

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin,
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Untersuchung von prädiktiven Faktoren für das Langzeitüberleben und Optimierung der Selektionskriterien für eine Leberteileresektion bei Patienten mit Lebermetastasen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Andreas Andreou
geboren in Warburg

Eingereicht: August 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Christiane Bruns, Köln
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Robert Grützmann, Erlangen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	3
1.1. Stellenwert der Leberchirurgie in der Therapie von Lebermalignomen	3
1.2. Entwicklungen in der Leberchirurgie zur Optimierung der postoperativen und Langzeitergebnisse	4
1.2.1. Präoperative Diagnostik und Operationsplanung	4
1.2.2. Methoden zur Erhöhung der Resektabilität von Lebermalignomen.....	4
1.2.3. Perioperatives Management und Implementierung von <i>Enhanced Recovery after Surgery</i> (ERAS) Protokollen	6
1.3. Kolorektale Lebermetastasen	7
1.3.1. Multimodale Therapiekonzepte in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen.	7
1.3.2. Prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.....	8
1.4. Nicht-kolorektale Lebermetastasen	10
1.4.1. Leberteilresektion für die Therapie von Lebermetastasen eines Magen- und Ösophaguskarzinoms (GELM)	10
1.4.2. Chirurgische Therapie der endokrinen, nicht-gastrointestinalen Lebermetastasen..	11
1.5. Zielsetzungen	12
2. Eigene Arbeiten.....	13
2.1. Leberteilresektion für die Therapie von kolorektalen Lebermetastasen	13
2.1.1. Der Einfluss der chirurgischen Resektionsränder auf das Langzeitüberleben nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen.....	13
2.1.2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen somatischen Genmutationen und Aggressivitätsgrad der Tumorbiologie von metachronen Lebermetastasen nach Behandlung des primären kolorektalen Karzinoms mit moderner adjuvanter Chemotherapie	25
2.1.3. Der Stellenwert somatischer Genmutationen hinsichtlich der Prognose nach Leberteilresektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen	36
2.1.4. Repetitive Leberteilresektion bei der Behandlung von Patienten mit rezidierten kolorektalen Lebermetastasen.....	47
2.2. Leberteilresektion bei Patienten mit Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms (GELM).....	58
2.3. Leberteilresektion bei Patienten mit nicht-gastrointestinalen, endokrinen Lebermetastasen (HNEM)	73
3. Diskussion.....	84
4. Zusammenfassung	90
5. Literaturangaben.....	92
6. Danksagung.....	100
7. Erklärung	102

Abkürzungsverzeichnis

CLM	kolorektale Lebermetastasen
GELM	Lebermetastasen eines Magen- und Ösophaguskarzinoms
HNEM	hepatische nicht-digestive endokrine Metastasen
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
FLR	future liver remnant
PVE	Pfortaderembolisation
ERAS	enhanced recovery after surgery
VEGF	vascular endothelial growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor
CEA	karzinoembryonales Antigen
5-FU	5-Fluorouracil
KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene
NRAS	neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene

1. Einleitung

1.1. Stellenwert der Leberchirurgie in der Therapie von Lebermalignomen

Die Leberchirurgie stellt in der Regel die einzige kurative Therapiemöglichkeit für primäre [1] und sekundäre Lebertumore dar [2]. Eine Leberteilesektion ermöglicht Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) sowie erhaltener Leberfunktion, die jedoch aufgrund der Tumorlast nicht für eine Lebertransplantation [3] oder ein ablatives Verfahren [4] in Frage kommen, einen onkologisch suffizienten therapeutischen Ansatz [1]. Somit können 5-Jahres-Überlebensraten von 50% erreicht werden [5]. Eine radikale chirurgische Resektion ist auch die Therapie der Wahl für das intrahepatische Cholangiokarzinom mit 5-Jahres-Überlebensraten von 40% [6], obwohl sich ein signifikanter Teil der Patienten mit dieser Diagnose primär mit einem inoperablen Befund vorstellt [7].

Die Leberteilesektion wurde in den letzten 20 Jahren auch zunehmend in der Therapie von Lebermetastasen eingesetzt [2]. Insbesondere hat sich die chirurgische Entfernung als Basis der kurativen Therapie von kolorektalen Lebermetastasen (CLM) etabliert und ermöglicht 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 58% im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten [8].

Patienten mit Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs wie zum Beispiel Magenkarzinome [9] und endokrine Tumore [10] wurden in spezialisierten Zentren ebenfalls leberchirurgische Therapieoptionen angeboten, so dass ein verbessertes Langzeitüberleben im Vergleich zu den palliativen Standardtherapien bei ausgewählten Patienten erreicht werden konnte.

1.2. Entwicklungen in der Leberchirurgie zur Optimierung der postoperativen und Langzeitergebnisse

Der hohe Stellenwert der Leberchirurgie in der Behandlung von Lebermalignomen beruht auf multiplen Faktoren, die zu einer Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie Verbesserung des Langzeitüberlebens beigetragen haben:

1.2.1. Präoperative Diagnostik und Operationsplanung

Moderne bildgebende Verfahren wie die multiphasische Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit leberspezifischem Kontrastmittel ermöglichen eine akkurate Charakterisierung intrahepatischer Leberläsionen und eine zuverlässige Differenzierung relevanter Differentialdiagnosen [11]. Die bildgebende Diagnostik im Rahmen der Patientenevaluierung kann durch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) vervollständigt werden, um einen potentiellen extrahepatischen Tumorbefall zu erfassen und somit Patienten ein individualisiertes Therapiekonzept anzubieten [12]. Die präoperative Beschreibung der Tumorausdehnung mit Hilfe der Schnittbildgebung wird durch die intraoperative Sonographie ergänzt. Somit wird eine akkurate Planung und Durchführung des Eingriffs gewährleistet [13].

1.2.2. Methoden zur Erhöhung der Resektabilität von Lebermalignomen

Die Anwendung von neuen Techniken und chirurgischen Strategien resultierte einerseits in einer Erhöhung der Resektabilität [14-17] und andererseits in parenchymsparenden Resektionen mit minimalem Blutverlust [18].

Volumetrische Untersuchungen der Leber mittels CT und Bestimmung des verbleibenden Leberparenchyms nach Leberteilresektion (*future liver remnant*, FLR) [19] unterstützten die Operationsplanung und Einschätzung des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen wie das Leberversagen [20]. Grenzwerte für das minimal

erforderliche FLR wurden definiert, innerhalb derer eine Leberteileresektion mit niedrigem perioperativem Risiko durchgeführt werden kann. Bei Patienten mit nicht vorgeschädigtem Leberparenchym ist ein FLR von 20% ausreichend, wobei, wenn extensive Chemotherapie durchgeführt worden ist oder eine Leberzirrhose vorliegt, mindestens 30% bzw. 40% FLR erhalten bleiben sollten [21]. Wenn die Tumorausdehnung im rechten Leberlappen keine Leberteileresektion mit suffizientem FLR erlaubt, wird eine perkutane Embolisation der rechten Pfortader (PVE) ± der portalvenösen Äste des Segments IV durchgeführt, um eine Hypertrophie des verbleibenden Leberparenchyms zu induzieren und die geplante Resektion zu ermöglichen [15]. Azoulay *et al.* konnten einen Zuwachs des FLR nach der PVE um 46% sowie eine Erhöhung der Resektabilität bei Patienten, die eine Major-Hepatektomie benötigen, um 47% zeigen [15].

Um die Resektabilität bei Patienten mit bilateraler Lebermetastasierung zu verbessern, wurde das Konzept der zweizeitigen (two-stage) Hepatektomie eingeführt [22]. Im Rahmen dieses Konzepts wird primär die Resektion des weniger betroffenen Leberlappens durchgeführt und nach einem Zeitintervall von ca. 8 Wochen mit einer signifikanten Hypertrophie des residualen Leberparenchyms folgt eine zweite erweiterte Hepatektomie. In der Studie von Brouquet *et al.* hatten Patienten, denen im Rahmen dieser Strategie eine Resektion von CLM ermöglicht wurde, einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit Patienten, die nur eine palliative Chemotherapie erhalten haben (5-Jahres-Überlebensrate: 64% vs. 15%, $P < 0.001$) [14].

Eine neuere Methode zur Erhöhung der Resektabilität von primär irresektablen Lebertumoren ist die sogenannte In-situ-Split-Leberresektion [17]. Diese beschreibt ein zweizeitiges Verfahren bestehend aus der Kombination von rechtsseitiger Pfortaderligatur mit kompletter Parenchymdissektion zur Hypertrophieinduktion des links-lateralen Leberlappens in der ersten Operation und der Dissektion der rechten Leberarterie, der rechten Lebervene (ggf. auch der mittleren) und des rechten Gallengangs sowie Entfernung des Präparats in einem

zweiten Eingriff ca. 9 Tage später [17]. Dadurch kann eine Vergrößerung der Restleber um bis zu 80% erreicht werden und somit eine ausgedehnte Leberteilresektion ermöglicht werden [17]. Diese Technik kann als eine ergänzende Alternative zu den bereits etablierten Methoden wie der PVE [15] und der zweizeitigen Hepatektomie dienen [14].

1.2.3. Perioperatives Management und Implementierung von *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS) Protokollen

Zu den aktuellen Verbesserungen der chirurgischen Therapie von Patienten mit Lebermalignomen hat die kontinuierliche Optimierung von interdisziplinären perioperativen Protokollen entscheidend beigetragen [23]. Multiple Parameter der präoperativen Vorbereitung und postoperativen Betreuung von Patienten in der hepatobiliären Chirurgie wurden in Studien untersucht und in aktuellen Leitlinien erfasst [23]. Eine präoperative Aufklärung von Patienten über die Risiken und Komplikationen des geplanten Eingriffs sowie Strategien zur Beschleunigung der Rekonvaleszenz spielen eine zentrale Rolle und werden daher dringend empfohlen [24]. Zusätzlich ist eine präoperative Optimierung des Ernährungszustands der Patienten, insbesondere bei Patienten mit maligner Erkrankung, sowie die Minimierung der Nahrungskarenz vor dem Eingriff mit einer signifikanten Reduktion von postoperativen Komplikationen assoziiert [25, 26]. Weitere Parameter, die in sogenannten *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS) Protokollen etabliert wurden, umfassen die minimale Nutzung perioperativer Opioide in der Schmerztherapie, das Vermeiden intraabdomineller Drainagen, einen raschen Kostenaufbau sowie die Mobilisierung des Patienten am ersten postoperativen Tag [24, 26, 27]. Die Implementierung der ERAS-Protokolle konnte bereits eine Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie der Krankenhausverweildauer, der Wiederaufnahmeraten, und der Behandlungskosten erreichen [28-31]. Zusätzlich konnten

Patienten mit einer beschleunigten postoperativen Rekonvaleszenz schneller zu den empfohlenen adjuvanten Therapien zurückkehren und hatten somit eine höhere Chance auf ein verlängertes Langzeitüberleben [26, 32].

1.3. Kolorektale Lebermetastasen

1.3.1. Multimodale Therapiekonzepte in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen

Die Langzeitprognose von Patienten mit Lebermetastasen und insbesondere der CLM konnte in den letzten 15 Jahren im Rahmen von multidisziplinären Therapiestrategien zusammengesetzt aus systemischer Therapie und Resektion signifikant erweitert werden [33]. Die Einführung von modernen Chemotherapeutika sowie spezifischen Antikörpern haben zu einer signifikanten Verlängerung des Langzeitüberlebens von Patienten mit CLM beigetragen [34, 35]. Aktuelle Studien zeigen, dass eine präoperative Chemotherapie in der Lage ist, nicht resektable oder nur marginal resektable CLM zu verkleinern und somit Patienten mit ausgedehnter Tumorlast eine kurative Resektion zu ermöglichen [36, 37]. Zusätzlich erreichten Patienten mit CLM, die eine präoperative Chemotherapie erhalten haben, ein verbessertes rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben [38]. Des Weiteren ergab das Ansprechen auf die Chemotherapie wichtige Erkenntnisse für die Anpassung der weiteren adjuvanten Therapie für diese Patienten [39].

Diese Fortschritte in der Therapie der CLM wurden durch die Entwicklung von hocheffektiven Chemotherapeutika und Biologika unterstützt [34-36]. Die Behandlung mit modernen Chemotherapie-Schemata wie Oxaliplatin oder Irinotecan kombiniert mit 5-Fluorouracil erreichten Ansprechraten bis 60% und erhöhten die Resektabilität bei 40% der Patienten mit inoperablen CLM [40]. Therapien mit spezifischen Antikörpern wie das Bevacizumab, ein Inhibitor des vascular endothelial growth factor (VEGF) [34] und Cetuximab,

ein anti-epidermal growth factor receptor Antikörper (EGFR) [36] repräsentieren die neuesten Entwicklungen in der systemischen Therapie für CLM und sind mit einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse assoziiert.

1.3.2. Prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

Eine Schlüsselrolle für die erfolgreiche Implementierung von chirurgischen Therapiekonzepten bei Patienten mit CLM ist die Etablierung von prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach Leberteilektomie [2]. Die Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven und somit für eine Reduktion der Langzeitprognose können der Selektion von Patienten, die am meisten von einer chirurgischen Therapie profitieren, dienen, während anderen Patienten mit signifikant geringeren Aussichten auf eine Heilung ein risikobehafteter Lebereingriff erspart bleibt [41]. Während in den Anfängen der Etablierung der Leberchirurgie für die Behandlung von CLM die Anzahl und Größe der Leberläsionen als entscheidende Faktoren für die Selektion von geeigneten Patienten angesehen wurden [42], gilt aktuell der Konsensus, dass eine Leberresektion Patienten mit CLM angeboten werden kann, wenn folgende Kriterien erfüllt werden: (1) die gesamte Tumorlast kann mit tumorfreien Resektionsrändern (>1 cm) entfernt werden, (2) mindestens zwei angrenzende Lebersegmente werden erhalten, (3) die arterielle und portalvenöse Perfusion sowie der venöse und biliäre Abfluss des verbleibenden Leberparenchyms bleiben intakt, und (4) ein adäquates FLR wird abhängig von der Qualität des Leberparenchyms gewährleistet (> 20% bei einer gesunden Leber) [43]. Das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen stellt keine absolute Kontraindikation mehr für eine chirurgische Therapie dar, da zum Beispiel Lungenmetastasen

[44, 45] oder begrenzte Peritonealmetastasierung [46] im Rahmen von individualisierten Therapiekonzepten zusammen mit den CLM reseziert werden können.

Aktuelle Studien untersuchten signifikante Prädiktoren für das Langzeitüberleben bei Patienten mit CLM, die im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten behandelt wurden und unabhängig von klassischen Patienten- und Tumoreigenschaften waren. Das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie, das entweder präoperativ mit Hilfe von CT-Untersuchungen der Leber [47] oder postoperativ mittels histologischer Aufarbeitung des Resektats evaluiert wurde [48], wurde mit dem Gesamtüberleben nach Leberteileresektion assoziiert. Blazer *et al.* definierten das histopathologische Ansprechen der CLM auf die präoperative Chemotherapie mit Oxaliplatin und Irinotecan als vollständig, wenn keine residuellen Tumorzellen mehr im Präparat nachweisbar waren. Beim Major-Ansprechen waren nur noch 1% bis 49% vitale Tumorzellen in der Läsion vorhanden und ein Minor-Ansprechen wurde beschrieben, wenn mehr als 50% der Tumorzellen die Chemotherapie überlebten. Ein Vergleich der Prognose zwischen den 3 Patientengruppen mit unterschiedlichem Ansprechen auf die Chemotherapie ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit vollständigem Ansprechen gefolgt von Patienten mit Major- und zuletzt Minor-Ansprechen (5-Jahres-Überleben: 75% vs. 56% vs. 33%; vollständiges vs. Major-Ansprechen, $P = 0.037$; Major- vs. Minor-Ansprechen, $P = 0.028$) [48].

Das Ansprechen der CLM auf die Chemotherapie konnte insofern der präoperativen Evaluierung und Selektion von Patienten für eine Leberteileresektion zu Nutze gemacht werden, als dass Chun *et al.* neue radiologische Kriterien eingeführt haben, um die Veränderungen der CLM auf die Behandlung mit systemischer Therapie einschließlich Bevacizumab zu beschreiben. Optimales Ansprechen auf die Chemotherapie, welches mit einer Reduktion der Dichte und scharfer Begrenzung der Leberläsion in der CT-Untersuchung definiert wurde, wurde mit einem histopathologischem Major-Ansprechen und einem verbessertem Langzeitüberleben assoziiert [47].

Ein wichtiger Aspekt in der prätherapeutischen Evaluierung von Patienten mit CLM in den letzten Jahren ist die Untersuchung auf das Vorhandensein von somatischen Genmutationen und insbesondere Mutationen in Genen der RAS-Familie geworden [49]. KRAS-Mutationen wurden mit einer aggressiveren Tumorbilogie des kolorektalen Karzinoms assoziiert [50] und höhere Raten von Mutationen wurden bei Patienten mit Lungen- und Hirnmetastasen identifiziert [51-53]. Eine Korrelation von RAS-Mutationen mit dem Ansprechen von CLM auf die Chemotherapie [54] sowie mit der Rezidivrate, der Rezidivlokalisierung und dem Gesamtüberleben nach Leberteilresektion [55] könnte die individualisierte Therapieplanung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom unterstützen.

1.4. Nicht-kolorektale Lebermetastasen

1.4.1. Leberteilresektion für die Therapie von Lebermetastasen eines Magen- und Ösophaguskarzinoms (GELM)

Der Stellenwert der Leberchirurgie für die Therapie des hepatisch metastasierten Magen- und Ösophaguskarzinoms ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Obwohl in der Literatur mehrfach von vielversprechenden Ergebnissen nach einer Leberteilresektion bei Patienten mit GELM berichtet wurde, wird in den deutschen S3-Leitlinien für solche Patienten weiterhin eine palliative Chemotherapie empfohlen [56, 57]. Im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenzen werden jedoch wiederholt individualisierte Therapiekonzepte, die eine Resektion einschließen, diskutiert und bei ausgewählten Patienten empfohlen. Problematisch ist die Selektion von Patienten mit metastasierten Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts für eine Leberteilresektion, weil sie im Vergleich zum kolorektalen Karzinom eine aggressivere Tumorbilogie haben und sich häufig mit bilobärer Metastasierung, direktem Tumorbefall von Nachbarorganen und extrahepatischer Metastasierung darstellen [58]. Die perioperative

Chemotherapie und Resektion sind eine alternative Option mit kurativer Intention für ausgewählte Patienten mit operablen Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms (GELM) [9]. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Schemata wie 5-FU, Epirubicin and Cisplatin [59], 5-FU and Oxaliplatin [60], sowie Docetaxel, Cisplatin and Capecitabine [61] kombiniert mit einer Leberteilesektion für Patienten mit resektablen GELM führte in aktuellen Studien zu signifikant höheren 5-Jahres-Überlebensraten von 24% im Vergleich zur palliativen Chemotherapie (5-Jahres-Überlebensrate $\leq 10\%$). Patienten mit einem adäquaten Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie erreichten sogar 5-Jahres-Überlebensraten von 70% nach Leberteilesektion [9], so dass dieses Konzept trotz fortgeschrittenem Tumorstadium in Betracht gezogen werden sollte.

1.4.2. Chirurgische Therapie der endokrinen, nicht-gastrointestinalen Lebermetastasen

Eine Leberteilesektion wird aktuell als Therapie der Wahl für Patienten mit operablen CLM betrachtet und kann zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens führen [2]. Das Gleiche gilt für Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren, bei denen die chirurgische Entfernung der Lebermetastasen die 5-Jahres-Überlebensraten verlängert (bis 74%) und tumorspezifische Symptome reduziert [62]. Die Inanspruchnahme der Leberchirurgie bei der Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen eines endokrinen, nicht-gastrointestinalen Tumors wie dem Nebennierenkarzinom, dem Schilddrüsenkarzinom, dem Granulosazelltumor des Ovars und den Keimzelltumoren des Hodens ist noch nicht etabliert. Mehrere Studien haben versucht, die Ergebnisse einer Resektion von Lebermetastasen dieser Entitäten zu beschreiben und prognostische Faktoren für die Langzeitprognose zu definieren. Gemeinsame Limitation vieler Studien jedoch waren das Einschließen von inhomogenen Patientenkohorten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, sowie die kleine Patientenzahl jeder

Entität, die untersucht wurde [63-65]. Angesichts der neuesten Entwicklungen in der Leberchirurgie, die sogar ausgedehnte Resektionen mit geringer Morbidität und Mortalität erlauben [66], sowie die Einführung von modernen Chemotherapeutika [67, 68], sind multimodale Therapiekonzepte bei diesen Patienten auch denkbar und zunehmend anwendbar [10].

1.5. Zielsetzungen

Bezüglich der oben beschriebenen Zusammenhänge wurden folgende Fragestellungen in den unten aufgeführten publizierten Arbeiten untersucht:

1. Der Einfluss der chirurgischen Resektionsränder auf das Langzeitüberleben nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen.
2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen somatischen Genmutationen und Aggressivitätsgrad der Tumorbiologie von metachronen Lebermetastasen nach Behandlung des primären kolorektalen Karzinoms mit moderner adjuvanter Chemotherapie.
3. Der Stellenwert somatischer Genmutationen hinsichtlich der Prognose nach Leberteilesektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.
4. Die Durchführbarkeit von repetitiven Leberteilesektionen bei der Behandlung von Patienten mit rezidierten kolorektalen Lebermetastasen.
5. Die Untersuchung von prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms nach Leberteilesektion.
6. Die Rolle der Leberteilesektion bei Patienten mit nicht-gastrointestinalen, endokrinen Lebermetastasen.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Leberteilresektion für die Therapie von kolorektalen Lebermetastasen

2.1.1. Der Einfluss der chirurgischen Resektionsränder auf das Langzeitüberleben nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen

Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257(6):1079-88. doi: 10.1097/SLA.0b013e318283a4d1.

Der Stellenwert der chirurgischen Resektionsränder bezüglich der Prognose von Patienten, die sich einer Resektion von CLM nach präoperativer Behandlung mit moderner Chemotherapie unterzogen haben, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Deswegen war das Ziel dieser Studie, den Einfluss von positiven Resektionsrändern auf das Gesamtüberleben nach kurativer Leberteilresektion bei Patienten, die neoadjuvant vorbehandelt wurden, besser zu eruieren. Die Auswirkung der Resektionsränder wurde zusätzlich in Zusammenhang mit dem Ansprechen der CLM auf die systemische Therapie mit Hilfe von histopathologischen und radiologisch-morphologischen Kriterien untersucht. Im Rahmen der Studie wurden die klinischen Daten, die Tumoreigenschaften und Langzeitergebnisse von 378 Patienten untersucht, die zwischen 1997 und 2010 mit einer präoperativen Chemotherapie bestehend aus Oxaliplatin oder Irinotecan gefolgt von einer kurativen Leberteilresektion behandelt wurden, analysiert. Positive Resektionsränder (R1-Resektion: tumorfreier Abstand zum Resektionsrand < 1 mm Abstand) wurden bei 52 Patienten (14%) nachgewiesen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion: ≥ 1 mm) betrug 55%. Nach einer

R1-Resektion betrug sie 26% ($P = 0.017$). In der multivariaten Analyse für Prädiktoren des Langzeitüberlebens wurden die R1-Resektion ($P = 0.03$) und das histopathologische Minor-Ansprechen der CLM auf die präoperative Chemotherapie ($P = 0.002$) mit einem schlechterem Überleben assoziiert. Der Überlebensvorteil, der durch tumorfreie Resektionsränder erzielt wird (R0-Resektion vs. R1-Resektion), war bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie entsprechend der morphologischen Kriterien (5-Jahres-Überlebensrate: 62% vs. 11%; $P = 0.007$) ausgeprägter im Vergleich zu Patienten mit einem optimalen Chemotherapieansprechen (3-Jahres-Überlebensrate: 92% vs. 88%; $P = 0.917$). Vergleichsweise hatten negative Resektionsränder einen stärkeren positiven Einfluss auf die Langzeitprognose von Patienten mit histopathologischem Minor-Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie (5-Jahres-Überlebensrate: 46% vs. 0%; $P = 0.002$) verglichen mit Patienten deren CLM ein Major-Ansprechen aufwies (5-Jahres-Überlebensrate: 63% vs. 67%; $P = 0.587$). Schlussfolgernd spielen tumorfreie Resektionsränder in der Ära der modernen Chemotherapie weiterhin eine wichtige Rolle und sollten eines der primären Ziele der chirurgischen Therapie der CLM sein. Am meisten profitieren Patienten mit einem eingeschränktem Ansprechen der CLM auf die präoperative systemische Therapie von einer R0-Resektion [2].

Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy.

Ann Surg. 2013;257(6):1079-88. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318283a4d1>

2.1.2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen somatischen Genmutationen und Aggressivitätsgrad der Tumorbiologie von metachronen Lebermetastasen nach Behandlung des primären kolorektalen Karzinoms mit moderner adjuvanter Chemotherapie

Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, Shindoh J, Curley SA, Garrett C, Overman MJ, Aloia TA, Vauthey JN. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg.* 2012 Oct;256(4):642-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826b4dcc.

Wir haben in dieser Studie die Hypothese aufgestellt, dass metachrone CLM, die nach dem Versagen einer adjuvanten Chemotherapie mit Oxalaplatin (FOLFOX-Schema) aufgetreten sind, eine aggressivere Tumorbiologie aufweisen als diese von Patienten, die nach der Resektion eines kolorektalen Karzinoms nur mit 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt wurden. Diese Hypothese könnte die klinische Beobachtung und den Befund in unserer Studienkohorte (n = 341) erklären, dass Patienten, die sich nach Resektion des Primärtumors einer adjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX unterzogen haben, ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben nach Resektion der CLM hatten, im Vergleich zu Patienten, die 5-FU oder keine adjuvante Chemotherapie erhielten [3-Jahres-rezidivfreies Überleben : 14% (FOLFOX) vs. 38% (5-FU) vs. 45% (keine Chemotherapie)]. Um dieses Ergebnis zu untersuchen, wurden mittels Massenspektrometrie somatische Genmutationen bei 129 Patienten evaluiert. Die Mutationsanalyse ergab eine signifikant höhere Rate an Mutationen in der FOLFOX-Gruppe (57%) verglichen mit der 5-FU Gruppe (29%) und der Gruppe ohne Chemotherapie (32%) (P = 0.011). Dadurch konnte unsere

Hypothese bestätigt werden und somit eine erfolglose adjuvante FOLFOX-Behandlung mit einer höheren Mutationsrate in den metachronen CLM und einer eingeschränkten Prognose nach Leberteilresektion assoziiert werden [50].

Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, Shindoh J, Curley SA, Garrett C, Overman MJ, Aloia TA, Vauthey JN. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg.* 2012 Oct;256(4):642-50. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826b4dcc>

2.1.3. Der Stellenwert somatischer Genmutationen hinsichtlich der Prognose nach Leberteilresektion bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

Mise Y, Zimmitti G, Shindoh J, Kopetz S, Loyer EM, **Andreou A**, Cooper AB, Kaur H, Aloia TA, Maru DM, Vauthey JN. RAS mutations predict radiologic and pathologic response in patients treated with chemotherapy before resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015 Mar;22(3):834-42. doi: 10.1245/s10434-014-4042-6.

Somatische Genmutationen und insbesondere die RAS-Mutationen werden aktuell als ein potentieller prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben von Patienten mit CLM betrachtet. Trotzdem bleibt der Zusammenhang zwischen RAS-Mutationen und dem Ansprechen der CLM auf Chemotherapie unklar. Im Rahmen dieser Studie sollte dieser Zusammenhang weiter abgeklärt werden und der Einfluss der RAS-Mutationen auf das Überleben von Patienten nach kurativer Resektion von CLM untersucht werden. Das Vorhandensein einer RAS-Mutation wurde in 184 Patienten evaluiert und mit dem radiologisch-morphologischen sowie dem histopathologischen Ansprechen der CLM auf die Chemotherapie assoziiert. Günstiges Ansprechen der Lebermetastasen auf die neoadjuvante Therapie, das sowohl durch die radiologischen als auch die histopathologischen Kriterien erfasst wurde, war signifikant häufiger bei Patienten mit einer Wildtyp-Form der RAS-Gene anzutreffen als bei Patienten mit RAS-Mutationen. Die multivariate Analyse bestätigte den RAS-Wildtyp als einen starken prognostischen Faktor sowohl für ein optimales morphologisches Ansprechen ($P = 0.008$) als auch für ein histopathologisches Major-Ansprechen ($P = 0.019$) auf die applizierte Chemotherapie. RAS-Mutationen prognostizieren außerdem ein herabgesetztes Gesamtüberleben ($P < 0.001$) und rezidivfreies Überleben ($P = 0.008$) nach Leberteilresektion. Diese Ergebnisse

zeigen, dass der Mutationsstatus der RAS-Gene als ein zusätzlicher prognostischer Faktor für die Therapieplanung von Patienten mit operablen CLM im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten dienen kann [54].

Mise Y, Zimmitti G, Shindoh J, Kopetz S, Loyer EM, **Andreou A**, Cooper AB, Kaur H, Aloia TA, Maru DM, Vauthey JN. RAS mutations predict radiologic and pathologic response in patients treated with chemotherapy before resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):834-42. doi: <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4042-6>

2.1.4. Repetitive Leberteilresektion bei der Behandlung von Patienten mit rezidivierten kolorektalen Lebermetastasen

Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)*. 2011;13(11):774-82. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00370.

Bisher wurde nicht ausreichend beschrieben, wie sicher repetitive Leberteilresektionen für die Behandlung von rezidivierenden CLM durchgeführt werden können und welchen Einfluss solche Eingriffe auf die Prognose haben. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie die postoperative Morbidität, Mortalität und das Langzeitüberleben nach einer erneuten Resektion von intrahepatischen Rezidiven nach primärer Resektion von CLM evaluiert. Die Daten von 43 Patienten, die zwischen 1993 und 2009 einer zweiten Leberteilresektion aufgrund von CLM Rezidiven unterzogen wurden, wurden retrospektiv untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Rezidiverkrankung betrug die mediane Tumorgröße 2 cm und die mediane Anzahl der Leberläsionen war 1. Die postoperative Morbidität war 12% und Mortalität 0%. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten nach der erneuten Resektion betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 73% und die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate 22%. Die multivariate Analyse der prognostischen Faktoren der Langzeitprognose ergab, dass eine Tumorgröße der erst aufgetretenen CLM von ≥ 5 cm sowie positive Resektionsränder bei der ersten Resektion von CLM mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert waren. Positive Resektionsränder bei der zweiten Resektion waren ein Risikofaktor für das Auftreten eines erneuten Rezidivs. Diese Ergebnisse zeigen, dass repetitive Leberteilresektionen für rezidivierende CLM mit niedriger Morbidität und Mortalität durchgeführt werden können und

ein verlängertes Überleben ermöglichen können. Die Entfernung der CLM mit tumorfreien Sicherheitsabständen trägt signifikant zur Optimierung der onkologischen Ergebnisse bei [69].

Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)*. 2011;13(11):774-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00370.x>

2.2. Leberteilresektion bei Patienten mit Lebermetastasen eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms (GELM)

Andreou A, Viganò L, Zimmitti G, Seehofer D, Dreyer M, Pascher A, Bahra M, Schoening W, Schmitz V, Thuss-Patience PC, Denecke T, Puhl G, Vauthey JN, Neuhaus P, Capussotti L, Pratschke J, Schmidt SC. Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(11):1974-86. doi: 10.1007/s11605-014-2623-0.

Die Rolle der Leberteilresektion für die Behandlung von Patienten mit GELM bleibt weiterhin unklar. Folglich hat diese Studie die postoperative Morbidität, Mortalität und das Langzeitüberleben nach Resektion von GELM untersucht und prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben identifiziert. In der Studie wurden Patienten, die zwischen 1995 und 2012 am Charité Campus Virchow-Klinikum in Berlin (n = 27) oder im Klinikum Ospedale Mauriziano “Umberto I” in Turin, Italien (n = 20) behandelt wurden, eingeschlossen. Der Primärtumor war bei 27 Patienten im Magen, bei 16 Patienten in der Kardia und bei 4 Patienten im distalen Ösophagus lokalisiert. Eine präoperative Chemotherapie wurde bei 20 Patienten durchgeführt. Die postoperative Morbidität betrug 32% und die Mortalität 4%. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten betrugen die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten jeweils 70%, 37% und 25%. Die Ergebnisse innerhalb der beiden Zentren waren vergleichbar. Präoperative Chemotherapie für die GELM (5-Jahres-Gesamtüberleben von 45% vs. 9 %, P = 0.005) und kein Auftreten von Komplikationen nach der Leberteilresektion (5-Jahres-Gesamtüberleben von 34% vs. 0%, P <.0001) waren mit einem besseren Langzeitüberleben in der univariaten und multivariaten Analyse assoziiert. Die Subgruppenanalyse bei Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhalten haben, ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für

Patienten, deren GELM bildmorphologisch auf die systemische Therapie angesprochen haben (5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% vs. 0%, $P = 0.045$). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Leberteilresektion mit kurativer Intention ausgewählten Patienten mit GELM angeboten werden kann und als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes in Kombination mit perioperativer Chemotherapie zum verlängertem Langzeitüberleben führen kann [9].

Andreou A, Viganò L, Zimmitti G, Seehofer D, Dreyer M, Pascher A, Bahra M, Schoening W, Schmitz V, Thuss-Patience PC, Denecke T, Puhl G, Vauthey JN, Neuhaus P, Capussotti L, Pratschke J, Schmidt SC. Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(11):1974-86. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2623-0>

2.3. Leberteilresektion bei Patienten mit nicht-gastrointestinalen, endokrinen Lebermetastasen (HNEM)

Andreou A, Brouquet A, Bharathy KGS, Perrier ND, Abdalla EK, Curley SA, Glanemann M, Seehofer D, Neuhaus P, Vauthey JN, Aloia TA. Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome. *Surgery*. 2012;151(6):851-9. doi: 10.1016/j.surg.2011.12.025.

Der Stellenwert der Leberchirurgie für die Therapie von HNEM ist aktuell nicht vollständig definiert. Demzufolge haben wir in dieser Studie die postoperativen Ergebnisse und Langzeitergebnisse nach Leberteilresektion bei Patienten mit HNEM evaluiert und nach Faktoren, die mit dem Überleben assoziiert sind, gesucht. Die 51 eingeschlossenen Patienten wurden zwischen 1991 und 2010 am Charité Campus Virchow-Klinikum in Berlin oder im MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, USA operiert. Lebermetastasen von nicht-gastrointestinalen, endokrinen Tumoren wie dem Nebennierenkarzinom (n = 26), dem Schilddrüsenkarzinom (n = 11), dem Granulosazelltumor des Ovars (n = 5) und den Keimzelltumoren des Hodens (n = 9) wurden mit einer Leberteilresektion in kurativer Intention behandelt. Die Mehrheit der Patienten (n = 28, 55%) hatten synchrone oder frühe Lebermetastasen (< 12 Monate nach Diagnose des Primarius). Extrahepatische Metastasen waren bei 26 Patienten zum Zeitpunkt der Leberteilresektion bekannt und 7 Patienten hatten extrahepatische Metastasen in 2 oder mehr Organen. Eine Major-Leberteilresektion wurde bei 32 Patienten durchgeführt und 19 Patienten haben sich einer simultanen extrahepatischen Resektion unterzogen. Die postoperative Morbidität und Mortalität betragen jeweils 27% und 2%. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten wurden eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 58% und eine 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate von 37% erreicht.

Die Lokalisation des Primärtumors hatte keinen Einfluss auf die Langzeitprognose. In der multivariaten Analyse korrelierte das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen in ≥ 2 Organen ($P = 0.028$) sowie ein Zeitintervall ≤ 12 Monate zwischen der Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen ($P = 0.037$) mit einem verminderten Gesamtüberleben. Mit Hilfe dieser Studie konnte man zeigen, dass eine Leberteilektomie für die Therapie von Patienten mit HNEM möglich ist und solchen Patienten eine Verbesserung des Überlebens verleihen kann. Das Ausmaß der extrahepatischen Metastasierung und der Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen sollten jedoch bei der Therapieplanung berücksichtigt werden [10].

Andreou A, Brouquet A, Bharathy KGS, Perrier ND, Abdalla EK, Curley SA, Glanemann M, Seehofer D, Neuhaus P, Vauthey JN, Aloia TA. Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome. *Surgery*. 2012;151(6):851-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.025>

3. Diskussion

Die Leberresektion hat sich in den letzten Jahren zunehmend als die Therapie der Wahl für die Behandlung von CLM [43] und eine kurativ intendierte Option für Patienten mit Lebermetastasen anderer Entitäten etabliert [70]. Beim Versuch, die Prognose von Patienten mit Lebermetastasen zu optimieren, wurden multiple Patienten- und Tumoreigenschaften als potentielle prognostische Faktoren für das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben identifiziert wie z.B. die Tumorgröße, die Tumoranzahl, das Tumorstadium des Primärtumors, und das karzinoembryonale Antigen (CEA) [71, 72]. Solche Faktoren können präoperativ erfasst werden und die Therapieentscheidung unterstützen, reflektieren jedoch nur bedingt die Tumorbiologie und haben somit nur eine begrenzte prognostische Aussagekraft. Insbesondere in der heutigen Ära, die durch die Entwicklung von multimodalen Therapiekonzepten und die regelmäßige Anwendung von modernen Chemotherapeutika und Biologika gekennzeichnet ist, besteht der Bedarf nach einer Reevaluierung von bekannten Risikofaktoren sowie nach einer Untersuchung von neuen prädiktiven Faktoren für das Langzeitüberleben um die Selektion von Patienten, die am meisten von einem chirurgischen Vorgehen profitieren, zu optimieren.

In einer aktuellen Studie haben wir die Auswirkung von tumorfreien chirurgischen Resektionsrändern auf das Langzeitüberleben von Patienten mit CLM untersucht [2]. An unserem Kollektiv konnten wir zeigen, dass das Gesamtüberleben signifikant besser ist, wenn eine R0-Resektion erreicht ist (5-Jahres-Überlebensrate: 55% vs. 26%) und somit die Aussage von de Haas *et al.* [73], dass die Resektionsränder keinen Einfluss auf die Prognose haben, widerlegen. Vorteile unserer Studie im Vergleich zu jener von de Haas *et al.*, die auch die unterschiedlichen Ergebnisse erklären können, waren sowohl die homogene Behandlung aller Patienten unserer Kohorte mit Chemotherapie als auch die Anwendung von modernen Protokollen mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Der Nutzen einer radikalen Resektion im Gesunden wurde deutlicher bei den Patienten, deren CLM nur eingeschränkt auf die präoperative

Chemotherapie angesprochen haben. Folglich könnte die Evaluierung der Auswirkung der Chemotherapie auf das Wachstum von CLM mit Hilfe von radiologisch-morphologischen Kriterien [47] die therapeutische Strategie entscheidend lenken. Da bei Patienten mit optimalem Ansprechen kein signifikanter Unterschied zwischen R0- und R1-Resektion gefunden wurde (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 92% vs. 88%), könnte eine Leberteilresektion empfohlen werden, auch wenn die Resektionslinie sehr nah an die mikroskopischen Tumorgrenzen z.B. im Bereich von vaskulären oder biliären Strukturen reicht. Im Gegensatz dazu wird ein kurativer Ansatz bei suboptimalem Ansprechen auf die Chemotherapie nur dann durch die Leberteilresektion ermöglicht, wenn eine R0-Resektion durchführbar ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten von 11% nach R1-Resektion im Vergleich zu 62% nach R0-Resektion deuten darauf hin, dass bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und knappen Resektionsrändern eine Second-Line-Chemotherapie notwendig ist [2].

Bemühungen, bessere Einblicke in die Tumorbilogie von CLM zu gewinnen, haben dazu geführt, neue Methoden zur Untersuchung von somatischen Genmutationen zu entwickeln [50]. Mit Hilfe der Sequenom-Analyse [55, 74] konnten 159 Punktmutationen in Genen untersucht werden, die bekanntlich in der Entstehung von soliden Tumoren involviert sind, wie z.B. die Gene der RAS-Familie einschließlich KRAS und NRAS [50]. Vorteile dieser Methode sind die gleichzeitige Analyse von relevanten Mutationen mittels minimalen DNA-Mengen (10–50 ng), die vom Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Gewebe isoliert werden, sowie die Detektion von multiplen koexistierenden Mutationen [50]. In einem Kollektiv von 129 Patienten konnte eine höhere Rate an Mutationen mit einer aggressiveren Tumorbilogie für das kolorektale Karzinom assoziiert werden, die trotz adjuvanter moderner Chemotherapie mit FOLFOX zur metachronen Fernmetastasierung in die Leber sowie zu signifikant schlechteren Langzeitergebnissen nach kurativen Leberteilresektion im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigeren Mutationsrate geführt hat [50].

Wir haben in einer weiteren Kohorte von 184 Patienten, die sich einer kurativen Leberteilektomie unterzogen haben, den RAS-Mutationsstatus untersucht und einen Zusammenhang zwischen RAS-Mutation und dem Ansprechen der CLM auf die Chemotherapie sowie das Langzeitüberleben nachgewiesen. Für die Untersuchung der RAS-Gene kann Gewebe sowohl vom Primärtumor als auch von den CLM verwendet werden, da zunehmende Evidenz vorhanden ist, dass eine große Übereinstimmungsrate bezüglich des Status von somatischen Genmutationen zwischen dem Primärtumor und den Metastasen besteht [75, 76]. Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren zeigten sowohl in der präoperativen Bildgebung als auch in der postoperativen histologischen Untersuchung der CLM ein besseres Ansprechen auf die Chemotherapie und erreichten ein höheres rezidivfreies Überleben sowie Gesamtüberleben als Patienten mit einer RAS-Mutation. Dadurch liefert unsere Studie die Evidenz, dass eine präoperative Evaluierung der Chemotherapie-assoziierten Veränderungen der CLM mittels CT sowie des RAS-Mutationsstatus, die Selektion von Patienten mit ausgedehnter und ungünstig verteilter Tumormasse, die von einem aggressiven chirurgischen Vorgehen profitieren würden, unterstützen könnte [54]. Demnach tragen unsere Ergebnisse zu einer Individualisierung der Therapie bei CLM bei. Dies vor allem bei Patienten mit borderline-resektabler Tumorausdehnung.

Der Erfolg einer kurativen Resektion von CLM wird durch das Auftreten von Rezidiven im weiteren Verlauf bei bis zu 52% aller Patienten limitiert [8]. Die Mehrheit dieser Rezidive befinden sich intrahepatisch [77], so dass der onkologische Nutzen einer erneuten Leberteilektomie für die Therapie von CLM bereits in früheren Studien diskutiert wurde [78-80]. Ein solcher Eingriff wurde jedoch aufgrund einer erschwerten Parenchymsdissektion der fragilen, regenerierenden Leber sowie der intraabdominellen Adhäsionen als risikoreich eingestuft und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung häufig in Frage gestellt [79]. Zusätzlich wurde die breite Anwendung adjuvanter Chemotherapien nach der initialen Leberteilektomie

als ein weiterer Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität nach repetitiver Resektion betrachtet [21, 81]. In unserer Studie wurde eine zweite Leberteilesektion bei 43 Patienten mit CLM Rezidiven durchgeführt, die in einer postoperativen Morbidität von 12% und Mortalität von 0% resultierte und es konnte somit gezeigt werden, dass dieses Konzept sicher durchführbar ist. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 73% und die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate von 22% unterstreichen, dass wiederholte Leberteilesektionen Patienten mit rezidivierenden CLM einen Überlebensvorteil verschaffen können [69]. Die zusätzliche Erkenntnis, dass die Langzeitergebnisse dieser Patienten sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Leberteilesektion vom chirurgischen Resektionsrand abhängig sind, betont die Bedeutung einer präzisen Operationsplanung und eines langfristigen Therapiekonzepts bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom.

Weniger etabliert sind Algorithmen für die Therapie von Patienten mit Lebermetastasen eines Magen- und Ösophaguskarzinoms. Während die allgemeineren Leitlinien eine palliative Chemotherapie für Patienten mit metastasiertem Magen- oder Ösophaguskarzinom [56] empfehlen, kann eine Leberteilesektion für isolierte und operable Lebermetastasen durchaus in Betracht gezogen werden [82]. Frühere Studien haben versucht, Prädiktoren für das Überleben nach Resektion von GELM zu definieren und haben patienten-, primärtumor- und metastasenspezifische Parameter, die mit der Gesamtüberleben assoziiert sind, identifiziert [83-85]. Standardisierte Selektionskriterien für eine chirurgische Therapie von Patienten mit GELM, konnten jedoch noch nicht etabliert werden und der Stellenwert von multimodalen Therapiekonzepten einschließlich perioperativer Chemotherapie wurde nicht ausreichend untersucht. Im Rahmen einer multizentrischen Studie mit Patientenkohorten aus der Charité und einem weiteren großen hepatobiliären Zentrum in Turin erreichten Patienten, die eine präoperative Chemotherapie gefolgt von Resektion der GELM erhielten, eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 45%. Im Falle, dass die präoperative Reevaluierung der GELM

mittels Schnittbildgebung ein adäquates Ansprechen der Lebermetastasen auf die Chemotherapie bestätigte, wurde sogar das maximale 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% bei ausgewählten Patienten erreicht [9]. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass eine Leberteilesektion einen potentiell kurativen Ansatz für die Therapie von Patienten mit GELM darstellt und zusammen mit einer perioperativen Chemotherapie, die aktuell zum unerlässlichen Teil von individualisierten Behandlungskonzepten für Patienten mit GELM geworden ist, das Langzeitüberleben dieser Patienten signifikant verbessern kann. Die Evaluierung des Ansprechens der GELM auf die systemische Therapie bietet einen zuverlässigen Marker für die Prognose des Langzeitüberlebens nach Leberteilesektion und unterstützt die Selektion von Patienten mit maximal zu erwartendem Vorteil aus dieser multimodalen therapeutischen Strategie.

Eine weitere Herausforderung für die Leberchirurgie stellen die Lebermetastasen endokriner, nicht-gastrointestinaler Tumore dar. Wichtiger Unterschied zu den Lebermetastasen kolorektalen und gastrointestinalen Ursprungs ist das häufige Vorhandensein von synchronen extrahepatischen Metastasen. Während die CLM und NET-Metastasen durch eine lymphatische und portalvenöse Ausbreitung der Tumorzellen entstehen [86, 87], treten HNEM hämatogen nach dem Eintritt von malignen Zellen in den systemischen Kreislauf auf [10]. In unserer multizentrischen Kohorte von 51 Patienten hatten 26 Patienten (51%) synchrone extrahepatische Metastasen, einschließlich 5 Patienten mit Metastasen in 2 und 2 Patienten mit Metastasen in 3 extrahepatischen Lokalisationen. Interessanterweise war das Langzeitüberleben trotzdem mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 58% und 5-Jahres-rezidivfreier Überlebensrate von 37% vergleichbar zu jenem von Patienten mit CLM [8] und NET-Metastasen [70]. Weitere Analysen zum Identifizieren von Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben ergaben den ebenfalls interessanten Befund, dass im Gegensatz zu früheren Studien die Entität des Primärtumors keinen Einfluss auf die Prognose hatte [88, 89]. Multiple Lokalisationen von

extrahepatischen Metastasen (≥ 2) sowie frühe hepatische Metastasierung (≤ 1 Jahr) beeinflussten das Langzeitüberleben negativ [10]. Folglich, obwohl limitierte extrahepatische Metastasierung keine absolute Kontraindikation für eine Leberresektion darstellen sollte, sollte die Indikation für eine chirurgische Therapie bei Patienten mit ausgedehnten extrahepatischen Metastasen individuell und sorgfältig überprüft werden. Das frühe Auftreten von intrahepatischen Rezidiven nach der Resektion von endokrinen extraintestinalen Tumoren sollte bei der Therapieentscheidung zusätzlich ernsthaft berücksichtigt werden.

4. Zusammenfassung

Die Leberchirurgie hat in den letzten zwei Dekaden zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose von Patienten mit kolorektalen [2] und nicht-kolorektalen Lebermetastasen [9, 10] geführt. Neueste Entwicklungen in der präoperativen Diagnostik [12], chirurgischen Technik [17], postoperativen Patientenbetreuung [23] und perioperativen Chemotherapie [34] haben dazu beigetragen, dass einer größeren Anzahl von Patienten mit hepatisch metastasierter Tumorerkrankung eine Leberteileresektion angeboten wird, die mit geringer Morbidität und minimaler Mortalität durchgeführt wird [2].

Die größte Herausforderung für die Leberchirurgen ist aktuell die Identifizierung von prognostischen Faktoren und die Etablierung von standardisierten Kriterien, die die Selektion von aus onkologischer, medizinischer und chirurgischer Sicht geeigneten Patienten für ein chirurgisches Vorgehen unterstützen. Ein besonderes Augenmerk beim Versuch diese Herausforderung zu meistern, liegt auf der Entwicklung der personalisierten Tumortherapie im Rahmen von multimodalen Behandlungskonzepten [90].

Unsere Studien hatten das Ziel, onkologische Marker, die mit dem Langzeitüberleben nach Resektion von Lebermetastasen assoziiert sind, zu erforschen und die Patientenselektion für eine kurative Therapie mit neuen Erkenntnissen zu erleichtern.

Wir konnten zeigen, dass das Erreichen von tumorfreien Resektionsrändern ein wichtiges Ziel in der chirurgischen Therapie von CLM trotz einer Vorbehandlung mit potenten Chemotherapeutika bleibt. Vor allem im Falle eines unzureichenden Ansprechens der CLM auf eine systemische Vorbehandlung war eine R0-Resektion die wichtigste Voraussetzung für ein verlängertes Langzeitüberleben [2].

Somatische Genmutationen und spezifische Mutationen in den RAS-Genen wurden mit einer aggressiveren Tumorbiologie [50], einem inadäquaten Ansprechen auf präoperative Chemotherapie und einem reduzierten Gesamtüberleben nach Resektion von CLM in

Verbindung gebracht [54]. Untersuchungen des Mutationsstatus des Primärtumors oder der Lebermetastasen könnten die Therapiestrategie bei Patienten mit ausgedehnter hepatischer Metastasierung entscheidend lenken.

Wiederholte Leberteileresektionen stellen eine sichere Option für die Behandlung von rezidierten CLM dar. Sie können mit niedriger postoperativer Morbidität und Mortalität durchgeführt werden und ermöglichen ausgewählten Patienten mit CLM-Rezidiven ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Alternativen wie Radiofrequenzablation oder palliativer Chemotherapie [69].

Obwohl der Mehrheit von Patienten mit nicht-kolorektalen Lebermetastasen wie GELM [9] und HNEM [10] eine chirurgische Option nicht angeboten werden kann, konnten wir im Rahmen unserer Studien Subgruppen von Patienten identifizieren, die von einem multimodalen Therapiekonzept basierend auf der vollständigen Entfernung der Lebermetastasen profitieren würden. Ausgewählte Patienten mit hepatisch metastasiertem Magen- oder Ösophaguskarzinom, ohne extrahepatische Metastasen und mit einem optimalen Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie könnten Langzeitergebnisse wie diese von Patienten mit CLM erreichen [9]. Im Gegensatz dazu stellen sich Patienten mit HNEM häufig mit synchronen extrahepatischen Metastasen vor, die die Therapieentscheidung erschweren. Eine limitierte extrahepatische Metastasierung, die zusammen mit den Lebermetastasen in kurativer Intention reseziert wird oder durch systemische Therapie stabilisiert werden kann, sollte keine Kontraindikation für eine resektive Therapie darstellen [10]. Mit Hilfe unserer Ergebnisse könnte Patienten mit HNEM, die diese Kriterien erfüllen, zukünftig eine chirurgische Alternative empfohlen werden.

5. Literaturangaben

1. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D et al. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 66-77; discussion p 77.
2. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013; 257: 1079-1088.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
4. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
6. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755-762.
7. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008; 143: 366-374.
8. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825; discussion 825-817.
9. Andreou A, Vigano L, Zimmitti G et al. Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1974-1986.
10. Andreou A, Brouquet A, Bharathy KG et al. Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome. *Surgery* 2012; 151: 851-859.
11. Schulz A, Viktil E, Godt JC et al. Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI. *Acta Radiol* 2015.

12. Truant S, Huglo D, Hebbar M et al. Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92: 362-369.
13. Scaife CL, Ng CS, Ellis LM et al. Accuracy of preoperative imaging of hepatic tumors with helical computed tomography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 542-546.
14. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1083-1090.
15. Azoulay D, Castaing D, Krissat J et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 232: 665-672.
16. Azoulay D, Castaing D, Smail A et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-486.
17. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414.
18. Ciria R, Cherqui D, Geller DA et al. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg* 2016; 263: 761-777.
19. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25: 104-109.
20. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 854-862; discussion 862-854.
21. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286.
22. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1498-1504; discussion 1504-1495.
23. Page AJ, Ejaz A, Spolverato G et al. Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy--physiology, immunomodulation, and implementation. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 387-399.

24. Lassen K, Coolsen MM, Slim K et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 240-258.
25. Lassen K, Coolsen MM, Slim K et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 817-830.
26. Day RW, Cleeland CS, Wang XS et al. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 1023-1030 e1021-1022.
27. Mortensen K, Nilsson M, Slim K et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209-1229.
28. Roulin D, Donadini A, Gander S et al. Cost-effectiveness of the implementation of an enhanced recovery protocol for colorectal surgery. *Br J Surg* 2013; 100: 1108-1114.
29. Joliat GR, Labgaa I, Petermann D et al. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015; 102: 1676-1683.
30. Joliat GR, Labgaa I, Hubner M et al. Cost-Benefit Analysis of the Implementation of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *World J Surg* 2016.
31. Labgaa I, Jarrar G, Joliat GR et al. Implementation of Enhanced Recovery (ERAS) in Colorectal Surgery Has a Positive Impact on Non-ERAS Liver Surgery Patients. *World J Surg* 2016; 40: 1082-1091.
32. Gustafsson UO, Opperstrup H, Thorell A et al. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 1741-1747.
33. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
34. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
35. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-1835.

36. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
37. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2042-2048.
38. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
39. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-1061; discussion 1061-1054.
40. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243-9249.
41. Adams RB, Aloia TA, Loyer E et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91-103.
42. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
43. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-1268.
44. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 62-69; discussion 69-71.
45. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ et al. Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified? *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1585-1592.
46. Maggiori L, Goere D, Viana B et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann Surg* 2013; 258: 116-121.
47. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302: 2338-2344.

48. Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5344-5351.
49. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L et al. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 1175-1183.
50. Andreou A, Kopetz S, Maru DM et al. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Ann Surg* 2012; 256: 642-650.
51. Tie J, Lipton L, Desai J et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1122-1130.
52. Kim MJ, Lee HS, Kim JH et al. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 347.
53. Cejas P, Lopez-Gomez M, Aguayo C et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One* 2009; 4: e8199.
54. Mise Y, Zimmitti G, Shindoh J et al. RAS mutations predict radiologic and pathologic response in patients treated with chemotherapy before resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 834-842.
55. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2013; 258: 619-626; discussion 626-617.
56. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531.
57. Moehler M, Baltin CT, Ebert M et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015; 18: 550-563.
58. Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y et al. Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 2367-2376.
59. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.

60. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 2068-2073.
61. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) {dagger}. *Ann Oncol* 2012; 23: 2827-2834.
62. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3129-3136.
63. Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-535.
64. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 459-466.
65. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, EggenSpieler P et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 487-493.
66. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004; 239: 722-730; discussion 730-722.
67. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663.
68. Faiss S, Pape UF, Bohmig M et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696.
69. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 774-782.

70. Mayo SC, de Jong MC, Pawlik TM. Surgical management and emerging therapies to prolong survival in metastatic neuroendocrine cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 Suppl 3: S220-221; author reply S222-223.
71. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. 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.
72. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. 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.
73. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248: 626-637.
74. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 6084-6091.
75. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist* 2008; 13: 1270-1275.
76. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1020-1026.
77. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440-448.
78. Pinson CW, Wright JK, Chapman WC et al. Repeat hepatic surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. *Ann Surg* 1996; 223: 765-773; discussion 773-766.
79. Adam R, Bismuth H, Castaing D et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-60; discussion 60-52.
80. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg* 2006; 93: 457-464.
81. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118-124.

82. Okano K, Maeba T, Ishimura K et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 86-91.
83. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S et al. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 836-842.
84. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K et al. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 534-539.
85. Qiu JL, Deng MG, Li W et al. Hepatic resection for synchronous hepatic metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 694-700.
86. Mizuno N, Kato Y, Izumi Y et al. Importance of hepatic first-pass removal in metastasis of colon carcinoma cells. *J Hepatol* 1998; 28: 865-877.
87. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-276.
88. Yedibela S, Gohl J, Graz V et al. Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 778-785.
89. Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC et al. Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 436-446.
90. Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. The role of personalized medicine in metastatic colorectal cancer: an evolving landscape. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 381-395.

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, der mit seiner kontinuierlichen Unterstützung und Förderung meiner chirurgischen und wissenschaftlichen Laufbahn, die Fertigstellung dieser Habilitationsschrift ermöglicht hat und mich stetig zum Setzen von immer höheren Zielen motiviert.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. Jean-Nicolas Vauthey, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine wissenschaftliche Erfahrung im Rahmen einer Postdoctoral Research Fellowship in der Hepatobiliären Chirurgie im MD Anderson Cancer Center zu erweitern und die Grundlagen für meine akademische Karriere zu schaffen.

Ebenso danken möchte ich den ehemaligen Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Herrn Prof. Dr. Peter Neuhaus für die Förderung meiner chirurgischen Ausbildung und das entgegengebrachte Vertrauen zur erfolgreichen Durchführung von vielen Forschungsprojekten.

Ganz herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Marcus Bahra danken, der mich als Mentor mit Rat und Tat zum Erreichen meiner Ziele motiviert und meine Entwicklung zum akademischen Chirurgen ununterbrochen vorantreibt. Er inspiriert mich, meine Karriere auf dem Gebiet der hepatobiliären und onkologischen Chirurgie weiterzuverfolgen. Seiner Zeit und Mühe habe ich diese Habilitation zu verdanken.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. Daniel Seehofer, der mich bei mehreren wissenschaftlichen Projekten begleitet hat und mich mit seinen Ideen und Vorschlägen zur Fertigstellung von hochwertigen Publikationen unterstützt hat.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Igor Sauer und seiner Arbeitsgruppe für den regelmäßigen wissenschaftlichen Austausch und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Schmelzle für sein andauerndes Interesse an meiner Forschungsarbeit und positives Feedback, das stetig zum Erreichen meiner klinischen und akademischen Ziele beiträgt.

Herrn Prof. Dr. Matthias Biebl gebührt besonderer Dank für die hervorragende klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit sowie die kontinuierliche Förderung meiner universitären Laufbahn.

Zusätzlich möchte ich mich noch bei meinen Kollegen Herrn Dr. Benjamin Strücker und Frau Dr. Rosa Schmuck bedanken. Ihnen und allen nicht namentlich erwähnten Kollegen danke ich für ihre Freundschaft und die ausgezeichnete klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Abschließend möchte ich meinen größten Dank an meine Eltern Irene und Charalampos Andreou und meine Schwester Areti Andreou richten, die mich während meiner gesamten Karriere liebevoll begleitet und unterstützt haben. Ich bin ihnen unendlich dankbar und widme ihnen diese Arbeit.

7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. med. Andreas Andreou