

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Klinikdirektor:

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki

Ergebnisse der Leberteilresektion als die primäre Therapie bei 122 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maximilian Tedjosantoso
aus Jakarta, Indonesien

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
26.06.2019 (Tag der mündlichen Prüfung)**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
PD. Dr. med. Jun Li

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
Prof. Dr. med. Henning Wege

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms	4
1.2 Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms	6
1.3 Diagnostik und Staging des hepatozellulären Karzinoms	9
1.4 Therapie des hepatozellulären Karzinoms	11
1.4.1 Die chirurgische Resektion	12
1.4.2 Die Lebertransplantation (LTx)	15
1.4.3 Interventionelle Therapie & medikamentöse Therapie	16
1.6 Fragestellung der Dissertation	17
2. Material und Methoden	18
3. Ergebnis	24
3.1 Das Patientenkollektiv	24
3.2 Die Operationen	26
3.3 Die pathologischen Befunde	29
3.4 Die postoperative Komplikation	31
3.4.1 Die Clavien-Dindo-Klassifikation	31
3.4.2 Die FABIB-Klassifikation	32
3.4.3 Die 90-Tage Mortalität	33
3.4.4 Die Krankenhausverweildauer	34
3.4.5 Die statistische Analyse der Risikofaktoren für die postoperativen Komplikationen	34
3.5 Das Follow-Up	40
3.6 Die Transplantation	40
3.7 Die Disease-Free Analyse	41
3.8 Die Survival Analyse	47
3.9 Die Kurationsrate	53
3.10 Der Propensity-Score-Abgleich zwischen offener und laparoskopischer Leberteilesektion	54
4. Diskussion	59
5. Zusammenfassung	66
6. Abkürzungsverzeichnis	68
7. Literaturverzeichnis	70
8. Danksagung	75
9. Lebenslauf	76
10. Eidesstattliche Versicherung	77

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des hepatozellären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, ICD-10: C22.0) ist eine maligne, primär aus den Leberzellen stammende Tumorerkrankung. Mit der Anzahl der Neuerkrankungen von 554.400 war das Lebertumor im Jahr 2012 die fünfthäufigste Tumorerkrankung der Männer weltweit und die neunthäufigste der Frauen mit 228.100 neuen Fällen weltweit (1).. Die Mehrheit dieser Tumorerkrankungen wurde in den Entwicklungsländern beobachtet, vor allem in Asien (siehe Abbildung 1) (8).

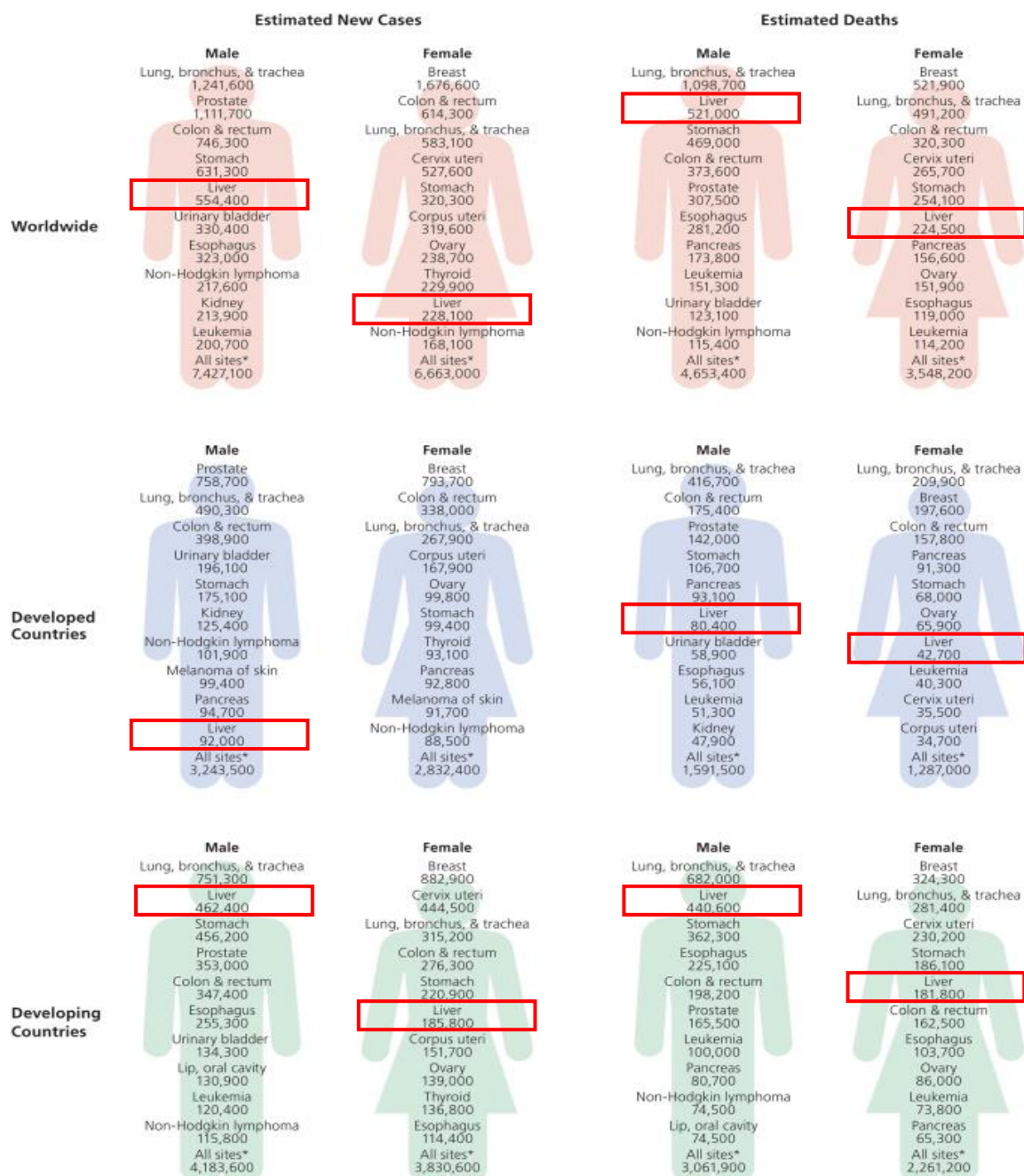


Abbildung 1: Estimated New Cancer Cases and Deaths Worldwide by Sex and Level of Economic Development. Source: GLOBOCAN 2012 (1)

Wenn nur die Entwicklungsländer betrachtet würden, lag die Neuerkrankungsrate vom HCC auf Platz 2 bei den Männern mit 462.400 neuen Fällen, zwei Plätze vor dem Prostatakarzinom, und auf Platz 6 bei den Frauen mit 185.800 neuen Fällen (1).

In Europa bzw. Deutschland ist das HCC zwar selten. Aber aufgrund der schlechten Prognose und der stets steigenden Inzidenz rückt es mehr und mehr in den Vordergrund (3). Die schlechte Prognose vom HCC mit den sehr hohen Todesfällen (521.000 bei Männern und 224.500 bei Frauen weltweit, Abbildung 1 & 2), lässt sich unter anderem durch den oft nicht-resektablen Tumor, die hohe Rezidivrate und das schlechte Ansprechen auf die konservativen Methoden, wie zum Beispiel die Chemotherapie, erklären (9, 10). Das HCC ist weltweit die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache und in Deutschland gehört es zu den zehn häufigsten mit einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 70 Jahren bei den beiden Geschlechtern (1, 3). Die absolute Zahl der Neuerkrankungen an einem bösartigen Lebertumor lag für Deutschland im Jahr 2013 bei 8.790 Fällen (11). 6.160 davon waren Männer und 2.630 waren Frauen. Die absolute Prognosezahl für 2020 beträgt 7.500 neue Fälle bei Männern und 3.000 bei Frauen (11).

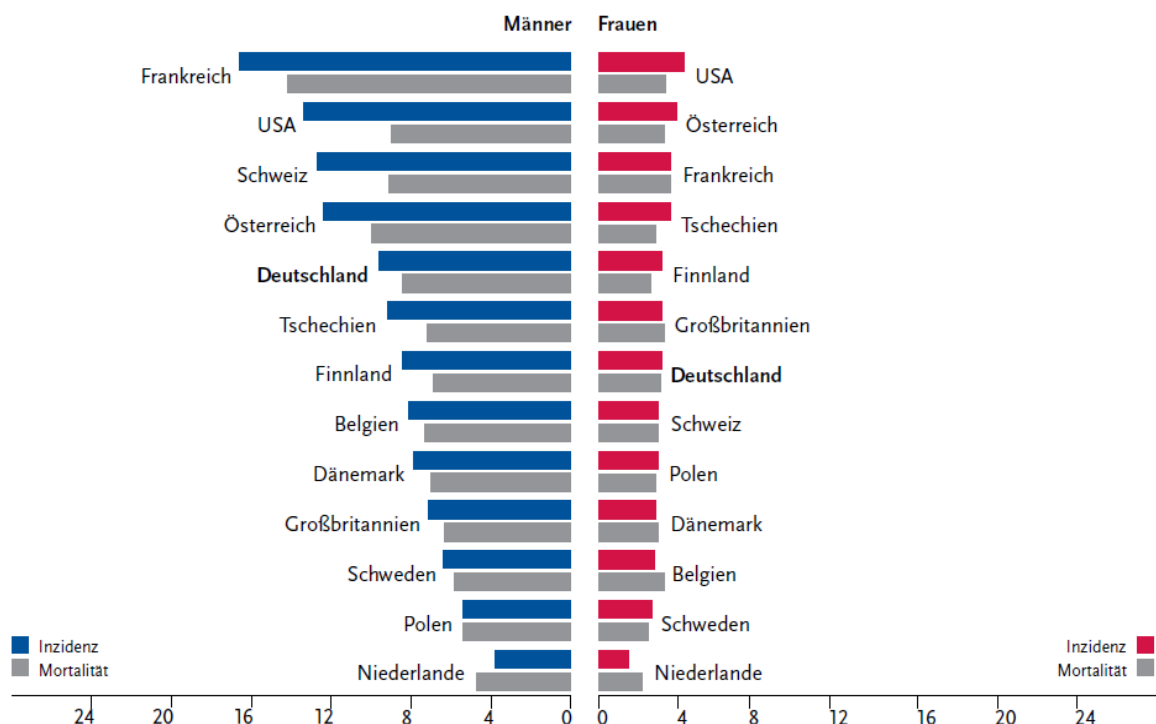


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich, nach Geschlecht, Leberzellkarzinom (ICD-10 C22), 2011 – 2012 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang) je 100.000 (Europastandard). Source: Krebs in Deutschland 2011-2012 RKI (3)

Der Anstieg der weltweiten Inzidenz vom HCC hängt sehr stark von seinen Risikofaktoren ab. Das HCC kann aufgrund einer Leberzirrhose oder direkt ohne Leberzirrhose entstehen, zum Beispiel im Rahmen einer Hepatitis B Infektion. Der wichtigste Risikofaktor bleibt

immerhin die chronische Lebererkrankung mit der darauffolgenden Leberzirrhose (12). Je nach Regionen unterscheiden sich auch die Risikofaktoren (siehe Tabelle 1). In den Entwicklungsländern herrschen die chronische Hepatitis B Infektion und die Aflatoxin B1-Infektion (das Schimmelpilzgift). Diese Infektionen treten oft zusammen auf und verstärken sich gegenseitig in ihrem onkogenischen Potential (9, 13). In Deutschland sowie in den anderen Industrieländern sind der Alkoholabusus und/oder die Hepatitis C Infektion als auch das metabolische Syndrom für die Entwicklung der Leberzirrhose und des HCC maßgebend (13, 14).

1.2 Risikofaktoren des hepatozellulären Karzinoms

1.2.1 Leberzirrhose

Die Risikofaktoren für die Entstehung vom HCC sind vielfältig. Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberzirrhose sind gleichzeitig auch die Risikofaktoren für die Entstehung vom HCC. Die Leberzirrhose ist das Endstadium aller chronischen Lebererkrankungen und somit ist sie irreversibel. Durch die chronisch inflammatorische Reaktion der Eigenleber mit der damit einhergehenden Bildung vom oxidativen Stress ist die Gefahr der Entstehung von den DNA-Schäden enorm groß. Dieser Prozess führt letztendlich zur Bildung vom HCC. Mit der Leberzirrhose sind die viralen Hepatitiden (vor allem die Hepatitis B und C) sehr eng assoziiert. Andere Ursachen wie die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sind deutlich seltener. Verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel die NASH, das Aflatoxin B1 und die genetische Belastung verursachen im Allgemeinen keine Leberzirrhose, sie haben ihre eigene pro-tumoröse Wirkung.

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose entscheidet über den Verlauf der Erkrankung, die Therapiemöglichkeit als auch die Nachsorge und die Nachbehandlung der Patienten.

Die Einteilung der Schweregrade der Leberzirrhose nach der Child-Pugh-Klassifikation zeigt die Tabelle 2.

Parameter	Punkte		
	1	2	3
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
(bei primär biliärer Zirrhose)	< 4	4–10	> 10
Quick-Wert (%)	> 70	40–70	< 40
(alternativ INR)	< 1,7	2,3–1,7	> 2,3
Aszites	kein	mäßig; therapierbar	stark; therapierefraktär
Enzephalopathie	keine	Stadien I–II	Stadien III–IV
Child-Pugh-Klassifikation			
	A	B	C
Punkte	5–6	7–9	10–15
OP-Risiko	< 1 %	ca. 10 %	> 50 %
1-Jahres-Letalität (%)	3–10 %	10–30 %	50–80 %

Tabelle 1: Die Child-Pugh Kriterien und das Operationsrisiko. Deutsche Ärzteblatt Operationsrisiko bei Lebertumorerkrankungen 2007 (5)

Die Child-Pugh-Klassifikation ist zurzeit das gängige Score-System für die Beurteilung der Schweregrade einer Leberzirrhose. Die Summe der Punkte der 3 Laborwerte (Albumin, Bilirubin und Quick bzw. INR) und der 2 klinischen Symptome (Aszites und hepatische Enzephalopathie) bestimmt das Child-Pugh-Stadium. Dieses System ist nicht perfekt, denn die Beurteilung des Aszites und der hepatischen Enzephalopathie sind überwiegend subjektiv. Im Hinblick auf die Prognosebewertung der Patienten mit Leberzirrhose haben das Child-Pugh-Stadium und der MELD-Score ähnliche prognostische Signifikanz. Für die Patienten, die eine Operation vor sich haben, wurde jedoch gezeigt, dass das Child-Pugh-Stadium sich besser eignet für eine Vorhersage bezüglich der Mortalität der Patienten während des Krankenhausaufenthalts und innerhalb der ersten 12 Monaten (15).

Durch den Verlust der Lebermasse durch die Leberteilresektion oder den Verlust der Leberfunktion durch die Leberzirrhose herrscht in der Leber eine wachstumsstimulierende Umgebung, die die Leberregeneration nach einer Operation aber auch die Karzinogenese bei einer Leberzirrhose unterstützt (16). Die Leberzirrhose aktiviert ebenfalls die Ito-Zellen (englisch: *stellate cells*), die die Produktion der Proteine der Extrazellulären Matrix, der Zytokinen, der Wachstumsfaktoren und der Produkte des oxidativen Stress erhöhen (17). Die Entstehung dieser lokalen Faktoren in der Leber kann die Leberzellproliferation verändern und die Tumorbildung beschleunigen (18).

1.2.2 Andere Risikofaktoren

- Hepatitis B- und C-Virus

Das Hepatitis B Virus ist ein doppelsträngiges DNA-Virus mit 3200 Basenpaaren und gehört zu der Gruppe des Hepadnavirus, das die Leber attackiert (19, 20). Trotz der Existenz einer guten und sicheren Impfung gegen die Hepatitis B seit 1986, bleibt die Hepatitis B weltweit als ein sehr wichtiger Risikofaktor für das HCC (19, 21). Das erhöhte Risiko vom HCC durch eine HBV-Infektion wurde vor allem in den endemischen Gebieten vom HBV beobachtet, wo die Übertragung meist von der Mutter zum Kind erfolgte (16). Diese Art von vertikaler Übertragung verursacht in den meisten Fällen einen chronischen Verlauf (16, 19). Im Gegensatz dazu wird die Mehrheit der HBV-Infektion bei den Industrieländern vielmehr horizontal weitergegeben. Diese Patienten entwickeln einen akuten Verlauf, bei dem die Erkrankung nach kurzer Zeit in die Genesungsphase übergeht (16).

Dadurch, dass die mit dem HCV infizierten Patienten die Viren nicht komplett eliminieren können und somit die Infektion ihren chronischen Verlauf nimmt, entsteht das HCV assoziierte HCC meistens auf der Basis einer Leberzirrhose (20). Die virusunspezifischen Faktoren wurden für wichtiger eingestuft, als die virusspezifischen bzw. die direkte Karzinogenese. Diese Faktoren sind in etwa die Viruslast, der Übertragungsweg, das hohe Alter, das Alter bei der Erstinfektion, das Geschlecht ($m > w$) als auch der Alkoholkonsum (22). Der Beweis der direkten Karzinogenese bleibt bis heute wegen der mangelnden molekularen Daten und der mangelnden Tiermodelle noch sehr begrenzt.

➤ Aflatoxin B1 und das metabolische Syndrom

Das Aflatoxin B1 ist ein Toxin aus Pilzen (vor allem aus *Aspergillus flavus*), das meist bei den Nahrungsmitteln zu finden ist (16). Laut IARC-WHO gehört das Aflatoxin B1 zur Gruppe der 1-Karzinogen (23). Bei einem positiven Urinbefund für das Aflatoxinzwischenprodukt erhöht sich das HCC-Risiko um das 4-fache (24).

Das metabolische Syndrom ist eine Symptomkonstellation aus Glucose-Intoleranz, Fettstoffwechselstörung, Hypertension und Adipositas. Diese Symptome sind mit der Insulin-Resistenz und NASH (Nicht Alkoholische Steato-Hepatitis) assoziiert. Das metabolische Syndrom ist ein immenses Problem in den Industrieländern. Laut einer Einschätzung aus dem Jahr 2015 leiden ungefähr 66% aller über 50 Jahre alten Patienten mit einem Diabetes mellitus oder Adipositas an einer NASH mit einer Leberfibrose (25). Die Patienten mit Diabetes oder Adipositas haben ein 1,8 bis 4-fach höheres Risiko, ein HCC zu entwickeln (12). Darüber hinaus haben sowohl das metabolische Syndrom, die Diabetes und die NASH einen negativen Effekt auf die postoperativen Komplikationen nach einer Leberoperation (14). Ein Alkoholmissbrauch (massiver Konsum von über 50-70g/Tag) ist

ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor. Der direkte karzinogene Effekt wurde aber noch nicht ganz festgestellt (16). Außerdem ist bei den Industrieländern wie Deutschland der Alkoholabusus sehr verbreitet und ist ein sehr wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose.

1.3 Diagnostik und Staging des hepatozellulären Karzinoms

1.3.1 Diagnostik

Eine bildgebende Untersuchung der Leber mittels Sonographie in einem 6 monatigen Abstand zu einer Früherkennung eines Rundherdes in der Leber für die Patienten mit einer Leberzirrhose wird in Deutschland gemäß der S3-Leitlinie empfohlen (2). Eine zusätzliche AFP-Bestimmung (Alpha-Fetoprotein) kann erwogen werden. Dies eignet sich aber besser für die Verlaufskontrolle als für die Primärdiagnostik. Die Früherkennung verbessert die Prognose und das Überleben der HCC-Patienten (4).

Ein sicherer Nachweis für ein HCC bei den Patienten mit Hochrisiko ist die arterielle Hypervaskularisation mit einem raschen Auswaschen des Kontrastmittels und einer relativen Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym so die S3-Leitlinie von 2013 (2). Der Nachweis dieses Kontrastmittelverhaltens kann durch eine Sonographie, CT oder MRT erbracht werden (siehe Tabelle 4) (2). Eine sonographisch-unterstützte Biopsie des Rundherdes ist eine gute diagnostische Möglichkeit, die aber invasiv ist. Eine Biopsie in einer nicht-zirrhotischen Leber entspricht den internationalen Empfehlungen. Eine Biopsie in einer zirrhotischen Leber ist jedoch umstritten. Die Leitlinie empfiehlt die Biopsie bei einem malignitätsverdächtigen Leberherd kleiner als 2 cm mit einer ungenauen Bildgebung (2).

Verfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Kontrast-Ultraschall	50–86	79–100
Kontrast-CT	44–87	95–100
Kontrast-MRT	44–94	85–100

Tabelle 2: Der Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren (4)

Die Tumormarker vom HCC haben einen wichtigen Stellenwert bei der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung. Sie sind der Bildgebung unterlegen. Das AFP ist der bekannte Tumormarker vom HCC, der bei der Verlaufskontrolle nach der Behandlung häufig zum Einsatz kommt. Die AFP-Erhöhung kann auch durch eine chronische Hepatitis oder eine

Leberzirrhose entstehen. Andere bekannte Marker sind das PIVKA-II (*Protein induced by vitamin K absence or antagonist II*), DKK-1 (dickkopf-1) und die immunhistochemischen Marker, wie z.B. ARG-1 (Arginase-1) und GPC-3 (Glypican-3) (26, 27). Die beiden letzteren hatten bei der Studie eine Sensitivität von über 97 % und eine Spezifität von über 82 % bei der Diagnose des HCC. ARG-1 und GPC-3 können bei der Differenzierung zwischen HCC, CCC (das cholangiozelluläre Karzinom) und Metastasen auch hilfreich sein (27). Laut der S3-Leitlinie sind sie für die Primärdiagnostik des HCC nicht mehr empfohlen (2). GPC-3 wurde allerdings von der EASL-EORTC *Clinical Practice Guidelines* für die pathologische Differenzierung zwischen einer hochgradigen Dysplasie und einem gut differenzierten HCC empfohlen (28).

1.3.2 Staging

Für das morphologische Staging des HCC wird weiterhin die TNM-Klassifikation des WHO-Systems benutzt (2). T erfasst die Zahl und Größe des Tumors, N erfasst den Befall von den regionalen Lymphknoten und M erfasst die Fernmetastase. Die Kombination dieser einzelnen Kriterien ergibt am Ende das Stadium I-IV (siehe Abbildung 3). Die Erfassung der TNM-Klassifikation kann sowohl klinisch (cTNM) als auch pathologisch erfolgen (pTNM).

Table 1 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging for Liver Tumors (7th ed., 2010)*		Anatomic Stage/Prognostic Groups		
Primary Tumor (T)		Stage I	T1	N0 M0
TX Primary tumor cannot be assessed		Stage II	T2	N0 M0
T0 No evidence of primary tumor		Stage IIIA	T3a	N0 M0
T1 Solitary tumor without vascular invasion		IIIB	T3b	N0 M0
T2 Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors none more than 5 cm		IIIC	T4	N0 M0
T3a Multiple tumors more than 5 cm		Stage IVA	Any T	N1 M0
T3b Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein		Stage IVB	Any T	Any N M1
T4 Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum		Histologic Grade (G)		
Regional Lymph Nodes (N)		G1 Well differentiated		
NX Regional lymph nodes cannot be assessed		G2 Moderately differentiated		
N0 No regional lymph node metastasis		G3 Poorly differentiated		
N1 Regional lymph node metastasis		G4 Undifferentiated		
Distant Metastasis (M)		Fibrosis Score (F)		
M0 No distant metastasis		The fibrosis score as defined by Ishak is recommended because of its prognostic value in overall survival. This scoring system uses a 0-6 scale.		
M1 Distant metastasis		F0 Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)		
		F1 Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis)		

Abbildung 3: Die TNM-Klassifikation (6)

Das TNM-Stadium beschreibt die Tumorlast der Patienten. Diese Klassifikation ist leider für die Entscheidung der Therapiemaßnahmen und die Prognoseeinschätzung vom HCC nicht optimal, da bei dem HCC die Leberqualität der entscheidende Faktor für die Therapie und Prognose ist (29). Es gibt mittlerweile sehr viele Stagingssysteme für das HCC, inzwischen wird das BCLC (*Barcelona-Clinic Liver Cancer*) System von der deutschen

Leitlinie empfohlen und ist international auch anerkannt (*Level of Evidence*: 1a) (30). Aus diesem Grund sollte die BCLC-Klassifikation als ein integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCC eingesetzt werden (vgl. S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, 2013) (2). Das BCLC-Stadium wurde im Jahr 2004 von Cillo et al. validiert (31).

Das BCLC-Stadium zieht den Allgemeinzustand der Patienten (ECOG-Status, *Eastern Cooperative Oncology Group*), das Tumorausmaß und die Leberqualität bzw. -funktion in Betracht (siehe Tabelle 4) (2).

BCLC Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A 1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	Keine portale Hypertension normales Bilirubin
A 2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension normales Bilirubin
A 3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension Bilirubin erhöht
A 4	ECOG 0	≤ 3 Herde < 3 cm	Child-Pugh A oder B
B	ECOG 0	groß multilokulär	Child-Pugh A oder B
C	ECOG 1-2	Gefäßinvasion oder Metastasen	Child-Pugh A oder B
D	ECOG 3-4	egal	Child-Pugh C

Tabelle 3: Das BCLC-Stadium (2)

1.4 Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Die Therapieentscheidung bei einem HCC hängt von verschiedenen Faktoren ab. Erstens entscheidet das Tumorausmaß, ob die kurativen oder die palliativen Maßnahmen im Vordergrund stehen. Das zweite Kriterium ist die Leberqualität. Die operative Resektion bleibt für die Patienten mit einer guten Leberqualität die Therapie der Wahl. Neben der chirurgischen Resektion und der Lebertransplantation (LTx) steht als eine kurative oder palliative Option die Möglichkeit der lokalen Intervention mittels der TACE (transarterieller Chemoembolisation), der transarteriellen Radioembolisation und der RFA (Radiofrequenzablation) / MWA (Mikrowellenablation). Die Systemtherapie bleibt als die Ultima Ratio für die Patienten in einem fortgeschrittenen bzw. Endstadium. Nach der Zulassung von Sorafenib im Jahr 2007 und Lenvatinib im Jahr 2018 sind die beiden Substanzen heute die systemischen Therapien der Erstlinie (12, 32-35).

1.4.1 Die chirurgische Resektion

➤ Die Resektion in Abhängigkeit von der Qualität des Leberparenchyms

Die chirurgische Resektion von HCC in einer nicht-zirrhotischen Leber ist die Therapie der Wahl (2, 36). Die Leberqualität entscheidet darüber, wieviel Lebergewebe herausgenommen werden kann. Bis zu 80 % von der gesamten Leber kann man bei einem gesunden Leberparenchym herausnehmen (7, 36, 37). Laut der deutschen S3-Leitlinie hängt die Resektabilität vom HCC in einer nicht-zirrhotischen Leber von den folgenden Kriterien ab:

- Die Patientenkomorbiditäten
- Technisch gegebene Operabilität
- Keine extrahepatischen Tumormanifestationen, die ebenfalls nicht resektabel sind
- Die Tumordinfiltration in den 3 Lebervenen oder der Hauptfortader
- Das Fehlen einer funktionellen Reserve schließt die Leberresektion aus (2).

Ferner ist die portale Hypertension für die amerikanische (AASLD, *American Association for the Study of Liver Disease*) und die europäische (EASL-EORTC, *European Association for the Study of the Liver - European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) Leitlinie eine Kontraindikation für eine Leberresektion (38).

Während die amerikanische (AASLD), die europäische (EASL-EORTC) und die spanische (SEOM, *Sociedad Espanola de Oncologica Medica*) Leitlinie sich für die Behandlung eines HCC in einer Leberzirrhose an dem BCLC-Stadium orientieren, richtet sich die deutsche S3-Leitlinie an dem Child-Pugh-Stadium und gleichzeitig auch an dem BCLC-Stadium (2, 36). Für alle Patienten mit einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien bzw. der UNOS T2-Kriterien kombiniert mit einer Leberzirrhose (Child A-C) ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl. Die deutsche S3-Leitlinie bietet bezüglich der Resektion eines HCC bei der Child C-Leberzirrhose keine klare Empfehlung (2, 36).

Die Leberteilresektion wird von der deutschen S3-Leitlinie für die Child A und B Patienten empfohlen, die nicht transplantabel sind und noch adäquate Leberfunktion haben und mit nicht mehr als 3 HCC-Herden < 3 cm. Hierbei hängt die Resektabilität von den anatomischen und funktionellen Kriterien ab (2). Der Child-Pugh-Score, die Bestimmung des Indozyanin grün-Retentionswerts und zusätzlich die Bestimmung von HVPG (*Hepatic Venous pressure Gradient*) können für die präoperative Beurteilung der Leber und der portalen Hypertension somit auch die Resektabilität hilfreich sein (39, 40). Bei einer Leberzirrhose liegt die kritische Grenze einer Leberteilresektion bei ungefähr 50 % von der

gesamten Lebermasse (41-43). Dabei sind die präoperative Beurteilung der Leberqualität bzw. des Lebervolumens und der Leberfunktion natürlich von sehr großer Bedeutung.

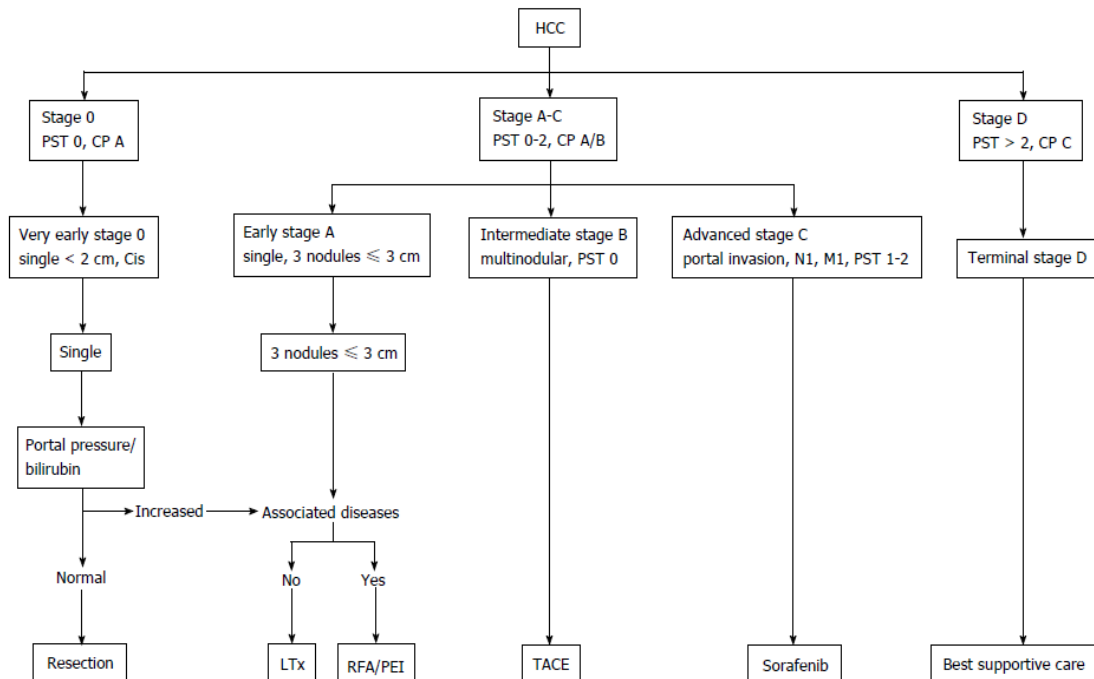


Abbildung 4: Der Entscheidungspfad für die Therapiewahl nach dem BCLC-Stadium (7), PST: Performance-Status, CP: Child-Pugh

Die gesamte und tumorfreie Überlebensrate für die Patienten mit einer Leberzirrhose sind durch die schlechtere Leberfunktion und die chronisch inflammatorische Reaktion der Leber schlechter gegenüber den Patienten ohne eine Leberzirrhose. Thelen et al. berichten in ihrer Studie im Jahr 2012 eine 1, 3 und 5 Jahre Überlebensrate von jeweils 77,7 %, 60,0 % und 46,6 % (44). 49,1 % der Patienten (n=54) entwickelten während der Beobachtung ein Rezidiv. Eine Studie aus dem Jahr 2016 von Jun-Yi Shen et al. hat die Ergebnisse der LTx mit den der Leberteilesektion für die Patienten mit einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien bzw. UNOS-T2 Kriterien gegenübergestellt. Alle Patienten in der Resektionsgruppe waren im Child-Stadium A und B (45). Die Überlebensrate für die Lebertransplantation nach 1, 3 und 5 Jahren beträgt jeweils 88,9 %, 84,5 % und 83,1 % und für die Leberteilesektion beträgt sie 98,6 %, 84,3 % und 67,1 %. Die tumorfreie Überlebensrate für die LTx nach 1, 3 und 5 Jahren beträgt 98,3 %, 92,6 % und 92,6 % und für die Leberteilesektion beträgt sie 85,4 %, 61,1 % und 48 % (45). Verschiedene Studien sind jedoch der Meinung, dass die Lebertransplantation in Zeiten des Organmangels durch den geringen Überlebensvorteil gegenüber der Leberteilesektion für die zirrhotischen, vor allem Child-A, und resektablen HCC nicht den optimalen Nutzen konstituieren dürfte (46, 47).

Eine Überlebensrate von 29 % - 58 % nach 5 Jahren konnte in verschiedenen Studien festgestellt werden (48-50). Dupont-Bierre et al. berichten in ihrer Studie im Jahr 2005 eine 1, 3 und 5 Jahre Überlebensrate von jeweils 84 %, 62 % und 50 % nach einer primär kurativen HCC-Resektion in einer nicht-zirrhatischen Leber (51). Ähnliche Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren konnten im Jahr 2012 von Thelen et al. festgestellt werden (84 %, 66 % und 50 %) (44). Die Rezidivrate nach einer Resektion eines nicht-zirrhatischen HCC ist allerdings sehr hoch, da hier meist der Tumor eine aggressive Tumorbilogie hat und der Tumor durch das fehlende Frühsymptom zu spät entdeckt werden kann (2). Die Studie von Gaddikeri et al. im Jahr 2013 hat eine Rezidivrate von 73 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Resektion beobachtet (48). Eine ebenfalls hohe Rezidivrate von 57 % wurde in der Studie von Worns et al. im Jahr 2012 beobachtet, die rezidivfreie Überlebensrate nach 1, 3 und 5 Jahren beträgt jeweils 63 %, 39 % und 31 % (52). Thelen et al. haben in ihrer Studie ebenfalls ähnliche rezidivfreie Überlebensrate von 69 %, 53 % und 42 % festgestellt (44).

➤ Die Operationstechnik

Die Leberteilresektion unterteilt sich in zwei wichtigen Kategorien, eine anatomische und eine atypische bzw. nicht anatomische Leberteilresektion. Bei der anatomischen Resektion wird das gesamte Lebersegment reseziert. Bei der atypischen Resektion wird der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm zu der Restleber reseziert. Diese Art der Leberteilresektion dient der Verringerung des Parenchymsverlusts. Seit der Einführung von *The Brisbane 2000 Nomenclature of Hepatic Anatomy and Resections* gibt es weltweit eine einheitliche Nomenklatur für die Leberteilresektion, die in der Tabelle 5 dargestellt ist (53).

Nomenklatur	Beschreibung
Segmentektomie	1 Lebersegment
Bisegmentektomie	2 benachbarte Lebersegmente
Links-laterale Resektion	Lebersegment 2-3
Links-mediale Resektion	Lebersegment 4
Rechts-anteriore Resektion	Lebersegment 5 & 8
Rechts-porteriore Resektion	Lebersegment 6 & 7
Linke Hemihepatektomie	Lebersegment 2-4
Rechte Hemihepatektomie	Lebersegment 5-8
Linke Trisektorektomie	Lebersegment 2-5 & Lebersegment 8
Rechte Trisektorektomie	Lebersegment 4-8

Tabelle 4: Die Nomenklatur für Leberresektion nach „*The Brisbane 2000 Nomenclature of Hepatic Anatomy and Resections*“ (53)

Die Leberoperation kann heutzutage entweder offen oder laparoskopisch erfolgen. Das offene Verfahren ist aktuell weiterhin der Standard. Das offene Verfahren bietet einen guten Überblick und eine optimale Beurteilungsmöglichkeit der Bauchorgane. Eine Metaanalyse von 32 verschiedenen Studien hat gezeigt, dass die laparoskopischen Leberteilresektionen bei bestimmten Patienten offenbar bessere kurzzeitige postoperative Ergebnisse generieren:

weniger Bluttransfusion und weniger Blutung unter Inkaufnahme einer längeren Operationsdauer. Die Komplikationsrate war signifikant niedriger bei der laparoskopischen Operation (54, 55). Diese Ergebnisse könnten für die Behandlung der zirrhotischen Patienten von großer Bedeutung sein (56).

Zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2017 (44 Studien) und 2018 (20 Studien) haben festgestellt, dass die Langzeitergebnisse des laparoskopischen Verfahrens hinsichtlich des Rezidivs, des Disease-Free-Survivals und des Overall-Survivals gleichfalls optimal wie die des offenen Verfahrens sind (57, 58). Durch den Mangel an einer prospektiven bzw. randomisierten kontrollierten Studie befindet sich aktuell keine eindeutige Empfehlung sowohl von der deutschen S3- als auch von der europäischen EASL-EORTC Leitlinie bezüglich der laparoskopischen Leberteileresektion (2, 28).

1.4.2 Die Lebertransplantation (LTx)

Die Lebertransplantation ist die bestmögliche Therapie für die Behandlung vom HCC. Nicht nur der Tumor, sondern auch die Grunderkrankung der Leber wird durch die LTx beseitigt. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die LTx als die Therapie der Wahl bei den Patienten mit einer Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien (unabhängig von den Child-Pugh-Stadien) und als die Therapie der zweiten Wahl für die Patienten ohne Leberzirrhose mit bestimmten Indikationen (2).

Es gibt verschiedene Kriterien für die Aufnahme der Patienten auf die Transplantationswarteliste. Die ältesten Kriterien, die Mailand-Kriterien, resultierten aus einer Studie von Mazzaferro et al. im Jahr 1996 (59). Die Kriterien sind ein Tumorknoten kleiner als 5 cm oder nicht mehr als 3 Tumorknoten, jeweils kleiner als 3 cm und ohne makrovaskuläre Invasion oder extrahepatische Manifestation. Bei der Studie wurde gezeigt, dass die 4 Jahre Überlebensrate für die Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien bei 85 % lag und die rezidivfreie Rate nach 4 Jahren bei 92 % lag (59). Diese Kriterien werden heute vielmehr als die UNOS-T2 Kriterien genannt (60-62). Eine Erweiterung der Mailand-Kriterien wurde mehrmals versucht (62). Die UCSF-Kriterien (*University of California San Francisco*) beinhalten einen Tumordurchmesser nicht größer als 6,5 cm oder nicht mehr als 3 Tumorknoten mit dem größten Tumordurchmesser nicht größer als 4,5 cm und die Durchmessersumme aller Tumorknoten sollte nicht größer als 8 cm sein (63). Die Gruppe von Mazzaferro et al. hat im Jahr 2009 ein neues Kriterium untersucht, die *Up-to-Seven* Kriterien (ein Tumordurchmesser nicht größer als 7 cm oder nicht mehr als 7 Tumorknoten) (64). Trotz der guten Überlebensrate der mit UCSF und *Up-to-Seven* Kriterien

transplantierten Patienten bleiben die UNOS-T2 Kriterien weiterhin der Standard für eine Lebertransplantation (62). Die Expansion der UNOS-T2 Kriterien wurde von der deutschen S3-Leitlinie, der amerikanischen Leitlinie (AASLD), der asiatischen Leitlinie (APASL) und der japanischen Leitlinie zur Listung der Patienten nicht empfohlen (36). Für die Patienten auf der Transplantationswarteliste ist der MELD-Score (*Model for End-Stage Liver Disease*) wichtig. Der MELD-Score wurde anfänglich zur Prognoseeinschätzung der Patienten für die Behandlung einer portalen Hypertension mittels TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) entwickelt (65). Der MELD-Score wird wie folgt berechnet:

$$\text{Meld} = 9,57 \times \log_e (\text{Kreatinin mg/dl}) + 3,78 \times \log_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 11,20 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43 \quad (66).$$

- Der MELD-Score wird abgerundet und hat ein Minimum von 6 und ein Maximum von 40 (67, 68).

In Deutschland wird bei HCC Patienten der matchMELD-Score benutzt (60). Der matchMELD korreliert mit einem MELD-Score, wie er sich in Bezug auf die Dringlichkeit und die Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen errechnet (vgl. Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation 2016). Die Einschlusskriterien richten sich nach den UNOS-Kriterien (*United Network for Organ Sharing*) für das HCC im Stadium T2 (60, 69). Werden dieses Kriterium und die zusätzlichen Kriterien erfüllt, bekommen die Patienten einen initialen matchMELD mit 22 Punkten. Die Kriterien werden in einem dreimonatigen Abstand überprüft (60, 69). Durch den Organmangel entsteht eine längere Wartezeit auf ein Organ und in Europa ist sie mit einer *Drop-Out-Rate* von 30-40 % bei einer Wartezeit über 6 Monate verbunden (70).

1.4.3 Interventionelle Therapie & medikamentöse Therapie

Neben der operativen Therapie existieren für das HCC noch weitere verschiedene Therapiemöglichkeiten. Die RFA und die TACE sind zwei Beispiele für eine häufig angewandte interventionelle Therapie. Bei der TACE wird transarteriell eine Chemotherapie(-Kombination) injiziert und anschließend ein Embolus in die tumorversorgende Arterie injiziert und dabei wird die Gefäßversorgung des Tumors geblockt. Dies führt zu einer Ischämie des Tumorbereiches (71). Die EASL-Leitlinie empfiehlt die TACE bei einem nicht resektablen Tumor im Stadium BCLC B (28) und die S3-Leitlinie empfiehlt die TACE für die Patienten ohne extrahepatische Metastasen in Child-Pugh Stadium A / B, für die eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Die Indikation zur TACE sollte aber individuell nach Rücksprache mit den Patienten und in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden (2). Die RFA ist ein mögliches kuratives Verfahren des HCC. Sie kann entweder perkutan, laparoskopisch oder offen durchgeführt

werden (2). Die RFA wurde in einer RCT (*Randomized Controlled Trial*) mit einer Resektion bei einem kleinen HCC (ein Tumorknoten < 4 cm / nicht mehr als 2 Knoten) verglichen. Bei der Studie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der perkutanen RFA und der Resektion in Bezug auf die allgemeine Überlebensrate und die rezidivfreie Überlebensrate beobachtet (72). Das perkutane Verfahren ist der häufigste Zugangsweg bei der RFA (2). Aber je nach Lokalisationen, nach dem Risiko eines Tumorzellseedings oder einer Organverletzung durch den perkutanen Zugangsweg kann das laparoskopische Verfahren auch als Standard angeboten werden (73).

Sorafenib ist ein oraler Multikinase- & Angiogeneseinhibitor, der seit der Zulassung im Jahr 2007 die Standardtherapie für ein fortgeschrittenes HCC darstellt. Sorafenib inhibiert vor allem die Raf-Kinase und den VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (33). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt Sorafenib nur für die Behandlung der Patienten ohne eine Leberzirrhose oder mit einer Child-A Leberzirrhose mit einem HCC, das lokoregionär nicht mehr therapierbar ist. Für die Child-Pugh B und C konnte bisher kein Nachweis für einen Überlebensvorteil festgestellt werden (2). Durch den Einsatz vom Sorafenib wurde in der SHARP-Studie und der Sorafenib-AP (Asia-Pacific) Studie ein Überlebensvorteil gegenüber dem Placebo gezeigt (32, 74). Die Chemotherapie und andere molekularen Therapien sind Sorafenib unterlegen und werden deswegen von der S3-Leitlinie zurzeit nicht empfohlen (2). Seit seiner Zulassung im August 2018 bietet Lenvatinib eine Alternative für die systemische Therapie der Erstlinie. Lenvatinib ist ebenfalls ein oraler Multikinaseinhibitor (35). Regorafenib ist eine ähnliche Substanz jedoch mit einer vermutlich höheren Potenz als Sorafenib. Regorafenib kann als eine mögliche Therapieoption der Zweitlinie für die Patienten von Bedeutung sein, die einen Progress oder eine Intoleranz während der Sorafenib-Therapie entwickelt haben (75).

1.6 Fragestellung der Dissertation

Die Therapiemöglichkeiten des HCC sind vielfältig. Die Leberteilesektion und die Lebertransplantation sind aktuell die besten kurativen Therapieoptionen. Aktuell bietet die Lebertransplantation eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 89,7 % und 83,7 % (76). Diese Therapieoption ist jedoch durch den Organmangel und eine lange Wartezeit für die Patienten eingeschränkt. In dieser Studie werden die Ergebnisse der Leberteilesektion näher analysiert, insbesondere sind die operative Sicherheit der Leberteilesektion (mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation und der 90-Tage-Mortalität) sowie die onkologischen Ergebnisse in Form vom R0-Status, der Kurationsrate, dem Disease-Free-Survival und dem Overall-Survivals nach 1, 2 und 3 Jahren vom großem Interesse.

2. Material und Methoden

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 wegen eines hepatozellulären Karzinoms primär mittels einer Leberresektion am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt wurden.

Die Ausschlusskriterien sind:

- Die Patienten mit einem HCC-Rezidiv
- Die Patienten ohne den pathologischen Nachweis vom HCC
- Die Patienten nach einer Lebertransplantation
- Die Patienten ohne kurative Operation (z.B. nur zur Gewebegewinnung)

Die Gestaltung der Patientenliste erfolgte retrospektiv von der Patientenliste des LiverNet (Ethikvotum PV 4018) sowie aus Soarian. Die Patienten sind während der gesamten Studie anonym geblieben. Die erhobenen Daten aus dem Soarian sind:

- Die Stammdaten:
 - das Geschlecht
 - die Größe & das Gewicht
 - der BMI
- Die präoperativen Daten:
 - das Alter bei der Erstdiagnose
 - die Lebererkrankungen (Hepatitis B/C, Alkoholabusus, NASH, Zirrhose)
 - die Begleiterkrankungen z.B. die Varizen, GI-Blutung, Aszites, Enzephalopathie, Splenomegalie und die portale Hypertension
 - die präoperativen Blutwerte (Thrombozyten, INR, Kreatinin, Bilirubin, Na⁺, Albumin, AFP, MELD-Score)
 - das Child-Pugh-Stadium
- Die Operation:
 - laparoskopische oder offene Operation
 - der Operationsumfang (rechte Hemihepatektomie, linke Hemihepatektomie, links-laterale Resektion, linke oder rechte Trisektorektomie, atypische Resektion, anatomische Resektion, gemischte bzw. kombinierte Resektion)
 - das Pringle-Manöver und die Dauer
 - die Operationsdauer
 - Major / Minor Resektion (Die Major-Resektion wird in unserer Studie als eine Leberresektion von ≥ 3 Lebersegmenten definiert)

- die intraoperativen Bluttransfusionen und eine Massentransfusion (eine Massentransfusion wird als eine Transfusion von mehr als 10 EKs innerhalb 24 Stunden oder mehr als 4 Erythrozyten-Konzentraten innerhalb einer Stunde definiert (77))
- Die Informationen über das HCC:
 - die bildmorphologische Beurteilung mittels CT / MRT (die Anzahl des Tumorknotens, der Durchmesser, das Vorhandensein einer makrovaskulären Invasion, eine portalvenöse Thrombose)
 - die TNM-Klassifikation
 - die Qualität des Leberparenchyms
 - singulärer vs. multifokaler Tumorknoten
 - die Tumorgroße
- Die postoperativen Daten:
 - Komplikationsbewertung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation
 - Leberoperation spezielle Komplikationen (FABIB)
 - F: das Leberversagen (englisch: post-hepatectomy liver failure / PHLF)
 - A: der Aszites
 - B: das Galleleck (englisch: bile leakage)
 - I: die Infektion
 - B: die Blutung
 - die postoperativ pulmonale Komplikation
 - die 90-Tage Mortalität
 - die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation
 - die Länge des gesamten stationären Aufenthaltes
 - die Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen
- Das Follow-Up:
 - die Länge des Follow-Ups
 - die Listung für die Transplantation und das Transplantationsdatum
 - der Grund für Transplantation
 - das Rezidiv (das Datum der Rezidivdiagnose, die Anzahl des Tumorknotens, die Rezidivlokalisierung, die Behandlung des Rezidivs)
 - die Todesursache

Die Beurteilung des MELD-Scores richtet sich nach der Formel (siehe oben).

2.1 Die postoperative Komplikationsbewertung

Für die Bewertung des postoperativen Verlaufs wurde die Clavien-Dindo Klassifikation benutzt. Diese Klassifikation beinhaltet 5 Schweregrade, die wie folgt beschrieben wurden (78).

- Grad I: beschreibt eine Minorkomplikation bzw. eine Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne den zusätzlichen Bedarf von sowohl pharmazeutischer als auch chirurgischer Therapie. Die Einnahme von Medikamenten wie die Antiemetika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Antipyretika und Physiotherapie ist im Grad I erlaubt.
- Grad II: ebenfalls eine Minorkomplikation, die aber eine zusätzliche medikamentöse Behandlung benötigt. Die medikamentöse Behandlung enthält Medikamente, die im Grad I nicht gelistet sind. Eine Bluttransfusion gehört ebenfalls zu der medikamentösen Behandlung.
- Grad IIIa: eine chirurgische Intervention wird benötigt. Die chirurgische Intervention kann ohne oder in einer Lokalanästhesie erfolgen.
- Grad IIIb: eine chirurgische Intervention in voller Narkose wird benötigt.
- Grad IVa: beschreibt eine lebensbedrohliche Komplikation mit einer Single-Organ-Dysfunktion und einer intensiv-medizinischen Behandlung.
- Grad IVb: beschreibt eine lebensbedrohliche Komplikation mit einer Multiorgandysfunktion und einer intensiv-medizinischen Behandlung.
- Grad V: Tod des Patienten.

In unserer Studie wurde die Komplikation in zwei Kategorien geteilt, eine geringgradige (Clavien-Dindo I-IIIa) und eine schwergradige Komplikation (Clavien-Dindo IIIb-V).

In der Klinik für hepatobiliäre- und Transplantationschirurgie des UKE wurde ein zusätzliches Schema zur Beschreibung der postoperativen Komplikation eingeführt, nämlich die FABIB-Klassifikation. Diese Klassifikation beinhaltet das Leberversagen („*F*“ *ailure*), den Aszites („*A*“ *scites*), das Galleleck („*B*“ *ile leak*), die Infektion / *Surgical-Site-Infection* („*I*“ *nfection*) und die Blutung („*B*“ *leeding*). Sie sind die häufigsten Komplikationen nach einer Leberteilresektion. Die einzelnen Kategorien haben 3 Schweregrade.

Die Schweregrade für das Leberversagen (F) lauten (79):

- Grad I: abnormale Laborparameter, keine zusätzliche Therapie notwendig
- Grad II: eine Abweichung vom normalen Verlauf, keine invasive Therapie notwendig (non-invasive Therapie: z.B. FFP, Albumin, Diuretika)

- Grad III: invasive Therapie notwendig, z.B. Hämodialyse, Transplantation, Intubation.

Die Schweregrade für den Aszites (A) lauten (80):

- Grad I: Aszites mehr als 500 ml nach dem 3. postoperativen Tag
- Grad II: Aszites mit der Notwendigkeit einer Diuretikum / Albumin Behandlung
- Grad III: Aszites mehr als 1 L nach 7 postoperativen Tagen

Die Schweregrade für das Galleleck (B) lauten (81):

- Grad I: ein Galleleck, das keine bis kleine Auswirkungen auf den Patienten hat. Die Patienten befinden sich in einem guten Allgemeinzustand. Das Galleleck ist mit intra-abdomineller Drainage kontrollierbar.
- Grad II: eine zusätzliche Therapie ist notwendig (keine Re-Laparotomie) oder ein Galleleck Grad I, das länger als eine Woche (häufig mit erhöhten Entzündungsparametern) andauert.
- Grad III: beschreibt ein Galleleck, das mit einer Re-Laparotomie behandelt werden muss.

Die *Surgical-Site-Infection* (SSI) wurde als die Infektion der Inzision, die Organinfektion / Space-Infektion beschrieben (82). Die Kriterien für die SSI sind:

- Eine purulente Drainage ohne makroskopischen Galleauslauf
- Eine purulent intraabdominale Flüssigkeitsansammlung
- Wenn ein Galleleck nach purulenter Drainage entsteht, wird es als keine SSI bezeichnet.
- Wenn eine purulente Flüssigkeit nach Beendigung vom makroskopischen Galleleck noch nachweisbar ist, wird es als SSI bezeichnet.

Die Schweregrade der Infektion (I) lauten:

- Grad I: eine Infektion mit Antibiosen-Behandlung.
- Grad II: eine Infektion mit der Notwendigkeit einer Intervention, die aber keine Operation in Vollnarkose benötigt.
- Grad III: eine Infektion mit der Notwendigkeit einer Operation mit Vollnarkose und/oder einer intensivmedizinischen Behandlung.

Diese Schweregrade werden auch zur Beurteilung der allgemeinen Infektionserkrankung der Patienten nach der Operation benutzt, z.B. eine Pneumonie oder Harnwegsinfektion.

Die Schweregrade für die Blutung (B) lauten (83):

- Grad I: eine asymptomatische Blutung, die mit minimaler Transfusion therapierbar (≤ 2 EK) ist
- Grad II: eine Blutung, die mit 2 EKs nicht therapierbar ist oder Patienten mit einem Hb-Abfall > 3 g/dl. Die Blutung kann symptomatisch sein.
- Grad III: eine lebensgefährliche Blutung, eine Re-Laparotomie / radiologische Intervention ist notwendig. Diese Patienten sind hämodynamisch nicht stabil.

Die postoperativ pulmonalen Komplikationen (PPC) sind definiert worden als jede postoperativ aufgetretene funktionelle Abnormalitäten der Lunge mit einer klinischen Signifikanz und Verlaufsbeeinträchtigung der Patienten. Beispiele für PPC sind Pneumonie, Pleuraerguss oder Lungenarterienembolie bis zum ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) (84, 85).

Die Sammlung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft Excel 2016 und die statistische Auswertung mittels SPSS v22.0. Das Patientenkollektiv wurde zunächst deskriptiv ausgewertet. Ferner sind für diese Studie die postoperativen Komplikationen mit der Krankenhausverweildauer, der tumorfreien Überlebenszeit (DFS, Disease-Free-Survival) und der allgemeinen Überlebenszeit (OS, Overall-Survival) von wichtiger Bedeutung. Hierbei wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Gruppe unterteilt. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose, das operative Verfahren (laparoskopisch oder offen) und der Operationsumfang (Major / Minor) sind unserer Meinung nach die Variablen, die den postoperativen Verlauf beeinflussen könnten. Die Bewertung der metrischen Skala (die Verweildauer, die Überlebenszeit und die tumorfreie Überlebenszeit) erfolgte mit dem t-Test. Die Bewertung vom Clavien-Dindo Grad erfolgte mit dem Chi-Quadrat Test. Hierbei wurde der Clavien-Dindo Grad in 2 Gruppe unterteilt. Die Gruppe 1 beinhaltet den Clavien-Dindo Grad 0-IIIa und die Gruppe 2 beinhaltet den Clavien-Dindo Grad IIb-V. Zusätzlich zum t-Test und Chi-Quadrat Test wird zur statistischen Auswertung auch der Mann-Whitney-U Test angewendet.

Die Analyse der postoperativen Ergebnisse zwischen dem laparoskopischen und dem offenen Verfahren wurde mit dem Propensity-Score Abgleich durchgeführt, da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt und dabei natürlich eine Verzerrung zu beobachten ist. Für den Propensity-Score Abgleich wurde das T-Stadium zu der Variablen genommen.

2.2 Die Kurationsrate-Analyse

In unserer Studie wird die Rezidiv-Freiheit bzw. das Disease-Free-Survival von ≥ 24 Monaten als Kuration deklariert. Ein neu intrahepatisches HCC, das nach 24 Monaten

auftritt, wird als ein de novo HCC gezählt (86-88). Ein intrahepatischer Knoten, der innerhalb der ersten 24 Monaten auftritt, und eine extrahepatische Manifestation (unabhängig von der Zeit) werden als ein Rezidiv (keine Kuration) gezählt. Diese Unterteilung dient zur Ermittlung der Kurationsrate in unserer Studie. Ausgeschlossen werden die Patienten, die innerhalb der ersten 24 Monaten rezidivfrei geblieben sind und

- transplantiert wurden,
- die verstorben sind und
- die nicht mehr wiedergekommen sind (*lost of follow-up*).

2.3 Die Survival-Analyse

Für die Bewertung der gesamten Überlebenszeit (Overall-Survival) und der tumorfreien Überlebenszeit (Disease-Free-Survival) wurden der Tod bzw. das Rezidiv, die Lebertransplantation und das *Lost of Follow-Up* als Endpunkte gesetzt. Für die tumorfreie Überlebenszeit wurde anstatt des Todes das Rezidiv als Endpunkt gesetzt. Eine R1-Resektion zählt in unserer Studie nicht als Rezidiv. Die Errechnung der Zeiten in SPSS erfolgte mit der Funktion „Datumdifferenz“. Bei der Bewertung des Overall- und Disease-Free-Survivals wurden die Risikofaktoren in einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse untersucht. In unserer Studie wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant deklariert. Schließlich wurden die signifikanten Variablen zusätzlich in einer multivariaten Analyse mittels der Cox-Regression untersucht. Für die Patienten, die im Jahr 2016 behandelt wurden, ist das 3-Jahre Überleben nicht zu erheben.

3. Ergebnis

3.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt waren 122 Patienten in unserem untersuchten Patientenkollektiv. Die wichtigsten Patientenmerkmale inklusive der grundlegenden Lebererkrankungen und der Leberfunktion stellt die untenstehende Tabelle 6 dar.

		Anzahl	Anzahl in %
Geschlecht	männlich	92	75,4 %
	weiblich	30	24,6 %
Alter	≤ 65 Jahre	62	50,8 %
	> 65 Jahre	60	49,2 %
BMI	Normalgewicht (≤ 25)	45	36,9 %
	Übergewicht (> 25)	77	63,1 %
Leberparenchym	keine Zirrhose	77	63,1 %
	Leberzirrhose	45	36,9 %
Child-Pugh-Score (n=45)	Child A	42	93,3 %
	Child B	3	6,7 %
	Child C	0	0,0 %

Tabelle 5: Das Patientenkollektiv und die Qualität des Leberparenchyms

Die Zahl der männlichen Patienten (n=92, 75,4 %) überwiegt deutlich die Zahl der weiblichen Patienten (n=30, 24,6 %). Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Leberresektion in unserer Studie beträgt 64,3 Jahre. Die meisten Patienten befinden sich im Alter zwischen 50 und 80 Jahren (86,9 %). Der durchschnittliche BMI des Patientenkollektives beträgt 26,9 (Minimum: 17,5 und Maximum: 38,9). 77 Patienten (63,1%) befinden sich im Bereich des Übergewichts (BMI > 25, per WHO-Definition).

Eine Leberzirrhose wurde bei 36,9 % der Patienten (n=45) beobachtet, davon waren 42 Patienten im Child-Pugh Stadium A (93,3 %) und 3 Patienten im Child-Pugh Stadium B (6,7 %). 29 Patienten mit einer Child A-Zirrhose waren innerhalb der UNOS-T2 Kriterien.

Die operative Behandlung unserer Patienten fand im Zeitraum von 2011 bis zum 2016 statt (Abbildung 5). In unserer Studie wurden die laparoskopischen Operationen größtenteils im Jahr 2016 durchgeführt (50 %, n=7).

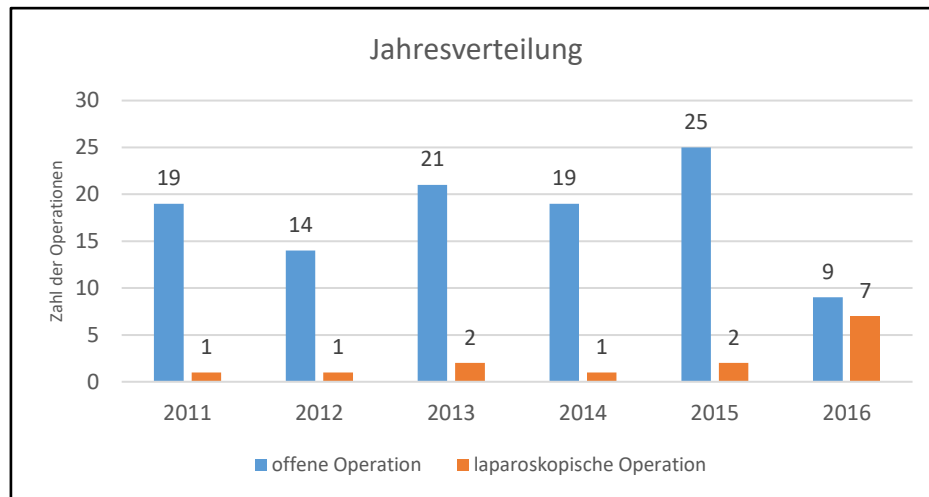


Abbildung 5: Die Jahresverteilung, laparoskopisch und offen

Die Patienten in unserer Studie hatten überwiegend nur einen singulären Tumorknoten (n=95, 77,9 %).

Tumoranzahl		Häufigkeit	Prozent
Ohne Zirrhose	1	63	81,8 %
	2	8	10,4 %
	3	2	2,6 %
	multifokal	4	5,2 %
	Gesamt	77	100,0 %

Tabelle 6: Die Anzahl der Tumorknoten

Tumoranzahl		Häufigkeit	Prozent
Zirrhose	1	32	71,1 %
	2	6	13,3 %
	3	3	6,7 %
	multifokal	4	8,9 %
	Gesamt	45	100,0 %

Bei der präoperativen Bildgebung konnte die Durchmessersumme nur bei 115 Patienten festgestellt werden (Tabelle 8).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	bis 5 cm	54	44,3 %	47,0 %
	5 cm - 10 cm	39	32,0 %	33,9 %
	> 10 cm	22	18,1 %	19,1 %
	Gesamt	115	94,3 %	100,0 %
Fehlend	Keine Angabe	7	5,7 %	
Gesamt		122	100,0 %	

Tabelle 7: Die Durchmessersumme der Tumorknoten

Die durchschnittliche Durchmessersumme des HCC ist bei den Frauen größer als bei den Männern (9,1 cm vs. 5,8 cm). Dieser signifikante Zusammenhang könnte durch das Vorhandensein einer Leberzirrhose beeinflusst werden (Abbildung 6). 58,7 % der Männer (n=54) haben eine Leberzirrhose und nur 23,3 % der Frauen (n=7) haben eine Leberzirrhose.

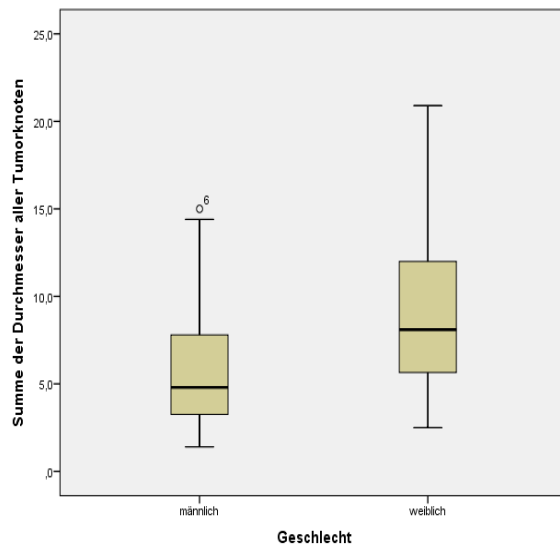


Abbildung 6: Der Boxplot zwischen dem Geschlecht und der Tumorgröße

In unserer Studie hatten die Patienten ohne eine Leberzirrhose (n=72) im Vergleich zu den Patienten mit einer Leberzirrhose (n=43) eine im Durchschnitt signifikant größere Durchmessersumme (7,7 cm vs 4,7 cm).

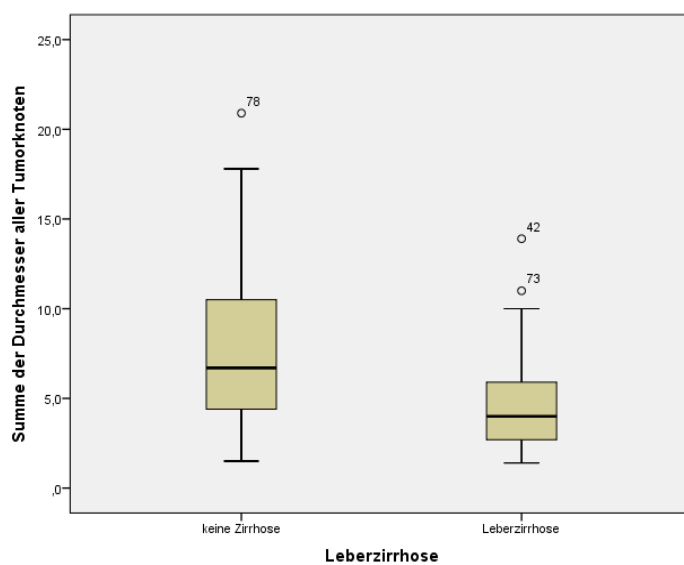


Abbildung 7: Der Boxplot zwischen der Leberzirrhose und der Tumorgröße

3.2 Die Operationen

65,6 % der Operationen in unserer Studie waren eine Minor-Leberresektion (n=80). Die Major-Leberresektion wurde bei 34,4 % der Patienten durchgeführt (n=42). Die 14 laparoskopischen Operationen waren alle Minor-Leberresektion, davon hatten 5 Patienten eine Child-A Zirrhose.

		Patientenanzahl			
		offen		laparoskopisch	
Geschlecht	männlich	82	75,9 %	10	71,4 %
	weiblich	26	24,1 %	4	28,6 %
Alter	≤ 65 Jahre	51	47,2 %	11	78,6 %
	> 65 Jahre	57	52,3 %	3	21,4 %
Leberparenchym	keine Zirrhose	68	63,0 %	9	64,3 %
	Leberzirrhose	40	37,0 %	5	35,7 %
Child-Pugh-Score	keine Zirrhose	68	63,0 %	9	64,3 %
	Child A	37	34,3 %	5	35,7 %
	Child B	3	2,7 %	0	0 %
Multifokalität	1 Tumorknoten	81	75,0 %	14	100 %
	>1 Tumorknoten	27	25,0 %	0	0 %

Tabelle 8: Die offen und laparoskopisch behandelten Patienten

Die Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten der Minor- und Major-Resektion der zirrhotischen Patienten.

		Minor-Resektion		Major-Resektion	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Child-Pugh-Score	keine Zirrhose	44	57,1 %	33	42,9 %
	Child A	33	78,6 %	9	21,4 %
	Child B	3	100,0 %	0	0,0 %
Gesamt		80	65,6 %	42	34,4 %

Tabelle 9: Die Minor- und Major-Resektion

Die 122 durchgeführten Operationen bestehen aus den folgenden Operationen (Tabelle 11). Die Tabelle 12 zeigt zusätzlich die Prozeduren der laparoskopischen Operationen.

	Häufigkeit	Prozent
Rechte Hemihepatektomie	18	14,8 %
Linke Hemihepatektomie	9	7,4 %
Rechte Trisektorektomie	7	5,7 %
Links-laterale Resektion	9	7,4 %
Atypische Resektion	29	23,8 %
Segmentektomie / Bisegmentektomie	33	27,0 %
Kombinierte Resektion (atypisch + anatomisch)	17	13,9 %
Gesamt	122	100,0 %

Tabelle 10: Die Operations-Prozeduren

	laparoskopisch	
	Anzahl	Anzahl in %
Links-laterale Resektion	3	21,4 %
Atypische Resektion	5	35,7 %
Segmentektomie / Bisegmentektomie	6	42,9 %

Tabelle 11: Die laparoskopischen Operationen

Alle 3 Patienten mit einer Child-B Leberzirrhose wurden offen operiert. Die Patienten wurden vor dem Jahr 2016 behandelt. In diesem Zeitraum erfolgte die Operation größtenteils als eine offene Operation. Die Operationen erfolgten alle gemeinsam als eine atypische Resektion (Tabelle 13).

