

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Einfluss perioperativer Komplikationen auf die Rezidivneigung
und auf das progressionsfreie Gesamtüberleben
von primär malignen Lebertumoren: dem HCC und CC**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Frenes Katharina

aus Bruneck
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Markus Rentsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Norbert Grüner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tobias Schiergens

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

In tiefer Dankbarkeit meinen Eltern Brigitte und Hubert
sowie meinen Großeltern Irmgard und Luis gewidmet

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|--|-----------|
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Definition und Epidemiologie..... | 2 |
| 1.2. Ätiologie und Pathogenese..... | 3 |
| 1.3. Klinik..... | 5 |
| 1.4. Diagnostik..... | 6 |
| 1.5. Klassifikation..... | 7 |
| 1.5.1. Ausbreitung und Stadieneinteilung..... | 8 |
| 1.6. Therapeutische Möglichkeiten..... | 12 |
| 1.6.1. Chirurgische Behandlungsstrategien..... | 13 |
| 1.6.2. Alternativtherapien..... | 15 |
| 1.7. Prognose..... | 15 |
| | |
| 2. Methodik..... | 16 |
| 2.1. Fragestellung und Zielsetzung..... | 16 |
| 2.2. Analyse und Patientenkollektiv..... | 16 |
| 2.2.1. Gesamtüberblick..... | 16 |
| 2.2.2. Retrospektiver Teil..... | 17 |
| 2.2.3. Prospektiver Teil..... | 19 |
| 2.3. Statistik..... | 20 |
| | |
| 3. Ergebnisse..... | 22 |
| 3.1. Ergebnisse HCC..... | 22 |
| 3.1.1. Risikofaktoren für Komplikationen..... | 22 |
| 3.1.1.1. Geschlecht, Alter bei OP und BMI..... | 22 |
| 3.1.1.2. Risikoprofil..... | 22 |
| 3.1.1.3. Einfluss von Komorbiditäten..... | 25 |
| 3.1.1.4. Erhöhte Tumormarker..... | 25 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 3.1.1.5. Leberwerte..... | 26 |
| 3.1.1.6. Einfluss des operativen Vorgehens..... | 27 |
| 3.1.1.7. Blutverlust..... | 28 |
| 3.1.2. Risikofaktoren für eine Rezidivneigung..... | 31 |
| 3.1.2.1. Risikoprofil..... | 31 |
| 3.1.2.2. Präoperative Tumormarker..... | 31 |
| 3.1.2.3. Präoperative Leberwerte..... | 31 |
| 3.1.2.4. Chirurgisches Vorgehen..... | 32 |
| 3.1.2.5. Blutverlust und Substitution..... | 34 |
| 3.1.2.6. Postoperative Komplikationen..... | 35 |
| 3.1.2.7. Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Grading, Resektionsrand..... | 37 |
| 3.1.2.8. Postoperative Chemotherapie..... | 39 |
| 3.1.2.9. Rezidiv und Management..... | 39 |
| 3.1.2.10. Nachsorge | 40 |
| 3.1.3. Überleben..... | 43 |
| 3.1.3.1. Deskriptive Häufigkeiten..... | 43 |
| 3.1.3.2. Überleben abhängig von präoperativen Laborparametern..... | 44 |
| 3.1.3.3. Überleben abhängig von Komplikationen..... | 44 |
| 3.1.3.4. Überleben abhängig von der pTNM-Klassifikation..... | 48 |
| 3.1.3.5. Überleben abhängig vom Rezidiv..... | 49 |
| 3.1.3.6. Überleben abhängig von der Nachsorge..... | 50 |
| 3.2. Ergebnisse CC..... | 52 |
| 3.2.1. Risikofaktoren für Komplikationen..... | 52 |
| 3.2.1.1. Geschlecht, Alter bei OP und BMI..... | 52 |
| 3.2.1.2. Risikoprofil..... | 53 |
| 3.2.1.3. Einfluss von Komorbiditäten..... | 54 |
| 3.2.1.4. Erhöhte Tumormarker..... | 54 |
| 3.2.1.5. Leberwerte..... | 55 |
| 3.2.1.6. Einfluss des operativen Vorgehens..... | 56 |
| 3.2.1.7. Blutverlust..... | 58 |
| 3.2.2. Risikofaktoren für eine Rezidivneigung..... | 61 |
| 3.2.2.1. Risikoprofil..... | 61 |
| 3.2.2.2. Präoperative Tumormarker..... | 61 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 3.2.2.3. Präoperative Leberwerte..... | 61 |
| 3.2.2.4. Chirurgisches Vorgehen..... | 62 |
| 3.2.2.5. Blutverlust und Substitution..... | 62 |
| 3.2.2.6. Postoperative Komplikationen..... | 63 |
| 3.2.2.7. Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Grading, Resektionsrand..... | 63 |
| 3.2.2.8. Postoperative Chemotherapie..... | 65 |
| 3.2.2.9. Rezidiv und Management..... | 65 |
| 3.2.2.10. Nachsorge | 66 |
| 3.2.3. Überleben..... | 69 |
| 3.2.3.1. Deskriptive Häufigkeiten..... | 69 |
| 3.2.3.2. Überleben abhängig von präoperativen Laborparametern..... | 70 |
| 3.2.3.3. Überleben abhängig von Komplikationen..... | 71 |
| 3.2.3.4. Überleben abhängig von der pTNM-Klassifikation..... | 74 |
| 3.2.3.5. Überleben abhängig vom Rezidiv..... | 76 |
| 3.2.3.6. Überleben abhängig von der Nachsorge..... | 77 |
| 4. Diskussion..... | 78 |
| 4.1. Patientenkollektiv und Studiendesign..... | 79 |
| 4.2. Risikofaktoren für Komplikationen..... | 80 |
| 4.3. Risikofaktoren für eine Rezidivneigung..... | 83 |
| 4.4. Überleben..... | 89 |
| 5. Zusammenfassung..... | 93 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 96 |

| | |
|--------------------------------------|------------|
| 7. Anhang | 110 |
| 7.1. Fragebogen..... | 110 |
| 7.2. Tabellen und Abbildungen..... | 116 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis..... | 118 |
| 9. Danksagung..... | 120 |

1). Einleitung

Maligne Lebertumore nehmen seit den letzten Jahrzehnten einen zunehmenden Stellenwert sowohl in der Diagnostik als auch im therapeutischen Vorgehen ein. Demzufolge werden deren Behandlungskonzepte in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien untersucht um die Prognose der bösartigen Tumorentitäten verbessern zu können [104].

Maligne Tumore der Leber stellen in 90% der Fälle Metastasen dar. 10% der Tumore entstehen durch eine primäre lokale Pathogenese, wobei das hepatozelluläre Karzinom (HCC) noch vor dem Cholangiokarzinom (CC) das am meist diagnostizierte primäre Malignom ist. Seltener werden maligne Hämangiome, Sarkome oder Cholangiosarkome diagnostiziert. Das embryonale Hepatoblastom ist ein maligner Tumor, welcher im Kindesalter auftritt und mit einer schlechten Prognose einhergeht [104, 38].

Primäre maligne Lebertumore weisen im Vergleich zu anderen Malignomen des GI-Traktes eine relativ schlechte Prognose auf. Dies kann durch einen späten Diagnosezeitpunkt oder durch komplexe Behandlungsmöglichkeiten bedingt sein. Nach wie vor stellt die chirurgische Resektion für das Cholangiokarzinom den einzigen kurativen Therapieansatz dar, assoziiert mit einer relativ hohen Morbidität und Mortalität. Eine im 2013 publizierte wissenschaftliche Arbeit präsentierte erstmals umfassende Ergebnisse bezüglich perioperativer Morbidität und Mortalität für das Cholangiokarzinom: demnach liegt die perioperative Morbidität und Mortalität nach R0 Resektion bei circa 50%, respektive bei 10%, sofern der Fokus auf die Studien mit mehr als 100 Patienten gelegt wird [121]. Für das HCC stellt die Lebertransplantation eine Sonderform der radikalen Resektion dar.

Bis dato existiert keine Datenerhebung, welche über den Zeitraum von 10 Jahren hinausgeht und untersucht ob perioperative Komplikationen die Rezidivrate und das Langzeitüberleben beeinflussen können.

Das erklärte Ziel dieser Dissertation ist es diesen Aspekt zu analysieren und anhand der aktuellen Studienlage zu erörtern.

1.1. Definition und Epidemiologie

Für das hepatozelluläre Karzinom und das Cholangiokarzinom liegen die Inzidenzraten bei fünf bis zehn Prozent und respektive bei zwei bis fünf Prozent. Das HCC, eine Entartung der Hepatozyten, stellt weltweit den fünfthäufigsten Tumor und die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Die Inzidenz weist große regionale Unterschiede auf und wird auf circa eine Million Menschen beziffert, bei einer jährlichen Mortalität von 600.000 Menschen [88]. 80% der Neuerkrankungen finden sich in Südostasien und in afrikanischen Gebieten südlich der Sahara. Es könnte davon ausgegangen werden, dass hierbei ein Zusammenhang zu den hohen Inzidenzen an chronischen Hepatitisinfektionen existiert. In Japan, Nordamerika und Europa hingegen ist die Anzahl der Neuerkrankungen weitaus geringer und beläuft sich auf etwa drei Prozent der Tumorfälle pro Jahr. In Italien, Spanien und England werden jedoch steigende Zahlen verzeichnet [90, 40, 17]. Die niedrigste Inzidenzrate findet sich in Skandinavien bei weniger als 2,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen [40]. Männer sind in der Regel dreimal häufiger betroffen als Frauen [43]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der Phase zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr in Europa und Nordamerika. In Afrika und Asien liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr [38, 43].

Beim Cholangiokarzinom handelt es sich um eine seltene Entartung der intra- oder extrahepatischen Gallengänge. Die Inzidenz beläuft sich auf circa ein Prozent mit steigender Tendenz. Gallengangstumore wurden erstmals von Durand-Fardle 1840 beschrieben, deren Entität erst durch Klatskin 1965 tatsächlich erfasst wurde [72]. In 65% der Fälle handelt es sich um ein hiläres Gallengangskarzinom, dem Klatskin Tumor, den Rest bilden intra- und extrahepatische Gallengangsveränderungen [38]. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Thailand, wobei in Deutschland mit circa 6000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen ist [140]. Während die Inzidenz der intrahepatischen Tumore jährlich zunimmt, nehmen die Zahlen der Neuerkrankungen der extrahepatischen Tumore ab. Dabei kann ein Zusammenhang zur steigenden Inzidenz chronischer Lebererkrankungen angenommen werden [60]. Das Cholangiokarzinom wird bei Männern etwas häufiger diagnostiziert als bei Frauen und das mittlere Erkrankungsalter liegt beim 70. Lebensjahr [38].

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Das HCC und das CC sind primäre Tumore der Leber mit möglicher Beziehung zueinander. Sowohl die Entstehung aus denselben Vorläuferzellen als auch Risikofaktoren und Pathogenese weisen gewisse Ähnlichkeiten auf. Im Folgenden werden diese Aspekte für beide Tumorentitäten gemeinsam behandelt.

Virushepatitiden stellen in Europa den größten und bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC's dar. Für das Cholangiokarzinom ist die Hepatitis-Infektion die zweithäufigste Ursache. Das Fünf-Jahresrisiko für die Entwicklung eines Karzinoms beträgt bei Zirrhose 15% bei einer Hepatitis B- und 17% bei einer Hepatitis C-Infektion [133, 119]. Etwa 50% der hepatozellulären Karzinome können schätzungsweise auf eine chronische Infektion mit einem Hepatitis B Virus zurückgeführt werden, 25% auf eine Hepatitis C-Infektion. In 15% der zirrhotischen Hepatitis B-Lebern entsteht innerhalb von fünf Jahren ein Karzinom. Im Rahmen einer Hepatitis C-Infektion beträgt das Fünf-Jahres-Risiko circa 17% [38, 43]. Die chronische Entzündungsreaktion wird als möglicher Trigger Faktor angenommen [104, 38]. Ein positives Hbs-Ag für die Hepatitis B-Infektion und die Höhe der Viruslast im Plasma des Patienten werden als Triggerfaktoren in der Tumorgenese angenommen [38, 21, 124]. Das Risiko ist doppelt so groß, wenn beide Hepatitisinfektionen vorliegen. Eine Koinfektion mit HIV stellt einen eigenständigen Risikofaktor dar. Es wird dabei einerseits ein aggressiverer Tumorverlauf, andererseits eine geringere Latenz der Tumorentstehung angenommen [133].

Die **alkoholassoziierte Leberzirrhose** stellt einen weiteren Risikofaktor für die Tumorentstehung dar. Bis zu einem Drittel der HCC Tumore sind aethylassoziiert. Die Inzidenz in Europa ist steigend [17, 36, 133]. Der Zusammenhang zum Nikotinabusus und der Karzinomentstehung ist umstritten und wird in wissenschaftlichen Studien kontrovers diskutiert [88, 89].

Die Zunahme der HCC-Fälle in Europa kann auch auf eine Zunahme der nicht-alkoholassoziierten Fettleber (**NAFLD**) oder der nicht-alkoholassoziierten Steatosis (**NASH**) zurückgeführt werden. Bei chronischen Lebererkrankungen wird in der westlichen Welt die NAFLD häufiger diagnostiziert als die NASH [133]. Die FLIP-Studie, Fatty Liver Inhibition of Progression, aus dem Jahre 2010 konnte beispielsweise zeigen, dass 43% Patienten mit einer NAFLD ein HCC ohne der begleitenden Zirrhose entwickelt haben [50].

Übergewicht (BMI größer als 25kg/m²) kann als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms angenommen werden [16, 139]. Keine wissenschaftliche Arbeit konnte bis dato einen Zusammenhang zwischen Adipositas und extrahepatischen CC zeigen [119, 139].

In einigen Publikationen konnte eine eindeutige Korrelation zwischen **Hyperinsulinämie** und Tumorentstehung beschrieben werden. Die Insulinresistenz soll eine tragende Rolle im Pathomechanismus einnehmen. Das Risiko ist circa zwei- bis dreifach erhöht [45, 133, 126, 139].

Andere **Lebererkrankungen**, wie die Hämochromatose (mit einem Fünf-Jahres-Risiko von 27%) oder ein Morbus Wilson stellen einen eigenständigen Provokationsfaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms dar [38, 45, 133]. Der Alpha-1 Antitrypsinmangel ist auch mit einem erhöhtem Risiko für eine Leberzirrhose, einem HCC und einem CC assoziiert [98, 123].

Die **Hepatolithiasis oder Choledocholithiasis** stellen einen umstrittenen eigenständigen Risikofaktor bei der Karzinomentstehung für extrahepatische und intrahepatische Gallengangstumore dar [120]. Auch Gallengangsanomalie, Gallengangszyten, Choledochuszyten oder eine biliäre ductale Zyste gehen mit einem erhöhten Risiko einher [126].

In einigen wissenschaftlichen Arbeiten konnte eine positive Korrelation zwischen **Autoimmunerkrankungen** und dem Risiko für ein HCC und CC aufgezeigt werden. Für das HCC ist die primäre biliäre Zirrhose entscheidend, mit einem Fünf-Jahres-Risiko von vier Prozent. Die Autoimmunhepatitis hat ein geschätztes Risiko von ein Prozent [38, 51, 52]. Die primäre sklerosierende Cholangitis stellt die Hauptursache für die Entwicklung eines CC's in der westlichen Welt dar. Eine maligne Entartung tritt nur in zehn Prozent der Patienten auf. Als Ursache wird die chronische Infektion mit ständiger Epithelerneuerung und die sekundär daraus entstehenden Mutagenen angenommen [38, 20, 126].

Aflatoxine sind in den asiatischen und afrikanischen Ländern entscheidende Provokationsfaktoren für ein HCC [14, 20, 130]. Wichtige Parasitär bedingte Erkrankungen sind für das HCC die Bilharziose und für das CC die Infektion mit *Opisthorchis viverrini* [21, 140].

Tabelle 1: Risikofaktoren

| Hohes Risiko HCC | Mittleres Risiko HCC | Geringes Risiko HCC |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • HBV + Zirrhose • HCV + Zirrhose • Hämochromatose | <ul style="list-style-type: none"> • HBV ohne Zirrhose • alkoholinduzierte Zirrhose • NASH und NAFLD • Aflatoxine | <ul style="list-style-type: none"> • HCV ohne Zirrhose • PBC • Autoimmunhepatitis • Alpha-1 Antitrypsinmangel • Morbus Wilson • Orale Kontrazeption • Nikotin |

| | |
|--------------------|--|
| Intrahepatische CC | PSC, Choledochuszyten, Leberzirrhose, Alkohol, chronische Infektion, parasitäre Besiedlungen |
| Extrahepatische CC | Gallensteine, biliäre ductale Zyste, Adipositas, Diabetes mellitus |

1.3. Klinik

Die Diagnostik und die Therapie der primären Lebertumore werden durch die lange klinisch inapparent verlaufende Tumorprogression erschwert. 40% der HCC-Patienten zeigen häufig keine frühen klinischen Symptome auf, beim intrahepatischem CC sind es sogar 90% der Fälle. Zum Diagnosezeitpunkt liegt in 50% beim HCC ein multilokuläres Wachstum vor, in 25% besteht bereits eine Pfortaderthrombose und in zehn Prozent hat der Tumor die Lebervene und die Vena Cava inferior infiltriert. Das Cholangiokarzinom hat eine deutlich schlechtere Prognose, da eine kurative Intervention aufgrund der fortgeschrittenen Tumorausdehnung seltener möglich ist [38].

Das Courvoisier Zeichen ist die schmerzlose tastbare vergrößerte Gallenblase und findet sich vor allem bei tumorösen Prozesses des distalen Gallenges. Durch die zunehmende Kompression der Gallenwege manifestiert sich im fortgeschrittenen Verlauf häufig ein Ikterus. Die resultierende Leberfunktionsstörung führt in späteren Stadien zu Aszites, Ödemen und zu Blutungskomplikationen. Die Umbauprozesse führen zum portalem Hypertonus mit einhergehender Splenomegalie und

eventueller Varizenblutung. In seltenen Fällen kann es zur Tumorruptur und somit zur gastrointestinalen Blutung oder zu einer Dekompensation einer bestehenden Leberzirrhose kommen [38, 29, 82].

1.4. Diagnostik

Die Tumordetektion der primären Lebertumore beruht auf bildgebende Verfahren und laborchemische Parameter [82].

Die Sonographie stellt in der Praxis den wichtigsten Stellenwert in der Primärprävention dar. Die Sensivität ist stark untersucherabhängig und unterliegt großen Schwankungen (zwischen 35% und 88%) [52]. Eine bessere Aussagekraft kann durch die Farbduplexsonographie oder durch die Gabe von Kontrastmittel erzielt werden [25, 43]. Die Magnetresonanz -Cholangiopankreatikographie (MRCP), reserveweise die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (die ERCP) sind Mittel der Wahl in der Diagnostik der Cholangiokarzinome. Eine ERCP kann auch therapeutisch durch das Einbringen von Stents genutzt werden. Aktuelle Studiendaten belegten jedoch, dass sich dadurch das postoperative Outcome und die Entnahme von feinnadelbiopischem Material verschlechtert [13, 19]. Bei missglückter Sondierung des Gallengangs stellt die perkutane transhepatische Cholangiographie eine diagnostische als auch therapeutische Option dar [148].

Die drei-phasische CT-Untersuchung ist die Standardmethode in der präoperativen Diagnostik. In der nativen CT-Untersuchung stellt sich das Leberkarzinom in der Regel als hypodens dar und zeigt nach Kontrastmittelgabe eine früharterielle Füllungsphase und ein venöses Washing-Out auf. Beide Charakteristika sind für ein HCC beweisend. Ein großes Problem stellen Läsionen kleiner ein cm dar, da sich die Treffsicherheit auf gerade 34% beläuft [43, 52]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hilft bei der Differenzierung von benignen und malignen Leberläsionen: T1 hyperintense und T2 hypointense Läsionen sprechen eher für eine dysplastische und maligne Genese.

Das PET-CT spielt für das HCC und CC kaum eine Rolle [59].

Laborparameter können neben den oben genannten bildgebenden Verfahren Hinweis auf ein möglich malignes Geschehen liefern. Tumormarker spielen in der Pri-

märtdiagnostik eine geringe Rolle. Sie sind jedoch in der Nachsorge überaus entscheidend [149]. Das Alpha-1 Fetoprotein (AFP) ist ein relativ spezifischer Marker für das HCC und kann in der Primärtdiagnostik auch zur Abgrenzung gegenüber dem CC eingesetzt werden. Ein über der Norm erhöhter Wert ist bei Primärtdiagnose in 30% anzutreffen, wobei falsch hohe Werte (bei Leberzirrhose oder bei kleinen und gut differenzierten Tumoren) beachtet werden müssen [22, 30, 38, 82,]. Neben dem AFP kann für das HCC auch das CEA (Carcinoembryonales Antigen) und für das CC das CA 19-9 (Carbohydrate –Antigen) sowie das CA 125 (Cancer Antigen) erhöht sein [82]. Aufgrund des erhöhten Zellumsatzes werden häufig zudem erhöhte GOT-, GPT- und LDH-Werte festgestellt werden. GGT und alkalische Phosphatase nehmen im Rahmen einer Stase pathologische Werte an. Eine erniedrigte Cholinesterase, ein niedriges Albumin und erhöhte Bilirubinwerte sprechen in der Regel für eine Einbuße der Leberfunktion. Eine Thrombozytopenie kann Ausdruck einer bereits vorhandenen Splenomegalie mit peripheren Verbrauch sein [33].

1.5. Klassifikation der Tumore

Makroskopisch wird das hepatozelluläre Karzinom in drei unterschiedliche Subtypen eingeteilt: dem großknotigen Karzinom, dem multizentrischen Karzinom und dem diffusen Karzinom. Das multizentrische Karzinom entsteht häufig auf dem Boden einer bestehenden Zirrhose. Das großknotige Karzinom tritt häufiger bei jüngeren Patienten ohne zirrhotischer Veränderung auf. Das diffuse Karzinom ist relativ selten und gilt als der aggressivste Subtyp. Dies liegt an der erschwerten Abgrenzbarkeit von Zirrhoseknoten, an der Neigung zur Gefäßinvasion und der Tendenz zur Fernmetastasierung [105].

Das CC wird in zwei große Gruppen eingeteilt: in das intrahepatische Gallengangskarzinom (25%) und in das extrahepatische Gallengangskarzinom (75%). Der häufigste Subtyp der extrahepatischen Tumore ist der Klatskin-Tumor (50%), welcher um die Hepatikusgabel liegt und nach Bismuth eingeteilt wird [82].

Histologisch handelt es sich beim HCC und CC in der Regel um ein Adenokarzinom.

Die WHO (*World Health Organisation*) hat 1994 eine histologische Einteilung des hepatozellulären Karzinoms vorgenommen. Demnach kann unter folgenden Untergruppen unterscheiden werden: die trabekuläre Form, die pseudoglanduläre Form, das szirrhöse Karzinom und das fibrolammeläre Karzinom [64]. Das CC kann gemäß der WHO in diverse Subtypen gegliedert werden, wie zum Beispiel dem Siegelringkarzinom, dem kleinzelligen Karzinom oder dem squamösen Karzinom.

1.5.1. Ausbreitung und Stadieneinteilung

Hepatozelluläre Karzinom metastasieren in der Regel relativ früh. Zunächst sind die hilusnahen und periportalen Lymphknoten infiltriert und im Verlauf treten Filiae in der Lunge, Gehirn und Knochen auf [38]. Inwiefern eine Stadieneinteilung für das HCC sinnvoll ist und auch mit einer prognostischen Relevanz einhergeht, wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Es gibt insgesamt drei relevante Stadieneinteilungen die für das therapeutische Vorgehen entscheidend sind.

Die TNM (Tumor-Nodus-Metastasen) und die UICC (*Union internationale contre le cancer*) -Klassifikation aus dem Jahre 2010 berücksichtigen Tumorgröße, Anzahl der Herde und Metastasierung. Die Einteilung nach Okuda oder die CLIP (*Cancer of the Italian Liver Program Score*) -Klassifikation beziehen die zu Grunde liegende Lebererkrankung und die Leberfunktion mit ein.

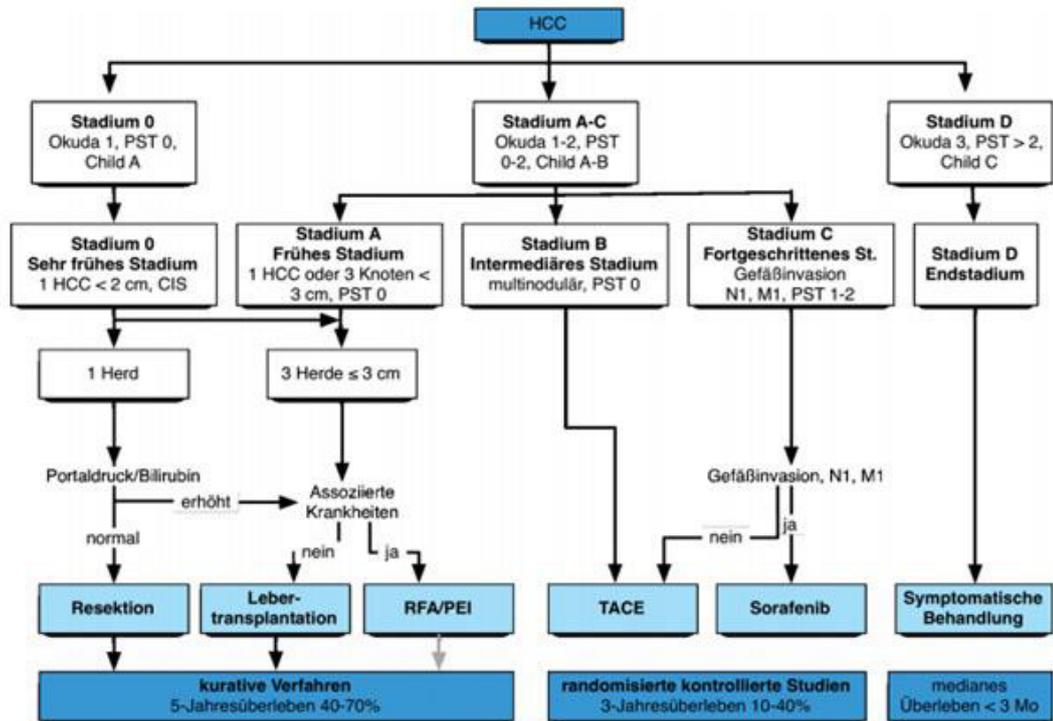
Tabelle 2: Zusammenfassung der Klassifikationen

| Klassifikation | Stadium | Kriterien |
|----------------|---------|---|
| TNM | T1 | Solitär ohne Gefäßinvasion |
| | T2 | solitär mit Gefäßinvasion oder multiple < 5cm |
| | T3a | Multiple > 5cm |
| | T3b | Invasion größerer Äste der V. Portae oder Vv. Hepaticae |

| | | |
|---------------------|----------------------|---|
| | T4 | Invasion in Nachbarorgane ausgenommen Gallenblase, Perforation des visz. Peritoneums |
| Okuda | I II III | 0 Punkte 1-2 Punkte 3-4 Punkte jeweils 1 Punkt für Tumor > 50% des Lebertolumens, Aszites, Albumin < 3g/dl, Bilirubin > 3mg/dl |
| CLIP-Klassifikation | Score 1-6 | Tumor: Uninodulär und Ausdehnung <50%, 0 Punkte Multinodulär und Ausdehnung <50%, 1 Punkt Diffus oder Ausdehnung > 50%, 2 Punkte Child-Kriterien: Child A 0 Punkte Child B 1 Punkt Child C 2 Punkte Portalvenenthrombose Nein: 0 Punkte, ja: 1 Punkt AFP <400 ng/dl, 0 Punkte >400 ng/dl, 1 Punkt |
| UICC Stadien | I II III IV | T1N0M0 T2N0M0 T3-4N0M0, alle N1 alle M1 |

Die in Europa weitaus gebräuchteste Klassifikation stellt der Barcelona- Score dar (BCLC). Hierbei geht jedes Tumorstadium mit einer therapeutischen Option einher. In dieser Klassifikation werden neben Tumorcharakteristika auch Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt. Eine Einteilung erfolgt von Stadium 0 bis D.

Abbildung 1: BCLC-Score



aus: www.hepatitsandmore.de

Das CC wird nach Bismuth für den Klatskintumor und nach der TNM Klassifikation für intra- und extrahepatischer Tumore eingeteilt.

Tabelle 3: Klassifikation CC

| | | |
|------------------------|-------|---|
| Bismuth-Klassifikation | Typ 1 | Karzinom betrifft Ductus hepaticus communis ohne Hepatikusgabel |
| | Typ 2 | Karzinom beteiligt Hepatikusgabel |
| | Typ 3 | Karzinom reicht bis an die Segmentabgänge |
| | 3a | Hepatikusgabel und rechter Hauptast bis Segmentabgänge |
| | 3b | Hepatikusgabel und linker Hauptast bis Segmentabgänge |
| | Typ 4 | Karzinom dehnt sich auf sekundäre Segmentabgänge beidseits aus |
| Intrahepatische Tumore | T1 | Solitär, < 2cm, ohne Gefäßinvasion |
| | T2 | Solitär < 2cm mit Gefäßinvasion oder multiple < 2cm ohne Gefäßinvasion |
| | T3 | Solitäre oder multiple Tumor > 2cm auf einem Lappen begrenzt |
| | T4 | Mehr als ein Lappen oder Infiltration der Hepatikusgabel oder Pfortader |
| | N1 | Lymphknotenmetastasen |
| | M1 | Fernmetastasen |

| | | |
|------------------------|-----|--|
| Extrahepatische Tumore | T1 | Tumor auf subepitheliales Gewebe oder fibromuskuläre Schicht begrenzt |
| | T2 | Infiltration fibromuskuläre Schicht |
| | T3 | Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas oder unilaterale Äste der V. Portae oder A. Hepatica propria |
| | T4 | Infiltration der Nachbarstrukturen, Hauptstamm der Portalvene, bilaterale A. Hepatica propria, Colon, Duodenum |
| | N1 | LK positiv |
| | M1 | Fernmetastasen |
| UICC | I | T1N0M0 |
| | II | T2N0M0 |
| | III | T1/2 N1M0 oder T3N1/0M0 |
| | I | jedes T, jedes N M1 |

1.6. Therapeutische Möglichkeiten

In der Therapieauswahl kann zwischen einem kurativem und einem palliativem Ansatz unterschieden werden. Bei den Therapieansätzen wird zwischen einer operativen, loco-regionären ablativen, oder systemischen Therapie differenziert. Zu den operativen Varianten zählen die Leberresektionen und die Lebertransplantation. Zu den loco regionär ablativen Behandlungsmöglichkeiten gehören die Alkoholinjektion, die Kryotherapie, die Hyperthermie, die Radiofrequenzablation (RFA), die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine lokale Strahlentherapie (SIRT). Die photodynamische Therapie (PDT) oder die Photodynamische Therapie mit Chemotherapie (PDT-C) nehmen für das CC einen wichtigen Stellenwert ein. Im Folgenden werden die chirurgischen Therapieansätze genauer behandelt. Ohne operativem Vorgehen kann für das HCC und das CC kein 5- Jahresüberleben erreicht werden.

1.6.1. Chirurgische Behandlungsstrategien

Die Leberresektion stellt beim HCC und beim CC die einzige kurative Therapieform dar und kann beim HCC, auch bedingt durch die Möglichkeit der Lebertransplantation häufiger gewählt werden. Für HCC-Patienten ist die chirurgische Intervention nach den weltweit anerkannten BCLC Kriterien eine wichtige Therapie Säule, vor allem bei Patienten mit nicht zirrhotischen Lebern oder bei Patienten mit leichter Leberzirrhose (Stadium 0: PS 0 und Child Pugh 0 oder Stadium A: < als drei Lebertumore) [15].

Die präoperative Planung nimmt einen wichtigen Stellenwert in der operativen Behandlungsstrategie ein um die Mortalität und Morbidität zu reduzieren. Zur Abklärung von Lagebeziehungen zu Nachbarstrukturen, dem Disseminationsgrad und voraussichtlich postoperative Leberfunktion sollte präoperativ mindestens ein dreiphasen CT durchgeführt werden. Die Sonographie und/oder einem MRT/MRCP können ergänzend dienen. Ein wichtiger Bestandteil stellt die Einschätzung des restlichen Lebervolumens dar: Tumorfrees Lebervolumen geteilt durch Gesamtheit funktionelles Lebervolumen mal Grad der hepatischen Insuffizienz (für Child A kann demnach max. 50% entfernt, für Child B 25% und für Child C höchstens 12,5% reseziert werden).

Die chirurgischen Resektionen können in drei große Gruppen eingeteilt werden. Es gibt die anatomische Leberresektion entlang der Fissuren, beispielsweise die linke oder rechte Hepatektomie, die Sektorektomie und die Segmentektomie. Eine weitere Möglichkeit stellt die atypische Resektion dar, bei der der Tumor außerhalb der anatomischen Grenzen in toto entfernt wird. Als dritte und letzte Variante kann die Tumorresektion oder Metastasenresektion gewählt werden (Enukleation), bei der nur der Tumor an sich, ohne Mitnahme des Lebergewebes, entfernt wird [28]. Erweiterte Maßnahmen wie eine Cholezystektomie, eine Lymphknotenentfernung oder Gefäßresektion gehen womöglich mit einer höheren intraoperativen Komplikationsrate und mit einer höheren Rezidivrate einher [80, 94]. Der Blutverlust kann durch ein intraoperativ durchgeführtes Pringle-Manöver reduziert werden. Einzelne wissenschaftliche Arbeiten belegten ein damit assoziiertes schlechteres Gesamtüberleben [94, 61]. Eine präoperative Chemoembolisation oder eine portale Embolisation korrelieren nicht mit einer Prognoseverbesserung, die Studie von Hanazaki K et al. zeigte darüber hinaus ein höheres Rezidivrisiko auf [48].

In den letzten Jahren wurden zunehmend laparoskopische Resektionsverfahren beim HCC für ein definiertes Patientengut etabliert, mit ebenbürtigen Ergebnissen zu offenen Techniken. Ein bedeutender Vorteil der minimal invasiven Technik stellt mit Sicherheit die kürzere Hospitalisationszeit dar. Diverse Studienergebnisse konnten eine geringere Komplikationsrate belegen, bei jedoch deutlich längerer Operationszeit. Hinsichtlich des rezidivfreien Fünf-Jahres-Gesamt-Überlebens gab es keine Unterschiede [2, 35].

Eine weitere Möglichkeit stellt auch eine Lebendspende dar. Gemäß den Barcelona Kriterien wird sie in frühem Stadium und bei 3 Herden kleiner 3cm oder bei Vorliegen eines Herdes mit erhöhtem Portaldruck als therapeutische Option gewählt. Die Lebertransplantation kann für jene Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen der Tumorprogress während der Wartezeit ein Risiko für die Entlistung mit sich bringen würde. Dabei weist die Lebertransplantation die beste Überlebensrate auf [15, 43].

CC-Patienten sollten in der Regel großzügig mittels erweiterter Hemihepatektomie einschließlich Entfernung der portalen LK (Lymphknoten) und anschließender Hepatikojejunostomie operiert werden. Eine alleinige Entfernung kleiner Tumore ist mit einem schlechten Outcome assoziiert [75]. Eine Portalvenenembolisation kann das Lebervolumen erhöhen und somit das Risiko eines Leberversagens reduzieren [37].

In Amerika nimmt die Lebertransplantation bei nicht resektablen CC- Tumoren einen zentralen Stellenwert ein. Sie verspricht ein besseres Outcome als ein rein palliativer Ansatz. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt circa 23%, wobei 84% der Patienten ein Rezidiv entwickeln [86]. Patienten mit einer Lebendspende und neoadjuvanter Therapie mittels Chemoradiotherapie haben ein besseres Langzeitüberleben. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen hier bei circa 82% [96, 42].

1.6.2. Alternativtherapien

Tabelle 4: Übersicht der Alternativtherapien

| Alternativtherapien | Tumor | Ansatz | Überleben |
|----------------------|-------|-----------|------------------|
| Lebertransplantation | HCC | Stadium A | 40-70% (5-Jahre) |
| Lebertransplantation | CC | | 20-80% (5-Jahre) |
| RFA | HCC | Stadium A | 40-70% (5-Jahre) |
| TACE | HCC | Stadium B | 10-40% (3-Jahre) |
| SIRT | HCC | palliativ | 7 Monate |
| PDT | CC | | ca. 1 Jahre |
| PTD-C | CC | | ca. 1,5 Jahre |

Quellen:[9, 23, 67, 70, 73, 95, 117, 122]

Die Chemotherapie wird im kurativem Setting bei den primären Lebertumoren vor allem als neoadjuvanter oder adjuvanter Therapieansatz genutzt. Im Falle einer palliativen Situation stellt sie ebenfalls eine mögliche Option dar [7, 44, 62, 129, 81].

1.7. Prognose

Im Stadium I und II liegt beim HCC die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Intervention zwischen 50% und 60%. Bei Inoperabilität liegt die mittlere Überlebenszeit bei sechs Monaten. Mit Hilfe von interventionellen und systemisch therapeutischen Verfahren kann eine Verlängerung der Überlebenszeit von drei bis sechs Monaten erreicht werden. Nur ein geringer Anteil der Patienten mit CC können bei Diagnosestellung kurativ behandelt werden. Nach radikalen Operationen beträgt die mittlere Überlebenszeit circa zwei bis drei Jahre, bei palliativen Eingriffen oder Inoperabilität im Schnitt circa sechs bis neun Monate [38, 82].

2). Methodik

2.1. Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende klinisch–statistische Studie besteht aus einer retro- und prospektiven Analyse aller Patienten, die im Universitätsklinikum Großhadern zwischen 2003 und Dezember 2012 aufgrund eines hepatozellulären oder cholangiozellulären Karzinoms operiert und bis 2013 prospektiv beobachtet wurden. Die Datenanalyse umfasst sowohl Patienten nach Erstdiagnose als auch mit Rezidivkrankung. Primärer Endpunkt war den Einfluss intra- und postoperativer Komplikationen auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und auf das progressionsfreie Überleben zu untersuchen. Das Studienkonzept basierte auf zwei zentrale Fragestellungen: Können chirurgische Komplikationen als signifikante Risikofaktoren für das Wiederauftreten hepatobiliärer primärer maligner Raumforderungen gewertet werden und wird das Langzeitüberleben beeinflusst? Die Analysen wurden für das hepatozelluläre Karzinom und das cholangiozelluläre Karzinom getrennt voneinander durchgeführt.

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien haben in den letzten Jahrzehnten einen Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und Rezidivneigung maligner Erkrankungen gezeigt [49, 111]. Es wäre schlussfolgernd naheliegend, dass chirurgische Komplikationen auch das Wiederauftreten maligner Lebertumore nach Leberresektionen begünstigen.

2.2. Analyse und Patientenkollektiv

2.2.1. Gesamtüberblick

Die vorliegende Arbeit besteht insgesamt aus zwei Teilen. Der erste Teil stellt eine retrospektive Datenerhebung aller chirurgischen Komplikationen im Rahmen der kurativ durchgeführten Leberresektion dar. Der Untersuchungszeitraum umfasste insgesamt 10 Jahre und beinhaltet 192 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und 101 Patienten mit Cholangiokarzinom.

Diese retrospektive Erhebung wurde durch eine prospektive Analyse ergänzt. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden das tumorfreie Überleben, der Rezidivzeitraum

und Gesamtüberlebens anhand eines Fragebogens ermittelt. Der Stichtag der prospektiven Erfassung war der 31.06.2013. Diese beiden Teile wurden anschließend miteinander in Bezug gesetzt um so einen eventuellen Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und Wiederauftreten beider Tumorentitäten aufzeigen zu können.

2.2.2. Retrospektiver Teil

Die Aktenrecherche der retrospektiven Erhebung umfasste peri-, intra- und postoperative Daten aus Patientenakten, OP- und Anästhesieberichten. Erfasst wurden die Daten aus einer FileMaker basierten Datenbank. Ab 2008 lag eine genaue perioperative Datenerfassung vor, die teilweise anhand Datenabgleich mit dem klinischen Ergänzungssystem (KAS) ergänzt werden musste. Daten zwischen 2003 und 2008 waren zum Großteil nicht vorhanden und wurden durch Aktenrecherche im hauseigenen Archiv erfasst. Zudem wurden Daten vom Tumorzentrum München angefragt.

Der erste Teil der retrospektiven Datenerhebung beinhaltete personenbezogene Informationen wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht, und dem daraus ermittelten BMI. Des Weiteren wurden auch OP -Datum und Aufenthaltszeitraum in der Klinik erfasst.

Ein besonderes Hauptaugenmerk galt dem Risikoprofil des Patienten. Dabei wurden die für Europa relevanten erkrankungsassoziierten Risikofaktoren erfasst. Dieses Risikoprofil wurde durch das individuelle patientenbezogene Risikoprofil hinsichtlich Komorbiditäten komplettiert. Das individuelle operative Gesamtrisiko wurde aus beiden Risikoprofilen errechnet.

Die Datenerhebung wurde durch eine genaue präoperative Bildgebung und durch präoperativer Laborparameter ergänzt. Der MELD- Score wurde ermittelt. Leberwerte, sowie Thrombozyten und Nierenwerte wurden erneut am 7. und 14. postoperativem Tag in den Datensatz integriert.

Zur Erfassung der operativen Vorgehensweise, der chirurgischen Komplikationen und der eventuell daraus resultierenden Maßnahmen, wurden sowohl OP-Berichte als auch Anästhesie-Berichte analysiert und erfasst.

Hierbei wurden folgende Unterpunkte dokumentiert:

- 1). Vorgehen wie geplant? Ja, nein
- 2). Chirurgisches Resektionsverfahren
- 3). Pringle-Manöver? Ja, nein
- 4). Cholezystektomie? Ja, nein
- 5). Biliodigestive Anastomose? Ja, nein
- 6). Lymphknoten-Dissektion? Ja, nein
- 7). Parenchydissektion? Ja, nein
- 8). OP Erweiterung? Ja, nein?
- 9). pTNM-Klassifikation postoperativ – (oft Daten nicht erhoben)

Die chirurgischen Komplikationen wurden in drei große Gruppen eingeteilt: Intraoperative Komplikationen (Gruppe 1), peri- und postoperativen Komplikationen (Gruppe 2) und Maßnahmen zur Behandlung von Komplikationen (Gruppe 3). Dabei wurde zwischen einer erneuten chirurgischen Revision, einem konservativem Management und einem interventionellem Vorgehen unterschieden.

Die postoperativen Komplikationen wurden zusätzlich noch nach Clavien–Dindo kategorisiert:

- Grad I: Abweichung vom normalen postoperativem Verlauf ohne Notwendigkeit einer Intervention
- Grad II: Leichte Komplikationen mit Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
- Grad III: Komplikation mit chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Notwendigkeit
- Grad IV: Lebensbedrohlich mit intensivmedizinischer Behandlung
- Grad V: Tod

Zusätzlich wurde eine Unterteilung in septische und nicht septische Komplikationen vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle stellt einen kurzen Überblick über die erhobenen Daten dar.

Tabelle 5: Überblick über das Spektrum der erfassten retrospektiven Variablen

| Patientendaten | Risikofaktoren | Präoperatives Management | Operation | Posoperativer Verlauf |
|------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Patientenname | Risikofaktoren | Bildgebung | Operation | pTNM |
| Geburtsdatum | Alkoholabusus | CT | Resektionsverfahren | |
| Aufnahmedatum | Steatosis | PET CT | Operateur | Komplikationen |
| OP-Datum | Nichtalkoholassozierte Steatosis | MRT | Operationsdauer | Leberdysfunktion |
| Entlassungsdatum | Zirrhose | Sonographie | Resektionsverfahren | Ileus |
| Geschlecht | Hepatitis B | | Resektabilität | Galleleck |
| Größe | Hepatitis C | | Pringle | Biliom |
| Gewicht | | Laborparameter | | Abszess |
| BMI | Komorbiditäten | CEA | Zusätzliche Eingriffe | Nachblutung |
| | Cardial | AFP | Dauer | Leberischämie |
| | Pulmonal | CA 19-9 | Cholezystektomie | Wundheilungsstörung |
| | Renal | GOT | LK-Dissektion | Infektion |
| | Adipositas | GPT | Biliodigestive Anastomose | Pneumonie |
| | Hypertonus | AP | Adhäsiolyse | Pleuraerguss |
| | Diabetes mellitus | CHE | Parenchydissektion | Harnwegsinfekt |
| | | GGT | | Verzögerter Kostaufbau |
| | | Quick | Intraoperative Daten | |
| | | INR | Blutverlust | Komplikations-Management |
| | | Kreatinin | Substitution | Revision |
| | | Bilirubin | | Konservativ |
| | | Thrombozyten | | Interkonventionell |

2.2.3. Prospektiver Teil

Die prospektive Datenerhebung sollte einen eventuellen Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und Rezidivneigung oder tumorfreiem Überleben zeigen. Der Untersuchungszeitraum wurde ab Januar 2003 bis zum 31.06.2013 angesetzt. Ein dafür geeigneter standardisierter Brieffragebogen wurde entwickelt und an Patienten oder Hausärzte verschickt. Bei der Erstellung des Fragebogens wurde besonderen Wert auf die Einfachheit, Verständlichkeit sowie Vergleichbarkeit gelegt. Hierbei wurden keine offene Fragen, sondern nur Mehrfachauswahl-Fragen gewählt. Bei fehlender Rücksendung des Fragebogens wurde in einem zweiten Schritt eine standardisierte Telefonbefragung mit den Patienten durchgeführt, basierend auf dem Fragebogen. Bei einem *loss of follow up* wurden die jeweiligen Hausärzte oder einweisenden Ärzte in die Datenerhebung mit einbezogen. Patienten, die postoperativ innert 30 Tage verstarben oder deren Nachsorge nicht eruiert werden konnte, wurden im prospektiven Studienteil nicht berücksichtigt. Dies waren insgesamt 60 Patienten: 14 CC-Patienten und 46 HCC-Patienten.

Der Fragebogen umfasste insgesamt vier Seiten und sollte den postoperativen Verlauf ab dem Operationstag bis zum Befragungszeitpunkt erfassen. Die Daten bezogen sich auf Rezidiv, Rezidivzeitpunkt, Tumornachsorge und Verlaufstherapien.

(Siehe Anhang)

2.3. Statistik

Die erhobenen retro- und prospektiven Daten wurden nach abgeschlossener Erhebung zu einem einheitlichen Datensatz zusammengefügt und mittels SPSS (statistical package for the social sciences), Version 23.0 ausgewertet. Die Auswertungen für das hepatozelluläre Karzinom und dem Cholangiokarzinom wurden getrennt vorgenommen. Zur deskriptiven Analyse von potentiellen Einflussfaktoren für intraoperative, perioperative und postoperative Komplikationen, sowie von Faktoren für die Wiederauftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Dabei wurden unterschiedliche Subgruppen für beide Tumorentitäten generiert. Für kategoriale Variablen wurden Kreuztabellen angefertigt und hinsichtlich ihrer Signifikanz mittels Chi-Quadrat- beziehungsweise dem Fisher Exakt-Test verglichen. Dabei wurde der p-Wert auf $< 0,05$ und das Konfidenzintervall auf 95% festgelegt.

Nach Überprüfung der Normalverteilung von quantitativen Variablen mittels des nicht parametrischen K-S Tests wurden normalverteilte Faktoren mittels T-Test und beliebig verteilte Daten mittels U-Test verglichen. Der Kruskal–Wallis Test wurde angewandt um potentielle Unterschiede bei mehr als zwei Gruppen nachweisen zu können. Überlebensanalysen wurden vorgenommen, die mittels Kaplan Maier Kurven erstellt wurden. In univariaten Analysen wurden potentielle Einflussfaktoren untersucht und eventuelle Unterschiede mit Hilfe des Log-Rank Tests verglichen. Dabei wurde das Gesamtüberleben analysiert. Für die befundbezogene Überlebensanalyse wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Todesursachen nicht befundbezogen waren oder deren Todesursache nicht bekannt war.

Tabelle 6: Einteilung des Patientenkollektivs

| | | | |
|-----|--------------------|--------------|-------|
| HCC | Komplikation | Rezidiv | n=38 |
| | | Kein Rezidiv | n= 36 |
| | Keine Komplikation | Rezidiv | n=28 |
| | | Kein Rezidiv | n=47 |
| CC | Komplikation | Rezidiv | n=15 |
| | | Kein Rezidiv | n=25 |
| | Keine Komplikation | Rezidiv | n=24 |
| | | Kein Rezidiv | n=18 |

3). Ergebnisse

3.1. Ergebnisse des HCC-Patientenkollektivs

3.1.1. Risikofaktoren für Komplikationen

Bezüglich der Komplikationen betrachtet die statistische Auswertung zunächst die Komplikationsrate als Gesamtereignis, inklusive septischer und nicht septischer Komplikationen. Anschließend wird eine Unterteilung vorgenommen. Dabei wird der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Komplikationen sowie die Notwendigkeit einer operativen Revision aufgrund mindestens eines perioperativen Komplikationsereignisses untersucht.

3.1.1.1. Geschlecht, Alter bei OP und BMI

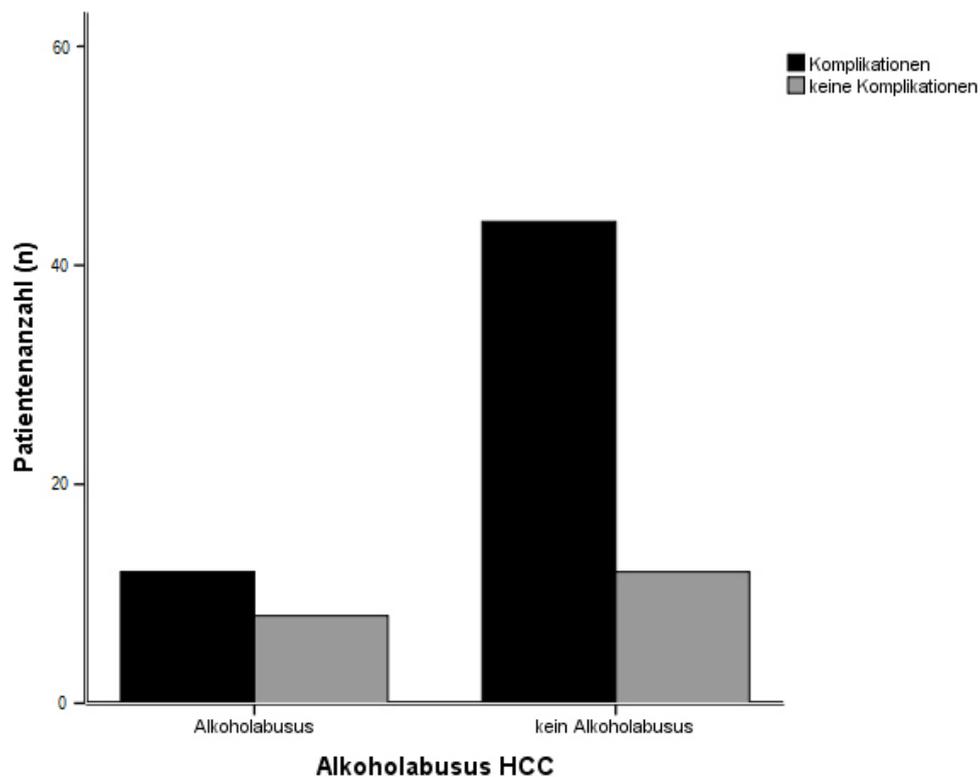
Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten belief sich auf 133/57. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 63,5 Jahren bei Erstdiagnose. Der Mittelwert des erhobenen Body Mass Index lag im Mittel bei 26,4 kg /m². Bezüglich des Alters bei Erstdiagnose waren Patienten mit Komplikationen im Durchschnitt knapp vier Jahre älter (65,5 Jahre), als jene Patienten, bei denen keine Komplikationen auftraten (61,7 Jahre). Weder für das Alter zum Operationszeitpunkt, noch für das Geschlecht oder dem Adipositasgrad konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen festgestellt werden.

3.1.1.2. Risikoprofil

Bei 59,4% der HCC-Patienten war mindestens ein präoperativer Risikofaktor vorhanden (Tabelle 5). Ein Alkoholabusus lag im Mittel bei 12,5% der Patienten vor. Bei Patienten mit Komplikationen konnte in 17,6% der Fälle und im Patientenkollektiv ohne Komplikationen in 8,1% ein C2-Abusus festgestellt werden. Eine

Kreuztabelle und der Chi – Quadrat–Test zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem vorhandenem Alkoholabusus und dem Auftreten von Komplikationen ($p = 0,062$) auf.

Abbildung 2: Zusammenhang C2-Abusus und Komplikationsrate

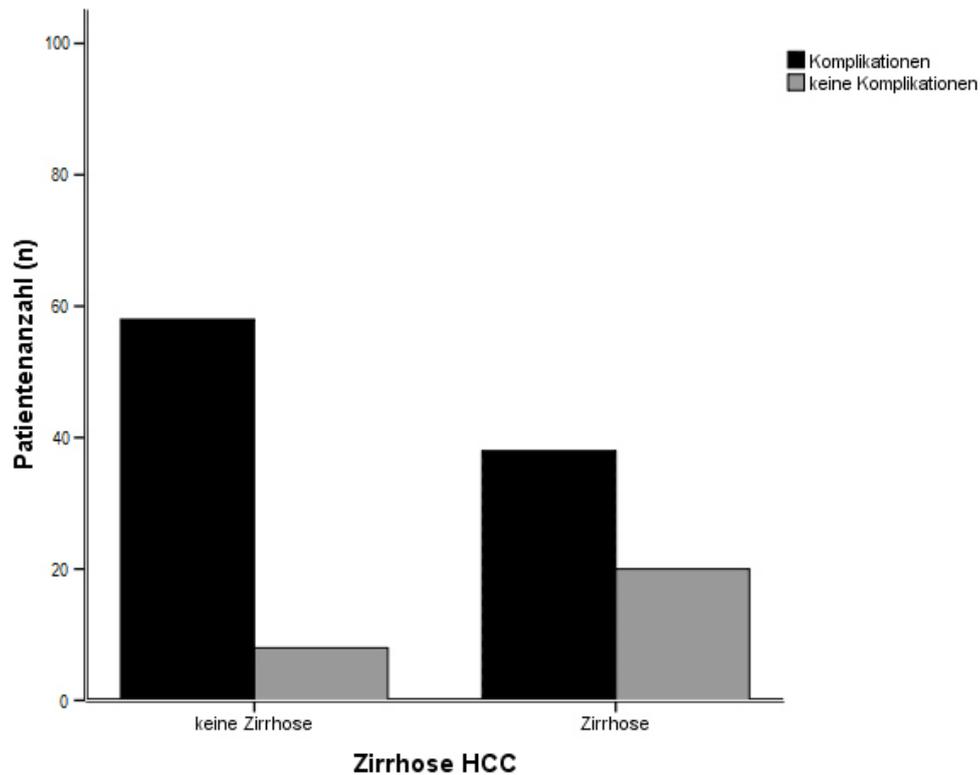


Das Vorhandensein einer Fibrose war im Patientenkollektiv mit Komplikationen (39,6%) annähernd gleich zu jenem Kollektiv ohne Komplikationen (40%). Bei Fehlen einer Fibrose betrug die Anzahl der Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv 55 von 115 Fällen.

Bei 37,5% der Patienten mit Komplikationen und in 31,5% des Patientenkollektivs ohne Komplikationen konnte eine Steatose der Leber klinisch diagnostiziert werden. Die Komplikationsrate war vergleichbar mit jenen Patienten, bei denen keine Steatose vorlag. Für beide Leberveränderungen konnte keine Signifikanz für das erhöhte Auftreten von Komplikationen nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich

kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Zirrhose und einem damit verbundenem erhöhtem Komplikationsrisiko.

Abbildung 3: Zusammenhang Zirrhose und Komplikationsrate



13,2% des Kollektivs mit Komplikationen versus 12,1% der Patienten ohne Komplikationen hatten eine Hepatitis B-Infektion. Eine Hepatitis C-Infektion lag bei 18,7 % mit Komplikation versus 12,2% der Patientenzahl ohne Komplikationen vor. Beim Vorliegen einer Hepatitis B-Infektion kam es bei 47,6% der Patienten zu einer Komplikation, gegenüber 50,0% der Patienten ohne Hepatitis B-Infektion. Bei einer Hepatitis C-Infektion belief sich der Anteil auf 46,0% mit Infektion versus 50,0% ohne Infektion. Für beide viralen Erkrankungen konnte keine Signifikanz bezüglich erhöhter Komplikationsrate festgestellt werden.

3.1.1.3. Einfluss von Komorbiditäten

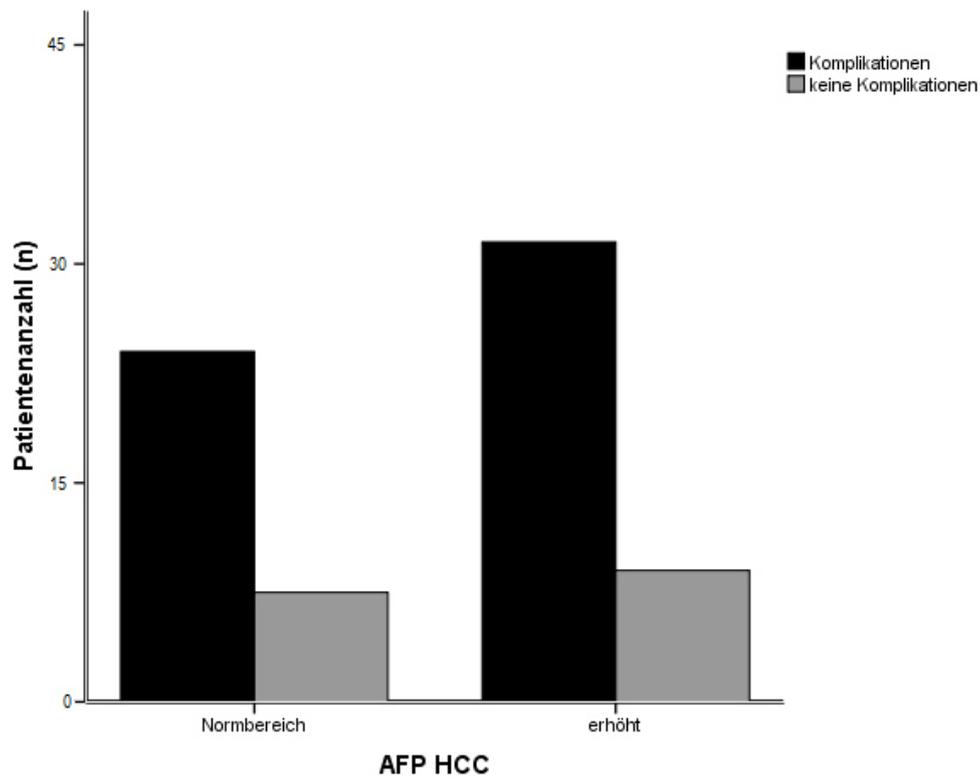
Das Patientenkollektiv mit und ohne Komplikation wurde hinsichtlich präoperativ vorhandener Komorbiditäten verglichen. Dabei wurden cardiale und pulmonale Begleiterkrankungen sowie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Adipositasgrad als potentielle Risikofaktoren für Komplikationen eingestuft. Cardiale Begleiterkrankungen: (25,3% der Patienten mit Komplikationen versus 23,2% des Kollektivs ohne Komplikationen) und der prozentuale Anteil an Hypertonikern: (50,5% der Fälle mit Komplikationen versus 51,5% derer ohne Komplikationen) waren annähernd vergleichbar. Bei Fehlen des kardialen Risikofaktors traten nicht weniger Komplikationen auf.

Bei 19,8% der Patienten mit Komplikationen und 13,1% der Fälle ohne Komplikationen lag eine Adipositas (BMI größer als 30 kg/m²) vor. Lag keine Adipositas vor, kam es bei 33 von 68 Patienten zu einer Komplikation. Bei 6% der Patienten mit Komplikationen und 3% bei jenen ohne Komplikationsereignis konnte eine pulmonale Begleiterkrankung diagnostiziert werden. Bei 47% der Patienten ohne pulmonale Begleiterkrankung kam es zum Auftreten eines Komplikationsereignisses. Für keine der Komorbiditäten konnte eine Signifikanz hinsichtlich der untersuchten Komplikationserhöhung nachgewiesen werden

3.1.1.4. Erhöhte Tumormarker

Zunächst wurden beide Patientenkollektive (mit und ohne Komplikationen) bezüglich einer CEA-Erhöhung (Carcinoembryonales Antigen) über der Norm verglichen. Bei Patienten mit Komplikationen war der Tumormarker präoperativ in 26,4 % der Fälle erhöht, während lediglich bei 13,1 % des Patientenkollektivs ohne Komplikationsereignis eine CEA-Erhöhung dokumentiert werden konnte. Das AFP (Alpha Fetoprotein) nahm in 38,5 % der Fälle mit Komplikationen beziehungsweise in 36,4 % der Fälle ohne Zwischenfall pathologische Werte an.

Abbildung 4: Zusammenhang präoperativer AFP-Erhöhung und Komplikationsrate



Das CA 19-9 (Carbohydrate-Antigen) war bei 30,8% der Patienten mit Komplikationen und bei 18,2% der Fälle ohne Komplikation erhöht. Für keinen der Tumormarker konnte ein Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten Werten und einem erhöhtem Komplikationsrisiko gezeigt werden.

3.1.1.5. Leberwerte

Bei circa 70% der Fälle lag eine Erhöhung der GOT (Glutamat-Oxalacetat Transaminase) oder bei 60% der Fälle eine erhöhte GPT (Glutamat-Pyruvat Transaminase) vor. Die GOT war bei all jenen Patienten mit Komplikationsereignis (72,1%) gegenüber jenen ohne Komplikationen (71,8%) im vergleichbaren Ausmaß erhöht. Mittels T-Test konnte gezeigt werden, dass erhöhte präoperative GOT-Werte mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergingen ($p = 0,007$).

Bei 46,2% der Patienten mit Komplikationen versus in 65% der Fälle ohne Komplikationen konnten pathologisch erhöhte GPT-Werte erfasst werden. Obwohl hier ein Trend erkennbar war, lag keine statistische Signifikanz ($p = 0,057$) vor.

Eine Erhöhung der alkalische Phosphatase (aP) ging mit einer Erhöhung der Komplikationsraten einher ($p = 0,01$).

Bei all jenen Patienten mit Komplikationen lag eine Hyperbilirubinämie in 80,3% der Fälle vor, gegenüber dem Datenkollektiv ohne Komplikationen mit 91,7%. Ein erhöhter präoperativer Bilirubinwert ging nicht mit einem gehäuften Auftreten von Komplikationen einher.

3.1.1.6. Einfluss des operativen Vorgehens

Eine atypische Resektion wurde häufiger im Patientenkollektiv mit Komplikationsereignis (33%) gegenüber jenem ohne Komplikationsereignis (25,3%) als operatives Vorgehen gewählt. Die Segmentresektion wurde bei 14,4% der Patienten mit Komplikationsereignis und in 22,2% der Fälle ohne Komplikationsereignis angestrebt. Es konnte nicht gezeigt werden, dass eine atypische Resektion gegenüber einer Segmentresektion und umgekehrt mit einem höheren Komplikationsrisiko vergesellschaftet war. Eine Hemihepatektomie wurde weitaus seltener angestrebt. Im Rahmen einer Linksresektion traten bei lediglich in vier von 15 Fällen eine Komplikation auf, bei einer Rechtsresektion betrug die Anzahl 22 von 28 Fällen. Mit einer statistischen Signifikanz ($p = 0,002$) konnte gezeigt werden, dass eine Hemihepatektomie rechts im Gegensatz zu einer Hemihepatektomie links mit einer erhöhten Komplikationsrate einherging.

Hinsichtlich der erweiterten Operationsmaßnahmen konnte gezeigt werden, dass weder eine Cholezystektomie noch eine LK-Dissektion oder die Anlage einer biliodigestive Anastomose mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert waren.

Ein schlechterer Resektionsstatus (R1 versus R0) ging mit einem gehäuften Auftreten von Komplikationsereignissen ($p = 0,001$) einher.

3.1.1.7. Blutverlust

Bei 144 der HCC-Patienten kam es zu einem intraoperativem Blutverlust.

15 Patienten hatten postoperativ eine Leberdysfunktion, sechs Patienten ein Galleleck und bei acht Patienten kam es zu einer erneuten postoperativen Blutung. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit intraoperativem Blutverlust signifikant häufiger postoperative Komplikationen auftraten (für Dysfunktion $p = 0,09$, für Galleleck; $p = 0,169$; für Nachblutung $p = 0,11$).

Tabelle 7: Allgemeine Patienteninformationen HCC mit Komplikationen

| | Insgesamt | Mit Kompl- kation (%) | Ohne Kom- plikation (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--|------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Geschlecht (M/W) | 133/57 | 64/27 | 69/30 | 0,92 (Chi-Square) |
| Alter (Jahre) | 63,5± 0,9 | 65,5± 1,1 | 61,7± 1,4 | 0,043 (T-Test) |
| Gewicht (kg) | 77,7± 1,0 | 79,2± 1,4 | 76,2± 1,4 | 0,129 (T-Test) |
| Körpergröße (cm) | 171,3± 0,6 | 172,2± 0,78 | 170,41± 0,8 | 0,127 (T-Test) |
| BMI (kg/m²) | 26,4± 0,2 | 26,6± 0,4 | 26,1± 0,4 | 0,369 (T-Test) |
| Risikofaktoren (%) | | | | |
| Alkoholabusus | 12,5 | 17,6 | 8,1 | 0,062 (Chi-Square) |
| Fibrose | 41,2 | 39,6 | 40,4 | 0,943 (Chi-Square) |
| Zirrhose | 43,8 | 46,2 | 39,4 | 0,605 (Chi-Square) |
| Hepatitis B | 12,5 | 13,2 | 12,1 | 0,825 (Chi-Square) |
| Hepatitis C | 15,1 | 18,7 | 12,1 | 0,209 (Chi-Square) |
| Komorbiditäten (Patienten / %) | | | | |
| Adipositas (>30) | 16,1 | 19,8 | 13,1 | 0,458 (Chi-Square) |
| cardial | 24,8 | 25,3 | 23,2 | 0,745 (Chi-Square) |
| pulmonal | 4,7 | 6,6 | 3,0 | 0,315 (Chi-Square) |
| Diabetes mellitus | 28,1 | 26,4 | 30,3 | 0,549 (Chi-Square) |
| Hypertonus | 50,5 | 50,5 | 51,5 | 0,894 (Chi-Square) |
| CEA-Werte patholo- gisch (Patienten in %) | 15,1 | 26,4 | 13,1 | 0,986 (T-Test) |
| CA 19-9 pathologisch erhöht (in %) | 23,8 | 30,8 | 18,2 | 0,708 (T-Test) |
| AFP-Wert pathologisch erhöht (in %) | 37,0 | 38,5 | 36,4 | 0,158 (T-Test) |
| Leberwerte erhöht (Pa- tienten in %) | | | | |
| Alkalische Phosphatase | 59,1± 0,03 | 56,5± 0,05 | 65,9± 0,04 | 0,010 (T-Test) |
| Bilirubin gesamt | 85,6± 0,02 | 80,3± 0,05 | 91,7± 0,05 | 0,126 (T-Test) |
| GOT | 72,0± 0,03 | 72,1± 0,04 | 71,8± 0,05 | 0,007 (T-Test) |
| GPT | 60,6± 0,03 | 46,2± 0,1 | 65,0.5± 0,05 | 0,057 (T-Test) |

Tabelle 8: Einfluss chirurgischer Maßnahmen bei HCC-Patienten auf die Komplikationsrate

| | Insge- samt (%) | Mit Kom- plikation (%) | Ohne Kom- plikation (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| Kuratives Op-Ziel | 170/192 | 87,9 | 90,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Atypische Resektion | 28,5 | 33,0 | 25,3 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| Segmentresektion | 18,1 | 14,4 | 22,2 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| Hemihepatektomie links | 6,7 | 3,3 | 10,1 | 0,008 (Kruskal Wallis) |
| Hemihepatektomie rechts | 14,5 | 23,3 | 7,1 | 0,008 (Kruskal Wallis) |
| Blutverlust | 75,0 | 79,1 | 72,7 | n.s. (Chi-Square) |
| Substitution (Patienten in%) | 37,0 | 49,5 | 22,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Pringle | 19,8 | 25,3 | 15,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Cholezystektomie | 57,3 | 59,3 | 56,6 | n.s. (Chi-Square) |
| LK-Dissektion | 41,1 | 41,8 | 41,4 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliodigestive Anasto- mose | 1,0 | 2,2 | 0 | n.s. (Chi-Square) |
| Adhäsioolyse | 24,0 | 28,6 | 20,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Änderung des Resekti- onsverfahrens | 5,7 | 4,7 | 3,0 | n.s. (Chi-Square) |
| R0-Status | 50,8 | 50,5 | 52,5 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| R1 Status | 8,3 | 13,2 | 4,0 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| T1 Status | 37,3 | 39,6 | 36,4 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| T2 Status | 17,1 | 17,6 | 17,2 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| N0 Status | 37,8 | 42,9 | 34,3 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| N1 Status | 2,6 | 3,3 | 2,0 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| Intensivstation | 23,8 | 41,8 | 8,8 | < 0,001 (Chi-Square) |
| Postoperative CTX | 5,7 | 2,2 | 8,1 | n.s. (Chi-Square) |

3.1.2. Risikofaktoren für Rezidivneigung

3.1.2.1. Risikoprofil

Weder eine Fibrose noch eine Hepatitis C-Infektion ($p = 0,925$) gingen mit einer statistisch signifikanten Risikoerhöhung für die Rezidivneigung einher (Rezidiv: 31 von 62 Patienten mit Fibrose, versus 43 von 87 Patienten ohne Leberfibrose). Auch korrelierte eine Hepatitis B-Infektion nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs ($p = 0,968$).

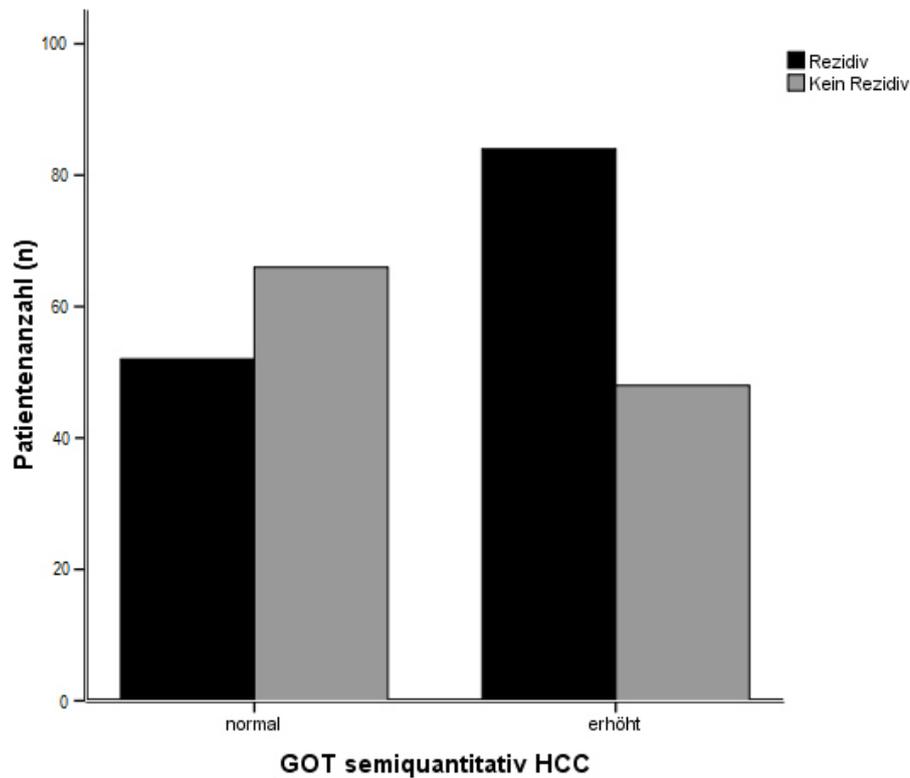
3.1.2.2. Einfluss präoperativ erhöhter Tumormarker

Ein präoperativ erhöhtes CEA konnte bei 16,7% der Patienten mit Tumorrezidiv und bei 14,1% der Patienten ohne Tumorrezidiv dokumentiert werden. Für ein erhöhtes AFP war dies bei 37,9% der Rezidivpatienten und bei 42,4% der Fälle ohne Tumorrezidiv. Es zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen präoperativ erhöhten Parametern und einer erhöhten Rezidivneigung.

3.1.2.3. Einfluss präoperativ erhöhter Leberwerte

Mittels T-Test ($p = 0,023$) konnte gezeigt werden, dass beim Patientenkollektiv mit präoperativ erhöhten GOT-Werten auch mehr Tumorrezidive auftraten. Auch bestand eine statistische Signifikanz ($p = 0,011$) bezüglich einer präoperativ erhöhten alkalischen Phosphatase und einer höheren Rezidivneigung.

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten GOT-Werten und Tumorrezidiv



Konklusiv konnte angenommen werden, dass bei Patienten mit präoperativ erhöhten GOT und aP-Werten auch die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht war.

Ein präoperativ erhöhtes Bilirubin (71 Rezidivpatienten mit erhöhten Werten vs. sieben Patienten mit normwertigem Bilirubin), eine erhöhte GPT und eine präoperativ erhöhte Gamma GT waren nicht mit einer höheren Anzahl an Rezidivfällen assoziiert.

3.1.2.4. Einfluss des chirurgischen Vorgehens

War im Vorfeld die Erkrankung mit einer atypischen Resektion behandelt worden trat in 30,3% der Fälle ein Tumorrezidiv auf (vs. 23,5% ohne Tumorrezidiv). Für das Auftreten der Rezidivwahrscheinlichkeit zeigte sich eine statistische Signifi-

kanz ($p = 0,018$), sodass eine atypische Resektion mit einer höheren Anzahl an Rezidivfällen assoziiert war. Für die Segmentresektion zeigte sich keine Risikoerhöhung (sechs von 27 Fällen).

Bei acht Patienten wurde eine zentrale Tumorentfernung vorgenommen, davon kam es bei sechs Patienten zu einem erneuten Tumorbefall. Auch hier zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p = 0,011$).

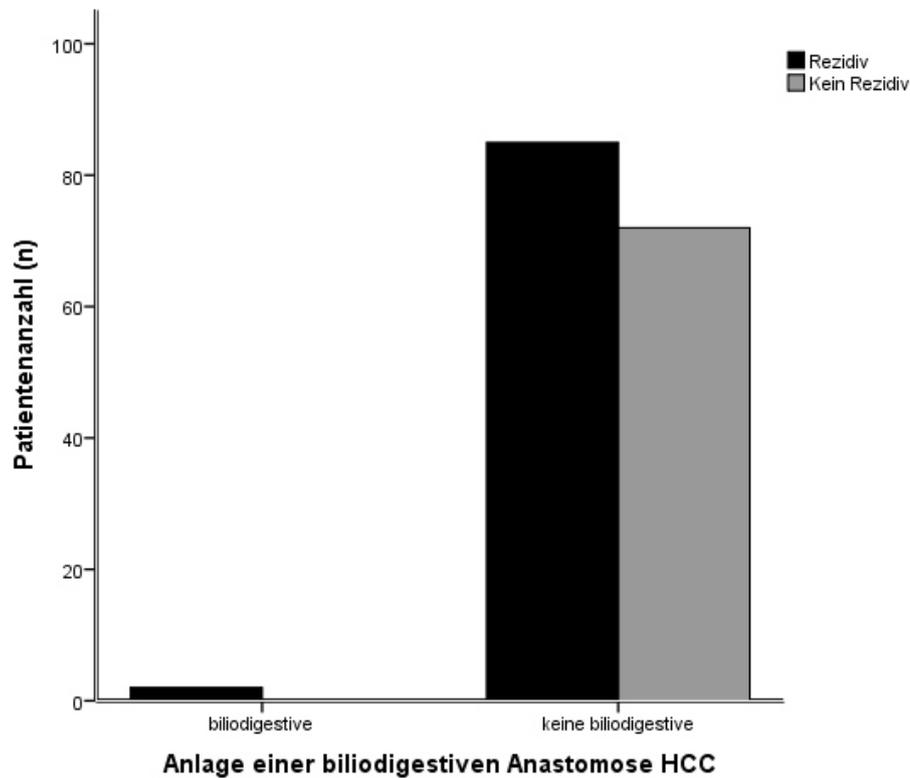
Wurde eine Linksresektion durchgeführt, kam es bei sieben von elf Patienten zu einem Tumorrezidiv. Bei einer Resektion des rechten Leberlappens trat nur bei acht von 25 Patienten ein Rezidiv auf. Eine Hemihepatektomie rechts war konklusiv mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ($p = 0,040$).

Der Vergleich zwischen einer atypische Resektion und einer Linksresektion hinsichtlich Rezidivneigung zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Weder die Durchführung einer Cholezystektomie noch einer LK-Dissektion gingen mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit einher.

Wurde eine biliodigestive Anastomose angelegt, lag die Rezidivrate höher, ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz.

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen biliodigestiver Anastomose und Tumorrezidiv



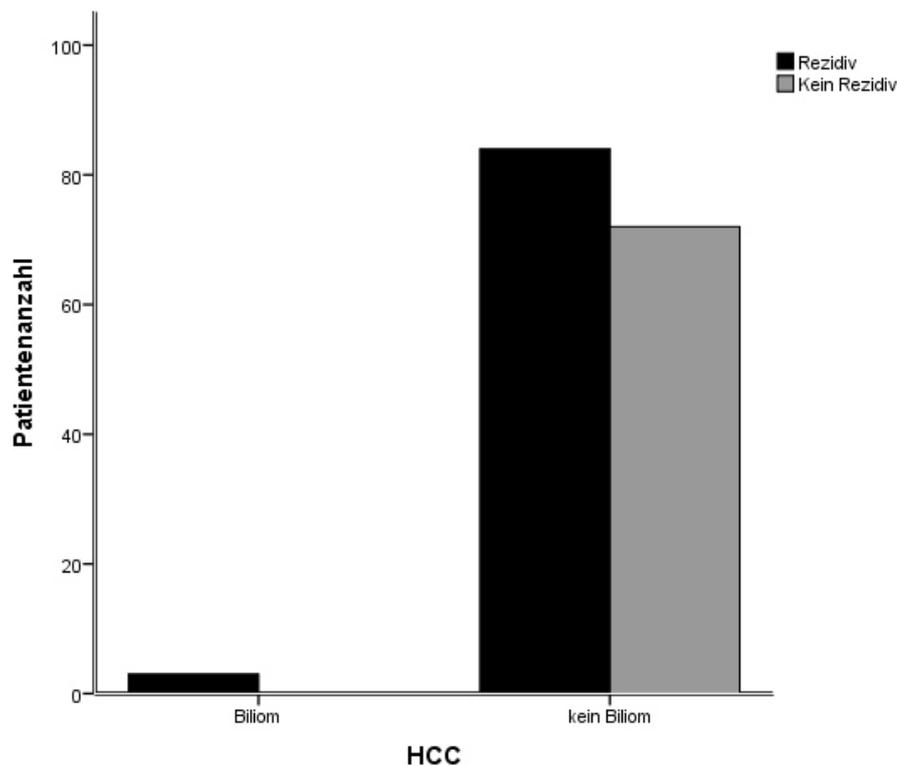
3.1.2.5. Blutverlust und Substitution

Insgesamt kam es in 144 Fällen der HCC-Patienten zu einem überdurchschnittlichen Blutverlust. Von diesen entwickelten 53 Patienten ein Rezidiv, vs. 13 Patienten ohne Blutverlust (nicht signifikant). In 37% der Fälle wurde der Blutverlust substituiert. In 13,5% der Fälle wurde das Volumen alleinig mit Erythrozyten-Konzentraten ersetzt, in 19,3% mit FFP (Fresh Frozen Plasma) und EK (Erythrozyten-Konzentrate) und in 1,6% wurde nur FFP verabreicht (nicht signifikant auf Rezidivneigung).

3.1.2.6. Postoperative Komplikationen

Bei 8,3% der HCC-Patienten kam es postoperativ zu einer Leberdysfunktion, bei jeweils 6,3% zu einem Ileus, bei 2,6% zu einem Biliom, und bei 3,1% zu einer Abszessbildung beziehungsweise zu einem Galleleck. Eine operative Revision aufgrund einer oder mehrerer postoperativen Komplikationen musste in 3,9% der Fälle durchgeführt werden. Drei von zehn Patienten mit Leberdysfunktion und 63 von 174 Patienten ohne Dysfunktion entwickelten ein Rezidiv, sowie 37% der Ileuspatienten (vs. 44% der Patienten ohne Ileussympomatik). Ein Biliom trat bei drei Patienten auf, alle entwickelten ein Rezidiv. Daher kann angenommen dass das Auftreten eines Bilioms mit einer erhöhten Rezidivneigung einherging ($p = 0,048$).

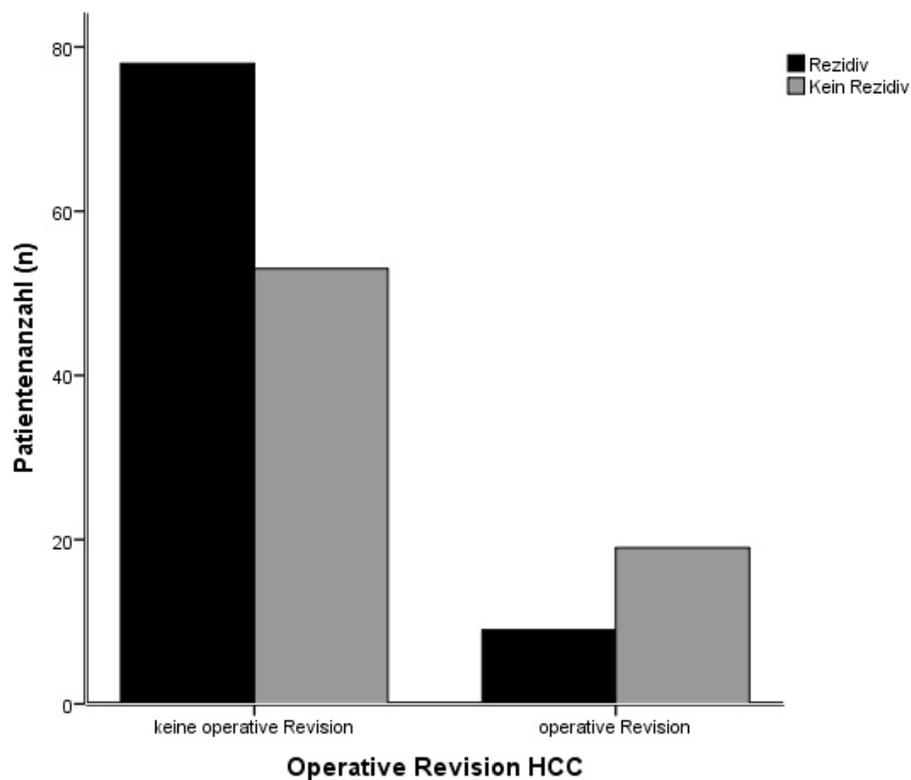
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Biliom und Tumorrezidiv



Bei zwei von sieben Patienten mit Nachblutung kam es zu einem Tumorrezidiv, ohne statistische Aussagekraft.

Insgesamt musste in 27 Fällen eine operative Revision erfolgen. Dabei entwickelten folglich 27,9% ein Rezidiv während es 46,8% ohne operativen Revision waren. Eine statistische Signifikanz für eine Erhöhung der Rezidivneigung konnte nicht gezeigt werden.

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Tumorrezidiv



Bei 22 Patienten trat eine septische Komplikation auf, ohne Einfluss jedoch auf die Rezidivneigung.

3.1.2.7. Tumorstadium, Lymphknotenbefall , Grading, Resektionsrand

Zunächst muss in unserer Ergebnisanalyse angemerkt werden, dass im Rahmen der retrospektiven Analyse nicht alle pTNM Stadien aller Patienten vollständig ermittelt werden konnten, aufgrund von Fehlen der Datenlage, sodass vorliegende Daten unter diesen Aspekt betrachtet werden müssen.

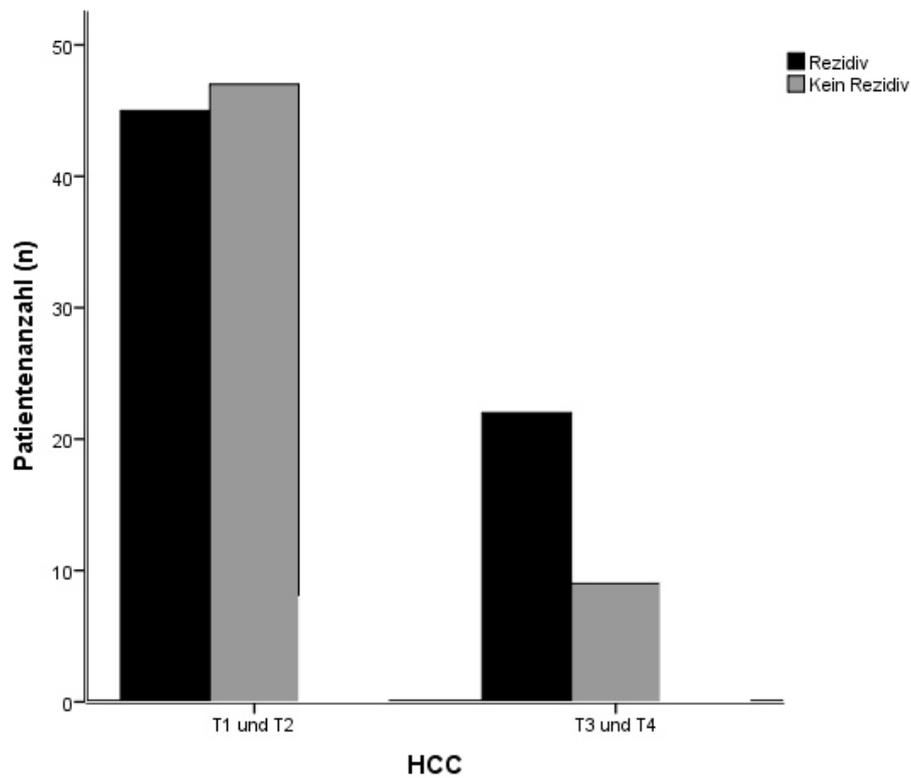
T = Tumorgröße → pathologischer Befund

N = Nodalstatus → pathologischer Befund (unsicher)

M = Metastasen → präoperativ CT

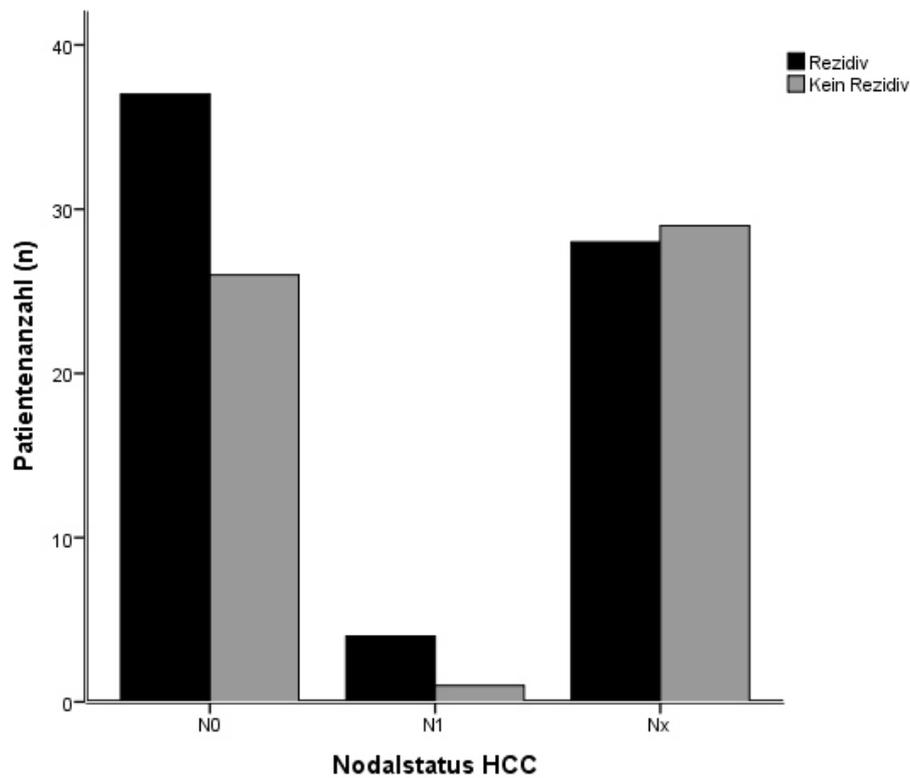
Im HCC-Patientenkollektiv wurde am häufigsten ein T1 und T2 (54,1%). Bei Patienten ohne Rezidiv war das T1 Stadium mit 45,9% und bei jenen mit Rezidiv in 39,4% vertreten. Für das T2 Stadium betrug der prozentuale Anteil 16,5% vs. 18,2% mit Rezidiv. T1 und T2 Stadien waren gegenüber T3 und T4 Stadien mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ($p = 0,036$). Bei 37,8% der HCC-Patienten fanden sich keine Lymphknotenmetastasen, es zeigte sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich einer erhöhten Anzahl an Rezidivfällen.

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Tumorrezidiv



Das Grading zeigte keinen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (G1 vs. G2; G1 vs. G3 oder G2 vs. G3). Entgegen der Erwartung zeigte sich auch keine Signifikanz für den Resektionsrand, sodass R1 resezierte HCC-Patienten kein signifikant höheres Risiko für eine erneute Tumormanifestation gegenüber R0 resezierten Patienten besaßen.

Abbildung 10: Zusammenhang Nodalstatus und Tumorrezidiv



3.1.2.8. Postoperative Chemotherapie

Bei elf HCC-Patienten schloss sich nach dem chirurgischen Vorgehen eine adjuvante Chemotherapie an. Davon kam es bei fünf Fällen zu einem erneuten Tumorbefall, lediglich sechs Patienten blieben tumorfrei, sodass gezeigt werden konnte, dass eine postoperative adjuvante Chemotherapie das Rezidivrisiko für ein hepatozelluläres Karzinom nicht signifikant senken konnte ($p = 0,948$).

3.1.2.9. Rezidiv und Management

Innerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraums kam es bei 47,3% der HCC-Patienten zu mindestens einem Rezidiv. Bei sechs Patienten traten zwei Rezidive und bei drei Patienten drei Rezidive im postoperativem Verlauf auf. Das mediane Zeitintervall in Monaten vom Operationszeitpunkt bis zum ersten Rezidiv lag dabei

10,4 Monate, das Minimum bei 0,16 Monaten und das längste Intervall bei 58,55 Monaten. Kam es zu einem zweiten Rezidiv lag der Median bei 12,1 Monate und 17,9 Monate verstrichen gemittelt zwischen dem zweiten und dem dritten Rezidiv. Insgesamt wurde in 14,9% der Fälle eine erneute operative Entfernung durchgeführt, während in 30,6% der Fälle eine Alternativtherapie mittels SIRT, Cyberknife, TACE oder eine Bestrahlung als therapeutische Maßnahme gewählt wurde.

3.1.2.10. Nachsorge

89,7% der HCC-Patienten beteiligten sich an einem Nachsorgeprogramm: entweder in der Klinik, beim Hausarzt oder bei beiden. 139 Patienten unterzogen sich regelmäßig sonographischer Verlaufskontrollen. Bei 138 Patienten wurde mindestens ein CT im Nachsorgeprogramm durchgeführt. Bei 140 Patienten wurde ab dem Operationstag mindestens ein MRT durchgeführt und 142 Patienten ließen regelmäßige Blutwerte (Leberwerte, Tumormarker AFP) bestimmen. Das Nachsorgeintervall war innerhalb des Patientenkollektivs relativ unterschiedlich und abhängig vom jeweiligen Tumorstadium oder Progress der Erkrankung. Bei 27% der Patienten wurde alle drei Monate eine Kontrolluntersuchung durchgeführt bestehend aus Sonographie und Laborwerten, sowie jährlich eine Bildgebung mittels CT oder MRT. Bei 10,9% der Patienten fand eine Nachsorge lediglich alle sechs Monate statt. Ab dem dritten rezidivfreien Jahr erfolgte für weitere zwei Jahre eine halbjährliche Kontrolle und anschließend eine jährliche Untersuchung bestehend aus Sonographie und Laborparametern, gegebenenfalls ergänzt durch bildgebende Verfahren bei suspektem Befund. Dies war bei insgesamt 6,2% der Patienten mit Nachsorgeprogramm der Fall. Bei 9,8% der Fälle fanden die Kontrolluntersuchung aufgrund einer Tumorprogression oder fortbestehendem Tumor laufend statt. Um einen Vergleich innerhalb der Untersuchungsmethoden zu erhalten und um eventuelle Aussagen bezüglich einer Korrelation zu einem Rezidiv zu erhalten, wurden Kreuztabellen erstellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Nachsorge CT die sensitivste Methode zur Rezidivdetektion ($p < 0,001$) gefolgt vom Nachsorgelabor ($p = 0,014$). Für das MRT oder auch die Sonographie konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden.

Tabelle 9: Allgemeine Patienteninformationen HCC Rezidiv

| | Insgesamt (%) | Rezidiv (%) | Kein Rezidiv (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--------------------------------------|---------------|-------------|------------------|------------------------------------|
| Geschlecht (M/W) | 133/57 | 42/24 | 65/19 | 0,65 (Chi-Square) |
| Alter (Jahre) | 63,5± 0,9 | 63,0± 1,7 | 64,8± 1,3 | 0,401 (T-Test) |
| Gewicht (kg) | 77,7± 1,0 | 76,2± 1,6 | 79,2± 1,4 | 0,164 (T-Test) |
| Körpergröße (cm) | 171,3± 0,6 | 169,2± 0,9 | 172,5± 0,9 | 0,014 (T-Test) |
| BMI (kg/m²) | 26,4± 0,2 | 26,5± 0,5 | 26,5± 0,4 | 0,989 (T-Test) |
| Risikofaktoren | | | | |
| Alkoholabusus | 11,5 | 12,1 | 9,4 | 0,721 (Chi-Square) |
| Fibrose | 41,2 | 48,5 | 41,2 | 0,185 (Chi-Square) |
| Zirrhose | 43,8 | 59,1 | 38,8 | 0,925 (Chi-Square) |
| Hepatitis B | 12,0 | 12,1 | 11,8 | 0,825 (Chi-Square) |
| Hepatitis C | 15,1 | 16,7 | 12,9 | 0,539 (Chi-Square) |
| Komorbiditäten | | | | |
| Adipositas (>30) | 16,1 | 1,5 | 17,6 | 0,586 (Chi-Square) |
| cardial | 24,8 | 19,7 | 24,7 | 0,441 (Chi-Square) |
| pulmonal | 4,7 | 4,5 | 3,5 | 1,0 (Chi-Square) |
| Diabetes mellitus | 28,1 | 25,8 | 32,9 | 0,371 (Chi-Square) |
| Hypertonus | 50,5 | 50,0 | 50,6 | 1,0 (Chi-Square) |
| CEA -Werte pathologisch | 15,1 | 16,7 | 14,1 | 0,416 (T-Test) |
| CA 19-9 pathologisch erhöht | 23,8 | 37,3± 0,068 | 19,0 | 0,789 (T-Test) |
| AFP -Wert pathologisch erhöht | 38,0 | 37,9 | 42,4. | 0,766 (T-Test) |
| Leberwerte präop. erhöht | | | | |
| Alkalische Phosphatase | 59,1± 0,36 | 55,9± 0,06 | 77,2± 0,04 | 0,011 (T-Test) |
| Bilirubin gesamt | 85,6± 0,2 | 83,5± 0,04 | 89,4± 0,04 | 0,389 (T-Test) |
| GOT | 72,0± 0,36 | 81,8± 0,4 | 60,9± 0,06 | 0,023 (T-Test) |
| GPT | 60,6± 0,36 | 68,3± 0,05 | 60,3± 0,05 | 0,379 (T-Test) |

Tabelle 10: Einfluss chirurgischer Maßnahmen bei HCC Patienten auf Rezidiv

| | Insgesamt (%) | Rezidiv (%) | Kein Rezidiv (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--|----------------------|--------------------|-------------------------|--|
| Kuratives Op-Ziel | 170/192 | 93,9 | 85,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Atypische Resektion | 28,5 | 30,3 | 23,5 | 0,018 (Kruskal Wallis) |
| Segmentresektion | 18,1 | 6,1 | 24,7 | 0,018 (Kruskal Wallis) |
| Hemihepatektomie links | 6,7 | 9,1 | 2,4 | 0,040 (Kruskal Wallis) |
| Hemihepatektomie rechts | 14,5 | 10,6 | 2,2 | 0,040 (Kruskal Wallis) |
| Blutverlust | 75,0 | 80,3 | 75,3 | n.s. (Chi-Square) |
| Substitution | 37,0 | 37,9 | 32,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Pringle | 19,8 | 22,7 | 18,8 | n.s. (Chi-Square) |
| Cholezystektomie | 57,3 | 56,1 | 58,8 | n.s. (Chi-Square) |
| LK-Dissektion | 41,1 | 43,9 | 42,4 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliodigestive Anastomose | 1,0 | 1,5 | 1,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Adhäsiolyse | 24,0 | 31,8 | 16,5 | n.s. (Chi-Square) |
| Änderung des Resektionsverfahrens | 5,7 | 3,0 | 4,7 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| Leberdysfunktion | 8,3 | 4,5 | 11,8 | n.s. (Chi-Square) |
| Ileus | 6,3 | 4,5 | 5,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Galleleck | 3,1 | 6,0 | 2,4 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliom | 2,6 | 4,5 | 0 | 0,048 (Chi-Square) |
| Abszess | 3,1 | 6,1 | 1,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Nachblutung | 4,7 | 3,0 | 7,1 | n.s. (Chi-Square) |
| Ischämie der Leber | 1,0 | 0 | 2,4 | n.s. (Chi-Square) |
| R0-Status | 50,8 | 53,0 | 52,9 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| R1 Status | 8,3 | 10,6 | 4,7 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| T1 Status | 37,3 | 39,4 | 45,9 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| T2 Status | 17,1 | 18,2 | 16,5 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| N0 Status | 37,8 | 45,5 | 35,3 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| N1 Status | 2,6 | 4,5 | 1,2 | n.s. (Kruskal Wallis) |
| Intensivstation | 23,8 | 33,3 | 25,9 | < 0,001 (Chi-Square) |
| Postoperative CTX | 5,7 | 7,7 | 7,4 | n.s. (Chi-Square) |

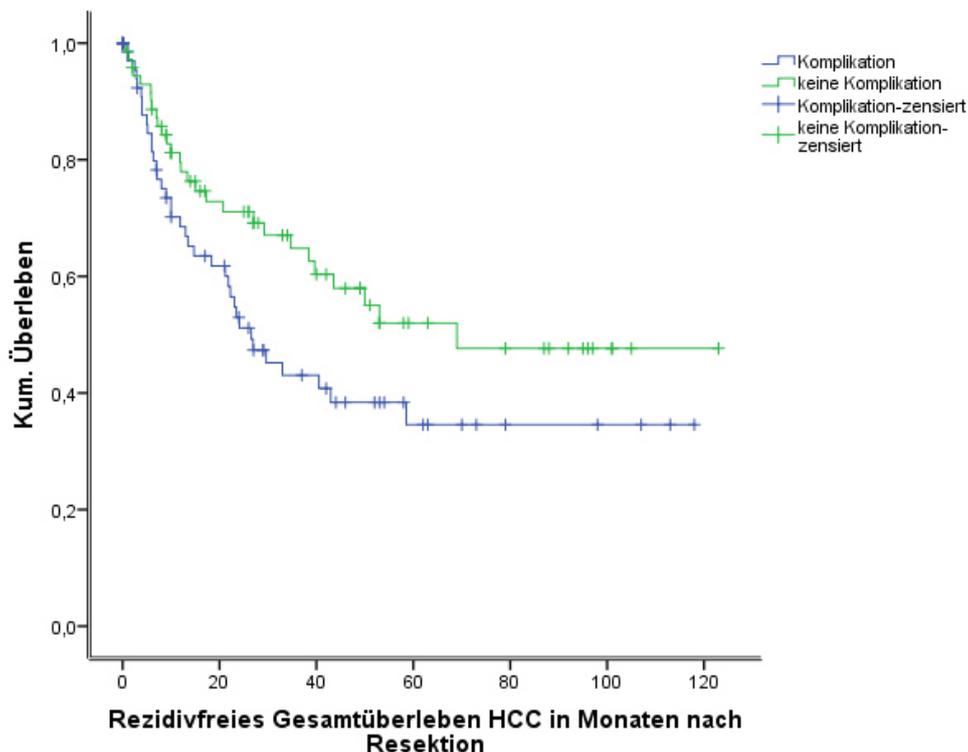
3.1.3. Überleben

Die Tabellen sieben bis zehn geben einen Überblick über die präsentierten Daten der Komplikationen und der Rezidivraten. Die folgenden Überlebensanalysen basieren auf demselben Datensatz mit Unterteilung in Subgruppenanalysen (aus Komplikationen und Rezidiv), sodass auf eine erneute Übersicht verzichtet wurde. Die Tabelle elf veranschaulicht relevante Ergebnisse.

3.1.3.1. Deskriptive Häufigkeiten

Das mediane Gesamtüberleben innerhalb des HCC-Patientenkollektivs betrug nach einem Follow up von 60 Monaten 47,7%. Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben ab dem Operationstag 37 Monate (Minimum null Monate, Maximum 123,14 Monate). Das mediane diagnosebezogene Überleben betrug 36,5 Monate. Das mediane Überleben bei Patienten mit einem Rezidiv betrug ab dem Rezidivdatum 12,2 Monate (Minimum 0,69 Monate, Maximum 71,52 Monate).

Abbildung 11: Zusammenhang rezidivfreies Überleben und Komplikation



3.1.3.2. Überleben abhängig von präoperativen Laborparametern

Bei insgesamt 30 HCC-Patienten war präoperativ der Tumormarker CA 19-9 über der Norm erhöht, davon kam es in 22 Fällen zu einem tumorbedingten Versterben. Es zeigte sich, dass präoperativ hohe CA 19-9 Werte mit einem schlechteren Überleben korrelierten ($p = 0,0049$). Des Weiteren waren auch hohe präoperative AFP-Werte mit einem schlechteren Überleben assoziiert ($p = 0,0037$). Erhöhte Cholesta-separameter beeinflussten das mediane Überleben nicht.

3.1.3.3. Überleben abhängig von Komplikationen

Im Rahmen der Überlebensanalysen konnte gezeigt werden, dass die Art des chirurgischen Vorgehens keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben besaß. Ein intraoperativer Blutverlust korrelierte mit einem schlechteren Gesamtüberleben ($p = 0,039$) als auch rezidivfreien Überleben ($p = 0,029$). Eine postoperative Nachblutung ging ebenfalls mit einem schlechteren Survival einher. Das Auftreten eines Bilioms beeinflusste das Gesamtüberleben nicht ($p = 0,817$). Auch das Auftreten einer septischen Komplikation ging nicht mit einem schlechteren Überleben einher ($p = 0,713$).

Für postoperative Komplikationen im Gesamt konnte gezeigt werden, dass perioperative Komplikationen mit einem schlechteren Überleben korrelierten ($p = 0,014$).

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Komplikationen und Gesamtüberleben

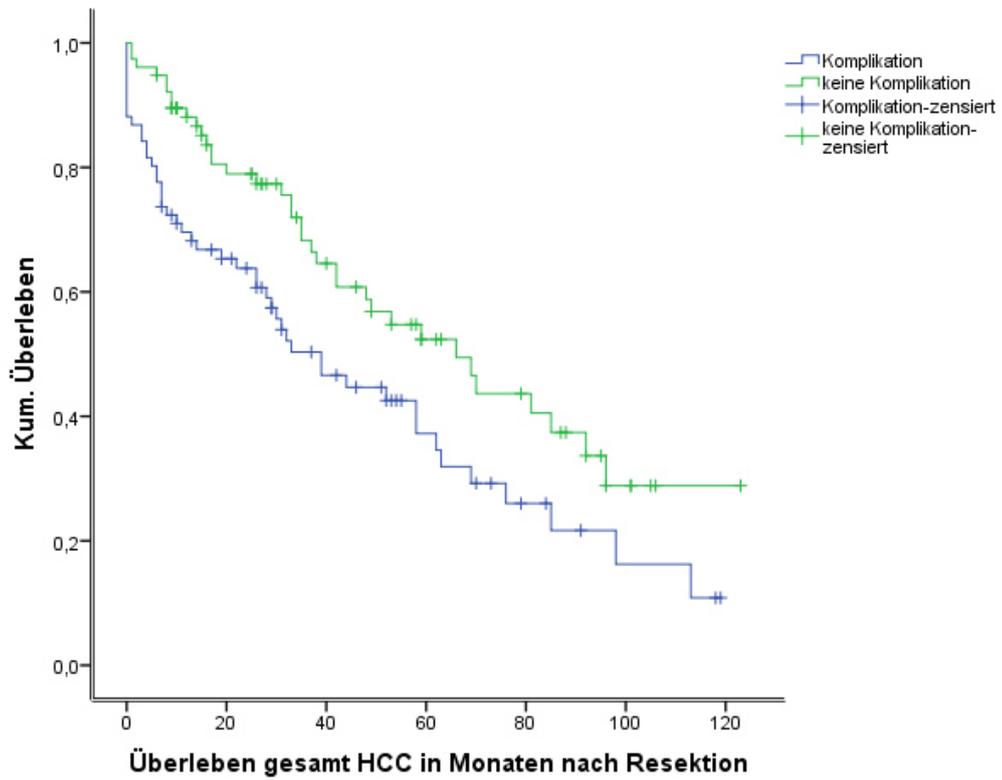


Abbildung 13: Zusammenhang septischer Komplikation und Gesamtüberleben

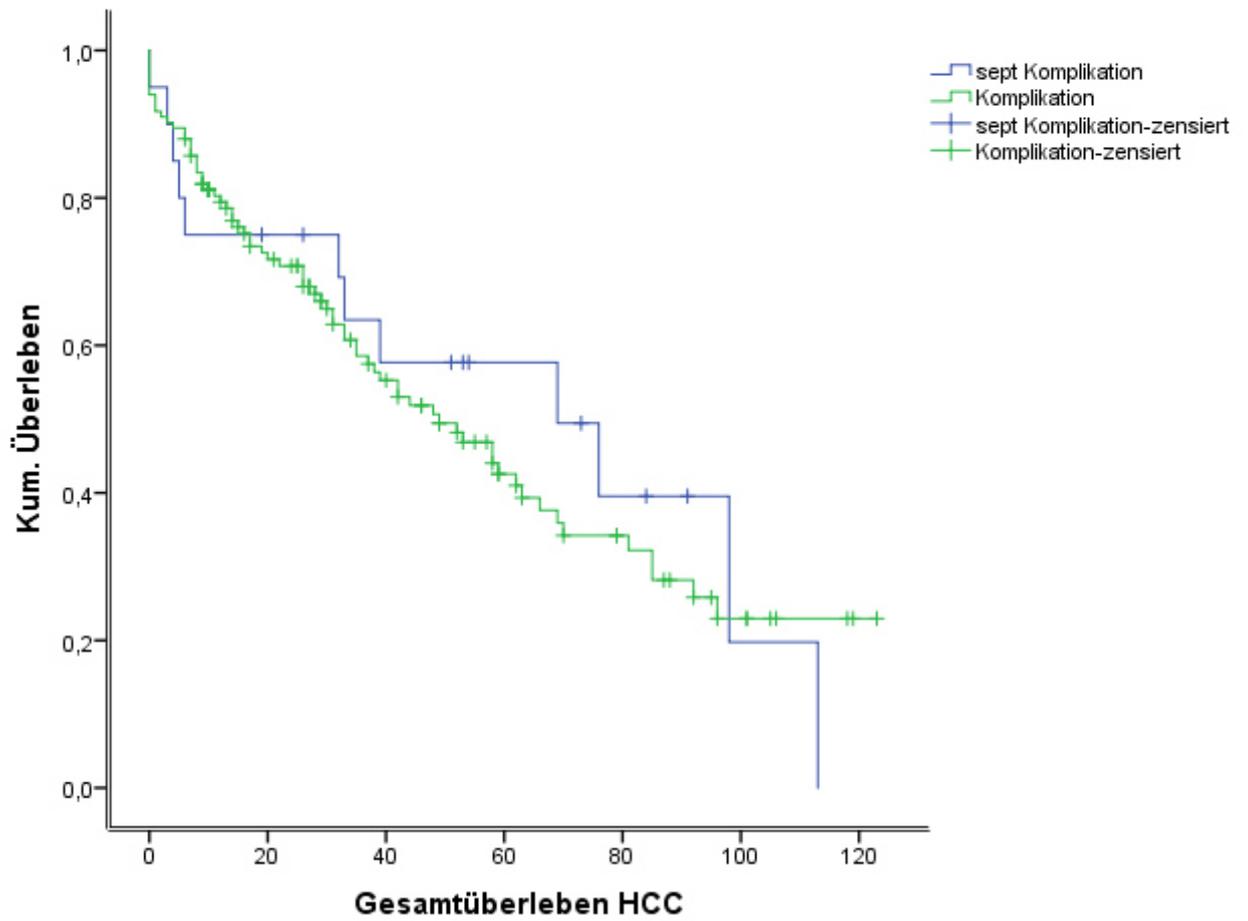
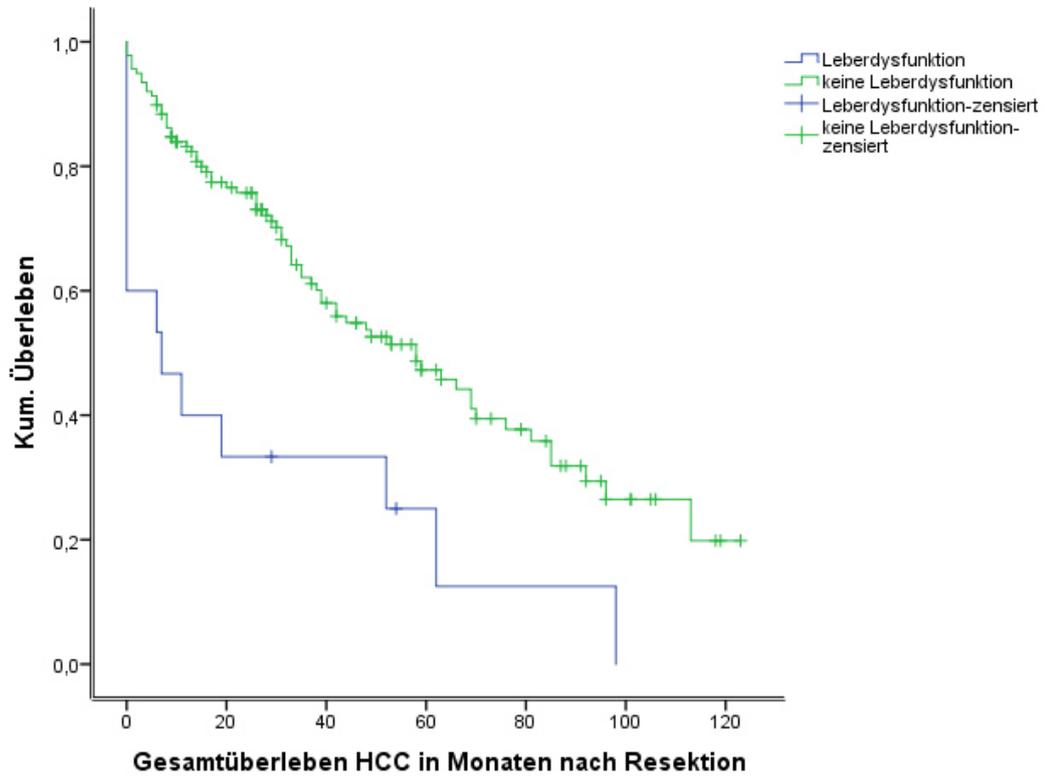
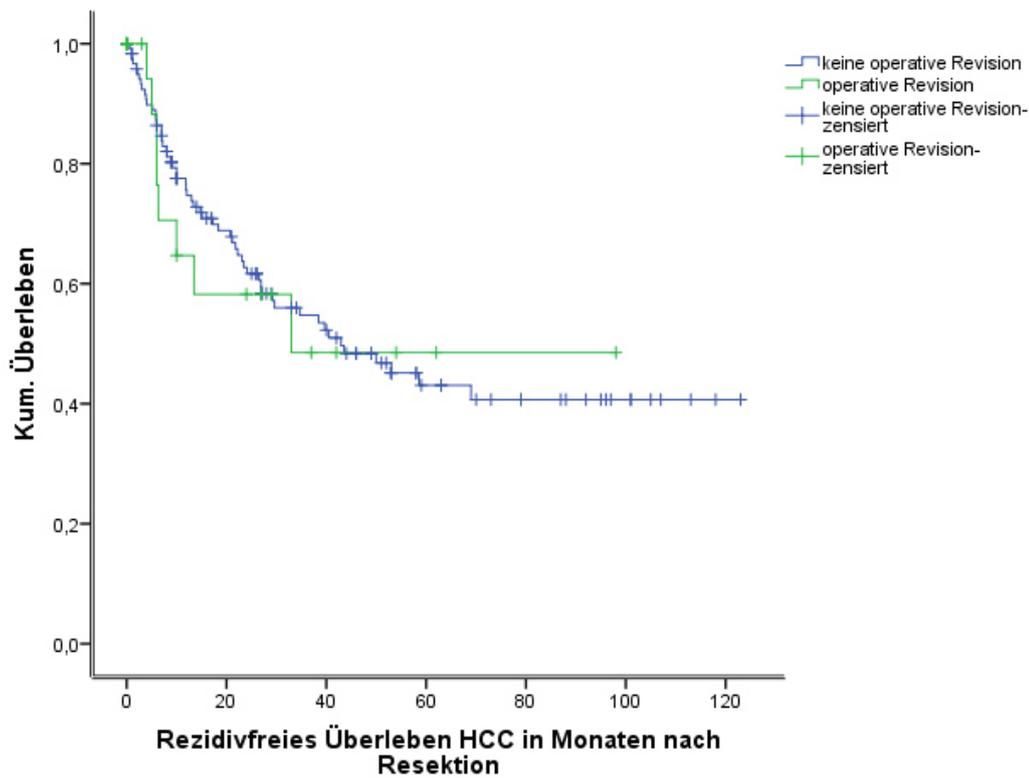


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen postoperativer Leberdysfunktion und Überleben



Das Auftreten einer Leberdysfunktion ging mit einem deutlich schlechteren Überleben einher ($p = 0,001$)

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Überleben



Musste eine operative Revision durchgeführt werden, so beeinflusste dies das Langzeitüberleben signifikant ($p < 0,001$). Konklusiv konnte angenommen werden, dass erneute operative Eingriffe das Gesamtüberleben der Patienten wie auch das rezidivfreie Überleben verschlechterten.

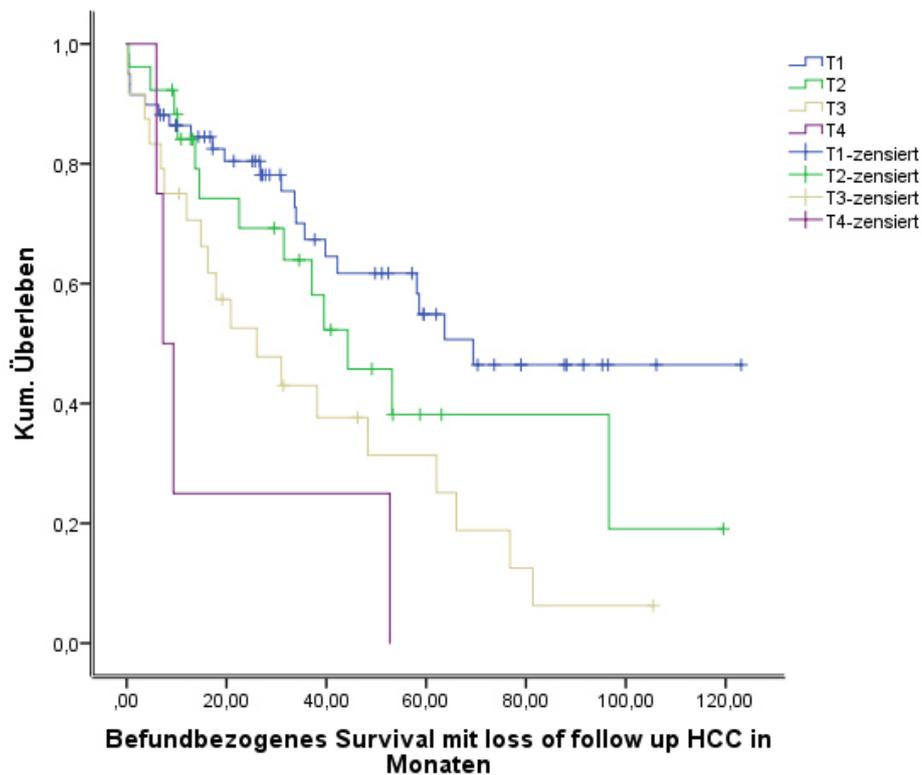
Patienten, die postoperativ mehr als zwei Tage auf der Intensivstation verbrachten, hatten ein schlechteres Überleben, als jene, die direkt auf Normalstation verlegt werden konnten ($p = 0,002$).

3.1.3.4. Überleben abhängig von der pTNM-Klassifikation

Das Tumorstadium hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dabei hatten Patienten mit einem T1 Tumor ein deutlich besseres Überleben als Patienten mit einem T3 oder T4 Tumor ($p = 0,001$). Der Nodalstatus N1 versus N0 oder der Resektionsrand R1 versus R0 wiesen keinen Zusammenhang mit einem

schlechteren Überleben auf. Das Überleben wurde statistisch signifikant vom Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion ($p = 0,001$) oder einer Gefäßinvasion ($p = 0,026$) beeinflusst. Das Grading des Tumors hingegen veränderte das Überleben nicht.

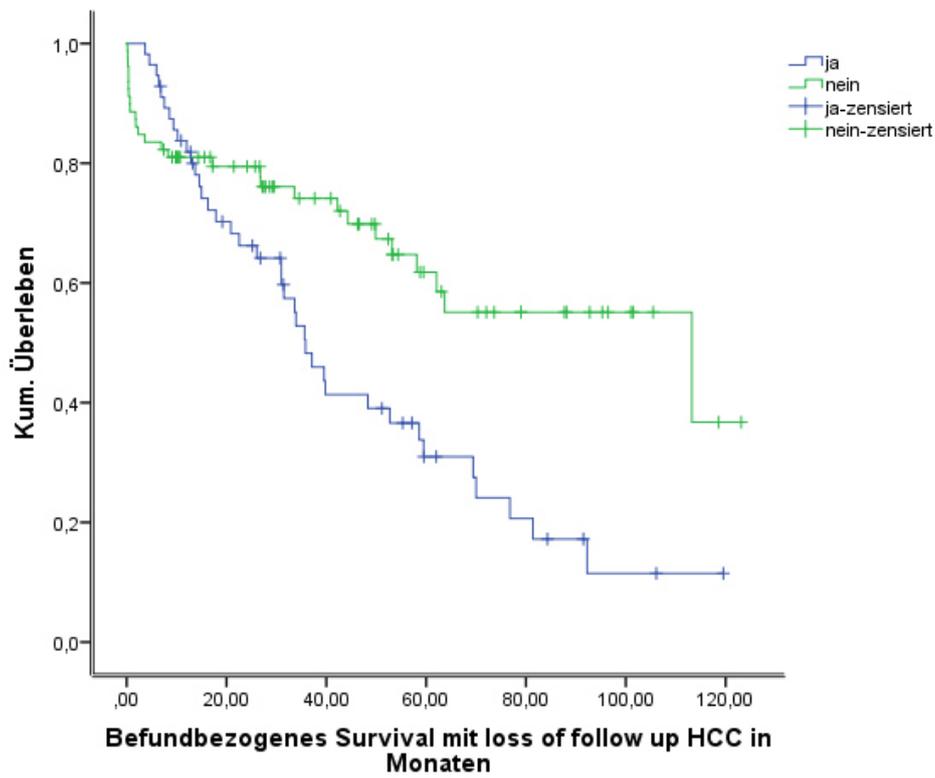
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Überleben



3.1.3.5. Überleben abhängig vom Rezidiv

Rezidivpatienten hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0,002$). Ein operativer Eingriff im Falle eines Rezidives ging mit einer höheren Mortalität ($p < 0,001$) einher. Eine Chemotherapie bei erneutem Rezidiv konnte das mediane Überleben verbessern ($p = 0,002$). Eine Alternativtherapie beeinflusste das Gesamtüberleben nicht.

Abbildung 17: Zusammenhang Rezidiv und Überleben



3.1.3.6. Überleben abhängig von der Nachsorge

Die Teilnahme an Nachsorgeuntersuchung korrelierte mit einem besseren medianen Überleben.

Nachsorgeuntersuchungen mittels Bestimmung der Laborparameter ($p = 0,001$) und MRT ($p = 0,048$) nahmen Einfluss auf die Überlebenszeit. Nachsorge-CT oder Nachsorge-Sonographie waren nicht mit einem besseren Survival assoziiert.

Tabelle 11 :Signifikante Einflussfaktoren auf Überleben von HCC-Patienten

| Einflussfaktoren | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--|--|
| Präoperativ hohes CA 19-9 | 0,0049 (univariat) |
| Präoperativ hohes AFP | 0,037 (univariat) |
| Intraoperative Leberischämie | <0,001 (univariat) |
| Operative Revision | <0,001 (univariat) |
| Intensivstation > 2 Tage | 0,002 (univariat) |
| T-Stadium | 0,001 (Cox-Regression) |
| V-Stadium | 0,026 (univariat) |
| L-Stadium | 0,010 (univariat) |
| Rezidiv | 0,002 (univariat) |
| Erneute Operation wegen Rezidiv | <0,001 (univariat) |
| CTX wegen Rezidiv | 0,002 (univariat) |
| Nachsorge | <0,001 (univariat) |
| Nachsorge MRT | 0,048 (univariat) |
| Nachsorge Labor | 0,001 (univariat) |

Die Tabelle elf stellt einen kurzen Überblick der Ergebnisse der relevanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben / rezidivfreie Überleben der HCC- Patienten dar. Die wichtigsten Überlebensanalysen sind in den vorausgegangenen Abbildungen 11 bis 18 dargestellt.

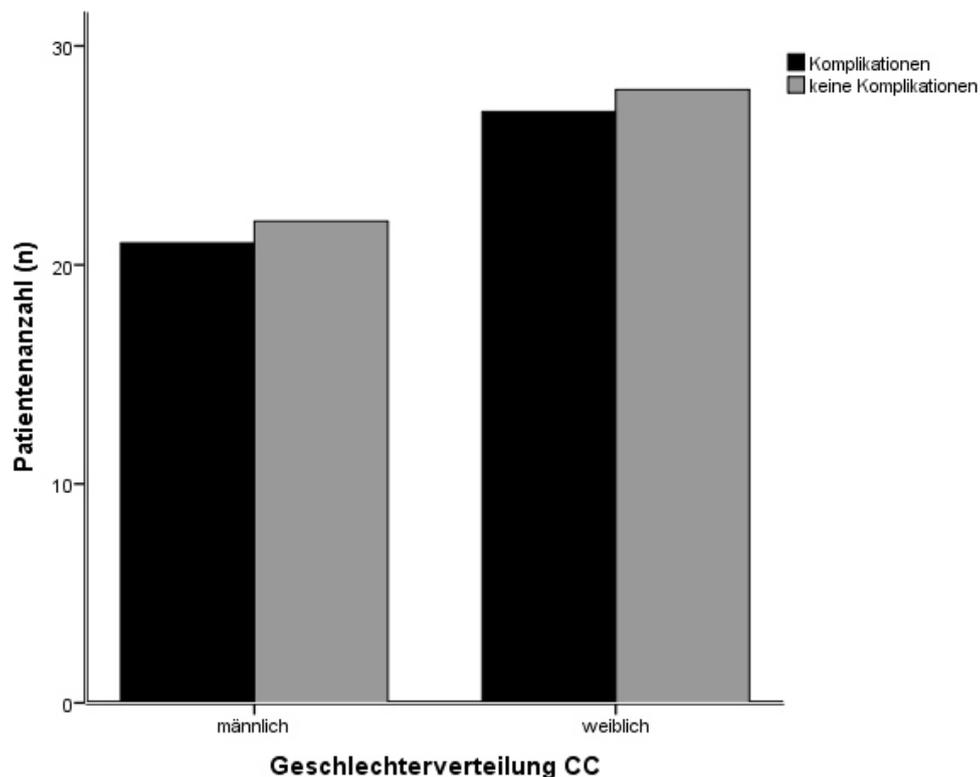
3.2. Ergebnisse des CC-Patientenkollektivs

3.2.1. Risikofaktoren für Komplikationen

3.2.1.1. Geschlecht, Alter bei OP und BMI

Im Gegensatz zum HCC konnte beim Patientenkollektiv des CC's keine Geschlechterdominanz festgestellt werden: 44 Männer und 57 Frauen, genauer betrachtet 25/23 im Datenkollektiv mit Komplikationen und 29/22 im Kollektiv ohne Komplikationsereignis. Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung lag bei 62,0 Jahre. Der Mittelwert für den BMI lag bei 25,27 kg/m². Insgesamt konnte bei Patienten mit CC kein Unterschied für Geschlecht, Alter und BMI bezogen auf eine Erhöhung der Komplikationsrate gezeigt werden.

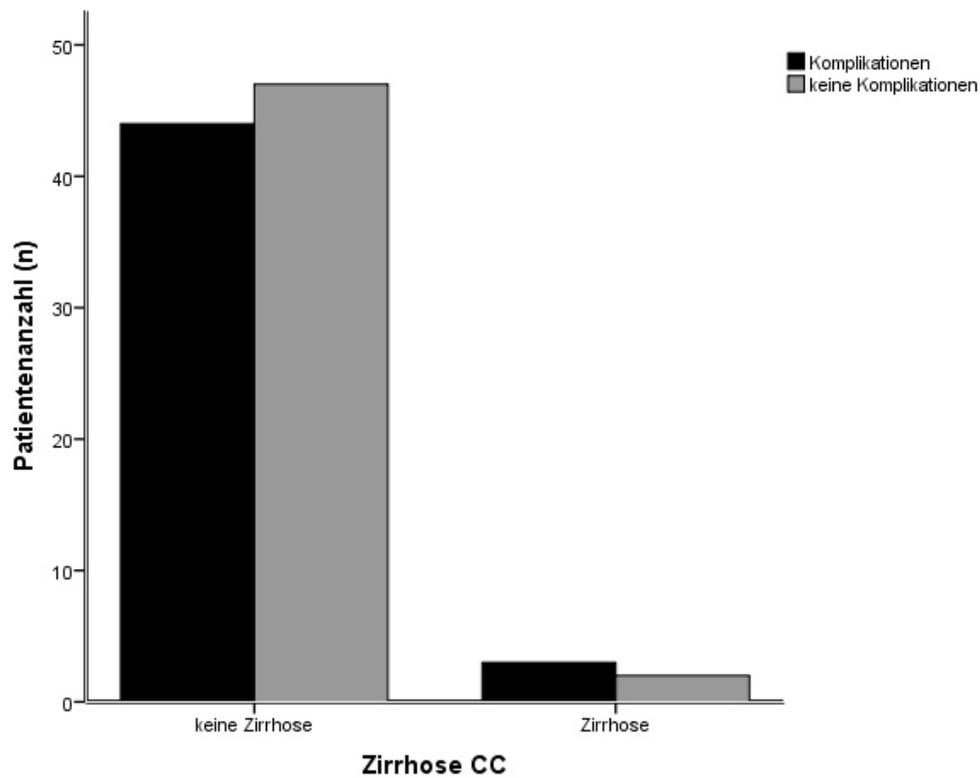
Abbildung 18: Geschlechterverteilung



3.2.1.2. Risikoprofil

In 19,6% der CC- Patienten lag mindestens ein Risikofaktor vor (vgl. HCC 59,4%). Lag jedoch mindestens ein Risikofaktor vor, so trat in 79,6% der Fälle eine Clavien Grad 3 oder 4 Komplikation auf. Bei Patienten ohne Risikoprofil lag der Anteil bei 20,0%. Ein statistischer Zusammenhang zwischen einem vorliegendem Alkohola-busus und einer erhöhten Komplikationsrate konnte nicht gezeigt werden. Eine Fibrose lag 37,5% der Patienten mit Komplikationen vor (vs. 31,4% ohne Komplikationen). Die Anzahl der Hepatitis B und C infizierten Patienten war im Vergleich zu HCC-Patienten geringer ausgeprägt. Drei Patienten waren serologisch Hepatitis B und ein Patient Hepatitis C positiv. Stratifiziert man das Kollektiv so fällt auf, dass septische Komplikationen bei 66,7% der Patienten mit Hepatitis B auftraten und in 25,5% der Patienten mit Hepatitis B negativ. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,075$).

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Zirrhose und Komplikationsrate



3.2.1.3. Einfluss Komorbidität

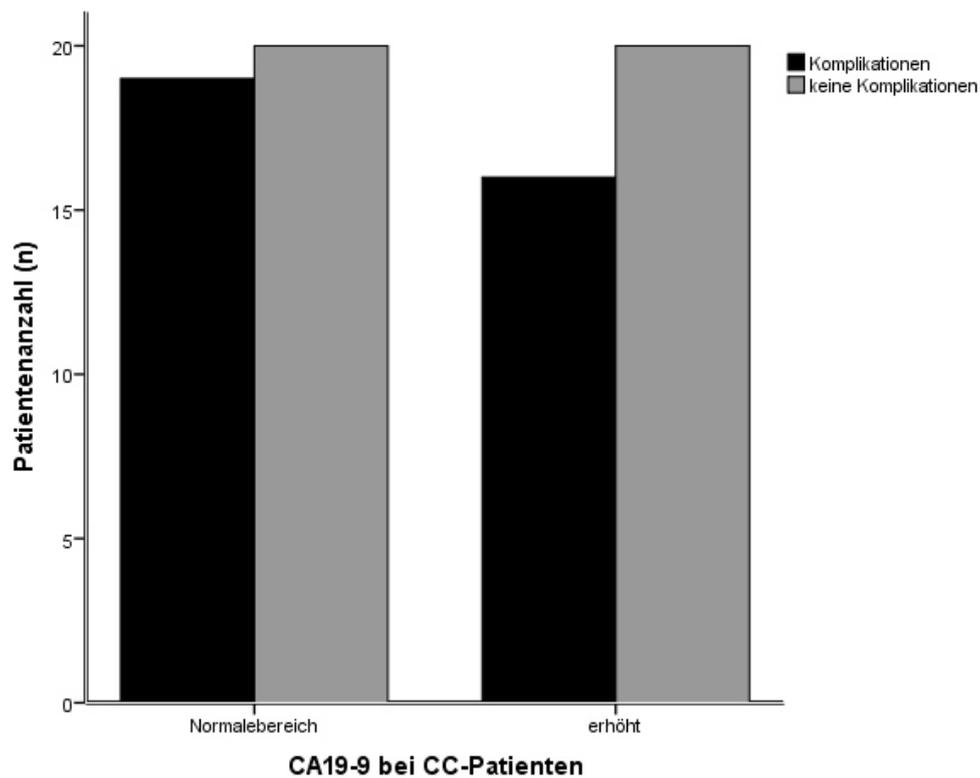
Cardiale Komorbiditäten und arterieller Hypertonus kamen seltener vor als beim HCC-Patientenkollektiv: 6,3% der Fälle mit Komplikation vs. 9,8% ohne Komplikation. Das HbA1c war bei 20,8% der Patienten mit Komplikationen und bei 11,8% der Patienten ohne Komplikationen erhöht. Komorbiditäten beeinflussten das Komplikationsrisiko nicht.

3.2.1.4. Erhöhte Tumormarker

Wie erwartet war der Tumormarker AFP (Alpha Fetoprotein) im CC-Datenkollektiv deutlich seltener erhöht, als beim HCC-Patientenkollektiv.

Hingegen zum AFP war der Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) in den meisten Fällen pathologisch erhöht. Insgesamt hatten 97,4% der Patienten pathologische Werte über der Norm: genauer betrachtet 79,2% der Patienten mit Komplikationen versus 95,0% ohne Komplikationsereignis - ohne statistische Signifikanz für das Komplikationsrisiko. Gleiches galt auch für den Vergleich der CA 19-9 Werte.

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhtem CA 19-9 und Komplikationsrate



3.2.1.6. Leberwerte

Die GOT war in 45,5% der Fälle mit Komplikationen versus 47,7% ohne Komplikationen erhöht. Die GPT war in 50,0% der Fälle mit Komplikationsereignis erhöht. In 29,7% der CC-Patienten lag das Bilirubin über dem Normwert, die Gamma GT war in 80% der Patienten mit Komplikationen erhöht. Die alkalische Phosphatase

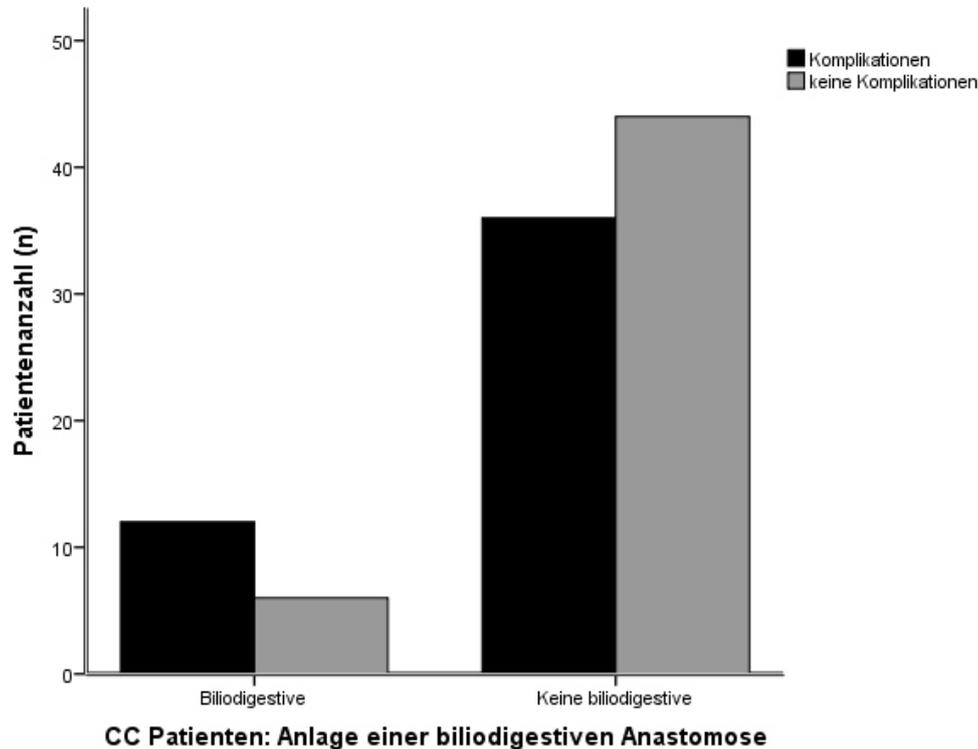
war im Patientenkollektiv mit Komplikationen deutlich häufiger erhöht ohne statistische Signifikanz auf Komplikationsraten ($p = 0,06$).

3.2.1.6. Einfluss des operativen Vorgehens

Eine zentrale Resektion wurde bei 4 Patienten als operatives Vorgehen gewählt, dabei trat bei einem Patienten eine Komplikation auf. Die Segmentresektion wurde häufiger gewählt mit einer Komplikationsrate von 6/20. Eine Hemihepatektomie wurde seltener als Therapieoption angestrebt: eine Linksresektion bei 10,4% mit Komplikationen und eine Rechtsresektion bei 18,8% der Patienten mit Komplikationsereignis. Das chirurgische Vorgehen wies keinen Zusammenhang zum Auftreten von Komplikationen auf.

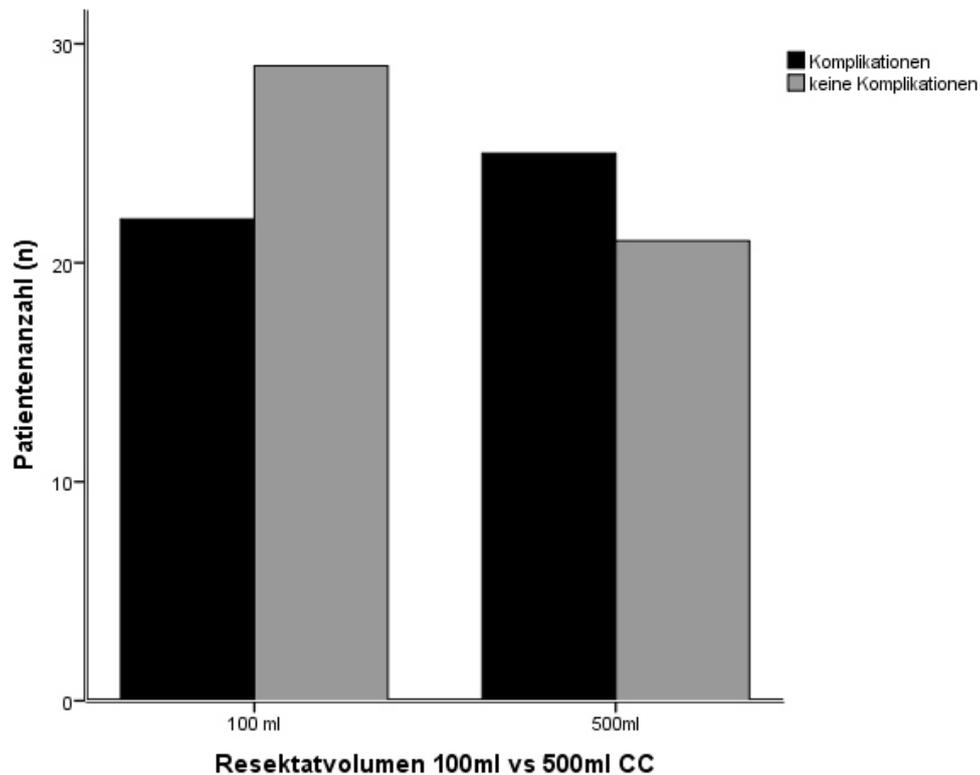
Eine Cholezystektomie fand bei 54,2 % der Patienten mit Komplikationsereignis und bei 45,1% der Patienten ohne Komplikationen statt. Auch für die Lymphknotendissektion zeigte sich keine statistisch signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten von Komplikationen. Bei 14 Patienten mit Komplikationen und bei sechs Patienten ohne Komplikationsereignis wurde eine biliodigestive Anastomose angelegt. Mittels T-Test zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p = 0,008$), sodass angenommen werden kann, dass die Anlage der Anastomose mit einer Risikoerhöhung für postoperative Komplikationen einhergeht. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich einer Risikoerhöhung für das Auftreten einer septischen Komplikation.

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen biliodigestiver Anastomose und Komplikationsrate



Bei elf Patienten mit Komplikationen und bei 4 Patienten ohne Komplikationsereignis war eine Adhäsioolyse notwendig. War keine Adhäsioolyse notwendig, so entwickelten 36 von 83 Patienten eine Komplikation. Der T-Test bestätigte die Annahme, dass die Notwendigkeit einer intraoperativen Adhäsioolyse mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate einherging ($p = 0,003$). War eine Änderung des geplanten Resektionsverfahrens nötig, so kam es zu einem gehäuften Auftreten von postoperativen Komplikationen ($p = 0,003$). Das Ausmaß des Resektatvolumens hatte ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen: ab einem Resektatvolumen größer von 500 ml traten statistisch signifikant mehr Komplikationsereignisse auf.

Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Resektatvolumen und Komplikationsrate



3.2.1.7. Blutverlust

Innerhalb des CC-Patientenkollektivs kam es bei 40 von 91 Patienten zu einem relevanten Blutverlust. Bei Patienten mit überdurchschnittlichem Blutverlust kam es in 43,5% zu einer Komplikation (vs. 11,1% ohne Blutverlust). Der Unterschied zeigte sich signifikant ($p = 0,004$). Interessanterweise zeigte sich der Effekt, dass bei Patienten ohne perioperativen Komplikationen der intraoperative Blutverlust jedoch deutlich höher war. Der Versuch dieses Ergebnis weiter zu analysieren, blieb jedoch erfolglos.

Tabelle 12: Allgemeine Patienteninformationen: CC mit Komplikationen

| | Insgesamt (%) | Mit Komplikation (%) | Ohne Komplikation (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|-------------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Geschlecht (M/W) | 44/7 | 25/23 | 29/22 | 0,98 (Chi-Square) |
| Alter (Jahre) | 62± 1,09 | 63,15±1,57 | 62,45± 1,58 | 0,37 (T-Test) |
| Gewicht (kg) | 73,91± 1,6 | 72,7± 2,1 | 74,95± 2,5 | 0,219 (T-Test) |
| Körpergröße (cm) | 170,0± 0,1 | 169± 0,1 | 171,0± 0,14 | 0,49 (T-Test) |
| BMI (kg/m²) | 25,27± 0,49 | 25,7± 0,66 | 25,4± 0,75 | 0,480 (T-Test) |
| Risikofaktoren | | | | |
| Alkoholabusus | 9,4 | 4,2 | 3,9 | 0,08 (Chi-Square) |
| Fibrose | 24,8 | 37,5 | 31,4 | 0,30 Chi-Square) |
| Zirrhose | 5 | 4,2 | 3,9 | 0,61 (Chi-Square) |
| Steatose | 30,7 | 35,4 | 27,5 | 0,09 (Chi-Square) |
| Hepatitis B | 3,0 | 6,3 | 0 | 0,08 (Chi-Square) |
| Hepatitis C | 0 | 0 | 0 | 0,33 (Chi-Square) |
| Komorbiditäten | | | | |
| Adipositas (>30) | 9,8 | 10,4 | 9,8 | 0,669 (Chi-Square) |
| cardial | 7,9 | 6,3 | 9,8 | 0,424 (Chi-Square) |
| pulmonal | 3,9 | 0 | 7,8 | 0,297 (Chi-Square) |
| Diabetes mellitus | 15,7 | 20,8 | 11,8 | 0,237 (Chi-Square) |
| Hypertonus | 37,3 | 35,4 | 41,2 | 0,505 (Chi-Square) |
| CEA -Werte pathologisch | 97,4 | 79,2 | 95,0 | 1,0 (T-Test) |
| AFP-Wert pathologisch erhöht | 19,6 | 6,3 | 26,7 | 1,0 (T-Test) |
| Leberwerte erhöht | | | | |
| Alkalische Phosphatase | 44,4± 0,053 | 55,6± 0,075 | 33,3± 0,071 | 0,053 (T-Test) |
| Bilirubin gesamt | 29,7± 0,047 | 33,3± 0,069 | 26,5± 0,064 | 1,0 (T-Test) |
| GOT | 46,6± 0,053 | 45,5± 0,076 | 47,7± 0,076 | 0,395 (T-Test) |
| GPT | 46,4± 0,051 | 50,0± 0,073 | 42,9± 0,071 | 0,218 (T-Test) |
| Gamma GT | 78,7± 0,044 | 80,0± 0,006 | 77,3± 0,064 | 0,512 (T-Test) |
| Cholinesterase (erniedrigt) | 23,2± 0,047 | 29,3± 0,072 | 17,1± 0,059 | 0,195 (T-Test) |

Tabelle 13: Einfluss chirurgischer Maßnahmen bei CC- Patienten mit Komplikation

| | Insgesamt (%) | Mit Komplikation (%) | Ohne Komplikation (%) | Statistische Signifikanz (p-Wert) |
|--|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| Kuratives Op-Ziel | 78,6 | 87,5 | 70 | 0,037 (Chi-Square) |
| Atypische Resektion | 10,3 | 6,3 | 13,7 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Segmentresektion | 18,6 | 8,3 | 19,6 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Hemihepatektomie links | 18,6 | 10,4 | 17,6 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Hemihepatektomie rechts | 15,5 | 18,8 | 9,8 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Blutverlust | 45,1 | 58,3 | 35,3 | n.s. (Chi-Square) |
| Substitution | 44,6 | 83,3 | 35,3 | n.s. (Chi-Square) |
| Pringle | 20,0 | 18,8 | 13,7 | n.s. (Chi-Square) |
| Cholezystektomie | 48,5 | 54,2 | 45,1 | n.s. (Chi-Square) |
| LK-Dissektion | 45,5 | 62,5 | 51,0 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliodigestive Anastomose | 17,8 | 29,2 | 7,8 | 0,006 (Chi-Square) |
| Adhäsionolyse | 14,9 | 22,9 | 7,8 | 0,003 (Chi-Square) |
| Änderung des Resektionsverfahrens | 13,9 | 4,2 | 23,5 | 0,003 (Chi-Square) |
| R0-Status | 73,4 | 50,0 | 27,5 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| R1 Status | 16 | 10,4 | 15,7 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| T1 Status | 36,5 | 32,3 | 42,9 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| T2 Status | 28,8 | 29,0 | 42,9 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| N0 Status | 57,7 | 59,4 | 55,0 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| N1 Status | 25,0 | 21,9 | 30,0 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Intensivstation | 29,7 | 37,5 | 23,5 | n.s. (Chi-Square) |
| Leberdysfunktion | 9,9 | 20,8 | 0 | n.s. (Chi-Square) |
| Ileus | 2,0 | 4,2 | 0 | n.s. (Chi-Square) |
| Galleleck | 12,9 | 22,9 | 3,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliom | 2,0 | 4,2 | 0 | n.s. (Chi-Square) |
| Abszess | 6,9 | 14,6 | 0 | n.s. (Chi-Square) |
| Nachblutung | 4,0 | 8,3 | 0 | n.s. (Chi-Square) |

3.2.2. Risikofaktoren für Rezidivneigung

3.2.2.1. Risikoprofil

Weder für eine begleitende Fibrose, für eine Steatose, noch für eine Zirrhose oder für die Hepatitis B oder C-Infektion konnte im CC-Datenkollektiv eine Risikoerhöhung hinsichtlich der Rezidivneigung gezeigt werden. Bei zwei der vier Zirrhosepatienten kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einem erneuten Auftreten des Primärtumors, im Vergleich zu den 27 von 76 Nicht-Zirrhotikern ($p = 0,618$). Innerhalb der Analyse konnte jedoch erfasst werden, dass ein präoperativ ermittelte ASA-Score > 2 mit einer höheren Rezidivrate einherging ($p = 0,0032$).

3.2.2.2. Präoperative Tumormarker

Beim CC konnte in 72,4% der Patienten mit Rezidiv und in 79,2% der rezidivfreien Patienten ein erhöhtes CEA (Carcinoembryonales Antigen) festgestellt werden. Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass ein präoperativ hohes CEA auch mit einer erhöhten Rezidivneigung einherging ($p = 0,094$). Wie bereits angenommen, war auch ein erhöhtes AFP dafür nicht signifikant ($p = 0,1$).

3.2.2.3. Präoperative Leberwerte

Da sowohl präoperativ hohe GOT und GPT-Werte beim HCC mit einer erhöhten Rezidivneigung einhergingen, wurde versucht dies auch für das CC-Patientenkollektiv zu zeigen, jedoch zeigte sich dafür keine statistische Signifikanz. Des Weiteren wurde versucht zu belegen, dass ein präoperativ hohes Bilirubin mit einer erhöhten Anzahl an Komplikationen assoziiert war; doch waren die Parameter gerade eben nicht statistisch signifikant ($p = 0,052$). Auch für all die anderen Laborparameter, wie eine erhöhte alkalische Phosphatase, eine erhöhte Gamma GT oder eine

erniedrigte Cholinesterase, konnte nicht gezeigt werden, dass präoperativ hohe Werte bzw. eine Verminderung mit einer höheren Rezidivneigung einhergingen.

3.2.2.4. Chirurgisches Vorgehen

Bei 17,2% der CC-Patienten mit Tumorrezidiv und bei 15,1% der Fälle ohne Rezidiv wurde eine Segmentresektion durchgeführt, während eine atypische Resektion bei 10,3% mit Rezidiv versus 9,4% ohne Rezidiv angestrebt wurde. Eine linksseitige Leberteilresektion wurde in 24,1% der Rezidivpatienten versus 11,3% der Patienten ohne Tumorrezidiv beziehungsweise eine Leberteilresektion rechts in 17,2% versus 11,3% ohne Tumorrezidiv als chirurgische Maßnahme gewählt. Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, im Gegensatz zum HCC, dass die unterschiedlichen Resektionsverfahren mit einem unterschiedlichen Risiko für eine Wiederauftretenswahrscheinlichkeit des Primärtumors einhergingen.

Was die Anzahl der Tumorherde betraf, konnte mittels Kreuztabellen analysiert werden, dass Patienten mit mehr als einem CC-Tumorherd eine größere Rezidivwahrscheinlichkeit besaßen, als jene Patienten mit einer einzelnen malignen Läsion ($p = 0,008$).

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob erweiterte Operationsmaßnahmen zu einer erhöhten Rezidivneigung führten. Waren die biliodigestive Anastomosen (auch wenn selten notwendig) und die Adhäsiole mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert, so konnte dies für die Rezidivneigung nicht festgestellt werden. 23 der 49 Patienten, bei denen im Zuge der Tumoroperation eine LK-Dissektion durchgeführt wurde, erkrankten an einem Rezidiv, während nur sechs der 49 Patienten, bei denen keine Entfernung der LK durchgeführt wurde, betroffen waren, sodass gezeigt werden konnte, dass eine LK-Dissektion mit einer höheren Rezidivrate einherging ($p = 0,012$). Für die Cholezystektomie ergab sich keine Signifikanz.

3.2.2.5. Blutverlust und Substitution

Bei fünf der 40 CC-Patienten mit intraoperativem Blutverlust, kam es zu einem erneuten Auftreten des Primärtumors, mit Erreichen einer statistischen Signifikanz

($p = 0,02$). Eine intraoperative Substitution mit EK (Erythrozyten-Konzentrate) oder EK und FFP (Fresh Frozen Plasma) erhöhte die Rezidivneigung wie auch beim HCC nicht.

3.2.2.6 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationsraten waren mit Ausnahme des Gallecks in beiden Gruppen (mit und ohne Rezidiv) vergleichbar. Bei 9,8% der Patienten kam es postoperativ zu einer Leberdysfunktion, bei jeweils 2,0% zu einem Biliom sowie zu einem Ileus, bei 6,9% zu einer Abszessbildung und bei 3,9% zu einer Nachblutung. 12,7% der Patienten hatten postoperativ ein Galleck, das waren genau genommen 10,3% im Datenkollektiv mit Rezidiv und 11,3% der Fälle ohne Rezidiv. Keine postoperative Komplikationsrate beeinflusste die Rezidivwahrscheinlichkeit. Da für das HCC das Auftreten eines postoperativen Bilioms auch mit einer erhöhten Rezidivneigung einherging, wurde dies auch für das CC-Datenkollektiv analysiert, ohne Erreichen einer statistischen Aussagekraft.

Eine postoperative Revision war bei 15 CC-Patienten erforderlich von denen drei ein Rezidiv entwickelten. Eine statistische Signifikanz, dass eine operative Revision auch die Anzahl an Rezidivfällen erhöhte, wie es für das HCC gezeigt werden konnte, konnte für diese Tumorentität nicht nachgewiesen werden.

3.2.2.7. Tumorstadium Lymphknotenbefall , Grading, Resektionsrand

Auch bei den CC-Patienten wurden T1 und T2 Tumore häufiger diagnostiziert als T3 und T4 Stadien. Im Datenkollektiv mit Tumorrezidiv nahmen T1 Tumore einen prozentualen Anteil von 35,7% an versus 41,9% ohne Rezidiv, beziehungsweise T2 Tumore in 28,6% der Rezidive versus 29,0% ohne Tumorrezidiv. Auch hier konnte kein Unterschied innerhalb der Stadien für die Wiederauftretenswahrscheinlichkeit des Primärtumors gezeigt werden. Auch ein positiver Lymphknotenbefall erhöhte das Risiko entgegen der Erwartungen nicht. Eine R0 Resektion konnte in 73,4% der Fälle erzielt werden, eine R1 Resektion in 16% und ein R2 Status in 3,0% der Fälle.

Innerhalb der Analyse zeigte sich, dass der Resektionsstatus für das CC im Gegensatz zum HCC die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivtumors beeinflusste ($p = 0,014$).

Abbildung 23: Zusammenhang zwischen N-Stadium und Tumorrezidiv

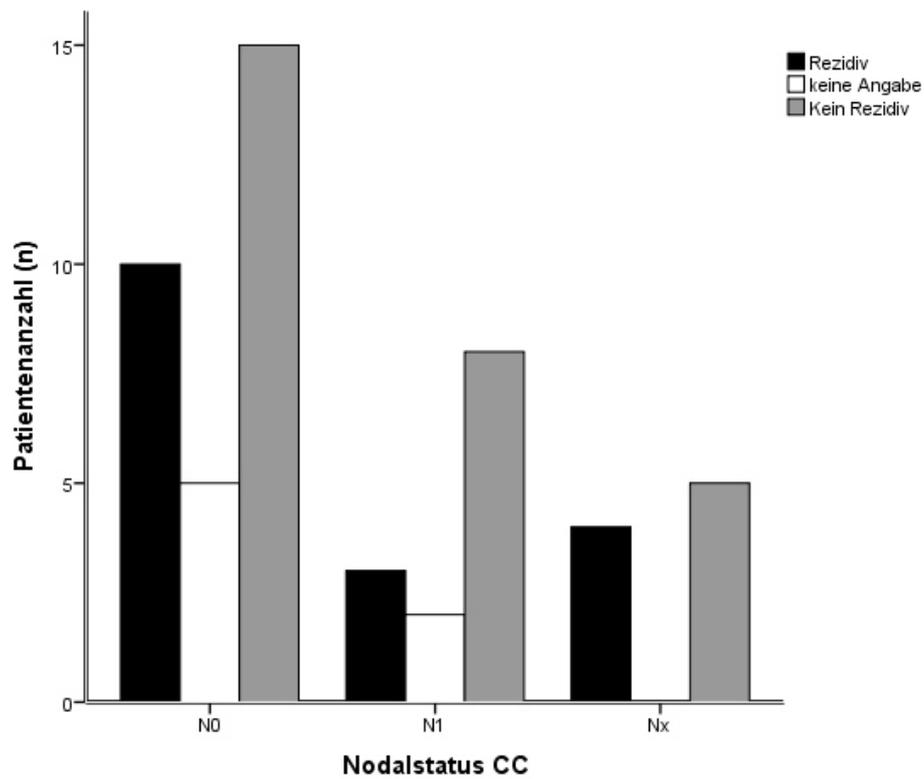
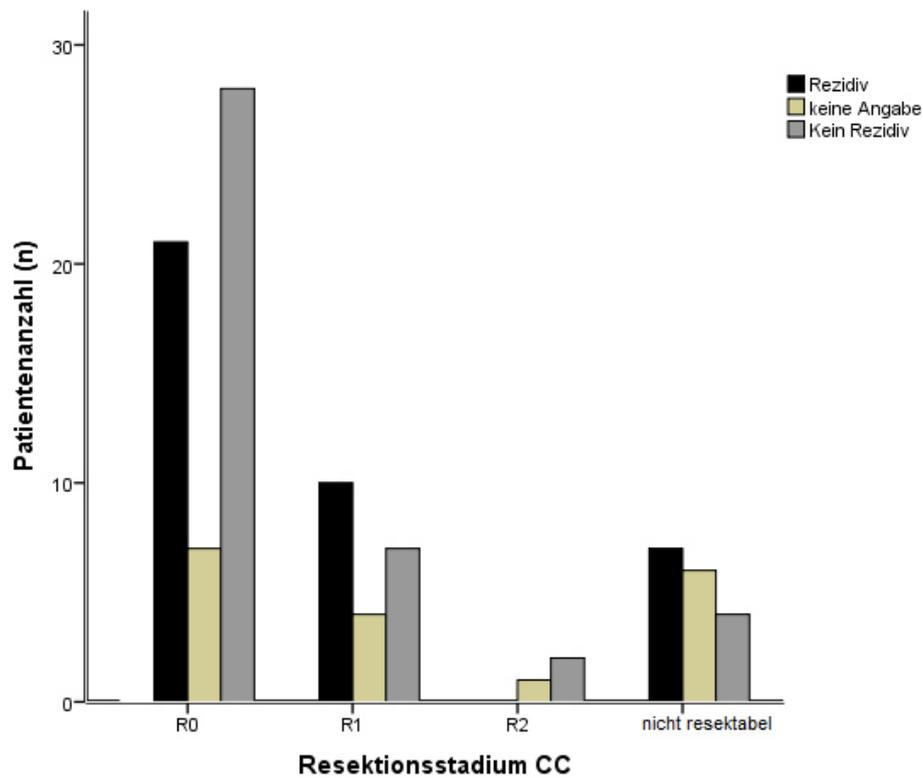


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Tumorrezidiv



3.2.2.8. Postoperative Chemotherapie

Aufgrund der etwas besseren Chemosensibilität des CC's, schloss sich bei 7,4% innerhalb der rezidivfreien Gruppe und bei 7,7% der Rezidivfälle eine adjuvante Chemotherapie an. Dabei konnte innerhalb der Erhebung nicht gezeigt werden, dass eine adjuvante Chemotherapie bei kurativem Therapieansatz die Rezidivneigung signifikant senken konnte.

3.3.2.9. Rezidiv und Management

Innerhalb des CC-Datensatzes kam es bei 28,4% der Patienten zu einem Rezidiv. Dabei betrug der mediane rezidivfreie Zeitraum ab dem Operationsdatum circa sechs Monate und war somit wie erwartet schlechter als der der HCC-Patienten. Der minimale Wert lag bei 0,1 Monaten, der maximale Wert bei 39 Monaten. Keiner

unserer Patienten hatte im Gegensatz zu den HCC Patienten mehr als ein Tumorrezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein operatives Management wurde in 31% der Fälle erneut durchgeführt, während in 84,1% der Fälle unter anderem eine Alternativtherapie etabliert wurde. Bei 30,9% der Patienten wurde eine systemische Chemotherapie durchgeführt, somit häufiger als im Vergleichskollektiv der HCC-Patienten.

3.2.2.10. Nachsorge

Die Beteiligung an den Nachsorgeuntersuchungen lag bei den CC-Patienten bei 79%. Bei 36 Patienten wurden regelmäßig Nachsorgeultraschalluntersuchungen durchgeführt. Viel häufiger wurde entweder ein Nachsorge CT (bei 56,3%) oder ein MRT (bei 43,6%) als Mittel der Wahl gewählt. Die Kontrolle der Laborparameter spielte bei der Nachsorge eine sehr zentrale Rolle, auch wenn kein eindeutiger Tumormarker als Rezidivdetektor verwendet werden kann. Bei 74% der Patienten wurden regelmäßig Blutparameter kontrolliert. Was die Sensitivität der Nachsorgeuntersuchungen bezüglich der Rezidiverkennung, so konnte gezeigt werden, dass dabei MRT und CT annähernd gleich statistisch signifikant waren (für die Computertomographie $p = 0,0029$ und für das MRT $p = 0,0028$). Auch die Kontrolle von Laborparametern ($p = 0,009$) korrelierte statistisch signifikant mit der Detektion von Tumormalignitäten. Wie bereits erwartet, stellte die Sonographie ($p = 0,3$) als Kontrolluntersuchung eine schlechte Wahl dar. Das Nachsorgeintervall war im Vergleich zum HCC, innerhalb der CC-Patienten nicht so unterschiedlich. In der Regel suchten die Patienten alle drei oder vier Monate die Klinik oder den Hausarzt zu Kontrolluntersuchungen auf. Bei circa 10% der Patienten fanden die Kontrollen aufgrund der Tumorprogression laufend statt.

Tabelle 14: Allgemeine Patienteninformationen bei CC Patienten mit Rezidiv

| | Insgesamt (%) | Rezidiv (%) | Kein Re- zidiv (%) | Signifikanz (Test) hinsichtlich Rezidiv |
|---|----------------------|--------------------|-------------------------------|--|
| Geschlecht (M/W) | 54/45 | 15/14 | 39/31 | 0,812 (Chi-Square) |
| Gewicht (kg) | 73,91± 1,6 | 72,71± 3,15 | 74.1± 2.03 | 0,510 (T-Test) |
| Körpergröße (cm) | 170 ± 0,1 | 169± 0,21 | 172± 0.12 | 0,549 (T-Test) |
| BMI (kg/m²) | 25,27±0,49 | 25,3± 1,07 | 24.8± 0.5 | 0,724 (T-Test) |
| Risikofaktoren | | | | |
| Alkoholabusus | 3,9 | 3,4 | 5.7 | 0,29 (Chi-Square) |
| Fibrose | 24,5 | 37,9 | 34.0 | 0,057 (Chi-Square) |
| Zirrhose | 3,9 | 6,9 | 1.9 | 0,2 (Chi-Square) |
| Steatose | 30,4 | 41,4 | 28.3 | 0,40 (Chi-Square) |
| Hepatitis B | 2,9 | 0 | 0 | 0,24(Chi-Square) |
| Hepatitis C | 0 | 0 | 0 | 0,79 (Chi-Square) |
| Komorbiditäten (Patienten / %) | | | | |
| Adipositas (>30) | 9,8 | 13,8 | 5.7 | 0,146 (Chi-Square) |
| cardial | 7,9 | 6,8 | 7,6 | 0,76 (Chi-Square) |
| pulmonal | 3,9 | 6,9 | 3,8 | 0,458 (Chi-Square) |
| Diabetes mellitus | 15,7 | 17,2 | 11.3 | 0,481 (Chi-Square) |
| Hypertonus | 37,3 | 44,8 | 34.0 | 0,478 (Chi-Square) |
| CEA -Werte pathologisch | 97,4 | 72,4 | 79.2 | 0,094 (T-Test) |
| AFP -Wert pathologisch erhöht | 19,6 | 11,1 | 17.9 | 0,1 (T-Test) |
| Leberwerte erhöht | | | | |
| Alkalische Phosphatase | 44,4± 0,053 | 48,3 ± 0,23 | 39.6± 0.071 | 0,233 (T-Test) |
| Bilirubin gesamt | 29,7± 0,047 | 17,2± 0,07 | 39.2± 0.069 | 0,052 (T-Test) |
| GOT | 46,6± 0,053 | 33,3±0,098 | 53.1± 0.072 | 0,287 (T-Test) |
| GPT | 46,4± 0,051 | 39,3± 0,094 | 51.9± 0.071 | 0,170 (T-Test) |
| Gamma GT | 78,7± 0,044 | 76,0± 0,087 | 77.6± 0.006 | 0,757 (T-Test) |
| Cholinesterase (erniedrigt) | 23,2± 0,047 | 35,0± 0,10 | 20,8± 0.059 | 0,929 (T-Test) |

Tabelle 15. Einfluss des chirurgischen Vorgehens bei CC Patienten mit Rezidiv

| | Insgesamt (%) | Rezidiv (%) | Kein Rezidiv (%) | Signifikanz (Test) hinsichtlich Rezidiv |
|--|---------------|-------------|------------------|---|
| Kuratives Op-Ziel | 78,9 | 86,2 | 77,4 | n.s. (Chi-Square) |
| Atypische Resektion | 10,3 | 10,3 | 9,4 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Segmentresektion | 18,6 | 17,2 | 15,1 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Hemihepatektomie links | 18,6 | 24,1 | 11,3 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Hemihepatektomie rechts | 15,5 | 17,2 | 11,3 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| Blutverlust | 45,1 | 51,7 | 47,2 | n.s. (Chi-Square) |
| Substitution | 44,6 | 48,3 | 41,5 | n.s. (Chi-Square) |
| Pringle | 20,0 | 17,2 | 18,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Cholezystektomie | 48,5 | 55,2 | 49,1 | n.s. (Chi-Square) |
| LK-Dissektion | 45,5 | 75,9 | 49,1 | 0,012 (Chi-Square) |
| Biliodigestive Anastomose | 17,8 | 20,7 | 22,6 | n.s. (Chi-Square) |
| Adhäsioolyse | 14,9 | 10,3 | 18,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Änderung des Resektionsverfahrens | 13,1 | 17,2 | 13,2 | 0,003 (Chi-Square) |
| R0-Status | 73,4 | 44,8 | 37,7 | 0,014 (Kruskal-Wallis) |
| R1 Status | 16,0 | 13,8 | 15,1 | 0,014 (Kruskal-Wallis) |
| T1 Status | 36,5 | 35,7 | 41,9 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| T2 Status | 28,8 | 28,6 | 29,0 | n.s. (Kruskal-Wallis) |
| N0 Status | 57,7 | 61,5 | 53,1 | 0,05 (Kruskal-Wallis) |
| N1 Status | 25,0 | 7,7 | 31,3 | 0,05 (Kruskal-Wallis) |
| Intensivstation | 29,7 | 34,5 | 35,8 | n.s. (Chi-Square) |
| Leberdysfunktion | 9,9 | 3,4 | 15,1 | n.s. (Chi-Square) |
| Ileus | 2,0 | 3,4 | 1,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Galleleck | 12,9 | 10,3 | 11,3 | n.s. (Chi-Square) |
| Biliom | 2,0 | 0 | 1,9 | n.s. (Chi-Square) |
| Abszess | 6,9 | 3,4 | 9,4 | n.s. (Chi-Square) |
| Nachblutung | 4,0 | 0 | 7,5 | n.s. (Chi-Square) |

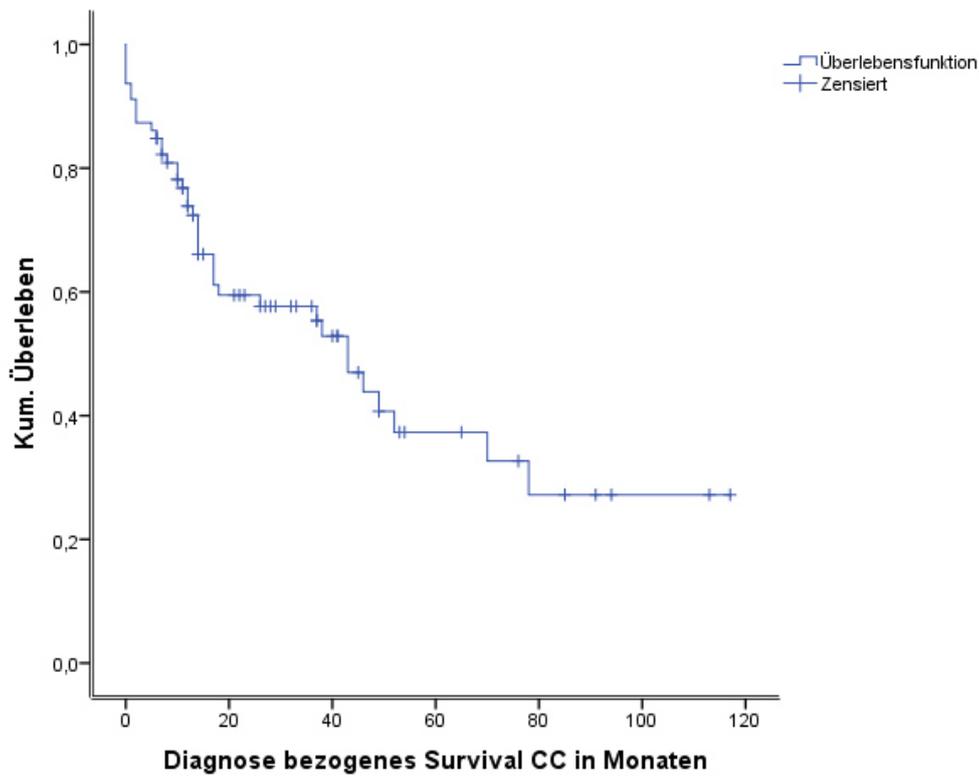
3.2.3. Überleben

Analog zum HCC-Datensatz geben Tabellen 12 bis 15 einen Überblick zu den erhobenen Daten der Komplikationen und des Rezidivs des CC-Patientenkollektivs. Die nachfolgenden Überlebensanalysen beziehen sich auf Subgruppenanalysen der CC-Patienten auf das rezidivfreie/ Gesamtüberleben. Auf eine tabellarische Darstellung der gesamten Daten wurde verzichtet, relevante Ergebnisse sind in der Tabelle 16 zusammengefasst.

3.2.3.1 Deskriptive Häufigkeit

Innerhalb des CC-Patientendatenkollektivs betrug das Gesamtüberleben 50,6%. Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben 22,9 Monate bei einem Minimum von 0,26 Monaten und einem Maximum von 117,39 Monaten. Das mediane Überleben bei all jenen Patienten mit Tumorrezidiv, lag ab dem Operationsdatum bei 11,0 Monaten (Minimum null und Maximum 77 Monate). Das mediane Überleben ab dem Rezidivzeitpunkt lag bei sechs Monaten (Minimum ein Monat und Maximum 29 Monate).

Abbildung 25: Diagnose bezogenes Survival



3.2.3.2. Überleben abhängig von präoperativen Laborparametern

Bei 97,4% der CC-Patienten nahm präoperativ das CEA pathologische Werte an und das AFP in 19,6 % der Patienten. Das CA 19-9 wurde nur in wenigen Fällen bestimmt. Weder ein präoperativ erhöhtes CEA noch das AFP korrelierten mit einem schlechteren Überleben. Patienten mit erniedrigten präoperativen Cholinesterase Werten hingegen hatten ein schlechteres Überleben. Alle anderen Laborparameter beeinflussten das Überleben nicht.

3.2.3.3. Überleben abhängig von Komplikationen

Das chirurgische Vorgehen beeinflusste das Gesamtüberleben nicht. Auch ein intraoperativer Blutverlust oder eine Substitution hatten keinen Einfluss auf das Überleben. Eine Komplikation im Sinne von Clavien Grad 3 und 4 Komplikation ging mit einem schlechteren Überleben einher.

Abbildung 26: Zusammenhang Clavien-Komplikation und Überleben

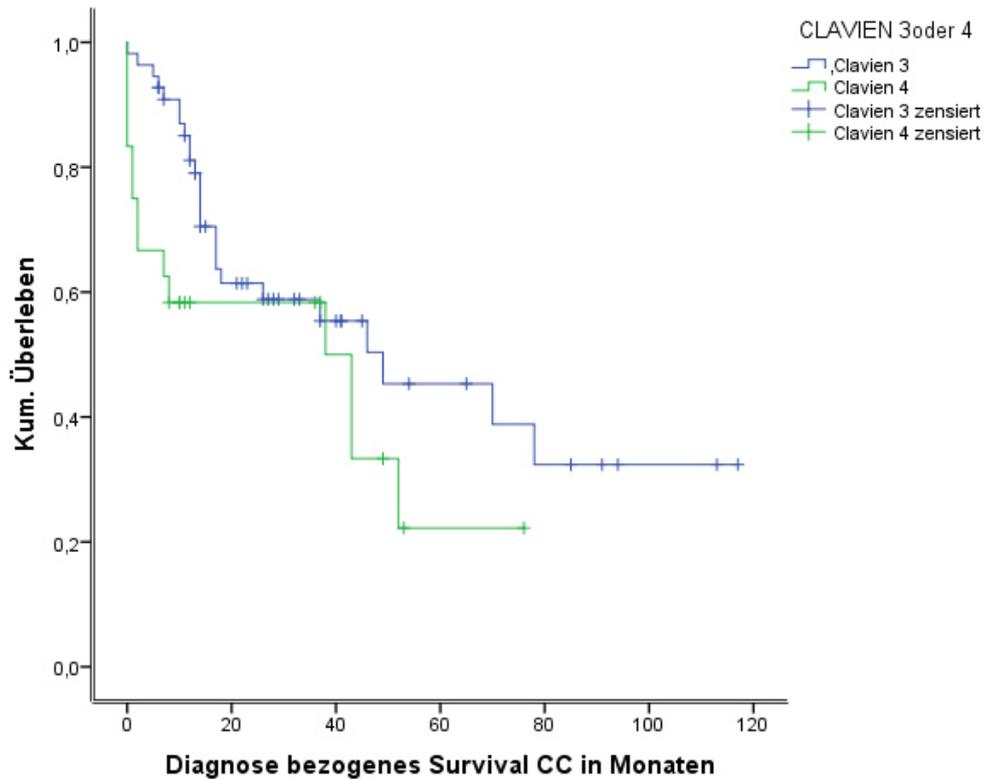
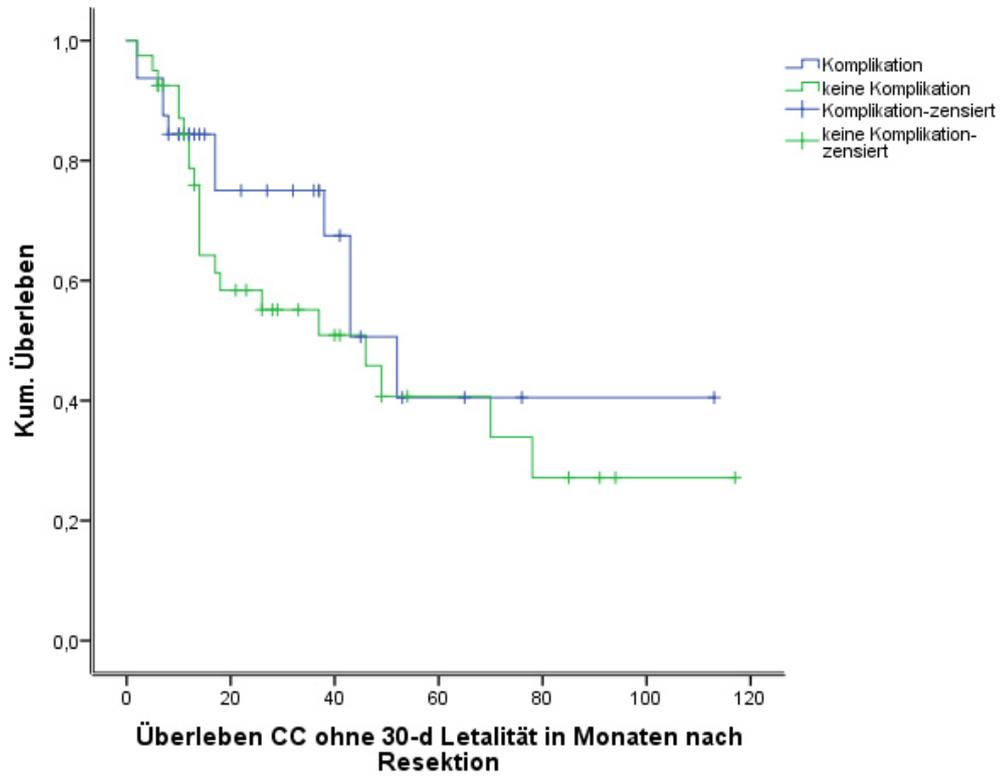


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen Komplikation und Überleben ohne 30 Tagesletalität



Das Gesamtüberleben wurde bei Auftreten einer postoperative Leberdysfunktion oder einer intraoperativen Leberischämie verschlechtert. Eine Revision war ebenfalls mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ($p = 0,029$).

Abbildung 28: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Überleben

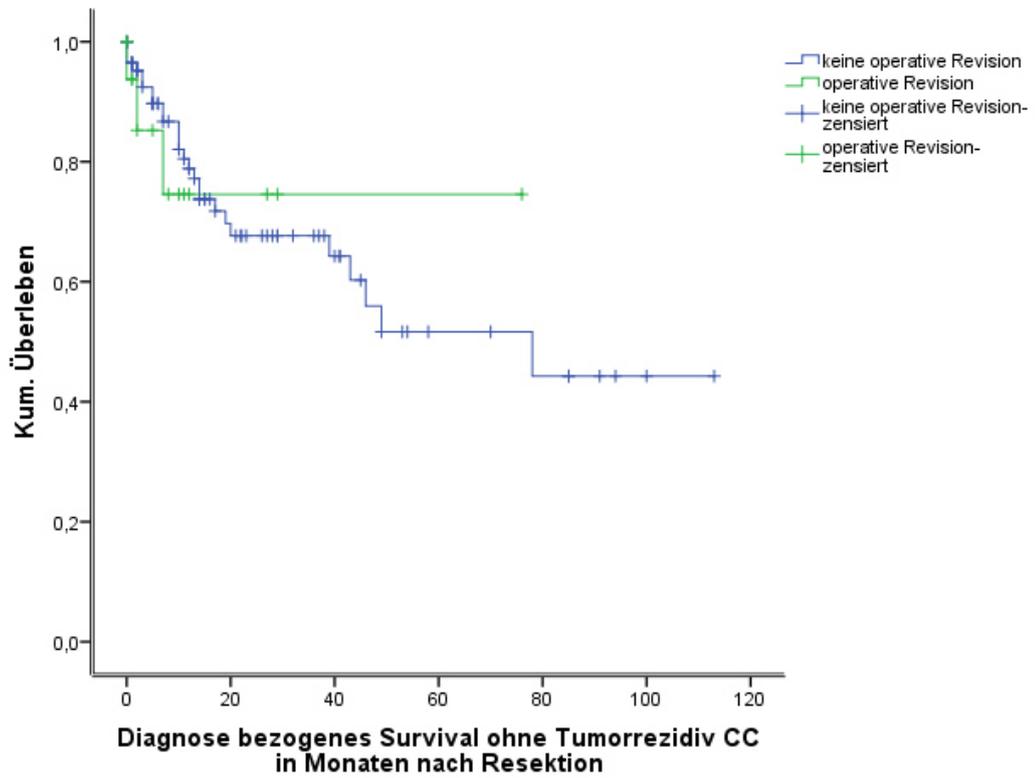
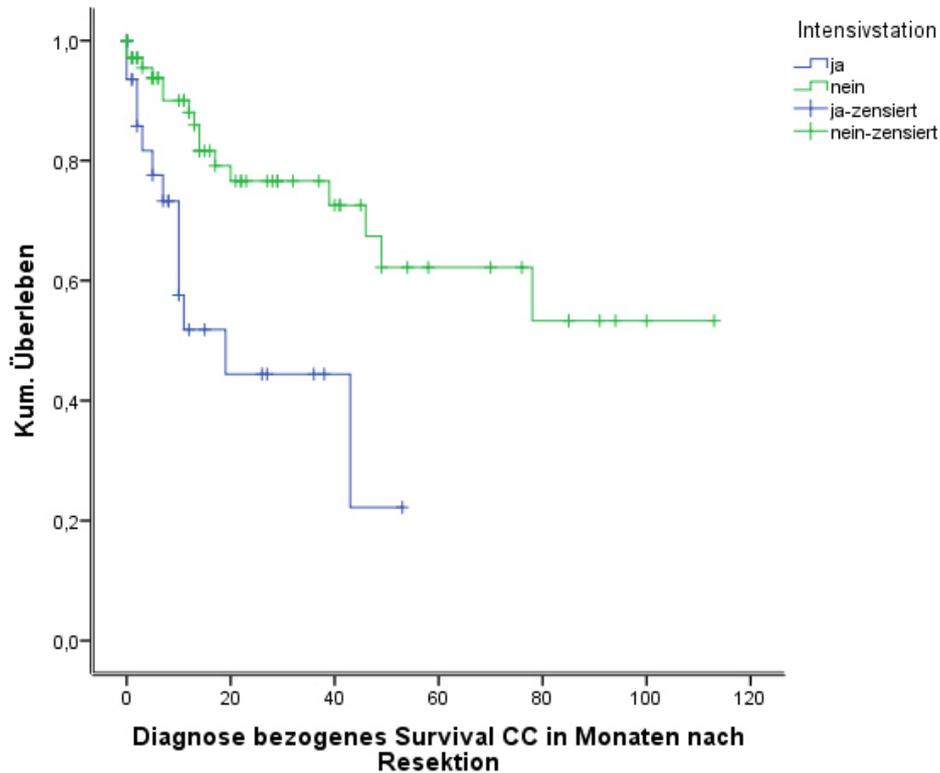


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Intensivstationsaufenthalt und Überleben



Patienten mit Aufenthalt länger als zwei Tage auf der Intensivstation wiesen ein deutlich schlechteres Überleben auf.

3.2.3.3. Überleben abhängig von pTNM

Weder Tumorgröße, Nodalstatus, Resektionsstatus, noch Lymph- oder Gefäßinvasion hatten entgegen der Erwartungen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Ausschluss der 30 Tagesletalität und einem follow up von 60 Monaten.

Abbildung 30: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Überleben

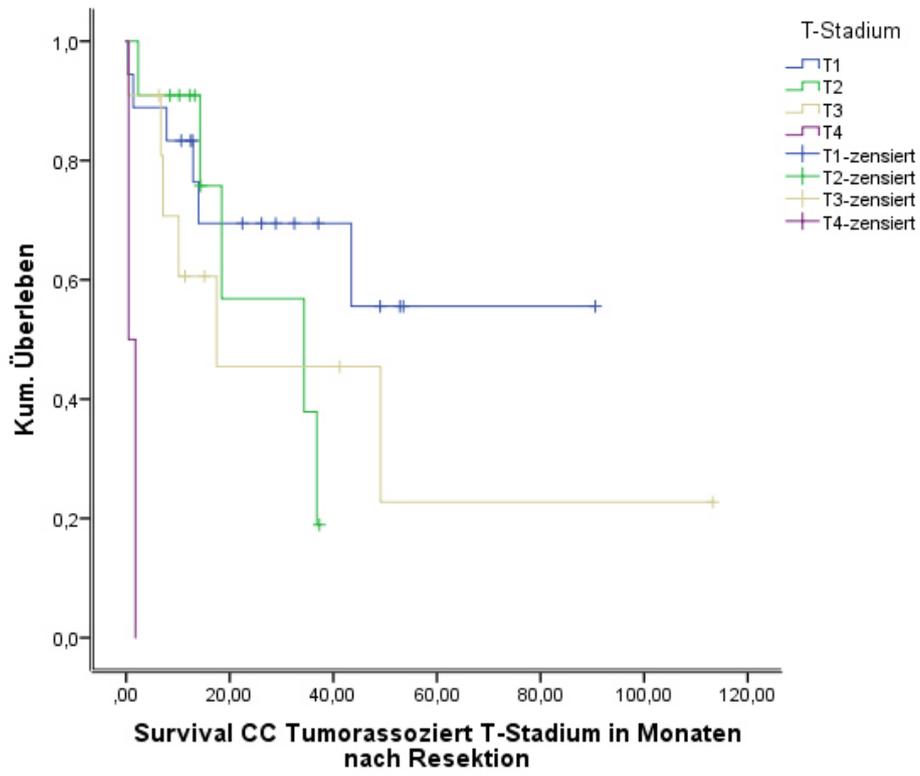
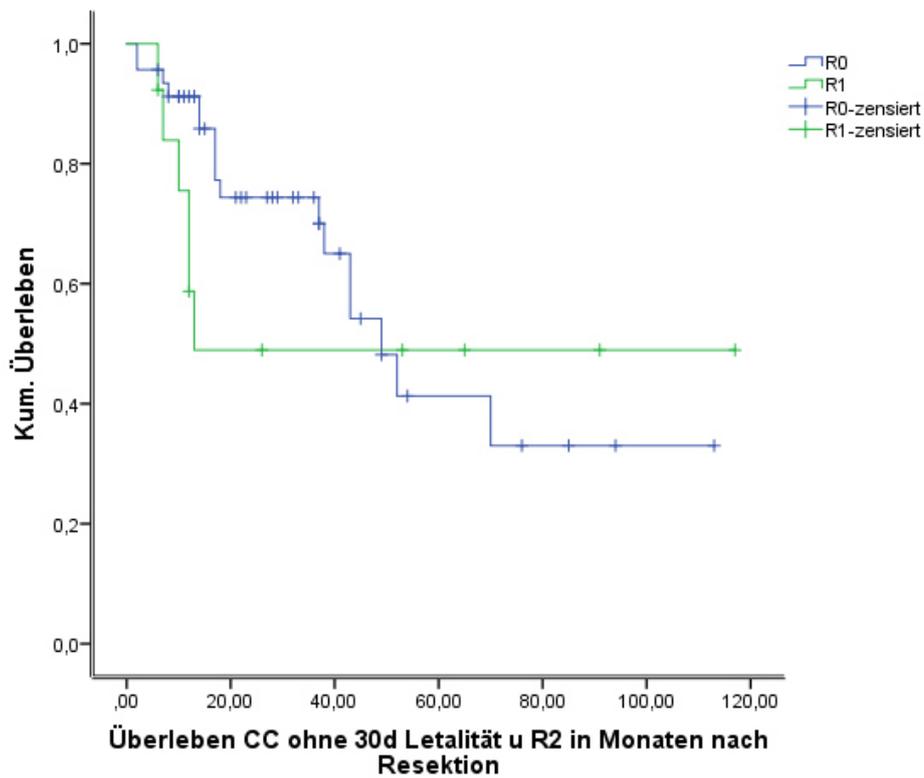


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Überleben



R0 resezierte Patienten wiesen kein besseres Überleben auf, als R1 resezierte Patienten.

3.2.3.4. Überleben abhängig vom Rezidiv

Eine Re-OP bei Tumorrezidiv verbesserte das Survival bezogene Gesamtüberleben nicht. Eine postoperative Chemotherapie im Falle eines Rezidives, konnte jedoch das mediane Überleben der Patienten signifikant verbessern ($p = 0,002$). Die Alternativtherapien waren nicht mit einem besseren Überleben assoziiert.

3.2.3.f. Überleben abhängig von der Nachsorge

Patienten, bei denen regelmäßig Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt wurden, hatten ein besseres Gesamtüberleben. Engmaschige Sonographien und Blutabnahmen beeinflussten das Überleben positiv ($p = 0,003$ bzw. $0,013$), während die bildgebenden Verfahren aus MRT und CT keine Signifikanz zeigten

Tabelle 16: Statistisch signifikante Einflussfaktoren auf Überleben CC

| Einflussfaktoren | Statistische Signifikant (p-Wert) |
|---------------------------------------|--|
| Erniedrigtes präoperatives CHE | < 0,001 (univariat) |
| Postoperative Leberdysfunktion | < 0,001 (univariat) |
| Intraoperative Leberischämie | < 0,001 (univariat) |
| Operative Revision | 0,029 (univariat) |
| Intensivstation > 2 Tage | < 0,001 (univariat) |
| CTX bei Rezidiv | 0,002 (univariat) |
| Nachsorge | 0,002 (univariat) |
| Nachsorge -Sono | 0,003 (univariat) |
| Nachsorge Labor | 0,002 (univariat) |

Die folgende Tabelle demonstriert relevante Ergebnisse der Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben / Gesamtüberleben der CC-Patienten. Einige dazugehörigen Überlebenskurven werden in den Abbildungen 25 bis 31 veranschaulicht.

4.) Diskussion

Die Inzidenz der beiden am häufigsten auftretenden primären malignen Lebertumore, dem hepatozellulären Karzinom und dem Gallengangskarzinom, ist seit den letzten Jahrzehnten steigend. Durch zunehmend bessere und ausgedehntere chirurgische Resektionsmöglichkeiten konnte das Überleben vor allem für das hepatozelluläre Karzinom in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert werden, trotz bleibender operativer Grenzen. Vor allem das Vorhandensein einer Leberzirrhose, stellt beim HCC nach wie vor eine Barriere für ausgedehntere Resektionsmöglichkeiten dar, ebenso eine häufig zu späte Diagnosestellung. Gemäß der aktuellen S3 Leitlinien wird daher bei Zirrhose-Patienten und Erfüllen der Mailand Kriterien sowie Fehlen von Kontraindikationen eine Lebertransplantation als gute Therapiemöglichkeit mit geringer Komplikationsrate empfohlen [15, 28, 53]. Zusätzlich konnte in einer Analyse der *up-to-seven* Kriterien gezeigt werden, dass auch manche Patienten, welche die Mailand Kriterien überschreiten von einer Lebertransplantation profitieren würden [26]. Darüber hinaus nehmen auch zunehmend minimal invasive Therapieansätze, im Sinne einer laparoskopischen Resektion einen neuen Stellenwert ein, mit ebenbürtigem Ergebnis [2]. In der von Leong et al. publizierte Studie aus 2015 konnte beispielsweise gezeigt werden, dass laparoskopische Resektionen sogar ein besseres „*Short Outcome*“ aufzeigten als offene Verfahren, ebenso war die Fünf-Jahres-Überlebensrate vergleichbar [76]. Dieser Ansatz muss hinsichtlich zwei Aspekte diskutiert werden. Das Ergebnis wird von der Erfahrung des Chirurgen beeinflusst und es existieren aktuell nur wenige Metaanalysen bzgl. besserem Langzeitüberleben. Daher sind konklusiv weitere Untersuchungen notwendig [35, 125]. Zusätzlich stehen für das HCC zunehmend Alternativtherapien und deren Kombinationsmöglichkeiten (multimodale Therapien) zur Verfügung, welche auch eine deutliche Überlebensverbesserung aufzeichnen können. Alternativtherapien stellen in frühen Tumorstadien eine gute Optionsmöglichkeit mit vergleichbarem Survival zu chirurgischen Resektionen dar [55, 74].

Die Prognose des cholangiozellulären Karzinoms hingegen konnte auch in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert werden. Die mediane Überlebenszeit beläuft sich auf circa zwei bis drei Jahren nach radikaler Operation und adjuvanter Chemotherapie [44]. Diese Tatsache ist einerseits bedingt durch ein bereits disseminiertes

Stadium bei Diagnosestellung, andererseits auch durch limitierte Therapiemöglichkeiten. Hierbei stellt nach wie vor der chirurgische Ansatz in Kombination mit Alternativtherapien (Chemotherapie, TACE) die einzige kurative Strategie dar.

4.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen 01.01.2003 und dem 31.12.2012 im Klinikum Großhadern 293 Patienten aufgrund einer primären malignen Leberraumforderung operiert. Dabei fanden sich im Patientenkollektiv des HCC's 192 Patienten und im CC-Datenkollektiv 101 Patienten. 233 /293 Patienten wurden ab dem Operationszeitpunkt bis zum 31.06.2013 in die prospektive Analyse miteingeschlossen werden. 60 Patienten schieden aus der Studie aufgrund eines *loss of follow ups* aus, oder Erfüllens der 30 Tagesmortalität: (1. CC-Datenkollektiv 14 Patienten: 4 postoperativ verstorben, 10 Patienten nicht kontaktierbar, von denen 2 nicht aus Deutschland stammend. 2. HCC: *loss of follow ups* von 46 Patienten: 10 postoperativ verstorben, 21 Patienten nicht kontaktierbar, 4 Patienten keine Antwort, 11 Patienten nicht über dem gesamten Zeitraum verfolgbar). Aus diesem Grund könnten Ergebnisse, die in der vorliegenden Erhebung statistisch nicht signifikant waren, in anderen vorausgegangenen Studien aber als essentiell eingestuft wurden, eventuell auf das relativ kleine Patientenkollektiv zurückgeführt werden. Allerdings sind in großen Analysen aus Japan die Ergebnisse vergleichbar mit unseren [93, 127, 147]. Möglicherweise wäre eine bessere Aussagekraft durch eine multizentrische Analyse mit größerem Datenkollektiv zu erzielen.

Im prospektiven Teil der Studie wurde eine vollständige Datenerhebung multizentrisch generiert. Bezüglich des retrospektiven Teils sollte bei der Diskussion bedacht werden, dass vor allem Befunde der Pathologie (pTNM Stadien), insbesondere L- und V-Stadien, in der Datenerhebung oft nicht vollständig waren und daher deren Ergebnisse auch unter diesem Aspekt diskutiert und betrachtet werden müssen. Dennoch konnte die Tumorgröße, die in der vorliegenden Studie erfasst wurde, aufgrund ihres Zusammenhangs mit der Lymph- und Gefäßinvasion als indirektes Maß für die Tumoraktivität herangezogen werden.

4.2. Risikofaktoren für Komplikationen

Wie erwartet wurde weder für das Geschlecht, noch für den BMI und das Alter eine Risikoerhöhung für das Auftreten von Komplikationen für beide Tumorentitäten beobachtet. Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich für das HCC eine starke Diskrepanz zwischen Inzidenzraten männlich/weiblich: 133/57. Übereinstimmend mit vorausgegangenen Studien wurde für das cholangiozelluläre Karzinom eine annähernd gleiche Häufigkeit zwischen Mann und Frau belegt: 54/55 [43, 97].

Hinsichtlich des präoperativen Gesamtrisikoprofils konnte kein Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und Komplikationen aufgezeigt werden ($p = 0,48$). Die Studie von Shiraishi aus dem Jahre 2105 hatte entgegengesetzt dazu einen Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und Veränderung der Erythrozytenmorphologie nachgewiesen. Ebenfalls wäre im Rahmen der Zirrhose eine Änderung der Gerinnungsmorphologie durchaus möglich [112].

In der vorliegenden Analyse waren eine Fibrose, eine Steatose und eine Zirrhose mit keiner höheren Komplikationsrate assoziiert. Dieser Effekt wurde auch durch andere Studienlagen bestätigt, beispielsweise in der Analyse von Margarit et al. [1, 8, 83, 100]. Die Studien von Vicco et al. und Saab, S., et al. aus dem Jahre 2015 hingegen zeigte einen Zusammenhang zwischen alkoholassoziierter Leberzirrhose und höherer Krankenhaus –assoziierter und Transplantations-assoziierter Mortalität auf [106, 131]. Umbauprozesse gehen mit Entzündungsgeschehen einher, die wiederum Einbußen der Syntheseleistung zu Folge haben. Der daraus resultierende Funktionsdefizit begünstigt möglicherweise intra- und postoperative Komplikationen (z.B. Blutverlust) [12, 18]. Konklusiv könnte angenommen werden, dass Zirrhose–transplantierte-Patienten in Gesamtschau ein schlechteres Outcome und Langzeitüberleben besitzen. Dieser Effekt wurde auch in der Studie Adam et al bestätigt (postoperative Mortalität von 28,6% nach Salvage Transplantation).

Eine Hepatitis C und Hepatitis B-Infektion erhöhten in der vorliegenden Analyse das Komplikationsrisiko nicht, auch wenn Hepatitisinfektionen häufig zu zirrhotischen Umbauprozessen führen. In Gesamtschau kann daher nicht angenommen

werden, dann dass das Vorliegen einer Zirrhose an sich mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert ist. Möglicherweise kann der Effekt auf die Ursache der Zirrhose zurückgeführt werden [106].

Für das hepatozelluläre Karzinom wurde aufgezeigt, dass präoperativ erhöhte GOT-Werte mit einer höheren Komplikationsrate einhergingen. Dieser Effekt wurde auch in der japanischen Studie von T. Kusano vermerkt [127]. Der De Ritis Quotients GOT/GPT ist ein Parameter für den Ausmaß des Gewebsschaden (je höher GOT umso wahrscheinlicher liegt der Quotient über eins). Potentiell ist ein höherer Parenchymschaden mit einer Einbuße der Syntheseleistung assoziiert. Die Umbauprozesse selbst führen allenfalls zu einer höheren intraoperativen Fragilität des Organs [108]. Hierbei müssen jedoch sekundäre Einflussfaktoren berücksichtigt werden, die ebenfalls eine Erhöhung der GOT bedingen. Vorausgegangene Studien, wie die Studie von Miyake et al., belegte, dass ein Alkoholabusus zu einer Erhöhung der GOT führt. Demnach könnte die erhöhte Komplikationsrate auch durch das Vorliegen einer alkoholassozierten Leberzirrhose bedingt sein und nicht durch die Erhöhung der GOT- Werte an sich [87, 98].

Im CC-Patientenkollektiv nahmen vor allem die Bilirubinwerte pathologische Werte an, GOT- und GPT waren seltener erhöht. Alle drei Laborparameter beeinflussten das Komplikationsrisiko nicht. Im Gegensatz dazu wurde von Okamura et al im Jahre 2011 belegt, dass eine erhöhte Gamma-GT mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate assoziiert war [94, 98]. Die Gamma-GT könnte ein Indikator für den biliär bedingten Parenchymschaden darstellen und eine damit einhergehende verminderte Reservekapazität dadurch erklärt werden.

Für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zeigte sich, dass die Art des chirurgischen Resektionsverfahrens einen direkten Einfluss auf die Komplikationsrate hatte. Vor allem nach einer Hemihepatektomie rechts, und insbesondere nach erweiterten Hemihepatektomien traten eindeutig mehr Komplikationen auf. Der Zusammenhang wurde bereits in früheren Studien bestätigt [58, 78, 127, 147]. Dies ist insofern von Interesse, da der Grad der technischen Anforderung im Vergleich zu früher keine Wandlung erfahren hat. Möglicherweise wird diese Beobachtung durch die Masse des entfernten Lebergewebes bedingt. Jin et al. konnte in seiner

Arbeit aus dem Jahre 2013 eindeutig nachweisen, dass vor allem nach Major Resektionen mehr postoperative Komplikationen (wie zum Beispiel Pleuraergüsse, Lungenatelektasen oder gastrointestinale Blutungen) auftraten [63].

Das Ausmaß des Resektionsverfahrens war beim CC nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Diese Tatsache setzt sich der aktuellen Datenlage jedoch entgegen. Repräsentativ dafür steht die Studie von Natsume et al, welche veranschaulichte, dass die Hemihepatektomie rechts mit einer höheren Komplikationsrate einherging, als die linksseitige Leberresektion [91]. Der Grund für die Diskrepanz zu dieser Beobachtung könnte ein zu geringer prozentualer Anteil an durchgeführten erweiterten Hemihepatektomien sein. Erweiterte Hemihepatektomien führen in der Regel zu einer geringeren Reservekapazität der Leber und somit zu einer potentiell gehäuften Komplikationsrate. Klassische Hemihepatektomien begünstigen eine bessere Blutversorgung und senken die Wahrscheinlichkeit von biliären Komplikationen.

Basierend auf der aktuellen Datenlage wurde zusammenfassend nachgewiesen, dass ausgedehntere chirurgische Resektionen nicht zwingend mit mehr Komplikationen assoziiert waren. In Anbetracht dessen sollte ein aggressiveres Verfahren diskutiert werden, da der chirurgische Ansatz die einzige Chance auf Heilung ist und die Erkrankung auf Therapiealternativen wenig anspricht. Dies zieht zuvor einerseits unter Umständen mehr Komplikationen nach sich, eröffnet aber unter anderem auch eine kurative Option. Diese Erkenntnis ist nicht völlig neu. Bereits für Typ IV Gallengangszysten konnte in einer Studie von 2013 eindeutig der Überlebensvorteil und die Senkung der Rezidivneigung mittels eines aggressiveren Vorgehens gezeigt werden [32]. So ist eine Hemihepatektomie rechts mit Resektion der Gallengangsgabel und eventuell mit Pfortaderresektion unter anderem Standard bei Klatskin-Tumoren, da hierdurch der höchste Radikalitätsstandard erzielt wird.

In der vorliegenden Analyse konnte auch beobachtet werden, dass ein Resektatvolumen größer als 500 ml, T3 und T4 Stadien sowie die Anlage einer Choledochojejunostomie beim Cholangiokarzinom einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hatten. Auch in der japanischen Analyse von Yukiyasu Okamura et al. hatte die Tumorgöße einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate [147]. Hierbei könnte der Effekt durch eine daraus resultierende geringere Parenchymreserve erklärt werden. Auch beim HCC war das Auftreten eines Gallecks mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Bei

Notwendigkeit einer Gallengangsresektion liegt in der Regel ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium vor.

Ein besonderes Augenmerk galt dem erhöhten postoperativen Komplikationsrisiko bei Änderung des präoperativ festgelegten Resektionsverfahrens ($p = 0,003$) beim CC im Gegensatz zum HCC. Dies könnte möglicherweise durch die Umplanung zu einer Hemihepatektomie rechts im Gegensatz zu einer geplanten linksseitigen Resektion bedingt sein. Obwohl eine intensive interdisziplinäre Prädiagnostik mittels Bildgebung, OP-Planung und eine neoadjuvante Therapie für das Gallengangskarzinom am Klinikum Großhadern durchgeführt wurde, so ist die operative Strategie nicht in allen Fällen korrekt zu antizipieren, sodass nach Exploration gegebenenfalls eine Änderung der geplanten Ablation des Resektats vorgenommen werden musste.

Im HCC-Patientenkollektiv beeinflussten ein intraoperativ relevanter Blutverlust, sowie die Gabe von Transfusionen das postoperative Outcome nicht. Dieser Effekt zeigt sich widersprüchlich zur aktuellen Studienlagen, repräsentativ dazu die Studie von Dekkar A.M. et al. [27, 58, 94]. Der Einfluss des Blutverlustes auf das Komplikationsrisiko sollte daher kontrovers diskutiert werden. Die Diskrepanz zu unserer Datenlage liegt am ehesten in der geringen Anzahl an transfundierten Patienten (HCC: 37%, CC:44%) begründet. Im CC-Datenkollektiv hingegen zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen intraoperativem relevanten Blutverlust und Auftreten einer Clavien Grad 3 und 4 Komplikation. Dies könnte möglicherweise auf kompliziertere operative Verläufe mit eventuell hoher technischer Anforderung und geringer Kompensationsleistung der Leber zurückzuführen sein.

4.3.Risikofaktoren für eine Rezidivneigung

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Rezidivneigung beider Primärtumore durch eine Hepatitis C oder auch B-Infektion nicht erhöht wurde. Kontrovers dazu liegen Studien vor, welche für das hepatozelluläre Karzinom belegen, dass das Vorliegen einer positiven HBV- DNA als auch ein positives Hbc-Ag sowohl mit einem schlechteren chirurgischen Outcome, sowie mit einer erhöhten Rezidivnei-

gung einhergehen [77, 113]. Dieser Effekt lässt sich allenfalls mit der Tumorphathogenese einer persistierenden HBV- oder HCV- Infektion erklären. Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Hepatitis-Infektionen im vorliegenden Patientenkollektiv wurde möglicherweise keine Signifikanz erreicht. In der Analyse lag der Anteil der aethylassoziierten Leberparenchymveränderungen weitaus höher als derer der Hepatitis C induzierten. Ob dies tatsächlich einen Einfluss nahm, war nicht Teil der Untersuchung der Studienlage und blieb somit unbeantwortet. Auch für kein weiteres Risikoprofil wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten des Primärtumors nachgewiesen.

In der Studie von Han et al. im Jahre 2007 konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem AFP (>50 um/L) und erhöhter Rezidivneigung aufgezeigt werden [46]. Dieser Aspekt wurde durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt, wahrscheinlich dadurch bedingt, dass keine Subgruppenanalysen anhand eines bestimmten Cut-offs des AFP's durchgeführt wurden und Lebertransplantationen ins Datenkollektiv nicht miteinbezogen wurden. Entsprechend der S3 Leitlinien nimmt dennoch das AFP zur Tumornachsorge eine entscheidende Rolle [10, 135, 150].

Da in der retrospektiven Analyse eindeutig beobachtet werden konnte, dass erhöhte präoperative GOT-Werte, sowie eine präoperativ erhöhte alkalische Phosphatase für das HCC mit einer gesteigerten postoperativen Komplikationsrate assoziiert waren, wurde deren Einfluss auf die Rezidivneigung untersucht. Anhand der Daten wurde für die GOT ($p = 0,023$) als auch für die alkalische Phosphatase ($p = 0,011$) belegt, dass präoperativ erhöhte Werte nicht nur mit mehr Komplikationen sondern auch mit einer erhöhten Rezidivneigung einhergingen. Dass erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase tatsächlich als prognostischer Parameter verwendet werden können, wurde bereits in der Datenanalyse von Yu et al. aus dem Jahre 2011 nachgewiesen [146]. In Einklang mit dieser Beobachtung wird spekuliert, dass erhöhte Werte mit einem weit aus fortgeschrittenem Tumorstadium und damit auch einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten des Primärtumors assoziiert sind.

Für das Cholangiokarzinom beeinflusste kein präoperativ erhöhter Laborparameter die Rezidivwahrscheinlichkeit.

T3 und T4 Tumore waren beim HCC ($p = 0,036$) mit einer größeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert, als T1 oder T2 Tumore. Größere Tumorstadien sind häufig bereits mit Mikrometastasen vergesellschaftet, auch sind R0 Resektion oft nur knapp möglich. Dass höhere Tumorstadien nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Rezidivneigung einhergehen müssen, zeigte eine Studie von Hwang et al. mit einem Patientenkollektiv von 471 Patienten, in der keine signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und Rezidiv nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus nahm ein positiver Lymphknotenbefall einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivneigung eines HCC'S. Auch zahlreiche andere Studien belegten den Zusammenhang zwischen positivem Lymphknotenstatus und Rezidivwahrscheinlichkeit in den letzten Jahren [10, 56, 145]. Diese Tatsache wurde durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt. Die Diskrepanz zur vorliegenden Untersuchung liegt möglicherweise darin begründet, dass eine LK-Dissektion nicht als Standard vorgenommen wurde. Generell sind positive Lymphknoten zwar prognostisch bedeutsam, aber nicht deren Entfernung.

Bei Vorliegen von mehreren Tumorherden kam es gehäuft zu Rezidiven, untermauert durch die Studie von Hanazaki et al. [48]. Eine Arbeit aus Oxford konnte ebenfalls belegen, dass ab einer Tumorgröße von 3cm ein mittleres Überleben von 12 Monaten besteht [103]. Den Einfluss könnte man sich dadurch erklären, dass bei mehreren Tumorherden eine komplette chirurgische Sanierung deutlich schwieriger ist, sowie ist das Risiko für Mikrometastasen bei multiplem Satelittenherde grösser. Für das CC wurde kein ein positiver Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Rezidivneigung beobachtet, auch ein positiver Lymphknotenbefall erhöhte die Wiederauftretenswahrscheinlichkeit nicht. Diese Aspekte widersprechen der aktuellen Datenlage [47, 128, 136, 137, 138, 147]. Größere Tumorstadien gehen vermutlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Gefäßinvasionen einher und bedingen so ein größeres Rezidivpotential. Zusätzlich werden durch eine größere Tumorausdehnung auch R0-Resektionen erschwert. Die Diskrepanz liegt potentiell in zwei Aspekten begründet. In der vorliegenden Analyse nahm der Anteil an R0 Resektionen einen hohen Anteil an, sodass ein genauer Vergleich zu R1 Resektionen nicht eindeutig möglich war. Zusätzlich wurde das Ausmaß der Angio- und Lymphgefäßinvasion aufgrund der Fragestellung nicht komplett standardmäßig erfasst, sodass der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Wahrscheinlichkeit der Angioinvasion offen bleibt.

Widersprüchlich zu vorhanden Studiendaten wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt, dass eine R0 Resektion gegenüber einer R1 Resektion für das HCC die Rezidivneigung senken konnte. Dieser Effekt liegt womöglich darin begründet, dass ein zu ein kleines Kollektiv an R1 resezierten Patienten (11 Fälle) zum Vergleich vorlag. Übereinstimmend mit diversen Publikationen konnte auch in dieser Analyse für das CC belegt, werden, dass R0 resezierte Patienten einen deutlichen Vorteil gegenüber R1 resezierte Patienten besaßen [69, 136-138, 143].

Für das hepatozelluläre Karzinom konnte eindeutig aufgezeigt werden, dass größere Resektionen (Hemihepatektomie rechts, atypische Resektion) vergleichsweise einen Vorteil bezüglich ihres Rezidivfreien Überlebens zu Folge hatten ($p = 0.011$). Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass eine anatomische Resektion zu einer en-bloc Entfernung inklusiv potentieller Satelittenherde führt. Der Zusammenhang wurde bereits in vorausgegangenen Arbeiten belegt [57, 132, 144]. Poon et al. konnte in der Studie aus dem Jahre 2000 zeigen, dass 80% der Rezidive im verbleibenden zirrhotischem Gewebe entstehen. Dieser Effekt wird allenfalls als Nachteil gegenüber der Lebetransplantation gewertet [99]. Darüber hinaus sollte der Standpunkt einer ausgedehnteren Resektion zur Senkung der Rezidivrate evaluiert werden, bei nur geringgradigen erhöhten postoperativen Komplikationsraten. Laparoskopische Resektionen waren nicht Teil der Analyse, jedoch versprechen laufende Studien ebenbürtige Ergebnisse wie offene Resektionsverfahren [2, 35, 76, 85, 116, 143].

Widersprüchlich zur aktuellen Studienlage, konnte für das Cholangiokarzinom kein Zusammenhang zwischen Art des Resektionsverfahrens und Rezidivrate nachgewiesen werden [91, 134]. Ursächlich dafür ist womöglich ein zu geringer Anteil an erweiterten Hemihepatektomien. Der positive Einfluss der Pfortaderresektion auf das Rezidivneigung und das Gesamtüberleben wurde in der Analyse von Ebata et al. aufgezeigt [34]. Ebenso konnte Govil et al. in seiner Datenanalyse demonstrieren, dass durch eine zuvor durchgeführte Portalvenenembolisation das Resektionsausmaß verbessert wird. Insbesondere beim intrahepatischem Gallengangskarzinom und geringem Resektatvolumen wird die ALPSS: “*associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*“, als chirurgische Option einge-

setzt. Es ist denkbar dass durch dieses Verfahren die induzierte schnelle Hypertrophie ein Tumorprogress im Gegensatz zur einfachen Embolisation verhindert wird [8].

Nebst dem Einfluss des Resektionsverfahrens zeigte sich in der vorliegenden Analyse ein Zusammenhang zwischen hilusnaher Lymphknotendisektion ($p = 0,0012$) und geringerer Rezidivneigung. Dies wurde durch vorausgegangene Studien untermauert und ist auch Teil des Standardvorgehens für Klatskin-Tumoren [56, 145]. Der Einfluss liegt vielleicht darin begründet, dass der Großteil der Rezidive innerhalb von 24 Monaten intrahepatisch entsteht, sodass positive Lymphknoten entlang des Ductus hepaticus einen möglichen Risikofaktor darstellen. Lymphknoten paraaortal sowie im Bereich des Truncus coeliacus werden bereits als Fernmetastasen gesehen, sodass in Studien kein Benefit bei Dissektion dieser LK-Gruppen aufgezeigt wurde [118]. In Anbetracht der schlechten Prognose und der aktuellen Studienlage sollte auch für das Cholangiokarzinom ein aggressiveres Vorgehen im Rahmen der chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, auch wenn dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt wurde [101, 110, 142].

Passend zur Arbeit von Wang et al. wurde auch im vorliegenden Datenkollektiv eine höhere Rezidivneigung nach Auftreten eines postoperativen Bilioms beobachtet [134]. Dieser Aspekt könnte dadurch erklärt werden, dass ein Biliom eine lokale septische Komplikation darstellt und dadurch die Rezidivneigung erhöht wird. Die septischen Komplikationen zusammengefasst nahmen keinen Einfluss auf die Rezidivneigung. Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit einer biliären Komplikation weitaus höher bei enger Lagebeziehung des Tumors zum Gallengangsystem. Diskutiert werden sollte neben dem inflammatorischen und damit proliferativen Reiz, ob Biliome ein Reservoir für verschleppte Tumorzellen darstellen.

Die Effektivität der adjuvanten Therapie für das HCC wurde in der aktuellen Datenlange nicht gänzlich untersucht. In der Studie von Lin et al. wurde nachgewiesen, dass eine adjuvante Chemotherapie jedoch nach Lebertransplantation sowohl die Rezidivneigung sank als auch das Langzeitüberleben verbesserte [78]. Gelegentlich werden neoadjuvante Therapien mit vielversprechendem Erfolg zum Downstaging für das HCC verwendet, um eine chirurgische Resektabilität zu erzielen [84, 102].

Eine postoperativ durchgeführte Chemotherapie sank die Rezidivrate für das CC signifikant. Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei ausgedehnteren Tumorstadien eine Operabilität erst ermöglichen und somit für den Patienten auch einen Überlebensvorteil erzielen. Aus diesem Grund könnte bei größeren Befunden zunächst ein Downstaging in Erwägung gezogen werden, gefolgt von einer ausgedehnten chirurgischen Resektion [4, 65].

Bei 47,3% der HCC-Patienten kam es zu mindestens einem Rezidiv nach einem medianen Zeitraum von 10,4 Monaten. Nur bei einer geringen Patientenzahl wurde erneut ein chirurgischer Therapieansatz gewählt, häufig bedingt durch das Vorliegen eines ausgedehnteren Tumorbefalls und vorliegender palliativen Situation. Daher wurden auch im vorliegenden HCC-Kollektiv interventionelle Methoden bei Tumorrezidiven in der Therapieplanung häufiger gewählt, das Ausmaß der Effektivität wurde jedoch nicht tiefgreifender untersucht [5].

Bei 28,4% der CC-Patienten kam es zu einem Rezidiv, wobei der rezidivfreie Zeitraum lediglich bei circa sechs Monaten lag. Dies könnte am größeren prozentualen Anteil an R0-resezierten Patienten in der vorliegenden und im Vergleich zu früheren Arbeiten liegen, welche ein besseres Gesamtüberleben aufweisen. Im Rahmen eines Rezidives wurde entsprechend der vorliegenden Therapieempfehlungen, zu großen Prozentanteilen erneut ein chirurgisches Vorgehen gewählt [93, 114].

Zur frühzeitigen Rezidiverkennung nahmen Nachsorgeuntersuchungen einen essentiellen Stellenwert ein. Dabei wurde auch in der vorliegenden Analyse aufgezeigt, dass sowohl das CT ($p = 0,000$), als auch der Tumormarker AFP ($p = 0,014$) für das HCC und für das Cholangiokarzinom das CT ($p = 0,029$) als auch das MRT ($p = 0,0028$) einen bedeutenden Stellenwert in der Tumornachsorge zur frühzeitigen Rezidiverkennung besaßen.

4.4. Überleben

Das mediane erkrankungsfreie Überleben des HCC-Datensatzes betrug 36,5 Monate, während das mediane Überleben im Falle eines Rezidivs lediglich bei 12,2 Monaten lag. Dies ist womöglich durch das geringe Ansprechen auf Alternativtherapien und chemotherapeutische Konzepte bei fortgeschrittenen Stadien bedingt. Entgegen der Erwartungen lag das mediane spezifische Überleben der Patienten mit cholangiozellulären Karzinom bei 50,6%, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 22,2 Monaten und sechs Monaten im Falle eines Rezidivs. Die allgemein schlechtere Prognose des Cholangiokarzinoms wird durch verschiedene Aspekte bedingt. Zunächst muss die oft zu späte Diagnosestellung berücksichtigt werden, einhergehend mit fehlenden Möglichkeiten alternativer Therapien, sodass nach wie vor die chirurgische Resektion den einzigen kurativen Ansatz darstellt [39]. In der Studie von Takada et al. aus dem Jahre 2002 zeigte sich beispielhaft kein Überlebensvorteil bei adjuvanter Chemotherapie mit Metamycin C und 5-Flourouracil versus alleiniger Resektion. Dennoch werden aktuell zunehmend adjuvante Therapiemöglichkeiten bestehend aus Chemo- und Radiotherapie diskutiert, wenn auch keine Studien mit hoher Evidenz vorliegen [115].

Im Rahmen der Analyse zeigte sich für das HCC, dass ein präoperativ hohes CA 19-9, mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war. Dieser Aspekt könnte auf ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium zurückzuführen sein mit eventuell begrenzter Resektionsmöglichkeit [54]. Des Weiteren ging auch ein hohes präoperatives AFP mit einem schlechten Überleben einher. Bis dato wurde für das AFP eindeutig gezeigt, dass dessen Anstieg postoperativ mit einer hohen Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert war [148]. Die Studie von T. Kusano et al. bestätigt unsere Analyse, dass ein erhöhtes AFP > 100 mit einer schlechteren Prognose einhergeht [127]. Eine derzeitige Studie von Sarkar et al. konnte diesen Effekt für lebertransplantierte Patienten untermauern, wobei hierbei eine Geschlechterdominanz auffiel, mit gehäuftem Auftreten bei Frauen [108].

Für das CC zeigte sich ein schlechteres Überleben bei präoperativ erniedrigter Cholinesterase. Ursächlich für das schlechtere Gesamtüberleben könnten dabei das Vorliegen eines ausgedehnteren Tumorbefalls und eine womöglich fehlende Kompensationsleistung der Leber sein. Dies wurde bereits für das HCC in mehreren Studien

bestätigt, wobei hierbei eine erniedrigte Cholinesterase als eventueller Risikoparameter für das Auftreten von postoperativen Komplikationen herangezogen wurde [31].

Interessanterweise hatte das chirurgische Resektionsverfahren für beide Tumorentitäten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es zeigte sich lediglich in einer Subgruppenanalyse ein Zusammenhang zwischen Major-Resektion und geringerer Rezidivwahrscheinlichkeit und folglich besserem medianen Überleben bei HCC. Der Zusammenhang wird auch durch andere Studien bestätigt, beispielsweise in der retrospektiven Kohortenstudie mit 524 Fällen [6].

Daher müssen mit Sicherheit ausgedehnter Resektionstechniken beim HCC, einhergehend mit nur geringer postoperativer höherer Komplikationsrate, bei jedoch besserem Gesamtüberlebens diskutiert werden.

Darüber hinaus ließ sich für das HCC nachweisen, dass im Falle einer operativen Revision das Langzeitüberleben negativ beeinflusst wurde. In der Regel war im Falle einer operativen Revision eine technische Komplikation ursächlich, welche per se mit komplikationsreicheren Verläufen vergesellschaftet ist, sodass die Komplikation an sich das Gesamtüberleben beeinflusst und nicht der Tumor selbst dafür verantwortlich ist.

Auch für das CC ging eine revisionspflichtige Komplikation mit einem eindeutig schlechteren Überleben einher. Scheinbar ist hierfür die Komplikation oder alternativ die Komorbidität, welche die Komplikationswahrscheinlichkeit mitbedingt, an sich der limitierende Faktor und nicht der Tumor selbst.

Ein Aufenthalt auf der Intensivstation über zwei Tage war ebenfalls mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Sofern dabei Komorbiditäten für den diesen Effekt verantwortlich gemacht werden sollten oder es tatsächlich am Ausmaß des chirurgischen Vorgehens lag, bleibt spekulativ [24].

Entgegen aktueller Datenlage beeinflusste in der vorliegenden Arbeit der Resektionsstatus das Gesamtüberleben nicht. Eine Lymphgefäßinvasion wies jedoch ein schlechteres Überleben auf. Der Unterschied liegt vermutlich erneut in der Gruppengröße von R1 resezierten Patienten begründet. Für den Nodalstatus und die Tu-

morgröße kann diese Argumentation definitiv ins Feld geführt werden, da nicht uniform die Tumorgröße erfasst wurde (z.B. multifokale Tumore mit mehreren resezierten Bereichen) und keine Standard LK-Dissektion vorgenommen wurde. Es zeigte sich auch kein Zusammenhang zwischen positivem Nodalstatus, Tumorgröße und schlechteren Überleben sowohl für das HCC und CC. Zahlreiche Studien hingegen belegten, dass Tumore ab 3cm, ein positiver Resektionsrand und ein positiver Nodalstatus mit einem eindeutig schlechteren Überleben einhergingen [69, 136-138, 147]. Daher sollte die Datenerhebung fortgeführt werden, um so ein größeres Patientenkollektiv zu erhalten. Ob die Diskrepanz an einem zu kleinem Patientenkollektiv lag, wurde nicht eindeutig geklärt.

Für das HCC war erwartungsgemäß das Auftreten eines Rezidivs mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. In Metaanalysen wurde ein besseres Überleben (Ein- Jahres-Überleben) für chirurgische Re-Resektion und postoperativer TACE bei Rezidiv vs. alleiniger chirurgischer Resektion belegt [66, 79]. Überraschenderweise beeinflusste das Auftreten eines Rezidivs beim CC das Gesamtüberleben nicht. Ob die allgemein schlechte Prognose des Tumors nach Resektion oder die relativ hohe Rezidivrate dafür verantwortlich gemacht werden können, wurde nicht gänzlich geklärt. Ein Aspekt, der auch für die Zukunft vielversprechend erscheint und sich wesentlich vom HCC unterscheidet, ist die Tatsache, dass eine postoperative Chemotherapie das Gesamtüberleben der Patienten deutlich verbessert. Im Mai 2015 wurde mit einer Rekrutierung von Patienten für die ATTICA-Studie begonnen, in der unter kontrolliert-randomisierten Bedingungen untersucht wird, ob eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin ein besseres Überleben als nur eine alleinige chirurgische Resektion mit sich bringt. Erste Ergebnisse werden 2018 erscheinen, die ersten Langzeitergebnisse werden 2021 publiziert. Adjuvante und neoadjuvante Therapiestrategien sollten bei chirurgischem Ansatz des CC's in Zukunft im Zentrum der Entwicklung neuer Behandlungskonzepte stehen.

Nachsorgeuntersuchungen sind bei beiden Tumorentitäten unerlässlich um einerseits ein Rezidiv frühzeitig erkennen zu können und somit das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden dass, all jene Patienten, bei denen regelmäßig laborchemische und bildmorphologische Kontrolle durchgeführt wurden ein besseres Survival aufzeigten. Dies unterstreicht

die Unerlässlichkeit einer engmaschigen und strukturierten Nachsorge zur frühzeitigen Identifizierung von Rezidiven.

5). Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es darzulegen, inwieweit perioperative und postoperative Komplikationsereignisse die Rezidivrate sowie auch das Langzeitüberleben primärer maligner Lebertumoren, dem hepatozellulären und dem Cholangiokarzinom, nach chirurgischer Resektion beeinflussen. Hierfür wurde ein Patientenkollektiv ausgewählt, welches im Zeitraum zwischen 01.01.2003 und 31.12.2012 im Universitätsklinikum Großhadern aufgrund eines HCC's oder CC's operiert wurde. Eine primär retrospektive Datenerhebung zu perioperativen Daten sowie zum operativen Vorgehen und zu Komplikationsereignissen, wurde durch eine prospektive Analyse mittels Fragebogen zu Rezidivraten ergänzt. Von 293 Patienten schieden 60 Patienten von der Studie aus.

Für das HCC konnte erfasst werden, dass Patienten mit perioperativ erhöhten GOT und alkalische Phosphatase-Werten häufiger Komplikationen entwickelten. Eine Leberzirrhose hingegen war mit keiner erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten ohne perioperative Komplikationen intraoperativ einen höheren Blutverlust aufwiesen. Hinsichtlich des operativen Vorgehens war eine Hemihepatektomie rechts beim HCC mit komplikationsreicheren Verläufen vergesellschaftet. Die Anlage einer biliodigestiven Anastomose sowie eine Adhäsioolyse gingen beim Cholangiokarzinom ebenfalls mit komplikationsreicheren Verläufen einher. Auch erhöhte ein Resektatvolumen größer als 500 ml, sowie ein T3 und T4 Stadium beim CC die Komplikationswahrscheinlichkeit.

Bei präoperativ erhöhten GOT-Werten und alkalischen Phosphatase-Werten traten im HCC-Kollektiv mehr Tumorrezidive auf, für das CC zeigte sich dieser Effekt nicht. Betrachtet man das chirurgische Vorgehen, so waren im Datenkollektiv des HCC's eine Segmentresektion sowie eine Hemihepatektomie mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert. Daher sollte diskutiert werden ob aggressivere Vorgehensweisen einen höheren Stellenwert erhalten. Beim CC-Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang entgegen der Erwartungen nicht beobachtet werden, möglicherweise bedingt durch eine zu geringe Patientenzahl. T1 und T2 Stadien versus T3 und T4 Stadien gingen im HCC-Datenkollektiv mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit einher. Das Grading, der Nodal- und der R-Status

nahmen unerwartet keinen Einfluss auf die Rezidivneigung. Im Gegensatz dazu erhöhte eine R1 Resektion im CC-Patientenkollektiv das Rezidivrisiko. Für beide Tumorentitäten erhöhte das Vorhandensein von mehr als 2 Läsionen die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens signifikant.

In Gesamtschau wiesen HCC-Patienten ein besseres Gesamtüberleben auf. Interessanterweise bedingten größere Resektionen (Hemihepatektomien und erweiterte Leberresektionen) für beide Tumorentitäten nicht unbedingt ein schlechteres Überleben, bei Senkung der Rezidivneigung für das HCC. Die Notwendigkeit einer operativen Revision verschlechterte das Survival beträchtlich. Das Auftreten einer Clavien Grad 3 und 4 Komplikation ging beim CC mit einem geringeren Gesamtüberleben einher. Hinsichtlich des Tumorstadiums war ein T1 und T2 Stadium mit einer besseren Langzeitprognose assoziiert, bei fehlender Signifikanz für Nodal und Resektionsstatus. Überraschenderweise hatten R0 resezierte Patienten im Gegensatz zu R1 Resektionen keinen Überlebensvorteil, am ehesten zurückführbar auf die allgemein schlechte Prognose des Cholangiokarzinoms. Eine adjuvante Chemotherapie verbesserte das Survival der CC-Patienten eindeutig, repräsentativ dazu die aktuell laufenden ATTICA-Studie. Ein Tumorrezidiv war beim HCC, jedoch nicht beim CC, mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit belegt, dass perioperative Komplikationen nur geringgradig die Rezidivwahrscheinlichkeit beeinflussten. Erweiterte chirurgische Operationsmaßnahmen erhöhten nur geringfügig das perioperative Komplikationsrisiko, konnten jedoch für das HCC signifikant die Rezidivwahrscheinlichkeit senken und somit das Langzeitüberleben verbessern. Ausgedehntere Resektionen gingen für das Cholangiokarzinom nicht unmittelbar mit einem schlechteren Überleben einher.

Aufgrund der steigenden Inzidenz beider Tumorentitäten als auch der allgemein schlechten Prognose, stellt daher nach wie vor eine optimale chirurgische Therapie den einen Baustein des kurativen Therapieansatzes dar. Möglicherweise können zunehmend radikalere Operationstechniken und effizientere Optionen im adjuvanten Management mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten ein besseres Survival bedingen. Alternativtherapien sollten in weiteren klinischen, als auch in experimen-

tellen Studien untersucht werden, um so für die Zukunft, bei steigenden Tumorzahlen, eine optimale Therapie mit folglich besserem Langzeitüberleben zu ermöglichen.

6). Literaturverzeichnis

1. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. *Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?* Ann Surg 2003 Oct;238(4):508-18
2. Ahn S , Cho A., Kim E.K., Paik K.Y. *Favorable Long-Term Oncologic Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Following Laparoscopic Liver Resection.* J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016 Jun;26(6):447-52
3. Akoad, M.E. and E.A. Pomfret. *Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Clin Liver Dis, 2015. 19(2): p. 381-99.
4. Aoki Y., et al. *A case of curative resection after downsizing chemotherapy in initially unresectable locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma.* Gan To Kagaku Ryoho, 2014. 41(12): p. 1509-11.
5. Au J.S. and C.T. Frenette. *Management of Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Directions.* Gut Liver, 2015. 9(4): p. 437-48.
6. Aziz A.O., Omran D., Nabeel M.M., Elbaz T.M., Abdelmaksoud A.H., Attar I.E., Shousha H.I. *Aggressive Treatment of Performance Status 1 and 2 HCC Patients Significantly Improves Survival - an Egyptian Retrospective Cohort Study of 524 Cases.* Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(5):2539-43.
7. Becker G., et al. *Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study.* Hepatology, 2007. 45(1): p. 9-15.
8. Belghiti J, Cortes A, Abdalla E.K., Regimbeau J.M., Prakash K, Durand F, et al. *Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg 2003 Dec;238(6):885-92.
9. Berr F. *Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma.* Semin Liver Dis, 2004. 24(2): p. 177-87.
10. Bi X., et al. *Correlation of alpha fetoprotein with the prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy in an ethnic Chinese population.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014. 94(34): p. 2645-9.
11. Bigourdan J.M, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. *Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation.* Liver Transpl 2003 May;9(5):513-20

12. Bouziana S.D. and K. Tziomalos. *Inhibition of apoptosis in the management of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2013. 4(1): p. 4-8.
13. Brambs. *Lebereigene Tumore - Diagnostische und interventionelle Verfahren, U.U.-*. Tumorzentrum, Editor. 2010.
14. Bressac B., et al. *Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa*. Nature, 1991. 350(6317): p. 429-31.
15. Bruix J. and M. Sherman. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 1020-2.
16. Calle E.E., et al. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. 348(17): p. 1625-38.
17. Capocaccia R., et al. *Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century*. Am J Gastroenterol, 2007. 102(8): p. 1661-70; quiz 1660, 1671.
18. Carr R.M. and J. Correnti. *Insulin resistance in clinical and experimental alcoholic liver disease*. Ann N Y Acad Sci, 2015.
19. Chauhan A., et al. *Post-operative morbidity results in decreased long-term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2011. 13(2): p. 139-47.
20. Chen C.J., et al. *Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1996. 24(1): p. 38-42.
21. Chen C.J., et al. *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. Jama, 2006. 295(1): p. 65-73.
22. Chen T.M., et al. *Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. 22(5): p. 669-75.
23. Cho Y.K., et al. *Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies*. Hepatology, 2009. 49(2): p. 453-9.

24. Christine Maria Windhagen, g.S. *Risikofaktoren für Langzeitaufenthalt und Mortalität in der Intensivmedizin: Retrospektive Analyse der Patientendaten aus den Jahren 2005 bis 2007 der Klinik für operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Aachen*. 2011.
25. Colli A., et al. *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review*. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(3): p. 513-23.
26. D'Amico F., Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio Martin J, Schiano T, Cillo U. *Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria*. *Liver Transpl*. 2009 Oct;15(10):1278-87. doi: 10.1002/lt.21842.
27. Dekker A.M., Wiggers J.K., Coelen R.J., van Golen R.F., Besselink M.G., Busch O.R., Verheij J., Hollmann M.W., van Gulik T.M. *Perioperative blood transfusion is not associated with overall survival or time to recurrence after resection of perihilar cholangiocarcinoma*. *HPB (Oxford)*. 2016 Mar;18(3):262-70.
28. Denis Castaing D.A.R.A. *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie*, ed. Elsevier. 2007.
29. Dhanasekaran R., et al. *Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Oncol Rep*, 2013. 29(4): p. 1259-67.
30. Di Bisceglie A.M., et al. *Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial*. *J Hepatol*, 2005. 43(3): p. 434-41.
31. Donadon M., et al. *Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score*. *World J Surg*, 2015. 39(1): p. 237-43.
32. Dong J.H., et al. *Aggressive hepatectomy for the curative treatment of bilobar involvement of type IV-A bile duct cyst*. *Ann Surg*, 2013. 258(1): p. 122-8.
33. Dörner K., *Klinische Chemie und Hämatologie*. 2009.
34. Ebata T., et al. *Surgical technique of hepatectomy combined with simultaneous resection of hepatic artery and portal vein for perihilar cholangiocarcinoma (with video)*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014. 21(8): p. E57-61.

35. Eyas Alkhalili and Eren Berber. *Laparoscopic liver resection for malignancy: A review of the literature*. World J Gastroenterol. 2014 Oct 7; 20(37): 13599–13606. Published online 2014 Oct 7.
36. Fenoglio L., et al. *Epidemiology, clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular carcinoma cases*. World J Gastroenterol, 2013. 19(21): p. 3207-16.
37. Gatto M., et al. *Cholangiocarcinoma: update and future perspectives*. Dig Liver Dis, 2010. 42(4): p. 253-60.
38. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2012.
39. Ghouri Y.A., I. Mian, and B. Blechacz. *Cancer review: Cholangiocarcinoma*. J Carcinog, 2015. 14: p. 1.
40. Gomaa A.I., et al. *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2008. 14(27): p. 4300-8.
41. Govil S., M.S. Reddy, and M. Rela. *Surgical resection techniques for locally advanced hilar cholangiocarcinoma*. Langenbecks Arch Surg, 2014. 399(6): p. 707-16.
42. Grendar J., et al. *Neoadjuvant therapy for downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma: a systematic review*. HPB (Oxford), 2013.
43. Greten T.F., M.N.P., Schmidt S., Arends J., Bartenstein P., Bechstein W., Bernatik T., Bitzer M., Chavan A., Dollinger M., Domagk D., Drognitz O., Dux M., Farkas S., Folprecht G., Galle P., Geißler M., Gerken G., Habermehl D., Helmberger T., Herfarth K., Hoffmann R.-T., Holtmann M., Hupfert P., Jakobs T., Keller M., Klempnauer J., Kolligs F., Körber J., Lang H., Lehner F., Lordick F., Lubienski A., Manns M.P., Mahnken A., Möhler M., Mönch C., Neuhaus P., Niederau C., Ocker M., Otto G., Pereira P., Pott G., Riemer J., Ringe K., Ritterbusch U., Rummeny E., Schirmacher P., Schlitt H.J., Schlottmann K., Schmitz V., Schuler A., Schulze-Bergkamen H., Schweinitz von D., Seehofer D., Sitter H., Straßburg C.P., Stroszczyński C., Strobel D., Tannapfel A., Trojan J., van Thiel I., Vogel A., Wacker F., Wedemeyer H., Wege H., Weinmann A., Wittekind C. Wörmann B., Zech C.J. *Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms*. 2013. 153.
44. Halim A., M.A. Ebrahim, and Y. Saleh. *A phase II study of outpatient bi-weekly gemcitabine-oxaliplatin in advanced biliary tract carcinomas*. Jpn J Clin Oncol, 2011. 41(2): p. 217-24.

45. Hamed M.A. and S.A. Ali. *Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma*. World J Hepatol, 2013. 5(6): p. 311-22.
46. Han K., Tzimas G.N., Barkun J.S., Metrakos P, Tchervenkov JL, Hilzenrat N, Wong P, Deschênes M. *Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation*. Can J Gastroenterol. 2007 Jan;21(1):39-45.
47. Hanazaki K., et al. *Prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection: univariate and multivariate analysis*. Hepatogastroenterology, 2002. 49(44): p. 311-6.
48. Hanazaki K., et al. *Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma*. J Am Coll Surg, 2000. 191(4): p. 381-8.
49. Harun N., P. Costa, and C. Christophi. *Tumour growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met*. Clin Exp Metastasis, 2014. 31(1): p. 1-14.
50. HE Blum, J.R., M. Sherman , M. Shan , G. Lentini, A. Nadel, D. Voliotis, J.M. Llovet, J. Brui. *Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC): Subanalyse der SHARP-Studie auf Grundlage der BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC)-Klassifikation*. Gastroenterology, 2009. 47: p. 143.
51. Hosonuma K., et al. *Incidence, mortality, and predictive factors of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis*. Gastroenterol Res Pract, 2013. 2013: p. 168012.
52. <http://www.aerztekammerhamburg.de>. *Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen: eine interdisziplinäre Aufgabe*, Das Hepatozelluläre Karzinom 2006.
53. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf
54. Hu H.J, Mao H., Tan Y.Q., Shrestha A., Ma W.J., Yang Q., Wang J.K., Cheng N.S., Li FY. *Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma*. Springerplus. 2016 Apr 30;5:551. 2016.
55. Huo Y.R., Eslick G.D. *Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular*

- Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. AMA Oncol. 2015 Sep;1(6):756-65.
56. Hwang, S., et al. *Long-Term Outcome After Resection of Huge Hepatocellular Carcinoma ≥ 10 cm: Single-Institution Experience with 471 Patients*. World J Surg, 2015.
57. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. *Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy*. J Hepatol 2003 Feb;38(2):200-7.
58. Jarnagin, W.R., et al. *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. 236(4): p. 397-406; discussion 406-7.
59. Jeng, L.B., et al. *Limited value of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers*. Hepatogastroenterology, 2003. 50(54): p. 2154-6.
60. Jepsen, P., et al. *Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002*. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(11): p. 895-7.
61. Ji, B., et al. *Curative resection of hepatocellular carcinoma using modified Glissonian pedicle transection versus the Pringle maneuver: a case control study*. Int J Med Sci, 2012. 9(10): p. 843-52.
62. Jia, W.D., et al. *Octreotide therapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials*. Hepatogastroenterology, 2010. 57(98): p. 292-9.
63. Jin, S., et al. *Management of post-hepatectomy complications*. World J Gastroenterol, 2013. 19(44): p. 7983-91.
64. K.G., et al. *Histological Typing of Tumours of the Liver*. 1994.
65. Kato, A., et al. *Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study*. Ann Surg Oncol, 2013. 20(1): p. 318-24.
66. Ke-Wei L, Tian-Fu W., Xi L, Lü-Nan Y., Bo L., Yong Z., Wu-Sheng L., Wen-Tao W., Ming-Qing X., Jia-Yin Y., Yu-Kui M., Zhe-Yu C. *The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC with microscopic venous invasion*. Hepatogastroenterology. 2012 Sep;59(118):1944-6.

67. Kim, J.H., et al., *Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2011. 196(2): p. W205-9.
68. Kingham T.P., et al. *Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy*. J Am Coll Surg, 2015. 220(4): p. 471-9.
69. Klempnauer J., et al. *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol, 1997. 15(3): p. 947-54.
70. Kniebuhler G., et al. *Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan((R)))*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013. 10(3): p. 220-8.
71. Krüger J.A. Fonseca G.M., Coelho F.F., Jeismann V., Herman P., *Laparoscopic Right Hepatectomy for Cirrhotic Patients: Takasaki's Hilar Control and Caudal Approach*. Ann Surg Oncol. 2016 Jun 6.
72. Kubicka, P.D.m.S. *HCC und Gallengangskarzinome–systemische Therapie 2009. Was kommt nach Sorafenib? 2009*.
73. Kuhlmann J.B. and H.E. Blum. *Locoregional therapy for cholangiocarcinoma*. Curr Opin Gastroenterol, 2013. 29(3): p. 324-8.
74. Lan T., Chang L., Mn R., Wu L., Yuan Y.F. *Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(15):e3185
75. Lau S.H. and W.Y. Lau. *Current therapy of hilar cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012. 11(1): p. 12-7.
76. Leong W.Q., Ganpathi I.S., Kow A.W., Madhavan K., Chang S.K.. *Comparative study and systematic review of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma*. World J Hepatol. 2015 Nov 28;7(27):2765-73.
77. Li T., et al. *Positive HBcAb is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival after curative resection of HBV-related HCC*. Liver Int, 2015.
78. Li H.S., et al. *Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015. 14(3): p. 236-45.

79. Liu C., Sun L., Xu J., Zhao Y. *Clinical efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma*. World J Surg Oncol. 2016 Apr 2;14(1):100.
80. Lu W.P., et al. *Impact of surgical operation-related factors on long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2008. 30(4): p. 386-92.
81. Lubner S.J., et al. *Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study*. J Clin Oncol, 2010. 28(21): p. 3491-7.
82. M.M.u Mitarbeiter., Chirurgie für Studium und Medizin, ed. M.V.-u. Informationsdienste. 2010/2011. 245-248.
83. Margarit C., Escartin A., Castells L., Vargas V., Allende E., Bilbao I. *Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation*. Liver Transpl 2005 Oct;11(10):1242-51.
84. Marrero, J.A. *Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: where are we today?* Semin Liver Dis, 2013. 33 Suppl 1: p. S3-10.
85. Memeo R., et al. *Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study*. World J Surg, 2014. 38(11): p. 2919-26.
86. Meyer C.G., I. Penn, and L. James. *Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients*. Transplantation, 2000. 69(8): p. 1633-7.
87. Miyake S. *The mechanism of release of hepatic enzymes in various liver diseases. II. Altered activity ratios of GOT to GPT in serum and liver of patients with liver diseases*. Acta Med Okayama, 1979. 33(5): p. 343-58.
88. Mizoue T., et al. *Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region*. Int J Epidemiol, 2000. 29(2): p. 232-7.
89. Munaka M., et al. *Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2003. 129(6): p. 355-60.

90. Munoz N., F. X. Bosch. *Epidemiology of hepatocellular carcinoma, in Neoplasms of the Liver*, K.I. K. Okuda, Editor. 1987, Springer Verlag: Tokyo p. 3-21.
91. Natsume S., et al. *Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy*. Ann Surg, 2012. 255(4): p. 754-62.
92. Norifumi Harimoto, Ken Shirabe, Toru Ikegami, Tomoharu Yoshizumi, Takashi Maeda, Kiyoshi Kajiyama, Takeharu Yamanaka and Yoshihiko Maehara. *Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma*. Journal of surgical research 199 (2015) 470-477.
93. Noji T., et al. *Surgery for recurrent biliary carcinoma: results for 27 recurrent cases*. World J Surg Oncol, 2015. 13: p. 82.
94. Okamura Y., et al. *Prognostic significance of postoperative complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. J Surg Oncol, 2011. 104(7): p. 814-21.
95. Orlando A., et al. *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2009. 104(2): p. 514-24.
96. Pandey D., K.H. Lee, and K.C. Tan. *The role of liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007. 6(3): p. 248-53.
97. Patryk Kambakamba, M.D., Michelle L. De Oliveira, M.D., F.A.C.S.*. *Perihilar cholangiocarcinoma: paradigms of surgical management*. The American Journal of Surgery (2014), 2014.
98. Plentz R.R. and N.P. Malek, *Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015. 29(2): p. 245-252.
99. Poon R.T., Fan S.T., Ng I.O., Wong J. *Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal*. Ann Surg 2000 Apr;231(4):544-51.
100. Poon R.T., Fan S.T. *Is primary resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma a reasonable strategy?* Ann Surg 2004 Nov;240(5):925-8.

101. Ratti F., et al. *Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor?* *J Gastrointest Surg*, 2015. 19(7): p. 1324-33.
102. Raza A. and G.K. Sood. *Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine.* *World J Gastroenterol*, 2014. 20(15): p. 4115-27.
103. Regimbeau J.M., et al. *Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma.* By the HC-AFC-2009 group. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(1): p. 79-86.
104. Riemann J.F., W. Fischbach, and P.R. Galle. *Gastroenterologie ed. T. Verlag.* 2010. 1543-1558.
105. Rocken C. and S. Carl-McGrath. *Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma.* *Dig Dis*, 2001. 19(4): p. 269-78.
106. Saab S., et al. *The MELD score in advanced liver disease: association with clinical portal hypertension and mortality.* *Exp Clin Transplant*, 2006. 4(1): p. 395-9.
107. Salaspuro M. *Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage.* *Enzyme*, 1987. 37(1-2): p. 87-107.
108. Sarkar M., Dodge J.L., Roberts J.P., Terrault N., Yao F., Mehta N. *Increased hepatocellular carcinoma recurrence in women compared to men with high alpha fetoprotein at liver transplant.* *Ann Hepatol.* 2016 Jul-Aug;15(4):545-9.
109. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., et al.: *Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings.* *Ann Surg* 2012; 255: 405–14.
110. Shimizu H., et al. *Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma of the left-side predominance: radicality and safety of left-sided hepatectomy.* *Ann Surg*, 2010. 251(2): p. 281-6.
111. Shimomura M., et al. *Overexpression of hypoxia inducible factor-1 alpha is an independent risk factor for recurrence after curative resection of colorectal liver metastases.* *Ann Surg Oncol*, 2013. 20 Suppl 3: p. S527-36.

112. Shiraishi K., et al. *Effects of ethanol and acetaldehyde load on erythrocyte deformability in healthy subjects and patients with liver cirrhosis*. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi, 2015. 50(1): p. 13-8.
113. Sohn W., et al. *HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2014. 21(7): p. 2429-35.
114. Spolverato G., et al. *Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection*. Ann Surg Oncol, 2015.
115. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al.: *Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma*. Cancer 2002; 95: 1685–95.
116. Takahara T., et al. *Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015.
117. Takuma Y., et al. *Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation with Surgical Resection by Using Propensity Score Matching in Patients with Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria*. Radiology, 2013.
118. Tamand D., Grünberger Tin Zusammenarbeit mit Kaczirek K Kölblinger C, Püspök AScheithauer W, Schmid R, Wrba F Jakesz R. *Management des Cholangiokarzinoms*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2009; 7 (1), 34-50.
119. Tao L.Y., et al. *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China*. Liver Int, 2010. 30(2): p. 215-21.
120. Tao L.Y., et al., *Case-control study of risk factors in cholangiocarcinoma*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2009. 31(10): p. 759-63.
121. Tejedor S.A., WJ Gastrointest Oncol, 2013.
122. Tomizawa Y. and J. Tian. *Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma*. Dig Dis Sci, 2012. 57(2): p. 274-83.
123. Topic A., M. Ljujic, and D. Radojkovic. *Alpha-1-antitrypsin in pathogenesis of hepatocellular carcinoma*. Hepat Mon, 2012. 12(10 hcc): p. e7042.

124. Tseng, T.C., et al. *High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load.* Gastroenterology, 2012. 142(5): p. 1140-1149.e3; quiz e13-4.
125. Twaij A, Pucher P.H., Sodergren M.H., Gall T., Darzi A., Jiao L.R. *Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis.* World J Gastroenterol. 2014 Jul 7;20(25):8274-81.
126. Tyson G.L. and H.B. El-Serag. *Risk factors for cholangiocarcinoma.* Hepatology, 2011. 54(1): p. 173-84.
127. T. Kusano, A. Sasaki, S. Kai, Y. Endo, K. Iwaki, K. Shibata,, M. Ohta, S. Kitano. *Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection.* EJSO 35 (2009) 1179- 1185
128. Uenishi T., et al. *Serosal invasion in TNM staging of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. 12(6): p. 479-83.
129. Valle J., et al. *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer.* N Engl J Med, 2010. 362(14): p. 1273-81.
130. Van Rensburg S.J., et al. *Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei.* Br J Cancer, 1985. 51(5): p. 713-26.
131. Vicco M.H., et al. *In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis.* Rev Assoc Med Bras, 2015. 61(1): p. 35-9.
132. Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Kaneko K., Cruz P.V., Akazawa K., et al. *Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma.* Ann Surg Oncol 2007 Apr;14(4):1356-65.
133. Waly Raphael S., Z. Yangde, and C. Yuxiang. *Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management.* ISRN Oncol, 2012. 2012: p. 421673.
134. Wang L., et al. *Concomitant Precise Hemihepatectomy to Improve the Efficacy of Surgical Treatment for Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of 38 Cases.* Hepatogastroenterology, 2014. 61(132): p. 927-32.
135. Wang N.Y., et al. *Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular*

- carcinoma after radiofrequency ablation*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(4): p. 1539-44.
135. Wang Y., et al. *Cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection in China*. Int J Clin Exp Med, 2015. 8(4): p. 5506-12.
137. Wang Y., et al. *Long-term outcome after surgical resection for cholangiocarcinoma and prognostic index value*. Surgeon, 2014.
138. Wang Y., et al. *Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma*. Int J Clin Exp Med, 2015. 8(1): p. 1122-8.
139. Welzel T.M., et al. *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study*. Int J Cancer, 2007. 120(3): p. 638-41.
140. Wirasorn K., et al. *Prognostic factors in resectable cholangiocarcinoma patients: Carcinoembryonic antigen, lymph node, surgical margin and chemotherapy*. World J Gastrointest Oncol, 2013. 5(4): p. 81-7.
141. www.aerzteblatt.de Meta-Analyse: Übergewicht erhöht Risiko vieler Krebsarten. 2008.
142. Xiang S., W.Y. Lau, and X.P. Chen. *Hilar cholangiocarcinoma: controversies on the extent of surgical resection aiming at cure*. Int J Colorectal Dis, 2015. 30(2): p. 159-71.
143. Xiao L., et al. *Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in posterosuperior segments*. Surg Endosc, 2015.
144. Yamashita Y., Taketomi A., Itoh S., Kitagawa D., Kayashima H., Harimoto N., et al. *Longterm favorable results of limited hepatic resections for patients with hepatocellular carcinoma: 20 years of experience*. J Am Coll Surg 2007 Jul;205(1):19-26.
145. Yan T., et al. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: a study of 832 cases*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2013. 35(1): p. 54-8.
146. Yu M.C., et al. *Alkaline phosphatase: does it have a role in predicting hepatocellular carcinoma recurrence?* J Gastrointest Surg, 2011. 15(8): p. 1440-9
147. Yukiyasu Okamura, Shin Takeda, Tsutomu Fujii, Hiroyuki Sugimoto, Shujinomoto Akimasa Nako. *Prognostic Significance of Postoperative Complications after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma*. Journal of Surgical Oncology 2011;104:814–821.

148. Zhimin G., et al. *Advances in diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma - a review*. Med Sci Monit, 2013. 19: p. 648-56.
149. Zhou L., J. Liu, and F. Luo. *Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2006. 12(8): p. 1175-81.
150. Zhu W.J., et al. *Risk factors for early recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma meeting milan criteria after curative resection*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. 14(12): p. 7101-6.

7). Anhang

7.1. Fragebogen

Strukturierte Patientenbefragung Lebernachsorge Studie

ANREDE

Sehr geehrte Damen und Herren

ERKLÄRUNG

Eine der Erkrankungen betrifft Erkrankungen der Leber, die in Hinsicht auf eine Nachsorge bedeutungslos sein können (gutartige Erkrankung), aber auch andererseits, sehr selten, fortschreiten oder wieder auftreten können und auch lebensbedrohliche Stadien annehmen können. Die genaue

Bedeutung und der Verlauf dieser Veränderungen für Patienten unseres Zentrums ist jedoch nicht in allen Fällen klar evaluiert, so dass bislang keine exakten Vorhersagen bezüglich der Wertigkeit unserer Vorsorgestrategien und -maßnahmen getroffen werden können.

Mit diesem Ziel und der Bitte wenden wir uns an Sie mit unserer Umfrage. Bei Ihnen wurde eine Operation an der Leber in unserem Haus durchgeführt, so dass wir uns gerne nach Ihrem Gesundheitsstatus und Befinden, sowie nach dem Verlauf der Erkrankung erkundigen möchten.

Wir haben zu diesem einen strukturierten Fragebogen entwickelt, der uns zur Evaluierung Ihres Krankheitsverlaufs helfen soll. Daher möchten wir sie nochmals höflichst bitten uns ein paar Fragen zu beantworten. Für Sie entstehen dabei keine Kosten, ein frankiertes Rücksendekuvert liegt dem Schreiben bei.

Die gewonnen Daten dienen ausschließlich der klinik-internen wissenschaftlichen Auswertung und werden nach Erhalt anonymisiert abgespeichert. Ein Zugriff auf die Daten für unbefugte ist nicht möglich und auch nicht zulässig, ihre Daten werden absolut vertraulich behandelt.

1 .Ich möchte den Fragebogen folgendermaßen beantworten:

- telefonisch
- per brieflicher Zu- und Rücksendung

2. Adresse

Herr/Frau

.....

.....

.....

Tel: -

Fax: -

e-mail:@.....

3. Alter:

4. a. Diagnosestellung bei Auftreten der Erkrankung

- Die Diagnose wurde als solche mitgeteilt
- Die Diagnose wurde erwähnt aber als unwahrscheinlich verworfen
- Die Diagnose ist völlig neu, darüber wurde noch nie gesprochen

b. Diagnosestellung bei erneutem Auftreten der Erkrankung

- Die Diagnose wurde als solche mitgeteilt
- Die Diagnose wurde erwähnt aber als unwahrscheinlich verworfen
- Die Diagnose ist völlig neu, darüber wurde noch nie gesprochen

5. Diagnostik

Welche Art der Diagnostik wurde zur Feststellung bzw. zum Ausschluss der Erkrankung (entweder primär oder bei Rezidiv, ab Datum d. Behandlung) angewendet und wann?

.....

.....

6. Welche Folgeuntersuchungen schlossen sich an?

| | Dat.1 | Dat.2 | Dat.3 | Dat.4 | Dat.5 | Dat.6 | Dat.7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <input type="checkbox"/> Ultraschall | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> CT | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> MRT | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall | | | | | | | |

7. In den vorliegenden Krankenhaus-Dokumenten wird ev. die Diagnose umschrieben. Wie lautet der genaue Wortlaut dieser Umschreibung und was wurde weiter unternommen?

Wortlaut:

Empfehlung, weitere Maßnahmen:

.....

.....

.....

8. Wurden Sie als Konsequenz der Diagnostik operiert?

Ja

Nein

9. Wo und wann wurde die Operation durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

10. Gab es bei einer der Operationen Komplikationen? - wenn ja, welche?

Ja

Nein

Art der Komplikation:

11. Waren deswegen mehrere Operationen notwendig? - wenn ja, wo und wann?

Klinik:

Zeitpunkt:

12. War ein Intensivstationsaufenthalt erforderlich? - Wie lange?

Ja

Nein

Dauer:

13. Wurden **nach** einer ev. Operation Kontrolluntersuchungen durchgeführt? - wenn ja, welche?

| | Dat.1 | Dat.2 | Dat.3 | Dat.4 | Dat.5 | Dat.6 | Dat.7 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <input type="checkbox"/> Ultraschall | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> CT | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> MRT | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Endosk./Ultraschall | | | | | | | |

14. Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? - wenn ja welche und wo?

Ja

Nein

Art:

Wo:

15. Trat die Erkrankung eventuell wieder auf? - wenn ja – wann und in welcher Form?

Ja

Nein

Zeitpunkt:

in welcher Form:

16. Wurde deswegen nochmals eine Operation empfohlen oder durchgeführt?

Klinik:

Zeitpunkt:

17. Wurde eine Alternativtherapie durchgeführt, wenn ja welche und wann?

| | Dat.1 | Dat.2 | Dat.3 | Dat.4 | Dat.5 | Dat.6 | Dat.7 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <input type="checkbox"/> RFA | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> TACE | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Strahlenth./Cyberk | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> andere | | | | | | | |

18. Wurde deswegen eine Chemotherapie fortgesetzt oder begonnen?

Ja

Nein

Art:

Wo:

19. Kam es zu einer weiteren bösartigen Erkrankung?

ja

nein

welche:

20. Wo setzen Sie momentan Ihre Behandlung und Nachsorge fort?

Klinik:

Hausarzt.....

keine

21. Wie sieht Ihre derzeitige Nachsorge aus (mehrere Antworten möglich)

regelmäßig Ultraschall

regelmäßig CT

regelmäßig MRT

Laborkontrollen

nur Hausarztbesuche

Naturheilverfahren

keine

22. In welchem zeitlichen Abstand findet die Nachsorge statt?

.....

23. Wie geht es Ihnen derzeit?

Alltag gut zu bewältigen

Alltag mäßig zu bewältigen

Alltag nicht zu bewältigen

Hilfe erforderlich

24. Todesdatum des Patienten:

.....

25. Todesursache

fortschreiten der Erkrankung

andere:

Wir danken Ihnen für die Bereitschaft, an unserer Umfrage teilzunehmen, gerne stehen wir auch für eine medizinische Beratung, sofern gewünscht, zu Verfügung. Ein Sprechstundentermin kann jederzeit organisiert werden (Tel. 089-7095-3505).

Alles Gute

PD. Dr. med. Markus Rentsch

cand.med.Frenes Katharina

7.2. Tabellen und Abbildungen

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Risikofaktoren HCC und CC..... | 5 |
| Tabelle 2: Zusammenfassung der Klassifikation HCC..... | 8 |
| Tabelle 3: Klassifikation CC..... | 11 |
| Tabelle 4: Übersicht der Alternativtherapien..... | 15 |
| Tabelle 5: Überblick der erfassten retrospektiven Variablen..... | 19 |
| Tabelle 6: Einteilung des Patientenkollektivs..... | 21 |
| Tabelle 7: Allgemeine Patienteninformationen HCC mit Komplikationen..... | 29 |
| Tabelle 8: Einfluss chirurgischer Maßnahmen HCC auf Komplikationsrate..... | 30 |
| Tabelle 9: Allgemeine Patienteninformationen HCC Rezidiv..... | 41 |
| Tabelle 10: Einfluss chirurgischer Maßnahmen HCC auf Rezidiv..... | 42 |
| Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren auf Überleben HCC..... | 51 |
| Tabelle 12: Allgemeine Patienteninformationen CC mit Komplikationen..... | 59 |
| Tabelle 13: Einfluss chirurgischer Maßnahmen CC mit Komplikationen..... | 60 |
| Tabelle 14: Allgemeine Patienteninformationen CC mit Rezidiv..... | 67 |
| Tabelle 15: Einfluss des chirurgischen Vorgehens CC mit Rezidiv..... | 68 |
| Tabelle 16: Statistisch signifikante Einflussfaktoren auf Überleben CC..... | 71 |
| | |
| Abbildung 1: BCLC Score..... | 10 |
| Abbildung 2: Zusammenhang C2-Abusus und Komplikationsrate HCC..... | 23 |
| Abbildung 3: Zusammenhang Zirrhose und Komplikationsrate HCC..... | 24 |
| Abbildung 4: Zusammenhang präoperativer AFP Erhöhung HCC und Komplikationsrate..... | 26 |
| Abbildung 5: Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten GOT- Werten und Tumorrezidiv HCC | 32 |
| Abbildung 6: Zusammenhang zwischen biliodigestiver Anastomose und Tumorrezidiv HCC..... | 34 |
| Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Biliom und Tumorrezidiv HCC..... | 35 |
| Abbildung 8: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Tumorrezidiv HCC | 36 |
| Abbildung 9: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Tumorrezidiv HCC | 38 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 10: Zusammenhang Nodalstatus und Tumorrezidiv HCC | 39 |
| Abbildung 11: Zusammenhang rezidivfreies Überleben und Komplikation HCC.. | 43 |
| Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Komplikation und Gesamtüberleben HCC..... | 45 |
| Abbildung 13: Zusammenhang zwischen septischer Komplikation und Gesamtüberleben HCC | 46 |
| Abbildung 14: Zusammenhang zwischen postoperativer Leberdysfunktion und Überleben HCC | 47 |
| Abbildung 15: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Überleben.... | 48 |
| Abbildung 16: Zusammenhang zwischen T-Stadium und Überleben HCC | 49 |
| Abbildung 17: Zusammenhang Rezidiv und Überleben HCC | 50 |
| Abbildung 18: Geschlechterverteilung CC | 52 |
| Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Zirrhose und Komplikationsrate CC .. | 54 |
| Abbildung 20: Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten CA 19-9 und Komplikationsrate CC | 55 |
| Abbildung 21: Zusammenhang zwischen biliodigestiver Anastomose und Komplikationsrate CC | 57 |
| Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Resektatvolumen und Komplikationsrate CC | 58 |
| Abbildung 23: Zusammenhang zwischen N-Stadium und Tumorrezidiv CC | 64 |
| Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Tumorrezidiv CC | 65 |
| Abbildung 25: Diagnose bezogenes Survival CC | 70 |
| Abbildung 26: Zusammenhang Clavien- Komplikation und Überleben CC | 71 |
| Abbildung 27: Zusammenhang zwischen Komplikation un Überleben ohne 30 Tagesletalität CC | 72 |
| Abbildung 28: Zusammenhang zwischen operativer Revision und Überleben | 73 |
| Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Intensivstationsaufenthalt und Überleben CC | 74 |
| Abbildung 30: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Überleben CC | 75 |
| Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Überleben CC ... | 76 |

8). Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|--|
| AFP | Alfa1-Fetoprotein |
| ASA-Score | American Society of Anesthesiologist Classification |
| aP | Alkalische Phosphatase |
| BCLC-Kriterien | Barcelona clinic liver cancer Kriterien |
| BMI | Body Mass Index |
| C2-Anamnese | Ethanol-Anamnese |
| CA 19-9 | Carbohydrate-Antigen 19-9 |
| CA 125 | Cancer-Antigen 125 |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CCC | Cholangiozelluläres Carcinoma |
| CHE | Cholinesterase |
| CLIP-Klassifikation | Cancer of the Italian Liver Program Score - |
| CT | Computertomographie |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| ERCP | Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| FLIP | Fatty Liver Inhibition of Progression |
| FNH | Fokal Noduläre Hyperplasie |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin |
| HbcAg | Hbc-Antigen |
| HbeAg | Hbe-Antigen |
| HBC | Hepatitis C Virus |
| HbsAg | Hbs-Antigen |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HCC | Hepatocellular Carcinoma |
| IGF1 | Insulin-like growth factor 1 |

| | |
|--------------|--|
| IGF2 | Insulin-like growth factor 2 |
| IUDS | Intraductaler Ultraschall |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| LK | Lymphknoten |
| MELD-Score | Model for End-stage Liver Disease Score |
| MRCP | Magnetresonanz- Cholangiopankreatiokographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NAFLD | Nicht alkoholassozierte Fettleber |
| NASH | Nicht alkoholassozierte Steatosis |
| OP | Operation |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| PDT-C | Photodynamische Therapie mit Chemotherapie |
| PET-CT | Positronen Emissions Computertomographie |
| pTNM | pathologisch gesicherter Tumor-/Nodus-/Metastasen- Klassifikation |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| SHARP-Studie | Study of Heart and Renal Protection |
| SIRT | Selektive Interne Radiotherapie |
| Sono | Sonographie |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TNM | Tumor-/Nod[ul]us-/Metastasen- Klassifikation |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| USA | United States of America |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| WHO | World Health Organisation |

9). Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. M. Rentsch für die hervorragende und intensive Betreuung bei der Erstellung meiner Dissertation bedanken. Durch das Fachwissen und der konstruktiven Kritik von PD Dr. Rentsch war es möglich, kontinuierlich kostbare Impulse für die Promotionsarbeit zu setzen. Darüber hinaus möchte ich mich bedanken, dass ich meine Daten und Auswertungen bei Chirurgenkongressen im Namen der chirurgischen Klinik von Großhadern vorstellen durfte.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. Werner und Herrn Prof. Dr. W. Thasler für die Überlassung des Themas.

Den Mitarbeitern der chirurgischen Poliklinik, insbesondere Frau U. Heumann, danke ich für Ihre schätzenswerte Unterstützung.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Familie. Sie stand mir immer geduldig zur Seite und ihr Glaube an mich war eine Quelle der Kraft und Inspiration während meines Studiums.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand