

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

# INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

## Kolorektale Lebermetastasen

Kacirek K, Grünberger T

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (3), 25-39

*Interdisziplinäre Onkologie 2009;*

1 (3), 25-39

Homepage:

[www.kup.at/acoasso](http://www.kup.at/acoasso)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

# Kolorektale Lebermetastasen

K. Kaczirek, T. Grünberger

## ■ Epidemiologie

### Kolorektale Karzinome

In Österreich wurde im Jahr 2005 bei 4995 Patienten ein kolorektales Karzinom diagnostiziert. Bei unterschiedlicher Verteilung in den einzelnen Bundesländern beträgt in diesem Jahr die durchschnittliche Inzidenz für Österreich bei Männern 44,1/100.000 Einwohner und bei Frauen 26/100.000. Insgesamt verstarben daran 2394 Patienten [1]. In Amerika erkranken pro Jahr 148.810 Patienten und 49.960 versterben daran [2]. Eine tabellarische Aufteilung der jahresbezogenen Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome von 1983–2005 ist auf der Homepage der Statistik Austria einzusehen ([http://www.statistik-austria.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm\\_enddarm/index.html](http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html)).

### Lebermetastasen

Im Krankheitsverlauf entwickeln 50–60 % der Patienten mit kolorektalen Karzinomen Metastasen. Die Leber ist dabei das am häufigsten von Metastasierung betroffene Organ. In der großen nordamerikanischen SEER-Datenbank („Surveillance, Epidemiology and End Results“ [SEER], abrufbar unter [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/results\\_merged/sect\\_06\\_colon\\_rectum.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf)) wird eine synchrone Metastasierung mit 19,8 % angegeben. In einer rezenten epidemiologischen Studie aus Frankreich (Burgund) [3] hatten 14,5 % von 13.463 registrierten Patienten eine synchrone Lebermetastasierung. Ähnliche Inzidenzraten sind aus Australien (19,4 %) [4], Frankreich (Calvados, 18,9 %) [5] und Deutschland (Brandenburg, 26,4 %) [6] bekannt.

In der Studie aus dem Burgund traten metachrone Lebermetastasen in einem Zeitraum bis 5 Jahre nach Resektion des kolorektalen Primärtumors bei 12,8 % von 3655 Patienten auf (Stadium I: 3,7 %, II: 13,3 %, III: 30,4 %) [3].

### Natürlicher Krankheitsverlauf und Rationale für die chirurgische Therapie

Unbehandelt beträgt das mediane Überleben bei metastasierten kolorektalen Karzinomen zwischen 5 und 10 Monaten. Ein 2-Jahres-Überleben ist selten und ein 5-Jahres-Überleben kann nur anekdotisch beobachtet werden [7–12]. Dabei ist die Prognose vom Ausmaß der Lebermetastasierung abhängig. In einer retrospektiven Analyse von 113 Patienten [13] war das 1-Jahres-Überleben bei ausgedehnter Lebererkrankung 5,7 %, bei auf ein Segment oder einen Leberlappen beschränkter Metastasierung 27 % und bei einer solitären Metastase 60 %. Die Befunde dieser Patienten wurden retrospektiv hinsichtlich einer

potenziellen Resektabilität überprüft. Bei 13 für eine Resektion infrage kommenden Patienten wurden 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 77 %, 23 % und 8 % (ohne Resektion) beobachtet (gegenüber 15 %, 0 % und 0 % bei nicht-resektablen Läsionen). Ähnliche Zahlen wurden in einer weiteren Arbeit berichtet [14].

Im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass eine Resektion von resektablen Metastasen einen deutlichen Überlebensvorteil bringt. Bei einem Vergleich von 60 erfolgreich resezierten Patienten und 60 nicht-resezierten Patienten mit ähnlichem Metastasierungsmuster betragen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 25 % und 19 % in der ersten und 0 % in der zweiten Gruppe [15]. In einer weiteren Studie war die 5-Jahres-Überlebensrate von 116 resezierten Patienten 25 % und bei 70 vergleichbaren nicht-resezierten Patienten lediglich 2 % [14]. Dies wurde in einer Studie bestätigt, die 921 nicht-resektable (902 eindeutig nicht-resektabel, 19 unklar) mit 62 resektablen, aber nicht resezierten Patienten und 183 resezierten Patienten verglich. In der ersten Gruppe erreichten 21 Patienten ein 3-Jahres-Überleben, 7 Patienten ein 4-Jahres-Überleben und kein Patient lebte länger als 5 Jahre. Das mediane Überleben betrug 6,9 Monate verglichen mit 14,2 Monaten in der resektablen, aber nicht resezierten Gruppe. Leberresektionen hatten eine perioperative Mortalität von 5,5 %, jedoch betrug das 5- und 10-Jahres-Überleben in dieser Gruppe 40 und 27 % [16].

Auch aus weiteren Studien [17–21] ergibt sich, dass die Resektion von Lebermetastasen die einzige kurative Therapieoption darstellt.

In einer bereits zitierten Analyse aus Frankreich (Burgund) [3] betragen die relativen 1- und 5-Jahres-Überlebensraten 34,6 % und 3,3 % bei synchroner Metastasierung sowie 37,6 % bzw. 6,1 % bei metachronen Metastasen. Bemerkenswert ist die Abhängigkeit der Überlebensraten vom Lebensalter, von der Art der durchgeführten Therapie und dem Jahrgang der Diagnose. Hier spiegeln sich die weiterentwickelten multimodalen Therapiekonzepte in einer zunehmenden Verbesserung der Überlebensraten in den vergangenen Jahren wider.

Ungefähr ein Drittel der Patienten, die ein 5-Jahres-Überleben erreichen, versterben jedoch immer noch an den Folgen der Tumorerkrankung. Hier wird versucht, durch multimodale Therapiekonzepte weitere Verbesserungen zu erzielen. Patienten, die ein 10-Jahres-Überleben erreichen, können allerdings als geheilt betrachtet werden. Dies konnte in einer Studie an 612 konsekutiven Patienten gezeigt werden [22]. 102 dieser Patienten lebten länger als 10 Jahre und nur 1 Patient verstarb an den Folgen der malignen Grunderkrankung.

## ■ Diagnostik

### Ultraschall

Die diagnostische Genauigkeit der transabdominellen Sonographie ist stark vom Untersucher, der verwendeten Geräte-

Aus der Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Kaczirek, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: klaus.kaczirek@meduniwien.ac.at

technik und auch von Patientenfaktoren abhängig. Dementsprechend schwanken die Angaben zur Sensitivität in der Detektion von Lebermetastasen zwischen 53 % und 93 %. Dies liegt deutlich unter den Werten von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) [23].

Die Sonographie hat deshalb derzeit nur geringen Stellenwert im Staging, in der präoperativen Diagnostik und in der Nachsorge. Das hauptsächliche Einsatzgebiet stellt die intraoperative Sonographie dar [24]. Verbesserungen sind durch die Anwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln zu erwarten.

### Computertomographie

Die CT stellt die wichtigste bildgebende Routinediagnostik dar. Sie eignet sich zur Detektion, Differenzialdiagnose gegenüber anderen Lebertumoren, zur Operationsplanung und zur Überwachung des Therapieansprechens.

Die CT sollte mit einer triphasischen (nativ, arteriell und portalvenös) Kontrastmittelserie durchgeführt werden. Wesentlich ist dabei eine ausreichend hohe Kontrastmittelinjektionsrate von mindestens 4 ml/s, um die Detektion hypervaskularisierter Läsionen in der arteriellen Phase zu gewährleisten. Die Kontrastmittelgesamtmenge sollte mindestens 120 ml (bei einer Iodkonzentration von 300 mg/ml) betragen, um die erforderliche Kontrastierung zwischen normalem Leberparenchym und fokalen Läsionen zu erlangen. Eine Schichtdicke von 2–4 mm wird empfohlen [25–27].

Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sind in der Nativphase meist hypodens gegenüber dem umgebenden Leberparenchym, jedoch sind die Dichteunterschiede besonders bei kleinen Metastasen (< 2 cm) für eine Detektion nicht ausreichend. Die Blutversorgung der Metastasen erfolgt zu einem Großteil aus der Arteria hepatica, während normales Lebergewebe zu 70–80 % aus der Pfortader versorgt wird. Kolorektale Lebermetastasen sind zu 85–90 % hypovaskularisiert und stellen sich daher in der kontrastmittelverstärkten CT hypodens dar. Der Kontrast zum umgebenden Gewebe ist aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber in der portalvenösen Phase am ausgeprägtesten [28, 29]. Da 10–15 % der kolorektalen Lebermetastasen hypervaskularisiert sind, muss auch immer eine arterielle Phase angefertigt werden. In dieser Phase erscheinen hypervaskularisierte Läsionen hyperdens gegenüber dem normalen Parenchym, das in dieser Phase noch kaum Kontrastmittel aufnimmt.

Die Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie soll nach RECIST-Kriterien erfolgen [30].

In der Darstellung der Gefäßanatomie der Leber, die für eine Operationsplanung essenziell ist, ist die CT anderen Verfahren überlegen, hinsichtlich Detektion und Charakterisierung fokaler Läsionen jedoch die kontrastmittelverstärkte MRT [31–37].

### Magnetresonanztomographie

Mindestanforderungen sind eine Feldstärke von 1,5 Tesla, Schichtdicken von 2–4 mm, triphasische (native, arterielle und portalvenöse) Kontrastmittelserie mit Gefäßdarstellung und eventuell einer Gallengangssequenz sowie 3D-GRE-Se-

quenzen, die eine Bildakquisition innerhalb einer Atemstillstandsperiode ermöglichen [38].

Als Kontrastmittel finden einerseits unspezifische, extrazelluläre Gadoliniumchelate-basierte Präparate Anwendung. Diese haben eine ähnliche Pharmakokinetik wie jodhaltige CT-Kontrastmittel. Andererseits wurden leberspezifische Kontrastmittel entwickelt, die selektiv in normalem Lebergewebe, jedoch nicht im Tumorgewebe aufgenommen werden. Man unterscheidet Kontrastmittel, die durch Phagozytose in das retikuloendotheliale System aufgenommen werden, von hepatobiliären Kontrastmitteln, die bevorzugt von Hepatozyten aufgenommen und über die Galle ausgeschieden werden [39]. Die erste Gruppe beinhaltet supramagnetische Eisenpartikel wie Endorem® oder Resovist®, die zweite Gruppe Präparate wie Mangafodipir trisodium (Teslascan®), Gadolinium-Gadobenate-dimeglumin (MultiHance®) und Gadoxetat (Primovist®). Bei ersteren kommt es typischerweise zu einem Signalabfall des normalen Leberparenchyms in T2-gewichteten Sequenzen, während Metastasen, die keine Kupffer-Sternzellen aufweisen, eine unveränderte Signalintensität zeigen.

Hepatobiliäre Kontrastmittel führen zu einer Signalanreicherung der normalen Leber in T1-gewichteten Sequenzen, während Metastasen signalarm dargestellt werden.

Kolorektale Metastasen erscheinen typischerweise hyperintens auf T2-gewichteten Sequenzen und hypointens auf T1-gewichteten (ausgenommen nach Einblutungen). Der Einsatz hepatobiliärer Kontrastmittel erhöht die Detektionsrate von Metastasen deutlich [39]. Durch die Weiterentwicklung der Technologie kann auch der Verfettungsgrad der Leber nach neoadjuvanter Chemotherapie abgeschätzt werden [40] und für die Zukunft wird auch eine verbesserte Beurteilbarkeit des Ansprechens auf Chemotherapie erhofft.

Die MRT sollte bei allen für eine Leberresektion in Betracht kommenden Patienten eingesetzt werden.

### Positronenemissions-Tomographie

Diese wird zunehmend als PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Ihr Wert besteht in der gegenüber anderen Methoden verbesserten Detektion extrahepatischer Herde [41]. Einen nachgewiesenen Vorteil bietet sie bei Patienten mit dafür erhöhtem Risiko [42]. Die Durchführung einer PET/CT vor einer Leberresektion nach bisher nicht als Standard vorgeschlagen werden, sollte jedoch in Studien weiter untersucht werden. Vorteile werden in einer eventuell besseren Beurteilbarkeit des Ansprechens auf Chemotherapie erhofft.

### ■ Prognosebeurteilung

Obwohl häufig das Gesamtüberleben zur Abschätzung des Therapieerfolgs herangezogen wird [18], eignet sich das rezidivfreie Überleben besser zur Evaluation der Behandlung, da eine Vielzahl palliativer Möglichkeiten im Falle eines Rezidivs ausgeschöpft werden kann.

Prognostisch negative Faktoren sind männliches Geschlecht [43], T-Stadium und Lymphknotenpositivität des Primärtumors [44, 45], synchrones Auftreten der Lebermetastasen sowie ein

kurzer metachroner Abstand zur Diagnose des Primärtumors [46, 47], multiple Metastasen [48], bilaterales Auftreten der Metastasen [49], erhöhtes karzinoembryonales Antigen (CEA) [50], Größe der Metastasen [51], positiver Resektionsrand [52], Satellitenmetastasen [53] und die Präsenz extrahepataler nicht-resektabler Tumormanifestation [54].

Für die Vorhersage der Prognose wurden mehrere Scoring-Systeme durch multivariate Analyse dieser Parameter vorgeschlagen. Prominent davon sind der Nordlinger-Score [50], der zwar auf Daten von 1568 Patienten beruht, aber eine Nachbeobachtungszeit von nur 19 Monaten berücksichtigt, sowie der Clinical Risk Score (CRS) von Fong [18]. Dieser berücksichtigt ein medianes Follow-up von 42 Monaten, ist an anderen Patientenkollektiven validiert worden [55] und eignet sich auch zur präoperativen Einschätzung der Sinnhaftigkeit der primären Resektion [56]. Aus 5 Kriterien (Lymphknotenstatus des Primums, mehr als 1 Metastase, größter Tumor > 5 cm, CEA > 200 ng/ml, krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumor und Entdeckung der Lebermetastase < 12 Monate) wird jeweils ein Punkt zur Berechnung des Scores vergeben. In der ursprünglichen Analyse [18] zeigte sich bei 0 Punkten ein 5-Jahres-Überleben von 60 %, während dieses bei 5 Punkten lediglich 14 % betrug.

## ■ Resektabilitätskriterien

Die Definition der Resektabilität von Lebermetastasen hat sich in den vergangenen Jahren gewandelt. Bisher galten bei der Erstvorstellung von Patienten mit lebermetastasierten kolorektalen Karzinomen ca. 15 % als primär resektabel und 85 % als nicht-resektabel. Davon sind wiederum ca. 10–30 % potenziell resektabel und 70–90 % werden nie resektabel. Aufgrund verbesserter neoadjuvanter Therapieprotokolle sowie des technischen Fortschritts in der Leberchirurgie können allerdings immer mehr Patienten einer kurativen Leberresektion zugeführt werden.

## Neues resektabilitätsorientiertes Staging-System

Nach Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitsstatus sowie prädiktiver Faktoren hat die „European Colorectal Metastases Treatment Group“ (ECMTG) ein neues Staging-System zur Einteilung des Metastasierungsmusters vorgeschlagen [57–59]. Dadurch soll eine Standardisierung der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms ermöglicht werden. Die Klassifikation unterscheidet primär resektable (M1a), potenziell resektable (M1b) und nicht-resektable Lebermetastasen (M1c). Dieses System nimmt auch Rücksicht auf die Erfolge neoadjuvanter (Konversions-) Chemotherapien, die eine sekundäre Resektion ermöglichen. Die ersten beiden Gruppen sind einer kurativen Resektion zugänglich, aber auch einzelne Patienten aus der dritten Gruppe können bei gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eventuell einer Resektion unterzogen werden.

Resektabilität besteht laut ECMTG, wenn alle Metastasen sicher entfernt werden können und ein Leberrestvolumen von > 30 % erhalten wird.

Früher angewandte Kriterien [60–62] wie Anzahl der Metastasen > 3 bzw. > 4, bilobärer Befall, Metastasengröße > 5 cm, Resektionsrand < 1 cm, extrahepatische Metastasierung, inadäquates Leberrestvolumen (< 30 %), Vena cava-/Leberveneninfiltration oder ligamentärer Lymphknotenbefall gelten nicht mehr als absolute Kontraindikationen [63], sondern stellen Zeichen einer nicht optimalen Resektabilität dar und sollen im Folgenden diskutiert werden.

Zur Beurteilung der Sinnhaftigkeit einer Resektion hat sich das Ansprechen auf eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie etabliert [64, 65].

Der an der Universitätsklinik für Chirurgie in Wien derzeit angewandte Therapiealgorithmus ist in den Abbildungen 1 und 2 wiedergegeben.

## Neoadjuvante Therapie

Da die Leberresektion nach wie vor die einzige kurative Therapieoption bei kolorektalen Metastasen darstellt, wurde eine neoadjuvante Therapie bisher vor allem unter dem Gesichtspunkt angewandt, eine sekundäre Resektabilität zu erzielen. Die neoadjuvante Chemotherapie gewinnt jedoch auch bei primär resektablen Metastasen zunehmend an Stellenwert.

## Primär nicht oder nicht optimal resektable Lebermetastasen

Die neoadjuvante Chemotherapie für diese Patientengruppe wird von manchen Autoren auch Konversionstherapie genannt, da primär nicht-resektable oder nicht optimal resektable Metastasen so verkleinert werden sollen, dass die Erkrankung von einem palliativen in ein kuratives Stadium konvertiert

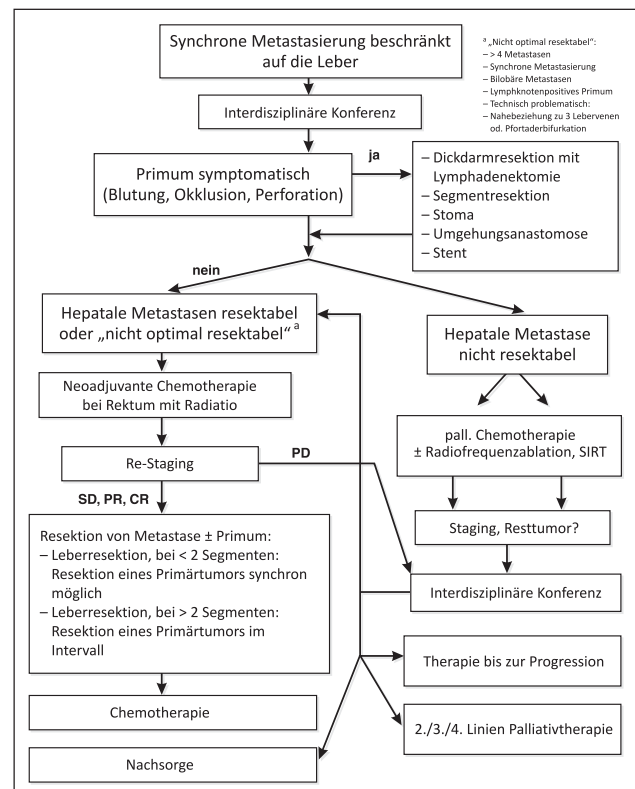


Abbildung 1: Management des metastasierten CRC: Hepatale Metastasen, Teil I

wird. Die gebräuchlichsten Chemotherapieschemata verwenden Kombinationen aus 5-Fluorouracil (5-FU) oder auch Capecitabin (oraler 5-Fluorouracil-Prodrug, Xeloda®) und Oxaliplatin bzw. Irinotecan. Zunehmend werden auch vielversprechende Daten von der Dreierkombination (Oxaliplatin, Irinotecan und 5-FU) berichtet [66, 67].

Die Grundlage für den Einsatz einer neoadjuvanten Therapie lieferte eine Studie an 434 metastasierten kolorektalen Karzinomen. Davon waren 330 Patienten aufgrund der Tumorgroße, ungünstiger Lokalisation, multipler Herde oder extrahepatischen Befalls primär nicht resektabel. Diese Patienten erhielten eine chronomodulierte Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin. 53 Patienten konnten schließlich kurativ reseziert werden. Das 3- bzw. 5-Jahres-Überleben betrug 54 bzw. 40 %. Dies entsprach den Ergebnissen nach Resektion primär resektabler Metastasen [68].

Aus weiteren Studien kann zusammengefasst werden, dass zwischen 12 und 40 % initial nichtresektabler Patienten durch eine neoadjuvante Therapie einer kurativen Resektion zugeführt werden können [66–83]. Dabei muss beachtet werden, dass es sich hier nur um Phase-II-Daten bzw. um Subgruppenanalysen palliativer Studien handelt.

In einer Studie an 701 Patienten mit nicht-resektablen Metastasen konnten nach neoadjuvanter Therapie mit chronomoduliertem 5-Fluorouracil/Leucovorin und entweder Oxaliplatin oder Irinotecan 95 Patienten (13,5 %) reseziert werden. Das Gesamt-5-Jahres-Überleben betrug 35 % vom Zeitpunkt der Resektion an. Patienten mit großen oder ungünstig gelegenen Metastasen hatten ein 5-Jahres-Überleben von 60 bzw. 49 %, gegenüber 34 % bei multiplen Metastasen und 18 % bei einer extrahepatischen Metastasierung, die als initiale Kontraindikation zur Resektion galt [84].

36 % der Patienten mit Lebermetastasen konnten nach einer Chemotherapie mit infusionalem 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) einer R0-Resektion unterzogen werden [66].

Weitere Verbesserungen sind durch den Einsatz von zielgerichteten Therapien zu erreichen [85–87].

In der FIRST BEAT-Studie, einer internationalen Phase-IV-Studie, wurden insgesamt 1965 Patienten mit initial nicht-resektablem metastasiertem kolorektalem Karzinom behandelt und erhielten eine Standard-Chemotherapie kombiniert mit Bevacizumab (Avastin®), einem Antikörper gegen VEGF („vascular endothelial growth factor“). Eine sekundäre Resektabilität konnte bei 15,2 % der Patienten mit ausschließlicher Lebermetastasierung erreicht werden, wobei bei 12 % R0-Resektionen möglich waren. Mit Oxaliplatin als Kombinationspartner konnte gegenüber Irinotecan eine gering höhere Resektabilitätsrate (15,5 % vs. 11,7 %) erzielt werden [88].

In der CRYSTAL-Studie betrug die sekundäre Resektionsrate bei rein lebermetastasierten Patienten 9,8 % [87]. In dieser Studie wurde im experimentellen Arm FOLFIRI mit Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper gegen EGFR („epidermal growth factor receptor“), kombiniert und mit dem Standardarm FOLFIRI verglichen.

In einer rezenten Studie an 111 nicht resektablen Patienten (60 technisch und 51 wegen mehr als 5 Metastasen nicht resektabel) konnten 42 % einer Leberresektion zugeführt und 35 % R0-reseziert werden [77], nachdem sie eine Chemotherapie mit FOLFOX und Cetuximab oder FOLFIRI und Cetuximab (randomisiert) erhalten hatten. In dieser Studie wiesen 30 % der Patienten eine k-ras-Mutation auf [77].

Welches Regime am besten geeignet scheint, eine Resektabilität zu erzielen, ist nach wie vor nicht geklärt. Wichtig ist, unter Chemotherapie eine möglichst hohe Ansprechrates zu erzielen: nur so kann eine primär nichtoperable Erkrankung in eine operable übergeführt werden. Allerdings sollte diese nicht um jeden Preis erzielt werden: Nach wie vor steht die Lebensqualität der Patienten an erster Stelle.

Bei Durchführung einer Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab muss darauf geachtet werden, dass der Antikörper mindestens 5 Wochen vor der geplanten Operation abgesetzt wird, da es sonst zu einer Erhöhung der Wundheilungskomplikationen kommen kann. Wenn dieser Abstand eingehalten wird, zeigt sich keine Erhöhung der Morbidität. Postoperativ kann Bevacizumab nach 4 Wochen problemlos wieder verabreicht werden. Da Cetuximab keinen Einfluss auf VEGF hat, kann dieser Antikörper bis unmittelbar vor der geplanten Operation verabreicht werden.

Die Chemotherapie sollte nur so lange wie notwendig verabreicht werden. Eine längerfristige Verabreichung von Chemotherapien kann zu Leberschädigung führen („chemotherapy-associated steatohepatitis“ [CASH]; „sinusoidal obstructing syndrome“ [SOS]), wodurch vor allem eine größere Leberoperation erschwert werden kann [89, 90]. Ein zusätzlicher Grund, kein „treatment until best response“ durchzuführen,

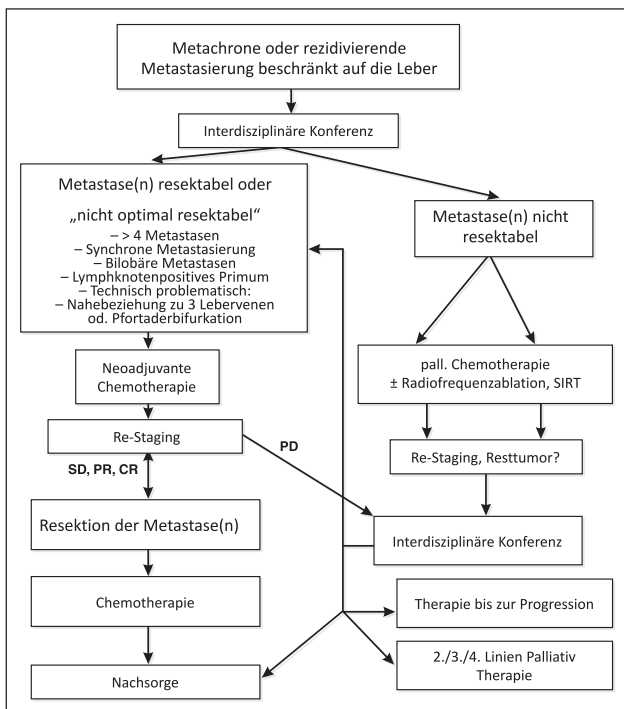


Abbildung 2: Management des metastasierten CRC: Hepatale Metastasen, Teil II

ist die Tatsache, dass, vor allem seit dem Einsatz von Antikörpern, durchaus auch radiologisch eine komplette Remission zu erzielen ist. Diese ist allerdings nach neueren Daten selten auch eine pathologisch komplette Remission [91]. Nach kompletter radiologischer Remission ist ein intraoperatives Auffinden der Metastase deutlich erschwert und oft unmöglich. Eine Resektion in den alten Tumorgrenzen ist nicht erforderlich (und im Fall primär nicht resektabler Metastasen auch technisch nicht möglich).

#### Primär resektable Lebermetastasen

Der Standard in der Therapie von resektablen Lebermetastasen ist die Leberresektion. Bei einer alleinigen Leberresektion kommt es aber in bis zu 70 % der Fälle zu einem Rezidiv, wobei dieses bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten im Laufe der ersten 3 Jahre entsteht [18]. Da adjuvante Chemotherapiestudien keinen Überlebensvorteil erbrachten, entstand die Idee, auch bei primär resektablen Patienten mit einem perioperativen Therapieansatz Erfolg zu erzielen. Es kann dabei durch ein Ansprechen eine kleinere und somit risikoärmere Resektion durchgeführt werden, auch kann dadurch die Zahl der eventuell aufgrund eines Rezidivs notwendigen Rezidiv-Leberresektionen erhöht werden. Ein weiterer Vorteil der neoadjuvanten Therapie bei primär operablen Lebermetastasen besteht in der Identifikation von Patienten, welche von einer postoperativen Chemotherapie profitieren könnten. Denn bereits mehrfach bestätigt wurde die Tatsache, dass Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen nicht von einer Resektion profitieren, wenn der Tumor zuvor unter Chemotherapie progredient war [65, 92, 93]. Der Wert der Resektion bei diesen Patienten ist somit äußerst fragwürdig, selbst wenn diese technisch machbar ist. Diese Patienten sollten einer Second-line-Therapie zugeführt werden. Nur falls es darunter zu einem Ansprechen kommt, sollte eine Resektion überlegt werden.

Die Frage, ob eine neoadjuvante Therapie bei primär resektablen Metastasen das Überleben verbessern kann, wurde in der EORTC Intergroup-Studie 40983 (EPOC-Trial) untersucht [64]. 364 Patienten mit bis zu 4 Lebermetastasen und operiertem Primärtumor wurden entweder in die Chemotherapie-Gruppe randomisiert, die 6 Zyklen FOLFOX4 sowohl neoadjuvant als auch adjuvant erhielt, oder es erfolgte lediglich eine Resektion der Lebermetastasen. Vor Randomisierung musste eine extrahepatale Metastasierung ausgeschlossen werden.

Die neoadjuvante Chemotherapie konnte eine Größenreduktion der Lebermetastasen um 29,5 % bewirken. Bei 43,9 % der Patienten kam es zu einer Remission (3,8 % komplette Remission) und bei 35,2 % der Patienten konnte eine Stabilität erreicht werden. Die Anzahl der postoperativen Komplikationen war im Chemotherapie-Arm mit 25,2 % vs. 15,9 % signifikant erhöht ( $p = 0,04$ ).

Der primäre Endpunkt der Studie, nämlich die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls nach 3 Jahren in der Chemotherapie-Gruppe, konnte bei den den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten mit 8,1 % absoluter Überlegenheit signifikant erreicht werden ( $p = 0,041$ ).

In weiterer Folge wurden in einer einarmigen Phase-II-Studie erstmals Patienten mit primär resektabler Lebermetastasierung

mit einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab behandelt [94]. Einschlusskriterien waren resektable Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (synchron oder metachron) von Patienten mit zumindest einem Risikofaktor für ein frühes Rezidiv: synchrone Erkrankung, mehr als eine Metastase, Lymphknotenpositives Primum, krankheitsfreies Intervall von weniger als einem Jahr bzw. eine Metastase  $> 5$  cm. Die Patienten erhielten 5 Zyklen Chemotherapie nach dem 2-wöchigen XELOX-Schema mit einer Bevacizumab-Infusion (5 mg/kg KG). Der letzte Zyklus Chemotherapie vor der geplanten Leberresektion wurde ohne Bevacizumab verabreicht, woraus sich ein Intervall von 5 Wochen Pause zwischen letztem Bevacizumab und Operation ergab. In den 53 operierten Patienten zeigte sich keine Erhöhung der postoperativen Komplikationen, auch kam es, wie aufgrund der Hemmung von VEGF durch Bevacizumab bedingt befürchtet, zu keinen Wundheilungsstörungen. Bei 73 % der Patienten konnte eine Remission festgestellt werden, lediglich bei 3 Patienten konnte ein Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindert werden. Somit scheint dieses Regime sehr effektiv und sicher im neoadjuvanten Setting zu sein. Ein Update dieser Studie beim ASCO 2008 hat gezeigt, dass das rezidivfreie Überleben aller resezierten Patienten im Durchschnitt bei 27 Monaten liegt, wobei auffallend war, dass sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben mit dem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie korreliert [95].

Eine Optimierung der neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit anderen Substanzen wird derzeit getestet.

#### Toxizität der neoadjuvanten Chemotherapie

Wie bereits erwähnt kann eine längerfristige Verabreichung von Chemotherapien zu Leberschädigung führen.

Nach Oxaliplatin wurden sinusoidale Veränderungen ähnlich der veno-okklusiven Erkrankung beschrieben [40, 96–99] („sinusoidal obstructing syndrom“).

Eine Studie beschrieb SOS bei 44 von 87 (51 %) Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie (77 % mit Oxaliplatin) erhalten hatten [97]. Bei 66 Patienten ohne neoadjuvante Therapie waren diese Veränderungen nicht vorhanden.

Irinotecanhaltige Schemata führen häufiger zu einer Steatohepatitis („chemotherapy-associated steatohepatitis“). Dies führte in einer Studie an 325 Patienten mit steatotischen Lebern zwar zu keiner erhöhten Mortalität, jedoch zu einer höheren Rate an postoperativen Infektionen gegenüber 160 Kontroll-Patienten (43 vs. 14 %,  $p > 0,01$ ) [100].

Eine weitere Studie verglich 158 Patienten ohne neoadjuvante Therapie, 63 Patienten nach 5-Fluorouracil allein, 94 Patienten nach 5-Fluorouracil/Irinotecan und 79 Patienten nach 5-Fluorouracil/Oxaliplatin. Patienten nach Oxaliplatin hatten gegenüber den Kontroll-Patienten häufiger ein SOS (19 vs. 2 %), aber die gleiche Rate an CASH (6,3 vs. 4 %). Nach Irinotecan war das SOS nicht häufiger, jedoch CASH deutlich erhöht (20 vs. 4 %). Patienten mit CASH hatten eine deutlich erhöhte 90-Tages-Mortalität (14,7 vs. 1,6 %) [101].

Ob SOS eine Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität bedingt, ist noch nicht geklärt [101, 102]. Je länger

die Chemotherapie verabreicht wird, desto höher wird allerdings die Komplikationsrate [96, 103].

In der Literatur gibt es keine Bestätigung für eine Erhöhung der unter Bevacizumab befürchteten Komplikation wie Blutungen, Wundheilungsstörungen oder verzögerte Leberregeneration [95, 104, 105] und eine Leberresektion kann unter Einhaltung eines 5-wöchigen therapiefreien Intervalls sicher durchgeführt werden [94, 106, 107]. Wichtig ist die Beobachtung, dass Bevacizumab offenbar die Inzidenz und Ausprägung der Oxaliplatin-induzierten Leberschädigung vermindern kann [108, 109].

### Adjuvante Chemotherapie nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen

Der Effekt einer systemischen adjuvanten Chemotherapie ist nicht gesichert und ihr Einsatz kann daher außerhalb von Studien nicht empfohlen werden. Die verfügbaren Daten stammen aus Studien, die noch in der 5-Fluorouracil/Leukovorin-Ära durchgeführt wurden.

Zur Evaluation der Bedeutung einer adjuvanten Therapie sind randomisierte Studien mit moderner Chemotherapie im Laufen.

Bezüglich adjuvanter arterieller Chemotherapie mit FUDR über die Arteria hepatica bestehen Hinweise auf ein verbessertes rezidivfreies Überleben, jedoch mit schlechterem Gesamtüberleben als ohne adjuvante Therapie [110]. In einer weiteren Studie dieser Institution konnte jedoch ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren (86 vs. 72 %;  $p = 0,03$ ) gezeigt werden [111]. Nach einem medianen Follow-up von 10,3 Jahren zeigt sich hier auch ein signifikant besseres  $p$  regressionsfreies Überleben in der Kombinationschemotherapiegruppe (intraarteriell und intravenös) gegenüber intravenöser Therapie allein (31,1 vs. 17,2 Monate;  $p = 0,02$ ), allerdings ist das mediane Überleben nicht mehr signifikant verlängert (68,4 vs. 58,8 Monate;  $p = 0,10$ ).

Dieser Vorteil muss in Relation zum erhöhten Komplikationsrisiko eines intraarteriellen Ports und zur erhöhten biliären Toxizität [112] gesetzt werden. Die intraarterielle Chemotherapie kann deshalb nicht als Standard angesehen werden und sollte ausschließlich in Form klinischer Studien angewandt werden.

### Anzahl der Metastasen

Basierend auf älteren Arbeiten, in denen 48 Monate postoperativ keine krankheitsfreien Patienten berichtet wurden [60, 113] sowie 5-Jahres-Überlebensraten von lediglich 18 % [61], galt lange Zeit eine Anzahl von mehr als 4 Metastasen als relative Kontraindikation zur Leberresektion.

Demgegenüber betrug in einer rezenten retrospektiven Analyse von 161 Patienten mit mehr als 5 oder bilobären Metastasen das kumulative 5-Jahres-Überleben 46,7 %. Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit unilateralen,  $\leq 4$  bilateralen oder  $\geq 5$  bilateralen Metastasen, obwohl in der letzten Gruppe eine Leberresektion mehrheit-

lich nach portalvenöser Embolisation und/oder zweizeitig durchgeführt wurde [114].

In einer Analyse von 484 Patienten (davon hatten 100 Patienten zwischen 4 und 7 Metastasen und 36 Patienten  $\geq 8$  Metastasen) bestand kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben der Patienten mit  $\leq 3$  Metastasen (43,3 %) und mit 4–7 Metastasen (38,4 %). Bei  $\geq 8$  Metastasen war die Prognose zwar signifikant schlechter, das 5-Jahres-Überleben betrug jedoch immer noch 24,2 % [115].

Nach Resektion von im Median 5 Metastasen wurde bei 159 Patienten ein krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben von 22 % und Gesamtüberleben von 55 % publiziert [116].

Es muss erwähnt werden, dass ein Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie in 2 der zitierten Arbeiten [114, 116] ein prognostisch wesentlich wichtigerer Faktor war als die Anzahl der Lebermetastasen.

Daraus ist ersichtlich, dass die Anzahl der Metastasen nicht mehr als limitierend anzusehen ist und diesen Patienten eine potenziell kurative Leberresektion nicht vorenthalten werden soll.

### Größe der Metastasen

Die prognostische Bedeutung des Tumordurchmessers wird in verschiedenen Studien kontroversiell beurteilt. In wichtige Prognosescores fließt die Metastasengröße als ein die Prognose verschlechternder Faktor ein [18, 50]. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass dieser Zusammenhang nicht gegeben ist [44, 47, 117, 118]. Es ist auch zweifelhaft und nicht gesichert, ob die Tumorgöße an sich ein Zeichen erhöhter biologischer Aggressivität ist oder lediglich einen späteren Diagnosezeitpunkt im Krankheitsverlauf darstellt.

Bei technischer Resektabilität und Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie stellt daher die Tumorgöße keine Kontraindikation zur Leberresektion dar.

### Resektionsrand

Bis heute wird immer wieder ein negativer Resektionsrand von mehr als 1 cm gefordert. Dies beruht auf älteren Arbeiten, in denen ein negativer Resektionsrand  $< 1$  cm mit einem signifikant kürzeren krankheitsfreien Überleben assoziiert schien [60, 119, 120].

Dies bestätigte sich in multivariaten Regressionsanalysen nach Elimination anderer Risikofaktoren nicht.

Zusätzlich wurde gezeigt, dass nicht das Ausmaß des negativen Resektionsrandes, sondern ausschließlich dessen Negativität eine wesentliche Voraussetzung für geringe Lokalrezidivraten sowie verbessertes Langzeitüberleben darstellt [52, 121]. So bestand in einer Analyse von 557 Patienten eine (intra- und extrahepatische) Gesamt-Rezidivrate von 40,4 %. Zwischen den Durchmessern der negativen Resektionsränder (1–4 mm, 5–9 mm und  $\geq 10$  mm) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) hinsichtlich der Rezidivraten und dem

5-Jahres-Überleben (64 %) gezeigt werden. Bei positivem Resektionsrand kam es zu einer erhöhten Lokalrezidivrate ( $p = 0,003$ ) und einem auf 17 % verringerten 5-Jahres-Überleben [52].

In einer weiteren Studie an 176 Patienten hatten 43 Patienten einen positiven, 110 Patienten einen negativen Resektionsrand von 1–9 mm und 23 einen negativen Resektionsrand  $> 9$  mm. In einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten entwickelten 133 Patienten ein Rezidiv und davon 5 Patienten ein Rezidiv am Resektionsrand. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Resektionsabstandes und Auftreten eines Rezidivs bzw. rezidivfreiem Überleben. In dieser Serie wurde die Parenchymdurchtrennung mit dem Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA®, Valleylab, Boulder, Colorado, USA) durchgeführt. Durch die Aspiration von ca. 5 mm normalem Leberparenchym kann durch diese Technologie auch bei mikroskopischem Tumornachweis am Präparat ein tumorfreier Resektionsrand am Patienten erzielt werden [122]. Bei sicherer makroskopischer Tumorsektion kann in dieser Sondersituation auch ein mikroskopisch positiver Resektionsrand (R1) akzeptiert werden.

### Extrahepatische Metastasierung

Eine extrahepatale Metastasierung wurde lange als Kontraindikation zur Resektion von Lebermetastasen gesehen [47, 61, 123].

Die häufigste extrahepatale Lokalisation von Metastasen kolorektaler Karzinome ist die Lunge mit ca. 20–25 % aller Metastasen nach in kurativer Absicht resezierten Kolonkarzinomen.

Bei isolierter pulmonaler Metastasierung konnte eine deutliche Prognoseverbesserung durch Resektion der Metastasen dokumentiert werden [124–126].

Liegen sowohl Lungen- als auch Lebermetastasen vor, können durch kombinierte Resektionen 5-Jahres-Überlebensraten  $> 30$  % erzielt werden [127–130]. In einer rezenten Studie wurden von 423 lebermetastasierten Patienten 39 Patienten zusätzlich an der Lunge operiert. Von diesen wurden 19 Patienten (49 %) im Nachbeobachtungszeitraum wegen eines Rezidivs reoperiert. Das mediane krankheitsfreie Überleben nach der ersten Operation betrug 19,8 Monate und das Gesamtüberleben 87 Monate [130].

Es konnte bisher kein prognostischer Unterschied zwischen synchronem und metachronem Auftreten der Lungen- und Lebermetastasierung festgestellt werden. Eine sequenzielle Resektion der Metastasen je nach Zeitpunkt ihres Auftretens erscheint daher gerechtfertigt [131]. Patienten mit bilateralen Lungenmetastasen bzw. mehr als 6 Metastasen haben allerdings eine verschlechterte Prognose.

Die peritoneale Karzinose macht ca. 30 % der extrahepatalen Metastasierung aus. Bei ausgeprägter diffuser Karzinose besteht eine Kontraindikation zur Leberresektion. Bei fokalem und gut resektablem peritonealem Befall erscheint eine kombinierte Resektion sinnvoll. Insgesamt konnte gezeigt werden,

dass bei vollständiger Resektion aller extrahepataler Metastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 28 %, bei R1- bzw. R2-Resektionen jedoch nur von 7 % erzielt werden können. Prognostisch relevant ist hier vor allem die Gesamtanzahl der resezierten (intra- und extrahepatischen) Läsionen und weniger der Ort der Metastasierung [132, 133]. Generell sollte eine Resektion von intra- und extrahepatischen Herden nur durchgeführt werden, wenn ein Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie vorliegt und eine R0-Resektion durchgeführt werden kann [134].

### Ligamentärer Lymphknotenbefall

Als klassische Kontraindikation zur Leberresektion wurde ein Lymphknotenbefall im Ligamentum hepatoduodenale angesehen. Hierzu gibt es jedoch kontroversielle Ansichten [135–137]. In einer Studie an 160 Patienten wurde eine routinemäßige ligamentäre Lymphadenektomie durchgeführt. Das Überleben von Patienten mit Befall der Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale bzw. retropankreatisch (Abstromgebiet 1) wurde verglichen mit befallenen Lymphknoten entlang der Arteria hepatica, dem Truncus coeliacus bzw. paraaortal (Abstromgebiet 2). Das 3-Jahres-Überleben aller Patienten mit positivem Lymphknotenbefall betrug 19 %, wobei Patienten mit positivem Lymphknoten im Abstromgebiet 1 eine deutlich bessere Prognose hatten als bei Befall des Abstromgebiets 2 (3-Jahres-Überleben 38 vs. 0 %) [136].

Eine absolute Kontraindikation sollte daher nur bei Lymphknotenbefall im Abstromgebiet 2 ausgesprochen werden.

### Gefäße

Gemäß europäischen Empfehlungen [57, 58] besteht Irresektabilität bei Invasion der Vena cava oder aller 3 Lebervenen oder der beiden zentralen Pfortaderäste. Im Einzelfall lassen sich jedoch auch Vena cava und Lebervenenstern sinnvoll rekonstruieren. Hierzu fehlen klärende Studien und auch international besteht hier kein einheitlicher Konsens. So wurde im Rahmen einer Konsensus-Konferenz der „American Hepato-Pancreatic-Biliary Association“ 2006 keine ausdrückliche Kontraindikation ausgesprochen [138].

## ■ Präoperative Risikoevaluation und Leberfunktionstestung

Wesentlich ist eine präoperative internistische Risikoeinschätzung und Optimierung derselben. Besonderes Augenmerk liegt hier auf kardialen, pulmonalen und renalen Problemen und auf einer Korrektur einer diabetischen Stoffwechsellage sowie von Blutbildveränderungen.

Die präoperative Bestimmung der Leberfunktion war bisher vorwiegend für Patienten mit chronischer Lebererkrankung und hepatozellulärem Karzinom etabliert. Durch die mögliche Leberschädigung im Rahmen der heute routinemäßig angewandten neoadjuvanten Chemotherapie gewinnt die Einschätzung der Leberreserve auch bei Patienten mit kolorektalen Metastasen an Bedeutung.



Als erster Schritt in der Bewertung kann der Child-Pugh-Score [139] herangezogen werden. Im Stadium C besteht aufgrund der stark erhöhten Morbidität und Mortalität eine Kontraindikation zur Resektion. Im Stadium Child B können Resektionen von 1–2 Segmenten durchgeführt werden.

Zur besseren Beurteilung der Leberfunktion wurden zahlreiche Tests entwickelt. Es finden jedoch nur wenige klinische Anwendung.

Gut etabliert ist die Bestimmung der Indocyanin-Grün- (ICG-) Clearance. ICG wird hepatozellulär aufgenommen und ohne wesentliche Metabolisierung biliär eliminiert. Die Eliminationsrate („plasma disappearance rate“ [PDR]) und die Retention des Farbstoffs nach 15 Minuten (R15) bieten so einen Hinweis auf die hepatozelluläre Aufnahme und die biliäre Ausscheidung [140]. Es wurde gezeigt, dass letztere bei zirrhotischem Leberumbau nicht beeinträchtigt ist [141], weshalb die ICG-Clearance als Surrogatparameter für die Leber- (-zell-) Funktion herangezogen wird. Bei 127 hepatozellulären Karzinomen zeigte sich die R15 als wichtigster Parameter [142]. Eine R15 > 14 % (Normwert 0–10 %) war mit einer 3-fach erhöhten Mortalität assoziiert. Dieser Wert wurde aber unter verbesserten intra- und perioperativen Bedingungen auf 20 % revidiert [143]. In einer Studie an 1056 Patienten (240 mit sekundären Lebertumoren und davon 50 mit eingeschränkter Leberfunktion) konnte unter Berücksichtigung der ICG-Clearance, des Serum-Bilirubin-Spiegels und der Therapierbarkeit eines Aszites eine Mortalität von 0 % und eine Morbidität von 39–54 % (abhängig von der Grunderkrankung) erzielt werden [144].

Die Bestimmung der ICG-Clearance ist bei Bilirubinwerten > 3 mg/dl sowie Jodallergie nicht aussagekräftig.

Hier kann eine <sup>99m</sup>Tc-Galactosyl-Serum-Albumin- (<sup>99m</sup>Tc-GSA-) Szintigraphie durchgeführt werden. Diese ermöglicht eine Einschätzung der gesamten Hepatozytenmasse und auch der Clearance-Kapazität [145]. Das Verfahren ist jedoch aufwendig und kostenintensiv und sollte Patienten mit erwartetem geringen Lebervolumen vorbehalten bleiben.

### ■ Intraoperatives hämodynamisches Management

An 1351 Patienten, die wegen kolorektalen Lebermetastasen operiert wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Transfusion von Blutprodukten mit einem schlechteren postoperativen Überleben und einer erhöhten Morbidität korreliert [146].

Die Vermeidung von intraoperativen Blutverlusten kann nicht nur durch eine verfeinerte Operationstechnik erzielt werden, sondern hierfür ist auch das intraoperative anästhesiologische Management wesentlich.

Der Blutverlust bei Verletzung eines Gefäßes ist direkt proportional zum Druckgradienten über die Gefäßwand und zur vierten Potenz proportional zum Durchmesser. Ein niedriger zentraler Venendruck (< 5 mmHg) kann den Blutverlust minimieren [147–149]. Da der zentrale Venendruck auch von venösem Gefäßtonus, der rechtsventrikulären Funktion, der

Compliance, dem pulmonalen Gefäßwiderstand, dem intrathorakalen Druck, einer eventuellen Kopftieflagerung und der intraoperativen Manipulation an der Leber abhängt, ist der absolute Wert des zentralvenösen Drucks nicht als Richtwert zu empfehlen [150]. Die Volumensubstitution muss in Zusammenhang mit anderen Parametern wie Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Druck, Harnausscheidung und Blutgasanalyse gesteuert werden.

Während der Resektionsphase sollte die Flüssigkeitszufuhr generell möglichst gering gehalten werden, nach deren Beendigung muss aber möglichst rasch ein euolämer Zustand mit Kristalloiden und Kolloiden hergestellt werden, um Nierenfunktionseinschränkungen vorzubeugen.

### ■ Chirurgische Strategie

Die chirurgische Strategie richtet sich nach der Größe, Anzahl und Lokalisation der Metastasen. Zusätzliche Faktoren sind eventuelle Vorschädigungen der Leber (nach Chemotherapie, Fibrose, Zirrhose) und die Funktionsfähigkeit des verbleibenden Leberparenchyms.

Dabei soll bei möglichst geringem Blutverlust, niedriger Morbidität und Mortalität eine onkologisch adäquate Resektion erzielt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich Rezidivhäufigkeit parenchymsparende, nicht-anatomische Resektionstechniken gegenüber anatomischen Resektionen gleichwertig sind [151, 152]. Ein zusätzlicher Vorteil parenchymsparender Resektionen bietet sich in der besseren Möglichkeit zu Rezidiveingriffen. Die Nomenklatur der chirurgischen Eingriffe sollte entsprechend der Brisbane Classification erfolgen [153].

Voraussetzung für eine Leberresektion ist die Kenntnis der Leberanatomie und insbesondere der Gefäßanatomie. Mögliche Varianten müssen anhand der präoperativen Bildgebung identifiziert werden.

Die Parenchymdurchtrennung kann je nach lokaler Erfahrung mittels Klemmen-Quetsch-Technik, CUSA, Hydrojet, Ultracision, LigaSure, Biclamp, Rita HABIB-Sealer, Stapler etc. durchgeführt werden. Laparoskopische Resektionen werden in erfahrenen Zentren zunehmend durchgeführt, stellen aber noch kein Standardvorgehen dar [154, 155].

Eine komplette Okklusion des vaskulären Einflusses (Pringle-Manöver [156]) ist bei geeigneter Narkoseführung und Dissektionstechnik selten nötig, wird jedoch in manchen Zentren routinemäßig angewandt. Die sicher anwendbare Dauer ist abhängig von der Vorschädigung des Leberparenchyms und von der Verwendung einer intermittierenden Okklusion. In einer gesunden Leber ist eine kontinuierliche Einfluss-Okklusion von 60 Minuten möglich [157], bei zirrhotischem Umbau mit 30 Minuten limitiert [158]. Es konnte gezeigt werden, dass eine ischämische Präkonditionierung durch intermittierendes Abklemmen schonender ist und insgesamt eine längere Okklusionsdauer ermöglicht [159–162]. Dabei wird der Zufluss für 15–20 Minuten okkludiert, anschließend 5 Minuten

lang reperfundiert und der Vorgang wiederholt, bis die Resektion abgeschlossen ist.

Eine totale vaskuläre Exklusion, bei der auch der Gefäßabstrom aus der Leber durch Klemmung der supra- und infrahepatischen Vena cava unterbunden wird [163], sollte noch seltener angewandt werden, da daraus eine nachgewiesene Beeinträchtigung des intra- und postoperativen Verlaufs resultiert [164]. Das dazu erforderliche anästhesiologische Management ist anspruchsvoll und erfordert ein darin erfahrendes Team [165].

### Methoden zur Ermöglichung einer sekundären Resektabilität

Wie eingangs erwähnt ergibt sich laut ECMTG [57, 58] eine Kontraindikation zur Leberresektion, wenn nach einer Resektion < 30 % funktionsfähiges Leberparenchym verbleiben würde. Dieser Prozentsatz muss bei vorgeschädigter Leber (nach Chemotherapie, Leberzirrhose) auf > 40 % bzw. > 50 % und mehr korrigiert werden. Das Problem eines zu geringen verbleibenden Leberrestvolumens stellt sich meist bei geplanten erweiterten rechtsseitigen Hepatektomien, denn bei > 75 % der Patienten haben die linkslateralen Segmente II und III einen Volumenanteil von < 20 % der Gesamtleber. Bei 10 % der Patienten beträgt das Volumen der linken Leberhälfte (Segment II, III und IV) < 20 % [166].

Um diesen Patienten dennoch eine kurative Resektion anbieten zu können, bestehen je nach Metastasierungsmuster die Möglichkeiten einer präoperativen portalvenösen Embolisation [167–172] sowie einer zweizeitigen Leberresektion [173–175].

#### Portalvenöse Embolisation

Die Technik und der klinische Nutzen der portalvenösen Embolisation wurden erstmals bei hilären cholangiozellulären Karzinomen beschrieben [176]. Hierbei wird der portalvenöse Zufluss des tumortragenden Leberabschnitts nach perkutaner Punktion entweder mit Flüssigembolisaten wie absolutem Alkohol, Histoacryl, öligem Kontrastmittel (Lipiodol), Fibrinkleber, Thrombin oder mit festen Embolisaten wie „Polyvinyl Alcohol Particles“ (PVP), Metallspiralen (coils) oder Gelatinepartikeln okkludiert. Kontraindikationen bestehen bei Leberzirrhose (Child-Stadien B+C), florider Virushepatitis, Speichererkrankungen, portaler Hypertonie mit Stromumkehr im Pfortaderfluss, reduzierter Lebersyntheseleistung sowie Hyperbilirubinämie > 3 mg/dl. Die Komplikationsraten betragen 5–8 % und umfassen Blutungen (Stichkanal, intraperitoneal), Fistel- und Shuntbildungen, Pfortaderthrombose im nicht-embolisierten Pfortaderast, Embolisatmigration und transiente Leberinsuffizienz. Häufig kommt es postinterventionell zu Fieber (< 38,5 °C), Übelkeit oder Erbrechen.

Mit dieser Technik kann je nach Vorschädigung des Leberparenchyms eine Volumenzunahme zwischen 8 und 16 % erzielt werden [171, 177, 178]. Die Hypertrophie der nicht-embolisierten Segmente entwickelt sich 4–6 Wochen nach erfolgreicher Embolisation, danach kann die Leberresektion mit deutlich reduzierter Morbidität durchgeführt werden.

Die Langzeitergebnisse einer Resektion nach PVE sind denen bei primärer Resektabilität äquivalent. Belege für ein klinisch relevantes Tumorwachstum nach portalvenöser Embolisation liegen nicht vor.

#### Zweizeitige Leberresektion

Bei multiplen bilobären Lebermetastasen, bei denen eine portalvenöse Embolisation keine Option zur Erzielung einer sekundären Resektabilität darstellt, kann eine zweizeitige Leberresektion in Betracht gezogen werden. Hierbei soll als erster Schritt die vom Resektionsausmaß kleinere Operation mit vollständiger Entfernung der Metastasen auf einer Seite durchgeführt werden. Dies betrifft meist den linken Leberlappen. Es wird empfohlen, im Rahmen der Erstoperation nur eine minimale Dissektion durchzuführen, um postoperative Verwachsungen möglichst zu vermeiden. Die zweite Operation soll 1–2 Monate danach durchgeführt werden. In diesem Zeitraum, der für die Regeneration des verbleibenden Leberanteils nötig ist, kann auch eine Chemotherapie verabreicht werden. Initiale Erfahrungen damit waren aber mit einer hohen Mortalität von 15 % assoziiert [173]. In dieser Serie betrug die 3-Jahres-Überlebensrate bei den berichteten 13 Patienten 35 %. Ohne perioperative Mortalität konnte eine zweizeitige Resektion unter Zuhilfenahme der portalvenösen Embolisation im Rahmen der Erstoperation durchgeführt werden. Die Morbidität nach dem Ersteingriff wurde mit 15,1 %, nach dem Zweiteingriff mit 56 % angegeben. Die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten bei diesem Vorgehen betragen 70 bzw. 54,4 %, das korrespondierende krankheitsfreie Überleben 35,2 und 14,1 % [174].

Alternativ wurde auch die Möglichkeit der Pfortaderligatur anstelle der portalvenösen Embolisation im Rahmen des Ersteingriffs beschrieben [179]. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass die Pfortaderligatur aufgrund einer Kollateralisierung möglicherweise keine geeignete Hypertrophie der Restleber ermöglicht [180, 181], auch wenn diesbezüglich kontroversielle Daten vorliegen [182].

#### Leberresektion und interventionelle Therapie

Zusätzlich zur Leberresektion gibt es die Möglichkeit einer Tumordestruktion mit Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Kryotherapie, Laser-Photokoagulation oder Mikrowellenkoagulation. Diese Methoden werden heute vorwiegend perkutan angewendet, können aber auch intraoperativ mit besseren Ergebnissen durchgeführt werden [183]. Aufgrund der derzeit maximal erzielbaren Koagulationsgrößen von 4–5 cm sollte der Durchmesser der Metastase nicht > 3,5 cm liegen. Bei größeren Metastasen kommt es zu einer deutlich erhöhten Lokalrezidivrate. Welche der Methoden am besten geeignet ist, kann aus der Literatur nicht vollständig beantwortet werden. Die Kryotherapie ist gegenüber anderen Verfahren in den Hintergrund gerückt, da die Lokalrezidivraten und auch die Morbidität deutlich erhöht sind [184].

Sinnvolle Anwendung finden interventionelle Maßnahmen bei aufgrund von Komorbiditäten nicht resektablen Patienten. Diese stellen jedoch eine Ausnahme dar. Indikationen bestehen auch bei zentralen Rezidivmetastasen, bei risikoreicher ausgehnter Leberresektion auf einer Seite und technisch schwie-

rig zu resezierenden Metastasen im verbleibenden Leberanteil. Bei diesen selektionierten Patienten kann eine Kombination aus Resektion und lokaler Destruktion erfolgen. In einer Studie war die Rezidivhäufigkeit nach alleiniger intraoperativer RFA 84 % vs. 64 % nach RFA plus Resektion vs. 52 % nach alleiniger Resektion ( $p < 0,001$ ) [185].

Das Ziel, eine R0-Situation bzw. eine klinisch komplette Ab-lation zu erreichen, muss immer gewahrt bleiben.

Die alleinige Destruktion resektabler Metastasen kann nicht empfohlen werden.

### Vorgehen bei synchronen Metastasen

Anfänglich wurde die Resektion 2–3 Monate nach Resektion des Primärtumors angestrebt [186]. Nach Weiterentwicklung des perioperativen Managements kann nun eine gleichzeitige Resektion des Primärtumors und der Metastasen sicher erfolgen [187, 188], besonders wenn es sich um Leberresektionen geringeren Ausmaßes handelt [189]. Generell wird die Indikation zur simultanen Leberresektion zurückhaltend gestellt, wenn es sich um ausgedehntere Eingriffe an der Leber, Patienten  $> 70$  Jahre und Fong-Score  $\geq 3$  sowie Linkskolonresektionen und Rektumresektionen handelt [190].

Prinzipiell erscheint auch bei synchron metastasierten Patienten die Durchführung einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie sinnvoll, da bei initialer Behandlung des Primärtumors (Operation, Langzeit-Chemoradiotherapie eines Rektumkarzinoms) ein Fortschreiten der Lebermetastasierung beobachtet werden kann [191, 192].

Nach erfolgter systemischer Chemotherapie stellt sich die Frage, ob zuerst der Primärtumor oder die Lebermetastasen operiert werden sollen. Da wiederum bei initialer Operation des Primärtumors ein Fortschreiten der Lebermetastasierung beobachtet werden kann, erscheint es sinnvoll, die Leber zuerst und den Primärtumor in einer zweiten Operation zu entfernen. Insbesondere bei Eingriffen am Rektum muss mit einer erhöhten Morbidität gegenüber dem Lebereingriff gerechnet werden und die Behandlung der Lebermetastasen würde bei einer eventuellen postoperativen Komplikation weiter verzögert werden. Bezüglich des optimalen Timings liegen aber keine prospektiven, randomisierten Daten vor.

Ähnliche Überlegungen sollten bei gleichzeitigem Vorliegen von Lebermetastasen und einem Lokalrezidiv angestellt werden. Es muss hier jedoch immer individuell entschieden und die lokale Problematik in Relation zum Ausmaß der Metastasierung und der damit verbundenen Prognoseverschlechterung gesetzt werden.

### Vorgehen bei Rezidiv-Metastasen

Die Indikationsstellung zum Rezidiveingriff ist dieselbe wie bei primären Lebermetastasen. Die Re-Resektion kann mit der gleichen Sicherheit und mit vergleichbaren 5-Jahres-Überlebensraten durchgeführt werden wie die primäre Metastasenresektion. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen hier zwischen 23 und 49 % [193–211]. Auch nach Drittresektion kann ein 5-Jahres-Überleben von 32 % und ein krankheitsfreies

Überleben von 17 % erreicht werden [193]. In diesem Krankengut betrug das 5-Jahres-Überleben ab der Erstoperation sogar 65 %. Diese Erfolge sind unter dem Gesichtspunkt eines aggressiven interdisziplinären Vorgehens zu sehen.

### Komplikationen der Resektionen

Die Morbidität und Mortalität nach Leberresektion ist in den vergangenen Jahren durch verbesserte Patientenselektion, Operationstechniken und anästhesiologisches Management deutlich zurückgegangen. Nach großen Resektionen beträgt die Gesamt-Morbidität in den meisten Serien  $> 20$  %.

Typische leberassoziierte Komplikationen sind Blutungen (1–3 %), Gallefisteln (4 %), perihepatische Retentionen und Abszesse (2–10 %), Leberdysfunktion (3–8 %), Wundinfektionen (2–6 %), Nierenversagen und Pfortaderthrombose ( $< 1$  %).

Myokardinfarkte treten bei  $< 1$  % auf. Pulmonale Probleme wie drainagepflichtige Pleuraergüsse (5–10 %), Pneumonie (5–22 %) und Pulmonalembolie (1 %) sind häufiger.

Die Mortalität beträgt heute meist  $< 3$  % und wird meistens durch Blutungen oder Leberversagen verursacht [44, 47, 119, 212].

### Nachsorge

Im Gegensatz zu den Stadien I–III kolorektaler Karzinome gibt es für Patienten mit potenziell kurativ resezierten Lebermetastasen (Stadium IV) keine Empfehlungen auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien.

Ziel der Nachsorge ist eine frühzeitige Erkennung eines Rezidivs und eine damit verbundene Prognoseverbesserung. Am Beginn der Nachsorge sollte ein 3-monatiges Intervall gewählt werden, da mehr als 45 % der Rezidive zwischen den für 3–4 Monate angesetzten Untersuchungen auftreten [213, 214].

Von der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) wird in den ersten 3 Jahren eine physikalische Untersuchung in einem Intervall von 3–6 Monaten vorgeschlagen [215–217].

Die ASCO empfiehlt weiters eine Bestimmung des Tumormarkers CEA in 3-Monats-Intervallen in den ersten 3 Jahren. Ein CEA-Anstieg ist ein deutlicher Rezidivhinweis [218–220], obwohl unter 5-Fluorouracil-basierter Chemotherapie falsch positive CEA-Erhöhungen auftreten können [221, 222]. Weiters sind 30 % aller kolorektalen Karzinome und noch häufiger niedrig-differenzierte Karzinome CEA-Non-Secreters [223].

Aufgrund der Studienlage und der ubiquitären Verfügbarkeit wird die Durchführung einer Computertomographie in 3-monatigen Abständen empfohlen.

Nach 3 Jahren kann die Nachsorge auf halbjährliche Intervalle verlängert werden, nach 5 Jahren ist die jährlich einmalige Kontrolle ausreichend.

## ■ Relevanz für die Praxis

Die Leber ist das am häufigsten von kolorektalen Metastasen betroffene Organ. Durch multimodale interdisziplinäre Therapiekonzepte hat sich die Prognose in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Dieses Manual bietet einen Überblick über Epidemiologie, Diagnostik, Prognosebeurteilung, Resektabilitätskriterien, präoperative Risikoevaluation, intraoperatives Management und chirurgische Strategie bei kolorektalen Lebermetastasen.

### Literatur:

1. Österreichisches Krebsregister. 2008.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254–9.
4. Kune GA, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R, Watson LF. Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 938–46.
5. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 465–74.
6. Mantke R, Niepmann D, Gastering I, Lippert H, Koch K, Quehl A. [Hepatic resections. Analysis of data from the Tumor Documentation Center in the state of Brandenburg, Germany, focusing on liver metastases of colorectal carcinoma]. *Chirurg* 2006; 77: 1135–43.
7. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23: 198–202.
8. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586–9.
9. de Brauw LM, van de Velde CJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML, Zwaveling A. Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases. *J Surg Oncol* 1987; 34: 81–6.
10. Finan PJ, Marshall RJ, Cooper EH, Giles GR. Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer: a clinical and computer analysis. *Br J Surg* 1985; 72: 373–7.
11. Goslin R, Steele G Jr, Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 749–54.
12. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 1–11.
13. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976; 2: 285–8.
14. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199: 502–8.
15. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976; 111: 330–4.
16. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241–6.
17. Adson MA. Resection of liver metastases – when is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11: 511–20.
18. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–21.
19. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997; 84: 977–80.
20. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59–71.
21. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–10.
22. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Komprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–80.
23. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748–56.
24. Conlon R, Jacobs M, Dasgupta D, Lodge JP. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 211–6.
25. Kopka L, Grabbe E. [Biphasic liver diagnosis with multiplanar-detector spiral CT]. *Radiologe* 1999; 39: 971–8.
26. Kulinna C, Helmberger T, Kessler M, Reiser M. [Improvement in diagnosis of liver metastases with the multi-detector CT]. *Radiologe* 2001; 41: 16–23.
27. Weg N, Scheer MR, Gabor MP. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation. *Radiology* 1998; 209: 417–26.
28. Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, Atri M. Helical CT of the liver: value of an early hepatic arterial phase. *Radiology* 1995; 197: 357–63.
29. van Leeuwen MS, Noordzij J, Feldberg MA, Hennipman AH, Doornwaard H. Focal liver lesions: characterization with triphasic spiral CT. *Radiology* 1996; 201: 327–36.
30. Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
31. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Procacci C, Morana G, Chiesa A, Grazioli L, Cittadini G, Giovagnoni A, Gandini G, Maass J, Lencioni R. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol* 2004; 14: 14–20.
32. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123–31.
33. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, Balzer T, Bellin MF, Blomqvist L, Carter R, Grazioli L, Hammerstingl R, Huppertz A, Jung G, Krause D, Laghi A, Leen E, Lupatelli L, Marsili L, Martin J, Pretorius ES, Reinhold C, Stiskal M, Stolpen AH. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT – a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 345–54.
34. Kim YK, Ko SW, Hwang SB, Kim CS, Yu HC. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006; 16: 1337–45.
35. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 397–401.
36. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999; 210: 459–66.
37. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, Prasad KR, Toogood GJ, Wyatt JI. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237: 170–80.
38. Lee VS, Lavelle MT, Rofsky NM, Laub G, Thomasson DM, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality. *Radiology* 2000; 215: 365–72.
39. Ba-Ssalamah A, Happel B, Kettenbach J, Dirisamer A, Wrba F, Langle F, Schima W. [MRT of the liver. Clinical significance of nonspecific and liver-specific MRT contrast agents]. *Radiologe* 2004; 44: 1170–84.
40. Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, Wyatt JI, Treanor D, Robinson PJ. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4304–10.
41. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240: 1027–36.
42. Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 150–8.
43. Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1989; 209: 428–34.
44. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797–801.
45. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 339–59.
46. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 4252–66.
47. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13–29.
48. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, Adson MA. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493–505.
49. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11: 541–7.
50. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254–62.
51. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256–63.
52. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotto L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715–24.
53. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. Experience in hepatic resection for meta-

- static colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703–11.
54. Cady B, McDermott WV. Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* 1985; 201: 204–9.
55. Mala T, Bohler G, Mathisen O, Bergan A, Soreide O. Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg* 2002; 26: 1348–53.
56. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, Dougherty E, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2001; 91: 1121–8.
57. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Taberero J, Wasan H, Poston G. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–45.
58. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–21.
59. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–92.
60. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727–31.
61. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, Sugarbaker PH, Iwatsuki S, Starzl T, Ramming KP, Longmire WP Jr, O'Toole K, Petrelli NJ, Herrera L, Cady B, McDermott W, Nims T, Enker WE, Coppa GF, Blumgart LH, Bradpiece H, Urist M, Aldrete JS, Schlag P, Hohenberger P, Stelle G Jr, Hodgson WJ, Hardy TG, Harbora D, McPherson TA, Lim C, Dillon D, Happ R, Ripepi P, Villella E, Rossi RL, Remine SG, Oster M, Connolly DP, Abrams J, AlJurf A, Hobbs KE, Li MKW, Howard T, Lee E. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100: 278–84.
62. Tanabe KK. Palliative liver resections. *J Surg Oncol* 2002; 80: 69–71.
63. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490–9.
64. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.
65. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–64.
66. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreucci M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–6.
67. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, Brunetti IM, Pfanner E, Viti M, Goletti O, Filipponi F, Falcone A. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58–65.
68. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509–22.
69. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243–9.
70. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jamin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Levi F. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663–9.
71. Ho WM, Ma B, Mok T, Yeo W, Lai P, Lim R, Koh J, Wong YY, King A, Leow CK, Chan AT. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: a multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol* 2005; 22: 303–12.
72. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
73. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
74. Wein A, Riedel C, Kockerling F, Martus P, Baum U, Brueckl WM, Reck T, Ott R, Hansler J, Bernatik T, Becker D, Schneider T, Hohenberger W, Hahn EG. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol* 2001; 12: 1721–7.
75. Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, Manzano JL, Alonso V, Carrato A, Martinez-Villacampa M, Taberero J, Aranda E, Rivera F, Diaz-Rubio E. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008; 47: 286–92.
76. Fisher GA, Kuo T, Ramsey M, Schwartz E, Rouse RV, Cho CD, Halsey J, Sikic BI. A phase II study of gefitinib, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7074–9.
77. Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, Lordick F, Stoecklacher J, Bechstein W, Ockert D, Herrmann T, Liersch T, Köhne CH. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: A randomized multicenter study (CELIM-study). In: 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium San Francisco, 2009: Abstract 296.
78. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Kohne CH. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 450–6.
79. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone M, Giuliante F, Nuzzo G, Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 933–9.
80. Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T, Gervaz P, Mentha G, Philippe M, Allal A, Trembleau C, Bauer J, Morant R, Roth AD. Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I–II study. *Ann Oncol* 2005; 16: 762–6.
81. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesh M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.
82. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035–9.
83. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, Delperio JR, Rivoire M, Quenet F, Portier G, Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 195–201.
84. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giacchetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth H. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347–53.
85. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously resected to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593–602.
86. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–9.
87. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J, Köhne C. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: Abstract 4000.
88. Berry SR, Van Cutsem E, Kretzschmar A, Michael M, Rivera F, DiBartolomeo M, Mazier MA, Andre N, Cunningham D. Final efficacy results for bevacizumab plus standard first-line chemotherapies in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 4025.
89. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860–8.
90. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 609–14.
91. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–45.
92. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 109–17.
93. Grünberger B, Scheithauer W, Punzenberger R, Zielinski C, Tamandl D, Grünberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* 2008; 8: 120.
94. Grünberger B, Tamandl D, Schüller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Grünberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830–5.
95. Grünberger T, Kaczirek K, Bergmann M, C. Zielinski CC, Grünberger B. Progression-free survival in a phase II study of perioperative bevacizumab plus XELOX in patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 4073.
96. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–90.
97. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P, Roth AD, Brezault C, Le Champertier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxali-

- platin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460–6.
98. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27–42.
99. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mity E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7.
100. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034–44.
101. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–72.
102. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118–24.
103. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037–42.
104. Van Buren G<sup>2nd</sup>, Yang AD, Dallas NA, Gray MJ, Lim SJ, Xia L, Fan F, Somcio R, Wu Y, Hicklin DJ, Ellis LM. Effect of molecular therapeutics on liver regeneration in a murine model. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1836–42.
105. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2765–72.
106. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny N, Blumgart LH, Saltz LB. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 759–65.
107. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, Clary BM. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 96–106.
108. Klinger M, Kandutsch S, Hacker S, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer metastases: Effect of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): Abstract 4082.
109. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761–7.
110. Kemeny MM, Adak S, Gray B, MacDonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O'Dwyer PJ, Benson AB<sup>3rd</sup>. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499–505.
111. Kemeny NE, Ron IG. Hepatic arterial chemotherapy in metastatic colorectal patients. *Semin Oncol* 1999; 26: 524–35.
112. Onaitis M, Morse M, Hurwitz H, Cotton P, Tyler D, Clavien P, Clary B. Adjuvant hepatic arterial chemotherapy following metastasectomy in patients with isolated liver metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 782–9.
113. Cady B, Monson DO, Swinton NW. Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 697–700.
114. Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, Ichikawa Y, Ike H, Ooki S, Togo S. Results of surgical treatment for multiple (> or = 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 114–21.
115. Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, Finch R, Al-Mukhtar A, Toogood GJ, Prasad KR, Lodge JP. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 468–73.
116. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 240–8.
117. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sametochitmetha W, Ransin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759–66.
118. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984; 199: 306–16.
119. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566–71.
120. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, Kajiyama K, Sugimachi K. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997; 84: 1077–80.
121. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165–92, xi.
122. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Grünberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 1133–8.
123. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Blumgart LH, Brennan MF. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938–46.
124. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 380–3.
125. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, Nakagawa K, Fukuhara K, Maeda H, Takeda S, Minami M, Ohno Y, Matsuda H. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 238–44.
126. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001; 119: 1069–72.
127. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairelolo PC. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 975–80.
128. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1090–6.
129. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1086–93.
130. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 468–75.
131. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, Nofroni I. Long-term results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 386–91.
132. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducieux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900–9.
133. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 567–74.
134. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–58.
135. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3672–80.
136. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, Wolf P, Chenard-Neu MP. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 430–8.
137. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13: 51–64.
138. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261–8.
139. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–9.
140. Faybik P, Krenn CG, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H, Hetz H. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl* 2004; 10: 1060–4.
141. Kawasaki S, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M, Sanjo K, Beppu T, Idezuki Y. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine green in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 801–6.
142. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255–9.
143. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236: 602–11.
144. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198–206.
145. Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology* 1997; 25: 426–9.
146. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860–70.
147. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058–60.
148. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620–5.
149. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398–402.
150. Zalunardo MP. [The management of anaesthesia in hepatic resection and cryosurgery of the liver]. *Anaesthesist* 2003; 52: 89–97.
151. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 109–17.
152. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Com-

- parison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 86–94.
153. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 351–5.
154. Laurence JM, Lam VW, Langcake ME, Hollands MJ, Crawford MD, Pleass HC. Laparoscopic hepatectomy, a systematic review. *ANZ J Surg* 2007; 77: 948–53.
155. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, Antoniou A. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms – a meta-analysis. *Surgery* 2007; 141: 203–11.
156. Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541–9.
157. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992; 163: 602–5.
158. Nagasue N, Uchida M, Kubota H, Hayashi T, Kohno H, Nakamura T. Cirrhotic livers can tolerate 30 minutes ischaemia at normal environmental temperature. *Eur J Surg* 1995; 161: 181–6.
159. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003; 238: 843–52.
160. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000; 232: 155–62.
161. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg* 1997; 226: 704–13.
162. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann Surg* 2006; 244: 921–30.
163. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989; 210: 13–9.
164. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 224: 155–61.
165. Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, Ollivier JM, Vacher B, Guilmet C, Huguet C. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. *Surgery* 1984; 95: 309–18.
166. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004; 135: 404–10.
167. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165–75.
168. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480–6.
169. Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, Hakime A, Gorin G, Gillet M, Saric J, Trillaud H, Petit P, Bartoli JM, Elias D, Delperio JR. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005; 234: 625–30.
170. Elias D, Ouellet JF, De Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131: 294–9.
171. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208–17.
172. Lindner P, Cahlin C, Friman S, Hafstrom L, Klingentierna H, Lonn L, Olausson M, Rizell M. Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases – impact of percutaneous portal venous embolisation. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 292–6.
173. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777–85.
174. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachelier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037–51.
175. Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, Endo I, Sekido H, Ike H, Shimada H. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 913–9.
176. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521–7.
177. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthey JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness – study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227: 251–60.
178. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512–9.
179. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 164–70.
180. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 905–13.
181. Denys AL, Abehsera M, Sauvanet A, Sibert A, Belghiti J, Menu Y. Failure of right portal vein ligation to induce left lobe hypertrophy due to intrahepatic portoportal collaterals: successful treatment with portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 633–5.
182. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delperio JR. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 2008; 143: 978–82.
183. 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. *Ann Surg* 2005; 242: 158–71.
184. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592–9.
185. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–27.
186. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63: 605–10.
187. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 233–42.
188. Sasanuma H, Yasuda Y, Mortensen FV, Yamashita K, Nihei Y, Houjou N, Chiba H, Shimizu A, Okada M, Nagai H. Simultaneous colorectal and liver resections for synchronous colorectal metastases. *Scand J Surg* 2006; 95: 176–9.
189. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481–91.
190. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1269–76.
191. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 (Suppl 2): S76–S83.
192. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93: 872–8.
193. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871–84.
194. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2007; 142: 526–32.
195. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA, Wanebo HJ. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 292–6.
196. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Metastases Registry. *Surgery* 1995; 117: 296–304.
197. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Ohyama T, Nishio K, Sho M, Nagao M, Nakano H. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *World J Surg* 1998; 22: 1087–91.
198. Morise Z, Sugioka A, Fujita J, Hoshimoto S, Kato T, Hasumi A, Suda T, Negi H, Hattori Y, Sato H, Maeda K. Does repeated surgery improve the prognosis of colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 6–11.
199. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? *J Surg Oncol* 2001; 76: 127–32.
200. Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg* 2002; 26: 141–7.
201. Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 893–901.
202. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ, Fenwick S, Rajendra Prasad K, Toogood GJ, Lodge JP. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 729–34.
203. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235: 863–71.
204. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, Bygrave S, John TG. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg* 2006; 93: 457–64.
205. Sugarbaker PH. Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 30–8.
206. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y, Suzuki M, Yamaguchi A. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Surg Today* 2005; 35: 282–9.
207. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, Tsuchiya Y, Nakamura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery* 2001; 129: 421–8.
208. Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003; 133: 627–34.
209. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2004; 28: 482–7.
210. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. Repeat hepatic resection as effective treatment of recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 125–30.
211. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Moriya Y, Sugihara K. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1999; 178: 275–81.
212. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397–407.

213. Desch CE, Benson AB 3<sup>rd</sup>, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–9.
214. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–33.
215. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
216. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002200.
217. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
218. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66–73.
219. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–7.
220. Schoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14.
221. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943–7.
222. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321–6.
223. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993; 17: 417–24.

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Kaczirek**

Geboren 1974. 1992–1999 Medizinstudium an der Universität Wien. 2005 Facharztprüfung Chirurgie, 2005–2007 Oberarzt Chirurgische Abteilung LKH Vöcklabruck, OÖ. 2006 Habilitation und Verleihung der Lehrbefugnis im Fach Chirurgie als Privatdozent, seit 2007 Oberarzt an der Univ. Klinik f. Chirurgie, Klin. Abt. für Allgemein Chirurgie, Medizinische Universität Wien. Seit 2008 Arbeitsgruppenleiter Leber/Galle/Pankreas der ACO/ASSO.





# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)