

Chirurgie der Lebermetastasen

A. Schnider, U. Metzger

Einführung

Die Lebermetastasenchirurgie hat ihren etablierten Stellenwert vor allem in der Therapie der Metastasen des kolorektalen Karzinoms, deshalb wird dieses Thema ausführlich diskutiert.

Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom treten in 20–30% auf. Rechnet man in der Schweiz mit 4000 Neuerkrankungen pro Jahr, dann muss mit 800–1200 neuen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms gerechnet werden. Aufgrund des venösen Drainagesystems durch das Portalvenensystem erfolgt die hämatogene Metastasierung primär in die Leber, ausser beim tiefsitzenden Rektumkarzinom, welches auch in die Lunge metastasiert. Beim progredienten kolorektalen Karzinom zeigt die Hälfte der Patienten einen isolierten metastatischen Befall der Leber.

Für Patienten mit Lebermetastasen stellt heutzutage die chirurgische Therapie die einzige Möglichkeit der Heilung dar. Die durchschnittliche Überlebensdauer mit Lebermetastasen ohne Behandlung beträgt 12–18 Monate und kann durch eine systemische Chemotherapie um etwa 6–12 Monate verlängert werden. Nur die Chirurgie erreicht 5-Jahres-Überlebensraten von 20–40% (Tab. 2 und 3).

Dank der Fortschritte der Intensivmedizin und der chirurgischen Techniken kam es im Verlauf der letzten 20 Jahre zu einer Senkung der Morbidität unter 25% und der Letalität unter 5%. Dennoch muss die Indikation zur Resektion richtig gestellt werden, um die Patienten nicht unnötig zu hospitalisieren und ihrer verbleibenden Lebenszeit und -qualität zu berauben.

Staging

Sind im Verlauf Lebermetastasen aufgetreten, muss ein lokoregionäres Rezidiv mittels Koloskopie und CT-Abdomen ausgeschlossen werden. Bezüglich pulmonaler Fernmetastasen-suche hat sich ein Röntgenthoraxbild als genügend erwiesen, wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben [11, 14]. Bei grossen Leberresektionen führen wir trotzdem ein CT-Thorax durch, da eine zusätzliche Lungenmetastasenresektion keine Kontraindikation zur Leberresektion darstellt, sofern man diese gleichzeitig oder später reseziert [15, 16]. CT-Schädel und Knochenszintigraphie müs-

sen nur bei entsprechender Klinik durchgeführt werden. Die Endosonographie des Rektums zeigt ihren Nutzen neben der Primärdiagnostik in der Rezidivdiagnostik bei Zustand nach transanaler Resektion und tiefen Anastomosen. Die Laparoskopie, verbunden mit laparoskopischem Ultraschall, dient nicht nur zur Detektion von zusätzlichen Lebermetastasen, sondern verbessert das chirurgische Management bezüglich der anatomischen Strukturen in 10–30% [17]. Rahusen [18] hat in seiner prospektiven Studie gezeigt, dass von 47 Patienten aufgrund des laparoskopischen Befundes bei 18 (38%) keine Lebermetastasenresektion möglich war. Das PET-Scan ist zurzeit noch in der Evaluation und wird in Zukunft seinen Platz in der Staging-Kaskade gewinnen, wahrscheinlich auch in der Fernmetastasensuche [19].

Scoring-Systeme und Indikation zur Resektion

Welche Patienten profitieren von der Leberchirurgie? Verschiedene Risikofaktoren wurden in mehreren Studien analysiert [1, 3, 8, 20–25]: Metastasenanzahl, -durchmesser, Lokalisation, primäres Tumorstadium, Sicherheitsabstand nach Resektion, Resektionsausmass, Zeitintervall der Metastasierung, Geschlecht, Alter, Bluttransfusionen und CEA. Dabei zeigt sich eine unterschiedliche klinische Relevanz. Einzig ein postoperativ normalisiertes CEA bei präoperativ erhöhtem CEA scheint als Verlaufs- und Prognosefaktor immer von statistischer und klinischer Relevanz zu sein [22, 26]. Die Indikation, respektive Kontraindikation zur Resektion, darf nie alleine durch einen einzigen Prognosefaktor bestimmt werden.

Ein klinisch anwendbares Scoring-System bezüglich Rezidiv-Rate und Überleben für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurde durch die Gruppe um Nordlinger anhand der Daten (n = 1568) der Association Française de Chirurgie (AFC) entwickelt [27] (Abb. 1).

Die Vereinigung hat die Daten ihrer Multizenter-Studie in Multi- und Univarianz-Analysen retrospektiv untersucht und so einen präoperativ anwendbaren Score entwickelt. Drei Risikofaktoren zeigten sich in der Multivarianz-Analyse als unabhängig: (1.) Serosainfiltration; (2.) positiver Lymphknotenbefall des Primärtumors

Chirurgische Klinik,
Stadtpital Triemli, Zürich

Korrespondenz:
Dr. Annelies Schnider
Chirurgische Klinik
Stadtpital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich

und (3.) Sicherheitsabstand bei der Lebermetastasenresektion <1 cm. Mit diesen und vier weiteren Parametern entwickelte die Gruppe ein Scoring-System, welches mit Hilfe der präoperativen Diagnostik eine präoperative Risikoabschätzung bezüglich Rezidiv zulässt (Abb. 1). Das mittlere 2-Jahres-Überleben liegt in der Gruppe mit hohem Risiko bei 43%, mit mittlerem Risiko bei 60% und in der Gruppe mit niedrigem Risiko bei 79%. Ebenfalls hat sich in dieser Untersuchung gezeigt, dass ein beidseitiger Metastasenbefall beider Leberlappen kein signifikanter Prognosefaktor ist.

Abbildung 1.

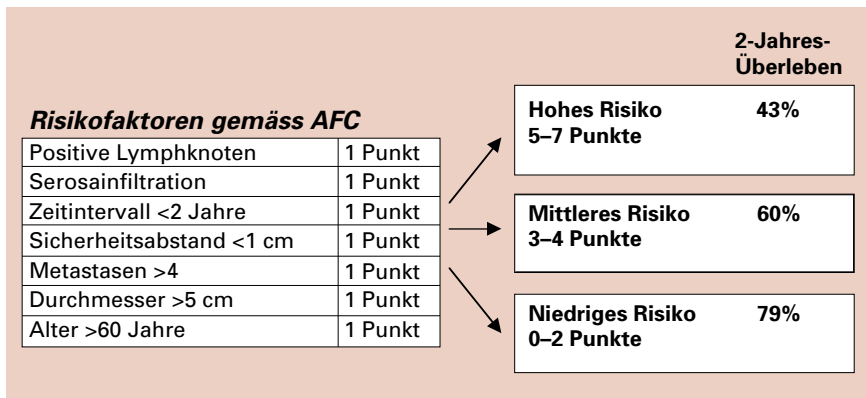


Tabelle 1. Statistisch signifikante präoperative Risikofaktoren für das Langzeitüberleben.

| | |
|------------------------------------|------------|
| * Lymphknoten positiv | p = 0,02 |
| * Anzahl Metastasen >1 | p = 0,0004 |
| * Intervall <1 Jahr | p = 0,03 |
| * Durchmesser >5 cm | p = 0,01 |
| * CEA >200 ng/ml | p = 0,01 |
| Positiver Resektionsrand | p = 0,004 |
| Extrahepatische Tumormanifestation | p = 0,003 |

Fong et al. 1999 [1]

* präoperativ als Score erfassbar

Tabelle 2. Langzeitüberleben anhand der Prognosefaktoren.

| Anzahl positiver Faktoren | 5-Jahres-Überleben |
|---------------------------|--------------------|
| 0 Faktoren | 60% |
| 1 Faktor | 44% |
| 2 Faktoren | 40% |
| 3 Faktoren | 20% |
| 4 Faktoren | 25% |
| 5 Faktoren | 14% |

Fong et al. 1999 [1]

Ein weiteres Scoring-System wurde von der Gruppe des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers um Fong entwickelt [1].

Anhand der Analyse ihrer 1001 Patienten konnten die Untersucher für 7 Parameter eine statistische Signifikanz bezüglich Prognose nachweisen. 5 (*) dieser 7 Parameter können präoperativ erfasst werden (Tab. 1). Werden die Überlebenskurven anhand dieser Parameter analysiert, zeigt sich für Patienten mit mehr als 5 positiven Parametern kein 5-Jahres-Überleben mehr. Hat ein Patient hingegen keinen dieser Risikofaktoren, beträgt das 5-Jahres-Überleben nach kurativer Lebermetastasenresektion sogar 60% (Tab. 2).

Durch die Integration der prognostischen Faktoren in ein Scoring-System wird eine Prognose-Evaluation und die Beratung der Patienten möglich. Beide Scores helfen Patienten zu selektionieren, welche aus onkologischer Sicht von einer Lebermetastasenresektion profitieren. Selbstverständlich muss die allgemeine Operabilität und die damit verbundene allgemeine Operationsrisikoabschätzung mitberücksichtigt werden.

Operationsresektabilität/-morbidity und -letalität

Heutzutage sollte die Operationsletalität in der Lebermetastasen Chirurgie sicher unter 5% und die Operationsmorbidity unter 25% liegen (Tab. 3) [2-6, 8-10, 22, 28, 29]. Leberchirurgie-spezifische Komplikationen wie Galleleck (3%), Leberzellversagen (1-5%), Blutung (1-2%), perihepatische Abszesse, Serome (5-10%) und allgemeine chirurgische Komplikationen wie Wundabszesse (1-3%) bestimmen neben den allgemeininternistischen Komplikationen das Bild. Bleiben 25% gesundes Restparenchym übrig, reicht dies für eine postoperativ genügende Leberfunktion [30]. Voraussetzung ist eine gute Leberfunktion, eine stabile Gerinnung, da bei grossen Resektionen postoperativ ein vorübergehender Gerinnungsfaktorabfall (Vitamin-K-abhängig) und ein Fibrinogenanstieg (inklusive Spaltprodukte) zu erwarten ist. Gleichzeitig helfen die Leberparameter (ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase, Bilirubin) zu entscheiden, ob eine zusätzliche Leberpathologie vorhanden ist. Leberfunktionsteste (Indocyanin-Green [ICG], C14-Aminopyrin) können theoretisch helfen, eine Aussage über die Leberfunktion zu machen, sind aber beim Nicht-Zirrhotiker klinisch nicht relevant in der Vorhersage eines postoperativen Organversagens. Hingegen sollte im Zweifelsfall eine Biopsie der gesunden Restleber durchgeführt werden, um das postoperative Risiko abzuschätzen, da beispielsweise eine Chemotherapie zu anato-

misch-pathologischen Veränderungen der Leber führen kann (Steatose, Fibrose oder mikrovaskuläre Veränderungen) [32].

Die Verbesserung der chirurgischen Resektionsverfahren, insbesondere der blutsparenden Dissektionsverfahren, sei das nun Wasserstrahldissektion, Argon-Beamer, Infrarot-Koagulator oder Ultraschalldissektion, hat neben der Verbesserung der intensivmedizinischen und anästhesiologischen Möglichkeiten zu einer wesentlichen Verminderung der Letalität in den letzten 10 Jahren beigetragen. Die Resektionsgrösse hängt wesentlich vom Ausmass, Anzahl, Lokalisation und verbleibenden Restparenchym ab [30].

Prognose

Bei guter Indikationsstellung sollte ein 5-Jahres- respektive 10-Jahres-Überleben von 30–40%, bzw. 20–30%, erreichbar sein, bei geringer Operationsmorbidity und -letalität (Tab. 3). Der Sicherheitsabstand der zu resezierenden Metastasen muss >1 cm sein [31]. Eine anatomische Resektion bzw. das Resektionsausmass (Hepatektomie, Segmentresektion

oder Wedge-Resektion) beeinflussen das Langzeitüberleben nicht, sofern diese makroskopisch und mikroskopisch radikal erfolgte. Eine R1- respektive R2-Resektion (Tab. 4) verbessert den Langzeitverlauf für den Patienten nicht [9]. Deshalb muss das präoperative Staging und die Risikoevaluation sehr sorgfältig durchgeführt werden, um den Patienten nicht unnötig zu belasten. Dennoch vermag einzig die Chirurgie einige Patienten in diesem Krankheitsstadium zu heilen und gilt als Standard in der Behandlung der Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom.

Reresektionen

60% der Patienten zeigen eine Tumorprogression nach Lebermetastasenresektion. Alleinige Lebermetastasenrezidive treten in einem Drittel der operierten Patienten auf, in 75% in den ersten 2 Jahren nach der Lebermetastasenresektion [32–34]. Sind solitäre Lebermetastasen wiederum resezierbar und liegt keine synchrone, extrahepatische Tumorprogression vor, sollte erneut eine Resektion in Erwägung gezogen werden, welche heute technisch fast immer machbar und gelegentlich nochmals sinnvoll ist. Bismuth et al. [33], Vertreter eines hochspezialisierten Zentrums, konnte sogar ein 5-Jahres-Überleben von 44% nach repetitiver Leberchirurgie nachweisen. Multizenter-Resultate zeigen 5-Jahres-Überlebensdaten von 16–32% [32, 35, 36]. Postoperative Morbidity und Letalität unterscheiden sich nicht im Vergleich zur primären Resektion [37]. In dieser Studie zeigte sich für die 64 Patienten sogar ein 5-Jahres-Überleben von 41% nach Zweitresektion bei einer Mortalität von 0% und Morbidity von 20%, was sicher auch auf eine strenge Indikationsstellung schliessen lässt. Einige Patienten werden mehrfach reseziert, mit teilweise gutem Erfolg. Bei extrahepatischer oder systemischer Manifestation des Tumorleidens benötigt der Patient eine Systemtherapie und darf für eine Leberresektion nicht mehr evaluiert werden.

Nachbehandlung

Ob nach einer R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie von Nutzen ist, konnte bis anhin in keiner Studie bewiesen werden. Einzig weiss man, dass Patienten mit unvollständiger Lebermetastasenresektion dasselbe Überleben haben wie diejenigen, die nicht operiert wurden. In dieser Situation kann die palliative Chemotherapie das Überleben verlängern, vergleichbar zu den primär mittels Chemotherapie behandelten Patienten [7].

Tabelle 3. Operationsletalität und 5- respektive 10-Jahres-Überleben seit 1990.

| Autor | n = Patienten | Letalität (%) | 5-Jahres-Überleben (%) | 10-Jahres-Überleben (%) |
|----------------------|---------------|---------------|------------------------|-------------------------|
| Schlag (1990) [2] | 122 | 4 | 30 | |
| Docì (1991) [3] | 100 | 5 | 30 | |
| Steele (1991) [4] | 150 | 2,7 | – | |
| van Oijen (1992) [5] | 118 | 7,6 | 21 | |
| Rosen (1992) [6] | 280 | 4 | 25 | |
| AFC (1992) [7] | 1818 | 2,4 | 25 | |
| Gayowski (1994) [8] | 204 | 0 | 32 | |
| Scheele (1995) [9] | 434 | 4,4 | 39 | |
| Fong (1997) [1] | 456 | 3 | 38 | |
| Ohlson (1998) [11] | 128 | 6 | 25 | |
| Fong (1999) [1] | 1001 | 2,8 | 37 | 22 |
| Harmon (1999) [12] | 110 | 4 | 46 | 27 |
| Minagawa (2000) [13] | 235 | – | 38 | 26 |

Tabelle 4. Chirurgisches Resektionsausmass.

| | |
|----|---|
| R0 | Chirurgische Resektion makroskopisch und mikroskopisch tumorfrei |
| R1 | Chirurgische Resektion makroskopisch tumorfrei, mikroskopisch nicht |
| R2 | Chirurgische Resektion makroskopisch nicht im Gesunden |

Neoadjuvante Chemotherapie

Sind Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom nicht mehr resezierbar, kann eine Tripletchemotherapie in Erwägung gezogen werden, um eine Tumorreduktion und allfällige Resektabilität zu erreichen. Bismuth et al. [33] konnten von 330 primär nicht resektablen Patienten 53 nach «neoadjuvanter» Therapie, bestehend aus 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Folsäure, noch operieren. Diese Untergruppe zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 40% und ist mit den primär resezierten Patienten vergleichbar. Noch viel bessere Resektionsraten (78%) nach neoadjuvanter Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie zeigt Giacchetti [38] mit einem 5-Jahres-Überleben von 58% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren. Die Dauer der Chemotherapie betrug durchschnittlich 5,5 Monate. Allerdings handelt es sich hier um retrospektive Daten, und der Entscheid zur Inoperabilität ist wenig dokumentiert [38]. Dennoch bestehen bis anhin keine randomisierten Studien, die dies bestätigen [39]. Wie Lorenz [40] in seiner sehr guten Übersichtsarbeit zeigt, konnte ebenfalls in mehreren randomisierten Studien kein Benefit bezüglich Langzeitüberleben der lokoregionären Chemotherapie versus systemische Chemotherapie nachgewiesen werden und sollte demnach nur noch innerhalb von Protokollen oder bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden (Nichtansprechen auf systemische Chemo-

therapie), vor allem in Anbetracht der zusätzlichen Belastung infolge chirurgischer Implantation des Leberarterienkatheters.

Ablative Verfahren

Einen wichtigen Stellenwert werden zukünftig die neueren, ablativen Verfahren wie Radiofrequenzablation, Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) und Kryotherapie einnehmen [41, 42]. Die ersten präliminären Daten zeigen einen sehr guten Erfolg, wobei noch keine Langzeitresultate dokumentiert sind. Diese Verfahren können perkutan, laparoskopisch unterstützt oder offen angewandt werden. Patienten mit nicht-resezierbaren Herden oder allgemeininternistischen Kontraindikationen zur Operation sind Kandidaten für ein ablatives Verfahren. Ob sie für primär resezierbare Metastasen ebenfalls indiziert sind, muss in Zukunft noch durch randomisierte Studien bewiesen werden. Die ersten Langzeitresultate bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose, welche aus hepatologischen und allgemeininternistischen Gründen nicht operiert werden können, zeigen einen vergleichbaren Verlauf wie die resezierbaren Patienten. 45% von 110 Patienten zeigten keine Tumorprogredienz bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten [41]. Der Stellenwert dieser ablativen Methoden wird sicher Gegenstand von weiteren randomisierten Studien in den nächsten 10 Jahren sein, um die definitive Position in der Behandlungskaskade zu belegen.

Quintessenz

- Die Lebermetastasenchirurgie gehört heute zum Standard der Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms.
- Unbehandelte Lebermetastasen zeigen kein Langzeitüberleben.
- Mittels Scoring können die Patienten selektioniert werden, welche am meisten von der Lebermetastasenchirurgie profitieren.
- Die Lebermetastasenchirurgie hat eine Morbidität <25%, eine Mortalität <5% und ein 5-Jahres-Überleben von 30–40%.
- Rezidivresektionen kolorektaler Lebermetastasen sind heutzutage technisch machbar, sollten bei geeigneten Patienten in Betracht gezogen werden und führen gelegentlich zu Langzeitüberleben.
- In einzelnen Fällen kann durch eine präoperative Chemotherapie eine Resektabilität initial inoperabler Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom erreicht werden.
- Bei anderen Primärtumoren sollte die Lebermetastasenresektion nur in speziellen Fällen (palliative Resektion bei neuroendokrin-aktiven Tumoren) durchgeführt werden.
- Neuere ablative Verfahren scheinen in der Palliation bei geringer Morbidität ihren Platz zu haben, Langzeitresultate fehlen noch.

Lebermetastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren

Noch 1978 äusserte sich Forster ablehnend gegenüber einer Metastasenresektion nicht-kolorektaler Tumoren, dies sicher auch auf dem Hintergrund einer hohen Morbidität und Letalität der Leberchirurgie. Dennoch gibt es in einzelnen Fällen ein Benefit für den Patienten und sollte als therapeutische Option in Betracht gezogen werden. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben des Patienten hat die Radikalität, was Seifert [43] an seinen retrospektiven Daten gezeigt hat. Einzig beim hormonell aktiven endokrinen Tumor kann ein Tumor-Debulking der Lebermetastasen dem Patienten eine Erleichterung der Beschwerden bringen und darf dann auch palliativ durchgeführt werden [17]. Andere nicht-kolorektale Lebermetastasen sollten nur nach Ausschluss einer Systemmanifestation, eines Lokalrezidives und bei Erreichen einer R0-Resektion in einzelnen Fällen zur Resektion gelangen, basierend auf genügend onkologischen Kenntnissen, weshalb sie zur Diskussion an ein interdisziplinäres Tumor-

Board gehören. Solitäre Lebermetastasen nach Magenkarzinom sind eher selten und deshalb für die Chirurgie nur in wenigen einzelnen Fällen zu evaluieren, da insbesondere keine Daten zur Verbesserung des Langzeitüberlebens vorhanden sind. In grösseren Kollektiven von Patienten mit nicht-kolorektalen Lebermetastasen haben Mammakarzinom-Patientinnen eine bessere Prognose und sollten in ausgesuchten Fällen als therapeutische Option in Erwägung

gezogen werden. Sarkom-Metastasen in der Leber sind genauso zu behandeln wie andere Sarkom-Metastasen, das heisst, nach der Systemtherapie ist eine Resektion in Erwägung zu ziehen. Patienten mit metachromen, solitären Lebermetastasen nicht-kolorektaler Tumoren profitieren in einzelnen Fällen von der Lebermetastasenchirurgie, sofern eine R0-Resektion erreicht wird.

Literatur

- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- Schlag PM, Hohenberger P, Herfarth C. Resection for liver metastases in colorectal cancer. Competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-5.
- Docì R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991;78:797-801.
- Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, et al. A prospective evaluation of hepatic resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991;9:1105-12.
- Van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, Vanderheijde M, et al. Hepatic resection for colorectal metastases in the Netherlands – a multiinstitutional 10-year-study. *Cancer* 1992;70:28-34.
- Rosen CB, Nargorney DM, Taswell HF. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:492-504.
- Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1136-42.
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-11.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner J, Brennan MF. Liver resection for metastatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
- Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, et al. Role of chest computed tomography in patients with negative chest X-rays referred for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Onc* 1998;5:9-15.
- Harmon KE, Ryan JA, Biehl TR, Lee FT. Benefit and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;177:402-4.
- Minagawa M, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: Long-term results. *Ann Surg* 2000;231:487-99.
- Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, et al. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer* 1999;86:229-35.
- Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kato A, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Am Cancer Society* 1997;23:274-8.
- Lehnert T, Knaeber HP, Duck M, et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:241-3.
- Que FG, Nogorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-43.
- Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Barkhof F, Doesburg T, Meijer S. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999;230:31-7.
- Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GL, Strijk S, Wobbes Th, et al. Value of positron emission tomography with [5,18]-fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:338-95.
- Cohnert TU, Rau RG, Buttler E, Hernandez-Richter T, et al. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World J Surg* 1997;21:396-400.
- Finch MD, Crosbie JL, Currie E, Garden OJ. An eight-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg* 1998;85:315-9.
- Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Preoperative and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resections for colorectal metastases – predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994;219:135-43.
- Knoefel WT, Brunken C, Neumann E, Grundlach M, Rogiers X, Izbicki JR. Kolorektale Lebermetastasen: Bestimmt die Anzahl der Metastasen, ob eine Resektion sinnvoll ist? *Swiss Surg* 2000;6:6-10.
- Shirabe K, Takenaka K, Fujiwara TG, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinomas with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997;84:1077-80.
- Vogel SB, Drane WE, Ros PR, Kerns SR, Bland KI. Prediction of surgical resectability in patients with hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 1994;219:508-16.
- Koga H, Moriya Y, Akusa T, Fujita S. The relationship between prognosis and CEA-dt after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *E J Surg Onc* 1999;25:292-6.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-62.
- Bakalagos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998;22:399-405.
- Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA, Ilstrup DM. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy: a matched comparative analysis. *Ann Surg* 1994;230:199-205.
- Malafosse R, Penna C, Cunha S, Nordlinger B. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Onc* 2001;12:887-94.
- Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis W Jr, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227:566-71.
- Elias D, Lasser PH, Hoang JM, et al. Repeat hepatectomy for cancer. *Br J Surg* 1993;80:1557-62.
- Bismuth H, Adam R, Navarro F, Castaing D, Engerran L, Abascal A. Resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clinics of North America* 1996;5:353-64.
- Vennok AP, Warren RS. Therapeutic approaches to metastases confined to the liver. *Current Onc Reports* 2001;3:109-15.

- 35 Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of hepatic metastases. Multicentric retrospective study by French Association of Surgery. Nordlinger B, Jaeck D, eds. In: Treatment of Hepatic Metastases of Colorectal Cancer. Paris, Berlin: Springer; 1992. p. 129.
- 36 Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1136-40.
- 37 Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225:51-62.
- 38 Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastasis following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
- 39 Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer – too good to be true? *Ann Onc* 1999;10:623-6.
- 40 Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, Gog C, Vetter G, Petrowsky H, Müller HH. Relevance of locoregional chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal primaries. *Swiss Surg* 2000;6:11-22.
- 41 Curley SA, Izzo F, Ellis LE, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232:381-9.
- 42 Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LE, Granchi J, Fiore F, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
- 43 Seifert JK, Junginger T. Leberresektionen bei Metastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren. *Chirurg* 1996; 67:161-7.