der Gefäßdefekte können bei einem ausgesuchten Patientengut mit einem akzeptablen Operationsrisiko eine Resektion ermöglichen und zu einem verbesserten Langzeitüberleben führen (Hemming et al. 2001, Nardo et al. 2005, Ladurner & Konigsrainer 2007, Lang 2007b, Tanaka et al. 2009, Malde et al. 2011).

Aus statistischem Blickwinkel kann das nicht signifikante Ergebnis durch eine zu kleine Stichprobe der Studie bedingt sein (Weiß 2008). Stützend zu dieser These wäre die Tatsache, dass die Gruppenverteilung (X/Y) der R0-Status-Patienten in allen vier Abstandskategorien konstant ist. Daraus lässt sich schließen, dass kein Patient mit R0-Resektion einen minimalen Metastasen-Gefäß-Abstand von einem bis weniger als zehn Millimeter besaß (Intervall 2-4). Stattdessen betrugen die Abstände entweder mindestens zehn Millimeter (Untergruppe X) oder weniger als ein Millimeter (Untergruppe Y). Hier kann eine prospektive Studie zur Validierung der vorliegenden Ergebnisse sinnvoll sein.

Das Ergebnis erweckt den Eindruck mit einer Studie von Wray et al. im Widerspruch zu stehen. Darin konnte gezeigt werden, dass die Nähe von Metastasen zu großen Gefäßen die erreichbare Breite des Resektionsrandes negativ beeinflusst. Jedoch wurden von jener Studie Patienten mit positiven Resektionsrändern ausgeschlossen. Außerdem wurde von Wray et al. nicht deren Definition großer Gefäße erläutert (Wray et al. 2005). Die vorliegende Studie unterschied hingegen zwischen R0-Resektionen (negative Resektionsränder) und allen anderen Patienten („keine R0-Resektion“). Letztere wiesen positive Resektionsränder auf oder waren gar nicht operabel (siehe Kapitel 4.5, Seite 31). Außerdem wurden zwei verschiedene Gefäßgruppen definiert und analysiert. Somit steht diese Arbeit nicht im Widerspruch zur Studie von

Wray et al.. Sie verwendet lediglich eine andere Herangehensweise an die Problematik mit einer genaueren Unterteilung. Damit leistet sie einen Beitrag, um die Lücke, die in der Literatur über radiologische Parameter in Zusammenhang mit der Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen besteht, zu schließen.

Dem gegenüber steht die Analyse der Abstände zur Gefäßgruppe A in Kombination mit dem Chirurgen-Review (Tabelle 5.2 auf S. 43), bei der alle Kategorien ein signifikantes Ergebnis lieferten. Dies bedeutet offenbar, dass die Entscheidung der Chirurgen für oder gegen eine Resektion doch von den Metastasen-Abständen zu Gefäßen dieser Gruppe abhängt, auch wenn es laut der zuvor beschriebenen Analyse nicht mit dem Erfolg der Resektion in Zusammenhang steht. Die Tatsache, dass die Kategorie mit dem höchsten Grenzwert (zehn Millimeter) die höchsten prädiktiven Werte lieferte (siehe Tabelle 5.3 auf S. 43), deutet darauf hin, dass dieser Grenzwert durchaus noch eine Rolle beim Entscheidungsprozess zur Resektion spielt. So wurde bei einem Abstand von zehn Millimeter oder mehr die Entscheidung der Chirurgen in 74 % der Fälle zu Gunsten der „Resektion“ gefällt. Bei einem Abstand von weniger als zehn Millimeter wurden 80 % der Patienten der Gruppe „primär keine Resektion“ zugeordnet.

Die Resektionsrandbreite von zehn oder weniger Millimeter findet sich als negativer prognostischer Faktor im Score nach Nordlinger (Nordlinger et al. 1996, Reissfelder et al. 2009). Seitdem wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die sich mit dem Einfluss dieses Grenzwertes auf die Überlebens- und Rezidivraten befassten. Die Ergebnisse sind jedoch sehr gegensätzlich, so dass derzeit keine eindeutige Aussage dazu getroffen werden kann. Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien zu dieser Thematik (Cucchetti et al. 2012). Auch wenn geringere erreichbare Abstände nicht mehr als Kontraindikation gelten, wird in der Literatur weiterhin ein Sicherheitsabstand von zehn Millimeter als Zielgröße empfohlen (Grundmann et al. 2008, Adam et al. 2009a). Diese Empfehlung bedingt wohl maßgeblich das Ergebnis, dass für den Grenzwert von zehn Millimeter die höchsten prädiktiven Werte erreicht wurden.

Je niedriger die Grenzwerte der Abstände in dieser Analyse gesetzt wurden, desto mehr verteilten sich die Patienten innerhalb der Gruppe „primär keine Resektion“ zu Gunsten der Untergruppe X (\geq Grenzwert). Währenddessen blieb auch in dieser Analyse die Verteilung zwischen den Untergruppen X und Y in der Kategorie „Resektion“ konstant. Beides führte zu einer konstanten Sensitivität von 86 %, aber auch zu fallenden Werten der Spezifität (für \geq / $<$ 1 mm und \geq / $<$ 3 mm unter 50 %), der positiv und negativ prädiktiven Werte und der Accuracy. Es besteht offenbar auch ein statistischer Zusammenhang zwischen den kleineren Abständen und der Entscheidung der Chirurgen, aber der Stellenwert innerhalb der Gesamtentscheidung sinkt

wohl mit der Größe des Grenzwertes.

Praktisch am relevantesten sind die prädiktiven Werte. Eine mögliche Erklärung für die Abnahme der positiv prädiktiven Werte (Befürwortung einer Resektion bei Abständen über dem festgelegten Grenzwert) bei kleineren Grenzwerten wäre, dass bei kleineren Abständen zu Gefäßen der Gruppe A das Risiko steigt, dass auch Lebervenen bzw. Portalvenenäste (Gruppe B) involviert sind. Diese müssten dann ebenfalls reseziert oder rekonstruiert werden.

Mit abnehmendem Abstand der Metastase zu Gefäßen der Gruppe A kann auch die womöglich zu resezierende Strecke des Gefäßes von den Chirurgen als länger eingeschätzt werden. Dies hätte die praktische Konsequenz, dass kein Direktverschluss des Defektes mittel Naht vorgenommen werden kann, ohne das Lumen des Gefäßes kritisch zu verkleinern. Stattdessen müssten diverse Patches verwendet werden (Malde et al. 2011).

Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Chirurgen bei Abständen unterhalb des jeweiligen Grenzwertes gegen eine Resektion stimmen, bei sinkendem Grenzwert immer geringer (negativ prädiktiver Wert). Dies erscheint zunächst widersprüchlich zu den Interpretationen der positiv prädiktiven Werte. Angesichts der Größenordnungen der negativ prädiktiven Werte (unter 70% für Grenzwerte unter zehn Millimeter) muss jedoch eingeräumt werden, dass trotz statistischen Zusammenhanges bei jenen Grenzwerten keine ausreichende statistische Güte besteht, um im klinischen Alltag anhand der Abstandsbestimmungen voraussagen zu können, welche Patienten von einer Resektion ausgeschlossen würden.

Da letztendlich kein statistischer Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Gefäßabständen ersten Grades nachgewiesen werden konnte, hat auch das statistisch signifikante Ergebnis zwischen Abständen und Review kaum praktische Relevanz. Am ehesten kann man letzteres noch als These zusammenfassen, dass mit zunehmendem Abstand der Metastasen zur Gefäßgruppe A die Zustimmung der Chirurgen zu einer Resektion steigen wird und am höchsten ist bei einem Abstand von über zehn Millimeter (positiv prädiktiver Wert). Im Falle eines Abstandes von unter zehn Millimeter ist die Chance, dass die Chirurgen gegen eine Resektion stimmen, ebenfalls hoch (negativ prädiktiver Wert).

Die Arbeitshypothese, dass der Abstand zwischen Metastasen und Gefäßen der Gruppe A einen Einfluss auf die Entscheidung der Chirurgen-Gruppe zur Resektabilität hat, konnte bestätigt werden. Dagegen wurde die Hypothese, dass jene Abstände eine Auswirkung auf die Erreichbarkeit des Resektionsstatus haben, nicht bestätigt (die Nullhypothese wurde beibehalten). Diese Diskrepanz verdeutlicht abermals, dass es weiterhin Forschungsbedarf auf dem Gebiet der präoperativen Diagnostik kolorektaler Lebermetastasen gibt. Diese Studie gehört

zu den ersten, die sich quantitativ mit den Abständen zwischen Metastasen und Gefäßen beschäftigt. Sie ist womöglich die erste, die dabei unterschiedliche Gefäßgruppen definiert und radiologische Parameter, sowohl mit den Resektionsergebnissen, als auch mit der Meinung eines klinisch verblindeten Chirurgen-Reviews vergleicht. Gerade weil erwartete Resektionsränder von weniger als einem Zentimeter keine Kontraindikation mehr für eine Resektion darstellen (Hamady et al. 2006, Grundmann et al. 2008), sollte in weiteren (prospektiven) Studien quantitativ untersucht werden, welche radiologisch erfassbaren Kriterien mit der Realisierbarkeit eines R0-Status und mit der Entscheidung einer Chirurgen-Gruppe zusammenhängen.

6.2.2 Abstände zur Gefäßgruppe B

In den Tabellen 5.4 (Seite 44) und 5.6 (Seite 46) sind die Analyseergebnisse der Metastasen-Gefäß-Abstände zur Gefäßgruppe B mit den Resektionsstatus bzw. dem Chirurgen-Review aufgelistet. Die entsprechenden Nullhypothesen konnten widerlegt werden. Die Grenzwerte von einem, drei und fünf Millimeter ergaben jeweils in Zusammenhang mit den Resektionsstatus ein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Grenzwert von zehn Millimeter war als einziger nicht signifikant. In der Analyse mit dem Chirurgen-Review lieferten alle vier Grenzwerte signifikante Ergebnisse.

Die Tatsache, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Grenzwert von zehn Millimeter und dem Resektionsstatus ermittelt werden konnte, kann aus statistischer Sicht wiederum durch eine zu kleine Stichprobe bedingt sein (Weiß 2008). Naheliegender ist jedoch, dass bei Abständen von Metastasen zu Gefäßen der Gruppe B dieser Grenzwert keine entscheidende Rolle spielt. Bestätigt wird diese These durch zahlreiche Studien, die mit Resektionsrändern von weniger als einem Zentimeter R0-Resektionen erreichten und überdies keine Nachteile bezüglich Überlebens- und Rezidivraten verzeichneten (Poston et al. 2005, Hamady et al. 2006, Konopke et al. 2008).

Kritischer sind offensichtlich Abstände von weniger als fünf, drei oder einem Millimeter. Tabelle 5.5 auf Seite 45 verdeutlicht anhand der hohen negativ prädiktiven Werte (82,76 % bis 85,19 %), dass bei Abständen unter den genannten Grenzwerten über 80 % der Patienten nicht R0-reseziert werden konnten. Der Grund dafür, dass die negativ prädiktiven Werte nicht die 90 %-Marke überschritten, ist wohl darauf zurückzuführen, dass mittels Resektion der infiltrierten Gefäße auch R0-Resektionen zu erreichen sind. Während Defekte von Gefäßen der Gruppe A noch bis zu einer gewissen Länge durch eine Direktnaht ohne kritische Lumeneinengung verschlossen werden können (Malde et al. 2011), gestaltet sich die Rekonstruktion oder eine direkte spannungsfreie Anastomosierung von Lebervenen und Portalvenenästen verschieden.

