

Efstratios Vagiaris

Dr. med.

## **Chirurgische Therapie und Prognose von Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen**

Geboren am 02. Oktober 1971 in Stuttgart/ Bad-Cannstatt

Staatsexamen am 06. November 1997 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: PD Dr. med. M. Manner

Die Resektionbehandlung mit potentiell kurativem Charakter stellt heute den Goldstandard in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen dar. Im Rahmen einer retrospektiven Studie, im Zeitraum von 1981 bis 1995, war das Ziel dieser Arbeit die Evaluation von Prognose- und Risikofaktoren der Leberresektion bei Metastasen primärer kolorektaler Karzinome. Die Erhebung dieser Kriterien bezog sich auf den Zeitpunkt „vor“ und „nach“ der Leberresektion bei potentiell kurativ resezierten Patienten (n=280).

Präoperativ (vor der Leberresektion) wurde aus obigem Patientenkollektiv der Einfluß von Alter, Geschlecht und Risikoerkrankungen der Patienten, Stadium und Histologie des Primärtumors, die postoperativen Therapiemaßnahmen nach der Primärtumor-Operation, das Vorkommen eines lokoregionären Rezidives, sowie von extrahepatischen Metastasen des Primärtumors überprüft.

Postoperativ (nach der Leberresektion) wurden Größe, Anzahl, Histologie und Lokalisation der Lebermetastase, die Operationsverfahren, die Radikalität der Leberresektion, der Absetzungsrand der Lebermetastase, der intraoperative Blutverlust, die Applikation von Blutersatzmitteln, die Erfahrung der Operateure, die perioperativen Komplikationen, sowie die systemischen Therapieverfahren nach der Leberresektion kontrolliert.

In der univariaten Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit negativem Einfluß auf das Überleben der Patienten für die präoperativen Faktoren das positive N-Stadium des Primärtumors mit  $p=0,027$ , die peri- oder postoperative Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen nach der Primär-Operation mit  $p=0,00008$ , die multiple Anzahl von Lebermetastasen (>1 Lebermetastase) mit  $p=0,031$  und die hohen Grading-Stadien ( $G_3$  und  $G_4$ ) der Lebermetastasen mit  $p=0,005$ . Einen negativen Einfluß auf das Überleben mit einem p-Wert von 0,002 zeigte die Altersgruppe der Patienten vom 46. bis 60. Lebensjahr, sowie die Gruppe ab dem 63. Lebensjahr, gegenüber der Patienten vom 21. bis 45. Lebensjahr und zwischen dem 61. und 62. Lebensjahr bei der Primärtumor-Operation. Bei Patienten mit metachroner Lebermetastasierung war der p-Wert bei 0,019. Im Bezug auf das lebermetastasenfreie Intervall vor der Leberresektion bis zu 6 Monaten lag der Wert bei  $p=0,005$  gegenüber denen mit einem lebermetastasenfreien Intervall von >6 Monaten.

Bezüglich der postoperativen Faktoren ergab sich ein negativer Einfluß auf das Überleben bei der Durchführung einer Thorakotomie ein p-Wert von 0,0002, im Falle einer Non-Radikalität der Leberresektion ein Wert von 0,0001. Der intraoperative Blutverlust bei der Leberresektion von >1,7 Litern Blut zeigte den p-Wert von 0,007, bei der Applikation von Fremderythrozytenkonzentraten lag der p-Wert bei 0,02 und Applikation von Fresh Frozen Plasma bei  $p=0,011$  als Blutersatzmittel. Die Gruppe der ersten Operateure mit sehr großer Erfahrung bei der Indikationsstellung und Durchführung der Leberresektion stellte einen p-Wert von 0,001 gegenüber der mäßig erfahrenen Operateurgruppe. Die allgemeine Rezidiventwicklung hatte einen negativen Einfluß auf das Überleben mit einem p-Wert von 0,0001. Insbesondere ergab die rezidivierende Lebermetastasierung den Wert von  $p=0,0002$ , die Entwicklung von extrahepatischen Metastasen den Wert von  $p=0,00008$  und der Verzicht auf die rezidivierende Durchführung einer potentiell kurativen Leberresektion den Wert von  $p=0,001$ .

Bei der multivariaten Regressionsanalyse erwiesen sich einerseits als negative Prognoseindikatoren für das Überleben der Patienten das *Patientenalter* bei der Primärtumor-Operation vom 46. bis 60. Lebensjahr und über dem 63. Lebensjahr ( $p=0,045$ ;  $RR=0,71$ ), das *N-Stadium des Primärtumors* von  $N_{1-3}$  ( $p=0,046$ ;  $RR=1,38$ ), das Grading der Lebermetastase(n) von  $G_3$  und  $G_4$  ( $p=0,050$ ;  $RR=1,4$ ), die Durchführung einer *Thorakotomie* bei der Leberresektion ( $p<0,0001$ ;  $RR=1,98$ ), der *histologisch tumorbefallener Resektionsrand* bei der Leberresektion ( $p<0,0001$ ;  $RR=2,08$ ), der *intraoperative Blutverlust* bei der Leberresektion von über 1,7 Litern Blut ( $p=0,002$ ;  $RR=1,73$ ), das Auftreten eines Rezidives nach der Leberresektion ( $p=0,001$ ;  $RR=1,81$ ) ungeachtet seiner Lokalisation und schlußendlich die Indikationsstellung und Durchführung der Leberresektion von einem sehr erfahrenen ersten Operateur ( $p=0,032$ ;  $RR=1,49$ ). Andererseits stellen sich als positive Prognoseindikatoren ein *lebermetastasenfreies Intervall* von über 6 Monaten nach der Primärtumor-Operation ( $p=0,03$ ;  $RR=0,69$ ), und bei geeigneter Indikation die Durchführung einer *erneuten potentiell kurativen Leberresektion* ( $p=0,01$ ;  $RR=0,47$ ) dar.

Diese Studie unterstreicht, übereinstimmend mit den Ergebnissen der internationalen Literatur, die Notwendigkeit einer R0-Resektion als Grundvoraussetzung für ein langfristiges Überleben. Innerhalb der R0- Leberresektionsgruppe wurden Prognoseindikatoren uni- und multivariat beschrieben. Ein positiver Lymphknotenstatus, ein hoher Blutverlust, sowie eine Thorakotomie sollten bei der Indikationsstellung und Durchführung der Leberresektion berücksichtigt werden. Schlußendlich untermauert diese Studie den Bedarf der Evaluierung von weiteren Prognosefaktoren, insbesondere von präoperativ bestimmbar Charakteristika, bezüglich der Entwicklung von multimodalen Therapiekonzepten zur geeigneten Selektion und Einbindung der Patienten an chirurgisch- und systemisch therapeutischen Maßnahmen.