

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. T. Keck

**Morbidität und Letalität von Leberoperationen und
Leberinterventionen bei Lebermetastasen in Abhängigkeit vom
Patientenalter**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Sektion Medizin -

vorgelegt von

Christopher Beck

aus Kapstadt

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. Lutz Mirow

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	5
1.1. Lebermetastasen	5
1.2. Therapiekonzepte von Lebertumoren	6
1.2.1. Theoretische Hintergründe zur offenen Leberresektion	6
1.2.2. Theoretische Hintergründe der laparoskopischen Leberresektion	9
1.2.3. Interventionelle Therapiemöglichkeiten	10
1.2.4. Präoperative Einschätzung des prospektiven Leberrestvolumens	12
2. <u>Patienten und Methoden</u>	14
2.1. Patienten	14
2.1.1. Patientenkollektiv	14
2.1.2. Gruppenaufteilung des Patientenkollektivs	14
2.2. Methoden	15
2.2.1. Operative Techniken der Leberresektion	15
2.2.2. Technik der Radiofrequenzablation	17
2.2.3. Präoperative bildgebende Diagnostik	19
2.2.4. Postoperative Kontrollen	20
2.2.5. Gründe für Irresektabilität	21
2.2.6. Datenerhebung und statistische Auswertung	23
2.2.7. Postoperative Datenerhebung	23
3. <u>Ergebnisse</u>	24
3.1. Demografische Daten des Patientenkollektivs	24
3.2. Lokalisation und Operation des Primärtumors	26
3.3. Charakterisierung der Lebertumore	28
3.4. Operation der Lebertumore	30
3.4.1. Lebersegmente	31
3.4.1.1. Klassifizierung der Leberresektionen	32
3.4.2. Durchgeführte Operationen	33
3.4.2.1. Klassifizierung der Radiofrequenzablationen	35
3.4.3. Die Art des Eingriffs bei mehrfachen Resektionen	36
3.5. Tumoranzahl	38
3.6. Radikalität der Lebereingriffe	40
3.7. Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer	45

3.8. Komplikationen	45
3.8.1. Therapie von Komplikationen	53
3.8.2. Gegenüberstellung der Komplikationsrate und des resezierten Lebervolumens	54
3.8.3. Gegenüberstellung der Komplikationsrate und der Anzahl der Lebertumore	55
3.8.4. Multivariate Analyse möglicher Auslöser für Komplikationen	56
3.8.5. Betrachtung der Komplikationsraten bei höheren Altersgrenzen	59
3.9. Letalität	60
3.9.1. Langzeitüberleben	61
4. <u>Diskussion</u>	64
4.1. Vergleich der eigenen Untersuchungen mit Daten aus der Literatur	64
4.1.1. Demografische Verteilung	64
4.1.2. Lokalisation des Primärtumors	65
4.1.3. Synchrone und metachrone Lebermetastasen	67
4.1.4. Leberresektionen	69
4.1.5. Radiofrequenzablationen	71
4.1.6. Radikalität	72
4.1.7. Komplikationsraten	73
4.1.8. Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer	77
4.1.9. Letalität	78
4.1.10. Langzeitüberlebensrate	79
4.2. Beurteilung der eigenen Daten	81
4.3. Zukunftsperspektiven	82
5. <u>Zusammenfassung</u>	83
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	85
7. <u>Anhang</u>	92
7.1. Abkürzungsverzeichnis	92
7.2. Abbildungsverzeichnis	94
7.3. Tabellenverzeichnis	96
7.4. Erhebungsbögen	98
8. <u>Danksagung</u>	101
9. <u>Lebenslauf</u>	102

1. Einleitung

In den letzten zwanzig Jahren hat das Durchschnittsalter der Bevölkerung stark zugenommen [4]. Laut der aktuellen Sterbetafel aus dem Jahr 2008/2010 beträgt die Lebenserwartung neugeborener Jungen 77,51 Jahre. Neugeborene Mädchen kommen statistisch gesehen auf 82,59 Jahre [67]. Verglichen mit der Statistik von 2003/2005 ist die zu erwartende Lebensdauer von Neugeborenen um 15,7 Monate bei Jungen und um 14,5 Monate bei Mädchen gestiegen [68]. Die Lebenserwartung eines heute 65-jährigen Mannes beträgt gemäß der Sterbetafel 2008/2010 noch weitere 17,33 Jahre, wohingegen Frauen im Alter von 65 Jahren noch 20,56 Jahre zu leben haben [67].

Diese zu beobachtende demografische Entwicklung führt zu immer mehr älteren Patienten mit einer zunehmend höheren Lebenserwartung [13, 27, 43, 44].

Gleichzeitig ist ein Anstieg der jährlichen onkologischen Neuerkrankungen zu beobachten, welche sich in Deutschland im Jahr 2000 auf 394.680 Krebsfälle beliefen [10]. 2008 waren es schon 469.800 erfasste Patienten [23].

Da die Menschen immer älter werden und die Anzahl der Tumorerkrankungen kontinuierlich zunimmt, verwundert es nicht, dass die Anzahl der Operationen an Lebertumoren bei älteren Patienten in den letzten Jahren stetig zugenommen hat [13, 27, 62].

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob eine Leberresektion bei Patienten über 65 Jahren mit gleicher Sicherheit durchführbar ist wie bei jüngeren Patienten, oder ob das steigende Alter eines Patienten an sich bereits eine Kontraindikation für den Eingriff an der Leber darstellt.

1.1. Lebermetastasen

Prinzipiell wird zwischen primären und sekundären Lebertumoren unterschieden. In Europa kommen Lebermetastasen häufiger vor als primäre Lebertumore. Sekundärtumore der Leber können unter anderem von Colon-, Rektum-, Lungen-, Mamma-,

Ösophaguskarzinomen, aus hepatischen Lymphomen oder Sarkommanifestationen stammen [14, 16, 49, 52, 56, 66].

Bei Krebspatienten wird die Leber mit 50 - 80% der Fälle am häufigsten von hämatogenen Metastasen befallen [32]. Besonders Karzinome des Gastrointestinaltraktes metastasieren häufig und frühzeitig in die Leber. Diese Erkenntnis beruht auf der anatomischen Tatsache, dass das venöse Blut des Darmtrakts zum größten Teil über die Vena mesenterica inferior und Vena mesenterica superior in die Vena portae und dann in die Leber fließt. Hierbei siedeln sich zirkulierende Tumorzellen wegen der filtrierenden Eigenschaft des Leberparenchyms häufig in der Leber an, wodurch bei 40 - 60% der kolorektalen Karzinome Leberfiliae entstehen [62].

Die Lebermetastasen sind in 20% der Colon- und Rektumkarzinome synchrone Leberfiliae [43]. Bei zusätzlich 15 - 30% der Patienten entwickeln sich im Verlauf Leberfiliae, so dass zusammen bis zu 50% der Colon- und Rektumkarzinome in die Leber metastasieren [43]. Häufig versterben Patienten mit kolorektalen Karzinomen an den Folgen der sekundären Lebertumore [41].

1.2. Therapiekonzepte von Lebertumoren

1.2.1. Theoretische Hintergründe zur offenen Leberresektion

Es gibt zahlreiche Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Lebertumoren. Die effektivste Therapie ist jedoch die R0-Resektion der Lebermetastasen, welche mit dem besten Langzeitüberleben vergesellschaftet ist [13, 41, 43, 57].

Nach einer Leberresektion haben Patienten eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 85,9%, 54,4% und 42,5% [70] sowie eine rezidivfreie Zeit von 53%, 26,2% und 23,5% [70]. Bei der rezidivfreien Zeit und der Überlebenszeit sind die Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht signifikant [4, 27, 43, 44].

Die verbesserten Operationstechniken der letzten Jahre haben das Risiko der Leberchirurgie bei der Resektion von Leberfiliae reduziert [4, 39, 43, 57]. Vor allem die

Erfahrung des Operateurs bzw. die Häufigkeit der Leberoperationen in einer Klinik sind entscheidende Faktoren für eine geringe Komplikations- und Mortalitätsrate [57, 62].

Allerdings wird nur bei 10 - 30% der Patienten mit sekundären Lebertumoren die kurative Resektion des Tumors als Therapieform angewandt [29, 43]. Hierbei fällt auf, dass die Ausschlusskriterien für eine Operation von Klinik zu Klinik stark variieren. Bei Mazzoni et al. müssen die Patienten einen ASA-Wert geringer als IV haben und zusätzlich alle Tumorherde mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm entfernbar sein [43]. Aldrighetti et al. haben in ihrer Studie alle Patienten mit Child-Pugh Typ B und C kategorisch ausgeschlossen [4]. Bei Child-Pugh Typ A werden nicht mehr als zwei Segmente entfernt. Zusätzlich darf sich keine Thrombose in der Vena portae oder in einem großen Ast von ihr befinden. Der Allgemeinzustand des Patienten und die Verteilung der Metastasen innerhalb der Leber sind bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation ebenfalls relevant. Genauso wie Mazzoni et al. haben auch Aldrighetti et al. alle Patienten der ASA Klasse IV ausgeschlossen [4, 43].

Unbehandelt haben Patienten mit Leberfiliae eine mediane Überlebenszeit von 6 bis 12 Monaten [54].

Wenn eine Leberresektion durchgeführt wird, gibt es verschiedene Möglichkeiten einen Tumor zu entfernen. Unterschieden wird zwischen typischen und atypischen Leberresektionen [19]. Bei den typischen Leberresektionen werden ganze Segmente entfernt, wobei die Anzahl der entfernten Segmente variabel ist. Ein Segment bezeichnet eine von acht Einheiten der Leber, die aus einem Ast der V. portae, der A. hepatica und einem Gallengang besteht (siehe Abb. 1).

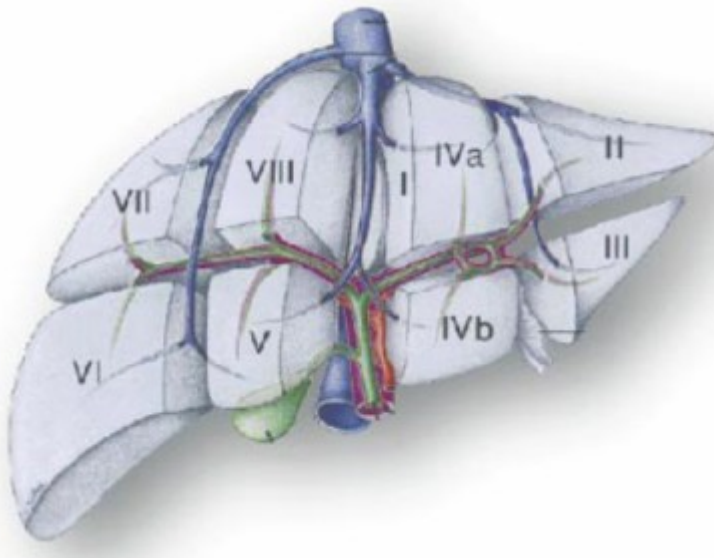


Abb. 1: Segmenteinteilung nach Couinaud [31].

Falls benachbarte Segmente typisch und gemeinsam reseziert werden, haben sich folgende Termini etabliert:

Hemihepatektomie rechts:	Resektion der Segmente V bis VIII
Erweiterte Hemihepatektomie rechts:	Resektion der Segmente IV bis VIII
Bisegmentektomie [Lobektomie links]:	Resektion der Segmente II und III
Hemihepatektomie links:	Resektion der Segmente II bis IV
Erweiterte Hemihepatektomie links:	Resektion der Segmente II bis V und VIII
Mittellappenresektion:	Resektion der Segmente IV, V und VIII
Segmentresektion:	Resektion eines Segmentes

Tab. 1: Definition der typischen Segmentresektionen [5, 11].

Bei einer atypischen Leberresektion wird der Tumor lokal exzidiert. Es wird keine Rücksicht auf den Aufbau der Segmente genommen. Bei dieser Vorgehensweise bleibt ein größtmöglicher Teil des gesunden Lebergewebes erhalten [19]. Die Parenchymdissektionstechniken werden im Kapitel 2.2.1. eingehend erläutert.

Sowohl bei der typischen als auch bei der atypischen Leberresektion ist es wichtig einen tumorfreien Resektionsrand, R0, zu erzielen. Wie viel gesundes Gewebe als Sicherheitsabstand zur Verringerung der Rezidivrate zusätzlich abgetragen werden muss,

ist nicht eindeutig bestimmt. Die Abstände variieren von 0,1 cm [57, 59, 60, 61] über 0,5 cm [63, 70] bis zu 1 cm [8, 21, 43]. Figueras et al. haben in ihrer Studie über die Auswirkung von Sicherheitsabständen, die kleiner als 1 cm sind, festgestellt, dass der willkürliche Wert von 1 cm keinen direkten Einfluss auf die Rezidivrate von kolorektalen Lebermetastasen hat solange eine R0-Resektion erfolgt [21]. Die Autoren vieler Veröffentlichungen sind sich einig, dass ein positiver Resektionsrand eine wesentliche Ursache für eine erhöhte Rezidiv- und eine verringerte Langzeitüberlebensrate darstellt [38, 43, 54, 55, 57, 60, 62, 70, 72].

1.2.2. Theoretische Hintergründe der laparoskopischen Leberresektion

Neben der Unterscheidung zwischen typischen und atypischen Leberresektionen erfolgt weiterhin eine Differenzierung zwischen laparoskopischen und offenen Resektionen. Da nicht alle Segmente laparoskopisch zu erreichen sind, ist diese Art der Resektion nicht für jeden Lebertumor geeignet. Dies führt zu einer starken Selektion der zu operierenden Patienten. Subkapsuläre Karzinome in den Segmenten II-VI, kleiner als 5 cm, sind das Selektionskriterium in der Studie von Belli et al. für laparoskopische Eingriffe [8]. Die Segmente I, VII und VIII sind schwer operabel [58], da die Leber laparoskopisch nicht ausreichend oder nur sehr schwer mobilisierbar ist.

Seit der ersten laparoskopischen Keilresektion der Leber im Jahre 1992 [8], hat man in verschiedenen Studien eine starke Verbesserung sowohl der Technik der Parenchydissektion als auch der Operationsplanung feststellen können. Zusätzlich haben Operateure im Bereich der Leberchirurgie vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten viel Erfahrung sammeln können.

In der Gegenüberstellung von laparoskopischen Eingriffen und Laparotomien können neue Navigationstechniken große Nachteile wie die fehlende taktile Sinneswahrnehmung, während einer laparoskopischen Leberoperation teilweise ausgleichen [35]. Wegen der bekannten Vorteile der laparoskopischen Techniken (geringerer Schmerzmittelbedarf, rasche Rekonvaleszenz) ist in Zukunft von einer steigenden Patientenzahl bei laparoskopischen Leberoperationen auszugehen [18]. Weiterhin sinken durch die

Verbesserung der Operationstechniken die Komplikationsraten. Obwohl Belli et al. für die laparoskopische Technik eine 23-minütige längere Operationszeit benötigt haben, sind weder Bluttransfusionen noch Pringle-Manöver, womit die temporäre Abklemmung der Arteria hepatica und der Vena portae während der Leberparenchydissektion gemeint ist [31], erforderlich. Ihre Patienten haben eine 8,3-tägige Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und eine postoperative Komplikationsrate von nur 13% [8].

Die Ausschlusskriterien für laparoskopische Operationen sind in den letzten Jahren gelockert worden, da sich die Operationstechniken verbessert haben [36]. Dennoch sind die Kriterien strenger als jene für konventionelle Laparotomien. Bei entsprechender Selektion ist die laparoskopische Behandlung sogar für manchen zirrhotischen Patienten im Vergleich zum offenen Eingriff von Vorteil [8, 9], wobei jedoch zu beachten ist, dass die Operationsresultate der laparoskopischen Leberchirurgie sehr stark von der Erfahrung des Operateurs abhängen [18].

Als Kontraindikation für einen laparoskopischen Eingriff werden Tumore angesehen, welche besonders groß sind, Tumore die in der Nähe großer Gefäße wachsen, andere Organe infiltrieren oder jene, die im dorsalen rechten Leberlappen gelegen sind [18].

1.2.3. Interventionelle Therapiemöglichkeiten

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist die interventionelle Therapie, welche jedoch nicht den kurativen Goldstandard darstellt. In Kombination mit einer Leberresektion kann eine Intervention allerdings auch kurativ eingesetzt werden. Außerdem kann bei kleinen Leberherden und nicht resektablen Patienten eine radiologische Tumordestruktion durchgeführt werden [33].

Im Folgenden werden die gängigsten interventionellen Therapien beschrieben:

Bei der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) werden 2 - 8 ml 95%iger Alkohol in einen Tumorherd injiziert, wobei die Methode bei Herden von bis zu 3 cm Durchmesser

am effektivsten ist [69]. Die 1-Jahres-Rezidivrate ist mit 26 - 32% allerdings sehr hoch [26].

Eine weitere Therapieform ist die Radiofrequenzablation (RFA), welche durch die Anlage von Wechselstrom mit einer Frequenz von 100 - 500 kHz zur thermischen Koagulation des Tumorgewebes führt. Diese Methode kann perkutan, laparoskopisch, per laparotomiam und transthorakal eingesetzt werden [69]. Die 1-Jahres-Rezidivrate beträgt 2 - 10% [26].

Beide Verfahren sind sicher, effektiv und vor allem bei nicht resektablen Patienten als Bridging-Therapie vor einer Lebertransplantation einsetzbar. Am sichersten sind beide Methoden für Tumorherde, die kleiner als 2 cm sind [69].

Eine weitere Therapieform ist die Kryoablation, bei der Argon-Gas eingesetzt wird um eine Kühlung auf -100 °C zu erreichen [12]. Pro Kryoeinheit kann ein Tumor von maximal 3,5 cm Durchmesser ablatiert werden. Außerdem kann die Kryoablation im Gegensatz zur RFA auch bei Herden in der Nähe zentraler Gefäße wie z.B. der V. cava inferior angewandt werden. Jedoch gilt der Kryoschock, der bei 1% der Ablationen vorkommt und mit einer Mortalität von 28% vergesellschaftet ist, als eine schwerwiegende Komplikation [12], was dazu führt, dass die Kryotechnik größtenteils nicht mehr angewandt wird.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) okkludiert die arterielle Gefäßversorgung des Lebertumors. Dabei werden Polyvinylalkohol-Partikel, Gelatinemikrosphären oder EmboCept® angewandt, die das ältere Lipidol zum Teil abgelöst haben. Außerdem wird eine zytotoxische Substanz, meistens Doxorubicin, verabreicht, die den Tumor lokal angreift [69]. Die Gefäßokklusion führt sowohl zu einer Ischämie des Tumorgewebes, als auch zur Verhinderung eines raschen Ausschwemmens des Zytostatikums. Eine Nebenwirkung der TACE ist das Postembolisationssyndrom, wobei als Ursache die Ischämie und der proinflammatorische Effekt angenommen werden [69]. Eine andere schwerwiegende, aber häufig reversible Nebenwirkung ist die Leberinsuffizienz, die in bis zu 20% der Fälle auftritt [69]. Die TACE wird häufig beim HCC angewandt, da das hepatozelluläre Karzinom durch seine Neovaskularisation zum

großen Teil arteriell versorgt wird [69]. Die gesunde Leber wird zu 70 - 80% von dem venösen Blut der V. portae versorgt und ist deshalb kaum anfällig für Partikel, die die arterielle Gefäßversorgung des gesunden Leberparenchyms okkludiert.

Im Gegensatz zur TACE werden bei der Radioembolisation radioaktive Mikrosphären aus Yttrium-90 oder Rhenium-188 arteriell und lokal in den Tumor appliziert. Die Nebenwirkungen sind mit denen der TACE vergleichbar. Allerdings wird diese Methode zurzeit nur für Studien empfohlen [69].

Sämtliche interventionellen Verfahren eignen sich auch zum Bridging für eine Lebertransplantation.

1.2.4. Präoperative Einschätzung des prospektiven Leberrestvolumens

Unabhängig davon ob ein Lebertumor interventionell oder chirurgisch behandelt wird, sollte ermittelt werden, ob postoperativ oder postinterventionell genügend intaktes Leberparenchym erhalten bleibt.

Die präoperative Restvolumenbestimmung des prospektiven Leberrestvolumens wird als wesentlicher prognostischer Faktor angesehen [9, 69]. Hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten der volumetrischen Berechnung. Mit einem CT oder einem MRT als Grundlage, kann eine dreidimensionale Darstellung der Leber mit Größe oder Volumen des Tumors bzw. der Restleber digital ermittelt werden. Sinkt das postoperative Lebervolumen bei intaktem Leberparenchym unter 25% und bei Leberzirrhose unter 50% [9], führt dies zu einem erhöhten Risiko für postoperatives Leberversagen [51].

Dennoch ist es schließlich der behandelnde Arzt selbst, der die für jeden Patienten individuelle, durch Erfahrung geprägte, subjektive Entscheidung für oder gegen eine Operation bzw. Intervention fällt [48].

Das Lebervolumen allein ist allerdings nicht ausschlaggebend für die Leistungsfähigkeit der postoperativen Restleber. Bei älteren Patienten ist die Leistungsfähigkeit hepatischer Zellen geringer als bei jungen [27, 44], weshalb die Funktionsfähigkeit des

Leberparenchyms häufig vor Leberoperationen geprüft wird. Die negative Auswirkung von Komorbiditäten (wie Hepatitis B, Hepatitis C oder Leberzirrhose) auf die Leber kann labortechnisch ermittelt werden. Hierfür bieten sich Verfahren wie der Indocyanin-Grün-Laufzeit-Test (ICG-R) über 15 Minuten oder die Bestimmung der Galaktose-Eliminations-Kapazität an [20]. Berichtet wurde hiervon nur in einigen asiatischen Studien. Diese Funktionsprüfung wird am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, nicht durchgeführt und konnte sich generell in Europa nicht durchsetzen. Man hat sich nicht auf diesen Test verlassen, da die Funktionsfähigkeit des gesunden Leberparenchyms, das postoperativ im Patienten verbleibt, nicht gezielt bestimmt werden kann und die Aussagekraft von vielen Einflussfaktoren abhängig ist (Lebervolumen etc.). Ein neues Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktionsreserven ist der LiMAX Test, der zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch nicht etabliert war.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenkollektiv

Alle Patienten, die in den 10 Jahren von 2000 bis Ende 2009 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in der Klinik für Chirurgie eine Leberresektion oder eine Radiofrequenzablation wegen einer Lebermetastase erhalten haben, werden in die Gesamtmenge der Daten eingeschlossen (n= 266). Die primären Lebertumore werden wegen der geringen Patientenzahl (n= 44) und der sich daraus ergebenden fehlenden statistischen Aussagekraft ausgeschlossen.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Untersuchung mit prospektiv erfassten Daten, die retrospektiv ausgewertet werden.

Ausgeschlossen werden Patienten, die ausschließlich eine Chemoembolisation, Chemoperfusion, Alkoholinstillationen und/oder SIRT ohne jegliche chirurgische Therapie erhalten.

Die Nachbeobachtung besteht aus postoperativen Routinekontrollen (siehe 2.2.4.). Falls ein Patient länger nicht vorstellig gewesen ist, wird jährlich der Hausarzt kontaktiert, wobei der Gesundheitsstatus des Patienten abgefragt wird. Die postoperativen Kontrollen bzw. die Kontaktaufnahmen mit dem Hausarzt werden bis Ende Dezember 2009 bzw. bis zum Versterben des Patienten durchgeführt.

2.1.2. Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Nach ihrem Alter werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. In der „jungen Gruppe“ sind alle Patienten bis zum Alter von einschließlich 65 Jahren zusammengefasst. Die „alte Gruppe“ besteht aus den Patienten, die 66 Jahre und älter sind. Entscheidend für die Gruppierung der Patienten ist das Lebensalter zum Zeitpunkt der ersten Leberoperation.

Zusätzlich wird die Anzahl der Eingriffe analysiert. Im Laufe der Studie werden die 266 erfassten Patienten 358-mal operiert, wobei ein Patient bis zu neunmal therapiert wird. Die Graphen, Tabellen und Auswertungen basieren entweder auf der Patientenzahl (n=266) oder auf der Anzahl der Eingriffe (n = 358).

2.2. Methoden

2.2.1. Operative Techniken der Leberresektion

Die Gabe eines single-shot-Antibiotikums, Ceftriaxon (Rocephin®), ist Standard bei jeder Leberresektion.

Bei Lebermetastasen ist die Indikation für eine Leberresektion gegeben, falls bei einer an sich gesunden Leber prospektiv mindestens 25% des Leberparenchyms erhalten bleiben und kein extrahepatischer Tumor vorliegt. Falls eine Leberzirrhose, Child-Pugh Typ A, besteht, dürfen hingegen nicht mehr als 50% des Leberparenchyms reseziert werden. Weiterhin wird die Operabilität eines Lebertumors zusätzlich von der Lage und Größe des Tumors abhängig gemacht und muss individuell beurteilt werden.

Die Resektion wird größtenteils mit einer kurativen Intention durchgeführt und ist nicht als Palliativmaßnahme gedacht.

Die Durchführung der Leberresektion beginnt mit dem Zugangsweg. Für gewöhnlich wird eine umgekehrte L-Inzision durchgeführt. Bei großen Resektionen kann eine Mercedes-Stern-Inzision geeignet sein [5]. Daraufhin folgt die Exploration der Leber, indem eine Peritonealkarzinose ausgeschlossen und der Leberhilus inspiziert wird, um eine mögliche Gefäßinfiltration zu entdecken, die eventuell zur Irresektabilität führen kann. Je nach Lage des Lebertumors muss die Leber entsprechend mobilisiert werden. Die Tumordinfiltration des Zwerchfells stellt dabei keine Kontraindikation zur Resektion dar. Nach der Mobilisation folgt die intraoperative Sonografie. Es können dabei zusätzliche

Tumorherde detektiert und die intrahepatischen Gefäßverläufe intraoperativ beurteilt werden [5]. Als nächstes wird die Hiluspräparation durchgeführt. Um Gefäß- und Gallengangsverletzungen zu vermeiden, sollte diese möglichst sparsam ausgeführt werden, falls keine Lymphknoten exstirpiert werden. Die Vena portae und die A. hepatica werden dargestellt und umschlungen. Welcher Gefäßast durchtrennt wird, ist von der geplanten Leberresektion abhängig. Um Gallenlecks zu detektieren, kann der Ductus hepaticus durchtrennt werden, vorläufig offen bleiben und nach der Resektion angespült werden [5].

Als nächstes erfolgt die Präparation der Vena cava und der Lebervenen. Vor einer Rechtsresektion wird die Vena cava freigelegt und die dorsal einmündenden Lebervenen werden abgesetzt. Vor einer Linksresektion hingegen muss die Vena cava nur dann retrohepatisch freigelegt werden, wenn der Lobus caudatus mitreseziert wird. Aufgrund der stark variierenden Lebervenenanatomie ist eine präoperative 3D-Rekonstruktion hilfreich um bei großen Resektionsflächen venöse Stauungen zu vermeiden [5].

Die Parenchydissektion erfolgt z. B. mit einem Ultraschallaspirator, einer Ultraschallschere oder einem Hydrojet, womit vergleichbar sichere Präparationen durchführbar sind [5]. Eine Alternative ist die Staplerhepatektomie, welche weniger zeitintensiv ist, jedoch relativ hohe Materialkosten nach sich zieht. Einige Kliniken nutzen die Crush-Clamp-Technik, bei der die Parenchydissektion stumpf mit den Branchen einer Schere durchgeführt wird. Die Gefäße, die durch die Resektionsfläche verlaufen, werden mit Ligaturen bzw. Clips versorgt. Kleinere Blutungen können koaguliert werden. Um den Blutverlust zu minimieren werden während einer Resektion zum Teil Pringle-Manöver durchgeführt. Weiterhin wird versucht den zentralen Venendruck möglichst gering zu halten [40]. Nach der Resektion können Fibrinkleber oder Kollagenschwämme zur Blutstillung eingesetzt werden.

Bei sehr großen Tumoren im rechten Leberlappen kann eine frontale Leberresektion durchgeführt werden („anterior approach“). Indiziert ist dieses Verfahren, wenn die Lebermobilisation aufgrund von infiltrativem Wachstum z. B. ins Diaphragma erschwert

ist. Bei der frontalen Leberresektion wird ohne vorherige Mobilisation das Leberparenchym von ventral nach dorsal durchtrennt [5].

Zur weiteren Hilfe kann das „hanging-Manöver“ durchgeführt werden, wobei ein Band zwischen der rechten und der mittleren Lebervene eingeführt und vor der Vena cava nach kaudal bis zum Leberhilus geführt wird. Durch moderaten Zug an dem Band wölbt sich die Resektionsfläche nach vorn und kann von ventral nach dorsal dissektiert werden. Indiziert ist dieses Verfahren bei Hemihepatektomien und bei der erweiterten Rechtsresektion [5].

Eine Lymphadenektomie wird standardmäßig durchgeführt [5].

Re-Resektionen sind bei einem Leberkarzinomrezidiv häufig nur noch als atypische Resektionen durchführbar. Je nach Umfang der Erstoperation ändert sich die Anatomie der Leber, wodurch die Mobilisation der Leber durch Verklebungen zusätzlich erschwert ist [5].

Leberresektionen werden standardmäßig offen aber teilweise auch laparoskopisch durchgeführt.

Prinzipiell stehen für die Laparoskopie die gleichen Instrumente zur Verfügung wie für die offene Resektion. Allerdings sind nicht alle Segmente gut erreichbar. Ideal ist die Laparoskopie für kleinere peripher gelegene Karzinome in den Segmenten II bis VI (Details siehe 1.2.2.).

2.2.2. Technik der Radiofrequenzablation

Radiofrequenzablationen können auf vier verschiedenen Wegen durchgeführt werden: transkutan unter CT-Überwachung, transkutan mit sonografischer Überwachung, laparoskopisch oder während einer Laparotomie. In der Lübecker Klinik für Chirurgie wird die RFA laparoskopisch, offen und CT-gestützt angewandt. Dazu wird eine Multiapplikatoren-Sonde, Starburst™ der Firma Rita®, benutzt, die mit mehreren fächerförmig angeordneten Sondenspitzen ausgestattet ist. Diese Sonde vergrößert den

Ablationsdurchmesser auf ungefähr 5 cm [32]. Für die Thermoablationen von bis zu 15 Minuten wird ein 1500X RF Generator der Firma Rita® verwendet.



Abb. 2: AngioDynamics RITA StarBurst XL [30].

Indikationen für laparoskopische Radiofrequenzablationen sind oberflächlich gelegene Metastasen bei Patienten, die nicht reseziert werden können. Die Vorteile dieser Methode sind die minimale Invasivität sowie die geringe Komplikationsrate [50].

Während offener chirurgischer Eingriffe wird die Indikation für eine Radiofrequenzablation gestellt, falls die RFA zusätzlich zur Resektion durchgeführt werden soll. Dies ist der Fall, sobald eine Lebermetastase innerhalb des nicht resezierten, ansonsten gesunden Leberparenchyms liegt.

Der Vorteil der Radiofrequenzablation während einer Laparotomie, ist die stark verbesserte Möglichkeit auch winzige, nicht vordiagnostizierte Metastasen zu therapieren, falls sie aufgrund des zu geringen Restvolumens der Leber nicht reseziert werden können. Derartige Metastasen werden durch eine intraoperative sonografische Untersuchung diagnostiziert. Ferner sind perkutan schwer erreichbare Segmente der Leber während der offenen Operation wesentlich besser zugänglich. Durch die RFA sinkt das Verletzungsrisiko benachbarter Organe. Ergänzend kann ein Pringle-Manöver durchgeführt werden, um den Radius des abladierten Gewebes zu erhöhen [46]. Obwohl die sonografische Sicht aufgrund der thermischen Gasbildung eingeschränkt ist, wird intraoperativ, mittels Ultraschall, die Radikalität der RFA bestimmt.

Hierbei gilt generell: Je kleiner der Tumor ist, umso sicherer kann er mit Hilfe der Radiofrequenzablation entfernt werden [15, 32].

2.2.3. Präoperative bildgebende Diagnostik

Das Ziel der präoperativen Diagnostik ist die Darstellung aller Tumore innerhalb der Leber, die Ermittlung deren Größe und die Bestimmung der anatomischen Position. Zusätzlich wird nach bisher unbekanntem extrahepatischen Tumoren oder Rezidiven gefahndet.

Das Staging wird anhand von verschiedenen bildgebenden Verfahren (Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Positronen-Emissions-Tomographie und Sonografie) durchgeführt, wobei die Computertomografie der Standard der Lübecker Uniklinik ist. Bei gastrointestinalen Primärtumoren wird speziell nach Lebermetastasen gesucht.

Bei anspruchsvollen Resektionen haben sich 3-D-Darstellungen (Firma MeVis[®], Bremen) bewährt. Auf der Basis einer MRT- oder CT-Leberuntersuchung mit Kontrastmittel und 2 mm Bilddicke werden dreidimensionale Rekonstruktionen der Leber hergestellt (siehe Abb. 3). Mit Hilfe des Lebermodells wird dem Operateur eine digitale Operationsplanung ermöglicht. In den Rekonstruktionen ist die segmentale Zuordnung des Leberparenchyms, der Venen, Arterien, des Gallengangsystems und des Tumors möglich. Zusätzlich kann das resezierte und verbleibende Leberparenchymvolumen berechnet und die Resektionslinie festgelegt werden, wobei sich auch die benötigte Breite des tumorfreien Randes ermitteln lässt. Ein zusammenfassender Befund mit verschiedenen Kenngrößen zu den 2-D- sowie 3-D-Bildern werden dem Operateur zusätzlich mitgeliefert [45].

Sollten Metastasen kleiner als 0,5 cm sein, werden diese aufgrund der Auflösungsgrenze des CTs bei den dreidimensionalen Rekonstruktionen der Leber nicht dargestellt. Zum Goldstandard zählt die intraoperative Nutzung der Sonografie um die Chance auch kleine Metastasen während der Operation zu identifizieren zu erhöhen.

Pat_PC
1115263 F
19370101

MeVis
Distant Services

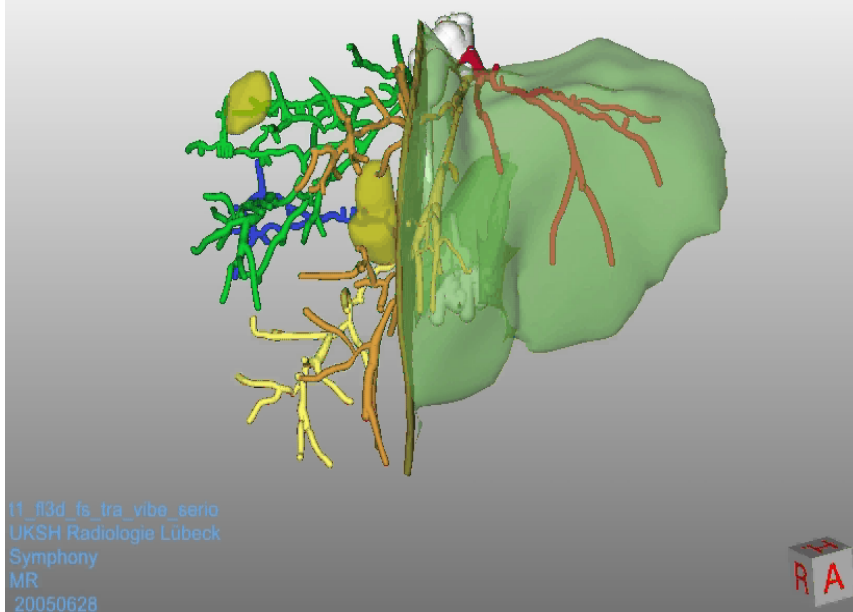


Abb. 3: Präoperatives 3D-Bild für die Operationsplanung. Quelle: Mirow [46].

2.2.4. Postoperative Kontrollen

Um den Erfolg einer RFA beurteilen zu können, wird 3 Monate nach dem Eingriff ein MRT veranlasst. Übergangsweise wurde auch 4 - 6 Wochen nach der Intervention ein MRT zur Kontrolle durchgeführt. Die bessere Differenzierung zwischen Ablationsdefekt und einem möglichen Rezidiv führte jedoch zur Festlegung eines Intervalls von 3 Monaten.

Auf jede Leberresektion folgt eine onkologische Nachsorge. Lebermetastasenpatienten haben ein feststehendes Nachsorgeschema, welches wie folgt aussieht: Alle 3 Monate wird eine Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt, wobei auch eine Blutentnahme zur Bestimmung der Tumormarker erfolgt. Eine Sonografie des Abdomens wird nach 3, 9, 15 und 21 Monaten veranlasst. Zusätzlich erhält der Patient 3 Jahre lang alle 6 Monate eine CT-Untersuchung des Abdomens und jährlich eine Computertomografie des Thoraxes. Die Abdominalsonografie wird nach 21 Monaten letztmalig durchgeführt. Alle anderen bildgebenden Maßnahmen werden nach 3 Jahren im jährlichen Intervall geplant.

2.2.5. Gründe für Irresektabilität

An der Universitätsklinik zu Lübeck wird eine Leberresektion aufgrund der folgenden fünf übergeordneten Kriterien abgelehnt:

1. Tumorwachstum, Tumorgröße, Tumorzahl (diffus angeordnete Leberherde)
2. Risiko einer geringeren Leberfunktion (Leberzirrhose, geringes prospektives Restlebertvolumen)
3. schlechter Allgemeinzustand des Patienten,
4. ungünstige anatomische Lage des Tumors (z. B. Infiltration aller 3 Lebervenen)
5. sonstige Gründe (z. B. Ablehnung durch den Patienten).

In solchen Fällen wird teilweise eine Radiofrequenzablation oder eine transarterielle Chemoembolisation durchgeführt. Die Tumorgröße bzw. sein Wachstum ist in 17,9% (junge Gruppe) bzw. 12,9% (alte Gruppe) der Patienten die am häufigsten vorkommende Kontraindikation für eine Resektion (s. Abb. 4). Ein schlechter Allgemeinzustand ist für junge Patienten in 1,7% und bei älteren Patienten in 4,8% der Fälle der Grund gewesen, sich gegen eine Leberresektion zu entscheiden ($p=0,161$).

Für interventionellen Therapien wird jeweils ein Grund für die Wahl der Radiofrequenzablation anstatt einer Leberresektion angegeben, wobei jedoch von 6 Eingriffen keine Daten vorhanden sind. Patienten, die weder reseziert noch ablatiert werden, sind aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

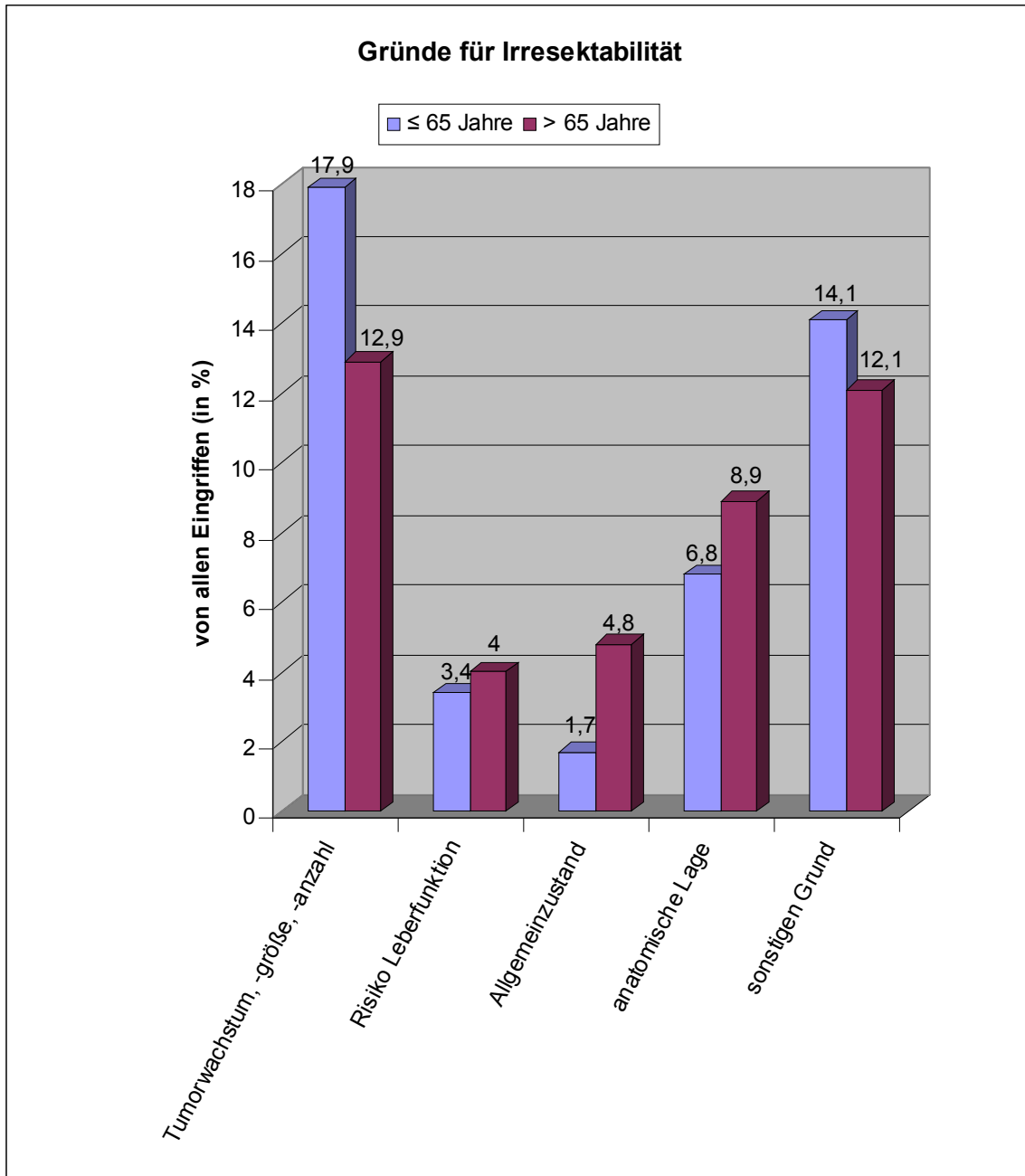


Abb. 4: Prozentuale Darstellung der Gründe für die Irresektabilität eines Tumors.

2.2.6. Datenerhebung und statistische Auswertung

Alle Daten werden mit Hilfe standardisierter Erhebungsbögen in einer Datenbank prospektiv erfasst und mit Excel (Microsoft Office) zusammengetragen. Die Auswertung der Daten erfolgt mit SPSS 18.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Für die statistischen Berechnungen werden verschiedene univariate Analysen durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test gilt als Standard zum Vergleich von Häufigkeiten, wobei die p-Werte $< 0,05$ als signifikant bezeichnet werden. Bei kleinen Patientenzahlen (< 5) kann der Chi-Quadrat-Test nicht benutzt werden und wird daher durch den exakten Fischer-Test ersetzt. Der U-Test dient zum Vergleich von Medianen. Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgt nach der Kaplan-Meyer-Methode. Die multivariate Analyse wird mittels einer binären logistischen Regression durchgeführt, wobei die Komplikation die abhängige Variable darstellt. Die verwendeten multinomialen Kovariaten werden mit Hilfe der Differenz-Kontrastmethode kategorisiert und um die Anpassungsgüte zu bestimmen wird der Hosmer-Lemeshow-Test genutzt. Des Weiteren wird der Wald-Test durchgeführt und das $\text{Exp}(B)$, welches das Quotenverhältnis darstellt, berechnet.

2.2.7. Postoperative Datenerhebung

Der Lebereingriff wird postoperativ vom Operateur mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens für die statistische Erfassung festgehalten (s. Abb. 20 und 21). Hierbei wird der Lebertumor klassifiziert, die Lokalisation in der Leber vorgenommen sowie das Volumen und die Anzahl der Tumoren bestimmt. Die Art der Leberresektion wird festgehalten und der Grund dokumentiert, falls eine Leberteilresektion nicht möglich ist. Die Eingriffswertigkeit (radikal oder palliativ, R0, R1 oder R2), eventuelle extrahepatische Tumore, Komplikationen, die Zusatztherapie und das Entlassungsdatum werden außerdem erfasst.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten des Patientenkollektivs

In der nun folgenden vergleichenden Analyse werden die Patienten in zwei Altersgruppen unterteilt. Die Studie schließt 266 Patienten ein, die mindestens eine Leberoperation an einer Lebermetastase erhalten haben. An den 266 Patienten werden 358 Eingriffe in Form von Leberresektionen und/oder interventionellen Therapien am Lebertumor durchgeführt. Wie in der Tabelle 2 ersichtlich, enthält die Gruppe der Patienten, die jünger als 66 Jahre alt sind („junge Gruppe“), 163 Patienten, davon 84 männlich (51,5%) und 79 weiblich (48,5%). Die Gruppe der Patienten über 65 Jahre („alte Gruppe“) besteht aus 103 Personen, 71 männlich (68,9%) und 32 weiblich (31,1%). Der Unterschied in der Geschlechteraufteilung innerhalb der älteren Gruppe ist signifikant ($p=0,005$). Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass 63,2% aller erfassten Patienten zur jüngeren Gruppe zählen und nur 36,8% der älteren Gruppe angehören.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	weiblich	84	51,5
	männlich	79	48,5
	Gesamt	163	100
> 65 Jahre	männlich	71	68,9
	weiblich	32	31,1
	Gesamt	103	100

Tab. 2: Geschlechteraufteilung der Patienten im Gruppenvergleich.

In der Tabelle 3 wird die Divergenz des Alters der behandelten Patienten dargestellt. Das Alter innerhalb der jungen Gruppe zum Zeitpunkt der Primärtumoroperation variiert zwischen 14 und 65 Jahren, wobei der erste Lebereingriff im Alter von 16 bis 65 Jahren stattfindet. Das mediane Alter für die Lebermetastasen-Therapie liegt bei 57 Jahren und das mittlere Alter bei 54,70 Jahren.

Im Vergleich dazu steht die ältere Gruppe. Das Alter bei der Primärtumoroperation liegt zwischen 61 und 88 Jahren. Der früheste Lebereingriff findet hier bei einem 66-Jährigen statt, während der älteste Patient zum Zeitpunkt der Leberoperation 89 Jahre alt ist. Das mediane Alter dieser Patienten beträgt 71 Jahre und das mittlere Alter 71,78 Jahre.

		Alter bei Primärtumorresektion	Alter beim ersten Lebereingriff
≤ 65 Jahre	Fallzahl	163	163
	Mittelwert	53,31 Jahre	54,70 Jahre
	Minimum	14 Jahre	16 Jahre
	Maximum	65 Jahre	65 Jahre
>65 Jahre	Fallzahl	103	103
	Mittelwert	70,29 Jahre	71,78 Jahre
	Minimum	61 Jahre	66 Jahre
	Maximum	88 Jahre	89 Jahre

Tab. 3: Alter der Patienten bei der Primärtumoroperation- und Leberoperation.

Nach der Operation des Primärtumors wird der Zeitraum bis zur ersten Leberoperation untersucht. In der jungen Gruppe liegt die Zeitspanne bis zum ersten Lebereingriff durchschnittlich bei 16,51 Monaten und die mediane Zeitdifferenz beträgt 8 Monate. In der Gruppe über 65 Jahre liegt zwischen der Primärtumoroperation und dem ersten Lebereingriff durchschnittlich ein Zeitraum von 17,19 Monaten. Hier beträgt die mediane Zeitspanne 13 Monate. Insgesamt beläuft sich der längste Zeitraum ohne Bildung von Lebermetastasen auf 14 Jahre und einen Monat (s. Tab. 4). Synchrone Metastasen sind mit 0 Monaten Zeitdifferenz angegeben. Bei 2 Patienten der jungen Gruppe gibt es dazu keine Angaben.

≤ 65 Jahre	Fallzahl	161
	Mittelwert	16,51 Monate
	Median	8 Monate
	Minimum	0 Monate (synchrone Metastasen)
	Maximum	169 Monate
> 65 Jahre	Fallzahl	103
	Mittelwert	17,19 Monate
	Median	13 Monate
	Minimum	0 Monate (synchrone Metastasen)
	Maximum	98 Monate

Tab. 4: Zeitraum von der operativen Primärtumorbehandlung bis zum ersten Lebereingriff.

3.2. Lokalisation und Operation des Primärtumors

Nicht alle in dieser Studie erfassten Patienten sind am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, am Primärtumor operiert worden. Dies betrifft 36,6% der Patienten mit Lebermetastasen aus der jungen Gruppe sowie 40,2% aus der Gruppe der alten Patienten.

Obwohl die Daten erst ab dem Jahr 2000 prospektiv erfasst werden, geht der Zeitpunkt einiger Operationen an Primärtumoren bis ins Jahr 1987 zurück (vgl. Abb. 5).

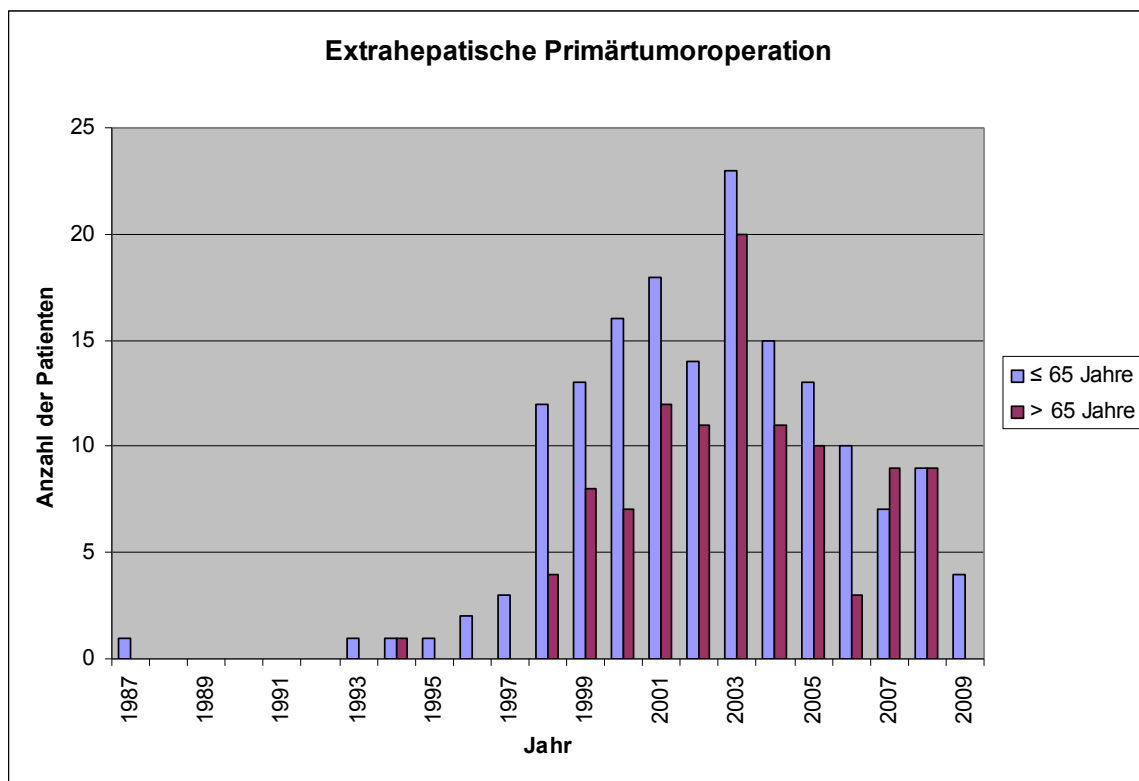


Abb. 5: Jahr der extrahepatischen Primärtumoroperation, nach der sich zwischen 2000 und 2009 Lebermetastasen entwickeln.

Im Folgenden schlüsselt die Tabelle 5 die Primärtumore aller Patienten auf. Zu erkennen ist, dass 70,5% aller jungen Patienten ein kolorektales Karzinom als Primärtumor haben. Dem gegenüber steht die ältere Vergleichsgruppe mit 84,5%.

Weiterhin zahlenmäßig relevant sind in dieser Tabelle primäre Mammakarzinome, die in der Gruppe der jungen Patientinnen 14 Fälle (8,6%) ausmachen. In der Gruppe der älteren Patientinnen beträgt der Prozentsatz hingegen nur 1%.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	kolorektale Karzinome	115	70,5
	Magenkarzinom	3	1,8
	Mammakarzinom	14	8,6
	Lungenkarzinom	1	0,6
	Urogenitalkarzinom	5	3,1
	Neuroendokrines Karzinom	8	4,9
	mehrere Karzinome	1	0,6
	andere Karzinome	16	9,8
	Gesamt	163	100
> 65 Jahre	kolorektale Karzinome	87	84,5
	Magenkarzinom	2	1,9
	Mammakarzinom	1	1
	Urogenitalkarzinom	4	3,9
	Neuroendokrines Karzinom	1	1
	mehrere Karzinome	2	1,9
	andere Karzinome	6	5,8
	Gesamt	103	100

Tab. 5: Lokalisation der Primärtumore.

In Tabelle 6 wird die Eingriffswertigkeit der Therapie der extrahepatischen Primärtumore verdeutlicht, bei denen in beiden Gruppen knapp über 50% radikal reseziert werden.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	radikal (R0)	87	53,4
	palliativ (R1+R2)	75	46
	unbekannt	1	0,6
	Gesamt	163	100
> 65 Jahre	radikal (R0)	58	56,3
	palliativ (R1+R2)	45	43,7
	Gesamt	103	100

Tab. 6: Eingriffswertigkeit der Operationen an den extrahepatischen Primärtumoren

3.3. Charakterisierung der Lebertumore

Ob ein Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine synchrone-, metachrone- oder eine Kombination aus synchronen und metachronen Lebermetastasen hat, wird in Tabelle 7 ersichtlich. Synchrone Metastasen treten bei den jungen Patienten 77 mal (47,2%) auf. Zusätzlich leiden 73 dieser Gruppe angehörenden Patienten an metachronen Lebermetastasen (44,8%). 13 Patienten (8,0%) sind während des Beobachtungszeitraumes sowohl an synchronen als auch an metachronen Metastasen erkrankt.

Die ältere Patientengruppe schließt 47 Patienten (45,6%) mit synchronen und 51 (49,5%) mit metachronen Lebermetastasen ein. In 5 Krankheitsverläufen tauchen sowohl synchrone als auch metachrone Metastasen auf.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	synchrone Metastase	77	47,2
	metachrone Metastase	73	44,8
	synchrone + metachrone Metastase	13	8
	Gesamt	163	100
> 65 Jahre	synchrone Metastase	47	45,6
	metachrone Metastase	51	49,5
	synchrone + metachrone Metastase	5	4,9
	Gesamt	103	100

Tab. 7: Lebermetastasen im temporären Zusammenhang zum Primärtumor.

Die Abbildung 6 stellt das zeitliche Intervall zwischen der Primärtumorthherapie und dem Auftreten der metachronen Lebermetastase dar. Die höchste Amplitude beider Gruppen liegt bei einem Jahr und sinkt bis zum 6. Jahr stetig ab. Danach folgen nur noch sporadisch Leberresektionen.

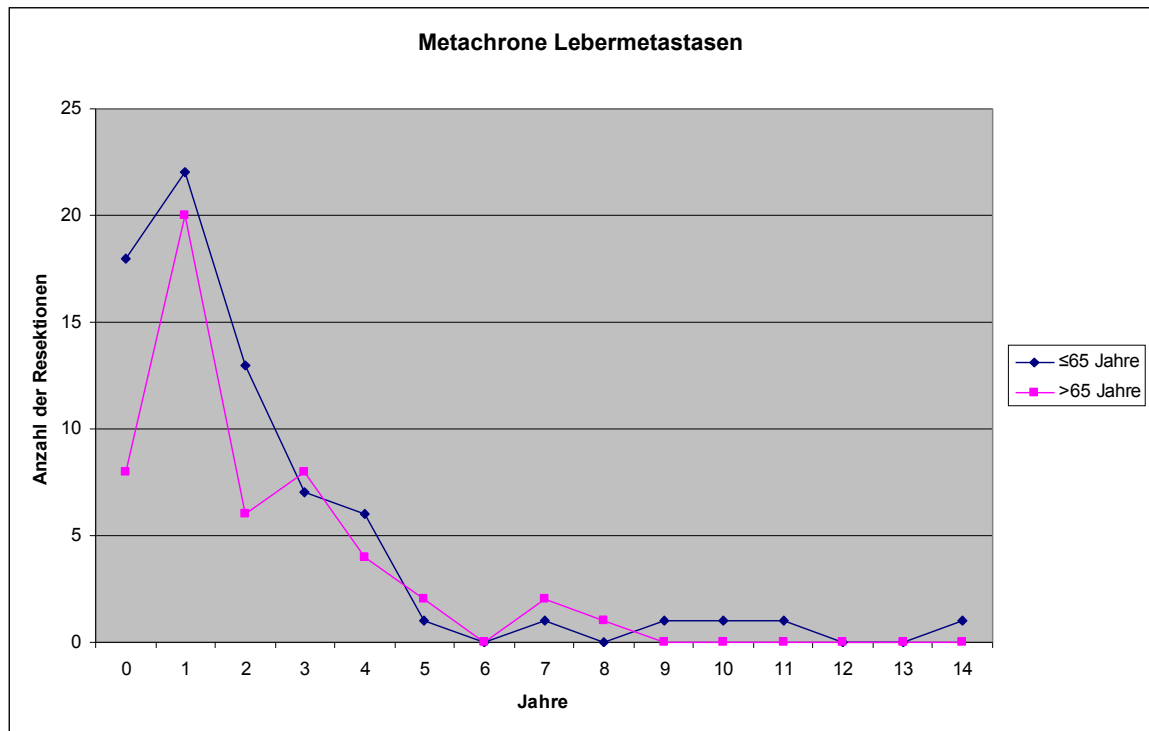


Abb. 6: Zeitintervall zwischen dem Primärtumor und dem Auftreten einer metachronen Lebermetastase.

3.4. Operation der Lebertumore

Bei 358 Lebereingriffen an 266 Patienten sind 24 Operateure beteiligt. Es führen sechs Chirurgen mehr als zehn Eingriffe durch, wovon drei Chirurgen mehr als 60 Operationen ausführen. Der Operateur mit den meisten Eingriffen vollzieht 95 Leberoperationen.

Die Leberoperationen werden sowohl offen als auch laparoskopisch durchgeführt, wobei 11 Patienten (4,7%) der jungen Gruppe und 6 Patienten (4,8%) der alten Gruppe nach letzterer Methode operiert werden.

Die Anzahl der Lebereingriffe pro Patient variiert zwischen 1 - 9 in der jungen und 1-4 in der alten Gruppe. Radiofrequenzablationen werden nicht bei jedem Patienten durchgeführt. Die jüngeren Patienten werden bis zu 7-mal ablatiert und die älteren Patienten mit bis zu 4 Radiofrequenzablationen behandelt. Der Mittelwert liegt bei 1,49 Radiofrequenzablationen pro Patient für die junge Gruppe und 0,85 Radiofrequenzablationen pro Patient für die alte Gruppe (s. Tab. 8).

		Anzahl der Lebereingriffe pro Patient	Anzahl der RFA pro Patient
≤ 65 Jahre	Mittelwert	2,18	1,49
	Minimum	1	0
	Maximum	9	7
> 65 Jahre	Mittelwert	1,47	0,85
	Minimum	1	0
	Maximum	4	4

Tab. 8: Anzahl der Lebereingriffe bzw. Radiofrequenzablationen pro Patient.

3.4.1. Lebersegmente

In der Abbildung 7 sieht man die Häufigkeit, mit der die einzelnen Segmente im Gruppenvergleich reseziert werden.

Prozentual sind nur geringe Abweichungen beider Gruppen für ein jeweiliges Segment zu erkennen. Im Vergleich zum rechten Leberlappen wird der linke Leberlappen seltener operiert (s. Tab. 9; $p=0,155$).

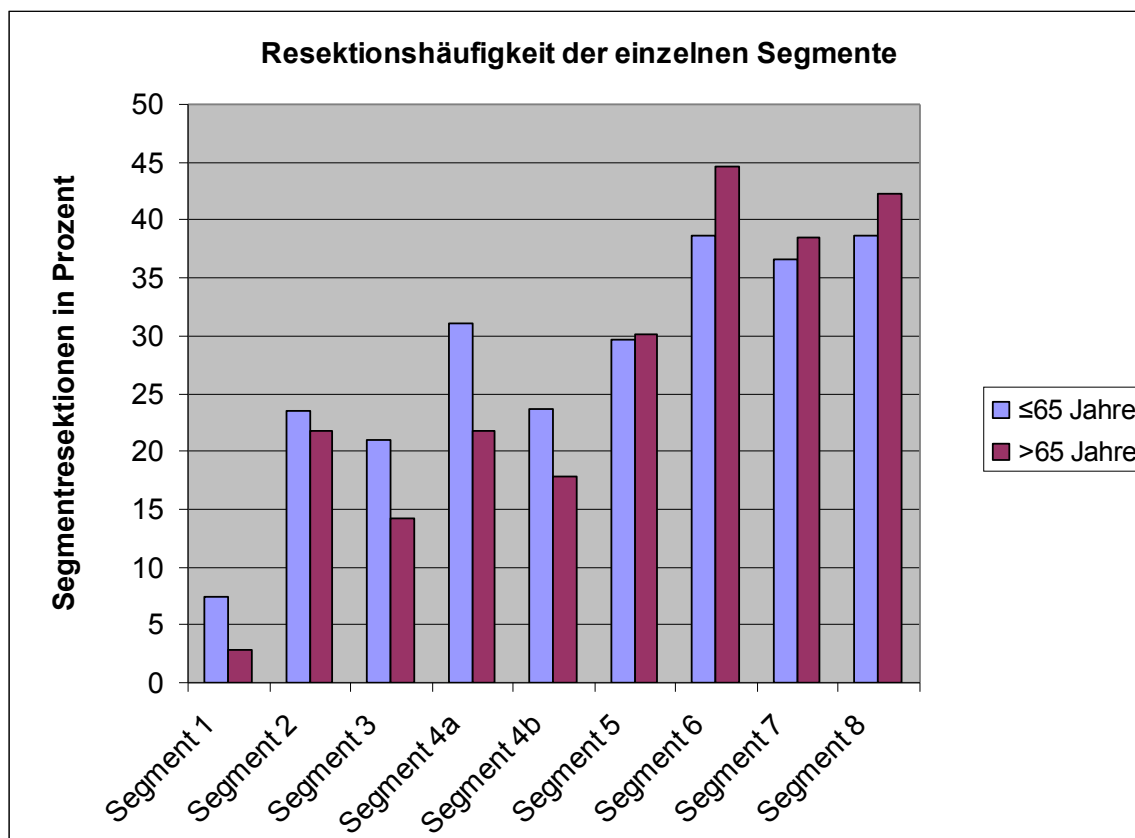


Abb. 7: Häufigkeit der resezierten Segmente.

		Eingriffe	Prozentwert
≤ 65 Jahre	linker Leberlappen	34	14,5
	rechter Leberlappen	80	34,2
	beidseitig	119	44,4
	zentral	1	0,4
	Gesamt	234	100
> 65 Jahre	linker Leberlappen	14	11,3
	rechter Leberlappen	55	44,4
	beidseitig	53	42,7
	unbekannt	2	1,6
	Gesamt	124	100

Tab. 9: Lokalisation der Leberoperationen.

3.4.1.1. Klassifizierung der Leberresektionen

Bei den Patienten der jungen Gruppe werden 43 (30,5%) atypische, 82 (58,2%) anatomische und 16 (11,3%) sowohl atypische als auch anatomische Resektionen durchgeführt. Damit vergleichbar wird in der alten Auswahl bei 20 (24,7%) Eingriffen atypisch reseziert. Außerdem werden 51 (63,0%) anatomische Resektionen ausgeführt, wobei zehn (12,3%) Eingriffe sowohl atypische als auch anatomische Resektionen sind (s. Tab. 10). Diese Tabelle bezieht sich auf die Anzahl der Resektionen (n=222) und beinhaltet keine RFA.

		Eingriffe	Prozentwert
≤ 65 Jahre	atypische Resektion	43	30,5
	anatomische Resektion	82	58,2
	atypische + anatomische Resektion	16	11,3
	Gesamt	141	100
> 65 Jahre	atypische Resektion	20	24,7
	anatomische Resektion	51	63
	atypische + anatomische Resektion	10	12,3
	Gesamt	81	100

Tab. 10: Anzahl der atypischen und der anatomischen Resektionen im Gruppenvergleich.

3.4.2. Durchgeführte Operationen

In welchem Ausmaß eine Leberresektion am untersuchten Patientengut vorgenommen wird, lässt sich im Gruppenvergleich in Abbildung 8 erkennen. Die Patienten der älteren Gruppe werden zu 24,3% hemihepatektomiert. Im Vergleich zu 16,7% bei den jungen Patienten ist dies jedoch ohne Signifikanz ($p=0,192$). Die meisten Patienten erhalten eine Segmentresektion und/oder eine atypische Resektion.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind Resektionen, die in beiden Gruppen mit 1% und weniger angegeben werden, aus der Abbildung 8 ausgeschlossen worden.

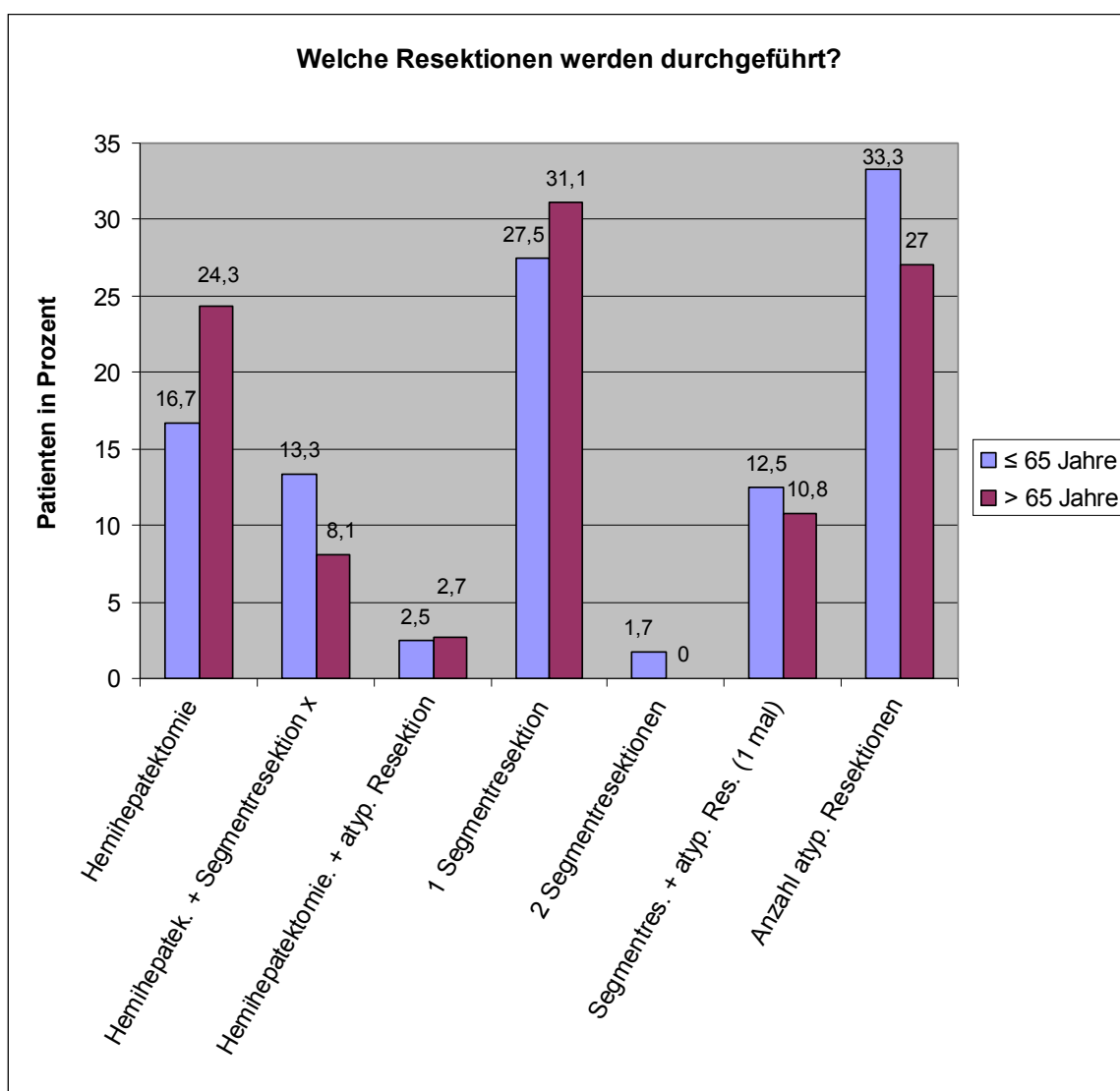


Abb. 8: Aufstellung der durchgeführten Resektionen.

Hemihpatek. = Hemihpatektomie, atyp. = atypische, Res. = Resektion, Segmentres. = Segmentresektion.

Im Folgenden wird die Häufigkeit der Resektionen, RFA und der kombinierten Eingriffe aus Resektionen und RFA aufgezeigt. Die Patienten der jungen Gruppe werden zu 42,4% reseziert und zu 39,0% abladiert. Beide Verfahren werden hingegen bei 18,6% kombiniert.

Bei der alten Auswahl gibt es 50,8% Resektionen, 34,7% RFA und bei 14,5% der Eingriffe werden sowohl Resektionen als auch RFA vorgenommen (s. Tab. 11).

In dieser Tabelle werden drei Eingriffe nicht berücksichtigt, da es bei ihnen keine Angaben zur Eingriffstechnik gibt.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	Resektion	98	42,4
	RFA	90	39
	Resektion + RFA	43	18,6
	Gesamt	231	100
> 65 Jahre	Resektion	63	50,8
	RFA	43	34,7
	Resektion + RFA	18	14,5
	Gesamt	124	100

Tab. 11: Anzahl der Resektionen und/ oder Radiofrequenzablationen. RFA = Radiofrequenzablation

3.4.2.1. Klassifizierung der Radiofrequenzablationen

Bei der Klassifizierung der RFA unterscheiden wir zwischen offenen, laparoskopischen und CT-/sonografisch gesteuerten RFA. In der nachfolgenden Tabelle ist zu erkennen, dass 51,1% der Patienten der jungen Gruppe sowie 54,1% aus der alten Gruppe eine offene RFA erhalten haben. Dem gegenüber stehen 6,8% (junge Gruppe) sowie 8,2% (alte Gruppe), die mittels einer laparoskopischen RFA behandelt werden. Eine durch Bildgebung (z. B. CT oder Sonografie) unterstützte Radiofrequenzablation wird zu 42,1% (junge Gruppe) bzw. zu 37,7% (alte Gruppe) ausgeführt (s. Tab. 12). Aus der Tab. 12 ausgeschlossen werden alle Eingriffe, bei denen nur reseziert wird und keine RFA stattfindet.

		Eingriffe	Prozentwert
≤ 65 Jahre	RFA offen	68	51,1
	RFA laparoskopisch	9	6,8
	RFA CT-/sonografisch gesteuert	56	42,1
	Gesamt	133	100
> 65 Jahre	RFA offen	33	54,1
	RFA laparoskopisch	5	8,2
	RFA CT-/sonografisch gesteuert	23	37,7
	Gesamt	61	100

Tab. 12: Differenzierung der Radiofrequenzablationstechniken.

CT = Computertomografie, RFA = Radiofrequenzablation

3.4.3. Die Art des Eingriffs bei mehrfachen Resektionen

In den Abbildungen 9 und 10 werden die Reihenfolgen der Leberresektionen dargestellt. In ihnen sind alle Resektionen und kombinierte Resektionen mit Radiofrequenzablation erfasst, reine RFA werden nicht berücksichtigt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden alle Eingriffe vernachlässigt, die prozentual mit weniger als 1,4% aufgeführt werden. Eine dritte, vierte und fünfte Operation wird teilweise durchgeführt, aufgrund zu geringer Anzahl jedoch nicht weiter betrachtet.

- Abbildung 9 zeigt unabhängig vom Alter eine ähnliche Herangehensweise für die erste Leberresektion. Tendenziell werden Patienten der älteren Abteilung häufiger rechts hemihepatektomiert (23% im Vergleich zu 14,1%). Junge Patienten werden häufiger links hemihepatektomiert (17,5% gegen 10,8%). Statistisch gesehen sind jedoch keine signifikanten Unterschiede zu finden.
- Ab dem zweiten Eingriff kommen vermehrt Leberparenchym sparende Resektionen zur Anwendung. Abbildung 10 verdeutlicht, dass bei den Patienten, die jünger als 66 Jahre sind, vermehrt einzelne Lebersegmente nachreseziert werden (16,7% im Vergleich zu 9,5%). Junge Patienten werden häufiger als alte in der 2. Operation cholezystektomiert, (22,5% gegen 16,3%) allerdings ohne statistische Signifikanz.

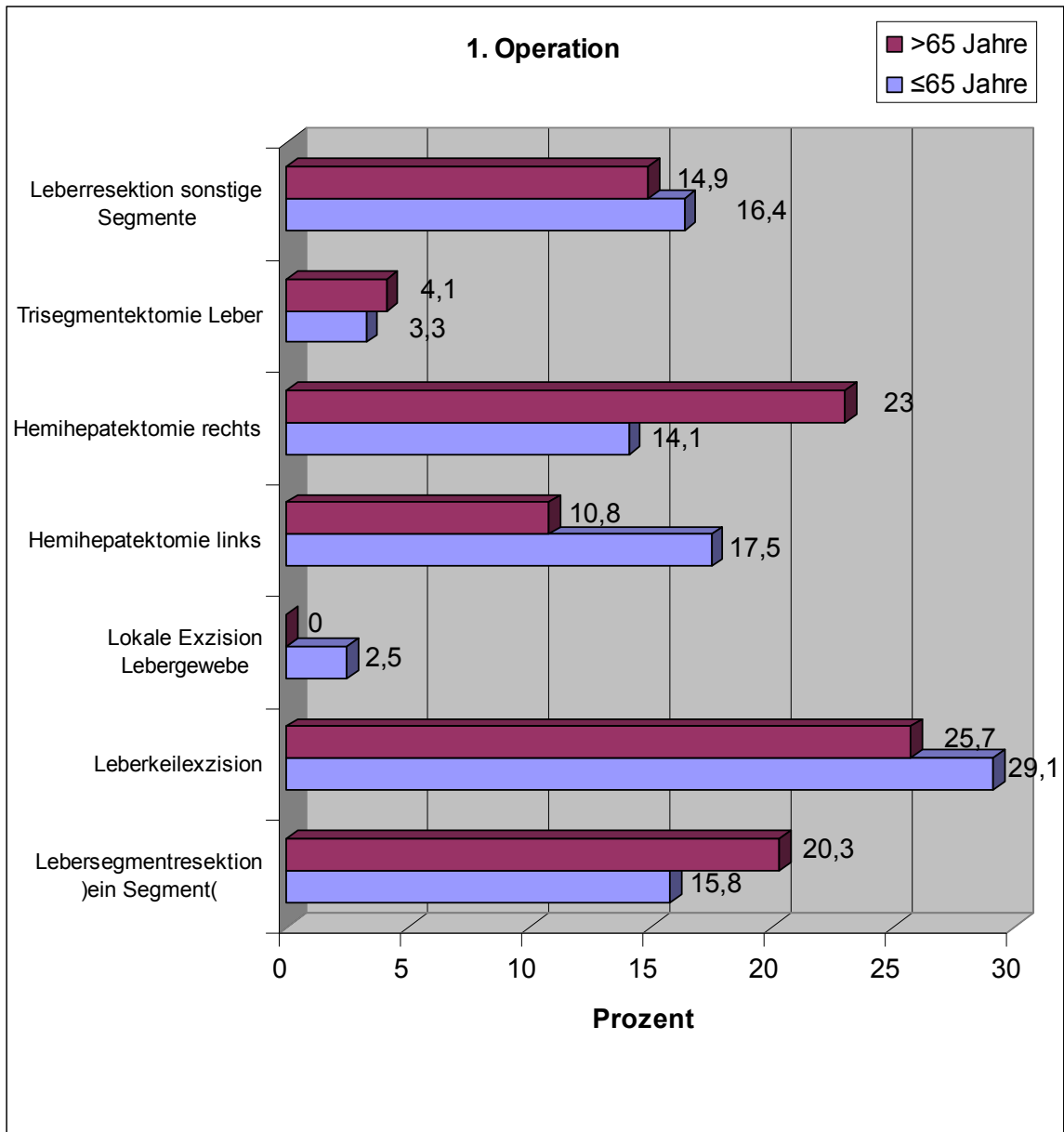


Abb. 9: 1. Leberresektion im detaillierten Gruppenvergleich

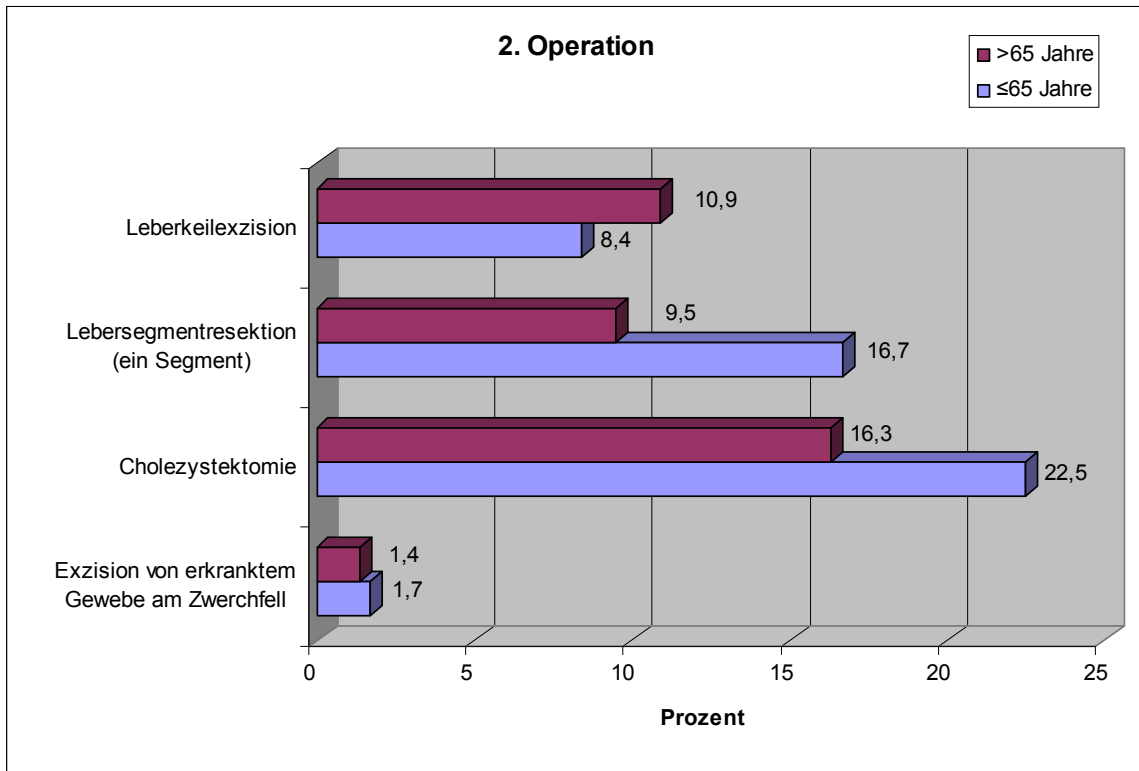


Abb. 10: 2. Leberresektion im detaillierten Gruppenvergleich

3.5. Tumoranzahl

Statistisch erfasst ist in Tabelle 13 die Anzahl der Tumorherde in der Leber, welche weiterhin in „solitäre Tumore“, „zwei bis drei Tumore“, „mehr als drei Tumore“, „diffus“ sowie „unbekannte Anzahl“ unterteilt sind.

Zu erkennen ist, dass in der jüngeren Gruppe 70 Patienten mit einem solitären Tumor (29,9%) und 64 Patienten mit 2 bis 3 Tumorknoten (27,4%) aufgeführt sind. Des Weiteren haben 83 Patienten (35,5%) mehr als 3 Tumore in der Leber. 15 Tumore sind diffus verteilt. „Diffus“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass im Organ ubiquitär Tumore zu finden sind. Bei 2 Eingriffen ist die Anzahl der Tumore allerdings nicht bekannt.

Im Vergleich dazu hat die alte Kohorte zu 42,7% (53 Patienten) solitäre Tumore in der Leber. 35 Patienten (28,2%) haben 2 bis 3 Lebermetastasen. Bei 29 Erkrankten (23,4%) lassen sich mehr als drei Tumore in der Leber finden. Fünf Patienten mit diffusen

Tumoren und 3 Fälle mit unbekanntem Tumoranzahl vervollständigen die Gruppe der älteren Patienten (s. Tab. 13).

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	solitärer Tumor	70	29,9
	2-3 Tumore	64	27,4
	mehr als 3 Tumore	83	35,5
	diffus	15	6,4
	unbekannte Anzahl	2	0,9
	Gesamt	234	100
> 65 Jahre	solitärer Tumor	53	42,7
	2-3 Tumore	35	28,2
	mehr als 3 Tumore	29	23,4
	diffus	5	4
	unbekannte Anzahl	2	1,6
	Gesamt	124	100

Tab. 13: Anzahl der Tumorherde in der Leber.

Die Anzahl der Tumorherde betrachtend, haben die jungen Patienten im Mittelwert 0,71 Lebertumorherde mehr als die alten Patienten. Auch die maximale Anzahl der operierten Tumore pro Eingriff ist höher als in der älteren Gruppe (20 gegen 11 Tumore). In beiden Gruppen fehlen bei ca. 20% der Patienten genaue Angaben (s. Tab. 14).

		Tumoranzahl
≤ 65 Jahre	Mittelwert	2,90
	Minimum	1
	Maximum	20
> 65 Jahre	Mittelwert	2,19
	Minimum	1
	Maximum	11

Tab. 14: Therapierte Tumorherdanzahl pro Leberoperation.

Die folgende Tabelle veranschaulicht, wie viel Prozent der Leber bei einer Leberresektion exzidiert werden. In der jungen Gruppe werden bei 88,9% der Patienten bis zu 50% des Leberparenchyms reseziert. In der bejahrten Patientengruppe sind es hingegen 90,0% der Patienten (s. Tab. 15). Bei 9,4% der jungen Gruppe und 6,5% der alten Gruppe werden 51 - 75% des Leberparenchyms entfernt.

	Entfemttes Leberparenchym	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	bis 25%	108	46,2
	26-50%	100	42,7
	51-75%	22	9,4
	unbekanntes Volumen	4	1,7
	Gesamt	234	100
> 65 Jahre	bis 25%	70	56,5
	26-50%	44	35,5
	51-75%	8	6,5
	unbekanntes Volumen	2	1,6
	Gesamt	124	100

Tab. 15: Volumen des resezierten Lebergewebes in Prozent.

3.6. Radikalität der Lebereingriffe

Per Definition sind in dem Universitätsklinikum zu Lübeck alle Leberresektionen automatisch als R2 eingestuft, sobald der Patient einen extrahepatischen Tumor hat, welcher nicht in gleicher Sitzung reseziert wird. Falls der Lebertumor makroskopisch keinen freien Resektionsrand hat, wird auch er als R2 klassifiziert.

Grundsätzlich wird jede Thermoablation als R1 definiert, da eine Kontrolle des Ergebnisses zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht möglich ist. Besonders kleine Tumore (ca. 1 cm Durchmesser) können bei erfolgreicher RFA auch als R0 klassifiziert werden. Die Einteilung von R0 bis R2 ist generell eher lokal zu betrachten. Zusätzlich unterscheidet man zwischen radikal und palliativ, was den Therapieansatz, bezogen auf den gesamten Organismus, beschreibt.

Hierbei wird radikal als vollständige Resektion des Lebertumors bzw. erfolgreiche RFA definiert. Als palliative Operation können sowohl Leberresektionen als auch interventionelle Therapien bezeichnet werden. Für eine palliative Situation ist vor allem

ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium verantwortlich, in dem der Tumor nicht mehr kurativ reseziert werden kann. Falls andere Organe Metastasen aufweisen, wird auch hier von einem palliativen Ansatz gesprochen.

Der Vergleich zwischen radikal und palliativ sowie die Einteilung der Eingriffe in R0, R1 und R2 wird in Tabelle 16 verdeutlicht. Es ist zu erkennen, dass bei den jungen Patienten 90,2% der R0-Eingriffe radikal sind. Bei den Älteren sind es hingegen nur 82,5%. Alle R1- und R2-Eingriffe sind in beiden Gruppen als palliativ eingestuft worden. Eingriffe bei jungen Patienten werden zu 35,0% als R0 eingestuft. Bei alten Patienten sind es 46,0%.

		R0		R1		R2	
		Eingriffanzahl	Prozent	Eingriffanzahl	Prozent	Eingriffanzahl	Prozent
≤ 65 Jahre	radikal	74	90,2	0	0	0	0
	palliativ	8	9,8	89	100	63	100
> 65 Jahre	radikal	47	82,5	0	0	0	0
	palliativ	10	17,5	45	100	22	100

Tab. 16: Vergleich der Radikalität mit R0-, R1-, R2-Eingriffen.

Die Abbildung 11 differenziert die Eingriffswertigkeit der Eingriffe und zeigt durch welche Therapieverfahren ein radikales oder ein palliatives Ergebnis erreicht wird. Bei den palliativen Eingriffen fehlen insgesamt Angaben zu 13 Patienten.

In der jungen Gruppe sind 85,1% der radikalen Eingriffe Leberresektionen, 4,1% RFA und 10,8% kombinierte Resektionen mit RFA. Die palliativen Eingriffe betrachtend sind 22,2% Resektionen, 22,2% kombinierte Resektionen mit RFA und 55,1% reine RFA.

In dem alten Patientenklientel besteht die radikalen Eingriffe zu 89,4% aus Leberresektionen und zu 8,5% aus kombinierten Resektionen mit RFA. 2,1% der RFA werden als radikal eingestuft. Unter den palliativen Eingriffen sind 27,3% Resektionen, 18,2% kombinierte Resektionen mit Radiofrequenzablationen und 54,5% reine RFA (s. Abb. 11).

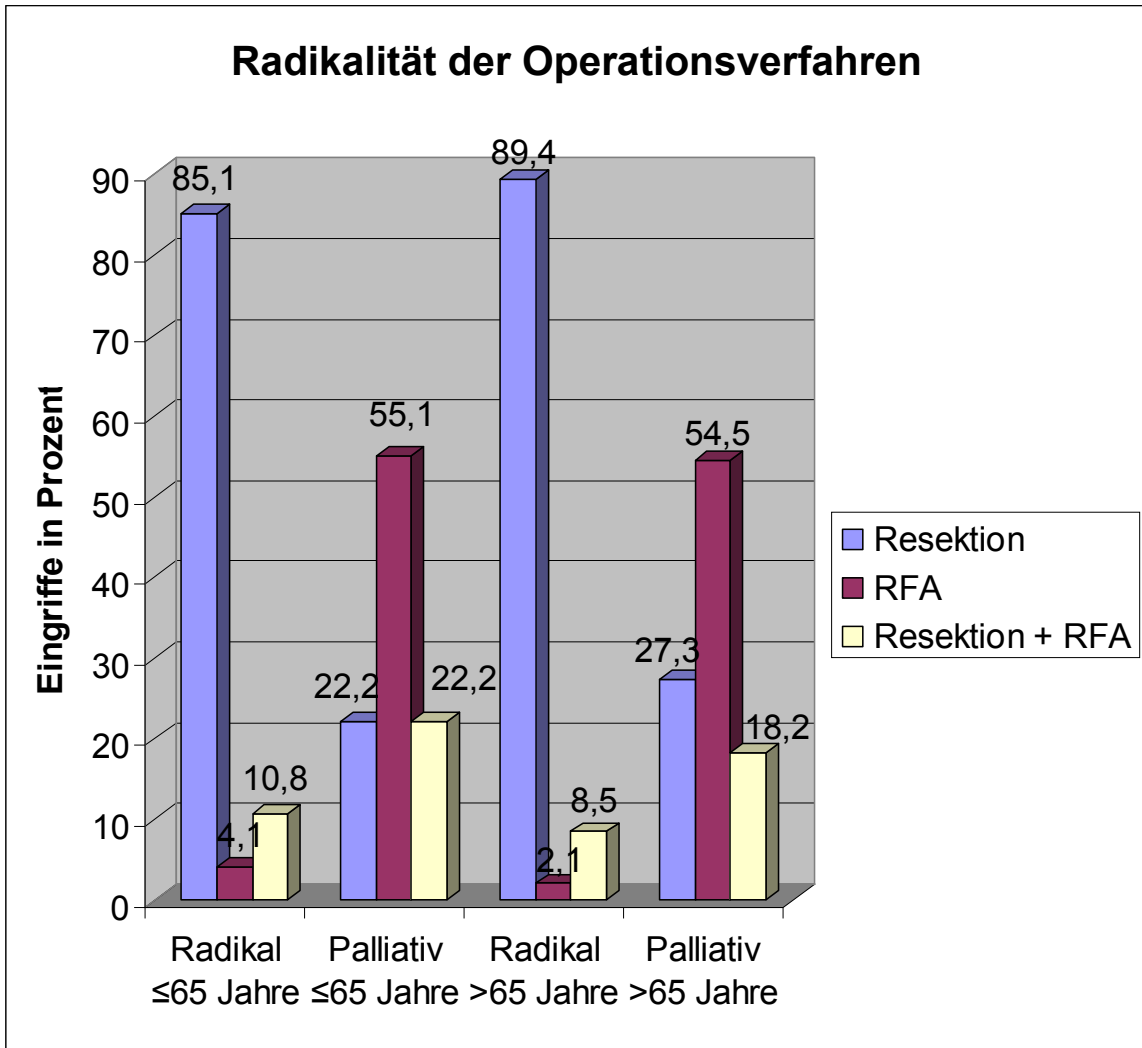


Abb. 11: Therapieverfahren und deren Erfolg im Gruppenvergleich.

Wie häufig ein Patient einen R0-Eingriff erhalten hat, wird in Tabelle 17 aufgeführt. Bei den 163 jüngeren Patienten wird in 95 Fällen (58,3%) keine R0-Resektion erreicht. Bei 62 Patienten (38,0%) wird bei mindestens einer Operation kein Tumorgewebe am Schnittrand nachgewiesen, wobei bei sechs Patienten (3,7%) auch eine 2. Reresektion als R0-Eingriff klassifiziert wird. Hingegen kann bei 45 Fällen (43,7%) der älteren Gruppe ein R0-Eingriff erzielt werden. Bei 58 Patienten kann zu keinem Zeitpunkt ein R0-Zustand festgestellt werden.

		Patientenanzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	kein R0-Eingriff	95	58,3
	ein R0-Eingriff	62	38,0
	zwei R0-Eingriffe	6	3,7
	Gesamt	163	100
> 65 Jahre	kein R0-Eingriff	58	56,3
	ein R0-Eingriff	45	43,7
	Gesamt	103	100

Tab. 17: Häufigkeit der R0-Eingriffe pro Patient.

Im Folgenden wird häufiger zwischen Leberresektionen und RFA verglichen werden. Es ist anzumerken, dass die Kombination aus Resektion und RFA zu den Resektionen gezählt wird. Darauf wird im Weiteren nicht mehr explizit hingewiesen. Bei den Leberresektionen handelt es sich um 194 Patienten mit 222 Resektionen, von denen 141 bei den jungen und 81 bei den alten Patienten durchgeführt werden. Die RFA hingegen bestehen aus 133 Eingriffen bei 72 Patienten. Dabei werden in der jungen Gruppe 90 und bei den älteren Patienten 43 Ablationen durchgeführt.

Um den Erfolg eines Eingriffs beurteilen zu können wird in Tabelle 18 aufgezeigt, ob die Leberresektion die Krankheitsprogression stoppen kann oder nicht. Bei 72 Eingriffen (51,0%) in der jungen Gruppe wird eine komplette Remission erreicht, 62 durchgeführte Therapien (44,0%) führen zu partiellen Remissionen. Bei 7 Fällen (5,0%) stellt sich hingegen keine Änderung ein. Definiert wird eine komplette Remission als ein Zustand, in dem weder klinische noch radiologische Zeichen für einen Lebertumor vorliegen. Wird

eine Reduktion des Tumorgewebes um 50% erreicht, so wird in diesem Zusammenhang von einer partiellen Remission gesprochen, wobei eine partielle Remission auch dann vorhanden sein kann, wenn die Leber nach dem Eingriff tumorfrei sein sollte, extrahepatisch jedoch Tumorgewebe zu finden ist.

„Keine Änderung“ besteht, wenn das Tumolvolumen um weniger als 25% abgenommen hat.

Bei den älteren Patienten gibt es 47 Leberresektionen mit kompletten Remissionen (58,0%) und 28-mal (34,6%) partielle Remissionen. Sechs Therapieversuche (7,4%) können keine Änderung bewirken (s. Tab 18).

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	komplette Remission	72	51,0
	partielle Remission	62	44,0
	keine Änderung	7	5,0
	Gesamt	141	100
> 65 Jahre	komplette Remission	47	58,0
	partielle Remission	28	34,6
	keine Änderung	6	7,4
	Gesamt	81	100

Tab. 18: Remissionen im Gruppenvergleich bei Leberresektionen.

Werden Radiofrequenzablationen durchgeführt, kommt es in beiden Gruppen bei unter 4% zur kompletten Remission und bei über 80% zur partiellen Remission (vgl. Tab. 19). In 15,6% (junge Patienten) bzw. 14,0% (alte Patienten) der Fälle kann nach der RFA keine Änderung am Tumor festgestellt werden.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	komplette Remission	3	3,3
	partielle Remission	73	81,1
	keine Änderung	14	15,6
	Gesamt	90	100
> 65 Jahre	komplette Remission	1	2,3
	partielle Remission	36	83,7
	keine Änderung	6	14
	Gesamt	43	100

Tab. 19: Remissionen im Gruppenvergleich bei RFA.

3.7. Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 20 dient dazu, die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer im Gruppenvergleich zu verdeutlichen. In der jungen Gruppe reicht die Krankenhausaufenthaltsdauer von einem bis zu 83 Tagen. Der Mittelwert liegt bei 11,45 und der Median bei 9,00 Tagen. Im Vergleich dazu ist die ältere Gruppe mit einer minimalen Krankenhausaufenthaltsdauer von einem Tag bis maximal 53 Tagen vertreten. Der Mittelwert beträgt 11,74 und der Median 8,00 Tage (s. Tab. 20)

		Tage postoperativ
≤ 65 Jahre	Mittelwert	11,45
	Median	9
	Standardabweichung	12,12
	Minimum	1
	Maximum	83
> 65 Jahre	Mittelwert	11,74
	Median	8
	Standardabweichung	10,36
	Minimum	1
	Maximum	53

Tab. 20: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer im Gruppenvergleich.

3.8. Komplikationen

Bei Berücksichtigung aller Lebereingriffe hat die junge Gruppe eine Komplikationsrate von 14,1% (n=33) und die Gruppe über 65 Jahre eine Komplikationsrate von 12,1% (n=15; s. Tab. 21).

Bei 19% der Leberresektionen kommt es bei jungen Patienten zu Komplikationen. Ältere Patienten entwickeln bei 13,6% dieser Eingriffe eine Komplikation (vgl. Tab. 22).

Falls RFA durchgeführt werden, liegt die Komplikationsrate bei jungen Menschen bei 6,7% im Vergleich zu 9,3% bei älteren Patienten (vgl. Tab. 23). In keiner der Tabellen 21 bis 25 kann eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Deutlich ist jedoch, dass eine Leberresektion in der jungen Gruppe signifikant häufiger zu Komplikationen führt als eine RFA (19,1% gegen 6,7%; p=0,008).

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	keine Komplikationen	201	85,9
	Komplikationen	33	14,1
	Gesamt	234	100
> 65 Jahre	keine Komplikationen	109	87,9
	Komplikationen	15	12,1
	Gesamt	124	100

Tab. 21: Komplikationen aller Lebereingriffe im Gruppenvergleich.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	keine Komplikationen	114	80,9
	Komplikationen	27	19,1
	Gesamt	141	100
> 65 Jahre	keine Komplikationen	70	86,4
	Komplikationen	11	13,6
	Gesamt	81	100

Tab. 22: Komplikationen bei der Resektion von Lebermetastasen im Gruppenvergleich.

		Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	keine Komplikationen	84	93,3
	Komplikationen	6	6,7
	Gesamt	90	100
> 65 Jahre	keine Komplikationen	39	90,7
	Komplikationen	4	9,3
	Gesamt	43	100

Tab. 23: Komplikationen bei der RFA von Lebermetastasen im Gruppenvergleich.

Die Abbildung 12 zeigt die unterschiedlichen Komplikationsraten der reinen Leberresektion, der reinen RFA und der Kombination aus Leberresektion und RFA auf.

Die höchste Wahrscheinlichkeit nach einer Leberresektion eine Komplikation zu erleiden, besteht in der Gruppe der jungen Patienten (20,4% gegen 12,7%). Dennoch ist der Unterschied zur alten Gruppe nicht signifikant ($p=0,208$). Die Morbiditätsrate bei den jungen Patienten steigt von einer RFA zu einer reinen Leberresektion signifikant an (6,7% gegen 20,4%; $p=0,006$). Ansonsten sind in Abbildung 12 keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

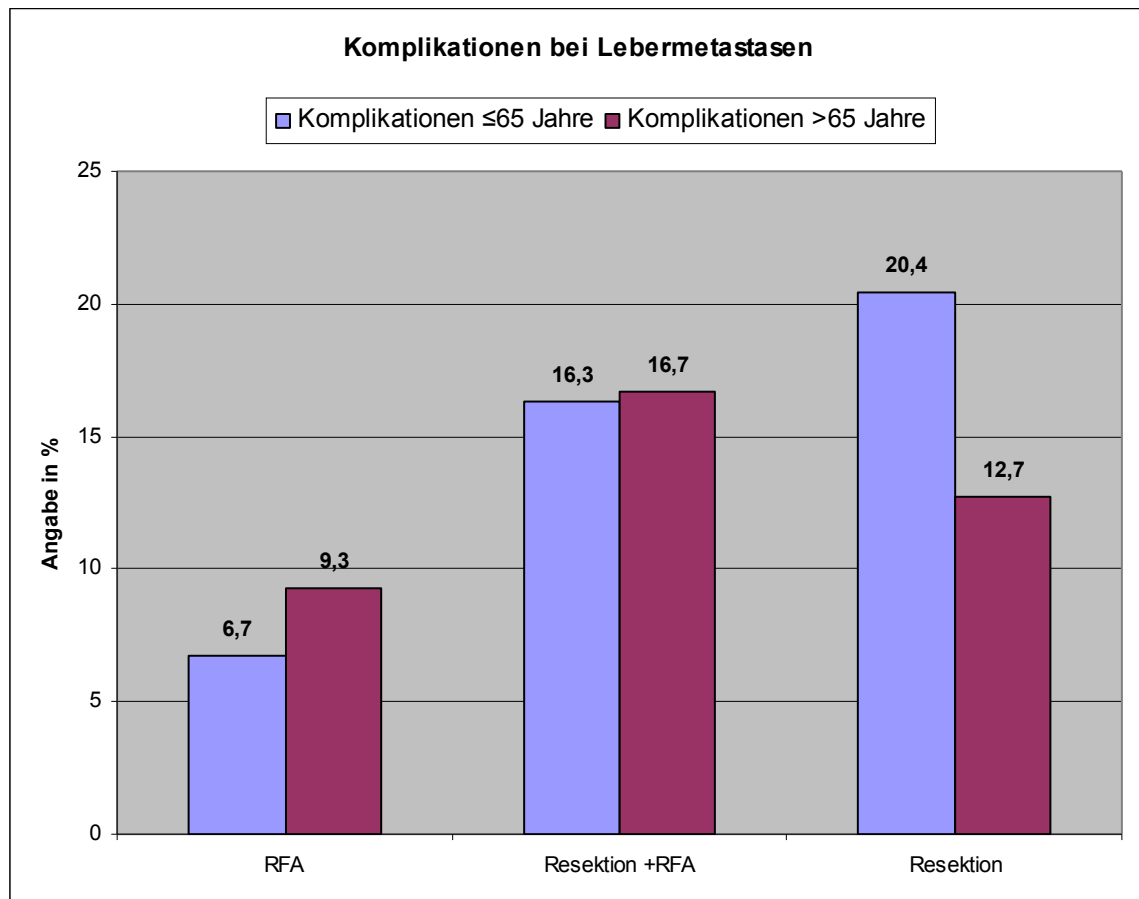


Abb. 12: Eingriffsarten und Komplikationsraten bei Operationen an Lebermetastasen im Gruppenvergleich

Werden alle Operationen bei synchronen Lebermetastasen betrachtet, so führen sie bei jungen Patienten zu einer Komplikationsrate von 14,3% gegen 7,3% bei alten Patienten ($p=0,196$).

Patienten mit synchronen Lebermetastasen entwickeln nach Radiofrequenzablationen im Gruppenvergleich gleich viele Komplikationen (Exakter Fischer-Test $p=1,0$). Nach einer Leberresektion liegt die Komplikationsrate der jungen Patienten bei 18,8% im Gegensatz zur alten Gruppe mit 6,3% ($p=0,184$).

Werden metachrone Lebermetastasen therapiert, so ergeben sich Komplikationsraten von 18,7% in der jungen Gruppe und 17,5% bei den alten Patienten.

Betrachtet man die Komplikationen genauer und trennt die Leberresektionen von den RFA, so fällt vor allem die Differenz zwischen Leberversagen bei 0,7% den jungen Patienten und 3,7% in der älteren Gruppe auf (Exakter Fisher-Test $p=0,139$). Beim allgemeinen Organversagen entwickeln die älteren Patienten zu 6,2% eine Komplikation im Vergleich zu 2,1% bei den jungen Patienten (Exakter Fisher-Test $p=0,144$). Eine statistische Signifikanz kann in Abbildung 13 allerdings nicht festgestellt werden. Tritt ein Leberversagen nach einer Leberresektion auf, sterben in der alten Gruppe 66,7% der Patienten ($n=2$), bei den jungen Patienten 100% ($n=3$).

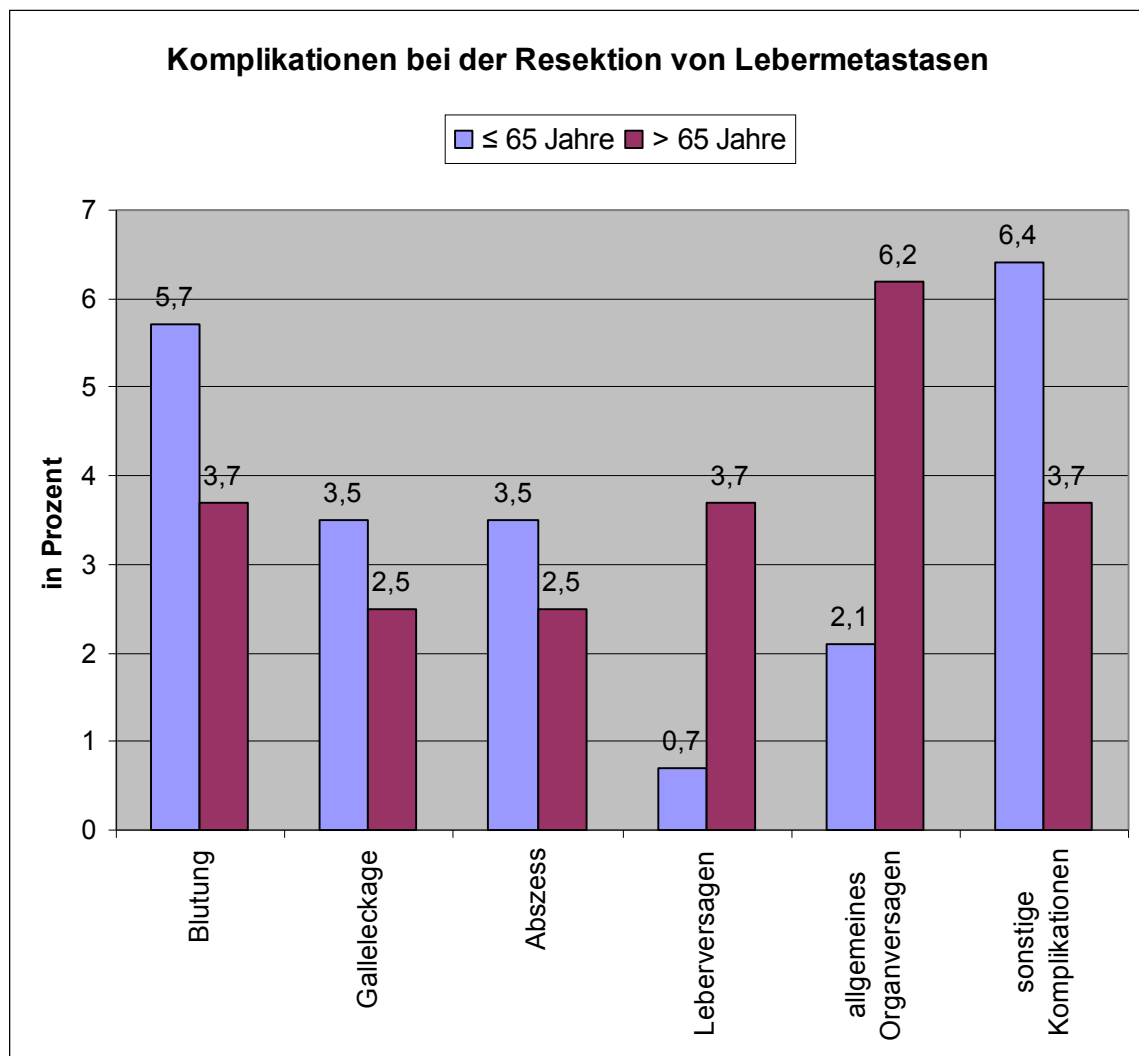


Abb. 13: Darstellung der Komplikationsraten bei der Resektion von Lebermetastasen im Gruppenvergleich

In Tabelle 24 ist die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen zu sehen. Die mediane postoperative Liegezeit der jungen Gruppe liegt bei 10 Tagen ohne und 27 Tagen mit Komplikationen. Bei den alten Patienten sind es 9 Tage ohne Komplikation. Falls doch eine Komplikation auftritt, beträgt die mediane postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer 24 Tage. Zu erkennen ist, dass postoperative Komplikationen die Liegezeit in beiden Gruppen signifikant verlängern.

			Anzahl der Eingriffe	Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer
≤ 65 Jahre	keine Komplikationen	Daten vorhanden	113	11,11 Tage 10 Tage 1 Tag 40 Tage
		Daten fehlen	1	
	Komplikationen	Daten vorhanden	26	
		Daten fehlen	1	
		Mittelwert	33,35 Tage	
		Median	27 Tage	
		Minimum	7 Tage	
		Maximum	83 Tage	
> 65 Jahre	keine Komplikationen	Daten vorhanden	70	12,33 Tage 9 Tage 4 Tage 53 Tage
		Daten fehlen		
	Komplikationen	Daten vorhanden	11	
		Daten fehlen		
		Mittelwert	28,55 Tage	
		Median	24 Tage	
		Minimum	14 Tage	

Tab. 24: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer bei Leberresektionen wegen Leberfiliae mit und ohne Komplikationen im Gruppenvergleich.

Die Abbildung 14 zeigt die Komplikationen der RFA auf. Bei einem Patienten der jungen Gruppe ist die Komplikation nicht näher spezifiziert worden. Auffällig ist, dass kein Patient eine Gallenleckage, bzw. ein Leberversagen entwickelt. Insgesamt ist in der Abbildung 14 keine statistische Signifikanz nachweisbar.

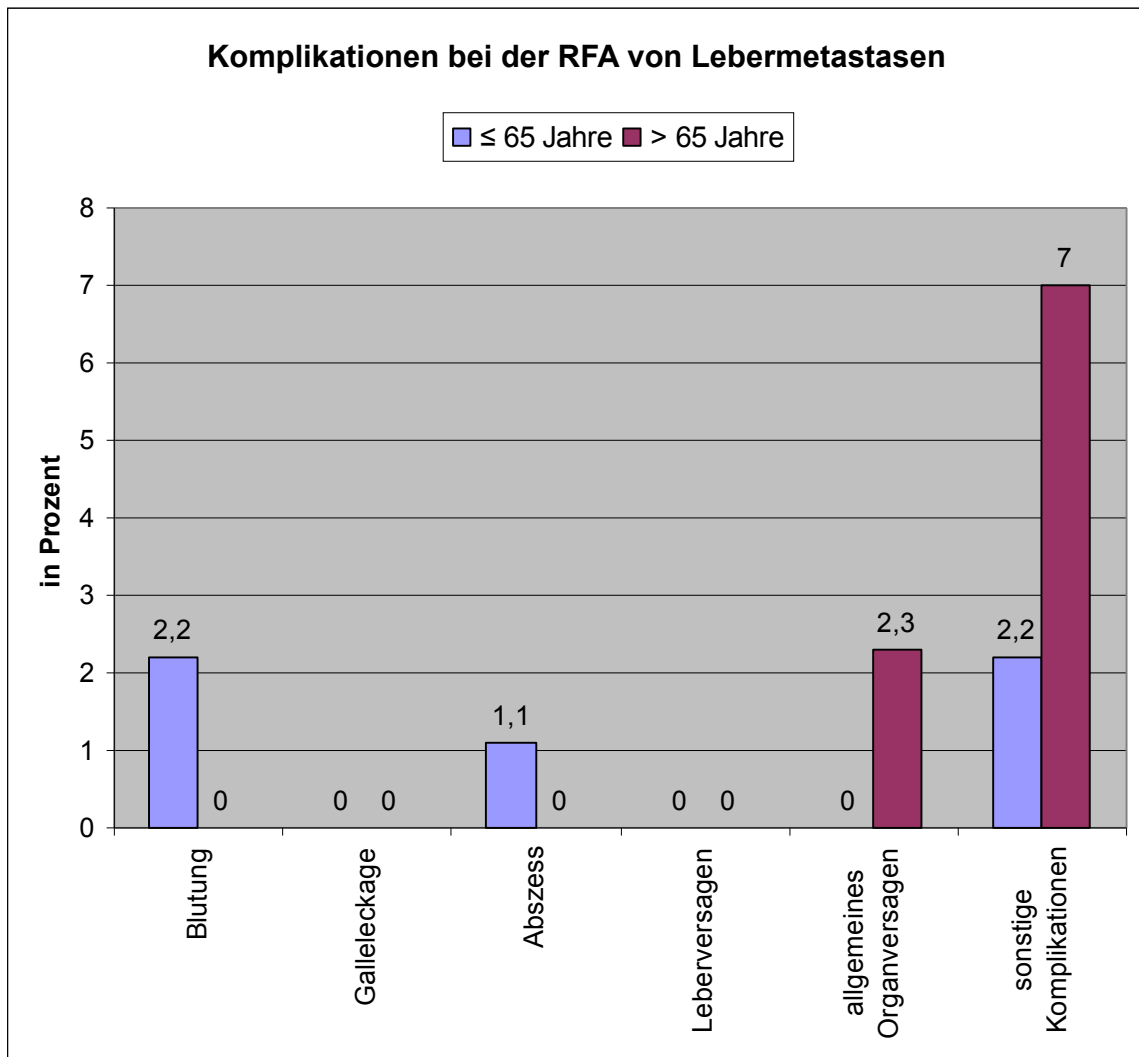


Abb. 14: Darstellung der Komplikationsraten bei RFA von Lebermetastasen im Gruppenvergleich

Die Abhängigkeit der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer bei Radiofrequenzablationen an Leberfiliae vom Auftreten von Komplikationen wird in Tabelle 25 verdeutlicht. Darauf geht hervor, dass die mediane Aufenthaltsdauer ohne Komplikation in beiden Gruppen 4 Tage beträgt. Mit einer Komplikation steigt die Liegezeit der jungen Patienten auf 14 Tage und auf 8 Tage bei älteren Patienten.

Die Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer nach einer postoperativen Komplikation ist in der jungen Gruppe signifikant, bei den älteren Patienten ist dies hingegen nicht der Fall.

			Anzahl der Eingriffe	Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer
≤ 65 Jahre	keine Komplikationen	Daten vorhanden Mittelwert Median Minimum Maximum	84	5,29 Tage 4 Tage 1 Tag 27 Tage
	Komplikationen	Daten vorhanden Mittelwert Median Minimum Maximum	6	14,50 Tage 14 Tage 11 Tage 19 Tage
> 65 Jahre	keine Komplikationen	Daten vorhanden Mittelwert Median Minimum Maximum	39	5,69 Tage 4 Tage 1 Tag 27 Tage
	Komplikationen	Daten vorhanden Mittelwert Median Minimum Maximum	4	14,25 Tage 8 Tage 1 Tag 40 Tage

Tab. 25: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer bei RFA an Leberfiliae mit und ohne Komplikationen im Gruppenvergleich.

Keiner der 17 laparoskopisch durchgeführten Eingriffe hat eine Komplikation zur Folge.

3.8.1. Therapie von Komplikationen

Wie aus der Tabelle 26 ersichtlich, werden die Komplikationen der jungen Patienten mit gleicher Häufigkeit konservativ wie auch operativ behandelt. Zwei Patienten mit Komplikationen werden nicht behandelt. Die Patienten mit unbehandelten Komplikationen stehen nichtsdestotrotz unter stationärer Beobachtung. Bei den älteren Patienten werden 61,5% der Komplikationen konservativ und 38,5% operativ therapiert. Diese Differenz ist ohne statistische Signifikanz.

	Behandlung von Komplikationen	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	keine Behandlung	2	6,2
	konservativ	15	46,9
	operativ	15	46,9
	Gesamt	32	100
> 65 Jahre	konservativ	8	61,5
	operativ	5	38,5
	Gesamt	13	100

Tab. 26: Aufschlüsselung der Behandlungsformen von Komplikationen.

Tabelle 27 zeigt den Erfolg der Komplikationstherapie.

Bei Lebermetastasen ist die Therapie der Komplikationen bei jungen Patienten zu 86,7% und bei alten Patienten 61,5% erfolgreich ($p=0,146$).

	Komplikationstherapie	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	erfolglos	4	13,3
	erfolgreich	26	86,7
	Gesamt	30	100
> 65 Jahre	erfolglos	5	38,5
	erfolgreich	8	61,5
	Gesamt	13	100

Tab. 27: Der Erfolg der Therapie von Komplikationen bei Leberfiliae

Von den neun Patienten, die nicht erfolgreich therapiert werden, versterben acht während des Krankenhausaufenthaltes an den Folgen der Operation. Der einzige überlebende Patient hat eine Gallenleckage als Komplikation und lebt nach wie vor. Bei diesem Patienten wird eine permanente Drainage gelegt, die den Gallenabfluss gewährleistet. In

beiden Gruppen ist die erfolgreiche Therapie der Komplikationen signifikant mit dem Überleben während des Krankenhausaufenthaltes vergesellschaftet ($p < 0,001$).

3.8.2. Gegenüberstellung der Komplikationsrate und des resezierten

Lebervolumens

Im Folgenden wird das resezierte Lebervolumen mit der Komplikationsrate (s. Abb. 15) verglichen. Werden weniger als 25% des Lebervolumens reseziert, entwickeln junge Patienten zu 15,6% und alte Patienten zu 10,4% Komplikationen. In der Kategorie „26-50%“ reseziertes Leberparenchym haben die jungen Patienten mit 23,1% eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zu den 17,9% der alten Gruppe. Bei einem Resektionsvolumen von 51 - 75% führt die ältere Gruppe mit einer Komplikationsrate von 20% (Gesamtzahl der Eingriff = 5) gegen 16,7% in dem jungen Patientenkollektiv. Jedoch ist nirgends eine statistische Signifikanz nachweisbar.

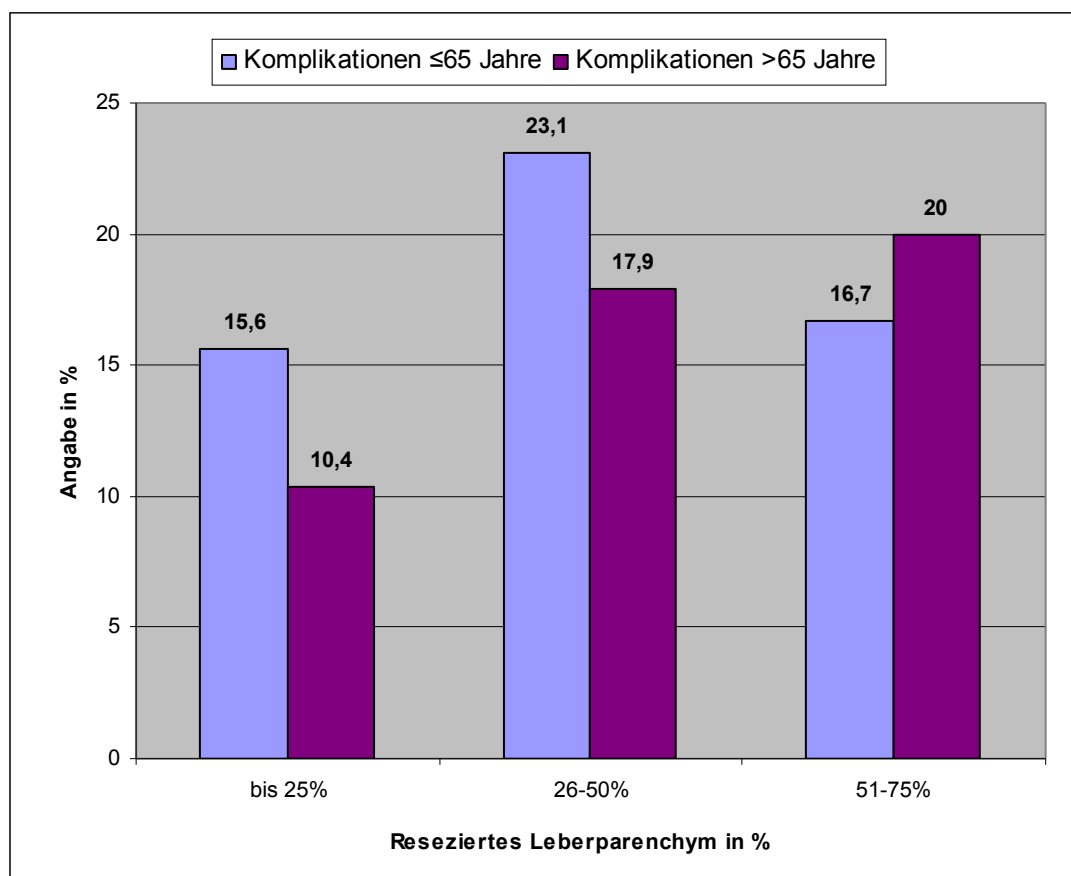


Abb. 15: Komplikationsrate im Abhängigkeit vom resezierten Lebervolumen.

3.8.3. Gegenüberstellung der Komplikationsrate und der Anzahl der Lebertumore

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Anzahl der Tumore verglichen mit der Komplikationsrate. Zusätzlich wird zwischen der Tumorresektion (Abb. 16) und der Ablation von Lebermetastasen (Abb. 17) unterschieden.

Bei diffus auftretenden Tumoren werden keine Komplikationen dokumentiert.

In Abbildung 16 ist ein signifikanter Unterschied nach der Operation an 2 - 3 Lebertumoren zu verzeichnen. Die Komplikationsrate ist bei den jungen Patienten mit 30,6% deutlich höher als bei den älteren Patienten mit 8,3% ($p=0,041$)

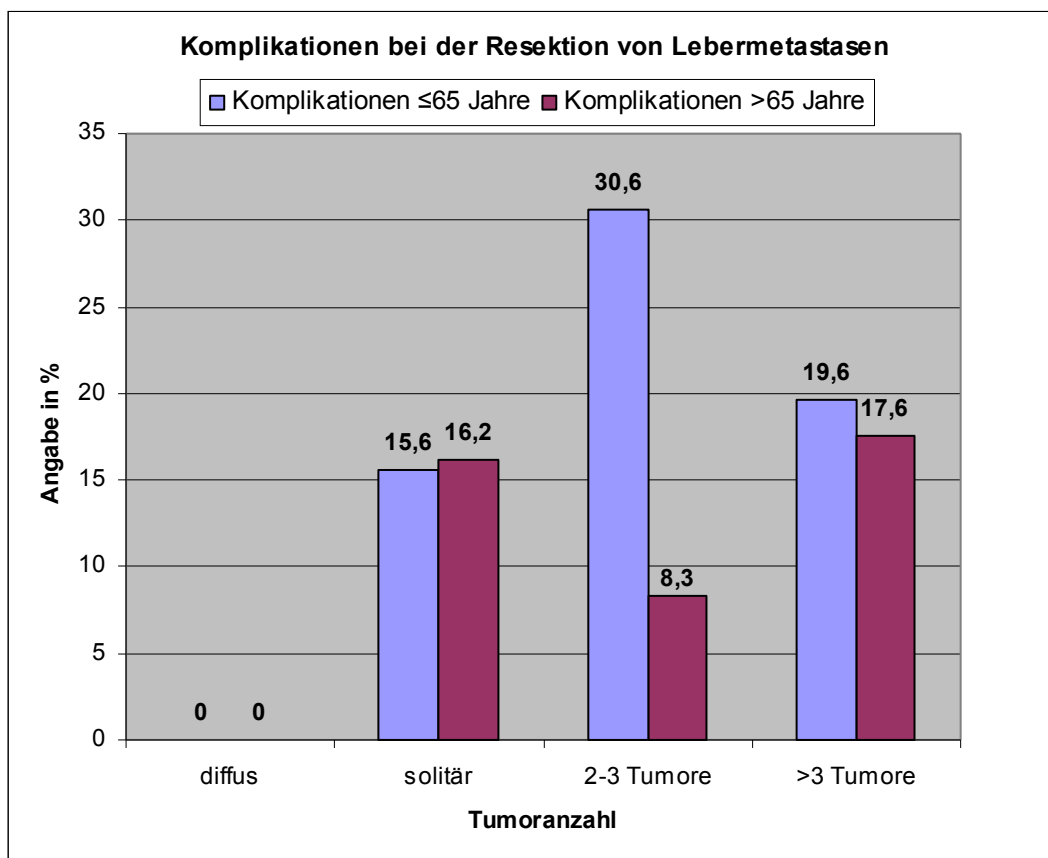


Abb. 16: Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde nach Leberresektionen.

Nach der Ablation von 3 oder mehr Leberfiliae (vgl. Abb. 17) fällt die hohe Komplikationsrate der alten Gruppe ins Auge (16,7% gegen 5,9%). Diese ist jedoch ohne statistische Signifikanz (Exakter Fisher-Test $p=0,276$).

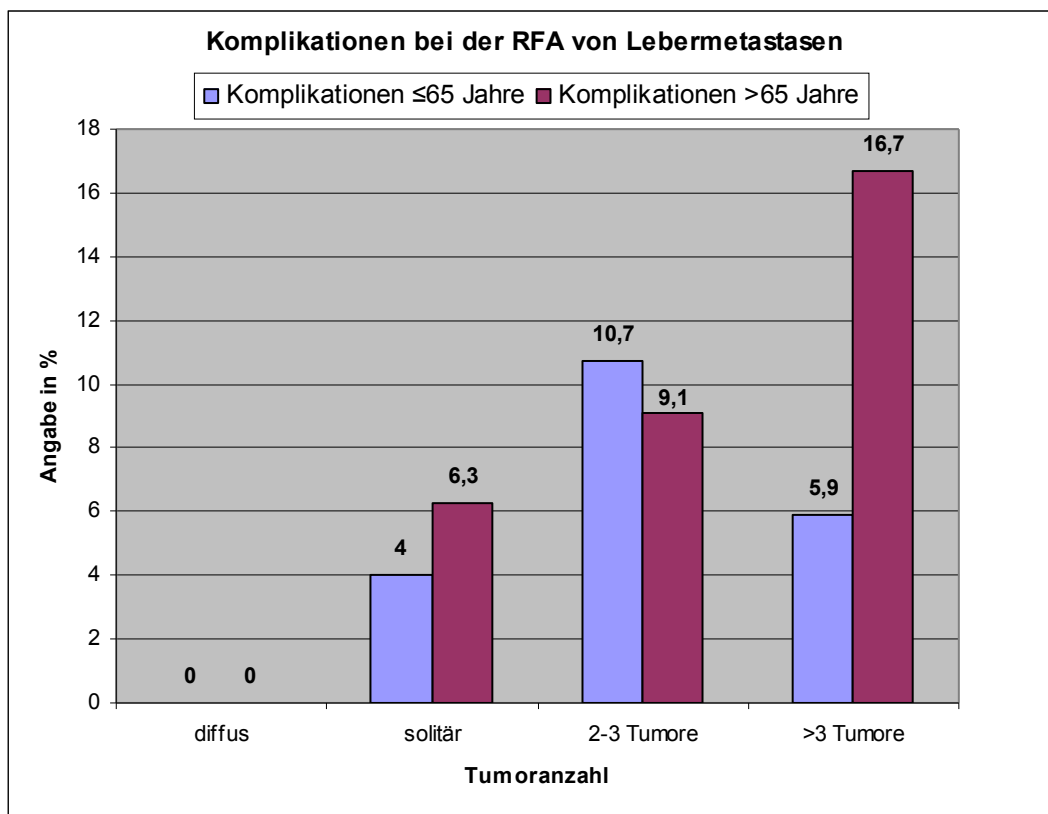


Abb. 17: Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde bei Leberfiliae nach RFA.

3.8.4. Multivariate Analyse möglicher Auslöser für Komplikationen

Die nächsten beiden Tabellen geben Aufschluss über Risikofaktoren für die Entwicklung posttherapeutischer Komplikationen. Das Patientengut wird nach Altersgruppen getrennt mit Hilfe einer binären logistischen Regression untersucht. Die differenziertere Betrachtung beider Gruppen bezüglich der Therapiemethode (RFA oder Leberresektion) führt zu keinem Informationsgewinn und wird daher nicht tabellarisch aufgeführt.

In beiden Gruppen fällt auf, dass die Primärtumorätiologie in keiner Verbindung mit der Komplikationsentwicklung steht ($p= 0,74$ bis $p= 1,00$; vgl. Tab. 28 und 29). Erwähnenswert ist, dass bei den jungen Patienten 2-3 Lebermetastasen im Vergleich zur

solitären Lebermetastase tendenziell zu einem 2,3-fach erhöhten Komplikationsrisiko führen ($p= 0,17$; $\text{Exp(B)} = 2,29$). Gegenteilig sinkt das Risiko für eine Komplikation nach der Therapie von 2-3 Lebertumoren in der alten Patientengruppe erheblich im Vergleich zur Therapie von nur einer Lebermetastase ($p= 0,07$; $\text{Exp(B)}= 0,06$).

	Regressions- koeffizientB	Standardfehler	Wald	p	Exp(B)
Geschlecht	0,29	0,47	0,39	0,53	1,34
Pt Colon- und Rektum- karzinom			3,19	0,96	
Pt Colonkarzinom	19,10	40193,02	0,00	1,00	196294675,13
Pt Rektumkarzinom	9,79	20096,51	0,00	1,00	17887,75
Pt Magenkarzinom	-13,16	26690,51	0,00	1,00	0,00
Pt Mammakarzinom	8,64	11587,61	0,00	0,99	5666,36
Pt Lungenkarzinom	-11,49	41248,15	0,00	1,00	0,00
Pt Urogenital-karzinom	11,00	10225,03	0,00	0,99	60137,88
Pt Neuroendokrines Karzinom	7,53	8764,31	0,00	0,99	1870,94
mehrere Primärtumore	-13,22	40918,03	0,00	1,00	0,00
andere Primärtumore	8,18	8149,31	0,00	0,99	3552,44
lebt Ende 2009 noch	-0,25	0,49	0,26	0,61	0,78
bis zu 25% reseziert			2,09	0,55	
26-50% reseziert	0,30	0,59	0,26	0,61	1,35
51-75% reseziert	0,58	0,96	0,37	0,54	1,79
unbekanntes Volumen	1,95	1,60	1,48	0,22	7,04
Resektion			1,41	0,50	
RFA	-0,63	0,65	0,93	0,34	0,53
Resektion + RFA	0,56	0,64	0,77	0,38	1,76
solitärer Tumor			2,51	0,64	
2-3 Tumore	0,83	0,60	1,90	0,17	2,29
mehr als 3 Tumore	-0,28	0,66	0,18	0,67	0,76
diffuse Anzahl	-20,63	12390,95	0,00	0,99	0,00
unbekannte Anzahl	-14,75	28543,87	0,00	1,00	

Tab. 28: Binäre logistische Regression der jungen Patienten mit der Komplikation als abhängige Variable. Hosmer-Lemeshow-Test Signifikanz =0,540; Wald = Wald-Test, p = p-Wert, Exp(B) = Quotenverhältnis, Pt = Primärtumor.

	Regressions- koeffizientB	Standardfehler	Wald	p	Exp(B)
Geschlecht	-1,10	0,93	1,41	0,24	0,33
Pt Colon- und Rektumkarzinom			5,21	0,74	
Pt Colonkarzinom	19,07	40192,98	0,00	1,00	190986743,14
Pt Rektumkarzinom	8,83	20096,49	0,00	1,00	6837,69
Pt Magenkarzinom	9,05	13397,66	0,00	0,99	8487,43
Pt Mammakarzinom	-14,74	41429,96	0,00	1,00	0,00
Pt Lungenkarzinom	-12,11	21478,50	0,00	1,00	0,00
Pt Urogenitalkarzinom	-8,27	41405,89	0,00	1,00	0,00
mehrere Primärtumore	13,26	10280,27	0,00	0,99	572639,38
andere Primärtumore	-9,70	17622,22	0,00	1,00	0,00
lebt Ende 2009 noch	0,89	0,88	1,03	0,31	2,45
bis zu 25% reseziert			1,39	0,71	
26-50% reseziert	1,07	0,98	1,20	0,27	2,93
51-75% reseziert	1,18	1,83	0,41	0,52	3,24
unbekanntes Volumen	-13,09	40449,66	0,00	1,00	0,00
Resektion			2,08	0,35	
RFA	-0,80	1,12	0,50	0,48	0,45
Resektion + RFA	1,63	1,29	1,59	0,21	5,11
solitärer Tumor			3,38	0,34	
2-3 Tumore	-2,88	1,58	3,32	0,07	0,06
mehr als 3 Tumore	-0,33	1,19	0,08	0,78	0,72
diffuse Anzahl	-19,08	18198,84	0,00	0,99	0,00
unbekannte Anzahl	-19,24	13393,21	0,00	0,99	0,00

Tab. 29: Binäre logistische Regression der alten Patienten mit der Komplikation als abhängige Variable. Hosmer-Lemeshow-Test Signifikanz =0,792; Wald = Wald-Test, p = p-Wert, Exp(B) = Quotenverhältnis, Pt = Primärtumor.

3.8.5. Betrachtung der Komplikationsraten bei höheren Altersgrenzen

Erhöht man die Altersgrenze, welche die junge von der alten Patientengruppe trennt, auf 70 Jahre, um daraufhin eine Analyse der Komplikationsraten durchzuführen, erhält man ein Ergebnis von 13,3% in der Gruppe bis einschließlich 70 Jahre und bei der Gruppe ab 70 Jahren ein Ergebnis von 13,8% (s. Tab. 30)

		Fallzahl	Prozentwert
Patienten bis einschließlich 70	keine Komplikationen	254	86,7
	Komplikationen	39	13,3
	Gesamt	293	100
Patienten ab 71	keine Komplikationen	56	86,2
	Komplikationen	9	13,8
	Gesamt	65	100

Tab. 30: Komplikationen bei einer Altersgrenze von 70 Jahren im Gruppenvergleich.

Erhöht man das Alter um weitere 5 Jahre, sodass das Trennungsalter bei 75 Jahren liegt, dann haben von den 27 Patienten der älteren Gruppe 18,5% Komplikationen. Patienten unter 75 Jahren haben eine Morbiditätsrate von 13,0% (s. Tab. 31)

		Fallzahl	Prozentwert
Patienten bis einschließlich 75	keine Komplikationen	288	87,0
	Komplikationen	43	13,0
	Gesamt	331	100,0
Patienten ab 76	keine Komplikationen	22	81,5
	Komplikationen	5	18,5
	Gesamt	27	100,0

Tab. 31: Komplikationen bei einer Altersgrenze von 75 Jahren im Gruppenvergleich.

Betrachtet man die Altersgrenze von 75 Jahren, liegt die 30-Tage-Letalität in der über dieser Grenze liegenden Gruppe bei 8,3% der Patienten im Vergleich zu 2,9% beim Trennungsalter von 65 Jahren. In der jungen Gruppe führt die Verschiebung der Altersgrenze auf 75 Jahre zu einer 30-Tage-Letalität von 1,7% im Vergleich zu 1,8% bei 65 Jahren. Bei der Altersgrenze von 70 Jahren ist die 30-Tage-Letalität in der älteren Gruppe tendenziell erhöht (Exakter Fisher-Test $p=0,096$).

3.9. Letalität

In den beiden folgenden Tabellen wird die 30-Tage-Letalität im Hinblick auf die Therapie betrachtet. Nach einer Leberresektion versterben 1,7% der jungen Patienten sowie 2,7% der älteren Patienten innerhalb von 30 Tagen (vgl. Tab. 32). Nach einer RFA sind es in der jungen Gruppe 2,3% und in der alten Gruppe 3,4% der Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage versterben (vgl. Tab. 33). Es kann in den Tabellen 32 und 33 jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Alle Eingriffe bei Lebermetastasenpatienten betrachtend, liegt die 30-Tage-Letalität in der jungen Gruppe bei 1,8% und in der alten Gruppe bei 2,9%.

Alle Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage verstorben sind, haben zuvor eine Komplikation entwickelt.

	innerhalb 30 Tagen	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	nicht verstorben	118	98,3
	verstorben	2	1,7
	Gesamt	120	100
> 65 Jahre	nicht verstorben	72	97,3
	verstorben	2	2,7
	Gesamt	74	100

Tab. 32: Verstorbene Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ nach einer Leberresektion.

	innerhalb 30 Tagen	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	nicht verstorben	42	97,7
	verstorben	1	2,3
	Gesamt	43	100
> 65 Jahre	nicht verstorben	28	96,6
	verstorben	1	3,4
	Gesamt	29	100

Tab. 33: Verstorbene Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ nach einer RFA.

Bis zur Entlassung versterben nach einer Leberresektion 3 Patienten (2,5%) in der jungen Gruppe und 3 Patienten (4,1%) in der älteren Kohorte ($p=0,676$).

Nach einer RFA stirbt bis zur Entlassung in jeder Gruppe 1 Patient ($p=1,0$).

3.9.1. Langzeitüberleben

Die seit dem Jahr 2000 wegen Lebermetastasen operierten Patienten haben eine 3-Jahresüberlebensrate von 44% bzw. 46% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 20% bzw. 26% (s. Tab. 34). Dargestellt ist dieser Verlauf in der Abbildung 18. Die mediane Überlebenszeit beträgt in beiden Gruppe 32 Monate. Bei allen folgenden Kaplan-Meier-Kurven sind die Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage versterben, ausgeschlossen. Außerdem werden hier einmalig nur Patienten betrachtet, die einen kolorektalen Primärtumor haben (s. Abb. 18 – 19 und Tabelle 34-35).

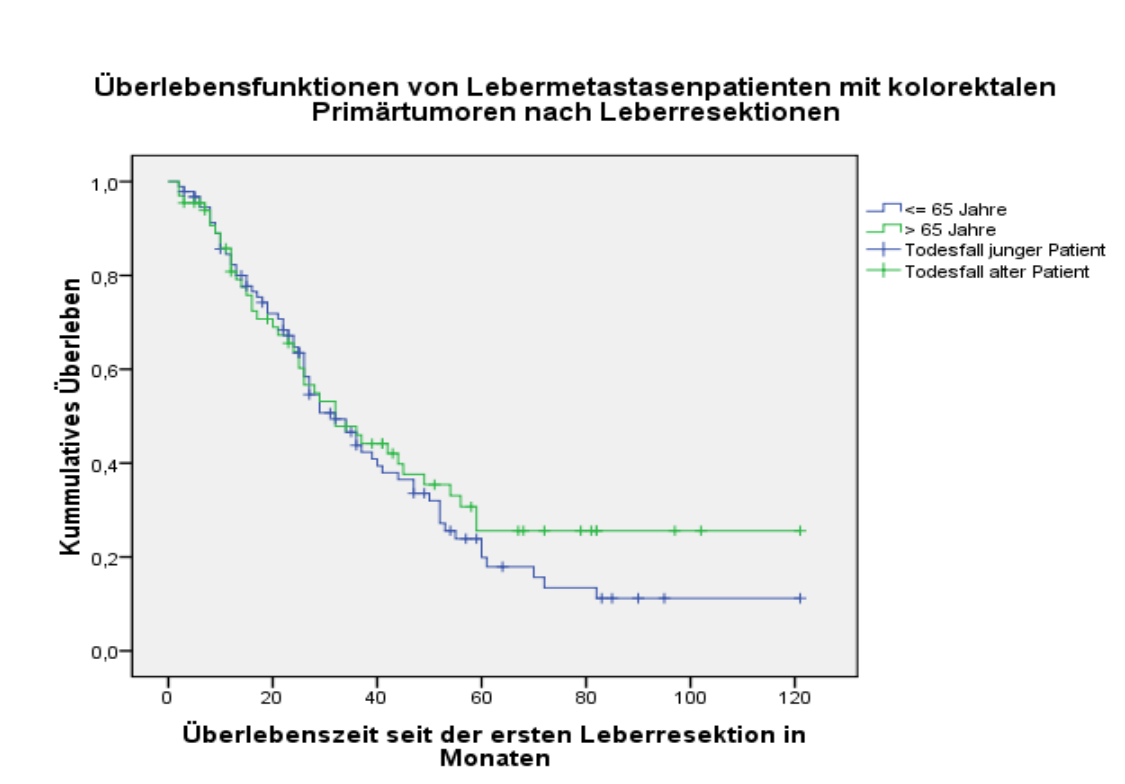


Abb. 18: Überlebenszeit nach der ersten Leberresektion bei Lebermetastasen nach Kaplan-Meier.

	Fallzahl	3-J.-ÜLR	5-J.-ÜLR	med ÜLZ.
≤ 65 Jahre	93	44%	20%	32 Mon.
> 65 Jahre	66	46%	26%	32 Mon.

log-rank-test: p=0,42

Tab. 34: Mediane und prozentuale Überlebensrate von Patienten nach einer Leberresektion im Gruppenvergleich. med. = mediane, ÜLR = Überlebensrate, ÜLZ = Überlebenszeit.

In der folgenden Abbildung 19 ist eine Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt, welche die Überlebenszeit von Patienten nach der ersten RFA aufzeigt. In Tabelle 35 ist zu erkennen, dass die 3-Jahresüberlebensrate in der Gruppe der jungen Patienten bei 32% und in der alten Gruppe bei 36% liegt. Das 5-Jahresüberleben ist statistisch gesehen mit 13% bei den Jungen und 0 % bei den Alten erfasst, wobei die mediane Überlebenszeit bei den jungen Patienten 24 Monate und bei den alten 22 Monate beträgt.

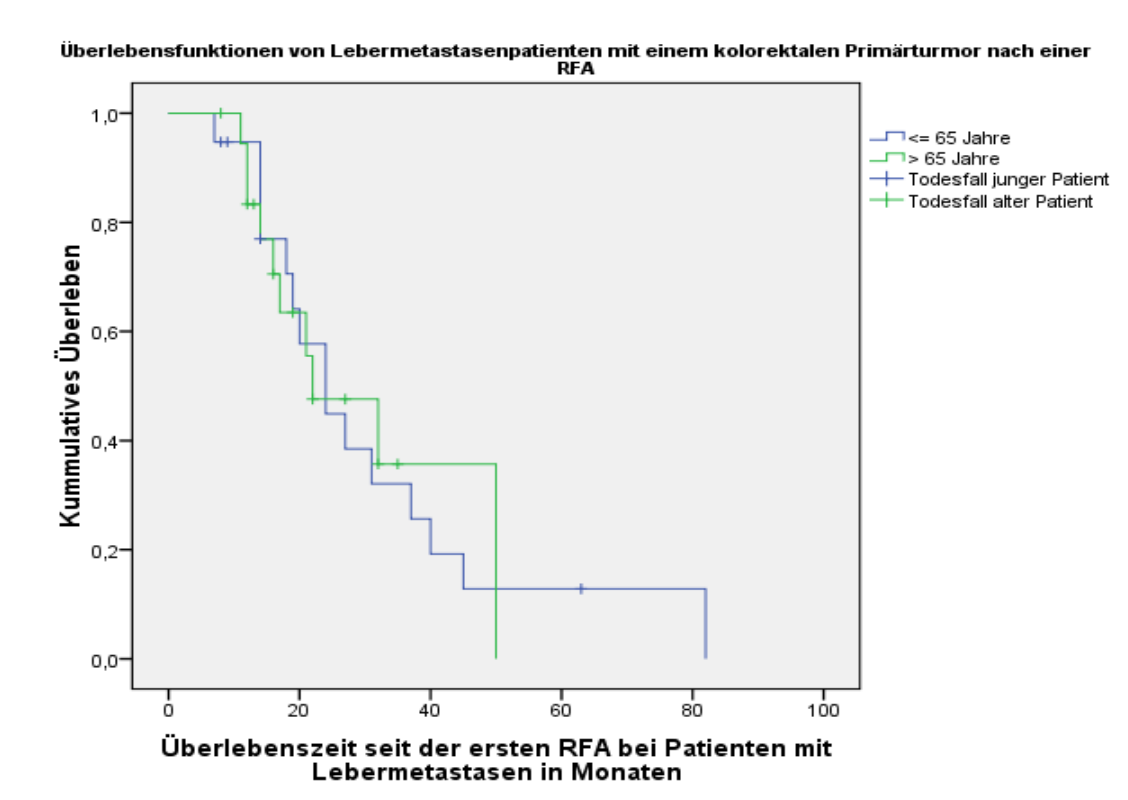


Abb. 19: Überlebenszeit seit der ersten RFA bei Lebermetastasen nach Kaplan-Meier

	Fallzahl	3-J.-ÜLR	5-J.-ÜLR	med ÜLZ.
≤ 65 Jahre	19	32%	13%	24 Mon.
> 65 Jahre	19	36%	0%	22 Mon.

log-rank-test: p=0,99

Tab. 35: Mediane und prozentuale Überlebensrate von Patienten mit sekundären Lebertumoren nach RFA im Gruppenvergleich. med. = mediane, ÜLR = Überlebensrate, ÜLZ = Überlebenszeit.

Bis zum Ende des Jahres 2009 leben 88 der 266 erfassten Patienten. Nach einer Leberresektion leben in der jungen Gruppe noch 40 (33,3%) und im alten Patientenkollektiv noch 29 (39,2%) Patienten (s. Tab. 36). Allerdings kann die Todesursache der verstorbenen Patienten aufgrund mangelnder Datenlage nicht differenzierter betrachtet werden.

Wird der an Lebermetastasen leidende Patient mit Radiofrequenzablationen therapiert, liegt die Überlebensrate bis zum heutigen Tag bei 18,6% der jungen Kohorte und 37,9% der älteren Gruppe (vgl. Tab. 37). Diese starke Tendenz verdeutlicht, dass heute weniger junge als alte Patienten leben, falls sie mit einer RFA therapiert werden ($p=0,068$). So liegt die mediane Überlebenszeit der jungen Patienten, welche mit synchronen Lebermetastasen abladiert werden, bei 19 Monaten im Vergleich zu 36 Monaten in der alten Gruppe. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant.

	Patientenstatus:	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	lebt	40	33,3
	verstorben	80	66,7
	Gesamt	120	100
> 65 Jahre	lebt	29	39,2
	verstorben	45	60,8
	Gesamt	74	100

Tab. 36: Lebende Patienten nach einer Leberresektion (Stand Ende Dezember 2009).

	Patientenstatus:	Fallzahl	Prozentwert
≤ 65 Jahre	lebt	8	18,6
	verstorben	35	81,4
	Gesamt	43	100
> 65 Jahre	lebt	11	37,9
	verstorben	18	62,1
	Gesamt	29	100

Tab. 37: Lebende Patienten nach einer RFA (Stand Ende Dezember 2009).

Betrachtet man die Gesamtüberlebensrate aller Gruppen, leben heute noch 35,6% aller Patienten.

4. Diskussion

Leberresektionen bei älteren Patienten gelten häufig noch als besonders risikoreich, da mit einem höheren Lebensalter eine höhere Rate an Begleiterkrankungen einhergeht. Von Zeit zu Zeit werden Studien veröffentlicht, die ein höheres Alter des Patienten als negativen Risikofaktor beschreiben [6, 13]. Dennoch gibt es Untersuchungen, in denen ältere Patienten im Gegensatz zur jüngeren Vergleichsgruppe eine geringere postoperative Morbiditätsrate aufweisen [3, 4]. Diese Tendenzen sind in den Studien allerdings nicht auf eine statistische Signifikanz überprüft worden.

Um Klarheit zu schaffen und die Meinungen der praktizierenden Kollegen zu einigen, werden die erfassten und präsentierten Daten im Folgenden diskutiert. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob das höhere Lebensalter an sich einen wesentlichen Risikofaktor für die Resektion von Lebertumoren darstellt.

4.1. Vergleich der eigenen Untersuchungen mit Daten aus der Literatur

4.1.1. Demografische Verteilung

Um über das Alter zu sprechen, muss „alt“ zuerst definiert werden. Bis vor wenigen Monaten galt das 65. Lebensjahr als das Alter, in dem man aus dem Arbeitsleben ausscheidet und in das Rentenalter eintritt. Daher wurde die „Altersgrenze“ zwischen den beiden untersuchten Gruppen für diese Studie auf 65 Jahre festgelegt. Andere internationale Veröffentlichungen haben 70 Jahre als Trennungsalter der Vergleichsgruppen festgesetzt, wobei deren medianes Alter zwischen 73,0 und 73,9 Jahren bei den alten Patienten und 55,9 bis 59,6 Jahren in der jungen Gruppe liegt [4, 27, 43, 44]. Das untersuchte Patientengut hat vergleichbare mediane Alter von 57 bzw. 71 Jahren. Das höhere Trennungsalter führt jedoch zu einer zahlenmäßigen Verteilung der jungen und alten Patienten von 3:1 [4, 27, 43, 44]. Um die absoluten Zahlen besser

vergleichen zu können, wird in dieser Studie eine Verteilung von 3:2 Patienten angestrebt, die durch die Altersgrenze von 65 Jahren erreicht wird (163:103 Patienten).

Die statistisch signifikante Geschlechterverteilung innerhalb der älteren Gruppe mit 68,9% männlichen Patienten ($p= 0,005$) kommt auch in vorangegangenen Studien vor, in denen 61% bis 75% der Patienten der älteren Gruppe dem männlichen Geschlecht angehören [4, 13, 27, 44]. Im Vergleich dazu berücksichtigen Koperna et al. nur 40,2% Männer in ihrer Studie [37]. Mazzoni et al. hingegen erreichen ein ausgewogenes Verhältnis von 50% zwischen männlichen und weiblichen Patienten [43].

4.1.2. Lokalisation des Primärtumors

Die vorliegende Studie betrachtet sekundäre Lebertumore. Viele Publikationen, welche die Auswirkung des Alters auf die Therapie von Lebermetastasen untersuchen, beschränken sich auf kolorektale Lebermetastasen [2, 43]. Andere Veröffentlichungen wiederum unterscheiden nicht zwischen den Ätiologien der Lebertumore [4, 13, 37, 44]. Jene Publikationen verallgemeinern die Auswirkungen des Patientenalters auf jeglichen Lebereingriff. Ob eine Verallgemeinerung sinnvoll ist, kann in Frage gestellt werden. Folgende zwei Punkte sollten nicht vorbehaltlos mit der Literatur verglichen werden, falls verschiedene Primärtumore untersucht werden.

Zum einen ist die Überlebenszeit verschiedener Tumorätiologien häufig nicht vergleichbar. Ein Beispiel ist die 5-Jahresüberlebensrate bei primären und sekundären Lebertumoren, die bei Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen 36% bis 45% beträgt [22, 55, 57, 62, 72] und bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen 53% bis 55,4% [34, 57, 60, 63]. Des Weiteren haben Patienten mit resezierten Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen eine mediane Überlebenserwartung von 41 Monaten. Bei HCCs sind es nach einer Leberresektion jedoch 71 Monate [6, 60]. Diese Beispiele verdeutlichen, dass weder die mediane Überlebenserwartung noch die 5-

Jahresüberlebensrate nicht für eine direkte Vergleichbarkeit des Langzeitüberlebens unterschiedlicher Tumorätiologien spricht.

Zum anderen werden primäre Lebertumore, HCCs, fast immer von einer chronischen Lebererkrankung, der Leberzirrhose, begleitet [4, 13], welche an sich einen signifikanten negativen Risikofaktor darstellt [63, 71] und somit auch die unmittelbar postoperative Vergleichbarkeit der Leberoperationen erschwert.

Sollte keine Leberzirrhose vorhanden sein, wird ein HCC meistens erst sehr spät diagnostiziert [7]. Die aus der späten Diagnose resultierende Größe des Tumors ist als wesentlicher negativer prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben des Patienten beim HCC zu deuten [60]. Im Gegensatz dazu ist die Tumorgöße an sich kein negativer prognostischer Faktor für Lebermetastasen [6]. Daraus folgt, dass auch eine variierende Tumorgöße die Vergleichbarkeit von primären und sekundären Lebertumoren erschwert, weshalb diese Studie der alleinigen Betrachtung von Lebermetastasen dient.

Unabhängig von der Ätiologie des Lebertumors ist allerdings die Therapie zu sehen. Bei primären und sekundären Lebertumoren, sowie selteneren Lebermetastasen (z.B. von Mammakarzinomen) wird zur Leberresektion geraten um die Lebenserwartung der Patienten zu erhöhen [6, 25, 60], wobei die empfohlene Therapie die Gleiche ist.

In den Tabellen 28 und 29 wird deutlich, dass der stationären Verläufe von Patienten mit Lebermetastasen miteinander verglichen werden können, da es keinen Zusammenhang zwischen der Tumorätiologie und der Entwicklung von Komplikationen gibt.

Allerdings sind auch bei Lebermetastasen ungleiche Überlebenszeitprognosen bekannt. So ist die Prognose bei Lebermetastasen von Melanomen oder Ovarialkarzinomen besser als die von Magen- oder Bronchialkarzinomen [40].

Die auffällig hohe Anzahl der Mammakarzinome als Primärtumor bei den jungen Patienten ist damit zu erklären, dass die alte Gruppe zu 70,6% aus Männern besteht. Patientinnen erkranken häufiger an einem Mammakarzinom als Männer [53], weshalb es in der älteren Gruppe kaum Brustkrebs als Primärtumor gibt.

4.1.3. Synchrone und metachrone Lebermetastasen

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass es nicht irrelevant ist, ob eine Lebermetastase synchron oder metachron auftritt. Nach einem Zeitraum von mindestens 2 Jahren, die zwischen der Primärtumoroperation und dem Lebermetastaseneingriff liegen, ist die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Lebermetastasen-Rezidiv geringer [41]. Abbildung 6 zeigt, dass in unserem Patientengut die Mehrheit der Patienten nach einem Jahr an ihren metachronen Lebermetastasen operiert wird, wobei es allerdings keinen Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen gibt. Shah et al. haben Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen untersucht und herausgefunden, dass metachrone Lebermetastasen im Median 13,6 Monate (12,4 bis 14,8 Monate) nach der Primärtumorresektion auftreten [62]. Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in unseren Daten wider (vgl. Abb. 6).

Unser Patientengut zeigt einen medianen Zeitraum zwischen der Primärtumoroperation und dem ersten Lebereingriff von 8 Monaten in der jungen Gruppe und 13 Monaten in der alten Gruppe, wobei synchrone und metachrone Lebermetastasen betrachtet werden (vgl. Tab. 4). Beide Gruppen stellen prozentual fast identisch viele Patienten mit synchronen Lebermetastasen (s. Tab. 7). Die Differenz von 5 Monaten zwischen der jungen und der alten Gruppe, um welche die älteren Patienten später operiert werden, kann folglich nicht durch eine unterschiedliche synchrone Metastasierungsrate der Gruppen erklärt werden.

Bei kolorektalen Karzinomen sind synchron auftretende Lebermetastasen prognostisch ungünstig [6], da dies für ein späteres Stadium der Tumorerkrankung spricht. Einige Veröffentlichungen sind jedoch anderer Meinung. So halten Malik et al. synchron auftretende Metastasen nicht für einen negativen prognostischen Faktor [42]. Die in Lübeck behandelten alten Patienten mit synchronen Metastasen haben eine vergleichsweise geringe Komplikationsrate von 6,3%. Im Gegensatz hierzu haben junge Patienten bei synchronen Metastasen mit 18,8% eine tendenziell höhere Komplikationsrate, ohne dass dies einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt ($p=0,184$). Nichtsdestotrotz liegt die mediane Überlebenszeit nach der Resektion

synchroner Lebermetastasen in beiden Gruppen bei 32 Monaten. Obwohl die Komplikationsrate nach einer RFA in beiden Altersgruppen gleich ist (Exakter Fisher-Test $p=1,0$), liegt die mediane Überlebenszeit der jungen Patienten bei 19 Monaten im Vergleich zu 36 Monaten bei den älteren Patienten. Da die Ätiologie der Lebermetastasen in beiden Gruppen vergleichbar und die Komplikationsrate bei den RFA identisch ist, kann man den Unterschied in der medianen Überlebenszeit am ehesten auf die subjektive und individuelle Entscheidungsfindung des Operateurs zurückführen. Es ist anzunehmen, dass alte Patienten eher abladiert werden. Auf der anderen Seite werden junge Patienten in der gleichen Situation vermehrt reseziert, wodurch die höhere Komplikationsrate der jungen Patienten nach der Leberresektion erklärt werden kann. Falls die junge Kohorte doch abladiert wird, ist die Metastasierung so weit fortgeschritten, dass die mediane Überlebenszeit mit 19 Monaten deutlich geringer ist als in der alten Gruppe mit 36 Monaten. In dieser Studie haben ältere Patienten mit synchronen Lebermetastasen nach einer RFA sogar im Median 4 Monate länger zu leben als nach einer Resektion. Da die Leberresektion bei Lebermetastasen das beste Langzeitüberleben sichert [40], sollte dies nicht so sein.

4.1.4. Leberresektionen

Da die Leberresektion für den Patienten einen gravierenden Eingriff darstellt, wird diese chirurgische Therapieoption im Folgenden gründlich untersucht.

Es ist auffällig, dass in unserem Patientengut unabhängig vom Alter, häufiger Resektionen am rechten Leberlappen als am linken durchgeführt werden (vgl. Abb. 7 und Tab. 9; $p=0,155$). Bestätigt wird dies auch durch andere Studien, wobei nicht immer ein statistisch signifikanter Wert erreicht oder die Signifikanz nicht geprüft wird [13, 42, 43, 44, 55, 72]. Begründend muss hierfür die Anatomie der Vena portae angeführt werden. Der Venenast, der zum linken Leberlappen führt, geht größtenteils im Winkel von ca. 90° aus der Vena portae ab. Der Venenast, der zum rechten Leberlappen führt, verläuft hingegen in Blutflussrichtung weiter. Daher werden im Blut wandernde Metastasenzellen vermehrt in den rechten Leberlappen gespült, in dem es so zur vermehrten Metastasenbildung kommt [48].

Deutlich wird der Fortschritt in der Leberchirurgie vor allem, wenn die Arten der Eingriffe verglichen werden. Hanazaki et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 nur zu 15,5% in der alten Gruppe und zu 16,3% in der jungen Gruppe Resektionen von drei Segmenten und mehr durchgeführt [27]. Solche Operationen finden in Lübeck zurzeit zu 32,5% an der jungen Gruppe und zu 35,1% an der älteren Gruppe statt (aufaddierte Werte aus Abb. 8). Dessen ungeachtet kann im Vergleich zu Hanazaki et al. die postoperative Komplikationsrate bei den älteren Patienten um mehr als die Hälfte von 28,2% auf 12,1% gesenkt werden (vgl. Tab. 21). In einer noch früher publizierten Studie von 1998 werden bei 62,9% der älteren Patienten 3 Segmente und mehr reseziert. Zum damaligen Zeitpunkt bestand eine Mortalitätsrate im Krankenhaus von 13,4% und eine postoperative Komplikationsrate von 43,3% [37]. Mit unseren Daten verglichen beträgt die 30-Tage-Letalität bei den alten Patienten nur noch ca. $1/5$ (2,9%) des damaligen Wertes. Bei den jungen Patienten ist sie sogar auf 1,8% gesunken (s. 3.9. Letalität). Unabhängig davon mit welcher Gruppe der Vergleich durchgeführt wird, beträgt die Komplikationsrate nur noch ca. ein Drittel der damaligen 43,3% (vgl. Tab. 21).

Betrachtet man die Wahl der Resektionsvarianten bei einer Leberresektion (vgl. Abb. 9 und 10), ist zu erkennen, dass zwischen den Vergleichsgruppen kaum ein Unterschied gemacht wird. Junge Patienten werden tendenziell häufiger links hemihepatektomiert und alte Patienten häufiger rechts. Generell ist auffällig, dass die älteren Patienten tendenziell häufiger hemihepatektomiert werden als die Jungen ($p=0,192$, vgl. Abb. 8). Im Gegensatz dazu haben Mazzoni et al. in der jungen Gruppe mehr als doppelt so viele rechte sowie auch linke Hemihepatektomien als im älteren Patientenkollektiv durchgeführt [43]. Aldrighetti et al. postulieren, dass eine Tendenz vorhanden ist, bei den älteren Patienten nicht parenchymsparend zu arbeiten [4]. Die Abbildungen 9 und 10 betrachtend, kann kein Unterscheid bei den Keilexzisionen festgestellt werden.

Das Verhältnis von atypischen und anatomischen Resektionen ist in beiden Gruppen vergleichbar (s. Tab. 10). Es fällt auf, dass sowohl bei jungen als auch bei alten Patienten knapp doppelt so viele anatomische Resektionen wie atypische Resektionen durchgeführt werden. Bei beiden Resektionsarten ist kein signifikanter Unterschied der Komplikationsraten nachweisbar [13]. Dennoch tritt bei atypischen Resektionen häufiger ein erhöhter Blutverlust auf [43]. Der intraoperative Blutverlust und die Anzahl der verabreichten Blutkonserven werden als negative prognostische Faktoren des Lebereingriffes betrachtet und mit einer erhöhten Mortalitätsrate in Verbindung gebracht [4, 27].

4.1.5. Radiofrequenzablationen

Verglichen mit der Leberresektion stellt die Radiofrequenzablation verallgemeinernd ausgedrückt eine schonendere Therapiemöglichkeit dar. Wenn nur eine Radiofrequenzablation durchgeführt wird, hat man sich aktiv gegen eine Leberresektion entschieden. In den meisten Fällen werden in beiden Gruppen der Tumor, dessen Wachstum und Größe sowie die Tumoranzahl als Gründe gegen eine Resektion angeführt (s. Abb. 4). Allerdings kann ein Tumor auch für eine RFA zu groß sein. Während das Optimum bei einer Größe von bis zu 3 cm liegt, sind 5 cm das absolute Maximum [28]. Die Kombination aus Tumorstadium, -größe und -anzahl kann eine interventionelle Therapie sinnvoller machen als eine Resektion.

Der allgemeine Zustand des Patienten wird bei den älteren Patienten fast dreimal so häufig bemängelt wie bei den jungen ($p=0,161$). Das spiegelt die erhöhte Anzahl der Komorbiditäten der alten im Vergleich zu den jungen Patienten wider [43]. Die Abbildung 4 betrachtend spricht die relativ konforme Datenlage gegen ein schlechteres Abschneiden einer der beiden Gruppen und gegen die Bevorzugung der RFA bei älteren Patienten durch den Operateur.

In diesem Patientengut wird die Radiofrequenzablation in beiden Gruppen vergleichbar häufig durchgeführt (s. Tab. 11). Abdalla et al. haben festgestellt, dass die lokale Rezidivrate am Resektions- bzw. Ablationsrand bei einer reinen Radiofrequenzablation signifikant höher ist als bei einer Tumorsektion. Auch die gesamte Rezidivrate innerhalb der Leber ist bei der Radiofrequenzablation signifikant erhöht [1], wobei diese Erkenntnis in keiner Weise mit dem Alter des Patienten in Verbindung gebracht wird. Im vorliegenden Datensatz werden RFA fast ausschließlich bei palliativen Eingriffen angewandt (vgl. Abb. 11). Hierbei sind Unterschiede zwischen jungen und alten Patienten allerdings nicht zu erkennen.

Durch die bevorzugte Wahl von RFAs bei palliativen Patienten, ist anzunehmen, dass die Langzeitüberlebensrate bei der RFA geringer ist als bei der Leberresektion. Bei den jungen Patienten ist das zutreffend. Nur 18,6% der jungen Patienten, die ausschließlich

eine RFA erhalten haben, leben noch (vgl. Tab. 37) im Vergleich zu 33,3% der jungen Patienten nach einer Leberresektion (vgl. Tab. 36; $p=0,068$). Dieser Unterschied kann bei den alten Patienten allerdings nicht nachgewiesen werden. 37,9% der bejahrten Patienten leben nach einer RFA-Therapie noch. Nach einer Leberresektion sind es jedoch 39,2% (vgl. Tab. 36 und 37).

Diese Daten sind nicht mit der allgemeinen Literatur zu vereinbaren, da die Resektion immer noch die Goldstandardtherapie für Lebertumore ist [40] und bessere Ergebnisse als die RFA erzielen sollte.

4.1.6. Radikalität

Um abschätzen zu können, welchen Erfolg eine chirurgische oder interventionelle Therapie bringen kann, ist das Wissen um die Radikalität des Eingriffes ein wichtiger Faktor.

In dem alten Patientenkollektiv haben 43,7% der Patienten durch einen Lebereingriff zumindest einmalig einen R0-Status erlangt (vgl. Tab. 17). Der Unterschied zur jungen Vergleichsgruppe ist hierbei marginal. Die Literatur ist sich einig, dass eine komplette Entfernung des Tumors, eine R0-Resektion, die beste prognostische Grundvoraussetzung ist [43], um dem Patienten eine möglichst lange Lebenserwartung zu gewährleisten [6]. Diese Tatsache ist auch im Zusammenhang mit hohem Alter gültig.

In unserem Patientengut werden in der älteren Gruppe 46,0% aller Eingriffe mit der Radikalität R0 durchgeführt. Damit liegen die bejahrten Patienten um 11% über der jungen Vergleichsgruppe, wofür eine gründliche Selektion der älteren Patienten verantwortlich ist. Dass sich im höheren Alter vermehrt Begleiterkrankungen einstellen [13] und sich die Reservekapazität vieler Organe verringert [27], kann das dazu führen von einer kurativen operativen Maßnahme abzusehen und stattdessen eine palliative Maßnahme, Chemotherapie oder Radiofrequenzablation, anzuwenden. Eine alleinige Chemotherapie bei Lebermetastasen kann das Leben des Patienten im Median auf 20

Monate verlängern [70]. Die Chemotherapie ist jedoch bei weitem nicht so wirkungsvoll wie eine Leberresektion. In der jungen Gruppe zählen 85,1% und in der älteren Gruppe 89,4% der Leberresektionen zu den radikalen Eingriffen (vgl. Abb. 11). Damit ist eine Resektion auch bei den vorliegenden Daten die effektivste Behandlungsform. Die Abb. 11 zeigt weiterhin deutlich, dass die Radiofrequenzablationen fast ausschließlich einen palliativen Charakter haben. Interessant ist vor allem, dass die Kombination aus Resektion und RFA in unserem Patientengut tendenziell eher palliativen Charakter zu haben scheint.

Nur 8 - 20% aller Patienten mit Lebermetastasen werden einem chirurgischen Eingriff unterzogen [13]. Viele Studien bestätigen, dass Leberoperationen bei älteren Patienten durchgeführt werden sollten, die präoperative Selektion jedoch sorgfältig sein müsse [4, 43]. Mit der gründlicheren Selektion ist auch die höhere Rate der alten Patienten zu erklären, deren Behandlung eine komplette Remission als Ergebnis vorweisen kann, wie in Tabelle 18 beschrieben (58,0% >65 Jahre gegen 51,0% ≤65 Jahre).

4.1.7. Komplikationsraten

Jede Therapie kann zu einer Komplikation führen. Damit das Therapierisiko besser beurteilt und vorhergesagt werden kann, wird im Folgenden auf die Komplikationen und ihre Auswirkungen eingegangen.

Die Komplikationsrate beider Altersgruppen ist fast gleich (vgl. Tab. 21). An den publizierten Komplikationsraten anderer Studien gemessen, sind der stetige Fortschritt der Operationstechnik und die wachsende Erfahrung der Operateure zu erkennen. Nur wenige Studien können in einer Gruppe Komplikationsraten von unter 10% vorweisen [3, 4]. In diesen beiden Studien haben nur die Gruppen mit den älteren Patienten eine Komplikationsrate von unter 10% erreicht. Es ist anzunehmen, dass eine äußerst gründliche präoperative Selektion dafür verantwortlich ist. Im Vergleich zu den anderen Studien weist das Universitätsklinikum Lübeck mit seiner 10 Jahre zurückreichenden Datenbank für Lebertumore eine sehr geringe postoperative Komplikationsrate auf. Viele

Studien erreichen Morbiditätsraten von über 20% [3, 4, 27, 42, 55, 57, 60, 63, 72], bzw. über 30% [9, 22, 37, 44, 51]. In Lübeck werden Komplikationsraten von 14,1% in der jungen Gruppe und 12,1% in der älteren Gruppe erzielt (s. Tab. 21). Die Komplikationsrate steigt nach Leberresektionen auf 19,1% bei jungen und 13,6% bei alten Patienten. Im Gegensatz dazu sinkt die Morbiditätsrate bei der reinen RFA auf 6,7% bei jungen und auf 9,3% bei alten Patienten, was so auch in der Literatur beschrieben wird [28]. Es wird in einigen Veröffentlichungen postuliert, dass ältere Patienten vermehrt Komorbiditäten hätten, die einen negativen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate haben können [3, 4, 13, 43]. Jedoch führen die Komorbiditäten im untersuchten Patientengut nicht zu einer signifikanten Differenz zwischen den Gruppen. In der jungen Gruppe ist die Komplikationsrate nach einer Leberresektion signifikant höher im Vergleich zur RFA ($p=0,008$), ohne dass dies in der älteren Gruppe auch der Fall wäre ($p=0,487$).

Wenn Komplikationen auftreten, werden sie bei den alten Patienten tendenziell häufiger konservativ therapiert (vgl. Tab. 26). Komplikationen bei jungen Patienten werden genauso häufig konservativ wie operativ behandelt, wobei die Komplikationen hier tendenziell erfolgreicher therapiert werden ($p=0,146$). Hierbei ist die erfolgreiche Therapie der Komplikationen mit dem Überleben während des Krankenhausaufenthalts ($p<0,001$) signifikant vergesellschaftet. Daraus wird ersichtlich, dass Komplikationen für ältere Patienten gefährlicher sind als für Jüngere.

Die genaue Aufschlüsselung der Komplikationen ergibt, dass es zum Teil deutliche Unterschiede zwischen jungen und alten Patienten gibt. Patienten über 65 Jahre leiden häufiger an allgemeinem Organversagen. Hier stellt sich eine Tendenz zwischen der jungen Gruppe mit 2,1% und der älteren Gruppe mit 6,2% ein (vgl. Abb. 13; Exakter Fisher-Test $p=0,144$). Beschrieben wurde diese Tendenz bisher in keiner Publikation. Als Grund dafür ist die erhöhte Anzahl der Begleiterkrankungen [6, 13] und eine geringere Reservekapazität der Organe älterer Patienten [27] zu sehen. Die Tendenz für ein vermehrtes allgemeines Organversagen bei älteren Patienten ist nur nach einer

Leberresektion zu beobachten (vgl. Abb. 13). Nach der RFA gibt es keine Tendenzen für ein vermehrtes Auftreten bestimmter Komplikationen bei älteren Patienten.

Ein allgemeines Organversagen ist mit einer Krankenhaus-Mortalität von 100% (≤ 65 Jahre) bzw. 66,7% (> 65 Jahre) vergesellschaftet.

Nach Leberresektionen gibt es tendenziell häufiger Leberversagen bei den älteren Patienten (Exakter Fisher-Test $p=0,139$), im Gegensatz zu den RFA, nach denen kein Leberversagen aufgetreten ist.

Benzoni et al. postulieren, dass bei einer gesunden Leber mindestens 25% des Leberparenchyms erhalten bleiben müssen, um keinen Funktionsverlust des Organs hervorzurufen. Bei einer Leberzirrhose sollten hingegen 50% des Lebergewebes erhalten bleiben [9]. Untersucht man dies, fällt auf, dass in beiden Kategorien bis zu einem Resektionsvolumen von 50% die jungen Patienten 5,2% mehr Komplikationen als die Alten entwickeln (s. Abb. 15). Falls zwischen 51 und 75% des Leberparenchymvolumens reseziert werden, zeigt sich eine Entwicklung zu Ungunsten der alten Patienten. 20% der bejahrten Kohorte entwickeln Komplikationen im Gegensatz zu nur 16,7% der jungen Patienten. Entgegen der Erwartung spiegeln sich die sinkende Funktionalität aller Organe im Alter und deren sinkende Reservekapazität bei einem Resektionsvolumen von über 50% in der alten Gruppe nicht in einer deutlichen Erhöhung der Komplikationsrate wider. Die Literatur besagt, dass sich bei einem postoperativen Leberparenchymvolumen von weniger als 50% das Morbiditätsrisiko bei älteren Patienten, die durch Begleiterkrankungen vorbelastet sind, erhöht [6, 13]. Nichtsdestotrotz weichen die Komplikationsraten im Gruppenvergleich in keinem der aufgeführten Resektionsvolumen statistisch signifikant voneinander ab.

Falls 2 - 3 Leberherde reseziert werden, steigt die Komplikationsrate bei jungen Patienten signifikant an ($p=0,041$; vgl. Abb. 16). Diese Tatsache ist in den recherchierten Publikationen nicht vorbeschrieben. Zwei und mehr Tumorherde in der Leber gelten als ein schlechter prognostischer Faktor [62], wobei Shah et. al nicht zwischen jungen und

alten Patienten differenzieren. Der Anstieg der Komplikationsrate bei den jungen Patienten ist vermutlich auf eine schlechtere Selektion zurückzuführen. Es ist wahrscheinlich, dass der Operateur dem jungen Patienten mit seiner potenziell langen Lebenserwartung durch einen kurativen Therapieansatz, die Leberresektion, eine Chance zum Überleben geben möchte und deswegen ein höheres Risiko eingeht als bei den alten Patienten [48]. Bei jungen Patienten wird von guten Leberfunktionsreserven aufgrund des jungen Alters ausgegangen [27]. Da in der bejahrten Kohorte das Leberresektionsrisiko bei 2 - 3 Tumorherden geringer ist als nach einer RFA bei derselben Tumoranzahl (vgl. Abb. 17), spricht dies für eine exzellente präoperative Patientenselektion.

Nach einer RFA bei mehr als 3 Leberherden ist die Komplikationsrate in der älteren Gruppe deutlich höher als bei den jungen Patienten (16,7% gegen 5,9%) jedoch ohne statistische Signifikanz (Exakter Fisher-Test $p=0,276$). Vermutlich ist die hohe Morbiditätsrate wieder auf die Patientenselektion und den stark palliativen Charakter einer RFA bei mehr als 3 Leberherden zurückzuführen.

Aufgrund der strengen Selektion bei älteren Patienten werden schwerste Fälle häufig nicht reseziert [3, 4]. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass unabhängig vom Alter zur Zeit nur 20 - 30% der Patienten leberreseziert werden [24].

Abbildung 12 zeigt für beide Gruppen eine höhere Komplikationsrate nach einer Resektion im Vergleich zur Radiofrequenzablation [65]. Für die jungen Patienten ist diese Differenz signifikant ($p=0,006$), was mit der allgemein gültigen Literatur übereinstimmt. Die Komplikationsrate bei der Resektion ist zwar höher als bei der schonenderen Radiofrequenzablation [65], aber das langfristig verbesserte Ergebnis spricht eindeutig für die Resektion als Therapieform der ersten Wahl [1, 9, 17, 27, 55]. Bei den älteren Patienten hingegen ist der Anstieg der Morbiditätsrate von der RFA zur Leberresektion marginal ($p=0,818$), was wiederum auf die gute Selektion älterer Patienten hinweist, falls sich der Operateur für die Leberresektion entscheidet.

Es ist festzustellen, dass jede Behandlungsmethode per se eine statistisch vergleichbare Morbiditätsrate bei allen Altersgruppen der Patienten nach sich zieht.

Wird die Altersgrenze zwischen den beiden Gruppen auf 70 Jahre angehoben, ist im Gruppenvergleich dennoch kein deutlicher Unterschied bei den Komplikationen zu erkennen (s. Tab. 30 und 31). Das zeigt, dass die in dieser Arbeit festgesetzte Altersgrenze von 65 Jahren bei der Betrachtung der Komplikationen mit den Studien, die eine Altersgrenze von 70 Jahren haben, vergleichbar ist [43]. Erhöht man die Grenze nochmals, so steigt die Komplikationsrate der alten Gruppe von 13,8% bei 70 Jahren auf 18,5% bei 75 Jahren an. Allerdings ist dann weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden. Dadurch verstärkt sich die Aussage, dass die Studien trotz der variierenden Trennungsalter durchaus vergleichbar sind. Neueste Publikationen untersuchen bereits eine Altersgrenze von 80 Jahren. Zu erwähnen ist jedoch, dass sich in diesem Fall nur noch 14% des Patientenkollektives in der Gruppe der alten Patienten befinden [64].

4.1.8. Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Liegedauer des Patienten ist sowohl für den behandelnden Arzt als auch für das Krankenhaus und vor allem für den Patienten selbst ein wichtiger Faktor.

Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer beträgt in unserem Haus im Median 9 Tage in der jungen und 8 Tage in der alten Gruppe (s. Tab 20). Sie ist vergleichbar mit anderen Studien [4, 42, 60].

Falls nach einer Leberresektion eine Komplikation auftritt, verlängert sich die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant. Ohne Komplikation liegt die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer bei 10 bzw. 9 Tagen und verlängert sich bei einer Komplikation auf 27 bzw. 24 Tage für beide Patientengruppen.

Daraus ist zu schlussfolgern, dass falls eine Komplikation auftreten sollte, sich alle Patienten im gleichen Zeitraum von ihren Komplikationen erholen.

Nach einer RFA bleiben die Patienten ohne Komplikation, unabhängig von der Gruppe, im Median 4 Tage im Krankenhaus (vgl. Tab. 25). Nach einer Komplikation verlängert

sich die Zeit in der jungen Gruppe auf 14 Tage und in der alten Gruppe auf 8 Tage, womit die postoperative Liegedauer mit einer Komplikation nach einer RFA sogar noch unter der normalen Liegedauer nach einer Leberresektion ohne Komplikationen liegt [65]. Weiterhin scheint es, dass ältere Patienten Komplikationen nach RFA besser verkraften können als junge Patienten, da der Krankenhausaufenthalt nach einer Komplikation bei alten Patienten nicht signifikant verlängert ist. Dieser Unterschied zu jungen Patienten ist in recherchierten Veröffentlichungen angesprochen worden.

4.1.9. Letalität

Die schwerwiegendste Komplikation, die aus einer Therapie resultieren kann, ist der Exitus. Daher wird die Patientenletalität im Folgenden genau untersucht.

Obwohl die 60-Tage-Letalität in den aktuellen Veröffentlichungen immer häufiger angegeben wird, war das am Anfang der Datenerfassung vor 10 Jahren noch nicht der Fall. Da die Umstellung der Datenerhebung noch nicht erfolgt ist, wird im Folgenden die 30-Tage-Letalität besprochen.

Die 30-Tage-Letalität nach einer Leberresektion liegt bei 1,7% bei jungen und 2,7% bei älteren Patienten. Nach einer RFA sind es bei jungen Patienten 2,3% und bei älteren 3,4%. Statistisch gesehen kann kein signifikanter Unterschied bei der 30-Tage-Letalität gefunden werden. Prozentual ist die 30-Tage-Letalität nach einer RFA bei alten Patienten doppelt so hoch wie bei den jungen Patienten nach einer Leberresektion (3,4% gegen 1,7%). Allerdings schließt die junge Gruppe in dieser Aufteilung knapp 4-mal so viele Patienten als die alte Gruppe ein (vgl. Tab. 32 und 33). Adam et al. haben in einer multizentrischen Studie mit 7764 Patienten herausgefunden, dass ältere Patienten nach einer Leberresektion eine signifikant höhere 60-Tage-Letalität haben als die jüngeren Patienten [2]. Verschiedene Publikationen, die alle weniger Patienten einschließen als die zuvor erwähnte [2], sehen keinen Unterschied in der postoperativen Mortalitätsrate [3, 4, 27, 43, 44, 64]. Wenn wir die Patientenletalität bis zur Entlassung betrachten, sollte diese

am ehesten mit der 60-Tage-Letalität vergleichbar sein. Hier kann in unserem Patientengut im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied nach einer Leberresektion gefunden werden.

4.1.10. Langzeitüberlebensrate

Die 5-Jahres-Überlebensraten aktueller Studien variieren von 25% bis 44% [17, 42, 55, 57, 62, 70, 72]. Hierbei ist allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den älteren und jüngeren Gruppen zu erkennen. Die oben genannten Studien beziehen sich ausschließlich auf Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, werden in dieser Arbeit für die Berechnung der Überlebensraten nur Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Tumoren betrachtet. In unserem Datensatz liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Leberresektion bei 20% in der jungen Gruppe bzw. 26% bei den älteren Patienten (vgl. Tab. 34). Hierbei ist im Gruppenvergleich kein statistischer Unterschied zu finden. Generell kann ein hohes Alter nicht als Kriterium für eine verkürzte Überlebenszeit des Patienten gesehen werden [2]. Abbildung 18 zeigt deutlich, dass die Überlebenskurven der jungen und alten Gruppe sich erst nach 40 Monaten leicht und nach 5 Jahren stärker voneinander trennen. Vorher sind sie nahezu identisch. Dennoch ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 20% bzw. 26% nach einer Leberresektion im Vergleich zur Literatur gering. Shah et al. haben 43 Krankenhäuser in Kanada untersucht und „high volume center“ definiert, die als positive prognostische Faktoren zählen [62]. Laut den Einteilungskriterien von Shah et al. wäre Lübeck mit mehr als 80 Leberresektionen im Zeitraum von 9 Jahren ein „high volume center“ [62]. Zusätzlich hat Lübeck die charakteristisch niedrige Keilexzisionsrate von maximal 29,1% (vgl. Abb. 9), wobei die Resektionsart in unserem Patientengut besser differenziert und somit schlechter zu vergleichen ist. Trotzdem liegt die 5-Jahres-Überlebensrate mit 20% bzw. 26% sogar noch unter der des „low volume center“ mit ca. 38%. „High volume center“ sollten statistisch signifikant bessere Überlebensraten haben als „low volume center“ [62]. Shah et al. haben ein höheres Patientenalter als negativen

prognostischen Faktor identifiziert [62]. In unserem Patientengut ist das 5-Jahres-Überleben der älteren Patienten nach Leberresektionen marginal besser als das der jungen Patienten (26% gegen 20%). Ein schlüssiger Grund für die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate kann nicht identifiziert werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer RFA liegt mit 13% bei den jungen Patienten und mit 0% bei den älteren wie erwartet unter derjenigen der Leberresektion [28]. Da die mediane Überlebenszeit fast identisch ist (24 und 22 Monate), ist der prozentuale Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit den geringen Fallzahlen zu erklären (n=19 in beiden Gruppen; vgl. Tab. 35).

Jede Gruppe weist einen individuellen Risikofaktor, welcher jeweils die Gruppen unterscheidet. Die jungen Patienten werden zahlenmäßig an mehr Tumorherden behandelt, sowie im Allgemeinen auch häufiger therapiert (vgl. Tab. 8, 13 und 15). Diese Tatsache erhöht das Risiko der jungen Patienten Komplikationen zu entwickeln und daran zu versterben.

Die alten Patienten hingegen haben ein höheres Risiko an einer anderen Ursache zu versterben. Mit 65 Jahren hat man statistisch noch 17,33 Jahre zu leben. Das Durchschnittsalter der alten Gruppe liegt bei knapp 72 Jahren, was bedeutet, dass die Patienten statistisch noch ca. 10 Jahre zu leben haben [67]. Seit 10 Jahren werden die Daten der Patienten gesammelt. Daher ist es nicht unwahrscheinlich, dass einige der bejahrten Patienten unabhängig von ihrer Therapie z.B. an einem kardiovaskulären Vorfall verstorben sind.

4.2. Beurteilung der eigenen Daten

Die für diese Studie zusammengetragenen Daten spiegeln den aktuellen Wissensstand im Allgemeinen gut wider. Darüber hinaus sind einige Fragestellungen im Gruppenvergleich untersucht worden, die in dieser Weise in den genutzten Quellen nie zuvor verglichen worden sind. Ein Beispiel hierfür ist, dass die Leberresektionen bei jüngeren Patienten, bei denen 2 - 3 Tumorherde gefunden werden, signifikant mehr Komplikationen nach sich ziehen als bei den älteren.

Weiterhin wird selten untersucht, ob das Alter einen negativen Einfluss auf interventionelle Therapien hat, da es im Gruppenvergleich kaum Unterschiede gibt. Eine leichte Tendenz für eine höhere Komplikationsrate bei älteren Patienten nach einer RFA bei mehr als 3 Lebertumoren ist vorhanden, wobei jedoch aufgrund der geringen Patientenanzahl für diese spezifische Fragestellung, auf den Exakten Fisher-Test zurückgegriffen werden muss. Es wäre interessant diese Fragestellung noch einmal bei einer größeren Patientengruppe zu untersuchen.

In dieser Arbeit sind folgende Punkte kritisch zu betrachten:

1. Die Anzahl der Leberoperationen pro Jahr hat an dem Universitätsklinikum Lübeck seit 2007 abgenommen. Die Erfahrung des Operateurs ist nachweislich ein positiver prognostischer Faktor für das Outcome der Leberoperation. Außerdem sinkt zum Beispiel der prozentuale Anteil der Patienten, die heute noch leben, wenn pro Jahr weniger neue Patienten in das Patientenkollektiv eingeschlossen werden.
2. Obwohl das Patientenkollektiv im internationalen Vergleich nicht unterdurchschnittlich klein ist, können einzelne Fragestellungen zum Teil nicht mit ausreichender statistischer Aussagekraft untersucht werden. Es ist daher zu empfehlen die untersuchten Fragestellungen in einigen Jahren mit einem größeren Patientenkollektiv nochmals zu prüfen.

4.3. Zukunftsperspektiven

Die Langzeitüberlebensraten nach Leberresektionen verbessern sich stetig. Neue Navigationsmethoden lassen positiv in die Zukunft blicken. Kleemann et al. postulieren das Ziel der Entwicklung von Navigationssystemen. Sie äußern in diesem Zusammenhang, dass die Positionsbestimmung und Führung medizinischer Instrumente sowie das Auffinden anatomischer und pathologischer Strukturen innerhalb der Leber verbessert werden sollen. Das Ziel sei es dabei, die Präzision des Eingriffs zu erhöhen und das Risiko zu verringern. Für konventionelle Leberresektionen könne ein solches Navigationsverfahren schon erfolgreich angewandt werden. Weiterhin erwähnen Kleemann et al., dass der Prototyp dieser Navigationstechniken erstmals 2007 für laparoskopische Leberresektionen eingesetzt wurde [47]. Im Jahr 2010 werden die Navigationstechniken, z. B. auch an dem Universitätsklinikum Lübeck klinisch getestet, wobei in Zukunft mit ihrer Integration in die routinemäßige Leberchirurgie zu rechnen ist. Daher sollten die Komplikationsraten von 19,1% bzw. 13,6% nach einer Leberresektion verringert werden können. Diese Behandlungsmethode wird das Resektionsrisiko verringern und daher den resezierbaren Patientenkreis erweitern.

5. Zusammenfassung

Es war in der vorliegenden Studie die Frage zu beantworten, ob das Alter an sich einen besonderen Risikofaktor für die Operation von Lebermetastasen darstellt.

In den 10 Jahren von 2000 bis Dezember 2009 wurden am Universitätsklinikum Lübeck 266 Patienten aufgrund von Lebermetastasen leberreseziert und/oder radiofrequenzabladiert.

Die Patienten werden in eine junge sowie eine alte Gruppe unterteilt, wobei das 65. Lebensjahr als Altersgrenze festgelegt ist.

Nach einer Leberresektion kommt es in beiden Gruppen zu einer erhöhten Komplikationsrate im Vergleich zur Radiofrequenzablation, wobei die Differenz nur bei den jungen Patienten signifikant ist. Obwohl die Komplikationsraten der älteren Patienten im Gruppenvergleich um 2% geringer sind, haben diese fatalere Folgen. Ursache dafür ist eine tendenziell erhöhte Rate an Leberversagen und allgemeinem Organversagen in der älteren Gruppe nach einer Leberresektion. Die Komplikationen der jungen Patienten können tendenziell häufiger erfolgreich therapiert werden.

Beim Langzeitüberleben gibt es keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen.

Während des Verfassens der Dissertation entstand der Eindruck, dass bei jungen Patienten eher umfangreiche Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden, um kurativ zu therapieren. Dieser Eindruck wird nicht nur durch statistisch signifikante Differenzen gestützt, sondern vielmehr durch prozentuale Unterschiede, die sich in allen Bereichen dieser Arbeit widerspiegeln.

Betrachtet man die jungen Patienten genauer, so ist zu erkennen, dass sie im Median 5 Monate früher nach der Primärtumorsektion an einer Lebermetastase operiert werden (vgl. Tab. 4). Weiterhin werden durchschnittlich 2,18 anstatt 1,47 Lebereingriffe pro Patient durchgeführt wobei junge Patienten 1,49-mal anstatt 0,85-mal abladiert werden (vgl. Tab. 8). In der jungen Kohorte werden durchschnittlich 2,90 Tumorherde pro

Leberoperation therapiert. Bei den alten Patienten sind es nur 2,19 Leberläsionen (vgl. Tab. 14).

Dass bei den jungen Patienten ein höheres Risiko eingegangen wird, ist besonders deutlich durch den R0-Erfolg der Operationen, der bei nur 35% im Gegensatz zu 46% bei den älteren Patienten liegt. Nach einer Leberresektion kommt es bei jungen Patienten etwas seltener zu kompletten Remissionen (51% gegen 58%; vgl. Tab. 18). Die Komplikationsrate nach einer Leberresektion ist um 5,5% höher als bei den älteren Patienten. Wird an einem jungen Patienten anstatt einer RFA eine Leberresektion durchgeführt, steigt das Komplikationsrisiko signifikant an (vgl. Abb. 12). Trotz des höheren Operationsrisikos bei den jungen Patienten sind die medianen Überlebenszeiten im Gruppenvergleich nach der Leberresektion und der RFA fast identisch. Beide Gruppen profitieren mit einer medianen Überlebenszeitverlängerung von 8 bzw. 10 Monaten von der Leberresektion (vgl. Tab. 35 und 36).

Abschließend ist festzuhalten, dass es aufgrund der hervorragenden Patientenselektion nur geringe Unterschiede zwischen alten und jungen Patienten gibt. Einige Befunde scheinen für ältere Patienten im Gruppenvergleich sogar vorteilhaft zu sein. Aufgefallen ist, dass ein Patient der älteren Gruppe mit zwei bis drei Lebermetastasen bei einer Leberresektion (ohne RFA) von weniger als 25% seines Leberparenchyms ein deutlich geringeres Risikoprofil als ein junger Patient hat.

6. Literaturverzeichnis

1. **Abdalla E, Vauthey J-N, Ellis L, Ellis V, Pollock R, Brogiola K, Hess K, Curley S:** “Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases.”, *Annals of Surgery* 239 (6); 818-827, June 2004
2. **Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, Poston GJ, Wicherts DA, de Haas RJ:** “Liver resection of colorectal metastases in elderly patients”, *British Journal of Surgery Society*. 2010 March; 97(3):366-76
3. **Aldrighetti L, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G:** “Liver resections in over 75 year old patients: surgical hazard or current practice?”, *Journal of Survival Oncology*, Volume 93, Issue 3, pages 186-193, 2006
4. **Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, Finazzi R, Comotti L, Torri G, Gerla G:** “Impact of advanced age on the outcome of liver resection”, *World Journal of Surgery* 27, 1149-1154, 2003
5. **Bauch J, Betzler M, Oestern H-J:** „Technik der Leberresektion Teil II. Operationsdurchführung“, *Chirurg* 2007, 78:849-866, Online publiziert: 30. August 2007, Springer Medizin Verlag 2007
6. **Bechstein W O , Strey C, Gog C, Wullstein C:** „Was gibt es Neues bei kolorektalen Lebermetastasen?“ , *Lebermetastasen IX-4*, Meßmer, Jähne, Neuhaus – Was gibt es Neues in der Chirurgie? – Jahresband 2007
7. **Bège T, Treut Y, Patrice L, Hardwigsen J, Ananian P, Richa H, Campan P, Gercia S:** “Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case European series”, *J. Gastrointest. Surg.* (2007) 11:619-625
8. **Belli G, Fantini C, D’Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, Belli A:** “Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results”, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* (2007) 21:2004-2011
9. **Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Luigi A G, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A:** “Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication”, *Langenbecks Arch Surg* (2007) 392: 45-54, published online 16. September. 2006, Springer-Verlag 2006
10. **Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinc A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H:** „Krebs in Deutschland“, *Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland und Robert Koch Institut*. 4. überarbeitete, aktualisierte Auflage, Saarbrücken, 2004

11. **Bockhorn M, Broelsch C E, Frilling A:** „Die Tumorchirurgie der Leber“; Essener Unikate 15/2001, Seite 38 ff.
12. **Callstrom M R and Charboneau J W:** “Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma.”, *Gastroenterology*, 2008. 134(7): p. 1831-5.
13. **Caratozzolo E, Massani M, Recordare A, Bonariol L, Baldessin M, Bassi N:** “Liver resection in elderly: comparative study between younger and older than 70 years patients. Outcomes and implications for therapy.”, *G Chir Vol. 28* –n. 11/12 – pp. 419-424. Nov.-Dec. 2007
14. **Chatelain D, Maes C, Yzet T, Brevet M, Bounicaud D, Plachot J P , Verhaeghe P:** „Primary hepatic lymphoma of MALT-type: a tumor that can simulate a liver metastasis“.,*Annales de Chirurgie* 2006 Feb;131(2):121-4. Epub 2005 Sep 8.
15. **Choi D, Lim H K, Joh J-W, Kim S-J, Kim M J, Rhim H, Kim Y-s, Yoo B C, Paik S W, Park C K:** “Combined Hepatectomy and Radiofrequency Ablation for Multifocal Hepatocellular Carcinomas: Long-term Follow up Results and Prognostic Factors”, *Annals of Surgical Oncology* 14(12):3510-3518. Veröffentlicht online: 26.7.2007
16. **Cianni R, Pelle G, Notarianni E, Saltarelli A, Rabuffi P, Bagni O, Filippi L, Cortesi E:** „Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer.“, *European Radiology* 2012 Jul 27. [Epub ahead of print]
17. **Cummings L, Payes J, Cooper G:** “Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer”, *Cancer* Volume 109, Issue 4, pages 718 – 726, published online 19.1.2007
18. **Dagher I, Proske J M, Carloni A, Richa H, Tranchart H, Franco D:** “Laparoscopic liver resection: results for 70 patients”, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* (2007) 21:619-624
19. **Eltawil K M, Mark K, Giovinazzo F, Helmy A, Salem R R:** „Differentiating the impact of anatomic and non-anatomic liver resection on early recurrence in patients with Hepatocellular Carcinoma“, *World J Surg Oncol.* 2010; 8: 43. Published online 2010 May 24. doi: 10.1186/1477-7819-8-43
20. **Fazakas J, Mándli T, Ther G, Árkossy M, Pap Sz, Füle B, Németh E, Tóth Sz, Járny J:** “Evaluation of liver function for hepatic resection”, *Transplantation Proceedings* Volume 38, Issue 3, April 2006, pp 798-800
21. **Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llade L, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S:** “Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver

- metastases. Evidences from 663 liver resections”, European Society for Medical Oncology (2007)
22. **Figueras J, Torras J, Vallas C, Llade L, Ramos E, Mari-Ragué J, Serrano T, Fabregat J:** “Surgical Resection of LMCRC in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients”, Diseases of the Colon & Rectum 2007; 50: 478-488, published 5. February 2007
 23. **Gemeinschaftliche Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.:** „Krebs in Deutschland 2007/2008“, 8. Ausgabe, Berlin 2012
 24. **Germer C T:** “Lebermetastasen“, Chirurg 2010 81:505-506, online publiziert: 27.5.2010, Springer Verlag
 25. **Gómez M LM, Jiménez R C, Saborido P B, González-Pinto A I, Loinaz S C, Ortiz J C, Ferrero C E, Moreno G E:** „Surgical treatment of liver metastasis from breast cancer.“, Hepatogastroenterology, 2004 Mar-April; 51(56):586-8
 26. **Guan, Y.S. and Y. Liu:** “Interventional treatments for hepatocellular carcinoma.”, Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. 5(4): p. 495-500.
 27. **Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W and Amano J:** “Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly”, Journal of the American College of Surgeons, Volume 192, Issue 1, Jan. 2001 Pages 38-46
 28. **Helmberger T:** „Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen“, Chirurg 2010 81:542-550, online publiziert: 27.5.2010, Springer Verlag
 29. **Hewes J C, Dighe S, Morris R W, Hutchins R R, Bhattacharya S, Davidson B R:** “Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases”, World Journal of Surgery (2007) 31:353 – 364
 30. **<http://www.onemedplace.com/blog/archives/775>** (Zugriffsdatum: 26.01.2010): “Rapture: AnioDynamics’ Lung Cancer Treatment Shows Promise”
 31. **<http://www.surgicaloncology.de/content/multimodal.html>** (Zugriffsdatum: 25.11.2009): „Die multimodale Therapie colorektaler Lebermetastasen“, Onkologie – spezialisierte Tumorthherapie
 32. **Iblher T:** „Anwendung der Radiofrequenzthermoablation zur Behandlung von Lebermetastasen am Universitätsklinikum Lübeck zwischen Januar 2000 und Januar 2002“, Med. Diss. Lübeck 2004
 33. **Kaczirek K, Grünberger T:** „Kolorektale Lebermetastasen“, Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie 2011

34. **Kaibori M, Saito T, Matsui Y, Uchida Y, Ishizaki M, Kamiyama Y:** “Review of the prognostic factors in patients with recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma”, *The American Journal of Surgery*, Volume 193, Issue 4, April 2007, pp 431-437
35. **Kleemann M, Hildebrand P, Mirow L, Roblick U, Bürk C G, Bruch H-P:** „Navigation in der Viszeralchirurgie“, *Chirurgisches Gastroenterologie Interdisziplinär* 2005; 21 (suppl 2): 1-7
36. **Koffron A, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M:** “Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more”, *Annals of Surgery* Volume 246 (3), September 2007, pp 385-394
37. **Koperna T, Kisser M, Schulz F:** “Hepatic resection in the elderly”, *World Journal of Surgery*, 22, 406- 412, 1998
38. **Kornprat P, Jarnagin W R., Gonen M, DeMatteo R P., Fong Y, Blumgart L H., D’Angelica M:** “Outcome after hepatectomy for multiple (4 or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy”, *Annals of Surgical Oncology* 14 (3): 1151-1160
39. **Laurence J M, Lam V W T, Langcake M E, Hollands M J, Crawford M D, Pleass H C C:** “Laparoscopic hepatectomy, a systematic review”, *ANZ J. Surg.* 2007; 77: 948-953
40. **Loss M, Jung E M, Scherer M N, Farkas S A, Schlitt H J,** „Chirurgische Therapie von Lebermetastasen“, *Chirurg* 2010 81:533-541, online publiziert: 30.04.2010; Springer Verlag
41. **Lupinacci R, Penna C and Nordlinger B:** “Hepatectomy for resectable colorectal cancer metastases – indicators of prognosis, definition of respectability, techniques and outcomes”, *Surgical Oncology Clinics of North America*, Volume 16, Issue 3, July 2007, Pages 493-506
42. **Malik H Z, Hamady Z Z R., Adair R, Finch R, Al-Mukhtar A, Toogood G J, Prasad K R, Lodge J P A:** “Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer”, *European Journal of Surgical Oncology*, Volume 33, Issue 4, May 2007, Pages 468-473
43. **Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, De Santis M, Colace L and Brozzetti S:** “Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients”, *International Journal of Colorectal Disease*, Springer Verlag 2006
44. **Menon K, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad R, Lodge P and Toogood G:** “Outcomes after major hepatectomy in elderly patients”, *Journal of the American college of Surgeons*, Volume 203, Issue 5, Nov. 2006, pages 677-683

45. **MeVis® Medical Solutions**, „Vista™ Liver-DS, Advanced Surgical Planning through CT and MR image analysis“, MKT.VLDS.0001.01 03/2009
46. **Mirow L, Hildebrand P, Kleemann M, Roblick U, Bruch H-P**: „Die Radiofrequenzablation (RFA) kolorektaler Lebermetastasen in der Hand des Chirurgen“, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch, Vortrag vom 12-15. September 2007 bei der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie parallel zur 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion für Gastroenterologische Endoskopie in Bochum.
47. **Mirow L, Kleemann M, Hildebrand P, Keller R, Franke C, Bürke C, Roblick U, Bruch H-P**: „Navigation und Visualisierung in der Leberchirurgie – Aktueller Stand“, *Viszeralchirurgie* 2007; 42: 231-235.
48. **Mirow L**, persönliche Mitteilung (20.03.2008)
49. **Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Yamashima M, Arai H, Obata Y, Furusu A, Hayashi H, Kohno S, Nakao K**: „Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure.“, *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2010;49(14):1383-6. Epub 2010 Jul 15.
50. **Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L**: “Local Recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors”, *Annals of Surgery*, 242(2): 158-171, August 2005
51. **Mullen J T, Ribero D, Reddy S K., Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla E K, Curley S A, Capussotti L, Clary B M, Vauthey J-N**: “Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy”, *Journal of the American college of Surgeons* Volume 204, Issue 5, May 2007, Pages 854-862
52. **Nagahama T, Maruyama M, Tokairin Y, Yoshida T, Baba H, Kure N, Ebuchi M**: „A patient with small-cell carcinoma of the esophagus with synchronous liver metastasis surviving 48 months after surgery“, *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 2001 Oct;28(11):1655-8.
53. **Orr N, Cooke R, Jones M, Fletcher O, Dudbridge F, Chilcott-Burns S, Tomczyk K, Broderick P, Houlston R, Ashworth A, Swerdlow A.** : „Genetic variants at chromosomes 2q35, 5p12, 6q25.1, 10q26.13, and 16q12.1 influence the risk of breast cancer in men.“, *PLoS Genetics* 2011 Sep;7(9):e1002290. Epub 2011 Sep 15.
54. **Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D’Angelica M, DeMatteo R, Garden O J**: “Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents”, *Journal of the American College of Surgeons* Volume 204, Issue 5, May 2007, pp 753-761

55. **Rees M, Tekkis P, Welsh F, O'Rourke T, Timothy J:** "Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients", *Annals of Surgery* Volume 247(1), Jan. 2008, pp 125-135
56. **Ren R, Sun X, Staerckel G, Sneige N, Gong Y.:** „Fine-needle aspiration cytology of a liver metastasis of follicular dendritic cell sarcoma.“, *Diagnostic Cytopathology* 2005 Jan;32(1):38-43.
57. **Schiesser M, Chen J, Maddern G:** "Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases", *Society for Surgery of the Alimentary Tract*, accepted: 14. Nov. 2007
58. **Schön M R:** „Stellenwert laparoskopischer Leberresektionen“, online publiziert am 14.06.2010, *Chirurg* 2010 81:516-525 Springer-Verlag
59. **Shah S A, Cleary S P, Tan J C C, Wei A C, Gallinger S, Grant D R, Greig P D:** "An analysis of resection vs. transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution", *Annals of Surgical Oncology* 14 (9): 2608-2614, published online May 24, 2007
60. **Shah S A, Cleary S P, Wei A C, Yang I, Taylor B R, Hemming A W, Langer B, Grant D R, Greig P D, Gallinger S:** "Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes", *Surgery*, Volume 141, Issue 3, March 2007, pp 330-339
61. **Shah S A, Wei A C, Cleary S P, Yang I, McGilvray I D, Gallinger S, Grant D R, Greig P D:** "Prognosis and results after resection of very large (≥ 10 cm) Hepatocellular Carcinoma", *J. Gastrointest. Surg.* (2007) 11: 589-595
62. **Shah S, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M and Gallinger S:** "Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population", *Journal of the American College of Surgeons*, Volume 205, Issue 5, Nov. 2007, pages 676-683
63. **Shimozawa N and Hanazaki K:** "Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma", *Journal of the American College of Surgeons*, Volume 198, Issue 3, March 2004, pp 356-365
64. **Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Gion T, Tsujita E, Abe T, Wakiyama S, Nagaie T, Maehara Y:** "Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age", *World J Surg* 2009 Sep; 33(9):1927-32
65. **Sommer, O J:** „Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven.“, *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2004; 2 (4), 29-34.

66. **Spampinato M G, Mandalá L, Quarta G, Del Medico P, Baldazzi G:** „One-stage, totally laparoscopic major hepatectomy and colectomy for colorectal neoplasm with synchronous liver metastasis: Safety, feasibility and short-term outcome.“, *Surgery*. 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]
67. **Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2011:** „Bevölkerung und Erwerbstätigkeit“ Sterbetafel Deutschland 2008/10, erschienen am 20.09.2011
68. **Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009:** „Berechnung von Periodensterbetafeln 1871/81 bis 2006/08“, Artikelnummer: 5126203087004
69. **Stättner S, Haidinger G, Mikulitis W, Meng S, Sellner F, Karnel F, Pöhl R, Kamer J:** „Management des Haptozellulären Karzinoms“, Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie 2011
70. **Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S:** “Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases”, *Annals of Surgical Oncology* 14(4): 1336-1346 published online 18.1.2007
71. **Taura K, Ikai I, Hatano E, Yasuchika K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Machimoto T, Uemoto S:** “Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: An analysis of 293 patients.” *Surgery* Volume 142, Issue 5, November 2007, pp 685-694
72. **Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P:** “Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer”, *European Journal of Surgical Oncology*, Volume 33, Issue 3, April 2007, pp 324-328

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ASA	American Society of Anaesthesiologists
atyp.	atypische
bzw.	beziehungsweise
Ca.	Karzinom
ca.	circa
CCC	Choloangiozelluläres Karzinom
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Hemihepatek.	Hemihepatektomie
ICG-R	Indocyanin grün Laufzeit Test
J.	Jahr
med.	mediane
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Fallzahl
OP	Operation
Pt	Primärtumor
R0	Entfernung des Tumors im Gesunden. In der Histopathologie ist kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar.
R ₁	Mikroskopischer Residualtumor

R ₂	Makroskopischer Residualtumor
Res.	Resektion
RFA	Radiofrequenzablationen
s.	siehe
Segmentres.	Segmentresektion
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
Tab.	Tabelle
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
V.	Vena
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Segmenteinteilung nach Couinaud [31].	8
Abb. 2: AngioDynamics RITA StarBurst XL [30].	18
Abb. 3: Präoperatives 3D-Bild für die Operationsplanung.	20
Abb. 4: Prozentuale Darstellung der Gründe für die Irresektabilität eines Tumors.	22
Abb. 5: Jahr der extrahepatischen Primärtumoroperation, nach der sich zwischen 2000 und 2009 Lebermetastasen entwickeln.	26
Abb. 6: Zeitintervall zwischen dem Primärtumor und dem Auftreten einer metachronen Lebermetastase.	29
Abb. 7: Häufigkeit der resezierten Segmente.	31
Abb. 8: Aufstellung der durchgeführten Resektionen.	33
Abb. 9: 1. Leberresektion im detaillierten Gruppenvergleich.	37
Abb. 10: 2. Leberresektion im detaillierten Gruppenvergleich.	38
Abb. 11: Therapieverfahren und deren Erfolg im Gruppenvergleich.	42
Abb. 12: Eingriffsarten und Komplikationsraten bei Operationen an Lebermetastasen im Gruppenvergleich.	47
Abb. 13: Darstellung der Komplikationsraten bei der Resektion von Leberfiliae im Gruppenvergleich.	49
Abb. 14: Darstellung der Komplikationsraten bei RFA von Leberfiliae im Gruppenvergleich.	51
Abb. 15: Komplikationsrate in Abhängigkeit vom resezierten Lebervolumen.	54
Abb. 16: Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde nach Leberresektionen.	55
Abb. 17: Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde bei Leberfiliae nach RFA.	56
Abb. 18: Überlebenszeit nach der ersten Leberresektion bei Lebermetastasen nach Kaplan-Meier.	61

Abb. 19: Überlebenszeit seit der ersten RFA bei Lebermetastasen nach Kaplan-Meier.	62
Abb. 20: Fragebogen für die Primärtumoroperation.	99
Abb. 21: Fragebogen zur Leberoperation	100

7.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition der typischen Segmentresektionen [5, 11].	8
Tab. 2: Geschlechteraufteilung der Patienten im Gruppenvergleich.	24
Tab. 3: Alter der Patienten bei der Primärtumoroperation- und Leberoperation.	25
Tab. 4: Zeitraum von der operativen Primärtumorbehandlung bis zum ersten Lebereingriff.	25
Tab. 5: Lokalisation der Primärtumore.	27
Tab. 6: Eingriffswertigkeit der Operationen an den extrahepatischen Primärtumoren.	27
Tab. 7: Lebermetastasen im temporären Zusammenhang zum Primärtumor.	28
Tab. 8: Anzahl der Lebereingriffe bzw. Radiofrequenzablationen pro Patient.	30
Tab. 9: Lokalisation der Leberoperationen.	31
Tab. 10: Anzahl der atypischen und der anatomischen Resektionen im Gruppenvergleich.	32
Tab. 11: Anzahl der Resektionen und/ oder Radiofrequenzablationen.	34
Tab. 12: Differenzierung der Radiofrequenzablationstechniken.	35
Tab. 13: Anzahl der Tumorherde in der Leber.	39
Tab. 14: Therapierte Tumorherdanzahl pro Leberoperation.	39
Tab. 15: Volumen des resezierten Lebergewebes in Prozent.	40
Tab. 16: Vergleich der Radikalität mit R0-, R1-, R2-Eingriffen.	41
Tab. 17: Häufigkeit der R0-Eingriffe pro Patient.	43
Tab. 18: Remissionen im Gruppenvergleich bei Leberresektionen.	44
Tab. 19: Remissionen im Gruppenvergleich bei RFA.	44
Tab. 20: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer im Gruppenvergleich.	45
Tab. 21: Komplikationen aller Lebereingriffe im Gruppenvergleich.	46
Tab. 22: Komplikationen bei der Resektion von Lebermetastasen im	

Gruppenvergleich.	46
Tab. 23: Komplikationen bei der RFA von Lebermetastasen im Gruppenvergleich.	46
Tab. 24: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer bei Leberresektionen wegen Leberfiliae mit und ohne Komplikationen im Gruppenvergleich.	50
Tab. 25: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer bei RFA an Leberfiliae mit und ohne Komplikationen im Gruppenvergleich.	52
Tab. 26: Aufschlüsselung der Behandlungsformen von Komplikationen.	53
Tab. 27: Der Erfolg der Therapie von Komplikationen bei Leberfiliae.	53
Tab. 28: Binäre logistische Regression der jungen Patienten mit der Komplikation als abhängige Variable.	57
Tab. 29: Binäre logistische Regression der alten Patienten mit der Komplikation als abhängige Variable.	58
Tab. 30: Komplikationen bei einer Altersgrenze von 70 Jahren im Gruppenvergleich.	59
Tab. 31: Komplikationen bei einer Altersgrenze von 75 Jahren im Gruppenvergleich.	59
Tab. 32: Verstorbene Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ nach einer Leberresektion.	60
Tab. 33: Verstorbene Patienten in den ersten 30 Tagen postoperativ nach einer RFA.	60
Tab. 34: Mediane und prozentuale Überlebensrate von Patienten nach einer Leberresektion im Gruppenvergleich.	61
Tab. 35: Mediane und prozentuale Überlebensrate von Patienten mit sekundären Lebertumoren nach RFA im Gruppenvergleich.	62
Tab. 36: Lebende Patienten nach einer Leberresektion (Stand Ende Dezember 2009).	63
Tab. 37: Lebende Patienten nach einer RFA (Stand Ende Dezember 2009)	63

7.4. Erhebungsbögen

MALIGNE LEBERTUMOREN PRIMÄRTUMOR

PATIENT _____

Name: _____

Geburtsdatum: _____. _____. _____. Geschlecht: 1 _ männlich 2 _ weiblich

Anschrift: _____

HAUSARZT _____

Anschrift _____

Angaben zum Primärtumor Primärop auswärts

Tumorlokalisation

- | | | |
|---|-------------------------------------|--|
| 1 <input type="checkbox"/> HCC | 2 <input type="checkbox"/> CCC | 3 <input type="checkbox"/> |
| 4 <input type="checkbox"/> Colon | 5 <input type="checkbox"/> Rectum | 6 <input type="checkbox"/> Magen |
| 7 <input type="checkbox"/> Mamma | 8 <input type="checkbox"/> Lunge | 10 <input type="checkbox"/> urogenital |
| 11 <input type="checkbox"/> neuroendokrin | 12 <input type="checkbox"/> mehrere | 13 <input type="checkbox"/> andere |

Primärop außer Leber

_____. _____. _____
_____. _____. _____
_____. _____. _____
_____. _____. _____

Eingriffswertigkeit

- | | | |
|------------------------------------|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> radikal | 2 <input type="checkbox"/> palliativ mit Tumorres. | 4 <input type="checkbox"/> probatorisch |
| | 3 <input type="checkbox"/> palliativ ohne Tumorres. | 5 <input type="checkbox"/> sonstiges |

palliativ wegen

- | | | |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Primärtumor | <input type="checkbox"/> Restumor | |
| <input type="checkbox"/> Rezidiv | <input type="checkbox"/> Zweitcarcinom | <input type="checkbox"/> Metastase |

Histologie _____

Eingriffswertigkeit 2 palliativ mit Tumorres. 4 probatorisch
1 radikal 3 palliativ ohne Tumorres. 5 sonstiges

0 R 0 1 R 1 2 R 2

1 CR 2 PR 3 NC 4 PD

Extrahepatischer Tumor Primärtumor Restumor
 Rezidiv Zweitcarcinom Metastase

Histologie -----

Grading ----- **T N M Stadium** -----

Komplikationen

- | | | |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Blutung | <input type="checkbox"/> Leberversagen | <input type="checkbox"/> Infekt |
| <input type="checkbox"/> Galleleckage | <input type="checkbox"/> allg. Organversagen | <input type="checkbox"/> sonstiges |
| <input type="checkbox"/> Abszeß | <input type="checkbox"/> Verletzung and. Strukturen | <input type="checkbox"/> Exitus |

Therapie
0 keine 1 konservativ 2 operativ
0 erfolglos 1 erfolgreich

Zusatztherapie	präop	postop
	<input type="checkbox"/> PVE	<input type="checkbox"/> PVE
	<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> Chemotherapie
	<input type="checkbox"/> Radiatio	<input type="checkbox"/> Radiatio
	<input type="checkbox"/> Immuntherapie	<input type="checkbox"/> Immuntherapie
	<input type="checkbox"/> sonstiges	<input type="checkbox"/> sonstiges

Entlassung 1 entlassen/verlegt 2 verstorben

Datum _____.

Kontrolltermin _____.

Abb. 21: Fragebogen zur Leberoperation.

8. Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bedanken bei:

Meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichen und mich in jeder Hinsicht unterstützen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. L. Mirow für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung, die Ratschläge und die geduldige Unterstützung bei der Abfassung.

Frau Claudia Killaitis für die freundliche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

9. Lebenslauf

Christopher Max Friederich Beck

Anschrift:	Kaiser-Joseph-Str. 250 79098 Freiburg	Geburtsort:	Kapstadt, Süd- Afrika
E-Mail:	christopherbeck @hotmail.com	Staatsangehörigkeit:	deutsch
		Familienstand:	ledig
Geburtsdatum:	20.12.1984		

Schulbildung:

1991 – 2004 Abitur am Jade-Gymnasium, Jaderberg

Zivildienst:

Juli 2004 – März 2005 Rettungsdienst Friesland
März 2005 Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium Humanmedizin:

11.09.05 – Mai 2008	Medizinische Universität Pécs, Ungarn
18.12.2007 bis heute	Dissertation in Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Mai 2008 – Mai 2012	Universität zu Lübeck, Deutschland
April 2011 – Juni 2011	PJ in Australien (Royal Prince Alfred Hospital, Sydney)
Juni 2011 – August 2011	PJ in England (Leeds General Infirmary, Orthodädie)