

Aus der Klinik für Allgemein-,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Ergebnisse nach Leberresektionen bei hepatozellulären Karzinomen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2020

vorgelegt von: Christina Junkes
geboren am 20.01.1990

Tag der Promotion: 28.09.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Glanemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Krawczyk

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
Ana.LR	Anatomische Leberresektion
ASA	American Society of Anaesthesiologists
Atyp.LR	Atypische Leberresektion
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CEA	Karzinomembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
e.LR	Einfache Leberresektion
G	Grading
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HZV	Herzzzeitvolumen
INR	International Normalized Ratio
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
3-/ 5-JÜR	3-/ 5-Jahresüberlebensrate
LK	Lymphknoten
LR	Leberresektion
m.LR	Mehrfache Leberresektion
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease
OP	Operation
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
Phx	Leberresektion
PET	Positronenemissionstomographie
RFA	Radiofrequenzablation
R-Status	Resektionserfolg
SPSS	Superior Performing Software System
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TVO	Totale vaskuläre Okklusion
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Zusammenfassung	1
	Summary	2
II	Einleitung	
2.1	Epidemiologie	3
2.2	Ätiologie	4
2.3	Leberanatomie	4
2.4	Therapie	
2.4.1	Leberresektion	6
2.4.2	Leberchirurgie	9
2.4.3	Neo-/adjuvante und palliative Therapien	12
2.5	Fragestellung	13
III	Material und Methoden	
3.1	Patientenauswahlkriterien	14
3.2	Datenerhebung	15
3.3	Statistik	17
IV	Ergebnisse	
4.1	Patientenangaben	
4.1.1	Patientenanzahl, Geschlecht, Alter	18
4.1.2	Komorbiditäten, Risikoprofil	19
4.2	Tumormorphologie	
4.2.1	TNM-Klassifikation	21
4.2.2	Metastasenanzahl	22
4.3	Therapie	
4.3.1	Operationsverlauf	23
4.4	Postoperativer Verlauf	
4.4.1	Postoperative Komplikationen	25
4.4.2	Nicht chirurgische Komplikationen	26
4.4.3	Chirurgische Komplikationen	27
4.4.4	Postoperativer stationärer Verlauf	28
4.4.5	Adjuvante Therapien	29
4.5	Follow-up	
4.5.1	Aktueller Status	30
4.5.2	Langzeitüberleben	32
4.5.3	Rezidive	35
4.5.4	Einfluss von adjuvanter Chemotherapie/alternativen und anderen Therapien auf das Langzeitüberleben	37
4.5.5	Einfluss des Alters auf das Langzeitüberleben	39
4.5.6	Einfluss von Zirrhose auf das Langzeitüberleben	41
4.5.7	Einfluss des T-Stadiums auf das Langzeitüberleben	43

4.5.8	Einfluss intra- und postoperativer Parametern auf das Langzeitüberleben	46
V	Diskussion	
5.1	Allgemeines	49
5.2	Frühe Ergebnisse	
5.2.1	Wahl des Resektionsverfahrens	50
5.2.2	Einfluss des Resektionsverfahrens auf den intraoperativen Verlauf	50
5.2.3	Einfluss des Resektionsverfahrens auf den postoperativen Verlauf	51
5.3	Späte Ergebnisse	
5.3.1	Gesamtüberleben	52
5.3.2	Einfluss adjuvanter Chemotherapie	57
5.3.3	Einfluss des Alters	58
5.3.4	Einfluss von Zirrhose	60
5.3.5	Einfluss des T-Stadiums	62
5.3.6	Einfluss des Resektionserfolgs	63
5.3.7	Einfluss postoperativer Komplikationen	63
5.4	Schlussfolgerung	64
VI	Literaturverzeichnis	66
VII	Tabellenverzeichnis	73
VIII	Abbildungsverzeichnis	75
IX	Danksagung	77
X	Lebenslauf	78
XI	Anhang	79

I. Zusammenfassung

Kurative Therapiemöglichkeiten des HCC sind die Lebertransplantation, die Leberresektion und die lokale Ablation. Es wird angenommen, dass bei resektablen Tumoren durch Resektionen die besten Langzeitergebnisse erzielt werden können. Unterschieden wird zwischen anatomischen und atypischen Resektionen. Bei atypischen Resektionen wird parenchymsparend reseziert, wohingegen sich bei anatomischen Resektionen an den Segmentgrenzen orientiert wird. Dennoch ist trotz einer Resektion die Rezidivrate sehr hoch. Bei Erfüllung der Resektionskriterien kann eine erneute Resektion sehr gute Langzeitergebnisse erbringen.

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob bestimmte Patientengruppen von atypischen (atyp.LR), anatomischen (ana.LR), einfachen (e.LR) oder mehrfachen Resektionen (m.LR) profitieren und ob die Art des Resektionsverfahrens Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt. In unserer retrospektiven Studie wurden 157 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von April 2001 bis Februar 2015 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie an der Universitätsklinik Homburg/Saar eine Leberresektion aufgrund eines HCC in kurativer Intention erhielten. Insgesamt wurden bei den 157 Patienten 176 Operationen durchgeführt. Diese unterteilten sich in 60 atypische und 96 anatomische Resektionen. 17 Patienten wurden mehrfach reseziert.

Die Studie zeigt, dass in der Gruppe der atypischen Resektionen die Patienten signifikant häufiger an Zirrhose ($p < 0,001$), portaler Hypertonie ($p < 0,001$) und Hepatitis C ($p = 0,002$) litten. Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten (JÜR) nach atypischen bzw. anatomischen Resektionen betrugen 50% bzw. 45%, sowie 35% bzw. 30% ($p = 0,538$). Signifikant länger war die Zeit bis zur Rezidiventstehung bei atyp.LR ($p = 0,039$). Die 3- und die 5-JÜR waren nach m.LR mit 60% bzw. 45% länger als die der einfach Resezierten, bei denen betrugen sie 45% und 30% ($p = 0,092$). Signifikant häufiger wurden ältere Patienten (> 70 Jahre) mehrmals reseziert ($p = 0,035$). Sie hatten eine signifikant längere 5-JÜR als gleichaltrige nach e.LR ($p = 0,049$). Patienten mit Zirrhose lebten ebenfalls tendenziell länger nach m.LR ($p = 0,072$).

Durch atypische Leberresektionen konnten im Vergleich zu anatomischen Resektionen gleichwertige Ergebnisse im Hinblick auf das Langzeitüberleben erreicht werden. Eine atypische Resektion hat den Vorteil, dass eine Resektion bei vorliegender Zirrhose durchgeführt werden kann. Auch bei Rezidiven profitieren Patienten im Hinblick auf das Langzeitüberleben von einer chirurgischen Therapie. Wenn die Möglichkeit für eine erneute Resektion besteht, sollte diese durchgeführt werden, denn nur durch eine Resektion kann eine Kuration erreicht werden.

Summary

Curative therapies of HCC are the liver transplantation, the liver resection and the ablation. If the tumour is resectable, the best long term survival can be achieved by resection. There is a difference between anatomic and non-anatomic resections. With non-anatomic resections parenchymal saving surgery is performed, whereas anatomic resections are based on the segment boundaries meaning that a segment needs to be removed. Nevertheless, despite a resection, the recurrence rate is very high. If the resection criteria are fulfilled, resection will deliver the best long-term survival.

In our retrospective study, the data of 157 patients has been analysed. In the period from April 2001 to February 2015, these patients underwent a liver resection in curative intention in the Department of General, Visceral, Vascular and Children Surgery at the University Hospital Homburg/Saar. A total of 176 operations were performed. Whereas 17 patients underwent repeated liver resections.

The study shows that non-anatomic resections were significantly associated with cirrhosis ($p < 0.001$), portal hypertension ($p < 0.001$) and hepatitis C ($p = 0.002$). The 3- and 5-year survival rates after non-anatomic and anatomic resections were 50% and 45% and 35% and 30%, ($p = 0.538$). The time to recurrence was significantly longer after atyp.LR ($p = 0.039$). The 3- and 5- year survival rates after m.LR were 60% and 45%, and after e.LR 45% and 30% ($p = 0.092$). Significantly more often older patients (> 70 years) were repeated resected ($p = 0.035$). They had a significantly longer 5-year survival rate than patients of the same age with single resections ($p = 0.049$). Patients with cirrhosis also benefited from m.LR ($p = 0.072$). Non-anatomic liver resections have equivalent long-term survival results compared to anatomic resections. A non-anatomic resection has the advantage that a resection can be done in the presence of cirrhosis. Even with recurrences, patients benefit from surgical therapy for long-term survival. If the possibility exists for a repeated resection, this should be done, because only through a resection a curation can be achieved.

II. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Am häufigsten kommen hepatozelluläre Karzinome (HCC) in Entwicklungsländern vor. 83% der schätzungsweise 782.000 weltweiten, jährlichen Neuerkrankungen werden dort diagnostiziert [93]. In Afrika entlang der Sub-Sahara und in Ostasien liegt die Inzidenz bei über 20 HCC pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In südeuropäischen Ländern sind es im Vergleich zwischen 10 und 20 Einwohnern pro Jahr. Nord- und Südamerika, Nordeuropa sowie Ozeanien besitzen die niedrigste Inzidenz von weniger als 5 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr [17, 86]. Männer sind häufiger davon betroffen als Frauen [31, 59]. Bei ihnen stellt es die fünfthäufigste diagnostizierte Krebsart weltweit und die zweithäufigste Krebsart, die tödlich verläuft, dar. Bei Frauen nimmt das HCC den Platz, der am siebthäufigsten diagnostizierten Krebsart weltweit und den sechsten Platz bei den durch Krebs verursachten Todesfällen ein [41, 74].

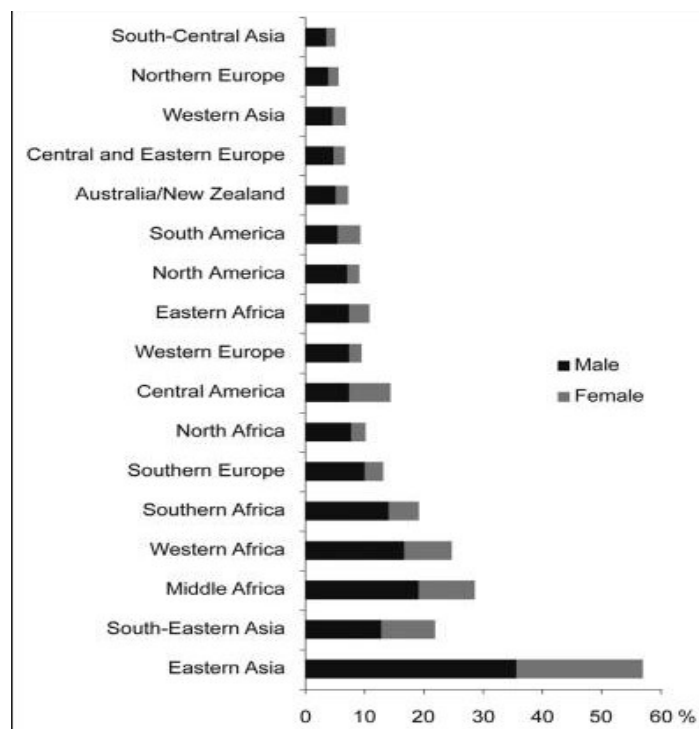


Abbildung 1: Inzidenz des HCC in verschiedenen geographischen Regionen. Abbildung aus „Kim DY, Han K-H.: Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer“ [41]

2.2 Ätiologie

7% aller Krebsarten stellen primäre Lebertumore dar. Über 90% davon sind HCC [4]. In mehr als 90% der Fälle, entsteht ein HCC auf dem Boden einer Zirrhose [6, 75]. Bis zu 4% aller Zirrhosepatienten entwickeln jährlich ein HCC [31, 59]. Deren weltweit häufigsten Ursachen sind die viralen Hepatitiden B und C sowie Alkoholabusus [7, 87]. Ein Patient mit Leberzirrhose, die durch eine chronische Hepatitis B Infektion (HBV) verursacht wurde, erkrankt mit einem 100-fach erhöhten Risiko an einem HCC [74]. Insgesamt ist HBV sowohl für 50% aller HCC als auch für fast alle HCC-Erkrankungen im Kindesalter verantwortlich. Gerade in Afrika entlang der Sub-Sahara als auch in Asien stellt HBV den größten Risikofaktor dar. Eine chronische Hepatitis C Infektion (HCV) dagegen ist in Japan [9], Südeuropa und Nordamerika als häufigste Ursache zu nennen [89]. Eine dadurch verursachte Zirrhose erhöht das jährliche Risiko um 2-5%, ein HCC zu entwickeln. Ursächlich für chronische Lebererkrankungen in westlichen Ländern sind häufig Alkoholabusus und eine nicht durch Alkohol verursachte Fettleber (NAFLD) [4]. Weitere Faktoren, welche das Risiko an einem HCC zu erkranken steigern, sind ein fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, Diabetes mellitus, eine familiäre Disposition [16, 30, 88], eine Exposition mit Aflatoxin B, sowie eine hereditäre Hämochromatose [31, 59].

2.3 Leberanatomie

Die Leber ist das größte parenchymatöse Organ des Menschen und macht beim Erwachsenen etwa 2,5% seines Körpergewichts aus. Ihre geschützte Lage im rechten Oberbauch und die Fähigkeit zur Regeneration verdeutlichen ihre lebenswichtige Funktion. Das Lig. falciforme unterteilt die Leber in einen linken und einen rechten Leberlappen. Als funktionelle Grenze zwischen ihnen dient die Cantlie-Linie, oder Cava-Gallenblasen-Linie, welche eine gedachte Linie zwischen Gallenblasenbett und V. cava inferior darstellt. Die verbreitete anatomische Einteilung der Leber in acht Segmente geht auf den Chirurg und Anatom Claude Couinaud aus dem Jahr 1957 zurück. Der Lobus caudatus stellt das Segment I dar. Die anderen Segmente werden von dort aus im Uhrzeigersinn benannt. Die Segmente I-IV zählen zu dem linken, die Segmente V-VIII zu dem rechten Leberlappen. Das Segment IV kann aufgrund seiner Gallenwegsdrainage und seiner

Gefäßversorgung in ein oberes (IVa) und ein unteres (IVb) Segment unterteilt werden [29, 58, 72].

Die Leber wird zu 20-25% über die A. hepatica propria und zu 75-80% über die Pfortader mit Blut versorgt. Die beiden zuführenden Gefäße verlaufen zusammen mit dem abführenden Ductus choledochus bis zur Leberpforte im Lig. hepatoduodenale [55, 59]. Der venöse Abfluss erfolgt über die linke, rechte und mediane Lebervene, die direkt in die V. cava inferior münden [29]. Das Zentrum jedes Segments enthält einen Zufluss aus der A. hepatica und der Pfortader, sowie einen segmentalen Gallengang [55]. Zusammen bilden diese die portale Trias [58]. Der rechte Leberlappen wird von der rechten Leberarterie und dem rechten Pfortaderstammast versorgt. Die Gallendrainage erfolgt durch den rechten Hauptgallengang. Der linke Leberlappen bekommt Zuflüsse aus der linken Leberarterie und dem linken Pfortaderstammast. Die Gallendrainage erfolgt in den linken Hauptgallengang [29]. Die Lebervenen liegen in der Peripherie eines jeden Segments [58] und teilen die Leber in zwei Sektoren. Die rechte Leberhälfte wird von dem anterioren und posterioren Sektor gebildet, die linke vom medialen und lateralen [20].

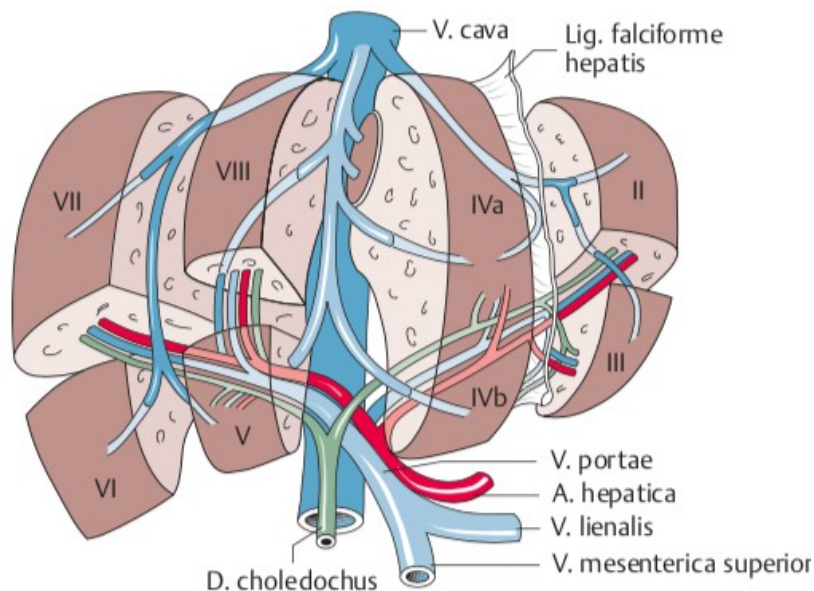


Abbildung 2: Leberanatomie nach Couinaud. Abbildung aus: „Henne-Bruns D. Duale Reihe Chirurgie“ [29]

2.4 Therapie

2.4.1 Leberresektion

In frühen Stadien verläuft das HCC meistens symptomlos, was eine klinische Diagnosestellung erschwert. Zudem muss der Tumor erst eine erhebliche Größe erreichen, ehe er angrenzende Strukturen oder Organe infiltriert [81]. Aufgrund der späten Diagnosestellung liegt die mittlere Überlebensdauer zwischen 6 und 20 Monaten [73, 89].

Es stehen drei kurative Therapieverfahren zur Behandlung des HCC zur Verfügung: die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation und die Tumorablation [68, 103]. Das beste Langzeitergebnis für resektable Tumore liefert die komplette chirurgische Resektion, was sie auch zur Therapie der ersten Wahl macht [2, 4, 7, 28]. Jedoch sind nur 30% der Patienten mit HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für eine Leberresektion geeignet, während bei den meisten betroffenen Personen die Diagnose erst in einem zu weit fortgeschrittenen Stadium für eine chirurgische Therapie gestellt wird [2, 54, 91].

Primär resektable HCC bei Patienten ohne Leberzirrhose sollten einer Resektion zugeführt werden [103]. Um eine Leberresektion in Betracht ziehen zu können, muss das Tumorstadium, die Funktion des zugrundeliegenden Leberparenchyms und die Größe der verbleibenden Restleber beurteilt werden [28, 85].

Kontraindikationen für eine Resektion bei Patienten ohne Leberzirrhose sind [103]:

- eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation
- allgemeine Inoperabilität des Patienten aufgrund dessen Komorbiditäten
- Tumorbefall aller drei Lebervenen
- fehlende funktionelle Leberreserve

Bei Patienten mit Leberzirrhose und einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien kann eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Denn durch eine Transplantation werden sowohl das HCC als auch die zugrundeliegende Zirrhose behandelt [29, 75, 103].

Die Milan-Kriterien lauten [29, 75, 103]:

- ein Tumorherd $< 5\text{cm}$ oder maximal drei Tumorherde $< 3\text{cm}$
- keine extrahepatische Tumormanifestation
- keine makroskopische Gefäßinvasion

Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Child A oder B Zirrhose, welche nicht transplantiert werden können, können mit kurativen Verfahren wie Resektion oder Ablation behandelt werden, wenn nicht mehr als drei Herde $<3\text{cm}$ vorliegen. In Einzelfällen kann eine Resektion oder Ablation sogar bei 1-3 Herde bis zu 5cm Größe durchgeführt werden [103]. Bei einer Ablation wird zwischen Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) und perkutaner Ethanolinjektion (PEI) unterschieden [2, 16, 54, 86]. Die RFA gilt dabei als sicherste Methode. Sie liefert Ansprechraten von bis zu 80% bei Tumoren zwischen 3 und 5cm [103]. Radiofrequenzwellen versetzen die umgebenden Moleküle in Schwingung. Dadurch entsteht Wärme, welche das umliegende Gewebe destruiert [29].

Bei einem solitären Herd $>5\text{cm}$ kann bei Erfüllung der Resektionskriterien ebenfalls noch eine Resektion durchgeführt werden. Allerdings gilt zu beachten, dass bei einer Child-A-Zirrhose mehr als 40% des Leberparenchyms benötigt werden, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden. Im Vergleich dazu sind bei einer gesunden Leber 25-30% funktionell ausreichend [12, 21, 103].

Unterschieden wird zwischen einer atypischen und einer anatomischen Resektion. Das Resektionsausmaß einer anatomischen Resektion basiert auf der Segmententeilung von Couinaud, wobei immer ganze Segmente reseziert werden. Bei der atypischen Resektion wird der Tumor mit einem Sicherheitsabstand unabhängig von Segmentgrenzen aus der Leber entfernt [79, 84]. Diese Methode wird überwiegend bei Zirrhosepatienten durchgeführt [51, 84, 86]. Da sie bereits präoperativ eine eingeschränkte Leberfunktion besitzen, senkt der Erhalt eines größtmöglichen Restlebervolumens das Risiko eines postoperativen Leberversagens [22, 54].

Die Entscheidung, ob eine Ablation oder eine Resektion durchgeführt wird, ist hauptsächlich vom Ausmaß der portalen Hypertension abhängig. Je höher der Grad der portalen Hypertension, desto häufiger entstehen Komplikationen nach der Resektion. Weiterhin spielt auch das perioperative Risiko des Patienten bei der Entscheidung über das Therapieverfahren eine Rolle [103].

Die folgende Abbildung liefert einen Überblick über die erläuterten Therapieverfahren. Auf die nicht-chirurgischen Verfahren wird im weiteren Verlauf noch eingegangen.

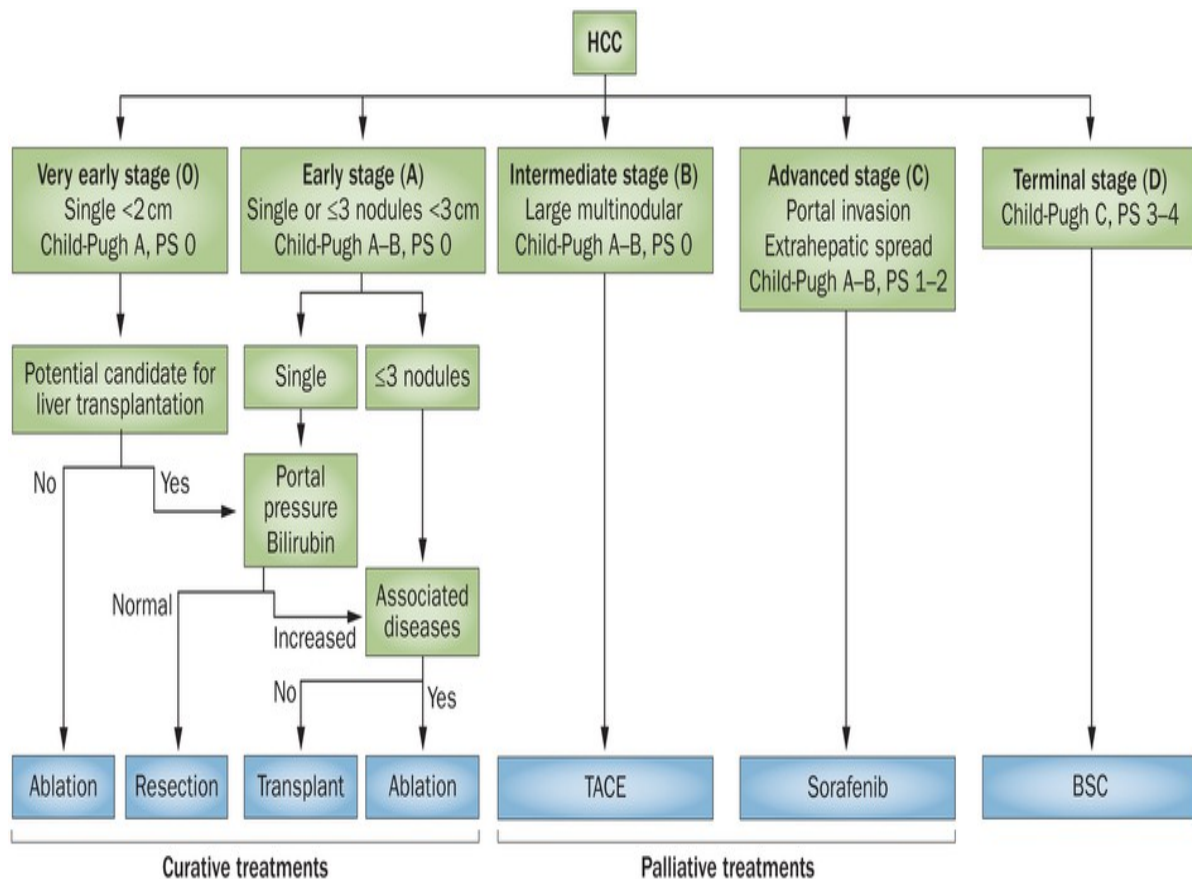


Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlung eines HCC. Abbildung aus: „Nomenclature of hepatic anatomy and resections: A review of the Brisbane 2000 system. J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.“ [82]

Trotz einer erfolgten kurativen Resektion erleiden 60% der Patienten in den nachfolgenden Jahren ein Rezidiv. Unterschieden werden frühe von späten Rezidiven. Frühe Rezidive entstehen innerhalb von zwei Jahren nach der Resektion. Ursächlich dafür sind nach der Resektion verbliebene und nun in andere Leberregionen streuende maligne Tumorzellen. Häufig treten diese bei einem großen Tumolvolumen, venöser Infiltration sowie einer hohen alpha-Fetoproteinkonzentration (AFP) auf. Hingegen treten späte Rezidive erst nach über zwei Jahren nach der Resektion auf. Sie manifestieren sich als de-novo Tumore, welche häufig auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen [34, 49, 101].

