Operative Therapie von kolorektalen Lebermetastasen – Möglichkeiten, Grenzen und Versorgungsrealität in Deutschland

Hauke Lang, Tobias Huber, Peter Gassmann, Stefan Heinrich

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prof. Dr. Hauke Lang, MA, FACS

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschriurgie

Universitätsmedizin Mainz

Langenbeckstraße 1

55131 Mainz,

E-Mail: hauke.lang@unimedizin-mainz.de

Einleitung

Das kolorektale Karzinom zählt zu den drei häufigsten soliden Tumorentitäten und ist für mehr als 10% aller Tumorneuerkrankungen und tumorbedingten Sterbefälle verantwortlich. Allein in Rheinland-Pfalz erkranken jährlich nahezu 3.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom und knapp die Hälfte der Personen verstirbt an dieser Erkrankung [1].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms liegt bereits in rund 20-30% eine „synchrone“ Metastasierung vor. Hierbei handelt es sich überwiegend (zu etwa 80%) um Leber- und/oder um Lungenmetastasen (ca. 40%), seltener um eine Peritonealkarzinose, Knochenmetastasen oder sonstige Organmetastasen [2-4]. Im Krankheitsverlauf tritt bei etwa weiteren 30% der Patienten eine „metachrone“ hepatische Metastasierung auf [5, 6]. Galten Lebermetastasen früher als sicheres Zeichen für eine nicht mehr heilbare Erkrankung, so konnte vor ca. 30 Jahren in mehreren Arbeiten, u.a. von Scheele et al. aus Erlangen, der potenzielle Nutzen und sogar die mögliche Kuration durch Resektion gezeigt werden (5-Jahresüberleben >30%) [7, 8]. Seither gilt die Leberresektion auch ohne Überprüfung in einer prospektiv-randomisierten Studie als Therapie der Wahl zur kurativen Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen (CRLM). Je nach Indikationsstellung und Patientenselektion werden derzeit nach kurativ intendierter Resektion von CRLM 5- und 10-Jahresüberlebensraten zwischen 37% und 58% bzw. 22% und 26% angegeben [9]. Eine Leberresektion kann auch bei Vorliegen von extrahepatischen Tumormanifestationen indiziert sein, sofern diese ebenfalls potentiell kurativ behandelbar sind [10].

Für Patienten mit einer synchronen Metastasierung (UICC Stadium IV bei Diagnosestellung) ist von einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 10% auszugehen [11, 12]. Allerdings stellt das UICC Stadium IV eine sehr heterogene Gruppe dar, da es sowohl Tumore mit einer solitären Metastase als auch mit diffusen Fernmetastasen in mehreren Organsystemen subsummiert. Ist im Stadium IV noch eine R0-Resektion möglich, so können auch hier 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 30-54% erzielt werden [13, 14].

Die Erfolge der Lebermetastasenchirurgie gehen in erster Linie auf eine kontinuierliche Verbesserung der Operationstechnik und des perioperativen Managements zurück. So liegt in spezialisierten Zentren die perioperative Mortalität

nach Resektion von CRLM unter 2% [15]. Im eigenen Krankengut betrug die perioperative Mortalität (90-Tage-Letalität) nach 679 Leberresektionen wegen kolorektalen Lebermetastasen 0.9%. Die postoperativen Komplikationsraten liegen in den meisten Arbeiten zwischen 19% und 25%. Allerdings sind diese Angaben nur schwer vergleichbar, da etablierte Klassifikationen für die Morbidität nicht einheitlich angewendet werden [16, 17].

In vorliegenden Beitrag stellen wir auf Grundlage der aktuellen Literatur und eigener Erfahrungen die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen dar.

Resektabilität von Lebermetastasen

Die Resektabilität eines Tumors bezeichnet ganz allgemein die Möglichkeit, einen Tumor operativ zu entfernen mit dem Ziel der Kuration oder zumindest der Verbesserung der Prognose/Symptome. Im engeren Sinne wird unter Resektabilität jedoch nur die operative Entfernung unter kurativer Intention verstanden. Neben der „technischen/funktionellen Resektabilität“, also der reinen Machbarkeit einer Tumorentfernung unter Belassung einer ausreichenden Leberfunktionsreserve, muss auch die „onkologische Resektabilität“ respektive der potentielle Nutzen einer Resektion hinsichtlich des Verlaufs der Tumorerkrankung beachtet werden. Irresektabilität aus onkologischen Aspekten besteht, wenn eine Leberresektion zwar technisch machbar ist, aufgrund der Ausdehnung oder des Verlaufs der Erkrankung jedoch nicht sinnvoll erscheint.

Entsprechend sind bei der Beurteilung der Resektabilität unterschiedliche Aspekte zu berücksichtigen, in die viele nicht genau definierte oder zu definierende Faktoren einfließen. Hinzu kommt eine erhebliche subjektive Komponente durch den Chirurgen. So hat z.B. auch die Celim-Studie gezeigt, dass selbst unter erfahrenen Leberchirurgen die Beurteilung der Resektabilität erheblich variiert [18].

Die „technische/funktionelle“ Resektabilität setzt in der Regel den Erhalt eines Restlebervolumens (FLR = future liver remnant) von mindestens 25% des funktionellen Parenchyms mit ungestörter Perfusion (Arterie, Pfortader) sowie intakter venöser und biliärer Drainage voraus. Dies gilt jedoch nur, wenn die Leber keine Parenchymschädigung aufweist, die einen Einfluss auf die Leberfunktion haben könnte. Bestehen Leberparenchymveränderungen, z.B. eine Steatose oder sinusoidale Obstruktion (blue liver) etc. als Folge einer neoadjuvanten Chemotherapie, so muss der FLR entsprechend größer sein. Zur Beurteilung der Leberfunktion stehen zwar unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung, eine genaue Messung oder gar Vorhersage der postoperativen Leberfunktion, insbesondere nach einer länger andauernden Chemotherapie, kann präoperativ jedoch nicht immer vorgenommen [19].

Primär resektable Lebermetastasen

Für resektable Lebermetastasen ist gemäß der gültigen S3-Leitlinie die primäre Resektion die Standardtherapie. Eine adjuvante Therapie wird in der S3-Leitlinie nicht generell empfohlen, da deren Nutzen bislang nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Lediglich in einer Studie konnte bisher ein Überlebensvorteil für eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Leberresektion gezeigt werden [20]. In dieser Studie erhielten Patienten nach Resektion von bis zu drei Lebermetastasen eine regionale intraarterielle Chemotherapie. Diese Therapieform wird heutzutage nicht zuletzt aufgrund häufiger technischer Komplikationen allerdings nur noch an wenigen Zentren angewandt [21]. Dies auch, da der potentielle prognostische Nutzen der adjuvanten intraarteriellen Chemotherapie nur bei Patienten mit weniger als 4 Metastasen gezeigt wurde, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse etwas abgeschwächt ist. Weitere prospektive Studien zur adjuvanten, insbesondere systemischen Chemotherapie wurden entweder vorzeitig beendet oder blieben ohne Signifikanz.

Die erste prospektiv-randomisierte Studie zur perioperativen Chemotherapie von Nordlinger et al. untersuchte Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen. Da in der ‚intention–to-treat'-Analyse kein signifikant verbessertes Überleben durch die perioperative Chemotherapie erzielt werden konnte, hat sich diese Therapieform bei primär resektablen Metastasen bislang nicht zum Standard entwickelt. Subgruppenanalysen suggerieren allerdings ein signifikant längeres rezidiv-freies Überleben als in der Kontrollgruppe [22]. Daher wird vor dem Hintergrund einer individuellen Risikoabschätzung eine perioperative oder adjuvante Therapie in Einzelfällen häufig durchgeführt.

Konversionstherapie und sekundäre Resektabilität

Eine grundlegend andere Situation liegt bei initial nicht resektablen Metastasen vor. Hier besteht die Therapie zunächst in einer systemischen Chemotherapie, in aller Regel in Kombination mit einer Antikörpergabe. Bei gutem Ansprechen der Metastasen (sog. „down-sizing") ist vielfach sekundär eine Resektion möglich [23].

In einer Pionierarbeit berichteten Adam et al. in einem Kollektiv von über 1.000 Patienten über eine primäre Resektionsrate von nur 23%. Nach einer Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten systemischen Therapie konnte dann allerdings bei weiteren 138 Patienten (13%) sekundär eine Leberresektion durchgeführt werden [23]. Die 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten lagen dabei für die Gruppe der initial resektablen Metastasen bei 66%, 48% und 30% im Vergleich zu 52%, 33% und 23% nach Konversionstherapie (p=0.01). Unter neueren antikörperbasierten Protokollen mit Cetuximab oder Bevacizumab werden sogar sekundäre Resektionsraten von 38% bis sogar 61% berichtet [24, 25]. Das Gesamtüberleben nach R0-Resektion nach Downsizing erreicht in einzelnen Arbeiten mit bis zu 46% nach 5 Jahren und 23% nach 10 Jahren nahezu das Gesamtüberleben bei primär resektablen Metastasen [18, 26]. Bei der Bewertung sowohl der sekundären Resektionsraten als auch der Überlebensraten muss allerdings bedacht werden, dass die Beurteilung der primären Resektabilität häufig sehr variiert, so dass u.U. auch Metastasen einer Down-sizing-Therapie unterzogen wurden, obwohl initial bereits Resektabilität bestanden hatte. Dies führt zu einer „falsch hohen“ Rate der sekundären Resektabilität und entsprechend günstigen Ergebnissen.

„Verschwundene“ Metastasen nach präoperativer Therapie

Nicht selten verschwinden nach einer neoadjuvanten oder auch palliativ intendierten Chemotherapie Metastasen vollständig oder können zumindest radiologisch nicht mehr nachgewiesen werden („verschwundene“, Lebermetastasen bzw. „vanishing“ oder „disappearing“ liver metastases). Die Häufigkeit dieser bildgebend nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen ist abhängig von der Größe der initialen Läsion, dem Ansprechen auf und der Dauer der Therapie und natürlich auch von der radiologischen Untersuchungstechnik und -qualität. Die in der Literatur berichteten Raten von radiologisch nicht mehr nachweisbaren Metastasen variieren entsprechend stark und liegen zwischen 5% und 38% [27].
Mehrere Arbeiten sind der Frage nachgegangen, inwieweit eine „komplette radiologische Remission“ mit einer „pathologischen Komplettremission“ einhergeht. Van Vledder [28] fand bei 40 von 168 Patienten (23,8%) mit CRLM eine oder mehrere radiologische Komplettremissionen nach CTx±AK. Bei 23 Patienten konnten

jedoch entweder bei der chirurgischen Exploration makroskopisch oder nach Resektion der entsprechenden Leberareale histologisch noch Tumorzellen identifiziert werden. Bei 17 Patienten waren nicht alle initial beschriebenen Metastasen darzustellen. Die entsprechenden Areale wurden in diesen Fällen in situ belassen. Im späteren Verlauf trat bei 77% der Patienten an der Stelle einer ursprünglichen, jedoch intraoperativ nicht detektierten Metastase ein Rezidiv auf. Dies lässt auf eine sehr hohe Rate an pathologisch nicht kompletten Remissionen schließen. Bessere Ergebnisse beschreib Elias et al. [29]. Von 16 Patienten mit insgesamt 69 „verschwundenen" Metastasen waren 10 Patienten (62%) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,2 Jahren tumorfrei. Aus diesen beiden genannten und auch anderen Arbeiten geht hervor, dass bei einem substantiellen Anteil von Metastasen, die radiologisch nach einer Chemotherapie nicht mehr nachweisbar sind, histologisch noch vitale Tumorzellen vorliegen. Dies trifft selbst auf Areale zu, in denen sich auch intraoperativ durch Palpation und Sonographie kein Tumor mehr nachweisen lässt (**Tabelle 1**). Entsprechend ist die Rezidivrate von „verschwundenen Metastasen" hoch, sodass die Resektion radiologisch nicht mehr darstellbarer Metastasen, zumindest im Falle einer initial limitierten Metastasierung, erwogen werden sollte [28, 30, 31]. Intraoperativ kann sich das Auffinden dieser Metastasen bzw. der Stelle, an der die Metastase ursprünglich lokalisiert war, sehr schwierig gestalten. Dies trifft insbesondere für das laparoskopische Vorgehen zu, da hierbei die manuelle Palpation als Lokalisationshilfe nicht möglich ist. In Einzelfällen kann hier die dreidimensionale OP-Planung in Verbindung mit der intraoperativen Navigation einen innovativen und sinnvollen Ansatz zur Detektion und somit sicheren Resektion bieten [32, 33].

Resektionsformen und Sicherheitsabstand

Bei der Resektion von CRLM kann das gesamte Spektrum der chirurgischen Resektionsformen von atypischen Resektionen bzw. Keilexzisionen über Segmentektomien, Bisegmentresektionen bis hin zu Hemihepatektomien und erweiterten Hemihepatektomien zur Anwendung kommen. Zur Resektion mehrerer Metastasen werden die verschiedenen Resektionsarten häufig kombiniert. Aber auch seltene Resektionen wie „zentrale Resektionen" oder die Resektion der kranialen

oder nur der inferioren Segmente können im Einzelfall vorgenommen werden, wenn die Gefäßanatomie respektiert wird (**Abbildung 1**).
In der Vergangenheit wurden nur Sicherheitsabstände von in der Regel mindestens 1cm als onkologisch adäquat betrachtet. Nachdem in vielen aktuellen Untersuchungen kein oder nur ein geringer Vorteil weiter gegenüber knappen Sicherheitsabstände gefunden werden konnte, werden derzeit auch geringe Sicherheitsabstände von nur 1-3 mm als noch ausreichenderachtet [34, 35]. In einigen Arbeiten werden selbst R1-Resektionen als durchaus akzeptabel beschrieben, insbesondere dann, wenn die CRLM auf eine präoperative Chemotherapie angesprochen haben. So fanden Hosokawa et al. nach R1-Resektion ein nahezu gleiches Überleben (OS) wie nach R0-Resektion [36]. Insbesondere bei multiplen Metastasen scheint durch eine R1-Resektion ein vergleichbares Gesamtüberleben (overall survival) bei jedoch ungünstigerem disease-free-survival erreichbar.

