

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow- Klinikum

DISSERTATION

**Analyse der Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben
von Patienten mit hepatisch metastasiertem Magen-
oder Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Martin Dreyer
aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

Gutachter:

1.

N.N.

2.

N.N.

3.

N.N.

Abkürzungsverzeichnis

GELM	liver metastases from gastric and esophageal cancer
GÖLM	Gastro- ösophageale Lebermetastasen
LM	Lebermetastase(n)
LKM	Lymphknotenmetastase(n)
RFI	Rezidivfreies Intervall
RFA	Radiofrequenzablation
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
FDG- PET	Fluordesoxyglucose- Positronen-Emissions-Tomographie
ICG- Test	Indocyanine green retention Test
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
HR	Hazard ratio
TRACE	Transarterielle Chemoembolisation
HAI	arterielle hepatische Infusion

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract und Zusammenfassung	3
1.1	Abstract.....	3
1.2	Zusammenfassung.....	4
2	Einleitung.....	5
2.1	Epidemiologische Daten des gastro-, ösophagealen Karzinoms	5
2.2	Gastro- und ösophageale Lebermetastasen.....	6
2.3	Ziel der Studie	12
3	Material und Methoden	13
3.1	Einschlusskriterien der Patienten	13
3.2	Präoperative Evaluierung	13
3.3	Chirurgische Therapie	15
3.4	Postoperativer Verlauf	16
3.5	Statistische Analyse	17
4	Ergebnisse.....	19
4.1	Patienteneigenschaften	19
4.2	Postoperative Morbidität und Mortalität	24
4.3	Langzeitüberleben.....	24
4.4	Vorhersagewerte des Gesamtüberlebens.....	26
5	Diskussion	34
6	Zusammenfassung	41
7	Literaturverzeichnis.....	42
	Danksagung	52
	Erklärung.....	53
	Lebenslauf.....	55

1 Abstract und Zusammenfassung

1.1 Abstract

BACKGROUND: The role of hepatectomy for patients with liver metastases from gastric and esophageal cancer (GELM) is not well defined. The present study examined the morbidity, mortality and long-term survivals after liver resection for GELM.

METHODS: Clinicopathological data of patients who underwent hepatectomy for GELM between 1995 and 2012 at two European high-volume hepatobiliary centers were assessed and predictors of overall survival (OS) were identified. In addition, the impact of preoperative chemotherapy for GELM on OS was evaluated.

RESULTS: Forty-seven patients underwent hepatectomy for GELM. The primary tumor was located in the stomach, cardia and distal esophagus in 27, 16 and 4 cases, respectively. Twenty patients received preoperative chemotherapy before hepatectomy. After a median follow-up time of 76 months, 1-, 3-, and 5-year OS rates were 70%, 37% and 24%, respectively. Postoperative morbidity and mortality rates were 32% and 4%, respectively. Outcomes were comparable between the two centers. Preoperative chemotherapy for GELM (5-year OS: 45% vs. 9%, $P=.005$) and the lack of posthepatectomy complications (5-year OS: 0% vs. 36%, $P<.0001$) were significantly associated with improved OS in univariate and multivariate analyses. When stratifying OS by radiologic response of GELM to preoperative chemotherapy, patients with progressive disease despite preoperative treatment had significantly worse OS (5-year OS: 0% vs. 70%, $P=.045$).

CONCLUSIONS: For selected patients with GELM, liver resection is safe and should be regarded as a potentially curative approach. A multimodal treatment strategy including systemic therapy may provide better patient selection resulting in prolonged survival in patients with GELM undergoing hepatectomy.

1.2 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Stellenwert der Leberteilresektion bei der Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms (GÖLM) bleibt unklar. Ziel der aktuellen Studie ist die Untersuchung der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie des Langzeitüberlebens nach kurativer Resektion der GÖLM.

Methoden: Klinische und pathologische Daten von Patienten mit GÖLM zweier großer europäischer hepato- biliärer Zentren wurden erhoben und analysiert. Hierbei erfolgte im Zeitraum von 1995 bis 2012 eine kurative Leberteilresektion. Faktoren, die Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, wurden untersucht und die Auswirkung der präoperativen Chemotherapie auf die Langzeitergebnisse evaluiert.

Ergebnisse: Eine Leberteilresektion erfolgte bei 47 Patienten. Der Primärtumor war im Magen (n=27), in der Kardia (n=16) und im distalen Ösophagus (n=4) lokalisiert. Zwanzig Patienten wurden präoperativ mit einer Chemotherapie behandelt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten betragen die 1-, 3- und 5- Jahres Überlebensraten 70%, 37% und 24%. Die Überlebensrate beider Kliniken war vergleichbar. Die postoperative Morbidität und Mortalität lag bei 32% und 4%. Patienten, die eine präoperative Chemotherapie für die GÖLM erhalten haben (5- Jahres Überlebensrate: 45% vs. 9%, $P= 0,005$), und Patienten ohne postoperative Komplikationen nach der Leberteilresektion (5- Jahres Überlebensrate: 0% vs. 36%, $P< 0,0001$) erreichten ein signifikant besseres Gesamtüberleben in der univariaten und multivariaten Analyse. Die Subgruppenanalyse der Patienten, die einer präoperativen Chemotherapie für die GÖLM unterzogen wurden, zeigte, dass das Ansprechen der GÖLM auf die Chemotherapie mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert war (5- Jahres Überlebensrate: 70% vs. 0%, $P= 0,045$).

Schlussfolgerung: Die Leberteilresektion stellt für ausgewählte Patienten mit GÖLM eine kurative Behandlungsoption dar. Eine multimodale Behandlungsstrategie, die eine systemische Therapie einschließt, könnte zur Auswahl von Patienten mit GÖLM führen, die ein verlängertes Überleben nach der Leberteilresektion erreichen könnten.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologische Daten des gastro-, ösophagealen Karzinoms

Krebserkrankungen waren 2008 statistisch gesehen die zweithäufigste Todesursache nach den kardialen Erkrankungen. Westeuropa lag im Jahre 2008 mit geschätzten 1.034.300 Krebsneuerkrankungen an siebzehnter Stelle weltweit. Bezogen auf den Mann trat das Magenkarzinom 2008 am häufigsten in Japan, Südkorea, Iran, Afghanistan, Usbekistan, Tadschikistan und Kirgistan auf. Es war weltweit mit ca. 640.600 Neuerkrankungen im Jahr 2008 die vierthäufigste Krebserkrankung nach den malignen Erkrankungen der Lunge, der Prostata und des Dickdarmes. Für die Frau lag es im Vergleich an fünfter Stelle mit 349.000 Neuerkrankungen, gefolgt von den malignen Erkrankungen der Brust, des Dickdarm, der Zervix und der Lunge. Für beide Geschlechter rangierte das Magenkarzinom im Jahre 2008 in den Industrienationen an fünfter Stelle der Neuerkrankungen. Das entspricht einer Inzidenzrate von 16,7% für den Mann und 7,3% für die Frau. In Ostasien und Zentralamerika galt für den Mann 2008 das Magenkarzinom als die zweithäufigste maligne Erkrankung.

In 2008 sind weltweit geschätzte 464.400 Männer und 273.600 Frauen am Magenkarzinom verstorben, womit diese Todesursache für den Mann an dritter und für die Frau an fünfter Stelle lag. In den Industrienationen stand 2008 das Magenkarzinom für den Mann an vierter Stelle mit 110.900 Todesfällen, für die Frau an fünfter Stelle mit 70.800 Todesfällen. Das entspricht einer Mortalitätsrate von 10,4% für den Mann und 4,7% für die Frau in den Industrienationen. 2008 war das Magenkarzinom die 2 häufigste Todesursache in Westasien beim Mann. [www.cancer.org]

In Deutschland lag 2008 die Zahl der Neuerkrankungen beim Mann bei 9210 und bei der Frau bei 6660 mit einem mittleren Erkrankungsalter beim Mann von 71 und bei der Frau von 76 Jahren. Damit ist der Magen beim Mann die sechst- und bei der Frau die achthäufigste Tumorlokalisation der Neuerkrankungen mit 3,7% und 3%. Daraus resultiert eine rohe Erkrankungsrate von 22,9 für den Mann und 15,9 für die Frau pro 100.000 Einwohner.

Im Jahr 2008 verstarben 5929 Männer und 4581 Frauen in Deutschland am Magenkarzinom. Mit 5,1% beim Mann und 4,6% bei der Frau ist der Magen beim Mann die fünft- und bei der Frau die sechsthäufigste Tumorlokalisation. Das ergibt eine Sterberate von 14,7 für den Mann und 10,9 für die Frau pro 100.000 Einwohner.

Die relative 5- Jahres- Überlebensrate beim Magenkarzinom in Deutschland lag zwischen 1995 und 1999 bei 27,5 % und im Jahre 2007/ 2008 bei 30% für den Mann. Bei der Frau hingegen lag sie bei 31% [www.cancer.org+ www.krebsdaten.de]. Diese ungünstige Prognose ist überwiegend darin begründet, dass 80% der Patienten über einen langen Zeitraum symptomfrei sind und somit die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird [S3-Leitlinie „Magenkarzinom“]. Seit 30 Jahren ist ein Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland zu verzeichnen [www.cancer.org+ www.krebsdaten.de].

In den letzten 50 Jahren fiel die Magenkarzinomrate in Nordamerika und Europa um mehr als 80% ab, was unter anderem an der besseren Verfügbarkeit von frischem Obst und Gemüse, sowie der antibiotischen Sanierung chronischer Helicobacter pylori- Infektionen liegt [www.cancer.org]. Diese bewirken eine chronische Gastritis, die über die Entwicklung einer atrophischen Gastritis zu einer Metaplasie und letztendlich zu der Entwicklung eines Magenkarzinoms führen kann. Diese Abfolge bezeichnet man als Correa- Hypothese [S3-Leitlinie „Magenkarzinom“].

2.2 Gastro- und ösophageale Lebermetastasen

Ein Teil der Metastasen des gastro- oder ösophagealen Karzinoms entwickeln sich in der Leber, sodass die Behandlung dieser Metastasen einen wichtigen Stellenwert in der Gesamttherapie einnimmt.

Die Leberteilresektion wird derzeit als Behandlungsmethode der Wahl bei ausgewählten Patienten mit primären und sekundären malignen Lebertumoren betrachtet und stellt eine kurative Therapieoption dar [Poon RT, 2001; Abdalla EK, 2004]. Fortschritte in der präoperativen Bildgebung [Truant S, 2005], den chirurgischen und interventionellen Behandlungstechniken, wie die portalvenöse

Embolisation [Aloia TA, 2005; Donadon M, 2007; Azoulay D, 2000; Jaeck D, 2004], der anästhetischen Fertigkeiten und ein besseres Verständnis der Leberanatomie und Physiologie [Strasberg SM, 2000] führten zu einer verbesserten und sichereren Durchführung der Leberteileresektion.

Bei ausgewählten Patienten mit multiplen kolorektalen Lebermetastasen, die vermehrt einer Leberteileresektion zugeführt werden, konnte eine 5- Jahres Überlebensrate von mehr als 58% erreicht werden [Abdalla EK, 2004]. Im Gegensatz dazu sind die Indikationen einer Leberteileresektion für Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms (GÖLM) nicht genau definiert. Einerseits liegt beim metastasierten Magenkarzinom eine aggressivere Tumorbilologie vor, die sich in einer hohen Rate nicht operabler Patienten widerspiegelt. Dies stellt sich durch einen bilobären Befall der Leber sowie einer gleichzeitigen extrahepatischen Metastasierung wie z.B. einer Peritonealkarzinomatose dar [Andreou A, 2013; Makino H, 2010]. Andererseits gibt es auch eine hohe Heterogenität an Primärtumortypen, die die Effektivität der Leberchirurgie negativ beeinflusst [Adam R, 2006].