Im Falle eines Rezidivs ist eine Resektion die Therapie der Wahl. Im Vergleich zu nicht chirurgischen Therapien, bietet sie mehrfach resezierten Patienten einen Überlebensvorteil [18, 42, 78, 100]. Wie bei der Erstmanifestation des Tumors ist eine Resektion nur bei einem geringen Teil der Patienten durchführbar, da die Tumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits multifokal sind und die vorherrschende Leberfunktion zu schlecht ist [35, 51, 100].

2.4.2 Leberchirurgie

Über die ersten Leberresektionen wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts berichtet. Damals handelte es sich fast ausschließlich nur um Notfalloperationen. 1888 führte der Chirurg Carl Langenbuch erstmalig eine Resektion des linken Leberlappens durch [29, 72, 99]. Die erste anatomiegerechte Leberlappenresektion erfolgte 1910 durch den Chirurg Walter Wendel. Allerdings waren Leberresektionen zu dieser Zeit sehr risikoreich, da diese mit hohen Blutverlusten verbunden waren [25].

Heutzutage gehören Leberresektionen zum chirurgischen Alltag. Aufgrund des verbesserten perioperativen Managements und neuerer OP-Techniken liegt deren Mortalitätsrate mittlerweile unter 5% [5, 13, 14, 71].

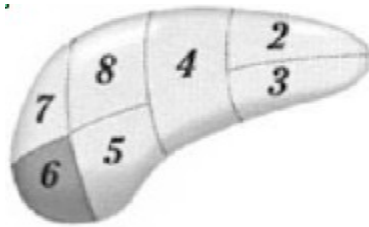
Nach der Lagerung und der Hautdesinfektion des Patienten erfolgt der Hautschnitt. Die Standardinzision ist ein rechtsseitiger Rippenbogenrandschnitt, der nach laterodorsal ausläuft. Er kann über die Mittellinie hinaus als linksseitiger Rippenbogenrandschnitt erweitert und bei ausgedehnten Eingriffen nach kranial bis zum Xiphoid verlängert werden, ein sogenannter Mercedes-Stern-Schnitt [32]. Nach Durchtrennung des Lig. falciforme, beginnt jede Operation mit einer Exploration der Peritonealhöhle, um Kontraindikationen für eine Resektion, wie eine sichtbare extrahepatische Metastasierung oder eine Peritonealkarzinose auszuschließen. Präoperativ angefertigte MRT und CT Bilder sind wegweisend für den Gesamtüberblick. Ergänzend dazu kann ein intraoperativer Ultraschall (IOUS) durchgeführt werden [3]. Dieser erleichtert die Aussage über die Tumorlokalisation, dessen Lagebeziehung zu vaskulären Strukturen [13] und vermindert das Risiko, Gallengänge zu verletzen [72]. Unter Ausschluss des Ductus choledochus wird das Lig. hepatoduodenale für ein späteres Pringle-Manöver angezügelt (inflow-Okklusion). Ziel ist es, den perioperativen Blutverlust so gering wie möglich zu halten, da die Leber mit 25% des Herzzeitvolumens (HZV), dies entspricht etwa 1500ml Blut pro Minute, sehr stark durchblutet wird. Ist eingriffsbedingt von einer längeren Dissektionsphase auszugehen, verringern eine intermittierende Hilusokklusion, eine durch Ischämie und Reperfusion bedingte Parenchymschädigung. Zusätzlich kann zur oben beschriebenen inflow-Okklusion, bei Bedarf eine totale vaskuläre Okklusion (TVO) durchgeführt werden. Bei dieser wird der venöse Rückstrom durch ein Anzügeln und Abklemmen der V. cava inferior blockiert [3, 29, 32]. Ischämiezeiten von einer Stunde werden abhängig von Vorschäden toleriert [25].

Die eingesetzten Dissektionsinstrumente können in selektiv und nicht-selektiv eingeteilt werden. Zu den nicht-selektiven Instrumenten zählen thermische Instrumente, wie Laser und me-

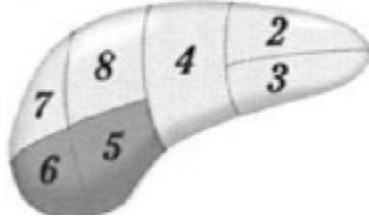
chanische Instrumente, wie das Skalpell. Die stumpfe Dissektion gehört zu den selektiven Dissektionsverfahren. Ein Beispiel ist die 1958 von Lin et al. beschriebene Finger-fracture-Technik, bei der Lebergewebe unter inflow-Okklusion zwischen Finger und Daumen zerdrückt wird. So können Gefäße und Gallengänge isoliert und gegebenenfalls im Anschluss ligiert werden [65, 69]. Ein weiteres selektives Dissektionsverfahren stellt der Ultraschallaspirator (CUSA) dar. Eine durch Ultraschall erzeugte Energie bewirkt eine Fragmentation aufgrund des im Gewebe gelösten Wasseranteils des Leberparenchyms. Durch seinen Einsatz konnte der intraoperative Blutverlust sowie die Mortalität und Morbidität gesenkt werden [53, 69]. Ein weiteres selektives Instrument stellt der Water-Jet-Dissektor dar, der mit einem Hochdruckwasserstrahl Zellverbände spaltet [69]. Gegebenenfalls kann die Resektionsfläche mit Fibrinkleber oder Kollagenvlies abgedichtet werden [53]. Bei ausgedehnteren Eingriffen kann der Einsatz eines Cell-Savers nützlich sein [32].

Die Leber besitzt eine einzigartige Regenerationsfähigkeit. 60-80% einer gesunden Leber können reseziert werden, der Rest regeneriert diesen Verlust und innerhalb eines Jahres ist die Restleber wieder auf mindestens 75% ihres Ausgangsvolumens gewachsen [59]. Wie bereits erwähnt, wird zwischen anatomischen und atypischen Resektionen unterschieden. Zu anatomischen Resektionen gehören Segmentresektionen, bei denen ein und Bisegmentresektionen, bei denen zwei Segmente entfernt werden sowie Hemihepatektomien. Bei einer Hemihepatektomie orientiert sich der Operateur an der chirurgischen Grenze der beiden Leberlappen, der Cava-Gallenblasen-Linie. Vor der Parenchymdurchtrennung werden die Hilusgefäße dargestellt. Anschließend werden die entsprechende zuführende Arterie als auch der Pfortaderast isoliert, ligiert und durchtrennt. Gleiches geschieht mit dem jeweiligen Gallengang und der drainierenden Vene. Bei ausgedehnterem Tumorbefall kann die Indikation einer erweiterten Hemihepatektomie gestellt werden. Analog zur klassischen Hemihepatektomie rechts werden zusätzlich die Segmente IVa und IVb mitentfernt. Bei der erweiterten Hemihepatektomie links gehören die Segmente V und VIII zum Resektionsausmaß dazu. Demgegenüber stehen atypische Resektionen. Diese umfassen sowohl kleine Resektionen im Sinne von Keilresektionen bei kleineren oder auch größeren und insbesondere bei randständigen Tumoren [3, 32, 59].

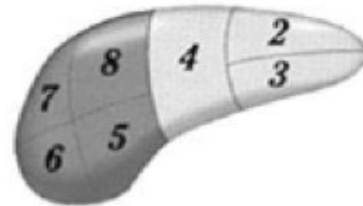
Segmentresektion
(Resektion Segment 6)



Bisegmentomie
(Resektion Segmente 5 und 6)



Hemihepatektomie rechts
(Resektion Segmente 5, 6, 7, 8)



Hemihepatektomie links
(Resektion Segmente 2, 3, 4,
evtl. mit Segment 1)

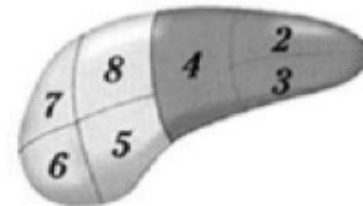


Abbildung 4: Varianten der anatomischen Leberresektion. Abbildung aus: „Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: A review of the Brisbane 2000 system. J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.“ [82]

2.4.3 Neo-/adjuvante und palliative Therapien

Im Folgenden werden neo-, adjuvante und palliative Therapieoptionen erläutert, da für den Großteil der Patienten bei Diagnosestellung aufgrund des zu weit fortgeschrittenen Tumorstadiums keine operative Therapie durchgeführt werden kann. Die therapeutischen Optionen sind bedingt durch die Chemoresistenz des HCC begrenzt. Weiterhin besitzen viele Patienten durch ihre fortgeschrittene Leberzirrhose eine eingeschränkte Leberfunktion, was die Auswahl des Chemotherapeutikums sowie dessen Dosierung erschwert [79].

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist eine palliative Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit großen oder multifokalen inoperablen HCC und einer guten Leberfunktion. Die TACE vereinigt zwei therapeutische Prinzipien. Zum einen hat die Embolisation das Ziel die Sauerstoffzufuhr des Tumors möglichst vollständig zu unterbinden. Zum anderen steigert eine gleichzeitige arterielle Applikation eines Chemotherapeutikums deren Effizienz. Die TACE macht sich zum Nutzen, dass das HCC überwiegend arteriell versorgt wird und somit das Embolisat anzieht [29, 30]. Der Überlebensgewinn liegt in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium zwischen 6 und 10 Monaten [103]. Die Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren betragen jeweils 82%, 47% und 26% [86].

Bei weiter fortgeschrittenen, nicht resezierbaren HCC mit Fernmetastasen oder einer lokoregionär nicht kontrollierbaren hepatischen Tumormanifestation kann eine palliative Therapie mit Sorafenib angewendet werden [1, 39, 103]. Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, welcher die Tumorzellproliferation hemmt und dadurch eine Apoptose induziert. Das mediane Überleben wird durch dessen Anwendung von 7,9 auf 10,7 Monate verlängert. Allerdings wird Sorafenib nur Patienten mit Child-Pugh A und stabiler B-Zirrhose empfohlen. Bei Child-Pugh C Patienten kommt Sorafenib aufgrund der begrenzten Lebenserwartung nicht zum Einsatz [79].

In klinischen Studien wurden sowohl als palliative als auch als adjuvante Therapie die Anwendung von verschiedenen Tyrosinkinase-, mTOR-, unterschiedlichen Rezeptor-Inhibitoren sowie klassische Chemotherapeutika, wie Doxorubicin, getestet. Jedoch verlängerte keine der Substanzen das Überleben weder als palliative noch als adjuvante Therapie signifikant [76, 79]. Somit ist bei resezierten Patienten eine adjuvante Therapie nach derzeitiger Datenlage nicht indiziert [103].

Eine neoadjuvante Therapie wird nicht empfohlen. Jedoch können palliative Therapien eine Reduktion des Tumors bewirken. TACE, Radio-, Chemo- und Immuntherapien wurden zum Downstaging getestet. Dadurch können 8-18% der nicht resezierbaren Tumoren, verkleinert

und im Anschluss reseziert werden [96]. Doch deren Nutzen bleibt umstritten, da eine präoperativ durchgeführte TACE eine Leberresektion aufgrund von entstandenen Adhäsionen erschwert. Weiterhin kann die partielle Tumornekrose bewirken, dass die verbleibenden Tumorzellen weniger fest anhaften und wahrscheinlicher während der Leberresektion in den Blutstrom freigesetzt werden [47].

2.5 Fragestellung

Als kurative Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem HCC gibt es drei verschiedene Therapieoptionen: die Resektion, die Lebertransplantation und die Ablation. Bei Patienten ohne Leberzirrhose stellt die Resektion den Goldstandard dar, während bei Patienten mit Leberzirrhose bei Erfüllung der Milan-Kriterien bevorzugt eine Transplantation durchgeführt wird. Jedoch ist auch bei Patienten mit Zirrhose bei einer guten Leberfunktion eine Resektion möglich. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Resektion als kurative Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit HCC. Bedingt durch die häufig vorbestehenden Grunderkrankungen der Leber wird das Resektionsausmaß individuell für jeden Patienten festgelegt. So wird vor allem bei Zirrhosepatienten überwiegend eine atypische Resektion durchgeführt, um eine größtmögliche Restleber zu erhalten.

Viele Autoren gehen allerdings davon aus, dass der Resektionsabstand bei diesem Verfahren nicht ausreiche und es somit im Vergleich zu einer großen Resektion zu einer früheren Rezidiventstehung mit verringerter Überlebenschance kommen könne. Trotz einer erfolgreichen R0-Resektion ist die Rezidivrate in den ersten drei Jahren sehr hoch. Nach entsprechender Reevaluation und Berücksichtigung des Risikoprofils des Patienten kann eine wiederholte Leberresektion durchgeführt werden. In der Literatur werden bei Rezidiven häufig erneute Resektionen mit nicht chirurgischen Therapiemöglichkeiten verglichen. Eine erneute Resektion scheint mit einem Überlebensvorteil einherzugehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob bestimmte Patientengruppen von atypischen, anatomischen, sowie von einfachen oder mehrfachen Resektionen profitieren und ob die Art des Resektionsverfahrens Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt.

III. Patienten und Methodik

3.1 Patientenauswahlkriterien

Die Arbeit schließt Patienten mit einem HCC ein, die im Beobachtungszeitraum vom 01.04.2001 bis zum 28.02.2015 an dem Universitätsklinikum des Saarlandes eine Leberresektion in kurativer Zielsetzung erhielten. Insgesamt handelt es sich um 157 Patienten, bei denen, aufgrund von Mehrfachoperationen, 176 Leberresektionen durchgeführt wurden (Abb.5).

Diese unterteilen sich in:

- 70 atypische Resektionen
- 42 Segmentresektionen
- 21 Bisegmentektomien
- 10 Hemihepatektomien links
- 3 erweiterte Hemihepatektomien links
- 20 Hemihepatektomien rechts
- 10 erweiterte Hemihepatektomien rechts

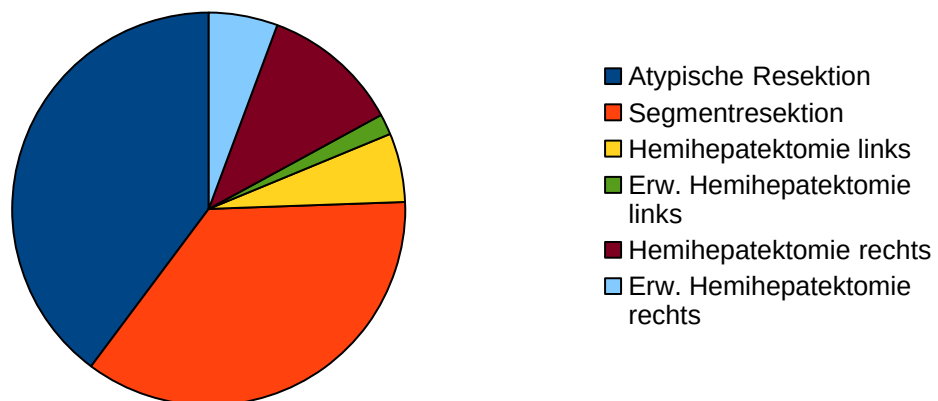


Abbildung 5: Verteilung der Therapiearten

3.2 Datenerhebung

Das klinikinterne Patientendokumentationssystem (SAP® ERP 6.0 EHP5 (Deutschland)) gewährte Zugriff auf die 157 verwendeten Patientendaten. Weiterhin wurden Daten aus den Originalpatientenakten, Akten des Zentralarchivs sowie mit Hilfe von Hausärzten zusammengetragen. Diese wurden retrospektiv in eine Access-Datenbank (Microsoft Access 2010, Deutschland) eingegeben.

Es handelt sich bei den erhobenen Daten um epidemiologische Daten sowie um Vorerkrankungen. Ebenso wurden Informationen über die präoperative laborchemische und bildgebende Diagnostik, welche sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt wurde, erfasst. Darüber hinaus wurde bei Rezidiven Angaben zur vorliegenden Tumorerkrankung sowie zur bisherigen Therapie und der Art der Chemotherapie zusammengetragen. Anhand der vorliegenden Grunderkrankung und der Komorbiditäten wurden die Patienten in die ASA-Klassifikation eingeordnet (s. Anhang). Informationen über die Operation, wie die Art des Verfahrens, deren Dauer und das Auftreten von intraoperativen Komplikationen waren relevant. Angaben zum postoperativen stationären Aufenthalt wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Klassifikation des Tumors erfolgte nach der TNM-Klassifikation (s. Anhang). Auch wurden Angaben über die postoperative Nachbehandlung zusammengetragen.

Einen Überblick über die erfassten Daten liefert die Tabelle 1.

Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf konnten durch spätere ambulante oder erneuten stationären Aufenthalten gewonnen werden. Im Oktober 2015 erfolgte die letzte Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit. Fehlende Daten konnten mit Hilfe von Hausärzten und Einwohnermeldeämtern ergänzt werden.

Access-Maske	Angaben
1 - Stammdaten des Patienten	Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Kontaktdaten, Patientenummer, Hausarzt, Onkologe
2 - Anamnese	Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation, Karnofsky-Index, OP-Indikation, präoperative Diagnostik (Ultraschall, CT, MRT, PET, Tumormarker CEA und CA 19-9, Leberbiopsie), Tumorstadium und operative Therapie des Primarius, lokale oder systemische Zusatztherapie
3 - Risikofaktoren und präoperative Therapie	Vorerkrankungen, leberchirurgische und abdominelle Voroperationen, Tumore in der Vorgeschichte, weitere Informationen über eine präoperative Therapie (Chemotherapie, Bestrahlung, Embolisation), Child-Pugh-Score
4 - Operative Dokumentation	Therapieart, OP-Zeit, intraoperative Komplikationen, Resektionszeit, Dissektionsart, Resektatausdehnung, ZVD, Urinausscheidung, Blutverlust, Infusionsmenge, Transfusionen, Körpertemperatur
5 - Erweiterte operative Dokumentation	Resektion, Gefäßokklusion, verwendete Instrumente
6 - Postoperativer Verlauf	Dauer der Intensivtherapie und des stationären Aufenthaltes, Nachbeatmung, Blutkonserven, Thoraxdrainage, operative Revision, postoperative Komplikationen
7 - Tumor/ Metastasenreport	R-Status, histologisches Tumorstadium, Größe, Gewicht und Lokalisation des Resektats
8 - Nachbeobachtung	Anschlussbehandlungen, systemische und lokale Zusatztherapie, aktueller Status, Rezidive, Sterbedatum, Todesursache

Tabelle 1: Acces-Datenbank

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS© 23 (SPSS Inc., Chicago, USA). Das Patientenkollektiv wurde jeweils in zwei Gruppen eingeteilt. „Atypische Resektionen“ (atyp.LR) wurden mit „anatomischen Resektionen“ (ana.LR) verglichen. Bei Patienten, welche mehrfach reseziert wurden, wurde nur deren erste Resektion betrachtet, weshalb hier von 156 Patienten ausgegangen wurde, da ein Patient von den 157 nur seine zweite Leberresektion an der Uniklinik Homburg durchführen lies. Des Weiteren wurden „einfache“ (e.LR) mit „mehrfachen Resektionen“ (m.LR) verglichen.

Es handelt sich um eine unverbundene Stichprobe. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fischer miteinander verglichen. Bei kardinalen, nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Wurde bei diesen von einer Normalverteilung ausgegangen, wurde der t-Test durchgeführt. Statistische Signifikanzen werden durch den p-Wert dargestellt. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,01 wird als „signifikant“ angesehen. Bei einem p-Wert von $<0,01$ bis 0,001 gilt dieser Unterschied als „sehr signifikant“. Unterschreitet dieser 0,001 wird von „hoch signifikant“ gesprochen.

Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Inwiefern Variablen positiv oder negativ auf die Überlebenszeit Einfluss nehmen, wurde durch die Cox-Regressionsanalyse überprüft. Überlebenszeiten zweier Gruppen konnten mittels des Log-Rank-Test miteinander verglichen werden.

Im Folgenden werden die meisten Ergebnisse in Kreuztabellen dargestellt. Es wird jeweils die Anzahl der Patienten, auf welche die zu untersuchende Variable zutrifft mit der entsprechenden Prozentangabe oder der Mittelwert $\pm$ der Standardabweichung darunter aufgeführt. Mediane Überlebenszeiten werden mit ihren Standardfehlern und ihren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. P-Werte, welche als statistisch signifikant gelten, werden fettgedruckt dargestellt.

IV. Ergebnisse

4.1 Patientenangaben

4.1.1 Patientenanzahl, Geschlecht, Alter

Bei 156 Patienten wurden 96 (61,5%) anatomische und 60 (38,5%) atypische LR durchgeführt (Tab.2).

Weiterhin handelte sich insgesamt um 140 (89,2%) e.LR und 17 (10,8%) m.LR (Tab.2).

Patienten >70 Jahre wurden signifikant häufiger mehrmals reseziert (64,7%), bei den <70-Jährigen waren es 35,3% ($p=0,032$). In der Gruppe der einfachen Resektionen waren die meisten Patienten (65,0%) <70 Jahre. Nur 35,0% waren älter als 70 Jahre. Das Durchschnittsalter bei e.LR und m.LR war ebenfalls signifikant verschieden ($p=0,021$). Bei Patienten mit m.LR betrug das Durchschnittsalter $69,9 \pm 9,0$ Jahre. Einmalig resezierte Patienten waren im Schnitt mit $64,1 \pm 10,8$ Jahren etwas jünger (Tab.2).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
n	60 38,5%	96 61,5%	-	140 89,2%	17 10,8%	-
Frauen	17 28,3%	27 28,1%	1,000	37 26,4%	7 41,2%	0,252
Männer	43 71,7%	69 71,9%		103 73,6%	10 58,8%	
Alter bei Phx (in Jahren)	$64,7 \pm 11,1$	$65,7 \pm 11,8$	0,508	$64,1 \pm 10,8$	$69,9 \pm 9,0$	0,021
<70 Jahre	38 63,3%	57 59,4%	0,736	91 65,0%	6 35,3%	0,032
>70 Jahre	22 36,7%	39 40,6%		49 35,0%	11 64,7%	

Tabelle 2: Patientenanzahl, Geschlecht, Altersverteilung atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ =signifikant

4.1.2 Komorbiditäten, Risikoprofil

Die häufigste Nebenerkrankung in allen vier Gruppen war die arterielle Hypertonie (atyp.LR vs. ana.LR: 51,7% vs. 61,5%; $p=0,247$ und e.LR vs. m.LR: 57,1 % vs. 58,8%; $p=1,000$).

Den Platz der zweithäufigsten Komorbidität nahm die Leberzirrhose ein. Statistisch signifikant war, dass weniger Zirrhose-Patienten (36,5%) eine ana.LR erhielten ($p<0,001$). Demgegenüber standen 47 (78,3%) Patienten in der Gruppe der atyp.LR, wovon die meisten (72,9%) in das Child-Pugh-Stadium A eingeordnet werden konnten ($p<0,001$). Darüber hinaus wurden signifikant häufiger bei Patienten mit portaler Hypertension eine atyp.LR (30,0%) durchgeführt. In der Gruppe der ana.LR waren es 9,4% ($p=0,002$). Ebenso signifikant war, dass mehr HCV positive Patienten (33,3%) in der Gruppe der atyp.LR vertreten waren (ana.LR: 12,5%) ($p=0,002$).

In der Gruppe der ana.LR gab es signifikant mehr Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung (wie KHK) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe atyp.LR (atyp.LR vs. ana.LR: 8 (13,3%) vs. 32 (33,3%); $p=0,008$).

Auffallend war, dass häufiger Patienten, die an einer zusätzlichen Lebererkrankung litten, nur einmalig reseziert wurden. Allerdings lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Tabelle 3 sind die häufigsten Risikofaktoren und Komorbiditäten zusammengefasst.

Vorerkrankung	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Art. Hypertonie	31 <i>51,7%</i>	59 <i>61,5%</i>	0,247	80 <i>57,1%</i>	10 <i>58,8%</i>	1,000
Zirrhose	47 <i>78,3%</i>	35 <i>36,5%</i>	<0,001	76 <i>54,3%</i>	7 <i>41,2%</i>	0,319
Child-Pugh A	35 <i>72,9%</i>	29 <i>82,9%</i>	<0,001	58 <i>41,4%</i>	6 <i>35,3%</i>	0,112
Child-Pugh B	10 <i>21,3%</i>	5 <i>14,2%</i>		15 <i>10,7%</i>	0 <i>0,0%</i>	
unbekannt	3 <i>6,4%</i>	1 <i>2,9%</i>		0 <i>0,0%</i>	0 <i>0,0%</i>	
Portale Hypertonie	18 <i>30,0%</i>	9 <i>9,4%</i>	0,002	26 <i>18,6%</i>	1 <i>5,9%</i>	0,309
HCV	20 <i>33,3%</i>	12 <i>12,5%</i>	0,002	30 <i>21,4%</i>	2 <i>11,8%</i>	0,527
HBV	12 <i>20,0%</i>	13 <i>13,5%</i>	0,370	24 <i>17,1%</i>	2 <i>11,8%</i>	0,740
Adipositas (BMI >30)	27 <i>45,0%</i>	33 <i>34,4%</i>	0,236	52 <i>37,1%</i>	8 <i>47,1%</i>	0,440
BMI	27,9±4,1	26,5±4,3	0,073	26,5±3,8	28,0±4,6	0,326
Fettleber	16 <i>26,7%</i>	16 <i>16,7%</i>	0,156	30 <i>21,4%</i>	2 <i>11,8%</i>	0,527
Kard. Vorer- krankung	8 <i>13,3%</i>	32 <i>33,3%</i>	0,008	35 <i>25,0%</i>	5 <i>29,4%</i>	0,769
Diabetes mellitus	23 <i>38,3%</i>	40 <i>41,7%</i>	0,739	58 <i>41,4%</i>	5 <i>29,4%</i>	0,436
COPD	9 <i>15,0%</i>	18 <i>18,8%</i>	0,665	24 <i>17,1%</i>	4 <i>23,5%</i>	0,508
Komp. Nierenin- suffizienz	3 <i>5,0%</i>	10 <i>10,4%</i>	0,373	12 <i>8,6%</i>	1 <i>5,9%</i>	1,000

Tabelle 3: Risikofaktoren und Vorerkrankungen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

Die Tabelle 4 zeigt die Aufteilung der Patienten nach ASA-Klassifikation präoperativ. Signifikante Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen lagen nicht vor.

ASA	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
2	27 45,0%	44 45,8%	0,866	62 44,3%	10 58,8%	0,293
3	28 46,7%	49 51,0%		71 50,7%	6 35,3%	
unbekannt	5 8,3%	3 3,1%		7 5,0%	1 5,9%	

Tabelle 4: ASA-Klassifikation atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ =signifikant

4.2 Tumormorphologie

4.2.1 TNM-Klassifikation

Die Klassifikation des Tumors sowie sein histopathologisches Grading und Informationen über das Residualtumorvolumen erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Patienten, die eine atyp.LR erhielten, hatten ein signifikant niedrigeres T-Stadium als Patienten aus der Gruppe der ana.LR ($p < 0,001$). 48,3% der Patienten aus der Gruppe der atyp.LR hatten ein T1-Stadium. In der Gruppe der ana.LR waren es nur 33,3%. T3 war das häufigste Stadium in dieser Gruppe (atyp.LR vs. ana.LR: 8,3% vs. 38,5%) (Tab.5).

Auffallend war, dass in der Gruppe der m.LR 58,8% der Patienten dem T1-Stadium angehörten. In der Gruppe der e.LR waren es mit 37,1% weniger ($p = 0,464$) (Tab.5).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich Lymphknoten- und Fernmetastasen, Resektionsrändern, sowie ihres histopathologischen Gradings waren in keiner der Gruppen zu beobachten. Zusammenfassend war festzustellen, dass sowohl Lymphknoten- als auch Fernmetastasen selten vorkamen und generell Tumore im G2 Stadium am häufigsten vertreten waren (Tab.5).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
T1	29 48,3%	32 33,3%	<0,001	52 37,1%	10 58,8%	0,464
T2	22 36,7%	21 21,9%		40 28,6%	3 17,6%	
T3	5 8,3%	37 38,5%		38 27,1%	4 23,5%	
T4	3 5,0%	4 4,2%		7 5,1%	0 0,0%	
N0	60 100%	94 97,9%	0,524	138 98,6%	17 100%	1,000
N1	0 0,0%	2 2,1%		2 1,4%	0 0,0%	
M0	59 98,3%	92 95,8%	0,650	135 96,4%	17 100%	1,000
M1	1 1,7%	4 4,2%		5 3,6%	0 0,0%	
R0	49 81,7%	78 81,3%	0,712	116 82,9%	12 70,6%	0,660
R1	11 18,3%	16 16,7%		23 16,4%	4 23,5%	
G1	4 6,7%	7 7,3%	0,315	9 6,4%	2 11,8%	0,551
G2	42 70,0%	53 55,2%		84 60,0%	12 70,6%	
G3	9 15,0%	22 22,9%		29 20,7%	2 11,8%	

Tabelle 5: TNM-Klassifikation atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

4.2.2 Metastasenanzahl

In allen Gruppen wurde der Tumor überwiegend von einem Knoten gebildet. In der Gruppe der ana.LR waren es 75,0% und 67,7% in der Gruppe der atyp.LR. 94,1% der Patienten aus der Gruppe von m.LR und 67,9% der Patienten aus der Gruppe von e.LR besaßen ebenfalls einen Tumorknoten (Tab.6).

Knoten	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
1	45 75,0%	65 67,7%	0,648	95 67,9%	16 94,1%	0,338
2	6 10,0%	13 13,5%		19 13,6%	0 0,0%	
3	3 5,0%	4 4,2%		7 5,0%	0 0,0%	
4	0 0,0%	2 2,1%		2 1,4%	0 0,0%	
Multipel	5 5,0%	7 7,3%		11 7,9%	1 5,9%	
unbekannt	1 1,7%	5 5,2%		6 4,3%	0 0,0%	

Tabelle 6: Knotenanzahl atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ = signifikant

4.3 Therapie

4.3.1 Operationsverlauf

Die durchschnittliche OP-Dauer betrug bei Patienten mit atyp.LR $138,4 \pm 60,9$ min und war signifikant kürzer als bei ana.LR, wo es $173,7 \pm 75,0$ min waren ($p = 0,003$). Der Blutverlust war mit $496,8 \pm 514,4$ ml bei atyp.LR und $885,6 \pm 1240,2$ ml bei ana.LR knapp nicht signifikant verschieden ($p = 0,051$). Signifikant häufiger wurden in der Gruppe der ana.LR intraoperativ Erythrozytenkonzentrate verabreicht (atyp.LR vs. ana.LR: $0,3 \pm 1,9$ vs. $0,7 \pm 2,2$, $p = 0,027$). $8,3 \pm 4,0$ cm war im Durchschnitt das größte Seitenmaß bei atypischen Resektaten. Hingegen waren es $14,8 \pm 4,8$ cm bei anatomischen Resektaten. Der p-Wert lag hier bei $< 0,001$, somit war dieser Unterschied signifikant. Ebenfalls war mit einem p-Wert von $< 0,001$ der Unterschied bezüglich des Resektatgewichts signifikant verschieden. $158,8 \pm 168,3$ g wogen Resektate im Durchschnitt bei atyp.LR, bei ana.LR waren es sogar $737,1 \pm 763,7$ g.

Die OP-Dauer bei den mehrfachen resezierten Patienten war mit $142,9 \pm 24,1$ min kürzer als bei einfach Resezierten ($175,0 \pm 64,4$ min) ($p = 0,217$). Der Blutverlust war mit $875,3 \pm 1324,1$ ml nach e.LR und $885,7 \pm 1176,4$ ml nach m.LR nahezu identisch ($p = 0,243$). Das größte Seitenmaß betrug bei einmaligen Resektionen $13,1 \pm 4,8$ cm. Im Vergleich dazu war es bei mehrfach Resezierten mit $11,9 \pm 3,9$ cm geringer. Dieser Unterschied war knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,051$). Das Gewicht des Resektats unterschied sich mit

568,7±786,5g bei e.LR und 309,7±240,3g bei m.LR deutlich, war aber nicht statistisch signifikant (p=0,191). Einfach resezierte Patienten hatten intraoperativ eine signifikant höhere Urinausscheidung (e.LR vs. m.LR: 458,3±415,2ml vs. 364,3±326,2ml, p=0,039). Die Tabelle 7a liefert eine detaillierte Übersicht über die intraoperativen Parameter.

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
OP-Dauer [min]	138,4±60,9	173,7±75,0	0,003	175,0±64,4	142,9±24,1	0,217
ZVD vor Resektion [mmHg]	6,5±4,9	5,6±0,7	0,333	5,8±3,5	7,7±4,9	0,832
Blutverlust [ml]	496,8±514,4	885,6±1240,2	0,051	875,3±1324,1	885,7±1176,4	0,243
Infusionsmenge intraop.[ml]	3111,4±1581,7	3538,7±1856,6	0,151	3677,8±1713,2	3214,3±755,9	0,383
Urinmenge intraop. [ml]	425,6±418,5	455,9±438,8	0,779	458,3±415,2	364,3±326,2	0,039
EK intraop.	0,3±1,9	0,7±2,2	0,027	0,5±1,7	0,6±1,5	0,420
FFP intraop.	0,4±1,1	0,8±1,9	0,210	0,9±1,6	0,3±0,8	0,207
TK intraop.	0,2±0,5	0,2±0,6	0,447	0,2±0,5	0,0	0,139
Pringle-Manöver	19 31,7%	27 28,1%	0,719	42 30,0%	5 29,4%	1,000
Größtes Seitenmaß [cm]	8,3±4,0	14,8±4,8	<0,001	13,1±4,8	11,9±3,9	0,051
Gewicht Resektat [g]	158,8±168,3	737,1±763,7	<0,001	568,7±786,5	309,7±240,3	0,195

Tabelle 7a: Intraoperative Parameter atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

Die OP-Dauer in nachfolgenden Resektionen war länger als bei der ersten (1.LR vs. folgende LR: 142,9±24,1min vs. 178,8±75,0min; p=0,151). Die Urinausscheidung in der ersten Resektion war mit 123,3±326,2ml signifikant weniger als in den folgenden mit 434±245,2ml (p=0,027). Das Gewicht des Resektats betrug in der ersten Resektion 309,7±240,3g. In den folgenden Resektionen war es mit 158,7±184,0g tendenziell leichter (p=0,062) (Tab.7b).

	1.LR	Folgende LR	p-Wert
OP-Dauer [min]	142,9±24,1	178,8±75,0	0,151
ZVD vor Resektion [mmHg]	7,7±4,9	6,8±3,8	0,619
Blutverlust [ml]	885,7±1176,4	715,0±469,0	0,072
Infusionsmenge intraop. [ml]	3214,3±755,9	3050,0±1116,8	0,694
Urinmenge intraop. [ml]	123,3±326,2	434,5±245,2	0,027
Pringle-Manöver	4 25,0%	6 30,0%	1,000
Gewicht Resektat [g]	309,7±240,3	158,7±184,0	0,062

Tabelle 7b: Intraoperative Parameter 1. vs. folgende LR, p<0,05=signifikant

4.4 Postoperativer Verlauf

4.4.1 Postoperative Komplikationen

Bei 52 (54,2%) Patienten aus der Gruppe der ana.LR traten postoperativ Komplikationen auf, nach atyp.LR waren es 38,3 % ($p=0,070$). Signifikant häufiger traten in der Gruppe von e.LR postoperative Komplikationen auf (e.LR vs. m.LR: 51,4% vs. 17,6%; $p=0,010$) (Tab.8a).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Keine Komplikationen	37 61,7%	44 45,8%	0,070	68 48,6%	14 82,4%	0,010
Komplikationen	23 38,3%	52 54,2%		72 51,4%	3 17,6%	
Operative Revision	5 8,3%	14 14,6%	0,318	19 13,6%	0 0,0%	0,228
MOV	2 3,3%	4 4,2%	1,000	6 4,3%	0 0,0%	1,000
Tod	4 6,7%	6 6,3%	1,000	10 7,1%	0 0,0%	0,602

Tabelle 8a: Postoperative Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p<0,05$ =signifikant

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen unterschied sich zwischen der ersten und den folgenden Resektionen nicht signifikant (Tab.8b).

	1. LR	Folgende LR	p-Wert
Keine Komplikationen	13 81,2%	17 85,0%	1,000
Komplikationen	3 18,8%	3 15,0%	
Operative Revision	0 0,0%	3 15,0%	0,238
MOV	0 0,0%	0 0,0%	-
Tod	0 0,0%	0 0,0%	-

Tabelle 8b: Postoperative Komplikationen 1. vs. folgende LR, $p<0,05$ =signifikant

4.4.2 Nicht chirurgische Komplikationen

Ein Pleuraerguss war in allen vier Gruppen die häufigste nicht chirurgische Komplikation ((atyp.LR vs. ana.LR: 16,7% vs. 28,1%, $p=0,125$) und (e.LR vs. m.LR: 25,0% vs. 11,8%; $p=0,364$)). Andere Komplikationen traten weniger häufig auf (Tab.9a).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Pleuraerguss	10 16,7%	27 28,1%	0,125	35 25,0%	2 11,8%	0,364
Embolie postop.	0 0,0%	2 2,1%	0,524	2 1,4%	0 0,0%	1,000
Pneumonie	1 1,7%	4 4,2%	0,650	5 3,6%	0 0,0%	1,000
Andere pulmo- nale Komplika- tionen	3 5,0%	7 7,3%	0,742	10 7,1%	0 0,0%	0,602
Kardiale Kom- plikationen	2 3,3%	9 9,4%	0,206	11 7,9%	0 0,0%	0,610

Tabelle 9a: Nicht chirurgische postop. Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p<0,05$ =signifikant

Die Verteilung nicht chirurgischer Komplikationen nach der ersten und nach weiteren Resektionen unterschied sich nicht signifikant. Die häufigste Komplikation war auch hier ein Pleuraerguss. Er trat nach 12,5% aller Erst- und 15,0% bei aller Folgeresektionen auf ($p=1,000$) (Tab.9b).

	1.LR	Folgende LR	p-Wert
Pleuraerguss	2 12,5%	3 15,0%	1,000
Pneumonie	0 0,0%	1 5,0%	1,000
Kardiale Komplikationen	0 0,0%	2 10,0%	0,492

Tabelle 9b: Nicht chirurgische postop. Komplikationen 1. vs. folgende LR, $p<0,05$ =signifikant

4.4.3 Chirurgische Komplikationen

Die postoperative Leberinsuffizienz war die am häufigsten aufgetretene postoperative chirurgische Komplikation in allen vier Gruppen. Sie trat häufiger in der Gruppe der ana.LR (18,8%) als in der Gruppe der atyp.LR (15,0%) ($p=0,665$) sowie häufiger bei Patienten nach e.LR (18,6%) als nach m.LR (5,9%) ($p=0,309$) auf. Am zweithäufigsten traten Biliome/Gallenfisteln auf (Tab.10a).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Blutung/ Hämatom	2 3,3%	6 6,3%	0,711	8 5,7%	0 0,0%	0,600
Biliom/ Gallefistel	2 3,3%	8 8,3%	0,319	10 7,1%	0 0,0%	0,602
V.cava Thrombose	0 0,0%	1 1,0%	1,000	1 0,7%	0 0,0%	1,000
Cholangitis	0 0,0%	2 2,1%	0,524	2 1,4%	0 0,0%	1,000
Leberabszess	0 0,0%	2 2,1%	0,524	2 1,4%	0 0,0%	1,000
Leberinsuffizienz	9 15,0%	18 18,8%	0,665	26 18,6%	1 5,9%	0,309

Tabelle 10a: Chirurgische postop. Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p<0,05$ =signifikant

Chirurgische Komplikationen waren sowohl nach der ersten als auch nach weiteren Resektionen selten (Tab.10b).

	1.LR	Folgende LR	p-Wert
Blutung/ Hämatom	0 0,0%	1 5,0%	1,000
Leberinsuffizienz	1 6,3%	0 0,0%	0,444

Tabelle 10b: Chirurgische postop. Komplikationen 1. vs. folgende LR, $p<0,05$ =signifikant

4.4.4 Postoperativer stationärer Verlauf

Patienten, die eine atyp.LR erhielten, waren durchschnittlich $13,2 \pm 7,5$ Tage postoperativ in stationärer Behandlung. Davon waren sie $2,0 \pm 1,9$ Tage in intensivmedizinischer Behandlung. In der Gruppe der ana.LR waren es mit $18,0 \pm 27,0$ postoperativen und $6,1 \pm 27,5$ intensivmedizinischen Tagen etwas mehr ($p=0,206$ und $p=0,218$) (Tab.11a).

Patienten mit mehrfachen Resektionen blieben durchschnittlich $11,1 \pm 5,4$ Tage postoperativ in stationärer Behandlung. Nach e.LR waren es $16,8 \pm 23,5$ Tage und davon $4,9 \pm 22,9$ Tage intensivmedizinische Behandlung. Kürzer war diese mit $1,3 \pm 0,6$ Tagen nach m.LR ($p=0,104$ und $p=0,051$) (Tab.11a).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Nachbeatmungszeit (in Std.)	$1,2 \pm 3,7$	$9,4 \pm 69,5$	0,486	$7,0 \pm 58,0$	$0,3 \pm 1,3$	0,110
EK postop.	$1,3 \pm 4,7$	$0,6 \pm 1,4$	0,708	$0,9 \pm 3,3$	$0,7 \pm 0,3$	0,115
FFP postop.	$1,3 \pm 5,4$	$1,3 \pm 4,3$	0,299	$1,4 \pm 5,0$	$1,1 \pm 0,5$	0,231
TK postop.	$0,5 \pm 1,9$	$0,1 \pm 0,4$	0,133	$0,3 \pm 1,3$	$0,1 \pm 0,5$	0,967
Tage Intensivtherapie	$2,0 \pm 1,9$	$6,1 \pm 27,5$	0,218	$4,9 \pm 22,9$	$1,3 \pm 0,6$	0,051
Tage postop.	$13,2 \pm 7,5$	$18,0 \pm 27,0$	0,206	$16,8 \pm 23,5$	$11,1 \pm 5,4$	0,104

Tabelle 11a: Postop. stationärer Verlauf atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ =signifikant

Die Tabelle 11b liefert einen Überblick der postoperativen Parametern der ersten und der folgenden Leberresektionen während des stationären Aufenthaltes.

	1.LR	Folgende LR	p-Wert
Nachbeatmungszeit (in Std.)	$0,3 \pm 1,3$	$154 \pm 686,8$	0,498
EK postop.	$0,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 10,6$	0,200
FFP postop.	$0,1 \pm 0,5$	$0,4 \pm 1,8$	0,962
TK postop.	$0,1 \pm 0,5$	$0,4 \pm 1,4$	0,838
Tage Intensivtherapie	$1,3 \pm 0,6$	$9,5 \pm 33,8$	0,542
Tage postop.	$11,1 \pm 5,4$	$21,7 \pm 44,0$	0,116

Tabelle 11b: Postop. stationärer Verlauf 1. vs. folgende LR, $p < 0,05$ =signifikant

4.4.5 Adjuvante Therapien

30,0% der Patienten aus der Gruppe der atyp.LR bekamen eine lokale Zusatztherapie. Hingegen waren es nur 17,7% aus der Gruppe der ana.LR ($p=0,080$). Mit einer systemischen Zusatztherapie wurden 6,7% der Patienten aus der Gruppe der atyp.LR und 14,6% der Patienten aus der Gruppe der ana.LR behandelt ($p=0,197$) (Tab.12).

Mehrfach operierte Patienten wurden signifikant häufiger adjuvant lokal therapiert als einfach Resezierte. Die Hälfte (50,0%) aller Patienten aus der Gruppe der m.LR erhielt eine lokale Zusatztherapie und ein Viertel (25,0%) eine systemische. Bei einfach resezierten Patienten bekamen 19,3% eine lokale und 10,0% eine systemische adjuvante Therapie ($p=0,010$ und $p=0,093$) (Tab.12).

	atyp.LR	ana.LR	p-Wert	e.LR	m.LR	p-Wert
Lokale Zusatz- therapie	18 30,0%	17 17,7%	0,080	27 19,3%	8 50,0%	0,010
Systemische Zu- satztherapie	4 6,7%	14 14,6%	0,197	14 10,0%	4 25,0%	0,093

Tabelle 12: Adjuvante Therapie atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p<0,05$ =signifikant

4.5 Follow up

4.5.1 Aktueller Status

Von den insgesamt 156 Patienten waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups im Oktober 2015 100 Patienten verstorben. In der Gruppe der atyp.LR waren 38 (63,3%) und in der Gruppe von ana.LR 62 (64,7%) Patienten verstorben (Abb.6a, b).

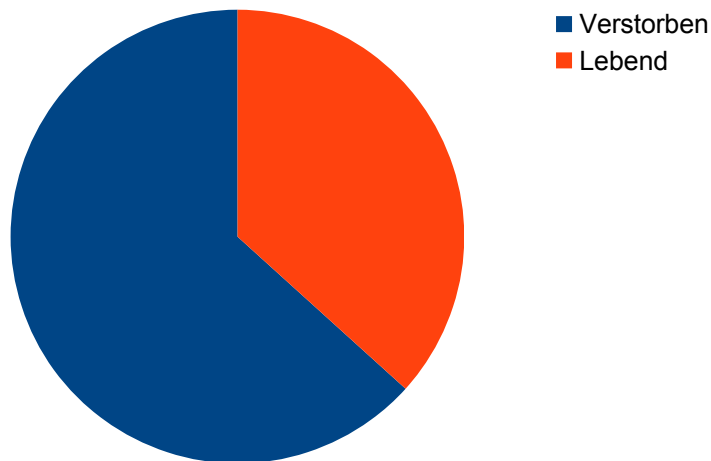


Abbildung 6a: Aktueller Status atyp.LR
(Angaben in %)

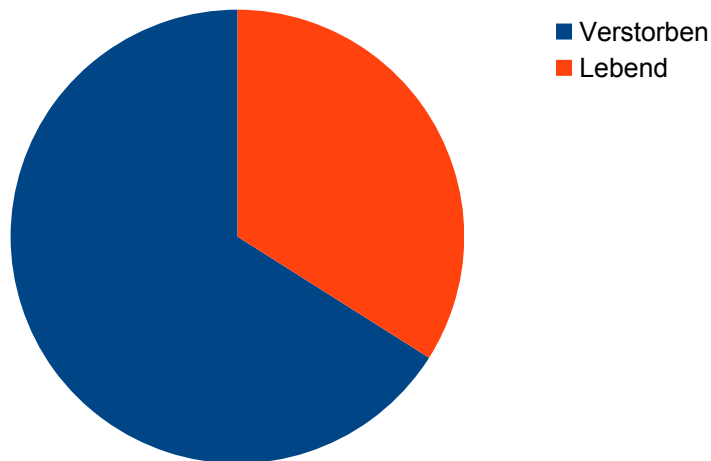


Abbildung 6b: Aktueller Status ana.LR
(Angaben in %)

In der Gruppe von e.LR waren 63,6% der Patienten und in der Gruppe m.LR 64,7% verstorben (Abb.7a, b).

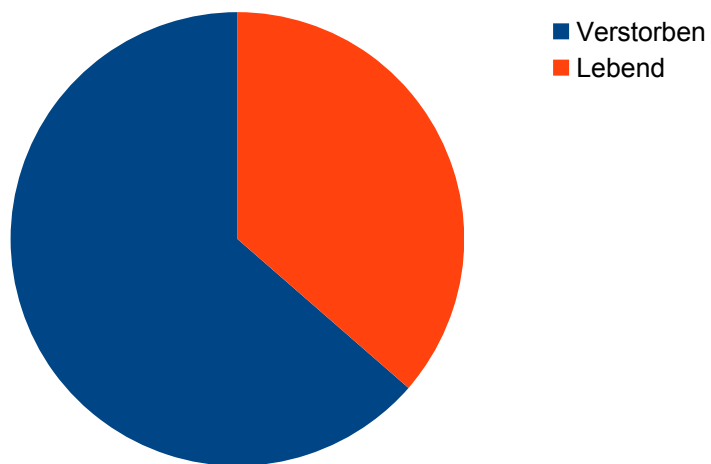


Abbildung 7a: Aktueller Status e.LR (Angaben in %)

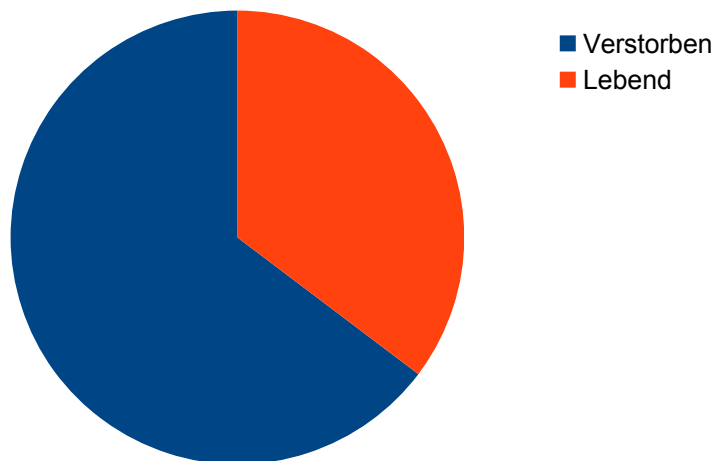


Abbildung 7b: Aktueller Status m.LR (Angaben in %)

4.5.2 Langzeitüberleben

Patienten aus der Gruppe von atyp.LR lebten im Mittel länger als diejenigen mit ana.LR. Bei atyp.LR waren es durchschnittlich $32,4 \pm 7,7$ Monate und bei ana.LR $29,2 \pm 6,6$ Monate. Die ersten drei Jahre überlebten 50% der atypisch und 45% der anatomisch resezierten Patienten. Die 5-JÜR nach atyp.LR und ana.LR betrugen 35% und 30%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,538$) (Tab.13a, Abb.8a).

	n	Ereignisse	Mediane Überlebens- zeit in Mona- ten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
atyp.LR	60	38	$32,4 \pm 7,7$	17,2	47,5	0,538
ana.LR	96	62	$29,2 \pm 6,6$	16,4	42,1	

Tabelle 13a: Kumulatives Überleben atyp.LR vs. ana.LR, $p < 0,05$ = signifikant

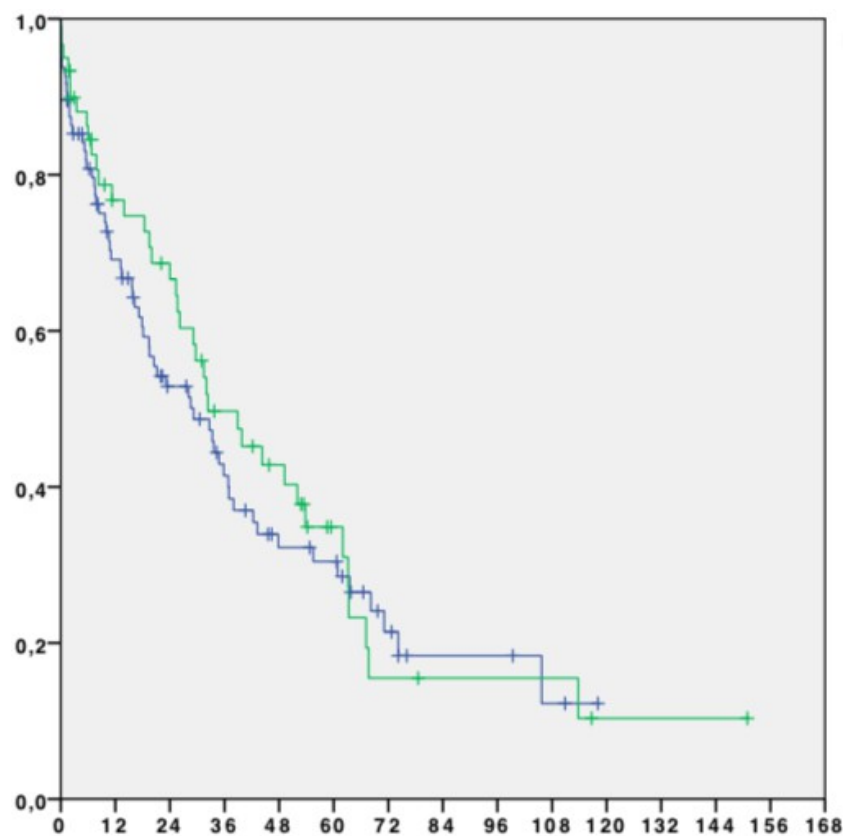


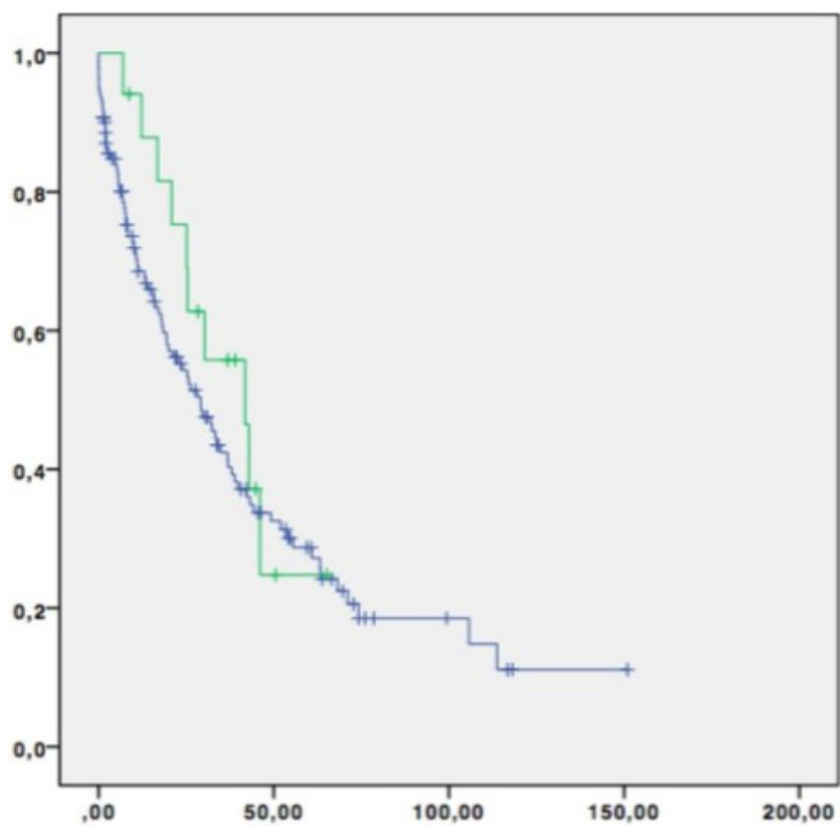
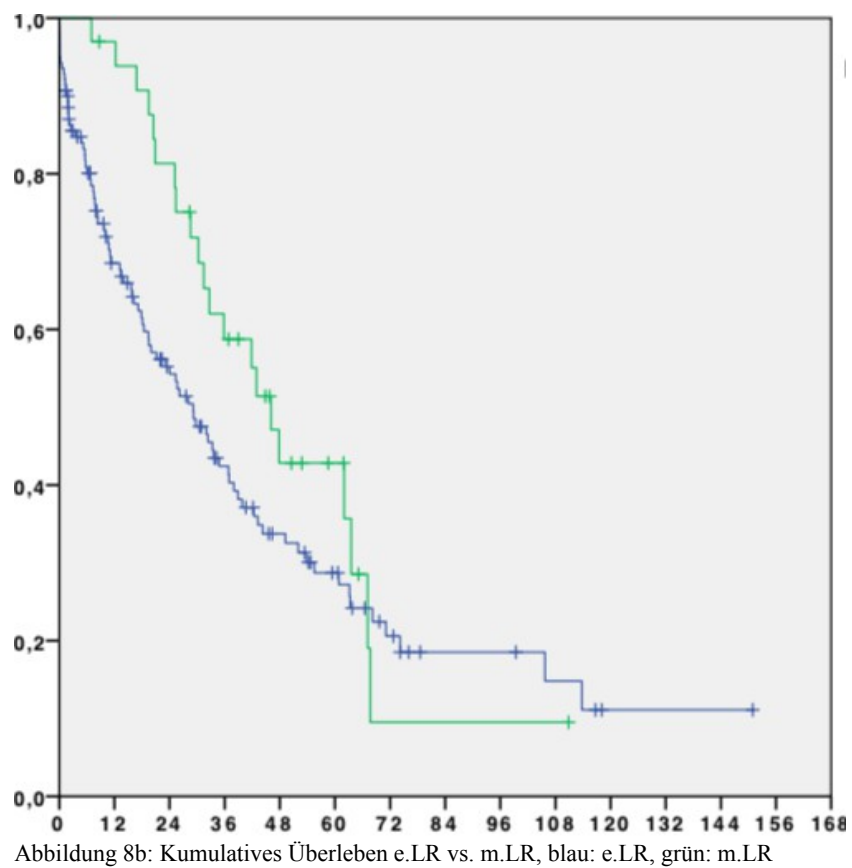
Abbildung 8a: Kumulatives Überleben atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR

Mehrfach resezierte Patienten lebten mit im Durchschnitt $62,0 \pm 9,6$ Monaten tendenziell länger als einfach resezierte Patienten. Bei ihnen waren es $29,2 \pm 4,4$ Monate. 45% aller Patienten nach e.LR überlebten die ersten drei Jahre. Nach m.LR waren es sogar 60%. Der Unterschied bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate war allerdings geringer (5-JÜR: e.LR vs. m.LR: 30% vs. 45%). Mit einem p-Wert von 0,092 war dies nicht statistisch signifikant (Tab.13b, Abb.8b).

Nach der zweiten LR betrug das mediane Überleben $41,9 \pm 9,2$ Monate. Im Vergleich zu einfach Resezierten zeigten sie in den ersten Monaten postoperativ einen Überlebensvorteil. So lebten nach zwei Jahren noch 65% der Patienten mit 2 LR. Im Gegensatz dazu waren es nur 52% der einfach Resezierten. Im weiteren Verlauf zeigte sich aber, dass einfach Resezierte ein längeres Überleben hatten. Nach 50 Monaten lebten noch 34% der einfach Resezierten und nur noch 25% aller Patienten mit zwei Resektionen (Tab.13b, Abb.8c).

	n	Ereignisse	Mediane Überlebens- zeit in Mona- ten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
e.LR	140	89	$29,2 \pm 4,4$	20,6	37,7	0,092
m.LR	17	11	$62,0 \pm 9,6$	43,2	80,8	
nach 2. LR	17	10	$41,9 \pm 9,2$	23,9	59,8	

Tabelle 13b: Kumulatives Überleben e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ = signifikant



4.5.3 Rezidive

Die Dauer bis zur Rezidiventstehung war in der Gruppe der atyp.LR signifikant länger als in der von ana.LR ($p=0,039$). Die mediane Dauer betrug nach atyp.LR $25,3 \pm 5,7$ Monate. Hingegen waren es nach ana.LR nur $11,0 \pm 2,1$ Monate. Die 3- und 5-JÜR bei Patienten aus der Gruppe der atyp.LR betrugen 23% und 10%. In der Gruppe der ana.LR lagen sie bei 13% und 5% (Tab.14a, Abb.9).

	n	Ereignisse	Mediane Dauer bis zur Rezidiventstehung in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
atyp.LR	21	21	$25,3 \pm 5,7$	14,1	36,5	0,039
ana.LR	23	23	$11,0 \pm 2,1$	6,9	15,1	

Tabelle 14a: Monate bis Rezidiv atyp.LR vs. ana.LR, $p < 0,05$ = signifikant

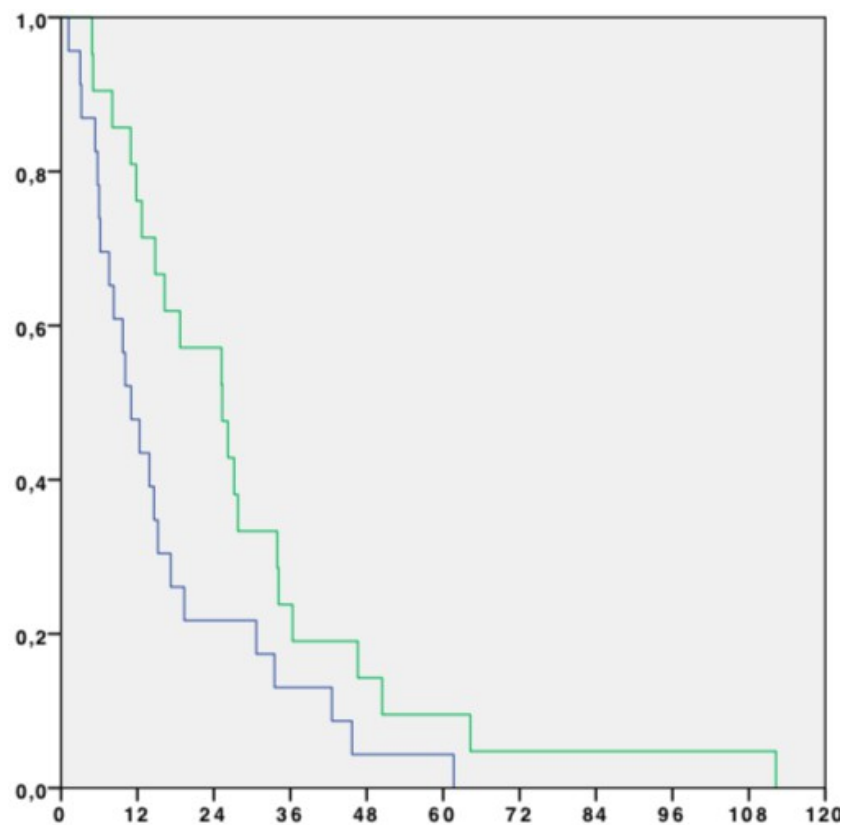


Abbildung 9: Monate bis Rezidiv atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR

In der Tabelle 14b sind verschiedene Parameter aufgelistet, deren Einfluss auf die Rezidiventstehung geprüft wurde. Sowohl bei den < als auch bei den > 70-Jährigen war die Dauer bis zur Rezidiventstehung, wenn auch nicht signifikant, verlängert (p=0,096). Nach 31 Monaten waren alle <70-Jährigen aus der Gruppe der ana.LR verstorben. In der Gruppe der atyp.LR betrug die 5-JÜR immerhin noch 40%. Die 5-JÜR bei den >70-Jährigen lagen bei 10% nach ana.LR und 0% nach atyp.LR.

Patienten mit Zirrhose, welche ein Rezidiv erlitten, hatten nach atyp.LR eine 3- und 5-JÜR von 23% und 11%. In der Gruppe der ana.LR waren es 20% und 0%. Patienten nach atyp.LR ohne Leberzirrhose hatten eine längere 2-JÜR. Diese lag bei 34%. Im Vergleich dazu waren es 17% nach ana.LR. Die 3-JÜR nach ana.LR war allerdings mit 11% im Gegensatz zu 0% verlängert. Signifikant war dieser Unterschied nicht.

Bezüglich des Tumorstadiums fiel auf, dass Patienten aus der Gruppe der atyp.LR in den Stadien T1 und T2 die längste rezidivfreie Zeit hatten. Die mediane Dauer bis zur Rezidiventstehung wurde in den Stadien T3 und T4 sowohl bei atyp.LR als auch bei ana.LR kürzer.

		n	Ereignisse	Mediane Dauer bis zur Rezidiventstehung in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
<70 Jahre	atyp.LR	12	12	25,2±11,3	3,2	47,3	0,096
	ana.LR	9	9	7,6±2,1	3,4	11,7	
>70 Jahre	atyp.LR	9	9	25,3±9,9	6,0	44,6	
	ana.LR	14	14	13,9±4,8	4,5	23,3	
keine Zirrhose	atyp.LR	3	3	14,8±2,4	10,0	19,8	0,318
	ana.LR	18	18	10,1±2,9	4,4	15,8	
Zirrhose	atyp.LR	18	18	25,3±1,1	23,3	27,4	
	ana.LR	5	5	13,9±4,7	4,9	22,8	
T1	atyp.LR	12	12	26,2±2,1	22,0	30,4	0,016
	ana.LR	7	7	12,3±3,4	5,6	19,1	
T2	atyp.LR	7	7	25,2±13,6	0,0	52,0	
	ana.LR	4	4	8,3±13,8	0,0	35,3	
T3	atyp.LR	1	1	5,0	-	-	
	ana.LR	11	11	11,0±2,1	6,9	15,1	
T4	atyp.LR	1	1	12,7	-	-	
	ana.LR	1	1	1,2±2,1	6,9	15,1	

Tabelle 14b: Einflussgrößen auf die Rezidiventstehung atyp.LR vs. ana.LR, p<0,05=signifikant

4.5.4 Einfluss von adjuvanter Chemotherapie/alternativen und anderen Therapien auf das Langzeitüberleben

Es wurde nicht unterschieden, welche Art einer Zusatztherapie durchgeführt wurde. Zur lokalen Zusatztherapie zählten SIRT, TACE, Radiatio und Ablationen. Bei der systemischen Zusatztherapie wurde die Art des verwendeten Chemotherapeutikums nicht unterschieden.

Atypisch resezierte Patienten mit einer lokalen Zusatztherapie hatten eine mediane Überlebenszeit von $62,0 \pm 10,0$ Monaten. Im Vergleich dazu betrug diese bei anatomisch Resezierten nur $34,8 \pm 11,1$ Monate. Ohne eine lokale Therapie ähnelte sich das Überleben in den Gruppen der atyp.LR und der ana.LR mit $29,2 \pm 5,3$ Monaten und $28,6 \pm 7,0$ Monaten. Die 5-JÜR war bei beiden Gruppen mit einer lokalen Therapie länger (atyp.LR vs. ana.LR: 50% vs. 34%) als ohne eine adjuvante Therapie (atyp.LR vs. ana.LR: 28% vs. 27%). Signifikant war dieser Unterschied nicht ($p=0,713$). Ohne eine systemische Anschlusstherapie lebten Patienten nach anatomischen Resektionen nur $28,1 \pm 7,3$ Monate. In der Gruppe der atyp.LR betrug das mediane Überleben $32,0 \pm 6,1$ Monate. Die 5-JÜR ohne eine systemische Anschlusstherapie betrug in beiden Gruppen 36%. Mit einer systemischen Zusatztherapie lag sie in der Gruppe der atyp.LR bei 35% und in der von ana.LR bei 15% ($p=0,464$) (Tab.15).

Durchschnittlich lebten Patienten nach mehrfachen Resektionen mit einer lokalen Zusatztherapie $62,0 \pm 14,5$ Monate. Das war länger als einfach Resezierte mit $38,0 \pm 10,9$ Monaten. Patienten ohne eine lokale adjuvante Therapie lebten durchschnittlich etwas kürzer als mit einer lokalen adjuvanten Therapie (e.LR vs. m.LR: $25,7 \pm 5,8$ Monate vs. $32,7 \pm 9,9$ Monate). Ohne eine lokale Anschlusstherapie überlebten 60% aus der Gruppe der e.LR die ersten 20 Monate. In der Gruppe der m.LR waren es die ersten 35 Monate. Mit einer Anschlusstherapie waren es nach e.LR 27 und nach m.LR sogar 61 Monate ($p=0,265$). Einfach Resezierte Patienten ohne eine systemische Therapie hatten eine 5-JÜR von 31%, bei mehrfach Resezierten waren es 75%. Mit einer systemischen Therapie war die 5-JÜR geringer (e.LR vs. m.LR: 25% vs. 0%). Mit einem p-Wert von 0,243 unterschied sich das mediane Überleben bezüglich einer systemischen adjuvanten Therapie ebenfalls nicht (Tab.15).

		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
Keine lokale Zusatztherapie	atyp.LR	42	27	29,2±5,3	18,8	39,5	0,713
	ana.LR	79	51	28,6±7,0	14,9	42,2	
Lokale Zusatztherapie	atyp.LR	18	11	62,0±10,0	42,4	81,6	
	ana.LR	17	11	34,8±11,1	13,0	56,6	
Keine systemische Zusatztherapie	atyp.LR	56	35	32,0±6,1	20,0	44,0	0,464
	ana.LR	82	50	28,1±7,3	13,9	42,3	
Systemische Zusatztherapie	atyp.LR	4	3	53,8±3,7	46,5	61,1	
	ana.LR	14	12	33,3±6,8	20,0	46,6	
Keine lokale Zusatztherapie	e.LR	113	71	25,7±5,8	14,3	37,1	0,265
	m.LR	8	7	32,7±9,9	13,2	52,1	
Lokale Zusatztherapie	e.LR	27	18	38,0±10,9	16,6	59,4	
	m.LR	8	4	62,0±14,5	33,5	90,5	
Keine systemische Zusatztherapie	e.LR	126	78	26,2±4,4	17,6	34,7	0,243
	m.LR	12	7	63,5±1,9	59,9	67,2	
Systemische Zusatztherapie	e.LR	14	11	43,2±9,4	24,8	61,7	
	m.LR	4	4	28,6±7,7	13,5	43,6	

Tabelle 15: Kumulatives Überleben mit und ohne adjuvante Zusatztherapie atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

4.5.5 Einfluss des Alters auf das Langzeitüberleben

Patienten >70 Jahre aus der Gruppe der atyp.LR lebten mit $38,9 \pm 9,8$ Monaten tendenziell länger als Patienten nach ana.LR ($28,1 \pm 11,1$ Monate). Nach 5 Jahren lebten bei ana.LR noch 28% Patienten, bei atyp.LR waren es noch 43%. Die 5-JÜR bei den <70-Jährigen betrugen nach atyp.LR 30% und nach ana.LR 31% ($p=0,453$) (Tab.16).

Die 5-JÜR bei einfach resezierten Patienten <70 Jahren betrug 30%, nach m.LR betrug sie 32%. Signifikant länger lebten mehrfach resezierte Patienten >70 Jahre. Das mittlere Überleben betrug $63,5 \pm 1,9$ Monate. In der Gruppe von e.LR war es mit $25,7 \pm 8,5$ Monaten signifikant kürzer ($p=0,049$). 65% der Patienten >70 Jahre aus der Gruppe der m.LR überlebten die ersten fünf Jahre, nach e.LR waren es 25% (Tab.16, Abb.10a, b).

		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
<70 Jahre	atyp.LR	38	23	$32,0 \pm 8,5$	15,3	48,8	0,453
	ana.LR	57	39	$29,2 \pm 7,0$	15,6	42,9	
>70 Jahre	ana.LR	22	15	$38,9 \pm 9,8$	19,8	58,0	
	atyp.LR	39	23	$28,1 \pm 11,1$	6,4	49,8	
<70 Jahre	e.LR	91	59	$32,0 \pm 5,3$	21,7	42,3	0,049
	m.LR	6	4	$31,5 \pm 2,5$	26,6	36,4	
>70 Jahre	e.LR	49	30	$25,7 \pm 8,5$	9,0	42,4	
	m.LR	11	7	$63,5 \pm 1,9$	59,8	67,3	

Tabelle 16: Kumulatives Überleben </> 70 Jahre ana.LR vs. atyp.LR und e.LR vs. m.LR, $p<0,05$ =signifikant

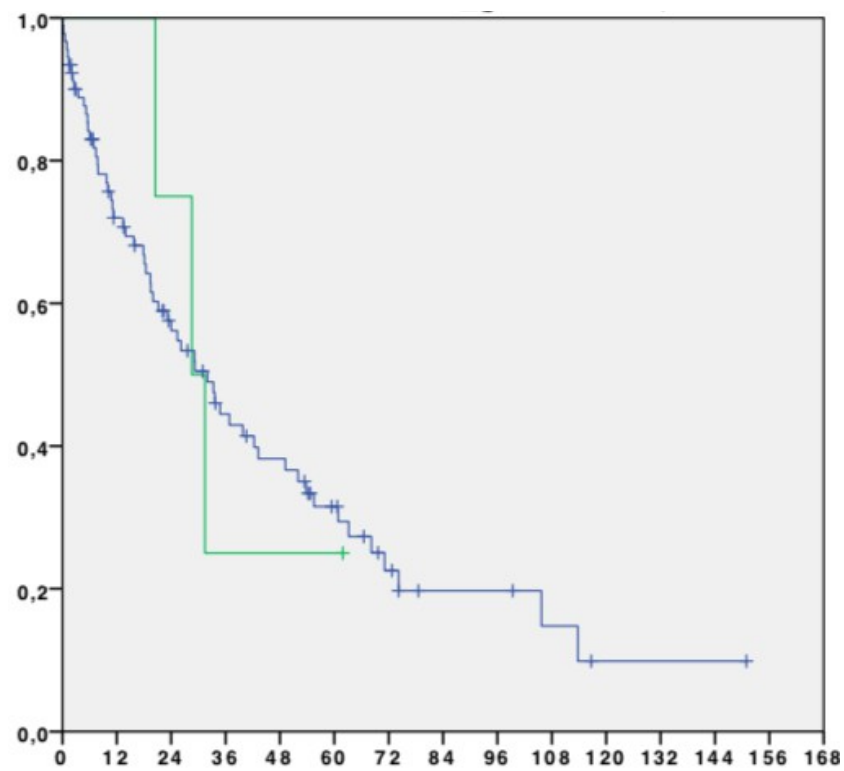


Abbildung 10a: Kumulatives Überleben <70 Jahre e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR

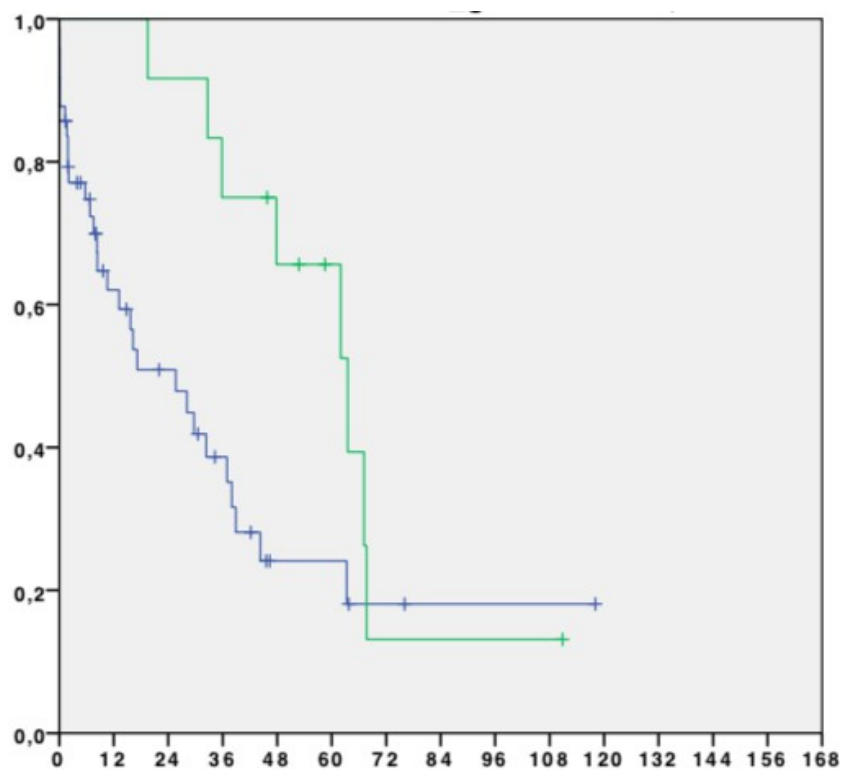


Abbildung 10b: Kumulatives Überleben >70 Jahre e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR

4.5.6 Einfluss von Zirrhose auf das Langzeitüberleben

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ($p=0,620$). Die 5-JÜR in der Gruppe von atyp. LR betrugen mit und ohne Zirrhose 35% und 42%. In der Gruppe von ana.LR lagen sie bei 32% und 30% (Tab.17, Abb.11a).

