

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss zytostatischer Chemotherapie auf die Leberfunktion und die klinische Bedeutung für eine spätere operative Resektion kolorektaler Lebermetastasen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Tilman Westphal
aus Jena

Datum der Promotion: 6. September 2019

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Bednarsch J, Stockmann M.
LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of
Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* (2017) 24: 2447-2455.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1	ABSTRAKT	1
2	ABSTRACT	3
3	EINLEITUNG	5
3.1	Kolorektale Lebermetastasen (CLM)	5
3.1.1	Epidemiologie, Klinik	5
3.1.2	Therapie von CLM	5
3.2	Chemotherapie	5
3.2.1	Verwendete Medikamente.....	5
3.2.2	Wirkungsweise	6
3.2.3	Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie und ihre Vorteile	7
3.2.4	Nachteile einer Chemotherapie bei CLM.....	9
3.2.5	Erfassung von Leberschäden.....	12
4	FRAGESTELLUNG	14
5	METHODEN	15
5.1	Studiendesign	15
5.1.1	Ethikkommission.....	15
5.2	Patientenkollektiv	15
5.2.1	Einschlusskriterien	15
5.2.2	Ausschlusskriterien	15
5.2.3	Gewinnung klinischer Daten	16
5.2.4	Aufbereitung der Chemotherapie-daten	16
5.2.5	Erläuterungen zum LiMAx	19
5.3	Statistische Auswertung	21
6	ERGEBNISSE	23
6.1	Patientencharakteristika	23
6.2	Chemotherapie	23
6.2.1	Applikation der verschiedenen Medikamente.....	23

6.2.2	Chemotherapie-Kombinationen	25
6.3	Veränderung von Leberparametern nach Chemotherapie	25
6.3.1	LiMAx Test	26
6.3.2	Serum Bilirubin	27
6.3.3	Aspartat-Aminotransferase (AST)	28
6.3.4	Blutgerinnung	29
6.4	Einflussfaktoren der Chemotherapie auf die Leberfunktion	30
6.4.1	Chemotherapiefreies Intervall	30
6.4.2	Regeneration der Leberfunktion im chemotherapiefreien Intervall	31
6.5	Einzelmedikamente der Chemotherapie.....	32
6.6	Anzahl der Chemotherapie-Zyklen.....	33
6.7	Kombinationschemotherapie	34
6.8	Gemeinsame Auswertung der Chemotherapie-Eigenschaften in Logistischer Regression	35
6.9	Weitere Einflussfaktoren auf die Leberfunktion	36
6.9.1	Alter.....	36
6.9.2	Geschlecht	37
6.9.3	Gewicht und BMI.....	38
6.9.4	Einfluss des BMI auf chemotherapiebedingte Schädigung der Leberfunktion.....	40
6.10	Einfluss einer Chemotherapie auf Morbidität und Mortalität.....	40
6.10.1	Morbidität.....	41
6.10.2	Mortalität.....	42
6.11	Einfluss eines eingeschränkten LiMAx-Wertes auf Morbidität und Mortalität	43
6.11.1	Morbidität.....	43
6.11.2	Mortalität.....	43
6.12	Einfluss einer Operation auf klinischen Verlauf.....	44
7	DISKUSSION	46
7.1	Wichtigste Ergebnisse.....	46
7.2	Stärken und Limitationen	46
7.2.1	Prospektive Datenerhebung.....	46
7.2.2	Retrospektive Datenerhebung von Patienten- und Chemotherapie-daten	48

7.2.3	Aufbereitung der Daten	49
7.3	Diskussion der Ergebnisse.....	49
7.3.1	LiMAx-Wert im Vergleich mit konventionellen Laborwerten	49
7.3.2	Chemotherapiefreies Intervall	51
7.3.3	Die Wirkung einzelner Chemotherapeutika auf die Leberfunktion	52
7.3.4	Einschränkungen	52
7.3.5	5-FU – warum zeigte sich keine Leberfunktionseinschränkung?	52
7.3.6	Irinotecan – warum zeigte sich keine Leberfunktionseinschränkung?	53
7.3.7	Einfluss weiterer Chemotherapiemerkmale auf den LiMAx	54
7.3.8	Einfluss von Patientenmerkmalen auf den LiMAx-Wert.....	54
7.3.9	Einfluss des BMI auf die Wirkung von Oxaliplatin.....	55
7.3.10	Komplikationen.....	56
7.4	Ausblick.....	59
8	LITERATURVERZEICHNIS	61
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
10	TABELLENVERZEICHNIS.....	71
11	LEBENS LAUF	
12	PUBLIKATIONEN	
13	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	
14	DANKSAGUNG	

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-FU	5-Fluoruracil
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CA	Karzinom
CT	Computertomographie
CLM	Colorectal liver metastases (kolorektale Lebermetastasen)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FRLV	Funktionelles residuales Lebervolumen
HAI	Hepatic arterial infusion (Hepatische arterielle Infusion)
ICG	Indocyaningrün
INR	International normalized ratio
IRI	Ischemia/Reperfusion-Injury
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
LiMAx	Maximale Leberfunktionskapazität (basierend auf ¹³ C-Methacetin Kinetik)
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease (nicht-alkoholische Leberzellverfettung)
PVE	Portalvenöse Embolisation
RLF	Residuale Leberfunktion
SH	Steatohepatitis
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
StHx	Staged Hepatectomy - Zweizeitige Hemihepatektomie
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor

1 ABSTRAKT

Hintergrund: Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen stellen die vollständige Entfernung der Lebermetastasen und des Primarius die einzige Chance auf Langzeitüberleben dar. Nur etwa 20 % der Patienten sind jedoch primär operabel. Die Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie kann den Anteil operabler Patienten erhöhen, beinhaltet aber auch das Risiko Leberschäden zu verursachen. Bisher existiert weder eine verlässliche Möglichkeit festzustellen, welchen Einfluss die Chemotherapie auf die Leberfunktion nimmt, noch, welche Eigenschaften einer Chemotherapie dabei eine besondere Rolle spielen. Auch der Einfluss der präoperativen Leberfunktion auf das postoperative Outcome ist wenig untersucht.

Methoden: 204 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten im Rahmen ihrer klinischen Evaluation mindestens eine Leberfunktionsmessung mittels LiMAX, einem neuartigen ¹³C-Atemtest zur Messung der Leberfunktion. Im Weiteren erfolgte die Erhebung relevanter Patientenmerkmale einschließlich Laborwerten, postoperativem Verlauf und die Erfassung einer eventuell verabreichten Chemotherapie inklusive der Medikamente, Zyklenzahl und Dauer. Als Vergleichsgruppe flossen in einige Analysen die Daten von 94 gesunden Probanden ein, die ebenfalls mindestens eine LiMAX-Messung erhalten hatten.

Ergebnisse: Eine eventuell verabreichte Chemotherapie führte zu signifikant erniedrigten LiMAX-Werten ($p < 0,001$), während Bilirubin- ($p = 0,99$), AST- ($p = 0,99$) und INR-Werten ($p = 0,072$) sich nicht signifikant unterschieden. In der multivariaten Analyse konnte der deutliche Einfluss einer Oxaliplatinapplikation auf die Leberfunktion nachgewiesen werden ($p = 0,04$). Ein kürzeres chemotherapiefreies Intervall vor Leberfunktionsmessung war signifikant mit einer eingeschränkten Leberfunktion verknüpft ($p = 0,007$), wohingegen die Anzahl verabreichter Chemotherapiezyklen keinen Einfluss hatte ($p = 0,99$). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Anzahl oxaliplatinhaltiger Zyklen auf den LiMAX ($p = 0,04$). Demgegenüber hatten normalgewichtige Patienten nach Oxaliplatingabe keine signifikant erniedrigten LiMAX-Werte, verglichen mit Patienten, die kein Oxaliplatin erhalten hatten ($p = 0,413$). Die Leberschädigung durch Chemotherapie schien zumindest teilweise reversibel zu sein. Patienten mit einem BMI über 25 kg/m² hatten signifikant niedrigere LiMAX-Werte als normalgewichtige Patienten ($p = 0,001$). Die Verabreichung einer Chemotherapie und ein eingeschränkter LiMAX hatten keine Auswirkungen auf die postoperative Morbidität und Mortalität der Patienten ($p = 0,957$ bzw. $p = 0,617$). Dies ist durch das Vorgehen zu erklären, nach dem Patienten vor einer eventuellen Operation einer LiMAX-Messung unterzogen wurden und die weitere Therapie ent-

sprechend angepasst wurde („LiMAx-Algorithmus“). Operierte Patienten wiesen signifikant niedrigere Sterberaten auf als nicht operierte Patienten ($p > 0,001$).

Schlussfolgerung: Es konnte sicher gezeigt werden, dass die Art verabreichter Chemotherapie, das chemotherapiefreie Intervall und Übergewicht einen messbaren Einfluss auf die Leberfunktion haben. Insbesondere die Gabe von Oxaliplatin hatte einen deutlichen Einfluss auf die Leberfunktion. Während Laborparameter kaum eine Aussage über die Leberfunktion zuließen, stellte der LiMAx-Test eine sensitive Möglichkeit dar, die Leberfunktion zu bestimmen und eine erhöhte postoperative Morbidität zu vermeiden.

2 ABSTRACT

Introduction: In patients with colorectal liver metastasis, complete removal of primary tumor and metastases bears the only chance of cure. However, only 20 % of patients are operable at the time of diagnosis of liver metastases. Although neoadjuvant chemotherapy can help to increase this number, it is well known it may cause liver injury. There are only few ways to measure the influence of chemotherapy on liver function and to determine which features of chemotherapy are especially important in this context. Furthermore, influence of preoperative chemotherapy on postoperative outcome has been examined only very little.

Methods: 204 patients with colorectal liver metastasis received at least one LiMAx-test, a new ¹³C breathing test to measure liver function. Furthermore, patient data along with laboratory test results, perioperative course and data of chemotherapy administered, including drugs, number of cycles and duration of chemotherapy were gathered. For comparison, data of 94 healthy patients were collected and analysed.

Results: Administration of chemotherapy was associated with significantly lower LiMAx-values ($p < 0,001$), whereas values of bilirubin ($p = 0,99$), AST ($p = 0,99$) and INR ($p = 0,072$) did not show a significant difference. In multivariate analysis, use of oxaliplatin had a marked impact on liver function ($p = 0,04$). A shorter chemotherapy-free interval before testing liver function resulted in significantly impaired liver function ($p = 0,007$), whereas number of administered chemotherapy cycles had no influence ($p = 0,99$). In multivariate analysis however, significant impact of number of oxaliplatin-containing chemotherapy cycles on LiMAx-values was proven ($p = 0,04$). In contrast, patients with a normal BMI did not experience impaired liver function after administration of oxaliplatin-containing chemotherapy, compared to patients with a normal BMI without oxaliplatin ($p = 0,413$). Chemotherapy-induced liver damage seemed to be partly reversible. Patients with a BMI of more than 25 kg/m² had significantly lower LiMAx-values compared to patients with a BMI of less than 25 kg/m² ($p = 0,001$). Patients who were operated had a significantly lower mortality rate compared to patients treated conservatively ($p > 0,001$). Administration of chemotherapy and impaired LiMAx-values had no impact on postoperative morbidity or mortality ($p = 0,957$ resp. $p = 0,617$). This is likely due to the LiMAx-algorithm, where patients will be evaluated preoperatively using the LiMAx-test, and therapy will be adapted to respective LiMAx-values.

Conclusion: It has been shown clearly that type of administered chemotherapy, chemotherapy-free interval and obesity determined liver function. Administration of oxaliplatin in particular

had a strong impact on liver function. In contrast to laboratory test results, LiMAX-test proved to be a sensitive way to measure liver function and helped to avoid increased postoperative morbidity.

3 EINLEITUNG

3.1 Kolorektale Lebermetastasen (CLM)

3.1.1 Epidemiologie, Klinik

Das kolorektale Karzinom ist mit ca. 25.000 Todesfällen pro Jahr eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland (1). 2 % aller Menschen erkranken in ihrem Leben an diesem Krebs (2). Für 2016 werden rund 62.000 Neuerkrankungen erwartet (1).

Klinisch bleibt das kolorektale Karzinom oft lange unauffällig, unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche und Leistungsminderung treten meist erst infolge einer Tumoranämie auf. Abhängig von der Lokalisation des Tumors können aber auch Teerstühle und Blutbeimengungen im Stuhl bzw. wechselnd Diarrhoe und Obstipation auftreten (2).

Das kolorektale Karzinom kann sowohl hämatogen als auch lymphogen metastasieren. Hierbei ist die Leber das mit Abstand am häufigsten von Fernmetastasen betroffene Organ (2). Bei etwa einem Viertel aller Patienten bestehen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen (3), insgesamt werden rund die Hälfte aller Patienten, die mit einem kolorektalen Karzinom diagnostiziert werden, im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickeln (4, 5).

3.1.2 Therapie von CLM

Als Therapieoptionen stehen die operative Entfernung, der Einsatz einer zytostatischen Chemotherapie und in Einzelfällen lokalchirurgische Verfahren zur Verfügung. Seltener wird eine Strahlentherapie eingesetzt.

Da ich mich in meiner Arbeit hauptsächlich mit der Wirkung von Chemotherapie beschäftige, gehe ich im Folgenden nicht näher auf die übrigen Therapieoptionen ein. Diese sind in Übersichtsarbeiten ausführlich erläutert (4, 6, 7).

3.2 Chemotherapie

3.2.1 Verwendete Medikamente

Die Art der Chemotherapie und verwendeten Regimes zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms und seiner Metastasen unterliegen einem ständigen Wandel.

Aktuell kommen hauptsächlich drei zytostatisch wirksame Medikamente und drei monoklonale Antikörper bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms zum Einsatz:

-
- 5-Fluoruracil (in der Regel in Kombination mit Folinsäure)
 - Irinotecan
 - Oxaliplatin

Antikörper:

- Bevacizumab
- Panitumumab
- Cetuximab

Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapie-Regimes sind hierbei 5-Fluoruracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (kurz „FOLFOX“) und 5-FU + Folinsäure + Irinotecan (kurz „FOLFIRI“). Seltener werden auch alle Chemotherapeutika zusammen verwendet: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan („FOLFOXIRI“). In den Leitlinien zum kolorektalen Karzinom existieren bisher kaum eindeutige Empfehlungen bezüglich der Verwendung von Antikörpern zusammen mit zytotoxischen Chemotherapeutika (8, 9).

3.2.2 Wirkungsweise

Am längsten findet der Antimetabolit 5-FU Anwendung, er wird seit ca. 50 Jahren zur Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms genutzt (10). Die Applikation von 5-FU kann sowohl intravenös als auch oral durch das 5-FU Prodrug Capecitabin, erfolgen (11). Ende der 1980er Jahre wurde das Folsäurederivat Folinsäure in die klinische Praxis eingeführt. Es hat einen synergistischen Effekt auf die Wirkung von 5-FU und wird entsprechend immer mit diesem Medikament gemeinsam eingesetzt (10, 12).

5-FU wird aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit anstelle von Cytosin und Thymin beziehungsweise von Uracil in die DNA beziehungsweise RNA eingebaut. Es führt so zur Produktion von funktionsunfähiger DNA beziehungsweise RNA.

Bei Irinotecan und Oxaliplatin handelt es sich um Chemotherapeutika neuerer Generation. Irinotecan entfaltet seine zytostatische Wirkung durch Hemmung des Enzyms Topoisomerase I. Dieses Enzym beugt der Entstehung von Schäden durch Torsionskräfte während Transkription und Replikation in der DNA vor, indem es einen einzelnen DNA-Strang durchtrennt und nach „Entspannung“ des Strangs wieder zusammenfügt. Irinotecan induziert auf diesem Wege durch Hemmung der Topoisomerase I Strangbrüche und damit einen Funktionsverlust in der DNA (13, 14).

Oxaliplatin führt zu Quervernetzungen in der DNA. Es hemmt so die Replikation der DNA und damit die Zellteilung der betroffenen Zelle (15, 16).

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor), der hochspezifisch an den VEGF-Rezeptor bindet und auf diesem Weg antiangiogenetisch wirksam ist (17, 18).

Cetuximab und Panitumumab binden beide an den EGFR (epidermal growth factor receptor), der oft in kolorektalen Karzinomen hochreguliert ist. Er spielt eine wichtige Rolle in der Vermittlung zur Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose-Inhibition. Durch die Bindung der Antikörper an EGFR soll die Signalweiterleitung gehemmt und so die Reproduktion der Zelle verhindert werden. Auch zellvermittelte Zytotoxizität als ein weiterer Wirkmechanismus wird diskutiert (19).

3.2.3 Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie und ihre Vorteile

Eine Chemotherapie kann sowohl bei primär resektablen als auch bei nicht resektablen CLM zum Einsatz kommen. Im Folgenden soll auf beide Möglichkeiten näher eingegangen werden.

3.2.3.1 Patienten mit resektablen CLM

Sind die Lebermetastasen resektabel, wird bei entsprechender Indikation eine Chemotherapie postoperativ eingesetzt, in speziellen Fällen jedoch durchaus auch präoperativ (20).

Durch eine präoperative Chemotherapie kann eine Verkleinerung der CLM und damit ein gewebeschonenderes Operieren ermöglicht werden, in der Folge sinkt so auch das Risiko für ein postoperatives Leberversagen. Die frühe Chemotherapieapplikation führt zu einer frühestmöglichen Behandlung okkulter Metastasen und senkt das Rezidivrisiko der Patienten. Weiterhin kann bei präoperativer zytostatischer Therapie das Ansprechen auf ein bestimmtes Chemotherapieregime besser evaluiert werden und so gegebenenfalls postoperativ eine Anpassung der Chemotherapie erfolgen (20-23). Die S3-Leitlinien empfehlen, dass eine Resektion primär resektabler Lebermetastasen zwar immer so bald wie möglich nach Diagnosestellung unternommen werden sollte, eine präoperative Chemotherapie in begründeten Ausnahmefällen jedoch verabreicht werden kann (8, 9).

3.2.3.2 Patienten mit nicht-resektablen CLM

Stellen die CLM sich als nicht resektabel dar, so galt die Prognose für die betroffenen Patienten lange Zeit als infaust. Lediglich die Verabreichung einer palliativen Chemotherapie oder pallia-

tive Operationen standen als Therapie zur Verfügung. Die Beobachtung, dass die Lebermetastasen bei einigen Patienten unter der Chemotherapie schrumpften, hat zu einem Umdenken in der Therapie primär irresektabler CLM geführt. Durch sogenanntes „Downstaging“ konnte bei einigen Patienten sogar sekundär eine kurative Metastasenresektion durchgeführt werden. Dieses Vorgehen fand durch neue, wirkungsvollere Chemotherapeutika noch mehr Verbreitung und hat dazu geführt, einen beträchtlichen Anteil von Patienten, die früher keine Aussicht auf ein Langzeitüberleben gehabt hätten, sekundär zu operieren und eventuell zu heilen.

Neben den oben genannten Vorteilen geht es in dieser Patientengruppe durch die Verabreichung einer Chemotherapie also vor allem darum, eine Resektabilität herbeizuführen, um die CLM zu einem späteren Zeitpunkt entfernen zu können.

Die Leitlinien empfehlen, bei nicht resektablen Lebermetastasen wenn möglich immer und ungeachtet des Alters eine Chemotherapie zu verabreichen (8, 9).

Wie bedeutend die Entfernung der Lebermetastasen für die Prognose der betroffenen Patienten ist, zeigt sich beim Blick auf die Mortalitätsraten für die unterschiedlichen Patientengruppen:

Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass, wie in Abbildung 1 dargestellt, Patienten nach sekundären Resektionen mit 30 – 40 % Fünf-Jahres-Überlebensraten eine ähnliche Langzeitprognose haben wie Patienten, deren CLM primär reseziert wurden (24-26).

Ist eine vollständige Entfernung aller Lebermetastasen möglich, so leben nach 5 Jahren noch 23 bis 42 %, nach 10 Jahren etwa 23 % und nach 20 Jahren 17.7 % der entsprechenden Patienten (27-33).

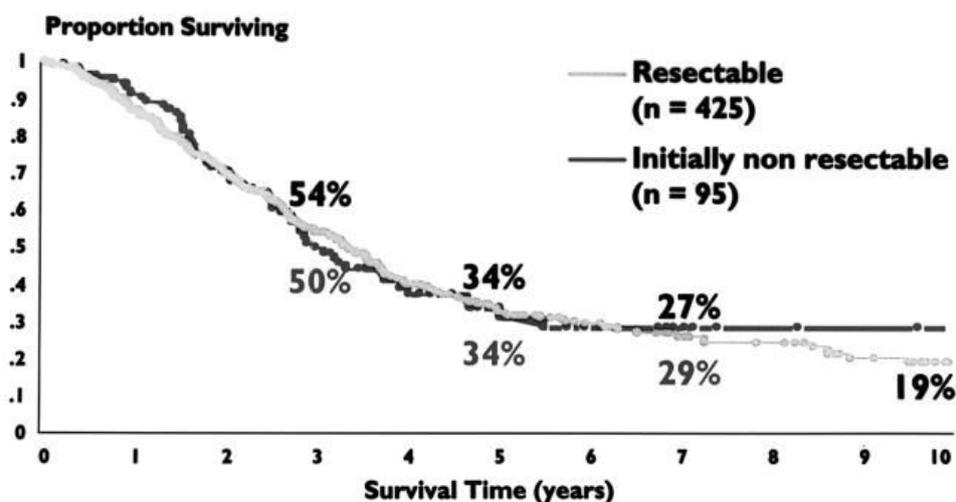


Abbildung 1: Überleben nach primärer und sekundärer Resektion, aus (26).

Um bei möglichst vielen Patienten eine Metastasenresektion mit kurativer Intention vornehmen zu können, werden häufig mehrere Medikamente gleichzeitig verabreicht. Dieses Vorgehen wird durch die Beobachtung gerechtfertigt, dass mit der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Medikamente das Ansprechen des Primarius oder der Metastasen die Resektionsraten und in der Folge das Überleben des Patienten deutlich gesteigert werden können (34-37). Dies gilt auch für den zusätzlichen Einsatz von Antikörpern (38-40).

3.2.4 Nachteile einer Chemotherapie bei CLM

Die Anwendung einer Chemotherapie ist jedoch auch mit einigen Nachteilen behaftet. Reversible und irreversible Schäden durch die Chemotherapie sind seit langem bekannt. Insbesondere bei Patienten mit CLM ist die Hepatotoxizität von besonderer Wichtigkeit, da bei schwerer Leberschädigung eine Operation und damit eine Chance auf Heilung verhindert werden könnten.