Während auch langstreckige Resektionen der Pfortaderäste oder der Aufzweigung der Vena portae durch direkte Anastomosen rekonnektiert werden können (Lang 2007b), ist dies bei Lebervenen mitunter nur durch spezielle Mobilisierungstechniken der Leber möglich (Oshita et al. 2009). Anderenfalls ist die Rekonstruktion sehr aufwändig. Die Indikation wird daher nur bei einem kleinen, ausgewählten Teil der Patienten gestellt (Hemming et al. 2002, Grundmann et al. 2008, Saiura et al. 2011).

Alle drei Abstände weisen mit ihren positiv prädiktiven Werten von 42,86 % bis 44,44 % keine ausreichende Güte auf, um eine Aussage über die R0-Resektionsrate bei Abständen über dem jeweiligen Grenzwert zu machen. Am ehesten ist dies darauf zurückzuführen, dass andere bedeutende Faktoren bei der Entscheidung zur Resektion (u.a. die allgemeine Operabilität) nicht erfasst wurden. Die Ergebnisse sollten daher in einer prospektiven Studie validiert werden.

Bestätigt werden die Ergebnisse durch eine Studie von de Haas et al.. Als eine von wenigen Arbeitsgruppen berichteten sie, dass die Nähe von Metastasen zu Gefäßen einen R1-Status begünstigt. Sie gingen jedoch nicht ins Detail, welche Gefäße untersucht wurden und wie die Nähe zu Gefäßen definiert war (de Haas et al. 2008). Andere Faktoren, die nachweislich zu einem höheren Risiko einer R1-Resektion führten, sind bilateral verteilte Metastasen, multiple Metastasen und besonders große Metastasen (de Haas et al. 2008, Welsh et al. 2008, Muratore et al. 2010, Poultides et al. 2010).

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, in der quantitativ mittels CT die Abstände zwischen Metastasen und Gefäßen der Gruppe B bestimmt wurden und auf einen Zusammenhang mit der R0-Resektionsrate analysiert wurden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass solch ein Zusammenhang besteht. Ein Abstand von weniger als drei Millimeter scheint sich dabei am besten zu eignen, um jene Patienten zu selektieren, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit keine R0-Resektion erreicht werden kann. Der negativ prädiktive Wert betrug 85 %. Bei jenen Patienten sollte aufmerksam geprüft werden, ob eine Gefäßresektion und gegebenenfalls -rekonstruktion indiziert ist. Anderenfalls sollte die Aufnahme des Patienten in eine Studie zur Optimierung des Outcomes bei R1-Resektionen erwogen werden. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein präoperativ gemessener Metastasen-Gefäß-Abstand von unter zehn Millimeter keinen Einfluss auf die R0-Resektabilität hat. Zur Selektion der Patienten, die einen R0-Status erreichen, kann diese Studie leider wenig beitragen, da die erfassten positiv prädiktiven Werte für die Praxis keine ausreichend hohe Güte besitzen. Nicht zuletzt deshalb sollte die Entscheidung für oder gegen eine Resektion weiterhin in enger Zusammenarbeit zwischen Leberchirurgen und Radiologen stattfinden.

Die Gegenüberstellung der Abstände zur Gefäßgruppe B mit den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews ergab in allen Kategorien ein signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese konnte damit abgelehnt werden. Der beste positiv prädiktive Wert und die höchste Spezifität wurden für den Grenzwert von zehn Millimeter ermittelt (Tabelle 5.7, Seite 46). Insbesondere die anderen positiv prädiktiven Werte, doch auch die Spezifitäten der anderen Grenzwerte vielen nur geringfügig niedriger aus. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Entscheidung der Chirurgen für oder gegen eine Resektion und den gemessenen Abständen zur Gefäßgruppe B, allein basierend auf den präsentierten CT. Jedoch verdeutlicht es auch die Komplexität dieser Entscheidung.

Ein Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter wird als Optimum angesehen (Wray et al. 2005). Dementsprechend stimmten die Chirurgen bei Abständen von mindestens zehn Millimeter in 76 % der Fälle für eine Resektion und 80 % aller Patienten, die der Gruppe „primär keine Resektion“ zugeordnet wurden, wiesen Abstände von unter zehn Millimeter zu einem Gefäß der Gruppe B auf. Jedoch können auch bei Abständen unter den verwendeten Grenzwerten durch Gefäßresektionen und -rekonstruktionen oder durch geringere Sicherheitsabstände R0-Status erreicht werden (Poston et al. 2005, Hamady et al. 2006, Konopke et al. 2008, Oshita et al. 2009, Malde et al. 2011, Saiura et al. 2011). Daher lässt sich mit gerade einmal 60 % negativ prädiktivem Wert mit keiner ausreichenden Sicherheit eine Vorhersage zur Entscheidung gegen eine Resektion durch die Chirurgen bei Abständen unter zehn Millimeter treffen. Gleiches gilt für die Grenzwerte von drei und fünf Millimeter. Allenfalls ein Abstand von unter einem Millimeter kann einen Hinweis zum Urteil der Chirurgen gegen eine Resektion sein, bei einem negativ prädiktiven Wert von 69 %.

Bei einem Vergleich mit den statistischen Gütekriterien von der Abstandanalyse der Gefäßgruppe A mit dem Chirurgen-Review (Tabelle 5.3 auf Seite 43) lässt sich schlussfolgern, dass bei messbaren Abständen von weniger als zehn Millimeter von Metastasen zu Gefäßen der Gruppe A am besten vorausgesagt werden kann, dass sich die Chirurgen gegen eine Resektion entscheiden (negativ prädiktiver Wert von 80 %, siehe Tabelle 5.3). Die Entscheidung für eine Resektion ist am wahrscheinlichsten, wenn alle Abstände zwischen Metastasen und Gefäßen der Gruppe B mindestens zehn Millimeter betragen (positiv prädiktiver Wert von 76,19 %, siehe Tabelle 5.7 auf Seite 46). Diese Studie scheint derzeit die einzige zu sein, die solch eine differenzierte Analyse vornahm. Sie nimmt damit eine Pionierstellung in der Analyse prädiktiver radiologischer Parameter für die Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie ein. Gleichzeitig gibt sie Anreize für prospektive Studien, um die gewonnenen Erkenntnisse zu validieren.

Um einen präoperativen Resektabilitätsscore erstellen zu können, mit dessen Hilfe ein R0-Status mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt oder ausgeschlossen werden kann, müssen neben den radiologisch erfassbaren Daten auch klinische Faktoren, wie die allgemeine Operabilität zum Zeitpunkt der Bildgebung, erfasst werden. Nur so kann ein diesbezügliches Bias ausgeschlossen werden.

6.2.3 Anzahl der Metastasen

Laut den Ergebnissen in der Analyse der Metastasenzahlen mit den Resektionsstatus (siehe Tabelle 5.8 auf Seite 47) scheint von den drei verwendeten Grenzwerten nur der von maximal bzw. mehr als fünf Metastasen Bedeutung für die R0-Resektabilität zu haben. Dieser ergab als einziger ein statisch signifikantes Ergebnis, so dass die Nullhypothese widerlegt werden konnte.

Von den gefundenen Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Metastasenzahl und der R0-Resektabilität untersuchten, verwendete keine diesen Grenzwert. Meist wurde eine geringere R0-Resektionsrate für Patienten mit mindestens drei Metastasen (Knoefel et al. 2000, Welsh et al. 2008) bzw. mindestens zwei Metastasen festgestellt (Are et al. 2007, de Haas et al. 2008, Muratore et al. 2010).

Ein weiterer, in der Literatur häufig verwendeter Grenzwert für die Metastasenzahl liegt bei maximal oder mehr als drei Metastasen. Es konnte mehrfach in Studien ein Zusammenhang mit der erreichbaren R0-Resektionsrate nachgewiesen werden (Yamamoto et al. 1999, Pawlik et al. 2005, Welsh et al. 2008). Dem gegenüber steht das in dieser Studie ermittelte Ergebnis, wonach für jenen Grenzwert kein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand.

Auf die Wahrscheinlichkeit, dass die Einschlusskriterien der CELIM-Studie Einfluss auf dieses Ergebnis haben, ist bereits in Kapitel 6.1.3 eingegangen worden. Von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis ist wohl, dass alle Patienten primär irresektabel waren und nur durch eine neoadjuvante Chemotherapie in einen resektablen Zustand konvertiert werden konnten. Auch bei einer nachweisbaren Response auf die Chemotherapie kann bei bis zu drei Metastasen durch technische Aspekte eine Resektion unmöglich sein. Andererseits können auch Patienten mit mehr als drei Lebermetastasen resektabel werden.

Zahlreiche Studien wiesen nach, dass ein Befall beider Leberlappen ein Risikofaktor dafür ist, keine R0-Situation zu erreichen (Yamamoto et al. 1999, Are et al. 2007, de Haas et al. 2008, Welsh et al. 2008, Poultides et al. 2010). Für eine Metastasenzahl von mehr als fünf ist das Risiko, dass beide Lappen befallen sind, recht groß im Vergleich zu fünf oder weniger Metastasen. Mit steigender Metastasenzahl nimmt dieses Risiko immer mehr zu. Vergleicht man die

Grenzwerte von drei und fünf Metastasen scheint es für mehr als drei Metastasen noch geringer zu sein als für mehr als fünf Metastasen. So ist es bei diesem Patientenkollektiv möglich, dass der Grenzwert von fünf Metastasen bedeutsam für die R0-Resektabilität war, der Grenzwert von drei Metastasen jedoch nicht.

Die Metastasenzahl von maximal zehn erwies sich ebenfalls als nicht signifikant. Es konnten keine Studien gefunden werden, die diesen Grenzwert im Zusammenhang mit dem erreichbaren Resektionsstatus untersuchten. Eine Studie von Gomez et al. unterteilte die Patienten hinsichtlich ihrer Tumorlast in drei verschiedene Gruppen und untersuchte das Kollektiv auf statistische Unterschiede im Gesamtüberleben, dem krankheitsfreien Intervall und dem Anteil von R1-Resektionen (Gomez et al. 2010). Die Gruppe mit der höchsten Tumorlast wurde definiert durch eine Anzahl von mindestens acht Lebermetastasen oder einem Tumordurchmesser von über fünf Zentimeter. Für diese Gruppe von Patienten konnte eine statistisch signifikant erhöhte Rate an R1-Resektionen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen festgestellt werden (Gomez et al. 2010). Der Grenzwert der Metastasenzahl lag bei Gomez jedoch niedriger als in der vorliegenden Studie. Hinzu kommt der Einfluss des maximalen Metastasendurchmessers, der in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde. Bei einer Anzahl von maximal oder mehr als zehn Metastasen ist wohl das Volumen der Metastasen bzw. das zu erwartende funktionelle Leberreservolumen, sowie die Möglichkeit zwei Lebersegmente mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung zu erhalten, entscheidender für den erreichbaren Resektionsstatus als die absolute Anzahl der Metastasen.

Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt auf Grund von Komorbiditäten nicht operationsfähig waren, konnten bei dem verwendeten Studiendesign nicht ausgeschlossen werden. Sie wurden der Kategorie „Keine R0-Resektion“ zugeordnet, obwohl sie bei optimaler klinischer Situation vielleicht R0-resektabel gewesen wären. Dies wirkt sich auf alle drei verwendeten Grenzwerte aus. Hinsichtlich des Grenzwertes von zehn Metastasen kommt hinzu, dass eine sehr ungleichmäßige Verteilung der Patienten auftrat. Von insgesamt 54 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, fanden sich gerade einmal acht mit mehr als zehn Metastasen. Es wird daher empfohlen, auch diesen Schwellenwert in zukünftigen prospektiven Studien mit Berücksichtigung klinischer Daten weiter zu analysieren.

In der Gegenüberstellung der Metastasenzahl mit dem Chirurgen-Review (Tabelle 5.9, Seite 48) ergaben sowohl der Grenzwert von maximal fünf, als auch von maximal zehn Metastasen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Chirurgen-Gruppe bewertete 75,86 % aller Patienten mit maximal fünf Metastasen als resektabel, 72 % aller Patienten mit mehr als fünf Metastasen

als nicht resektabel. Patienten mit mehr als zehn Metastasen wurden in 87,50 % der Fälle als irresektabel beurteilt, jedoch nur 60,87 % mit weniger Metastasen als resektabel. Die Nullhypothese konnte widerlegt werden. Zwischen Chirurgen-Review und einem Grenzwert von maximal oder mehr als drei Metastasen konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Es wurde nur eine Studie gefunden, die retrospektiv die Resektabilität von Lebermetastasen durch eine Gruppe von Chirurgen beurteilen ließ. Auch jene Studie von Mohammad et al. beruhte auf der Präsentation von Leber-CT. Sie untersuchte jedoch keine Zusammenhänge mit radiologischen Parametern, sondern lediglich die Übereinstimmung der Chirurgen untereinander (Mohammad et al. 2012). Somit ergänzt diese Studie die vorhandene Literatur bezüglich des Einflusses der Metastasenzahl auf die Entscheidung der Chirurgen.

Der Grenzwert von maximal oder mehr als drei Metastasen fand bereits 1996 in einer Studie von Nordlinger et al. Verwendung, wobei eine Anzahl von mehr als drei Metastasen eine schlechtere Überlebensrate prognostizierte (Nordlinger et al. 1996). Auch andere Studien in den folgenden Jahren wiesen mehrmals einen statistischen Zusammenhang zwischen diesem Grenzwert und einer schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate oder einer höheren R1-Resektionsrate der Patienten nach (Yamamoto et al. 1999, Pawlik et al. 2005, Nuzzo et al. 2008, Welsh et al. 2008). Doch es gibt auch Studien, die diese Metastasenzahl nicht als unabhängigen Prognosefaktor bestätigen konnten (Moroz et al. 2002, de Haas et al. 2008, Reissfelder et al. 2009, Pulitano et al. 2011). Reissfelder et al. untersuchten mehrere Prognose-Scores von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, darunter auch den von Nordlinger, auf ihre Validität unter Aufschlüsselung der einzelnen Faktoren jedes Scores. Auch in jener Studie konnte der Grenzwert von maximal oder mehr als drei Metastasen nicht als Prognose-relevant bestätigt werden (Reissfelder et al. 2009). Sowohl bei Pulitano et al. als auch bei de Haas et al. erwies sich eine Anzahl von mehr als drei Metastasen in der univariaten Analyse mit der Überlebensrate noch als signifikant, in der multivariaten Analyse jedoch nicht mehr (de Haas et al. 2008, Pulitano et al. 2011). In Bezug auf die Rezidivrate konnte die Studie von Pulitano keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit diesem Schwellenwert nachweisen (Pulitano et al. 2011). Dies unterstützt das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass ein Grenzwert von maximal oder mehr als drei Metastasen nicht relevant für die Entscheidung der Chirurgen zur Resektabilität ist.

Ein Grenzwert von maximal oder mehr als fünf Metastasen findet sich nur selten in Studien zur Prognose von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Elias et al. wiesen eine schlechtere Überlebensrate für Patienten mit mehr als fünf Metastasen nach (Elias et al. 2003). Zu den

Raten der R0-Resektionen konnte, wie oben zu lesen, für diesen Grenzwert keine Studie gefunden werden. Jedoch ist mit einer steigenden Anzahl von Metastasen die Wahrscheinlichkeit höher, dass beide Leberlappen befallen sind. Dadurch steigt auch das Risiko schlechtere R0-Resektionsraten zu erreichen (Are et al. 2007, de Haas et al. 2008, Welsh et al. 2008). Diese Daten stützen das Ergebnis, dass sich die Expertengruppe im Review der CELIM-Studie eher gegen eine Resektion entschied, wenn mehr als fünf Metastasen zu finden waren.

Von allen Patienten die mehr als zehn Metastasen aufwiesen, entschieden sich die Chirurgen nur bei einer Person mehrheitlich für eine Resektion, bei allen anderen dagegen. Das zu erwartende Leberreservevolumen sollte in der Mehrzahl der Fälle mit so einer hohen Anzahl von Metastasen zu niedrig für eine Resektion sein. Bei Patienten mit zehn oder weniger Lebermetastasen tendierte die Entscheidung des Reviews überwiegend zur Resektion. In jener Gruppe dürften mehr Patienten mit ausreichendem Reservevolumen fallen. Der Unterschied zu der Analyse mit den Resektionsstatus ist am ehesten mit der Verblindung gegenüber den klinischen Daten zu erklären, wie oben erläutert wurde.

Die CELIM-Studie war bisher die einzige, die diesen Grenzwert verwendete. Es wurde der Einfluss der Metastasenzahl im Allgemeinen auf die Änderung des Chirurgen-Urteils zwischen Aufnahmen vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie ermittelt. Jedoch konnte kein signifikanter Einfluss auf die Meinungsänderung festgestellt werden (Folprecht et al. 2010). In Kapitel 6.1.3 wurde bereits erläutert, dass sich die Datenerhebung und das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie von der CELIM-Studie unterschieden. Dadurch sind die gegensätzlichen Ergebnisse zu erklären.

Andere Studien, die Metastasenzahlen jenseits von fünf untersuchten, stammen von Gomez und Moroz. Bei Gomez et al. zeigte die Gruppe mit der höchsten Tumorlast, wozu auch eine Anzahl von mindestens acht Metastasen zählte, das geringste krankheitsfreie Überleben und die geringste 5-Jahres-Überlebensrate (Gomez et al. 2010). Moroz et al. berichteten, dass eine Resektion von mehr als sieben Metastasen mit schlechteren Überlebensraten assoziiert war (Moroz et al. 2002). Auch dies unterstützt die Entscheidung der Chirurgen gegen eine Resektion bei mehr als zehn Lebermetastasen.

Da die klassischen Resektionskriterien immer mehr erweitert werden, ist die Frage ob bzw. wo Grenzen hinsichtlich der Metastasenzahl liegen. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung der Chirurgen sowohl durch eine Anzahl von mehr als fünf als auch von mehr als zehn Metastasen beeinflusst wird, wobei der Grenzwert von mehr als zehn Metastasen am ehesten als Ausschlusskriterium für eine Resektion zu interpretieren ist (hoher negativ prädik-

tiver Wert, siehe Tabelle 5.10). Dagegen wies der Grenzwert von maximal oder mehr als fünf Metastasen auch einen relativ hohen positiv prädiktiven Wert von 76 % auf. Der negative prädiktive Wert war mit 72 % weniger aussagekräftig als derjenige bei mehr als zehn Metastasen. Den höchsten negativ prädiktiven Wert lieferte die Analyse von $\leq / > 5$ Metastasen mit dem Resektionsstatus. So konnte bei einer Anzahl von mehr als fünf Metastasen in 88 % aller Fälle keine R0-Resektion erreicht werden. Jedoch lässt der geringe positiv prädiktive Wert für diesen Grenzwert keine Aussage darüber zu, ob Patienten mit maximal fünf Metastasen R0-reseziert werden können.

Die Resektion von Lebermetastasen ist für die betroffenen Patienten derzeit die einzige Therapie mit der Chance auf Heilung. Da seit der Erweiterung der Resektionskriterien in der Literatur keine obere Grenze für die Anzahl an Lebermetastasen definiert wurde (Kokudo et al. 2004), sollte auch der Einfluss der Metastasenzahl auf die R0-Resektionsraten und das Outcome jenseits der üblichen Grenzwerte prospektiv untersucht werden. Erscheint jedoch eine R0-Resektion mit adäquatem Operationsrisiko möglich, sollte diese dem Patienten nicht durch derartige Werte versagt werden, wie auch Spolverato et al. empfehlen (Spolverato et al. 2013).

6.2.4 Anzahl befallener Segmente

In Tabelle 5.11 auf Seite 49 ist zu erkennen, dass der Anteil an Patienten, die keinen R0-Status erreichten, in der Gruppe mit vier oder mehr befallenen Segmenten größer war als beim Rest der Patienten. Jedoch erzielte diese Analyse kein signifikantes Ergebnis (Nullhypothese wurde beibehalten). Da der p-Wert sehr nahe der Signifikanz-Schwelle liegt, sollte ein zu kleines Patientenkollektiv als Ursache dafür in Betracht gezogen werden (Weiß 2008).

Die vorliegende Studie ist offensichtlich eine der ersten, die sich mit den R0-Resektionsraten und dem hier verwendeten Schwellenwert auseinandersetzt. Eine der wenigen Studien, die sich mit den Überlebens- und R1-Resektionsraten in Zusammenhang mit der Anzahl befallener Lebersegmente beschäftigt, stammt von de Haas et al. (de Haas et al. 2008). Darin konnte gezeigt werden, dass bei Resektionen von drei oder mehr Segmenten eine höhere Rate an R1-Resektionen auftrat. Dies ließ sich jedoch nur in der univariaten Analyse nachweisen. In der multivariaten Analyse erbrachte dieser Test kein signifikantes Ergebnis (de Haas et al. 2008). Dies unterstützt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass kein Zusammenhang zwischen der Anzahl befallener Segmente und der R0-Resektionsrate bestand.

Interessanterweise hatte der verwendete Grenzwert, trotz negativen Testergebnisses mit den Resektionsstatus, offenbar einen höchst-signifikanten Einfluss ($p = 0,001$) auf die Entscheidung

der Chirurgen im Review. Die Alternativhypothese/Arbeitshypothese wird angenommen. Patienten bei denen mindestens drei Segmente reseziert wurden, wiesen laut de Haas et al. in univariater und multivariater Datenanalyse eine signifikant schlechtere Überlebensdauer auf (de Haas et al. 2008). In einer Studie von Tamandl et al. wurde berichtet, dass die Resektion von vier oder mehr Segmenten signifikant die perioperative Morbiditätsrate erhöhte (Tamandl et al. 2010). Beide Studien unterstützen das Ergebnis dieser Arbeit. Zu beachten ist jedoch der Unterschied, dass sowohl in der Studie von de Haas, als auch in jener von Tamandl von der Resektion von Segmenten, also einer anatomischen Resektion, die Rede ist. In der vorliegenden Studie wurde lediglich der Befall von Lebersegmenten registriert. Ob eine Resektion anatomisch oder atypisch erfolgte, wurde nicht erfasst.

Andererseits kann die Entscheidung der Chirurgen wiederum durch den Befall beider Leberlappen beeinflusst werden, wodurch höhere R1-Resektionsraten wahrscheinlich wären (Are et al. 2007, de Haas et al. 2008, Welsh et al. 2008). Bei einem Befall von vier Segmenten ist das Risiko sehr hoch, dass ein bilobärer Befall vorliegt. Ob ein einzelner Leberlappen oder beide befallen waren, wurde in der vorliegenden Studie nicht explizit untersucht. Dies sollte bei zukünftigen Studien beachtet werden.

Der positiv prädiktive Wert für weniger als vier befallene Segmente verdeutlicht, dass diese Patienten laut Chirurgen-Review in mehr als drei von vier Fällen als resektabel eingeschätzt wurden. Die statistische Güte reicht jedoch nicht aus, um direkt auf die Entscheidung einer Expertengruppe zu Gunsten einer Resektion schließen zu können. Der negativ prädiktive Wert für vier oder mehr befallene Segmente zeigt, dass die Expertengruppe eine Resektion bei zwei Drittel dieser Patienten abgelehnt hätte. Jedoch hätte sie auch bei beinahe einem Drittel dieser Patienten einer Resektion zugestimmt. Diese Daten und das nicht-signifikante Ergebnis der R0-Status-Analyse lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Resektion nicht allein auf der Grundlage von vier oder mehr befallenen Lebersegmenten ausgeschlossen werden sollte.

6.2.5 Chirurgen-Review und Resektionsstatus

Die letzte durchgeführte Analyse verglich die Entscheidungen der Chirurgen im Rahmen des retrospektiven Chirurgen-Reviews mit den erzielten Resektionsstatus. Die Nullhypothese konnte verworfen werden. Es wurde ein signifikantes Ergebnis mit einem sehr hohen negativ prädiktiven Wert ermittelt. Dieser besagt, dass 92 % aller Patienten, die während des Reviews der Gruppe „primär keine Resektion“ zugeordnet wurden, keinen R0-Status erreichten. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass der positiv prädiktive Wert in dieser Gegenüberstellung unter 50 % lag, dass also trotz einer Entscheidung für eine „Resektion“ in über der Hälfte der Fälle

kein R0-Status erreicht wurde.

Der sehr hohe negativ prädiktive Wert mag zum Teil durch in der Literatur klar definierte Ausschlusskriterien bedingt sein. Dazu zählen die Abschätzung eines zu geringen postoperativen Leberreservevolumens oder die Tatsache, dass keine zwei zusammenhängenden Lebersegmente mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung erhalten werden können (Grundmann et al. 2008, Mohammad et al. 2012). Hinzu kommt die jahrelange individuelle Erfahrung im Bereich der Leberchirurgie. So beeinflusst die Erfahrung des Chirurgen bzw. des Zentrums auch die Resektionsergebnisse (Grundmann et al. 2008). In der klinischen Praxis sind jedoch Informationen über Komorbiditäten oder extrahepatische Tumormanifestationen ebenfalls wichtige Parameter im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Resektion (Grundmann et al. 2008, Mohammad et al. 2012). Daher kann der ermittelte negativ prädiktive Wert im Rahmen eines klinisch verblindeten Reviews kaum höher werden.

Die Verblindung ist auch als bedeutender Faktor für den niedrigen positiv prädiktiven Wert von unter 50 % anzusehen. Wichtige Parameter wie die allgemeine Operabilität oder jegliche Art von prognostischen Faktoren wie beispielsweise das CEA-Level (Reissfelder et al. 2009) standen den Chirurgen bei ihrer Abstimmung nicht zur Verfügung. Der positiv prädiktive Wert des Reviews übertraf jedoch jeden positiv prädiktiven Wert, der im Rahmen dieser Arbeit bei Analysen mit den Resektionsstatus ermittelt wurde. Gleiches trifft für die negativ prädiktiven Werte zu.

Die Gründe der Entscheidung für oder gegen eine Resektion sind im Rahmen solch eines Reviews nicht eindeutig zu ermitteln, da der Prozess sehr komplex und subjektiv ist. Mohammad et al. haben die Übereinstimmung von Leberchirurgen untereinander untersucht (Mohammad et al. 2012). Dabei wurden Leber-CT von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie 26 Leberchirurgen präsentiert, die über die Resektabilität unabhängig voneinander entscheiden sollten. Die gegebenen klinischen Informationen simulierten optimale Voraussetzungen für eine Metastasen-Resektion (Mohammad et al. 2012). Bei der Hälfte der präsentierten Patienten zeigte sich eine mangelhafte Einigkeit bezüglich der Resektabilität. Es konnte auch festgestellt werden, dass die individuellen Definitionen von Resektabilität unter den teilnehmenden Leberchirurgen differierte. Bei jener Studie wurde jedoch nicht der Einfluss radiologischer Parameter auf die Entscheidung der Expertengruppe untersucht (Mohammad et al. 2012). Im Rahmen der vorliegenden Studie fand die Zuordnung eines Patienten zur Kategorie „Resektion“ nur auf Grundlage einer absoluten Mehrheitsentscheidung während des Chirurgen-Reviews statt.

Das Ergebnis dieser Analyse wird auch durch die Diskrepanz zwischen präoperativer und in-

traoperativer Diagnostik maßgeblich beeinflusst. Die Entscheidung zur Operation wird in der klinischen Praxis auf der Grundlage präoperativer Bildgebung und einer Vielzahl klinischer und prognostischer Faktoren getroffen. Jedoch ist die Entscheidung zu Gunsten der Resektion allein keine Garantie für einen postoperativen R0-Status. Als häufigster Grund für positive Resektionsränder gilt die Nähe der Metastasen zu den großen Gefäßen (Sharma et al. 2008). Ob eine Metastase, die in der Bildgebung als Gefäß-infiltrierend erscheint, auch wirklich das Gefäß infiltriert oder nur daran anliegt, kann mittels CT nicht ausreichend beurteilt werden. Stattdessen sollten Leberchirurgen laut einer Studie von Okada et al. intraoperativ versuchen, die Metastase vom Gefäß zu lösen, um dies zu differenzieren und aufwändige Gefäßrekonstruktionen zu vermeiden (Okada et al. 2003). Die tatsächliche Ausdehnung einer Metastase und der Grad der Gefäßinfiltration können derzeit am exaktesten intraoperativ per Ultraschall ermittelt werden. Der IOUS gilt in diesem Zusammenhang als Goldstandard (Nardo et al. 2005). Die Diskrepanz zwischen präoperativer und intraoperativer Diagnostik kann mit derzeitigen technischen Mitteln nicht ausreichend dezimiert werden. Adäquate prädiktive radiologische Parameter könnten die Entscheidung zur Operation erleichtern, jedoch hat wohl nur die technische Weiterentwicklung der Bildgebung das Potential dieses Problem zu lösen.

Die Entscheidung zur Laparotomie mit der Absicht einer kurativen Resektion sollte weiterhin mindestens in einem Konsens zwischen einem erfahrenen Leberchirurgen und einem erfahrenen Radiologen auf dem Gebiet der hepatobiliären Bildgebung oder besser im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboardes getroffen werden (Poston et al. 2005, Mohammad et al. 2012).

7 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass es Zusammenhänge zwischen den Abständen kolorektaler Lebermetastasen zu den angrenzenden bzw. intrahepatisch verlaufenden Gefäßen und den Resektionsergebnissen gibt. Dies gilt für die Analyse der Gefäßgruppe B, zu denen die Vena cava inferior, die Vena portae, die Hauptäste der Vena portae, sowie die Venae hepaticae zählen (siehe Kapitel 4.6).

Signifikante Zusammenhänge wurden für die Abstände von weniger bzw. mindestens ($< / \geq$) einem Millimeter, drei Millimeter und fünf Millimeter gefunden. Ein Abstand von weniger als drei Millimeter scheint sich in diesem Zusammenhang am besten zu eignen, um Patienten zu selektieren, denen mit hoher Wahrscheinlichkeit keine R0-Resektion ermöglicht werden kann. Die verwendeten Grenzwerte eignen sich jedoch nicht um Patienten zu selektieren, die einen R0-Status erreichen. Keiner der Grenzwerte erreichte eine ausreichende statistische Güte (positiv prädiktiver Wert) für diese Fragestellung. Daher ist eine interdisziplinäre Entscheidung im Rahmen eines Tumorboardes zu empfehlen, wenn alle Metastasen-Gefäß-Abstände über dem jeweiligen Grenzwert liegen. Der Abstand von $< / \geq 10$ Millimeter zeigte als einziger kein signifikantes Ergebnis. Er ist wahrscheinlich nicht bedeutsam für die R0-Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Die Abstände zu Gefäßen der Gruppe A, die in der vorliegenden Studie als Vena cava inferior und Vena portae definiert wurden, ergaben kein signifikantes Ergebnis mit den Resektionsstatus. Die verfügbaren Resektions- und Rekonstruktionstechniken scheinen R0-Resektionen unabhängig von einem Befall dieser Gefäße zu ermöglichen.

Die Abstände zwischen Metastasen und Gefäßen hatten jedoch offenbar einen Einfluss auf das Chirurgen-Review. Dies galt sowohl für die Gefäßgruppe A, wie auch für die Gefäßgruppe B. Für alle verwendeten Abstände zeigten sich signifikante Zusammenhänge. Hinsichtlich der Gefäßgruppe A hat offenbar ein Abstand von $< / \geq 10$ Millimeter den größten Einfluss auf diese Entscheidung. Bei einem Abstand von mindestens zehn Millimeter besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass einer Resektion zugestimmt wird. Bei Abständen unter zehn Millimeter ist die Chance, dass gegen eine Resektion entschieden wird, ebenfalls hoch. Je kleiner die Metastasen-Gefäß-Abstände sind, desto geringer ist wahrscheinlich auch der Stellenwert im

Entscheidungsprozess. Bei Gefäßen der Gruppe B scheint der Grenzwert von $< / \geq 10$ Millimeter ebenfalls am entscheidendsten für die Entscheidung des Chirurgen-Reviews zu sein.

Vergleicht man die Ergebnisse der Gefäßgruppen A und B miteinander, ist bei Abständen unter zehn Millimeter zur Gefäßgruppe A am ehesten eine Entscheidung gegen eine Resektion zu erwarten. Bei Metastasen-Gefäß-Abständen von mindestens zehn Millimeter zu Gefäßen der Gruppe B ist die Entscheidung zur Resektion am wahrscheinlichsten.