Nur 7 Patienten aus der Gruppe der m.LR litten an einer Zirrhose. Sie lebten durchschnittlich $67,7 \pm 0,0$ Monate. Nach einfachen Resektionen waren es $29,2 \pm 4,0$ Monate. Nur 80% aller einfach resezierten Zirrhose-Patienten überlebten die ersten 10 Monate. Nach Mehrfachresektionen waren es 35 Monate. Immerhin 20% der sowohl einfach- als auch mehrfach Resezierten überlebten 70 Monate. Ohne Zirrhose lebten Patienten nach m.LR im Schnitt $47,8 \pm 20,6$ Monate, was länger war als Patienten nach e.LR ($20,0 \pm 9,2$ Monate). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,072$) (Tab.17, Abb.11b).

		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
Ohne Zirrhose	atyp.LR	13	8	$29,7 \pm 13,8$	2,7	56,6	0,620
	ana.LR	61	39	$32,7 \pm 9,7$	13,7	51,6	
Zirrhose	atyp.LR	47	30	$38,9 \pm 7,4$	24,3	53,5	
	ana.LR	35	23	$28,1 \pm 6,3$	15,7	40,5	
Ohne Zirrhose	e.LR	64	39	$20,0 \pm 9,2$	1,9	38,0	0,072
	m.LR	10	8	$47,8 \pm 20,6$	7,5	88,2	
Zirrhose	e.LR	76	50	$29,2 \pm 4,0$	21,4	37,1	
	m.LR	7	3	$67,7 \pm 0,0$	-	-	

Tabelle 17: Kumulatives Überleben unter dem Einfluss von Zirrhose atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ =signifikant

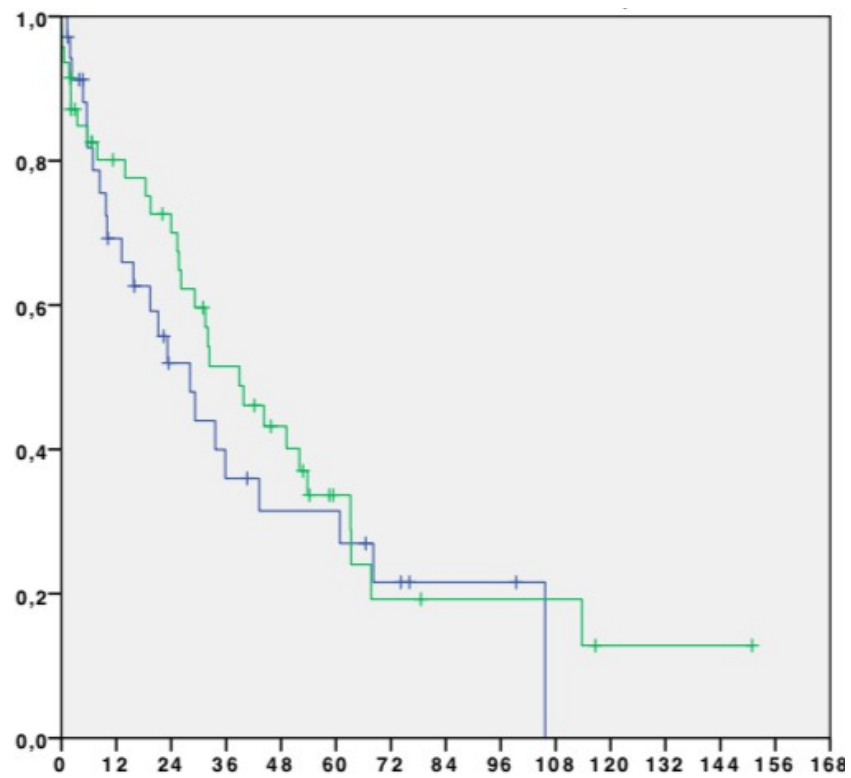


Abbildung 11a: Kumulatives Überleben mit Zirrhose atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR

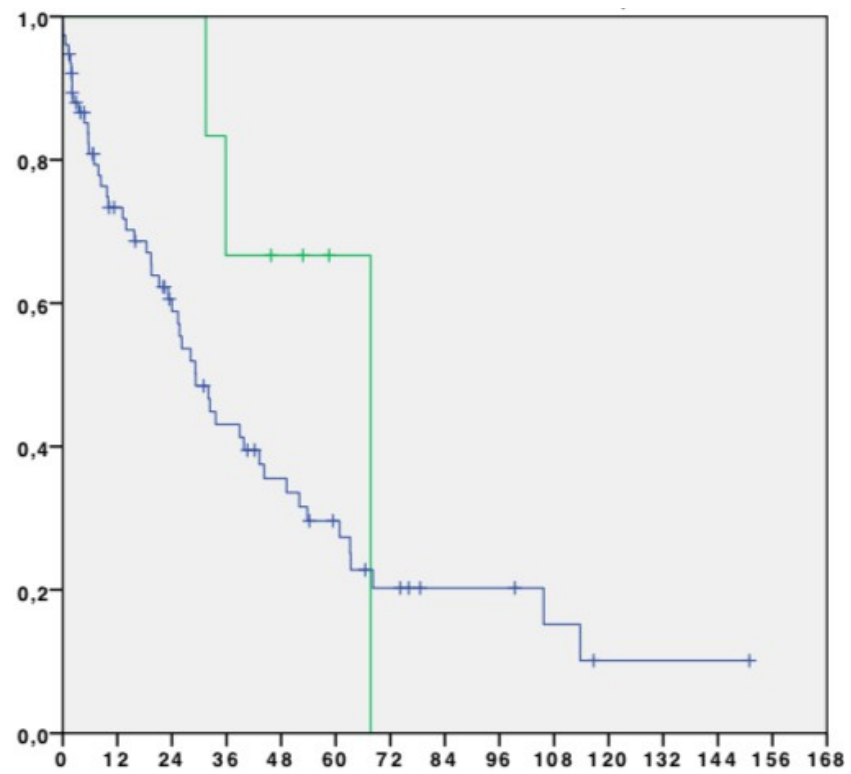


Abbildung 11b: Kumulatives Überleben mit Zirrhose e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR

4.5.7 Einfluss der T-Stadien auf das Langzeitüberleben

Generell galt je geringer das T-Stadium desto höher die 5-JÜR. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor. Die 5-JÜR im Stadium T1 betrugen in den Gruppen von atyp.LR und ana.LR 43% und 47%. Im Vergleich dazu lagen sie im Stadium T3 bei 0% und 15%. (Tab.18, Abb.12a, b).

Patienten im Stadium T1 und T2 profitierten von mehrfachen Resektionen. So zeigten sie eine 5-JÜR von 78% bzw. 67%. Bei einfach Resezierten waren es nur 40% und 37%. Im Stadium T3 überlebten immerhin 15% der einfach Resezierten. Bei mehrfach resezierten Patienten waren es 0% (Tab.18, Abb.12c, d).

T-Stadium		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
1	atyp.LR	29	17	44,3±7,3	30,0	58,5	0,593
	ana.LR	32	17	43,2±14,5	14,8	71,7	
2	atyp.LR	22	13	52,0±15,5	21,5	82,5	
	ana.LR	21	10	47,8±15,9	16,7	79,0	
3	atyp.LR	5	4	7,9±2,0	3,9	11,8	
	ana.LR	37	32	16,2±4,8	6,9	25,6	
4	atyp.LR	3	3	19,5±0,9	17,7	21,2	
	ana.LR	4	3	1,9±0,8	0,3	3,5	
1	e.LR	52	29	38,9±4,6	29,9	47,9	-
	m.LR	9	5	63,5±1,6	60,3	66,7	
2	e.LR	40	21	29,2±19,7	0,0	67,8	
	m.LR	3	2	67,1	-	-	
3	e.LR	38	32	10,8±2,9	5,1	16,5	
	m.LR	4	4	28,6±6,6	15,6	41,5	
4	e.LR	7	6	18,4±20,7	0,0	58,9	
	m.LR	0	0	-	-	-	

Tabelle 18: Kumulatives Überleben unter dem Einfluss des T-Status atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

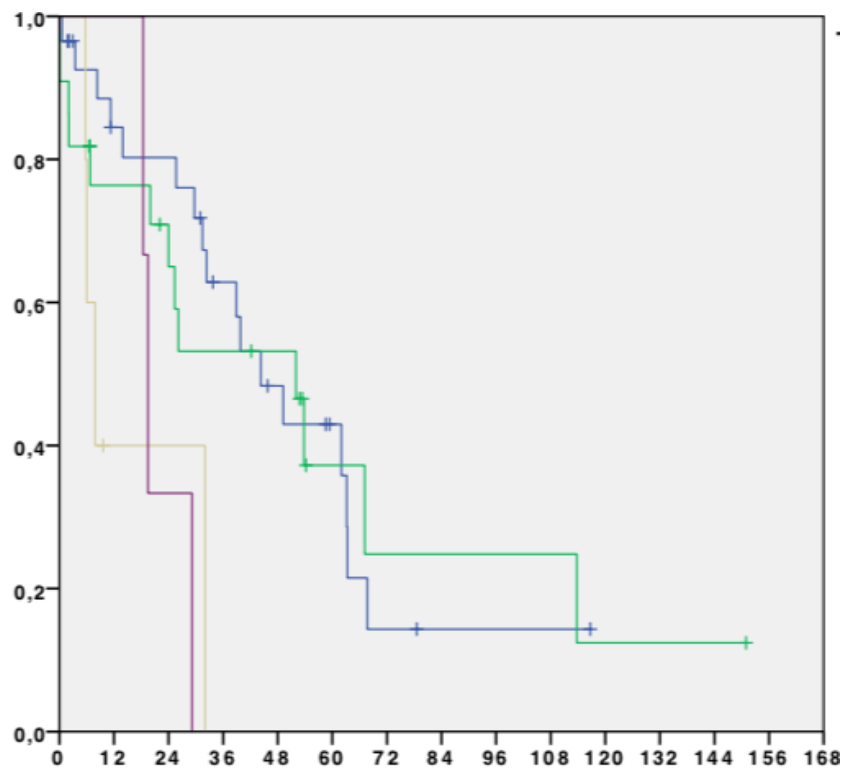


Abbildung 12a: Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei atyp.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4

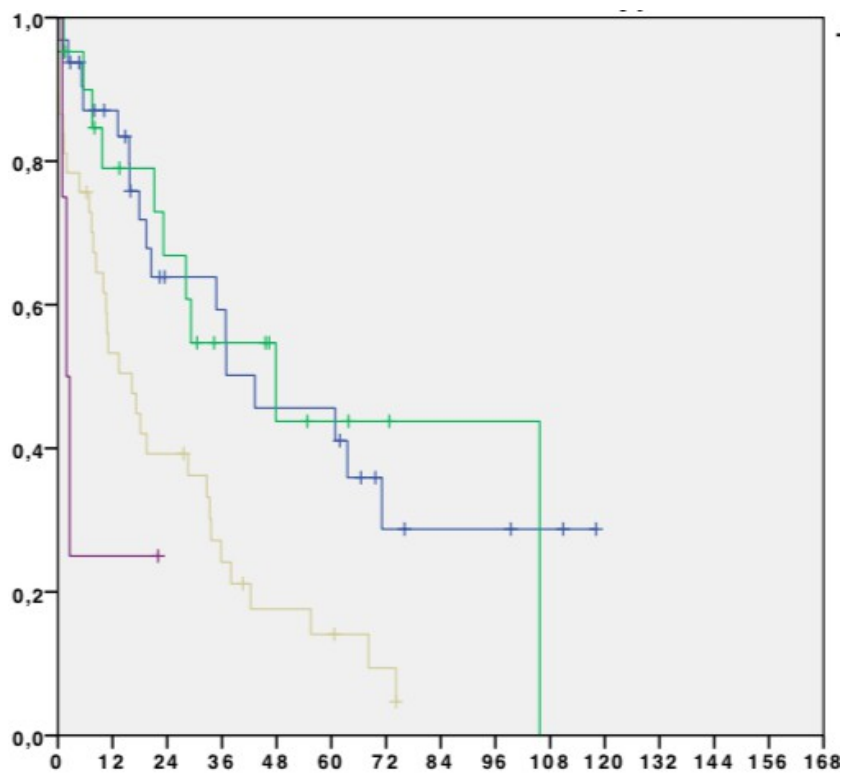


Abbildung 12b: Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei ana.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4

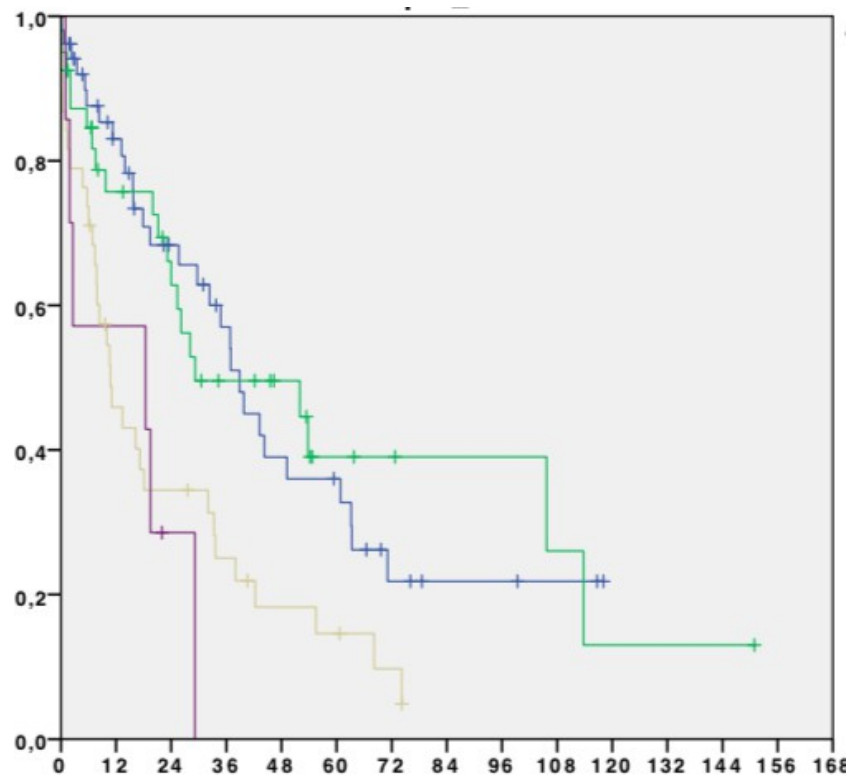


Abbildung 12c: Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei e.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4

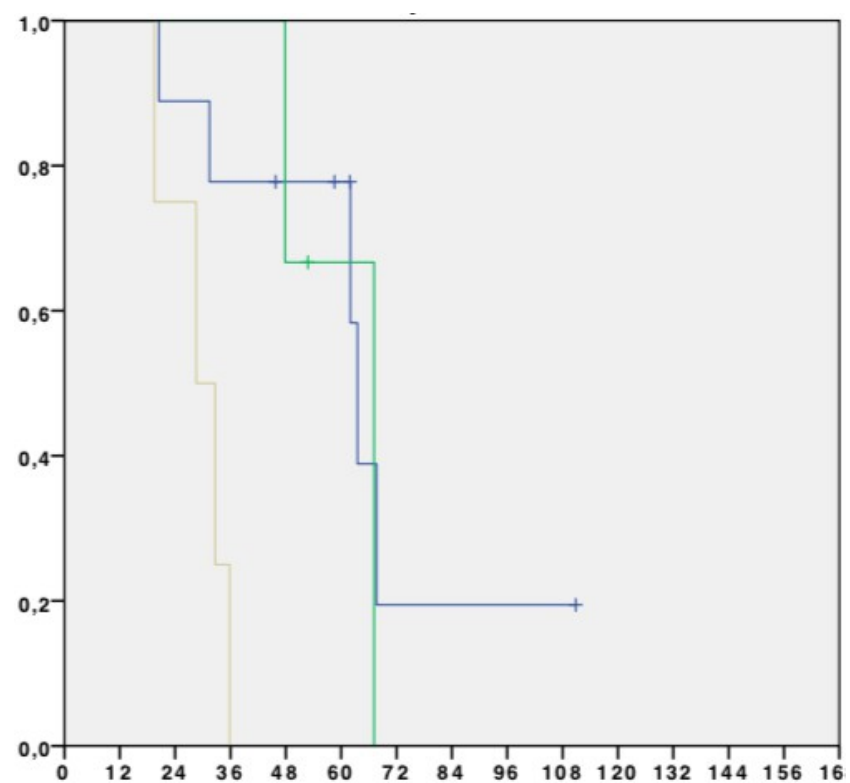


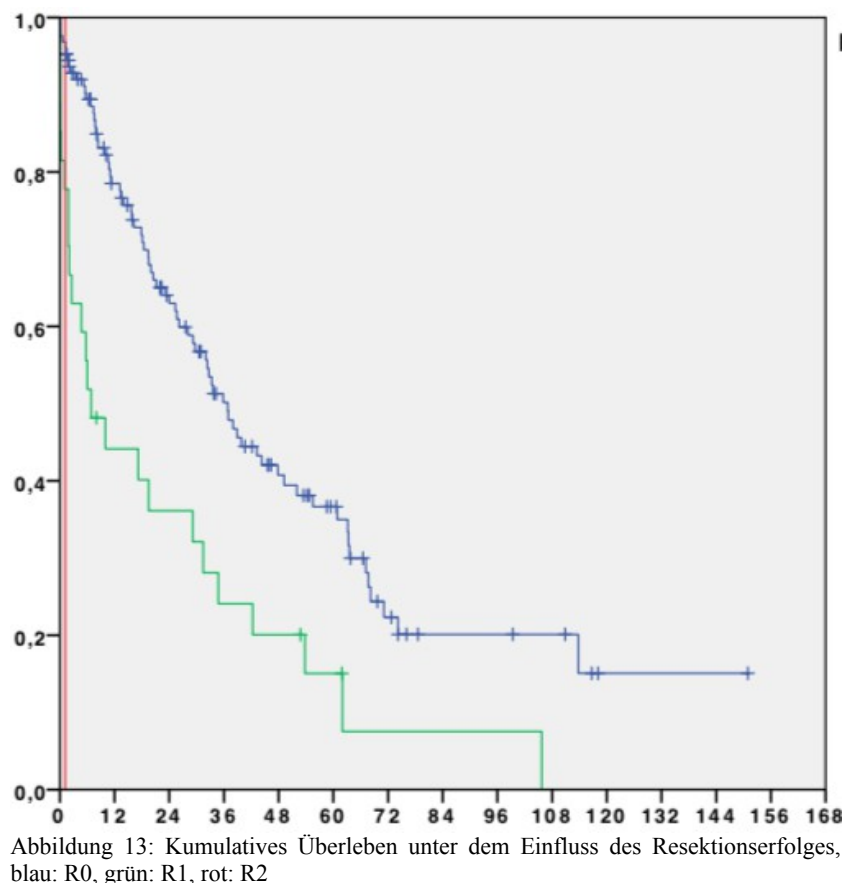
Abbildung 12d: Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei m.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4

4.5.8 Einfluss intra- und postoperativer Parametern auf das Langzeitüberleben

Insgesamt lebten R0-resezierte Patienten mit $36,9 \pm 3,5$ Monaten signifikant länger als R1-Resezierte ($6,9 \pm 3,6$ Monate) ($p < 0,001$). Die 3-JÜR betrug nach einer R0-Resektion 51% und die 5-JÜR% noch 38%. Im Vergleich dazu überlebten 28% nach einer R1-Resektion die ersten drei Jahre und nur 15% die ersten fünf Jahre. R0-resezierte Patienten erreichten im Durchschnitt ein längeres Überleben als Patienten nach R1-Resektionen, unabhängig vom Ausmaß der Resektion. Ausnahme waren die 2 Patienten aus der Gruppe von m.LR. Sie erreichten mit 62,0 Monaten ein annähernd langes Überleben wie Patienten, bei denen in der ersten Resektion ein R0-Status erreicht wurde (Tab.19, Abb.13).

		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
R-Status	R0	127	74	$36,9 \pm 3,5$	30,1	43,6	<0,001
	R1	27	24	$6,9 \pm 3,6$	0,0	13,9	
R0	atyp.LR	49	28	$39,8 \pm 11,2$	17,9	61,7	-
	ana.LR	78	46	$33,6 \pm 4,3$	25,1	42,1	
R1	atyp.LR	11	10	$19,5 \pm 12,9$	0,0	44,8	
	ana.LR	16	14	$4,7 \pm 4,3$	0,0	13,1	
R0	e.LR	116	66	$33,6 \pm 4,5$	24,7	42,5	-
	m.LR	11	8	$63,5 \pm 19,0$	26,4	100,7	
R1	e.LR	23	22	$5,7 \pm 2,7$	0,4	11,1	
	m.LR	4	2	$62,0 \pm 0,0$	-	-	

Tabelle 19: Kumulatives Überleben unter dem Einfluss intraoperativer Parameter atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, $p < 0,05$ =signifikant



Patienten ohne postoperative Komplikationen lebten mit durchschnittlich $53,8 \pm 8,2$ Monaten signifikant länger als Patienten, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten ($p < 0,001$). Bei ihnen betrug das durchschnittliche Überleben $17,2 \pm 4,1$ Monate. In der Gruppe der Patienten ohne Komplikationen überlebten 47% die ersten fünf Jahre. In der Gruppe mit Komplikationen waren es nur 17%. Die 5-JÜR bei Patienten, bei denen keine postoperative Komplikationen auftraten, lagen in der Gruppe der atyp.LR bei 41% und in der der ana.LR bei 47%. Die 5-JÜR waren bei Patienten, bei welchen postoperativ Komplikationen auftraten, kürzer. Sie lag bei Patienten nach atyp.LR bei 25% und bei Patienten nach ana.LR bei 13%. Patienten, bei denen postoperativ keine Komplikationen auftraten, hatten in der Gruppe von e.LR eine 5-JÜR von 45%. In der Gruppe von m.LR lag sie bei 57%. Patienten, bei welchen postoperativ Komplikationen eintraten, hatten eine 5-JÜR nach e.LR von 15%. In der Gruppe von m.LR traten nur bei 3 Patienten postoperativ Komplikationen ein. Deren 5-JÜR lag bei 66% ($p=0,345$) (Tab.20, Abb.14).

		n	Ereignisse	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95% KI UG	95% KI OG	p-Wert
Postop. Komplika- tionen	Nein	81	40	53,8±8,2	37,6	69,9	<0,001
	Ja	75	60	17,2±4,1	9,1	25,2	
Keine postop. Komplika- tionen	atyp.LR	37	20	52,0±6,2	39,8	64,2	0,828
	ana.LR	44	20	60,9±14,9	31,6	90,1	
Postop. Komplika- tionen	atyp.LR	23	18	25,4±9,8	6,1	44,6	
	ana.LR	52	42	15,7±3,8	8,1	23,2	
Keine postop. Komplika- tionen	e.LR	68	32	53,8±7,6	38,9	68,7	0,345
	m.LR	14	8	67,1±18,3	31,3	103,0	
Postop. Komplika- tionen	e.LR	72	57	15,8±4,0	7,9	23,6	
	m.LR	3	3	62,0±21,4	20,1	103,9	

Tabelle 20: Kumulatives Überleben unter dem Einfluss postoperativer Parameter atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR, p<0,05=signifikant

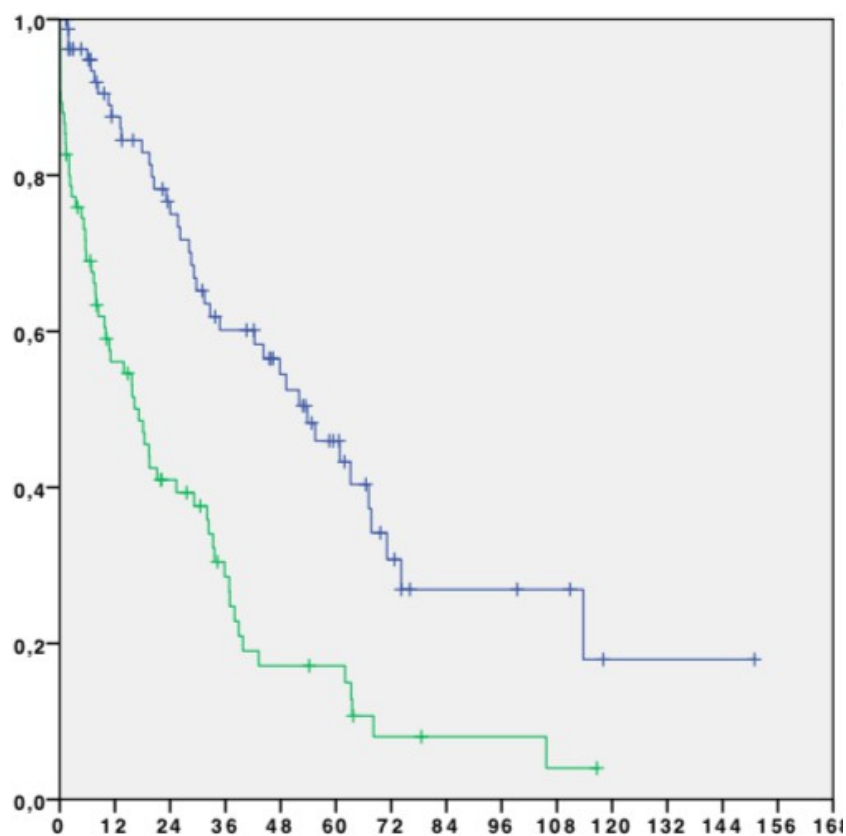


Abbildung 14: Kumulatives Überleben unter dem Einfluss postoperativer Komplikationen, blau: keine postop. Komplikation, grün: postop. Komplikation

V. Diskussion

5.1 Allgemeines

Kurative Behandlungsmöglichkeiten des HCC sind neben chirurgischen Resektionen auch Lebertransplantationen und Ablationen [6, 22, 37, 68, 86, 103]. Bei resektablen Tumoren werden die besten Langzeitergebnisse durch die Resektion erzielt [2, 4, 7, 28, 99]. Die Diagnosestellung erfolgt jedoch oft in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, in dem aufgrund der Tumorgroße, einer nicht resektablen extrahepatischen Tumormanifestation oder der Infiltration aller drei Lebervenen eine Resektion nicht mehr durchgeführt werden kann. Weiterhin muss auch eine ausreichende Restleberfunktion gewährleistet werden. Vorallem Patienten mit Zirrhose besitzen eine stark eingeschränkte Leberfunktion [103]. Durch Fortschritte in chirurgischen Techniken und der Verbesserung der perioperativen Pflege sank die Mortalität in den letzten Jahren. Ob das Resektionsausmaß das Langzeitüberleben beeinflusst, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Das Resektionsausmaß hängt von der Tumorgroße, der Leberfunktion des Patienten, der Vorliebe des Chirurgen und der Tumorlokalisation ab [92]. Durch eine Resektion kann bei Patienten mit einer guten Leberfunktion eine 5-JÜR von mehr als 50% erreicht werden [11, 83]. Unbehandelt beträgt die 1-JÜR 17,5% und die 2-JÜR nur 7,3% [24, 86].

Postoperativ entwickeln 70% der Patienten in den anschließenden zwei Jahren ein Rezidiv [16, 18, 41]. Ursächlich dafür ist häufig die hohe Rate von 30-40% von De-novo-HCC, die sich in der verbleibenden zirrhotischen Leber innerhalb von fünf Jahren nach der Resektion bilden [75]. Davon kann nur ein geringer Teil reseziert werden. Der Hauptgrund dafür ist zum einen deren schlechte Leberfunktion und zum anderen sind die wiederkehrenden Tumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft multifokal [35, 49, 93]. Mit einer 5-JÜR von 20-56% ähnelt sie der 5-JÜR der ersten Resektion [49, 59, 65, 72]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass wiederholte Resektionen im Vergleich zu nicht-chirurgischen Therapieoptionen mit einem Überlebensvorteil assoziiert sind [18, 42, 78, 100].

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, das Langzeitüberleben zwischen atypischen und anatomischen, sowie einfachen und mehrfachen Resektionen zu vergleichen. Ebenfalls wurde nach Einflussgrößen auf das Überleben gesucht.

5.2 Frühe Ergebnisse

5.2.1 Wahl des Resektionsverfahrens

Statistisch signifikant häufiger ($p < 0,001$) waren atypisch Resezierte an Zirrhose, einer portalen Hypertonie ($p = 0,002$) oder HCV ($p = 0,002$) erkrankt. Der Grund für diese Verteilung ist, dass bei vorbestehenden Lebererkrankungen eher eine parenchymsparende Resektion durchgeführt wurde, um eine ausreichend große Leberreserve erhalten zu können.

5.2.2 Einfluss des Resektionsverfahrens auf den intraoperativen Verlauf

Anatomische Resektionen gingen mit einer signifikant längeren OP-Dauer ($p = 0,003$), einem größeren und schwereren Resektat ($p < 0,001$) einher. Weiterhin wurden bei ihnen signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate ($p = 0,027$) bei einem höheren Blutverlust ($p = 0,051$) verabreicht.

Da sich bei einer anatomischen Leberresektion an den anatomischen Grenzen der einzelnen Segmenten orientiert wird, ist mit einem größeren Seitenmaß des Resektats zu rechnen. Ein größeres Resektat ist folglich auch schwerer. Aus einer größeren Resektion resultiert oft eine längere Operationszeit und aufgrund der größeren Resektatausdehnung kann ein größerer Blutverlust auftreten. Um diesen kompensieren zu können, werden bei anatomischen Resektionen häufiger Blutkonserven transfundiert. Li et al. [50] schrieb ebenfalls, dass atypische Resektionen den Vorteil haben, dass sie mit einer kürzeren OP-Zeit, geringerem Blutverlust und einem kleineren resezierten Lebervolumen einhergehen. Zu dem selben Entschluss kam Yamashita et al. [95]. Er beobachtete 321 Patienten. Bei ihnen war ebenfalls die Operationszeit, der Blutverlust und das resezierte Volumen bei atypischen Resektionen signifikant geringer.

Oft ist eine erneute Leberresektion schwerer durchzuführen. Ein Grund dafür ist, dass im Vergleich zur ersten Resektion die anatomischen Gegebenheiten verändert sein können. Zu beachten ist, dass durch die erste Resektion intraabdominale Adhäsionen entstanden sein können. Des Weiteren kann eine Regeneration des vorhandenen Lebergewebes noch nicht erreicht sein. Ein neues intrahepatisches Gefäßwachstum kann ebenfalls für veränderte anatomische Verhältnisse sorgen [94, 100]. Das ist ein möglicher Grund, warum in unserem Patientenkollektiv die Operationszeit der zweiten Resektion im Vergleich zur ersten

verlängert war. Es wurde überwiegend atypisch reseziert. Deshalb waren das Gewicht und die Größe des Resektats geringer im Vergleich zu dem anatomischer Resektionen.

5.2.3 Einfluss des Resektionsverfahrens auf den postoperativen Verlauf

Yoo et al. [98] schrieb, dass atypische Resektionen mit einer geringeren Komplikationsrate assoziiert sind. In unserem Patientenkollektiv fallen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, jedoch traten nach 54,2% aller anatomischen Resektionen postoperativ Komplikationen auf. Nach atypischen Resektionen waren es 38,3%. Die Art und die Häufigkeit der jeweiligen Komplikationen unterschied sich nicht. Bei beiden Gruppen war die häufigste Komplikation ein Pleuraerguss. Li et al. [50] führte eine Studie mit jeweils 177 anatomisch und atypisch resezierten Patienten durch. In beiden Gruppen war ebenfalls ein Pleuraerguss die häufigste Komplikation.

Ein kleines Restlebertvolumen ist mit einer schlechteren postoperativen Leberfunktion und einer höheren Komplikationsrate assoziiert. Um postoperativ eine ausreichende Leberfunktion gewährleisten zu können, ist bei einer gesunden Leber ein Restlebertvolumen von 20%-30% erforderlich. Nach anatomischen Leberresektionen wird Patienten ein Risiko von bis zu 30% zugesprochen, postoperativ ein Leberversagen zu erleiden [22, 54]. In unserer Studie waren 18,8% aller Patienten nach anatomischen Resektionen davon betroffen. Im Vergleich dazu waren es nach atypischen Resektionen mit 15,0% etwas weniger. Signifikante Unterschiede im postoperativen Verlauf gab es keine. Jedoch fiel auf, dass der Aufenthalt auf der Intensivstation sowie der postoperative stationäre Aufenthalt nach anatomischen Resektionen verlängert war. Eine Ursache für den längeren Krankenhausaufenthalt ist wahrscheinlich die höhere Rate an postoperativen Komplikationen, welche den Heilungsprozess verzögerten.

Im postoperativen Verlauf von einfach Resezierten traten mit einem p-Wert von 0,010 signifikant häufiger Komplikationen als nach mehrfachen Resektionen auf. Die Häufigkeit und die Art der Komplikationen unterschieden sich zwischen der ersten und den folgenden Resektionen nicht. Die häufigste Komplikation war auch hier ein Pleuraerguss. Auffällig aber nicht signifikant war, dass sowohl die Tage auf der Intensivstation als auch die Länge des postoperativen stationären Aufenthalts bei nachfolgenden Resektionen länger als bei der ersten waren. Nakajima et al. [60] verglich ebenfalls postoperative Parameter der ersten Resektion mit denen von folgenden Resektionen. Die Häufigkeit des Auftretens

postoperativer Komplikationen unterschied sich mit jeweils 25% in beiden Gruppen nicht signifikant.

5.3 Späte Ergebnisse

5.3.1 Gesamtüberleben

Aufgrund der Tatsache, dass sich intrahepatische Metastasen des HCC über die Portalvene und die abführenden Gefäße verbreiten, scheint eine anatomische Resektion einer atypischen überlegen zu sein, da bei dieser potentielle Satellitenmetastasen entlang der Portalvene mitentfernt werden [80, 84]. Dennoch gibt es keine eindeutige Empfehlung wann eine anatomische und wann eine atypische Resektion durchgeführt werden sollte [37, 97].

In der von uns durchgeführten Studie zeigte eine atyp.LR, wenn auch nicht signifikant, gleichwertige Ergebnisse zu einer ana.LR. Bei atyp.LR war das mediane Überleben sogar mit 32,4 Monaten im Vergleich zu 29,2 Monaten bei ana.LR verlängert. Mit einer 3-JÜR von 50% und einer 5-JÜR von 35% hatten Patienten mit atyp.LR einen Überlebensvorteil. Die 3- und 5-JÜR nach ana.LR betrugen 45% und 30% ($p=0,538$).

In der Literatur ist eine ältere Studie von Tang et al. [85] zu finden, der ebenfalls ein längeres Überleben nach atypischen Resektionen beobachtete. Er untersuchte die 5-JÜR nach 735 atyp.LR und 647 ana.LR. Mit einer 5-JÜR von 64,9% zeigten Patienten nach atyp.LR einen Überlebensvorteil. Bei ana.LR waren es mit 37,4% deutlich weniger. Kim et al. [40] beobachtete 99 zirrrosefreie Patienten. Die 3- und 5-JÜR waren bei atyp.LR mit 90,1% und 88,7% besser als bei ana.LR, wo sie 84,7% und 77% betrugen. Bei Li et al. [50] unterschied sich das Überleben sogar signifikant zu Gunsten von atyp.LR. Die 3-JÜR lag dort bei 91%. Bei ana.LR waren es 67%. Aber einige Autoren beobachteten auch ein längeres Überleben nach ana.LR. Mit einer 3-JÜR von 84% und einer 5-JÜR von 66% bei ana.LR, überlebten Patienten mit atypischen Resektionen mit 66% und 35% bei Hasegawa et al. [27] mit einem p-Wert von 0,01 signifikant kürzer. Auch Yamashita et al. [95] kam auf eine 5-JÜR von 87% zu 76% zu Gunsten von ana.LR. Mit einer 3-JÜR von 41% und einer 5-JÜR von 27% lebten bei Tanaka et al. [84] Patienten nach ana.LR länger als nach atyp.LR. Diese hatten eine 3-JÜR von 25% und eine 5-JÜR von 12%. Bei Wong et al. [92] unterschied sich die 5-JÜR mit einem p-Wert von 0,043 signifikant in den untersuchten Gruppen. Sie lag mit 73,6% bei

ana.LR mit 64,3% bei atyp.LR. Das mediane Überleben betrug bei ana.LR 147,5 Monate. Bei atyp.LR waren es nur 92,1 Monate.

Kang et al. [38] sieht einen Grund für das längere Überleben nach anatomischen Resektionen darin, dass in dieser Gruppe häufig Patienten mit einer besseren Leberfunktion vertreten waren, da Zirrhosepatienten meistens atypisch reseziert wurden. Somit kann nicht festgestellt werden, ob das längere Überleben nach anatomischen Resektionen auf die Resektionsart oder auf eine bessere Leberfunktion zurückzuführen ist. Ein weiterer Punkt ist, dass die Größe des Tumors nicht beachtet wurde. So sind kleine Tumore mit einem günstigeren Überleben assoziiert, währenddessen das Überleben bei großen Tumoren (> 5 cm) eher durch das fortgeschrittene Tumorstadium als durch das Resektionsverfahren beeinflusst wird. Für Hasegawa et al. [27] hängt das Langzeitüberleben davon ab, dass eine intrahepatische Metastasierung vorliegt oder nicht. Er bezweifelt, dass eine Segmentresektion einer atypischen überlegen ist. Um die Chance zu erhöhen alle intrahepatischen Metastasen entfernt zu haben, sei eine Hemihepatektomie notwendig. Allerdings wäre im Anschluss an diese die Möglichkeit einer weiteren Resektion bei einem Rezidiv eingeschränkt.

		n	3-JÜR (in %)	5-JÜR (in %)
Tang et al. [85] (1998)	atyp.LR	735	-	64,9
	ana.LR	647	-	37,4
Kim et al. [40] (2006)	atyp.LR	72	90,1	88,7
	ana.LR	27	84,7	77
Li et al. [50] (2017)	atyp.LR	282	91	-
	ana.LR	264	67	-
Hasegawa et al. [27] (2005)	atyp.LR	54	66	35
	ana.LR	156	84	66
Yamashita et al. [95] (2007)	atyp.LR	120	-	76
	ana.LR	201	-	87
Tanaka et al. [84] (2008)	atyp.LR	42	25	12
	ana.LR	83	41	27
Wong et al. [92] (2014)	atyp.LR	255	-	64,3
	ana.LR	93	-	73,6
Eigene Ergebnisse (2020)	atyp.LR	60	50	35
	ana.LR	96	45	30

Tabelle 21a: Langzeitüberleben nach atyp.LR und ana.LR

Trotz bemerkenswerter Fortschritte in chirurgischen Techniken und bildgebenden Verfahren bleibt die hohe Rate an Rezidiven ein großes Problem [27, 34, 52]. Hauptgründe dafür sind

die Verbreitung von Tumorgewebe über das portalvenöse System [8] und verbleibende okkulte Tumorzellen in der restlichen Leber [60].

In der Literatur schwanken die Angaben zur rezidivfreien Zeit. Die folgenden Autoren unterschieden nicht nach der Art der Resektion. Hu et al. [33] beobachtete 59 Patienten nach ihrer Resektion. 45 von ihnen entwickelten ein Rezidiv. Die mediane Zeit lag bei nur 8,0 Monaten. Kishi et al. [42] kam auf 11,8 Monate. Etwas länger war die rezidivfreie Zeit mit 20,7 Monaten bei Gassmann et al. [23]. In unserer Studie erlitten 21 Patienten nach einer atypischen Resektion ein Rezidiv. Die mediane Dauer von der Resektion bis zur Entstehung waren 25,3 Monate. Nach ana.LR erkrankten 23 Patienten an einem Rezidiv. Die Zeitspanne war mit 11,0 Monaten mit einem p-Wert von 0,039 signifikant kürzer.

Es wird kontrovers diskutiert, ob aufgrund ihrer Radikalität eine anatomische Resektion nicht nur das Langzeitüberleben sondern auch die rezidivfreie Zeit positiv beeinflusst. Eine von Chen et al. [9] aufgestellte Metaanalyse enthält neun Studien mit insgesamt 1503 Patienten. In der Gruppe der anatomisch Resezierten war die rezidivfreie Zeit verlängert, jedoch nicht signifikant. Tanaka et al. [84] beobachtete ebenfalls, dass nach atypischen Resektionen schneller ein Rezidiv eintritt. Bei atypisch resezierten Patienten waren es 76%, die fünf Jahre nach ihrer Resektion ein Rezidiv bekamen. Nach anatomischen Resektionen erlitten 64% in den anschließenden fünf Jahren an einem Rezidiv.

Prozentual gesehen erlitten mehr Patienten aus der Gruppe der atyp.LR ein Rezidiv als aus der der ana.LR, jedoch erst nach einer signifikant längeren Zeitspanne. Daraus ist schlusszufolgern, dass auch unter diesem Gesichtspunkt eine atyp.LR im Vergleich zu ana.LR sogar ein besseres Ergebnis hinsichtlich des Langzeitüberlebens liefert. Dass bei einer atyp.LR gewebssparender reseziert wird, muss somit nicht heißen, dass dadurch Tumorzellen im Gewebe verbleiben und folglich schneller ein Rezidiv eintritt.

Weiterhin berichten mehrere Studien, dass es, je nach Zeitpunkt der Rezidiventstehung, verschiedene Faktoren gibt, die darauf Einfluss nehmen. Ein hohes Tumorstadium oder eine vaskuläre Infiltration sind mit einer frühen Rezidiventstehung assoziiert. Währenddessen Zirrhose, multiple Knoten und Hepatitis das Risiko für ein spätes Rezidiv erhöhen [7, 10, 90]. In unserem Patientengut war die mediane Dauer bis zur Entstehung eines Rezidivs in den höheren Tumorstadien im Vergleich zu der bei Zirrhose-Patienten verkürzt. So betrug sie bei Zirrhose bei atyp.LR sind es im Schnitt 25,3 und bei ana.LR 13,9 Monate. Im Stadium T4 lag sie bei atyp.LR bei 12,7 und bei ana.LR bei 1,2 Monaten, was mit einem p-Wert von 0,016 signifikant war. Dies zeigt, dass auch bei einem großen Tumolvolumen durch eine atypische

Resektion bessere Langzeitergebnisse als nach anatomischen Resektionen erzielt werden können.

Eine zugrundeliegende Lebererkrankung prädisponiert für die Entstehung einer Neoplasie. Aber eine de-novo Entstehung eines HCC kann Monate bis Jahre dauern, weshalb man hier von Risikofaktoren für ein spätes Rezidiv spricht. Bei einem hohen Tumorstadium ist die Chance größer, dass trotz erfolgter R0-Resektion Tumorzellen im Gewebe verbleiben. Folglich kommt es schnell zu einem Rezidiv. Denn bereits im Stadium 3b liegt eine Gefäßinvasion und im Stadium 4 bereits eine Penetration in extrahepatisches Gewebe vor.

Eine chirurgische Therapie ist nur bei wenigen Patienten, die ein Rezidiv erleiden, durchführbar. Für den Rest stehen Therapien wie Kryo- oder Radiofrequenzablation, Ethanolinjektion oder eine TACE zur Wahl. Dennoch wird durch eine Resektion das beste Langzeitüberleben erreicht [35, 60]. Zhou et al. [100] verglich die 5-JÜR von Patienten mit rezidivierenden HCC. Nach einer TACE betrug die 3-JÜR 33,3%, 20,3% nach einer ablativen Therapie und 63,4% nach einer weiteren Resektion.

Dass sich eine weitere Resektion im Vergleich zu nicht chirurgischen Therapiemethoden positiv auf das Langzeitüberleben auswirkt, wurde, auch wenn es keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellt, auch in unserem Patientenkollektiv ersichtlich. Patienten mit mehrfachen Resektionen lebten mit einem mediane Überleben von 62,0 Monaten deutlich länger als nach e.LR, wo es nur 29,2 Monate betrug (p -Wert=0,092). Auch die 3- und 5-JÜR von 60% und 45% im Vergleich zu 45% und 30% bei e.LR waren länger. Ebenfalls war das Überleben nach der zweiten Resektion mit 41,9 Monaten länger als bei e.LR. Gleiches galt für die 3- und 5-JÜR nach 2.LR mit 55% bzw. 25%.

Die im folgenden aufgeführten Autoren beobachteten das Überleben nach einer einfachen Resektion. Bei Fan et al. [19] betrug die 3-JÜR 50% und die 5-JÜR 37%. Hanazaki et al. [26] berichtete von 51,1% und 34,5%. Bei Park et al. [64] hatte das Patientenkollektiv eine 2- und 4-JÜR von 78,1% und 65%. Liu et al. [52] kam auf eine 3- und eine 5-JÜR von 47,7% und 27,6%. Gokcan et al. [24] kam sogar auf eine 3- und eine 5-JÜR von 80%. Kudo et al. [43] zeigte, dass sich die 5-JÜR vom Jahr 1978 bis ins Jahr 2005 von 14,5% auf 58,4% verbessert hatte. Die mediane Überlebensdauer betrug zuletzt 74 Monate.

Die im folgenden genannten Autoren untersuchten in den letzten Jahren die Überlebensraten nach der zweiten Resektion. Die 5-JÜR bei Shimada et al. [78] und Liang et al. [51] waren mit 25% bzw. 27,6% fast identisch. Bessere 5-JÜR waren bei Itamoto et al. [35] und Faber et al. [18] zu finden. Bei Itamoto et al. [35] hatten Patienten nach der zweiten Resektion ein medianes Überleben von 8,9 Monaten. Die 3- und 5-JÜR betrugen 67% bzw. 50%. In der

Studie von Faber et al. [18] lag die 3-JÜR bei 70% und die 5-JÜR bei 42%. Zu ähnlichen Ergebnisse kamen auch die beiden älteren Studien von Hu et al. [33] und Neeleman et al. [62]. Hu et al. [33] berichtete von einer 3-JÜR von 44% bei 2.LR und Neeleman et al. [62] von 56% und einer 5-JÜR von 40%.

Werden die Resektionskriterien erfüllt, sollte eine erneute Resektion durchgeführt werden. Denn das beste Langzeitergebnis liefert bei resektablen Tumoren die chirurgische Resektion. Die Überlebensdauer nach der zweiten Resektion ist ähnlich derer nach der ersten Resektion. Somit lohnt es sich eine weitere durchzuführen.

	n	3-JÜR (in %)	5-JÜR (in %)
Fan et al. [19] (1999)	211	50	37
Hanazaki et al. [26] (2000)	386	51,1	34,5
Park et al. [64] (2013)	126	2-JÜR: 78,1%	4-JÜR: 65%
Liu et al. [52] (2014)	744	47,7	27,6
Gokcan et al. [24] (2015)	15	80	80
Kudo et al. [43] (2016)	12.502	-	58,4
Eigene Ergebnisse (2020)	140	45	30

Tabelle 21b: Langzeitüberleben nach e.LR

	n	3-JÜR (in %)	5-JÜR (in %)
Hu et al. [33] (1996)	60	44	-
Neeleman et al. [62] (1996)	128	56	40
Itamoto et al. [35] (2007)	84	67	50
Shimada et al. [78] (2007)	13	-	25
Liang et al. [51] (2008)	73	44,5	27,6
Faber et al. [18] (2011)	27	70	42
Eigene Ergebnisse (2020)	17	55	25

Tabelle 21c: Langzeitüberleben nach 2.LR

5.3.2 Einfluss adjuvanter Chemotherapie

In unserem Patientenkollektiv wurde nicht erfasst welche Art von systemischer Therapie verabreicht wurde. Generell wurden alle Therapieentscheidungen leitliniengerecht in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen. Aufgrund der individuellen Entscheidung ob eine adjuvante Therapie durchgeführt werden sollte, ist es schwer anhand unserer Ergebnisse eine klare Empfehlung zu formulieren. Die 5-JÜR ohne eine systemische Chemotherapie lag jeweils bei 36% sowohl bei atyp.LR als auch bei ana.LR und war somit länger als mit, wo sie bei 35% und 15% lagen. Auch bei e.LR und m.LR waren die 5-JÜR mit 31% und 75%, im Vergleich zu 25% und 0%, bei keiner adjuvanten systemischen Therapie verlängert.

Gemäß der S3-Leitlinie gibt es keine eindeutige Empfehlung eine adjuvante Therapie durchzuführen [7, 77, 92]. Bei Lai et al. [45] nahm eine adjuvante Chemotherapie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben. Es wurde gezeigt, dass eine Chemotherapie das rezidivfreie Intervall nicht verlängert. 18% der Patienten mit einer adjuvanten Therapie waren die ersten drei Jahre tumorfrei. Deutlich mehr waren es mit 48% in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie. Er sah einen Grund für ein Nichtansprechen einer systemischen Therapie in der häufig bei einem HCC begleitenden Leberzirrhose, da die Dosierung der Chemotherapie durch sie begrenzt ist. In unserer Studie waren mehr Zirrhose-Patienten in der Gruppe der atyp.LR als in der der ana.LR vertreten, dennoch unterschied sich

die 5-JÜR mit einer systemischen Therapie nicht. Ein möglicher Grund kann sein, dass generell selten eine adjuvante systemische Therapie durchgeführt wurde und anhand der geringen Patientenzahl keine zuverlässige Aussage möglich ist.

Im Gegensatz dazu waren die 5-JÜR nach einer lokalen adjuvanten Therapie verlängert. Dabei wurde ebenfalls nicht zwischen den verschiedenen Therapiearten unterschieden. Die 5-JÜR bei atyp.LR und ana.LR betrugen 50% und 34%. Ohne lokale Therapie waren es 28% und 27%. Möglicherweise war aufgrund des größeren Restlebervolumens die Leberfunktion nach atyp.LR besser, sodass diese sich nach einer lokalen Therapie positiv auf das Überleben auswirkte. Bei e.LR und m.LR waren die 5-JÜR mit 33% und 70% ebenfalls länger als ohne, wo sie 28% und 33% betrugen.

In der Literatur gehen die Meinungen, ob eine lokale Anschlusstherapie durchgeführt werden sollte, auseinander. Zum einen beobachtete Zhu et al. [102] einen signifikanten Unterschied im 5-JÜR bei Patienten mit und ohne postoperativer TACE. Bei Patienten ohne TACE betrug das 5-JÜR 25%, mit TACE 55%. Auch Lau et al. [48] berichtete von einem Überlebensvorteil nach einer lokalen adjuvanten Therapie. Eine postoperativ transarterielle Chemotherapie bewirkte eine 3-JÜR von 85,7%. Die 3-JÜR ohne lokale Anschlusstherapie betrug 45,5%. In der von Ren et al. [70] durchgeführten Studie war die 5-JÜR bei der nicht adjuvant behandelten Gruppe mit 62,4% länger als bei der TACE-Gruppe, wo sie 50,9% betrug. Er ist der Ansicht, dass der Nutzen der TACE von dem Patientenkollektiv abhängig ist. Patienten mit einer R1-Resektion profitieren von einer adjuvanten TACE. Hingegen kann sie bei Patienten mit einer R0-Resektion eine Verschlechterung der Restleberfunktion bewirken, sodass sich deren Langzeitüberleben verringert.

5.3.3 Einfluss des Alters

Die Inzidenz des HCC bei älteren Patienten und die Anzahl derer, die sich einer Leberresektion unterzieht, steigt weltweit. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit wäre eine Transplantation. Ein fortgeschrittenes Alter stellt dafür keine Kontraindikation dar, jedoch sind die Überlebensraten im Vergleich zu Jüngeren schlechter. Aufgrund dessen und des vorherrschenden Organmangels ist auch bei Älteren die Resektion die Therapie der Wahl [56, 87]. Da ältere Patienten häufiger an Komorbiditäten leiden, ist eine Resektion dennoch umstritten. Manche Autoren sprechen von einer höheren Morbidität und Mortalität. Andere wiederum sind der Meinung, dass durch Fortschritte in operativen Techniken und der

anästhesiologischen Versorgung eine Resektion ein sicheres Verfahren für ältere Patienten ist [36].

Das Patientengut von ana.LR war bei Kudo et al. [43] mit 66,9 Jahren nur minimal älter als bei atyp.LR, wo das Alter 66,3 Jahre betrug. Eine ähnliche Altersverteilung von 66 Jahren bei ana.LR und 65 Jahren bei atyp.LR war bei Tanaka et al. [84] zu betrachten. Auch in unserer Studie war mit 64,7 Jahren das jüngere Durchschnittsalter in der Gruppe der atyp.LR zu finden, da es in der Gruppe der ana.LR bei 65,7 Jahren lag.

Ein Grund warum jüngere Patienten häufiger atypische Leberresektionen bekommen ist, dass vor allem Jüngere (<70 Jahre) ein HCC auf dem Boden von hepatischen Vorerkrankungen entwickeln. Liegt eine Hepatitis B oder C Infektion oder eine Zirrhose vor, so gibt es Screeningprogramme um ein HCC bereits im Frühstadium zu erkennen. Grundsätzlich nahm das Alter in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben. Die 5-JÜR betrugen bei den Jüngeren (<70 Jahre) bei atyp.LR 30% und bei ana.LR 31%. Bei den Älteren (>70 Jahre) waren es 43% und 28%. Portolani et al. [67] teilte sein Patientenkollektiv ebenfalls in <70-Jährige und in >70-Jährige ein. Nach einer radikalen Therapie des Tumors ähnelten sich ebenfalls die 5-JÜR mit 30,5% und 36,2%.

Tan et al. [83] vertritt ebenfalls die Meinung, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Er argumentiert, dass jüngere Patienten nicht aufgrund ihres Alters häufig ein besseres Langzeitüberleben besitzen, sondern aufgrund ihrer besseren Leberfunktion. Allerdings leiden Jüngere auch häufiger an größeren und aggressiveren Tumoren. Somit gleicht sich der Überlebensvorteil, der aufgrund der besseren Leberfunktion bestehen könnte, wieder aus.

In unserem Patientenkollektiv wurden ältere Patienten mit einem p-Wert von 0,032 signifikant häufiger mehrmals reseziert. Allerdings waren bei m.LR nur 6 Patienten jünger und nur 11 Patienten älter als 70 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 69,9 Jahren. Mit einem p-Wert von 0,021 waren die Patienten bei e.LR mit 64,1 Jahren signifikant jünger.

Die unterschiedliche Altersverteilung kann durch die oben genannte Aussage von Tan et al. [83] erklärt werden. Wenn jüngere Patienten an aggressiveren Tumoren leiden, können diese im Falle eines Rezidivs bereits so weit fortgeschritten sein, sodass keine erneute Resektion möglich sein kann. Eine geringere Aggressivität und folglich ein bei Diagnosestellung noch nicht multifokaler Tumor kann bei älteren Patienten bei Erfüllung der Resektionskriterien eine weitere Resektion möglich machen.

Die jüngeren Patienten (<70 Jahre) hatten eine 5-JÜR von 30% bei e.LR und 25% bei m.LR. Bei den Älteren (>70 Jahre) betrugen sie 25% und 65%. Faber et al. [18] und Mingawa et al. [54] untersuchten den Einfluss des Alters auf das Langzeitüberleben ebenfalls bei mehrfach

resezierten Patienten. Dazu teilte Faber et al. [18] sein Patientenkollektiv in zwei Gruppen ein. Die Gruppe der älteren Patienten (>60 Jahre) überlebte mit 37 Monaten etwas länger als die <60-Jährigen mit 35 Monaten. Ein deutlich längeres Überleben hatten bei Minagawa et al. [57] mit 4,4 Jahren Patienten <70 Jahren. Die ältere Patientengruppe (>70 Jahre) überlebte durchschnittlich nur 2,8 Jahre.

Es sollte nicht vom Patientenalter abhängig gemacht werden, ob bei einem Rezidiv eine zweite Resektion durchgeführt werden sollte. Denn nur durch eine Resektion kann eine Kuration erreicht werden. Das Überleben nach einer weiteren Resektion war bei den > 70-Jährigen verlängert. Ein hohes Alter sollte somit keine Kontraindikation für eine erneute Resektion darstellen. Wenn aufgrund der Tumorausdehnung, der Leberfunktion und der Komorbiditäten des Patienten eine Resektion möglich ist, sollte diese durchgeführt werden.

5.3.4 Einfluss von Zirrhose

Zirrhose-Patienten haben eine geringe funktionelle Reserve und eine geringe Regenerationsfähigkeit der Leber. Trotz Fortschritten in chirurgischen Techniken und im perioperativen Management stellt die Resektion in zirrhotischem Lebergewebe die Chirurgen vor eine große Herausforderung [66]. Die perioperative Mortalität ist im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose um das zweifache erhöht [98]. Eine Zirrhose ist mit einem besonders hohen Blutungsrisiko aufgrund der portalen Hypertonie und einem höheren Risiko des postoperativen Leberversagens vergesellschaftet ist [66].

In unserer Studie wurde gezeigt, dass das mediane Überleben von Patienten mit Leberzirrhose nach atyp.LR mit 38,9 Monaten tendenziell länger als das von ana.LR mit 28,1 Monaten war. Durch eine Resektion konnte bei Zirrhose-Patienten ähnliche 5-JÜR wie bei zirrhosefreien Patienten erreicht werden. Sie betrugen bei atyp.LR 35% und ana.LR 32%. Ohne Zirrhose lagen sie bei atyp.LR ebenfalls bei 42% und bei ana.LR 30%.

Kaibori et al. [36] und Dahiya et al. [15] zeigten, dass Zirrhose-Patienten nach atyp.LR ein besseres Outcome haben. Kaibori et al. [36] befürwortete eine atypische Resektion bei Hepatitis C positiven Patienten. Präoperativ hatten diese eine schlechtere Leberfunktion als diejenigen, die anatomisch reseziert wurden und hatten dennoch eine bessere postoperative Leberfunktion. Die 3- und 5-JÜR von Zirrhosepatienten lagen bei Kaibori et al. [36] nach atyp.LR bei 72,3% und 58,3%. Nach ana.LR betrugen die 3-JÜR 53,7% und die 5-JÜR 52,5%. Bei Dahiya et al. [15] hatten Zirrhose-Patienten mit atypischen Resektionen mit 63,7

Monaten ein längeres Überleben als Patienten mit anatomischen Resektionen, bei denen es durchschnittlich 53,7 Monate waren. Die 3- und 5-JÜR waren 65,0% und 50,7% bei atypischen Resektionen und 63,4% und 44,0% bei anatomischen Resektionen.

Die Idee hinter einer atypischen Resektion bei Zirrhosepatienten ist der größtmögliche Erhalt des Restlebertumors zur Minimierung des Eintretens eines postoperativen Leberversagens bei einer bereits präoperativ eingeschränkten Leberfunktion. Aus diesem Grund ist das Überleben bei atyp.LR länger. Eine Ursache warum sich die 5-JÜR bei Patienten mit und ohne Zirrhose nicht deutlich unterscheiden lässt ist, dass nur Zirrhose-Patienten mit einer präoperativ guten Leberfunktion reseziert werden. Bereits in einem Child-Pugh-Stadium B wird eine Resektion nur bei normwertigen Bilirubin und portalvenösem Druck durchgeführt. Für Patienten im Child-Pugh-Score C hingegen ist es aufgrund deren vorbestehender schlechten Leberfunktion nicht mehr möglich eine Resektion durchzuführen.

Zirrhose-Patienten profitierten von mehrfachen Resektionen. Die 5-JÜR bei m.LR lag bei 72%. Bei e.LR waren es 30%. Ohne Zirrhose betrugen die 5-JÜR 30% bei e.LR und 50% bei m.LR.

Ob das Vorliegen einer Zirrhose bei resektablen Tumoren einen Überlebensvorteil bedeutet, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [61]. Minagawa et al. [57] und Neeff et al. [61] beobachteten beide einen Überlebensvorteil bei Zirrhose-Patienten. Auch wenn der Unterschied nicht groß ist, zeigte Minagawa et al. [57], dass Zirrhose-Patienten einen Überlebensvorteil besitzen. Ihr medianes Überleben betrug nach der zweiten Leberresektion 4,2 Jahre. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten ohne Zirrhose 4,1 Jahre. Neeff et al. [61] schrieb, dass diejenigen mit Zirrhose mit 58% und 28% eine höhere 3- und 5-JÜR als diejenigen ohne Zirrhose hatten. Ihre 3- und 5-JÜR waren mit 51% und 17% geringfügig kürzer. Gassmann et al. [23] verglich ebenso das Überleben nach einer Resektion. Einen deutlichen Überlebensvorteil hatten Patienten ohne Zirrhose mit einer 5-JÜR von 50%. Mit 17% war sie bei einer Zirrhose bedeutend niedriger. Choi et al. [11] berichtete sogar von einem signifikanten Unterschied zu Gunsten der zirrhosefreien Patienten. Die 5-JÜR betrugen 80,8% und 25,5%.

Zirrhose-Patienten lebten nach einer erneuten Resektion länger als nach einer einfachen. Allerdings gilt es zu beachten, dass bei ihnen aufgrund des Fortschreitens der Zirrhose eine erneute Resektion bei einem Rezidiv nur selten möglich ist. Die Mehrheit muss durch lokale oder systemische Therapien behandelt werden. Auch in unserer Patientenpopulation konnte nur ein geringerer Teil der Zirrhose-Patienten mehrmals reseziert werden. Diese Patienten hatten präoperativ eine gute Leberfunktion. Diejenigen mit einer schlechten Leberfunktion

und einer konservativen Therapie bei einem Rezidiv wurden in der Gruppe der einfach Resezierten zusammengefasst. So ist es nachvollziehbar, dass Zirrhose-Patienten mit einer guten Leberfunktion sowie einer weiteren Resektion ein längeres Überleben hatten als einfach Resezierte mit einer schlechten Leberfunktion zum Zeitpunkt des Rezidivs und einer konservativen Therapie. Im Falle eines Rezidivs sollte auch bei Zirrhose-Patienten, wenn diese eine gute Leberfunktion haben, die Zirrhose keine Kontraindikation für eine erneute Resektion darstellen.

5.3.5 Einfluss des T-Stadiums

In unserem Patientenkollektiv überwog das Stadium T1 bei atyp.LR, bei ana.LR hingegen das Stadium T3 ($p < 0,001$). Bei Lang et al. [46] war ebenfalls das Stadium T1 häufiger bei atyp.LR als bei ana.LR vertreten. Wie in unserem Patientenkollektiv gab es auch hier das Stadium T3 häufiger bei ana.LR als bei atyp.LR. Dass in niedrigen T-Stadien überwiegend atypisch reseziert wurde, hängt mit der Tumorgöße zusammen. Im Stadium T1 liegt ein solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion vor. Aufgrund der eher geringen Größe, reicht eine atypische Resektion oft aus. Dagegen liegen im Stadium T3 multiple Tumoren oder ein solitärer Tumor mit einer Größe von $>5\text{cm}$ vor. So ist ein größeres Resektionsausmaß notwendig, weshalb häufiger anatomische Resektionen durchgeführt werden müssen.

Das Langzeitüberleben bei atypischen und anatomischen Resektionen unterschied sich bezogen auf das T-Stadium nicht signifikant. Im Stadium T1 betrugen die 5-JÜR 43% bei atyp.LR und 47% bei ana.LR. Im Vergleich dazu waren es im Stadium T3 bei atyp.LR 0% und ana.LR 15%.

Ähnliches beobachtete Lang et al. [46]. Er untersuchte wie sich die Wahl des Resektionsverfahren in den verschiedenen T-Stadien, allerdings bei Patienten mit Leberzirrhose, auf das Langzeitüberleben auswirkte. Er unterteilte sein Patientengut in zwei Gruppen. Patienten mit Tumorgößen $<3\text{cm}$ wurden mit Patienten, deren Tumor 3-5cm groß war, verglichen. Bei Tumoren $<3\text{cm}$ unterschied sich die Resektionsart nicht signifikant ($p=0,82$). Aber bei größeren Tumoren war das Überleben nach einer anatomischen Resektion signifikant länger ($p=0,02$).

Nach mehrfachen Resektionen betrug die 5-JÜR im Stadium T1 78%. Im Stadium T3 0%. Bei e.LR sind es 40% und 15%. Ein Grund für den großen Unterschied in den 5-JÜR ist sicherlich, dass in der Gruppe von e.LR nicht nur die Patienten enthalten waren, die nach der

ersten Resektion tumorfrei waren, sondern auch diejenigen, die bei einem Rezidiv eine nicht chirurgische Therapie erhielten und frühzeitig verstarben.

5.3.6 Einfluss des Resektionserfolgs

Nach einer R0-Resektion betrug das mediane Überleben bei atyp.LR 39,8 Monate und bei ana.LR 33,6 Monate. Kürzer war es nach einer R1-Resektion mit 19,5 Monaten und 4,7 Monaten. Eine mögliche Ursache für den Überlebensvorteil nach atypischen Resektionen könnte sein, dass bei ihnen mehr Restlebertumoren verbleibt. Selbst bei einer R1-Resektion kann es bei einem Progress der Tumorerkrankung länger dauern, bis ein Leberversagen eintritt. Nach einer einfachen Resektion ist das Überleben tendenziell im Vergleich zu mehrfachen Resektionen vermindert. 33,6 Monate waren es bei R0-Resezierten bei e.LR und 63,5 Monate bei m.LR. Auch hier war es nach einer R1-Resektion mit 5,7 Monaten und 62,0 Monaten vermindert. Wie schon unter 5.3.5 aufgeführt könnte ein Grund die unterschiedliche Zusammensetzung der Gruppen sein.

5.3.7 Einfluss postoperativer Komplikationen

Es wird vermutet, dass es bei dem Auftreten von Komplikationen aufgrund des Stresses Zytokine ausgeschüttet werden und diese eine Immunsuppression erzeugen. Dabei können verbleibende Tumorzellen weiter überleben und sich vermehren [63].

Nach atyp.LR betrugen die 5-JÜR 41% ohne und 25% mit postoperativen Komplikationen. 47% und 13% waren es nach ana.LR. Zahlenmäßig ähnlich sah es mit 45% und 15% bei e.LR aus. Hingegen schienen postoperative Komplikationen bei m.LR keinen Einfluss auf das Überleben haben. Die 5-JÜR lagen bei 66% und bei 57%.

Das Langzeitüberleben nach den unterschiedlichen Resektionsarten unterschied sich nicht wesentlich. Nach anatomischen Resektionen traten postoperativ häufiger Komplikationen ein. Dies kann zur Folge haben, dass dies mit einer höheren Letalität verbunden ist und somit die 5-JÜR vermindert ist.

Die Ursache warum nach m.LR Patienten mit postoperativen Komplikationen eher länger lebten als nach e.LR kann daran liegen, dass nur bei 3 Patienten aus der Gruppe der m.LR

postoperativ Komplikationen auftraten. Somit wird deren Überleben mit dem von 72 Patienten aus der Gruppe der e.LR verglichen, bei denen postoperativ Komplikationen eintraten.

5.4 Schlussfolgerung

Eine atypische Resektion liefert im Hinblick auf das Langzeitüberleben gleichwertige Ergebnisse wie eine anatomische Resektion. Die mediane Überlebenszeit sowie die 3- und 5-JÜR waren nach atypischen Resektionen sogar länger. Die mediane Dauer bis zur Rezidiventstehung unterschied sich sogar signifikant zu Gunsten von atyp.LR. Sie wurden überwiegend bei Patienten mit Lebertvorerkrankungen angewendet, um ein größtmögliches Leberrestvolumen erhalten zu können und die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Leberversagen zu minimieren. Bei anatomischen Resektionen waren weniger Patienten an der Leber vorerkrankt. So war auch in der Gruppe der atyp.LR das durchschnittliche Überleben von Patienten mit Zirrhose geringfügig länger als nach ana.LR. Eine Leberzirrhose sollte somit keine Kontraindikation für eine Resektion darstellen. Generell beeinflusste eine R0-Resektion sowie die Abwesenheit von postoperativen Komplikationen das Langzeitüberleben signifikant. Zwischen atypischen und anatomischen LR fielen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei einem Rezidiv sollte versucht werden, eine wiederholte Resektion durchzuführen. Denn das medianes Überleben nach einer solchen, sowie die 3- und 5-JÜR waren länger als die nach einfachen Resektionen. Generell profitierten Patienten durch eine wiederholte Resektion, egal welche Einflussfaktoren vorlagen. Sogar einen signifikant positiven Einfluss hatte das Alter bei mehrfachen Resektionen, sodass das Alter per se kein Entscheidungskriterium für eine Resektion darstellen sollte. Je älter ein Patient, desto länger war seine mediane Überlebenszeit. Ebenso war das Langzeitüberleben in niedrigen T-Stadien, R0- und R1-Resektionserfolgen sowie sowohl bei der Abwesenheit als auch bei dem Eintreten von postoperativen Komplikationen nach m.LR verlängert, sodass diese Option immer in Betracht gezogen werden sollte.

Allerdings ist zu beachten, dass die Studie retrospektiv durchgeführt wurde. Die Patientengruppen sind verschieden. Mehrfach reseziert wurden nur Patienten mit einer guten Leberfunktion und einem geringen Tumorausmaß. Die Kränkeren, bei denen keine zweite

Resektion mehr möglich war, sowie die Patienten, welche kein Rezidiv erlitten und nach der ersten Resektion als gesund galten, gehörten alle in die Gruppe mit einfachen Resektionen.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Abdel-Rahman O. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): From bench to bedside. *J. Egypt. Natl. Cancer Inst.*; 2013; 25: 165–171.
- 2 Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Maithel SK et al. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review. *J. Gastrointest. Surg.*; 2014; 18: 2136–2148.
- 3 Birth M, Ittel TH, Pereira PL. Hepatobiliäre und Pankreastumoren Interdisziplinäres Vorgehen. Springer-Verlag; 2010; 10: 157-161.
- 4 Bodzin AS, Busuttil RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome. *World J. Hepatol.*; 2015; 7: 1157–1167.
- 5 Bodzin AS, Leiby BE, Ramirez CG et al. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.*; 2014; 12: 500-503.
- 6 Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.*; 2014; 63: 844–855.
- 7 Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J. Liver resection for HCC: Patient's selection and controversial scenarios. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterol.*; 2014; 28: 881-896.
- 8 Chau, Mathurin P, Raynard B, Dharancy S et al. Meta-analysis: Evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Alliment. Pharmacol. Ther.*; 2003; 17: 1247-1761.
- 9 Chen J, Huang K, Wu J et al. Survival after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.*; 2011; 56: 1626-1633.
- 10 Cheng Z, Yang P, Qu S et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. *HPB*; 2015; 17: 422-427.
- 11 Choi SH, Choi GH, Kim SU et al. Role of surgical resection for multiple hepatocellular carcinomas. *World J. Gastroenterol.*; 2013; 19: 366-374.
- 12 Colombo M, Sangiovanni A. Treatment of hepatocellular carcinoma: Beyond international guidelines. *Liver Int.*; 2015; 35: 129–138.
- 13 Coolsen MME, Wong-Lun-Hing EM, Dam RM et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB*; 2013; 15: 245–251.

- 14 Cucchetti A, Sposito C, Pinna AD et al. Effect of age on survival in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *BJF*; 2016; 103: 93-99.
- 15 Dahiya D, Wu T-J, Lee C-F et al. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A 20-year experience. *Surg.*; 2010; 147: 676-685.
- 16 Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J. Gastroenterol.*; 2017; 23: 5282-5294.
- 17 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.*; 2012; 142: 1264–1273.
- 18 Faber W, Seehofer D, Neuhaus P et al. Repeated liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*; 2011: 1189-1194.
- 19 Fan S-T, Poon RTP, Lo C-M et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg.*; 1999; 134: 1124-1130.
- 20 Favelier S, Germain T, Genson P-Y, et al. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagn. Interv. Imaging*; 2015; 96: 537–546.
- 21 Forner A, Gilabert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*; 2014; 11: 525–535.
- 22 Garcea, Cauchy F, Fuks D et al. HCC: Current surgical treatment concepts. *Langebecks Arch. Surg.*; 2012; 397: 681-695.
- 23 Gassmann P, Spieker T, Haier J et al. Prognostic impact of underlying liver fibrosis and cirrhosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.*; 2010; 34: 2442-2451.
- 24 Gokcan H, Savas N, Oztuna D et al. Predictors of survival in hepatocellular carcinoma patients. *Ann. Transplant.* 2015; 20: 596-603.
- 25 Grundmann R, Pichlmaier. Leberresektion – Indikationen, Möglichkeiten und Ergebnisse. *Deutsches Ärzteblatt.* 1983; 50-63.
- 26 Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozaawa N et al. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *Am. Coll. Surg.*; 2000; 19: 381-388.
- 27 Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H et al. Prognostic impact of anatomic resection. *Ann. Surg.*; 2005; 242: 252-259.
- 28 Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatol.* 2006; 44: 891–895.
- 29 Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie*, 3. Auflage. 2007; 1: 460-485.
- 30 Hennedige T, Kundapur Venkatesh S. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis,

- staging and treatment monitoring. *Cancer Imag.*; 2013; 12: 530–547.
- 31 Herold G. *Innere Medizin* 2014. 4: 511-581.
 - 32 Hirner A, Weise K. *Chirurgie*, 2. Auflage, Thieme. 2008; 4: 510-526.
 - 33 Hu R-H, Lee P-H, Yu S-C et al. Surgical resection for recurrent hepatocellular carcinoma: Prognosis and analysis of risk factors. *Surg.*; 1996; 120: 23-29.
 - 34 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J. Hepatol.*; 2003; 38: 200-207.
 - 35 Itamoto T, Nakahara H, Amano H et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surg.*; 2007; 141: 589-597.
 - 36 Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T et al. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. *Surg.*; 2006; 139: 385-394.
 - 37 Kang CM, Choi GH, Kim DH et al. Revisiting the role of nonanatomic resection of small (<4cm) and single hepatocellular carcinoma in patients with well-preserved liver function. *J. Surg. Res.*; 2010; 160: 81-89.
 - 38 Kang KJ, Ahn KS. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. *World J. Gastroenterol.*; 2017; 23: 1139-1146.
 - 39 Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma: Beyond sorafenib-chemotherapy. *J. Gastroint. Oncol.*; 2017; 8: 256-265.
 - 40 Kim JM, Kwon CHD, Joh J-W et al. Nonanatomical resection is comparable with anatomical resection in solitary hepatocellular carcinoma <5cm in the right posterior section. *Med.*; 2016; 95: 5382.
 - 41 Kim DY, Han K-H. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*; 2012; 1: 2–14.
 - 42 Kishi Y, Saiura A, Yamamoto J et al. Repeat treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: is it validated? *Langenbecks Arch. Surg.*; 2011; 396: 1093-1100.
 - 43 Kudo A, Tanaka S, Ban D et al. Anatomic resection reduces the recurrence of solitary hepatocellular carcinoma <5cm without macrovascular invasion. *Am. J. Surg.*; 2014; 207: 863-869.
 - 44 Kudo M, Izumi N, Sakamoto M et al. Survival analysis over 28 years of 173,378 patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Liver Cancer*; 2016; 5: 190-197.
 - 45 Lai ECS, Lo C-M, Fan S-T et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg.*; 1998; 133: 183-188.
 - 46 Lang B, Poon RTP, Fan S-T et al. Perioperative and long-term outcomes of major hepatic resection for small solitary hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.

- Ann. Surg.; 2003; 138: 1207-1213.
- 47 Lau WY, Lai EC, Lau SH. The current role of neoadjuvant/adjuvant/chemoprevention therapy in partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*; 2009; 8: 124-133.
 - 48 Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*; 1999; 353: 797-801.
 - 49 Lee SC, Tan HT, Chung MCM. Prognostic biomarkers for prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J. Gastroenterol.*; 2014; 20: 3112–3124.
 - 50 Li S-Q, Huang T, Shen S-L et al. Anatomical versus non-anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *BJS*; 2017; 104: 118-127.
 - 51 Liang H-H, Chen M-S, Peng Z-W et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *Ann. Surg. Oncol.*; 2008; 15: 3484-3493.
 - 52 Liu C, Duan L-G, Lu W-S et al. Carcinoma after hepatectomy: Comparison of BCLC, TNM and Hangzhou criteria staging systems. *PloS One*; 2014; 9: e103228.
 - 53 Little J, Hollands M. Impact of the CUSA and operative ultrasound on hepatic resection. *HPB*; 1991; 3: 271-278.
 - 54 Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, et al. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant. Imag. Med. Surg.*; 2015; 5: 730–739.
 - 55 Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*, 3.Auflage, Thieme. 2009; 17: 393-406.
 - 56 Lurje G, Lesurtel M, Clavien P-A. Multimodal treatment strategies in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis.*; 2013; 31: 112–117.
 - 57 Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*; 2003; 238: 703-710.
 - 58 Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. *Anaesth. Int. Care Med.*; 2012; 13: 52–53.
 - 59 Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis* 2014/15, 12.Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 2014; 237-250.

- 60 Nakajima Y, Ko S, Kanamura T et al. Repeat liver resection for hepatocellular carcinoma. *Am. Coll. Surg.*; 2011; 192: 339-344.
- 61 Neeff H, Makowiec F, Harder J et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma- results and analysis of the current literature. *Zentralbl. Chir.*; 2009; 134: 127-135.
- 62 Neeleman N, Adersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *British J. Surg.*; 1996; 83: 893-890.
- 63 Okamura Y, Takeda S, Fujii T et al. Prognostic significance of postoperative complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.*; 2011; 104: 814-821.
- 64 Park SK, Jung KY, Chung HD et al. Factors influencing hepatocellular carcinoma prognosis after hepatectomy: A single-center experience. *Korean J. Int. Med.*; 2013; 28: 428-438.
- 65 Poon RTP. Current techniques of liver transection. *HPB*; 2007; 9: 166–173.
- 66 Poon RTP, Fan ST, Lo MC et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: It is justified? *Ann. Surg.*; 2002; 5: 602-611.
- 67 Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A et al. Limited liver resection: A good indication for the treatment of hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Japanese J. Clinic. Oncol.*; 2011; 41: 1358-1365.
- 68 Ramesh H. Resection for hepatocellular Carcinoma. *J. Clinic. Experiment. Hepatol.*; 2014; 53: 90-96.
- 69 Rau H, Schauer R, Pickelmann S. Dissection techniques in liver surgery. *Chirurg*; 2001; 72: 105-112.
- 70 Ren Z-G, Lin Z-Y, Tang Z-Y. Postoperative adjuvant arterial chemoembolisation improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: A retrospective control study. *World J. Gastroenterol.*; 2014; 10: 2791-2794.
- 71 Renner P, Schuhbaum J, Kroemer A, et al. Morbidity of hepatic resection for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.*; 2015; 1–11.
- 72 Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, et al. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Med. Kaunas Lith.*; 2006; 42: 98–106.
- 73 Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular Ccarcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol.*; 2014; 4: 80–89.
- 74 Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, Guardado R et al. Clin. guideline SEOM: hepatocellular carcinoma. *Clin. Transl. Oncol.*; 2015; 17: 988–995.
- 75 Scherber PR, Gäbelein G, Eisele RM et al. Frühkarzinom der Leber. *Der Chirurg*;

2018; 4: 281-288.

- 76 Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol.*; 2002; 3: 593-603.
- 77 Shang J, Xu S, Tang H. Efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma after resection: a meta-analysis. *Oncotarget*; 2017; 8: 723-731.
- 78 Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M et al. Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficiency for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.*; 2007; 14: 2337-2347.
- 79 Slotta JE, Kollmar O, Ellenrieder V et al. Hepatocellular carcinoma: Surgeon's view on latest findings and future perspectives. *World J. Hepatol.*; 2015; 7: 1168-1183.
- 80 Song T. Recent advances in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Drug Discoveries & Therapeutics*; 2015; 9: 319-330.
- 81 Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, et al. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade. *Radiol.*; 1994; 191: 531-537.
- 82 Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: A review of the Brisbane 2000 system. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*; 2005; 12: 351-355.
- 83 Tan J-T, Zhao C, Peng N-F et al. Association between age and overall survival of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J. Surg. Oncol.*; 2016; 114: 966-970.
- 84 Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surg.*; 2008; 143: 607-615.
- 85 Tang Z-Y, Zhou X-D, Ma Z-C et al. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*; 1998; 13: 315-319.
- 86 Tejeda-Maldonado J, Garcia-Juarez I, Aguirre-Valadez J et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J. Hepatol.*; 2015; 7: 362-376.
- 87 Ueno M, Hayami S, Tani M et al. Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Surg. Today*; 2014; 44: 1651-1659.
- 88 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol.*; 2011; 140: 1410-1426.
- 89 Waller LP, Deshpande V, Prysopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J. Hepatol.*; 2015; 7: 2648-2663.
- 90 Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study.

Hepatology research; 2014; 44: 523-531.

- 91 Wang Z, Zhang G, Wu J, et al. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Current situation and prospects. *Drug Discov. Ther.*; 2013; 7:137–143.
- 92 Wong TCL, Cheung TT, Chok KSH et al. Treatment strategy to improve long-term survival for hepatocellular carcinoma smaller than 5cm: Major hepatectomy vs minor hepatectomy. *World J. Surg.*; 2014; 38: 2386-2394.
- 93 World Cancer Research Fund International. Liver cancer statistics. *World Cancer Research Fund International*; 2015: 2; 9-10
- 94 Wu C-C, Cheng S-B, Yeh, D-C et al. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified. *British J. Surg.*; 2009; 96: 1049-1057.
- 95 Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S et al. Longterm factorable results of limited hepatic resections for patients with hepatocellular carcinoma: 20 years of experience. *Am. Coll. Surg.*; 2007; 205: 19-26.
- 96 Yang J, Yan L, Wang W. Current status of multimodal & combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Indian J. Med. Res.*; 2012; 136: 391–403.
- 97 Ye JZ, Miao ZG, Wu FX et al. Recurrence after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2012; 13: 1771-1777.
- 98 Yoo PS, Evestvedt CK, Kulkarni S. Anatomic considerations in the surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Gastroenterol.*; 2013; 47: 11-15.
- 99 Zenker R, Berchtold R, Hamelmann H. *Die Eingriffe in der Bauchhöhle.* Springer-Verlag; 2013; 8: 651-689.
- 100 Zhou Y, Sui X, Li B et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: A local experience and a systematic review. *World J. Surg. Oncol.*; 2010; 8: 55-65.
- 101 Zhong F-P, Zhang Y-J, Liu Y et al. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine*; 2017; 96: e8043.
- 102 Zhu Y, Xui P-J, Yao J et al. Efficacy of transarterial chemoembolisation with or without antiviral therapy for patients with hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *Gastroenterol. Res. and Pract.*; 2018; 2018: 7.
- 103 S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom.

VII. Tabellenverzeichnis

	Seite
1 Acces-Datenbank	16
2 Patientenanzahl, Geschlecht, Altersverteilung atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	18
3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	20
4 ASA-Klassifikation atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	21
5 TNM-Klassifikation atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	22
6 Knotenanzahl atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	23
7a Intraoperative Parameter atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	24
7b Intraoperative Parameter 1. vs. folgende LR	24
8a Postoperative Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	25
8b Postoperative Komplikationen 1. vs. folgende LR	25
9a Nicht chirurgische postop. Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	26
9b Nicht chirurgische postop. Komplikationen 1. vs. folgende LR	26
10a Chirurgische postop. Komplikationen atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	27
10b Chirurgische postop. Komplikationen 1. vs. folgende LR	27
11a Postop. stationärer Verlauf atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	28
11b Postop. stationärer Verlauf 1. vs. folgende LR	28
12 Adjuvante Therapie atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	29
13a Kumulatives Überleben atyp.LR vs. ana.LR	32
13b Kumulatives Überleben e.LR vs. m.LR	33
14a Monate bis Rezidiv atyp.LR vs. ana.LR	35
14b Einflussgrößen auf die Rezidiventstehung atyp.LR vs. ana.LR	36
15 Kumulatives Überleben mit und ohne adjuvante Zusatztherapie atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	38
16 Kumulatives Überleben </> 70 Jahre atyp.LR vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	39

17	Kumulatives Überleben unter dem Einfluss von Zirrhose atyp.LR vs. ana.LR41 und e.LR vs. m.LR	
18	Kumulatives Überleben unter dem Einfluss des T-Status atyp.LR vs. ana.LR43 und e.LR vs. m.LR	
19	Kumulatives Überleben unter dem Einfluss intraoperativer Parameter atyp.LR46 vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	
20	Kumulatives Überleben unter dem Einfluss postoperativer Parameter atyp.LR48 vs. ana.LR und e.LR vs. m.LR	
21a	Langzeitüberleben nach atyp.LR vs. ana.LR	53
21b	Langzeitüberleben nach e.LR	56
21c	Langzeitüberleben nach 2.LR	57

VIII. Abbildungsverzeichnis

	Seite
1 Inzidenz des HCC in verschiedenen geographischen Regionen	3
2 Leberanatomie nach Couinaud	5
3 Algorithmus zur Behandlung eines HCC	8
4 Varianten der anatomischen Leberresektion	11
5 Verteilung der Therapiearten	14
6a Aktueller Status atyp.LR	30
6b Aktueller Status ana.LR	30
7a Aktueller Status e.LR	31
7b Aktueller Status m.LR	31
8a Kumulatives Überleben atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR	32
8b Kumulatives Überleben e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR	34
8c Kumulatives Überleben e.LR vs. 2.LR, blau: e.LR, grün: 2.LR	34
9 Monate bis Rezidiv atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR	35
10a Kumulatives Überleben <70 Jahre e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR	40
10b Kumulatives Überleben >70 Jahre e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR	40
11a Kumulatives Überleben mit Zirrhose atyp.LR vs. ana.LR, grün: atyp.LR, blau: ana.LR	42
11b Kumulatives Überleben mit Zirrhose e.LR vs. m.LR, blau: e.LR, grün: m.LR	42
12a Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei atyp.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4	44
12b Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei ana.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4	44
12c Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei e.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4	45
12d Kumulatives Überleben unter Einfluss des T-Stadiums bei m.LR, blau: T1, grün: T2, gelb: T3, lila: T4	45

- 13 Kumulatives Überleben unter dem Einfluss des Resektionserfolges, blau: R0,⁴⁷
grün: R1, rot: R2
- 14 Kumulatives Überleben unter dem Einfluss postoperativer Komplikationen,⁴⁸
blau: keine postop. Komplikation, grün: postop. Komplikation

IX. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Glanemann für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken.

Weiterhin möchte Dr. med. Max von Heesen für seine tatkräftige Unterstützung und kompetente Betreuung dieser Arbeit danken.

Ebenso verdient Berit Kopp, die ehemalige Studienassistentin der chirurgischen Klinik, ein Dankeschön.

Abschließend möchte ich allen beteiligten Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, meinem Freund, meiner Familie sowie den Mitarbeiterinnen des Zentralen Krankenblattarchivs und den Pförtnern der chirurgischen Klinik.

XI. Anhang

TNM-Klassifikation

T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Primärtumoren (alle <5cm)
T3a	Multiple Primärtumoren >5cm ohne Gefäßinvasion
T3b	Solitärer Tumor oder multiple Tumoren >5cm mit Gefäßinvasion
T4	Tumor mit Penetration in extrahepatisches Gewebe bzw. Perforation des viszerale Peritoneums
N0	Kein Befall lokoregionärer Lymphknoten
N1	Befall lokoregionärer Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasierung jeglicher Art

ASA-Klassifikation

ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Leichte Allgemeinerkrankung
ASA 3	Schwere Allgemeinerkrankung
ASA 4	Schwere Allgemeinerkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben des Patienten darstellt
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntoter Patient, Organspender

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengültigkeit Extras Fenster Hilfe

Tahoma 8

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Name: Springer Vorname: Doris

Geburtsdatum: 12.09.1947 Geschlecht: Alter: 45

HA_SAP_Nummer:

Hausarzt: Gehrlein

Straße: Am Moosberg 14 Straße: Schulstr. 43

PLZ: 66207 Wohnort: Querschied PLZ: 66207 Wohnort: Querschied

Telefon-Nr: 06897/67167 Telefon: 06897 966235

Archiv-Nr: 095/92 Fax-Nr:

Therapieart: Segmentresektion

Onkologe:

Ort des zuständigen Einwohnermeldeamts: Querschied

Einwohnermeldeamt erfassen

noch nachzutragen: noch Fragen zu:

☐ Daten vollständig eingetragen (Beit)

☐ Daten überprüft

Datensatz: 1 von 1287

Tahoma 8

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Größe [m]: 1,68 Gewicht[kg]: 73 BMI: 26

asa: Karnofsky-Index:

OP-Indikation:

bei grau unterlegten Flächen: 0=nein 1=ja

Primärtumor

Primarius: Rektum Alter bei Primär-TU: 44

Lokalisation Primärtumor: Rektum

OP-Datum: 06.03.1992 Therapie: hohe anteriore Resektion

Leberresektion simultan: 3 = Biopsie

lokale Ablation simultan: Art Lokalisation:

Tumorstadium: pT3 N1 M0 Grading Primär-TU: III

T: N: M: L: V: R:

UICC-Stadium:

systemische Zusatztherapie: Chemotherapie

Zeitraum Zusatztherapie: 04/92-04/93 Anzahl Zyklen:

lokale Zusatztherapie: keine

Datum Zusatztherapie lokal: wieviel Gy?

neoadjuvante CTx: neoadjuvante RTx: 3=empfohlen aber unbekannt ob durchgeführt

adjuvante CTx: adjuvante RTx:

präoperative Diagnostik

ED_akt_Metastase:

CEA: CA 19-9:

TU-Marker: TU-Marker:

☐ Ultraschall ☐ CT ☐ Doppelsonographie ☐ Angio-CT

☐ NMR ☐ PET ☐ ERCP ☐ PE Gallengang ☐ MR-Angio

☐ Leberbiopsie Befund Biopsie/PE:

☐ Lokale Rezidiv Ausschluss Lokale Rezidiv durch:

☐ weitere Metastasen Lokalisation Metastasen:

Datensatz: 1 von 1287

Microsoft Access

Daten Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengröße Extras Fenster ?

Tahoma

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Risikofaktoren

Adipositas Alter >70 Diabetes mellitus Voroperationen Leber
 Zinthese Ursache: Chalk-Pugh-Klassifikation: Hypernorus Datum Voroperation: Tumor in der Vorgeschichte: 0
 portale Hypertension Thrombose Pfortader KHK Z n Herzinfarkt Tumor (Freiset):
 Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Herzsuffizienz NYHA: 0 abdominale Vor-OP's Datum ED oder Therapie:
 sonstige Hepatitis: pAVK weitere Metastasen i. d. Vorgesch: Lokalisation/ Art:
 Nierensuffizienz Stadium: TVT Embolie Datum ED oder Therapie:
 Fettleber Verfestigungsgrad Patho: COPD Cortison Therapie:

Datensatz: 14 1 1 1 1 von 1

VorOP Leber: 1=Resektion 2=Exploration 3=Biopsie 4=lokale Ablation 5=Portaderligatur

präoperative Therapie

systemische Zusatztherapie Metastasen: Child Pugh Score: entspricht CPS-Klassifikation:
 Zeitraum Zusatztherapie M: Anzahl Zyklen M: Summe der Punkte in den blauen Feldern Au 54 P., Bi 74 P., Ci 10-15 P.
 Embolisations: Datum: Bilirubin: Aszites:
 lokale Ablation vor Resektion: BMR: Enzephalopathie:
 Datum: Albumin:

Datensatz: 14 1 1 1 1 von 1287

Microsoft Access

Daten Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengröße Extras Fenster ?

Tahoma

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Therapieart: Segmentresektion OP-Zeit [min]: 295 Operateur: Hildebrandt

Therapie/Besonderheiten:
 patho: Metastase reicht bis an den Resektionsrand
 therap: V.a. malignen Pleurerguß

ZVD vor Resektion [mmHg]: EK's intra-OP: 13 Temperatur OP-Beginn: 0
 Infusionsmenge intra-OP [ml]: 11000 FFP's intra-OP: 0 min Temperatur intra-OP: 0 } [°C]
 Urinmenge intra-OP [ml]: 600 TK's intra-OP: 0 Temperatur OP-Ende: 0
 Blutverlust [ml]: 5000 Pringle Manöver: Dissektionsart:

eingriff: ☐

☒ intra-OP Sono Resektionszeit [min]: Resektionszeit2: Resektionszeit3:
☐ Diffuse Metastasierung Resektionsfläche [cm²]: Resektionsfläche2: Resektionsfläche3:
 Blutverlust_Resektion: Blutverlust2: Blutverlust3:

Resektatgröße: 12x10x7 Tachocomp Anzahl Tachocomp:
 Gewicht Resektat [g]: andere Hämostyptika:

Intraop komplikationen:

Datensatz: 14 1 1 1 1 von 1287

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster 2

Frage hier eingeben

Tahoma 8 F U

Formular Gesamt NEU: Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + präop Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Nachbeobachtungszeit: Tage Intensivtherapie: 7

☐ Pleuraerguss Menge: Postop Tage: 16

Tage Thoraxdrainage: operative Revision:

EX's: 4 FFP's: 0 TK's: 0

Gerinnungsfaktoren: sonstige Therapiemaßnahmen:

☐ Dialysenotwendigkeit

Dialysestage postop: Komplikation:

Komplikationen

- ☐ keine ☐ andere
- ☐ Blutung
- ☐ Hämatom
- ☐ Bilin
- ☐ Gallenfistel
- ☐ Thrombose
- ☐ Cholangitis
- ☐ Leberabszess
- ☐ Leberinsuffizienz
- ☐ MDV
- ☐ Tod
- ☐ periphere Thrombose
- ☐ Embolie postop
- ☐ Pneumonie
- ☐ andere pulmonale K.
- ☐ kardiale K.

Datensatz: 14

Datensatz: 14 von 1287

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengänge Extras Fenster 2

Tahoma

Formular Gesamt NEU : Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + prä-OP Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Lokalisation	Echogenität	Größe	Resektionsrand	Therapie	prä-OP diagnostiziert?
Segment VIII		6 cm	bis an den Resektion	Resektion	☐
		0 cm			☐
		0 cm			☐

Datensatz: 1 von 2

Tumorschlüssel: 1

1=maligner Lebertumor
2=kolonrektale Metastase
3=andere Metastase
4=unbekannt
5=benigner Lebertumor
6=Trauma/Ruptur
7=Gallenblasenkarzinom
8=extrahepatisches Gallengangskarzinom
9=Echinococcuszyste

Tumorstadium Patho:

Therapieschlüssel: 2 Resektion: 1

1=R0 1=anatomisch
2=R1 2=atypisch
3=R2 3=Biopsie
4=unbekannt 4=keine Resektion
5=unvollständige Resektion / Biopsie 5=lokale Ablation
Resektion2:

Datensatz: 1 von 1287

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datengänge Extras Fenster 2

MS Sans Serif

Formular Gesamt NEU : Formular

NR: 3 Name: Springer Vorname: Doris Geb-Dat: 12.09.1947 OP-Datum: 12.01.1993

Stammdaten Anamnese Risikofaktoren + prä-OP Therapie OP-Doku erweiterte OP-Doku post-OP Verlauf Tumor/Metastasenreport Nachbeobachtung Labor Child-Pugh

Zeitraum nach OP	Größe	Gewicht	BMI	Karnofsky	Sono	CT	MRT	CTAP	Doppelhelix-CT	PET	Datum	Mhsp	Mppl	Moss	Mym	andere Metastase	Lokale Rezidiv
0 Mon		1 kg	0	0													

Datensatz: 1 von 1

Zusatztherapie nach Resektion lokal: keine

Zeitraum Zusatztherapie lokal:

Zusatztherapie nach Resektion systemisch: Chemotherapie

Zeitraum Zusatztherapie nach Resektion: 04/92 - 04/93

Aktueller Status: Gestorben

Follow-UP Datum: 23.05.1993

Sterbedatum: 23.05.1993

Todesursache: gem. Tumorprogress

Datum Rezidiv:

DFI:

Datensatz: 1 von 1287