Folglich existiert zu dem Thema nur eine geringe Anzahl an Studien mit limitierten Patientenzahlen, die zum überwiegenden Teil aus dem asiatischen Raum stammen. Multizentrische Studien mit großen Patientenzahlen existieren nicht. Die größten Kohorten beziehen sich auf 40, 42, 49 und 64 Patienten. [Ambiru S, 2001; Koga R, 2007; Manba N, 2009; Takemura N, 2012]. In den vorhandenen Studien wurde eine Vielzahl an prognostischen Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben dieser Patienten analysiert. Die Ergebnisse belegen eine 5- Jahres- Gesamtüberlebensrate zwischen 0% und 42%, einmalig jedoch 60% bei einer medianen Überlebenszeit von 4 bis 34 Monaten [Imamura H, 2001; Koga R, 2007; Ueda K, 2007].

Die Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben, die bisher identifiziert worden sind, sind nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Erstautor	Jahr	Anzahl Pat.	Mediane Überlebenszeit in Monaten	5- Jahres- Gesamt- überlebens rate (%)	Vorhersagefaktoren des Gesamtüberlebens
Ochiai T.	1994	21	n.b.	19	Serosa-, lymphatische und venöse Invasion durch den Primärtumor
Miyazaki M.	1997	21	n.b.	23,8 (errechnet)	Tumorfreier Resektionsrand (>10 mm), solitäre Lebermetastase
Ambiru S.	2001	40	12	18	Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastase
Imamura H.	2001	17	n.b.	0	extrahepatische Metastasierung, Alter > 60 Jahre, CEA >5ng/ml, positiver Resektionsrand, perioperative Bluttransfusion, Serosainvasion, schlechte Tumordifferenzierung, Lymphknotenmetastasen
Okano K.	2001	19	21	34	Solitäre, metachrone GÖLM, peritumoröse fibröse Pseudokapsel, gute histologische Differenzierung der Lebermetastase
Fujii K.	2001	10	16,3	10	Rezidivfreies Intervall (RFI) > oder = 1 Jahr, LM < 5 cm, Tumorkapsel

Einleitung

Erstautor	Jahr	Anzahl Pat.	Mediane Überlebenszeit in Monaten	5- Jahres-Gesamtüberlebensrate (%)	Vorhersagefaktoren des Gesamtüberlebens
Zacherl M.D.	2002	15	8,8	0	Univariate Analyse: Lokalisation Primärtumor, Zeitpunkt Auftreten der Lebermetastase, Verteilung Lebermetastase auf einen oder beide Leberlappen
Sakamoto Y.	2003	22	21	38	Solitäre Lebermetastase
Shirabe K.	2003	36	n.b.	26	Lymphatische, venöse Invasion Primärtumor, Anzahl Lebermetastase >3
Ohashi M.	2004	79	n.b.	n.b.	Leberteileresektion Synchrone, metachrone Lebermetastase
Adam R.	2006	64 Magen Gastro- ösoph. Über- gang	15/14	27	Positiver Resektionsrand bei der Resektion der Lebermetastase, Notwendigkeit einer Major Hepatektomie
Sakamoto Y.	2007	37	31	11	Bilobäre LM, Metastasendurchmesser $\geq 4\text{cm}$
Koga R.	2007	42	34	42	Solitäre Lebermetastase, keine Serosainvasion des Primärtumors
Morise Z.	2008	18	n.b.	27,3	Serosa- und lymphatische Invasion durch den Primärtumor

Einleitung

Erstautor	Jahr	Anzahl Pat.	Mediane Überlebenszeit in Monaten	5- Jahres-Gesamtüberlebensrate (%)	Vorhersagefaktoren des Gesamtüberlebens
Cheon S.H.	2008	41	17,9	20,8	Anzahl der Lebermetastasen
Ueda K.	2009	15	n.b.	60	R0-Resektion, solitäre Lebermetastase und Lymphknotenmetastase \leq N1
Manba N.	2009	49	22,1	19,7	Lymphknotenstatus (N0/N1) nach Resektion des Primärtumors, chirurgische Resektion
Makino H.	2010	16	31,2	37,1	chirurgische Resektion Univariate Analyse: Begrenzung der Lebermetastase auf einen Lappen
Tsujimoto H.	2010	17	34	31,5	Magen-Ca <6 cm, D2- Lymphadenektomie
Takemura N.	2012	64	34	37	Lebermetastase \geq 5 cm, Serosainvasion durch den Primärtumor
Garancini M.	2012	21	n.b.	19	Univariate Analyse: Solitäre Lebermetastase, R0- Resektion, peritumoröse fibröse Pseudokapsel

Einleitung

Erstautor	Jahr	Anzahl Pat.	Mediane Überlebenszeit in Monaten	5- Jahres- Gesamt- überlebens rate (%)	Vorhersagefaktoren des Gesamtüberlebens
Yang X.W.	2012	13	12	-	Univariate Analyse: Anzahl der Lebermetastasen, Verteilung der Lebermetastase auf die Leberlappen
Schildberg C.W.	2012	31	Solitäre LM 21 Multiple LM 4	13	R0-Resektion
Wang Y.N.	2012	30	11	16,7	solitäre Lebermetastase, fehlende peritoneale Metastasierung
Jing L.	2012	35 D1+D2	15	D1 0 D2 6,8	D2- Lymphadenektomie, N-Stadium, Ausmaß der Lebermetastase
Miki Y.	2012	25	33,4	-	T- Stadium

Einige Studien konnten günstige Ergebnisse präsentieren und legten nahe, dass eine Leberteilesektion eine mögliche Therapieoption für GÖLM darstellen könnte [Okano K, 2002; Sakamoto Y, 2003; Takemura N, 2012]. Vor allem mit dem Hintergrund, dass durch die palliative Chemotherapie als Standardbehandlung nur ein unbefriedigendes Überleben erreicht werden kann. Das mediane Überleben der Patienten, die aufgrund der GÖLM mit einer Chemotherapie behandelt wurden, liegt zwischen 7 und 13 Monaten [Ajani JA, 2005; Cunningham D, 2008; Bang YJ, 2010]. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit einer alternativen, multimodalen Behandlungsmöglichkeit für GÖLM, die eine Leberteilesektion beinhaltet.

2.3 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war es, die postoperativen Ergebnisse und das onkologische Langzeitüberleben von Patienten zu untersuchen, die sich einer Leberteilektomie bei GÖLM mit dem Ziel einer kurativen Behandlung unterzogen haben. Hierfür habe ich in der Studienkohorte die Ergebnisse von zwei großen europäischen chirurgischen Kliniken mit dem Schwerpunkt der hepato- biliären Chirurgie ausgewertet. Darüber hinaus wurde in der Kohorte der Zusammenhang von klinisch- pathologischen Faktoren und dem Gesamtüberleben überprüft. Zusätzlich wurden die Daten mit dem Ziel hin ausgewertet, die Auswirkung einer präoperativen Chemotherapie auf das Überleben zu ermitteln, und somit die Patienten mit GÖLM zu identifizieren, die von einer multimodalen Behandlung den größten Nutzen haben könnten.

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien der Patienten

In dieser Studie wurden insgesamt 47 Patienten eingeschlossen, deren GÖLM in zwei europäischen Kliniken chirurgisch behandelt wurden. Bei diesen Patienten erfolgte eine Leberteilresektion aufgrund eines hepatisch metastasierten Magen- oder Ösophaguskarzinoms. Das Kollektiv umfasst zum einen 20 Patienten aus der Klinik „Ospedale Mauriziano- Umberto I“ aus Turin und zum anderen 27 Patienten aus der Klinik für Allgemein,- Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow- Klinikum in Berlin. Die Leberteilresektionen wurden im Zeitraum zwischen 1995 und 2012 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des distalen Ösophagus. Die Patienten, die sich gleichzeitig einer Operation und einer Radiofrequenzablation (RFA) unterzogen haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Desweiteren erfolgte der Ausschluss beim Vorliegen von extrahepatischen Metastasen oder einer Invasion der Leber durch den Primärtumor per continuitatem. Die Leberteilresektion wurde nur durchgeführt, wenn die radiologisch nachgewiesene Tumormasse chirurgisch komplett resektabel war.

3.2 Präoperative Evaluierung

Die präoperative Evaluierung der Patienten setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen. Diese beinhalten die umfassenden Kenntnisse der Krankheitsgeschichte, die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und der Laborwerte, sowie die Befunde der bildgebenden Diagnostik und die klinische Beurteilung aus anästhesiologischer Sicht.

Die Schnittbildgebung durch Computer - oder Magnetresonanztomographie (CT und MRT) diente der Darstellung des Größenausmaßes und der Lokalisation der Lebermetastasen, sowie dem Ausschluss eines ausgeprägten extrahepatischen Befalls. Seit 2002 erfolgte vereinzelt die Diagnostik mittels Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie zum Ausschluss eines extrahepatischen Befalls oder zur Bestätigung von atypischen Leberherden. Die FDG- PET dient als

bildgebendes Verfahren der Darstellung von Stoffwechselprozessen im Körper mittels Messung des Zerfalles radioaktiver Isotope, vor allem unter Verwendung von Glukoseanaloga, da die Glukose in Tumoren vermehrt verstoffwechselt wird [BJ Krause, 2007].

Das therapeutische Vorgehen wurde für jeden Patienten individuell im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt. An diesem haben hepato-biliäre Chirurgen, Onkologen und hepato- biliäre Radiologen teilgenommen. Die Leberteilresektion kam für diejenigen Patienten in Frage, bei denen anhand des CT- Befundes eine sichere Resektion der gesamten Tumorlast bei einem postoperativ ausreichenden Leberrestvolumen zu erwarten war. Hierfür erfolgte die Messung der funktionellen hepatischen Reserve mit dem LiMAx Test in Berlin und dem Indocyanine green retention Test (ICG-Test) in Turin. Der LiMAx Test dient der Messung der Enzymleistung der Leber nach intravenöser Injektion von C-Methacetin. Dieses wird durch intrahepatische Verstoffwechslung zu Kohlendioxid umgewandelt und somit in der Ausatemluft messbar [Stockmann M, 2009]. Beim ICG-Test wird der proteingebundene Farbstoff nach intravenöser Applikation ausschließlich von der Leber aufgenommen. Von dieser wird er unverändert in die Gallenblase exprimiert. Die Zeit der Aufnahme in die Leber wird über den ICGR-15- Wert ermittelt. Dieser ermöglicht eine Aussage über die Stoffwechselfunktion der Leber zu treffen, da die Ausscheidung in die Gallenblase auch bei einer erkrankten Leber weitgehend intakt bleibt [Imamura H, 2005]. In den Fällen bei denen ein unzureichendes postoperatives Lebervolumen zu erwarten war, erfolgte präoperativ eine portalvenenöse Embolisation um eine Hypertrophie des postoperativ verbleibenden Leberanteils zu induzieren [Riberio D, 2007].

Die Entscheidung zugunsten einer neoadjuvanten Chemotherapie war von der Lokalisation, dem Ausmaß der GÖLM sowie dem klinischen Zustand der Patienten abhängig. Die Bewertung des radiologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde mit den RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) überprüft [Therasse P, 2000]. Hierfür erfolgte die Beurteilung von maximal vier Wochen alten CT- oder MRT- Bildern vor dem Therapiebeginn. Alle messbaren Läsionen wurden dokumentiert und die Summe der längsten Durchmesser notiert.

