

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

Vergleich der Hypertrophieinduktion durch Portalvenenembolisation,  
Portalvenenligatur oder ALPPS bei zweizeitiger Leberresektion

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lia Malika Harmsen  
aus Aachen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion:

01.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Dissertation .....	1
2	Literaturdiskussion .....	2
2.1	Das kolorektale Karzinom .....	2
2.2	Metastasierung.....	5
2.3	Anatomie der Leber .....	6
2.4	Therapie von Lebermetastasen.....	6
2.5	Operationsmethoden.....	8
2.5.1	Die Portalvenenembolisation .....	12
2.5.2	Die Portalvenenligatur .....	13
2.5.3	Die ALPPS.....	13
2.6	Die Historie der operativen Verfahren .....	15
2.7	Leberregeneration .....	16
2.8	Die Computertomographie .....	17
2.9	Prognostische Scores .....	18
3	Material und Methodik.....	22
3.1	Patientenkollektiv .....	22
3.2	Datenauswahl .....	22
3.3	Volumetrie .....	23
3.4	Quantifizierung der Hypertrophie .....	24
3.5	Statistische Methoden .....	25
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Patientencharakteristika .....	27
4.1.1	Alter .....	27
4.1.2	Tumorlokalisation.....	27
4.1.3	Metastasierung .....	28
4.2	Operationsmethoden.....	28
4.3	Scores .....	30
4.4	Größe des FLR und Segment 2+3 .....	31
4.5	Dynamische Parameter.....	32
4.5.1	DH und VI .....	32
4.5.2	KGR.....	33

4.6	Chemotherapie.....	35
4.7	Interstage Bildgebung .....	36
4.8	Drop-out .....	37
4.9	Überlebensdaten .....	37
4.9.1	Clinical risk score .....	38
4.9.2	KGR, DH und VI .....	39
4.9.3	Chemotherapie .....	41
4.9.4	Überleben ab Studieneinschluss .....	42
4.10	Rezidivfreies Überleben .....	42
4.10.1	Tumorrezidiv .....	42
4.10.2	Intrahepatische Rezidive .....	43
4.10.3	Leberhypertrophie und Rezidiv .....	45
4.10.4	Rezidivfreies Überleben ab Studieneinschluss .....	45
5	Diskussion .....	48
6	Limitationen .....	52
7	Zusammenfassung .....	53
8	Literaturverzeichnis.....	55

Danksagung

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinisch pathologische Patientencharakteristika.....	29
Tabelle 2: Modifizierter klinischer Risikoscore für das Gesamtüberleben nach der Resektion von CLM hinsichtlich einzelner Risikofaktoren .....	30
Tabelle 3: M-CS für das Gesamtüberleben nach Resektion von CLM hinsichtlich der Punkteverteilung.....	30
Tabelle 4: Volumetrische Daten des Segmentes 2+3 .....	33
Tabelle 5: Volumetrische Daten des FLR (statische und dynamische Daten) .....	34
Tabelle 6: Vergleich von DH, KGR und VI zwischen ALPPS und Interstage Bildgebung. Vergleich von DH, KGR und VI zwischen ALPPS und PVE/PVL vor Hemihepatektomie .....	36
Tabelle 7: Prognostische Faktoren hinsichtlich intraheptisch rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben.....	46
Tabelle 8: Prognostische Faktoren hinsichtlich rezidivfreiem Überleben bei extra und intrahepatischen Rezidiven .....	47

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die drei Operationsverfahren der zweizeitigen Leberresektion mit Verschluss der rechten Portalvene. Die Portalvenenembolisation (A), Portalvenenligatur (B) und die ALPPS (C).....	11
Abbildung 2: Lokalisationen der kolorektalen Primärtumore .....	27
Abbildung 3: Rechtsseitiges und linksseitiges Kolonkarzinom .....	28
Abbildung 4: Verhältnis des Segment 2+3 zum totalen Lebervolumen hinsichtlich ALPPS, PVE und PVL.....	31
Abbildung 5: Verhältnis vom FLR zum totalen Lebervolumen hinsichtlich ALPPS, PVE und PVL .....	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den 3 Kohorten (ab Stage 2).....	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve nach Brudeviks Clinical risk score. Zeit in Monaten seit Stage 2. ....	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich VI.....	40
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich KGR.....	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier: Chemotherapie zwischen Stage 1 und Stage 2. ....	42
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich synchroner und metachroner Metastasierung.....	43
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich ALPPS vs. PVE und PVL .....	44
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich dem Clinical risk score .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
PVE	Portal Vein Embolization
PVL	Portal Vein Ligation
TSH	Two Staged Hepatectomy
K-RAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
FLR	Future Liver Remnant
SLV	Standard Liver Volume
TLV	Total Liver Volume
KGR	Kinetic Growth Rate
VI	Volume Increase
sSEG	standardized Segment
PVO	Portalvenenocclusion
FOLFIRI	FOLinsäure, Fluoruracil, IRInotecan
FOLFOX	FOLinsäure, 5-Fluorouracil, OXaliplatin
KI	Konfidenzintervall
RFS	Recurrence-free survival
CRS	Clinical Risc Score
LM	Lebermetastasen
CTX	Chemotherapie
KRK	Kolorektales Karzinom

# 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Leber hat die Fähigkeit zur Regeneration ihres Volumens nach Gewebsverlust (1). In der Leberchirurgie nutzt man diese Regenerationsfähigkeit, um die Resektabilität von bilateralen Lebertumoren zu erhöhen (2).

Die Therapie von kolorektalen Lebermetastasen hat sich in den letzten Jahren durchaus weiterentwickelt. Die Mehrheit der Patienten<sup>1</sup> mit kolorektalen Lebermetastasen sind zum Diagnosezeitpunkt irresektabel. Mit moderner Chemotherapie und zweizeitigen Operationsverfahren lässt sich die Resektabilität der Lebermetastasen steigern (3). Die Indikation für das zweizeitige Prozedere sind die anfänglich irresektable bilobäre Lebermetastasen, wodurch das zukünftig verbleibende Lebervolumen als zu gering erachtet wird. Da ein zu geringer „Future Liver Remnant“ (FLR) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, ist das Lebervolumen meist entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität (2),(4).

Hierzu werden derzeit mehrere Verfahren zur Hypertrophieinduktion genutzt. Ursprünglich wurden klassische zweizeitige Verfahren wie die Pfortaderligatur oder – embolisation eingesetzt. Seit einigen Jahren wird nun auch das ALPPS –Verfahren (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) eingesetzt, bei dem die Regenerationsphase von 6-8 Wochen auf 7-10 Tage verkürzt wird. Die Schwierigkeiten der klassischen zweizeitigen Verfahren ist die mögliche Tumorprogression zwischen den zwei Schritten oder die zu geringe Hypertrophie, die zum Drop out vor der eigentlichen Hemihepatektomie führen können (5).

Ziel der vorliegenden Studie ist, die Hypertrophieinduktion durch die drei verschiedenen Verfahren der Portalvenenembolisation, Portalvenenligatur oder ALPPS zu untersuchen und hinsichtlich des Potentials der Volumeninduktion zu vergleichen. Hierzu wurden prä- und postinterventionelle Computertomographien volumetrisch analysiert und verglichen. Hierbei stellt sich die Frage, welches Verfahren der Volumenmanipulation am effektivsten ist. Und ob das Ausmaß des Volumenwachstums durch den Hypertrophiereiz einen Einfluss auf das Tumorrezidiv hat. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der drei Gruppen verglichen.

---

<sup>1</sup> Es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint; aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Das kolorektale Karzinom

Weltweit ist das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Krebsdiagnose bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen mit den höchsten Inzidenzraten in Australien, Neuseeland und Westeuropa (6). Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland beträgt etwa 64.000 pro Jahr mit circa 26.000 Todesfällen pro Jahr (7). Neben der alternden Bevölkerung und den Ernährungsgewohnheiten der Länder mit hohem Einkommen, erhöhen ungünstige Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel und Rauchen das Darmkrebsrisiko (8).

Durch neue Behandlungsmethoden der Primärerkrankung, die aggressivere Resektion von Leber- und Lungenmetastasen, die Strahlentherapie für Rektumkarzinome sowie neoadjuvante Chemotherapien, gibt es positive Auswirkungen auf die Heilungschancen und das Langzeitüberleben (9).

Die Tumorlokalisation ist nach aboral ansteigend. Am häufigsten vertreten sind Karzinome im Rektum und Colon sigmoideum. Es zeigt sich ein schlechteres Überleben bei lebermetastasierten rechtsseitigem Kolonkarzinom (10, 11).

Für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms wird vor allem die Adenom-Karzinom-Sequenz herangezogen. Die Karzinogenese von gesundem Gewebe zu Adenomen und später zu Karzinomen wurde erstmals von Vogelstein beschrieben (12). Histologisch handelt es sich beim KRK überwiegend um Adenokarzinome, seltener kommen muzinöse Adenokarzinome und Siegelringkarzinome vor. Von Bedeutung ist die Größe und Grad der Differenzierung der Adenome, denn Adenome unter 1 cm entarten seltener (12).

Die Adenom-Karzinom-Sequenz beruht auf Mutationen verschiedener Tumorsuppressoren oder Protoonkogenen. Das adenomatöse Polyposis Coli Gen APC-Gen oder das DCC-Gen (deleted in colorectal cancer) werden inaktiviert, während die Protoonkogene, wie das KRAS aktiviert werden. Die Wege der molekularen Karzinogenese sind in 60-70 % chromosomale Instabilität (CIN), 15-20 % Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und in den übrigen Fällen CpG Island methylator phenotype (CIMP) (13, 14). Der erweiterte RAS-Test ist ein wichtiger prädiktiver Marker für die Therapie mit dem antiepidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (14).

Trotz der verschiedenen verfügbaren Methoden zur Darmkrebsvorsorge und ihres erwiesenen Nutzens, insbesondere der Darmspiegelung, sind Morbidität und Mortalität des kolorektalen Karzinoms immer noch hoch (15). Nach den empfohlenen Leitlinien sind die derzeit verwendeten Screening-Methoden zur Früherkennung der Test auf okkultes Blut, die digitale rektale Untersuchung und die Koloskopie.

Präoperatives Messen von den Tumormarkern carcinoembryonalem Antigen CEA und Carbohydrate-Antigen CA19-9 haben nur Wert in der Verlaufsbeobachtung. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war bei Patienten mit einem CEA- oder CA19-9-Wert  $\geq 200$  signifikant kürzer als bei Patienten mit einem erhöhten, aber  $< 200$ - oder normalen Wert. Patienten, bei denen beide Tumormarker erhöht waren, wiesen auch eine kürzere 5-Jahres-Überlebensrate auf (16). CA19-9 ist seit 1979 bekannt und wird heute immer häufiger zur Früherkennung von Pankreaskarzinomen eingesetzt. Für das KRK hat CA19-9 nur eine Sensitivität von 26% bis 48%, während das CEA eine Sensitivität von 65% bis 74% erreicht (17).

Maßgeblich für die Therapieentscheidung des kolorektalen Karzinom ist das Staging mit Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (18). Das TNM-System wurde von der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) entworfen.

*Tabelle 1: UICC und TNM*

UICC-Stadium	Primärtumor [T]	Lymphknotenstatus [N]	Fernmetastasen [M]
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – 2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3 – 4	N1	M0
IIIB	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b ( $\geq 7$ betroffene LK)	M0
	T4a	N2a	M0
IIIC	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0

UICC-Stadium	Primärtumor [T]	Lymphknotenstatus [N]	Fernmetastasen [M]
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen)

*UICC (International Union Against Cancer) TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. eds: Sobin LH, Wittekind CH Wiley-Liss, Inc., New York, 2002. Deutsche Ausgabe: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage Hrsg: Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2002*

Bei nicht metastasierten Kolonkarzinomen erfolgt in der Regel eine Operation mit onkologischer Resektion, die ab UICC III durch eine adjuvante Chemotherapie ergänzt werden sollte (19). Die derzeitige Chemotherapie umfasst sowohl Einzelwirkstofftherapien, die hauptsächlich auf Fluoropyrimidin (5-FU) basiert, als auch Mehrfachtherapien, die ein oder mehrere Medikamente enthalten, darunter Oxaliplatin (OX), Irinotecan (IRI) und Capecitabin (20).

Zu den zielgerichteten Therapien des KRK gehören Antikörper gegen Epidermal Growth Factor EGFR und Vascular Endothelial Growth Factor VEGF. Zielgerichtete Therapien können auf Krebszellen einwirken, indem sie die Zellproliferation, -differenzierung und -migration direkt hemmen. Ebenfalls kann die Mikroumgebung des Tumors, einschließlich lokaler Blutgefäße und Immunzellen, zielgerichtet verändert werden (20).

Um einem Tumorrezidiv vorzubeugen oder es frühzeitig zu erkennen, wird nach der vollständigen Resektion des Tumors ein intensives Nachsorgeprogramm empfohlen, welches eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Bluttests, einschließlich der Suche nach Tumormarkern, eine Darmspiegelung, eine Abdomensonographie, eine

Rektoskopie, eine Computertomographie und eine Röntgenuntersuchung des Thorax umfasst (21).

Das 5-Jahresüberleben mit lokalem kolorektalen Karzinom liegt bei 90.3 %, dieses Stadium wird jedoch nur bei 40 % der Darmkrebspatienten diagnostiziert. Sobald Metastasen auftreten liegt das Überleben nur noch bei 12.5 % (22).

## 2.2 Metastasierung

Lebermetastasen gehören zu der kleinen Entität, die von Metastasen Chirurgie profitieren. Patienten, bei denen eine komplette Resektion der Metastasen möglich ist, haben eine bessere Langzeitüberlebensprognose (23). Die Überlebensrate nach Leberresektion von kolorektalen Metastasen liegt heute bei 35-50 % (23).

In etwa 50 % der Fälle metastasiert das KRK im Krankheitsverlauf in die Leber (23),(24). Darüber hinaus treten mit absteigender Häufigkeit auch pulmonale, sowie Knochen- und Hirnmetastasen auf.

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms erfolgt zunächst lokal. Mit Fortschreiten des Tumorprogresses kommt es über Lymphabflusswege (lymphogen) und Blutgefäße (hämatogen) zur Fernmetastasierung. Darüber hinaus wächst der Tumor auch per continuitatem, wie zum Beispiel bei der Peritonealkarzinose.

Die Lage des Tumors hinsichtlich der Anokutanlinie hat eine große Bedeutung für das Metastasierungsverhalten des Tumors. Tumore, die 16 cm über der Anokutanlinie liegen, streuen bevorzugt lymphogen in mesenteriale Lymphknoten und hämatogen über die V. mesenterica inferior und letztendlich über die Pfortader in die Leber und seltener in die Lunge. Rektumkarzinome (weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt) werden durch die V. rectalis media und inferior und dem Iliakalstromgebiet drainiert. Über die Vena cava inferior kommt es vermehrt zu Lungenmetastasen.

## 2.3 Anatomie der Leber

Die Leber wird in einen rechten und linken Leberlappen unterteilt. Der linke Leberlappen besteht anatomisch aus den Segmenten I- IV. Der rechte Leberlappen umfasst die Segmente V-VIII. Die Grenzebene zwischen den beiden Leberhälften liegt auf der Linie durch das Gallenblasenbett und die Vena Cava.

Die funktionelle Einteilung nach Couinaud ist an der Gefäßversorgung orientiert, sodass jedes der acht Lebersegmente über die A. hepatica propria, V. portae versorgt wird und einen eigenen Lymph- sowie Galleabfluss besitzt (25).

Die Blutversorgung der Leber verläuft über die A. hepatica und portalvenös über die Pfortader. Die A. hepatica liefert sauerstoffreiches Blut aus der Aorta. Die Pfortader entsteht durch Vereinigung der V. mesenterica superior und der V. lienalis und transportiert nährstoffreiches Blut aus den anderen Bauchorganen zur Leber. Die drei Venae hepaticae münden in die V. cava.

Zwei Drittel der Blutversorgung der Leber läuft über die Pfortader und nicht über die A. hepatica. Aus diesem Grund ist die Volumeninduktion durch Pfortaderverschluss möglich.

Die Leber setzt sich aus mehreren Zelltypen unterschiedlichen embryologischem Ursprungs zusammen, darunter sind Hepatozyten, biliäre Epithelzellen (Cholangiozyten), stellierte Zellen, Kupffer-Zellen und Endothelzellen der Lebersinusoide. Jeder dieser Zelltypen verfügt über einzigartige Funktionen, die die Leberfunktion auf mehreren Ebenen gemeinsam regulieren. Die Hepatozyten sind die primäre epitheliale Zellpopulation der Leber (26).

## 2.4 Therapie von Lebermetastasen

Laut S3 Leitlinie ist bei mutiplen synchronen Lebermetastasen die Wahl eines zweizeitiges und multimodales Vorgehen indiziert (7). Die Metastasenchirurgie spielt in der Leberchirurgie eine große Rolle, da durch Entfernung der kolorektalen Metastasen eine kurative Indikation verfolgt werden kann. Entweder erfolgt zunächst

die kurative Resektion des tumorbefallenen Darmanteils mitsamt der regionären Lymphknotenstationen und anschließend die Metastasenresektion oder eine Resektion nach dem liver-first-Konzept. Das liver-first-Konzept wird vor allem bei synchroner Metastasierung mit hoher Tumorlast angewendet (27).

Es gibt ein- oder zweizeitige Verfahren der Hemihepatektomie. Bei fortgeschrittenen bilobären Lebermetastasen, die eine rechtsseitige Hepatektomie und Resektion von Metastasen in den Segmenten 2+3 erfordern, ist die zweizeitige Hepatektomie mit weniger Major komplikationen und geringerer Leberinsuffizienz assoziiert (28).

Man unterscheidet in der Leberchirurgie zwischen anatomischen und atypischen Leberresektionen. Anatomische Leberresektionen orientieren sich an den Segmentgrenzen von Couinaud (siehe Kapitel 2.3). Atypische Resektionen sind üblich bei peripher gelegenen Raumforderungen oder einem begrenzten Regenerationspotential der Leber. Sie orientieren sich nicht an den Segmentgrenzen (29).

Die zweizeitige Hemihepatektomie setzt sich aus der Resektion der Lebermetastasen der einen Leberhälfte, dann der Portalvenenokklusion und anschließender Hemihepatektomie zusammen. Durch einseitigen Portalvenenverschluss atrophiert der ipsilaterale Teil der Leber, und der kontralaterale Lappen der Leber hypertrophiert. Extensive Resektionen des Leberparenchyms erhöhen das Risiko eines postoperativen Leberversagens (30). Das zweizeitige Operationsverfahren mit Volumeninduktion im ersten Schritt und Hemihepatektomie im zweiten Schritt, wird bei Patienten eingesetzt, deren Future Liver Remnant kleiner als 20 % ist (4). Der FLR ist das Volumen der zurückbleibenden Leber unter Berücksichtigung, ob zusätzliche Verfahren zur Vergrößerung des Volumens erforderlich sind (31). Durch die induzierte Vergrößerung der Leber kann mehr Lebergewebe mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert werden. Mithilfe atypischer parenchymsparender Resektionen der linkslateralen Segmente werden diese im ersten Operationsschritt bei ALLPS oder PVL von Metastasen befreit und eine Hypertrophie dieser Segmente durch Portalvenenverschluss induziert. Die Portalvenenembolisation wird radiologisch durchgeführt und im zweiten Schritt eine erweiterte Hemihepatektomie vorgenommen. Besondere Herausforderung stellt eine ausgeprägte Metastasierung mit multifokalen Metastasen und eine Nähe zur Pfortader oder A. hepatica dar.

Das Ziel jeder onkologischen Resektion ist die vollständige Tumorentfernung bis in gesundes Gewebe, die sogenannte R0-Resektion (29). Im Gegensatz dazu, werden R1-Resektionen mit mikroskopischem Tumorrest am Resektionsrand und R2-Resektionen mit makroskopischem Tumorrest Resektionsrand als nicht kurativ angesehen.

Als Komplikation eines zu kleinen FLR kann es postoperativ zum Leberversagen kommen, insbesondere die exkretorische Leberfunktion, die zu einer Hypoalbuminämie, einer Hyperbilirubinämie, einer verlängerten Prothrombin-Zeit, einem erhöhtem Serum Laktat und hepatischer Enzephalopathie führen kann, ist zu beobachten (32).

Mit neoadjuvanter Chemotherapie wird ein Downsizing der Metastasen und somit primäre Resektabilität verbessert oder sekundäre Resektabilität erreicht (33). Verwendet werden erst- oder zweitliniengerecht Kombinationen aus Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Wenn ein kurativer Therapieansatz chirurgisch nicht möglich ist, wird eine palliative Therapie angestrebt.

Das verbleibende Volumen der funktionellen Leber ist entscheidend. Ein inadäquates Restlebervolumen von unter 20 % hat ein höheres Risiko des postoperativen Leberversagens, welches noch immer eine häufige Komplikation nach Hemihepatektomie ist (34).

In einem Review von Lam et al. wird von einem medianem Gesamtüberleben von 37 Monaten (24-44 Monate) bei Patienten, die beide Stages der TSH komplettiert haben, berichtet (35). Das rezidivfreie Überleben wird beschrieben als 5-Jahresüberleben von 36 % und 10-Jahresüberleben von 23 % (36).

## 2.5 Operationsmethoden

Das zweizeitige Operationsverfahren für Lebermetastasen hat sich seit dem Jahr 2000 als effektive chirurgische Strategie für bilaterale kolorektale Lebermetastasen bewiesen und hat anschließend die Patientenauswahl zur Leberresektion mit akzeptabler Morbidität und Mortalität erweitert (37).

Patienten mit größtenteils gesundem Leberparenchym benötigen einen FLR von 20-25% des totalen Lebervolumens, um die Leberfunktion postoperativ aufrecht zu erhalten (38). Patienten mit Chemotherapie assoziierter Steatohepatitis oder fibrotischem oder zirrhotischem Leberparenchym benötigen 30-40 % (34). Die maximale Größe des vitalen FLR minimiert das Risiko des postoperativen Leberversagens (37).

Darüberhinaus gibt es noch einen Bezug zum Körpergewicht. Bei Patienten mit einem erwarteten relativem Lebervolumen  $\leq 0,5$  % des Körpergewichts besteht ein größeres Risiko für eine Leberfunktionsstörung und ein erhöhtes Risiko für postoperative Mortalität (39).

Nach der Brisbane 2000 Nomenklatur umfasst die rechte Hemihepatektomie die Entfernung der Segmente 5-8. Die Segmente 2-4 bilden den FLR. Eine erweiterte Hemihepatektomie ist im Englischen unter dem Begriff *Extended Right* oder *Extended left Hepatectomy* bekannt und greift auf Couinauds Grundeinteilung zurück. Bei der rechten erweiterten Hemihepatektomie, wird der rechte Leberlappen mit den Segmenten 5 - 8 mitsamt der Segmente 4a und 4b vom rechten Leberlappen reseziert (40). Die Segmente 2+3 bleiben in situ und bilden den FLR.

Durch die Portalvenenokklusion kommt es zur Hochregulierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und einem kompensatorischen Anstieg der hepatischen arteriellen Durchblutung und evozierter zellulärer Wirtsantwort, die offenbar auch das lokale Tumorwachstum fördert (41). Elias et al. waren unter den ersten, die das Risiko einer intrahepatischen Tumorvergrößerung nach PVE veröffentlichten (42). Obwohl in mehreren Studien eine Tumorprogression nachgewiesen wurde, gibt es nur Indizien für eine direkte Zunahme des Tumorwachstums als Folge von PVE (41),(43-45). Durch das 4-6-wöchige Intervall zwischen den Eingriffen kann es zu Tumorprogress kommen, welcher dann die folgende Hepatektomie ausschließt (45). Regenerative Wachstumsfaktoren, von denen viele unmittelbar nach einer Hepatektomie erhöht sind, können zum Wiederauftreten des Tumors beitragen, indem sie auch die Tumorzellen nach der Resektion stimulieren (46). In einem Tierversuch, nahm die Tumorprogression jedoch erst im Verlauf der Wochen zu (47).

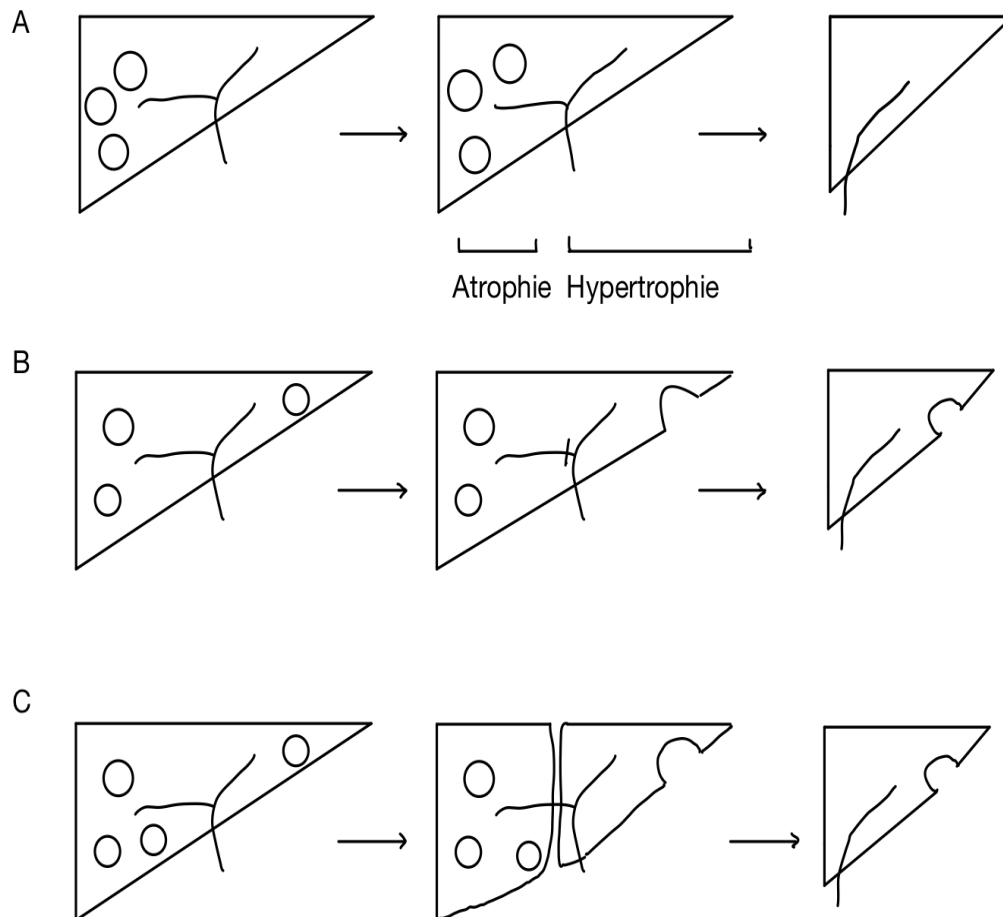
Es gibt aber auch Studien, die ein Fortschreiten des Tumors nicht nur in dem kurzen Zeitraum bei ALPPS, sondern auch bei der klassischen zweistufigen Hepatektomie als selten beschreiben (46). Kikuchi et al. beziehen sich dabei auf den Vergleich des

Tumorprogresses zwischen ALPPS und TSH in der deportalisierten Leberhälfte. Sowohl in der ALPPS- als auch in der TSH-Kohorte war der Tumorprogress in der ersten Woche nach Pfortaderverschluss begrenzt und stieg dann signifikant an (46).

Eine mögliche Erklärung ist, dass in den ersten Tagen nach einer PVL negative Regulatoren der Hepatozytenproliferation, wie der transformierende Wachstumsfaktor- $\beta$  und Interleukin-1 in den atrophischen Lappen stark exprimiert werden, während der hepatische arterielle Fluss noch nicht ausreichend gestiegen ist, um das Tumorwachstum zu begünstigen (41).

Die schnelle Regeneration nach ALPPS bietet den Vorteil, dass sie eine frühere zweite Hepatektomie ermöglicht, bevor es zur Tumorprogression kommt (46).

## Die drei Operationsverfahren



*Abbildung 1: Die drei Operationsverfahren der zweizeitigen Leberresektion mit Verschluss der rechten Portalvene. Die Portalvenenembolisation (A), Portalvenenligatur (B) und die ALPPS (C). Dargestellt ist die Portalvene mit linken und rechtem Pfortaderast, kreisförmige Tumoren und entsprechende Resektionen.*

## 2.5.1 Die Portalvenenembolisation

Die PVE ist eine radiologisch interventionelle Embolisation im ersten Schritt der Hemihepatektomie. Die PVE zählt somit zu den minimal invasiven Verfahren des ersten Schrittes der TSH.

Angewendet wird sie insbesondere bei ausgedehnter rechtsseitiger Metastasierung und einem kleinen linksseitigen Leberlappen. Der Eingriff wird unter Analgosedierung durchgeführt. Die Punktion erfolgt nach palpatorischer und bildgestützter Lokalisationsprüfung. Bei der Embolisation der rechten Pfortader wird in der Regel die Pfortader des Segments 3 punktiert, da sie am weitesten vorne liegt und bei Bedarf den Zugang zu den Ästen des Segments 4 ermöglicht (48). Mittels der Katheterschleuse im linken Pfortaderast werden selektiv die rechten Pfortaderäste mittels Mikrokatheter in Coaxial-Technik sondiert.

Anschließend erfolgt die Embolisation der rechtsseitigen Segment- und Subsegmentarterien mit einem Gemisch aus Histoacryl und Lipiodol.

Bei der PVE werden die Segmente 5-8 embolisiert. Teilweise wird Segment 4 ebenfalls embolisiert, um die erweiterte rechtsseitige Hemihepatektomie technisch zu erleichtern, da Segment 4 eine gewisse Nähe zum Resektionsrand mit sich bringt. Aus diesen Gründen kann es sinnvoll sein, die gesamte zu resezierende Leber (Segmente 4-8) zu embolisieren und den hypertrophen Stimulus für die Segmente 2 und 3 zu maximieren (49). Die Embolisation mitsamt Segment 4 sollte jedoch nicht routinemäßig angewendet werden, da es keine massive Volumenvergrößerung mit sich bringt. Die Vermeidung der Embolisation des Segments 4, selbst wenn präoperativ eine rechte Trisegmentektomie geplant ist, ist auch ein Vorteil für den Chirurgen, der das Segment 4 erhalten kann, wenn der intraoperative Befund dies zulässt (50).

Der Grad der Hypertrophie des FRL, der nach PVE berichtet wird, ist von einer Studie zur anderen oder sogar von einem zum anderen Patienten sehr unterschiedlich. De Baere et. al berichten von einer Volumenzunahme um 69 %, von  $344 \pm 156 \text{ cm}^3$  auf  $543 \pm 192 \text{ cm}^3$  ( $P < 0.001$ ) (51). Im systematischen Review von van Linden et al. wird eine mittlere Hypertrophierate des FRL nach PVE von  $37,9 \pm 0,1$  % berichtet (52).

Die anschließende Hemihepatektomie erfolgt nach 4-8 Wochen nach der PVE (53).

## 2.5.2 Die Portalvenenligatur

Bei der PVL wird der rechte Pfortaderast während einer Laparotomie verschlossen, in der zeitgleich die Sanierung des linken Leberlappens von Metastasen, mithilfe von atypischen Resektionen, vorgenommen werden kann. Die linkslateralen Segmente sind dann nach dem ersten Eingriff tumorfrei.

Durch die Unterbindung des Blutflusses mittels der rechten Pfortaderligatur, wird das Wachstum der Segmente 2+3 induziert.

Zur Hypertrophieinduktion der linkslateralen Segmente wird intraoperativ der Bereich des Leberhilus die Pfortader nach rechts dargestellt und mit Overholt und Bishop-Klemme durchtrennt und anschließend mit 4.0 Prolene übernäht. Dabei sollte keine Einengung des linksseitigen Pfortaderstammes vorliegen. Anschließend kann noch eine selektive Lymphadenektomie erfolgen.

Durch die PVL zeigt sich eine mäßige Volumenzunahme über mehrere Wochen mit einem klinischen Drop-out von 20-30 %, meist aufgrund eines Tumorwachstums oder mangelndem Wachstum während der Wartezeit (5). Die Hemihepatektomie findet wie bei der PVE 4 bis 8 Wochen nach Portalvenenokklusion statt (53).

Laut der Metaanalyse von Isfordink et al. (54) zeigten sich hinsichtlich der FLR-Hypertrophie zwischen PVE und PVL keine signifikanten Unterschiede. Berechnet wurde die Differenz zwischen dem Baseline FLR und finalen FLR, dividiert durch den Baseline FRL (PVE 43,2%, PVL 38,5%,  $p = 0,39$ ). Die PVL zeigte signifikant weniger Drop-out Fälle aufgrund von unzureichender Hypertrophie. Bei der postinterventionellen Mortalität und Morbidität wurden keine Unterschiede festgestellt.

## 2.5.3 Die ALPPS

PVL oder PVE gefolgt von einer Hepatektomie, haben sich als Standardverfahren zur Vergrößerung des Lebervolumens etabliert, weisen jedoch Einschränkungen auf, die vom Ausmaß der Erkrankung und der Fähigkeit des Patienten abhängen, das Restlebergewebe wachsen zu lassen (55).

Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy beinhaltet die portalvenöse Ligatur zu den Segmenten 4-8 und gleichzeitig die intraoperative

Dissektion des Parenchyms zur Induktion der Hypertrophie. Es wird eine isolierte in situ Lebertranssektion zwischen dem FLR und dem zu resezierenden Teil der Leber durchgeführt, wobei der Fluss der A. hepatica erhalten bleibt (56). Beide Leberlappen verbleiben in situ bis zur zweiten Operation. Die zweite Operation findet innerhalb einer Woche statt. Der Zeitraum zwischen der ersten Operation und der CT-Volumetrie beträgt im Durchschnitt  $7,8 \pm 4,5$  Tage (56). Im Stage 2 wird die Hepatektomie durch Transsektion der A. hepatica, des Ductus hepaticus, der Pfortader und der Lebervenen des deportalisierten Leberlappen abgeschlossen.

ALPPS wird vor allem angewandt, wenn die alleinige PVL keine ausreichende Hypertrophie induziert.

Die Entität der kolorektalen Lebermetastasen ist die häufigste Indikationen für ALPPS, insbesondere bei dem Vorliegen bilobärer Metastasen (57). Als Kandidaten für ALPPS kommen Patienten mit marginal resektablen oder primär nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Lebertumoren jeglicher Herkunft in Frage, bei denen entweder aufgrund des Volumens oder der qualitativen Bedingungen ein unzureichender FLR vorliegt (57). Insbesondere eine Tumorage nahe der FLR-Grenze oder Gefäßen und unerwartete Tumorausdehnung während der chirurgischen Exploration mit einer größeren als geplanten chirurgischen Resektion oder die Notwendigkeit einer größeren Hypertrophie in einem extrem kleinen FLR (57, 58).

ALPPS verringert die Wartezeit zwischen dem ersten und zweiten Stage, aufgrund des massiven Wachstumsreiz durch den in situ Split (37).

Anfangs brachte ALPPS noch assoziierte Komplikationen und eine höhere Mortalität mit sich (59). Jüngste Studien haben jedoch gezeigt, dass ALPPS den herkömmlichen Verfahren in Bezug auf Durchführbarkeit und Induktion einer Leberhypertrophie überlegen ist, bei vergleichbarer Morbidität und Mortalität (55). Jedoch wird die Implementierung und Indikationsstellung nur in spezialisierten Zentren und individueller Patientenauswahl empfohlen (57).

## 2.6 Die Historie der operativen Verfahren

Die erste erfolgreiche Resektion einer Lebermetastase erfolgte 1888 von Dr. Carl Langenbruch (60, 61)

Zu den häufigsten Risikofaktoren nach partieller Hepatektomie gehören der operative Blutverlust und der Transfusionsbedarf (62). Die erstmals 1908 von J.H. Pringle beschriebene und daher häufig als Pringle-Manöver bezeichnete Technik umfasst traditionell die Identifizierung des hepatoduodenalen Ligaments und den vollständigen Verschluss der darin befindlichen Gefäße mit Hilfe eines Tourniquets. Durch die Kompression des Pfortaderzuflusses verringerten sich die intraoperativen Leberblutungen (63).

Im Jahr 1920 publizierten Rous and Larimore den Nachweis einer kompensationsbedingten Leberatrophie und zeigten in ihrer Studie den Effekt der Portalvenenligatur im Tierversuch (64). Rous und Larimore beschrieben eine Atrophie in den portalvenös ligierten Lebersegmenten. Die übrigen Lebersegmente zeigten eine Hypertrophie.

Nach ein paar weiteren publizierten Tierversuchen, wie von Beltran (65) mit Ligatur der Gallenwege, mit und ohne Ligatur der korrespondierenden Portalvenen, wurden ein paar Jahre später die ersten Publikationen zu klinischen Fällen veröffentlicht.

Im Jahre 1975 beschrieben Honjo et al. ihre ersten 20 klinischen Fälle der PVL als neue Behandlungsmethode für unresektable, weit fortgeschrittene Leberkarzinome (66). Nach Honjo et al. war der Effekt der Hypertrophie abhängig von der Tumolvaskularität, Malignität, Zirrhose oder portaler Hypertension. Honjo et al. beschrieben eine geringe Mortalität und Morbidität und empfahlen das operative Procedere für unresektable Lebertumoren zu etablieren.

Circa 10 Jahre später, im Jahre 1984 publizierten Makuuchi et al. die Etablierung des Pfortaderverschlusses des perihilären Cholangiokarzinom in die klinische Praxis (67). Die portale Embolisation brachte keine großen Nebenwirkungen mit sich (68). Sie berichteten über einen moderaten, vorübergehenden Anstieg von Transaminasen und des Bilirubins. Der embolisierte Leberlappen atrophierte in 12 von 14 Patienten (68).

Im Jahr 2000 wurde die erste Two-Stage-Hepatectomy, also zweizeitige Operation durchgeführt (3). Im ersten, nicht kurativen Eingriff, wird die größtmögliche Anzahl von

Tumoren reseziert. Die verbleibenden Tumoren werden nach einer Phase der Leberregeneration entfernt (3).

2012 war dann der Beginn mit ALPPS, welcher die Kandidaten für Leberresektionen nochmal erweitert hat (69). Das ALLPS Prozedere wurde als erstes durch Schnitzbauer et al. (70) beschrieben: eine Hepatektomie mit initialer chirurgischer Exploration, rechter Portalvenenligatur und einem in situ Splitting entlang des Ligamentum falciforme.

Dieses Verfahren führte zu einer vollständigen portalvenösen Devaskularisierung des rechten Leberlappens (Segment 4-8) und verhinderte außerdem die Bildung von Gefäßkollateralen zwischen dem linken und dem rechten erweiterten Leberlappen (70). Die Kombination der zwei Verfahren führte offensichtlich zu einem viel stärkeren Stimulus, der zu einer schnelleren Hypertrophie des linken Seitenlappens führte (70).

ALPPS wurde zunächst deutlich kontrovers diskutiert hinsichtlich höherer Mortalität und Morbidität (69),(71).

## 2.7 Leberregeneration

Die Fähigkeit der Leber, sich nach einer Verletzung vollständig zu regenerieren, ist ein einzigartiges Phänomen. Die normale Leberregeneration geht nicht mit massiven Entzündungen oder Nekrosen einher und löst somit keine fibrotischen Reaktionen aus (72). Der Prozess der Leberregeneration ist nur teilweise verstanden und durch mehrere Ebenen der Komplexität gekennzeichnet. Die Regenerationsreaktion kann sowohl Hypertrophie als auch echte proliferative Hyperplasie umfassen (73). Die Leberregeneration wird auf molekularer Ebene über eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen reguliert, z. B. durch den Tumornekrosefaktor TNF $\alpha$ , Interleukin-6, den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), den transformierenden Wachstumsfaktor (TGF), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor und den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) (72, 74). EGF ist ein Mitogen und stimuliert die Proliferation von Hepatozyten, während IL-6 eines der wichtigsten Zytokine ist, das die Akute-Phase-Gene in der Leber induziert (75).

Der Zellzyklus der Hepatozyten ist in zwei Hauptphasen unterteilt: die Mitose (der eigentliche Prozess der Zellteilung) und die Interphase (die Phase, die die Zelle auf die Mitose vorbereitet). Einige Zellen durchlaufen diesen Zyklus kontinuierlich, während andere den Zyklus verlassen und in die stationäre Phase G0 eintreten. Damit eine Zelle in der G0-Phase replizieren kann, muss sie zunächst durch molekulare Signale aktiviert werden, damit sie in die G1-Phase zurückkehrt (73, 74).

Ein Beispiel hierfür sind Hepatozyten, die sich bei fehlender Schädigung fast vollständig in G0 befinden (76). Ihre Proliferation erfordert daher Priming-Faktoren, um sie wieder in G1 zu bringen. Die Priming-Funktion wird von den Zytokinen TNF $\alpha$  und IL6 wahrgenommen (73).

Das Zytokin-Priming beginnt mit der Aktivierung von nuclear factor-kappa B (NF $\kappa$ B) in Kupferzellen. Die Aktivierung erfolgt durch multiple Signalwege: Bindung von TNF $\alpha$  an seinen Rezeptor, Bindung der Komplementkomponenten C3a und C5a an ihren Rezeptor oder Bindung von Lipo-Polysaccharid an den Toll-like-Rezeptor (73). Die Aktivierung von NF $\kappa$ B führt zu einer erhöhten Expression von TNF $\alpha$  und IL6.

Auch weitere Studien zeigen, dass TNF $\alpha$  and IL-6 nach partieller Hepatektomie ansteigen (75, 77).

## 2.8 Die Computertomographie

Die Bildgebungen für die Beurteilung der Leber sind Ultraschall, sowie CT und MRT. MRT und CT können für die präoperative Bildgebung eingesetzt werden (33). Die beste Methode für das Staging ist eine thorakoabdominale CT (33). Bei der Erkennung von kolorektalen Lebermetastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie und konsekutiver diffuser Fettinfiltration der Leber ist die MRT der CT überlegen, insbesondere bei der Erkennung kleiner Läsionen (78).

Die Blutversorgung der Metastasen erfolgt überwiegend aus der Arteria hepatica (79). Der Kontrast zum umliegenden Gewebe stellt sich in der portalvenösen Phase am stärksten dar, da das physiologische Lebergewebe hauptsächlich von der V. portae mit Blut versorgt wird.

## 2.9 Prognostische Scores

Die Entwicklung prädiktiver Modelle können bei der Risikostratifizierung helfen, um eine multidisziplinäre Behandlung für einzelne Patienten festzulegen (80).

Die bekannteste und international genutzte klinisch-pathologische Stadieneinteilung ist die TNM-Klassifikation. Die histopathologische Untersuchung von Tumormaterial kann helfen, die Prognose anhand der lymphatischen Invasion, der Resektionsränder und des Tumorgrades, weiter zu definieren (81).

Für die Resektion von Lebermetastasen der kolorektalen Karzinome entwickelten Nordlinger et al. 1996 ein einfaches prognostisches Scoring-System, um die Prognose von Patienten zu vergleichen.

Es wurden Daten von 1568 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms genutzt. Mithilfe von uni- und multivarianten Analysen wurde der prognostische Wert von verschiedenen Faktoren untersucht. Daraus entwickelte sich ein Scoring-System, welches die sieben wichtigsten Faktoren enthält. Die Patienten werden in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt, die einen Einfluss auf die Prognose haben. Folgende Punkte wurden in den Score aufgenommen: Alter, Größe der größten Metastase oder das Carcinoembryonale Antigenlevel, Stadium des Primärtumors, rezidivfreies Intervall, Anzahl der Lebertumoren und Resektionsrand (82).

*Tabelle 2: Risikogruppen nach Nordlinger et al. hinsichtlich der 2-Jahresüberlebendwahrscheinlichkeit*

Gruppe	Punkte	2-Jahresüberlebendwahrscheinlichkeit in %
low risk	0-2	79
intermediate risk	3-4	60
high risk	5-7	43

*Jeder Risikofaktor gibt einen Punkt: Alter, Größe der LM, Carcinoembryonale Antigenlevel, Stadium des Primärtumors, rezidivfreies Intervall, Anzahl der Lebertumoren, Resektionsrand*

*Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer. 1996;77(7):1254-62*

Fong et al. entwickelten 1999 einen Score nach fünf klinischen Parametern. Anhand dieses traditionellen Memorial Sloan Kettering Clinical Score [t-CS] lässt sich das Gesamtüberleben mit prognostischen Parametern einschätzen. Die Faktoren ähneln den Faktoren des Nordlinger Score. Er beinhaltet den Lymphknotenbefall des Primärtumors, das rezidivfreie Intervall, die Anzahl und Größe der kolorektalen Metastasen, sowie das Carcinoembryonale Antigenlevel CEA (83, 84).

*Tabelle 3: Klinischer Risiko-Score für ein Tumorrezidiv hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit nach prognostischen Faktoren Fong et al.*

Punkte	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Jahren in %			Monate (Median)
	1	3	5	
0	93	72	60	74
1	91	66	44	51
2	89	60	40	47
3	86	42	20	33
4	70	38	25	30
5	71	27	14	22
<i>Jeder Risikofaktor gibt einen Punkt: positiver Lymphknoten, rezidivfreies Intervall &lt; 12 Monate, &gt; 1 Tumor, Größe &gt; 5 cm, CEA &gt; 200 ng/ml</i>				

*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*

Seit 2019 gibt es den durch Brudvik et al. publizierten modifizierten Clinical Score (m-CS) (83). Die Modifizierung beruht auf der prognostischen Aussagekraft der KRAS Mutation, der Größe des Tumors (>5 cm) und des initialen Lymphknotenbefall. Das rezidivfreie Intervall, der Durchmesser der größten Lebermetastase und das carcinoembryonale Antigenlevel wurden in der Veröffentlichung von Brudvik et. al als nicht signifikante prognostische Marker gesehen und somit durch die RAS-Mutation ersetzt.

*Tabelle 4: traditioneller und modifizierter Score für prognostische Faktoren nach der Resektion von CRLM*

Faktor	Befund für t-CS	Punkte	Befund für m-CS	Punkte
Primärer Lymphknoten N	N1	1	N1	1
Rezidivfreies Intervall	< 12 Wochen	1	-	-
Anzahl der CRLM	>1	1	-	-
Durchmesser der größten LM	> 50 mm	1	> 50 mm	1
CEA-Level	> 200 ng/ml	1	-	-
RAS Mutationsstatus in CRLM	--	-	Mutation	1
t-CS: traditional Clinical Risk Score m-CS: modified Clinical Risk Score				

*Brudvik KW, Jones RP, Giulante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. Ann Surg. 2019;269(1):120-6.*

Die Prognose nach einer Resektion wurde traditionell anhand perioperativer klinisch-pathologischer Faktoren beurteilt, doch in letzter Zeit hat das Interesse an der Verwendung biologischer und molekularer Marker zugenommen, um die prognostische Bewertung dieser Patienten zu verbessern (85).

Etwa 50% der metastasierten kolorektalen Tumore zeigen eine RAS-Mutation (86). KRAS befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 (12p.12.1). Das KRAS Gen kodiert für ein kleines G-Protein, welches eine Schlüsselrolle im EGFR-MEK-MAP-Kinase Signaltransduktionsweg spielt. Es regelt die Zellproliferation. Störungen im Zellzyklus können die Ursache für eine genetische Instabilität darstellen, wodurch Tumoren entstehen können (87). KRAS hat eine klinische Relevanz, da es ein negativer Biomarker für den Erfolg der EGFR-Antikörpertherapie ist (88). Vor Beginn einer anti-EGFR Therapie ist der Ausschluss einer RAS Mutation erforderlich.

Nach dem von Fearon und Vogelstein definierten mehrstufigen genetischen Modell umfasst der erste Schritt das Silencing von Adenomatous polyposis coli APC, gefolgt von KRAS-Mutationen im adenomatösen Stadium und schließlich die Deletion von Chromosom 18q und die Inaktivierung von Tumorsuppressor-Gen 53 (12, 89, 90).

Durch erweiterte molekulare Profilerstellung verbessert sich die Stratifizierung und Überlebensvorhersage, so zeigten auch die SMAD-Proteine/ TGF- $\beta$  neben dem KRAS, einen starken prognostischen Effekt nach Versorgung des metastasierten KRK (91).

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Patientenkollektiv

Die Arbeit umfasst 53 Patienten der Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz in der Zeit von Mai 2008 bis November 2020. Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie potentiell resektable kolorektale Lebermetastasen mit einem insuffizientem FLR hatten und die Indikation zur zweischrittigen Leberresektion gestellt wurde. Die Tumorentität wurde auf das kolorektale Karzinom begrenzt, sodass das hepatozelluläre Karzinom und seltenere Entitäten ausgeschlossen worden sind. Die perioperativen Daten wurden aus der klinischen Institutsdatenbank extrahiert. Von der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms, über Resektion des Primarius, Chemotherapie und Restaging bis hin zur Portalvenenverschluss und anschließender Hemihepatektomie wurden die Daten erfasst und ausgewertet. Der Zeitpunkt des letzten Follow-up war im September 2021.

### 3.2 Datenauswahl

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von klinikinternen Patienten- und Untersuchungsdaten. Die Daten stammen aus der stationären digitalen Patientenakte und aus dem Archiv des klinikinternen SAP. Nachuntersuchungen und Nachbehandlungen, Sprechstundentermine wurden ebenfalls mit aufgenommen.

Die Langzeitdaten hinsichtlich Überleben und Rezidivaufreten sind auf dem Stand September 2021 und wurden über persönliche Telefonate oder Kontaktierung des Hausarztes aktualisiert.

Die Auswahl der CT-Bilder erfolgte durch manuelle Suche im Langzeitarchiv Sectra. Die erste CT liegt vor Portalvenenverschluss und die zweite CT nach Portalvenenverschluss, aber kurz vor Hemihepatektomie.

### 3.3 Volumetrie

Es wurde die gesamte und segmentzugehörige Leberhypertrophie durch den Vergleich der prä- und postoperativen CT-Aufnahmen bewertet. Die Volumetrie erfolgte mit dem Programm FUJIFILM SYNAPSE. Für jeden Patient wurden zwei bis drei CT-Serien volumetrisch ausgewertet. Der Zeitpunkt der ersten CT liegt vor dem Portalvenenverschluss und dient der Darstellung des totalen Standardlebervolumens und dem Standardlebervolumens von Segment 2+3, sowie dem FLR (Segment 2+3+4a+4b). Die zweite CT ist die letzte Kontroll-CT vor der Hemihepatektomie.

Bei 15 Patienten erfolgte die Auswertung der CTs zwischen den oben genannten CTs, um die Wachstumskinetik zu analysieren und Gründe für eine längere Wartezeit zwischen der ersten und zweiten OP auszuwerten.

Die volumetrische Darstellung erfolgte vorzugsweise in der portalvenösen Phase mit 1 mm Schichtdicke. Bei fehlenden CTs in 1 mm Schichtdicke z. B. aufgrund von Importierung externer CTs, war alternativ auch die Volumetrie auch mit 5 mm Schichtdicke möglich.

Bei der retrospektiven Analyse wurde auf das klinikinterne radiologische Archiv zurückgegriffen. Mithilfe des Programms FUJIFILM SYNAPSE wurde der FLR und die Segmente 2+3 in Millilitern bestimmt.

Die Grenze von den Lebersegmenten 2 und 3 zur rechten Seite der Leber wurde schichtweise bestimmt und dann dreidimensional rekonstruiert. Dabei wurde die Einteilung nach Couinaud als Regel genommen. Für die Grenze zwischen Segment 3 und 4b ist die Aufzweigung der Portalvene kennzeichnend. Die Grenze zwischen Segment 2 und 4a konnte an der oft vorhandenen Fissuralvene bestimmt werden.

Für den FLR wurden als Grenze die mittlere Lebervene, sowie die Lokalisation der Gallenblase genommen.

Die Lebermetastasen wurden manuell eingezeichnet. Der Resektionsabstand wurde durch die Markierung von sogenannten Scoops visuell dargestellt. In Scoops wurde das Lebergewebe um den Tumor herum bis zur Leberoberfläche berechnet und somit der chirurgische Zugangsweg zu den Metastasen artefiziell dargestellt und vom verbleibenden Lebervolumen manuell abgezogen. Das entstehende funktionelle Lebervolumen ist das vitale Lebergewebe ohne Tumor mit Resektionsrand. So wurde

vom totalen FLR das Tumolvolumen mit Sicherheitsabstand subtrahiert. Ebenfalls wurde für die Messung der Lebersegmente 2 und 3 auch das funktionelle Lebervolumen bestimmt. Die Berechnung des vitalen Lebervolumens (Tumolvolumen wurde subtrahiert) der Segmente 2+3, sowie des FLR, ermöglicht den Vergleich mit bereits erfolgten atypischen Resektionen in dem linken Leberlappen vor oder im Stage 1. Ansonsten würde die Hypertrophie bei stattgehabten Resektionen im Stage 1 kleiner wirken.

### 3.4 Quantifizierung der Hypertrophie

Um die Hypertrophie der Leber zu erfassen, sind folgende Parameter bei jedem Patienten gemessen und berechnet worden.

Die Volumenzunahme der Lebersegmente 2 + 3, sowie des FLR wurde von der ersten zur zweiten CT verglichen. Es wurde das Wachstum der rechten Leberhälfte von der Intervention bis zur zweiten CT berechnet.

Das Standardlebervolumen, gekennzeichnet mit einem kleinen "s" (sSEG 2+3 oder sFLR) ist der Anteil eines Volumens von Segment 2+3 oder FLR vom totalen Lebervolumen TLV. Für Volume 1 wird das Volumen der Segmente 2+3 oder des FLR aus der ersten CT eingesetzt.

$$sSEG\ 2+3\ oder\ sFLR\ (\%) = Volume\ 1/TLV1*100.$$

Die absolute Volumenzunahme *Growth* wird aus dem vitalen Lebervolumen jeweils für Segment 2+3, sowie für den FLR berechnet. Volume 2 vital bezieht sich auf das CT kurz vor der Hemihepatektomie, während Volume 1 vital das Volumen der ersten CT ist. Als vital wird das Lebergewebe mit Abzug von Tumorgewebe bezeichnet.

$$Growth\ in\ ml = Volume\ 2\ vital - Volume\ 1\ vital$$

Die *Degree of Hypertrophy* ist die absolute Volumenzunahme in ml vom Standardlebertvolumen in %. SLV 1 impliziert das gesamte Lebertvolumen aus der ersten CT.

$$DH (\%) = (Volume\ 2\ vital - Volume\ 1\ vital) / SLV1 * 100$$

Die *Volume Increase* (VI) ist die Prozentzunahme vom zweiten Volumen auf das erste Volumen bezogen.

$$VI (\%) = Volume\ 2\ vital / Volume\ 1\ vital * 100.$$

Die *Kinetik Growth Rate* KGR ist das Maß für die Hypertrophie, geteilt durch die Anzahl der Wochen zwischen Portalvenenverschluss und zweiter CT. Time beschreibt die Zeitperiode zwischen Portalvenenverschluss und zweiter CT oder zwischen 2 Messungen.

$$KGR = DH / Time$$

### 3.5 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels Median und Standardabweichung dargestellt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat Test verglichen. Für den Vergleich der Hypertrophieinduktion wurde der Man-Whitney-U-Test (kategoriale Daten vs. metrischen Daten) verwendet. Mittels t-Test wurde die Volumenzunahme des FLR gegenüber der Volumenzunahme des Seg. 2+3 dargestellt.

Das rezidivfreie Überleben wurde berechnet ab der Komplettierung der chirurgischen Therapie (Stage 2) bis zum Auftritt eines Rezidives. Ebenso wurde das Gesamtüberleben ab der Komplettierung der chirurgischen Therapie bis zum letzten Follow-up oder Tod des Patienten berechnet. Patienten, die kein Stage 2 erreicht haben, wurden aus der Überlebens- und Rezidivanalyse ausgeschlossen.

Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden ebenfalls zum Vergleich ab Stage 1 ausgewertet mit den oben genannten gleichen Kriterien.

Die Langzeitüberlebensdaten, Rezidivfreiheit und das rezidivfreie Überleben wurden mittels Kaplan-Meier grafisch dargestellt. Das Kaplan-Meier Verfahren berechnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis (Tod oder Rezidiv) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Zensierte Fälle, das heißt, wenn kein Ereignis in dem beobachteten Zeitpunkt eingetreten ist, oder keine Daten für den Beobachtungszeitraum vorliegen, können dennoch mit in die Berechnung aufgenommen werden (92). Der Log-rank Test wurde genutzt, um die Überlebenskurven zu vergleichen.

P-Werte  $<0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Alter

Unser Kollektiv besteht aus 35 Frauen und 18 Männern. Das mediane Alter zum Zeitpunkt Stage 1 beträgt 59 Jahre. Die Frauen waren im Median 1.5 Jahre jünger als die Männer.

#### 4.1.2 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation des kolorektalen Primarius ist im vorliegenden Kollektiv am häufigsten im Rektum und im Sigma. Die linksseitigen Kolonkarzinome sind eindeutig häufiger vertreten.

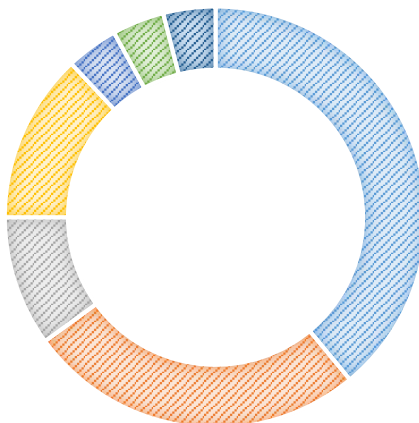
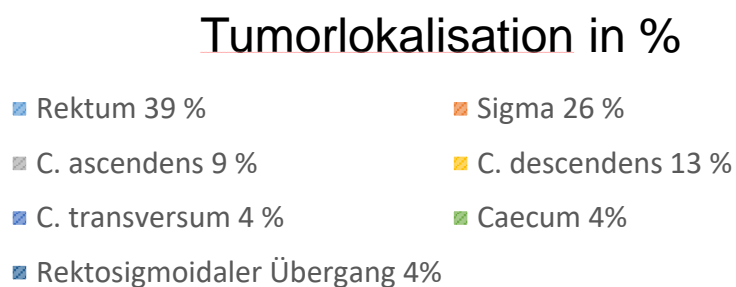
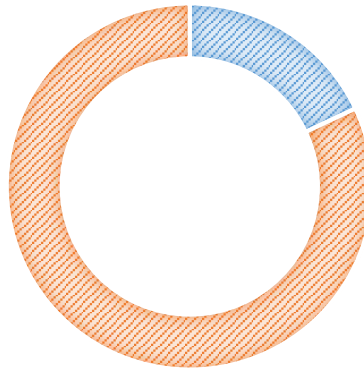


Abbildung 2: Lokalisationen der kolorektalen Primärtumore

## Rechtsseitige und linksseitige Tumorlokalisation

■ rechtsseitig 18 %   ■ linksseitig 82 %



*Abbildung 3: rechtsseitiges und linksseitiges Kolonkarzinom*

### 4.1.3 Metastasierung

Ein ALPPS Patient und vier PVL Patienten zeigten Lungenmetastasen. Ein ALPPS Patient wies Knochenmetastasen auf.

Eine synchrone Metastasierung trat bei 79,2 % der Patienten auf.

### 4.2 Operationsmethoden

Die Art der Volumeninduktion teilt sich auf in 22 Portalvenenligaturen, 17 Portalvenenembolisationen und 9 ALPPS Patienten. Eine erweiterte Hemihepatektomie im Stage 2 war bei 47 % der PVE Kohorte indiziert und bei 27,3 % der PVL Patienten.

Tabelle 1: Demographische und klinisch pathologische Patientencharakteristika

Charakteristika	ALPPS	PVE	PVL	ALLPS vs. PVE	ALLPS vs. PVL	PVL vs. PVE
Geschlecht						
weiblich	4	4	10	0,201	0,816	0,181
männlich	5	15	15			
Alter	52	60	61	0,357	0,376	0,972
Seite des Primarius						
Kolon (inkl. rektosigmoidal)	4	13	17	0,225	0,212	0,976
Rektum	5	6	8			
Zeitpunkt der Lebermetastasen						
Synchron	6	14	22	0,701	0,150	0,223
Metachron	3	5	3			
Extrahepatische Primärtumor Metastasen						
Lungenmetastasen	1	0	4	0,103	0,233	0,067
Knochenmetastasen	1	0	0			
erweiterte Hemihepatektomie	9	8	6	0,003	<0,001	0,202
Drop out vor Stage 2	0	2	3	0,312	0,276	0,879
präoperative Chemotherapie in letzten 3 Monaten vor PVO	8	10	20	0,149	0,355	0,071

## 4.3 Scores

Hinsichtlich der Einteilung nach dem m-CS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Operationsmethoden. Der Befall der Lymphknoten (N1), zeigte sich bei der PVL Kohorte am häufigsten (94,5 %). Insgesamt waren die Lymphknoten bei 90,4% der gesamten Patienten positiv. Hinsichtlich der molekulargenetischen Untersuchung des kolorektalen Karzinoms stellte sich In 10 von 48 untersuchten KRK eine erhöhte Expression von K-RAS heraus (20,8%).

*Tabelle 2: Modifizierter klinischer Risiko-Score (modified clinical risk score) für das Gesamtüberleben nach der Resektion von kolorektalen Lebermetastasen hinsichtlich einzelner Risikofaktoren*

<b>prognostische Faktoren</b>	<b>Jeweils 1 Punkt</b>	<b>ALPPS n=9</b>	<b>PVE n=17</b>	<b>PVL n=22</b>	<b>ALPPS vs. PVE</b>	<b>ALPPS vs. PVL</b>	<b>PVE vs. PVL</b>
Primärer Lymphknotenstatus	N1	4	12	21	0,350	0,021	0,114
Tumorgröße	>50 mm	3	6	9	0,926	0,886	0,759
KRAS Mutation	mutiert	2	1	7	0,175	0,736	0,053

*Tabelle 3: M-CS für das Gesamtüberleben nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen hinsichtlich der Punkteverteilung*

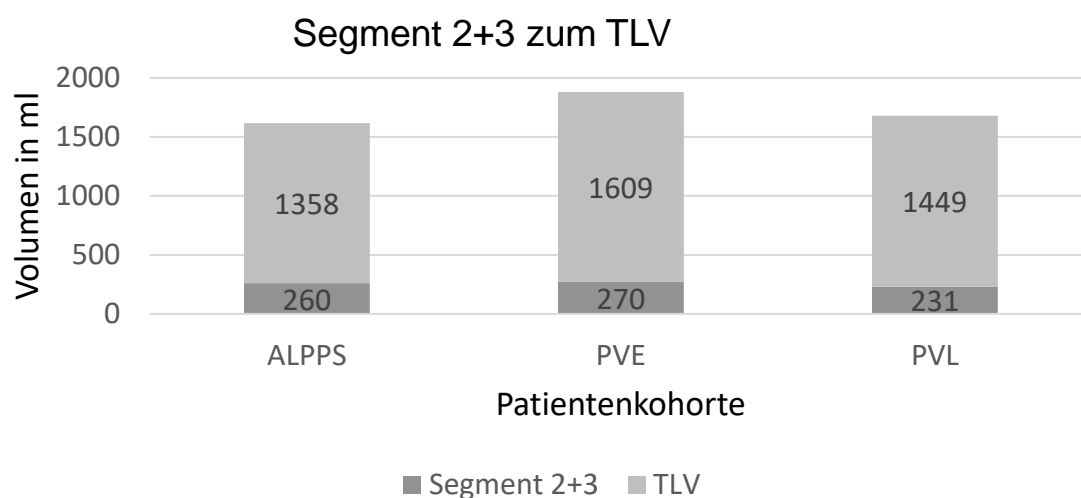
<b>Punkte</b>	<b>ALPPS</b>	<b>PVE</b>	<b>PVL</b>	<b>Drop out</b>	<b>ALPPS vs. PVE</b>	<b>ALPPS vs. PVL</b>	<b>PVE vs. PVL</b>
0	2	4	2	1	0.092	0.238	0.238
1	5	9	9	3			
2	2	4	8	1			
3	0	0	3	0			

## 4.4 Größe des FLR und Segment 2+3

Das Volumen der standardisierten Segmente 2+3 lag im Median präoperativ bei 15 - 16 % des Gesamtlebervolumens. Die Absolut-Volumenwerte bewegten sich zwischen 231 ml (PVL), 260 ml (ALPPS) und 270 ml (PVE). Nach dem Verschluss der Portalvene hypertrophierten die Segmente 2+3 auf 29 %, 25 % und 22 %.

Der Median des FLR lag bei 30 % vor dem Pfortaderverschluss und bei 40 % nach der Volumeninduktion.

Bei Studienbeginn unterschied sich das mediane SLV nicht zwischen ALPPS, PVE und PVL (Tabelle 4), und das Volumen der Segmente 2/3 betrug bei der Mehrheit der Patienten (83 %) weniger als 20 % des Gesamtvolumens. Bei 2 Patienten betrug der Anteil des Segments 2/3 sogar weniger als 10 % des TLV. Der SLV des FLR unterschied sich auch nicht zwischen ALLPS, PVE oder PVL (Tabelle 5).



*Abbildung 4: Verhältnis des Segment 2+3 zum totalen Lebervolumen hinsichtlich ALPPS, PVE und PVL.*

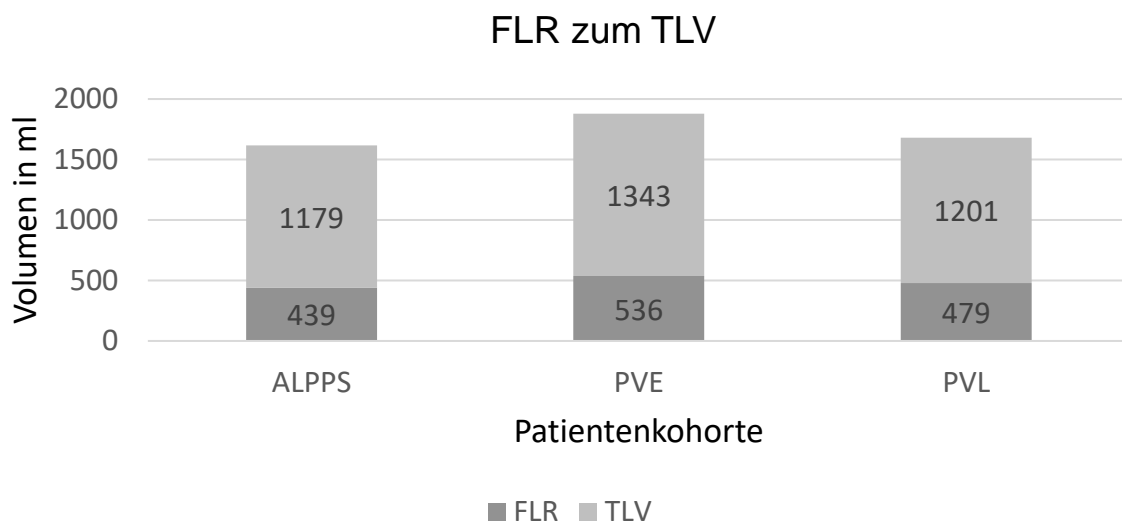


Abbildung 5: Verhältnis vom FLR zum totalen Lebervolumen hinsichtlich ALPPS, PVE und PVL

## 4.5 Dynamische Parameter

### 4.5.1 DH und VI

Die absolute Volumenzunahme ist in der ALLPS-Kohorte mit 185 ml am größten, während sie bei PVE und PVL nahezu identisch ist. Das zeigt sich auch in Bezug auf das Gesamtlebervolumen. Weder die prozentuale Volumenzunahme des FLR noch die Volumenzunahme der Segmente 2/3 unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Volumenzunahme (VI) in den Segmenten 2+3 zwischen PVL, PVE oder ALPPS. PVL zeigte den höchste VI von 149 % (siehe Tabelle 4).

Die DH des FLR war nach PVL am größten. Im Gegensatz dazu wies die ALPPS die höchste DH der Segmente 2+3 auf. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

## 4.5.2 KGR

Die Kinetik Growth Rate analysiert die Kinetik der Hypertrophieantwort der Leber. Die KGR des Segments 2+3, sowie des FLR war nach der ALPPS signifikant am höchsten und nach der PVE am niedrigsten ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 4/Tabelle 5).

*Tabelle 4: Volumetrische Daten des Segmentes 2+3 (statische und dynamische Daten)*

<b>Volumetrie Seg. 2+3</b>	ALPPS n=9	PVE n=19	PVL n=25	ALPPS vs. PVE	ALPPS vs. PVL	PVE vs. PVL
TLV 1 [ml]	1618 (1130-2832)	1879 (1022-2900)	1680 (102-2625)	0,468	0,818	0,082
TLV 2 [ml]	2002 (1564-2981)	1799 (1037-3043)	1727 (1020-2796)	0,205	0,205	0,822
sSEG in % vor PVO	16 (7-26)	15 (9-31)	15 (4-22)	0,847	0,626	0,804
V1 vital [ml]	260 (164 - 423)	270 (110-653)	231 (110-455)	0,699	0,696	0,184
Growth [ml]	185 (98-345)	130 (27-261)	130 (28-486)	0,061	0,101	0,840
DH %points Seg. 2+3	11,0 (3,8-30,5)	6,6 (2-22,7)	7,7 (2,4-25,6)	0,068	0,154	0,400
sSEG in % nach PVO	29 (11-57)	25 (13-33)	22 (12-39)	0,233	0,250	0,878
VI in %	164 (126-217)	139 (107-311)	149 (111-298)	0,085	0,234	0,400
KGR	11,6 (4,5-35,6)	0,8 (0,05-1,8)	1,2 (0,2-8,3)	<0,001	<0,001	0,056

*Tabelle 5: Volumetrische Daten des FLR (statische und dynamische Daten)*

<b>Volumetrie FLR</b>	ALPPS n=9	PVE n=19	PVL n=25	ALPPS vs. PVE	ALPPS vs. PVL	PVE vs. PVL
sFLR [%] vor PVO	30 (13-39)	31 (16-59)	28 (17-38)	0,498	0,922	0,515
V1 vital [ml]	439 (347- 652)	536 (267- 1087)	479 (344- 1322)	0,263	0,800	0,148
V2 vital	671 (417- 920)	698 (375- 1253)	720 (344- 1322)	0,308	0,266	0,696
sFLR [%] nach PVO	37 (15-62)	38 (17-76)	43 (22-61)	0,735	0,266	0,241
Growth [ml]	135 (46- 454)	166 (4-477)	229 (74- 592)	0,699	0,166	0,177
DH in %points	7,3 (1,8- 30,4)	8,1 (0,3-46,7)	14,1 (4,2- 27,7)	0,885	0,133	0,040
VI in ml	124 (109- 206)	125 (101- 259)	146 (116- 210)	0,962	0,154	0,051
KGR	8,5 (2,1- 43)	0,8 (0,004- 2,5)	1,91 (0,6- 15,6)	<0,001	<0,001	0,003

## 4.6 Chemotherapie

Die Mehrheit der Patienten erhielt vor Stage 1 eine Chemotherapie, mit Ausnahme von 4 Patienten (7 %). Die große Mehrheit der Patienten erhielt auch in den letzten drei Monaten vor Stage 1 eine Chemotherapie (n=33, 71 %).

Eine perioperative Fluorouracil-basierte Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan kam zur Anwendung bei 93,4 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten. Dabei hatten 59 % mehr als 6 Zyklen Chemotherapie.. Fast die Hälfte der Patienten hatte jeweils FOLFIRI (n=17) oder FOLFOX (n=19).

Das FOLFIRI Chemotherapie-Schema, bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan wurde bei drei Patienten angewandt, bei einem Patienten plus Radiochemotherapie. Bevacizumab wurde addiert bei zehn Patienten. Cetuximab wurde addiert bei fünf Patienten.

FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil, Oxaliplatin) wurde bei neun Patienten angewandt. Kombiniert mit Panitumumab bei vier Patienten, mit Vetibix bei einem Patienten, mit Bevacizumab bei vier Patienten und kombiniert mit Cetuximab ebenfalls bei einem Patienten.

Ein Patient bekam Capecitabin mit Oxaliplatin (CAPOX), ein Patient eine alleinige adjuvante Radiochemotherapie, einer CEBIFOX (Cetuximab, Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU), einer Xeliri plus Cetuximab und einer CAPIRI (Oxaliplatin, Xeloda, Erbitux). Ein Patient bekam Oxaliplatin, einer Folfirinox und drei Patienten Folfoxiri.

Darüber hinaus erhielten 15 Patienten (32 %) auch eine Chemotherapie zwischen den Stadien 1 und 2 der PVE- (n=7) und PVL-Verfahren (n=8). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Clinical risk score ( $p=0,457$ ) und keinen Unterschied bei synchronen oder metachronen Metastasen in dieser Untergruppe ( $p=0,959$ ).

Das histologische Präparat der Leber wies in 16 Fällen geringe Fibroseanzeichen und in 18 Fällen portale Entzündungszeichen auf. Nekrosen gab es in einem Fall, eine Steatose lag in 18 Fällen vor.

## 4.7 Interstage Bildgebung

Von den 44 Patienten aus den PVE oder PVL Kohorten, wurden bei 15 Patienten in der Interstage-Phase eine CT durchgeführt. Die Zeit zwischen dem Pfortaderverschluss und dieser Interstage-CT betrug 7,7 Wochen (0,7-4 Wochen). Die mediane Zeit vom Pfortaderverschluss bis zur letzten CT vor der Hemihepatektomie betrug 13 Wochen (6-82 Wochen).

Diese Scans wurden zur weiteren Beschreibung der Kinetik der Leberhypertrophie als Reaktion auf PVE und PVL verwendet. Der VI erreichte 120 % in der Phase zwischen den Stadien und 139 % vor der Stage 2 Operation ( $p < 0,001$ ).

Da es signifikante Unterschiede bei DH und VI gab, wurde auch die KGR in der Interstage-Bildgebung analysiert: die DH betrug 4,2 bis zum Interstage-CT und 5,2 im zweiten CT ( $p < 0,001$ ). Die KGR betrug bis zum Interstage-CT 1,0 und im zweiten CT 0,5 ( $p = 0,711$ ).

Des Weiteren wurde die Kohorte, die eine Interstage Bildgebung bekommen hatte und die Patienten, die mit ALPPS operiert worden sind, verglichen. Es zeigte sich, dass ALPPS-Patienten deutlich höhere VI, KGR und DH aufwiesen ( $p > 0,001$ ).

Die gesamte Kohorte an Patienten, die mit PVE oder PVL operiert worden sind, unterschieden sich nur in der KGR signifikant von den ALPPS Patienten. Die DH und das VI waren nicht signifikant höher bei ALPPS.

*Tabelle 6: Vergleich von DH, KGR und VI zwischen ALPPS und Interstage Bildgebung. Vergleich von DH, KGR und VI zwischen ALPPS und PVE/PVL vor Stage 2*

	<b>ALPPS*</b> (n=9)	<b>Interstage Imaging*</b> (n=14)	p-Wert	<b>ALPPS*</b> (n=9)	<b>PVE* und PVL*</b> (n=44)	p -Wert
DH	11 (4-31)	3 (0.3-11)	<0.001	11 (4-31)	7.2 (2-26)	0.080
KGR	12 (4-36)	0.9 (0.06-2)	<0.001	11.6 (4-36)	0.98 (0.06-8.26)	<0.001
VI	164 (126-217)	118 (102-163)	<0.001	164 (126-217)	144 (107-311)	0.124

\*vor Stage 2

## 4.8 Drop-out

Bei 5 Patienten von den insgesamt 53 Patienten konnte kein Stage 2 durchgeführt werden. Die Gründe dafür waren Peritonealkarzinose während Probelaparotomie, Vena cava-Thrombose, Nierenversagen (n=2) und fortgeschrittener Aszites.

Drop-outs fanden nur bei PVE (n=2) oder PVL (n=3) statt.

## 4.9 Überlebensdaten

11.3 % der Patienten waren über 70 Jahre alt und 9.4 % der Patienten hatten Fernmetastasen außerhalb der Leber.

Die 90-Tage-Mortalität der 48 Patienten betrug 4,1 % nach Stage 2 aufgrund eines septischen Multiorganversagens (n=1) und eines Todes nach der Entlassung aus der Klinik (n=1).

Die mediane Nachbeobachtungszeit der 46 Patienten betrug 27 Monate (KI 5-163 Monate).

Das mediane Gesamtüberleben dieser (n=46) Patienten betrug 30 Monate (95% KI: 19-41 Monate). Obwohl das mediane Gesamtüberleben nach ALLPS länger zu sein schien als nach PVE und PVL, erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (p=0,547).

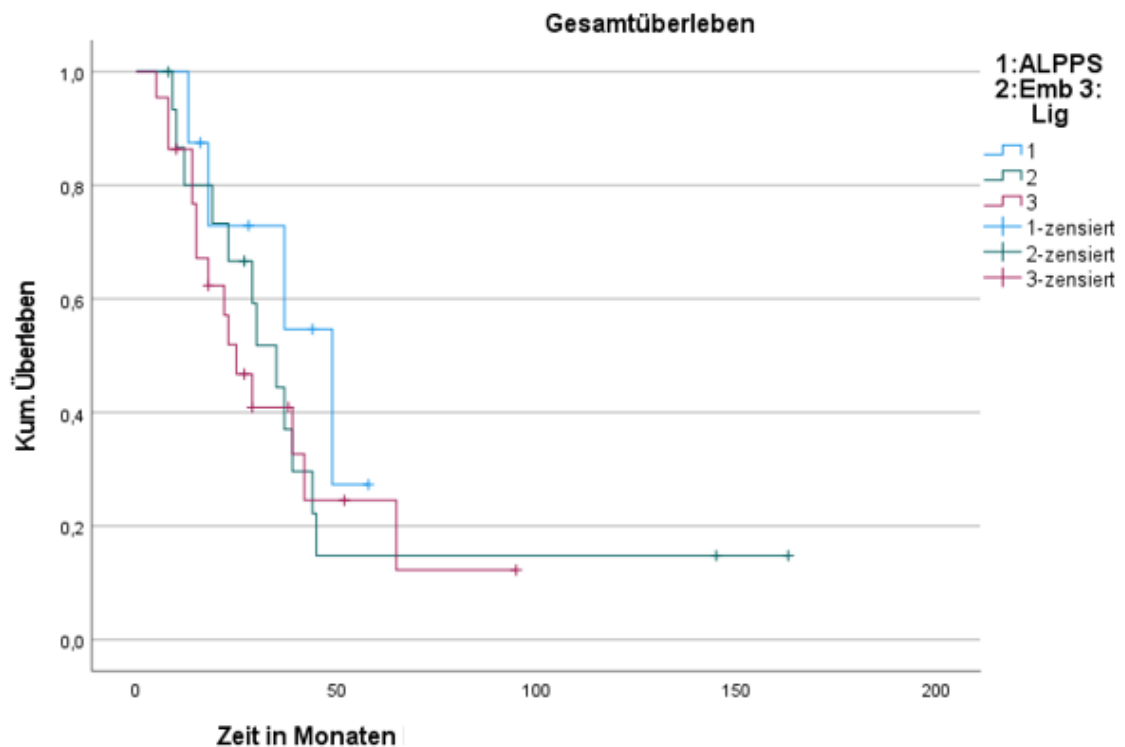


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den 3 Kohorten (ab Stage 2).

#### 4.9.1 Clinical risk score

Patienten mit einem höheren CRS (2-3 Punkte) wiesen ein geringeres Gesamtüberleben auf als Patienten mit 0-1 Punkt ( $p < 0,001$ ). Die Gruppe mit CRS von 3 Punkten wies das schlechteste Gesamtüberleben mit 16 Monaten (KI: 12-20 Monate) auf. Die Gruppe ohne hohes Risikoprofil (CRS 0 Punkte) zeigte ein mittleres Gesamtüberleben von 39 Monaten (siehe Tabelle 7).

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Gesamtüberlebens ( $p = 0,392$ ). Die Patienten mit N0 zeigten ein Gesamtüberleben von 37 Monaten und die Patienten mit  $N \geq 1$  zeigten ein Gesamtüberleben von 29 Monaten.

Die Verteilung von KRAS Mutation war 37 Wildtyp- zu 9 KRAS-mutierten Patienten. Das Gesamtüberleben zeigte sich bei der Wildtyp Kohorte marginal besser mit 37

Monaten. Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Die KRAS mutierten Patienten wiesen ein Gesamtüberleben von 18 Monaten auf (siehe Tabelle 7).

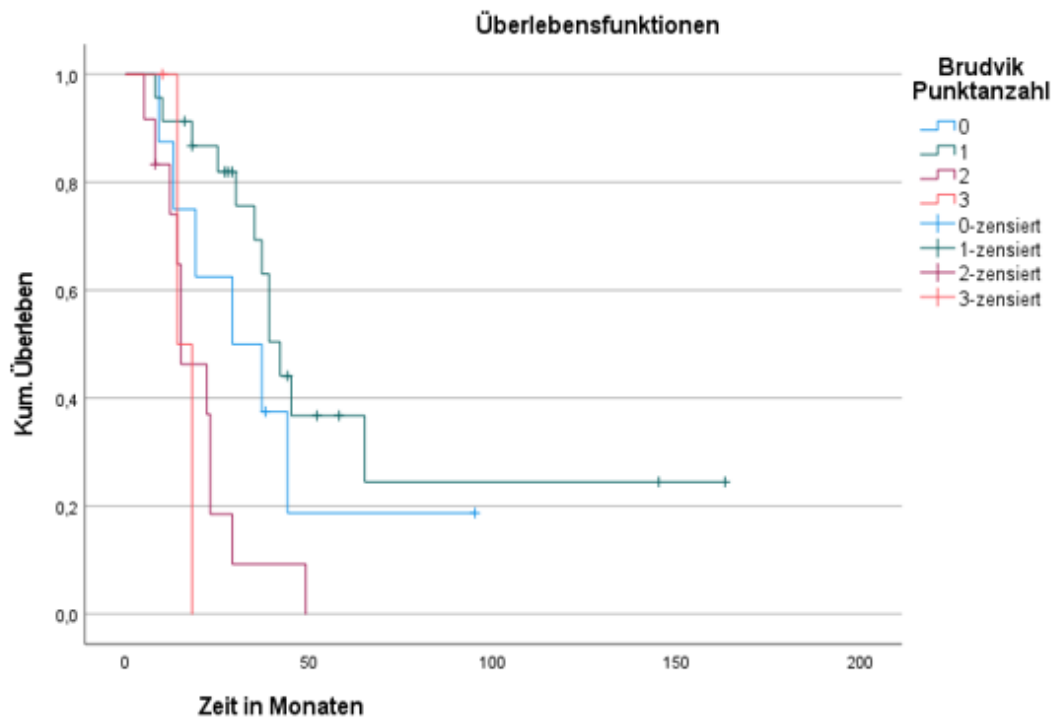


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve nach Brudviks clinical risk score. Zeit in Monaten seit Stage 2.

#### 4.9.2 KGR, DH und VI

Bezüglich der KGR teilte sich die Kohorten in eine KGR größer oder kleiner als 1,2. Die 28 Patienten, mit der größeren KGR zeigten ein Gesamtüberleben von 29 Monaten und die Patientenkohorte mit der geringeren KGR ein Überleben von 49 Monaten. Das Überleben hinsichtlich KGR war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,075$ ).

Das Gesamtüberleben hinsichtlich DH im Median war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0.646$ ).

Der Median des VI betrug 135 %. Das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben waren nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten mit kleinerem und größerem VI ( $p=0.386$ , siehe Tabelle 7).

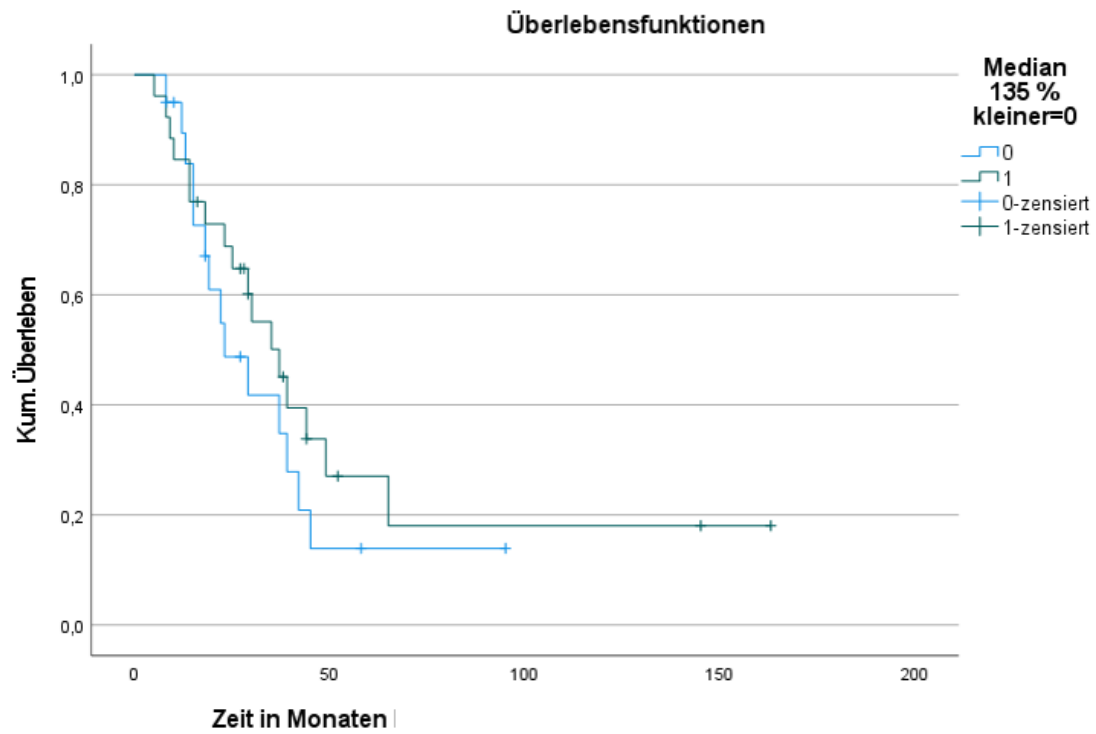


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich VI

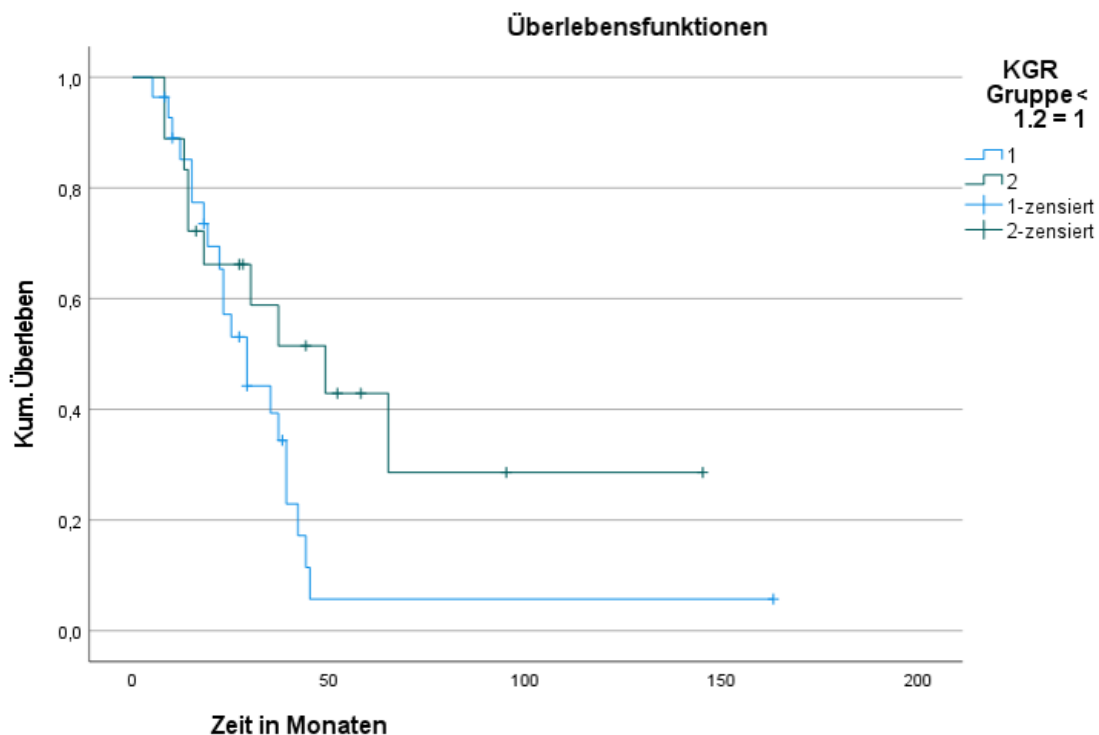


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich KGR

### 4.9.3 Chemotherapie

15 Patienten erhielten eine Chemotherapie zwischen Stage 1 und Stage 2. Während 6/15 (40 %) Patienten mit interstage Chemotherapie ein höheres CRS aufwiesen, hatten 9/31 (29 %) ohne interstage Chemotherapie ein  $\text{CRS} \geq 2$  ( $p=0,457$ ). In dieser Untergruppe gab es keinen Unterschied zwischen dem CRS und keinen Unterschied hinsichtlich synchroner oder metachroner Metastasierung.

Das mediane Überleben der Patienten, die eine Chemotherapie zwischen den beiden Schritten erhalten hatten, war signifikant kürzer als das der Patienten, die keine Chemotherapie zwischen den beiden Schritten erhalten hatten ( $p=0,006$ , siehe Abbildung 10). Bei den Patienten, die in der Interstage-Phase keine Chemotherapie erhalten hatten, unterschied sich das Gesamtüberleben nicht, obgleich die Chemotherapie bis zum Stadium 1 fortgesetzt oder mehr als drei Monate vor der Operation pausiert wurde ( $p=0,181$ ).

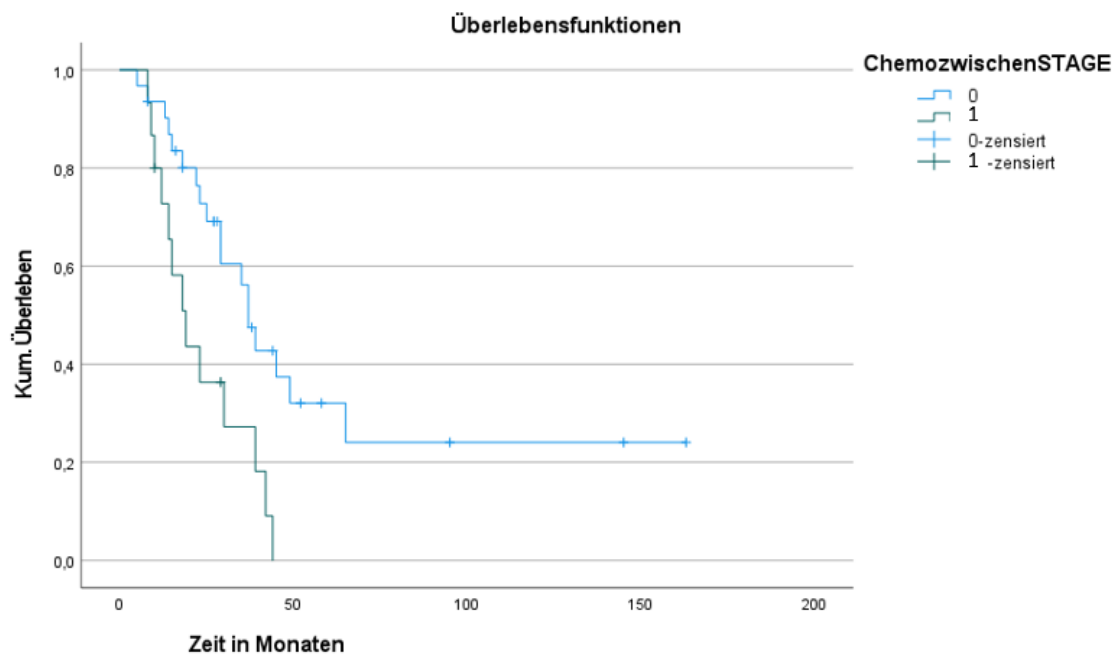


Abbildung 10: Kaplan-Meier: Chemotherapie zwischen Stage 1 und Stage 2.  
 0= keine Chemotherapie zwischen Stage 1 und 2  
 1= Chemotherapie zwischen Stage 1 und 2

#### 4.9.4 Überleben ab Studieneinschluss

Das Überleben ab Studieneinschluss, also ab Stage 1 unterschied sich nicht signifikant zwischen ALPPS, PVE oder PVL ( $p = 0.614$ ).

### 4.10 Rezidivfreies Überleben

#### 4.10.1 Tumorrezidiv

Am Ende der Nachbeobachtung hatten 34 von 46 Patienten ein extra- oder intrahepatisches Rezidiv mit einem rezidivfreien Überleben (RFS) von 9 Monaten (KI: 5-13 Monate). Tumorrezidive traten bei Patienten mit synchronen Lebermetastasen häufiger auf als bei Patienten mit metachronen Lebermetastasen ( $p=0,044$ ).

Gleichermaßen traten Tumorrezidive häufiger auf bei Patienten mit höherem CRS (Score  $\geq 2$ ,  $p < 0,001$ ) und bei denjenigen, die innerhalb der letzten drei Monate vor dem ersten Schritt eine Chemotherapie erhalten hatten ( $p=0,041$ ).

Es wurden keine Unterschiede zwischen ALPPS, PVE und PVL festgestellt.

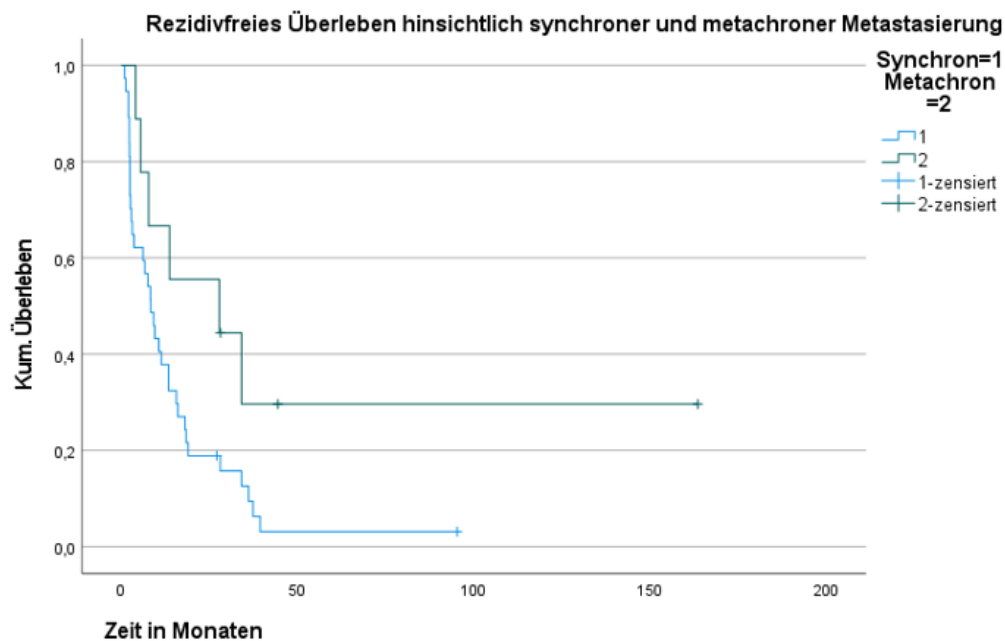


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich synchroner und metachroner Metastasierung.

#### 4.10.2 Intrahepatische Rezidive

Das mediane rezidivfreie Überleben bei intrahepatischen Rezidiven betrug 9 Monate (95% KI: 5-13 Monate). Patienten mit einem niedrigeren CRS (0-1 Punkte) hatten ein längeres intrahepatisches rezidivfreies Überleben als Patienten mit einem höheren CRS (Score  $\geq 2$ ) ( $p < 0,001$ ). Nur 2/28 Patienten mit einem intrahepatischen Rezidiv waren zu Beginn metachron metastasiert.



Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich ALPPS vs. PVE und PVL

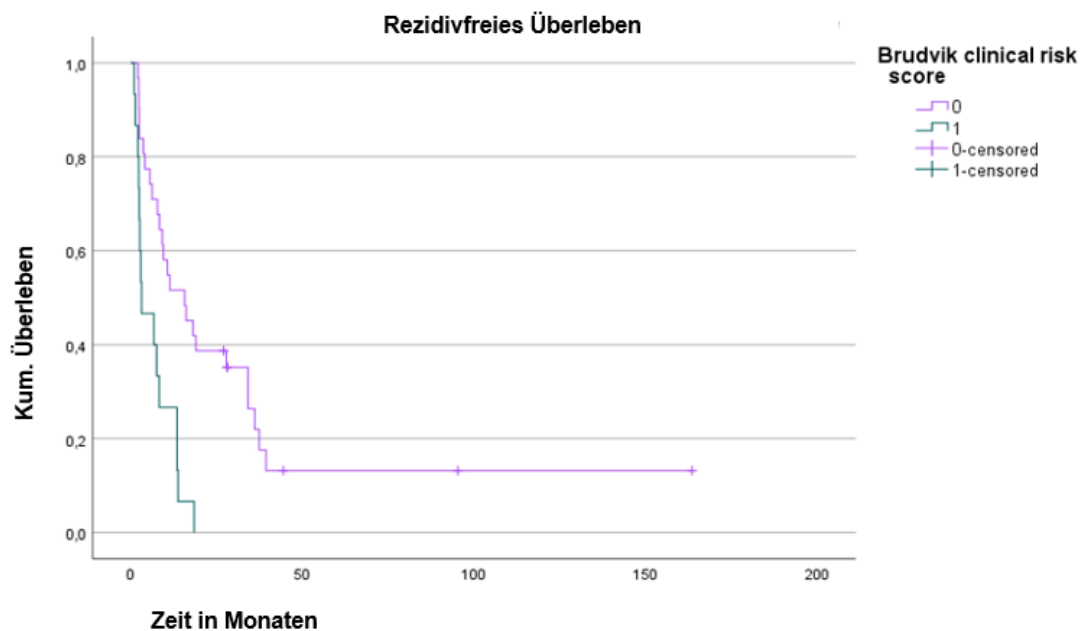


Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben hinsichtlich dem Clinical risk score  
0=CRS 1+2 und 1= CRS 2+3

### 4.10.3 Leberhypertrophie und Rezidiv

Die mediane KGR der Patienten betrug 1,15. Der Anteil der Patienten mit Tumorrezidiv war in der Gruppe KGR < 1,15 größer als mit einer KGR >1,15 ( $p= 0,473$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben unterschied sich in diesen Gruppen nicht signifikant.

Auch das rezidivfreie Überleben (intra- und extrahepatisches Rezidiv) unterschied sich hinsichtlich des Medians der DH nicht signifikant ( $p = 0.790$ ).

### 4.10.4 Rezidivfreies Überleben ab Studieneinschluss

Das rezidivfreie Überleben ab Stage 1 unterschied sich nicht signifikant zwischen ALPPS, PVE oder PVL ( $p = 0.836$ ).

*Tabelle 7: Prognostische Faktoren hinsichtlich intrahepatisch rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben*

<b>Prognostische Faktoren</b>	<b>intrahepatisches rezidivfreies Überleben in Monaten</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Gesamtüberleben in Monaten</b>	<b>p-Wert</b>
Brudvik				
0-1	15 (95% KI: 6-25)		39 (95% KI: 32-46)	
≥2	3 (95% KI: 0-8)	< 0.001	15 (95 % KI: 10-20)	< 0.001
K-ras				
Wildtyp	10 (95% KI: 5-17)		37 (95% KI: 26-48)	
Mutation	3 (95% KI: 2-4)	0.107	18 (95% KI: 12-24)	0.355
Lymphknoten				
N0	16 (95% KI: 2-30)		37 (95% KI: 21-53)	
N1	8 (95% KI: 5-10)	0.161	29 (95% KI: 19-39)	0.392
Entstehen von LM				
synchron	8 (95% KI: 5-12)		29 (95% KI: 20-38)	
metachron	28 (95% KI: 0-70)	0.057	39 (95 % KI: 34-44)	0.509
Interstage CTX				
Nein	11 (95% KI: 4-19)		37 (95 % KI: 31-42)	
Ja	8 (95% KI: 6-10)	0.340	19 (95% KI: 12-26)	0.006
Präoperative CTX				
<3 Monate	8 (95% KI: 5-11)		29 (95% KI: 21-37)	
>3 Monate	18 (95% KI: 14-22)	0.053	37 (95 % KI: 31-43)	0.181
ALPPS	11 (95% KI: 7-15)		49 (95 %KI: 20-78)	
PVL	8 (95 % KI: 5-10)		25 (95 %KI: 16-34)	
PVE	9 (95 % KI: 4-15)	0.752	35 (95 %KI: 24-46)	0.547

*Tabelle 8: Prognostische Faktoren hinsichtlich rezidivfreiem Überleben bei extra und intrahepatischen Rezidiven*

	Rezidivfreies Überleben (extra- und intrahepatisch)	p-Wert
Brudvik		
0-1	16 (95% KI: 6-25)	
≥2	3 (95% KI: 0-8)	< 0.001
K-ras		
Wild-Typ	11 (95% KI: 5-17)	
Mutation	3 (95% KI: 2-4)	0.121
Lymphknoten		
N0	16 (95% KI: 2-30)	
N1	8 (95% KI: 5-10)	0.122
Entwicklung von LM		
synchron	8 (95% KI: 5-12)	
metachron	28 (95% KI: 0-69)	0.044
Interstage CTX		
Nein	11 (95% KI: 4-19)	
Ja	8 (95% KI: 6-10)	0.220
Präoperative CTX		
<3 Monate	8 (95% KI: 5-11)	
>3 Monate	18 (95% KI: 14-22)	0.041
ALPPS	11 (95% KI: 7-15)	
PVL	8 (95% KI: 5-10)	
PVE	9 (95% KI: 4-15)	0.724

## 5 Diskussion

Die Schwierigkeit der zweizeitigen Leberchirurgie ist die Balance zwischen Hypertrophie und Tumorprogression (9).

Patienten, die mit PVE und PVL operiert worden sind, unterschieden sich hinsichtlich der KGR signifikant von den ALPPS-Patienten. Die ALPPS Kohorte wies eine deutlich höhere KGR auf ( $p < 0.001$ ). Die DH und das VI waren nicht signifikant höher bei ALPPS. Durch die ALPPS-Technik entsteht ein anfänglich deutlich schnellerer Wachstumsreiz ohne, dass es einen signifikanten volumetrischen Unterschied vor der Hemihepatektomie zwischen den drei Verfahren gibt. Das heißt: die drei Gruppen erreichen das gleiche Lebervolumen, nur ist ALPPS hinsichtlich der Zeit schneller in der Hypertrophie.

Die schnelle Hypertrophie bei Patienten, die mit ALPPS behandelt werden, ist bekannt (37, 70, 93-95). In der Meta-Analyse von Moris et al. wird die schnelle Regeneration der mit ALPPS behandelten Leber als ein großer Vorteil genannt (37).

Vergleicht man PVE und PVL, zeigt sich in der Literatur eine ähnliche Hypertrophie nach Portalvenenverschluss. Laut der Metaanalyse von Isfordnik et al., aber auch von Pandanaboyana et al. zeigte sich hinsichtlich der Rate der FLR-Hypertrophie keine signifikanten Unterschiede (PVE 43,2%, PVL 38,5%,  $p = 0,39$ ) (54, 94, 96).

Verglichen mit den Interstage CT-Aufnahmen, steigen VI und DH schon bis zur Interstage CT deutlich an und zeigen bis zur präoperativen CT-Aufnahme nur noch eine geringe Volumenzunahme. Die KGR war ebenfalls direkt nach Portalvenenokklusion höher, jedoch nicht signifikant. Diese Daten stimmen mit der Tatsache überein, dass die maximale Hypertrophierate am Ende der ersten Woche nach Stage 1 erreicht wird (97). Nach Portalvenenokklusion nimmt die Portalvenenflussgeschwindigkeit ab, bleibt aber bis zum 14. postembolischen Tag signifikant erhöht (98). Truant et al. empfehlen sogar von einem Abwarten von mehr als 7 Tagen bei ALPPS abzusehen, wenn es darum geht, einen weiteren volumetrischen Gewinn zu erzielen (56). Aber auch bei PVE und PVL gibt es in der Wartezeit von mehr oder weniger als 31 Tagen keinen signifikanten Unterschied (51).

In Anbetracht der Risikominderung des Leberversagens nach einer Leberresektion, sollte der FLR mehr als 25-30 % betragen (41, 99). Im ausgewerteten Patientenkollektiv lagen die standardisierten Segmente 2+3 im Median bei 16 %

ALPPS und 15 % in PVE und PVL vom Gesamtlebervolumen. Der wichtigste limitierende Faktor bei großen Leberresektionen ist das Volumen und die Funktion des FLR (100). Es wurde eine negative Korrelation zwischen dem FLR/TFL-Verhältnis und Hypertrophie der FLR nach PVE festgestellt (Korrelationskoeffizient = -0,52,  $p < 0,001$ ). Dieser Befund spricht für die Beibehaltung der Indikation für ein zweizeitiges Verfahren, wie PVE, auch bei Patienten mit extrem kleinem FRL-Volumen (51).

Kriterien wie der prognostische m-CS-Score sind erforderlich, um sicherzustellen, dass Patienten, die für eine Operation ausgewählt werden, von den Eingriffen und dem Verfahren profitieren. Laut Brudvik et al. übertraf der m-CS mit Hinzufügen des KRAS-Mutationstatus und Wegnahme des rezidivfreien Intervalles und der Anzahl von CLM die Aussagekraft des t-CS (83). In dem vorliegenden Patientekollektiv zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben und mehr Tumorrezidive bei Patienten mit einem höheren CRS.

Bei zwei ALPPS-, einem PVE- und sieben PVL-Fällen wurde eine KRAS-Mutation gefunden. KRAS wird häufig als prognostischer Faktor genannt, der mit einem schlechteren Überleben verbunden ist (101). Eine Assoziation von rechtsseitiger Tumorlokalisierung des Primarius in Kombination mit RAS-Mutationen wurde, bei sehr schlechtem Outcome für ALPPS, als biologische Kontraindikation vorgeschlagen (102). Aus einer RAS-Mutation oder linksseitiger Tumorlage ergibt sich die Kontraindikation für Anti-EGFR-Ak, während die Tumorlokalisierung rechtsseitig die Anti-VEGF-Ak ausschließt (103).

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie scheinen geringer zu sein als bisher angenommen, so dass eine Chemotherapie zwischen den Stadien stattfinden kann, um das Tumorwachstum zu kontrollieren (23, 41). Dennoch ergab sich in der Patientenkohorte mit Chemotherapie zwischen den Stadien ein schlechteres Gesamtüberleben. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf das rezidivfreie Überleben.

In unserer Kohorte gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen PVE und PVL. Auch die Metaanalyse von Pandanaboyana et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Morbidität und Mortalität und Tumorprogression zwischen den zwei Techniken (94).

Auch die ALPPS-Kohorte zeigte weder ein schlechteres Überleben noch ein früheres Auftreten von Rezidiven. Im Gegensatz dazu zeigten Adam et al. ein geringeres

Überleben bei ALPPS gegenüber PVE und PVL (10). Bei der Zentrumsstudie von Bednarsch et. al zeigte sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Das rezidivfreie Überleben schien nach ALPPS mit 19 Monaten besser, im Vergleich mit 10 Monaten bei TSH/PVE, zeigte aber keine Signifikanz (104).

ALPPS hat in der Literatur nur eine geringe Anzahl von Drop-outs aufgrund von Tumorprogress, dies geht jedoch auf Kosten einer höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Die perioperativen Ergebnisse nach ALPPS haben sich jedoch im Laufe der Jahre verbessert, insbesondere durch die Technik und Patientenauswahl (59, 105). Die Morbidität und Mortalität bleiben jedoch in einigen Zentren hoch. Die zentrumsspezifische 90-Tage-Sterblichkeit nach der Behandlung mit ALPPS lag zwischen 4,2 % und 29,1 % (106). Die randomisierten Studie von Sandström et al. zeigte, dass ALPPS weder eine höhere 90 Tage-Mortalität, noch signifikant höhere Komplikationen aufwies (107). ALPPS stellt immer häufiger eine valide Option für die Resektion ausgewählter Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen dar, die mit Standardtechniken als inoperabel galten (108).

In den drei Kohorten gab es keine Korrelation zwischen beschleunigtem Wachstum nach Portalvenenokklusion und früherem Auftreten eines Tumorrezidives. Jedoch wird in experimentellen Studien berichtet, dass das Ausmaß der Leberresektion nicht nur mit der Leberregeneration, sondern auch mit dem Fortschreiten des Tumors korreliert sein soll (109). Auch in neueren Studien wird die Wartezeit zwischen den Stages als Risiko für eine Tumorprogression gesehen (110). Regenerative Wachstumsfaktoren, von denen viele unmittelbar nach einer Hepatektomie erhöht sind, können zum Wiederauftreten des Tumors beitragen, indem sie auch die Tumorzellen nach der Resektion stimulieren (46). Das frühere Tumorrezidiv wird immer wieder als bedeutendes onkologisches Problem bei ALPPS genannt (111). Da die Tumorprogression erst nach ein paar Wochen beschrieben wird (47), könnte hypothetisch bei ALPPS die Tumorprogression erst nach Stage 2 stattfinden (112), dies würde die geringe Drop-out Rate bei ALPPS unterstützen.

In der Literatur wird von einem Tumorrezidivquote nach 1 Jahr von 54 % bei ALPPS und 52 % bei PVE/PVL ( $p = 0,7$ ) berichtet (113).

In der Literatur scheint der synchrone Verlauf mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein (114). Auch in vorliegendem Patientenkollektiv traten Tumorrezidive

häufiger bei Patienten mit synchronen als mit metachronen Lebermetastasen auf. Die Inzidenz von synchronen Metastasen nimmt aufgrund der verbesserten Technologie mit einer besseren Erkennung von Leberläsionen zu (114). Der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen (synchron vs. metachron) scheint bei Patienten, die sich einer kurativen Resektion von kolorektalen Lebermetastasen unterziehen, keinen Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf, sowie auf das Langzeitüberleben (115) oder rezidivfreie Überleben (116) zu haben.

## 6 Limitationen

Die vorliegende Studie konnte die unterschiedlichen Operationsmethoden gut darstellen und vergleichen und ein aktuelles Abbild der möglichen Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben nach zweizeitiger Hemihepatektomie liefern. Dennoch ergeben sich Einschränkungen, welche aufgezeigt werden müssen.

Aufgrund der Zentrumsstudie mit Patienten der Universitätsmedizin Mainz herrscht wohlmöglich ein potenzieller Selektionsbias. Da es sich um eine retrospektive Kohortenstudien handelt, konnten die untersuchten Personen, nicht nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt werden, wodurch die Ergebnisse in eine nicht repräsentative Richtung gelenkt worden sein könnten (117). Außerdem sind die Patientenkohorten der PVE, PVL und ALPPS nicht gleich groß. Das Patientenkollektiv ist für weitreichende Therapieempfehlungen zu klein.

Mit standardisierten Messungen und einheitlichen Berechnungen ließen sich die Zentrumsstudien untereinander einfacher vergleichen. Mit einheitlichen Angaben, die sich auf Segment 2 und 3 beziehen, würden sich volumetrische Daten, statisch und dynamischer Art, ebenfalls einfacher vergleichen lassen.

Das Programm SYNAPSE kommt an die Grenzen, wenn die CT-Schichtdicke größer wird. In diesen Fällen wurden die CTs manuell ausgewertet und die Auswertung ist dementsprechend benutzerabhängig.

Das Einzeichnen der Scoops, also des Tumors mitsamt Sicherheitsabstand ist ebenfalls relativ benutzerabhängig. In wie weit das berechnete Volumen in Millilitern mit dem Resektionsausmaß während der Operation übereinstimmt ist nicht eindeutig. Dennoch wurde hier standardisiert vorgegangen.

Die volumetrischen Faktoren wie DH, KGR oder auch VI sind unabhängig von der Patientengröße und Gewicht, aber auch von Größe und Anzahl der Metastasen. Das TLV wurde nicht auf die Körperoberfläche genormt, sondern ist auf das individuelle TLV bezogen, wenn von Anteilen gesprochen wird.

Laut des CRS sind die Risikofaktoren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse von unbekanntem Patientenfaktoren abhängen, die mit der Entscheidung für das ausgewählte Verfahren zusammenhängen.

## 7 Zusammenfassung

Das zweizeitige chirurgische Vorgehen bei Lebermetastasen hat sich seit dem Jahr 2000 als wirksame chirurgische Strategie für bilaterale kolorektale Lebermetastasen erwiesen und in der Folge die Patientenauswahl für die Leberresektion bei akzeptabler Morbidität und Mortalität erweitert (8).

Die zweizeitige Hemihepatektomie setzt sich aus der Resektion der Lebermetastasen der einen Leberhälfte, dann der Portalvenenokklusion und anschließender Hemihepatektomie zusammen. Durch einseitigen Portalvenenverschluss atrophiert der ipsilaterale Teil der Leber, und der kontralaterale Lappen der Leber hypertrophiert.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Hypertrophieinduktion durch die drei verschiedenen Verfahren der Portalvenenembolisation, Portalvenenligatur und ALPPS zu untersuchen und hinsichtlich des Potentials der Volumeninduktion zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung alle Patienten, bei denen in der Zeit von 2008 bis 2020, die Indikation zur zweizeitigen Leberresektion gestellt worden ist, analysiert. Die Indikation ergab sich aus potentiell resektablen Metastasen und insuffizientem FLR. Die Tumorentität wurde auf das kolorektale Karzinom begrenzt.

Die verschiedenen Hypertropiemessungen zeigten bei Patienten, die mit PVE oder PVL operiert worden sind, gegenüber Patienten, die mit ALPPS operiert worden sind, eine signifikant niedrigere KGR ( $p < 0.001$ ).

Die DH und das VI waren nicht signifikant höher bei ALPPS. Durch die ALPPS-Technik entsteht ein anfänglich deutlich schnellerer Wachstumsreiz (37, 70, 93-95). Vergleicht man PVE und PVL, zeigt sich in der Literatur eine ähnliche Hypertrophie nach Portalvenenverschluss (54, 94, 96).

In der durchgeführten Studie gab es hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine Unterschiede zwischen den Patienten, die mit PVE oder PVL operiert worden sind. Die Metaanalyse von Pandanaboyana et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Morbidität und Mortalität und Tumorprogression zwischen den zwei klassischen Techniken (94).

Nach Implementierung des ALPPS-Verfahren gab es zunächst kontroverse Diskussionen über eine erhöhte Mortalität und Morbidität im Gegensatz zu den klassischen Verfahren (10),(69),(71).

Durch gezieltere Patientenauswahl und verbesserter Technik stellt ALPPS zunehmend eine valide Option für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen dar, die mit klassischen Techniken noch als inoperabel galten (59),(105),(107),(108). Das frühe Tumorrezidiv wird jedoch bei ALPPS immer wieder als bedeutendes onkologisches Problem genannt (111). In vorliegender Studie zeigte sich bei ALPPS kein signifikant höheres Auftreten von Rezidiven.

Bei Patienten mit einem höheren Risikoprofil, gemessen mit dem CRS, zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv ein signifikant schlechteres Überleben. Der prognostische m-CS-Score von Brudvik et al. setzt sich aus Lymphknotenstatus, Durchmesser der Lebermetastase und dem Vorliegen einer KRAS Mutation zusammen (83). Zwischen den drei Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Risikofaktoren.

In den drei Kohorten gab es keine Korrelation zwischen beschleunigtem Wachstum nach Portalvenenokklusion und früherem Auftreten eines Tumorrezidives. Durch den Wachstumsreiz, der nach der Hepatektomie auftritt, können auch Tumorzellen zum Wachstum stimuliert werden (46). Die Wartezeit zwischen den beiden Operationen wird auch noch in neueren Studien noch als Risiko für eine Tumorprogression gesehen (110).

Die drei Kohorten erreichen das gleiche Lebervolumen vor Hemihepatektomie, nur ist ALPPS hinsichtlich der Zeit schneller in der Hypertrophie. Es gibt im vorliegenden Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und Rezidivauftritt zwischen den drei Verfahren.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.
2. Heinrich S, Lang H. Liver metastases from colorectal cancer: technique of liver resection. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):579-84.
3. 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.
4. Mise Y, Passot G, Wang X, Chen HC, Wei S, Brudvik KW, et al. A Nomogram to Predict Hypertrophy of Liver Segments 2 and 3 After Right Portal Vein Embolization. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(7):1317-23.
5. Heil J, Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(5):1295-305.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
7. Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 2.1: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsch Krebshilfe, AWMF; Januar 2019.
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-80.
9. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
10. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):78.
11. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217411.
12. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32.
13. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):20-6.
14. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2059-72.
15. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(10):1935-53.
16. Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases*. 2021;9(1).
17. Zhang SY, Lin M, Zhang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8):9404-9.
18. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*. 2003;16(4):376-88.

19. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, Gögenur I. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study. *J Surg Oncol*. 2015;112(5):538-43.
20. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):22.
21. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2017;55(12):1344-498.
22. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104-17.
23. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):131-44.
24. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.
25. Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*: Masson; 1957.
26. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147-r51.
27. Giuliante F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8198-208.
28. Mizuno T, Cloyd JM, Omichi K, Chun YS, Conrad C, Tzeng CD, et al. Two-Stage Hepatectomy vs One-Stage Major Hepatectomy with Contralateral Resection or Ablation for Advanced Bilobar Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg*. 2018;226(5):825-34.
29. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg*. 2011;253(4):656-65.
30. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000;127(5):512-9.
31. Dixon M, Cruz J, Sarwani N, Gusani N. The Future Liver Remnant : Definition, Evaluation, and Management. *Am Surg*. 2021;87(2):276-86.
32. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28(6):767-80.
33. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729-41.
34. Memeo R, Conticchio M, Deshayes E, Nadalin S, Herrero A, Guiu B, et al. Optimization of the future remnant liver: review of the current strategies in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(3):350-63.
35. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2013;15(7):483-91.
36. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):125-35.
37. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, et al. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy

- (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery* 2018;42(3):806-15.
38. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1545-59.
  39. Truant S, Oberlin O, Sergeant G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio  $\geq 0.5\%$ : A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. 2007;204(1):22-33.
  40. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351-5.
  41. de Graaf W, van den Esschert JW, van Lienden KP, van Gulik TM. Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):423-30.
  42. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*. 1999;86(6):784-8.
  43. van Gulik TM, van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, et al. Controversies in the use of portal vein embolization. *Dig Surg*. 2008;25(6):436-44.
  44. Barbaro B, Di Stasi C, Nuzzo G, Vellone M, Giuliani F, Marano P. Preoperative right portal vein embolization in patients with metastatic liver disease. Metastatic liver volumes after RPVE. *Acta Radiol*. 2003;44(1):98-102.
  45. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001;34(2):267-72.
  46. Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Endo I, et al. Remnant Liver Tumor Growth Activity During Treatment Associating Liver Partition and Portal Vein Occlusion for Staged Hepatectomy (ALPPS). *J Gastrointest Surg*. 2017;21(11):1851-8.
  47. Hoekstra LT, van Lienden KP, Verheij J, van der Loos CM, Heger M, van Gulik TM. Enhanced tumor growth after portal vein embolization in a rabbit tumor model. *J Surg Res*. 2013;180(1):89-96.
  48. Narula N, Aloia TA. Portal vein embolization in extended liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(5):727-35.
  49. Hammond CJ, Ali S, Haq H, Luo L, Wyatt JI, Toogood GJ, et al. Segment 2/3 Hypertrophy is Greater When Right Portal Vein Embolisation is Extended to Segment 4 in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(4):552-9.
  50. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg*. 2005;140(11):1100-3.
  51. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2081-9.
  52. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):25-34.

53. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16(3):525-36, viii.
54. Isfordink CJ, Samim M, Braat M, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26(3):257-67.
55. Abbasi A, Rahnemai-Azar AA, Merath K, Weber SM, Abbott DE, Dillhoff M, et al. Role of associating liver partition and portal vein ligation in staged hepatectomy (ALPPS)-strategy for colorectal liver metastases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:66.
56. Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau JM, Lucidi V, Laurent A, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):674-82.
57. de Santibañes M, Boccalatte L, de Santibañes E. A literature review of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): so far, so good. *Updates Surg*. 2017;69(1):9-19.
58. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg*. 2015;261(4):723-32.
59. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg*. 2014;38(6):1504-9.
60. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(1):28-40.
61. Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*: Saunders Elsevier Philadelphia; 2007.
62. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236(4):397-406; discussion -7.
63. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. 1908;48(4):541-9.
64. Rous P, Larimore LD. relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med*. 1920;31(5):609-32.
65. Beltran A, Kraus GE, Simpson CL. Lobar liver atrophy following ligation of bile ducts. *AMA Arch Surg*. 1959;78(3):380-3.
66. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg*. 1975;130(3):296-302.
67. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamazaki S, Hasegawa H, Nishiura S, et al. preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (journal of Japan Surgical Association)*. 1984;45:1558-64.
68. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107(5):521-7.

69. Au KP, Chan ACY. Current status of associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy: Comparison with two-stage hepatectomy and strategies for better outcomes. *World J Gastroenterol.* 2019;25(43):6373-85.
70. 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.
71. Ielpo B, Caruso R, Ferri V, Quijano Y, Duran H, Diaz E, et al. ALPPS procedure: our experience and state of the art. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(128):2069-75.
72. Fausto N, Webber EM. Control of liver growth. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1993;3(2):117-35.
73. Hadjittofi C, Feretis M, Martin J, Harper S, Huguet E. Liver regeneration biology: Implications for liver tumour therapies. *World J Clin Oncol.* 2021;12(12):1101-56.
74. Böhm F, Köhler UA, Speicher T, Werner S. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO Mol Med.* 2010;2(8):294-305.
75. Trautwein C, Rakemann T, Niehof M, Rose-John S, Manns MP. Acute-phase response factor, increased binding, and target gene transcription during liver regeneration. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1854-62.
76. Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017;65(4):1384-92.
77. Iwai M, Cui TX, Kitamura H, Saito M, Shimazu T. Increased secretion of tumour necrosis factor and interleukin 6 from isolated, perfused liver of rats after partial hepatectomy. *Cytokine.* 2001;13(1):60-4.
78. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol.* 2011;79(2):e1-6.
79. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev.* 1971;51(1):23-65.
80. 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(1):16-24.
81. Baniias L, Jung I, Chiciudean R, Gurzu S. From Dukes-MAC Staging System to Molecular Classification: Evolving Concepts in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).
82. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1996;77(7):1254-62.
83. Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2019;269(1):120-6.
84. 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.
85. Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, Sasaki K, Gani F, Amini N, et al. From bench to bedside: Clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis. *Surg Oncol.* 2016;25(3):332-8.

86. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.
87. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015;36 Suppl 1(Suppl 1):S61-88.
88. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond KRAS mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(1):45-81.
89. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*. 1989;244(4901):217-21.
90. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8).
91. Lang H, Baumgart J, Heinrich S, Tripke V, Passalacqua M, Maderer A, et al. Extended Molecular Profiling Improves Stratification and Prediction of Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2019;270(5):799-805.
92. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-9.
93. Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, Bennink RJ, Erdmann JI, Swijnenburg RJ, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Transl Med*. 2020;8(7):436.
94. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015;157(4):690-8.
95. Adam R, Imai K, Castro Benitez C, Allard MA, Vibert E, Sa Cunha A, 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(11):1521-9.
96. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(2):297-303.
97. Hasselgren K, Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Lindell G, Larsen PN, et al. Future Liver Remnant (FLR) Increase in Patients with Colorectal Liver Metastases Is Highest the First Week After Portal Vein Occlusion: FLR Increase in Patients with CRLM Is Highest the First Week After PVO. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(3):556-62.
98. Goto Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Ann Surg*. 1998;228(2):209-13.
99. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg*. 2013;216(2):201-9.
100. Ulmer TF, de Jong C, Andert A, Bruners P, Heidenhain CM, Schoening W, et al. ALPPS Procedure in Insufficient Hypertrophy After Portal Vein Embolization (PVE). *World J Surg*. 2017;41(1):250-7.

101. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, et al. Predictors of Safety and Efficacy of 2-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):99-108.
102. Margonis GA, Vauthey JN. Precision surgery for colorectal liver metastases: Current knowledge and future perspectives. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022;6(5):606-15.
103. Yin J, Cohen R, Jin Z, Liu H, Pederson L, Adams R, et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(12):1705-13.
104. Bednarsch J, Czigany Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, et al. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases--a comparative retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):140.
105. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3109-20.
106. Wanis KN, Linecker M, Madenci AL, Müller PC, Nüssler N, Brusadin R, et al. Variation in complications and mortality following ALPPS at early-adopting centers. *HPB (Oxford).* 2021;23(1):46-55.
107. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* 2018;267(5):833-40.
108. Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery.* 2015;157(2):194-201.
109. Lim C, Cauchy F, Azoulay D, Farges O, Ronot M, Pocard M. Tumour progression and liver regeneration--insights from animal models. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(8):452-62.
110. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, 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(8):1083-90.
111. Vauthey JN, Mise Y. Commentary on "can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases?". *Surgery.* 2015;157(2):207-10.
112. Zhang L, Yang Z, Zhang S, Wang W, Zheng S. Conventional Two-Stage Hepatectomy or Associating Liver Partitioning and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1391.
113. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg.* 2014;38(6):1510-9.
114. Lillemoe HA, Vauthey JN. Surgical approach to synchronous colorectal liver metastases: staged, combined, or reverse strategy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1):25-34.

115. Bova R, Kamphues C, Neuhaus P, Puhl G. [Impact of time of occurrence of liver metastases (synchronous vs. metachronous) on early postoperative outcome and long-term survival of colorectal cancer patients]. *Zentralbl Chir.* 2014;139(2):220-5.
116. Quireze Junior C, Brasil AMS, Morais LK, Campion ERL, Taveira EJJ, Rassi MC. METACHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES HAS BETTER PROGNOSIS - IS IT TRUE? *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):258-63.
117. Sessler DI, Imrey PB. *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error.* *Anesthesia and analgesia.* 2015;121(4):1034-42.

# Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei meinem Doktorvater für die Betreuung dieser Arbeit.

Und ich bedanke mich bei meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben.