

Operative Therapie kolorektaler Lebermetastasen

Eine Standortbestimmung

Das kolorektale Karzinom stellt in der westlichen Welt die dritthäufigste Tumorentität dar. Dabei präsentieren sich 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits mit Lebermetastasen, und weitere 25% entwickeln Lebermetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung. Die folgende Übersicht beleuchtet die Eckpunkte der chirurgischen Therapie der Lebermetastasen sowie Wertigkeit und Timing im Zeitalter hochwirksamer Chemotherapien und fortgeschrittener interventioneller Radiologie.

ANDREAS SCHEIWILLER, JÜRIG METZGER

SZO 2014; 2: 12–16.



Andreas Scheiwiller



Jürg Metzger

In der Schweiz erkranken jedes Jahr rund 4000 Patienten an einem kolorektalen Karzinom. Das macht 11% aller Krebsdiagnosen aus. Ungefähr 1600 Patienten versterben pro Jahr, wobei die Schweiz europaweit die besten Überlebensraten aufweist (1). Innerhalb der letzten 20 Jahre hat sich das Management der kolorektalen Lebermetastasen (Abbildung 1) dramatisch verändert. Noch in den frühen Neunzigerjahren galten selbst junge Patienten mit Auftreten von Lebermetastasen als nicht mehr kurativ behandelbar. Die palliative Chemotherapie bestand aus 5-FU und Leucovorin, die Ansprechraten lagen bei 15%. Leberresektionen waren mit einer Mortalitätsrate von deutlich über 5% belastet, und nur 10% der Patienten wurden operativ behandelt. Der entscheidende Fortschritt wurde durch die Entwicklung verbesserter Chemotherapeutika, damit verbundener verbesserter Resektabilitätsraten und verbessertem operativem und perioperativem Management erzielt. Dieser Fortschritt ermöglichte die Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten von ursprünglich 2,5% auf aktuell 40 bis 60%, je nach Schwere der Metastasierung und Ansprechen auf die Chemotherapie (2).

Chirurgische Aspekte

Die Mortalitätsraten von Leberresektionen liegen heute unter 2%, bei elektiven Eingriffen an nicht zirrhotischen Lebern sogar um 1%. Diese Resultate wurden durch gute Patientenselektion bezüglich Operabilität (Verbesserung von Komorbiditäten, Ernährungsstatus, Rauchstopp etc.), Risikostratifizierung (Fong, Clinical Score, Tabelle) (3) sowie verbesserte chirurgische Technik (neue Dissektionsgeräte, verkürzte Ischämiezeiten, Konditionierung etc.) und perioperatives Management (niedriger zentralvenöser Druck, niedrige Transfusionsraten, mechanische und medikamentöse Thromboembolieprophylaxe, «Enhanced-Recovery-Programme» etc.) erzielt. Selbst wiederholte Leberresektionen, welche bei zirka 15% der Patienten nötig sind, zeigen vergleichbar tiefe Mortalitätsraten sicher und 5-Jahres-Überlebensraten bis 33%.

Resektionsausmass und Resektionsrand

Seit der Publikation von Fong 1997 gilt allgemein ein tumorfreier Resektionsrand als anzustrebendes Ziel (4). Trotzdem wird in der Literatur die Wichtigkeit eines Abstandes von 1 cm versus 1 mm heftig diskutiert. Verschiedene Studien haben Tumorreste, mikroskopisch oder mittels DNA, um die eigentliche Metastase nachgewiesen, selten im Abstand von 5 mm und praktisch nie im Abstand von 1 cm. Insbesondere nach vorausgegangener Chemotherapie kommt diesem Umstand spezielle Bedeutung zu. In der von Mentha und Kollegen als «dangerous halo» bezeichneten Peripherie von Metastasen zeigen sich oft chemotherapieresistente Tumorzellen mit hohem mitotischem Index (5). Nicht immer ist das Einhalten eines 1-cm-Sicherheitsabstandes möglich, insbesondere nicht bei Mehrfachresektionen im Bereich von

ABSTRACT

Treatment of colorectal liver metastasis

One out of two patients suffering from colorectal cancer will develop liver metastases. The goal of surgery is to achieve a R0 resection margin. The minimal margin is still matter of debate. This article gives an overview of modern surgical approaches including two-step-procedures, invert concept, ALPPS and discusses the great problem of disappeared metastases during neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: colorectal liver metastases, liver surgery, resection margins, two-step-procedures.

wichtigen Portal- oder Lebervenenästen. Eine sichere onkologische Resektion ist trotzdem bei Erreichen eines Abstandes von 3 mm möglich (6). Nach neoadjuvanter Chemotherapie streben wir wenn immer möglich einen 5 mm grossen Abstand an, zusätzlich kann mit der Verschorfung durch den Argonbeamer eine 2,5 mm dicke Nekrosezone geschaffen werden. Dabei ist die Resektion der einzelnen Metastasen im Sinne der Wedge-Resektion ein oft parenchymsparendes, adäquates Vorgehen, das gegenüber der anatomischen Resektion onkologisch keine Nachteile mit sich bringt (7).

Resektabilität

Das ultimative Ziel bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden ist die vollständige Entfernung allen Tumorgewebes. Eine chirurgische Resektion von Lebermetastasen ergibt deshalb dann einen Sinn, wenn die Leber den einzigen Metastasenort darstellt oder wenn die anderen Lokalisationen ebenfalls R0-resezierbar sind. Die Anzahl der zur Erreichung der R0-Situation nötigen Eingriffe ist dabei sekundär. Im Falle nicht oder schwierig R0-resezierbarer Lebermetastasen ist der Einsatz einer neoadjuvanter Chemothera-

Tabelle:

5-Jahres-Überlebensraten entsprechend der Risikostratifizierung nach der Klinik (clinical score) (3)

Score-Punkte	5-Jahres-Überl.	Parameter
0	60%	Grösse der Einzelmetastasen > 5 cm
1	44%	Anzahl der Metastasen > 1
2	40%	krankheitsfreies Intervall < 12 Monate
3	20%	nodalpositiver Primärtumor
4	25%	CEA präoperativ > 200 ng/ml
5	14%	

pie heute Standard, adaptiert an den KRAS-Status des Patienten.

Ein entscheidender Faktor bezüglich Resektabilität stellt die kritische Menge verbleibenden Leberparenchyms dar. Der benötigte Anteil zur Vermeidung einer Leberinsuffizienz liegt bei der gesunden Leber bei zirka 25% des ursprünglichen Lebervolumens (8). Dieser Anteil erhöht sich naturgemäss bei vorbestehenden Lebererkrankungen wie viralen Hepatitiden oder iatrogenen Veränderungen durch die Chemo-

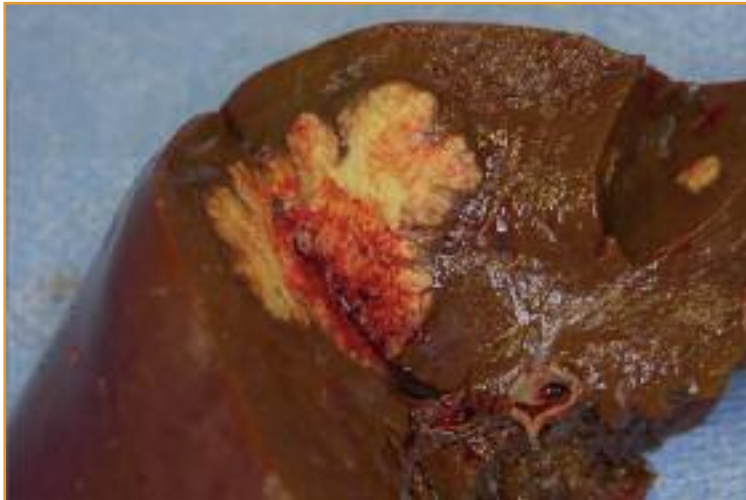


Abbildung 1: Lebermetastase

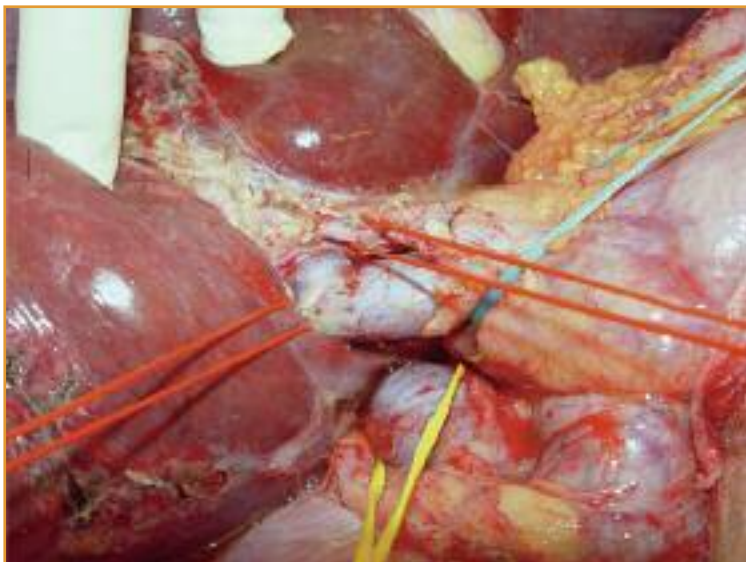


Abbildung 2: Leberhilus vor Hemihepatektomie rechts

therapie wie Steatohepatitis oder sinusoidaler Obstruktion. Zu wenig verbleibendes Leberparenchym droht klassischerweise bei bilobärem Befall mit mehreren oder sehr grossen Metastasen. Hier bieten sich heute verschiedene Vorgehensweisen an.

Zweizeitiges Vorgehen mit Portalvenen-Embolisation

Embolisiert man eine der Portalvenen, resultiert daraus eine Hypertrophie der Gegenseite innerhalb zirka eines Monats. Da das zu einem Grössenwachstum der ipsilateralen Metastasen führen kann (9), bevorzugen heute die meisten Zentren, in einem ersten Schritt die zu hypertrophierende Seite möglichst parenchymsparend von den Metastasen zu befreien. Meist betrifft das die linke Seite. Dieser Schritt ist oft der schwierigere von zweien, müssen doch die wichtigen Strukturen wie die linke Lebervene, die linke Portalvene sowie der linke Gallengang zuverlässig er-

halten werden, ohne das onkologische Ergebnis zu kompromittieren. Normalerweise ist dieser Schritt mit einer geringen Morbidität und Mortalität behaftet.

Eine Woche später folgt die Portalvenen-Embolisation durch den interventionellen Radiologen. Weitere 3 bis 6 Wochen später folgt dann der zweite operative Schritt, meist eine Hemihepatektomie rechts (Abbildung 2). Dieses erstmals von Adam publizierte und seither etwas modifizierte Vorgehen hat klar einer erweiterten Anzahl an Patienten eine vollständige Resektion ihrer Metastasen ermöglicht (10). Kontrovers diskutiert wird aktuell, ob während der Hypertrophiephase die Chemotherapie fortgesetzt werden soll oder nicht.

Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS)

Das relativ neue Verfahren ALPPS kombiniert die bekannte Vorgehensweise des zweizeitigen Vorgehens mit der Ligatur eines Pfortaderastes und der gleichzeitigen Durchtrennung der Leber nach Resektion der Metastasen im für die Hypertrophie vorgesehenen Anteil. Dadurch scheint die Hypertrophie beschleunigt. Die zweite Phase folgt zirka 7 bis 10 Tage später mit der Entfernung der noch tumortragenden Seite (11).

Aktuell bleiben noch einige Fragen bezüglich Sicherheit des Verfahrens sowie der onkologischen Langzeitergebnisse offen.

Synchrone Lebermetastasen

Bei den synchronen Lebermetastasen und hier vor allem bei Patienten, bei denen im Moment der Diagnosestellung neben dem Primärtumor bereits Lebermetastasen vorhanden sind, stellen sich diverse, heute noch nicht eindeutig geklärte Fragen. Das Standardvorgehen stellt heute nach wie vor die Resektion des Primärtumors dar, danach folgen eine 3- bis 6-monatige Chemotherapie und die Metastasenresektion in einem zweiten Schritt, wenn die Metastasen stabil bleiben oder kleiner werden.

Gleichzeitige kolorektale Resektion und Leberresektion

Grundsätzlich scheint ein gleichzeitiges Vorgehen verlockend, da eine sofortige Tumorfreiheit «winkt» und dem Patienten ein zusätzlicher operativer Eingriff erspart bleibt. Insbesondere bei Einbezug von grösseren kolorektalen (Rektum) Eingriffen oder bei Lebereingriffen scheint das Risiko jedoch deutlich erhöht. Morbidität und Mortalität nehmen signifikant zu (12), ohne dass ein Vorteil bezüglich des Langzeitüberlebens gezeigt werden konnte (13). Im Gegenteil, einige Studien zeigen eher ein längeres Überleben bei sequenziellem Vorgehen (14).

Leberresektion vor kolorektaler Resektion

Das oben beschriebene Standardvorgehen hat zwei Nachteile:

Bei Patienten mit grossen Lebermetastasen kommt es unter Umständen während der Behandlung des Primarius dazu, dass die Lebermetastasen nicht mehr R0-resezierbar sind. Dieses Risiko ist insbesondere im Falle von Komplikationen bei der kolorektalen Chirurgie, sei es durch Anastomoseninsuffizienzen oder sonstige Infekte, der Fall, weil der Beginn einer effektiven Chemotherapie lange hinausgezögert wird. Zusätzlich gibt es Hinweise für beschleunigtes Wachstum der Lebermetastasen durch die komplikationsbedingte Immunsuppression. Im Falle der Rektumkarzinome geht oft zusätzlich wertvolle Zeit durch eine notwendige neoadjuvante Radiochemotherapie verloren. Die radiosensibilisierenden Chemotherapieregime sind dabei bezüglich der Lebermetastasen nicht wirksam.

Überlegungen aus der Grundlagenforschung sowie aus dem Tierversuch lassen vermuten, dass die Resektion des Primärtumors zu einem beschleunigten Wachstum der Metastasen führt, und zwar durch Verlust der Angiogenese-Inhibition mit Zunahme der Gefässdichte um die Lebermetastasen (15).

Daraus entstand das Konzept, das klassische Verfahren bei nicht stenosierendem Primärtumor umzukehren (16). Das erlaubt die rasche Kontrolle der Lebermetastasen in mehr als 80% der Fälle durch die Chemotherapie und in etwa 60% auch des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten (17).

Eine rasche bildgebende Kontrolle nach 2 bis 3 Monaten ist nötig, um nicht eine allfällige Stenosierung des Primärtumors zu verpassen. Sobald die CEA-Werte fallen und die Metastasen R0-resezierbar werden, soll die Leberchirurgie erfolgen, weitere 4 bis 6 Wochen später die kolorektale Chirurgie.

Dieses rasche Vorgehen ist nötig, da trotz hochwirksamer Chemotherapie bei diesem fortgeschrittenen Tumorleiden meist keine länger anhaltenden Remissionen erreicht werden können. Dass dieses Vorgehen onkologisch sicher ist, konnte mittlerweile gezeigt werden (18).

Metachrone Lebermetastasen

Kommt es zum Auftreten von Lebermetastasen mehr als 12 Monate nach der Diagnose des Primärtumors, spricht man von metachroner Metastasierung. Im Anschluss an die Publikation der EORCT-Daten 2008 durch Nordlinger gibt es die Befürworter einer generellen perioperativen Chemotherapie (19). Argumente sind vor allem die durch die Studie gezeigte signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und die mögliche Patientenselektion (da Patienten mit unter Chemotherapie rasch progredienter Erkrankung wahrscheinlich nicht von einer Leberresektion profitierten). Gegner argumentieren, dass für den neoadjuvanten Therapieanteil – unter

Ausschluss der zum Downsizing verabreichten Chemotherapie bei nicht resezierbaren Metastasen – bis heute kein Überlebensvorteil gezeigt werden kann und mit der präoperativen Therapie die chirurgische Morbidität signifikant steigt. Ausserdem zeigen andere Arbeiten ein 5-Jahres-Überleben von 30% auch bei Patienten, die unter Chemotherapie einen Tumorprogress aufwiesen (20).

Für einzelne, resezierbare, metachrone Lebermetastasen wird deshalb das direkte chirurgische Vorgehen empfohlen (21). Unabhängig von der Verwendung einer neoadjuvanten Therapie können in dieser Situation hervorragende Ergebnisse erzielt werden – mit 5-Jahres-Überlebensraten von 60%.

Selbst bezüglich adjuvanter Therapie gehen die Meinungen hinsichtlich der Interpretation der eher spärlichen Daten auseinander. Für Adam ist sie mit besserem Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben assoziiert (22).

Verschwundene Metastasen

Verschwundene Metastasen nach Chemotherapie spiegeln heute den Effekt hoch effizienter Chemotherapien. Sie führen zu parenchymatösen Veränderungen, welche die Detektierbarkeit von Metastasen im CT verändern können. Eine CT-grafisch nicht mehr vorhandene Metastase ist deshalb nicht gleichzusetzen mit einer kompletten histologischen Response. Entsprechend ist davon auszugehen, dass residuelle Tumorzellen zurückbleiben. Es sollten deshalb alle Anstrengungen unternommen werden, alle auf den initialen Bildern sichtbare Metastasen zu entfernen. Besonders schwierig sind kleine Metastasen nach neoadjuvanter Therapie aufzufinden (23). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse zeigte sich die MRT dem CT und dem PET-CT in der Detektion von Metastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie deutlich überlegen (24). Ein unmittelbar präoperativ durchgeführtes MRT sollte deshalb nach neoadjuvanter Therapie Standard sein, sofern einzelne Metastasen im CT nicht mehr auffindbar sein sollten.

Schlussfolgerung

Das kolorektale Karzinom mit Lebermetastasen bleibt eine lebensbedrohliche Erkrankung. Durch die Fortschritte in der Chirurgie, der Onkologie und der interventionellen Radiologie können jedoch mit multidisziplinärer Behandlung heute über 20% der Patienten geheilt werden (kein Rezidiv nach 10 Jahren). ▲

Dr. med. Andreas Scheiwiller

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: andreas.scheiwiller@luks.ch

Prof. Dr. med. Jürg Metzger

Chirurgische Klinik Luzern

Luzerner Kantonsspital

6000 Luzern 16

Merkpunkte

- ▲ **Lebermetastasen** treten bei kolorektalen Karzinomen synchron und metachron bei zirka 50% aller Patienten auf.
- ▲ **5-Jahres-Überlebensraten** nach kombinierter Therapie (Chemotherapie/Chirurgie) betragen heute 40 bis 60%.
- ▲ **Das ultimative Ziel einer Resektion** ist das Erreichen einer R0-Situation, wobei wahrscheinlich ein Sicherheitsabstand von wenigen Millimetern (ca. 3 mm) genügt.
- ▲ **Grosse synchrone Metastasen** sollten in der Regel zweizeitig angegangen werden. Ein «invert concept» mit primärer Behandlung der Leber sollte in Betracht gezogen werden.

Quellen:

1. Bouchardy C, Weiss W.: Krebs in der Schweiz: Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Neuchâtel: Bundesamt für Statistik; 2011.
2. Settmacher U, Scheuerlein H, Rauchfuss F.: Assessment of resectability of colorectal liver metastases and extended resection. *Chirurg.* 2014; 85(1): 24–30.
3. 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(3): 309–18; discussion 18–21.
4. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al.: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 938–46.
5. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al.: Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009; 96(1): 95–103.
6. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, et al.: Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough?: a multicenter analysis of the GAST Study Group. *World J Surg.* 2008; 32(9): 2047–56.
7. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Murtore A, et al.: Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10(1): 86–94.
8. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R.: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 356(15): 1545–59.
9. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM.: Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Ann Surg.* 2012; 256(5): 812–7; discussion 7–8.
10. 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(6): 777–85.
11. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al.: Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012; 255(3): 405–14.
12. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Asumpcao L, et al.: Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(12): 3481–91.
13. Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMaster KM.: Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(5): 842–50; discussion 50–2.
14. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP.: A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol.* 2013; 22(1): 36–47.
15. Peeters CF, de Waal RM, Wobbles T, Westphal JR, Ruers TJ.: Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer.* 2006; 119(6): 1249–53.
16. 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(7): 872–78.
17. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(10): 2714–19.
18. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al.: A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg.* 2012; 256(5): 772–78; discussion 8–9.
19. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9617): 1007–16.
20. Neumann UP, Thelen A, Rocken C, Seehofer D, Bahra M, Riess H, et al.: Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery.* 2009; 146(1): 52–59.
21. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA.: Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* 2012; 255(2): 237–47.
22. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al.: Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg.* 2010; 252(5): 774–87.
23. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al.: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006; 24(24): 3939–45.
24. van Kessel CS, Buckens CF, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM.: Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(9): 2805–13.