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews und den erreichten Resektionsstatus gibt Anlass zu prospektiven Studien zur Validierung dieser Daten. Insbesondere die nicht signifikanten Ergebnisse des Abstandes von $< / \geq 10$ Millimeter mit den Resektionsstatus und dessen signifikante Ergebnisse mit dem Chirurgen-Review legen nahe, den Sachverhalt detailliert prospektiv zu analysieren.

Darüber hinaus sollte durch ein prospektives Studiendesign eine optimierte Verteilung der Metastasen-Gefäß-Abstände und somit eine exaktere Evaluierung der Abstände von $< / \geq 3$ Millimeter und $< / \geq 5$ Millimeter erzielt werden. Bei zukünftigen Studien sollte, wie in der vorliegenden, eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen Gefäßgruppen vorgenommen werden. Zur korrekten longitudinalen Begrenzung der Lebervenen und Pfortaderäste, sowie der Beurteilung des drainierten Parenchyms könnte eine 3D-Rekonstruktion der Lebergefäße hilfreich sein.

Eine Anzahl von ($\leq / >$) 3 Metastasen scheint bei primär irresektablen Patienten, die mittels neoadjuvanter Chemotherapie konvertiert werden sollen, keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Resektion oder den erreichbaren Resektionsstatus zu haben. Dagegen beeinflusste eine Anzahl von ($\leq / >$) 5 Metastasen signifikant die R0-Resektabilität und die Entscheidung im Chirurgen-Review. Der Grenzwert von ($\leq / >$) 10 Metastasen zeigte darüber hinaus einen signifikanten Zusammenhang mit dem Chirurgen-Review. Bei einer Anzahl von mehr als fünf Metastasen ist die Wahrscheinlichkeit keinen R0-Status zu erreichen am höchsten (88 %). Liegen mehr als zehn Metastasen vor, ist eine Ablehnung einer Resektion im Rahmen des Chirurgen-Reviews am wahrscheinlichsten (87,5 % der Fälle). Eine Aussage über die R0-Resektabilität unterhalb der Grenzwerte lässt sich jedoch nicht mit ausreichender statistischer Güte treffen.

Es wird empfohlen die Grenzwerte von fünf und zehn Metastasen in prospektiven Studien zu validieren und sie multifaktoriell mit dem Einfluss des Reservevolumens zu vergleichen.

Der Befall von $\leq / > 4$ Lebersegmenten hat einen höchst-signifikanten Einfluss auf die Entscheidung des Chirurgen-Reviews. Ein Einfluss auf die R0-Resektabilität konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Daher sollte nicht allein auf Grund eines Befalles von vier oder mehr Segmenten eine Resektion ausgeschlossen werden. Der verwendete Grenz-

wert sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Der Vergleich der Resektionsergebnisse mit den Entscheidungen des Chirurgen-Reviews zeigte, dass im Falle einer Ablehnung der Resektion auch meist kein R0-Status erreicht werden konnte. In diesem Zusammenhang erwies sich das Review als exakter als der beste einzeln ermittelte radiologische Parameter (\leq / $>$ 5 Metastasen). Jedoch unterschieden sich die Werte nur um vier Prozentpunkte. Im Falle einer Befürwortung der Resektion konnte trotzdem nur bei weniger als 50 % der Patienten eine R0-Resektion erzielt werden. Der beste radiologische Parameter (ebenfalls \leq / $>$ 5 Metastasen) unterlag dieser Rate mit gerade einmal 3,45 Prozentpunkten.

Die ermittelten Daten legen nahe, dass es mit Hilfe eines kombinierten präoperativen Resektabilitätsscores auf der Grundlage radiologischer Parameter möglich wäre, die R0-Resektabilität mit annähernd gleicher Exaktheit auszuschließen (bzw. vorauszusagen), wie es einer Gruppe erfahrener Leberchirurgen möglich wäre. Dies sollte nicht die interdisziplinäre Konsentscheidung zwischen hepatobiliärem Chirurgen und Radiologen oder gar eines Tumorboardes ersetzen. Vielmehr sollte solch ein Score eine Ergänzung im Rahmen der präoperativen Evaluation darstellen. Darin sollten neben radiologischen Parametern auch klinische Faktoren eingeschlossen werden.

Die vorliegende Studie gehört zu den ersten, die sich auf diese Art und Weise mit prädiktiven radiologischen Parametern für die Resektabilität kolorektaler Lebermetastasen auseinandergesetzt hat. Eine weiterführende Analyse ist daher zu empfehlen. Floriani et al. äußerten sich zur Resektion kolorektaler Lebermetastasen wie folgt:

„[...] 5-year survival rate of 45-60 % can be achieved in appropriate selected patients [...] and this selection relies first on imaging“ (Floriani et al. 2010).

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte CT-Aufnahmen von 54 Patienten mit primär irresektablen kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie auf prädiktive radiologische Parameter für die Resektabilität der Metastasen. Ebenso wurde untersucht, welchen Einfluss diese Parameter auf eine Expertengruppe aus Leberchirurgen haben. Diese sollten im Rahmen des retrospektiven Chirurgen-Reviews der CELIM-Studie, verblindet zu klinischen Daten und Therapie-Status, die Resektabilität der Patienten anhand radiologischer Aufnahmen beurteilen (Folprecht et al. 2010). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestand aus einer Auswahl an Patienten der CELIM-Studie, die neoadjuvant mit einer Kombination aus Cetuximab und FOLFOX6 bzw. FOLFIRI therapiert wurden, um in einen resektablen Zustand konvertiert zu werden.

Die radiologischen Parameter wurden retrospektiv, möglichst in portalvenöser Kontrastmittelpphase, in Transversalschnitt-Aufnahmen der Follow-up-Untersuchungen ermittelt. Bestimmt wurden die Abstände der Metastasen zu Gefäßen, die Anzahl der Lebermetastasen und die Anzahl befallener Lebersegmente.

Im Rahmen der Abstandsbestimmungen wurden zwei Gefäßgruppen definiert. Zur Gefäßgruppe A zählten die Vena cava inferior und die Vena portae bis zu ihrer Aufzweigung. Die Gruppe B beinhaltete die Vena cava inferior, die Vena portae, die Venae hepaticae und die Hauptäste der Vena portae, die beiden letzteren bis zur ersten computertomographisch erfassbaren Aufzweigung. Bei beiden Gruppen war der geringste ermittelbare Abstand zwischen einer Metastase und einem der definierten Gefäße entscheidend. Die Art des jeweiligen Bezugsgefäßes war von untergeordneter Bedeutung. Alle Patienten wurden hinsichtlich ihrer gemessenen Abstände mittels vier verschiedener Grenzwerte ($< / \geq 1 / 3 / 5 / 10$ Millimeter) gruppiert und in separaten Analysen den Resektionsstatus und den Ergebnissen des Chirurgen-Reviews gegenübergestellt. Bezüglich der Metastasenzahlen wurden die Grenzwerte ($\leq / > 3 / 5 / 10$ Metastasen auf Zusammenhänge mit Resektionsstatus und Chirurgen-Review untersucht. Hinsichtlich befallener Lebersegmente wurde der Grenzwert von $< / \geq 4$ Segmenten auf gleiche Art und Weise analysiert. Abschließend wurden die Urteile des Chirurgen-Reviews noch mit den Resektionsstatus verglichen. Die Ergebnisse des Chirurgen-Reviews wurden in der vorlie-

genden Studie in zwei Kategorien zusammengefasst, die entweder eine Resektion befürworteten („Resektion“) oder sie ablehnten („primär keine Resektion“). Die erzielten Resektionsstatus wurden in die Kategorien „R0-Resektion“ und „Keine R0-Resektion“ zusammengefasst. Die statistischen Analysen erfolgten in Vierfeldertafeln mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher.

Bei der Gegenüberstellung von Abständen und Resektionsstatus fanden sich für die Gefäßgruppe B signifikante Ergebnisse für die Grenzwerte ($< / \geq$) 1 mm ($p = 0,038$), 3 mm ($p = 0,035$) und 5 mm ($p = 0,041$). Die höchsten prädiktiven Werte lieferte der Abstand von $< / \geq 3$ Millimeter. Nicht signifikant waren alle Abstandsanalysen zur Gefäßgruppe A in Kombination mit den Resektionsstatus. Alle Abstandsgrenzwerte beider Gefäßgruppen zeigten signifikante Zusammenhänge mit dem Chirurgen-Review. Dieses entschied sich am häufigsten für die Kategorie „primär keine Resektion“ bei Abständen unter zehn Millimeter zur Gefäßgruppe A ($p < 0,001$). Eine Resektion befürworteten die meisten Chirurgen wenn alle Abstände zur Gefäßgruppe B mindestens zehn Millimeter betrugen ($p = 0,012$).

Ein Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Metastasenzahl fand sich bei einer Anzahl von maximal oder mehr als ($\leq / >$) fünf Metastasen ($p = 0,015$). Ein signifikanter Einfluss auf das Urteil des Chirurgen-Reviews wurde für $\leq / > 5$ ($p = 0,001$) und $\leq / > 10$ Metastasen ($p = 0,019$) ermittelt. Auch ein Befall von weniger oder mindestens vier Lebersegmenten beeinflusste die Meinung der Chirurgen ($p = 0,001$). Auf die Resektionsstatus wirkte sich dies nicht aus. Von allen Patienten, die vom Chirurgen-Review als primär nicht resektabel beurteilt wurden, erreichten in 92 % der Fälle keinen R0-Status ($p = 0,002$). Dagegen wurden weniger als die Hälfte aller Patienten der Kategorie „Resektion“ nicht R0-reseziert.

Der Abstand von unter drei Millimeter zur Gefäßgruppe B eignet sich offenbar am besten um Patienten zu selektieren, die höchstwahrscheinlich keinen R0-Status erreichen. Bei jenen Patienten sollte eine Gefäßresektion bzw. -rekonstruktion erwogen werden. Alternativ mag die Aufnahme in Studien zur Optimierung der Überlebensraten bei R1-Resektionen sinnvoll sein. Der Metastasen-Gefäß-Abstand von $< / \geq 10$ Millimeter ist bei der Gefäßgruppe B offenbar ebenso wenig bedeutsam für die R0-Resektabilität, wie alle untersuchten Abstände zur Gefäßgruppe A. Dagegen scheinen bei der chirurgischen Entscheidung für oder gegen eine Resektion die Abstände zu beiden Gefäßgruppen relevant zu sein. Der Abstand von $< / \geq 10$ Millimeter ist offensichtlich immer noch am bedeutsamsten. Für primär irresektable Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie hat der Grenzwert von $\leq / > 3$ Metastasen keinen Einfluss auf die R0-Resektabilität oder die Entscheidung zur Resektion. Dagegen ist die Anzahl von $\leq / > 5$ Metastasen für beides entscheidend. Mehr als zehn Lebermetastasen gelten meist als Ausschlusskriterium für eine Resektion. Allein auf Grund eines Befalles von vier oder mehr

Lebersegmenten sollte eine Resektion nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die Segmentzahl offenbar die Entscheidung zur Resektion beeinflusst.

Die erfassten prädiktiven radiologischen Parameter erreichten annähernd die Genauigkeit des Chirurgen-Reviews in der Bestimmung der R0-Resektionen. Jedoch sollten eventuelle zukünftige Resektabilitätsscores nur ergänzend bei der Entscheidung zur Resektion sein. Diese sollte möglichst in interdisziplinären Tumorboards gefällt werden.

Abkürzungsverzeichnis

CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CT	Computertomographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose
Hrsg	Herausgeber
HU	Hounsfield units
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
MDCT	Mehrzeilenspiralcomputertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVE	Portalvenöse Embolisation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RFA	Radiofrequenzablation
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

2.1	Hypodense Lebermetastasen in portalvenöser Perfusionsphase	10
2.2	Multiple Lebermetastasen ohne ausreichende funktionelle Leberreserve	14
2.3	Lebersegmente mit anatomischen Resektionen (Lebersegment I nicht dargestellt; in Anlehnung an Lang & Nagel 2005)	18
2.4	Verkalkte Metastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie	20
4.1	Metastase mit mindestens zehn Millimeter Abstand (Intervall 5) zu Gefäßen der Gruppen A und B	33
4.2	Gefäßabstand von unter einem Millimeter (Intervall 1) zu den Gefäßgruppen A und B	34
4.3	Metastase (Pfeil) mit nur wenigen Millimeter Abstand, sowohl zum rechten Portalvenenast, als auch zur Vena cava inferior	35
4.4	Abstände einer Metastase bezüglich a) Gefäßgruppe A und b) Gefäßgruppe B .	37

Tabellenverzeichnis

4.1	Übersicht zur Abstandsgruppierung der jeweiligen Grenzwerte	36
4.2	Übersicht aller erfassten Abstandsgruppierungen	38
4.3	Vierfeldertafel Radiologische Parameter – Resektionsstatus	40
4.4	Vierfeldertafel Radiologische Parameter – Chirurgen-Review	40
4.5	Vierfeldertafel Chirurgen-Review – Resektionsstatus	40
5.1	Ergebnisübersicht Gefäßgruppe A mit den Resektionsergebnissen	42
5.2	Ergebnisübersicht Gefäßgruppe A mit dem Chirurgen-Review	43
5.3	Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen der Gefäßgruppe A ge- genüber dem Chirurgen-Review	43
5.4	Ergebnisübersicht Gefäßgruppe B mit den Resektionsergebnissen	44
5.5	Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen der Gefäßgruppe B ge- genüber dem Resektionsstatus	45
5.6	Ergebnisübersicht Gefäßgruppe B mit Chirurgen-Review	46
5.7	Statistische Gütekriterien der Abstandsgruppierungen zur Gefäßgruppe B ge- genüber dem Chirurgen-Review	46
5.8	Ergebnisübersicht Metastasenzahl mit Resektionsergebnissen	47
5.9	Ergebnisübersicht Metastasenzahl mit Chirurgen-Review	48
5.10	Statistische Gütekriterien der Metastasenzahl	48
5.11	Ergebnisübersicht Anzahl befallener Lebersegmente	49
5.12	Statistische Gütekriterien der Anzahl befallener Lebersegmente gegenüber dem Chirurgen-Review	49
5.13	Ergebnisübersicht Chirurgen-Review mit Resektionsergebnissen	50
5.14	Statistische Gütekriterien des Chirurgen-Reviews gegenüber den Resektions- status	50

Referenzen

- Adam, R., Delvart, V., Pascal, G., Valeanu, A., Castaing, D., Azoulay, D., Giacchetti, S., Paule, B., Kunstlinger, F., Ghemard, O., Levi, F. & Bismuth, H. (2004a) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann.Surg.* 240(4) : 644-657; discussion 657-658.
- Adam, R., Hoti, E., Folprecht, G. & Benson, A.B. (2009a) Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest.Cancer.Res.* 3(5 Supplement 2) : 15-22.
- Adam, R., Pascal, G., Castaing, D., Azoulay, D., Delvart, V., Paule, B., Levi, F. & Bismuth, H. (2004b) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann.Surg.* 240(6) : 1052-1061; discussion 1061-1064.
- Adam, R., Wicherts, D.A., de Haas, R.J., Gaudio, O., Levi, F., Paule, B., Ducreux, M., Azoulay, D., Bismuth, H. & Castaing, D. (2009b) Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J.Clin.Oncol.* 27(11) : 1829-1835.
- Alberts, S.R., Horvath, W.L., Sternfeld, W.C., Goldberg, R.M., Mahoney, M.R., Dakhil, S.R., Levitt, R., Rowland, K., Nair, S., Sargent, D.J. & Donohue, J.H. (2005) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J.Clin.Oncol.* 23(36) : 9243-9249.
- Andreou, A., Aloia, T.A., Brouquet, A., Dickson, P.V., Zimmiti, G., Maru, D.M., Kopetz, S., Loyer, E.M., Curley, S.A., Abdalla, E.K. & Vauthey, J.N. (2013) Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann.Surg.* 257(6) :1079-1088.
- Aragon, R.J. & Solomon, N.L. (2012) Techniques of hepatic resection. *J.Gastrointest.Oncol.* 3(1) : 28-40.

- Are, C., Gonen, M., Zazzali, K., Dematteo, R.P., Jarnagin, W.R., Fong, Y., Blumgart, L.H. & D'Angelica, M. (2007) The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann.Surg.* 246(2) : 295-300.
- Barone, C., Nuzzo, G., Cassano, A., Basso, M., Schinzari, G., Giuliente, F., D'Argento, E., Trigila, N., Astone, A. & Pozzo, C. (2007) Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br.J.Cancer* 97(8) : 1035-1039.
- Benedix, F., Meyer, F., Kube, R., Gastinger, I. & Lippert, H. (2010) Right- and left-sided colonic cancer - different tumour entities. *Zentralbl.Chir.* 135(4) : 312-317.
- Bilello, M., Gokturk, S.B., Desser, T., Napel, S., Jeffrey, R.B., Jr & Beaulieu, C.F. (2004) Automatic detection and classification of hypodense hepatic lesions on contrast-enhanced venous-phase CT. *Med.Phys.* 31(9) : 2584-2593.
- 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.
- Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., Hartmann, J.T., Aparicio, J., de Braud, F., Donea, S., Ludwig, H., Schuch, G., Stroh, C., Loos, A.H., Zubel, A. & Koralewski, P. (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 27(5) : 663-671.
- Brodoefel, H., Tognolini, A., Zamboni, G.A., Gourtsoyianni, S., Claussen, C.D. & Raptopoulos, V. (2012) Standardisation of liver MDCT by tracking liver parenchyma enhancement to trigger imaging. *Eur.Radiol.* 22(4) : 812-820.
- Cantisani, V., Ricci, P., Erturk, M., Pagliara, E., Drudi, F., Calliada, F., Morteale, K., D'Ambrosio, U., Marigliano, C., Catalano, C., Marin, D., Di Seri, M., Longo, F. & Passariello, R. (2010) Detection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Prospective Evaluation of Gray Scale US Versus SonoVue(R) Low Mechanical Index Real Time-Enhanced US as Compared with Multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med.* 31(5) : 500-505.
- Christodoulidis, G., Spyridakis, M., Symeonidis, D., Kapatou, K., Manolakis, A. & Tepetes, K. (2010) Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival. *Tech.Colopectol* 14(1) : 45-47.

- Couinaud, C. (1999) Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig.Surg.* 16(6) : 459-467.
- Cucchetti, A., Ercolani, G., Cescon, M., Bigonzi, E., Peri, E., Ravaioli, M. & Pinna, A.D. (2012) Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach. *Surgery* 151(5) : 691-699.
- de Haas, R.J., Wicherts, D.A., Flores, E., Azoulay, D., Castaing, D. & Adam, R. (2008) R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann.Surg.* 248(4) : 626-637.
- de Santibanes, E., Lassalle, F.B., McCormack, L., Pekolj, J., Quintana, G.O., Vaccaro, C. & Benati, M. (2002) Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J.Am.Coll.Surg.* 195(2) : 196-202.
- Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur.J.Cancer* 45(2) : 228-247.
- Ekberg, H., Tranberg, K.G., Andersson, R., Lundstedt, C., Hagerstrand, I., Ranstam, J. & Bengmark, S. (1986) Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br.J.Surg.* 73(9) : 727-731.
- Elias, D., Cavalcanti, A., Sabourin, J.C., Lassau, N., Pignon, J.P., Ducreux, M., Coyle, C. & Lasser, P. (1998) Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur.J.Surg.Oncol.* 24(3) : 174-179.
- Elias, D., Lefevre, J.H., Chevalier, J., Brouquet, A., Marchal, F., Classe, J.M., Ferron, G., Guilloit, J.M., Meeus, P., Goere, D. & Bonastre, J. (2009) Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J.Clin.Oncol.* 27(5) : 681-685.
- Elias, D., Ouellet, J.F., Bellon, N., Pignon, J.P., Pocard, M. & Lasser, P. (2003) Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br.J.Surg.* 90(5) : 567-574.
- Figueras, J., Burdio, F., Ramos, E., Torras, J., Llado, L., Lopez-Ben, S., Codina-Barreras, A. & Mojal, S. (2007a) Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic re-

- currence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann.Oncol.* 18(7) : 1190-1195.
- Figueras, J., Torras, J., Valls, C., Llado, L., Ramos, E., Marti-Rague, J., Serrano, T. & Fabregat, J. (2007b) Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis.Colon Rectum* 50(4) : 478-488.
- Finch, R.J., Malik, H.Z., Hamady, Z.Z., Al-Mukhtar, A., Adair, R., Prasad, K.R., Lodge, J.P. & Toogood, G.J. (2007) Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br.J.Surg.* 94(10) : 1242-1248.
- Floriani, I., Torri, V., Rulli, E., Garavaglia, D., Compagnoni, A., Salvolini, L. & Giovagnoni, A. (2010) Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J.Magn.Reson.Imaging* 31(1) : 19-31.
- Folprecht, G. (2010) Current medicinal treatment of metastasized colorectal carcinoma. *Chirurg* 81(6) : 507-515.
- Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W.O., Raab, H.R., Lordick, F., Hartmann, J.T., Lang, H., Frilling, A., Stoecklacher, J., Weitz, J., Konopke, R., Stroszczyński, C., Liersch, T., Ockert, D., Herrmann, T., Goekkurt, E., Parisi, F. & Kohne, C.H. (2010) Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 11(1) : 38-47.
- Fong, Y., Cohen, A.M., Fortner, J.G., Enker, W.E., Turnbull, A.D., Coit, D.G., Marrero, A.M., Prasad, M., Blumgart, L.H. & Brennan, M.F. (1997) Liver resection for colorectal metastases. *J.Clin.Oncol.* 15(3) : 938-946.
- 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.
- Francis, I.R., Cohan, R.H., McNulty, N.J., Platt, J.F., Korobkin, M., Gebremariam, A. & Ragu-pathi, K.I. (2003) Multidetector CT of the liver and hepatic neoplasms: effect of multiphasic imaging on tumor conspicuity and vascular enhancement. *AJR Am.J.Roentgenol.* 180(5) : 1217-1224.
- Fusai, G. & Davidson, B.R. (2003) Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis.* 5(1) : 2-23.

- Gayowski, T.J., Iwatsuki, S., Madariaga, J.R., Selby, R., Todo, S., Irish, W. & Starzl, T.E. (1994) Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116(4) : 703-710; discussion 710-711.
- Giuliente, F., Ardito, F., Vellone, M., Ranucci, G., Federico, B., Giovannini, I. & Nuzzo, G. (2009) Role of the surgeon as a variable in long-term survival after liver resection for colorectal metastases. *J.Surg.Oncol.* 100(7) : 538-545.
- Gomez, D., Morris-Stiff, G., Toogood, G.J., Lodge, J.P. & Prasad, K.R. (2010) Interaction of tumour biology and tumour burden in determining outcome after hepatic resection for colorectal metastases. *HPB (Oxford)* 12(2) : 84-93.
- Grand, D.J., Beland, M., Dupuy, D. & Mayo-Smith, W.W. (2009) Contrast-to-noise ratios of liver lesions using subtraction imaging on multiphase 64-detector row CT. *Clin.Radiol.* 64(11) : 1075-1080.
- Grundmann, R.T., Hermanek, P., Merkel, S., Germer, C.T., Grundmann, R.T., Hauss, J., Henne-Bruns, D., Herfarth, K., Hermanek, P., Hopt, U.T., Junginger, T., Klar, E., Klempnauer, J., Knapp, W.H., Kraus, M., Lang, H., Link, K.H., Lohe, F., Merkel, S., Oldhafer, K.J., Raab, H.R., Rau, H.G., Reinacher-Schick, A., Ricke, J., Roder, J., Schafer, A.O., Schlitt, H.J., Schon, M.R., Stippel, D., Tannapfel, A., Tatsch, K., Vogl, T.J. & Arbeitsgruppe Workflow Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (2008) Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow. *Zentralbl.Chir.* 133(3) : 267-284.
- Hamady, Z.Z., Cameron, I.C., Wyatt, J., Prasad, R.K., Toogood, G.J. & Lodge, J.P. (2006) Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur.J.Surg.Oncol.* 32(5) : 557-563.
- Hemingway, D.M., Angerson, W.J., Anderson, J.H., Goldberg, J.A., McArdle, C.S. & Cooke, T.G. (1992) Monitoring blood flow to colorectal liver metastases using laser Doppler flowmetry: the effect of angiotensin II. *Br.J.Cancer* 66(5) : 958-960.
- Hemming, A.W., Langham, M.R., Reed, A.I., van der Werf, W.J. & Howard, R.J. (2001) Resection of the inferior vena cava for hepatic malignancy. *Am.Surg.* 67(11) : 1081-1087; discussion 1087-1088.
- Hemming, A.W., Reed, A.I., Langham, M.R., Fujita, S., van der Werf, W.J. & Howard, R.J. (2002) Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Ann.Surg.* 235(6) : 850-858.

- Horton, K.M., Abrams, R.A. & Fishman, E.K. (2000) Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 20(2) : 419-430.
- Huh, J.W., Cho, C.K., Kim, H.R. & Kim, Y.J. (2010) Impact of resection for primary colorectal cancer on outcomes in patients with synchronous colorectal liver metastases. *J.Gastro-intest.Surg.* 14(8) : 1258-1264.
- Jaeck, D., Bachellier, P., Guiguet, M., Boudjema, K., Vaillant, J.C., Balladur, P. & Nordlinger, B. (1997) Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br.J.Surg.* 84(7) : 977-980.
- Juchems, M.S. & Aschoff, A.J. (2009) Current imaging for rectal cancer. *Chirurg* 80(4) : 274-280.
- 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) : 22-31.
- Knoefel, W.T., Brunken, C., Neumann, E., Gundlach, M., Rogiers, X. & Izbicki, J.R. (2000) Colorectal liver metastases: does the number of metastases determine if resection is oncologically indicated? *Swiss Surg.* 6(1) : 6-10.
- Knudsen, A.R., Kannerup, A.S., Mortensen, F.V. & Nielsen, D.T. (2009) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Acta Radiol.* 50(7) : 716-721.
- Kodama, Y., Ng, C.S., Wu, T.T., Ayers, G.D., Curley, S.A., Abdalla, E.K., Vauthey, J.N. & Charnsangavej, C. (2007) Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am.J.Roentgenol.* 188(5) : 1307-1312.
- Kokudo, N., Imamura, H., Sugawara, Y., Sakamoto, Y., Yamamoto, J., Seki, M. & Makuuchi, M. (2004) Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J.Hepatobiliary.Pancreat.Surg.* 11(2) : 84-91.
- Konopke, R., Kersting, S., Makowiec, F., Gassmann, P., Kuhlisch, E., Senninger, N., Hopt, U. & Saeger, H.D. (2008) Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? : a multicenter analysis of the GAST Study Group. *World J.Surg.* 32(9) : 2047-2056.
- Kulaylat, M.N. & Gibbs, J.F. (2010) Thermoablation of colorectal liver metastasis. *J.Surg.Oncol.* 101(8) : 699-705.

- Ladurner, R. & Konigsrainer, A. (2007) Liver surgery: what is feasible? *Zentralbl.Chir.* 132(4) : 274-280.
- Lang, H. (2007a) Liver resection: Part I. Anatomy and operative planning. *Chirurg* 78(8) : 761-773.
- Lang, H. (2007b) Liver resection: Part II. Operative procedure. *Chirurg* 78(9) : 849-863.
- Lang, H., Sotiropoulos, G.C., Fruhauf, N.R., Radtke, A., Malago, M. & Broelsch, C. (2004) Mesohepatectomy-an alternative to extended hepatectomy in the treatment of central liver tumors. *Chirurg* 75(4) : 424-429.
- Lang H., Nagel E. (2005) Leberchirurgie. In: Nagel E, Löhlein D (Hrsg) *Pichlmayrs Chirurgische Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg, S. 335–368.
- Langenhoff, B.S., Krabbe, P.F. & Ruers, T.J. (2007) Computer-based decision making in medicine: A model for surgery of colorectal liver metastases. *Eur.J.Surg.Oncol.* 33(Suppl 2) : 111-117.
- Leen, E., Ceccotti, P., Moug, S.J., Glen, P., MacQuarrie, J., Angerson, W.J., Albrecht, T., Hohmann, J., Oldenburg, A., Ritz, J.P. & Horgan, P.G. (2006) Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann.Surg.* 243(2) : 236-240.
- Lindner, P., Cahlin, C., Friman, S., Hafstrom, L., Klingenstierna, H., Lonn, L., Olausson, M. & Rizell, M. (2006) Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases—impact of percutaneous portal venous embolisation. *Eur.J.Surg.Oncol.* 32(3) : 292-296.
- Livraghi, T., Meloni, F., Di Stasi, M., Rolle, E., Solbiati, L., Tinelli, C. & Rossi, S. (2008) Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 47(1) : 82-89.
- Livraghi, T., Solbiati, L., Meloni, F., Ierace, T., Goldberg, S.N. & Gazelle, G.S. (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the „test-of-time approach“. *Cancer* 97(12) : 3027-3035.
- Lordan, J.T. & Karanjia, N.D. (2010) 'Close shave' in liver resection for colorectal liver metastases. *Eur.J.Surg.Oncol.* 36(1) : 47-51.

- Loss, M., Jung, E.M., Scherer, M.N., Farkas, S.A. & Schlitt, H.J. (2010) Surgical treatment of liver metastases. *Chirurg* 81: 533-541.
- Maas, M., Rutten, I.J., Nelemans, P.J., Lambregts, D.M., Cappendijk, V.C., Beets, G.L. & Beets-Tan, R.G. (2011) What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 38(8) : 1560-1571.
- Malde, D.J., Khan, A., Prasad, K.R., Toogood, G.J. & Lodge, J.P. (2011) Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified. *HPB (Oxford)* 13(11) : 802-810.
- Manfredi, S., Lepage, C., Hatem, C., Coatmeur, O., Faivre, J. & Bouvier, A.M. (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann.Surg.* 244(2) : 254-259.
- Martin, R.C., Robbins, K., Tomalty, D., O'Hara, R., Bosnjakovic, P., Padr, R., Rocek, M., Slauf, F., Scupchenko, A. & Tatum, C. (2009) Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J.Surg.Oncol.* 7: 80.
- Mentha, G., Majno, P.E., Andres, A., Rubbia-Brandt, L., Morel, P. & Roth, A.D. (2006) Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br.J.Surg.* 93(7) : 872-878.
- Mohammad, W.M., Martel, G., Mimeault, R., Fairfull-Smith, R.J., Auer, R.C. & Balaa, F.K. (2012) Evaluating agreement regarding the resectability of colorectal liver metastases: a national case-based survey of hepatic surgeons. *HPB (Oxford)* 14(5) : 291-297.
- Moroz, P., Salama, P.R. & Gray, B.N. (2002) Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases. *ANZ J.Surg.* 72(1) : 5-10.
- Muller, R.D., Vogel, K., Neumann, K., Hirche, H., Barkhausen, J., Stoblen, F., Henrich, H. & Langer, R. (1999) SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver. *Acta Radiol.* 40(6) : 628-635.
- Muratore, A., Ribero, D., Zimmitti, G., Mellano, A., Langella, S. & Capussotti, L. (2010) Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann.Surg.Oncol.* 17(5) : 1324-1329.

- Nardo, B., Ercolani, G., Montalti, R., Bertelli, R., Gardini, A., Beltempo, P., Puviani, L., Pacile, V., Vivarelli, M. & Cavallari, A. (2005) Hepatic resection for primary or secondary malignancies with involvement of the inferior vena cava: is this operation safe or hazardous? *J.Am.Coll.Surg.* 201(5) : 671-679.
- Niekel, M.C., Bipat, S. & Stoker, J. (2010) Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 257(3) : 674-684.
- 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.
- Nuzzo, G., Giuliani, F., Ardito, F., Vellone, M., Giovannini, I., Federico, B. & Vecchio, F.M. (2008) Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* 143(3) : 384-393.
- Okada, Y., Nagino, M., Kamiya, J., Yamamoto, H., Hayakawa, N. & Nimura, Y. (2003) Diagnosis and treatment of inferior vena caval invasion by hepatic cancer. *World J.Surg.* 27(6) : 689-694.
- Oshita, A., Bachellier, P., Rosso, E., Oussoultzoglou, E., Lucescu, I., Asahara, T. & Jaeck, D. (2009) A new technique for reconstruction of the middle hepatic vein without graft interposition: "the digging technique". *Hepatogastroenterology* 56(94-95) : 1507-1510.
- Otto, G., Duber, C., Hoppe-Lotichius, M., Konig, J., Heise, M. & Pitton, M.B. (2010) Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann.Surg.* 251(5) : 796-803.
- Pawlik, T.M., Scoggins, C.R., Zorzi, D., Abdalla, E.K., Andres, A., Eng, C., Curley, S.A., Loyer, E.M., Muratore, A., Mentha, G., Capussotti, L. & Vauthey, J.N. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann.Surg.* 241(5) : 715-722, discussion 722-724.
- Pitton, M.B., Herber, S., Raab, P., Monch, C., Wunsch, M., Schneider, J., Schweden, F., Otto, G. & Thelen, M. (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors using the LeVeen 4 cm array probe. *Rofo* 175(11) :1525-1531.

- Poggi, G., Quaretti, P., Minoia, C., Bernardo, G., Bonora, M.R., Gaggeri, R., Ronchi, A., Saluzzo, C.M., Azzaretti, A., Rodolico, G., Montagna, M., Amatu, A., Teragni, C., Palumbo, I., Traverso, E., Tonini, S., Villani, L., Scelsi, M., Baiardi, P., Felisi, M.G., Sottotetti, F., Tagliaferri, B. & Riccardi, A. (2008) Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res.* 28(6B) : 3835-3842.
- Poston, G.J., Adam, R., Alberts, S., Curley, S., Figueras, J., Haller, D., Kunstlinger, F., Mentha, G., Nordlinger, B., Patt, Y., Primrose, J., Roh, M., Rougier, P., Ruers, T., Schmoll, H.J., Valls, C., Vauthey, N.J., Cornelis, M. & Kahan, J.P. (2005) OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 23(28) : 7125-7134.
- Poultides, G.A., Schulick, R.D. & Pawlik, T.M. (2010) Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB (Oxford)* 12(1) : 43-49.
- Pulitano, C., Bodingbauer, M., Aldrighetti, L., de Jong, M.C., Castillo, F., Schulick, R.D., Parks, R.W., Choti, M.A., Wigmore, S.J., Gruenberger, T. & Pawlik, T.M. (2011) Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann.Surg.Oncol.* 18(5) : 1380-1388.
- Rafaelsen, S.R. & Jakobsen, A. (2011) Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis.* 13(4) : 420-425.
- Ramos, F.J., Macarulla, T., Capdevila, J., Elez, E. & Tabernero, J. (2008) Understanding the predictive role of K-ras for epidermal growth factor receptor-targeted therapies in colorectal cancer. *Clin.Colorectal Cancer.* 7 Suppl 2: 52-57.
- 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.
- Reiser, M., Kuhn, F.P. & Debus, J. (2006) *Duale Reihe Radiologie.*, Georg Thieme Verlag KG.
- Reissfelder, C., Rahbari, N.N., Koch, M., Ulrich, A., Pfeilschifter, I., Waltert, A., Muller, S.A., Schemmer, P., Buchler, M.W. & Weitz, J. (2009) Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann.Surg.Oncol.* 16(12) : 3279-3288.

- Ritz, J.P., Lehmann, K.S., Zurbuchen, U., Wacker, F., Brehm, F., Isbert, C., Germer, C.T., Buhr, H.J. & Holmer, C. (2007) Improving laser-induced thermotherapy of liver metastases—effects of arterial microembolization and complete blood flow occlusion. *Eur.J.Surg.Oncol.* 33(5) : 608-615.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, Berlin.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, Berlin.
- Sahani, D.V., Kalva, S.P., Tanabe, K.K., Hayat, S.M., O'Neill, M.J., Halpern, E.F., Saini, S. & Mueller, P.R. (2004) Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology* 232(3) : 810-814.
- Saiura, A., Yamamoto, J., Sakamoto, Y., Koga, R., Seki, M. & Kishi, Y. (2011) Safety and efficacy of hepatic vein reconstruction for colorectal liver metastases. *Am.J.Surg.* 202(4) : 449-454.
- Sakamoto, Y., Fujita, S., Akasu, T., Nara, S., Esaki, M., Shimada, K., Yamamoto, S., Moriya, Y. & Kosuge, T. (2010) Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?—an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J.Surg.Oncol.* 102(7) : 784-788.
- Scheele, J., Stang, R., Altendorf-Hofmann, A. & Paul, M. (1995) Resection of colorectal liver metastases. *World J.Surg.* 19(1) : 59-71.
- Shah, A.J., Callaway, M., Thomas, M.G. & Finch-Jones, M.D. (2010) Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improves detection of liver metastases during surgery for primary colorectal cancer. *HPB (Oxford)* 12(3) : 181-187.
- Sharma, S., Camci, C. & Jabbour, N. (2008) Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J.Hepatobiliary.Pancreat.Surg.* 15(6) : 570-580.
- Sietses, C., Meijerink, M.R., Meijer, S. & van den Tol, M.P. (2010) The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surg.Endosc.* 24(8) : 1917-1922.

- Simmonds, P.C., Primrose, J.N., Colquitt, J.L., Garden, O.J., Poston, G.J. & Rees, M. (2006) Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br.J.Cancer* 94(7) : 982-999.
- Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K. & Wittekind, C. (2009) *TNM Classification of Malignant Tumours* (UICC International Union Against Cancer). 7th edition, Wiley-Blackwell, Oxford.
- Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S.N., Ierace, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Cova, L., Halpern, E.F. & Gazelle, G.S. (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221(1) : 159-166.
- Spelt, L., Andersson, B., Nilsson, J. & Andersson, R. (2012) Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur.J. Surg.Oncol.* 38(1) : 16-24.
- Spolverato, G., Ejaz, A., Azad, N. & Pawlik, T.M. (2013) Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J.Gastrointest.Oncol.* 5(12) : 207-221.
- Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R.M. & Scheele, J. (1994) Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343(8910) : 1405-1410.
- Strobel, D. & Bernatik, T. (2006) Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. *Dtsch Arztebl* 103(12) : A 789-793.
- Takahashi, S., Nagai, K., Saito, N., Konishi, M., Nakagohri, T., Gotohda, N., Nishimura, M., Yoshida, J. & Kinoshita, T. (2007) Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 37(3) : 186-192.
- Tamandl, D., Gruenberger, B., Klinger, M., Herberger, B., Kaczirek, K., Fleischmann, E. & Gruenberger, T. (2010) Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study. *Ann.Surg.* 252(1) : 124-130.
- Tanaka, K., Matsuyama, R., Takeda, K., Matsuo, K., Nagano, Y. & Endo, I. (2009) Aggressive liver resection including major-vessel resection for colorectal liver metastases. *World J.Hepatol.* 1(1) : 79-89.
- Taniai, N., Akimaru, K., Yoshida, H. & Tajiri, T. (2007) Surgical treatment for better prognosis of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 54(78): 1805-1809.

- Tomlinson, J.S., Jarnagin, W.R., DeMatteo, R.P., Fong, Y., Kornprat, P., Gonen, M., Kemeny, N., Brennan, M.F., Blumgart, L.H. & D'Angelica, M. (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J.Clin.Oncol.* 25(29) : 4575-4580.
- Veenendaal, L.M., de Jager, A., Stapper, G., Borel Rinkes, I.H. & van Hillegersberg, R. (2006) Multiple fiber laser-induced thermotherapy for ablation of large intrahepatic tumors. *Photomed.Laser Surg.* 24(1) : 3-9.
- von Heesen, M., Schuld, J., Sperling, J., Grunhage, F., Lammert, F., Richter, S., Schilling, M.K. & Kollmar, O. (2012) Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch.Surg.* 397(3) : 383-395.
- von Herbay, A., Westendorff, J. & Gregor, M. (2010) Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients. *J.Clin.Ultrasound* 38(1) : 1-9.
- Wakai, T., Shirai, Y., Sakata, J., Kameyama, H., Nogami, H., Iiai, T., Ajioka, Y. & Hatakeyama, K. (2012) Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis. *Int.J.Clin. Exp.Pathol.* 5(4) : 308-314.
- Weiß, C. (2008) *Basiswissen Medizinische Statistik.* 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Welsh, F.K., Tekkis, P.P., O'Rourke, T., John, T.G. & Rees, M. (2008) Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making. *Surg.Oncol.* 17(1) : 3-13.
- Wicherts, D.A., de Haas, R.J., van Kessel, C.S., Bisschops, R.H., Takahara, T., van Hillegersberg, R., Bipat, S., Rinkes, I.H. & van Leeuwen, M.S. (2011) Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: an evaluation with different reference standards. *Eur.J.Radiol.* 77(2) : 305-311.
- Wiggermann, P., Puls, R., Vasilj, A., Sieron, D., Schreyer, A.G., Jung, E.M., Wawrzyniec, W. & Stroszczyński, C. (2012) Thermal ablation of unresectable liver tumors: factors associated with partial ablation and the impact on long-term survival. *Med.Sci.Monit.* 18(2) : CR 88-92.

- Wray, C.J., Lowy, A.M., Mathews, J.B., Park, S., Choe, K.A., Hanto, D.W., James, L.E., Soldano, D.A. & Ahmad, S.A. (2005) The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann.Surg.Oncol.* 12(5) : 374-380.
- Yamamoto, J., Shimada, K., Kosuge, T., Yamasaki, S., Sakamoto, M. & Fukuda, H. (1999) Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br.J.Surg.* 86(3) : 332-337.
- Zhuang, L., Bai, J., Huang, H., Tang, C., Yang, J., Zhou, B., Gong, Y., Duanmu, Z. & Chen, J. (2010) Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. *Oncol.Res.* 18(9) : 437-444.
- Zorzi, D., Mullen, J.T., Abdalla, E.K., Pawlik, T.M., Andres, A., Muratore, A., Curley, S.A., Mentha, G., Capussotti, L. & Vauthey, J.N. (2006) Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J.Gastrointest.Surg.* 10(1) : 86-94.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Streif
Vorname:	Matthias
Geburtsdatum:	07. Dezember 1987
Geburtsort:	Cottbus, Deutschland
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulausbildung

1993 - 1999	2. Grundschule Vetschau / Spreewald
1999 - 2006	Max Steenbeck Gymnasium, Cottbus Abschluss mit Allgemeiner Hochschulreife

Hochschulausbildung

2006 - 2012	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität Dresden, Abschluss der Ärztlichen Prüfung am 21. Dezember 2012
2011 - 2012	Praktisches Jahr:
08 – 12 / 2011	Fachbereich Chirurgie im HELIOS Klinikum Aue, Deutschland
01 – 03 / 2012	Fachbereich Radiologie an der Harvard Medical School in Boston, USA
04 – 08 / 2012	Fachbereich Innere Medizin im Spitalzentrum Oberwallis Standort Visp, Schweiz

Arzt in Weiterbildung

seit 07 / 2013	Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Schweiz
----------------	--

Danksagung

Ausdrücklich danken möchte ich hiermit meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński für die Überlassung dieses interessanten Themas und die sehr engagierte Betreuung und Beratung während der gesamten Arbeit. Weiter danke ich besonders meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Anne Bethke für ihre fortwährende Unterstützung in jeder Phase der Entstehung der Arbeit, zuletzt auch über große Distanzen hinweg. Herrn PD Dr. med. Gunnar Folprecht danke ich sehr für die großzügige Bereitstellung der Computertomographien, wie auch der Daten des Chirurgen-Reviews und der Therapieergebnisse, die im Rahmen der CELIM-Studie angefertigt bzw. erfasst wurden. Außerdem gilt mein Dank Herrn PD Dr. rer. nat. Volker Hietschold und Frau Dr. rer. nat. Bärbel Wiedemann für Ihre Beratung in puncto statistischer Analyse und Auswertung. Für die Bereitstellung der radiologischen PC-Workstation, ohne die die Anfertigung meiner Arbeit nicht möglich gewesen wäre, danke ich sehr Herrn Prof. Dr. med. Michael Laniado vom Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Dresden.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern Marion und Karl-Heinz Menzel danken, die mich immer unterstützt haben, stets ein offenes Ohr hatten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.