Im Folgenden wird nun auf die Lebertoxizität der einzelnen Chemotherapeutika eingegangen.

3.2.4.1 5-FU

Eine 5-FU-basierte Chemotherapie erhöht das Risiko des Auftretens einer Steatose in der Leber (41-43). Steatose, durch eine Fettakkumulation in den Hepatozyten charakterisiert, wird in verschiedene Schweregrade unterteilt: Eine Fettansammlung in weniger als 30 % der Hepatozyten wird milde Steatose genannt, eine moderate Steatose liegt vor, wenn 30 % bis 60 % der Hepatozyten verfettet sind, als schwere Steatose bezeichnet man eine Verfettung von über 60 % der Hepatozyten.

Steatose kann als Teil des Spektrums der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) gesehen werden und wird im klinischen Alltag oft bei adipösen Patienten ohne exzessiven Alkoholkonsum beobachtet (41, 44). Als Schädigungsmechanismus wird eine Zellschädigung durch Chemotherapie-induzierten oxidativen Stress vermutet (41). Weiterhin wurde gezeigt, dass bei vorbestehender Leberschädigung 5-FU im Sinne der „Second Hit“-Hypothese zu weiterer Schädigung und zu einer Steatohepatitis führen kann (43).

Daten aus der Lebertransplantations-Chirurgie haben gezeigt, dass bei einer Zunahme der Leberzellverfettung um 1 %, die Leberfunktion um 1 % abnimmt (43, 45). Zahlreiche Studien haben einen eventuellen Einfluss einer Steatose auf das Outcome von Patienten nach Hemihepatektomien untersucht (41, 42, 46, 47).

In einigen Arbeiten wurde herausgefunden, dass ein gewisser Grad der Steatose, in der Regel über 30 %, mit einer signifikanten Erhöhung der postoperativen Komplikationsraten und Morbi-

dität der Patienten einhergeht. In einer großen Übersichtsarbeit von Khan *et al.* wurde beispielsweise von längeren Operationszeiten oder vermehrten postoperativen Infektionen bei Vorliegen einer Steatose berichtet, eine erhöhte Mortalität wurde aber nicht beobachtet (41). Eine andere Studie berichtete von einer eingeschränkten Leberhypertrophie nach portalvenöser Embolisation (PVE) oder zweizeitiger Hemihepatektomie (Staged Hepatectomy, StHx) nach neoadjuvanter Chemotherapie, wenn das Lebergewebe Zeichen einer Steatose aufwies (47).

Evidenz für ein morphologisches Korrelat zu den beobachteten erhöhten Komplikationsraten nach Leberoperationen gibt es bisher nur im Tierversuch. So wurde herausgefunden, dass steatotische Lebern „warme Ischämie“ schlechter tolerieren, außerdem traten vermehrt Zellschäden nach Abklemmung und Reperfusion der Lebergefäße auf (sog. „Ischemia/Reperfusion-Injury“) (41).

Es ist jedoch noch unklar, welche Patienten eine Steatose entwickeln und bei welchen Patienten diese auch zu Problemen im Sinne postoperativer Komplikationen führen könnten. Es sind jedoch Risikofaktoren für die Entwicklung einer Steatose bekannt. So wurde in einigen Studien gezeigt, dass bei übergewichtigen Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Hyperlipidämie häufiger eine Steatose nachgewiesen werden kann (41, 44, 48-50).

3.2.4.2 *Irinotecan*

Die Applikation von Irinotecan erhöht signifikant das Risiko für die Entwicklung einer Steatose sowie einer Steatohepatitis (23, 48).

Die Steatohepatitis stellt eine schwere Ausprägung der NAFLD dar und umfasst typische histologische Zeichen: Anwesenheit einer Steatose, Entzündung der Leberläppchen und Ballonierung der Hepatozyten. Zur Entstehung einer Steatohepatitis gibt es verschiedene Theorien. Die am weitesten akzeptierte ist die bereits erwähnte „Second-Hit“-Hypothese. Sie geht davon aus, dass durch eine Fettakkumulation in den Hepatozyten, wie sie z. B. bei einem metabolischen Syndrom vorkommen kann, das Lebergewebe vorgeschädigt ist und durch eine Chemotherapie, den „zweiten Schlag“, in eine Steatohepatitis überführt werden kann (41, 51). Diese Theorie wird auch durch die Beobachtung unterstützt, dass das Risiko für die Entwicklung einer Steatohepatitis bei fettleibigen Patienten erhöht ist (23).

Fernandez *et al.* berichteten in ihrer Studie zum ersten Mal von einem postoperativen Leberversagen bei vorbestehender Steatohepatitis, das sie mit der Applikation einer Chemotherapie in Verbindung brachten (52).

In einer Studie von Vauthey hatten Patienten, denen präoperativ eine irinotecanbasierte Chemotherapie appliziert wurde, ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Steatohepatitis zu entwickeln. Patienten mit einer Steatohepatitis hatten wiederum ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (23).

3.2.4.3 Oxaliplatin

Eine oxaliplatinbasierte Chemotherapie erhöht signifikant das Risiko, ein sinusoidales Obstruktionsyndrom zu entwickeln (23, 48, 53). Das morphologische Bild eines durch Oxaliplatin geschädigten Lebergewebes ist geprägt durch eine direkte Schädigung der Sinuswandzellen, z. B. durch oxidativen Stress, mit nachfolgender Aktivierung der Gerinnungskaskade und Thrombosen. Andererseits kommt es zur Hyperfibrinolyse und konsekutiv zu Einblutungen. Es entstehen Entzündungsreaktionen, die wiederum zu fibrotischen Veränderungen und zu einer Obstruktion und Dilatation der Sinusoide führen können. Die Läsionen sind bei einem solchen Schädigungsmuster eher irregulär über das Lebergewebe verteilt (53). Eine so geschädigte Leber imponiert makroskopisch als blutreich und livide verfärbt („blue liver“) (43).

Die klinischen Auswirkungen einer Oxaliplatingabe sind bisher wenig untersucht. Eine Studie kam zu dem Erkenntnis, dass Patienten, von denen ein Großteil eine oxaliplatinbasierte Chemotherapie erhalten hatte, perioperativ mehr Bluttransfusionen benötigten als die Vergleichsgruppe, die kein Oxaliplatin erhalten hatten (54).

Insgesamt liegen bisher jedoch wenige und teils widersprüchliche Studien zur klinischen Bedeutung und den Folgen eines sinusoidalen Obstruktionsyndroms für den Patienten vor.

3.2.4.4 Antikörper

Im Rahmen der Therapie von CLM mit Antikörpern wurden bisher keine direkten hepatotoxischen Nebenwirkungen beschrieben.

Von Bevacizumab ist jedoch bekannt, dass es die Leberregeneration beeinträchtigen kann (55). Studien, die den Einfluss von Bevacizumab auf das Outcome nach Hemihepatektomien bei kolorektalen Lebermetastasen untersuchten, konnten keine (56) oder nur eine leichte Erhöhung der Komplikationsraten (40, 57) feststellen. In der Studie von Scappaticci *et al.* ließ sich die erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen jedoch nur feststellen, wenn die Bevacizumabgabe perioperativ fortgeführt wurde. Bei einer Pause von 28 – 60 Tagen zwischen Operation und Beginn der Bevacizumabgabe traten keine vermehrten Komplikationen auf (57).

In der Studie von Hurwitz konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer Chemotherapie, die Bevacizumab enthielt, häufiger zu einer arteriellen Hypertension führte, die sich jedoch jeweils

medikamentös beherrschen ließ. Außerdem kam es zu einem leichten Anstieg in der Häufigkeit von Diarrhöen und Leukopenien bei den Patienten, die Bevacizumab erhalten hatten (40).

Auf der anderen Seite konnte aber auch gezeigt werden, dass die Schwere des sinusoidalen Obstruktionssyndroms durch Bevacizumab reduziert werden konnte (39).

3.2.5 Erfassung von Leberschäden

3.2.5.1 Aktuelle Möglichkeiten der Leberfunktionsmessung

Dass eine Chemotherapie die Leber schädigen kann, gilt als gesichert. Es ist daher unabdingbar, eine eventuell bestehende Leberschädigung mit in die Therapieplanung einzubeziehen, insbesondere, wenn aufgrund von Lebermetastasen Lebergewebe entfernt werden muss. Es existiert eine Vielzahl an Tests und Scores, mit deren Hilfe versucht werden kann, eine Leberschädigung zu erfassen und das Risiko für ein postoperatives Leberversagen abzuschätzen. Bisher konnte jedoch kein Test etabliert werden, der eine verlässliche Aussage über die Leberfunktion zu treffen vermag:

Laborwerte erlauben es zwar, eine gewisse Aussage über die aktuelle Leberfunktion zu treffen (58), sie sind im Hinblick auf das postoperative Outcome aber unzuverlässig (59).

Der Child-Pugh-Score ist ein weitverbreiteter Test um die Eignung von Patienten für eine Leberoperation einzuschätzen (60). Studien zu seiner Vorhersagekraft über die postoperative Morbidität und Mortalität sind jedoch widersprüchlich (60, 61).

Während der MELD-Score bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen eine gute prognostische Aussage ermöglicht, scheint das nicht automatisch auch für Patienten mit weniger schweren Leberschäden zuzutreffen. So wurde in einer Studie gezeigt, dass der MELD-Score nicht geeignet war, die postoperative Mortalität oder Morbidität bei Patienten mit elektiver Leberteilresektion vorherzusagen (62).

Der ICG-15 Test ist einer der am häufigsten eingesetzten dynamischen Leberfunktionstests (63). Er wird vor allem in Kombination mit dem Child-Pugh-Score verwendet (61). Einige Studien berichten von Zusammenhängen zwischen der ICG-Retention nach 15 Minuten und der postoperativen Mortalität, jedoch mit unterschiedlichen Cut-off-Werten (64, 65). Das Ergebnis des Tests ist außerdem von verschiedenen Faktoren wie der Leberdurchblutung abhängig (61, 63), so dass sein Ergebnis großen Schwankungen unterworfen sein kann, was seine Verlässlichkeit einschränkt.

Zur Untersuchung der Wertigkeit der relativ neuen ^{99m}Tc -GSA-Szintigrafie für die Vorhersage des Risikos eines postoperativen Leberversagens gibt es bisher kaum klinische Studien (66). Seine Ergebnisse können ebenso wie beim ICG-Test je nach Durchblutung der Leber Schwankungen unterworfen sein (61). Zu beachten ist außerdem, dass die Testdurchführung mit einer Strahlenbelastung einhergeht, da ein radioaktives Nuklid verwendet wird.

Leberbiopsie, explorative Laparotomie mit Biopsieentnahme und Hypertrophiebeurteilung nach PVE stellen einige weitere, allerdings sehr aufwendige und mit höherem Risiko verbundene Möglichkeiten dar, eine Leberschädigung nach Chemotherapie zu beurteilen (45).

3.2.5.2 Ein neuartiges Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion

In der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum wird seit einigen Jahren an einem neuartigen Verfahren zur Leberfunktionsmessung gearbeitet: Dem LiMAx (maximal liver function capacity based on ^{13}C -methacetin kinetics)-Test. Es handelt sich hierbei um einen ^{13}C -Atemtest, der über die Messung der Metabolisierung des Substrates Methacetin Rückschlüsse auf die Leberfunktion erlaubt. In verschiedenen Studien wurde seine Zuverlässigkeit bezüglich der Messung der Leberfunktion belegt (67, 68). In vorliegender Arbeit wurde seine Verlässlichkeit im Hinblick auf die Erfassung einer chemotherapieassoziierten Einschränkung der Leberfunktion untersucht.

Seine Funktionsweise und die praktische Durchführung werden in Kapitel 5.2.5 erläutert.

4 FRAGESTELLUNG

Wie oben dargestellt, führt der Einsatz einer Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom oft zu einer Leberschädigung (53, 69, 70). Inwiefern dies zu einer klinisch bedeutsamen Leberfunktions Einschränkung führt und welche Rolle die eingesetzten Chemotherapeutika dabei spielen, ist bislang unzureichend untersucht.

Auch fehlt bisher eine verlässliche Messmethode zur Erfassung der Leberschäden mit der Möglichkeit, die Therapie zu modifizieren und damit postoperative Komplikationsraten zu verringern.

Ziel meiner Arbeit war es daher zu untersuchen, welchen Einfluss eine Chemotherapie auf die präoperative Leberfunktion hat und welche Merkmale einer Chemotherapie bei der Leberschädigung von besonderer Bedeutung sind.

Unter anderem sollte untersucht werden, welche Rolle das chemotherapiefreie Intervall vor der Leberfunktionsmessung spielt und ob die chemotherapieassoziierten Leberschäden reversibel sind.

Im Verlauf sollte weiterhin geklärt werden, welchen Einfluss eine Leberschädigung nach Chemotherapie auf die postoperativen Komplikationsraten hat und welche Patientenmerkmale eine Leberschädigung begünstigen.

Da bisher kein verlässliches Mittel zur Leberfunktionsmessung existiert, sollte zusätzlich untersucht werden, ob der LiMAX-Test chemotherapieassoziierte Leberschäden erfassen kann und ob er eine Aussage über das Outcome der Patienten treffen kann.

5 METHODEN

5.1 Studiendesign

5.1.1 Ethikkommission

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin zustimmend bewertet.

Alle Patienten gaben im Rahmen der Vorbereitungen ihre schriftliche Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer krankheitsbezogenen Daten.

5.2 Patientenkollektiv

5.2.1 Einschlusskriterien

Volljährige Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die sich zwischen 2004 und 2012 in der Charité Campus Virchow-Klinikum vorstellten und die im Rahmen der klinischen Evaluation mindestens eine Leberfunktionsmessung mittels des LiMAX-Tests erhielten. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Patienten tatsächlich operiert wurden.

5.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung zu Studienbeginn wurden nicht in die Studie einbezogen. Als solche galten beispielsweise Patienten, die an einer chronisch verlaufenden infektiösen Hepatitis litten oder Patienten mit hepatozellulären oder cholangiozellulären Karzinomen. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits eine Organtransplantation erhalten hatten oder Patienten, die an einer schweren Infektionskrankheit litten.

Patienten mit Lebermetastasen nicht kolorektaler Genese wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Auch führten jegliche Faktoren, die die Kooperationsfähigkeit des Patienten hätten beeinflussen können, etwa mentale Erkrankungen oder Drogenmissbrauch, zu einem Ausschluss aus der Studie.

Bei der statistischen Auswertung wurden Patienten, deren chemotherapiebezogene Daten wie Regime, Zyklenanzahl oder Dauer der Chemotherapie nicht vollständig ermittelt werden konnten, aus der Auswertung ausgeschlossen.

5.2.3 Gewinnung klinischer Daten

Die Ergebnisse der LiMAx-Messungen wurden in unserer klinikinternen Datenbank gespeichert und für die Datenauswertung abgerufen. Im Anschluss erfolgte die retrospektive Erhebung von Angaben über die Erkrankung der einzelnen Patienten. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die TNM-Klassifikation und Lage des Primarius gelegt. Bei verabreichter Chemotherapie wurden zusätzlich Daten über die verwendeten Regimes, Anzahl der Zyklen, Dauer und Ende der Chemotherapie-Applikation erhoben. Angaben über erfolgte Operationen, aufgetretene postoperative Komplikationen und Laborwerte wurden der krankenhausinternen Datenbank entnommen. Aufgetretene Komplikationen wurden dabei in der Klassifikation nach Clavien-Dindo erfasst und ausgewertet (71).

Die Erhebung der Chemotherapiedaten wurde im Patientenarchiv der Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK) vorgenommen. Weitere Angaben wurden dem krankenhausinternen Organisationsprogramm SAP entnommen. Wenn nötig, wurden fehlende Patientendaten mittels Faxanfrage von den behandelnden Hausärzten oder Onkologen erfragt.

Als Kontrollgruppe wurden die klinischen Parameter LiMAx-Wert, Alter, Geschlecht und BMI von 92 gesunden Probanden erfasst.

5.2.4 Aufbereitung der Chemotherapiedaten

Um eine eventuelle Wirkung der Chemotherapie auf den Patienten möglich genau evaluieren zu können, wurden die gesammelten Chemotherapiedaten nach folgenden Gesichtspunkten kategorisiert: Chemotherapiefreies Intervall vor Leberfunktionsmessung, verabreichte Chemotherapeutika, Anzahl verabreichter Zyklen.

5.2.4.1 Berechnung des Intervalls zwischen letzter Chemotherapie und LiMAx-Messung

Für alle Patienten wurde bei erhaltener Chemotherapie das Intervall zwischen letzter Chemotherapieapplikation und Datum der LiMAx-Messung bestimmt. Erstreckte sich die Gabe des letzten Chemotherapiezyklus über mehrere Tage, galt der Tag nach der letzten Gabe als Beginn des chemotherapiefreien Intervalls.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurde eine verabreichte Chemotherapie nicht in die Auswertung einbezogen, wenn die letzte Chemotherapieapplikation mehr als ein Jahr vor der Messung beendet wurde. Der entsprechende Patient wurde dann als chemotherapienaiv eingestuft. Alle innerhalb eines Jahres verabreichten Zyklen wurden in die Auswertung einbezogen, darüber hinaus auch alle Zyklen, die vor diesem Jahr verabreicht wurden, sofern keine Pause von mehr als 60

Tagen zwischen zwei Zyklen lag. Jegliche Chemotherapeutika, die vor einer Pause von mehr als 60 Tagen und außerhalb des Ein-Jahres-Intervalls vor Leberfunktionsmessung verabreicht wurden, wurden nicht in die Berechnungen einbezogen.

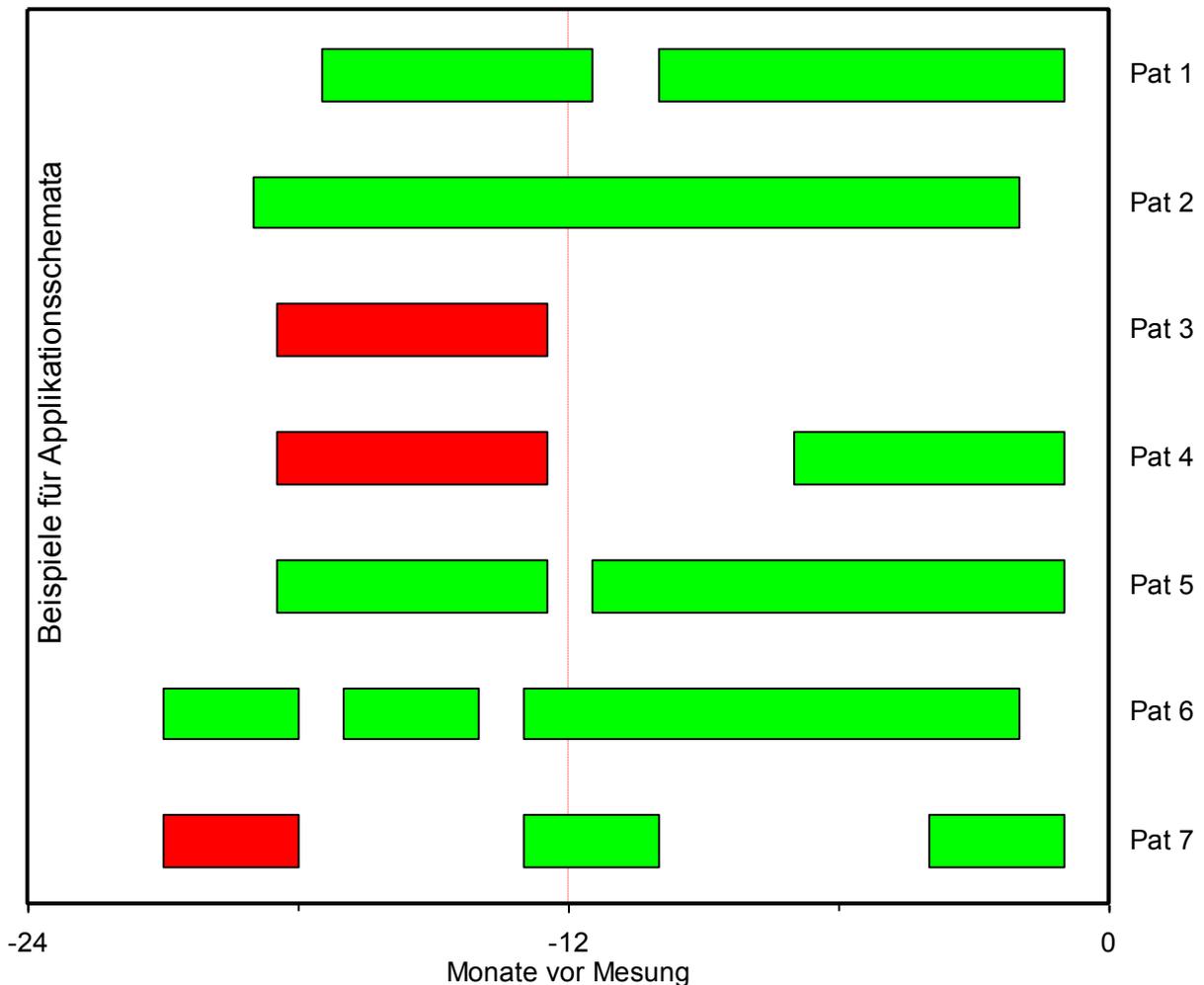


Abbildung 2: Bedeutung des chemotherapiefreien Intervalls für die Zählung der Zyklen (grün = erfasst, rot = nicht erfasst).

5.2.4.2 Quantitative Erfassung der verabreichten Chemotherapeutika

Erfasst wurden sowohl die Gesamtzahl verabreichter Zyklen für alle Medikamente als auch die jeweilige Zyklenanzahl für die einzelnen Medikamente.

Tabelle 1 veranschaulicht die verwendete Zählweise unterschiedlicher Chemotherapiezyklen. Als einzelner Zyklus galt die über einen oder mehrere Tage zusammenhängende Applikation eines oder mehrerer Medikamente, als weiterer Zyklus galt die fortgesetzte Applikation nach einer mindestens dreitägigen Pause, soweit es nicht anders vermerkt wurde.

Applizierte Chemotherapie	Zählweise zur Auswertung	Gesamtzahl Zyklen	Erläuterung
6 Zyklen FOLFOX	6 x 5-FU + 6 x Oxaliplatin	6	Gemeinsam verabreichte Medikamente werden zu einem Zyklus gezählt
6 Zyklen FOLFOX + Bevacizumab	6 x 5-FU + 6 x Oxaliplatin + 6 x Antikörper	6	Gemeinsam verabreichte Medikamente werden zu einem Zyklus gezählt
6 Zyklen FOLFOX + im Anschluss 4 Zyklen Bevacizumab	6 x 5-FU + 6 x Oxaliplatin + 4 x Antikörper	6 + 4 = 10	
12 Zyklen FOLFOX, Oxaliplatin ab 10. Zyklus 50 % dosisreduziert	12 x 5-FU + 12 x Oxaliplatin	12	Gesamtzahl verabreichter Zyklen ändert sich durch Dosisreduktion nicht
12 Zyklen FOLFOX, ab 11. Zyklus ohne Oxaliplatin	12 x 5-FU + 10 x Oxaliplatin	12	Gesamtzahl verabreichter Zyklen ändert sich nicht
Bis vor 2 Jahren 12 Zyklen FOLFIRI, im letzten Jahr 6 Zyklen FOLFOX	6 x 5-FU + 6 x Oxaliplatin	6	Chemotherapie, die vor mehr als einem Jahr beendet wurde, wurde nicht in Auswertung einbezogen
Bis vor 15 Monaten 12 FOLFIRI, nach 1 Monat Pause, anschließend 12 Zyklen FOLFOX bis vor 8 Monaten	24 x 5-FU + 12 x Oxaliplatin + 12 x Irinotecan	24	Bei kontinuierlicher Gabe von Chemotherapie werden auch Zyklen einbezogen, die vor mehr als einem Jahr appliziert wurden
Tägliche Einnahme von Capecitabin über 8 Wochen	4 x Capecitabin	4	Zwei Wochen tägliche Einnahme von Capecitabin werden als ein Zyklus gezählt

Tabelle 1: Erläuterung der Zählweise der Zyklen.

5.2.4.3 Besonderheiten

Folinsäure, welche immer in Kombination mit 5-FU eingesetzt wird, wurde nicht gesondert gezählt.

Das Medikament Capecitabin wird meist über einen längeren, die anderen Therapiezyklen überschneidenden Zeitraum eingenommen. Um auch dieses Medikament in die Auswertung einbeziehen zu können und die Daten unter den Patienten vergleichbar zu halten, wurden zwei Wochen tägliche Einnahme von Capecitabin als ein Zyklus gezählt.

Die in den Chemotherapien verwendeten Antikörper (Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab) wurden als „Antikörper“ zusammengefasst und nach dem in Kapitel 5.2.4.2 erläuterten Schema addiert.

Nicht berücksichtigt wurden eventuelle Dosisreduktionen oder -erhöhungen einzelner Medikamente.

5.2.5 Erläuterungen zum LiMAX

5.2.5.1 Funktionsweise

Die Bestimmung der Leberfunktion erfolgt während des LiMAX-Tests vor allem durch Messung der Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2). Dieses Enzym kommt ausschließlich in den Hepatozyten der Leber vor, seine Aktivität verhält sich also proportional zum Volumen des funktionsfähigen Leberparenchyms. Das beim LiMAX-Test verabreichte Methacetin wird von CYP1A2 zu Paracetamol und CO₂ abgebaut. Das entstehende CO₂ wird abgeatmet und die Bestimmung der Menge des so produzierten CO₂ erlaubt eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des Leberparenchyms. Um die Menge des produzierten CO₂ zu bestimmen, wird beim LiMAX-Test durch das Kohlenstoffisotop ¹³C markiertes Methacetin eingesetzt. Bei der Metabolisierung von ¹³C-markiertem Methacetin entsteht ¹³CO₂, die Menge an „hepatisch produziertem“ CO₂ lässt sich somit indirekt über die Bestimmung des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses in der Ausatemluft messen. In der folgenden Abbildung 3 wird die Funktionsweise des LiMAX-Tests noch einmal veranschaulicht.

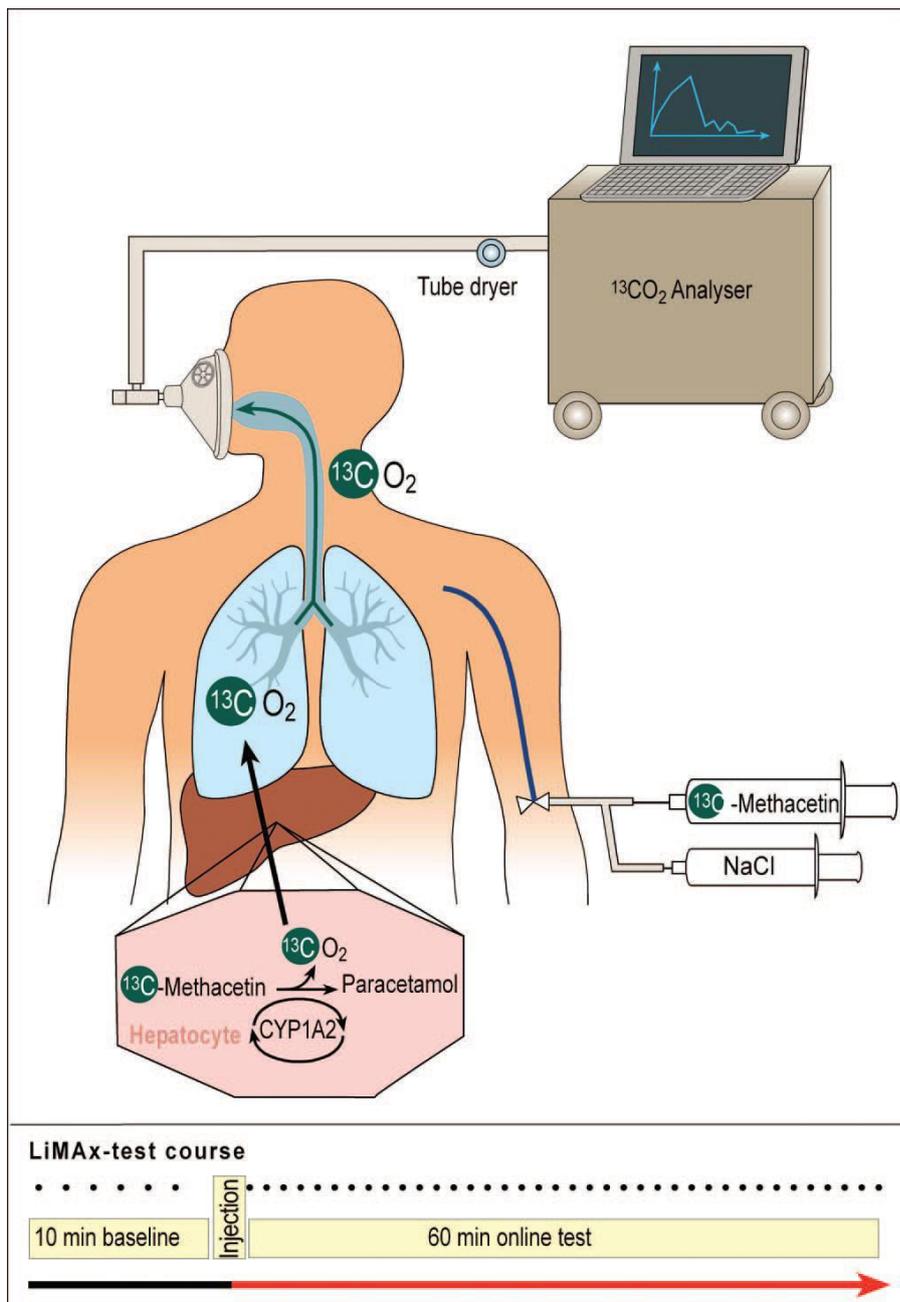


Abbildung 3: Funktionsweise des LiMAX-Tests, entnommen aus (67).

5.2.5.2 Durchführung des LiMAX-Tests

Der Patient muss bei Testbeginn seit mindestens sechs Stunden nüchtern sein. Zu Beginn des Tests wird eine Venenverweilkanüle platziert und eine dicht schließende Atemmaske angelegt.

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, wird vor Beginn der eigentlichen Messung zunächst über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten eine $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Baseline der Ausatemluft bestimmt, da etwa ein Hundertstel des natürlich vorkommenden Kohlenstoffs bereits in Form des ^{13}C -Isotops vorliegt.

Nach Bestimmung der Baseline beginnt die Messung, indem dem Patienten ^{13}C -markiertes Methacetin intravenös als Bolus in einer Dosierung von 2mg/kg KG injiziert wird. Das entstehende $^{13}\text{CO}_2$ gelangt über die Blutbahn zur Lunge und wird ausgeatmet. Die ausgeatmete Luft wird über die Atemmaske aufgefangen und dem Analysegerät (FANci2db-16, NDIRS-„nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie“, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig oder FLIP-„fast liver investigation package“, Humedics, Berlin) zugeführt. Dort wird nun über eine Messdauer von maximal 60 Minuten das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ spektroskopisch bestimmt. Aus dem Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ lassen sich so Rückschlüsse auf die CYP 1A2-Enzymmenge und damit auf die Menge funktionsfähiger Hepatozyten und damit auf die Leberfunktion ziehen.

Der LiMAx (Einheit: $\mu\text{g/kg/h}$) wird dabei nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{LiMAx} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \times R_{\text{PDB}} \times P \times M}{\text{Körpergewicht}}$$

DOB_{max} - „Delta over Baseline“, die höchste $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio des Patienten, die innerhalb von 60 Minuten erreicht wird, gemessen über der ermittelten Baseline

R_{PDB} - Pee Dee Belemnite Standard für das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ($R_{\text{PDB}} = 0.011237$)

P - Geschätzte CO_2 -Produktionsrate ($300 [\text{mmol/h}] * \text{Körperoberfläche}$)

M - Molare Masse von ^{13}C - Methacetin

Bei einer Untersuchung gesunder Probanden betrug der LiMAx-Wert im Mittel $425 \pm 67 \mu\text{g/kg/h}$. Bei einer Normalverteilung der Werte ergab sich in der Studie von Stockmann ein unterer Referenz-Wert von $315 \mu\text{g/kg/h}$ (67). LiMAx-Werte gleich oder größer $315 \mu\text{g/kg/h}$ wurden in vorliegender Arbeit daher als normwertig gewertet.

5.3 Statistische Auswertung

Allgemein

Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt. In den deskriptiven Analysen wurde der Mittelwert mit 95 % Konfidenzintervall oder Standardabweichung und der Median mit Angabe der Spannweite der Werte verwendet, es sei denn, es ist anders angegeben.

Varianzanalyse und Mittelwertvergleiche

Varianzanalysen erfolgten mithilfe des Levene-Tests. Mittelwertvergleiche verschiedener Gruppen erfolgten bei zwei Gruppen mittels T-Test und bei mehr als zwei Gruppen mit dem Oneway

Anova-Test. Die Post-hoc-Analysen wurden mithilfe des Bonferroni-Tests durchgeführt. Bei drei möglichen Paarungen der Parameter erfolgte zudem eine Bonferroni-Korrektur des p-Wertes auf 0,016. Bei kategorialen Parametern erfolgte die Analyse auf Unabhängigkeit der Variablen über den Chi-Quadrat-Test.

Regressionsanalyse

Der Einfluss von Chemotherapie und unterschiedlicher Chemotherapiemerkmale auf den LiMAX wurden mithilfe der logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde auch der positive prädiktive Wert (positiver Vorhersagewert) bestimmt.

Schätzung der Überlebensraten

Das Überleben von Patienten in Abhängigkeit bestimmter Eigenschaften (normwertiger LiMAX, Leberresektion, Chemotherapie) wurde als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Verwendete Programme

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS Version 21.0.

Die Diagrammerstellung erfolgte mithilfe von SPSS oder Microsoft Office Excel 2003.

6 ERGEBNISSE

6.1 Patientencharakteristika

Insgesamt flossen die Daten von 204 Patienten mit CLM in die Auswertung ein. Detaillierte Informationen sind in Tabelle 2 angegeben.

Von den 92 gesunden Vergleichsprobanden waren 36 Probanden weiblich (39,1 %) und 56 männlich (60,9 %). Das mittlere Alter der gesunden Kontrollprobanden betrug 31 ± 11 Jahre.

6.2 Chemotherapie

127 Patienten erhielten innerhalb eines Jahres vor Leberfunktionsmessung eine Chemotherapie (62,3 %), 77 Patienten bekamen im gleichen Zeitraum keine Chemotherapie verabreicht (37,7 %).

6.2.1 Applikation der verschiedenen Medikamente

125 der 127 Patienten (98,4 %) mit Chemotherapie erhielten innerhalb des Jahres vor der Li-MAx-Messung mindestens einmal 5-FU oder Capecitabin. Dabei erhielten 117 Patienten 5-FU (92,1 %) und 18 Capecitabin (14,2 %), 10 Patienten erhielten sowohl 5 FU als auch Capecitabin (7,9 %). 68 der Patienten erhielten Oxaliplatin (53,5 %) und 69 Patienten erhielten mindestens einmal Irinotecan (54,3 %). 75 Patienten wurde mindestens ein Antikörper als Bestandteil ihrer Chemotherapie verabreicht (59,1 %). Lediglich 20 Patienten erhielten nur ein Medikament (15,7 %), 79 der Patienten (62,2 %) erhielten zwei Medikamente, 28 Patienten wurde sowohl Oxaliplatin, Irinotecan als auch 5-FU verabreicht (22,0 %).

	Kontrollen	Chemotherapie
Anzahl Patienten	77	127
Alter (Jahre)	63 ± 11	62 ± 11
BMI [kg/m ²]	25,7 ± 4	26,3 ± 4
Geschlecht (w/m)	30/47	42/85
Chemotherapie-Zyklen	-	11 ± 9
chemotherapiefreies Intervall (Wochen)	-	13,4 ± 13,4
Lokalisation Primarius [n (%)]		
Rektum	28 (36)	57 (45)
Colon sigmoideum	26 (34)	38 (30)
Colon descendens	4 (5)	6 (5)
Colon transversum	2 (3)	4 (3)
Colon ascendens	17 (22)	20 (16)
Tumorausbreitung [n (%)]		
T1	1 (1)	3 (2 %)
T2	14 (1)	10 (8 %)
T3	46 (60)	79 (62 %)
T4	9 (12)	27 (21 %)
unbekannt	7 (9)	8 (6 %)
Lymphknotenbefall [n (%)]		
N0	35 (46)	33 (26)
N1	21 (27)	38 (30)
N2	14 (18)	46 (36)
N3	-	2 (2)
unbekannt	7 (9)	8 (6)
LiMAx [µg/kg/h]	397 ± 91	338 ± 95
Bilirubin [mg/dl]	0,7 ± 0,6	0,6 ± 0,4
AST [U/l]	40,6 ± 38	40,3 ± 28
INR	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1

Tabelle 2: Patientencharakteristika, unterteilt nach Patienten ohne und mit Chemotherapie. Angegeben sind die jeweilige Anzahl oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

6.2.2 Chemotherapie-Kombinationen

In Abbildung 4 sind die eingesetzten Chemotherapie-Kombinationen dargestellt. Von den 127 Patienten mit Chemotherapie erhielten 18 Patienten 5-FU als Monotherapie (14,2 %), 41 Patienten erhielten 5-FU und Irinotecan („FOLFIRI“, 32,3 %), 40 Patienten erhielten 5-FU und Oxaliplatin („FOLFOX“, 31,5 %) und 28 Patienten erhielten innerhalb eines Jahres 5-FU und sowohl Irinotecan als auch Oxaliplatin („FOLFOXIRI“, 22,0 %).

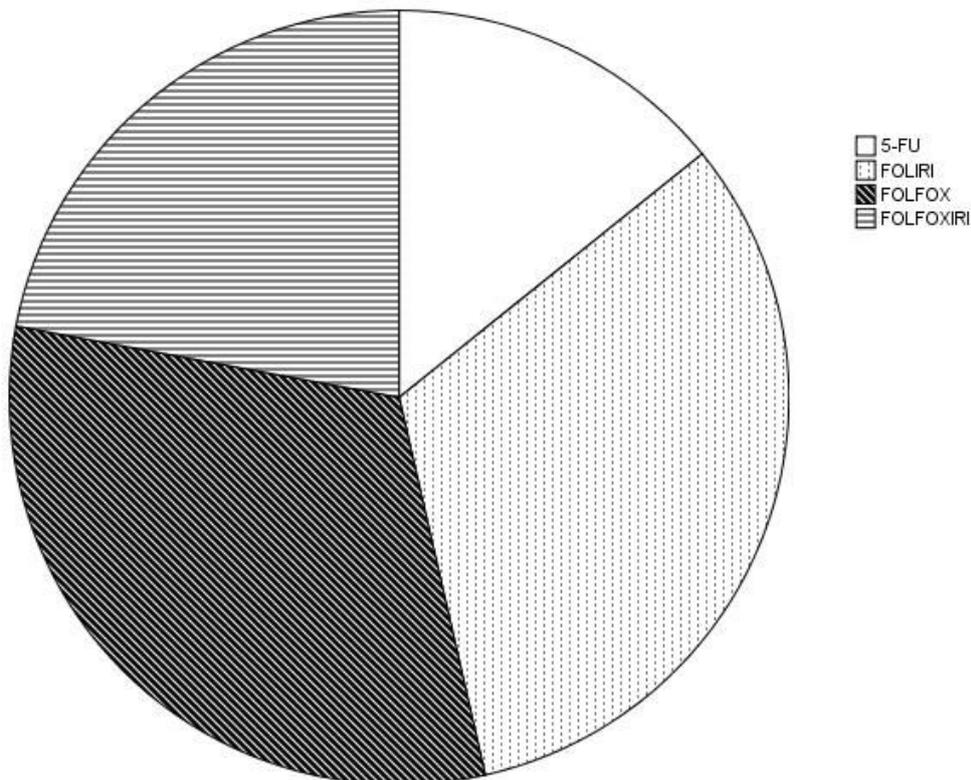


Abbildung 4: Verabreichte Kombinationen.

6.3 Veränderung von Leberparametern nach Chemotherapie

Zur Analyse des Einflusses der Chemotherapie auf die Leberfunktion wurden zu Beginn drei Gruppen gebildet. Die Patienten, die innerhalb eines Jahres eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden als „Chemo“-Gruppe zusammengefasst. Die Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, oder deren Chemotherapie länger als ein Jahr zurücklag wurden unter „Kontrollen“ zusammengefasst. Die gesunden Probanden wurden in einer dritten Gruppe als „Gesunde Kontrollen“ zusammengefasst.

6.3.1 LiMAx Test

Abbildung 5 zeigt die Unterschiede in den gemessenen LiMAx-Werten zwischen den untersuchten Gruppen. So hatten Patienten, die innerhalb des letzten Jahres eine Chemotherapie erhalten hatten eine signifikant eingeschränkte Leberfunktion gegenüber den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten (338 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 321 bis 355] versus 397 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 377 bis 418], $p < 0,001$). Auch im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden zeigte diese Gruppe signifikant niedrigere LiMAx-Werte (338 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 321 bis 355] versus 447 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 426 bis 468], $p < 0,001$). Die Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, hatten außerdem eine signifikant schlechtere Leberfunktion als die gesunden Vergleichsprobanden (338 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 321 bis 355] versus 447 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 426 bis 468], $p = 0,003$).

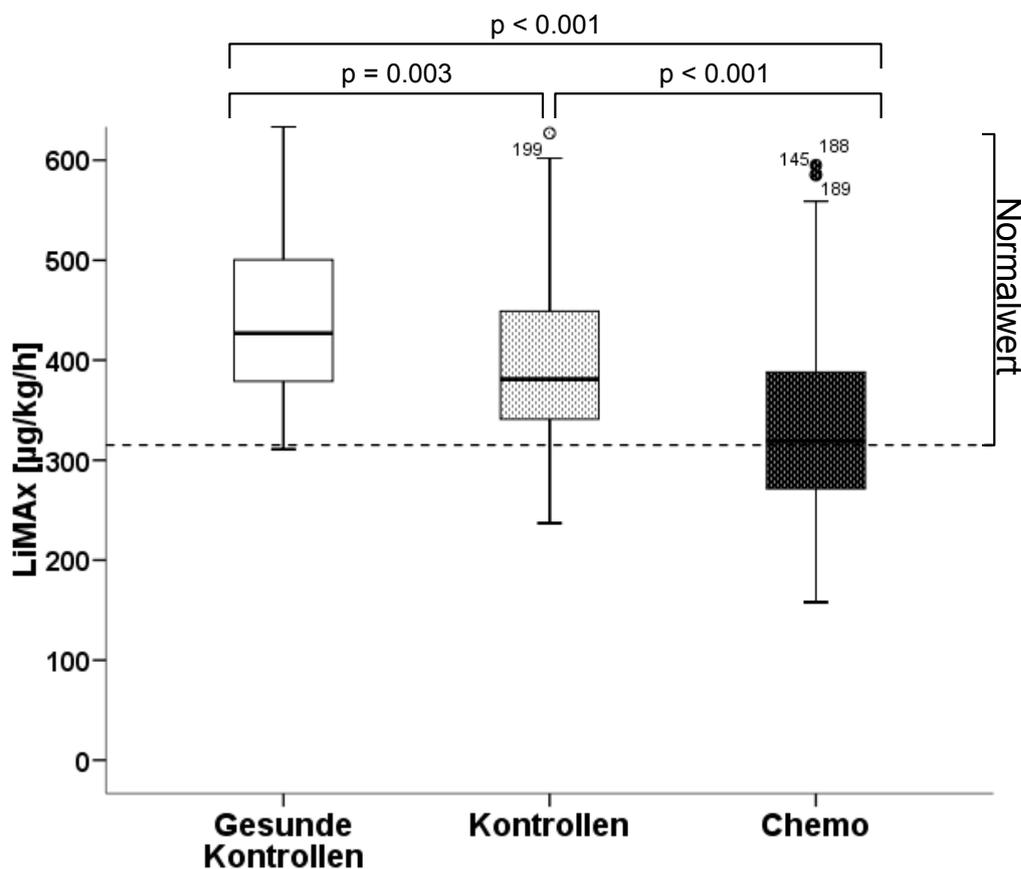


Abbildung 5: LiMAx-Werte der verschiedenen Gruppen.

6.3.2 Serum Bilirubin

Bei der Analyse der Bilirubinwerte für die verschiedenen Gruppen zeigten sich signifikant niedrigere Werte in der „Chemo“-Gruppe, verglichen mit den gesunden Probanden (0,6 mg/dl [95 % KI 0,5 bis 0,7] versus 0,8 mg/dl [95 % KI 0,7 bis 0,9]). Andere signifikante Unterschiede waren nicht feststellbar. In Abbildung 6 sind die Ergebnisse veranschaulicht.

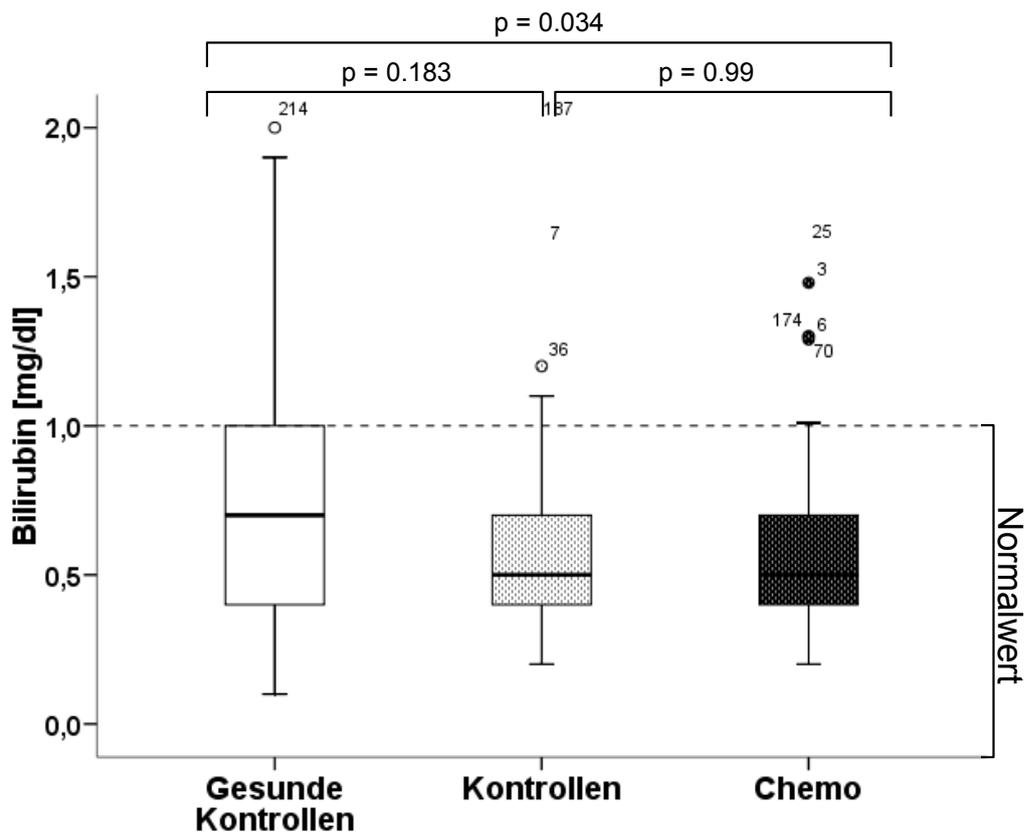


Abbildung 6: Bilirubin-Werte der verschiedenen Gruppen.

6.3.3 Aspartat-Aminotransferase (AST)

Bei der in Abbildung 7 dargestellten Analyse der AST-Werte fielen signifikant erhöhte Werte sowohl in der „Chemo“-Gruppe als auch in der „Kontrollen“-Gruppe auf, verglichen mit den AST-Werten der gesunden Probanden (40 U/l [95 % KI 35 bis 46] bzw. 41 U/l [95 % KI 31 bis 50] versus 26 U/l [95 % KI 25 bis 27]). Zwischen der „Chemo“- und der „Kontrollen“-Gruppe waren die AST-Werte nicht signifikant unterschiedlich.

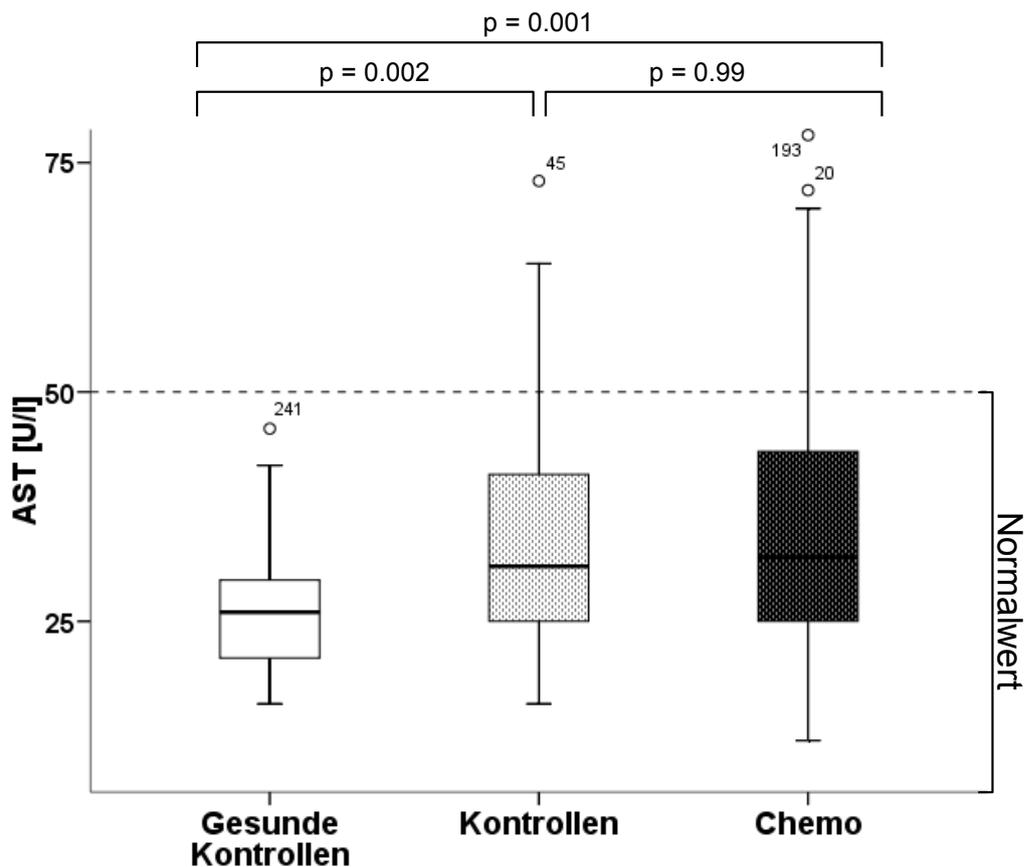


Abbildung 7: AST-Werte der verschiedenen Gruppen.

6.3.4 Blutgerinnung

Die in Abbildung 8 dargestellten INR-Werte unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Gesunde Kontrollen: 1,06 [95 % KI 1,04 bis 1,08], Kontrollen: 1,06 [95 % KI 1,03 bis 1,09], „Chemo“-Gruppe: 1,02 [95% KI 1,00 bis 1,04]).

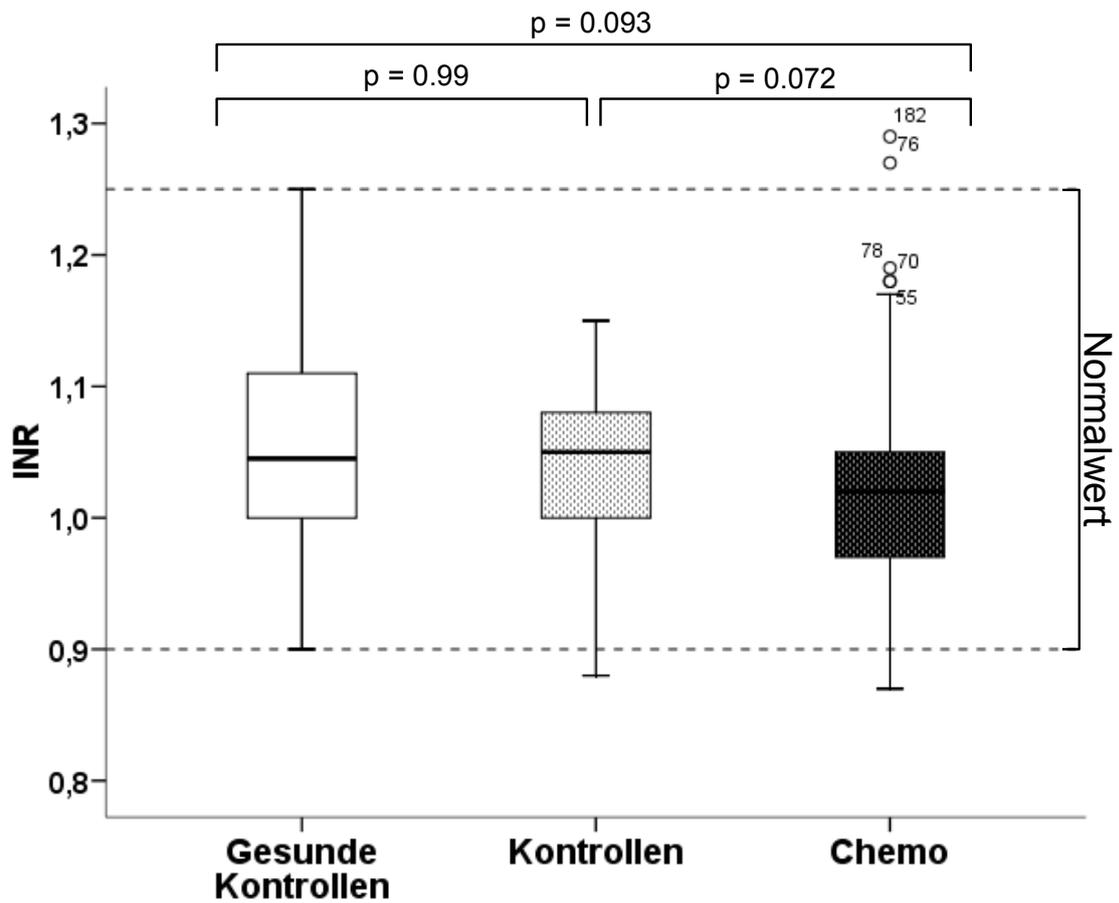


Abbildung 8: INR-Werte der verschiedenen Gruppen.

6.4 Einflussfaktoren der Chemotherapie auf die Leberfunktion

6.4.1 Chemotherapiefreies Intervall

Zur Untersuchung eines eventuellen Einflusses des chemotherapiefreien Intervalls auf die Leberfunktion wurden die LiMAX-Werte der Patienten untersucht, die innerhalb der letzten sechs Monate ihren letzten Chemotherapie-Zyklus erhalten hatten. Diese Werte wurden mit den LiMAX-Werten der restlichen Patienten, sowohl derer mit als auch ohne Chemotherapie, verglichen. Die Daten der gesunden Probanden flossen nicht in diese Analyse ein. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, zeigten sich in allen Gruppen signifikant niedrigere LiMAX-Werte in der jeweiligen „Chemo“-Gruppe, verglichen mit den entsprechenden Kontrollen.

Chemotherapiefreies Intervall	Chemo	Kontrollen	p
6 Monate	333 [314 - 351]	389 [370 - 407]	<0,001
3 Monate	329 [310 - 349]	386 [368 - 403]	<0,001
8 Wochen	328 [305 - 351]	377 [361 - 393]	0,001
4 Wochen	299 [272 - 326]	369 [354 - 383]	<0,001

Tabelle 3: Einfluss des chemotherapiefreien Intervalls auf den LiMAX [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]. Vergleich von Patienten, die während des genannten Intervalls eine Chemotherapie erhalten haben (Chemo) mit den Patienten, die während des gleichen Intervalls keine Chemotherapie erhalten haben (Kontrollen); angegeben sind jeweils der Mittelwert und das 95 % Konfidenzintervall.

Abbildung 9 veranschaulicht die Wahrscheinlichkeit, eine eingeschränkte Leberfunktion mit einem LiMAX-Wert unter $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zu haben, in Abhängigkeit von dem Zeitintervall seit der letzten Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Leberfunktion steigt, je kürzer das Zeitintervall seit Chemotherapie ausfällt. Während zum Beispiel 51,2 % der Patienten mit einem chemotherapiefreien Intervall von 12 Monaten eine normale und 48,8 % eine reduzierte Leberfunktion aufweisen, steigt der Anteil der Patienten mit reduzierter Leberfunktion auf 66,7 %, wenn das chemotherapiefreie Intervall 4 Wochen oder weniger beträgt. Im Vergleich dazu haben 84,4 % der Patienten eine normale Leberfunktion mit LiMAX-Werten über $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, wenn die Chemotherapie mindestens ein Jahr zurückliegt.

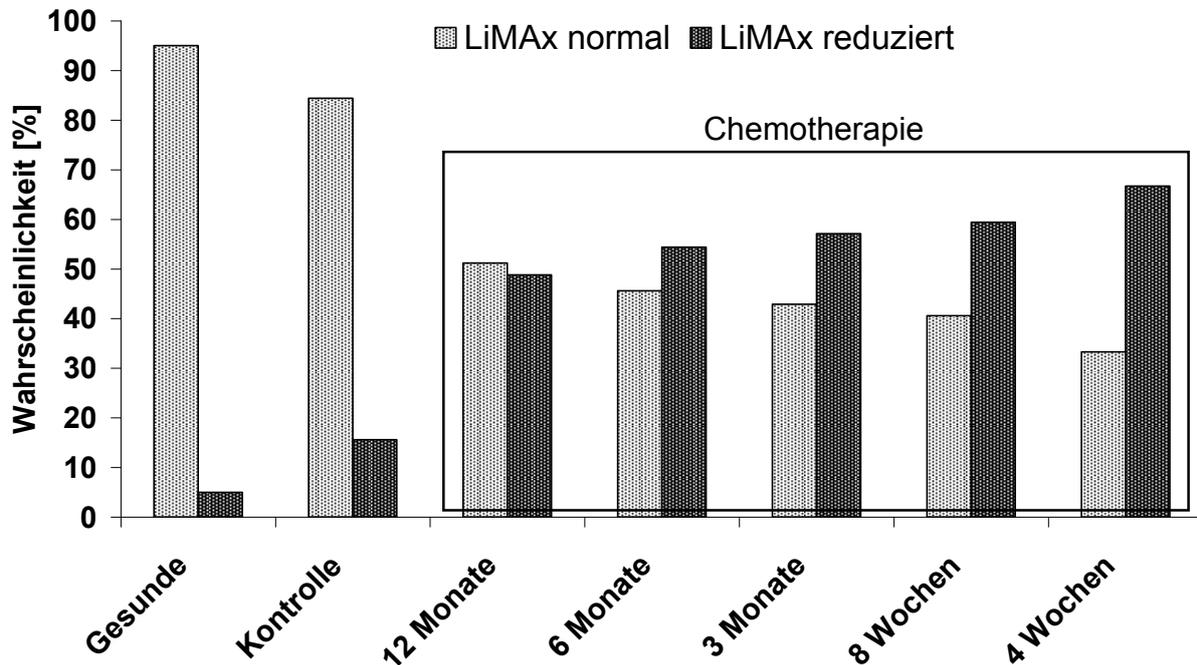


Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit eines normalen LiMAX für verschiedene chemotherapiefreie Intervalle.

In der logistischen Regression zeigte sich ein signifikanter Einfluss des chemotherapiefreien Intervalls auf die Wahrscheinlichkeit eines erniedrigten LiMAX-Wertes ($p = 0,007$).

Die Odds Ratio liegt bei 0,959, das heißt mit jeder weiteren chemotherapiefreien Woche sinkt das Risiko, einen LiMAX-Wert von unter $315 \mu\text{g/kg/h}$ zu haben um rund 4 %.

Der positive prädiktive Wert berechnete sich zu 62,7 %, das heißt, wird aufgrund des Intervalls eine Vorhersage über einen eventuell erniedrigten oder normalen LiMAX-Wert getroffen, so trifft diese Aussage in rund 62,7 % der Fälle zu.

6.4.2 Regeneration der Leberfunktion im chemotherapiefreien Intervall

Bei dreizehn Patienten erfolgte eine wiederholte LiMAX-Messung ohne zwischenzeitliche Chemotherapie. Der mediane Abstand zwischen erster und zweiter Messung betrug 32 [21; 342] Tage. In Abbildung 10 sind die Verteilungen der LiMAX-Werte dieser beiden Messungen dargestellt. Die LiMAX-Werte bei der zweiten Messung waren signifikant höher als bei der ersten Messung ($347 \mu\text{g/kg/h}$ [95 % KI 304 bis 392] versus $272 \mu\text{g/kg/h}$ [95 % KI 238 bis 307]).

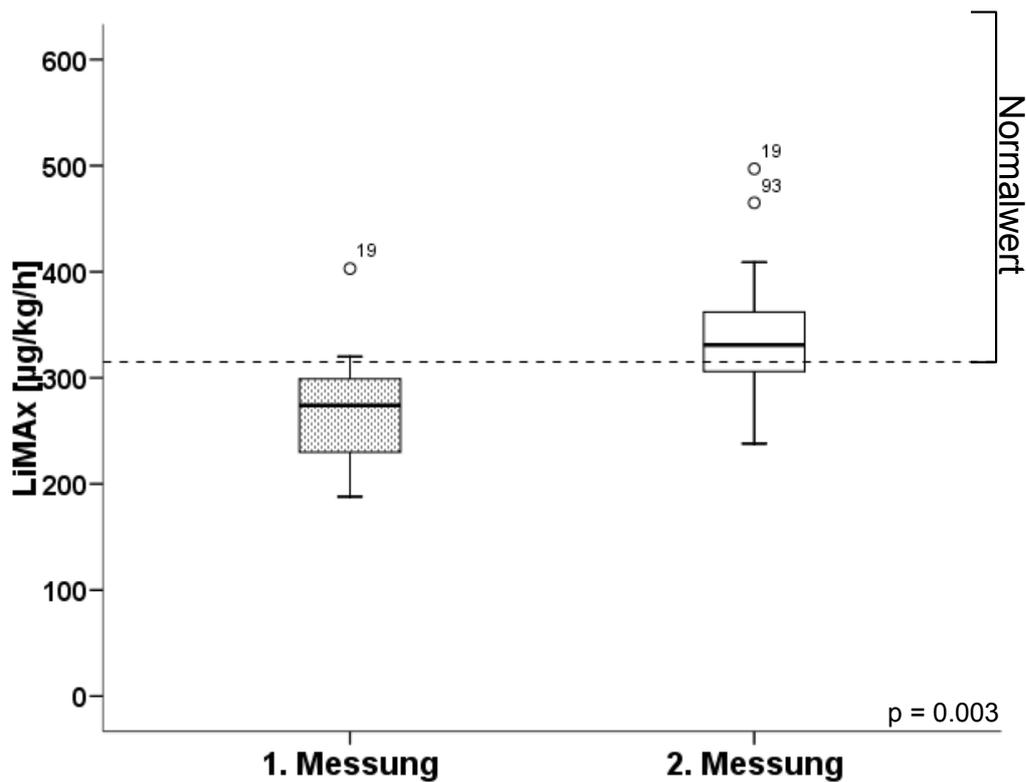


Abbildung 10: Erneute LiMAX-Messung nach chemotherapiefreiem Intervall, n = 13.

6.5 Einzelmedikamente der Chemotherapie

In einem nächsten Schritt wurden die Leberfunktionswerte der Patienten untersucht, denen ein bestimmtes Medikament im Rahmen ihrer Chemotherapie verabreicht wurde und mit den LiMAX-Werten aller anderen Patienten mit Chemotherapie, aber ohne das entsprechende Medikament, verglichen. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse veranschaulicht. Insbesondere konnte ein Einfluss von Oxaliplatin auf die Leberfunktion nachgewiesen werden. Patienten, die Oxaliplatin erhalten hatten, wiesen signifikant niedrigere LiMAX-Werte auf als Patienten, die eine oxaliplatinfreie Chemotherapie erhalten hatten. Ähnliche Effekte waren für die übrigen Chemotherapeutika nicht nachweisbar.

Medikament	Erhalten	Kontrollen	p-Wert
5-Fluoruracil	117 Pat.; 335 [319 - 351]	10 Pat.; 377 [265 - 489]	0,42
Irinotecan	69 Pat.; 341 [320 - 363]	58 Pat.; 334 [307 - 361]	0,68
Oxaliplatin	68 Pat.; 321 [300 - 343]	59 Pat.; 357 [331 - 383]	0,03
Capecitabin	18 Pat.; 353 [284 - 423]	109 Pat.; 336 [319 - 352]	0,61

Tabelle 4: LiMAx-Werte der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten haben, verglichen mit allen anderen Patienten mit Chemotherapie, die das jeweilige Medikament nicht erhalten haben; angegeben sind Mittelwerte und das 95 % KI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), nur Patienten mit Chemotherapie ($n = 127$).

In der logistischen Regression, die alle Medikamente einbezog, konnte die Oxaliplatinapplikation als unabhängiger Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Leberfunktion identifiziert werden ($p = 0,04$).

Die Odds Ratio lag bei 2,1, das heißt die Verabreichung einer platinhaltigen Chemotherapie erhöht das Risiko, einen LiMAx-Wert unter $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zu haben, um den Faktor 2,1.

Der positive prädiktive Wert dieses Modells, unter Berücksichtigung der Variable „Oxaliplatinapplikation“ lag bei 59,1 %. Das bedeutet, dass mit einer Information über die eventuelle Applikation von Oxaliplatin in 59,1 % der Fälle eine richtige Vorhersage getroffen werden konnte, ob ein pathologischer LiMAx zu erwarten sei.

6.6 Anzahl der Chemotherapie-Zyklen

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der LiMAx-Werte in Abhängigkeit von der Anzahl von verabreichten Chemotherapie-Zyklen. Die Anzahl der insgesamt verabreichten Chemotherapiezyklen zeigte keinen Einfluss auf die Leberfunktion (LiMAx-Werte der Gruppen: 1 – 5 Zyklen: $329 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI 298 bis 360], 6 – 10 Zyklen: $362 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI 333 bis 392], >11 Zyklen: $319 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI 293 bis 345]).

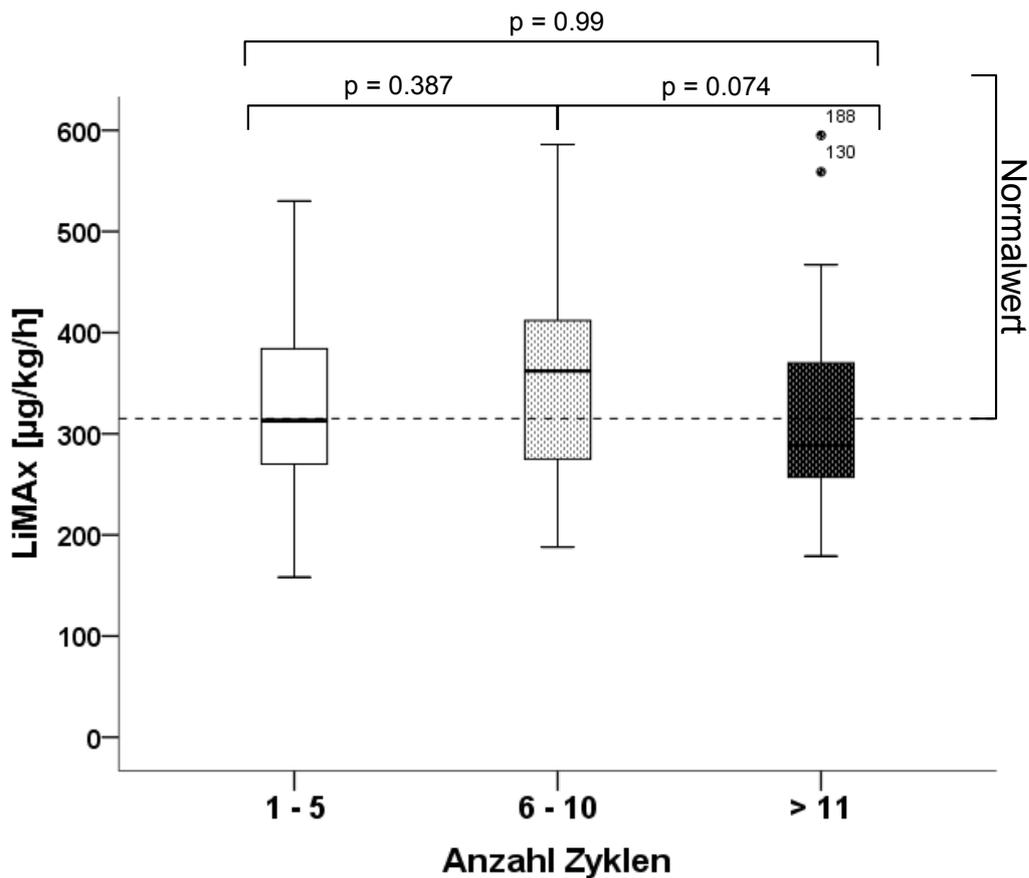


Abbildung 11: Boxplots für Patienten mit 1 - 5 Chemotherapiezyklen (n = 30), 6 - 10 Zyklen (n = 49) und 11 oder mehr Zyklen (n = 48).

In der logistischen Regression zeigte sich allerdings ein signifikanter Einfluss der Anzahl platinhaltiger Chemotherapiezyklen auf eine eventuelle Einschränkung der Leberfunktion ($p = 0,04$).

Die Odds Ratio lag bei 1,08. Das heißt, mit jedem Zyklus platinhaltiger Chemotherapie innerhalb des letzten Jahres steigt das Risiko für den Patienten, eine abnorme LiMAX-Messung zu erhalten, um 8 %.

Der positive prädiktive Wert des Modells unter Einbeziehung der Anzahl platinhaltiger Chemotherapie-Zyklen lag bei 57,5 %. Das heißt, bei 57,5 % der Patienten, bei denen man mithilfe der Anzahl platinhaltiger Chemotherapie-Zyklen eine Vorhersage über eine eventuelle LiMAX-Einschränkung trifft, wird diese Vorhersage eintreffen.

6.7 Kombinationschemotherapie

In Abbildung 12 sind die mittleren LiMAX-Werte der Patienten dargestellt, die im Rahmen ihrer Chemotherapie entweder 5-FU, FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI erhalten hatten. In der

statistischen Auswertung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen feststellbar (5-FU: 357 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 295 bis 420], FOLFIRI: 357 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 329 bis 385], FOLFOX: 324 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 294 bis 353], FOLFOXIRI: 318 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [95 % KI = 285 bis 352]).

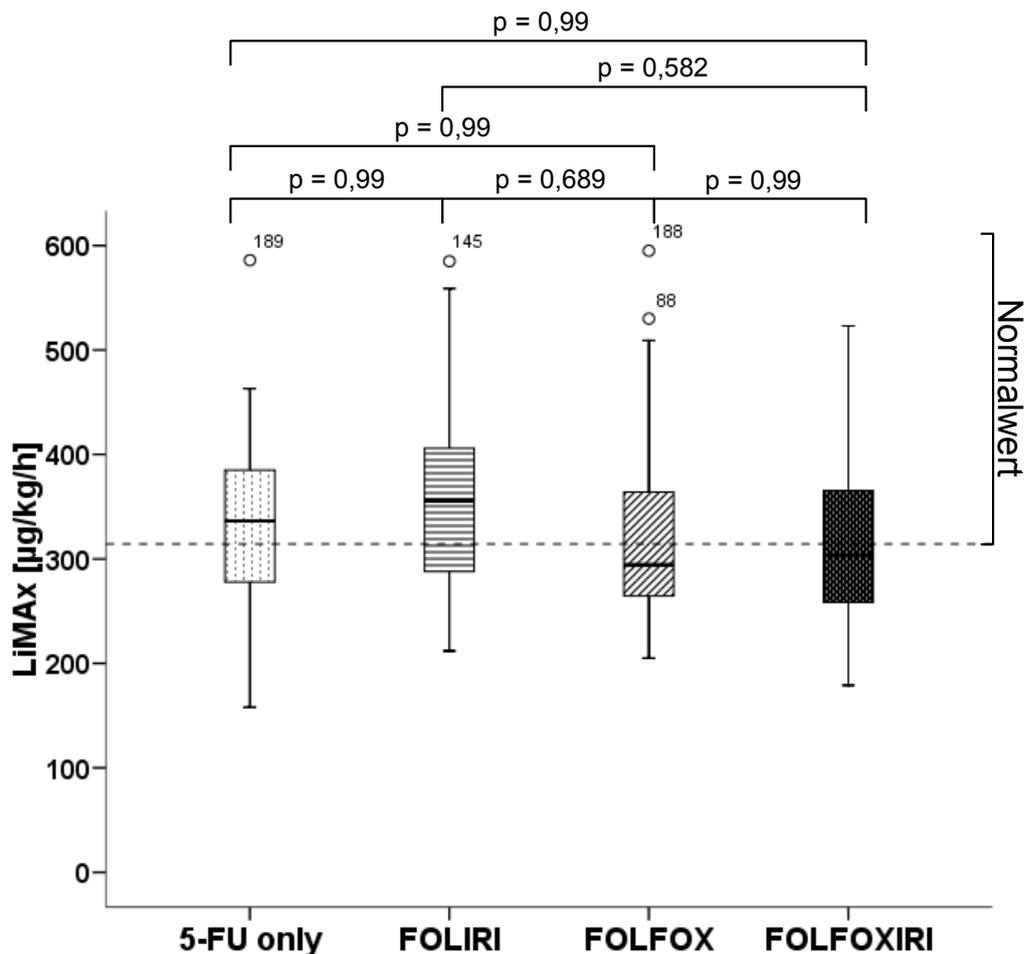


Abbildung 12: Einfluss der Chemotherapie-Kombination auf den LiMAX.

6.8 Gemeinsame Auswertung der Chemotherapie-Eigenschaften in Logistischer Regression

Analysiert man oben genannte Chemotherapie-Parameter gemeinsam, so zeichnet sich die Oxaliplatinapplikation zwar weiterhin als unabhängiger Einflussfaktor auf einen normwertigen LiMAX-Wert ab, jedoch ist dieser Einfluss nicht signifikant ($p = 0,051$). Das chemotherapiefreie

Intervall ist weiterhin ein unabhängiger Einflussfaktor auf einen normwertigen LiMAx ($p = 0,007$).

Die Odds Ratio für einen pathologischen LiMAx liegt pro chemotherapiefreier Woche weniger jeweils bei 0,96.

Unter Einbeziehung beider Parameter „chemotherapiefreies Intervall“ und „Oxaliplatinapplikation“ liegt der positive prädiktive Wert des Modells über die zu erwartende Normwertigkeit des LiMAx bei 65,9 %.

6.9 Weitere Einflussfaktoren auf die Leberfunktion

6.9.1 Alter

In Tabelle 5 und Abbildung 13 sind die durchschnittlichen LiMAx-Werte in Abhängigkeit vom Patientenalter dargestellt. Patienten über 50, 60 oder 70 Jahren hatten keine signifikant erniedrigten LiMAx-Werte gegenüber den jeweils jüngeren Patienten.

Alter [Jahre]	Patientenzahl	LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]
Bis 50	31	377 [337 bis 418]
51 - 60	53	364 [335 bis 393]
61 - 70	70	346 [327 bis 366]
Über 70	50	366 [337 bis 396]

Tabelle 5: LiMAx-Werte der verschiedenen Altersgruppen; angegeben sind jeweils Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervall.

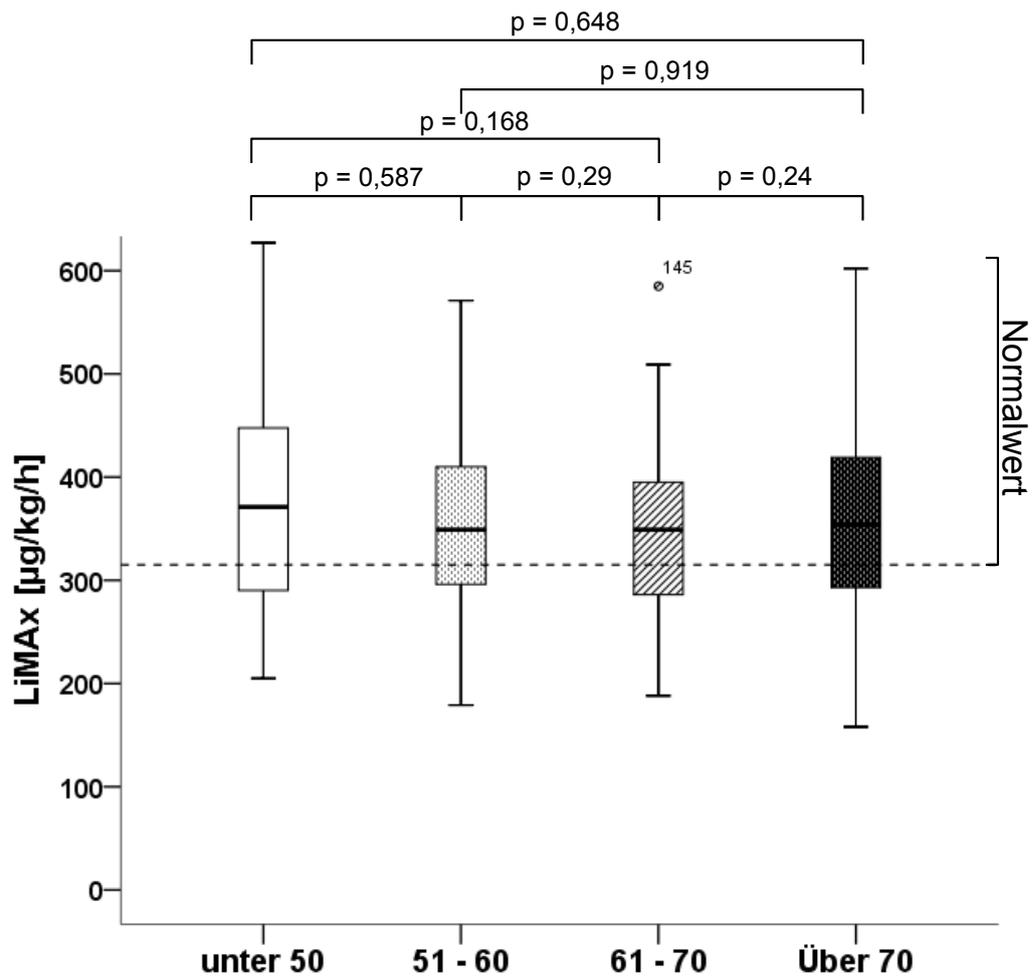


Abbildung 13: Einfluss des Alters auf den LiMAX.

6.9.2 Geschlecht

Wie aus Abbildung 14 ersichtlich, hatte auch das Geschlecht keinen Einfluss auf den LiMAX, Frauen hatten im Mittel einen LiMAX von 373 µg/kg/h [95 % KI 352 bis 394], Männer von 354 µg/kg/h [95 % KI 336 bis 371].

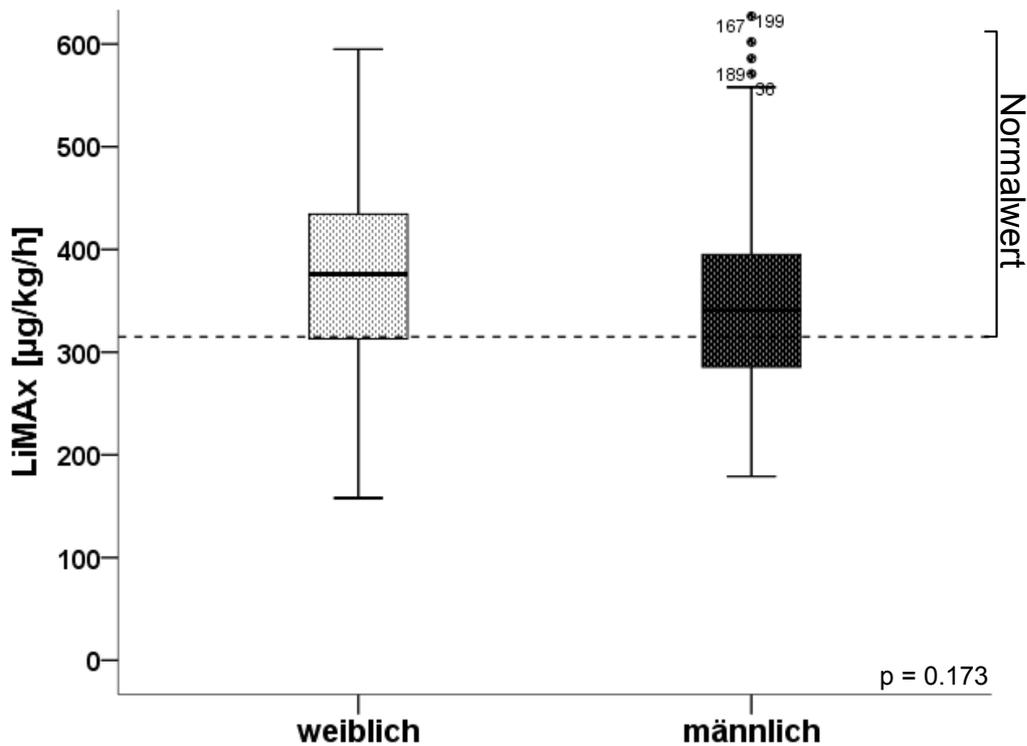


Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf den LiMAX, n = 204.

6.9.3 Gewicht und BMI

Abbildung 15 bildet den Einfluss eines normwertigen BMI auf den LiMAX ab. In der Analyse fiel auf, dass Patienten mit einem BMI größer oder gleich 25 kg/m² signifikant niedrigere LiMAX-Werte aufwiesen als Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m² (340 µg/kg/h [95 % KI 324 bis 357] versus 387 µg/kg/h [95 % KI 364 bis 409]). Wie in Abbildung 16 dargestellt, blieben diese Unterschiede der LiMAX-Werte auch dann bestehen, wenn man nur Patienten in die Auswertung einbezog, die eine Chemotherapie erhalten hatten (Normalgewichtige: 361 µg/kg/h [95 % KI 335 bis 388], Übergewichtige: 319 µg/kg/h [95 % KI 298 bis 341]).

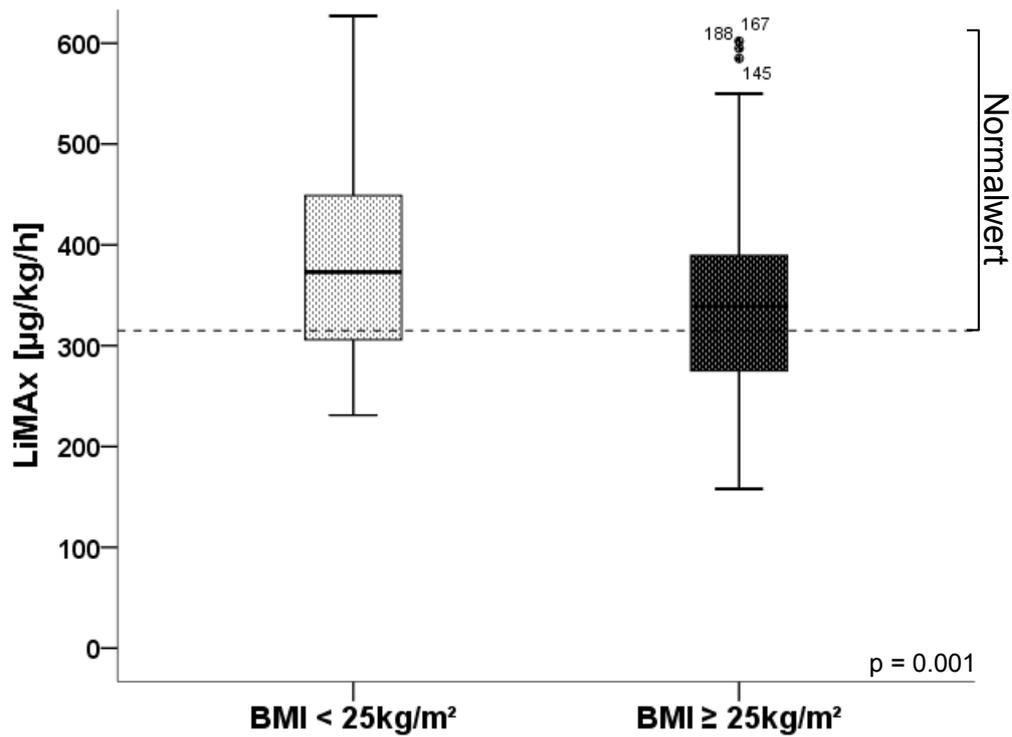


Abbildung 15: LiMAX-Werte von Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m² (n = 85), verglichen mit den LiMAX-Werten übergewichtiger Patienten (n = 116).

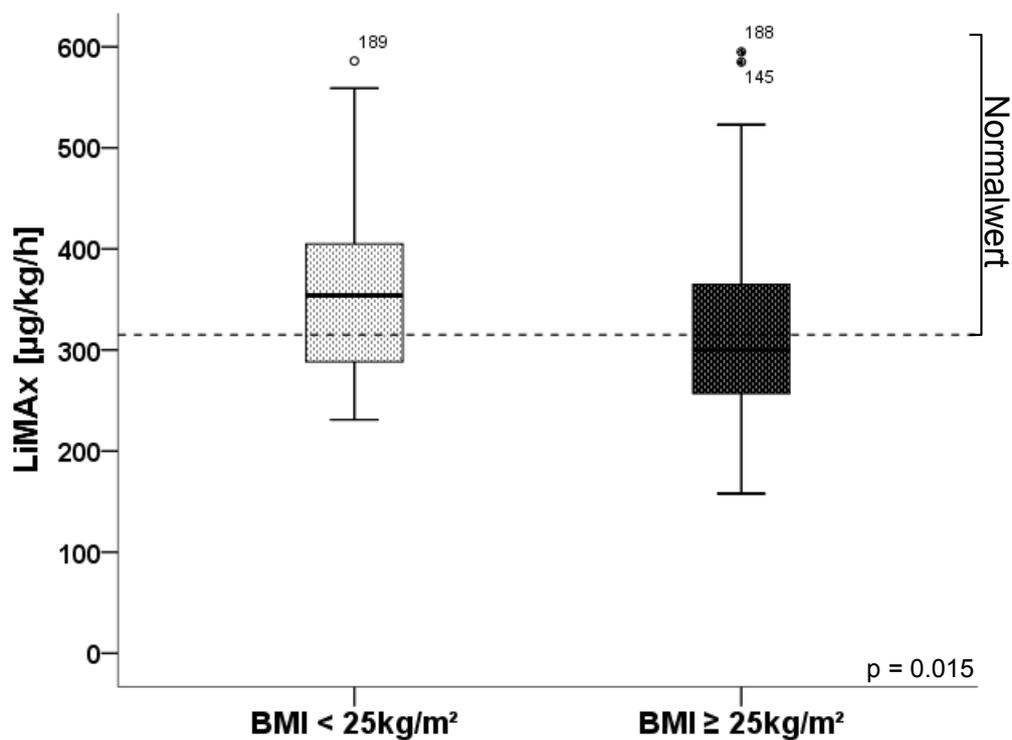


Abbildung 16: Vergleich von Normalgewichtigen (n = 52) mit Übergewichtigen (n = 73), nur Patienten mit Chemotherapien.

6.9.4 Einfluss des BMI auf chemotherapiebedingte Schädigung der Leberfunktion

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluss eines BMI unter 25 kg/m² auf die Hepatotoxizität der einzelnen Chemotherapeutika untersucht. Hierbei war einzig eine Abschwächung der hepatotoxischen Wirkung von Oxaliplatin auffällig. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt. Während Patienten, die Oxaliplatin erhalten hatten, signifikant niedrigere LiMAx-Werte aufwiesen als Patienten mit oxaliplatinfreier Chemotherapie (p = 0,03, siehe auch Kap. 6.5), traten diese Unterschiede nicht mehr auf, wenn man die gleiche Analyse nur für Patienten mit einem BMI von unter 25 kg/m² durchführte (Patienten ohne Oxaliplatin: 372 µg/kg/h [95 % KI 330 bis 413], Patienten mit Oxaliplatin: 350 µg/kg/h [95 % KI 316 bis 384], p = 0,413).

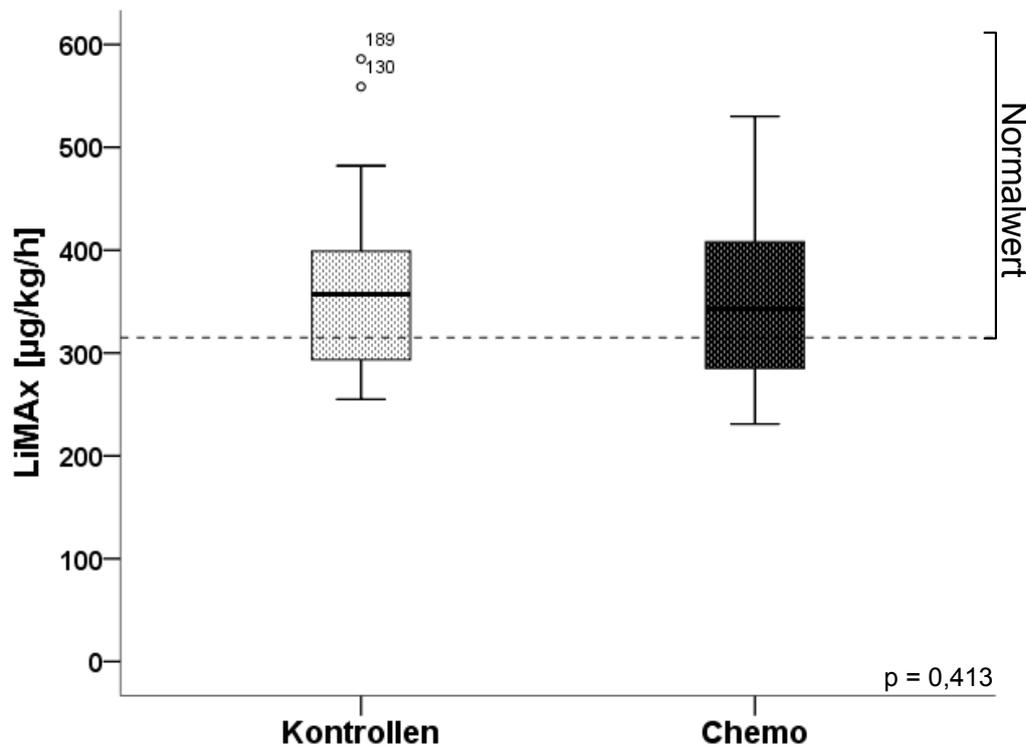


Abbildung 17: Vergleich von normalgewichtigen Patienten ohne oxaliplatinhaltiger Chemotherapie (n = 28) mit jenen, die Oxaliplatin erhalten hatten (n = 24).

6.10 Einfluss einer Chemotherapie auf Morbidität und Mortalität

Um den Einfluss einer Chemotherapie auf den postoperativen Verlauf zu untersuchen, wurden für die statistische Auswertung die erfassten postoperativen Komplikationen je nach Schweregrad nach Clavien-Dindo in vier Gruppen (keine, leichte, schwere und letale Komplikationen)

eingeteilt. Die Raten der unterschiedlich schweren Komplikationen wurden dann für die Patienten mit Chemotherapie mit denen ohne Chemotherapie verglichen. In die Analyse wurden nur die Daten der Patienten einbezogen, die auch tatsächlich eine Form der Leberteileresektion erhielten.

Letztlich unterzogen sich 168 der 204 Patienten einer operativen Behandlung: Bei 77 Patienten wurde eine Hemihepatektomie (37,7 %), bei 43 Patienten eine erweiterte Hemihepatektomie (21,1 %) durchgeführt. 48 Patienten erhielten eine Wedgere resektion (23,5 %).

Die mediane Zeit zwischen Erstoperation (von Lebermetastasen und/oder des Primarius) und Leberfunktionsmessung betrug 14 Monate [1 Tag; 125 Monate]. Neun Patienten wurden erst nach der LiMAX-Messung zum ersten Mal operiert.

6.10.1 Morbidität

Hinsichtlich der Häufigkeiten von keinen, leichten, schweren und letalen postoperativen Komplikationen traten zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten und denen ohne Chemotherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 6 abgebildet. Wie in Tabelle 7 zu erkennen, unterschieden sich die Patienten auch nicht signifikant in ihrer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder in ihrer Gesamt liegezeit.

Komplikationen (nach Clavien-Dindo)	Chemotherapie	Kontrollen	p
Keine	56	34	0,57
Grad I - II	30	20	0,97
Grad IIIa - IVb	11	6	0,39
Grad V	3	6	0,072

Tabelle 6: Häufigkeit von Komplikationen für Patienten mit und ohne Chemotherapie, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).

	Chemotherapie	Kontrollen	p
Aufenthalt gesamt (Tage)	19,3 [15,2 – 23,4]	16,3 [13 – 19,6]	0,27
Aufenthalt ITS (Tage)	4,4 [0,9 – 7,9]	3,2 [1,1 – 5,3]	0,26

Tabelle 7: Einfluss der Chemotherapie auf die postoperative Aufenthaltsdauer, Angabe der Anzahl mit 95 % KI, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).

6.10.2 Mortalität

In Abbildung 18 sind die Überlebensraten mittels einer Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit und ohne Chemotherapie dargestellt. Von den Patienten, die in den letzten 12 Monaten eine Chemotherapie erhalten hatten, verstarben im Verlauf 25,7 %, im Vergleich dazu verstarben von den Patienten ohne Chemotherapie 25,4 % (p = 0,957). Nach der Kaplan-Meier-Methode unterschied sich die Sterberate der Patientengruppe, die innerhalb der letzten 12 Monate eine Chemotherapie bekommen hatten, nicht signifikant von der Sterberate der Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten (p = 0,506).

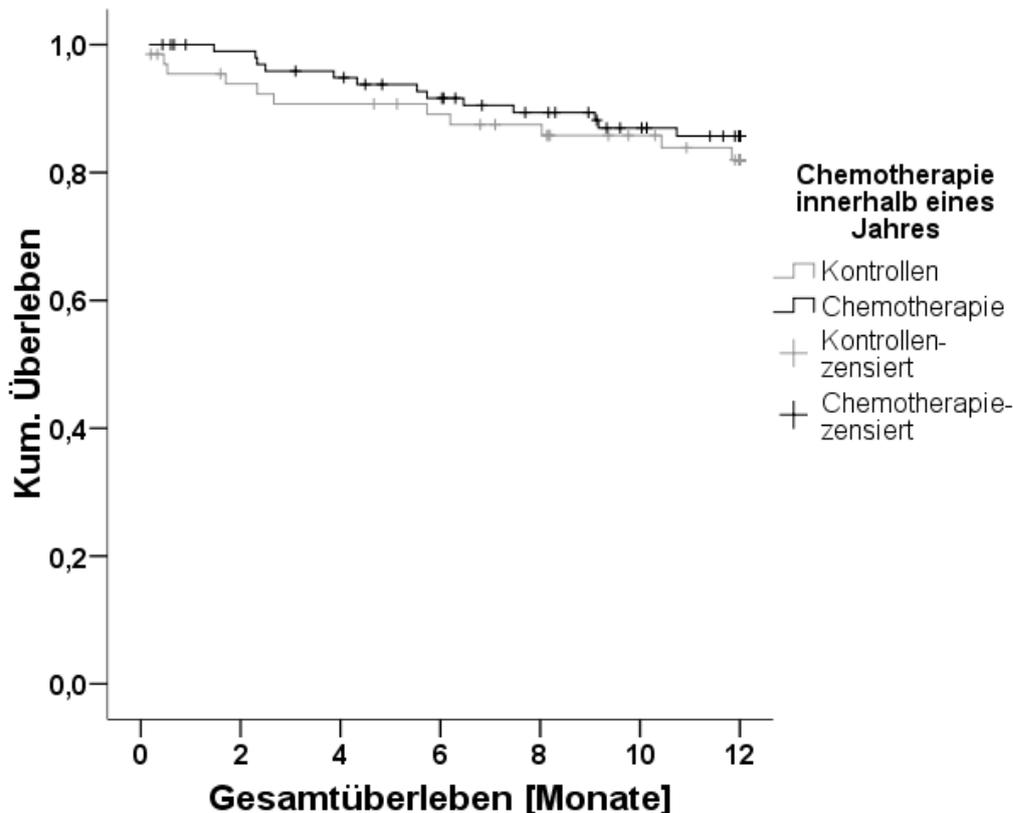


Abbildung 18: Einfluss einer Chemotherapie auf die Mortalität.

6.11 Einfluss eines eingeschränkten LiMAX-Wertes auf Morbidität und Mortalität

6.11.1 Morbidität

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten von keinen, leichten, schweren und letalen postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit eines normwertigen oder erniedrigten LiMAX-Wertes. Relevante Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren nicht feststellbar. Auch hinsichtlich ihrer Liegedauer im Krankenhaus und der Aufenthaltsdauer auf der ITS unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht, die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Komplikationen (nach Clavien-Dindo)	LiMAX normwertig	LiMAX erniedrigt	p
Keine	55	35	0,42
Grad I - II	36	14	0,15
Grad IIIa - IVb	10	7	0,65
Grad V	5	4	0,41

Tabelle 8: Häufigkeit von Komplikationen bei Patienten mit normwertigen und eingeschränktem präoperativen LiMAX-Werten, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).

	LiMAX normwertig	LiMAX erniedrigt	p
Aufenthalt gesamt (Tage)	18,4 [14,5 – 22,3]	17,6 [13,9 – 21,3]	0,86
Aufenthalt ITS (Tage)	4,6 [1,2 - 8]	2,8 [0,8 – 4,7]	0,37

Tabelle 9: Einfluss des LiMAX auf die postoperative Aufenthaltsdauer, Angabe der Anzahl mit 95 % KI, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).

6.11.2 Mortalität

Abbildung 19 zeigt mittels Kaplan-Meier-Kurve die Überlebensraten von Patienten mit eingeschränkten und normwertigen LiMAX-Werten. Ein eingeschränkter LiMAX führte nicht zu einer erhöhten Mortalität. Rund 23 % (14 von 60) der Patienten mit einem LiMAX unter 315 µg/kg/h

verstarben. Von den Patienten, die eine normale LiMAx-Messung hatten, verstarben rund 27 % (29 von 108), ($p = 0,617$). In der Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit normalem oder eingeschränktem LiMAx auf ($p = 0,559$).

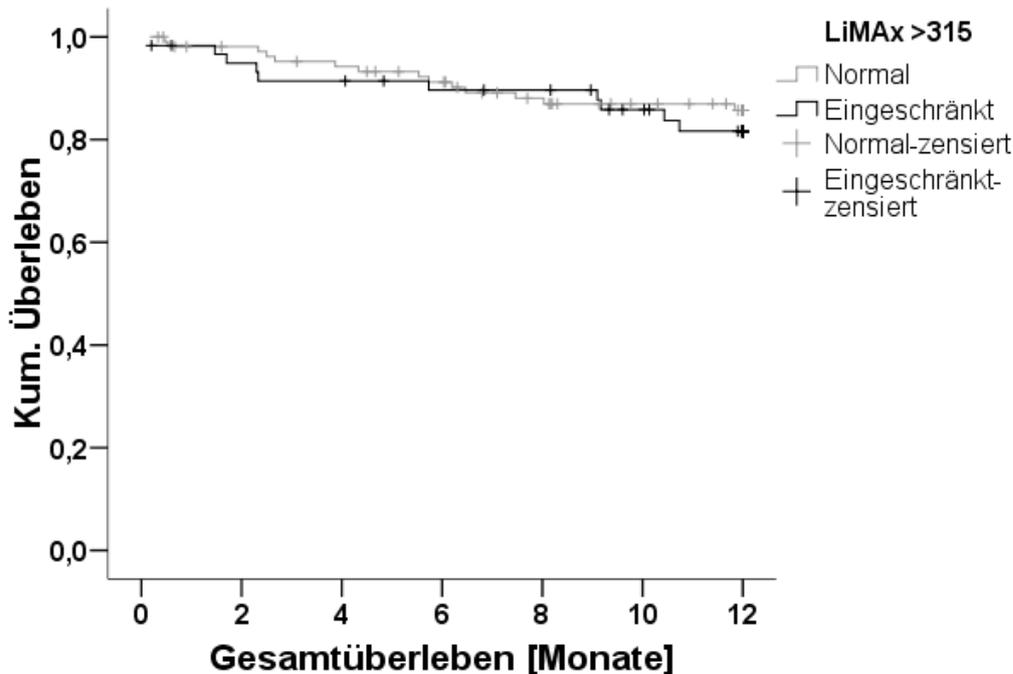


Abbildung 19: Einfluss des LiMAx auf die Mortalität.

6.12 Einfluss einer Operation auf klinischen Verlauf

In Abbildung 20 sind die Überlebensraten von operierten und nicht operierten Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Überlebensrate der Patienten, die sich einer Operation unterzogen, war signifikant höher als die Überlebensrate der nicht operierten Patienten ($p > 0,001$).

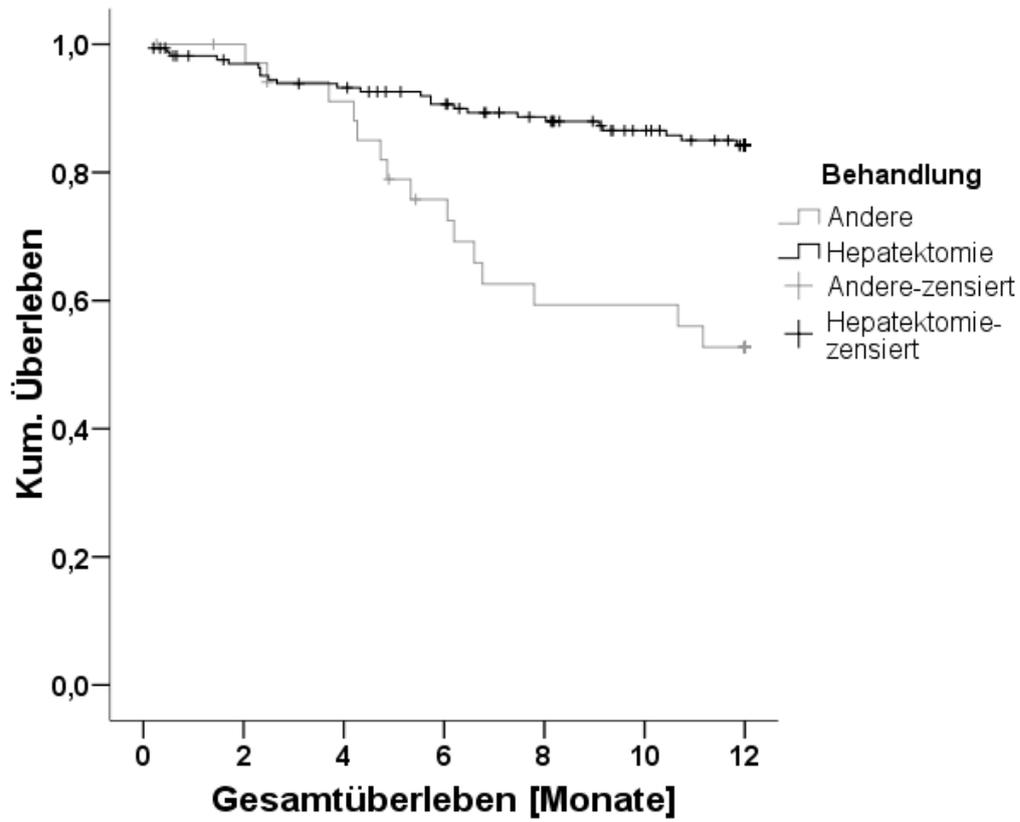


Abbildung 20: Einfluss einer Operation auf die Mortalität.

7 DISKUSSION

7.1 Wichtigste Ergebnisse

Zusammenfassend konnte eine signifikante Reduktion der Leberfunktion nach Chemotherapie nachgewiesen werden. Der LiMAX-Test erwies sich als eine sensitive Methode der Leberfunktionsmessung, mit dessen Hilfe signifikant unterschiedliche Werte sowohl für die Patienten mit Chemotherapie, jene ohne Chemotherapie und die gesunden Vergleichsprobanden gemessen werden konnten.

Es konnten einzelne Chemotherapiemerkmale identifiziert werden, die eine wichtige Rolle bei der Leberschädigung spielen. So zeigte sich der Einfluss des chemotherapiefreien Intervalls als wichtiger Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit eines normwertigen LiMAX.

Auch die verabreichten Medikamente spielten eine Rolle. Innerhalb der Gruppe von Patienten mit Chemotherapie war die Gabe von Oxaliplatin signifikant mit erniedrigten LiMAX-Werten verknüpft. Auch die Anzahl der platinhaltigen Zyklen hatte einen signifikanten Einfluss. Mit jedem Zyklus stieg das Risiko einer pathologisch reduzierten Leberfunktion an.

Interessant war auch die Beobachtung, dass Oxaliplatin keinen signifikanten Einfluss auf die Leberfunktion hatte, wenn man nur normalgewichtige Patienten betrachtete. Dieses Ergebnis ist bedeutungsvoll, da Übergewicht bisher nicht als Risikofaktor für durch Oxaliplatin induzierte Leberschäden bekannt war.

7.2 Stärken und Limitationen

7.2.1 Prospektive Datenerhebung

7.2.1.1 LiMAX-Test

Bei dem LiMAX-Test handelt es sich um einen Atemtest, der wenig invasiv als Bedside-Test und auch durch geschultes nicht-ärztliches Personal durchgeführt werden kann.

Er misst über die Metabolisierung von intravenös appliziertem Methacetin die Aktivität des ausschließlich in der Leber vorkommenden Enzyms Cytochrom P450 1A2, und erlaubt damit Rückschlüsse auf die Funktionskapazität der Leber. Die Metabolisierung erfolgt in nur einem Schritt und ist damit sehr schnell (67). Cytochrom P450 1A2 wird nur von wenigen Substanzen induziert bzw. gehemmt. Dazu gehören einige wenige Medikamente und Zigarettenrauch (72). Es wurde jedoch gezeigt, dass Raucher und Nichtraucher, trotz tendenziell höherer LiMAX-Werte

bei den Rauchern, keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (67). Eine Cholestase beeinflusst das Enzym und somit die LiMAX-Messung nicht (67). Außerdem ist das für den LiMAX-Test verwendete ¹³C-markierte Methacetin nicht radioaktiv, somit sind Patienten keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Durch die intravenöse Applikation des Methacetins ist die Aufnahme des Medikaments nicht von der intestinalen Resorption abhängig. Methacetin gilt als gut verträglich (67).

Nachteilig ist, dass es sich bei dem LiMAX-Test um ein relativ neues und wenig erforschtes Verfahren handelt. Ein Großteil der Studien stammt zudem aus nur einer Arbeitsgruppe, bisher liegen relativ wenige aussagekräftige Daten anderer Gruppen vor (68, 73, 74).

Eine mögliche Einschränkung besteht in der begrenzten Applikationsmenge des Methacetins. Bei verminderter Zahl funktionsfähiger Hepatozyten und damit eingeschränkter Leberfunktion ist eine vollständige Sättigung der Zellen mit Methacetin und damit eine verlässliche Aussage durch den LiMAX zu treffen. Bei guter Leberfunktion wird die höchstmögliche Umsatzrate des CYP1A2-Enzyms durch die verabreichte Methacetinmenge unter Umständen nicht erreicht, somit ist in diesem Fall davon auszugehen, dass die Leberfunktion besser ist als der LiMAX vermuten lässt.

Auch wurden teilweise große interindividuelle Schwankungen der Konzentration von CYP1A2 beschrieben (75). Da das Methacetin von den Hepatozyten aus dem Blut aufgenommen werden muss, ist eine ausreichende Leberdurchblutung erforderlich. In Zuständen, in denen die Leberdurchblutung gestört ist, zum Beispiel postoperativ, kann die Aufnahme gestört sein und das Ergebnis verfälscht werden. Hinzu kommt, dass in vorliegender Studie die Einnahme relevanter Medikamente, die CYP1A2 induzieren oder hemmen können, nicht erfasst wurde.

7.2.1.2 Laborwerte

Eine Leberschädigung kann unter anderem die Synthese- als auch die Ausscheidungsfunktion betreffen, was sich in pathologisch veränderten Laborwerten widerspiegeln kann. Ein Leberzellschaden kann zu Transaminasenerhöhung führen (58). Somit gehört die Erfassung bestimmter Laborparameter zur Routinediagnostik auch bei Lebererkrankungen.

Trotzdem ist die alleinige Erfassung bestimmter Laborparameter zur Abschätzung eines Leberschadens unzureichend. So können die Gründe für Transaminasenerhöhungen vielfältig und wenig spezifisch für ein bestimmtes Schädigungsmuster sein (58). Auch die Erhöhung von Bilirubin deutet auf keine bestimmte Ursache hin. Seiner Erhöhung können sowohl hepatische als auch extrahepatische Ursachen zugrunde liegen (58). Die Anwendbarkeit des INR bei Lebererkrankungen

kungen wurde in der Vergangenheit hinterfragt, da es vor allem für die Diagnostik von Patienten unter Marcumar-Therapie geeignet ist (76).

Zudem zeigten sich AST, Bilirubin und Prothrombinzeit als nicht geeignet, um das postoperative Outcome nach Leberteilresektion vorherzusagen (59).

7.2.2 Retrospektive Datenerhebung von Patienten- und Chemotherapiepatienten

Um eine möglichst hohe statistische Power und eine gute Aussagekraft zu erhalten, wurde eine große Anzahl von Patientendaten ausgewertet. Dadurch wurde es ermöglicht, auch in Subgruppenanalysen statistisch signifikante Unterschiede aufzuzeigen.

Während die Leberfunktionsparameter prospektiv gewonnen und aufgezeichnet wurden, erfolgte die Erhebung eines Großteils der chemotherapie-bezogenen Angaben retrospektiv. Insbesondere die Tatsache, dass viele chemotherapie-bezogene Daten oft indirekt aus Anamnesebriefen entnommen werden mussten, lässt einige potentielle Fehlerquellen nicht ausschließen. Fehlerhafte, nicht nach einem standardisierten Plan oder gänzlich ausgebliebene Dokumentation sind nur einige der Möglichkeiten, wie falsche Daten in die Analyse einfließen könnten.

Bedingt durch das retrospektive Setting der Datenerhebung, besteht eine weitere Einschränkung in der fehlenden Möglichkeit einer Kontrolle von Störvariablen. Insbesondere Ausschlusskriterien wie vorbestehende Lebererkrankungen oder Alkoholabusus waren, wenn nicht dokumentiert, auch nicht erfassbar.

Bei der Analyse der postoperativen Komplikationen und Mortalität ist zudem zu beachten, dass zahlreiche Risikofaktoren für erhöhte Komplikationsraten, vor allem Angaben zum operativen Verlauf oder Vorerkrankungen, nicht erfasst wurden. Daher war hier retrospektiv nur eine eingeschränkte Wertung der Ergebnisse möglich.

Auch konnten bestimmte Details der jeweiligen Erkrankungen oder Chemotherapien nicht erfasst werden, auch wenn hier Unterschiede für Veränderungen in der Leberfunktion verantwortlich sein könnten. Dazu gehörten das Ausmaß der Lebermetastasierung, Applikationsart (HAI oder systemisch), Länge der Applikation (Bolus oder Dauerinfusion) oder eventuelle Dosisänderungen.

7.2.3 Aufbereitung der Daten

7.2.3.1 Bedeutung des chemotherapiefreien Intervalls

Zur Bestimmung des chemotherapiefreien Intervalls wurde für jeden Patienten mit Chemotherapie der Zeitraum zwischen letzter Chemotherapieapplikation und LiMAx-Messung berechnet. Da von einer Regeneration des Lebergewebes nach Beendigung der Chemotherapie auszugehen ist und dies auch schon in einer Studie von Jara *et al.* beschrieben wurde (77), wurden keine Chemotherapie-daten eines Patienten in die Analyse eingebracht, wenn die letzte Applikation mehr als ein Jahr zurücklag. Auf diese Weise sollte verhindert werden, dass Patienten mit einer mehr als ein Jahr zurückliegender Chemotherapie und guter Leberfunktion zu einer Verzerrung der Daten in der Chemotherapie-positiven Gruppe führen. Bei diesem Vorgehen ist jedoch zu bedenken, dass einige Leberschäden nach Chemotherapie teilweise irreversibel sein können (53). Es ist also möglich, dass chemotherapiebedingte Leberschäden sich in unserer Analyse in der Gruppe der Chemotherapie-naiven niederschlugen.

7.2.3.2 Zählung der Zyklen

Zur möglichst standardisierten quantitativen Erfassung der applizierten Chemotherapie wurden die applizierten Zyklen eines jeden Patienten in ihrer Gesamtzahl und für jedes Medikament getrennt addiert. Damit wurde eine größtmögliche Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Patienten gewährleistet. Dosissteigerungen oder -reduktionen konnten aus Gründen der Praktikabilität jedoch nicht beachtet werden, auch wenn diese durchaus einen Einfluss auf die Leberfunktion nehmen können.

Zusätzlich wurden, um eine gewisse Vergleichbarkeit mit anderen Medikamenten zu gewährleisten, die Capecitabinapplikationen in Zyklen „umgerechnet“, was einer eventuell entstehenden Leberschädigung nicht gerecht werden könnte.

7.3 Diskussion der Ergebnisse

7.3.1 LiMAx-Wert im Vergleich mit konventionellen Laborwerten

Die LiMAx-Werte waren in der Patientengruppe (alle Patienten mit CLM) gegenüber den gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt, während die AST-Werte signifikant erhöht waren. Mit dem LiMAx-Test gelang es zudem, innerhalb der Patientengruppe Unterschiede in der Leberfunktion zwischen Chemotherapie-positiven und –naiven aufzuzeigen, während der AST-Wert zwischen diesen beiden Gruppen gleich war. Während der Bilirubin-Wert in der Probandengrup-

pe signifikant höher war als bei den Patienten unterschied sich der INR-Wert zwischen den Gruppen nicht wesentlich.

Nur der LiMAX-Test war demnach sensitiv genug, um eine Leberfunktionseinschränkung nachzuweisen – sowohl bei Patienten mit CLM gegenüber gesunden Kontrollen als auch bei Patienten mit Chemotherapie gegenüber Patienten ohne Chemotherapie.

Der AST-Wert konnte zwar eine Leberschädigung in der Patientengruppe vermuten lassen, es gelang jedoch nicht, Leberschäden nach Chemotherapie sensitiv aufzuzeigen.

Der Grund hierfür liegt vermutlich in der multifaktoriellen Genese von Transaminasenerhöhungen (78, 79). Ursachen können eine Lebermetastasierung (58, 80) oder eine NAFLD sein, die wiederum durch einen hohen BMI, höheres Lebensalter oder Chemotherapie begünstigt sein kann (44, 79, 81). Einige dieser Risikofaktoren für erhöhte Transaminasen lagen vermehrt in der gesamten Patientengruppe vor: Die Patienten mit CLM waren im Mittel älter (62 ± 11 Jahre versus $31 \text{ Jahre} \pm 11 \text{ Jahre}$) und hatten höhere BMI ($26 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ versus $23 \pm 2 \text{ kg/m}^2$) als die gesunden Kontrollen. Dies erklärt höchstwahrscheinlich die fehlenden AST-Unterschiede zwischen den Patienten mit Chemotherapie und denen ohne.

Sowohl der Bilirubin-Wert als auch der INR-Wert scheinen nicht geeignet zu sein, einen Leberschaden nach Chemotherapie oder durch Metastasierung nachzuweisen.

Die signifikante Erhöhung der Bilirubinwerte in der Gruppe der Gesunden ist schwer zu erklären, ist aber möglicherweise auf zwei Patienten zurückzuführen, bei denen, wie sich im Nachhinein und nach der statistischen Auswertung herausstellte, ein Morbus Meulengracht mit Gesamtbilirubinwerten von 2mg/dl vorlag.

Als weiterer möglicher Erklärungsansatz könnten die oben erläuterten, innerhalb der Patientengruppe signifikant häufiger vorkommenden, Risikofaktoren für eine NAFLD (hoher BMI, hohes Lebensalter, Chemotherapie) dienen, es ist daher von einer höheren Inzidenz einer NAFLD innerhalb der Patienten mit CLM auszugehen. In der Literatur finden sich Hinweise auf einen inversen Zusammenhang zwischen NAFLD und Serum-Bilirubin. Bei Vorliegen einer NAFLD konnten in einer Studie signifikant niedrigere Bilirubinwerte nachgewiesen werden (82).

Der Quick-Wert an sich stellt zumindest im Hinblick auf die Synthesefunktion in der Vergangenheit (83) eine Möglichkeit dar, Rückschlüsse auf die Leberfunktion zu ziehen. Durch Einführung der INR sollte eine Normierung erfolgen, um eine Vergleichbarkeit auch bei unterschiedlichen Messmethoden der Labore zu gewährleisten. Allerdings wurde in der Vergangenheit häufiger diskutiert, dass der INR vor allem zur Therapiekontrolle bei Marcumar-Therapie geeig-

net ist, bei anderen Störungen der Gerinnung, zum Beispiel durch Lebererkrankungen, ist der INR als Messinstrument weniger geeignet (76).

7.3.2 Chemotherapiefreies Intervall

Das Zeitintervall zwischen Ende der Chemotherapie und Leberfunktionsmessung hatte einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen LiMAx-Werte. So hatten Patienten, bei denen für einen gewissen Zeitraum vor Leberfunktionsmessung keine Chemotherapie gegeben wurde, signifikant höhere LiMAx-Werte als jene Patienten, die während des jeweiligen Intervalls noch mindestens einen Chemotherapiezyklus verabreicht bekommen hatten.

Der explizite Einfluss des chemotherapiefreien Intervalls wird deutlich, wenn man innerhalb der verschiedenen „Intervallgruppen“ die Anteile der Patienten vergleicht, die noch einen normalen LiMAx-Wert aufweisen. Dieser Anteil schrumpft, je kürzer das chemotherapiefreie Intervall ist. Das Risiko, einen pathologisch erniedrigten LiMAx-Wert aufzuweisen, steigt also mit abnehmendem Intervall.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass der chemotherapieinduzierte Leberschaden zumindest teilweise reversibel sein muss, da der Anteil von Patienten mit normalen LiMAx-Werten sich mit steigendem Intervall erhöht. Diese Vermutung wurde in der Subgruppenanalyse der 13 Patienten bestätigt, deren LiMAx-Wert sich bei allen bis auf einen nach einer chemotherapiefreien Pause signifikant erhöhte.

In der logistischen Regression wurde das chemotherapiefreie Intervall auch als unabhängiger Risikofaktor für einen erniedrigten LiMAx-Wert identifiziert.

Diese Beobachtungen stimmen mit Ergebnissen anderer Studien überein, die ein vermehrtes Auftreten von Leberschäden beobachteten, wenn die Chemotherapie zum Beispiel vor weniger als vier Wochen beendet wurde (50, 69, 84).

Analog dazu berichteten andere Studien von einem vermehrten Auftreten chirurgischer Komplikationen bei einem chemotherapiefreien Intervall von weniger als vier Wochen (85).

Diese Ergebnisse lassen drei Feststellungen zu:

1. Die Chemotherapie, die die Patienten erhalten hatten, induzierte einen Leberschaden, der auch Einfluss auf die Leberfunktion hatte.
2. Dieser chemotherapieinduzierte Leberschaden war im zeitlichen Verlauf zumindest teilweise reversibel. Für die klinische Praxis bedeutet das beispielsweise, dass bei Pa-

tienten mit nachgewiesener schwerer Leberschädigung eine verlängerte Therapiepause zu einer teilweisen Regeneration des Lebergewebes führen kann.

3. Daraus ergibt sich auch die klare klinische Bedeutung des LiMAx-Tests, um sensitiv Leberschäden nach Chemotherapie aufzeigen.

7.3.3 Die Wirkung einzelner Chemotherapeutika auf die Leberfunktion

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Chemotherapie zeigte sich, dass Patienten, die Oxaliplatin verabreicht bekommen hatten, signifikant niedrigere LiMAx-Werte aufwiesen als die restlichen Patienten mit Chemotherapie. Für die anderen untersuchten Medikamente konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden.

In der logistischen Regression bestätigten sich diese Ergebnisse. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die Oxaliplatingabe an sich, als auch die Anzahl platinhaltiger Chemotherapiezyklen unabhängige Einflussfaktoren auf den LiMAx-Wert darstellten.

Diese Ergebnisse unterstreichen den schädigenden Einfluss einer Chemotherapie. Die Gabe von Oxaliplatin scheint hierbei mit einem besonderen Risiko für Leberfunktionseinschränkungen behaftet zu sein. Diese Wirkung scheint sich mit zunehmender Anzahl applizierter Zyklen von Oxaliplatin noch zu verstärken.

7.3.4 Einschränkungen

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse ist zu beachten, dass die Patienten der jeweiligen Gruppen selten nur ein Medikament erhielten. 28 Patienten erhielten sogar alle drei untersuchten Zytostatika innerhalb eines Jahres. Es kann also bei einem gewissen Teil der Patienten davon ausgegangen werden, dass die Leberschäden sich überlagerten und nicht mehr auf ein einzelnes Medikament zurückführen lassen. Eine Aussage über eine leberschädigende Wirkung einzelner Medikamente ist daher schwierig.

7.3.5 5-FU – warum zeigte sich keine Leberfunktionseinschränkung?

Nach 5-FU-Gabe wurde vermehrt von dem Auftreten einer Steatose berichtet, Capecitabin als Prodrug von 5-FU wurde bisher kaum untersucht, bei seiner Anwendung sind aber ähnliche Schäden zu erwarten. Von einer Leberfunktionseinschränkung bei Steatose kann ausgegangen werden (43, 45, 86).

Warum sich im Vergleich mit den übrigen chemotherapie-positiven Patienten keine Unterschiede zeigten, hat vermutlich mehrere Gründe. So haben innerhalb der Chemotherapiegruppe nur 10 von 127 Patienten kein 5-FU bekommen. Im Gegensatz dazu erhielten nur 18 Patienten Capecitabin, 109 nicht. Möglicherweise sind die jeweiligen Gruppen zu klein, um repräsentative Ergebnisse zu erbringen. Außerdem erhielten wie oben erwähnt nur wenige Patienten 5-FU in Monotherapie. Meist wurde es mit anderen Chemotherapeutika kombiniert. Ebenso wurden in den jeweiligen Vergleichsgruppen oft noch andere Zytostatika verabreicht. Es ist daher denkbar, dass der schädigende Einfluss durch die Gabe der anderen Medikamente überlagert wurde.

7.3.6 Irinotecan – warum zeigte sich keine Leberfunktionseinschränkung?

7.3.6.1 Patientenmerkmale, Chemotherapiemerkmale

Hinsichtlich Alter, BMI, Geschlecht, erhaltenen Chemotherapiezyklen und dem chemotherapie-freien Intervall unterschieden sich die Patienten, die Irinotecan erhalten hatten nicht signifikant von den Patienten ohne das jeweilige Medikament.

7.3.6.2 Metabolisierung

Irinotecan bzw. sein aktiver Metabolit SN-38 wird CYP 3A4-abhängig über die Leber ausgeschieden (87, 88). Unterschiede in der Aktivität der CYP 3A4 und seine Induzierbarkeit bewirken hohe interindividuelle Unterschiede in der SN-38-Exposition zwischen Individuen (69, 88, 89). Lebermetastasen könnten bei einem Medikament, welches vornehmlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, zudem zu weiteren Konzentrationsschwankungen führen.

7.3.6.3 Vergleich mit anderen Studien

Bezüglich bestimmter Risikofaktoren, die bei der Entstehung irinotecanbezogener Leberschäden mitwirken könnten (45), bestanden zwischen Studien, die solche Schäden beschrieben und unserer Analyse keine wesentlichen Unterschiede (23, 52). In Tabelle 10 sind die unterschiedlichen Risikofaktoren aufgelistet. So erhöht ein BMI über 25 kg/m² das Risiko, Leberschäden nach der Applikation von Irinotecan zu erleiden. Auch eine steigende Anzahl von verabreichten Chemotherapiezyklen und ein kurzes chemotherapiefreies Intervall erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens irinotecantypischer Leberschäden.

Hier ergeben sich also keine Hinweise, warum in den Studien von Vauthey *et al.* und Fernandez *et al.* nach Irinotecangabe ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) beschrieben wurde (23, 52), in vorliegender Studie jedoch kein Einfluss auf die Leberfunktion beobachtet werden konnte. Allerdings untersuchten

Fernandez *et al.* und Vauthey *et al.* lediglich die Folgen einer Irinotecanapplikation auf das Lebergewebe und stellten dann Zusammenhänge zwischen bestimmten Leberveränderungen und den Auswirkungen für die Patienten her (Operabilität bzw. Mortalität) - ein direkter Einfluss auf die Leberfunktion wurde nicht untersucht.

	Vorliegende Studie	Vauthey <i>et al.</i> (23)	Fernandez <i>et al.</i> (52)
BMI (kg/m ²)	26,3	26,3	26,2
Alter (Jahre)	59,3	59	60
Zyklen	12	8	9
Chemotherapiefreies Intervall (Monate)	7	6	8

Tabelle 10: Vergleich von Patienten- und Chemotherapieeigenschaften der unterschiedlichen Studien. Angaben zu vorliegender Studie beziehen sich nur auf Patienten, die Irinotecan erhalten haben (n = 69).

7.3.7 Einfluss weiterer Chemotherapiemerkmale auf den LiMAx

Im Gegensatz zur Anzahl oxaliplatinhaltiger Zyklen hatte die Zahl insgesamt verabreichter Chemotherapiezyklen keinen Einfluss auf die Leberfunktion.

Auch die Art des verabreichten Schemas hatte keinen Einfluss auf den LiMAx.

Offenbar wirkte keine der untersuchten Kombinationen so hepatotoxisch, dass zwischen den Gruppen ein Unterschied aufgezeigt werden konnte. Diese Beobachtung könnte damit zusammenhängen, dass ein Großteil der Patienten mehr als ein Medikament erhalten hat, 28 der 127 Patienten erhielten sogar drei Medikamente. Es ist denkbar, dass schädigende Effekte einzelner Medikamente durch die gleichzeitige Gabe mehrerer Medikamente überdeckt wurden. Dazu kommt, dass Oxaliplatin, welchem in vorhergehenden Analysen ein schwerer Einfluss auf die Leberfunktion nachgewiesen wurde, hier auf zwei Gruppen (FOLFOX und FOLFOXIRI) aufgeteilt war.

7.3.8 Einfluss von Patientenmerkmalen auf den LiMAx-Wert

Sowohl das Alter der Patienten als auch ihr Geschlecht hatten keinen Einfluss auf den LiMAx-Wert. Dies wurde auch schon in früheren Studien zum LiMAx-Test beobachtet (67).

Das Vorliegen von Übergewicht war hingegen signifikant mit dem LiMAx-Wert verknüpft. Dies traf sowohl für alle Patienten als auch für Patienten mit Chemotherapie zu.

Mit steigendem BMI steigt auch das Risiko für die Entwicklung einer Steatose oder Steatohepatitis (79, 90), welche die Leberfunktion beeinträchtigen kann (45). Somit kann bei übergewichtigen Patienten von einem höheren Risiko für einen erniedrigten LiMAx ausgegangen werden. (73, 74). Auch eine verminderte Regenerationsfähigkeit von Lebergewebe mit Steatose oder Steatohepatitis wurde beobachtet (91).

Die Menge von Methacetin wird gewichtsadaptiert verabreicht. Um einen gewichtsadaptierten LiMAx zu erhalten, fließt bei seiner Berechnung das Körpergewicht als Divisor ein. Bei dieser Berechnung wird vorausgesetzt, dass das Lebert Volumen und mit ihm die Anzahl funktionsfähiger Hepatozyten proportional mit dem Körpergewicht ansteigt.

$$\text{LiMAx} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \times R_{\text{PDB}} \times P \times M}{\text{Körpergewicht}}$$

In gewissen Grenzen wurde das auch in Studien bestätigt (92). Es ist aber anzunehmen, dass der von Vauthey *et al.* beschriebene Zusammenhang zwischen Lebert Volumen und Körpergewicht in höheren Gewichtsreichen nicht mehr proportional ist, sondern eher eine im Verhältnis zum steigenden Körpergewicht immer geringere Volumenzunahme stattfindet. Hinzu kommt, dass bei steigendem BMI das Risiko insbesondere für eine Steatose ansteigt (79). Mit zunehmender Steatose wiederum sinkt häufig die Leberfunktion (45). Somit ist bei höherem BMI trotz größerem Lebert Volumen eher von einer Verschlechterung der Leberfunktion auszugehen.

7.3.9 Einfluss des BMI auf die Wirkung von Oxaliplatin

Ein niedriger BMI schützt vor den schädigenden Effekten von Oxaliplatin. Bisher ist nicht vollständig geklärt, warum Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m² keine erniedrigten LiMAx-Werte nach Gabe von Oxaliplatin aufwiesen.

Ein möglicher Erklärungsansatz kann sein, dass übergewichtige und insbesondere adipöse Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko ausweisen, eine Form der NAFLD zu entwickeln (44, 79, 90).

Bereits bei einer Steatose, der frühesten Ausprägung einer NAFLD, werden Hepatozyten durch chronischen oxidativen und nitrosativen Stress geschädigt (93). In der Folge ist die Toleranz der Hepatozyten für weiteren oxidativen Stress vermindert (93). So wurde in Studien beobachtet, dass Patienten mit einer NAFLD nach Leberteilresektion eine erhöhte Morbidität und Mortalität

hatten (93, 94). Dieser Zusammenhang lässt sich dadurch erklären, dass bei Leberteilresektionen eine sogenannte Ischemia/Reperfusion-Injury (IRI) auftreten kann. Diese kann durch eine unterbrochene Durchblutung, die folgende Ischämie und die Reperfusion im Rahmen einer Operation zustande kommen, wenn eine verlängerte Unterbrechung der Blutzufuhr der Leber notwendig ist. Wichtiger Bestandteil der Zellschädigungen einer solchen Ischemia/Reperfusion-Injury ist wiederum oxidativer Stress (95). Die Hepatozyten in steatotischen Lebern, die bereits durch oxidativen Stress belastet sind und eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber weiterem oxidativen Stress aufweisen, werden also durch den oxidativen Stress im Rahmen der IRI überproportional stark geschädigt, mit der Konsequenz eines erhöhten Risikos für schwere Leberschäden (93).

Analog dazu kommt es bei Anwendung von Oxaliplatin ebenfalls zu oxidativem Stress. Zellen, die Oxaliplatin ausgesetzt waren, wiesen zum Beispiel höhere Level an ROS (reaktiven Sauerstoffspezies) auf (96, 97). Dieser oxidative Stress konnte von "gesunden" Hepatozyten in nicht steatotischen Lebern mit einer größeren Wahrscheinlichkeit kompensiert werden. Die übergewichtigen Patienten aus meiner Analyse hatten jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Form der NAFLD erkrankt zu sein, z. B. einer Steatose. Somit waren ihre Hepatozyten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit anfälliger für weiteren oxidativen Stress, wie er auch bei Oxaliplatingaben auftreten kann. Die Gabe von Oxaliplatin könnte nun zu vermehrtem oxidativen Stress, zu einer weiteren Leberschädigung und in der Folge zu einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion geführt haben. Dies erklärt auch, warum sich ein so deutlicher Dosiseffekt nachweisen ließ und die Anzahl oxaliplatinhaltiger Zyklen einen signifikanten Einfluss auf die Leberfunktion hatte. Hier bietet sich also ein Erklärungsansatz, warum übergewichtige Patienten nach Oxaliplatinapplikation eine signifikant schlechtere Leberfunktion aufwiesen als übergewichtige Patienten, die zwar eine Chemotherapie, aber kein Oxaliplatin erhalten hatten.

7.3.10 Komplikationen

Hinsichtlich der Komplikationsraten, der Gesamtliegezeit im Krankenhaus oder der Liegedauer auf der ITS gab es zwischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten und jenen ohne Chemotherapie keine Unterschiede, auch die Mortalitätsraten unterschieden sich nicht.

Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich der Patienten, die präoperativ abnormale LiMAX-Werte aufwiesen und Patienten mit normalen Werten.

Einzig beim Vergleich der Mortalitätsraten von operierten mit nicht operierten Patienten fielen signifikant höhere Mortalitätsraten bei den nicht operierten Patienten auf.

Die fehlenden Unterschiede bei Morbidität und Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Chemotherapie sind wahrscheinlich auch auf die risikoadaptierte Therapie (den sogenannten LiMAx-Algorithmus, siehe Abbildung 21) zurückzuführen. Dieser Algorithmus wurde in der chirurgischen Klinik der Charité am Campus Virchow-Klinikum entwickelt und in die klinische Praxis implementiert. Er umfasst für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, beispielsweise für postoperatives Leberversagen (vorbestehende Leberfunktionseinschränkung, Resektion von mehr als zwei Lebersegmenten), eine Leberfunktionsmessung mittels LiMAx, ggf. ergänzt durch eine Funktions- und Volumen-Analyse, bei der anhand des abgeschätzten postoperativen Leber Volumens die zu erwartende postoperative Leberfunktion berechnet wird. Wie anhand der Abbildung 21 nachvollziehbar, wird je nach Ergebnis der Analysen dann über ein operatives Vorgehen und ggf. konservative Therapieansätze entschieden. Durch die konsequente Anwendung dieses Algorithmus kam es, trotz steigenden Anteils komplizierter Hepatektomien, und trotz eines höheren Anteils operierter Patienten mit einer Leberzirrhose, zu deutlich weniger postoperativen Leberversagen und leberbezogenen Todesfällen (98).

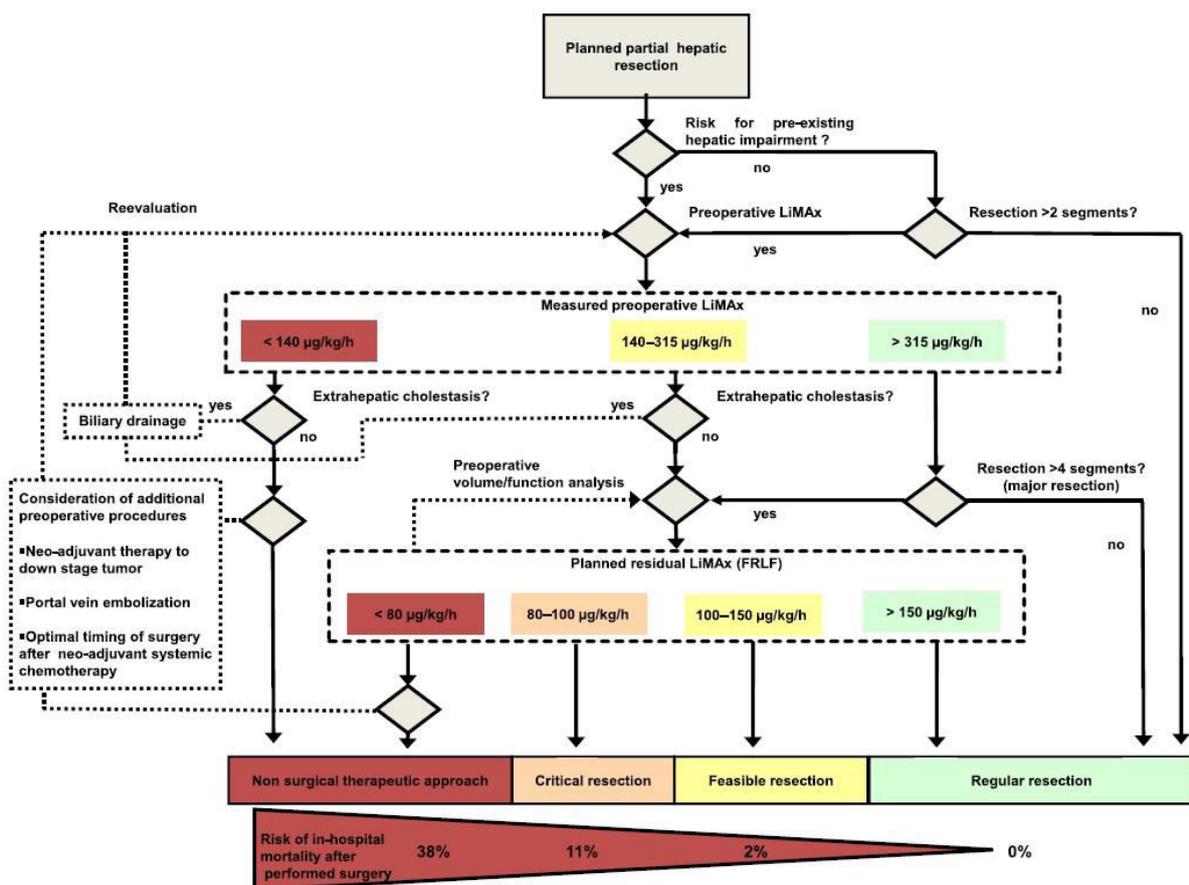


Abbildung 21: Der LiMAx-Algorithmus, aus (98).

Die in meiner Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach diesem Algorithmus behandelt, was eine deutlich verringerte Mortalität und Morbidität nach sich zog. Somit konnten aber auch die Unterschiede hinsichtlich Morbidität und Mortalität, die in anderen Studien beschrieben wurden, in vorliegender Studie nicht reproduziert werden, was letztlich die Bedeutung des Li-MAx-Algorithmus unterstreicht.

Weiterhin gilt es zu bedenken, dass Gründe für postoperative Morbidität und Mortalität zahlreich sind. Sowohl eine präoperative Chemotherapie als auch Leberfunktionsstörungen können dazu zählen (70, 99, 100). Weitere präoperative (z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen, (62)) und intraoperative Risikofaktoren (z. B. Resektionsausmaß, Blutverlust, Operationsdauer), welche die Wahrscheinlichkeit postoperativer Morbidität und Mortalität erhöhen (99, 101), konnten wegen des retrospektiven Designs der Studie nicht immer ausgeschlossen bzw. erfasst werden. Daher ist es denkbar, dass bei der großen Heterogenität von Risikofaktoren Unterschiede wegen einzelner Risikofaktoren wie präoperativer Chemotherapie nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Zu den unterschiedlichen Mortalitätsraten bei operierten und nicht operierten Patienten ist anzumerken, dass bei einem kolorektalen Karzinom Langzeitüberleben ohne Operation äußerst selten ist (102, 103). Noch in den 1980er Jahren wurde durchaus kontrovers diskutiert, ob Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen tatsächlich von einer Operation profitieren (104). Mit der Entwicklung neuer Operationstechniken (Lebergrenzen respektieren, PVE, StHx) und der breiten Anwendung immer neuer Chemotherapie-Regimes konnten die Überlebenschancen nach Leberteilresektion deutlich erhöht werden (4). Zudem wurde es möglich, Leberteilresektionen bei immer mehr Patienten durchzuführen - auch bei Lebermetastasen, die früher aus unterschiedlichen Gründen als nicht resektabel eingestuft worden wären. Inzwischen ist eine Leberteilresektion bei kolorektalen Lebermetastasen die Therapie der Wahl und stellt weiterhin die einzige Möglichkeit dar, die betroffenen Patienten zu heilen (24, 105, 106). Sowohl bei kolorektalen Lebermetastasen als auch bei anderen hepatobiliären Tumoren sind die Mortalitätsraten der Patienten, die keiner Tumorresektion unterzogen werden, signifikant höher als bei operierten Patienten (107). Auch wiederholte Leberteilresektionen bei Lokalrezidiven werden diskutiert und scheinen betroffenen Patienten weiterhin eine Chance auf Heilung zu bieten (108-110).

Die alleinige Anwendung einer Chemotherapie verlängert zwar häufig das Überleben, doch eine Heilung der betroffenen Patienten ist meist nicht möglich (12, 24, 104).

7.4 Ausblick

Ziel der durchgeführten Studie war es, einen Einfluss von Chemotherapie auf die Leberfunktion zu erfassen und dabei besondere Chemotherapiemerkmale zu identifizieren, die vornehmlich für eine Leberschädigung verantwortlich sind. Es gibt zahlreiche Studien, die einen Einfluss einer Chemotherapie auf das Lebergewebe beschreiben, doch wurde noch nie versucht, einen direkten Zusammenhang zwischen verabreichter Chemotherapie und präoperativer Leberfunktion herzustellen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung. Aus diesem Grund konnten viele Faktoren wie Vorerkrankungen der Patienten und Dosisänderungen, sofern sie nicht dokumentiert waren, auch nicht erfasst und ausgewertet werden. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund lückenhafter Dokumentation bei einigen Patienten andere chemotherapiefreie Intervalle vorlagen, eine andere Zyklenzahl oder noch weitere Medikamente verabreicht wurden. Bemerkenswert ist jedoch, dass trotz der genannten potentiellen Fehlerquellen ein signifikanter Einfluss einer verabreichten Chemotherapie auf den LiMAX nachgewiesen werden konnte. Es ist sogar gelungen, bestimmte Faktoren an einer Chemotherapie als besonders leberschädigend zu identifizieren. Hervorzuheben sind hier insbesondere der signifikante Einfluss einer Oxaliplatinapplikation und der deutliche Einfluss der Anzahl oxaliplatinhaltiger Chemotherapiezyklen auf die Leberfunktion, der sich in der logistischen Regression zeigte. Auch konnte klar dargelegt werden, welchen schädigenden Einfluss Oxaliplatin bei übergewichtigen oder adipösen Patienten hatte und dass dies wahrscheinlich mit zusätzlichem oxidativen Stress bei bereits vorgeschädigtem Lebergewebe zu erklären ist.

Die genannten Ergebnisse sprechen dafür, dass die oben genannten Chemotherapiemerkmale einen besonders deutlichen Einfluss auf die Leberfunktion zu haben scheinen, da sie selbst in der retrospektiven Analyse einen so nachweisbaren Effekt haben. Es zeigt auch, dass es sich bei dem LiMAX-Test um einen sensitiven Leberfunktionstest handelt, der in der Lage ist, Einschränkungen der Leberfunktion verlässlich abzubilden.

Bemerkenswert war auch, dass sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten von Patienten mit und ohne Chemotherapie nicht signifikant unterschieden. Dies ist vermutlich auf den LiMAX-Algorithmus zurückzuführen, nachdem alle Patienten vor einer möglichen Leberteilektomie eine Leberfunktionsmessung erhielten und entsprechend des Ergebnisses und der zu erwartenden Komplikationen weiter behandelt wurden. Dies unterstreicht die klinische Bedeutung des LiMAX und sein zukünftiges Potential, Patienten risikoärmer an der Leber operieren zu können.

Um dennoch auch die oben genannten Störfaktoren wirkungsvoll kontrollieren zu können, bietet es sich an, eine prospektive Studie zu entwerfen, in der Patienten mit Chemotherapie und solche ohne bezüglich ihrer Leberfunktion verglichen werden. Essentiell wäre auch eine Leberfunktionsmessung vor Beginn einer Chemotherapie, um den Verlauf der Leberfunktion unter Chemotherapie beurteilen zu können. Das postoperative Outcome könnte standardisiert für beide Gruppen ausgewertet werden und mit präoperativer Chemotherapie und Leberfunktion korreliert werden. Die Einbeziehung histologischer Daten würde die Aussagekraft einer solchen Studie erhöhen. Auch sollten eventuell protektive Maßnahmen untersucht werden, z. B. eine Aspirin-Einnahme während einer Chemotherapie (50).

Bestätigten sich in einer großen randomisierten prospektiven Studie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, könnte ein wichtiger Beitrag zur Patientensicherheit geleistet werden.

In einer Studie von Jara *et al.* (77) konnte bereits anhand einer kleinen Patientengruppe eine Einschränkung der Leberfunktion unter einer oxaliplatinhaltigen Chemotherapie nachgewiesen werden, zudem zeigte sich die schrittweise Regeneration der Leberfunktion nach Beendigung der Chemotherapie. Der LiMAX zeigte hierbei eine hohe Verlässlichkeit, die chemotherapiebedingte Einschränkung und vor allem die anschließende Erholung der Leberfunktion zu erfassen. Weitere Studien dieser Art könnten helfen, die Einschränkungen der Leberfunktion durch Chemotherapie zu erfassen und auf diese Weise das Chemotherapieregime anzupassen und den optimalen Zeitpunkt für eine Leberteileresektion zu bestimmen. Auch könnten verlässliche Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion weiter evaluiert werden. So zeigte sich in der Studie von Jara *et al.*, dass sowohl LiMAX als auch ICG-PDR eine Leberfunktionseinschränkung durch Chemotherapie messen können. Doch nur der LiMAX war auch in der Lage, in verlässlicher Weise die Regeneration der Leberfunktion abzubilden. Dies ist umso wichtiger, da von dieser der optimale Operationszeitpunkt und das Ausmaß der Leberteileresektion abhängen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
2. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2004.
3. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23:198-202.
4. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-169.
5. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg* 1993;80:274-276.
6. Coimbra FJ, Pires TC, Costa Junior WL, Diniz AL, Ribeiro HS. Advances in surgical treatment of colorectal liver metastases. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:220-227.
7. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003;20:481-496.
8. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 2008;46:799-840.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL
10. Mayer RJ. Moving beyond fluorouracil for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:963-964.
11. Thomas Karow RL-R. Pharmakologie und Toxikologie: Thomas Karow Verlag 2009.
12. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1136-1142.
13. Creemers GJ, Lund B, Verweij J. Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev* 1994;20:73-96.
14. Hsiang YH, Liu LF. Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug camptothecin. *Cancer Res* 1988;48:1722-1726.
15. Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, Blommaert FA. In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis* 1996;17:2763-2769.

-
16. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of pre-clinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998;9:1053-1071.
 17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004;9 Suppl 1:2-10.
 18. Kramer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:1-14.
 19. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048.
 20. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, 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.
 21. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048.
 22. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials of the Clinical Response and Outcomes of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2009.
 23. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072.
 24. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-520; discussion 520-502.
 25. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353.
 26. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 2:ii13-16.
 27. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
 28. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987;205:256-263.
 29. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, Adson MA. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver

resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493-504; discussion 504-495.

30. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-999.

31. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.

32. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. 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* 1996;77:1254-1262.

33. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420-425.

34. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.

35. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.

36. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.

37. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676.

38. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, Andre T, Van Laethem JL, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225-5232.

39. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761-2767.

-
40. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
 41. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:137-144.
 42. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-1044.
 43. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. [Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC)]. *Z Gastroenterol* 2008;46:435-440.
 44. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
 45. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:274-286.
 46. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1082-1088.
 47. Tanaka K, Kumamoto T, Matsuyama R, Takeda K, Nagano Y, Endo I. Influence of chemotherapy on liver regeneration induced by portal vein embolization or first hepatectomy of a staged procedure for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2010;14:359-368.
 48. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and post-operative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868.
 49. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:609-614.
 50. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145:362-371.
 51. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998;27:1463-1466.
 52. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-853.
 53. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-

based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466.

54. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-4990.

55. Assy N, Spira G, Paizi M, Shenkar L, Kraizer Y, Cohen T, Neufeld G, et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 1999;30:911-915.

56. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:759-765.

57. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinnar F, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180.

58. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003;79:307-312.

59. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992;163:515-518.

60. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97.

61. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84:355-373.

62. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243:373-379.

63. Kortgen A, Recknagel P, Bauer M. How to assess liver function? *Curr Opin Crit Care* 2010;16:136-141.

64. Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999;86:1012-1017.

65. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203.

66. Satoh K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Wakabayashi H, Ohkawa M. ^{99m}Tc-GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003;17:61-67.

-
67. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test). Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2009.
68. Muller SA, Tarantino I, Corazza M, Pianka F, Fornaro J, Beutner U, Luthi C, et al. A rapid and accurate new bedside test to assess maximal liver function: a case report. *Patient Saf Surg* 2013;7:11.
69. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278-286.
70. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
71. 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.
72. Sesardic D, Pasanen M, Pelkonen O, Boobis AR. Differential expression and regulation of members of the cytochrome P450IA gene subfamily in human tissues. *Carcinogenesis* 1990;11:1183-1188.
73. Lodewick TM, Roeth AA, Olde Damink SW, Alizai PH, van Dam RM, Gassler N, Schneider M, et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity: effects on liver function and volume in patients scheduled for major liver resection. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*;6:155-163.
74. Alizai PH, Wendl J, Roeth AA, Klink CD, Luedde T, Steinhoff I, Neumann UP, et al. Functional Liver Recovery After Bariatric Surgery--a Prospective Cohort Study with the LiMAx Test. *Obes Surg*;25:2047-2053.
75. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin MV, Guengerich FP, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, et al. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:359-367.
76. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520-527.
77. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M. Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function-an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test. *Langenbecks Arch Surg*;401:33-41.
78. Oh RC, Hustead TR. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels. *Am Fam Physician* 2011;84:1003-1008.
79. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657.

-
80. Vetelainen R, van Vliet A, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007;245:20-30.
81. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 Suppl 1:S5-10.
82. Jang BK. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:357-359.
83. Takikawa Y, Harada M, Wang T, Suzuki K. Usefulness and accuracy of the international normalized ratio and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease. *Hepatol Res* 2013.
84. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118-124.
85. Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:212-218.
86. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007;245:923-930.
87. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1290-1295.
88. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:3293-3301.
89. van der Bol JM, Mathijssen RH, Creemers GJ, Planting AS, Loos WJ, Wiemer EA, Friberg LE, et al. A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2010;16:736-742.
90. Bower M, Wunderlich C, Brown R, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Obesity rather than neoadjuvant chemotherapy predicts steatohepatitis in patients with colorectal metastasis. *Am J Surg*;205:685-690.
91. Hoppe S, von Loeffelholz C, Lock JF, Doecke S, Sinn BV, Rieger A, Malinowski M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis modify partial hepatectomy recovery. *J Invest Surg*;28:24-31.
92. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002;8:233-240.

-
93. Reiniers MJ, van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: a molecular perspective on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the fatty liver. *Antioxid Redox Signal*;21:1119-1142.
 94. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001;21:105-113.
 95. Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian A. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl*;16:1016-1032.
 96. Zhai Q, Bian XL, Lu SR, Zhu B, Yu B. Carbocysteine reduces the cytotoxicity of oxaliplatin. *Z Naturforsch C*;67:215-221.
 97. Lim SC, Choi JE, Kang HS, Han SI. Ursodeoxycholic acid switches oxaliplatin-induced necrosis to apoptosis by inhibiting reactive oxygen species production and activating p53-caspase 8 pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*;126:1582-1595.
 98. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*;17:651-658.
 99. Konopke R, Kersting S, Bunk A, Dietrich J, Denz A, Gastmeier J, Saeger HD. Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:687-697.
 100. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:45-54.
 101. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion 406-397.
 102. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410.
 103. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Bmj* 1993;306:752-755.
 104. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-508.
 105. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-1559.

-
106. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005;23:8490-8499.
107. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, 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.
108. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, Majno P, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52.
109. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, Tekkis PP, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery* 2007;141:9-18.
110. Lee H, Choi SH, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Heo JS, et al. Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*;21:2124-2130.

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Überleben nach primärer und sekundärer Resektion, aus (26).....	8
Abbildung 2: Bedeutung des chemotherapiefreien Intervalls für die Zählung der Zyklen.....	17
Abbildung 3: Funktionsweise des LiMAx-Tests, entnommen aus (67).....	20
Abbildung 4: Verabreichte Kombinationen.	25
Abbildung 5: LiMAx-Werte der verschiedenen Gruppen.....	26
Abbildung 6: Bilirubin-Werte der verschiedenen Gruppen.	27
Abbildung 7: AST-Werte der verschiedenen Gruppen.	28
Abbildung 8: INR-Werte der verschiedenen Gruppen.....	29
Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit eines normalen LiMAx für verschiedene chemotherapiefreie Intervalle.....	31
Abbildung 10: Erneute LiMAx-Messung nach chemotherapiefreiem Intervall, n = 13.	32
Abbildung 11: Boxplots für Patienten mit 1 - 5 Chemotherapiezyklen (n = 30), 6 - 10 Zyklen (n = 49) und 11 oder mehr Zyklen (n = 48).....	34
Abbildung 12: Einfluss der Chemotherapie-Kombination auf den LiMAx.....	35
Abbildung 13: Einfluss des Alters auf den LiMAx.....	37
Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf den LiMAx, n = 204.	38
Abbildung 15: LiMAx-Werte von Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m ² (n = 85), verglichen mit den LiMAx-Werten übergewichtiger Patienten (n = 116).	39
Abbildung 16: Vergleich von Normalgewichtigen (n = 52) mit Übergewichtigen (n = 73), nur Patienten mit Chemotherapien.	39
Abbildung 17: Vergleich von normalgewichtigen Patienten ohne oxaliplatinhaltiger Chemotherapie (n = 28) mit jenen, die Oxaliplatin erhalten hatten (n = 24).	40
Abbildung 18: Einfluss einer Chemotherapie auf die Mortalität.	42
Abbildung 19: Einfluss des LiMAx auf die Mortalität.	44
Abbildung 20: Einfluss einer Operation auf die Mortalität.....	45
Abbildung 21: Der LiMAx-Algorithmus, aus (98).	57

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Erläuterung der Zählweise der Zyklen.	18
Tabelle 2: Patientencharakteristika, unterteilt nach Patienten ohne und mit Chemotherapie. Angegeben sind die jeweilige Anzahl oder der Mittelwert \pm Standardabweichung.	24
Tabelle 3: Einfluss des chemotherapiefreien Intervalls auf den LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]. Vergleich von Patienten, die während des genannten Intervalls eine Chemotherapie erhalten haben (Chemo) mit den Patienten, die während des gleichen Intervalls keine Chemotherapie erhalten haben (Kontrollen); angegeben sind jeweils der Mittelwert und das 95 % Konfidenzintervall.	30
Tabelle 4: LiMAx-Werte der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten haben, verglichen mit allen anderen Patienten mit Chemotherapie, die das jeweilige Medikament nicht erhalten haben; angegeben sind Mittelwerte und das 95 % KI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), nur Patienten mit Chemotherapie (n = 127).	33
Tabelle 5: LiMAx-Werte der verschiedenen Altersgruppen; angegeben sind jeweils Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervall.	36
Tabelle 6: Häufigkeit von Komplikationen für Patienten mit und ohne Chemotherapie, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).	41
Tabelle 7: Einfluss der Chemotherapie auf die postoperative Aufenthaltsdauer, Angabe der Anzahl mit 95 % KI, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).	42
Tabelle 8: Häufigkeit von Komplikationen bei Patienten mit normwertigen und eingeschränktem präoperativen LiMAx-Werten, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).	43
Tabelle 9: Einfluss des LiMAx auf die postoperative Aufenthaltsdauer, Angabe der Anzahl mit 95 % KI, nur Patienten, die reseziert wurden (n = 166).	43
Tabelle 10: Vergleich von Patienten- und Chemotherapieeigenschaften der unterschiedlichen Studien. Angaben zu vorliegender Studie beziehen sich nur auf Patienten, die Irinotecan erhalten haben (n = 69).	54

11 LEBENSLAUF

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

12 PUBLIKATIONEN

Johan F. Lock, Tilman Westphal, Tom Rubin, Maciej Malinowski, Antje Schulz, Maximilian Jara, Jan Bednarsch, Martin Stockmann. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* (2017) 24: 2447-2455.

13 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Tilman Westphal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss zytostatischer Chemotherapie auf die Leberfunktion und die klinische Bedeutung für eine spätere operative Resektion kolorektaler Lebermetastasen“ 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden 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

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Tilman Westphal hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Bednarsch J, Stockmann M.
LiMAX Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of
Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* (2017) 24: 2447-2455.

Beitrag im Einzelnen:

Retrospektive Erhebung von Patienten- und Chemotherapiedaten.

14 DANKSAGUNG:

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Johan Friso Lock für seine unermüdlichen und versierten Hilfestellungen bei der Auswertung meiner Daten und der Erstellung meiner Dissertation.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Stockmann für die Überlassung des Doktorarbeitsthemas und seine konstruktiven Korrekturvorschläge.

Ich danke Robert Vogel, Jürgen Robbe und Lutz Hempel für das genaue Korrekturlesen.

Weiterhin danke ich meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung, nicht nur während meines Studiums.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Stefanie für ihre fortwährende und liebevolle Unterstützung, sowie meinen Söhnen, die die Fertigstellung dieser Dissertation vielleicht nicht erleichtert, dafür aber jeden Tag fröhlicher gemacht haben.