Geschlecht	Alter	BMI	MELD	OP-Details	Knotenzahl	Größe (cm)
männlich	63	25,6	12	atypisch LS III, V/VIII-Übergang	multifokal	4,8
weiblich	33	26,5	15	atypisch LS VI	1	4,5
männlich	48	25,7	12	atypisch LS VI	1	1,9

Tabelle 12: Die Patienten mit einer Child-B Zirrhose

3.2.1 Der intraoperative Transfusionsbedarf

		keine Transfusion		Transfusion	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberparenchym	keine Zirrhose	58	75,3 %	19	24,7 %
	Leberzirrhose	38	84,4 %	7	15,6 %
OP-Umfang	Minor-Resektion	68	85,0 %	12	15,0 %
	Major-Resektion	28	66,7 %	14	33,3 %

Tabelle 13: Der intraoperative Transfusionsbedarf

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den intraoperativen Transfusionsbedarf (p-Wert: 0,235). Im Vergleich dazu hat der Operationsumfang (Minor- und Majorresektion) einen statistisch signifikanten Einfluss auf den intraoperativen Transfusionsbedarf (p-Wert: 0,019).

In unserer Studie wurde das Pringle-Manöver bei 21 Operationen (17,2 %) durchgeführt. Alle Operationen waren eine offene Operation. Bei 7 Patienten (33,3 %) müssen Trotz Pringle-Manövers transfundiert werden (Tabelle 15). 8,9 % der zirrhotischen Patienten (n=4) und 26,2 % der Major-Operationen (n=11) benötigten ein Pringle-Manöver. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht hier nicht (p-Werte > 0,05).

		keine Transfusion		Transfusion	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Pringle-Manöver	Nein	82	81,2 %	19	18,8 %
	Ja	14	66,7 %	7	33,3 %

Tabelle 14: Das Pringle-Manöver

3.3 Die pathologischen Befunde

3.3.1 Die Tumoranzahl und die Tumorgroße

Die Tabelle 16 zeigt die Anzahl der Tumorknoten laut der Pathologie.

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	1	88	72,1 %	72,1 %
	2	11	9,0 %	81,1 %
	3	6	5,0 %	86,1 %
	Multifokal	17	13,9 %	100,0 %
Gesamt		122	100,0 %	

Tabelle 15: Die Anzahl der Tumorknoten laut Pathologie

Die durchschnittliche Durchmessersumme beträgt 6,7 cm (Tabelle 17).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	bis 5 cm	55	45,1 %	47,4 %
	5 cm - 10 cm	36	29,5 %	31,0 %
	> 10 cm	25	20,5 %	21,6 %
	Gesamt	116	95,1 %	100,0 %
Fehlend	Keine Angabe	6	4,9 %	
Gesamt		122	100,0 %	

Tabelle 16: Die Durchmessersumme der Tumorknoten laut Pathologie

Aus der Bildgebung wurden 95 singuläre Tumorknoten und 27 multifokale Tumorknoten festgestellt. Die endgültige Untersuchung der Tumorgewebe durch die Pathologen zeigte jedoch, dass es mehr multifokale Tumorknoten gab, als die in der Bildgebung festgestellt.

radiologische Tumorknotenzahl		
	Häufigkeit	Prozent
1 Tumorknoten	95	77,9
>1 Tumorknoten	27	22,1
Gesamt	122	100,0

pathologische Tumorknotenzahl		
	Häufigkeit	Prozent
1 Tumorknoten	88	72,1
>1 Tumorknoten	34	27,9
Gesamt	122	100,0

Tabelle 17: Der Vergleich der Tumorknotenzahl zwischen Bildgebung und Pathologie

3.3.2 Die TNM-Klassifikation

Bei dem überwiegenden Teil unserer Patienten wurde der Primärtumor als pT1 klassifiziert (n=51, 41,8 %). Ein pT4-Stadium wurde bei 2 Patienten festgestellt, bei einer 61-jährigen, nicht-zirrhatischen Patientin mit einem singulären Tumorknoten (15,2 cm) und bei einer 53-jährigen, nicht-zirrhatischen Patientin mit einem 10,8 cm großen Tumorknoten, Sie hatte zugleich ein N1-Stadium. Insgesamt hatten 3 Patienten ein N1-Stadium.

Die untenstehende Tabelle 19 zeigt die TNM-Klassifikation unserer 122 Patienten.

		keine Zirrhose	Leberzirrhose	Gesamt
		Anzahl	Anzahl	
T-Stadium	T1	24 (47,1 %)	27 (52,9 %)	51
	T2	25 (62,5 %)	15 (37,5 %)	40
	T3a	19 (90,5 %)	2 (9,5 %)	21
	T3b	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	8
	T4	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	2
N-Stadium	N0	74 (62,2 %)	45 (37,8 %)	119
	N1	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3
M-Stadium	M0	77 (63,1 %)	45 (36,9 %)	122
	M1	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0
vaskuläre Invasion	keine	42 (53,2 %)	37 (46,8 %)	79
	mikro	31 (81,6 %)	7 (18,4 %)	38
	makro	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	4
	Keine Angabe	1 (100,0 %)	1 (0,0 %)	1

Tabelle 18: Die TNM-Klassifikation

3.3.3 Das G-Stadium

Das Tumorgading beschreibt den Differenzierungsgrad der Tumorzellen. Unser Patientenkollektiv hatte überwiegend das Tumorgading G2 (siehe Tabelle 20).

	Keine Zirrhose		Zirrhose		Gesamt
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	
G1: gut differenzierter Tumor	17	54,8 %	14	45,2 %	31
G2: mäßig differenzierter Tumor	45	64,3 %	25	35,7 %	70
G3: schlecht differenzierter Tumor	14	70,0 %	6	30,0 %	20
G4: undifferenzierter Tumor	1	100,0 %	0	0,0 %	1
Gesamt	77	63,1 %	45	36,9 %	122

Tabelle 19: Das Tumorgading (G-Stadium)

3.3.4 Der R0-Status

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	R1-Resektion	12	9,8 %
	R0-Resektion	110	90,2 %
Gesamt		122	100,0 %

Tabelle 20: Die Rate an R0-Resektionen

Von den insgesamt 122 durchgeführten Operationen konnten bei 90,2 % der Patienten R0 reseziert werden (n=110, Tabelle 21).

3.4 Die postoperative Komplikation

3.4.1 Die Clavien-Dindo-Klassifikation

Der postoperative Verlauf der Patienten wurde anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet. 82,8 % der Patienten (n=101/122) hatten entweder keine Komplikation oder nur eine Minorkomplikation (Clavien-Dindo Grad I/II). Schwergradige Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb–V) sind in 18 Patienten beobachtet worden (14,8 %).

Clavien-Dindo Grade	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
0: keine Komplikation	57	46,7 %	46,7 %
I: Minorkomplikation	8	6,6 %	53,3 %
II: Minorkomplikation	36	29,5 %	82,8 %
IIIa: chirurgische Therapie ohne Narkose	3	2,5 %	85,2 %
IIIb: chirurgische Therapie mit Narkose	8	6,6 %	91,8 %
IVa: Single Organ Dysfunktion	6	4,9 %	96,7 %
IVb: Multiorgandysfunktion	1	0,8 %	97,5 %
V: Tod	3	2,5 %	100,0 %
Gesamt	122	100,0 %	

Tabelle 21: Die postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation

7 Patienten hatten eine Clavien-Dindo Grad IV Komplikation. Sie waren:

1. Ein 48-jähriger Patient (Child A, MELD: 8) mit einem Tumorknoten (pT1: 3,3 cm) und Z.n. einer offenen atypischen Resektion vom LS VII/VIII.
 - Postoperativ: ein subakutes Leberversagen wegen einer Pfortaderthrombose. (16-tägiger Aufenthalt auf der Intensivstation)
2. Ein 63-jähriger Patient (Child A, MELD: 6) mit einem Tumorknoten (pT1: 3,3 cm) und Z.n. einer laparoskopischen links-lateralen Resektion.
 - Postoperativ: eine eitrige Tracheobronchitis, eine H1N1-Pneumonie, eine respiratorische Insuffizienz und eine Aspirationspneumonie (23-tägiger Aufenthalt auf Intensivstation).
3. Ein 78-jähriger Patient (Child A, MELD: 9) mit einem Tumorknoten (pT1: 3,8 cm) und Z.n. einer offenen Resektion vom LS VI.
 - Postoperativ: eine Blutung vom periduralen Katheter mit einer Myelonkompression, einer NC-OP und einer Lungenarterienembolie (8-tägiger Aufenthalt auf Intensivstation).
4. Eine 61-jährige, nicht-zirrhatische Patientin mit einem Tumorknoten (pT4 N1: 15,2 cm) und Z.n. einer offenen rechten Trisektorektomie, R1-Resektion.
 - Postoperativ: eine neurologische Komplikation, eine kutane Gallefistel, eine Aspirationspneumonie und eine Sepsis (26-tägiger Aufenthalt auf Intensivstation).

5. Ein 58-jähriger, nicht-zirrhosischer Patient mit einem Tumorknoten (pT1: 3,4 cm) und Z.n. einer offenen atypischen Resektion vom LS VII.
 - Postoperativ: eine Nahrungsmittelaspiration mit Atelektase (2-tägiger Aufenthalt auf Intensivstation).
6. Ein 84-jähriger, nicht-zirrhosischer Patient mit einem Tumorknoten (pT2a: 7,7 cm) und Z.n. einer offenen zweizeitigen rechten Hemihepatektomie.
 - Postoperativ: eine Lungenarterienembolie und ein Biliom (3-tägiger Aufenthalt auf Intensivstation).
7. Ein 76-jähriger, nicht-zirrhosischer Patient mit einem multifokalen HCC (pT3a) und Z.n. einer offenen rechten Hemihepatektomie mit einer atypischen Resektion vom LS II, III, IV. Der Patient bekam intraoperativ eine Massentransfusion.
 - Postoperativ: ein Herzstillstand am ehesten durch die Verlegung der oberen Atemwege durch einen mukösen Schleim und eine Pneumonie.

Interessanterweise entwickelten 6 der insgesamt 7 Patienten innerhalb dieser Gruppe eine pulmonale Komplikation. In unserer Studie gab es insgesamt 13 pulmonale Komplikationen (10,7 %).

3.4.2 Die FABIB-Klassifikation

Zusätzlich zur Clavien-Dindo-Klassifikation wurde die FABIB-Klassifikation benutzt. Die Verteilung der FABIB-Klassifikation zeigt die Abbildung 8. Von den 5 häufigen Leberoperation-spezifischen Komplikationen entwickelten unsere Patienten am meisten Infektion (27,8 %, n=34) und Aszites (18 %, n=22). Die Inzidenz vom Leberversagen (4,9 %), Blutung (4,9 %) oder Galleleckage (4,1 %) waren alle unter 5 %.

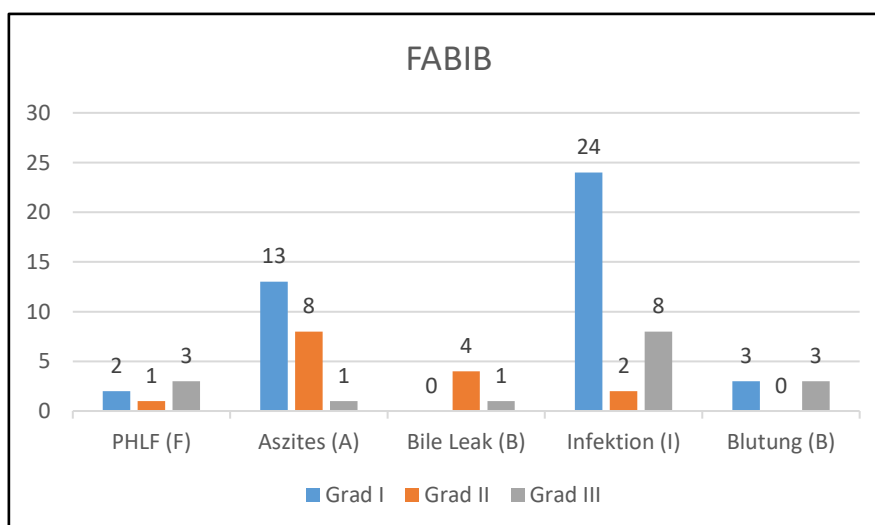


Abbildung 8: Die FABIB-Punkte-Verteilung

3.4.3 Die 90-Tage Mortalität

In unserer Studie sind insgesamt 5 Patienten (4,1 %) innerhalb der 90 Tage verstorben.

1. Ein 66-jähriger, nicht-zirrhotischer Patient mit einem multifokalen HCC (pT3a) und Zustand nach einer offenen rechten Trisektorektomie.
 - Postoperativ entwickelte der Patient eine Leberinsuffizienz mit Sepsis. Er verstarb am 5. postoperativen Tag.
2. Ein 63-jähriger Patient (Child A, MELD: 10) mit einem Tumorknoten (pT1: 3,2 cm) und Z.n. einer offenen rechten Hemihepatektomie.
 - Postoperativ entwickelte der Patient ein septisches Schockbild und eine Darmischämie mit 4 Re-Laparotomien. Er verstarb am 10. postoperativen Tag im Rahmen eines Multiorganversagens.
3. Ein 80-jähriger, nicht-zirrhotischer Patient mit einem Tumorknoten (pT2: 12,5 cm) und Z.n. einer offenen rechten Hemihepatektomie mit der Anlage einer Hepatikojejunostomie mit einer Roux Y Fußpunktanastomose End-zu-Seit.
 - Postoperativ entwickelte der Patient ein postoperatives Durchgangssyndrom, Tachyarrhythmia absoluta und Hypoxie mit Kreislaufstillstand. Er verstarb am 9. postoperativen Tag.
4. Eine 72-jährige, nicht-zirrhotische Patientin mit einem Tumorknoten (pT3a: 7,2 cm) und Z.n. einer offenen rechten Hemihepatektomie.
 - Postoperativ entwickelte die Patientin nur einen Clavien-Dindo Grad I Komplikation und konnte am 18. postoperativen Tag entlassen werden. Sie verstarb am 68. Postoperativen Tag. Die Todesursache dieser Patientin ist uns nicht bekannt gegeben.
5. Ein 57-jähriger, nicht-zirrhotischer Patient mit einem pT3a G4 Tumorknoten (multifokal, Summe: 14 cm) und Z.n. einer zweizeitig offenen erweiterten rechten Hemihepatektomie.
 - Postoperativ entwickelte er einen Clavien-Dindo Grad II Komplikation (antibiotische Therapie bei einer Infektion) und konnte am 24. postoperativen Tag entlassen werden. Er verstarb am 48. Postoperativen Tag aufgrund eines Multiorganversagens durch ein intrahepatisch multifokales Rezidiv.

Weder das Patientenalter (p-Wert: 0,621) noch die Leberzirrhose (p-Wert: 0,424) haben einen statistisch signifikanten Einfluss auf die 90-Tage Mortalität. Bei allen 5 Patienten wurde eine Major-Leberresektion durchgeführt. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,002).

3.4.4 Die Krankenhausverweildauer

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer in unserem Patientenkollektiv beträgt 17 Tage (5 – 152 Tage). 55,5 % unserer Patienten (n=66) konnten jedoch bereits innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen entlassen werden (Tabelle 24).

	Häufigkeit	Prozent
1-14 Tage	66	55,5 %
15-30 Tage	43	36,1 %
30-60 Tage	8	6,7 %
60-90 Tage	1	0,8 %
>90 Tage	1	0,8 %
Gesamt	119	100,0 %

Tabelle 22: Die Krankenhausverweildauer

10 Patienten (8,2 %) mussten länger als einen Monat stationär bleiben. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Infektionen (vor allem Pneumonie) und eine prolongierte Aszitesbildung oder die Kombination davon.

3.4.5 Die statistische Analyse der Risikofaktoren für die postoperativen Komplikationen

- Analyse der schwergradigen Komplikationen (Clavien-Dindo Grad IIIb-V)

In unserer Studie haben weder das Geschlecht (p-Wert: 0,398) noch das Patientenalter (p-Wert: 0,663) einen signifikanten Einfluss auf die schwergradigen Komplikationen. Eine Leberzirrhose ist im Vergleich zu normaler Leber ein Risikofaktor für einen schlechteren postoperativen Verlauf. In unserer Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Leberzirrhose und dem Auftreten einer schwergradigen Komplikation (Clavien-Dindo Grad IIIb-V) analysiert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte in unserem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden (p-Wert: 0,849).

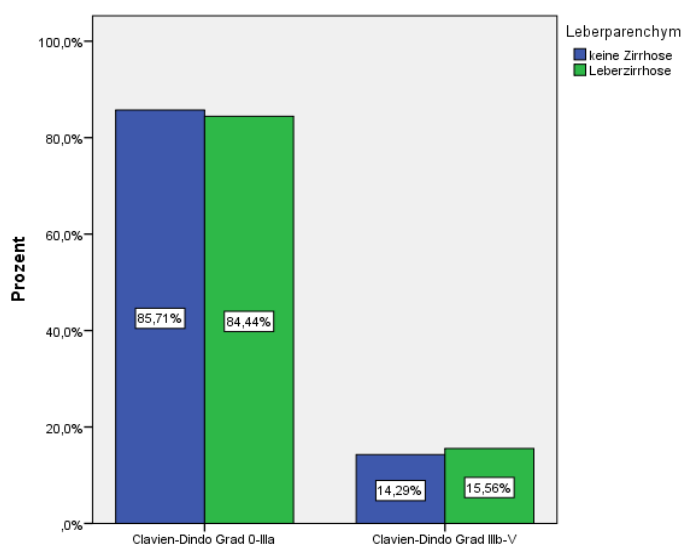


Abbildung 9: Das Leberparenchym und der Clavien-Dindo Score

10 Patienten (12,5 %) nach einer Minor-Leberresektion und 8 Patienten (19,0 %) nach einer Major-Resektion entwickelten postoperativ eine schwergradige Komplikation (Tabelle 24).

	Minor		Major		Gesamt
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	
Keine / geringgradig (Grad 0-IIIa)	70	87,5 %	34	81,0 %	104
Schwergradig (Grad IIIb-IV)	10	12,5 %	8	19,0 %	18
Gesamt	80	100,0 %	42	100,0 %	122

Tabelle 23: Die Minor- / Major-Resektion und die Clavien-Dindo-Klassifikation

Die statistische Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Operationsumfang und dem Clavien-Dindo Grad IIIb-V zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,333. Bei der Analyse der nicht-zirrhotischen Patienten nach einer Minor- bzw. Major-Resektion wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Clavien-Dindo Grades IIIb-V festgestellt (p-Wert: 0,133).

- Analyse der postoperativ pulmonalen Komplikation

Weder das Geschlecht noch das Patientenalter hat einen statistisch signifikanten Zusammenhang auf die postoperativ pulmonale Komplikation. Der p-Wert für das Geschlecht beträgt 0,893 und für das Alter 0,722. 8,9 % der zirrhotischen Patienten (n=4) und 11,7 % der nicht-zirrhotischen Patienten entwickelten eine postoperativ pulmonale Komplikation. Dieser Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,629). 11,9 % der Patienten mit einer Major-Resektion (n=5) und 10 % der Patienten mit einer Minor-Resektion (n=8) entwickelten eine postoperativ pulmonale Komplikation. Dieser Zusammenhang ist ebenfalls nicht signifikant (p-Wert: 0,746).

- Analyse der Krankenhausverweildauer

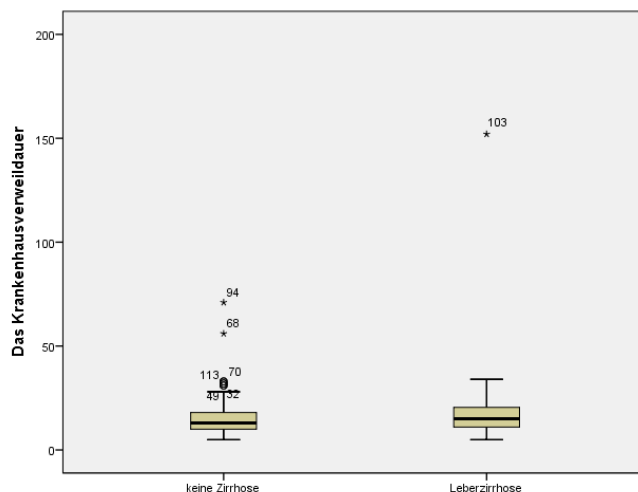


Abbildung 10: Der Boxplot der Krankenhausverweildauer zwischen Zirrhose und Non-Zirrhose

Die Patienten mit einer Leberzirrhose (n=45) sind im Durchschnitt länger in stationärer Behandlung geblieben, nämlich 19 Tage. Im Vergleich dazu beträgt die durchschnittliche Verweildauer der Patienten ohne Leberzirrhose 16 Tage (p-Wert: 0,353).

Die Erholungszeit nach einer großen Operation dauert theoretisch länger als bei einer kleinen Operation. Diese Tatsache konnte in unserer Studie auch beobachtet werden (Tabelle 25). Die Patienten, die mittels einer Major-Resektion behandelt wurden, sind im Durchschnitt 9 Tage länger geblieben.

	Operationsumfang	N	Mittelwert (Tage)	Standardabweichung
Krankenhausverweildauer	< 3 Segmente	80	14,44	7,165
	≥ 3 Segmente	39	22,82	24,579

Tabelle 24: Der Operationsumfang und die Krankenhausverweildauer

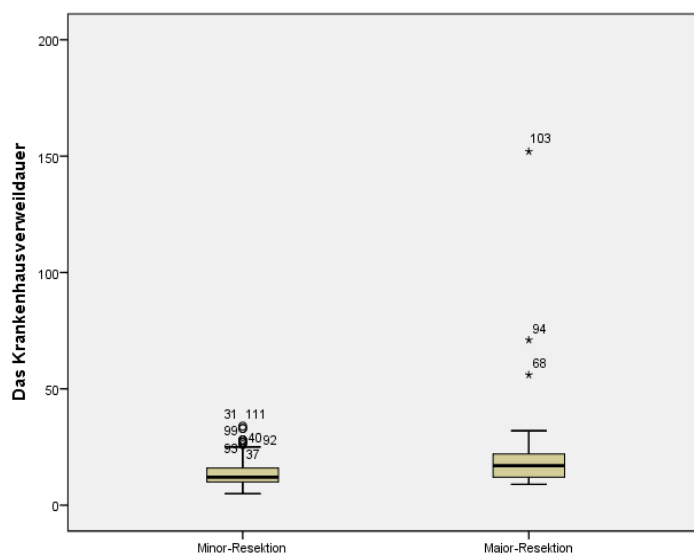


Abbildung 11: Der Boxplot der Verweildauer zwischen Minor & Major-Resektion

Die statistische Bewertung mittels t-Test zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Major/Minor-Resektion und der Krankenhausverweildauer (p-Wert: 0,006). Bei der Betrachtung der nicht-zirrhatischen Patienten bleibt der Unterschied der Krankenhausverweildauer zwischen der Minor- und Major-Resektion weiterhin signifikant (Minor: 13 Tage und Major: 21 Tage, p-Wert: 0,001). Dies gilt jedoch nicht für die zirrhatischen Patienten. Die zirrhatischen Patienten nach einer Minor-Resektion sind im Durchschnitt 16 Tage geblieben (Major-Resektion: 30 Tage, p-Wert: 0,098).

Statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen dem Clavien-Dindo Grad IIIb-V und der Verweildauer festgestellt (p-Wert < 0,001). Die Tabelle 26 zeigt, dass die Patienten mit keiner oder nur einer geringgradigen Komplikation (n=104) im Durchschnitt etwa 15 Tage früher entlassen werden konnten.

	Clavien-Dindo Grad	N	Mittelwert (Tage)	Standardabweichung
Verweildauer	Keine / geringgradig (Grad 0-IIIa)	104	15,30	14,768
	Schwergradig (Grad IIIb-IV)	15	30,27	15,709

Tabelle 25: Der Clavien-Dindo Grad und die Krankenhausverweildauer

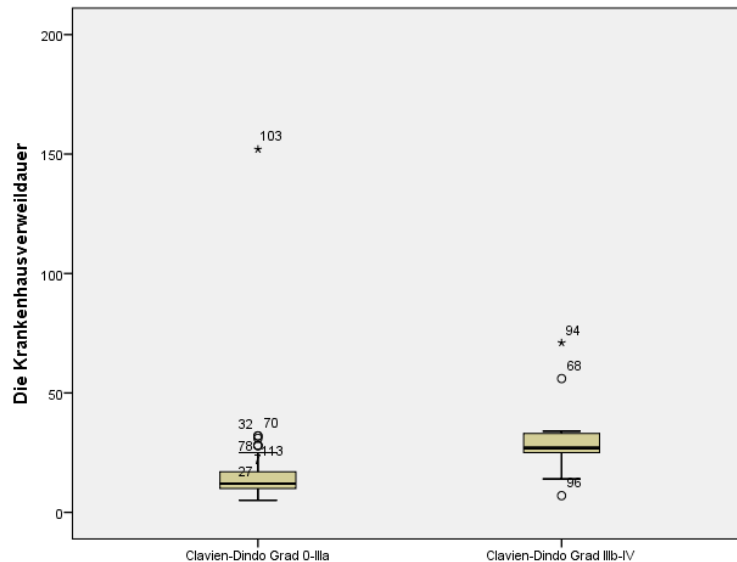


Abbildung 12: Der Clavien-Dindo Grad und die Verweildauer

Die Korrelation zwischen dem Clavien-Dindo Grad und der Krankenhausverweildauer zeigt die Tabelle 27. Ein positiver Korrelationskoeffizient ($r=0,394$) spricht dafür, dass je höher der Clavien-Dindo Grad ist, desto länger wird der Krankenhausaufenthalt. Diese Korrelation ist mit einem p-Wert von $< 0,001$ signifikant.

		Krankenhausverweildauer	Clavien-Dindo Grad
Krankenhausverweildauer	Korrelation nach Pearson	1	,394**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	119	119
Clavien-Dindo Grad	Korrelation nach Pearson	,394**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	119	119

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 26: Die Korrelation zwischen dem Clavien-Dindo Grad und der Krankenhausverweildauer

Die postoperativ pulmonalen Komplikationen haben in unserer Studie einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Krankenhausverweildauer. Die Patienten, die eine PPC entwickelt haben, sind im Durchschnitt 20 Tage länger geblieben (15 Tage vs 35 Tage, p-Wert $< 0,01$). Dieser Unterschied ist größer als der Unterschied zwischen der Minor- und Major-Resektion sowie zwischen des gering- und schwergradigen Clavien-Dindo Grades und ist von den anderen Komplikationen nicht abhängig.

Die Ursachen für die schwergradigen Komplikationen und die verlängerte Verweildauer sind:

- Die PPC (n=6)
- Die Blutung (n=5)
- Der intraabdominelle Abszess und/oder die nicht pneumologische Infektion (n=4)
- Die Aszitesbildung (n=3)
- Die Galleleckage (n=1)
- Das Leberversagen (n=1)

Die Analyse der postoperativen Ergebnisse zwischen den nicht-zirrhatischen und zirrhatischen Patienten nach einer Minor- und Major-Operation zeigen die untenstehenden Tabellen.

Minor-Operation	keine Zirrhose (n=44)	Leberzirrhose (n=36)	Statistik
	Anzahl	Anzahl	p-Wert
laparoskopisch	9	5	
Intraoperative Transfusion	7	5	0,801
Clavien-Dindo Grad IIIb-V	4 (9,1 %)	6 (16,7 %)	0,308
PPC	5	3	0,653
PHLF Grad 2-3	0	2	0,113
Aszites Grad 2-3	1	4	0,104
Galleleck Grad 2-3	1	0	0,363
Infektion Grad 2-3	3	1	0,409
Blutung Grad 2-3	0	1	0,266
90-Tage Mortalität	0	0	
Kurative Rate	16 (36,4 %)	12 (33,3 %)	0,910
LTx	1	10	
Rezidiv	18	17	0,571

Tabelle 27: Die Minor-Operation und die Leberparenchymsqualität

Die Tabelle 28 zeigt den Vergleich zwischen den nicht-zirrhatischen und zirrhatischen Patienten bei der Minor-Operation. Der Unterschied laut statistischer Analyse ist nicht signifikant.

Major-Operation	keine Zirrhose (n=33)	Leberzirrhose (n=9)	Statistik
	Anzahl	Anzahl	p-Wert
laparoskopisch	0	0	
Intraoperative Transfusion	12	2	0,425
Clavien-Dindo Grad IIIb-V	7 (21,2 %)	1 (11,1 %)	0,494
PPC	4	1	0,934
PHLF Grad 2-3	1	1	0,313
Aszites Grad 2-3	4	0	0,272
Galleleck Grad 2-3	4	0	0,272
Infektion Grad 2-3	5	1	0,759
Blutung Grad 2-3	2	0	0,449
90-Tage Mortalität	4 (12,1 %)	1 (11,1 %)	0,934
Kurative Rate	5 (15,2 %)	1 (11,1 %)	0,851
LTx	0	3	
Rezidiv	19	4	0,483

Tabelle 28: Die Major-Operation und die Leberparenchymsqualität

Die Tabelle 29 zeigt den Vergleich zwischen den nicht-zirrhatischen und zirrhatischen Patienten bei der Major-Operation. Der Unterschied laut statistischer Analyse ist nicht signifikant. Die Qualität des Leberparenchyms hat somit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse der Minor- sowie der Major-Resektion.

Die Patienten mit einer Child B-Zirrhose mit einer noch gut erhaltenen Leberfunktion und einem kurativ therapierbaren HCC können operiert werden. Die 3 Patienten mit einer Child-B Zirrhose in unserer Studie wurden offen atypisch reseziert. Die Patientendetails zeigt die Tabelle 30.

Geschlecht	Alter	BMI	MELD	OP-Details	Knotenzahl	Größe (cm)
männlich	63	25,6	12	atypisch LS III, V/VIII-Übergang	multifokal	4,8
weiblich	33	26,5	15	atypisch LS VI	1	4,5
männlich	48	25,7	12	atypisch LS VI	1	1,9

Tabelle 29: Die Patienten mit einer Child-B Zirrhose

Der postoperative Verlauf dieser Patienten war:

1. Der 63-jährige Patient hatte laut der Pathologie einen singulären Tumorknoten (pT1: 1,5cm, G1, R0-Resektion). Der Patient entwickelte postoperativ einen Grad I Aszites, der ohne zusätzliche Therapie wieder rückläufig war (Clavien-Dindo Grad: 0). Die Entlassung erfolgte am 15. postoperativen Tag.
2. Die 33-jährige Patientin hatte laut der Pathologie ebenfalls nur einen singulären Tumorknoten (pT2: 3,4 cm, G2, R1-Resektion). Die Patientin entwickelte postoperativ

einen Grad-II Aszites (Clavien-Dindo Grad: I). Die Entlassung erfolgte 16 Tage nach der Operation.

3. Der 48-jährige Patient hatte laut der Pathologie ein pT1 HCC (2,8 cm, G2, R0-Resektion). Der Patient entwickelte postoperativ einen Grad-I Aszites ohne weiteren Therapiebedarf (Clavien-Dindo Grad: 0). Der Patient wurde nach 22 Tagen in die ambulante Behandlung entlassen.

Die statistisch signifikanten Risikofaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer sind der Operationsumfang (Major-Resektion), die schwergradigen Clavien-Dindo Grade und die postoperativ pulmonale Komplikation (PPC).

3.5 Das Follow-Up

Die durchschnittliche Beobachtungszeit in unserer Studie beträgt 26,2 Monate (n=119, 0 - 81 Monate). Innerhalb dieses Zeitraumes wurden 14 Patienten transplantiert. 2 Patienten wurden entlassen und sind nicht wiedergekommen.

	Häufigkeit	Prozent
Lebend	89	73,0 %
Verstorben	33	27,0 %
Gesamt	122	100,0 %

Tabelle 30: Die Todesfälle

Insgesamt sind 33 Patienten in unserer Studie verstorben (Tabelle 31).

3.6 Die Transplantation

14 Patienten in unserer Studie sind im Verlauf transplantiert worden.

- 9 Patienten wurden aufgrund der Leberzirrhose bzw. der Komplikation einer Leberzirrhose transplantiert.
- 3 Patienten wurden aufgrund eines HCC-Rezidivs transplantiert, das waren:
 1. Ein 61-jähriger, Child A zirrhotischer Patient mit einem ursprünglich pT1 (1 Knoten: 1,3 cm), G2, R0-resezierten Tumor wurde aufgrund eines intrahepatischen Rezidivs von einem singulären Tumorknoten (1,9 cm) transplantiert. Das Rezidiv wurde im 13. postoperativen Monat festgestellt. Zum Zeitpunkt der Transplantation war er 62 Jahre alt.
 2. Ein 55-jähriger, Child A zirrhotischer Patient mit einem ursprünglich pT1 (1 Knoten: 1,4 cm), G2, R0-resezierten Tumor wurde aufgrund eines intrahepatischen Rezidivs mit 4 Tumorknoten (max. Durchmesser: 3,2 cm & Durchmessersumme: 9 cm) transplantiert. Das Rezidiv wurde im 5. postoperativen Monat festgestellt. Zum Zeitpunkt der Transplantation war er 56 Jahre alt.

3. Ein 61-jähriger, Child A zirrhotischer Patient mit einem ursprünglich pT1 (1 Knoten: 1,5 cm), G1, R0-resezierten Tumor wurde aufgrund eines singulären Tumorrezidivs (1,5 cm) transplantiert. Das Rezidiv wurde im 33. postoperativen Monat festgestellt. Zum Zeitpunkt der Transplantation war er 65 Jahre alt.
- 3 Patienten sind nach der Transplantation verstorben (90-Tage Mortalitätsrate: 21,4 %).
 1. Ein 61-jähriger, zirrhotischer Patient (Child A, MELD: 6) mit einem pT1, G1 Tumor (1,5 cm) verstarb zweieinhalb Monate nach der Transplantation wegen eines Multiorganversagens bei einem septischen Schock aufgrund einer galligen Peritonitis, einer global respiratorischen Insuffizienz und einer HSV-Pneumonie.
 2. Ein 57-jähriger, zirrhotischer Patient (Child A, MELD: 10) mit einem pT2, G1 Tumor (multifokal, der größte Durchmesser: 2,1 cm) verstarb einen Tag nach der Transplantation wegen eines therapierefraktären Schocks nach einer Transplantat-Hepatektomie Transplantatversagen (Primary Non-Function, PNF).
 3. Ein 59-jähriger, nicht-zirrhotischer Patient (MELD: 12) mit einem pT2 & G1 Tumor (3,4 cm) verstarb einen Monat nach der Transplantation wegen einer intestinalen Ischämie.

3.7 Die Disease-Free Analyse

3.7.1 Das Rezidiv

58 Patienten in unserer Studie (47,5 %) haben ein Rezidiv (intrahepatisch und extrahepatisch bzw. Fernmetastasen) entwickelt. 38 Patienten hatten nur rein intrahepatisches Rezidiv, die restlichen 20 Patienten hatten sowohl intrahepatische, extrahepatische als auch nur rein extrahepatische Metastasen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rezidivzeitpunkt in Monaten	58	0	78	17,23	18,073

Tabelle 31: Der Rezidivzeitpunkt in Monaten

Die Tabelle 32 zeigt die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten vom Rezidiv. Die durchschnittliche Dauer beträgt 13 Monate. Ein Patient mit einem pT3b Tumorknoten entwickelte innerhalb des ersten Monats ein intrahepatisches Rezidiv und im Verlauf eine Fernmetastase. Er ist 6 Monate nach der Operation verstorben.

Von den 58 Patienten in unserer Studie hatten

- 2 Patienten nur extrahepatisches Rezidiv bzw. eine Fernmetastase entwickelt. Sie hatten keine Leberzirrhose.

- 18 Patienten intrahepatisches und/oder extrahepatisches Rezidiv entwickelt. 3 Patienten haben eine Leberzirrhose.
- 38 Patienten nur intrahepatisches Rezidiv entwickelt. 18 Patienten haben Leberzirrhose.

		nur intrahepatisches Rezidiv		intra- & extrahepatisches Rezidiv	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberparenchym	Keine Zirrhose	20	54,1 %	17	45,9 %
	Leberzirrhose	18	85,7 %	3	14,3 %

Tabelle 32: Die Leberparenchymqualität und das Rezidiv

Die Tendenz zeigt, dass bei einer Leberzirrhose das intrahepatische Rezidiv früher kommt als das extrahepatische Rezidiv. Der Zusammenhang zwischen der nicht-zirrhatischen Patienten und dem Auftreten von intra- und/oder extrahepatischem Rezidiv ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,015). Die Tabelle 34 zeigt die Details zu dem intrahepatischen Rezidiv der 56 Patienten. 24 Patienten haben ein multifokales Rezidiv entwickelt.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 Knoten	15	25,9 %	26,8 %	26,8 %
	2 Knoten	14	24,1 %	25,0 %	51,8 %
	3 Knoten	3	5,2 %	5,4 %	57,2 %
	Multifokal	24	41,4 %	42,8 %	100,0 %
	Gesamt	56	96,6 %	100,0 %	
Fehlend	k.A.	2	3,4 %		
Gesamt		58	100,0 %		

Tabelle 33: Die Anzahl der Tumorknotenrezidiv.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten mit einem Rezidiv sind vielfältig. Bei den nicht-zirrhatischen Patienten ist bei einem solitären Rezidiv die Re-Resektion die bevorzugte Option, ansonsten sind TACE und Sorafenib die möglichen Alternativen. Für die zirrhatischen Patienten innerhalb der UNOS T2-Kriterien ist die Lebertransplantation die beste mögliche Therapie. Für die Patienten außerhalb der UNOS-T2 Kriterien sind TACE und Sorafenib die möglichen Alternativen.

Die Behandlungen des nicht-zirrhatischen Rezidivs (n=37) sind:

- 13 intrahepatische Rezidiv wurden reseziert, 8 davon waren ein solitäres Rezidiv.
- Die TACE wurde bei 16 Patienten durchgeführt.
- 13 Patienten haben Sorafenib bekommen.

Die Behandlungen des zirrhatischen Rezidivs (n=21) sind:

- 6 Patienten waren innerhalb der UNOS-T2 Kriterien, 3 Patienten wurden transplantiert.
- Bei 5 Patienten wurde das Rezidiv reseziert, 2 davon waren ein solitäres Rezidiv.

- Die TACE wurde bei 10 Patienten durchgeführt.
- 5 Patienten haben Sorafenib bekommen.

Multimodale Behandlungen wurden bei einigen Patienten eingesetzt. Insgesamt wurden 26 Patienten mittels TACE, 22 Patienten mittels Sorafenib und 18 Patienten mittels einer Resektion behandelt.

Die Leberzirrhose (p-Wert: 0,882) und die Bluttransfusion (p-Wert: 0,714) haben keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv. Die Multifokalität hat dagegen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Rezidiv (p-Wert: < 0,001, Tabelle 35).

		Kein Rezidiv		Rezidiv	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberparenchym	Keine Zirrhose	40	51,9 %	37	48,1 %
	Leberzirrhose	24	53,3 %	21	46,7 %
Multifokalität	Singulär	57	64,8 %	31	35,2 %
	Multifokal	7	20,6 %	27	79,4 %

Tabelle 34: Die statistische Analyse des Rezidivs

3.7.2 Die tumorfreie Überlebensrate

Im Durchschnitt sind unsere 122 Patienten 17 Monate frei von einem Rezidiv geblieben.

	Häufigkeit	Prozent
Kein Rezidiv	64	52,5 %
Rezidiv	58	47,5 %
Gesamt	122	100,0 %

Tabelle 35: Das tumorfreie Überleben

Die Disease-Free-Funktion unserer 122 Patienten zeigt die Abbildung 14. Die tumorfreie Überlebenszeit nach 1, 2 und 3 Jahren in unserer Studie beträgt 59,3 %, 49,1 % und 45,4 % (Abbildung 13).

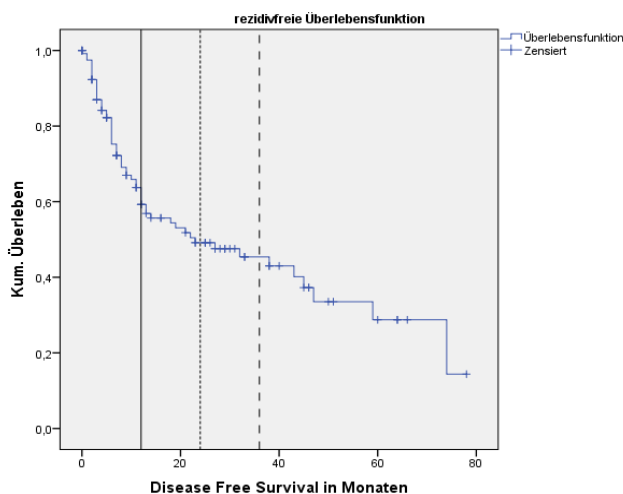


Abbildung 13: Die rezidivfreie Überlebensfunktion

3.7.3 Die Leberzirrhose

Bei der Analyse zwischen den Patienten mit und ohne Leberzirrhose wurde kein signifikantes Ergebnis festgestellt. 48,1 % der Patienten ohne eine Leberzirrhose (n=37) und 53,3 % der Patienten mit einer Leberzirrhose (n=21) entwickelten im Verlauf der Beobachtung ein Rezidiv. Der Chi-Quadrat Test ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,882. Die Kaplan-Meier-Analyse ergibt für die Leberzirrhose einen p-Wert von 0,516. Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate für die Patienten ohne Leberzirrhose beträgt 53,7 %, 46,2 % und 46,2 %. Für die zirrhotischen Patienten beträgt sie 69,1 %, 54,8 % und 43,9 %. Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate für unsere Child-A-zirrhotischen Patienten innerhalb der UNOS-T2 Kriterien beträgt 68,0 %, 54,0 % und 43,2 %.

3.7.4 Das T- und G-Stadium

Die Tabelle 37 zeigt die Verteilung des T-Stadiums mit der Anzahl vom Rezidiv der jeweiligen Stadien. Der prozentuale Anteil von Patienten mit einem Rezidiv liegt am höchsten bei den Patienten mit einem pT3a HCC. 15 Patienten (71,4 %) in diesem Stadium entwickelten im Verlauf der Beobachtung ein Rezidiv.

		Rezidiv					
		nein		ja		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
T-Stadium	T1	33	64,7 %	18	36,0 %	51	41,8 %
	T2	20	50,0 %	20	50,0 %	40	32,8 %
	T3a	6	28,6 %	15	71,4 %	21	17,2 %
	T3b	3	37,5 %	5	62,5 %	8	6,6 %
	T4	2	100,0 %	0	0,0 %	2	1,6 %
	Gesamt	64	52,5 %	58	47,5 %	122	100,0 %

Tabelle 36: Das T-Stadium und das Rezidiv

Die Bewertung vom T-Stadium und der tumorfreien Zeit mittels der Kaplan-Meier-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied. Der p-Wert beträgt < 0,001. Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate beträgt für:

- T1: 74,1 %, 67,8 % und 57,8 %
- T2: 64,5 %, 51,6 % und 51,6 %
- T3a: 21,2 % und 7,1 %

Auf Grund eines *Lost of Follow-Ups* bzw. des Todesfalls für die T4-Patienten konnte die tumorfreie Überlebensrate dieses Stadiums nicht errechnet werden.

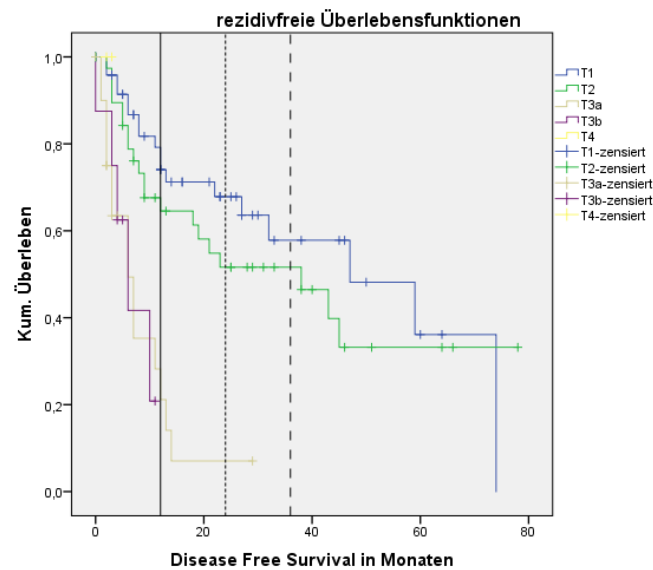


Abbildung 14: Die tumorfreie Überlebensfunktion des T-Stadiums

Der Unterschied der jeweiligen Tumorgrade bezüglich der tumorfreien Zeit ist signifikant. Der p-Wert beträgt durch die Kaplan-Meier-Analyse $< 0,001$. Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate beträgt für

- G1: 65,9 %, 53,9 % und 46,2 %
- G2: 63,9 %, 52,1 % und 49,3 %
- G3: 32,3 % und 32,3 %

Der Patient mit einem G4 Tumorknoten verstarb in dem ersten postoperativen Monat an einem Multiorganversagen.

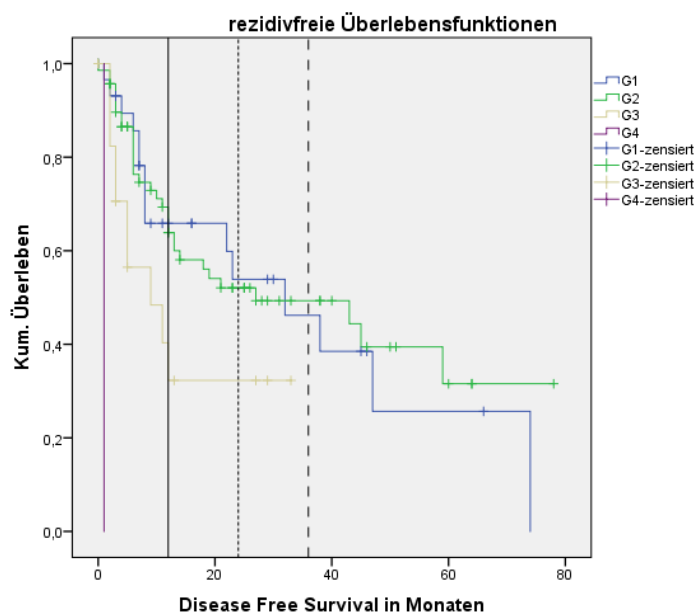


Abbildung 15: Die tumorfreie Überlebensfunktion des jeweiligen G-Stadiums

		Rezidiv					
		nein		ja		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
G-Stadium	G1	16	51,6 %	15	48,4 %	31	25,4 %
	G2	38	54,3 %	32	45,7 %	70	57,4 %
	G3	10	50,0 %	10	50,0 %	20	16,4 %
	G4	0	0,0 %	1	100,0 %	1	0,8 %
	Gesamt	64	52,5 %	58	47,5 %	122	100,0 %

Tabelle 37: Die Tumorgade und das Rezidiv

3.7.6 Die Multifokalität

Das Vorhandensein einer Gefäßinvasion hat bei der Betrachtung des Overall-Survivals eine wichtige Bedeutung. Bei Beurteilung des Disease-Free-Survivals hat sie jedoch keine Signifikanz (p-Wert: 0,273), stattdessen konnte ein signifikanter Einfluss der Tumorknotenanzahl (singulär vs. multifokal) auf das Disease-Free-Survival festgestellt werden (p-Wert: < 0,001). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von < 0,001. Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate beträgt für die Patienten mit einem singulären Tumorknoten 70,7 %, 65,2 % und 59,7 %. Für die Patienten mit mehr als einem Tumorknoten beträgt die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate 30,4 %, 11,4 % und 11,4 %. Die tumorfreie Überlebensrate der nicht-zirrhatischen Patienten mit einem multifokalen Tumor beträgt 19,7 % nach 1 Jahr und 4,9 % nach 2 Jahren. Bei den zirrhatischen Patienten mit einem multifokalen Tumor beträgt sie 54,5 % nach 1 Jahr und 27,3 % nach 2 und 3 Jahren.

		Rezidiv					
		nein		ja		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Tumorknoten	Singulär	57	64,8 %	31	35,2 %	88	72,1 %
	Multifokal	7	20,6 %	27	79,4 %	34	27,9 %
	Gesamt	61	52,5 %	58	47,5 %	122	100,0 %

Tabelle 38: Die Multifokalität und das Rezidiv

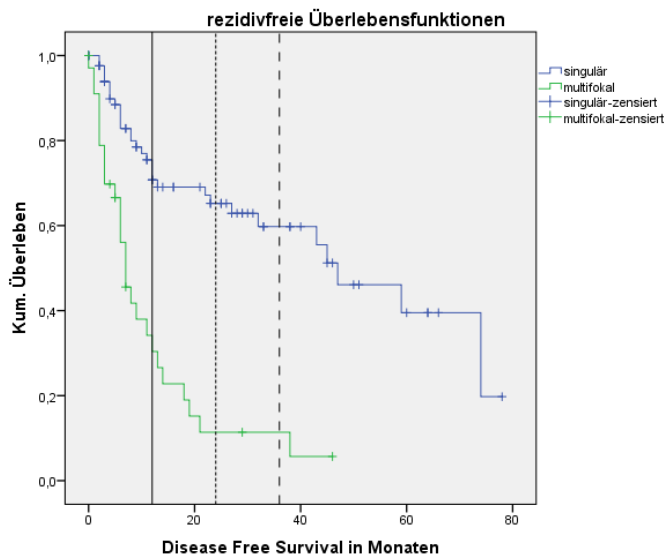


Abbildung 16: Die tumorfreie Überlebensfunktion und die Multifokalität

3.7.7 Die R0-Resektion

Die R0-Resektion hat in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidiv (p-Wert: 0,857). 50,0 % der nicht R0-resezierten Patienten (n=6) und 47,3 % der R0-resezierten Patienten (n=52) entwickelten ein Rezidiv. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt bezüglich der R0-Resektion kein signifikantes Ergebnis.

3.7.8 Die multivariate Analyse

Durch die univariate Analyse hinsichtlich des Disease-Free Survivals haben 3 Variablen ein signifikantes Ergebnis gezeigt. Da das T-Stadium die Multifokalität des Tumors auch beinhaltet, wurde die Multifokalität bei der multivariaten Analyse nicht mit einbezogen. Das Ergebnis der multivariaten Analyse zeigt die Tabelle 40. Nur das T-Stadium kann hierbei das Signifikanzniveau halten (p-Wert < 0,001).

	Log Rank Test	Cox-Regression	Exp(B)
T-Stadium	< 0,001	< 0,001	1,794
Tumorgade (G-Stadium)	< 0,001	0,632	1,122

Tabelle 39: Die multivariate Analyse vom DFS

3.8 Die Survival Analyse

Die Tabelle 41 zeigt die Überlebenszeit von unseren 122 Patienten. Hier wird die Zeit sowohl in Monaten als auch in Jahren dargestellt. Das Minimum beträgt 0 Monat und das Maximum 81 Monate bzw. 6,8 Jahre.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
In Jahren	122	0	6,8	2,166	1,7367
In Monaten	122	0	81	25,51	20,831

Tabelle 40: Die Überlebenszeit der Patienten

Insgesamt sind 9 Patienten aufgrund vom Tumorleiden verstorben. Für die restlichen 24 Patienten hat das Tumorleiden mit der Todesursache keinen Zusammenhang. Die Überlebensfunktion unserer 122 Patienten zeigt die Abbildung 17. Hier wird die Überlebenszeit in Monaten angezeigt. Die Überlebensrate unserer Patienten nach 1, 2 und 3 Jahren beträgt jeweils 82,5 %, 75,3 % und 71,4 %.

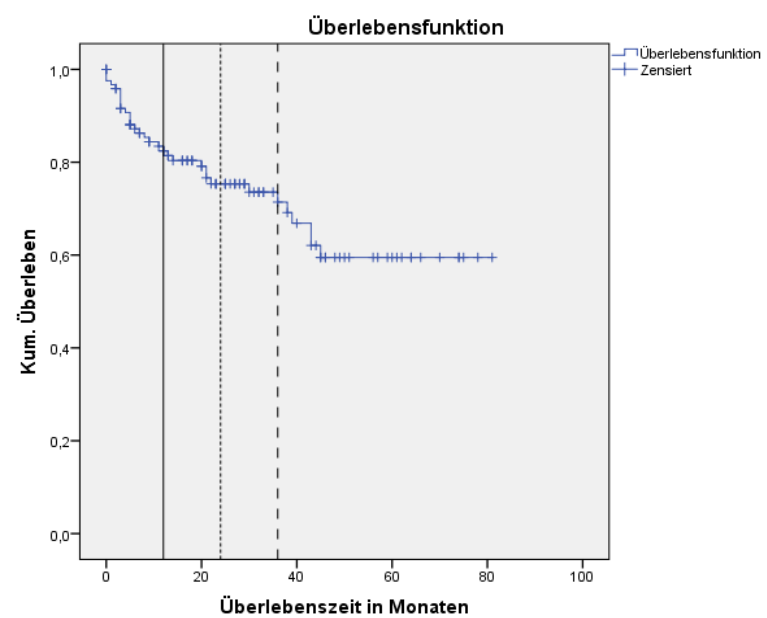


Abbildung 17: Die Überlebensfunktion der Patienten

3.8.1 Die Leberzirrhose

35,1 % der nicht-zirrhotischen Patienten (n=27) und 13,3 % der zirrhotischen Patienten (n=6) sind im Verlauf der Beobachtung verstorben. Dieser Zusammenhang ist mit einem p-Wert von 0,009 statistisch signifikant (siehe Tabelle 42). Nur eine zirrhotische Patientin ist aufgrund ihres Tumorleidens verstorben (16,6 %). Die Todesursachen für die anderen 5 Patienten sind uns nicht bekannt. 5 von den 27 nicht-zirrhotischen Patienten sind aufgrund ihres Tumorleidens verstorben (18,5 %).

		Tod beim letzten Follow-Up					
		negativ		positiv		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberparenchym	keine Zirrhose	50	64,9 %	27	35,1 %	77	63,1 %
	Leberzirrhose	39	86,7 %	6	13,3 %	45	36,9 %
	Gesamt	89	73,0 %	33	27,0 %	122	100,0 %

Tabelle 41: Die Leberparenchymsqualität und die Mortalität

In diesem Abschnitt wird die Bedeutung der Leberzirrhose in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten näher betrachtet. Die Abbildung 18 zeigt eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer Leberzirrhose. Dieser Unterschied ist

statistisch signifikant (p-Wert: 0,027). Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren für die Patienten ohne eine Leberzirrhose beträgt 78,2 %, 71,5 % und 69,1 %. Für die zirrhotischen Patienten beträgt sie 90,1 %, 82,2 % und 82,2 %. 29 Patienten mit einer Child-A Leberzirrhose waren zum Zeitpunkt der Leberresektion innerhalb der UNOS-T2 Kriterien. Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate beträgt hierfür 89,6 %, 81,8 % und 81,8 %.

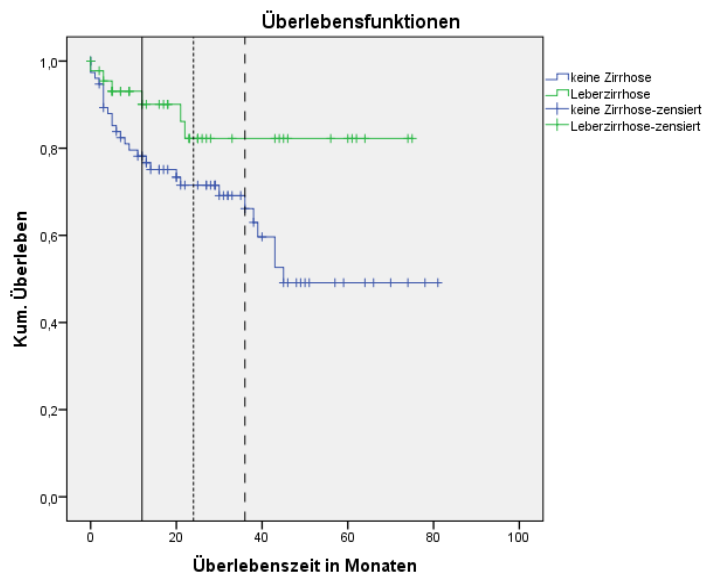


Abbildung 18: Die Überlebensfunktion (Leberzirrhose)

3.8.2 Der Operationsumfang

Die Tabelle 43 zeigt die Inzidenzrate der FABIB und der postoperativen pulmonalen Komplikation zwischen der Minor- und Major-Resektion.

		Minor-OP		Major-OP	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Leberversagen „F“	Keine / Gr. 1	78	97,5 %	40	95,3 %
	Gr. 2-3	2	2,5 %	2	4,7 %
Aszites „A“	Keine / Gr. 1	75	93,8 %	40	90,9 %
	Gr. 2-3	5	6,2 %	4	9,1 %
Galleleckage „B“	Keine / Gr. 1	79	98,8 %	38	90,5 %
	Gr. 2-3	1	1,2 %	4	9,5 %
Infektion „I“	Keine / Gr. 1	76	95,0 %	36	85,7 %
	Gr. 2-3	4	5,0 %	6	14,3 %
Blutung „B“	Keine / Gr. 1	79	98,8 %	40	95,2 %
	Gr. 2-3	1	1,2 %	2	4,8 %
PPC	Nein	72	90,0 %	37	88,1 %
	Ja	8	10,0 %	5	11,9 %

Tabelle 42: Die Inzidenzrate der Komplikation nach Minor-/Major-OP

Die Tabelle zeigt, dass die Major-Operation zu einer höheren Inzidenz von schwergradigen Komplikation neigt.

47,6 % der Patienten nach einer Major-Resektion (n=20) sind im Verlauf der Beobachtung verstorben. Demgegenüber sind nur 16,3 % der Patienten nach einer Minor-Resektion verstorben (n=13). Dieser Zusammenhang ist mit einem p-Wert < 0,05 statistisch signifikant (Tabelle 44). Bei der Analyse der nicht-zirrhatischen Patienten bleibt dieser Zusammenhang weiterhin signifikant (p-Wert: 0,002).

		Tod beim letzten Follow-Up					
		negativ		positiv		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
OP-Umfang	Minor	67	83,8 %	13	16,3 %	80	65,6 %
	Major	22	52,4 %	20	47,6 %	42	34,4 %
	Gesamt	89	73,0 %	33	27,0 %	122	100,0 %

Tabelle 43: Der Operationsumfang und die Mortalität

Der p-Wert aus dem Log Rank Test zeigt ein signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05). Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate nach einer Minor-Resektion beträgt 91,6 %, 85,8 % und 83,0 %. Im Gegensatz dazu beträgt die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate nach einer Major-Resektion jeweils 65,4 %, 56,3 % und 49,3 % (Abbildung 19).

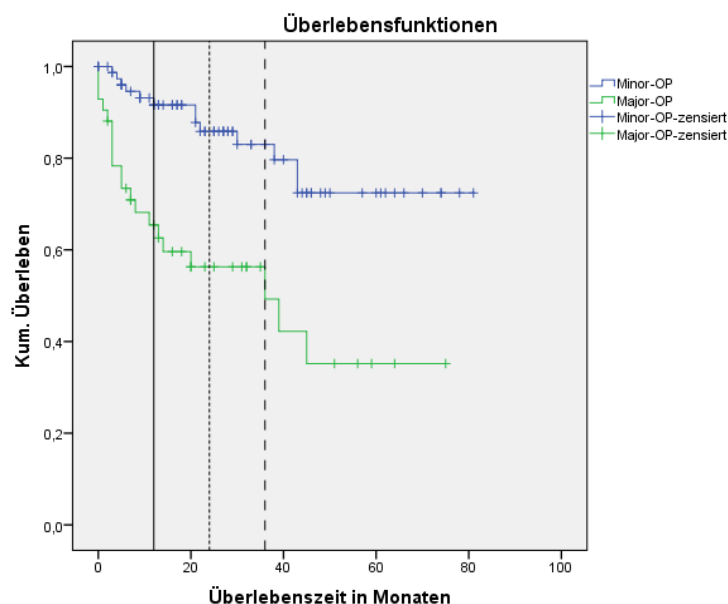


Abbildung 19: Die Überlebensfunktion nach einer Minor- und Major-Resektion

3.8.3 Die Clavien-Dindo Klassifikation

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen des Clavien-Dindo Grades und der Mortalität festgestellt werden (p-Wert: 0,221, Tabelle 45). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,018.

		Tod beim letzten Follow-Up					
		negativ		positiv		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Clavien-Dindo Grad	Grad 0-IIIa	78	75,0 %	26	25,0 %	104	85,2 %
	Grad IIIb-V	11	61,1 %	7	38,9 %	18	14,8 %
	Gesamt	89	73,0 %	33	27,0 %	122	100,0 %

Tabelle 44: Der Clavien-Dindo Grad und die Mortalität

Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate nach einer geringgradigen Komplikation beträgt 85,5 %, 78,8 % und 74,5 %. Im Gegensatz dazu beträgt die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate nach einer schwergradigen Komplikation jeweils 64,1 %, 53,4 % und 53,4 %.

3.8.4 Das T- und G-Stadium

Die Tabelle 46 zeigt die Anzahl der Todesfälle der jeweiligen T-Stadien. Die Kaplan-Meier-Analyse ist hierfür signifikant (p-Wert < 0,001).

		Tod beim letzten Follow-Up					
		negativ		positiv		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
T-Stadium	T1	43	84,3 %	8	15,7 %	51	41,8 %
	T2	35	87,5 %	5	12,5 %	40	32,8 %
	T3a	10	47,6 %	11	52,4 %	21	17,2 %
	T3b	0	0,0 %	8	100,0 %	8	6,8 %
	T4	1	50,0 %	1	50,0 %	2	1,6 %
	Gesamt	89	73,0 %	33	27,0 %	122	100,0 %

Tabelle 45: Das T-Stadium und die Mortalität

Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate beträgt für

- T1: 91,5 %, 84,9 % und 80,0 %
- T2: 94,8 %, 94,8 % und 94,8 %
- T3a: 65,2 %, 51,8 % und 38,9 %
- T3b: 25,0 %

Die 53-jährige Patientin mit pT4 HCC ist nach 2 Monaten aufgrund *Lost-of-Follow-Up* nicht mehr erreichbar.

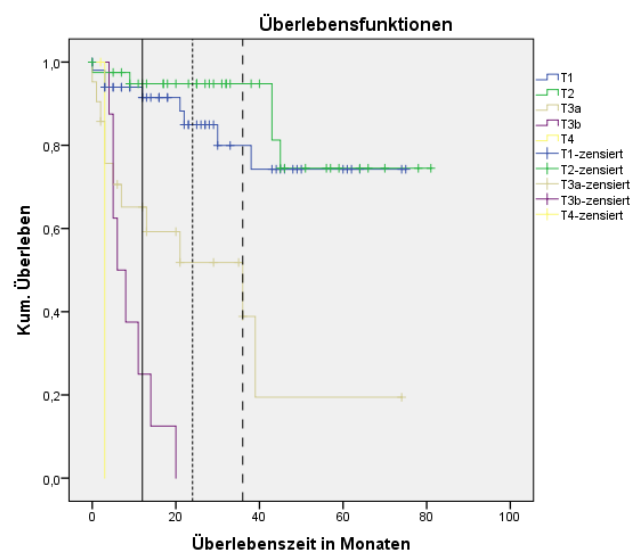


Abbildung 20: Die Überlebensfunktion der T-Stadien

Die Kaplan-Meier-Analyse zwischen den Tumorstadien zeigt ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,05$ (Tabelle 47).

		Tod beim letzten Follow-Up					
		negativ		positiv		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
G-Stadium	G1	27	87,1 %	4	12,9 %	31	25,4 %
	G2	49	70,0 %	21	30,0 %	70	57,4 %
	G3	13	65,0 %	7	35,0 %	20	16,4 %
	G4	0	0,0 %	1	100,0 %	1	0,8 %
	Gesamt	89	73,0 %	33	27,0 %	122	100,0 %

Tabelle 46: Die Tumorstadien und die Mortalität

Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate beträgt für

- G1: 93,4 %, 82,4 % und 82,4 %
- G2: 84,2 %, 76,8 % und 70,3 %
- G3: 63,5 %, 63,5 % und 63,5 %

In unserer Studie konnte festgestellt werden, dass bei dem Overall-Survival das Vorhandensein einer Gefäßinvasion einen statistisch signifikanten Einfluss auf die gesamte Überlebenszeit hat. 45,2 % der Patienten mit einer Gefäßinvasion sind verstorben (n=19) und 16,5 % der Patienten ohne Gefäßinvasion sind im Verlauf verstorben (n=13). Die Kaplan-Meier-Analyse ist mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant. Die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate beträgt für

- keine Gefäßinvasion: 90,5 %, 84,6 % und 81,6 %
- Gefäßinvasion: 70,2 %, 61,1 % und 55,0 %

3.8.5 Die R0-Resektion

Ein R0-Status konnte bei 110 Patienten in unserer Studie festgestellt werden (90,2%). Eine R0-Resektion hat keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben unserer Patienten. 50 % der nicht R0-resezierten Patienten (n=6) und 24,5 % der R0-resezierten Patienten (n=27) sind im Verlauf der Beobachtung verstorben (p-Wert: 0,059). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt jedoch ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,006. Die 1 und 2 Jahre Überlebensrate für die nicht R0-resezierten Patienten beträgt 47,6 % und 47,6 %. Für die R0-resezierten Patienten beträgt die 1, 2 und 3 Jahre Überlebensrate 86,4 %, 78,6 % und 74,4 %.

3.8.6 Die Multifokalität

Die Multifokalität in dieser Studie unterscheidet zwischen einem singulären und einem nicht singulären Tumorknoten (>1) bzw. multifokalen Knoten. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt bezüglich der gesamten Überlebenszeit kein signifikantes Ergebnis (p-Wert: 0,097).

3.8.7 Die multivariate Analyse

Aus der univariaten Analyse sind 7 Variablen mit einem signifikanten Ergebnis generiert worden. Da das T-Stadium die vaskuläre Invasion beinhaltet, wurde bei der multivariaten Analyse die vaskuläre Invasion nicht mit einbezogen. Der Clavien-Dindo Grad wurde bei der multivariaten Analyse ebenfalls nicht mit einbezogen. Die anderen Variablen wurden darauffolgend in einer multivariaten Analyse mittels Cox-Regressionstests analysiert. Nur das T-Stadium kann hierbei das Signifikanzniveau halten (p-Wert: 0,002).

	Log Rank Test	Cox-Regression	Exp(B)
Leberzirrhose	0,027	0,578	,759
Minor- / Major-Resektion	< 0,001	0,083	2,013
T-Stadium	< 0,001	0,002	2,079
G-Stadium	< 0,001	0,109	1,655
R0-Resektion	0,006	0,087	1,692

Tabelle 47: Die multivariate Analyse vom OS

3.9 Die Kurationsrate

Die Tabelle 49 zeigt die Rate an einer Kuration in unserer Studie. 27,9 % der Patienten (n=34) sind 24 Monaten rezidivfrei geblieben. Nach 24 Monaten entwickelten 7 dieser Patienten ein de novo HCC. Unter fehlenden Werten zählen 10 transplantierten Patienten, 11 Patienten, die verstorben sind und 16 *lost of follow-up* Patienten.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Keine Kuration	51	41,8	60,0
	Kuration	34	27,9	40,0
	Gesamt	85	69,7	100,0
Fehlend	LTx / Tod / Lost of follow up	37	30,3	
Gesamt		122	100,0	

Tabelle 48: Die Kurationsrate

Die Leberzirrhose, die Tumorgrade (G) und die vaskuläre Invasion haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die kurative Rate. 89,7 % der Patienten mit einem multifokalen Tumorknoten entwickelten ein Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monaten (n=26/29) und 44,6 % der Patienten mit einem singulären Tumorknoten entwickelten ein Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monaten (n=25/56). Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,05).

3.10 Der Propensity-Score-Abgleich zwischen offener und laparoskopischer Leberteilektomie

Die postoperativen Ergebnisse zwischen der laparoskopischen und der offenen Operation wurde mittels des Propensity-Score-Abgleichs im SPSS v.22 beurteilt. Hierbei wurde nur das T-Stadium als Variable genommen, da das T-Stadium durch die vorherige Analyse als der einzig signifikante Faktor für das Disease-Free und Overall-Survival festgestellt worden ist. Die Abgleichs-Toleranz wurde auf 0,01 festgelegt. Daraus resultieren 28 Patienten.

3.10.1 Die Patienteneigenschaften

Insgesamt wurden 14 Patienten aus der Kohorte der offenen Behandlung und 14 Patienten aus der laparoskopischen Behandlung ausgewählt (Tabelle 50).

		offen		laparoskopisch	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Geschlecht	männlich	11	78,6 %	10	71,4 %
	weiblich	3	21,4 %	4	28,6 %
Alter	≤ 65 Jahre	7	50,0 %	11	78,6 %
	> 65 Jahre	7	50,0 %	3	21,4 %
Leberparenchym	keine Zirrhose	6	42,3 %	9	64,3 %
	Child A	8	57,1 %	5	35,7 %

Tabelle 49: Die Patientenmerkmale bei dem Propensity-Score-Abgleich.

Es besteht keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Faktoren (Geschlecht, Alter, Leberparenchym) in der Tabelle 50 (p-Werte > 0,05).

3.10.2 Die Tumoranzahl und die Tumorgroße

Alle Patienten in der laparoskopischen Gruppe und 92,9 % der Patienten in der offenen Gruppe hatten ein singuläres Knoten (n=13). Eine offen behandelte Patientin hatte ein bifokales Tumorknoten.

	offen		laparoskopisch	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Bis 5 cm	9	64,3 %	10	71,4 %
5 cm - 10 cm	3	21,4 %	3	21,4 %
> 10 cm	2	14,2 %	1	7,1 %

Tabelle 50: Die radiologische Tumorgroße

Die durch die Pathologen festgestellte Tumorgroße zeigt die untenstehende Tabelle 52.

	offen		laparoskopisch	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Bis 5 cm	9	64,3 %	9	64,3 %
5 cm - 10 cm	4	28,6 %	4	28,6 %
> 10 cm	1	7,1 %	1	7,1 %

Tabelle 51: Die pathologische Tumorgroße

In der offenen Gruppe beträgt die durchschnittliche Tumorgroße 4,6 cm und in der laparoskopischen Gruppe 4,8 cm (p-Wert: 0,782).

3.10.3 Die Operation und die postoperative Komplikation

Die Tabelle 53 zeigt die durchgeführten Operationen der 28 Patienten bei dem Propensity-Score-Abgleich. 3 offenen Operationen waren eine Major-Resektion.

		offen	laparoskopisch
		Anzahl	Anzahl
OP-Prozedur	Rechte Hemihepatektomie	1	0
	Linke Hemihepatektomie	1	0
	Rechte Trisektorektomie	1	0
	links-laterale Resektion	3	3
	atypische Resektion	3	5
	Segmentektomie / Bisegmentektomie	3	6
	kombiniert (atypisch + anatomisch)	2	0

Tabelle 52: Die Operations-Prozeduren

85,7 % der offen behandelten Patienten (n=12) und 92,9 % der laparoskopisch behandelten Patienten (n=13) entwickelten keine bzw. nur geringgradige Komplikation (Grad 0-IIIa) (Tabelle 54).

		offen		laparoskopisch	
		Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Clavien-Dindo Grad	0: keine Komplikation	8	57,1 %	8	57,1 %
	I: Minorkomplikation	0	0,0 %	0	0,0 %
	II: Minorkomplikation	4	28,6 %	5	35,7 %
	IIIa: chirurgische Therapie ohne Narkose	0	0,0 %	0	0,0 %
	IIIb: chirurgische Therapie mit Narkose	1	7,1 %	0	0,0 %
	IVa: Single Organ Dysfunktion	1	7,1 %	1	7,1 %
	IVb: Multiorgandysfunktion	0	0,0 %	0	0,0 %

Tabelle 53: Die postoperativen Komplikationen

2 Patienten aus der offenen Gruppe und 1 Patient aus der laparoskopischen Gruppe entwickelten eine schwergradige Komplikation.

- Ein 53-jähriger, Child A-zirrhotischer Patient mit einem pT1N0M0 G2 Tumorknoten (3,6 cm) wurde offen atypisch reseziert (LS VII). Er entwickelte postoperativ aufgrund eines Grad III-Aszites eine Faszien dehiscenz (Clavien-Dindo Grad IIIb). Nach 5 tägigem Aufenthalt auf Intensivstation konnte er am 34. postoperativen Tag entlassen werden.
- Ein 48-jähriger, Child A-zirrhotischer Patient mit einem pT1N0M0 G2 Tumorknoten (3,3 cm) wurde offen atypisch reseziert (LS VII + VIII). Er entwickelte postoperativ ein subakutes Leberversagen aufgrund einer Pfortaderthrombose (Grad III). Er wurde am 16. postoperativen Tag transplantiert (Beobachtungsendpunkt).
- Ein 63-jähriger, Child A-zirrhotischer Patient mit einem pT1N0M0 G1 Tumorknoten (3,3 cm) wurde laparoskopisch links lateral reseziert und entwickelte postoperativ eine Grad III-Infektion (eine eitrige Tracheobronchitis und eine H1N1-Pneumonie mit einer respiratorischen Insuffizienz). Aufgrund dieser Komplikation musste der Patient 23 Tage auf der Intensivstation bleiben. Die Entlassung erfolgte am 27. postoperativen Tag.

Alle Patienten in diesem Abgleich hatten eine R0-Resektion. Die statistische Bewertung zwischen der laparoskopischen und der offenen Operation bezüglich des Clavien-Dindo Grads (keine / geringgradig und schwergradig) ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,541). 2 Patienten aus der laparoskopischen Gruppe und keine aus der offenen Gruppe entwickelten postoperativ pulmonale Komplikation. Dieser Zusammenhang ist nicht signifikant (p-Wert: 0,142).

Nur 1 laparoskopisch behandelter Patient und 2 offen behandelte Patienten mussten intraoperativ transfundiert werden. Der Zusammenhang zwischen der Bluttransfusion und dem Operationsverfahren ist nicht signifikant (p-Wert: 0,541).

3.10.4 Die Krankenhausverweildauer

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer von unseren 28 Patienten beträgt 13 Tage (5 – 34 Tage) (Tabelle 55).

OP-Verfahren	Mittelwert	N	Standardabweichung
Offen	16,4	14	7,801
Laparoskopisch	10,5	14	5,775

Tabelle 54: Die Krankenhausverweildauer

Die statistische Bewertung bezüglich der Krankenhausverweildauer zwischen dem offenen und laparoskopischen Verfahren ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,033). Die durchschnittliche Verweildauer vom offenen Verfahren beträgt 16 Tage (n=14) und vom laparoskopischen Verfahren beträgt sie 11 Tage (n=14). Die Abbildung 21 verdeutlicht den Unterschied der Krankenhausverweildauer zwischen den Gruppen.

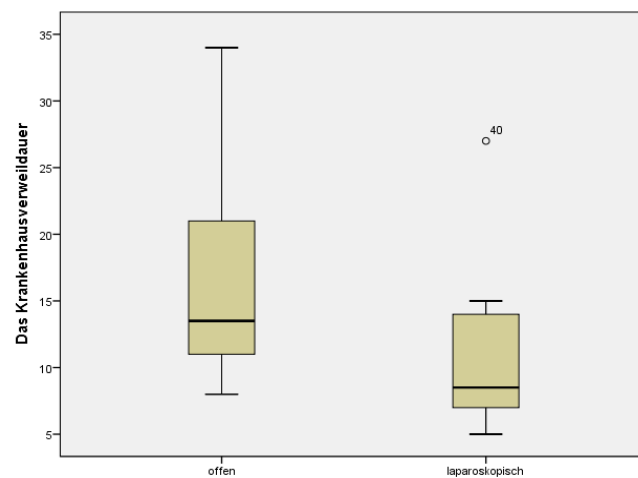


Abbildung 21: Die Krankenhausverweildauer

3.10.5 Die Disease-Free Analyse

Insgesamt entwickelten 12 Patienten im Verlauf der Beobachtung ein Rezidiv (42,9 %).

		offen	laparoskopisch
		Anzahl	Anzahl
Rezidiv	1 Knoten	3	0
	2 Knoten	1	3
	3 Knoten	1	1
	multifokal	2	1

Tabelle 55: Die Anzahl der Tumorknotenrezidiv.

Die statistische Analyse zwischen dem offenen und dem laparoskopischen Verfahren in Bezug auf das Auftreten des Rezidivs ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,445). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt bezüglich der tumorfreien Überlebenszeit kein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,264. Die 1 Jahr tumorfreie Überlebensrate der offen behandelten Patienten beträgt 69,2 % und der laparoskopisch behandelten Patienten 51,3 %.

3.10.6 Die Mortalität und Survival-Analyse

In diesem Patientenkollektiv sind bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups 5 Patienten verstorben (17,9 %), 28,6 % aus der offenen Gruppe (n=4) und 7,1 % aus der laparoskopischen Gruppe (n=1). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,139). Die 90-Tage Mortalität beider Gruppen beträgt 0,0 %. Bei den 2 offen behandelten Patienten wurde die Todesursache nicht dokumentiert. Bei den anderen Patienten (1 laparoskopisch und 2 offen) war das Tumorrezidiv mit den darauffolgenden Folgen für den Tod verantwortlich. Die Kaplan-Meier-Analyse der gesamten Überlebenszeit ergibt einen p-Wert von 0,644. Die 1 Jahr Überlebensrate der offenen Gruppe beträgt 91,7 % und für die laparoskopische Gruppe beträgt sie 90,9 %.

4. Diskussion

4.1 Das Patientenkollektiv und die Tumordetails

Die Patientenzahl in diesem Patientenkollektiv entspricht ungefähr 10 % - 15 % der gesamten Leberteilresektion am UKE in diesem Zeitraum. Das männliche Geschlecht ist in dieser Studie mit einem Anteil von 75,4 % (n=92) präsentiert. Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Leberoperation in unserer Studie beträgt 64,3 Jahre. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorgroße konnte zwischen den zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Patienten beobachtet werden. Die Patienten ohne eine Leberzirrhose hatten in unserer Studie einen durchschnittlich größeren Tumorknoten (7,7 cm vs. 4,7 cm). Dieses Verhältnis entspricht den Ergebnissen der Studie von Witjes et al. (89), Gaddikeri et al. (48) und Schütte et al. (90). Im Fall von einem HCC in einer nicht-zirrhotischen Leber manifestiert sich es meistens als eine asymptomatische Raumforderung mit einer Erhöhung des Tumormarkers (91). In unserer Studie konnte eine gute Rate von R0-Resektion erreicht werden. 90,2 % der Patienten (n=110) sind R0 reseziert worden. Die Signifikanz der R0-Resektion bezüglich des Overall-Survivals konnte in der Studie von Huan-Wei et al. beobachtet werden (92).

4.2 Das postoperative Ergebnis

Von den 5 häufigsten Komplikationen nach einer Leberteilresektion entwickelten unsere Patienten am meisten eine Infektion (27,8 %, n=34) und einen Aszites (18 %, n=22). Die Rate an einer schwergradigen Komplikation ist in unserer Studie gering (14,8 %). 83,3 % dieser Patienten (n=15) konnten komplikationslos nach Hause entlassen werden. Die 90-Tage Mortalitätsrate in unserer Studie ist sehr gering. 5 Patienten sind innerhalb 90 Tage postoperativ verstorben. Nur 1 Patient ist aufgrund der Hepatektomie verstorben (Leberinsuffizienz).

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts beschreibt indirekt den postoperativen Verlauf bzw. die postoperative Komplikation der Patienten. Die Leberzirrhose hat keinen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer. Die zirrhotischen Patienten sind im Durchschnitt 3 Tage länger im Krankenhaus geblieben (p-Wert: 0,353). Die postoperativ pulmonalen Komplikationen haben in unserer Studie einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Krankenhausverweildauer. Die Patienten, die eine PPC entwickelt haben, sind im Durchschnitt 20 Tage länger geblieben (15 Tage vs 35 Tage, p-Wert < 0,01). Die hohe Inzidenz der postoperativ pulmonalen Komplikation in unserer Studie (10,7 %, n=13) sowie in den anderen Studien und die Signifikanz der PPC in Bezug auf die

Krankenhausverweildauer (p -Wert $< 0,01$) rechtfertigt die genaue Betrachtung der postoperativ pulmonalen Komplikation bei der FABIB-Klassifikation und gegebenenfalls die Erweiterung der FABIB-Klassifikation (84, 85, 93).

Die Analyse zwischen dem Operationsumfang und der Verweildauer zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (p -Wert: 0,006). Korreliert mit diesem Zusammenhang ist die höhere Inzidenzrate der Patienten nach einer Major-Operation für die FABIB-Komplikationen sowie für die postoperativ pulmonalen Komplikationen (Tabelle 54). Die Tendenz zeigt, dass die Major-Operation zu einer höheren Inzidenz von schwergradigen Komplikationen neigt.

4.4 Die Survival-Analyse

4.4.1 Das Disease-Free-Survival

	Log Rank Test	Cox-Regression	Exp(B)
T-Stadium	$< 0,001$	$< 0,001$	1,794
Tumorgrade (G-Stadium)	$< 0,001$	0,632	1,122

Tabelle 56: Die multivariate Analyse des DFS

Unsere Patienten haben eine mit den internationalen Studien vergleichbare 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate. In unserer Studie beträgt sie 59,3 % und 45,4 %. Die Studie von Poon et al. berichtet eine 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate von 60 % und 38 %. Die Studie von Kim et al. berichtet eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 60,1 % und 46,1 % (94, 95).

4.4.2 Das Overall-Survival

	Log Rank Test	Cox-Regression	Exp(B)
Leberzirrhose	0,027	0,578	,759
Minor- / Major-Resektion	$< 0,001$	0,083	2,013
T-Stadium	$< 0,001$	0,002	2,079
G-Stadium	$< 0,001$	0,109	1,655
R0-Resektion	0,006	0,087	1,692

Tabelle 57: Die multivariate Analyse des OS

Die Überlebensrate unserer Patienten nach 1, 2 und 3 Jahren beträgt jeweils 82,5 %, 75,3 % und 71,4 %. Die Studie von Kim et al. berichtet eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 78,0 % und 53,4 %. Poon et al. berichten eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 82 % und 62 % und eine Studie von 2018 von Lin et al. berichten eine Überlebensrate von 91,0 % in einem Jahr und von 72,3 % in 3 Jahren (94-96).

4.4.3 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein Risikofaktor, der in den meisten Publikationen als ein statistisch signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des Rezidivs und der tumorfreien Überlebenszeit beschrieben wurde (48, 94, 97, 98). Entgegen den Ergebnissen der Studie konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leberzirrhose und dem Rezidiv festgestellt werden. Die 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate für die nicht-zirrhatischen Patienten beträgt 53,7 % und 46,2 %. Die 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate unserer zirrhatischen Patienten beträgt 69,1 % und 43,9 %. Die zirrhatischen Patienten in unserer Studie haben im Verhältnis zu den nicht-zirrhatischen Patienten eine bessere tumorfreie Überlebensrate, wahrscheinlich auf Grund einer geringeren Tumorlast der zirrhatischen Patienten und durch den Ausschluss der zirrhatischen Patienten mit dem großen Tumorknoten aus der Studie. Übereinstimmend mit unserer Vermutung waren nur 3 von 45 zirrhatischen Patienten im Stadium T3 (42 Patienten im Stadium T1/T2). Im Gegensatz dazu waren 28 der insgesamt 77 nicht-zirrhatischen Patienten im Stadium T3 und T4. Die Tendenz in unserer Studie zeigt, dass bei einer Leberzirrhose das intrahepatische Rezidiv früher kommt als das extrahepatische Rezidiv. Der Zusammenhang zwischen der nicht-zirrhatischen Patienten und dem Auftreten von intra- und/oder extrahepatischem Rezidiv ist statistisch signifikant (p-Wert: 0,015). Die Patienten ohne Zirrhose haben signifikant häufigere extrahepatische Metastasen als die Patienten mit einer Zirrhose bekommen. Das ist sehr wahrscheinlich durch den größeren Anteil des T3/T4 Tumors bei den nicht-zirrhatischen Patienten beeinflusst.

Die Studie von Kim et al. im Jahr 2012 und von Gaddikeri et al. im Jahr 2014 haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leberzirrhose mit dem gesamten Überleben gezeigt (48, 94). Anders als bei den Studien zeigt das Ergebnis unserer Kaplan-Meier-Analyse einen Vorteil zugunsten der zirrhatischen Patienten (p-Wert: 0,038). Unsere 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate (78,2 % und 69,1 %) für die nicht-zirrhatischen Patienten sind mit den von Thelen et al. und Dupont-Bierre et al. ziemlich vergleichbar (44, 51). Die zirrhatischen Patienten in unserer Studie haben eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 92,1 % und 84,1 %. Diese Überlebensraten sind mit den Überlebensraten von der Studie von Shen et al. im Jahr 2016 und Sasaki et al. im Jahr 2017 ziemlich ähnlich (45, 87). Die Patienten mit einer Leberzirrhose in unserer Studie hatten eine signifikant kleinere Tumorgöße und somit eine geringere Tumorlast. Durch die Früherkennungsmaßnahmen für die zirrhatischen Patienten kann der Tumor frühzeitig entdeckt und dementsprechend besser behandelt werden. Andererseits wurden durch die Aufnahmekriterien in unserer Studie die

zirrhotischen Patienten mit einem sehr großen HCC ausgeschlossen, da sie für eine Resektion nicht mehr geeignet waren. Diese Faktoren spielen bei dem Unterschied der Überlebensrate der Patienten eine wichtige Rolle und sollten bei der Interpretation unseres Ergebnisses beachtet werden. Bei der multivariaten Analyse wurde jedoch gezeigt, dass die Leberzirrhose keinen Prädiktionsfaktor für das Overall-Survival darstellt.

4.4.4 Das T-Stadium

Das AJCC-T-Stadium ist als ein signifikanter Risikofaktor für das Disease-Free-Survival bei den Studien von Poon et al., Shah et al. und Thelen et al. festgestellt worden (44, 95, 99). Die T1-Patienten haben in unserer Studie die beste 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate von 74,1 % und 57,8 %. Poon et al. haben eine 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate von 92 % und 83 % für die T1-Patienten festgestellt (95). Durch die multivariate Analyse wurde das T-Stadium in unserer Studie als ein signifikanter Risikofaktor festgestellt. Das T-Stadium ist ein sehr wichtiger Risikofaktor sowohl für das Disease-Free-Survival als auch für das Overall-Survival. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt bezüglich der gesamten Überlebensrate ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von $< 0,001$. Unser Ergebnis korreliert mit dem Ergebnis von Kim et al. (94). Die T1- und T2 Patienten in unserer Studie hatten die besten gesamten Überlebensraten. Die 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate für T1 beträgt 91,5 % und 80,0 % und für T2 beträgt sie 94,8 % und 94,8 %. Die gute Überlebensrate der T1-Patienten schließt aus unserer Sicht die Listung zur LTx aus. Aus den multivarianten Analysen ging das T-Stadium als der einzig signifikante Faktor hervor.

Der Zusammenhang bezüglich der Multifokalität und des Rezidivs war statistisch signifikant (p-Wert $< 0,001$). Die 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate unserer Patienten mit einem singulären Tumorknoten beträgt 70,7 % und 59,7 %. Für die Patienten mit multifokalem Tumorknoten beträgt sie 30,4 % und 11,4 %. Die 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate der Patienten mit singulärem Tumorknoten in der Studie von Thelen et al. beträgt dagegen 80 % und 62 % (44). Für die multifokalen Patienten beträgt sie 43 % und 31 %. Unsere Ergebnisse sind mit den von Thelen et al. ziemlich vergleichbar (44). Für das Overall-Survival hat die Multifokalität keinen statistisch signifikanten Einfluss. Die Multifokalität hat jedoch einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Kurationsrate in unserer Studie. Die Patienten mit einem multifokalen Tumor entwickelten signifikant häufigeres Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monaten. Unser Ergebnis korreliert indirekt mit dem Ergebnis der Studie von Thelen et al. In seiner Studie ist die Multifokalität ein

signifikanter Risikofaktor für das Disease-Free-Survival (44). Die Ergebnisse unserer Studie sprechen dafür, dass die T2-Patienten ohne Gefäßinfiltration gute Kandidaten für eine Lebertransplantation sind.

4.4.5 Die Major-Resektion und das Overall-Survival

Die Major-Resektion ging durch die univariate Analyse als ein signifikanter Risikofaktor für das Overall-Survival hervor. Die 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate nach einer Minor-Resektion in unserer Studie beträgt 91,6 % und 83,0 %. Eine 97,0 % und 89,5 % Überlebensrate nach 1 Jahr und 3 Jahren nach einer Minor-Resektion wurden von Hong et al. im Jahr 2011 festgestellt (100). Die 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate nach einer Major-Resektion in unserer Studie beträgt 65,4 % und 49,3 %. Eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate nach einer Major-Resektion von 83 % und 67 % wurde von Lu et al. im Jahr 2014 berichtet (101). Vergleichbar mit den Studien ist die Nichtsignifikanz des Operationsumfangs durch die multivariate Analyse.

4.4.6 Die laparoskopische Operation

Die statistische Bewertung zwischen dem offenen und dem laparoskopischen Verfahren wurde mit dem Propensity-Score-Abgleich durchgeführt. Durch diesen Abgleich haben wir einen guten Ausgangspunkt für die postoperative Bewertung zwischen den beiden Prozeduren gewonnen. Der Unterschied hinsichtlich des Vorhandenseins einer Leberzirrhose und der Tumorgröße war statistisch nicht signifikant. Bezüglich des Clavien-Dindo Grades konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der offenen und der laparoskopischen Gruppe festgestellt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis der anderen Studien überein (55, 102, 103). Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten in unserer Studie nach einem laparoskopischen Verfahren war 5 Tage kürzer. Korrelierend mit vielen internationalen Studien ist dieser Unterschied statistisch signifikant (54-57, 104-106).

Kein signifikanter Einfluss vom laparoskopischen Verfahren bezüglich des Rezidivauftretens konnte übereinstimmend mit der Studie von Mirnezami et al. im Jahr 2011 (107) und Sarpel et al. im Jahr 2009 (105) beobachtet werden. Belli et al. haben in ihrer Studie im Jahr 2009 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate zwischen dem offenen und laparoskopischen Verfahren festgestellt (108). Die tumorfreie Überlebenszeit unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant. Übereinstimmend mit den Ergebnissen verschiedener Studien stellt sich das laparoskopische Verfahren nicht als Risikofaktor für ein Rezidiv heraus (103, 105, 107, 109). In unserer Studie beträgt die 1 Jahr tumorfreie Überlebensrate der offenen Resektion 69,2 % und der laparoskopischen

Resektion 51,3 % (p-Wert Log-Rank Test: 0,229). Eine systematische Analyse zwischen der offenen und der laparoskopischen Behandlung eines zirrhotischen HCC von Twaij et al. im Jahr 2014 zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des tumorfreien Überlebens. Die 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate beträgt 50 % für die offene Resektion und 52 % für die laparoskopische Resektion. Die 5 Jahre tumorfreie Überlebensrate beträgt 35,5 % für die laparoskopische Resektion und 33,6 % für die offene Resektion (106).

In zahlreichen Publikationen wurde das Overall-Survival zwischen dem offenen und laparoskopischen Verfahren bereits mehrmals analysiert. In den meisten Publikationen wurde kein signifikanter Einfluss des laparoskopischen Verfahrens auf das Überleben identifiziert (103, 105, 107, 109, 110). Der Unterschied der Todesfälle in unserer Studie ist nicht signifikant (1 Todesfall bei der laparoskopischen und 4 Todesfälle bei der offenen Gruppe, p-Wert: 0,139). Die 90-Tage Mortalität und das Overall-Survival unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant. Die 1 Jahr Überlebensrate in unserer Studie für das offene Verfahren beträgt 91,7 % und für das laparoskopische Verfahren 90,9 %. Diese Ergebnisse sind mit dem Ergebnis der Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 vergleichbar. Parks et al. haben in ihrer Meta-Analyse eine 1 Jahr Überlebensrate von 91,3 % für das offene Verfahren und 92,0 % für das laparoskopische Verfahren festgestellt (110).

4.5 Die Kurationsrate-Analyse

Bei dieser Analyse wird die Rezidivfreiheit für mindestens 24 Monate als Kuration definiert. Die Kurationsrate in unserer Studie beträgt 40,0 % (n=34/85). Die Mikrometastasen bzw. vaskuläre Invasion, die Tumorgrade (G), die Multifokalität und die Leberzirrhose sind Risikofaktoren, die in verschiedenen Publikationen hinsichtlich des frühen und späten Rezidivs bereits untersucht worden sind (86, 88, 111, 112). In unserer Studie ist die Multifokalität der einzig signifikante Risikofaktor für ein frühes Rezidiv. 89,7 % der Patienten mit einem multifokalen Tumor entwickelten innerhalb 24 Monaten ein Rezidiv (n=26/29). Die Leberzirrhose hat in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Kuration. 53,6 % der zirrhotischen Patienten (n=15/28) und 63,2 % der nicht-zirrhotischen Patienten (n=36/57) entwickelten ein Rezidiv innerhalb 24 Monaten. Portolani et al. und Poon et al. haben in ihren Studien beobachtet, dass das frühe Rezidiv mit einem schlechteren Outcome verbunden ist. Die 1, 3 und 5 Jahre Überlebensrate (OS) war signifikant besser für das späte Rezidiv (88, 111). Portolani et al. berichtet ferner von einer guten 1, 3 und 5 Jahre Überlebensrate (94,1 %, 65,3 % und 40,4 %), wenn das Rezidiv kurativ behandelt werden kann. Das Rezidivaufreten sollte aus seiner Sicht nicht unbedingt als ein Misserfolg der

HCC-Resektion betrachtet werden, da das Overall-Survival bei der Möglichkeit der kurativen Rezidivbehandlung ziemlich gut ist. (111).

4.6 Die Leberteilresektion im Vergleich zur Transplantation

- Das Disease-Free Survival

Die 1, 2 und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate für unsere Child-A-zirrhatischen Patienten innerhalb der UNOS-T2 Kriterien beträgt 68,0 %, 54,0 % und 43,2 %. Die 1 Jahr und 3 Jahre tumorfreie Überlebensrate der transplantierten Patienten beträgt laut Shen et al. 95,3 % und 91,8 % und laut Qu et al. 86,8 % und 83,7 %. (45, 76). Allein durch die Zahl können wir nicht feststellen, dass die Lebertransplantation in Bezug auf das Disease-Free-Survival eine bessere Überlebensrate bietet. Aber dadurch, dass die Lebertransplantation ebenfalls die Leber-Grunderkrankung der Patienten auch mitbehandelt, ist sicherlich ein Vorteil für die Patienten.

- Das Overall Survival

Die allgemeinen Überlebensraten unserer Child-A-zirrhatischen Patienten innerhalb der UNOS-T2 Kriterien werden mit den Überlebensraten der transplantierten Patienten anderer Studien verglichen. Unsere 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate beträgt 89,6 % und 81,8 %. Shen et al. berichten in der Studie eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate für die mit UNOS-T2 Kriterien transplantierten Patienten von 89,0 % und 83,2 % (45) und Qu et al. berichten im Jahr 2018 eine 1 Jahr und 3 Jahre Überlebensrate von 89,7 % und 83,7 % (113).

Die Lebertransplantation ist mit einer durchschnittlichen Wartezeit von ungefähr 12 – 24 Monaten verbunden (70). Diese Wartezeit ist laut der Studie von Palmer et al. kein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Disease-Free- und Overall-Survival (114). Palmer et al. haben festgestellt, dass insbesondere eine hohe AFP-Konzentration bzw. ein schneller Anstieg der AFP-Konzentration ein prädiktiver Faktor für eine schlechte tumorfreie Überlebensrate und gesamte Überlebensrate nach einer Lebertransplantation ist (114). Unsere Studie zeigt, dass die Leberteilresektion für die Child A-zirrhatischen Patienten innerhalb der UNOS-T2 Kriterien eine gute Überlebensrate bietet. Eine Beurteilung der AFP-Konzentration, seiner Anstiegsgeschwindigkeit und der Multifokalität könnte für die Therapieentscheidung zwischen der Leberteilresektion oder Lebertransplantation sehr wichtig sein.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend war unser Patientenkollektiv trotz der geringen Fallzahl im Hinblick auf die Geschlechts- und Altersverteilung als auch die Tumorgroße mit denen der internationalen Studienlage vergleichbar. Leberzirrhose wurde bei 45 Patienten (36,9 %) festgestellt. Major Leberresektion wurde bei 42 Patienten (34,4 %) durchgeführt. Insgesamt konnte bei 110 Patienten (90,2 %) eine R0-Resektion erreicht werden.

Postoperative Komplikation wurde bei 65 Patienten (53,3 %) gefasst. Die häufigsten Leberoperation-spezifischen Komplikationen waren Infektion (27,8 %) und Aszites (18 %). Die Inzidenz von postoperativem Leberversagen, Nachblutung und Galleleckage waren alle kleiner als 5 %. Die postoperativ pulmonale Komplikation wurde bei 13 Patienten (10,7 %) dokumentiert. Schwergradige Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation sind bei 18 Patienten (14,8 %) beobachtet worden. Die 90-Tage Mortalität in unserer Studie beträgt 4,1 %. Die postoperativ pulmonalen Komplikationen und die Major-Resektion sind in unserer Studie wichtige Prädiktionsparameter für eine verlängerte Aufenthaltsdauer. Durch den Propensity-Score Abgleich, wurde es festgestellt, dass die laparoskopische Leberresektion zu einem signifikant kürzeren stationären Aufenthalt führt (11 Tage vs. 16 Tage).

Während der Nachsorgen wurde ein Tumorrezidiv bei 58 Patienten festgestellt. Die tumorfreie Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren beträgt jeweils 59,3 %, 49,1 % und 45,4 %. Die Kurationsrate beträgt 40,0 %. Die Multifokalität ist ein signifikanter Risikofaktor für das intrahepatische Rezidiv innerhalb von 24 Monaten. Die Patienten ohne Zirrhose hatten signifikant häufigere extrahepatische Metastasen als die Patienten mit einer Zirrhose.

Die Überlebensrate unserer Patienten nach 1, 2 und 3 Jahren beträgt jeweils 82,5 %, 75,3 % und 71,4 %. Durch die multivariate Analyse ging nur das T-Stadium des HCC als ein signifikanter Faktor für das Disease-Free- und Overall-Survival hervor.

Conclusion

In summary, despite the low number of patients in our study, the patient and tumor characteristics, in terms of gender and age distribution as well as the size of the tumor were comparable to those of the international studies. Cirrhosis was found in 45 patients (36.9%). Major liver resection was performed in 42 patients (34.4%). Overall, R0 resection was achieved in 110 patients (90.2%). Postoperative complication was recorded in 65 patients (53.3%). The most common liver surgery-specific complications were infection (27.8%) and ascites (18%). The incidence of postoperative liver failure, bleeding and bile leakage were all less than 5%. The postoperative pulmonary complication was documented in 13 patients (10.7%). Severe complications according to Clavien-Dindo classification were observed in 18 patients (14.8%). The 90-day mortality in our study was 4.1%. The postoperative pulmonary complications and the major resection are important predictive parameters for a prolonged length of stay in our study. Through the propensity score comparison, it was found that laparoscopic liver resection leads to a shorter inpatient stay (11 days vs 16 days).

During the follow-up, tumor recurrence was noted in 58 patients. The disease-free survival after 1, 2 and 3 years are respectively 59.3%, 49.1% and 45.4%. The curative rate in our study is 40.0%. Multifocality is a significant risk factor for intrahepatic recurrence within 24 months. Patients without cirrhosis had significantly more frequent extra-hepatic metastases than patients with cirrhosis.

The overall survival of our patients after 1, 2 and 3 years are respectively 82.5 %, 75.3 % and 71.4 %. By multivariate analysis, only the T-stage of HCC emerged as a significant factor in disease-free- and overall survival.

6. Abkürzungsverzeichnis

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis-B Virus
HCV	Hepatitis-C Virus
NASH	nicht alkoholische Steato-Hepatitis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
AIH	Autoimmun Hepatitis
MELD-Score	Model for End-Stage Liver Disease
vgl.	vergleiche
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
INR	International Normalized Ratio
UNOS	United Network for Organ Sharing
bzw.	beziehungsweise
IARC	International Agency for Research on Cancer
WHO	World Health Organization
RNA	Ribonukleinsäure
AFP	Alpha Fetoprotein
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PIVKA-II	Protein induced by vitamin K absence or antagonist II
DKK-1	dickkopf 1
ARG-1	Arginase-1
GPC-3	Glypican-3
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
EASL-EORTC	European Association for the Study of Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer
TNM	T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium
cTNM	klinische TNM
pTNM	pathologische TNM
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
LTx	Lebertransplantation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
RFA	Radiofrequenz Ablation
MWA	Mikrowellen Ablation
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
RCT	Randomized Controlled Trial

UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PD	Privat Dozent
PHLF	Post Hepatectomy Liver Failure
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologica Medica
UCSF	University of California San-Francisco
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
AP	Asia Pacific
FABIB	Failure Aszites Bleeding Infektion Bile-Leak
SSI	Surgical Site Infection
PPC	Postoperative Pulmonary Complications
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
OP	Operation
BMI	Body-Mass-Index
z.B.	zum Beispiel
OS	Overall Survival
DFS	Disease-Free-Survival
TPG	Transplantationsgesetz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
LS	Lebersegment
EK	Erythrozyten Konzentrat
h	Stunde
Gr.	Grad
Z.n.	Zustand nach
HWK	Halswirbelkörper
Th	Thoraxwirbelkörper
LWK	Lumbalwirbelkörper
k.A.	keine Angabe

7. Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0 2013; AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. Available from: <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
3. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2015. p. 42-5.
4. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom. *Dtsch Arztebl International.* 2014;111(7):101-6.
5. Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S. Operatives Risiko bei hepatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl International.* 2007;104(26):A-1914.
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
7. Slotta JE, Kollmar O, Ellenrieder V, Ghadimi BM, Homayounfar K. Hepatocellular carcinoma: Surgeon's view on latest findings and future perspectives. *World J Hepatol.* 2015;7(9):1168-83.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
9. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma.* 2014;1:115-25.
10. Deng GL, Zeng S, Shen H. Chemotherapy and target therapy for hepatocellular carcinoma: New advances and challenges. *World J Hepatol.* 2015;7(5):787-98.
11. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg); 2016. p. 68-71.
12. Balogh J, Victor D, 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016;3:41-53.
13. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut; 2017.
14. Cauchy F, Belghiti J. A clinical perspective of the link between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2015;2:19-27.
15. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine.* 2016;95(8).
16. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-76.
17. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation.* 2005;115(2):209-18.
18. Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, Sgarra C, Antonaci S. Laminin-5 with transforming growth factor-beta1 induces epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1375-83.
19. Neuvet C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol.* 2010;52(4):594-604.
20. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol.* 2016;65(5):1031-42.
21. Hepatitis B vaccines. *Releve epidemiologique hebdomadaire.* 2009;84(40):405-19.
22. Cramp ME. HBV + HCV = HCC? *Gut.* 1999;45(2):168-9.
23. Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012;100(Pt F):9-562.
24. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 1994;3(1):3-10.
25. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama.* 2015;313(22):2263-73.
26. Chiba T, Suzuki E, Saito T, Ogasawara S, Ooka Y, Tawada A, et al. Biological features and biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(16):2020-8.
27. Geramizadeh B, Seirfar N. Diagnostic Value of Arginase-1 and Glypican-3 in Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Metastatic Carcinoma of Liver. *Hepat Mon.* 2015;15(7):e30336.
28. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
29. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7(1):35-41.
30. Duseja A. Staging of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(Suppl 3):S74-9.

31. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*. 2004;40(1):124-31.
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
33. Hsu CH, Shen YC, Shao YY, Hsu C, Cheng AL. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *J Hepatocell Carcinoma*. 2014;1:85-99.
34. Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2018;7(1):1-19.
35. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10126):1163-73.
36. Manzini G, Henne-Bruns D, Porzolt F, Kremer M. Is there a standard for surgical therapy of hepatocellular carcinoma in healthy and cirrhotic liver? A comparison of eight guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000129.
37. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(3):325-30.
38. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali M, Bertuzzo F, et al. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7525-33.
39. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(1):79-86.
40. Lee CF, Yu MC, Kuo LM, Chan KM, Jan YY, Chen MF, et al. Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction. *Chang Gung medical journal*. 2007;30(4):333-8.
41. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.
42. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29(1):6-17.
43. Lin XJ, Yang J, Chen XB, Zhang M, Xu MQ. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *J Surg Res*. 2014;188(2):489-95.
44. Thelen A, Benckert C, Tautenhahn HM, Hau HM, Bartels M, Linnemann J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg*. 2013;100(1):130-7.
45. Shen JY, Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Wang WT, et al. Liver transplantation versus surgical resection for HCC meeting the Milan criteria: A propensity score analysis. *Medicine*. 2016;95(52):e5756.
46. Vitale A, Huo T-I, Cucchetti A, Lee Y-H, Volk M, Frigo AC, et al. Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(6):1901-7.
47. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant*. 2012;12(3):706-17.
48. Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL, Bhargava P, Dighe MK, Yeh MM, et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;203(1):W34-47.
49. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(5):656-62.
50. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205(1):27-36.
51. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul J-L, Fayet G, de Lajarte-Thirouard A-S, Boudjema K. Resection of Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver: Analysis of Risk Factors for Survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(5):663-70.
52. Worns MA, Bosslet T, Victor A, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Heise M, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(6):718-28.
53. Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg*. 2013;257(3):377-82.
54. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. *Am J Surg*. 2012;204(2):222-31.
55. Chen J, Li H, Liu F, Li B, Wei Y. Surgical outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma for various resection extent. *Medicine*. 2017;96(12):e6460.

56. Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma: The European experience. *J BUON*. 2017;22(5):1160-71.
57. Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Updates Surg*. 2017;69(3):291-311.
58. Chen K, Pan Y, Zhang B, Liu XL, Maher H, Zheng XY. Laparoscopic versus Open Surgery for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of High-Quality Case-Matched Studies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1746895.
59. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(11):693-700.
60. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(43):A-1947.
61. Aloia TA, Hemming A, Schwartz M. Surgical treatment of hepatocellular cancer: expert consensus conference. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(5):311-2.
62. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1347-54.
63. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
64. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):35-43.
65. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
66. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):50-60.
67. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
68. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26.
69. Toso C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant*. 2014;14(10):2221-7.
70. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123-8.
71. Jang JH, Lee JW, Hong JT, Jin YJ. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *J Hepatocell Carcinoma*. 2015;2:123-9.
72. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 57(4):794-802.
73. Na BG, Kim JM, Oh DK, Lee KW, Kang TW, Choi GS, et al. Clinical outcomes of laparoscopic radiofrequency ablation of single primary or recurrent hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm). *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2017;92(5):355-60.
74. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):25-34.
75. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):56-66.
76. Qu Z, Ling Q, Gwiasda J, Xu X, Schrem H, Beneke J, et al. Hangzhou criteria are more accurate than Milan criteria in predicting long-term survival after liver transplantation for HCC in Germany. *Langenbeck's archives of surgery*. 2018;403(5):643-54.
77. Patil V, Shetmahajan M. Massive transfusion and massive transfusion protocol. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):590-5.
78. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
79. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 149(5):713-24.

80. Hoekstra LT, Wakkie T, Busch OR, Gouma DJ, Beuers U, van Gulik T. Predictors of posthepatectomy ascites with or without previous portal vein embolization. *Dig Surg.* 2012;29(6):468-74.
81. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 149(5):680-8.
82. Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, et al. Risk factors for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(1):122-9.
83. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford).* 2011;13(8):528-35.
84. Choudhuri AH, Chandra S, Aggarwal G, Uppal R. Predictors of postoperative pulmonary complications after liver resection: Results from a tertiary care intensive care unit. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* 2014;18(6):358-62.
85. Lepere V, Vanier A, Loncar Y, Lemoine L, Vaillant JC, Monsel A, et al. Risk factors for pulmonary complications after hepatic resection: role of intraoperative hemodynamic instability and hepatic ischemia. *BMC anesthesiology.* 2017;17(1):84-.
86. 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;38(2):200-7.
87. Sasaki K, Shindoh J, Margonis GA, Nishioka Y, Andreatos N, Sekine A, et al. Effect of Background Liver Cirrhosis on Outcomes of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg.* 2017;152(3):e165059.
88. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89(3):500-7.
89. Witjes CD, de Man RA, Eskens FA, Dwarkasing RS, Zondervan PE, Verhoef C, et al. [Hepatocellular carcinoma: the significance of cirrhosis for treatment and prognosis--retrospective study]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 2010;154:A1747.
90. Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterology.* 2014;14(1):117.
91. Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *European radiology.* 2014;24(7):1446-54.
92. Huan-wei C, Shan L, Wan-Yee L, Feng-jie W, Fei-wen D, Chun-hung LE, et al. Prognostic impact of hepatic resection for hepatocellular carcinoma: The role of the surgeon in achieving R0 resection – A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2015;13:297-301.
93. Nobili C, Marzano E, Oussoultzoglou E, Rosso E, Addeo P, Bachellier P, et al. Multivariate analysis of risk factors for pulmonary complications after hepatic resection. *Ann Surg.* 2012;255(3):540-50.
94. Kim KH, Choi YK. Long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2012;16(3):98-104.
95. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Ng IOL, Liu CL, Lam CM, et al. Improving Survival Results After Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study of 377 Patients Over 10 Years. *Ann Surg.* 2001;234(1):63-70.
96. Lin CW, Chen YS, Lin CC, Lee PH, Lo GH, Hsu CC, et al. Significant predictors of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection. *PloS one.* 2018;13(9):e0202650.
97. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons.* 2003;197(5):753-8.
98. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 1993;105(2):488-94.
99. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery.* 141(3):330-9.
100. Hong YJ, Kim SH, Choi GH, Kim KS, Choi JS. Long-term outcome after liver resection and clinicopathological features in patients with small hepatocellular carcinoma. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2011;15(4):199-205.
101. Lu C-C, Chiu C-C, Wang J-J, Chiu Y-H, Shi H-Y. Volume–Outcome Associations after Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: a Nationwide Taiwan Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2014;18(6):1138-45.

102. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, Brunetti F, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg*. 2003;138(7):763-9; discussion 9.
103. Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, Roudie J, Agostini H, Franco D, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1170-6.
104. Alkhalili E, Berber E. Laparoscopic liver resection for malignancy: a review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13599-606.
105. Sarpel U, Hefti MM, Wisniewsky JP, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1572-7.
106. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8274-81.
107. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Abu Hilal M, Pearce NW, Primrose JN, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2011;13(5):295-308.
108. Belli G, Limongelli P, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Belli A, et al. Laparoscopic and open treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2009;96(9):1041-8.
109. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, Brunetti F, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg-Chicago*. 2003;138(7):763-9.
110. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, B OB, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)*. 2014;16(2):109-18.
111. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*. 2006;243(2):229-35.
112. Yeh CN, Lee WC, Chen MF, Tsay PK. Predictors of long-term disease-free survival after resection of hepatocellular carcinoma: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):916-21.
113. Qu Z, Ling Q, Gwiasda J, Xu X, Schrem H, Beneke J, et al. Hangzhou criteria are more accurate than Milan criteria in predicting long-term survival after liver transplantation for HCC in Germany. *Langenbeck's archives of surgery*. 2018;403(5):643-54.
114. Palmer WC, Lee D, Burns J, Croome K, Rosser B, Patel T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of Wait Time at a Single Center. *Annals of hepatology*. 2017;16(3):402-11.

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater und gleichzeitig auch meinem Betreuer, Herrn PD. Dr. med. Jun Li, für die Ermöglichung dieser Dissertation, die kompetente Einführung in das Gebiet der Leberchirurgie und die Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken. Bei Problemen stand er mir stets innerhalb kurzer Zeit hilfsbereit zur Seite. Dank seiner immer kompetenten Unterstützung fanden sich Antworten auf all meine Fragen, und mir wurde ein zügiges Arbeiten und Vorankommen ermöglicht.

Ferner danke ich Frau Prof. Dr. Annamaria Rucktäschel für Ihre mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ganz herzlichen Dank auch meinen Eltern, Geschwistern und meiner Freundin, die mich in meiner Arbeit mit viel Geduld, Zuspruch und Motivation begleitet und unterstützt haben.

9. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: