Prof. Dr. med. Dr. h.c. Daniel Candinas, PD Dr. med. Guido Beldi

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Fachbereich Chirurgie, Inselspital Bern
daniel.candinas@insel.ch, guido.beldi@insel.ch

Vorgehen bei kolorektalen Metastasen

Langzeitüberleben mittels Chirurgie und systemischer Chemotherapie

Die Kombination von Chirurgie und moderner systemischer Chemotherapie ermöglicht bei selektionierten Patienten mit Lebermetastasen infolge eines Kolonkarzinoms ein Langzeitüberleben. Voraussetzung dafür ist neben einem guten Allgemeinzustand des Patienten eine gezielte Planung mit einem Team aus medizinischen Onkologen, Radiologen und Chirurgen, wie es im interdisziplinären Tumorboard am Inselspital möglich ist.

Das Kolonkarzinom metastasiert typischerweise primär in die Leber. Bei einem Drittel der Patienten sind keine extrahepatischen Metastasen vorhanden, und das Tumorleiden beschränkt sich auf den Abdominalraum. Chirurgisch therapierbare Lebermetastasen werden bei 20–25% der Patienten bei der Erstdiagnose des Kolonkarzinoms diagnostiziert (synchrone Metastasen) und bei über 30% der Patienten in einem Intervall nach Primärbehandlung im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen (metachrone Metastasen).

Durch die kombinierte Anwendung von Chirurgie und systemischer Chemotherapie kann bei selektionierten Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden. Diese signifikante Verbesserung der Prognose wurde durch die häufigere Durchführung von operativen Metastasenresektionen in Kombination mit moderner, effektiver Chemotherapie erreicht.

Am Anfang steht die Planung

Vorbedingungen für eine erfolgreiche Resektion von Lebermetastasen sind ein guter Allgemeinzustand des Patienten und der Ausschluss von extrahepatischen, nicht resezierbaren Tumormanifestationen. Relative Kontraindikation aus chirurgischer Sicht ist die Infiltration von allen drei Lebervenen bzw. der Hauptäste von Portalvene, Leberarterie oder zentralen Gallengängen.

Die zentrale Voraussetzung für eine primäre Resektion der Metastasen ist, dass die Funktion der verbleibenden Lebermasse nach erfolgtem Eingriff ausreicht, um die metabolischen und immunologischen Vorgänge des postoperativen Verlaufes abzudecken. Hierzu regeneriert und hypertrophiert die Restleber bereits früh nach erfolgter Operation (s. Abb. 1).

Bei einigen Patienten sind diese Voraussetzungen aufgrund der hepatischen Tumorlokalisation und/oder -masse nicht primär erfüllt. Für diese Situationen bestehen heutzutage moderne Konzepte, den Tumor präoperativ zu verkleinern und die Leber für den chirurgischen Eingriff zu konditionieren:

- **Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie:** Mittels Chemotherapie wird bei Patienten mit primär nicht resezierbaren Metastasen ein signifikantes «Downstaging» erreicht. Bei bis zu 30% der Patienten kann anschliessend eine komplette (R0) Resektion erfolgen. Das 5-Jahres-Überleben mit dieser Strategie ist deutlich besser als bei alleiniger Chemotherapie und liegt über 30%. Bei Leberresektionen nach Chemotherapie kann allerdings aufgrund der Toxizität die Komplikationsrate postoperativ geringfügig erhöht sein. Zum Beispiel ist die Inzidenz einer sinusoidalen Obstruktion bei Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie oder einer Steatohepatitis bei Irinotecan-haltiger Chemotherapie erhöht. Bei dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab sind die Leberregeneration und postoperative Wundheilung potenziell eingeschränkt.
- **Zweizeitige Operation:** Bei einem ausgedehnten Befall beider Leberlappen kann in einem ersten Eingriff zuerst eine Seite von Tumorherden mittels atypischer Resektionen befreit werden. In einem zweiten Schritt erfolgt die anatomische Resektion der Gegenseite. Häufig wird bei der Erstoperation die Portalvene der Gegenseite als Vorbereitung für die zweite Operation ligiert. Dies führt zu einem signifikanten Grössenwachstum der nicht betroffenen Seite (s.u.).
- **Optimierung der Restleber durch Embolisation oder Ligatur:** Die Portalvene versorgt die Leber mit Nährstoffen und Metaboliten aus dem Darm. Der Verschluss von einem der zwei Hauptäste der Portalvene führt zur

Atrophie des betroffenen Lebergewebes und zur Hypertrophie des kontralateralen Lappens. Dieser Effekt wird therapeutisch verwendet. Ist die erwartete Restlebermasse nach einer Resektion zu gering, wird vorgängig die Portalvene der zu resezierenden Seite verschlossen (s. Abb. 2). Dies kann mittels Embolisation perkutan erfolgen (durch die Kollegen der interventionellen Radiologie) oder im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs mittels Ligatur der Vene. Innerhalb von vier bis sechs Wochen nimmt das Volumen der Gegenseite zu. Weiterhin adaptiert sich das Lebergewebe an die erhöhte Flussrate im Portalvenenast, die in ähnlichem Masse steigt, wie durch die Resektion resultieren würde. Nach präoperativer Embolisation oder Ligatur kann einerseits mehr Lebergewebe reseziert werden, andererseits sinkt die Inzidenz eines postoperativen Leberversagens signifikant.

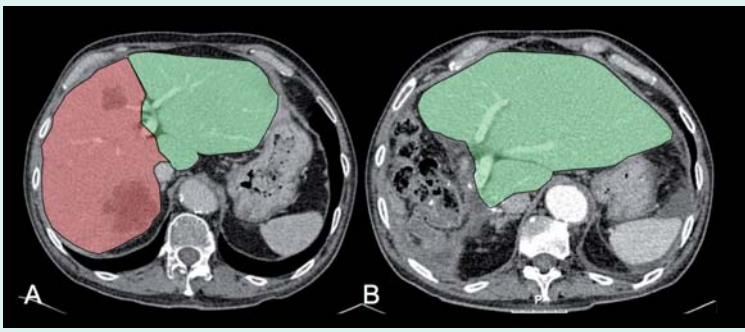

Abbildung 1: 55-jähriger Patient mit Lebermetastasen bei Kolonkarzinom, Situs präoperativ (A) und 3 Monate postoperativ (B). Rot: reseziertes Lebergewebe, grün: verbleibenes Lebergewebe vor und nach Regeneration.

Abbildung 2: Ausmass des linken Leberlappens vor (A) und nach (C) unilateralem Verschluss des rechten Portalvenenastes (B).

Bei Patienten mit **synchronen Lebermetastasen** ohne extrahepatischen Befall wäre aus Sicht des Patienten die gleichzeitige Resektion von Kolonkarzinom und Lebermetastase(n) wünschenswert. Dieses Vorgehen ist bei einem ausgedehnten Leberbefall oder Befall des Rektums nicht möglich. Bezüglich Gesamtüberleben steht hier die Vermeidung einer Fernmetastasierung und somit die Behandlung der grössten Tumormasse im Vordergrund. Die Lebermetastasen stellen häufig die grössere Tumormasse dar als der Primärtumor im Kolon oder im Rektum. In modernen Therapiekonzepten kann aus diesem Grunde die Resektion der Lebermetastasen erfolgen, bevor der Primärtumor operiert wird. Da beim Kolonkarzinom die Lumenobstruktion und der mechanische Ileus drohen, kann prophylaktisch ein Stoma angelegt oder ein Stent implantiert werden.

Wieviel Leber braucht der Mensch?

Im Rahmen einer Resektion von Lebermetastasen muss stets gleichzeitig gesundes Lebergewebe entfernt werden. In gewissen Fällen entfällt ein Grossteil der funktionierenden Lebermasse. Der chirurgischen Therapie sind somit relative Grenzen gesetzt. Wird zu viel Lebergewebe entfernt, genügt die verbleibende Lebermasse einerseits nicht, um die metabolischen Funktionen postoperativ zu übernehmen, und kann anderseits auch nicht regenerieren – eine postoperative Leberinsuffizienz wäre die Folge. Präoperativ stellt sich somit die Frage, wie viel Lebermasse maximal entfernt werden kann. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die Restleber mindestens 0.8% des Körpergewichts betragen soll. Dies entspricht ca. 30% des Volumens einer normalen gesunden Leber. Ist die Leber aufgrund einer Vorerkrankung wie z.B. einer Leberzirrhose oder Leberverfettung oder aufgrund einer präoperativen Chemotherapie vorgeschädigt, muss die zu erwartende Restleber grösser sein. Zur Planung der Operation kann heutzutage die Anatomie und das Volumen der Restlebermasse mittels moderner Bildgebung und computergesteuerter Segmentierung exakt berechnet werden.

Die Verteilung und das Ausmass von Lebermetastasen sind typischerweise sehr heterogen. In der Regel muss die Therapie eng in einem Team von medizinischen Onkologen, Radiologen und Chirurgen abgestimmt sein, um ein optimales Resultat zu erreichen. Dies geschieht im Inselspital jeden Dienstag im interdisziplinären Tumorboard.