Für kolorektale Lebermetastasen scheint zudem zu gelten, dass diese üblicherweise die größeren Lebergefäße eher verdrängen und nur selten infiltrieren. Randbildende Resektionen an einer Lebervene (sogenannte R1 vaskular) haben möglicherweise keinen negativen Einfluss auf die Rezidivrate [37].

Aufgrund aller dieser Erkenntnisse werden in der Metastasenchirurgie zunehmend parenchymsparende (nicht-anatomische) gegenüber anatomischen Resektionen bevorzugt [38]. Hierdurch kann die Resektabilität erheblich gesteigert werden, insbesondere bei Multifokalität oder bei Metastasen in der Nachbarschaft von großen Lebergefäßen.

Rezidivresektionen

Das parenchymsparende Vorgehen hat den Vorteil, dass im Falle eines Rezidivs erneute Resektionen eher möglich sind. Dies besitzt große Relevanz, da etwa zwei Drittel der Patienten nach kurativ intendierter Resektion von CRLM ein Tumorrezidiv erleiden, davon wiederum ca. ein Drittel isoliert in der Leber. Im Falle einer isolierten erneuten Lebermetastasierung sollte bei gegebener Resektabilität unbedingt eine

Leberresektion erwogen werden, da die onkologischen Langzeitergebnisse nach Rezidivresektion in etwa denen einer primären Metastasenresektion entsprechen. So wird auch nach der zweiten Resektion das 5-Jahres-Überleben zwischen 32% und 49% angegeben [39-41]. Auch eine dritte oder vierte Leberresektion bietet vielfach bessere Ergebnisse als eine nicht-chirurgische Therapie und bleibt bezüglich der Langzeitergebnisse der ersten und zweiten Leberresektion vergleichbar [42].
Da nach einer vorangegangenen Leberteilresektion, insbesondere, wenn größere oder zentrale Gefäße abgesetzt wurden, die vaskuläre Anatomie unter Umständen erheblich verändert ist, kann im Einzelfall eine 3-D-Rekonstruktion zur Darstellung der Gefäßverläufe und –territorien und besseren besseren OP-Planung hilfreich sein [43] (**Abb. 2**).

Laparoskopische Leberresektion

Minimal-invasive Verfahren gewinnen auch in der Leberchirurgie zunehmend an Bedeutung. Durch technische Weiterentwicklungen sind mittlerweile selbst größere Leberresektionen laparoskopisch machbar. Zudem konnte in einer retrospektiven Studie belegt werden, dass Patienten nach einer laparoskopischen Resektion kolorektaler Lebermetastasen früher einer geplanten Chemotherapie zugeführt werden können als nach offener Operation. Kürzlich konnte dann in einer randomisierten Studie aus Norwegen gezeigt werden, dass die Komplikationsrate und der Krankenhausaufenthalt bei gleicher onkologischer Qualität nach laparoskopischen Leberresektionen signifikant kürzer sind [44, 45]. Dies bestätigt sich auch in einer prospektiven matched-pair-analyse laparoskopischer und konventioneller Leberresektionen im eigenen Kollektiv. Hier waren bei vergleichbarer Operationszeit der stationäre Krankenhausaufenthalt und der intraoperative Blutverlust nach laparoskopischer Resektion signifikant niedriger als nach offener Metastasektomie [46].

Mehrzeitige Resektionsverfahren

Die Leber hat das einzigartige Potential, ihr Volumen nach einer Leberteilresektion innerhalb weniger Wochen zu regenerieren. Diese Fähigkeit kann für mehrzeitige Resektionsverfahren genutzt werden, wenn beispielsweise bei ausgedehnter bilateraler Metastasierung nicht alle Herde in einer Operation entfernt werden können. In diesem Fall erfolgt zunächst die Sanierung eines Leberlappens, meist des linken, meist durch atypische Resektionen. Ist für die komplette Resektion aller Metastasen eine Hemihepatektomie rechts notwendig, kann, sofern der linke Leberlappen klein und entsprechend eine linksseitige Hypertrophie erforderlich ist, der rechte Pfortaderstamm ligiert oder embolisiert werden [47, 48].

Während die Pfortaderligatur im Rahmen ersten Operation z.B. in Kombination mit atypischen Resektion vorgenommen wird, erfolgt die Pfortaderembolisation in der Regel unabhängig von einem operativen Eingriff.

Nach einseitiger Pfortaderembolisation/-ligatur kommt es in der Regel in einem Zeitraum von circa 4-8 Wochen zu einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens (Volumenzunahme um etwa 20-60%, selten darüber hinaus). Hiernach ist der zweite Eingriff unter funktionellen Aspekten meistens möglich [49].

Nach Komplettierung des zweizeitigen Vorgehens werden in verschiedenen Arbeiten mediane Überlebenszeiten zwischen 30 und 42 Monaten und 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 32% und 70% erzielt [47]. Die große Schwankungsbreite der Überlebensdaten erklärt sich aus den extrem unterschiedlichen Einschlusskriterien für ein zweizeitiges Vorgehen in den verschiedenen Arbeiten (Selektionbias!) [48].

Allerdings kann es im Intervall zwischen dem ersten und zweiten Eingriff sowohl zu einem Progress der bestehenden als auch zum Auftreten neuer Metastasen, auch im bereits „sanierten“ Leberlappen, kommen. Ob dieser Tumorprogress durch die Induktion der Hypertrophie getriggert oder zumindest verstärkt wird, ist noch nicht abschließend geklärt [49]. Bei einem substanziellen Anteil der Patienten (bis zu etwa 25-30%) kann jedoch aufgrund dieses Tumorprogresses der zweite Operationsschritt nicht mehr erfolgen kann [50-52].

Hypertrophieinduktion durch ALPPS

Die Technik der *„Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy“* (ALPPS; „In-situ-Split“ im deutschsprachigen Raum) führt zu einer noch stärkeren und schnelleren Hypertrophieinduktion als z.B. eine Pfortaderembolisation [53]. Beim ALPPS-Verfahren wird bereits im Rahmen des ersten operativen Eingriffes neben einer Ligatur der rechten Pfortader eine vollständige (ggf. auch nur partielle) Parenchymdissektion entsprechend der geplanten (z.B. erweiterten Hemihepatektomie rechts) durchgeführt. Dadurch werden zusätzlich zum rechten Pfortaderhauptstamm auch alle intrahepatischen portalvenösen Äste zur Gegenseite durchtrennt. Der tumortragende Leberteil wird aber zunächst noch mit erhaltener arterieller Versorgung sowie venöser und biliärer Drainage in-situ belassen. Der weiterhin komplett durchblutete Leberanteil, also der FLR, hypertrophiert in aller Regel sehr schnell. Häufig kommt es innerhalb weniger Tage zu einem Volumenzuwachs von 60-100%, so dass zeitnah die Komplettierung der Tumoroperation erfolgen kann [54, 55]. (**Abb. 3**)

Im Gegensatz zum herkömmlichen zweizeitigen Vorgehen ermöglicht das ALPPS-Verfahren bei fast allen Patienten die Resektion aller Lebermetastasen (Resektionsrate nahezu 100%). Allerdings kommt es häufig zu einem frühen Tumorrezidiv, sodass die optimale Indikation für ein konventionelles zweizeitiges Vorgehen oder ein ALPPS Verfahren noch Gegenstand der Diskussion ist [56].

Synchrone Lebermetastasen – UICC-Stadium IV

Die Therapieplanung bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen (UICC-Stadium IV) stellt eine besondere interdisziplinäre Herausforderung dar. Das alte Paradigma, immer zuerst den kolorektalen Primärtumor (ggf. gleichzeitig auch die Lebermetastasen) zu entfernen, hat heute keine Gültigkeit mehr. Besteht eine primär resektable bzw. potenziell resektable Lebermetastasierung, so stellt sich prinzipiell die Frage nach der optimalen Behandlungssequenz, die aus einer simultanen Resektion von Primarius und Metastase(n) oder auch aus unterschiedlichen sequentiellen Verfahren bestehen kann (z.B. Leberresektion vor oder nach Resektion des Primarius). Außerdem muss gegebenenfalls eine neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie in das Behandlungskonzept integriert werden. (**Abb. 4**)

Insbesondere im Falle eines Rektumkarzinoms mit ausgedehnter, aber potenziell resektabler Lebermetastasierung birgt das klassische sequentielle Vorgehen die Gefahr einer Therapieverzögerung der Lebermetastasen, z.B. im Falle septischer Komplikationen nach Rektumresektion. Hierdurch kann es u.a. zu einem Tumorprogress kommen und gegebenenfalls ein kurativer Ansatz sogar verloren gehen [57]. Andererseits kann ein Primarius bei einem „liver first“ Vorgehen symptomatisch werden. Dies muss zumindest bei beginnend stenosierenden bzw. teil-stenosierenden Karzinomen bedacht und ggf. ein Stoma noch vor oder zumindest gleichzeitig bei der Leberresektion angelegt werden.

Zur Frage der simultanen vs. sequentiellen Resektion von Primärtumor und Metastasen existieren bislang nur Daten aus retrospektiven Studien [58-60]. Zwei Metaanalysen mit 3159 und 2880 Patienten finden zwar vergleichbare Ergebnisse für simultane und sequentielle Resektionen, beinhalten jedoch einen offensichtlichen Bias, da bei ausgedehnteren Leberresektionen eher eine sequentielle Therapie erfolgte. Dies entspricht der Einschätzung vieler Chirurgen, größere Lebereingriffe nicht mit größeren kolorektalen Eingriffen zu kombinieren. Allerdings zeigen aktuelle monozentrische Analysen, dass simultane Resektionen mit vergleichbarer Morbidität und Langzeitüberleben wie sequentielle Resektionen erfolgen können [61, 62].

Die wichtigsten Ergebnisse zum „liver first“ approach sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Diese zeigt, dass nur gut drei Viertel der Patienten die komplette Behandlungssequenz durchläuft. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dabei zwischen 30-54% Prozent.

Die Frage der besten Behandlungssequenz orientiert sich aufgrund der fehlenden Datenlage momentan in erster Linie an der Tumorausdehnung sowie Alter und Komorbiditäten des Patienten und ist im Einzelfall immer interdisziplinär zu diskutieren.

Lebermetastasen plus synchrone extrahepatische Metastasen

Früher galt das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen als Kontraindikation für eine Resektion von CRLM. In der neueren Literatur finden sich zunehmend Daten, die einen onkologischen Benefit nach Resektion von Lebermetastasen selbst bei Vorliegen auch von extrahepatischen Metastasen beschreiben, sofern auch diese komplett entfernt werden können (gleichzeitig oder sequentiell). Die angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten liegen dabei zwischen 19-38% [10, 63-65]. Diese Ergebnisse sind signifikant besser als nach Resektion nur der CRLM und Behandlung der extrahepatischen Manifestationen mit CTx [10]. Aufgrund der bislang jedoch nicht sehr großen Fallzahlen finden sich erhebliche Unterschiede bei der Beurteilung möglicher prognostischer Faktoren. Unstrittig ist der Nutzen einer R0-Resektion, auch scheint sich mit steigender Anzahl der extrahepatischen Metastasen die Prognose zu verschlechtern. Widersprüchliche Daten finden sich hinsichtlich des Einflusses der Lokalisation der Metastasierung auf die Prognose. Lungenmetastasen scheinen insgesamt prognostisch weniger ungünstig zu sein als beispielsweise eine extrahepatische Lymphknotenmetastasierung. Wenngleich bei einer nicht sehr großen Fallzahl so konnte Elias dennoch zeigen, dass eine Resektion von bis zu zwei Lebermetastasen selbst im Falle einer simultanen operativen Entfernung einer Peritonealkarzinose sinnvoll ist (5 JÜL bis zu 30%), sofern diese limitiert ist (PCI < 12). Bei einer ausgedehnteren Peritonealkarzinose (PCI ≥ 12) oder mehr als zwei Lebermetastasen erscheint dagegen eine Resektion kaum indiziert [63].

Prognosefaktoren

Im Laufe der Jahre wurden multiple Prognosefaktoren nach Resektion CRLM in nahezu unzähligen uni- und multivariaten Analysen untersucht. Die Wertigkeit einzelner Marker wird dabei nicht immer einheitlich gesehen. In einem

Übersichtsartikel von 2012 mit über 7.000 Patienten wurden die Anzahl der Metastasen, deren maximaler Durchmesser, das präoperative CEA sowie eine lymphatische Metastasierung und extrahepatischer Tumorbefall als stärkste unabhängige Risikofaktoren identifiziert [66].

Zudem wurden vielfach Scores entwickelt, um den Nutzen einer Leberresektion für den jeweiligen Patienten präoperativ besser zu erfassen. [58, 67, 68]. Die beiden bekanntesten Scores sind der Fong Score und der Basington Predictive Index. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass viele dieser Analysen über 10 Jahre alt sind, und die Behandlung der eingeschlossenen Patienten oftmals noch deutlich länger zurückliegt. Somit wurden in diesen Arbeiten fast ausschließlich Patienten erfasst, die keine oder aus heutiger Sicht keine suffiziente Chemotherapie erhielten. Moderne multimodale Konzepte haben jedoch zu deutlichen Verbesserungen der Ansprechraten, Resektionsquoten und Langzeitergebnisse geführt (s.u.), so dass die genannten Score-Systeme reevaluiert werden müssten.

In jüngeren Arbeiten zeigt sich, dass neben den oben genannten Faktoren insbesondere das Ansprechen der Metastasen auf eine Chemotherapie und auch die Lokalisation des Primärtumors einen Einfluss auf die Prognose nach Resektion von CRLM hat. Vauthey et al. konnten zeigen, dass Patienten nach Resektion von CRLM eines rechtsseitigen Kolonkarzinoms eine schlechtere Prognose haben [69]. Zudem rücken in letzter Zeit zunehmend auch molekulare Marker (KRAS Status) als prognostische Parameterin den Vordergrund. So scheint der Sicherheitsabstand bei der Resektion von CRLM nur bei KRAS Wildtyp prognostisch relevant, während er bei Mutationen keinen Einfluss auf die Prognose hat [70, 71]. Auch wird eine höhere Rezidivrate nach Resektion von KRAS mutierten CRLM beschrieben [70].

Versorgungssituation in Deutschland

Deutschlandweite Statistiken zur Behandlung von Lebermetastasen existieren nicht. Eine Analyse des Tumorzentrums Regensburg aller Patienten mit kolorektalem Karzinom, die in den Jahren 2002 bis 2007 im dortigen Krebsregister erfasst wurden, liefert jedoch sehr valide Daten, die vermutlich auf weite Teile in Deutschland übertragbar sind. Das Zentrum umfasst eine Region von ca. zwei Millionen

Einwohnern. Leberresektionen wurden in 30 Krankenhäusern durchgeführt, wobei 8 Kliniken als Darmzentren zertifiziert und zwei Krankenhäuser zusätzlich auf Leberchirurgie spezialisiert waren. Die Auswertung umfasst 5.772 Neudiagnosen eines kolorektalen Karzinoms im Untersuchungszeitraum. Knapp ein Viertel der Patienten entwickelte Lebermetastasen, von denen die meisten (71,4%) bereits bei Diagnosestellung bestanden. Insgesamt wurden 26% der Patienten mit CRLM einer Leberresektion zugeführt, wobei dieser Anteil während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich anstieg. Erstaunlicherweise wurde selbst bei Patienten mit einer singulären Metastase nur in 52% eine Leberresektion vorgenommen. Mehr als die Hälfte aller Leberresektionen (52,7%) wurden an einem der beiden *spezialisierten Zentren* vorgenommen, deren Resektionsquote mit 46,6% deutlich über der Quote der nicht-spezialisierten Zentren (22%) lag. Das Gesamtüberleben von Patienten nach Leberresektion war in allen Subgruppen (1, 2-3, >3 Metastasen) signifikant besser als bei Patienten ohne Operation [72].

Diese Daten zeigen eindrücklich, dass Leberresektionen die Prognose bei Patienten mit CRLM verbessern. Zudem demonstriert diese Analyse, dass in nicht-spezialisierten Zentren Leberresektionen, selbst bei solitären Metastasen, in einem deutlich geringeren Prozentsatz vorgenommen werden. Die Arbeit legt nahe, dass in Deutschland derzeit das Potential für Leberresektionen bei der Behandlung CRLM nicht ausgeschöpft wird.

Zusammenfassung

Das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten Tumorentitäten. Dennoch gibt es wenig evidenzbasierte Daten für die Behandlung dieser Erkrankung. Daher ist die Therapie in vielen Punkten nicht standardisiert. Dies trifft insbesondere für synchrone CRLM (initiales UICC-Stadium IV) zu.

Obwohl nicht durch eine randomisierte Studie belegt besteht Einigkeit darin, dass die Metastasenchirurgie zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens führt. Dies trifft sowohl für primär als auch sekundär resektable Metastasen zu. Die Etablierung multimodaler Therapiekonzepte für kolorektale Lebermetastasen hat zu einem stetig zunehmenden Anteil resektabler Metastasen und damit zu einer kontinuierlichen Verbesserung der onkologischen Ergebnisse geführt.

Da keine einheitlichen Kriterien für die Resektabilität von Lebermetastasen bestehen, sollten Patienten mit vermeintlich irresektablen Lebermetastasen großzügig zur Zweitmeinung in einem Zentrum für Leberchirurgie vorgestellt werden. Dies gilt sowohl für die Einschätzung der primären und sekundären Resektabilität als auch bei Rezidivlebermetastasen. Zudem sollte entsprechend der S3-Leitlinie eine regelmäßige Re-Evaluation der Resektabilität von Lebermetastasen unter bzw. nach Chemotherapie durch einen entsprechend erfahrenen Chirurgen erfolgen. Eine standardisierte und programmierte Tumornachsorge ist selbstverständlich, nicht zuletzt auch wegen der Möglichkeit der erneuten potenziell kurativen Resektion im Falle eines Rezidivs. Das Ziel ist es, alle Patienten mit CRLM interdisziplinär unter Einbezug eines in der Leberchirurgie erfahrenen Chirurgen zu beurteilen, um in jedem Einzelfall die Möglichkeit der Metastasenresektion zu evaluieren. Hierdurch erscheint flächendeckend eine substantielle Verbesserung der Behandlung von Patienten mit CRLM in Deutschland erreichbar.

Tabelle 1: Übersicht zu verschwundenen Lebermetastasen (DLM) unter neo-adjuvanter Chemotherapie

Autor	**DLM** gesamt	**DLM** intraoperativ detektiert und reseziert	**CPR** bei detektierten DLM	**DLM** „blind“ reseziert	**CPR** bei „blind“ resezierten DLM
Benoist 2006 [73]	66	20 (30%)	k.A.	15 (23%)	3/15 (20%)
Tanaka 2009 [74]	87	31 (36%)	6/17* (35%)	28 (32%)	28/28 (100%)
Auer R 2010 [75]	102	11 (11%)	6/11 (55%)	68 (67%)	44/68 (65%)
van Vledder 2010 [28]	126	69 (55%)	11/55* (35%)	12 (9%)	7/12 (58%)
Ferrero 2012 [76]	67	45 (67%)	12/45 (27%)	12 (18%)	10/12 (83%)
gesamt	**448**	**176 (39,3%)**	**35/128 (27,3%)**	**135**	**92/135 (68,1%)**

DLM: Radiologisch verschwundene (disappeared) Lebermetastasen; CPR: Komplette pathologische Remission, *Radio Frequenz Ablation

Tabelle 2: Publizierte Serien zum „liver first Approach“ (LFA) bei kolorektalen Karzinomen im Stadium UICC IV

Autor	**Kollektiv, Gruppen, n**	**LFA und Therapie komplettiert**	**Überleben LFA** (%) (1, 2, 3, 4, 5 Jahre)	**Zusätzliche Aussage**
Mentha G [14]	Neoadjuvante CTX LFA n=20; 16 reseziert	n=16 80%	85, 71, 71, 56, - reseziert: 100, 93, 81, 61, -	
Mentha G [77]	n=35; 30 reseziert	n=30 86%	Median: 44 Monate reseziert: 100, 89, 66, 44, -	
Verhoef C [78]	Neoadjuvante CTX n=20, 18 reseziert	n=16 73%	Median 19 (7-56) Monate	
v. d. Pool AE [79]	Synchrone Metastasen n=57; LFA n=20	n=20 100%	Median: 47 Monate	gleiches Overall-Survival und Gesamtmorbidität bei LFA
De Jong [80]	n= 22	n=18 82%	Median: 35,5 Monate (74, -, 41, -, -)	
Andres A [81]	Synchrone Metastasen n=729; LFA n=58	n=58 100%	98, 91, 76, 62,-	gleiches Überleben bei komplettierter LFA
Buchs NC [82]	Synchr. metastasiertes Rektumkarzinom n=34	n=33 97%	82, -, 68, -, -, 53	
Mayo SC [60]	Synchr. Metastasen n=1004; LFA n=28	n=28 100%	89, 60, -, -, 44	kein Unterschied zu LFA, simultan oder „Kolon first“

Ayez N [83]	n=42 alle lokal fortgeschr. Rektumkarzinom	n=31 74%	74, 45, -, -, 40 wenn komplettiert	26% Progress zwischen Leber und Rektumresektion
Valdimarsson V [13]	n=623 LFA: n=246	n=246 100%	-, -, -, -, 54%	Gleiches OS bei LFA und classic approach. Höhere Rate an Rektumkarzinomen in der LFA Gruppe

Abbildung 1 a-f

Computertomographie mit einer kolorektalen Lebermetastase in den Segmenten 7,8 und 4a. (a,b). Aufgrund einer kräftigen inferioren rechten Lebervene (c) (Pfeil); und einer dreidimensionalen Rekonstruktion (d) konnte eine kraniale Leberresektion unter Erhalt der inferioren rechten Lebersegmente 4b/5/6 durchgeführt werden (e)(Resektat = f).

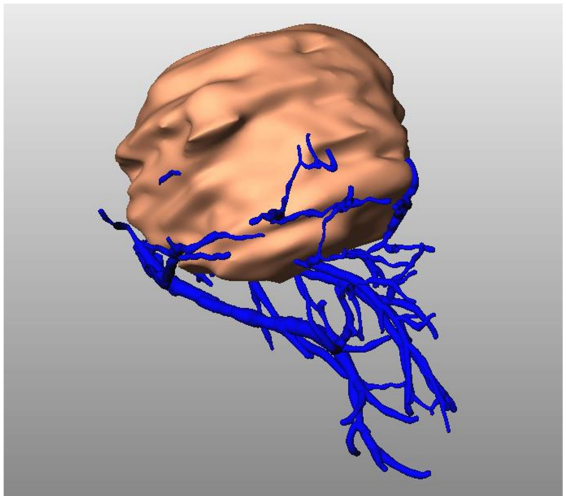
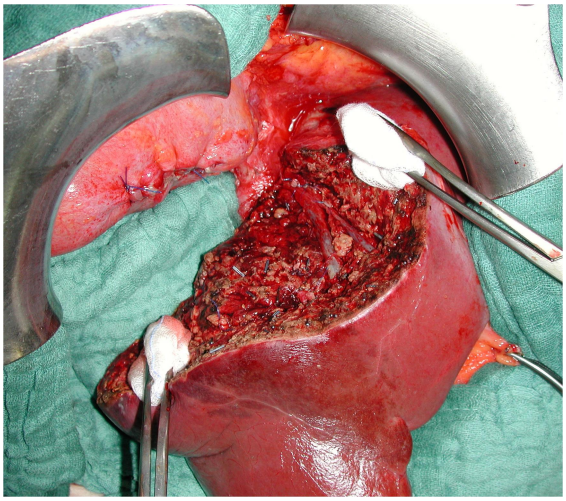
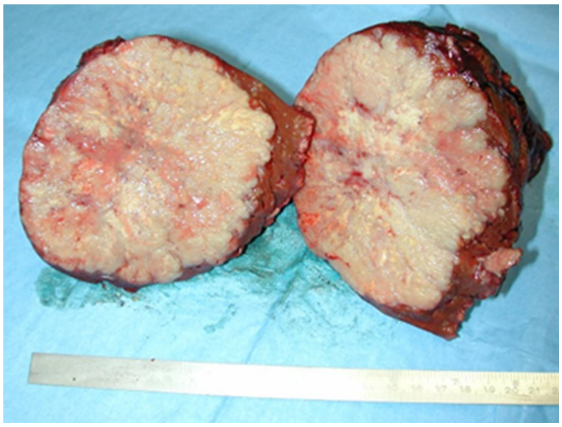




Abbildung 2 (a-d):
Große Rezidivlebermetastase im rechten Leberlappen nach links-lateraler Resektion. In der 3-D-Rekonstruktion zeigt sich eine dominante mittlere Lebervene, die auch die Lebersegment 5 und 6 drainiert. Die Metastase kann durch Resektion der Segmente 7 und 8 entfernt werden, ohne den venösen Abstrom aus den inferioren Segmenten zu beeinträchtigen. Situs mit langstreckig freipräparierter mittlerer Lebervene. [43]

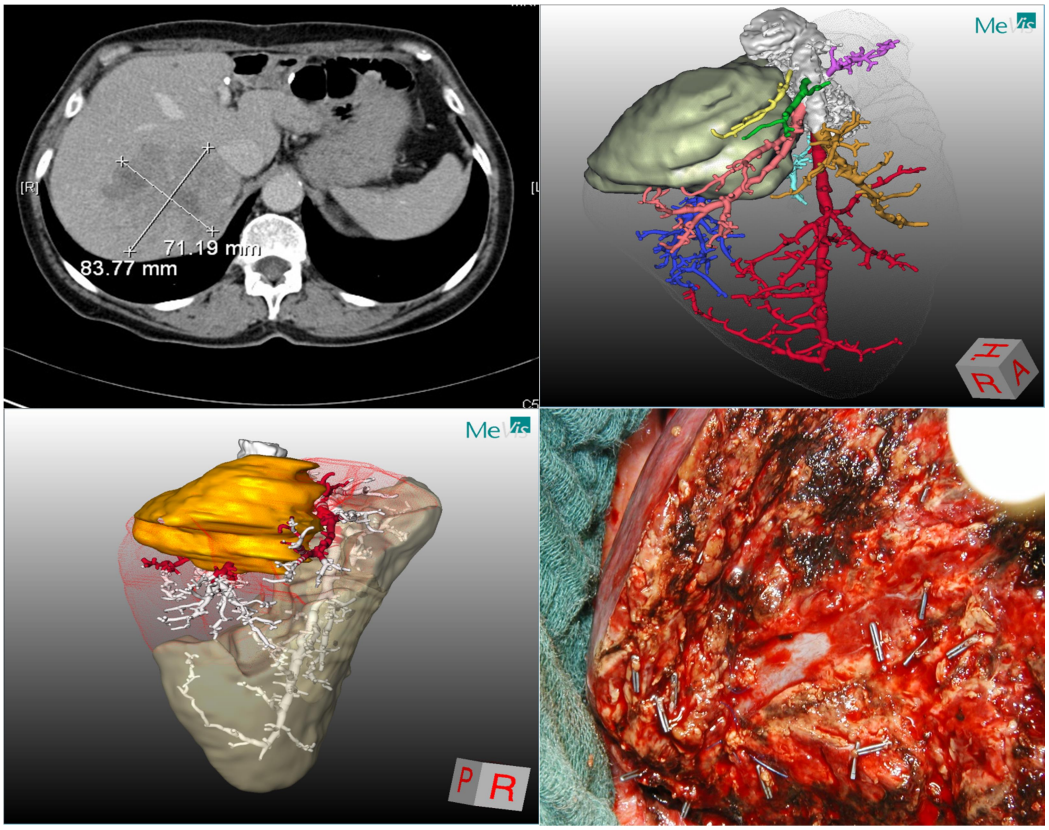


Abbildung 3 a-f:

Synchrone kolorektale Lebermetastase in Seg 4-8. Für eine R0 Resektion wäre eine Trisektorektomie rechts nötig (a). Die Volumetrie der Segmente 2 und 3 ergabmit 186ml einen zu geringen FLR (b). Durch ein ALPPS-Procedure (**A**ssociating **L**iver **P**artition and **P**ortal vein ligation for **S**taged hepatectomy) (c,d) konnte innerhalb von 8 Tagen eine Größenzunahme der Segmente 2 und 3 um 98% (e) und somit ein ausreichender FLR vor der zweiten Operation erzielt werden. (Resektat: f)

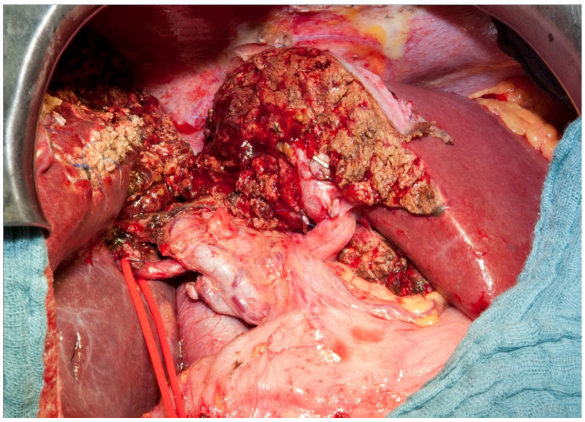
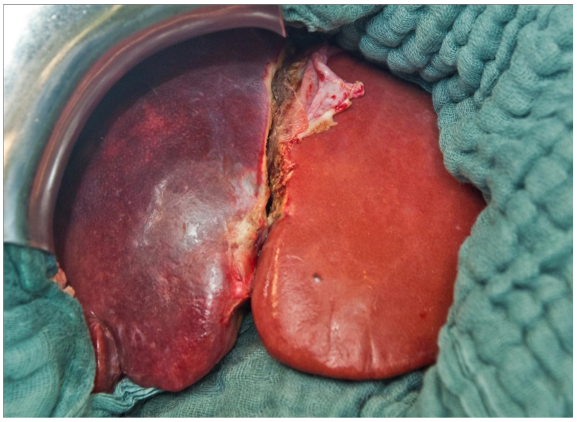
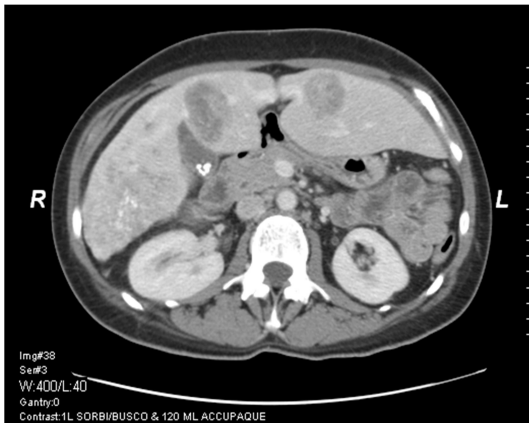
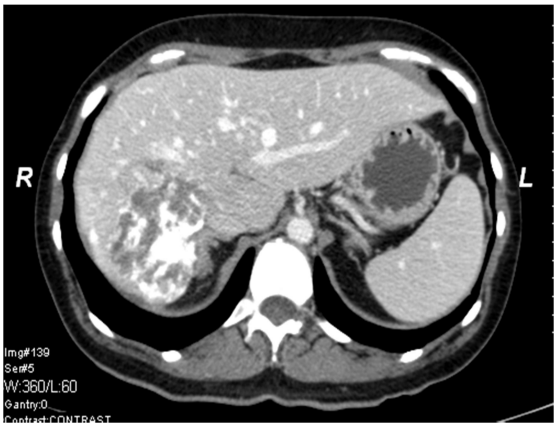
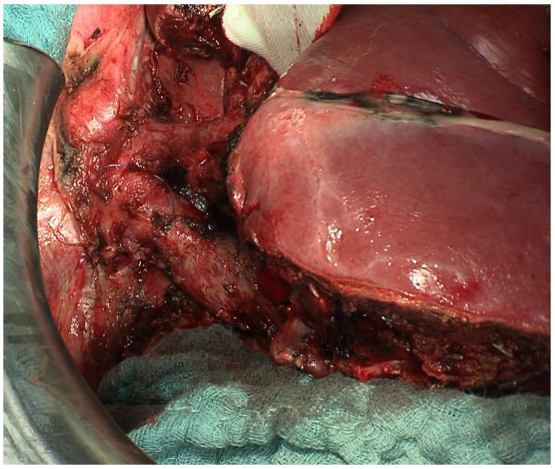



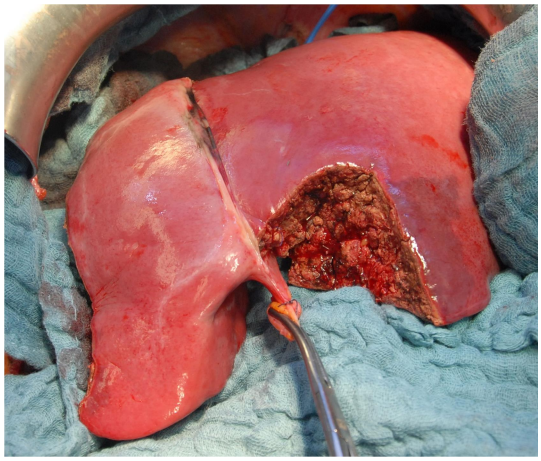
Abbildung 4 a-f

Fall einer 38-jährigen Patientin mit einem primär hepatisch metastasierten Karzinom des rektosigmoidalen Überganges (15-20cm ab ano), Primärtumor asymptomatisch. (a,b) Bei initialer Irresektabilität der Lebermetastasen erfolgte eine Chemotherapie (FOLFIRI + Cetuximab) für 6 Monate. Bei technischer Resektabilität nach Chemotherapie (c,d) wurde ein Liver-first Konzept gewählt. Nach Hemihepatektomie rechts und partieller kranialer Resektion der Segmente 2 und 4a sowie mehrfacher atypischer Resektion aus Segment 3 (e,f) wurde im 6-wöchigen Intervall eine anteriore Rektumresektion durchgeführt (Leberresektion und Resektion des Primärtumors jeweils R0). Die Patientin verstarb 62 Monate nach Diagnose mit überwiegend guter Lebensqualität an einem hepatischen und pulmonalen Rezidiv.









Literatur

1. Bericht des Landeskrebsregisters Rheinland-Pfalz 2016.

2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64: 9-29.

3. Mantke R, Niepmann D, Gastinger I et al. [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: 1135-1143.

4. Weiss L. Comments on hematogenous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. Clin Exp Metastasis 1992; 10: 191-199.

5. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2006; 244: 254-259.

6. Leporrier J, Maurel J, Chiche L et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2006; 93: 465-474.

7. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. [Surgical interventions in liver metastases]. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir 1990; 217-225.

8. Adson MA. Resection of liver metastases--when is it worthwhile? World J Surg 1987; 11: 511-520.

9. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002; 235: 759-766.

10. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? Ann Surg 2011; 253: 349-359.

11. Ptok H, Mundt A, Lippert H, Gastinger I. [Rectal cancer surgery in Germany - a 10-year-analysis based on the data of the "Institute of Quality Assurance in Operative Medicine" at the Otto-von-Guericke University Magdeburg]. Zentralbl Chir 2013; 138: 418-426.

12. Kube R, Gastinger I, Mroczkowski P et al. The care of patients with colon cancer: current treatment, and evaluation of new surgical approaches. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 41-46.

13. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. HPB (Oxford) 2017.

14. Mentha G, Majno PE, Andres A et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg 2006; 93: 872-878.

15. Jonas S, Thelen A, Benckert C et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 2007; 31: 511-521.

16. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. Ann Surg 2009; 250: 177-186.

17. Balzan S, Belghiti J, Farges O et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Ann Surg 2005; 242: 824-828, discussion 828-829.

18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 2014; 25: 1018-1025.

19. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. N Engl J Med 2007; 356: 1545-1559.

20. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999; 341: 2039-2048.

21. Heinrich S, Petrowsky H, Schwinnen I et al. Technical complications of continuous intra-arterial chemotherapy with 5-fluorodeoxyuridine and 5-fluorouracil for colorectal liver metastases. Surgery 2003; 133: 40-48.

22. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer

(EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1208-1215.

23. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644-657; discussion 657-648.

24. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 38-47.

25. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Ann Oncol 2015; 26: 702-708.

26. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist 2012; 17: 1225-1239.

27. Chua TC, Saxena A, Liauw W et al. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010; 17: 492-501.

28. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? J Gastrointest Surg 2010; 14: 1691-1700.

29. Elias D, Goere D, Boige V et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. Ann Surg Oncol 2007; 14: 3188-3194.

30. Gaujoux S, Goere D, Dumont F et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? Dig Surg 2011; 28: 114-120.

31. Strobel O, Büchler MW. [Surgical management of disappearing colorectal liver metastases]. Chirurg 2013; 84: 1075.

32. Oldhafer KJ, Stavrou GA, Prause G et al. How to operate a liver tumor you cannot see. Langenbecks Arch Surg 2009; 394: 489-494.

33. Huber T, Baumgart J, Peterhans M et al. [Computer-assisted 3D-navigated laparoscopic resection of a vanished colorectal liver metastasis after chemotherapy]. Z Gastroenterol 2016; 54: 40-43.

34. Hosokawa I, Allard MA, Mirza DF et al. Outcomes of parenchyma-preserving hepatectomy and right hepatectomy for solitary small colorectal liver metastasis: A LiverMetSurvey study. Surgery 2017; 162: 223-232.

35. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241: 715-722, discussion 722-714.

36. Hosokawa I, Allard MA, Gelli M et al. Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol 2016; 23: 1897-1905.

37. Vigano L, Procopio F, Cimino MM et al. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. Ann Surg Oncol 2016; 23: 1352-1360.

38. Torzilli G, Vigano L, Gatti A et al. Twelve-year experience of "radical but conservative" liver surgery for colorectal metastases: impact on surgical practice and oncologic efficacy. HPB (Oxford) 2017; 19: 775-784.

39. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. Ann Surg 2002; 235: 863-871.

40. Nanji S, Tsang ME, Wei X, Booth CM. Outcomes after repeat hepatic resection for recurrent metastatic colorectal cancer: A population-based study. Am J Surg 2017; 213: 1053-1059.

41. Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A et al. Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases: Is it Worth the Challenge? J Gastrointest Surg 2015; 19: 2192-2198.

42. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg 2003; 238: 871-883; discussion 883-874.

43. Lang H, Radtke A, Liu C et al. Improved assessment of functional resectability in repeated hepatectomy by computer-assisted operation planning. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1645-1648.

44. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2017.

45. Tohme S, Goswami J, Han K et al. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. J Gastrointest Surg 2015; 19: 2199-2206.

46. Heinrich S, Tripke V, Huber T et al. A Match-Pair Analysis of Open Versus Laparoscopic Liver Surgery. Jsls 2017; 21.

47. Heinrich S, Lang H. Liver metastases from colorectal cancer: technique of liver resection. J Surg Oncol 2013; 107: 579-584.

48. Adam R, Imai K, Castro Benitez C et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2016; 103: 1521-1529.

49. Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A et al. Oncological Outcomes of Major Liver Resection Following Portal Vein Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016; 23: 3709-3717.

50. Lam VW, Laurence JM, Johnston E et al. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2013; 15: 483-491.

51. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29: 1083-1090.

52. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D et al. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? Ann Surg Oncol 2012; 19: 1310-1315.

53. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg 2012; 255: 405-414.

54. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. Ann Surg 2014; 260: 829-836; discussion 836-828.

55. Linecker M, Kambakamba P, Reiner CS et al. How much liver needs to be transected in ALPPS? A translational study investigating the concept of less invasiveness. Surgery 2017; 161: 453-464.

56. Lang H. ALPPS for Colorectal Liver Metastases. J Gastrointest Surg 2017; 21: 190-192.

57. Kelly ME, Spolverato G, Le GN et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. J Surg Oncol 2015; 111: 341-351.

58. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Cancer 1996; 77: 1254-1262.

59. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 1269-1276.

60. Mayo SC, Pulitano C, Marques H et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg 2013; 216: 707-716; discussion 716-708.

61. Silberhumer GR, Paty PB, Denton B et al. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. Surgery 2016; 160: 67-73.

62. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK et al. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure. Am J Surg 2015; 209: 935-942.

63. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2003; 90: 567-574.

64. Imai K, Castro Benitez C, Allard MA et al. Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. J Surg Oncol 2017; 115: 488-496.

65. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2138-2146.

66. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol 2012; 38: 16-24.

67. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230: 309-318; discussion 318-321.

68. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg 2008; 247: 125-135.

69. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE et al. Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. Ann Surg 2016.

70. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2013; 258: 619-626; discussion 626-617.

71. Margonis GA, Sasaki K, Kim Y et al. Tumor Biology Rather Than Surgical Technique Dictates Prognosis in Colorectal Cancer Liver Metastases. J Gastrointest Surg 2016; 20: 1821-1829.

72. Hackl C, Neumann P, Gerken M et al. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. BMC Cancer 2014; 14: 810.

73. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 2006; 24: 3939-3945.

74. Tanaka K, Takakura H, Takeda K et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. Ann Surg 2009; 250: 935-942.

75. Auer RC, White RR, Kemeny NE et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. Cancer 2010; 116: 1502-1509.

76. Ferrero A, Langella S, Russolillo N et al. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. J Gastrointest Surg 2012; 16: 806-814.

77. Mentha G, Roth AD, Terraz S et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg 2008; 25: 430-435.

78. Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ et al. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Dis Colon Rectum 2009; 52: 23-30.

79. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS et al. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. Br J Surg 2010; 97: 383-390.

80. de Jong MC, van Dam RM, Maas M et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. HPB (Oxford) 2011; 13: 745-752.

81. Andres A, Toso C, Adam R 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: 772-778; discussion 778-779.

82. Buchs NC, Ris F, Majno PE et al. Rectal outcomes after a liver-first treatment of patients with stage IV rectal cancer. Ann Surg Oncol 2015; 22: 931-937.

83. Ayez N, Burger JW, van der Pool AE et al. Long-term results of the "liver first" approach in patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Dis Colon Rectum 2013; 56: 281-287.