Das Ansprechen der Tumore auf die Therapie wird mit Hilfe der RECIST- Kriterien wie folgt erfasst und in folgende Kategorien eingeteilt:

1. partielle Remission (Verkleinerung des größten Tumordurchmessers um 30%, ohne Auftreten neuer Läsionen)
2. komplette Remission (der Tumor ist nicht mehr nachweisbar, und es sind keine neuen Läsionen entstanden)
3. „stable disease“ (unveränderter Tumordurchmesser oder Progression um weniger als 20% oder Regression um weniger als 30% ohne Auftreten neuer Läsionen)
4. „progressive disease“ (der Tumordurchmesser hat um mindestens 20% zugenommen, oder es sind neue Läsionen hinzugekommen) [M Karul, 2011; Wormanns D, 2005].

3.3 Chirurgische Therapie

Zu Beginn jeder Operation wurde der Intraoperitonealraum sorgfältig inspiziert, um das Vorliegen eventuell bisher nicht entdeckter Metastasen oder Zweittumore auszuschließen. Mittels intraoperativer Sonographie der Leber konnte die Existenz der GÖLM bestätigt und deren Lokalisation genau bestimmt werden. Desweiteren gelang so die Zuordnung der Lagebeziehung der GÖLM zu den Pfortader-, Venen- und Arterienästen, sowie der Ausschluss weiterer Lebermetastasen, die beim präoperativen Staging nicht nachweisbar waren.

Bei der Leberteilresektion wurden die folgenden Standardresektionen durchgeführt:

1. Atypische Resektionsverfahren:

Wedgeresektion

2. Anatomische Resektionsverfahren:

A) sektororientierte Resektionen (Hemihepatektomie rechts/ links, linkslaterale und rechtsposteriore Sektorektomie, zentrale Sektorektomien und rechts- bzw. linksseitige Trisektorektomien)

B) segmentorientierte Resektionen (Mono-, Bi- und Polysegmentektomien, verschiedene Kombinationen) [M Birth, 2010]

Das in dieser Studie als „Major Hepatektomie“ bezeichnete Resektionsverfahren ist als Resektion von drei oder mehr benachbarten Lebersegmenten gemäß der Klassifikation der Lebersegmente nach Couinaud definiert [Strasberg SM, 2005].

3.4 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Morbidität umschreibt alle Komplikationen, die innerhalb von 90 Tagen nach der Operation eingetreten sind. Diese Komplikationen wurden gemäß der Clavien- Dindo Klassifikation eingestuft [Dindo D, 2004]. Die postoperative Leberinsuffizienz ist ab einem Bilirubin- Höchstwert größer als 7 mg/dl definiert [Mullen JT, 2007]. Die postoperative Mortalität bezieht sich auf alle Todesfälle, die im Krankenhaus als Folge der Leberteileresektion aufgetreten sind.

Alle operativ entfernten Gewebe wurden histologisch untersucht, um so die ursprüngliche Dignität der Metastase(n) zu evaluieren. Dadurch konnte das pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie kontrolliert und der chirurgische Resektionsrand auf Tumorfreiheit untersucht werden [Andreou A, 2013]. Die R0-Resektion ist definiert als eine komplette Tumorentfernung mit mikroskopisch tumorfreiem Resektionsrand in der histologischen Untersuchung. Das pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie beschreibt die verbliebene Masse lebender Tumorzellen innerhalb jeder Metastase im Verhältnis zu der gesamten Tumorphäche. Hierbei beinhaltet die Tumormasse Tumornekrosen, die durch die Chemotherapie entstanden sind, Gewebe mit fibrösen und kollagenen Proliferationen, sowie Gewebe, die durch andere Reparaturvorgänge verändert wurden [Blazer DG, 2008].

Nach der Leberteileresektion erfolgte in Abhängigkeit einer Einzelfallentscheidung durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Die Entscheidung hierfür erfolgte unter Einbeziehung folgender Faktoren:

- die Vollständigkeit der Resektion
- das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie
- die klinisch eingeschätzte körperliche Konstitution der Patienten

3.5 Statistische Analyse

Die quantitativen und qualitativen Variablen wurden als mediane Werte (Spannweite) und Häufigkeiten angegeben. Das primäre Ziel der Studie war es, die postoperative Morbidität- und Mortalität, sowie das Gesamtüberleben nach Leberteilresektion zu evaluieren. Das Gesamtüberleben bezieht sich auf die Zeit vom Tag der Leberteilresektion bis zum Todestag oder bis zum letzten Zeitpunkt der Nachkontrolle. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung der Kaplan- Meier Methode. Das rezidivfreie Überleben entspricht dem Zeitraum von dem Tag der Leberteilresektion bis zum Tag des Nachweises des ersten Rezidivs oder des Datums bis zur letzten Nachkontrolle. Durch den Log- rank- Test konnte die Signifikanz in der univariaten Analyse untersucht werden.

Um Faktoren, die im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nach der Leberteilresektion stehen, nachzuweisen, wurden folgende klinisch-pathologischen Variablen (Tabelle 2) erfasst und analysiert.

Tabelle 2

Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter	≥ 60 vs. ≤ 60 Jahren
Lokalisation des Primärtumors	Magen vs. Kardia vs. distaler Ösophagus
präoperative Chemotherapie des Primärtumors	ja vs. nein
Titerhöhe des carcinoembryonalen Antigens (CEA)	≥ 5 ng/ml vs. ≤ 5 ng/ml
Primärtumorausdehnung in Serosa oder benachbarte Organe (T4)	ja vs. nein
Lymphknotenstatus der regionalen Lymphknoten des Primärtumors	positiv vs. negativ
G3- Differenzierung des Primärtumors	ja vs. nein
Invasion in das venöse Gefäßsystem durch Primärtumor	ja vs. nein
Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa	ja vs. nein

Geschlecht	männlich vs. weiblich
histopathologisch nachweisbarer Resttumor an den Resektionsrändern des Primärtumors	R0 vs. R1
postoperative Chemotherapie des Primärtumors	ja vs. nein
Befall beider Leberlappen durch GÖLM	ja vs. nein
Zeitpunkt des Nachweises der GÖLM	synchron vs. metachron
präoperative Chemotherapie der GÖLM	ja vs. nein
radiologisches Ansprechen der GÖLM auf präoperative Chemotherapie	ja vs. nein
histopathologisches Ansprechen der GÖLM auf präoperative Chemotherapie	major vs. minor
Anzahl der GÖLM	mehrfache vs. einzelne
Durchmesser der größten GÖLM	> 3 cm vs. ≤ 3 cm
Major Hepatektomie	ja vs. nein
histopathologisch nachweisbarer Resttumor an den Resektionsrändern der GÖLM	R1 vs. R0
postoperative Komplikationen nach der Leberteileresektion	ja vs. nein
erforderliche Bluttransfusion während der Leberteileresektion	ja vs. nein
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	> 10 Tage vs. ≤ 10 Tage
postoperative Chemotherapie zur Behandlung der GÖLM	ja versus nein

Für alle Variablen, die im Zusammenhang mit dem Überleben stehen und für die sich ein P- Wert < 0,05 in der univariaten Analyse ergeben haben, wurde anschließend ein multivariates Cox Regressionsmodell mit Rückwärtseliminierung durchgeführt. Die Variablen, für die hierbei ein P- Wert < 0,05 nachweisbar war, galten als statistisch signifikant. Die statistische Analyse wurde mit der SPSS Software in der Version 19.2 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneigenschaften

Während des Studienzeitraumes unterzogen sich 47 Patienten mit GÖLM einer Leberteilresektion mit kurativem Ansatz. Das mediane Alter der Patienten lag bei 62 Jahren (24-78 Jahre). Achtundsechzig Prozent der Patienten waren männlich, 32% waren weiblich. Bei 24 Patienten war der Primärtumor schlecht differenziert (G3), bei 41 Patienten lag zum Zeitpunkt des Nachweises des Primärtumors bereits ein Lymphknotenbefall vor. In 57% der Fälle (27 Patienten) war der Primärtumor im Magen lokalisiert, bei 34% (16 Patienten) in der Kardia und bei 9% (4 Patienten) im distalen Ösophagus. Die durchgeführten Operationen waren 12 partielle Gastrektomien, 15 totale Gastrektomien, 16 auf den unteren Ösophagus erweiterte Gastrektomien und 4 thorakoabdominelle Ösophagusresektionen. Die klinischen und pathologischen Daten dieser Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

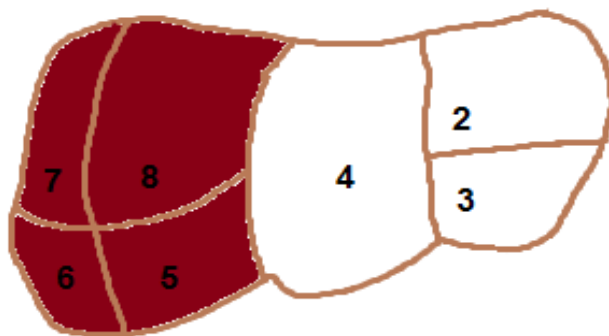
Tabelle 3. Auf den Patienten und Primärtumor bezogene Eigenschaften (n=47)

Eigenschaften	
Klinik	
Turin, n	20
Berlin, n	27
Geschlecht	
weiblich, n	15
männlich, n	32
Medianes Alter (Spannbreite), Jahren	62 (24-78)
Lokalisation des Primärtumors	
Magen, n	27
Kardia, n	16
distaler Ösophagus, n	4
Präoperative Chemotherapie des Primartumors, n	16
Medianer CEA Wert (Spannbreite) ng/ml	4 (1-580)
Tumorinvasion Serosa/ angrenzender Organe (T4), n	9

Eigenschaften	
Lymphknoten-positiver Primartumor, n	41
Schlecht differenzierter Tumor (G3), n	24
Venöse Invasion, n	19
Lymphangiosis carcinomatosa, n	23
Positiver Resektionsrand (R1) des Primartumors, n	6
Postoperative Chemotherapie für Primartumor, n	16

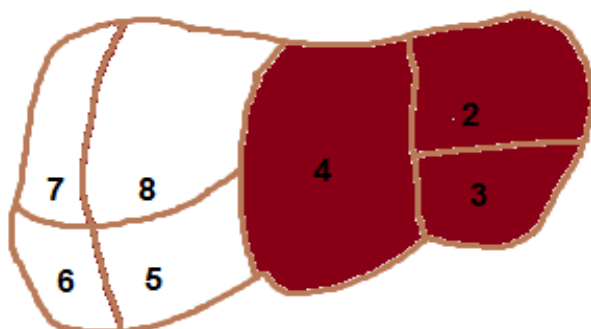
Bei 34 Patienten lag eine synchrone Lebermetastasierung vor. Bei 32 von Ihnen erfolgte eine gleichzeitige Resektion des Primärtumors und der GÖLM. Im Durchschnitt betrug der Größendurchmesser der größten Lebermetastase 2 cm (1-17 cm). Insgesamt 27 Patienten wiesen multiple GÖLM auf. Eine Major Hepatektomie wurde bei 13 Patienten durchgeführt. Hiervon erfolgte in 3 Fällen eine rechtsseitige Hemihepatektomie (Segmente 5, 6, 7 und 8). Siehe Abbildung 1.

Abbildung 1



In 4 Fällen erfolgte eine linksseitige Hemihepatektomie (Segmente 2, 3 und 4), was in Abbildung 2 dargestellt ist.

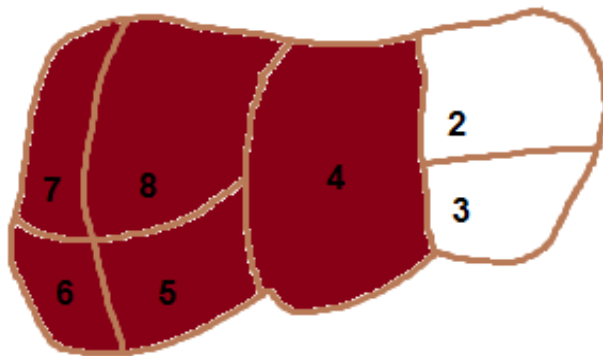
Abbildung 2



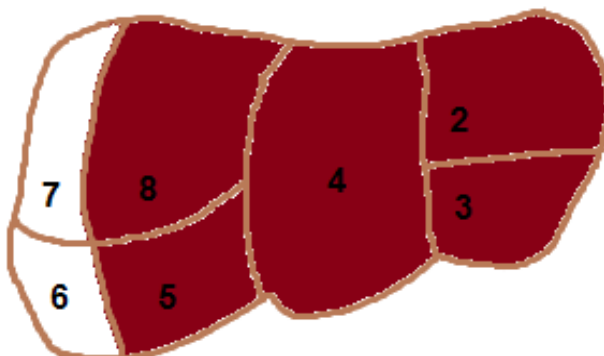
Bei 6 Patienten wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts oder links durchgeführt, welche vom Resektionsumfang über eine Hemihepatektomie hinausgeht. Rechtsseitig erfolgt die Resektion der Segmente 4, 5, 6, 7 und 8, und linksseitig der Segmente 2, 3, 4, 5 und 8 (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3

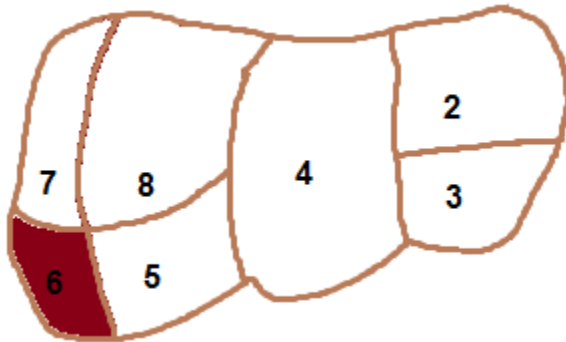
Rechts



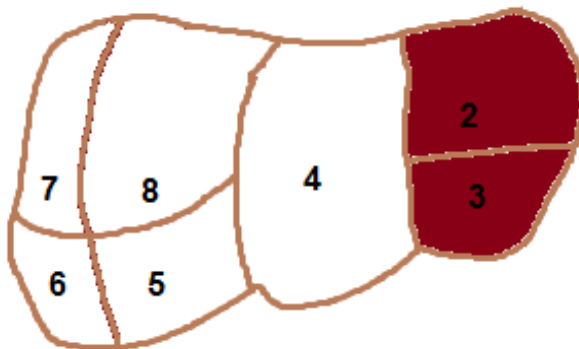
Links



Von den Patienten, die sich einer Minor Resektion der Leber unterzogen haben, erhielten 28 Patienten eine Wedgeresektion (keilförmiges Ausschälen einer Metastase, die sich nicht an anatomischen- oder funktionellen Grenzebenen orientiert) oder eine Segmentresektion. Bei der Segmentresektion erfolgt die Resektion von Leberparenchym, das eigenständig durch einen Pfortaderast, einen Ast des Ductus hepaticus und einer Leberarterie versorgt wird (zum Beispiel Segment 6, siehe Abbildung 4).

Abbildung 4

Bei weiteren sechs Patienten wurde eine linkslaterale Sektorektomie (Segment 2 und 3) (siehe Abbildung 5) durchgeführt.

Abbildung 5

Die histologische Auswertung der Resektionspräparate nach der Leberteilresektion ergab bei 7 Patienten (15%) einen positiven Resektionsrand (R1). Vierzehn Patienten erhielten perioperativ Bluttransfusionen. Die mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag bei 14 Tagen (6- 66 Tagen). Zwanzig Patienten wurden einer neoadjuvanten Chemotherapie vor und fünfzehn Patienten einer adjuvanten Chemotherapie nach Leberteilresektion unterzogen. Sieben Patienten wurden zur Therapie der GÖLM systemisch sowohl neoadjuvant als auch adjuvant behandelt. Ziel dieser systemischen Therapie war eine perioperative Chemotherapie für insgesamt 6 Monate. Die Behandlung erfolgte mit verschiedenen Chemotherapieschemata wie 5- FU, Epirubicin und Cisplatin oder 5- FU und Oxaliplatin [Cunningham D, 2008; Ychou M, 2011]. Desweiteren erfolgte die

Therapie mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin im Rahmen neuerer Studien [Thuss-Patience PC, 2012].

Für insgesamt 13 Patienten lag basierend auf den RECIST-Kriterien ein radiologisches Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie vor, oder es gelang der Nachweis einer stabilen Erkrankungssituation. Bei 5 Patienten konnte ein pathologisches Ansprechen nachgewiesen werden. Die klinisch-pathologischen Daten bezogen auf die GÖLM sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4. Lebermetastasen-, operations-, und chemotherapiespezifische Eigenschaften (n=47)

Eigenschaften	
Bilobuläre GÖLM, n	14
Synchrone GÖLM, n	34
Präoperative Chemotherapie für GÖLM, n	20
Ansprechen der GÖLM auf präoperative Chemotherapie	
radiologisch, n	13
Histopathologisch, n	5
Mediane Anzahl der GÖLM (Spannbreite)	1 (1-13)
Mediane Größe der GÖLM (Spannbreite), cm	2 (1-17)
Major Hepatektomie, n	13
Positiver Resektionsrand (R1) der GÖLM, n	7
Postoperative Komplikationen nach Leberteileresektion, n	15
Notwendige Bluttransfusion während Leberteileresektion, n	14
Mediane Dauer Krankenhausaufenthalt (Spannbreite), Tage	14 (6-66)
Postoperative Chemotherapie für GÖLM, n	15

4.2 Postoperative Morbidität und Mortalität

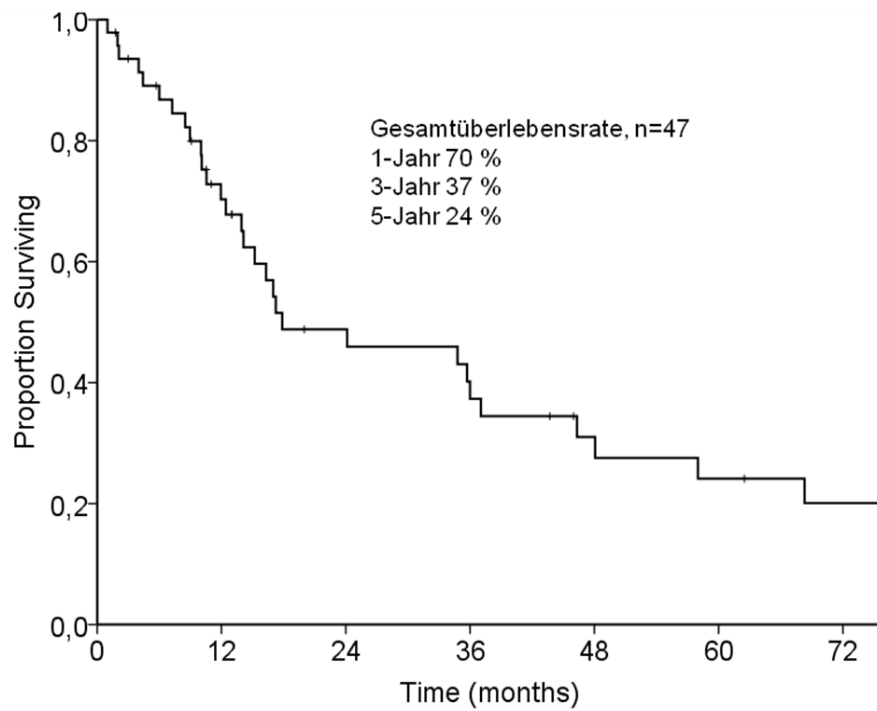
Die 90- tägige postoperative Morbiditätsrate nach Leberteileresektion lag bei 32% (15 Patienten). Bei 9 Patienten entwickelte sich eine Hauptkomplikation. Es traten eine Leberinsuffizienz mit Aszites bei einem Patienten, eine Insuffizienz der Ösophagusanastomose bei 2 Patienten, ein Galleleck bei 2 weiteren Patienten, ein Pankreasleck bei einem Patienten und ein behandlungsbedürftiger (chirurgisch oder radiologisch interventionell) Pleuraerguss bei 6 Patienten auf. Von den Patienten mit Pleuraerguss entwickelten 3 Patienten eine weitere begleitende Hauptkomplikation.

Insgesamt sind 2 Patienten verstorben. Somit lag die postoperative Mortalitätsrate bei 4%. Beide Todesfälle traten bei Patienten auf, bei denen aufgrund synchroner Lebermetastasen gleichzeitig eine erweiterte Magenresektion und Leberteileresektion durchgeführt worden ist. Die Todesursache war eine intraabdominale Infektion, die in einer fulminanten Sepsis endete.

4.3 Langzeitüberleben

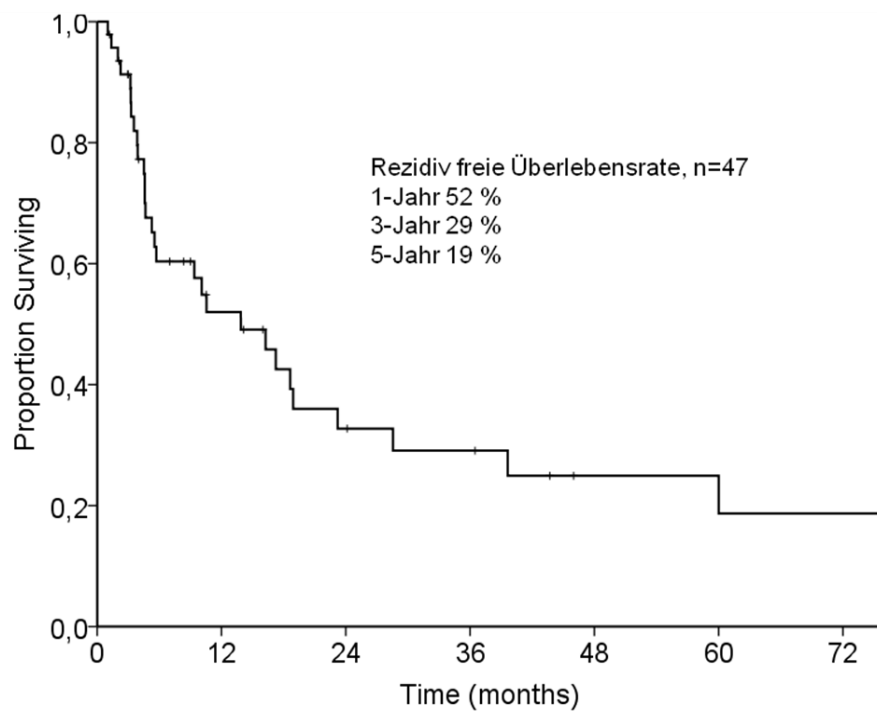
Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten (1- 136 Monaten) lag das mittlere Überleben bei den Patienten, bei denen eine Leberteileresektion durchgeführt worden ist, bei 18 Monaten. Die 1-, 3- und 5- Jahres Gesamtüberlebensrate dieser Patienten lag jeweils bei 70%, 37% und 24% und ist graphisch in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6



Die 1-, 3- und 5- Jahres rezidivfreie Überlebensrate lag jeweils bei 52%, 29% und 19% und ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Abbildung 7



Das Gesamt- und rezidivfreie Überleben war in beiden Studienzentren vergleichbar (jeweils $P=0,127$ und $P=0,660$). Sieben Patienten haben länger als 5 Jahre nach Leberteilresektion überlebt.

Bei 30 Patienten (64%) trat mindestens ein Rezidiv auf. Die Lokalisation des Rezidivs betraf die Lunge, die Leber, das Gehirn, die Knochen, die Lymphknoten, das Peritoneum oder den Bereich des Primärtumors als Lokalrezidiv. Das am häufigsten betroffene Organ war die Leber bei insgesamt 16 Patienten. Elf Patienten wiesen gleichzeitig einen zweiseitigen Rezidivbefall auf. Bei 2 Patienten entschied man sich zu einer Leberteilresektion und bei 2 weiteren Patienten wurde eine Radiofrequenzablation der Lebermetastasen durchgeführt. Die übrigen Patienten mit einem Rezidiv wurden mit einer palliativen Chemotherapie oder nach dem Prinzip der „besten supportiven Behandlung“ behandelt.

4.4 Vorhersagewerte des Gesamtüberlebens

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der Vorhersagewerte für das Gesamtüberleben sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Univariate und multivariate Analyse der Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben nach Leberresektion der GÖLM assoziiert sind (n= 47)

Vorhersagewert des Gesamtüberlebens	%	5-Jahres Gesamt Überlebens		Univariate Analyse	Multivariate Analyse†	
		rate (%)		<i>P</i>	<i>P</i>	HR (95% CI)*
Geschlecht				0,304		
männlich	68	32				
weiblich	32	0				
Alter				0,220		
≥60 Jahre	57	24				
<60 Jahre	43	33				

Ergebnisse

Vorhersagewert des Gesamtüberlebens	%	5-Jahres Gesamt Überlebens rate (%)	Univariante	Multivariate Analyse†	
			Analyse <i>P</i>	<i>P</i>	HR (95% CI)*
Lokalisation des Primärtumors			0,785		
Magen	57	27			
Kardia	34	21			
Distaler Ösophagus	9	25			
Präoperative Chemotherapie für Primärtumor			0,831		
Ja	34	20			
Nein	66	26			
CEA Wert			0,071		
>5 ng/mL	39	8			
≤5 ng/mL	61	37			
Tumorinvasion der Serosa oder umliegender Organe (T4)			0,190		
Ja	19	20			
Nein	81	22			
Regionale Lymphknoten für Primärtumor			0,003	NS	
Positiv	87	15			
Negativ	13	100			
Schlecht differenzierter Tumor (G3)			0,021	NS	
Ja	51	18			
Nein	49	38			

Ergebnisse

Vorhersagewert des Gesamtüberlebens	%	5-Jahres		Univariate Analyse <i>P</i>	Multivariate Analyse† <i>P</i>	HR (95% CI)*
		Gesamt Überlebens rate (%)				
Venöse Invasion				0,757		
Ja	40	23				
Nein	60	34				
Lymphangiosis carcinomatosa				0,044	NS	
Ja	49	14				
Nein	51	31				
Resektionsrand für Resektion des Primärtumors				0,075		
R1	13	22				
R0	87	26				
Postoperative Chemotherapie für Primärtumor				0,935		
Ja	34	16				
Nein	66	26				
Bilobuläre GÖLM				0,739		
Ja	30	36				
Nein	70	21				
Nachweiszeitpunkt der GÖLM				0,623		
Synchron	72	25				
Metachron	28	23				

Ergebnisse

Vorhersagewert des Gesamtüberlebens	%	5-Jahres	Univariate	Multivariate Analyse†	
		Gesamt Überlebens rate (%)	Analyse <i>P</i>	<i>P</i>	HR (95% CI)*
Präoperative Chemotherapie für GÖLM			0,005	0,04	8,13 (1,08- 62,50)
Ja	43	45			
Nein	57	9			
Radiologisches Ansprechen GÖLM auf präoperative Chemotherapie			0,045		
Ja	65	70			
Nein	35	0			
Pathologisches Ansprechen GÖLM auf präoperative Chemotherapie			0,560		
Major	25	53			
Minor	75	57			
Anzahl GÖLM			0,577		
Multipel	41	34			
Solitär	59	19			
Maximale Größe GÖLM			0,221		
>3 cm	34	33			
≤3 cm	66	43			
Major- Hepatektomie			0,011	NS	
Ja	28	19			
Nein	72	45			

Ergebnisse

Vorhersagewert des Gesamtüberlebens		%	5-Jahres	Univariate	Multivariate Analyse†
			Gesamt Überlebens rate (%)	Analyse <i>P</i>	<i>P</i> HR (95% CI)*
Resektionsrand der resezierten GÖLM				0,022	NS
R1		15	17		
R0		85	27		
Postoperative Komplikationen nach Leberteileresektion				< 0,0001	0,03 5.,8 (1,17- 25,72)
Ja		32	0		
Nein		68	34		
Benötigte Transfusionen bei Leberresektion				0,013	NS
Ja		30	13		
Nein		70	29		
Dauer Krankenhausaufenthalt				0,012	NS
>10 Tagen		72	15		
≤10 Tagen		28	48		
Postoperative Chemotherapie für GÖLM				0,843	
Ja		32	17		
Nein		68	27		

† Die multivariate Cox Regressions-Analyse schließt alle Variablen mit $P < 0,05$ in der univariaten Analyse mit ein.

In der univariaten Analyse konnten folgende Faktoren nachgewiesen werden, die im Zusammenhang mit einem geringen Gesamtüberleben stehen:

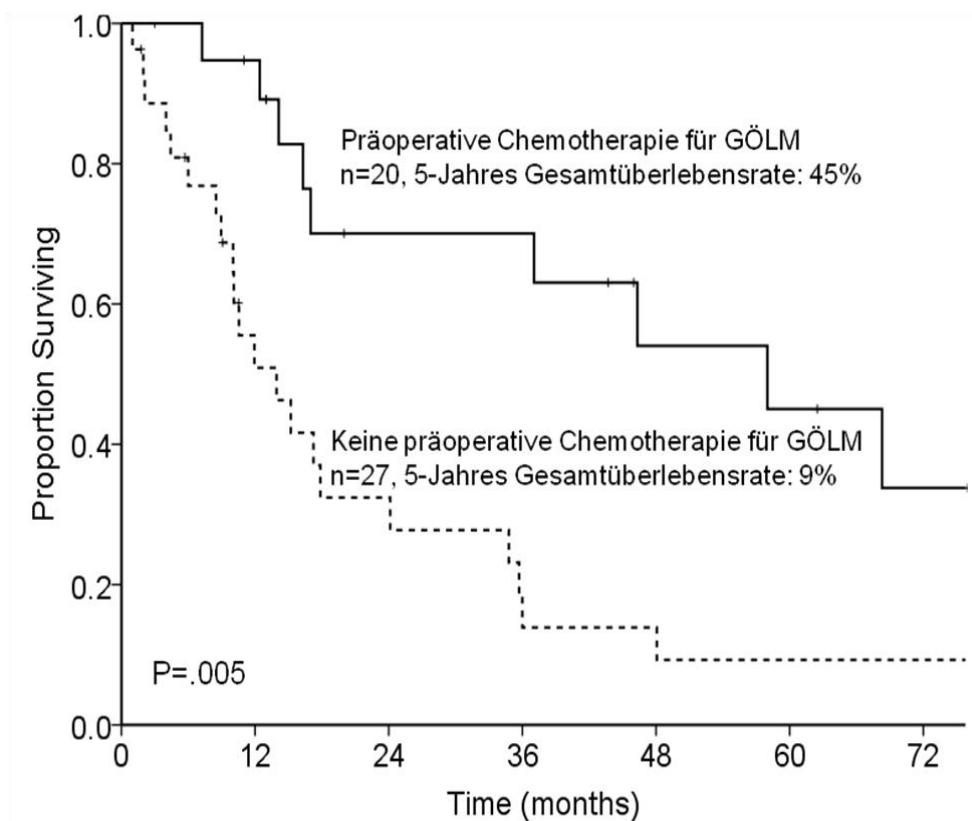
Ein schlecht differenzierter (G3) Primärtumor ($P = 0,021$), Lymphangiosis carcinomatosa ($P = 0,044$), Lymphknotenmetastasen des Primärtumors ($P = 0,003$), eine nicht durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie für die GÖLM ($P = 0,005$),

Ergebnisse

eine Major-Hepatektomie ($P = 0,011$), eine R1 Resektion der GÖLM ($P = 0,022$), postoperative Komplikationen nach Resektion der GÖLM ($P < 0,0001$), die Notwendigkeit einer perioperativen Bluttransfusion bei der Leberteilresektion ($P = 0,013$) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes länger als zehn Tage nach Leberteilresektion ($P = 0,012$).

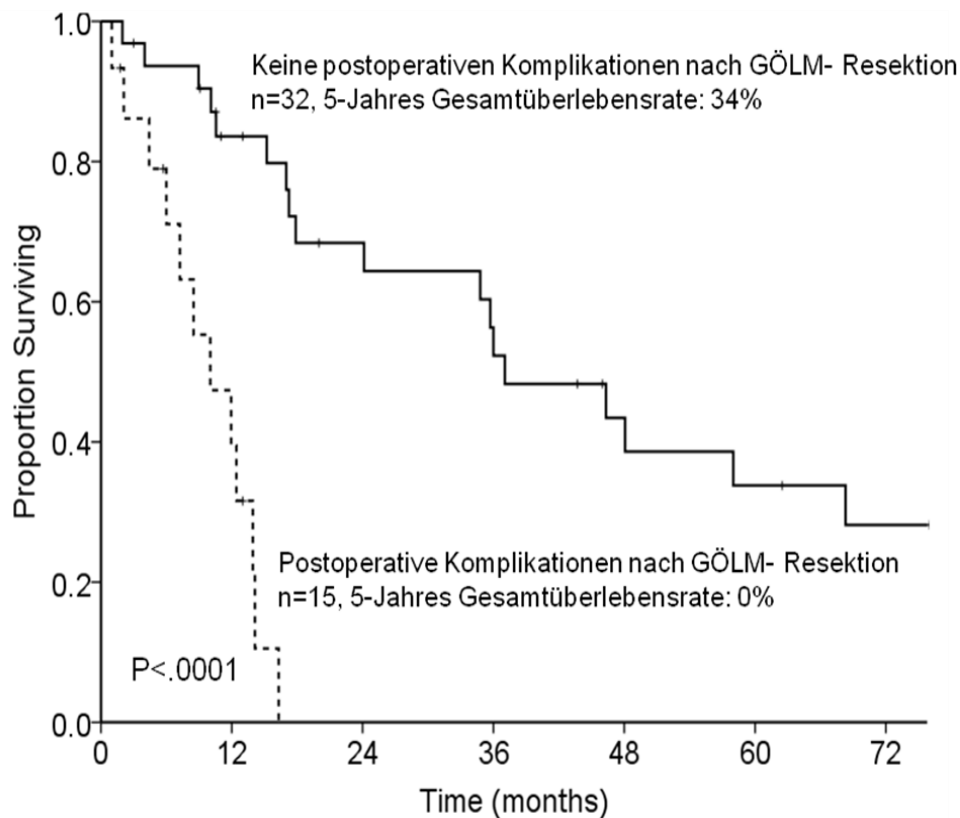
In der multivariaten Analyse zeigte sich lediglich die nicht durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie vor der Leberteilresektion (hazard ratio [HR] 8,13; 95% Konfidenz Intervall 1,08- 62,50; $P = 0,04$) als unabhängiger Faktor für ein schlechtes Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis ist graphisch in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8



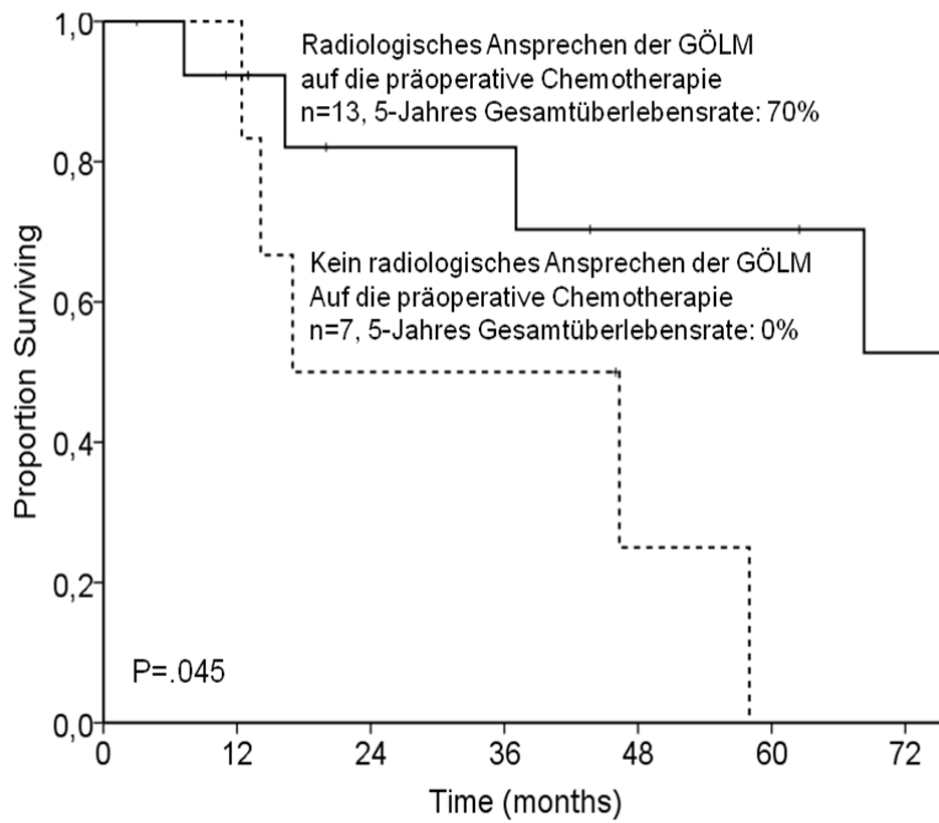
Die postoperativen Komplikationen nach Resektion der GÖLM (HR 5,48; 95% CI 1,17- 25,72; $P = 0,03$) konnten ebenfalls als unabhängiger Faktor für ein schlechtes Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Darstellung siehe Abbildung 9).

Abbildung 9



Die Subgruppenanalyse der Patienten, die eine präoperative Chemotherapie vor der Leberteilektomie erhalten haben ($n=20$), zeigt einen Zusammenhang zwischen dem radiologischen Ansprechen auf die Chemotherapie und dem Gesamtüberleben. Patienten mit GÖLM in einem stabilen Krankheitszustand oder die, die auf die präoperative Behandlung ansprachen ($n=13$), erreichten ein signifikant besseres Langzeitüberleben als die Patienten mit einem Erkrankungsprogress ($n=7$) (5-Jahres Gesamtüberlebensrate 70% vs. 0%, $P=0,045$). Dieses ist graphisch in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10



5 Diskussion

Das Ziel dieser multizentrischen Studie ist die postoperativen Ergebnisse und das Langzeitüberleben von Patienten zu analysieren, die sich im Rahmen eines kurativen Ansatzes der Resektion von GÖLM unterzogen haben. Hierfür wurden die Daten von zwei großen europäischen hepatobiliären Zentren ausgewertet.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Resektion von GÖLM sicher durchführbar ist und zu günstigen onkologischen Resultaten führen kann. Dass die Leberresektion an sich als effektives Verfahren zur Behandlung von GÖLM in Betracht gezogen werden sollte, hat bereits 1985 eine japanische Studie ergeben. [Okuyama K, 1985]

Aktuelle randomisierte Studien aus Japan und Großbritannien haben den Effekt verschiedener systemischer Therapien im Rahmen einer palliativen Chemotherapie zur Behandlung eines metastasierten Ösophagus- oder Magenkarzinoms auf das Überleben überprüft. Hierbei konnte ein medianes Überleben von 7,2 Monaten [Yoshida M, 2004], 9 Monaten [Kim KH, 2010], oder bis zu 12,3 Monaten erzielt werden [Boku N, 2009]. Die maximale mediane Überlebenszeit lag bei 13 Monaten [Koizumi W, 2008]. Die 5- Jahres Überlebensrate lag bei 8% [Yoshida M, 2004], bei einem rezidivfreien Überleben von 6 [Koizumi W, 2008] bis 7 Monaten [Cunningham D, 2008]. Im Vergleich dazu liegen in dieser Studie sowohl das mediane Überleben mit 18 Monaten, die 5- Jahres Überlebensrate mit 24% und das rezidivfreie Überleben mit 19% deutlich höher. Das führe ich darauf zurück, dass ein multimodales Vorgehen in Verbindung mit einer Leberteilresektion bessere Ergebnisse bei einem ausgewähltem Patientenkollektiv mit GÖLM erzielen kann.

Andere Studien folgten dem Ansatz, verschiedene klinische und pathologische Vorhersagefaktoren für Patientenkohorten mit GÖLM zu definieren, die die Überlebensrate nach Leberteilresektion positiv beeinflussen. Es wurden verschiedene Faktoren sowohl für den Primärtumor, als auch für die Lebermetastasen ermittelt, die im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben stehen. Bezogen auf den Magen waren das die Tiefe der Tumorinvasion (T-Stadium), die lymphatische oder venöse Invasion, die Lokalisation des

Primärtumors, der Resektionsrand, die Tumordifferenzierung und in ausgewählten Fällen die D2- Lymphadenektomie. Für die GÖLM wurden die Größe, die Anzahl, der bilobuläre Befall, der Nachweiszeitpunkt der Lebermetastasen, der Resektionsrand bei Leberteilresektion, die Metastasendifferenzierung und das Vorliegen einer peritumorösen Pseudokapsel ermittelt. Vereinzelt wurden allgemeine Faktoren wie das Alter der Patienten, benötigte Bluttransfusionen während der Operation und das rezidivfreie Intervall genannt [Takemura N, 2012; Koga R, 2007; Morise Z, 2008; Shirabe K, 2003; Okano K, 2002; Sakamoto Y, 2007; Qiu JL, 2013; Zacherl J, 2002; Ambiru S, 2001; Thelen A, 2008]. Dennoch mangelt es diesen Studien daran, beständige prognostische Faktoren zu definieren, anhand derer ein einheitliches chirurgisches Konzept zur Behandlung von GÖLM etabliert werden könnte. Das führe ich einerseits auf die Quantität der Faktoren und die geringen Patientenzahlen zurück und andererseits auf die unterschiedlichen Operationsindikationen für die GÖLM [Zacherl MD, 2002; Makino H, 2010; Garancini M, 2012; Yang XW, 2012].

In meiner univariaten Analyse der Studie gelang es Tumor- und behandlungsspezifische Variablen zu identifizieren, die signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind. Allerdings konnten nur die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie vor der Leberteilresektion und das Auftreten von postoperativen Komplikationen nach der Leberteilresektion das Überleben in der multivariaten Analyse beeinflussen. Der Nachweis dieser beiden Faktoren rechtfertigt weitere Diskussionen.

Die präoperative Chemotherapie als bereits etabliertes Behandlungsverfahren für kolorektale Lebermetastasen wird in vielen Spezialkliniken für hepato- biliäre Chirurgie angewandt [Adam R, 2007; Nordlinger B, 2008; Kopetz S, 2009]. Eine multizentrische randomisierte Studie untermauert bereits die Tatsache, dass die perioperative Chemotherapie einen großen Anteil daran hat, das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen zu verbessern [Nordlinger B, 2008]. Mit Hilfe des radiologischen und pathologischen Ansprechens von kolorektalen Lebermetastasen auf eine präoperative Chemotherapie konnten geeignete Patienten für eine Leberteilresektion gezielter ausgewählt und verbesserte Langzeitergebnisse erreicht werden [Blazer DG, 2008; Chun YS, 2009; Shindoh J, 2012; Brouquet A, 2013].

Andere Studien, die die prognostische Rolle von verschiedenen klinischen und pathologischen Faktoren auf das Überleben für die Resektion der GÖLM erforschten haben, haben jedoch bisher keinen Schwerpunkt auf die Betrachtung der präoperativen Chemotherapie gelegt. Jedoch sollte erwähnt werden, dass die Mehrzahl dieser Studien einerseits nur eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen hat und andererseits in deren Behandlungszeiträumen moderne Chemotherapie-Schemata noch nicht etabliert waren. Somit hat die Mehrheit der Patienten keine präoperative Chemotherapie erhalten. Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass die postoperative Chemotherapie mit einem verbesserten Überleben nach Leberteilresektion für GÖLM vergesellschaftet ist. Es wurde eine 5- Jahres Gesamtüberlebensrate von 54,1% und eine mediane Überlebenszeit von 43 Monaten erreicht. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten, die keiner adjuvanten Chemotherapie zugeführt wurden eine 5- Jahres Gesamtüberlebensrate von 0% erreicht. Jedoch konnte in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erreicht werden [Qiu JL, 2013].

Meines Wissens nach ist die vorliegende Studie die erste, die einen positiven Effekt der präoperativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben nachweisen konnte. Das zeigt sich an einer Gesamtüberlebensrate von 45% bei den Patienten, die einer Kombinationstherapie bestehend aus präoperativer Chemotherapie und Leberteilresektion für GÖLM unterzogen wurden. Im Gegensatz dazu lag das Gesamtüberleben bei denen, die als alleinige Therapie eine Operation erhalten haben nur bei 9%. In der heutigen Zeit der modernen Chemotherapie werden in unserer Klinik die Patienten mit potentiell resezierbaren GÖLM der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Dort wird ein individueller, multimodaler Behandlungsplan erstellt. Dieser sieht eine perioperative Chemotherapie in Kombination mit einer Leberteilresektion vor, wenn die Durchführung möglich erscheint. Die präoperative Chemotherapie soll den Effekt haben, dass die zirkulierenden Tumorzellen und Mikrometastasen vernichtet werden. Ziel ist es, dadurch ein Tumorrezidiv zu verhindern und die Möglichkeit einer kurativen Leberresektion zu vergrößern. Zusätzlich kann durch die Durchführung von präoperativen Chemotherapien ohne Zeitverzögerung der frühest mögliche Effekt der systemischen Therapie eintreten, der sonst durch postoperative Komplikationen erst verzögert eintreten könnte. Ich bin jedoch

überzeugt, dass der signifikante Vorteil der präoperativen Chemotherapie größtenteils darin besteht, dass durch das Ansprechen auf die systemische Therapie besser geeignete Kandidaten für die Leberteilresektion ausgewählt werden können [Vigano L, 2013]. Die Patienten meiner Kohorte mit radiologischem Ansprechen der GÖLM auf die präoperative Chemotherapie erreichten eine 5-Jahres Überlebensrate von 70%. Im Gegensatz dazu lag diese bei den Patienten mit einer progredienten Erkrankung bei 0%. Deshalb wird empfohlen, die präoperative Chemotherapie als ein nützliches Instrument zu sehen, das dazu dient, geeignete Patienten mit GÖLM für die Leberteilresektion zu selektieren. Demzufolge sollten die Patienten, bei denen eine Reduktion der Tumorlast oder eine stabile Erkrankungssituation unter der präoperativen Chemotherapie erzielt werden kann, einer Leberteilresektion zugeführt werden. Hingegen sollten die Patienten mit fortschreitender Erkrankung einer palliativen Chemotherapie oder alternativen Behandlungen zugeführt werden [Geisel D, 2012; Chen J, 2013].

Derzeit werden zwei randomisierte Studien mit dem Ziel durchgeführt, die Rolle der perioperativen Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom zu evaluieren. Eventuell könnten diese Ergebnisse zusätzlich das hier vorgestellte Konzept unterstützen [Kerker SP, 2009; Fujitani K, 2008].

Meine Studie zeigt, dass die postoperativen Komplikationen nach Leberteilresektion als unabhängige signifikante Prädiktoren eines schlechten Überlebens gelten. Die 5-Jahres Überlebensrate der Patienten mit postoperativen Komplikationen lag bei 0% im Gegensatz zu 34% bei den Patienten ohne Komplikationen.

Frühere Studien berichteten von einem engen Zusammenhang zwischen der perioperativen Morbidität und einem reduzierten onkologischen Überleben bei Patienten, die sich einer Magenresektion [Tokunaga M, 2013; Li QG, 2013], einer Ösophagusresektion [Rizk NP, 2004; Lerut T, 2009], oder einer Leberteilresektion für kolorektale Lebermetastasen [Correa-Gallego C, 2013; Mavros MN, 2013; Farid SG, 2010; Ito H, 2008] unterzogen haben. Besonders die Komplikationen, die mit einem intraabdominellen Infekt assoziiert sind, haben nachteilige Einflüsse auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben [Farid SG, 2010; Tokunaga M, 2013].

Nach unseren Erfahrungen bestätigen sich diese Erkenntnisse. Fünf von neun Patienten des untersuchten Kollektivs entwickelten infizierte intraabdominelle Flüssigkeitsansammlungen, die eine Anlage einer Drainage notwendig machten. Zwei von ihnen entwickelten eine fulminante Sepsis, an der die Patienten postoperativ verstarben. In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Major- Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung notwendig machten und dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($P < 0,0001$). Dies erhärtet die Ergebnisse anderer Studien, in denen Patienten mit Resektionen kolorektaler Lebermetastasen untersucht worden sind [Schiesser M, 2008; Tanaka K, 2010]. Interessanterweise waren neuere Studien nicht in der Lage, einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Komplikationen und dem Überleben herzustellen [Correa-Gallego C, 2013; Farid SG, 2010]. Dies unterstreicht die Hypothese, dass der ursächliche Mechanismus des negativen Einflusses der Morbidität auf das Langzeitüberleben nicht vollständig durch konventionelle Klassifikationssysteme für Komplikationen erfassbar ist.

Verschiedene Mechanismen lassen darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Morbidität und dem Langzeitüberleben besteht. Der wichtigste Mechanismus basiert auf der Entstehung einer Immunsuppression. Diese entwickelt sich nach einem Gewebeschaden, der im Rahmen der operativ bedingten Komplikationen auftritt. Es besteht die Gefahr, dass durch die gestörte Homöostase eine veränderte zellvermittelte Immunität mit vor allem veränderten Funktionen der natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T- Lymphozyten entsteht. Als Folge dessen bildet sich ein günstiges Milieu, das ein schnelleres Voranschreiten des Karzinoms auf Zellebene ermöglicht [Tokunaga M, 2013; Sietses C, 1999; Goldfarb Y, 2011].

Eine weitere Erklärung für den negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben könnte der verzögerte Beginn einer adjuvanten Chemotherapie sein, die durch postoperative Komplikationen bedingt ist. Konsekutiv können die Patienten, die von einem interdisziplinär vorgeschlagenen multimodalen Behandlungskonzept profitieren würden, nicht die vollständig geplante Therapie erhalten. Daraus resultiert ein vermindertes erkrankungsspezifisches Überleben [Chauhan A, 2011].

In der Analyse der Daten der sieben Patienten dieser Studie, die länger als 5 Jahre überlebt haben, fiel auf, dass die Mehrzahl (n= 5) mit einer präoperativen Chemotherapie für die GÖLM behandelt wurden und keiner von Ihnen eine postoperative Komplikation erlitten hat.

Diese retrospektive Studie über Patienten, die eine Leberteileresektion für GÖLM erhalten haben, hat einige Einschränkungen. Die betrachtete Kohorte könnte eine Patientenselektion mit günstiger Tumorbiologie sein, weil nur Patienten mit resektablen Lebermetastasen eingeschlossen worden sind. Da der Vergleich mit einer Gruppe an Patienten fehlt, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden, kann keine sichere Behandlungsempfehlung für alle Patienten mit GÖLM abgegeben werden. Aber es war auch nicht die Absicht dieses Vorgehen für alle Patienten mit GÖLM vorzuschlagen. Jedoch möchten wir eine Evidenz bieten, dass die chirurgische Behandlung einen effektiven Anteil an einem interdisziplinären Behandlungskonzept haben kann.

Eine weitere Einschränkung sehe ich darin, dass Patienten von zwei verschiedenen Kliniken eingeschlossen worden sind, bei denen der Zeitraum, in dem die Operationen durchgeführt wurden, sehr groß war. Daraus ergeben sich Unterschiede in den Bewertungsmethoden der Operabilität und der Auswahl der Patienten zwischen beiden Kliniken in den unterschiedlichen Zeiträumen. Ungeachtet dessen waren die Eigenschaften der Patienten, das chirurgische Vorgehen und das Überleben in beiden Kliniken ähnlich. Das bekräftigt die zunehmende Effektivität der operativen Strategie für die Behandlung der GÖLM in spezialisierten Zentren.

Die Kombination von Patientenkohorten aus zwei großen hepato- biliären Kliniken hat zur Folge, dass eine der größten Patientenkohorten aus einer westlichen Studiengruppe entstehen konnte. Dies ermöglichte eine aussagekräftige Untersuchung der Rolle der Leberteileresektion für Patienten mit GÖLM. Die optimale Operationsplanung basierend auf einer fortschrittlichen Bildgebung, modernen Operationstechniken und einer postoperativen Behandlung auf dem aktuellen Stand der Medizin ist für die günstigen Studienergebnisse in beiden Kliniken verantwortlich.

Eine andere mögliche Einschränkung lag im Einschluss von Patienten mit unterschiedlichen Lokalisationen (Magen, Kardia und distaler Ösophagus) des

Primärtumors. Allerdings wurden sämtliche Primärtumoren histologisch als Adenokarzinom eingestuft. Die univariate Analyse konnte keine Unterschiede im Überleben durch die unterschiedlichen Lokalisationen der Primärtumore darlegen ($P= 0,785$).

Desweiteren wurden die Patienten, die mit einer RFA behandelt worden sind, ausgeschlossen, und somit wurde nicht auf diese lokale Therapieform eingegangen. Es existieren Studien, in denen gute klinische Erfolge mit einer RFA erreicht werden konnten. In einer Studie lag die 5- Jahres- Gesamtüberlebensrate bei 53%, wobei zu beachten gilt, dass es sich lediglich um eine sehr kleine Patientengruppe ($n= 5$) handelte [Dittmar Y, 2012]. In einer weiteren Arbeit wurden verschiedene Therapieformen wie RFA ($n= 15$), die transkatheter arterielle Chemoembolisation (TRACE) ($n= 12$) und die systemische Chemotherapie ($n= 17$) evaluiert. Das günstigste mediane Überleben mit 24 Monaten konnte für die Kombinationstherapie der RFA mit der systemischen Chemotherapie erreicht werden. Vorteile dieser Therapie sind die geringere Invasivität mit folgend weniger Komplikationen, geringere Kosten und Mortalität. Daher könnte die RFA eine Alternative für Patienten darstellen, die eine große Operation oder eine komplexe Chemotherapie nicht verkraften würden, oder wenn eine Resektabilität der GÖLM in Frage gestellt wird [Hwang SE, 2009].

Eine andere lokale Therapieform stellt die arterielle hepatische Infusion (HAI) dar. Sie könnte eine Alternative zur lokalen Kontrolle der GÖLM sein, wenn eine operative Therapie nicht oder noch nicht möglich erscheint. Eine japanische Studie konnte ein medianes Überleben von 19,2 Monaten belegen, das mit den 18 Monaten in unserer Studie vergleichbar ist. Die 5- Jahres Überlebensrate lag bei 5,6% [Ojimi, 2007]. In einer anderen Studie gelang es in Kombination mit der Leberteileresektion ein medianes Überleben von 11,7 Monaten nachzuweisen. Im Vergleich zu der Operation in Verbindung mit einer adjuvanten systemischen Chemotherapie zeigte sich eine Tendenz eines längeren Überlebens [Kunieda K, 2002].

Diese verschiedenen Ergebnisse zeigen, dass es weiterhin unterschiedliche Behandlungsoptionen gibt. Aufgrund kleiner Behandlungskohorten ist es schwierig ein einheitliches und effizientes Therapieregime zu etablieren.

6 Zusammenfassung

Als Fazit ist feststellen, dass die multizentrische Studie den Nachweis erbringt, dass die Leberteilresektion bei GÖLM sicher ist und als möglicher kurativer Ansatz bei ausgewählten Patienten berücksichtigt werden sollte. Die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie ermöglicht ein verbessertes Langzeitüberleben, das sich durch die Optimierung der Auswahl geeigneter Patienten für das multimodale Behandlungskonzept erklären lässt. Dadurch nimmt die Chemotherapie gegenwärtig einen unentbehrlichen Teil einer interdisziplinären Behandlungsstrategie für Patienten ein, die wir für operabel einschätzen. Durch das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie könnten die Patienten den größten onkologischen Nutzen nach Resektion der GÖLM, unabhängig von der Tumorlast oder der Streuung, haben.

Die zusätzliche Erkenntnis, dass die chirurgische Morbidität einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, hebt die Wichtigkeit einer sorgfältigen Behandlungsplanung hervor. Außerdem wird die Notwendigkeit einer akkuraten Operationsdurchführung betont, weil dadurch die postoperativen Komplikationen vermindert und das onkologische Langzeitüberleben verbessert werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825.
2. Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2007; 34: S7-11.
3. Adam R., Chiche L., Aloia T., Elias D., Salmon R., Rivoire M., Jaeck D., Sarice J., Le Treut Y. P., Belghiti J., Mantion G., Mentha G., Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model, *Ann Surg* 2006; 244: 524-535.
4. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 2005; 10 Suppl 3: 49-58.
5. Aloia TA, Zorzi D, Abdalla EK, Vauthey JN. Two-surgeon technique for hepatic parenchymal transection of the noncirrhotic liver using saline-linked cautery and ultrasonic dissection. *Ann Surg* 2005; 242: 172-177.
6. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg* 2001; 181: 279-283.
7. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013; 257: 1079-1088.
8. A. Andreou; T. Denecke; D. Seehofer. Interventionelle und chirurgische Therapie nichtkolorektaler Lebermetastasen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2013;7(2):99-118.
9. Azoulay D, Castaing D, Smail A et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-486.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.

11. M. BIRTH, Thomas Heinz Ittel, Philippe L. Pereira. Hepatobiliäre und Pankreastumoren 2010, pp 156-165, Klassifikation und Technik der Leberresektion, Springer Verlag, doi: 10.1007/978-3-642-04935-4_10.
12. Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5344-5351.
13. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069.
14. Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S et al. Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 2778-2788.
15. Chauhan A, House MG, Pitt HA et al. Post-operative morbidity results in decreased long- term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 139-147.
16. Chen J, Tang Z, Dong X et al. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706.
17. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2008 Jun; 19(6):1146-53. doi: 10.1093/annonc/mdn026. Epub 2008 Feb 27.
18. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302: 2338-2344.
19. Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M et al. Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2477-2484.
20. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.

21. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
22. Dittmar Y, Altendorf- Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer* (2012) 15:131-136, DOI 10.1007/s10120-011-0080-y.
23. Donadon M, Abdalla EK, Vauthey JN. Liver hanging maneuver for large or recurrent right upper quadrant tumors. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 329-333.
24. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 2010; 251: 91-100.
25. Fujii K, Fujioka S, Kato K, Machiki Y, Kutsuna Y, Ishikawa A, Takamizawa J, Ko K, Yoshida K, Nimura Y. Resection of liver metastasis from gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr; 48(38):368-71.
26. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 504-506.
27. Garancini M, Uggeri F, Degrate L, Nespoli L, Gianotti L, Nespoli A, Uggeri F, Romano F. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: is local treatment in a systemic disease worthwhile? *HPB (Oxford)*. 2012 Mar; 14(3):209-15. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00428.x.
28. Geisel D, Denecke T, Collettini F et al. Treatment of hepatic metastases from gastric or gastroesophageal adenocarcinoma with computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT). *Anticancer Res* 2012; 32: 5453-5458.
29. Goldfarb Y, Sorski L, Benish M et al. Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses. *Ann Surg* 2011; 253: 798-810.

30. Hwang SE, Yang DH, Kim CY. Prognostic Factors for Survival in Patients with Hepatic Recurrence after Curative Resection of Gastric Cancer. *World J Surg* (2009) 33:1468–1472, DOI 10.1007/s00268-009-0034-2.
31. American cancer society; Inc.: global cancer, Facts & figures, 2nd Edition, 2011. (letzter Zugriff am 26.02.2013 unter <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>).
32. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Kapitel aus „Krebs in Deutschland“: Magen- C16, 2007- 2008 (letzter Zugriff am 21.02.2013 unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html)
33. Imamura H., Matsuyama Y., Shimada R., Kubota M., Nakayama A., Kobayashi A., Kitamura H., Ikegami T., Miyagawa S.I., Kawasaki S.. A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma, *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 96, No.11, 3178-3184, 2001.
34. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 2005; 12: 16-22.
35. Ito H, Are C, Gonen M et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247: 994-1002.
36. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037-1049; discussion 1049-1051.
37. Liu J, Li JH, Zhai RJ, Wei B, Shao MZ, Chen L. Predictive factors improving survival after gastric and hepatic surgical treatment in gastric cancer patients with synchronous liver metastases. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan; 125(2):165-71.
38. Karul M.. RECIST ist einfach – mit RECIST zu arbeiten jedoch nicht! *Radiologe* 2011 51:653 DOI 10.1007/s00117-011-2217-8.

39. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials* 2009; 10: 121.
40. Kim KH, Lee KW, Baek SK, Chang HJ, Kim YJ, Park DJ, Kim JH, Kim HH, Lee JS. Survival benefit of gastrectomy± metastasectomy in patients with metastatic gastric cancer receiving chemotherapy. *Gastric Cancer* (2011) 14:130-138, DOI 10.1007/s10120-011-0015-7.
41. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S et al. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 836-842.
42. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221.
43. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
44. B. J. Krause, T. Beyer, A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser, N. Willich, Arbeitsausschuss Positronenemissionstomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. *FDG-PET/CT in der Onkologie. Nuklearmedizin* 2007; 46: 291–301.
45. Lerut T, Moons J, Coosemans W et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg* 2009; 250: 798-807.
46. Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4060-4065.
47. Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y et al. Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 2367-2376.
48. Manba N, Nashimoto A, Yabusaki H, Nakagawa S, Nomura T, Maruyama S, Takii Y, Tsuchiya Y, Tanaka O. Evaluation of hepatic resection for

- synchronous liver metastasis from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009 Nov; 36(12):2016-8.
49. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, Hyder O, Pawlik TM. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013; 100: 711-718.
50. Miki Y, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y, Mano M, Tsujie M, Miyamoto A, Nakamori S, Tsujinaka T. Significance of surgical treatment of liver metastases from gastric cancer. *Anticancer Res.* 2012 Feb; 32(2):665-70.
51. Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Shiobara M, Ohtsuka M, Sasada K, Shimizu Y, Yoshioka S, Nakajima N, Suwa T, Kimura F. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1997 Mar; 92(3):490-3.
52. Morise Z, Sugioka A, Hoshimoto S et al. The role of hepatectomy for patients with liver metastases of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1238-1241.
53. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 854-862.
54. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
55. Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Maruyama K. Hepatic resection for metastatic tumours from gastric cancer: analysis of prognostic factors. *Br J Surg.* 1994 Aug; 81(8):1175-8.
56. Ohashi M, Kanda T, Muneoka K, Ikeda Y, Yajima K, Tanabe T, Kosugi S, Nakagawa S, Hatakeyama K. Indication of hepatic resection for metastatic liver tumors from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2004 Oct; 31(11):1891-3.
57. Okano K, Maeba T, Ishimura K et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002; Vol 235, No.1, 86-91.

58. Okuyama K., Isono K., Juan I.K., Onoda S., Ochiai T., Yamamoto Y., Koide Y., Satoh H., Evaluation of Treatment for gastric cancer with liver metastasis, *Cancer* 55:2498-2505, 1985.
59. Hitoshi Ojima, Sayaka Ootake, Takehiko Yokobori, Yasushi Mochida, Yasuo Hosouchi, Yasuji Nishida and Hiroyuki Kuwano. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2007, 5:70 doi: 10.1186/1477-7819-5-70.
60. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001; 234: 63-70.
61. Qiu JL, Deng MG, Li W et al. Hepatic resection for synchronous hepatic metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 694-700.
62. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94: 1386-1394.
63. Rizk NP, Bach PB, Schrag D et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 42-50.
64. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 2003; 133: 507-511.
65. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 534-539.
66. Schiesser M, Chen JW, Maddern GJ, Padbury RT. Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1054-1060.
67. Schildberg CW, Croner R, Merkel S, Schellerer V, Müller V, Yedibela S, Hohenberger W, Peros G, Perrakis A. Outcome of operative therapy of hepatic metastatic stomach carcinoma: a retrospective analysis. *World J Surg.* 2012 Apr; 36(4):872-8. doi: 10.1007/s00268-012-1492-5.
68. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before

- resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4566-4572.
69. Shirabe K, Shimada M, Matsumata T et al. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1560-1563.
70. Sietses C, Beelen RH, Meijer S, Cuesta MA. Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 250-258.
71. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)*. 2010 Mar; 12(2):139-46.
doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x.
72. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 351-355.
73. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL) German S3-Guideline „Diagnosis and Treatment of Esophagogastric Cancer“. *Z Gastroenterol* 2011; 49:461–531 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York ·ISSN 0044-2771 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273201>.
74. Takemura N, Saiura A, Koga R et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 951-957.
75. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K et al. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010.
76. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334.
77. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United

- States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
78. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}. *Ann Oncol* 2012; 23: 2827-2834.
79. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1575-1583.
80. Truant S, Huglo D, Hebbar M et al. Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92: 362-369.
81. Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugasawa H, Hiraki S, Sakamoto N, Yaguchi Y, Hatsuse K, Yamamoto J, Hase K. Outcomes for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol Int.* 2010 Jan 29; 4(1):406-13. doi: 10.1007/s12072-009-9161-y.
82. Kentaro Ueda, Makoto Iwahashi, Mikihiro Nakamori, Masaki Nakamura, Teiji Naka, Koichiro Ishid, Toshiyasu Ojima, Hiroki Yamaue. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* (2009) 394:647–653. DOI 10.1007/s00423-008-0311-9.
83. Vigan L, Vellone M, Ferrero A et al. Liver Resection for Gastric Cancer Metastases. *Hepatogastroenterology* 2013; 60.
84. Wang YN, Shen KT, Ling JQ, Gao XD, Hou YY, Wang XF, Qin J, Sun YH, Qin XY. Prognostic analysis of combined curative resection of the stomach and liver lesions in 30 gastric cancer patients with synchronous liver metastases. *BMC Surg.* 2012 Oct 12; 12:20. doi: 10.1186/1471-2482-12-20.
85. Wormanns D, Radiologische Messverfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumoren. *Radiologie up2date* 3 | 2005 | DOI 10.1055/s-2005-870278.
86. Yang XW, Li Z, Liu K, Fu XH, Yang JH, Wu MC. Correlation between the survival rate of the patients with synchronous hepatic metastases from

- gastric carcinoma after surgical resection and patient's index. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Mar; 125(5):747-51.
87. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721.
88. Yoshida M, Ohtsu A, Boku N et al. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 654-659.
89. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, Steininger R, Wenzl E, F.R.C.S., Mühlbacher F, Jakesz R, Längle F. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2002 Sep-Oct; 6(5):682-9.

Danksagung

Meine Doktorarbeit durfte ich an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie an der Charité- Berlin, Campus Virchow Klinikum, durchführen. Ich danke den Verantwortlichen der Klinik, die es mir ermöglicht haben, alle notwendigen Ressourcen der Klinik zu nutzen und damit zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Einen wichtigen Beitrag hat die freundliche und kollegiale Kooperation mit der Klinik für Allgemein- und onkologische Chirurgie des Ospedale Mauriziano, Umberto I, Turin geleistet. Ohne die Kooperation des ehemaligen Chefarztes Prof. Capussotti, an den ich hiermit gedenken möchte, wäre das nicht möglich gewesen.

Ausdrücklich möchte ich ein herzliches Dankeschön meinem Betreuer Dr. med. Andreas Andreou aussprechen, der mich vom Anfang bis zum Ende mit Rat und Tat unterstützt hat. Er hat mich freundschaftlich beharrlich begleitet und geführt und mir wissenschaftliches Denken, Recherchieren und Schreiben nahe gebracht. Er hat es verstanden, mich zu motivieren. Auch wenn der Weg schwierig wurde, hat er es verstanden mir Mut zu machen!

Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Doktorvater PD Dr. med. Sven Christian Schmidt richten, der dafür verantwortlich ist, dass ich dieses Thema als Doktorarbeit wählen durfte und jederzeit als kritischer Ratgeber zur Verfügung stand.

Meiner Freundin danke ich, da Sie mir den Rücken gestärkt und mir bei den technischen Problemen der Doktorarbeit tatkräftig geholfen hat.

Ein spezieller Dank gilt meinen Eltern Dres. med. Bärbel und Ulrich Dreyer, die mich von klein auf unterstützt haben. Sei es in menschlicher Hinsicht, wie auch in der Entscheidung selber den Beruf des Arztes zu ergreifen und in Ihre Fußstapfen zu treten. Der Weg, das zu erreichen, war nicht immer einfach. Trotzdem konnte ich mir Ihrer bedingungslosen Unterstützung sicher sein. Sie haben mir immer den Rücken frei gehalten, jedoch auch kritisch hinterfragt, wenn es angebracht war.

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Dreyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben von Patienten mit hepatisch metastasiertem Magen- oder Ösophaguskarzinom nach kurativer Resektion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Die Publikation, die aus dieser Dissertation hervorgegangen ist und bei der ich Autor bin, entspricht den URM (s.o) und wird von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Erklärung

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Martin Dreyer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Andreas Andreou, Luca Viganò, Giuseppe Zimmitti, Daniel Seehofer, Martin Dreyer, Andreas Pascher, Marcus Bahra, Wenzel Schoening, Volker Schmitz, Peter C. Thuss-Patience, Timm Denecke, Gero Puhl, Jean-Nicolas Vauthey, Peter Neuhaus, Lorenzo Capussotti, Johann Pratschke, Sven-Christian Schmidt. „Response to Preoperative Chemotherapy Predicts Survival in Patients Undergoing Hepatectomy for Liver Metastases from Gastric and Esophageal Cancer“, Journal of gastrointestinal Surgery, 2014.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung, statistische Auswertung, Mitwirken beim Verfassen des Manuskriptes, kritische Korrektur des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf