

Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erweiterte Hemihepatektomie beim perihilären
Cholangiokarzinom – Identifikation von Textbook Outcome und
begünstigenden Faktoren

Extended Hemihepatectomy for Perihilar
Cholangiocarcinoma – Identifying Textbook Outcome and
Predictive Factors

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Marie Haiden

aus Klagenfurt

Datum der Promotion: 04.03.2022

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden mit der Arbeitsgruppe Christian Benzing, Felix Krenzien, Alexa Mieg, Annika Wolfsberger, Andreas Andreou, Nora Nevermann, Uwe Pelzer, Uli Fehrenbach, Lena Marie Haiden, Marcus Bahra, Robert Öllinger, Wenzel Schöning, Moritz Schmelzle und Johann Pratschke am 16.03.2021 unter dem Titel „A tailored approach in lymph node-positive perihilar cholangiocarcinoma“ zur Veröffentlichung in Langenbeck's Archives of Surgery akzeptiert.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 ZUSAMMENFASSUNG	IX
1.1 Abstrakt	IX
1.2 Abstract	XI
2 EINLEITUNG	12
2.1 Definition.....	12
2.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	12
2.3 Einteilung	13
2.4 Klinische Symptomatik	15
2.5 Diagnostik	15
2.6 Operative Therapieoptionen.....	17
2.7 Histologie	25
2.8 Postoperative Morbidität und Mortalität	25
2.9 Prognose und onkologisches Langzeitergebnis	26
2.10 Textbook Outcome.....	26
2.11 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	27
3 METHODIK	29
3.1 Studiendesign	29
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.3 Art der Datenerhebung.....	29
3.4 Literaturrecherche.....	32
3.5 Statistische Auswertung.....	32
4 ERGEBNISSE	35
4.1 Identifikation geeigneter Parameter zur Definition des TO	35
4.2 Deskriptive Statistik der Gesamtkohorte	39
4.3 Vergleich der Gesamtkohorte nach TO	44
4.4 Identifikation von TO-beeinflussenden Faktoren in der Gesamtkohorte: uni- und multivariable Analyse.....	46
4.5 Überlebensanalysen	48

5	DISKUSSION	56
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
5.2	Identifikation geeigneter Parameter zur Definition des TO	56
5.3	TO in der Gesamtkohorte und Identifikation prognostischer Faktoren.....	59
5.4	Postoperativer Verlauf, Überlebensanalyse und Auswirkung des TO auf das onkologische Langzeitüberleben	65
5.5	Methodische Limitationen	69
5.6	Fazit und Ausblick.....	69
	LITERATURVERZEICHNIS	71
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	84
	LEBENS LAUF	85
	DANKSAGUNG	86

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Klassifikation nach Bismuth-Corlette	13
Abbildung 2: Darstellung der unterschiedlichen Resektionsformen	19
Abbildung 3: Darstellung der anatomischen Verhältnisse am Leberhilus	20
Abbildung 4: Darstellung des Suchvorganges	35
Abbildung 5: Gesamtüberleben der Kohorte in Monaten	49
Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben der Kohorte in Monaten	50
Abbildung 7: Gesamtüberleben im Gruppenvergleich (TO versus NTO) abzüglich der 90-Tages-Mortalität	51
Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben im Gruppenvergleich (TO versus NTO) abzüglich der 90-Tages-Mortalität	51
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)	55
Abbildung 10: Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der Klatskin-Tumore nach Bismuth-Corlette [18]	13
Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC in der achten Auflage [2].....	14
Tabelle 3: Stadieneinteilung nach TNM-UICC in der achten Auflage [2]	15
Tabelle 4: Übersicht der analysierten Studien	36
Tabelle 5: Tumorart, Operationsmethode und Endpunkte der analysierten Studien	38
Tabelle 6: Patientenbezogene Merkmale der Gesamtkohorte.....	40
Tabelle 7: Tumorbezogene Merkmale der Gesamtkohorte	41
Tabelle 8: Therapiebezogene Merkmale der Gesamtkohorte.....	43
Tabelle 9: Patientenbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)	44
Tabelle 10: Tumorbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO).....	45
Tabelle 11: Therapiebezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)	46
Tabelle 12: TO-beeinflussende Faktoren	48
Tabelle 13: Überlebensdaten der Gesamtkohorte	49
Tabelle 14: Überlebensdaten der Gesamtkohorte nach TO abzüglich der 90-Tages- Mortalität.....	50
Tabelle 15: Patientenbezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO).....	52
Tabelle 16: Tumorbezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO).....	53
Tabelle 17: Therapiebezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO).....	54
Tabelle 18: Überlebensdaten der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO).....	54

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALPPS	kombinierte In-Situ-Split-Resektion der Leber mit Pfortaderligatur (engl.: Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy)
ASA-PS	engl.: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Maß-Index in Kilogramm/Körpergröße ²
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCA	Cholangiokarzinom (engl.: cholangiocellular carcinoma)
CCI®	engl.: comprehensive complication index
CT	Computertomographie
DFS	krankheitsfreies Überleben (engl.: disease-free survival) in Monaten
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (engl.: Epidermal Growth Factor Receptor)
ENBD	endoskopische nasobiliäre Drainage
ERAS®	engl.: enhanced recovery after surgery
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
EUS	Endosonographie (engl.: endoscopic ultrasound)
FLR	zukünftiges Restlebergewebe (engl.: future liver remnant)
FLRV	zukünftiges Restlebervolumen (engl.: future liver remnant volume)
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ISGLS	engl.: International Study Group of Liver Surgery
KI	Konfidenzintervall
LiMAx®	engl.: maximum liver function capacity
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NTO	kein Lehrbuchergebnis/Lehrbuchfall (engl.: no textbook outcome)
OR	Chancenverhältnis (engl.: Odds Ratio)
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival, OS) in Monaten
PHC	perihiläres Cholangiokarzinom

PHLF	post-Hepatektomie-Leberversagen (engl.: post hepatectomy liver failure)
PTC(D)	perkutane transhepatische Cholangiographie/Cholangiodrainage
PVE	Portalvenenembolisation
TNM	T=Tumor, N=Nodus (lat.: Nodus lymphoideus, dt.: Lymphknoten), M=Metastase
TO	Lehrbuchergebnis/Lehrbuchfall (engl.: textbook outcome)
UICC	franz.: Union internationale contre le cancer

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Abstrakt

Hintergrund: Ausgedehnte Leberresektionen stellen die einzige kurative Therapieoption für das perihiläre Cholangiokarzinom (PHC) dar. Trotz verbesserten onkologischen Langzeitüberlebens in den letzten Jahren, sind die unmittelbar postoperative Morbidität und Mortalität immer noch sehr hoch. Zunehmend hat sich bei komplexen, onkologischen Operationen das Konzept des sogenannten ‚Lehrbuchergebnis‘ (engl.: textbook outcome, TO) als zusammenfassendes Qualitätsmaß etabliert, welches das ideale chirurgische Ergebnis widerspiegeln soll. Diese Arbeit zielte darauf ab, eine geeignete Definition für TO nach Leberresektion beim PHC und TO-beeinflussende Faktoren zu identifizieren. Ein weiteres Ziel war es, den Einfluss eines TO auf das Gesamtüberleben (engl.: overall survival, OS) und das krankheitsfreie Überleben (engl.: disease-free survival, DFS) zu analysieren.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 283 Patienten mit der Diagnose eines PHC analysiert, bei denen eine kurativ intendierte Leberresektion zwischen Januar 2005 und August 2019 durchgeführt worden war. Perioperative und histopathologische Daten sowie Überlebensdaten wurden erhoben. Nach Definition des TO mithilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (TO versus kein TO) und miteinander verglichen. TO-beeinflussende Faktoren wurden mithilfe multivariabler logistischer Regression identifiziert. OS und DFS wurden zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse: TO wurde definiert als gleichzeitiges Auftreten folgender Parameter: keine Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung, kein prolongierter Krankenhausaufenthalt, keine 90-Tages-Mortalität, keine schweren postoperativen Komplikationen (Grad <III nach Dindo-Clavien) [1]. TO wurde in 23.7% (n=67) der Fälle erreicht, höhergradige Komplikationen waren der Hauptgrund, nicht in die TO-Gruppe aufgenommen zu werden. Die Linksresektion stellte in der multivariablen Analyse einen begünstigenden Faktor dar ein TO zu entwickeln (p=0.035), während eine präoperative biliäre Drainage die Chance auf ein TO verschlechterte (p=0.016). Ein signifikanter Einfluss eines TO auf das OS (p=0.280) oder DFS (p=0.735) konnte nicht gezeigt werden, wobei ein Trend Richtung verbesserten Überlebens bei TO im Spätverlauf beobachtet werden konnte. Patienten mit TO und Überleben ≥ 30 Monaten zeigten außerdem ein signifikant besseres Überleben als Patienten ohne TO mit Überleben ≥ 30

Monaten ($p=0.039$). Im DFS bestand bei Patienten mit einem Überleben ≥ 30 Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.270$).

Schlussfolgerung: TO stellt ein umfassendes Qualitätsmaß für ein ideales Kurzzeitergebnis nach komplexen, onkologischen Operationen dar. Eine Abweichung von ausgedehnten Rechtsresektionen kann bei ausgewählten Patienten mit PHC sinnvoll sein, um TO zu fördern, da TO möglicherweise im Spätverlauf hinsichtlich des Langzeitüberlebens vorteilhaft zu sein scheint.

1.2 Abstract

Background: Extensive liver resection is the only potentially curative treatment for patients with perihilar cholangiocarcinoma (PHC). Despite improved overall survival rates after surgery, high postoperative morbidity and mortality remain a challenge. Recently the concept of ‘textbook outcome’ (TO) as composite quality measure depicting the ideal surgical outcome has been used especially in complex oncological surgery. TO has not been established in PHC surgery yet and might help improve surgical management and thus postoperative morbidity and mortality. This study aimed to define TO after liver resection for PHC, identify prognostic factors predicting TO and analyze the impact of achieving a TO on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Methods: This retrospective study considered two hundred and eighty-three patients undergoing major hepatectomy for PHC in curative intent between January 2005 and August 2019. Perioperative and histopathological data and data on longtime survival were recorded. The cohort was divided into two groups (TO versus no TO) and compared after defining TO through systematic literature search. Prognostic factors predicting TO and their impact were identified using multivariable logistic regression. DFS and OS and were compared between the groups.

Results: TO was defined as no severe postoperative complications (Dindo-Clavien grade <III), no 90-day-mortality, no prolonged length of hospital stay and no 90-day readmission after discharge [1]. TO was achieved in 23.7% (n=67) cases, major postoperative complications where the main reason not to be included in the TO group. Left-sided resection was an independent factor to increase TO ($p=0.035$), whereas preoperative biliary drainage decreased the chance of TO ($p=0.016$). Achieving a TO had no significant impact on OS ($p=0.280$) and DFS ($p=0.735$), although a tendency towards better survival with TO could be shown. The OS of patients with TO surviving ≥ 30 months was significantly better compared to patients without TO surviving ≥ 30 months ($p=0.039$) while there was no significant difference in DFS between the outcome groups surviving ≥ 30 months ($p=0.270$).

Conclusion: TO is a comprehensive quality measure depicting the ideal short-term-outcome after extensive cancer surgery. Deferring from major right-sided liver resection is feasible in selected patients at risk in order to achieve TO as TO seems to have a favorable effect on survival especially in the long-term course.

2 EINLEITUNG

2.1 Definition

Das perihiläre Cholangiokarzinom (PHC) ist eine maligne Neoplasie, die vom Epithel der extrahepatischen Gallenwege proximal des Abgangs des Ductus cysticus ausgeht und sich in direkter anatomischer Nähe zum Leberhilus befindet [2]. Es stellt eine Untergruppe der Cholangiokarzinome (engl.: cholangiocellular carcinoma, CCA) dar, die anhand ihrer Lokalisation in den Gallenwegen in intrahepatische (ICC), perihiläre und distale Cholangiokarzinome eingeteilt werden [3]. Das PHC wird, nach seinem Erstbeschreiber Gerald Klatskin, der es 1965 beschrieb, auch als Klatskin-Tumor bezeichnet [4].

2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Cholangiokarzinom ist eine seltene Erkrankung und macht circa 3% aller gastrointestinalen Neoplasien aus, wobei die PHC mit circa 50% den größten Anteil der Cholangiokarzinome darstellen [5, 6]. Die Inzidenz variiert weltweit stark, mit den höchsten Inzidenzen im asiatischen Raum mit mehr als 80 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner, während in Europa und in den USA circa 1–3 Personen pro 100 000 Einwohner erkranken [7, 8]. Für Männer besteht ein höheres Erkrankungsrisiko als für Frauen [6, 8]. Die relativ großen geographischen Unterschiede in der Inzidenz scheinen vor allem dem unterschiedlichen Vorkommen verschiedener Risikofaktoren geschuldet zu sein [8]. Das typische Erkrankungsalter ist die 5. und 6. Lebensdekade, während eine Diagnose vor dem 40. Lebensjahr eher ungewöhnlich ist [9]. Eine Ausnahme stellen Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis dar, die häufig auch in jüngerem Lebensalter betroffen sind [10]. Obwohl beim Großteil der Erkrankten kein Risikofaktor eruiert werden kann und die Erkrankung sporadisch auftritt, konnten trotzdem mehrere Risikofaktoren identifiziert werden [6, 11]. In der westlichen Welt ist die primär sklerosierende Cholangitis der am häufigsten vorkommende Risikofaktor für das Auftreten von CCA [10]. Weitere Risikofaktoren sind parasitäre Infektionen unter anderem mit Leberegeln wie *Clonorchis sinensis* oder *Opisthorchis viverrini*, die vor allem im asiatischen Raum gehäuft vorkommen [12]. Weitere Faktoren wie eine chronische Infektion mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Viren, Leberzirrhose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes Mellitus aber auch eine Choledocholithiasis wurden als eigenständige Risikofaktoren für CCA vorgeschlagen, die Studienlage ist jedoch kontrovers [10, 13]. Anzumerken ist, dass Untersuchungen zur Ätiologie oft nicht

zwischen ICC und PHC unterscheiden [14]. Im Vergleich mit anderen gastrointestinalen Tumoren ist das derzeitige Wissen über die genauen molekularen Hintergründe des Tumors begrenzt. Es wird vermutet, dass chronische Inflammation zu genetischen Mutationen in Tumorsuppressorgenen, Protoonkogenen und DNA-Mismatch-Repair-Genen sowie zu reaktiver Zellproliferation und maligner Veränderung des Gallengangepithels führt [15]. Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6, aber auch Tumornekrosefaktor Alpha oder der Wachstumsfaktor EGFR scheinen eine Rolle in der De- oder Aktivierung von regulierenden Genen wie myc, p53, KRAS oder TP53 zu spielen [9, 15-17].

2.3 Einteilung

Klassifikation nach Bismuth-Corlette

Das PHC wird nach der Klassifikation von Bismuth-Corlette in vier Typen eingeteilt [18]. Die Klassifikation richtet sich wie in **Tabelle 1** und **Abbildung 1** dargestellt, nach dem Wachstumsmuster des Tumors in Bezug auf die Hepatikusgabel, berücksichtigt dabei nicht Gefäßbeteiligung oder Resektabilität und gibt keine Information über die Prognose der Patienten [18, 19].

Tabelle 1: Klassifikation der Klatskin-Tumore nach Bismuth-Corlette [18]

Typ I	Tumor betrifft den Ductus hepaticus communis und liegt knapp unterhalb der Hepatikusgabel
Typ II	Tumor befällt die Hepatikusgabel
Typ III	Tumor befällt die Hepatikusgabel sowie den rechten (IIIa) oder linken (IIIb) Hauptast
Typ IV	Tumor befällt die Hepatikusgabel und beide Hauptäste

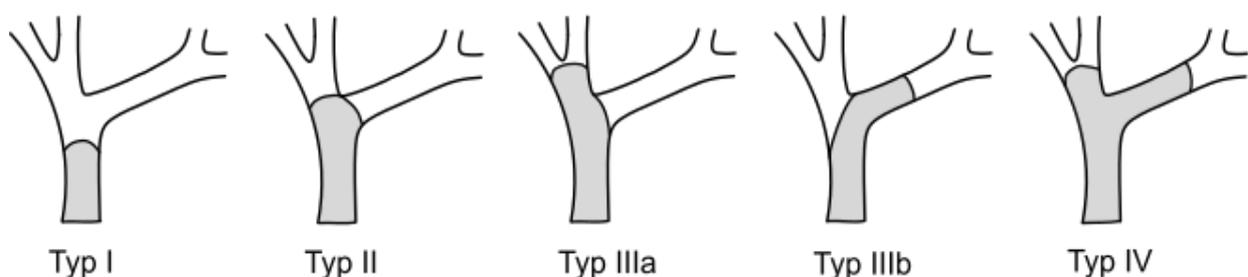


Abbildung 1: Klassifikation nach Bismuth-Corlette

Eigene Darstellung in Anlehnung an Bismuth et al. [18]. Grau gefärbte Fläche: Tumorgewebe

TNM-Klassifikation nach UICC

Eine weitere Einteilung der PHC ist die der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (franz.: Union Internationale Contre le Cancer, UICC). Sie basiert auf der Ausdehnung bzw. dem Verhalten des Primärtumors (T), dem regionalen Lymphknotenstatus (N) sowie dem Vorhanden- bzw. Nicht-Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [20]. Der **Tabelle 2** und **Tabelle 3** (S.15) sind die aktuelle TNM-Klassifikation sowie die Stadieneinteilung nach TNM-UICC zu entnehmen.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC in der achten Auflage [2]

T-Stadium	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt sich auf Gallengänge; Ausdehnung auf muskuläre oder fibröse Schicht ist möglich
T2	2a: Tumor überschreitet die Wand der Gallengänge und infiltriert das umliegende Fettgewebe 2b: Tumor infiltriert umliegendes Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert Äste der Arteria hepatica oder Vena portae unilateral
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der Vena portae oder ihre Äste bilateral oder Arteria hepatica communis oder Gallengänge 2. Ordnung unilateral mit kontralateraler Beteiligung der Vena portae oder Arteria hepatica communis

N-Status	
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionalen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten

M-Status	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen liegen vor

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach TNM-UICC in der achten Auflage [2]

T	N	M	Stadium
Tis	N0	M0	Stadium 0
T1	N0	M0	Stadium I
T2a, 2b	N0	M0	Stadium II
T3	N0	M0	Stadium IIIA
T4	N0	M0	Stadium IIIB
jedes T	N1	M0	Stadium IIIC
jedes T	N2	M0	Stadium IVA
jedes T	jedes N	M1	Stadium IVB

2.4 Klinische Symptomatik

Das PHC bleibt lange symptomlos und wird oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [20, 21]. Durch seine Lage und der damit einhergehenden Obstruktion der ableitenden Gallenwege bei Tumorwachstum, fallen Patienten oft lediglich durch einen schmerzlosen Ikterus auf, der durch Aufstau der Gallenflüssigkeit und damit verbundenen Anstieg des konjugierten Bilirubins entsteht [9]. Als Folge dieser Cholestase können Patienten auch über Acholie, Braunfärbung des Urins und Pruritus klagen, außerdem kann es zur Entstehung einer Cholangitis kommen, die sich durch Fieber, Schüttelfrost und ggf. Schmerzen im rechten oberen Quadranten kennzeichnet [9, 20]. B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, aber auch unspezifische Symptome wie allgemeines Schwächegefühl oder Leistungsknick werden berichtet [11, 20].

2.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein PHC wird zunächst eine umfangreiche Labordiagnostik durchgeführt, an die sich weiterführende bildgebende Untersuchungen, sowie invasive Diagnostik anschließen [11]. Trotz umfangreicher Untersuchungen ist eine eindeutige Unterscheidung zwischen benigner oder maligner Neoplasie, ebenso wie die Abklärung der Resektabilität präoperativ schwierig [9]. Erst im histologischen Resektat kann eine eindeutige Zuordnung erfolgen, wobei bei circa 15% der Resezierten mit initialem Verdacht auf ein PHC die Diagnose zugunsten benigner Gallenwegsveränderungen geändert werden muss [9].

2.5.1 Laborwerte und Tumormarker

Im Labor kann eine Erhöhung der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) sowie der Cholestaseparameter Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase und Alkalische Phosphatase auffallen [20]. Des Weiteren können die Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) und Carcinoembryonales Antigen bestimmt werden, aufgrund variabler Sensitivität und Spezifität wird ihr diagnostischer Wert allerdings kontrovers diskutiert [21, 22]. CA19-9 kann außerdem bei benignen Gallenwegserkrankungen sowie bei Cholestase und Cholangitis erhöht sein [21]. Studien konnten allerdings zeigen, dass erhöhte CA19-9-Werte mit fortgeschrittenen Tumorstadien, einer erhöhten Rezidivrate sowie geringerem Überleben korrelierten, weshalb seine Bestimmung eher zur Verlaufsbeurteilung im Rahmen der Nachsorge und eher für prognostische als diagnostische Zwecke geeignet ist [23-25].

2.5.2 Bildgebende Verfahren

Vor allem schnittbildgebende Verfahren sind zur Beurteilung der Resektabilität eines PHC und für die Wahl der passenden Operationsmethode von zentraler Bedeutung. Da keine eindeutige Überlegenheit eines bildgebenden Verfahrens gezeigt werden konnte und jedes Verfahren Vor- und Nachteile mit sich bringt, hat sich eine Kombination aus Computertomographie (CT), typischerweise mehrphasig und kontrastmittelgestützt und Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) in der Diagnostik des PHC durchgesetzt [19, 26]. Eine Gefäßbeteiligung der Leberarterie oder der Pfortader lässt sich mittels CT gut darstellen, dem gegenüber steht die eher niedrige Genauigkeit in der Beurteilung des Lymphknotenstatus, des Vorliegens von Fernmetastasen und des longitudinalen Tumorausmaßes [19, 27]. Zur Beurteilung der duktaalen Tumorausbreitung und Tumorlokalisation hat sich hingegen die MRT in Kombination mit MRCP besonders bewährt [19]. Die Positronen-Emissions-Tomographie spielt in der Diagnostik des PHC noch eine untergeordnete Rolle und wird am ehesten zur Diagnostik von Fern- oder Lymphknotenmetastasen genutzt [11, 28].

2.5.3 Endoskopische Verfahren

Als weitere invasive Untersuchungen können die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC), die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), die Endosonographie (EUS) und die Cholangioskopie durchgeführt werden. Im Rahmen

endoskopischer Untersuchungen ist die Durchführung von Probebiopsien oder Bürstenabstrichen zur weiteren zytologischen Untersuchung und histologischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose möglich, die Sensitivität ist jedoch bei der ERC niedrig [29, 30]. Neben ihrer diagnostischen Aussagekraft ermöglichen endoskopische Verfahren auch eine biliäre Dekompression bei Obstruktion mithilfe Drainage- oder Stentanlagen, die an einer späteren Stelle in dieser Arbeit näher erörtert werden (siehe **Kapitel 2.6.4**, S.24) [9, 10]. Die EUS eignet sich vor allem für eine Darstellung und Beurteilung der Lymphknoten, zudem können Probebiopsien durch Feinnadelaspiration durchgeführt werden [21, 28]. Bei der Cholangioskopie kann eine direkte Visualisierung des Gallengangepithels mittels Kamera erfolgen, was zielgerichtete Probebiopsien ermöglicht, die wiederum die Sensitivität der zytologischen Untersuchung erhöhen [21, 31].

2.6 Operative Therapieoptionen

2.6.1 Grundlegende Konzepte

Neben der Lebertransplantation im Rahmen von Studien wie der product-002-Studie (Studiennummer: DRKS00013276) ist die radikale Resektion von Klatskin-Tumoren die einzig potentiell kurative Therapieoption [29]. Aufgrund der spät auftretenden Symptome und des oft lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums ist jedoch eine Resektion lediglich bei 20–35% der Patienten möglich [21, 32]. Prinzipiell gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der Resektion. In Zusammenschau der bildgebenden und endoskopischen Befunde sowie der Leberfunktion erfolgt eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des Operationsverfahrens, oft kann jedoch erst intraoperativ definitiv festgestellt werden, ob eine Resektabilität des Tumors gegeben ist [26, 29]. Aufgrund seiner zentralen Lage am Leberhilus und seines infiltrativen Wachstums bedarf es prinzipiell einer Resektion der Hepatikusgabel und des extrahepatischen Gallengangs sowie einer ausgedehnten Leberresektion, um möglichst tumorfreie Resektionsränder zu erhalten [21, 33-35]. Neben kurativ intendierten Resektionen gibt es noch die Möglichkeit der limitiert extrahepatischen Gallengangsresektion, die auf eine hepatische Resektion verzichtet [36]. Diese rein duktales Resektion wird aufgrund des infiltrativen Wachstums und der häufigen Perineuralscheideninvasion des Tumors aufgrund zu geringer Radikalität jedoch nicht als kurative Resektion angesehen und wird mit einer hohen und frühen Rezidivrate sowie mit einer verminderten Gesamtüberlebensdauer assoziiert [26, 34, 37]. Regelmäßig wird die Entfernung des Tumors um eine regionale Lymphadenektomie

ergänzt, die Lymphknoten innerhalb des Ligamentum hepatoduodenale entlang der Gallengänge, der Pfortader und der Leberarterie einschließt [38]. Nach Resektion muss eine biliäre Rekonstruktion über eine biliodigestive Anastomose erfolgen, die mit einer Roux-en-Y-Hepaticojejunostomie realisiert wird [26]. Je nach Zentrum wird die Anastomose mit Drainagen unterschiedlicher Art versorgt oder nichtausleitend geschient [39].

2.6.2 Erweiterte Hemihepatektomie

Die erweiterte Hemihepatektomie ist eine Resektionsform, die über den Umfang einer Hemihepatektomie hinausgeht. Bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts überschreitet demnach das Ausmaß der Resektion die Segmente 5, 6, 7 und 8, bei der erweiterten Hemihepatektomie links die Segmente 2, 3 und 4 [40]. Eine Sonderform der erweiterten Hemihepatektomie ist die Trisektorektomie, bei der rechtsseitig die Segmente 4, 5, 6, 7 und 8 sowie linksseitig die Segmente 2,3,4,5 und 8 komplett reseziert werden [40]. Dies stellt die ausgedehnteste Form der Leberresektion dar. Eine Resektion kann und sollte beim PHC zusätzlich das Segment 1 miteinschließen, dies wird jedoch an einer späteren Stelle weiter ausgeführt (siehe **Kapitel 2.6.3**, S.21) [21, 40]. Das Wachstumsmuster des Tumors, Pfortader- oder Leberarterieninfiltration und das Volumen des zukünftigen Restlebergewebes (engl.: future liver remnant volume, FLRV) entscheiden, ob eine Rechts- oder Linksresektion erfolgen kann [21]. Erste Hinweise für die Wahl der Operationsmethode kann die Klassifikation nach Bismuth-Corlette geben, wobei grob vereinfacht und nach Klassifikation betrachtend Tumore vom Typ I, II und IIIa mit einer (erweiterten) Hemihepatektomie rechts und Tumore vom Typ IIIb mit einer (erweiterten) Hemihepatektomie links reseziert werden können [18, 41]. Tumore vom Typ IV nach Bismuth-Corlette mit ihrem bilateralem Wachstum an der Hepatikusgabel galten lange Zeit als inoperabel – durch verbesserte Operationsmethoden und neue Entwicklungen in der präoperativen Vorbereitung kann mittlerweile oft eine Operabilität, je nach genauer Lokalisation und Gefäßeinbeziehung, erreicht werden [28, 41, 42]. Eine genauere Darstellung der präoperativen Vorbereitung und der Leberaugmentation vor erweiterten Hemihepatektomien erfolgt an einer späteren Stelle in dieser Arbeit (siehe **Kapitel 2.6.4**, S. 22ff.). Die unterschiedlichen Resektionsformen sind in **Abbildung 2** (S.19) dargestellt.

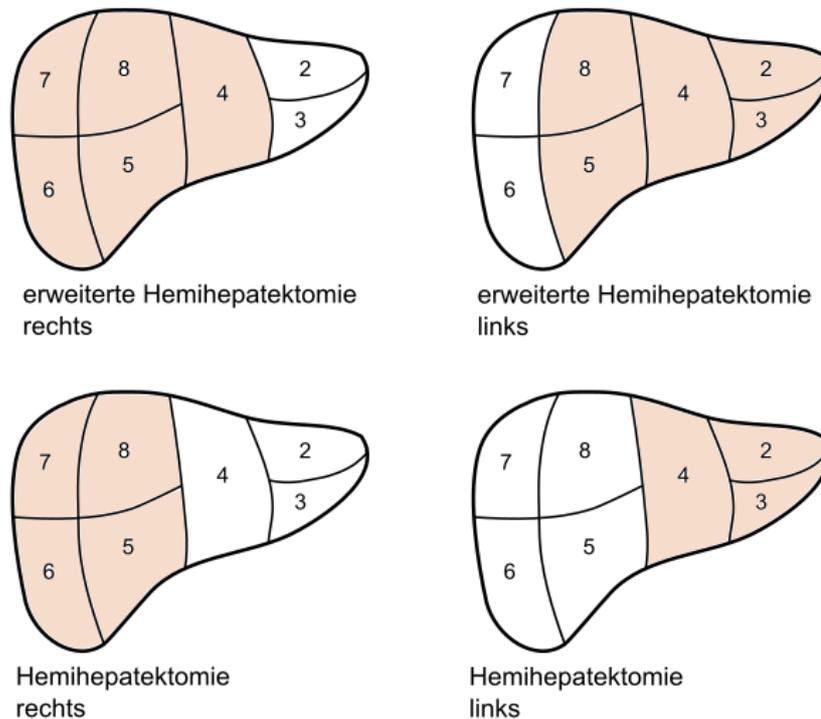


Abbildung 2: Darstellung der unterschiedlichen Resektionsformen

Eigene Darstellung in Anlehnung an Strasberg et al. [40]. Nummer 2–8: Lebersegmente nach Couinaud, weiß gefärbte Segmente: nach Resektion verbleibende Segmente, braun gefärbte Segmente: zu resezierende Segmente, Segment 1 ist aufgrund seiner dorsalen Lage nicht zu sehen;

Wahl der Resektionsseite

Ein großer Vorteil der erweiterten Hemihepatektomie rechts ist die hohe gewährleistete Radikalität, die aufgrund mehrerer Faktoren entsteht [34]. Zum einen befindet sich die Gallengangsgabel mit Tumor regelhaft rechtsseitig im Ligamentum hepatoduodenale und kann daher bei Rechtsresektion eher in toto mit adäquatem Sicherheitsabstand reseziert werden [21, 34]. Zum anderen kann bei Rechtsresektionen aufgrund des im Vergleich zum Ductus hepaticus dexter weitaus längeren Ductus hepaticus sinister, am linken Gallengang weit proximal ohne Aufzweigungen in kleinlumige Segmentgallengänge abgesetzt werden, was einerseits die Rekonstruktion der biliodigestiven Anastomose erleichtert und andererseits eine hohe Wahrscheinlichkeit tumorfreier Resektionsränder mit sich bringt [26, 43]. Außerdem verläuft die nach Rechtsresektion verbleibende linke Leberarterie normalerweise in ausreichender Entfernung zum Tumor und muss nicht separat tumornahe präpariert und ggf. rekonstruiert werden, während die rechte Leberarterie bei Rechtsresektion bei Bedarf leicht en bloc reseziert werden kann [18, 26, 34]. Ein Nachteil der Rechtsresektion ist das postoperativ geringere FLRV als bei Linksresektion, da die verbleibenden Segment 2 und 3 regelhaft ein geringeres Volumen

aufweisen als die verbleibenden Segmente 6 und 7, weshalb oft die Notwendigkeit einer Leberaugmentation mittels Portalvenenembolisation (PVE) besteht [34]. Tumore mit weit nach links ziehender Ausdehnung, Atrophie der Segmente 2 und 3, aber auch die Einbeziehung von Gefäßen der linken Leber, können eine Rechtsresektion unmöglich machen [44]. In dieser Situation, die in 25–40% der Fälle auftritt, muss zwingend eine Linksresektion durchgeführt werden [35, 44]. Vorteil der Linksresektion ist das typischerweise ausreichende FLRV und aufgrund dessen der Verzicht einer zusätzlichen Intervention wie der PVE [26, 45]. Ein erheblicher Nachteil einer Linksresektion ist die oft technisch schwierige und aufwendige Anlage der biliodigestiven Anastomose [21]. Aufgrund der Kürze des Ductus hepaticus dexter im Vergleich zum Ductus hepaticus sinister entstehen bei Resektion mit maximaler Ausweitung des Sicherheitsabstandes nach proximal früh kleinlumige Gallengangostien, was nach biliärer Rekonstruktion ein Auftreten von Komplikationen an der Anastomose begünstigt [21, 35]. Eine Linksresektion bedingt zudem oft den Erhalt bzw. die Rekonstruktion der rechten Pfortader und Leberarterie in unmittelbarer Lage zum Tumor, was mit einem erhöhten Risiko einer Tumorzell dissemination und R1-Situation einhergehen kann [34]. Eine schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse am Leberhilus ist **Abbildung 3** zu entnehmen.

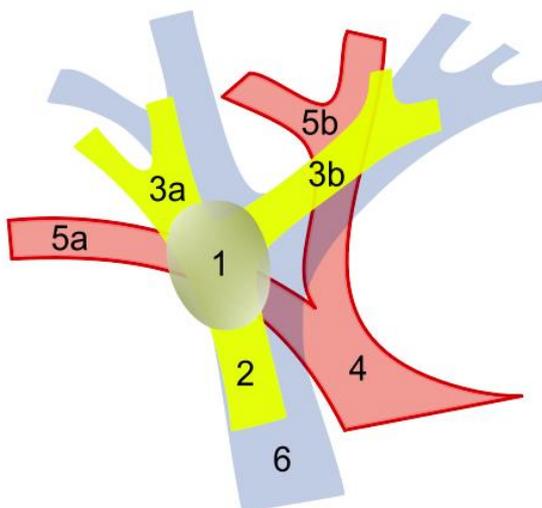


Abbildung 3: Darstellung der anatomischen Verhältnisse am Leberhilus

Eigene Darstellung in Anlehnung an Neuhaus et al. [46]. 1 Tumor, 2 Ductus hepaticus communis, 3a Ductus hepaticus dexter, 3b Ductus hepaticus sinister, 4 Arteria hepatica propria, 5a Arteria hepatica dextra, 5b Arteria hepatica sinistra, 6 Vena portae;

2.6.3 Modifikation und Ausweitung des Operationsverfahren

Resektion des Segment 1

Die eigentliche Resektion kann und sollte um das Segment 1 (Synonym: Lobus caudatus) erweitert werden [21, 36, 47, 48]. Die ableitenden Gallenwege des Segment 1 drainieren meist direkt in Richtung der Gallengangsgabel, was ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven in diesem Segment zu begünstigen scheint [47]. Nach Resektion des Segment 1 konnte ein verbessertes Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben sowie ein höheres Auftreten an R0-Resektionen beobachtet werden, weshalb beim PHC eine Resektion des Segment 1 unabhängig von der Wahl des Operationsverfahren erfolgen sollte [48, 49].

Hiläre en bloc Resektion

Zur Erweiterung der operativen Radikalität der Resektion wurde die hiläre en bloc Resektion von Neuhaus et al. 1999 eingeführt, bei der eine Resektion der Lebersegmente 1 und 4 bis 8 gemeinsam mit dem extrahepatischen Gallengang, der Gallengangsgabel sowie der Pfortaderbifurkation en bloc in einer no-touch-Technik erfolgt, damit Manipulation und Präparation vor allem der naheliegenden Gefäße und somit eine intraoperative Tumorzell dissemination vermieden werden [34]. Bei diesem Verfahren kommt es somit stets zu einer regelhaften Resektion der Pfortader [46]. Hierdurch konnte das in der onkologischen Chirurgie etablierte no-touch-Konzept, das bei anderen gastrointestinalen Tumoren fester Bestandteil der operativen Therapie ist, auf die Klatskinchirurgie umgelegt werden [34, 50]. Mithilfe dieser Methode konnte ein 3- und 5-Jahres-Überleben von 70% und 58% im Vergleich zu 40% und 29% bei Standardresektion erreicht werden [46]. Vorteile dieses Verfahrens sind weite Abstände des Tumors zum Resektionsrand vor allem im Bereich des Ductus hepaticus sinister und eine minimierte Tumorzellstreuung durch Umgehung einer Präparation an den tumornahen Gefäßen, womit eine maximierte Radikalität gewährleistet werden kann [46]. Nachteile der en bloc Resektion in no-touch-Technik sind eine vergleichsweise hohe postoperative Mortalität, außerdem beobachteten Neuhaus et al. signifikant mehr Leberinsuffizienzen unter en bloc Resezierten im Vergleich zum Standardverfahren [46]. Des Weiteren ist die en bloc Resektion nicht bei einer Linksresektion durchführbar, da hier die no-touch-Technik bei zwingender Manipulation der rechten Leberarterie in Tumornähe nicht verwirklicht werden kann [46].

Vaskuläre Resektion und Rekonstruktion

Eine zusätzliche vaskuläre Resektion und Rekonstruktion ist aufgrund der anatomischen Nähe des Tumors zur Pfortader und Leberarterie bei Infiltration oft notwendig [21, 51, 52]. Gerade die rechte Leberarterie und der rechte Pfortaderast laufen in direkter Nähe dorsal der Hepatikusgabel entlang, was einen Befall dieser Strukturen im Rahmen der Erkrankung leicht möglich macht [53]. Die Pfortaderresektion konnte sich, wenn notwendig, als sicheres Routineverfahren etablieren [54]. Kontroverse besteht allerdings hinsichtlich der prinzipiellen Resektion der Pfortader en bloc mit dem Tumor, die von einigen Autoren aus onkologischen Radikalitätsgründen als fixer Bestandteil der Operation wie z.B. bei der von Neuhaus et al. etablierten hilären en bloc Resektion, unabhängig von makroskopischer Infiltration, empfohlen wird, von anderen wiederum nur bei eindeutiger Tumordinfiltration bzw. bei Verwachsung oder Ummauerung der Pfortader mit Tumorgewebe [21, 34, 35, 41]. Eine Resektion und Rekonstruktion der Leberarterie hingegen ist ein anspruchsvolles Verfahren, das mit hoher postoperativer Mortalität und Morbidität assoziiert wird [55-57]. Nagino et al. wiederum zeigten, dass eine arterielle Resektion mit akzeptabler Mortalität durchgeführt werden kann, ebenso zeigten Govil et al. gute Ergebnisse nach arterieller Resektion und Rekonstruktion bei Linksresektionen [56, 58].

2.6.4 Präoperative Vorbereitung und Verfahren zur Leberaugmentation

Eine adäquate Patientenvorbereitung ist nicht nur für die Therapieplanung von großer Bedeutung, sondern auch, um optimale Operationsbedingungen herzustellen und somit die postoperative Morbidität und Mortalität zu minimieren [59, 60]. Dafür konnten sich unterschiedliche Verfahren etablieren.

Beurteilung des postoperativen Leberrestgewebes

Die Beurteilung des postoperativ verbleibenden Restlebergewebe (engl.: future liver remnant, FLR) ist für die operative Planung von entscheidender Bedeutung. Das FLR kann in seinem Volumen im Rahmen bildgebender Verfahren mittels CT- oder MRT-Lebervolumetrie, einer Leberszintigraphie oder mithilfe von Leberfunktionstests wie des Indocyaningrün-Eliminationstests oder des LiMAX-Tests® (engl.: maximum liver function capacity) beurteilt werden [61]. Bereits bei gesundem Lebergewebe sollte das FLRV $\geq 30\%$ des Gesamtlebervolumens betragen, während bei Vorliegen eines PHC aufgrund veränderten Leberparenchyms höhere FLRV erreicht werden sollten [62].

LiMAx-Test®

Der LiMAx-Test® stellt einen dynamischen Leberfunktionstest dar, mithilfe dessen anhand der hepatischen Biotransformation über das Monooxygenasensystem nach Injektion und Verstoffwechslung von ¹³C-Methacetin und Messung der CO₂-Konzentration in der Ausatemluft, Rückschlüsse auf die Leberfunktion gezogen werden können [61, 63]. Der LiMAx-Test® erlaubt somit eine schnelle und aussagekräftige Beurteilung der Leberfunktion und findet prä- aber auch postoperativ zur Beurteilung der Restleber und zur Diagnostik einer möglichen Leberinsuffizienz Verwendung [61, 63].

Portalvenenembolisation und ALPPS

Um das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz aufgrund eines verminderten FLRV zu verringern, hat sich die Portalvenenembolisation als sichere Standardintervention zur Induktion einer selektiven Leberhypertrophie bei kleinen FLR etabliert [41, 59, 64, 65]. Nach Embolisation eines Astes der Portalvene, Atrophie des embolisierten, zu resezierenden Leberareals und reaktiver Freischüttung von Interleukinen und Wachstumsfaktoren, kann eine Hypertrophie des nicht-embolisierten Leberareals und damit des FLR erreicht werden [21]. Verändertes Gewebe wie z.B. bei Cholestase oder Cholangitis, die eine negative Auswirkung auf die Regenerationsfähigkeit der Leber haben, scheint jedoch oft begrenzt auf eine PVE anzusprechen [66, 67]. Typischerweise wird die PVE, je nach Zentrum, mehrere Wochen vor Resektion durchgeführt [26, 45]. Mehrere Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen der vermehrten Durchführung von PVE in den letzten Jahren und einer Abnahme der Mortalitätsrate und einem verminderten Auftreten von postoperativem Leberversagen zeigen [59, 68]. Obwohl die PVE als sicher gilt – eine Meta-Analyse von 1088 erfolgreich durchgeführten PVE zeigte eine Morbiditätsrate von nur 2.2% sowie keine Mortalität – sind Komplikationen wie Hämatome, Hämobilie, Infektionen, aber auch die Dislokation von Embolisationsmaterial in den Pfortaderhauptast oder in die Venenäste der zu erhaltenden Lebersegmente möglich [65, 69]. Ein weiteres Verfahren zur Leberaugmentierung ist die kombinierte In-Situ-Split-Resektion der Leber mit Pfortaderligatur (engl.: Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy, ALPPS). Bei diesem zweizeitigen Verfahren wird im ersten Schritt eine Parenchydissektion entlang der geplanten Resektionslinie („In-Situ-Split“) in Kombination mit einer Ligatur des Pfortaderastes der zu resezierenden Seite durchgeführt [21, 70]. Nach einer Phase der Gewebshypertrophie wird im zweiten Schritt, welcher üblicherweise circa eine Woche

nach der Parenchydissektion erfolgt, die eigentliche Leberresektion durchgeführt [71]. Studien zeigten jedoch Mortalitätsraten von bis zu 48% bei ALPPS und PHC und hohe Morbiditätsraten im Vergleich zu herkömmlichen Leberaugmentationsverfahren wie der PVE, weshalb dieses Verfahren kritisch zu betrachten ist [72-74].

Biliäre Drainage

Eine weitere präoperative Intervention ist die biliäre Drainage, mit der eine sichere Ausgangssituation hergestellt werden soll, da sich Patienten mit PHC typischerweise mit Cholestase präsentieren, die durch Veränderung des Leberparenchyms einen negativen Effekt auf die Leberfunktion hat und ein erhöhtes Risiko einer Cholangitis sowie postoperativ verminderter Regenerationsfähigkeit der Leber und eines Leberversagens mit sich bringt [21, 75-77]. Es haben sich mehrere Möglichkeiten der biliären Dekompression mithilfe Stent- oder Drainageanlagen etabliert, die jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile besitzen [21]. Zu unterscheiden sind endoskopische Methoden, die mit ERC und kombinierter Stentanlage oder ENBD (endoskopische nasobiliäre Drainage) realisiert werden, von perkutanen Methoden wie der PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) [28, 60]. Ein Vorteil der ERC ist die vergleichsweise geringe Invasivität, jedoch geht dieses Verfahren aufgrund einer möglichen retrograden Einschleppung von Bakterien aus dem Duodenum mit dem erhöhten Risiko einer Cholangitis einher [21, 78, 79]. Als weiteres Verfahren kann eine PTCD angezeigt sein [79]. Vorteile hierbei sind der direkte Zugang zu den Gallengängen, das niedrige Risiko einer Cholangitis sowie die postoperative Nutzung zur externen Drainageversorgung der biliodigestiven Anastomose [21, 39]. Nachteile der PTCD sind jedoch das erhöhte Auftreten von Gefäßkomplikationen, portobiliären Fisteln und die Möglichkeit einer Dislokation der Drainage, zudem kann es zu einer Tumorzell dissemination über den Stichkanal kommen [80-83]. Die Notwendigkeit bzw. die Indikationen für und die Art der biliären Dekompression werden aktuell diskutiert [52, 84]. Während in vielen europäischen Zentren eher ERC mit kombinierter Stentanlage oder PTCD favorisiert werden – eine klare Überlegenheit einer Methode konnte noch nicht abschließend gezeigt werden – tendiert man in einigen asiatischen Zentren mit hohen Fallzahlen zur ENBD [21, 52, 84-87]. Auch die angestrebten systemischen Gesamtbilirubinwerte nach Dekompression schwanken je nach Zentrum [26, 29, 41].

2.7 Histologie

Adenokarzinome machen mit circa 90–95% den Großteil der Klatskin-Tumore aus [88]. Selten finden sich Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, Siegelringkarzinome oder kleinzellige Karzinome [89, 90]. Zusätzlich zur genauen Tumorentität kann im pathologischen Resektat die histologische Differenzierung (engl.: Grading, G) bestimmt werden. Hier lassen sich folgende Differenzierungsgrade unterscheiden: Gx (keine Beurteilung möglich), G1 (gute Differenzierung), G2 (moderate Differenzierung), G3 (schlechte Differenzierung) und G4 (undifferenziert), wobei der Großteil der Tumore moderat bis schlecht differenziert ist [2, 9]. Außerdem können Residualtumor nach Therapie (R0: kein Residualtumor, R1: mikroskopischer Residualtumor, R2: makroskopischer Residualtumor), Veneninvasion (V), Perineuralscheideninvasion (Pn) und Lymphgefäßinvasion (L) beschrieben werden [2, 20]. Das PHC tendiert zu einem infiltrativen Wachstum und einer Ausbreitung entlang Perineuralscheiden [35, 91]. Lymphknotenmetastasen können bei 30–50% der Resezierten gefunden werden [9, 26, 35].

2.8 Postoperative Morbidität und Mortalität

Trotz neuer Entwicklungen in der perioperativen Versorgung der Patienten und in den Operationsverfahren sowie des verbesserten onkologischen Langzeitüberlebens, sind die postoperative Morbidität und Mortalität im Vergleich mit anderen viszeralchirurgischen Eingriffen immer noch sehr hoch [21, 33, 92]. Der radikale chirurgische Ansatz, der zur Erzielung einer R0-Resektion erforderlich ist, aber auch die schlechte hepatische Ausgangssituation der Patienten, sind mit Morbiditätsraten von 50–80%, selbst in Zentren mit hohen Fallzahlen verbunden, wobei 40–55% auf schwere Komplikationen (\geq IIIa nach Dindo-Clavien, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig machen), fallen, während die Mortalitätsrate zwischen 5 und 18% liegt [1, 21, 39, 77, 93-95]. Eine häufige und sehr schwerwiegende Komplikation ist das postoperative Leberversagen, auch Posthepatektomie-Leberversagen (engl.: post hepatectomy liver failure, PHLF) genannt, das mit einer hohen Mortalität einhergeht und durch Faktoren wie präoperative Cholangitis, post-cholestatisch verändertes Leberparenchym und ein in Volumen und Funktion vermindertes FLR begünstigt wird [62, 67, 77]. Weitere häufige Komplikationen sind Infektionen, Gefäßkomplikationen, eine Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose sowie Gallelecks an der Resektionsfläche sowie der Hepatikojejunostomie [29, 76].

2.9 Prognose und onkologisches Langzeitergebnis

Das onkologische Langzeitergebnis hängt stark von der Möglichkeit ab, ob eine Resektion durchgeführt werden kann oder nicht. Inoperable Patienten zeigen in einem palliativen Setting oft nur ein medianes Überleben von 6 bis 12 Monaten [21]. Während das 5-Jahres-Überleben durch ausgedehntere Operationsverfahren in den letzten Jahren zwar gesteigert werden konnte, ist es im Vergleich mit anderen malignen Erkrankungen immer noch schlecht und variiert zwischen 25–50% [21, 32, 52, 86]. Eng mit der niedrigen 5-Jahres-Überlebenschance verbunden, ist eine hohe Tumorrezidivrate, die bei über 50% liegt [38, 96, 97]. Oft treten Tumorrezidive innerhalb weniger Jahre nach Resektion auf [29, 38, 96]. Als Faktoren, die mit einem reduzierten Überleben assoziiert sind, gelten das Vorliegen einer R1-Resektion und Lymphknotenmetastasen, aber auch eine schlechte histologische Differenzierung des Tumors, wobei ein Langzeitüberleben selbst mit Lymphknotenmetastasen möglich ist [98-100]. Aufgrund der hohen Rezidivraten scheint aus prognostischen Gründen vor allem nach R1-Resektion und positivem Lymphknotenstatus eine adjuvante Chemotherapie angezeigt zu sein [52, 101, 102]. Hinsichtlich eines eindeutigen Nutzens für das Gesamtüberleben liegen jedoch unterschiedliche Ergebnisse vor [103-106]. In der BILCAP-Studie konnte in einer Subgruppenanalyse für die adjuvante Gabe von Capecitabin ein Überlebensvorteil gezeigt werden, weshalb nach Möglichkeit den Patienten mit PHC nach Resektion an der Charité – Universitätsmedizin Berlin diese adjuvante Chemotherapie empfohlen wird [104]. Die Ergebnisse der aktuell laufenden ACTICCA-1-Studie (Studiennummer: DRKS00006427), die Gemcitabin und Cisplatin gegen Capecitabin vergleicht, stehen noch zur Beurteilung aus [103].

2.10 Textbook Outcome

Zunehmend konnte ein Bedürfnis nach einem umfangreicheren Qualitätsindikator nach Operationen beobachtet werden, der sich nicht nur auf die Angabe der Mortalität beschränkt, sondern eine Vielzahl an relevanten Parametern enthält [107]. Hier hat sich vor allem bei komplexen, onkologischen Operationen die Verwendung des sogenannten „Textbook Outcome“ (TO) als Qualitätsindikator etabliert [108-111]. Um für eine bestimmte Operation ein adäquates, zusammenfassendes Qualitätsmaß einzuführen, das den optimalen postoperativen Verlauf bzw. das ideale chirurgische Ergebnis widerspiegelt, ist das Konzept des TO entstanden [108, 112, 113]. In der onkologischen Chirurgie wurde TO erstmals von Kolfshoten et al. im Jahr 2013 in den Niederlanden

eingeführt, mit dem Ziel, mehrere etablierte chirurgische Qualitätsmaße zu kombinieren, um Patienten, Gesundheitsdienstleistern und anderen Akteuren im Gesundheitswesen ein neues, aussagekräftigeres Qualitätsmaß für das Ergebnis bei onkologischen Operationen zu bieten [114]. Der Begriff Textbook Outcome bedeutet aus dem Englischen übersetzt Lehrbuchfall oder Lehrbuchergebnis – dies wird erreicht, wenn bestimmte, vorab definierte Parameter nach einer Operation gleichzeitig bei einem Patienten vorliegen. TO stellt so, indem es mehrere wünschenswerte postoperative Komponenten umfasst, das ideale chirurgische Ergebnis dar [115]. Eine allgemein gültige Definition des TO gibt es nicht, je nach Operations- oder Tumorart werden unterschiedliche Parameter zur Definition eines TO herangezogen [116]. Oft lassen sich Maße für die postoperative Mortalität (z.B. 90-Tages-Mortalität), die postoperative Morbidität (z.B. das Auftreten von Komplikationen nach der Operation) oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Definitionsparameter finden, aber auch histopathologische Komponenten wie das Vorliegen einer R0-Resektion oder das Fehlen von Lymphknotenmetastasen finden zunehmend Verwendung [109, 112, 115, 117, 118]. TO wird nicht nur zur Optimierung der präoperativen Vorbereitung und operativer Versorgung genutzt, sondern auch zum besseren Vergleich der Qualität eines Eingriffes zwischen mehreren Einrichtungen [109, 111, 113].

2.11 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Das Konzept des TO als zusammenfassendes Qualitätsmaß wurde bis jetzt in der Klatskinchirurgie noch nicht etabliert, dementsprechend fehlt eine sinnvolle TO-Definition. Arbeiten, die Faktoren beschreiben, welche sich nach Resektion eines PHC begünstigend oder verschlechternd auf ein TO auswirken, gibt es nicht. Mehrere Studien zu Neoplasien des hepatobiliären Systems konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von TO und einem verbesserten Langzeitüberleben zeigen [109, 117-119]. Studien, die sich mit der Auswirkung eines TO nach Leberteilresektion beim PHC auf das Überleben befassen, existieren allerdings noch nicht. Daher ergeben sich folgende wissenschaftliche Fragestellungen:

1. Welche Parameter eignen sich zur Definition des TO beim PHC nach kurativer Leberteilresektion?
2. Gibt es patienten-, tumor- oder therapiebezogene Faktoren, die ein TO beeinflussen?

3. Hat das Vorliegen eines TO eine begünstigende Auswirkung auf das onkologische Langzeitüberleben?

Eine Beantwortung dieser Forschungsfragen ist von Bedeutung, um TO als umfangreiches Qualitätsmaß in die Klatskinchirurgie einzuführen und TO als chirurgisches Idealergebnis in Anbetracht der hohen postoperativen Morbidität und Mortalität nach Leberresektion beim PHC zu fördern, damit ein Beitrag zur Optimierung des postoperativen Kurzeitergebnisses geleistet werden kann. Hierfür sollen zunächst geeignete Parameter, die zur Definition eines TO beim PHC genutzt werden können, identifiziert werden. Anschließend werden sowohl die Auftretenshäufigkeit von TO ermittelt als auch Prognosefaktoren für ein TO mithilfe einer binär logistischen Regression identifiziert. Hierbei sollen Patienten, die ein TO entwickelten, mit denjenigen Patienten verglichen werden, die kein TO entwickelten. Abschließend soll die Auswirkung eines TO auf das onkologische Langzeitüberleben untersucht werden.

3 METHODIK

3.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die an der Chirurgischen Klinik am Campus Mitte und Campus Virchow der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Daten von Patienten mit der Diagnose eines PHC, die sich im Zeitraum von Januar 2005 bis August 2019 einer mit kurativer Absicht durchgeführten Leberteilresektion unterzogen hatten, wurden analysiert. Die Studie wurde in Vereinbarung mit den Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1975 durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Zulassung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Zulassungsnummer: EA2/006/16 und EA1/358/16).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden die postoperativ histologisch gesicherte Diagnose eines PHC und die Durchführung einer Leberteilresektion gewählt, die das Ausmaß einer Hemihepatektomie (rechts miteinbezogene Segmente: 5–8, links miteinbezogene Segmente 2–4) überschritt und mit kurativer Absicht erfolgte. Patienten, die eine extrahepatische Gallengangsresektion ohne Leberteilresektion, eine palliative Resektion, eine simultane Multiviszeralresektion oder eine bereits auswärts stattgefundenene Leberteilresektion erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren zum Resektionszeitpunkt vorliegende Fernmetastasen inklusive einer lokalen Peritonealkarzinose und der histologische Nachweis einer anderen Tumorentität. Außerdem wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, wenn eine eindeutige Zuordnung zu TO oder NTO nicht möglich war. Insgesamt erfüllten im Zeitraum von Januar 2005 bis August 2019 283 Patienten die Einschlusskriterien.

3.3 Art der Datenerhebung

Mithilfe elektronischer Akten des Krankenhausverwaltungsprogrammes SAP (SAP ERB 6.0 und SAP Netweaver 7.5, Oracle 12.2, SAP Walldorf, Deutschland) wurde die Datenerhebung dieser retrospektiven Studie durchgeführt. Die Datenerfassung und Datenspeicherung erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Excel für MacOS (Version 16.33, Microsoft, Redmond, Washington, USA) datenschutzkonform in anonymisierter Form nach zufälliger Zuordnung einer Identifikationsnummer zu den einzelnen Patienten. Sämtliche, für die Auswertung gewünschte Daten wurden über die digitale Patientenakte

herausgesucht – dies umfasste vor allem Labor-, Pathologie- und Radiologiebefunde sowie Operationsberichte, Entlassungsbriefe und Tumorkonferenzdokumente. Außerdem wurden Nachsorge- und Verlaufsberichte der Patienten aus der chirurgischen, onkologischen oder radiologischen Hochschulambulanz begutachtet und Informationen zu Nachuntersuchungen dem Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) entnommen. So konnten Informationen zum Todeszeitpunkt, zum Auftreten von Rezidiven sowie zum letzten ärztlichen Kontakt eingeholt werden.

Stammdaten

Das Alter, Geschlecht, Körpergewicht und die Körpergröße wurde aus dem Stammdatenblatt bzw. den Pflegeberichten der Patientenakte erhoben. Der Body-Maß-Index (BMI, Einheit: kg/m^2) wurde mithilfe der Formel $\text{Körpergewicht}/\text{Körpergröße}^2$ berechnet.

Präoperative Evaluation und Vorbereitung

Informationen über den präoperativen Allgemeinzustand wurden aus den Anästhesieprotokollen entnommen. Zur Beschreibung des Allgemeinzustandes wurde die Klassifikation der Amerikanischen Anästhesievereinigung (engl.: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, ASA-PS) verwendet. Zudem wurden Informationen über das Vorhandensein einer präoperativen biliären Drainage, über die Durchführung einer PVE und das Auftreten einer präoperativen Cholangitis gesammelt. Aus den Laborbefunden wurden die präoperativen Maximalwerte von ALAT, ASAT und CA19-9 erhoben. Zudem erfolgte nach Evaluation der endoskopischen Befunde und der radiologischen Bildgebung mittels CT oder MRT die Einteilung des Tumors mit der Klassifikation nach Bismuth-Corlette [18].

Operation und histopathologische Daten

Anhand der Operationsberichte wurde neben der Operationsmethode und -seite auch das Ausmaß der Lymphadenektomie und der Gefäßresektion oder -rekonstruktion erhoben. Außerdem wurde aus den Anästhesieprotokollen die Dauer der Operation erhoben – diese wurde aus der Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Naht und dem Zeitpunkt des ersten Schnittes errechnet. Daten wie Resektions- und Lymphknotenstatus sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten, Perineuralscheideninfiltration, mikrovaskuläre Gefäßinfiltration und Lymphangiosis carcinomatosa wurden aus Pathologieberichten und

Entlassungsbriefen entnommen. Anhand der erhobenen Daten und der zum Zeitpunkt der Resektion gültigen TNM-Klassifikation erfolgte eine Zuordnung in das entsprechende Tumorstadium nach UICC (7. Auflage).

Postoperative Morbidität, Mortalität und Wiederaufnahme

Das Auftreten und die spezifische Art von Komplikationen wurde aus Entlassungsbriefen, der Diagnosenliste oder aus radiologischen Interventions- oder Operationsberichten im Rahmen der Komplikationsversorgung erfasst. Zur Einstufung wurde die Klassifikation nach Dindo-Clavien gewählt, wobei Komplikationen mit dem Grad \geq IIIa als schwere Komplikationen gewertet wurden [1]. Als Beobachtungszeitraum wurde der unmittelbar postoperative Krankenhausaufenthalt genutzt. Die nachfolgenden Komplikationen wurden zusätzlich erhoben: Anastomoseninsuffizienz, Biliom, Cholangitis, intraabdomineller Abszess, kardiale Komplikationen, Leberversagen, Nachblutung, Nierenversagen, neurologische Komplikationen, Pleuraerguss, Pneumonie, Portalvenenthrombose und Wundinfektion. Das postoperative Leberversagen wurde nach der Einteilung der Internationalen Study Group of Liver Surgery (engl.: ISGLS) klassifiziert [120]. Anhand der Übernahmeberichte der Intensivstationen sowie der Entlassungsbriefe wurden Informationen über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation gesammelt. Als Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde die Zeitspanne zwischen Resektion und Entlassungsdatum in Tagen gezählt. Die 30- bzw. 90-Tages-Mortalität bezog sich auf alle Todesfälle, die innerhalb der ersten 30 bzw. 90 Tage postoperativ auftraten. Außerdem wurden ungeplante Wiederaufnahmen in die Charité – Universitätsmedizin Berlin innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung erfasst. Die Erhebung dieser Daten erfolgte unter anderem über Arztbriefe aus den Hochschulambulanzen.

Nachsorge

Aus Eintragungen im GTDS und Verlaufsdokumenten von Nachsorgeuntersuchungen aus der Krankenakte wurden Daten zum Todeszeitpunkt, zum Auftreten von Rezidiven und zum letzten dokumentierten ärztlichen Kontakt gesammelt. Die Nachbeobachtung wurde bis zum 04.05.2020 durchgeführt. Für alle Überlebenszeitanalysen wurde das Datum der Resektion als Ausgangspunkt gewählt. Als Endpunkte dienten für das Gesamtüberleben entweder das Datum des letzten dokumentierten ärztlichen Kontakts oder das Sterbedatum des Patienten. Endpunkte für das krankheitsfreie Überleben waren

das Datum des letzten dokumentierten ärztlichen Kontakts, das Sterbedatum des Patienten oder das Diagnosedatum eines Rezidivs.

3.4 Literaturrecherche

Da das TO in der Klatskinchirurgie noch nicht definiert war, erfolgte zunächst eine systematische Literaturrecherche und Zusammenstellung der gängigen Definitionen des TO. Zur Literaturrecherche wurden über PubMed die Suchbegriffe „textbook outcome“ und „textbook oncologic outcome“ zu „textbook outcom*“ und „textbook oncologic outcom*“ trunkiert und anschließend einzeln mit dem Booleschen Operator AND und folgenden Such- oder MeSH-Begriffen kombiniert: „liver surgery“, „hepatectomy“, „resection of liver“, „pancreatic surgery“, „pancreaticoduodenectomy“, „resection of pancrea*“, „hepatopancreatic surgery“. Eingeschlossen waren Studien, deren primäres Ziel die Untersuchung von TO-Auftreten darstellte. Der Veröffentlichungszeitraum wurde auf die Jahre 2010 bis 2020 beschränkt. Es wurden nur Studien in englischer Sprache berücksichtigt und Studien, die an Personen durchgeführt worden sind, die mindestens 18 Jahre alt waren. Studiendesigns wie Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Studien, die laparoskopisch durchgeführte Resektionen untersuchten, ausgeschlossen. Die Suche wurde am 12.08.2020 durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse zusammengetragen, mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms EndNote für MacOS (Version X9.3.3, Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania, USA) systematisiert und gesammelt und Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den Definitionen herausgearbeitet. Basierend auf der Literatur zu postoperativen Komplikationen nach Leberresektionen beim PHC wurde in Zusammenschau der Ergebnisse aus den TO-Studien das TO definiert.

3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse und zur Darstellung der Überlebensanalysen wurde IBM SPSS Statistics für MacOS (Version 25.0, IBM Corp., Armonk, New York, USA) verwendet. Tabellen wurden mithilfe des Programms Microsoft Word für MacOS (Version 16.35, Microsoft, Redmond, Washington, USA) erstellt. Alle Tests wurden, wenn nicht anders angegeben, zweiseitig mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Somit wurde ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Das Konfidenzintervall (KI) betrug 95%.

3.5.1 Beschreibung der Gesamtkohorte und Untergruppen

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Gesamtkohorte, anschließend der Gruppen TO und NTO im Gruppenvergleich. Für stetige Merkmale wurden Median sowie Minimum und Maximum angegeben. Zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Kategoriale Merkmale wurden als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent dargestellt. Um relevante Gruppenunterschiede zu detektieren, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt.

3.5.2 Binär logistische Regression

Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss unabhängiger Variablen auf die Zielvariable ‚TO‘ dargestellt. Aufgrund des binären Charakters der Zielvariable ‚TO‘ – es konnten ausschließlich die Merkmale ‚TO liegt nicht vor‘ (in SPSS kodiert mit 0) und ‚TO liegt vor‘ (in SPSS kodiert mit 1) auftreten – wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Variablenselektion für das multivariable Modell wurde zunächst der Einfluss jeweils einer Variablen auf die Zielvariable betrachtet. Signifikante Werte in dieser Analyse wurden in die multivariable Analyse aufgenommen, um den gegenseitigen Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen zu kontrollieren. Alter und Geschlecht wurden unabhängig ihres Signifikanzniveaus in das Modell mitaufgenommen. Korrelierten zwei unabhängige Variablen hoch miteinander, wurde nur eine ins Regressionsmodell aufgenommen. Für jede unabhängige Variable wurden p-Wert und als Effektmaß das Chancenverhältnis (engl.: Odds Ratio, OR) ermittelt, dieses wurde als Faktor interpretiert, um den sich die Chance für das Auftreten eines TO abhängig von der Ausprägung der unabhängigen Variablen veränderte. Eine OR >1 bedeutete, dass die unabhängige Variable einen positiven Effekt auf die Zielvariable hatte, bei einer OR <1 bestand ein negativer Effekt, Bei einer OR =1 hatte die unabhängige Variable keinen Einfluss auf die Zielvariable.

3.5.3 Überlebensanalysen

Überlebensanalysen der Gesamtkohorte sowie der Gruppen TO versus NTO wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt. Der Gruppenvergleich erfolgte mithilfe eines Log-Rank-Tests. Überlebenszeiten wurden als medianes Überleben in Monaten angeführt. Um den Einfluss eines TO auf das Langzeitüberleben zu analysieren, wurde

der Gruppenvergleich unter Ausschluss der 90-Tages-Mortalität durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Überlebensanalyse von allen Patienten mit einem Überleben von mindestens 30 Monaten.

4 ERGEBNISSE

4.1 Identifikation geeigneter Parameter zur Definition des TO

Nach der Datenbanksuche wurden insgesamt 20 Quellen identifiziert. Wie in **Abbildung 4** dargestellt, konnten nach Entfernung der Duplikate (n=8) und Quellen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (n=5), insgesamt 7 Quellen zur Analyse identifiziert werden. Gründe für den Ausschluss der Quellen waren: Untersuchung von TO nicht als primäres Studienziel (n=3), Studien zu ausschließlich laparoskopischen Resektionen (n=1), falsches Studiendesign (n=1).

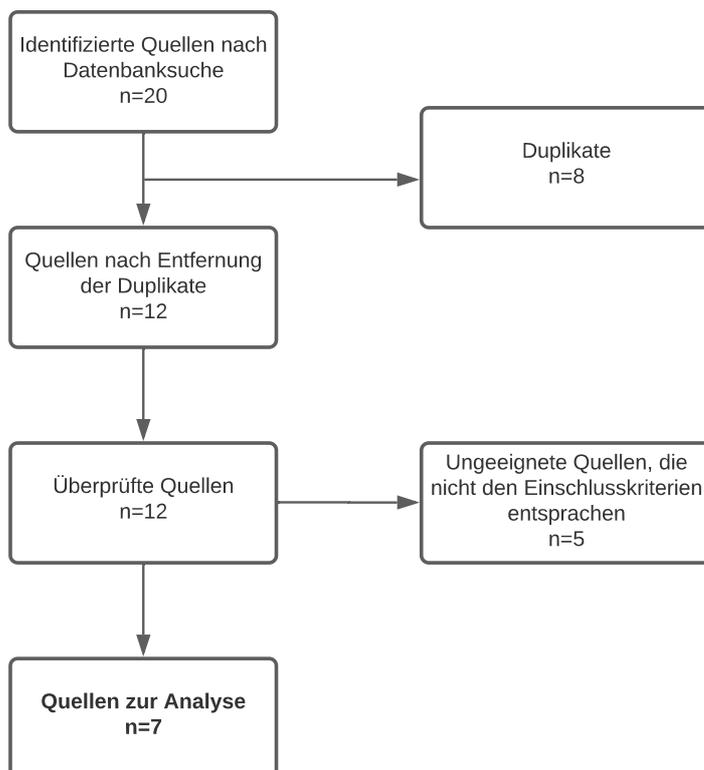


Abbildung 4: Darstellung des Suchvorganges

Zwei der Studien [115, 118] wurden international an mehreren Zentren durchgeführt. Die kleinste Fallzahl betrug hier 687 Patienten und die größte 1829 Patienten [115, 118]. Keine der gefundenen Studien waren monozentrische Studien. Fünf Studien [109, 113, 117, 121, 122] wurden an mehreren Zentren eines Landes durchgeführt, hier betrug die kleinste Fallzahl 821 Patienten und die größte 21234 Patienten. Alle Studien wurden retrospektiv durchgeführt und in den Jahren 2019 bis 2020 publiziert, während der Zeitpunkt der Resektionen zwischen den Jahren 1993 und 2017 lag.

Tabelle 4: Übersicht der analysierten Studien

Studie	Jahr	Fallzahl	Studiencharakter	Definitionsparameter
Merath et al. [115]	2019	687	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 30TM, RA30, PK0, Tr0, R0
Merath et al. [121]	2020	13467	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 90TM, RA90, PK0
Heidsma et al. [109]	2020	821	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 90TM, RA90, PK<III, R0
Mehta et al. [122]	2020	21234	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 90TM, RA90, PK0
Tsilimigras et al. [118]	2020	1829	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 30TM, RA30, PK<III, R0
van Roessel et al. [113]	2020	3341	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 30TM, RA30, BL, PK<III, PPF, BL, PPH
Sweigert et al. [117]	2020	18608	retrospektiv, multizentrisch	LOS, 30TM, RA30, aCT, N0, R0

Darstellung der analysierten Quellen mit Angabe folgender Informationen: Publikationsjahr, untersuchte Fallzahl, Studiencharakter, und TO-Definitionsparameter;

TO: textbook outcome, RA30: keine Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung, LOS: kein verlängerter Krankenhausaufenthalt, 30TM: 30-Tages-Mortalität, RA90: keine Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung, 90TM: keine 90-Tages-Mortalität, PK0: keine postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien [1], PK<III: postoperative Komplikationen mit dem Grad <III nach Dindo-Clavien [1], R0: kein Residualtumornachweis nach Resektion, Tr0: keine perioperative Transfusion, PPF: keine postoperative Pankreasfistel, BL: kein Galleleck, PPH: post-Pankreatektomie-Blutung, aCT: adjuvante Chemotherapie innerhalb 12 Wochen nach Resektion, N0: keine Lymphknotenmetastasen;

In allen sieben Studien ließen sich Maße für die postoperative Mortalität sowie Angaben zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes und zur Wiederaufnahmerate finden. Drei Studien [115, 117, 121] verwendeten beim verlängerten Krankenhausaufenthalt das 50. Perzentil als Trennwert, drei [109, 118, 122] das 75. Perzentil und eine [113] definierte einen verlängerten Krankenhausaufenthalt ab einer Dauer von mehr als 14 Tagen. In vier der sieben Studien [113, 115, 117, 118] wurden die 30-Tage-Mortalität und die Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung zur Definition herangezogen, während in drei der Studien [109, 121, 122] stattdessen ein Erfassungszeitraum von 90 Tagen verwendet wurde. Eine Studie [117] konnte keine detaillierten Angaben über die postoperative Morbidität z.B. in Form von Komplikationsauftreten erheben und verzichtete auf diesen Parameter. Histopathologische Faktoren wie das Vorliegen einer R0-Resektion wurden in vier der Studien [109, 115, 117, 118] und das Fehlen von Lymphknotenmetastasen in einer Studie [117] zur Definition eines TO verwendet. Therapiebezogene Merkmale wie die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie und die Notwendigkeit einer perioperativen Transfusion wurden in je einer Studie [115, 117] verwendet. Die vollständigen Daten sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Alle Studien wurden im Bereich der Leber- und Pankreaschirurgie durchgeführt. Vier [109, 115, 117, 118] untersuchten Operationen bei einer genau definierten Tumorart während zwei [113, 121] als Einschlusskriterium alle Indikationen für Resektionen an Pankreas und/oder Leber und eine [122] alle Resektionen an Pankreas und/oder Leber aufgrund einer malignen Neoplasie wählten. In allen Studien ließen sich Untersuchungen zur Auftretenshäufigkeit eines TO finden. Heidsma et al. verzichteten als einzige Studie auf die genaue Untersuchung TO-beeinflussender Faktoren [109]. Sweigert et al. und Tsilimigras et al. untersuchten den Einfluss von TO auf das Gesamtüberleben, während Heidsma et al. den Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben analysierten [109, 117, 118]. Heidsma et al. verglichen zusätzlich das Auftreten von TO nach unterschiedlichen Operationsmethoden bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas [109]. Drei der Studien [113, 115, 122] verglichen das Auftreten von TO nach Operationen an unterschiedlichen Krankenhaustypen (z.B.: Tumorzentrum/Nicht-Tumorzentrum). Die vollständigen Daten sind in **Tabelle 5** (S.38) zusammengefasst. Basierend auf der Literatur zu Mortalität und postoperativer Morbidität in der Klatskinchirurgie wurde in Zusammenschau der Ergebnisse der Literaturrecherche das TO definiert. Eine reflexive Auseinandersetzung mit den gewählten Parametern ist unter **Kapitel 5.2** (S.56ff.) zu finden. Für diese Arbeit wurden folgende Parameter zur Definition eines TO verwendet:

1. keine Wiederaufnahme innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung
2. kein prolongierter Krankenhausaufenthalt (über das 75. Perzentil)
3. keine 90-Tages-Mortalität
4. postoperative Komplikationen mit dem Grad <III nach Dindo-Clavien [1]

Tabelle 5: Tumorart, Operationsmethode und Endpunkte der analysierten Studien

Studie	Tumorart bzw. Operationsmethode/ Zeitraum der Resektion	Endpunkte der Studie
Merath et al. [115]	Leberteileresektion bei ICC (1993–2015)	Häufigkeit TO; Faktoren assoziiert mit TO; Vergleich Zentren und Auftreten von TO;
Merath et al. [121]	kein spezifischer Tumor untersucht; alle Indikationen für Resektionen an Pankreas und/oder Leber; (2013–2015)	Häufigkeit TO, Faktoren assoziiert mit TO, Vergleich Operationsmethoden und Auftreten von TO;
Heidsma et al. [109]	Pankreasresektion bei neuroendokriner Neoplasie (2000–2016)	Häufigkeit TO, Auswirkung TO auf DFS, Vergleich Operationsmethoden und Auftreten von TO;
Mehta et al. [122]	Resektionen an Pankreas und/oder Leber aufgrund maligner Neoplasie (2013–2017)	Häufigkeit TO, Vergleich Tumorzentrum mit Nicht-Tumorzentrum und Auftreten von TO;
Tsilimigras et al. [118]	Resektion bei lebereigenen Tumoren (HCC und ICC) (2005–2017)	Häufigkeit TO, Faktoren assoziiert mit TO, Auswirkung TO auf OS;
van Roessel et al. [113]	alle Indikationen für Duodenopankreatektomie und/oder distale Pankreatektomie (2014–2017)	Häufigkeit TO, Faktoren assoziiert mit TO; Vergleich Zentren und Auftreten von TO;
Sweigert et al. [117]	Duodenopankreatektomie beim Adenokarzinom des Pankreas (2006–2015)	Häufigkeit TO, Faktoren assoziiert mit TO; Auswirkung TO auf OS

Darstellung der analysierten Quellen mit Angabe folgender Informationen: untersuchte Tumorart oder Operationsmethode, Zeitraum der Resektion, Endpunkte der Studie;

TO: textbook outcome, DFS: krankheitsfreies Überleben, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, ICC: Intrahepatisches Cholangiokarzinom, OS: Gesamtüberleben;

4.2 Deskriptive Statistik der Gesamtkohorte

4.2.1 Patientenbezogene Merkmale

Für diese Studie wurden insgesamt 283 Patienten, mit der Diagnose eines PHC und einer, im angegebenen Zeitraum mit kurativer Absicht durchgeführten Leberteilresektionen, analysiert. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Resektion im Median 65 (33–86) Jahre alt. 60.4% (n=171) der Patienten waren männlich, während der BMI im Median 25 (16–38) kg/m² betrug.

Präoperativer Allgemeinzustand

Der Großteil der Patienten konnte in die Kategorie 2 oder 3 (94.0%, n=266) der ASA-PS-Klassifikation eingeteilt werden und litt somit an Vorerkrankungen, wobei die meisten Patienten unter die Kategorie 2 (56.2%, n=159) fielen.

Präoperative Laborwerte

Im Median war die präoperativ gemessene ALAT mit 66 (9–1270) U/l erhöht. Als oberer Grenzwert wurde 41 U/l festgelegt, dabei handelte es sich um den Normgrenzwert des klinikinternen Labors. Bei den präoperativen ASAT-Werten wurde im Median ein Wert von 55 (13–3352) U/l gemessen, bei einem oberen Grenzwert von 50 U/l. Der präoperativ gemessene Tumormarker CA19-9 zeigte sich im Median mit 79 (1–32670) U/ml erhöht. Sämtliche patientenbezogenen Merkmale sind in **Tabelle 6** (S.40) zusammengefasst.

Tabelle 6: Patientenbezogene Merkmale der Gesamtkohorte

Charakteristika	Gesamtkohorte n=283
Alter (Jahre)	65 (33–86)
Alter >65 Jahre (ja)	144 (50.9)
Geschlecht (männlich)	171 (60.4)
BMI (kg/m ²)	25 (16–38)
BMI ≥30 (ja)	38 (13.8)
BMI ≤20 (ja)	23 (8.4)
ASA-PS	
1	13 (4.6)
2	159 (56.2)
3	107 (37.8)
4	4 (1.4)
ALAT präoperativ (U/l)	66 (9–1270)
ASAT präoperativ (U/l)	55 (13–3352)
CA19-9 präoperativ (U/ml)	79 (1–32670)

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum;

BMI: Body-Maß-Index, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, CA19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9;

4.2.2 Tumorbezogene Merkmale

Viele Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Resektion bereits in einem fortgeschrittenen UICC-Stadium (UICC-Stadium IIIB–IVA, 48.2%, n=134). Tumore vom Typ IV nach Bismuth-Corlette wurden am häufigsten diagnostiziert (42.0%, n=116). Bei 32.0% (n=89) der Operierten konnte kein tumorfreier Resektionsrand nachgewiesen werden. Bei 47.5% (n=132) zeigte sich im histopathologischen Präparat bereits Lymphknotenmetastasen. Bei einem Großteil der Patienten konnte eine Perineuralscheideninvasion (88.1%, n=207) sowie eine moderate Tumordifferenzierung (G2: 68.3%, n=190) festgestellt werden. Die vollständigen tumorbezogenen Merkmale sind **Tabelle 7** (S.41) zu entnehmen.

Tabelle 7: Tumorbezogene Merkmale der Gesamtkohorte

Charakteristika	Gesamtkohorte n=283
Bismuth-Corlette	
I	13 (4.7)
II	20 (7.2)
IIIa	72 (26.1)
IIIb	55 (19.9)
IV	116 (42.0)
UICC-Stadium	
I	12 (4.3)
II	100 (36.0)
IIIA	32 (11.5)
IIIB	127 (45.7)
IVA	7 (2.5)
T-Stadium	
Tis	1 (0.4)
T1	19 (6.7)
T2a	81 (28.6)
T2b	94 (33.2)
T3	81 (28.6)
T4	7 (2.5)
Resektionsstatus (R1)	89 (32.0)
Lymphknotenstatus (N+)	132 (47.5)
Perineuralscheideninvasion (Pn1)	207 (88.1)
Lymphangiosis carcinomatosa (L1)	100 (40.5)
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (V1)	48 (18.9)
histologische Differenzierung	
G1	15 (5.4)
G2	190 (68.3)
G3	73 (26.3)

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent;

UICC: Union internationale contre le cancer, R1: mikroskopischer Residualtumornachweis nach Resektion, N+: Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Pn1: Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion, L1: Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, V1: Vorliegen einer mikrovaskulären Gefäßinfiltration, G1: gut differenziert, G2: moderat differenziert, G3: schlecht differenziert;

4.2.3 Therapiebezogene Merkmale

Präoperative Vorbereitung und Operation

Bei 85.9% (n=243) der Patienten erfolgte im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eine biliäre Drainage, während bei 45.6% (n=129) eine Leberaugmentationsmittel PVE notwendig war. Bei 40.3% (n=114) der Patienten wurde präoperativ eine Cholangitis diagnostiziert. Bei einem Großteil der Patienten wurde eine Rechtsresektion durchgeführt (62.9%, n=178), wobei 58.3% (n=165) der Rechtsresektionen einer rechtsseitigen Trisektorektomie und 4.6% (n=13) einer rechtseitig erweiterten Hemihepatektomie entsprachen. In 37.1% (n=105) der Fälle wurde eine Linksresektion durchgeführt – hier entsprachen 22.6% (n=64) einer linksseitigen Trisektorektomie und 14.5% (n=41) einer linksseitig erweiterten Hemihepatektomie. Die Operationszeit lag im Median bei 385

(112–849) Minuten. Eine Pfortaderresektion wurde zusätzlich in 57.2% (n=162) der Fälle durchgeführt.

Postoperativer Verlauf

Bei dem Großteil der Operierten (89.8%, n=254) traten postoperative Komplikationen auf, die bei 65.7% (n=186) höhergradigen Ausmaßes (Grad IIIa–V nach Dindo-Clavien) waren. Hierbei kamen die Wundinfektion (53.0%, n=150), der Pleuraerguss (33.9%, n=96), das Biliom (30.4%, n=86) und das postoperative Leberversagen (26.1%, n=74) am häufigsten vor. Ein Patient wurde im Median 4 (1–123) Tage auf Intensivstation und 23 (3–213) Tage nach Resektion im Krankenhaus behandelt. Bei 23.4% (n=64) wurde die Resektion um eine adjuvante Chemotherapie ergänzt. Die vollständigen therapiebezogenen Merkmale sind **Tabelle 8** (S.43) zu entnehmen.

Tabelle 8: Therapiebezogene Merkmale der Gesamtkohorte

Charakteristika	Gesamtkohorte n=283
präoperative biliäre Drainage (ja)	243 (85.9)
präoperative Cholangitis (ja)	114 (40.3)
Portalvenenembolisation (ja)	129 (45.6)
Resektionsseite	
Rechtsresektion	178 (62.9)
erweiterte Hemihepatektomie	13 (4.6)
Trisektorektomie	165 (58.3)
Linksresektion	105 (37.1)
erweiterte Hemihepatektomie	41 (14.5)
Trisektorektomie	64 (22.6)
Pfortaderresektion (ja)	162 (57.2)
Operationsdauer (Minuten)	385 (112–849)
Intensivaufenthalt (Tage)	4 (1–123)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	23 (3–213)
postoperative Komplikationen (ja)	254 (89.8)
Komplikationen nach Dindo-Clavien	
keine	29 (10.2)
I	12 (4.2)
II	56 (19.8)
IIIa	84 (29.7)
IIIb	51 (18.0)
IVa	6 (2.1)
IVb	1 (0.4)
V	44 (15.5)
schwere Komplikationen (Grad IIIa–V, ja)	186 (65.7)
Art der Komplikation	
Anastomoseninsuffizienz	35 (12.4)
Biliom	86 (30.4)
Cholangitis	51 (18.0)
intraabdomineller Abszess	26 (9.2)
kardiale Komplikationen	30 (10.6)
Leberversagen	74 (26.1)
Nachblutung	32 (11.3)
Nierenversagen	55 (19.4)
neurologische Komplikationen	34 (12.0)
Pleuraerguss	96 (33.9)
Pneumonie	39 (13.8)
Portalvenenthrombose	24 (8.5)
Wundinfektion	150 (53.0)
keine Wiederaufnahme nach Entlassung (ja)	222 (78.4)
kein verlängerter Krankenhausaufenthalt (ja)	211 (74.6)
adjuvante Chemotherapie (ja)	64 (23.4)

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum;

4.3 Vergleich der Gesamtkohorte nach TO

Das Vorliegen eines TO und somit Zutreffen aller Definitionskriterien gleichzeitig konnte bei 23.7% (n=67) der Patienten gezeigt werden. Wenige Patienten (14.8%, n=42) verstarben innerhalb der ersten 90 Tage nach Resektion und konnten somit nicht als TO klassifiziert werden. Beim Großteil der Patienten war kein verlängerter Krankenhausaufenthalt (74.6%, n=211) oder keine Wiederaufnahme nach Entlassung (78.4%, n=222) notwendig. Wenige (34.3%, n=97) entwickelten keine schweren postoperativen Komplikationen, somit waren höhergradige Komplikationen (Grad IIIa–V nach Dindo-Clavien) der häufigste Grund kein TO zu entwickeln [1]. Diese Daten sind **Tabelle 8** (S.43) und **Tabelle 13** (S.49) zu entnehmen.

4.3.1 Patientenbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Hinsichtlich der patientenbezogenen Merkmale unterschieden sich beide Gruppen außer im gemessenen CA19-9 (p=0.047) nicht signifikant voneinander, wobei in der Gruppe der NTO signifikant höhere CA19-9-Werte gemessen wurden. Im Alter, Geschlecht und in der ASA-PS-Klassifikation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden. Die vollständigen patientenbezogenen Merkmale im Gruppenvergleich sind **Tabelle 9** zu entnehmen.

Tabelle 9: Patientenbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO	NTO	p-Wert
	n=67	n=216	
Alter (Jahre)	64 (38–81)	65 (33–86)	0.696 ¹
Alter >65 Jahre (ja)	32 (47.8)	112 (51.9)	0.558 ²
Geschlecht (männlich)	37 (55.2)	134 (62.0)	0.319 ²
BMI (kg/m ²)	25 (16–35)	25 (16–38)	0.417 ¹
BMI ≥30 (ja)	7 (10.8)	31 (14.8)	0.415 ²
BMI ≤20 (ja)	8 (12.3)	15 (7.1)	0.189 ²
ASA-PS			0.927 ²
1	4 (6.0)	9 (4.2)	
2	38 (56.7)	121 (56.0)	
3	24 (35.8)	83 (38.4)	
4	1 (1.5)	3 (1.4)	
ALAT präoperativ (U/l)	68 (14–482)	66 (9–1270)	0.446 ¹
ASAT präoperativ (U/l)	65 (17–430)	54 (13–3352)	0.919 ¹
CA19-9 präoperativ (U/ml)	53 (1–32670)	95 (1–23049)	0.047¹

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für stetige Variablen mit dem ¹Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome, BMI: Body-Maß-Index, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, CA19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9;

4.3.2 Tumorbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Hinsichtlich der tumorbezogenen Merkmale unterschieden sich die beiden Gruppen im Vergleich nicht signifikant voneinander. Eine Tendenz zu häufigeren Vorkommen von Tumorwachstum entlang der Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa, L1) in der NTO-Gruppe konnte beobachtet werden ($p=0.094$), die jedoch keine Signifikanz erreichte. Die vollständigen tumorbezogenen Merkmale im Gruppenvergleich sind **Tabelle 10** zu entnehmen.

Tabelle 10: Tumorbezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO n=67	NTO n=216	p-Wert
Bismuth-Corlette			0.326 ²
I	3 (4.5)	10 (4.8)	
II	2 (3.0)	18 (8.6)	
IIIa	14 (21.2)	58 (27.6)	
IIIb	17 (25.8)	38 (18.1)	
IV	30 (45.5)	86 (41.0)	
UICC-Stadium			0.489 ²
I	4 (6.0)	8 (3.8)	
II	27 (40.3)	73 (34.6)	
IIIA	6 (9.0)	26 (12.3)	
IIIB	27 (40.3)	100 (47.4)	
IVA	3 (4.5)	4 (1.9)	
T-Stadium			0.399 ²
Tis	0 (0.0)	1 (0.5)	
T1	6 (9.0)	13 (6.0)	
T2a	18 (26.9)	63 (29.2)	
T2b	26 (38.8)	68 (31.5)	
T3	14 (20.9)	67 (31.0)	
T4	3 (4.5)	4 (1.9)	
Resektionsrand (R1)	21 (31.3)	68 (32.2)	0.892 ²
Lymphknotenmetastasen (N+)	28 (41.8)	104 (49.3)	0.284 ²
Perineuralscheideninvasion (Pn1)	43 (64.3)	164 (76.0)	0.347 ²
Lymphangiosis carcinomatosa (L1)	18 (26.9)	82 (38.0)	0.094 ²
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (V1)	9 (13.4)	39 (18.0)	0.378 ²
histologische Differenzierung			0.128 ²
G1	4 (6.0)	11 (5.1)	
G2	51 (76.1)	139 (64.4)	
G3	11 (16.3)	62 (28.5)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome, UICC: Union internationale contre le cancer, R1: mikroskopischer Residualtumornachweis nach Resektion, N+: Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Pn1: Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion, L1: Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, V1: Vorliegen einer mikrovaskulären Gefäßinfiltration, G1: gut differenziert, G2: moderat differenziert, G3: schlecht differenziert;

4.3.3 Therapiebezogenen Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Patienten aus der Gruppe der NTO erhielten häufiger eine präoperative biliäre Drainage ($p=0.001$). Zudem unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der Resektionsseite ($p=0.003$), einer simultanen Pfortaderresektion ($p=0.018$) und einer präoperativen Portalvenenembolisation ($p=0.016$) signifikant voneinander, wobei Patienten aus der NTO-Gruppe häufiger eine Rechtsresektion, eine Pfortaderresektion und eine Portalvenenembolisation erhielten. Hinsichtlich einer präoperativen Cholangitis oder der Operationsdauer gab es keinen signifikanten Unterschied. Definitionsgemäß unterschieden sich beide Gruppen in der Dauer des Krankenhausaufenthalts und im Auftreten von Komplikationen und in deren Schweregrad signifikant. Die genauen Werte sind der **Tabelle 11** zu entnehmen.

Tabelle 11: Therapiebezogene Merkmale im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO n=67	NTO n=216	p-Wert
präoperative biliäre Drainage (ja)	49 (73.1)	194 (89.8)	0.001²
präoperative Cholangitis (ja)	25 (37.3)	89 (41.2)	0.571 ²
Portalvenenembolisation (ja)	22 (32.8)	107 (49.5)	0.016²
Resektionsseite			0.003²
Rechtsresektion	32 (47.8)	146 (67.6)	
erweiterte Hemihepatektomie	3 (4.5)	10 (4.6)	
Trisektorektomie	29 (43.3)	136 (63.0)	
Linksresektion	35 (52.2)	70 (32.4)	
erweiterte Hemihepatektomie	14 (20.9)	27 (12.5)	
Trisektorektomie	21 (31.3)	43 (19.9)	
Pfortaderresektion (ja)	30 (44.8)	132 (61.1)	0.018²
Operationsdauer (Minuten)	375 (232–547)	391 (112–849)	0.170 ¹
Intensivaufenthalt (Tage)	2 (2–18)	5 (1–123)	<0.001¹
Krankenhausaufenthalt (Tage)	16 (7–37)	29 (3–213)	<0.001¹
schwere Komplikationen (Grad IIIa–V, ja)	0 (0.0)	186 (86.1)	<0.001²
adjuvante Chemotherapie (ja)	18 (29.0)	46 (21.8)	0.237 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für stetige Variablen mit dem ¹Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome;

4.4 Identifikation von TO-beeinflussenden Faktoren in der Gesamtkohorte: uni- und multivariable Analyse

In der univariablen Regressionsanalyse zeigten die Merkmale ‚präoperative biliäre Drainage‘ ($p=0.001$), ‚Differenzierungsgrad >2‘ ($p=0.046$) und ‚Resektionsseite‘ ($p=0.004$) einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen eines postoperativen TO. Das Vorliegen einer präoperativen biliären Drainage sowie ein Differenzierungsgrad >2

erniedrigten die Chance ein TO zu entwickeln um den Faktor 0.31 (KI: 0.15–0.62, präoperative biliäre Drainage) und 0.48 (KI: 0.24–0.99, Differenzierungsgrad), während die Resektionsseite die Chance ein TO zu entwickeln um den Faktor 2.28 (KI: 1.31–3.98) erhöhte. Im multivariablen Modell bestand bei dem Faktor ‚Resektionsseite‘ (OR: 1.90, KI: 1.05–3.44, $p=0.035$) sowie für die präoperative biliäre Drainage (OR: 0.41, KI: 0.19–0.85, $p=0.016$) ein signifikanter Einfluss auf die Zielvariable. Bei Vorliegen einer Linksresektion war die Chance ein TO zu entwickeln im Vergleich zur Rechtsresektion um den Faktor 1.90 (KI: 1.05–3.44) erhöht, nach einer präoperativen biliären Drainage war die Chance ein TO zu entwickeln um den Faktor 0.41 (KI: 0.19–0.85) erniedrigt. Alle anderen Variablen waren in diesem Modell nicht signifikant. Die genauen Werte sind **Tabelle 12** (S.48) zu entnehmen.

Tabelle 12: TO-beeinflussende Faktoren

	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter (Jahre)	0.993	0.968–1.018	0.563	0.989	0.963–1.015	0.392
Alter >65 Jahre (ja)	0.849	0.490–1.470	0.559			
Geschlecht (männlich)	0.755	0.434–1.314	0.320	0.800	0.444–1.440	0.456
BMI (kg/m ²)	0.960	0.892–1.034	0.282			
ASA-PS (>2)	0.900	0.511–1.583	0.714			
präoperative ALAT (U/l)	1.000	0.998–1.002	0.825			
präoperative ASAT (U/l)	0.999	0.997–1.001	0.457			
UICC-Stadium (>IIIA)	0.834	0.480–1.449	0.520			
präoperatives CA19-9 (U/ml)	1.000	1.000–1.000	0.999			
präoperative biliäre Drainage (ja)	0.309	0.154–0.620	0.001	0.405	0.194–0.845	0.016
präoperative Cholangitis (ja)	0.849	0.483–1.494	0.571			
T-Stadium (T>2b)	0.694	0.374–1.290	0.248			
Operationsdauer (min)	0.998	0.994–1.001	0.128			
Resektionsrand (R1)	0.960	0.531–1.734	0.892			
Lymphknotenstatus (N+)	0.739	0.424–1.287	0.285			
Perineuralscheideninvasion (Pn1)	0.655	0.270–1.590	0.350			
Lymphangiosis carcinomatosa (L1)	0.587	0.314–1.098	0.096			
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (V1)	0.701	0.318–1.547	0.379			
Differenzierungsgrad >2	0.484	0.237–0.986	0.046	0.547	0.263–1.137	0.106
Resektionsseite (links)	2.281	1.306–3.984	0.004	1.899	1.048–3.440	0.035

Darstellung der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich des Einflusses der unabhängigen Variablen auf das Auftreten eines TO (abhängige Variable);

TO: textbook outcome, KI: Konfidenzintervall, BMI: Body-Maß-Index, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, UICC: Union internationale contre le cancer, CA19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9, R1: mikroskopischer Residualtumornachweis nach Resektion, N+: Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Pn1: Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion, L1: Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, V1: Vorliegen einer mikrovaskulären Gefäßinfiltration;

4.5 Überlebensanalysen

4.5.1 Überlebensanalyse der Gesamtkohorte

Insgesamt verstarben 7.8% (n=22) und 14.8% (n=42) der Patienten innerhalb der ersten 30 bzw. 90 Tage nach Resektion, somit konnte ein Anstieg der Mortalitätsrate zwischen Tag 30 und Tag 90 verzeichnet werden. Im Median überlebten die Patienten 29 (24–35) Monate, während das mediane krankheitsfreie Überleben des Gesamtkollektivs 22 (17–26) Monate betrug. Bei Ende der Nachbeobachtung waren 69.6% (n=197) der Patienten bereits verstorben. Sämtliche Überlebensdaten sind **Tabelle 13** (S. 49) zu entnehmen. **Abbildung 5** (S.49) zeigt die Gesamtüberlebenskurve, während **Abbildung 6** (S.50) die krankheitsfreie Überlebenskurve darstellt.

Tabelle 13: Überlebensdaten der Gesamtkohorte

Charakteristika	Gesamtkohorte n=283
30-Tages-Mortalität (ja)	22 (7.8)
90-Tages-Mortalität (ja)	42 (14.8)
Gesamtüberleben (Monate)	29 (24–35)
krankheitsfreies Überleben (Monate)	22 (17–26)
verstorben zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (ja)	197 (69.6)
Patienten mit Überleben ≥ 30 Monaten (ja)	112 (39.6)

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der Überlebenszeiten als Median mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls;

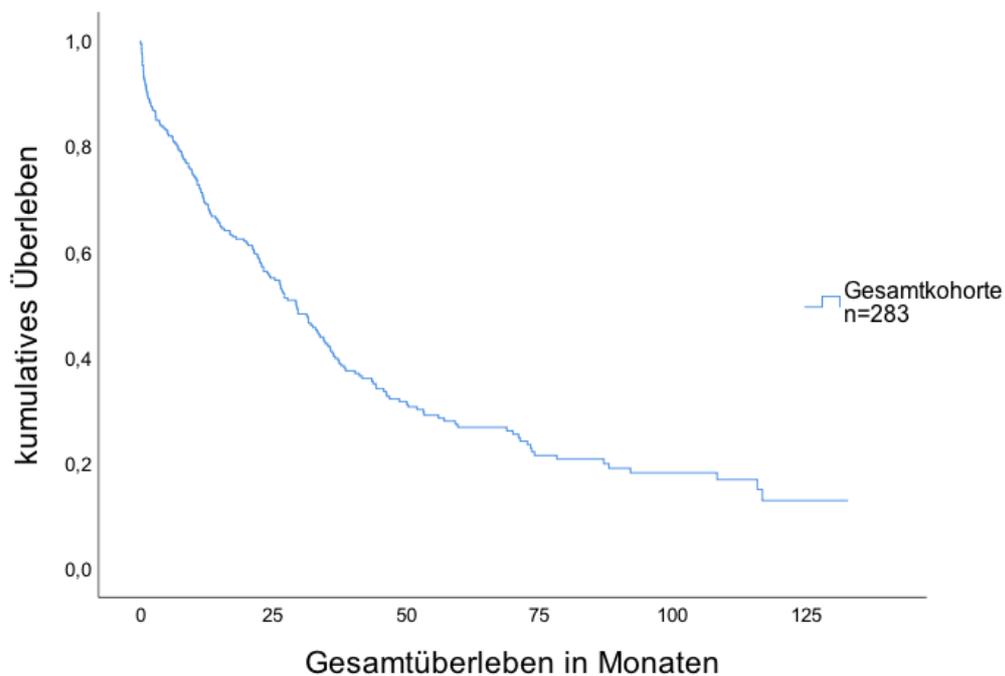


Abbildung 5: Gesamtüberleben der Kohorte in Monaten

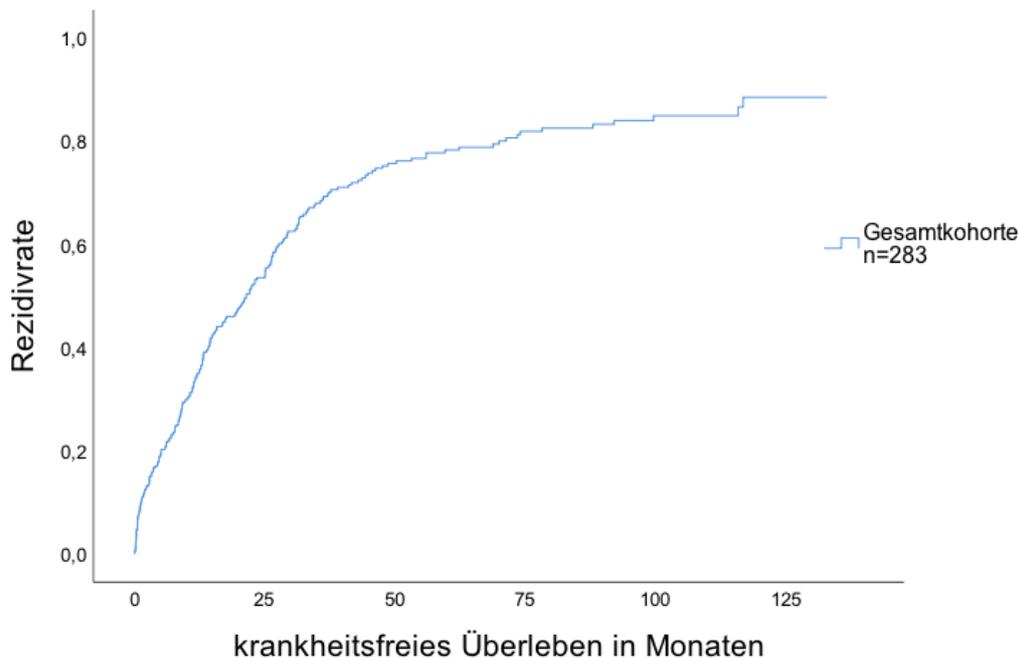


Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben der Kohorte in Monaten

4.5.2 Überlebensanalyse der Gesamtkohorte nach TO

Nach Ausschluss der 90-Tages-Mortalität überlebten die Patienten in der TO-Gruppe im Median 39 (23–55) Monate und in der NTO-Gruppe 35 (31–40) Monate. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in der TO-Gruppe 25 (18–32) Monate und in der NTO-Gruppe 26 (22–31) Monate. Ein durchgeführter Log-Rank-Test zeigte weder im Gesamtüberleben ($p=0.280$), noch im krankheitsfreien Überleben ($p=0.735$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei Analyse der Kaplan-Meier-Kurven konnte im Spätverlauf eine Divergenz der zwei Kurven (TO versus NTO) beobachtet werden. Die vollständigen Überlebensdaten sind **Tabelle 14** zu entnehmen. Die Überlebenskurven sind in **Abbildung 7** (S.51) und **Abbildung 8** (S.51) dargestellt.

Tabelle 14: Überlebensdaten der Gesamtkohorte nach TO abzüglich der 90-Tages-Mortalität

Charakteristika	TO n=67	NTO n=174	p-Wert
Gesamtüberleben (Monate)	39 (23–55)	35 (31–40)	0.280 ³
krankheitsfreies Überleben (Monate)	25 (18–32)	26 (22–31)	0.735 ³

Darstellung der Überlebenszeiten als Median mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben mit dem ³Log-Rank-Test berechnet; TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome;

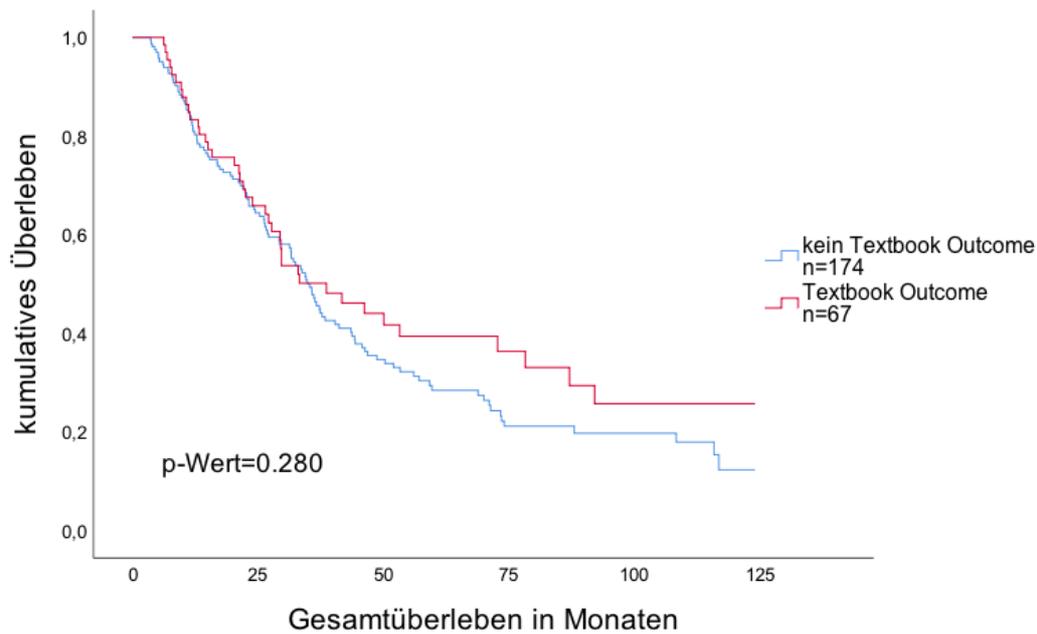


Abbildung 7: Gesamtüberleben im Gruppenvergleich (TO versus NTO) abzüglich der 90-Tages-Mortalität

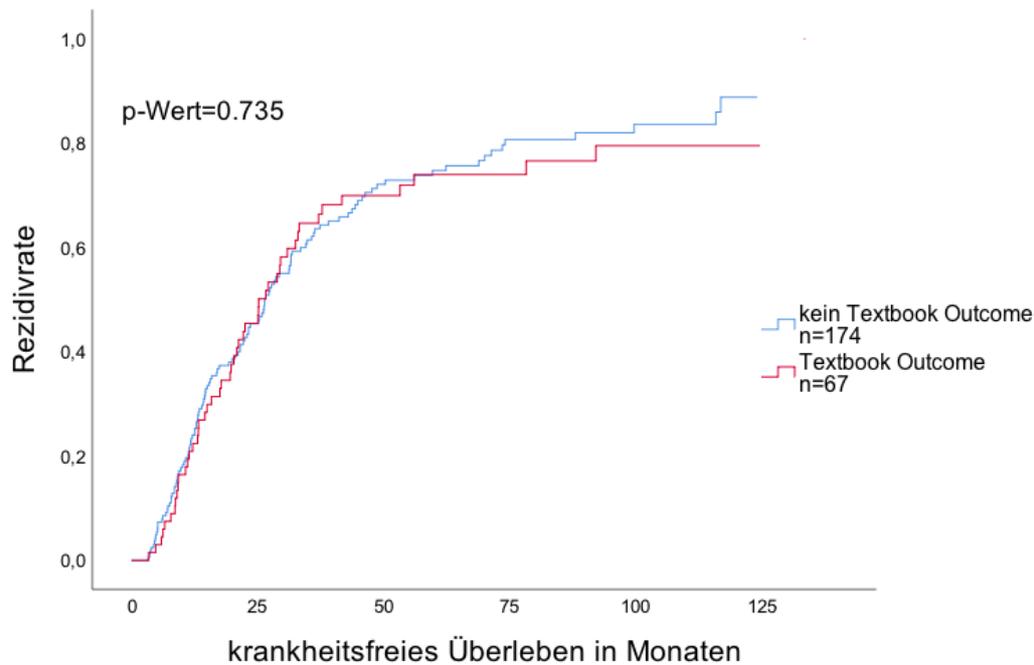


Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben im Gruppenvergleich (TO versus NTO) abzüglich der 90-Tages-Mortalität

4.5.3 Überlebensanalyse der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Insgesamt zeigten 39.6% (n=112) der Patienten ein Gesamtüberleben von mindestens 30 Monaten. Im Gruppenvergleich konnten in den patientenbezogenen Daten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der Gruppe der NTO wurde tendenziell eine höhere Rate an Lymphangiosis carcinomatosa beobachtet, dies war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0.077). Patienten in der NTO-Gruppe erhielten signifikant häufiger eine präoperative biliäre Drainage (p=0.008) sowie eine Rechtsresektion (p=0.033). Im Gesamtüberleben unterschied sich das Überleben der TO-Gruppe signifikant im Vergleich zur NTO-Gruppe (p=0.039), wobei Patienten mit TO länger überlebten (92 versus 60 Monate). Im krankheitsfreien Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0.270). Die vollständigen Daten sind **Tabelle 15**, **Tabelle 16** (S.53), **Tabelle 17** (S.54) und **Tabelle 18** (S.54) zu entnehmen. Die Überlebenskurven sind in **Abbildung 9** (S.55) und **Abbildung 10** (S.55) dargestellt.

Tabelle 15: Patientenbezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO	NTO	p-Wert
	n=31	n=81	
Alter (Jahre)	64 (38–81)	62 (34–82)	0.623 ¹
Alter >65 Jahre (ja)	15 (48.4)	35 (43.2)	0.622 ²
Geschlecht (männlich)	15 (48.4)	51 (63.0)	0.161 ²
BMI (kg/m ²)	24 (20–31)	24 (18–34)	0.636 ¹
BMI ≥30 (ja)	1 (3.3)	12 (15.0)	0.091 ²
BMI ≤20 (ja)	1 (3.3)	5 (6.3)	0.549 ²
ASA-PS			0.894 ²
1	4 (12.9)	8 (9.9)	
2	16 (51.6)	44 (54.3)	
3	11 (35.5)	29 (35.8)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	
ALAT präoperativ (U/l)	91 (14–482)	74 (11–910)	0.547 ¹
ASAT präoperativ (U/l)	66 (17–392)	54 (18–605)	0.893 ¹
CA19-9 präoperativ (U/ml)	65 (8–32670)	54 (1–4150)	0.934 ¹

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für stetige Variablen mit dem ¹Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome, BMI: Body-Maß-Index, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, ALAT: Alanin-Aminotransferase, ASAT: Aspartat-Aminotransferase, CA19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9;

Tabelle 16: Tumorbezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO n=31	NTO n=81	p-Wert
Bismuth-Corlette			0.260 ²
I	1 (3.3)	5 (6.4)	
II	1 (3.3)	6 (7.7)	
IIIa	5 (16.7)	23 (29.5)	
IIIb	10 (33.3)	13 (16.7)	
IV	13 (43.3)	31 (39.7)	
UICC-Stadium			0.446 ²
I	4 (12.9)	7 (8.8)	
II	19 (61.3)	37 (46.3)	
IIIA	3 (9.7)	11 (13.8)	
IIIB	5 (16.1)	24 (30.0)	
IVA	0 (0.0)	1 (1.3)	
T-Stadium			0.124 ²
Tis	0 (0.0)	0 (0.0)	
T1	4 (12.9)	8 (9.9)	
T2a	8 (25.8)	32 (39.5)	
T2b	15 (48.4)	20 (24.7)	
T3	4 (12.9)	20 (24.7)	
T4	0 (0.0)	1 (1.2)	
Resektionsrand (R1)	7 (22.6)	17 (21.5)	0.903 ²
Lymphknotenmetastasen (N+)	5 (16.1)	25 (31.3)	0.108 ²
Perineuralscheideninvasion (Pn1)	17 (85.0)	58 (89.2)	0.608 ²
Lymphangiosis carcinomatosa (L1)	5 (18.5)	25 (37.3)	0.077 ²
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (V1)	1 (3.6)	7 (10.3)	0.279 ²
histologische Differenzierung			0.318 ²
G1	3 (10.0)	9 (11.3)	
G2	23 (76.7)	50 (62.5)	
G3	4 (13.3)	21 (26.3)	

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome, UICC: Union internationale contre le cancer, R1: mikroskopischer Residualtumornachweis nach Resektion, N+: Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Pn1: Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion, L1: Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, V1: Vorliegen einer mikrovaskulären Gefäßinfiltration, G1: gut differenziert, G2: moderat differenziert, G3: schlecht differenziert;

Tabelle 17: Therapiebezogene Merkmale der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO	NTO	p-Wert
	n=31	n=81	
präoperative biliäre Drainage (ja)	21 (67.7)	72 (88.9)	0.008²
präoperative Cholangitis (ja)	13 (41.9)	28 (34.6)	0.469 ²
Portalvenenembolisation (ja)	9 (29.0)	37 (45.7)	0.109
Resektionsseite			0.033²
Rechtsresektion	13 (41.9)	52 (64.2)	
erweiterte Hemihepatektomie	0 (0.0)	2 (2.5)	
Trisektorektomie	13 (41.9)	50 (61.7)	
Linksresektion	18 (58.1)	29 (35.8)	
erweiterte Hemihepatektomie	6 (19.4)	8 (9.9)	
Trisektorektomie	12 (38.7)	21 (25.9)	
Pfortaderresektion (ja)	12 (38.7)	48 (59.3)	0.051 ²
Operationsdauer (Minuten)	365 (232–547)	380 (253–849)	0.576 ¹
Intensivaufenthalt (Tage)	2 (2–9)	4 (1–70)	0.031¹
Krankenhausaufenthalt (Tage)	16 (9–32)	30 (10–213)	<0.001¹
schwere Komplikationen (Grad IIIa–V, ja)	0 (0.0)	65 (80.2)	<0.001²
adjuvante Chemotherapie (ja)	8 (27.6)	17 (21.5)	0.508 ²

Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent sowie der stetigen Variablen als Median mit Minimum und Maximum; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für stetige Variablen mit dem ¹Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome;

Tabelle 18: Überlebensdaten der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

Charakteristika	TO	NTO	p-Wert
	n=31	n=81	
Gesamtüberleben (Monate)	92 (71–113)	60 (42–77)	0.039³
krankheitsfreies Überleben (Monate)	78 (29–128)	49 (34–64)	0.270 ³

Darstellung der Überlebenszeiten als Median mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit TO und NTO wurden für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben mit dem ³Log-Rank-Test berechnet;

TO: textbook outcome, NTO: no textbook outcome;

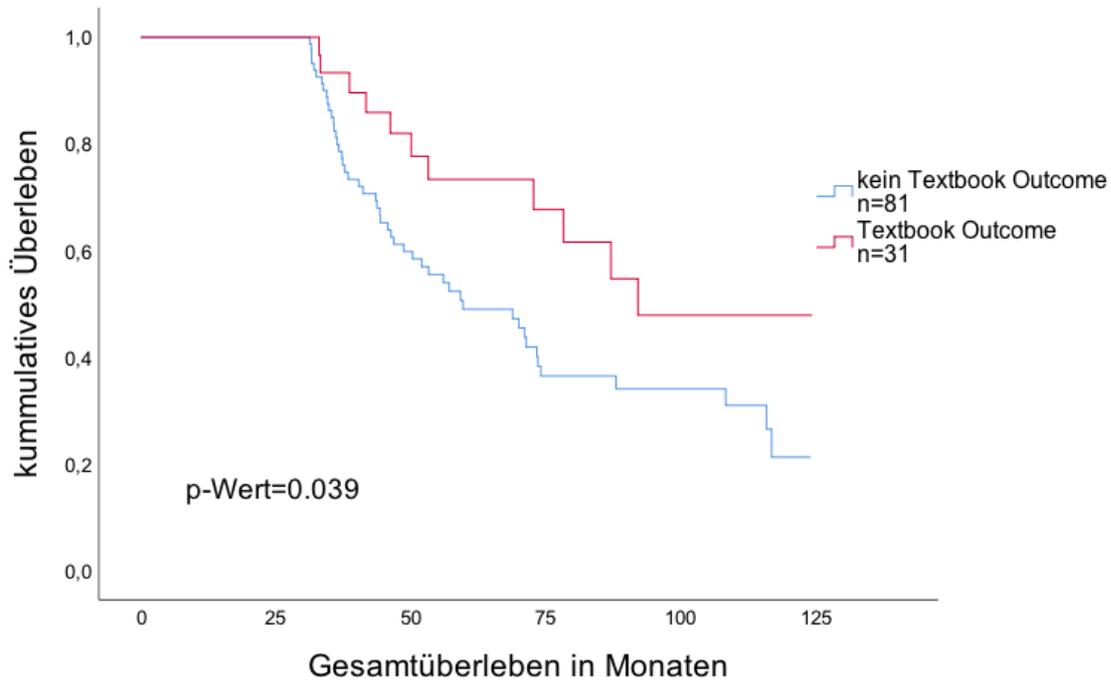


Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

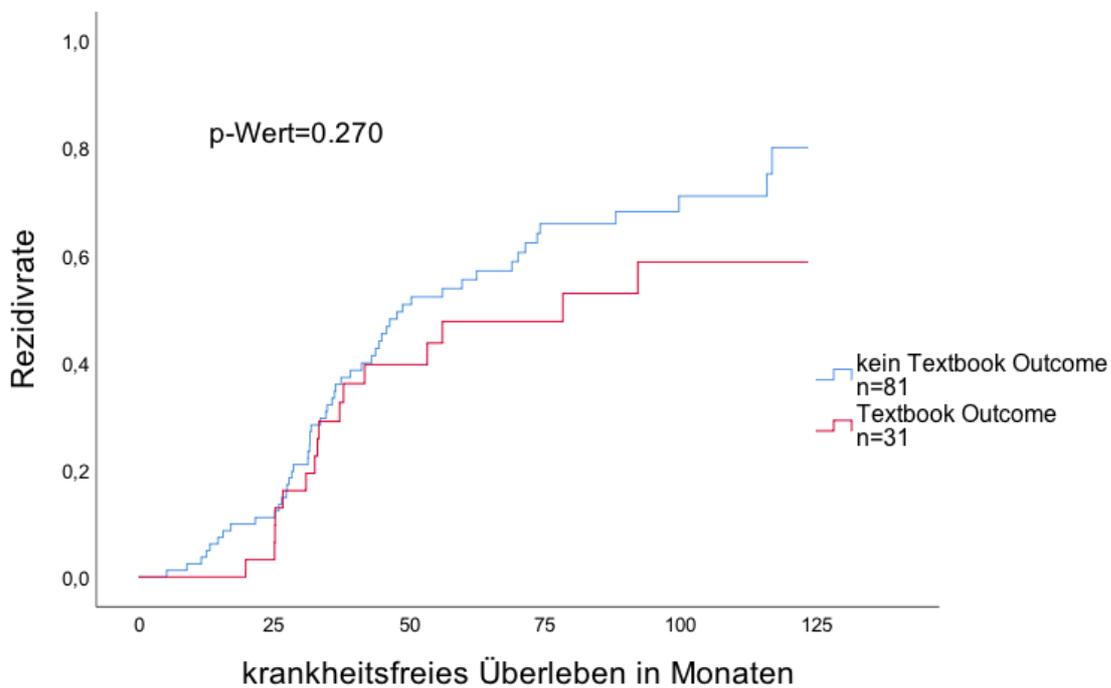


Abbildung 10: Krankheitsfreies Überleben der Patienten mit mindestens 30 Überlebensmonaten im Gruppenvergleich (TO versus NTO)

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Major-Leberresektionen mit Resektion der extrahepatischen Gallenwege stellen immer noch die einzig etablierte potentiell kurative Therapiemöglichkeit für das perihiläre Cholangiokarzinom dar [29]. Neue Entwicklungen in der präoperativen Patientenvorbereitung, aber auch radikalere Operationsverfahren konnten in den letzten Jahren das 5-Jahres-Überleben zwar steigern – diesem verbesserten onkologischen Langzeitüberleben stehen allerdings eine hohe unmittelbar postoperative Morbidität und Mortalität gegenüber [21, 92]. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, TO als mehrdimensionales Maß für ein chirurgisches Idealergebnis in die Klatskinchirurgie einzuführen sowie TO-beeinflussende Faktoren zu identifizieren und somit einen Beitrag zur Optimierung des Kurzzeitergebnisses leisten zu können. Zusammengefasst entwickelten 67 der 283 Patienten (23.7%) mit der Diagnose eines PHC nach einer kurativ intendierten Leberresektion ein TO, wobei das Auftreten postoperativer Komplikationen höhergradigen Ausmaßes der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der TO-Gruppe war. Die Linksresektion stellte mit einer OR von 1.90 (KI: 1.05–3.44) einen begünstigenden Faktor dar ($p=0.035$), ein TO zu entwickeln, während eine präoperative biliäre Drainage mit einer OR von 0.41 (KI: 0.19–0.85) die Chance auf ein TO verschlechterte ($p=0.016$). Trotz Signifikanz im univariablen Modell, stellte eine schlechte Tumordifferenzierung keinen unabhängigen Risikofaktor im multivariablen Modell dar (Differenzierungsgrad: $p=0.106$). Die patientenspezifische Faktoren Alter und ASA-PS-Klassifikation hatten keinen signifikanten Einfluss auf ein TO (Alter: $p=0.392$, ASA-PS: $p=0.714$). Außerdem sollte der Einfluss von TO auf das onkologische Langzeitüberleben untersucht werden. Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil bei TO insbesondere im Langzeitverlauf ≥ 30 Überlebensmonaten.

5.2 Identifikation geeigneter Parameter zur Definition des TO

Ein Ziel der Arbeit war es, eine sinnvolle TO-Definition zu finden, die relevante Parameter zur Beschreibung des unmittelbar postoperativen Verlaufes enthält. Als Kriterien, die bei Zutreffen zum Ausschluss aus der TO-Gruppe führten, wurden nach der Literaturrecherche die 90-Tages-Mortalität, schwere Komplikationen (\geq IIIa nach Dindo-Clavien), eine ungeplante Wiederaufnahme und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt gewählt [1]. Die heterogenen Definitionen des TO wurden bereits von Aiken et al. kritisiert

[116]. Selbst im Parameter ‚Mortalität‘ unterscheiden sich die Studien deutlich voneinander, da einige die 30-Tages-, andere die 90-Tages-Mortalität verwendeten [109, 115, 121, 122]. Mayo et al. konnten zeigen, dass die Verwendung der ausschließlich ersten 30 postoperativen Tage zur Berechnung der Mortalität zu einer Unterschätzung der tatsächlichen perioperativen Mortalität nach Leberresektionen um bis zu 50% führte. Laut Mayo et al. sollten daher die ersten 30 postoperativen Tage im Kontext dieser ausgedehnten Operationen nicht ausschließlich zur Berechnung der Mortalität verwendet werden, auch wenn in deren Studie innerhalb dieser Zeit prinzipiell das höchste Risiko zu versterben bestand [123]. Nach einem initial steilen Anstieg der Mortalitätsrate wurde erst nach 90 Tagen eine annähernd gleichbleibende Rate beobachtet [123]. In einer durchgeführten Metaanalyse zu postoperativer Mortalität und Morbidität nach ausgedehnter Leberresektion beim PHC berichteten Franken et al. von ähnlichen Ergebnissen [93]. Dies könnte einer der Gründe für das hohe Auftreten von TO in der von Tsilimigras et al. durchgeführten Studie zu TO nach hepatischer Resektion bei HCC und ICC sein, da hier zur TO-Definition nur die 30-Tages-Mortalität verwendet wurde (TO-Rate: 62.0%) [118]. Um eine Unterschätzung der tatsächlichen Mortalität zu vermeiden, wurde aus diesem Grund in dieser Arbeit die 90-Tages-Mortalität verwendet.

Als Maß für die postoperative Morbidität wurden in den analysierten TO-Studien die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Grad der Komplikationen nach einheitlichem Schema oder spezifische Komplikationen angegeben. Obwohl eine hohe Korrelation zwischen Aufenthaltsdauer und Komplikationsauftreten bekannt ist, ist es, wie Aiken et al. beschreiben, problematisch, die Aufenthaltsdauer als einziges Morbiditätsmaß zu berichten, wie sie von Sweigert et al. zu TO nach Duodenopankreatektomie beim Pankreaskarzinom verwendet wurde [116, 117]. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes muss alleine nicht unbedingt ein chirurgisches Qualitätsmerkmal darstellen, da sie sich durch externe Faktoren wie eine unzureichend sichergestellte häusliche Versorgung bei Entlassung und nicht morbiditätsbedingt verlängern kann [116]. Franken et al. und Merath et al. konnten zudem eine signifikant erhöhte Aufenthaltsdauer in asiatischen Zentren im Vergleich zu westlichen Zentren nach PHC-Resektion beobachten, bei tendenziell geringerer Morbiditäts- und Mortalitätsraten in asiatischen Zentren, ein Umstand, der außerdem auf kulturelle Unterschiede in Bezug auf die Dauer eines Krankenhausaufenthaltes hinweisen kann [93, 115]. Aus diesen Gründen wurde der Parameter ‚verlängerter Krankenhausaufenthalt‘ in der vorliegenden Arbeit um ein

zweites Morbiditätsmaß ergänzt. Auf einzelne, häufige Komplikationen zur TO-Definition, wie von van Roessel et al. verwendet, wurde verzichtet, da Patienten nach Resektion oft mehr als nur eine spezifische Komplikation entwickeln und wichtige Komplikationen wie das PHLF in Studien oft uneinheitlich definiert werden, wodurch ein Vergleich erschwert wird [93, 113, 120, 124-126]. Stattdessen wurde eine standardisierte, leicht zu erhebende Klassifikation verwendet [1]. Statt ‚keine Komplikationen‘ als Maß zu verwenden, wie Merath et al. und Mehta et al., wurden in dieser Analyse schwere Komplikationen mit dem Grad \geq IIIa nach Dindo-Clavien als Parameter gewählt, da nach Leberresektion beim PHC häufig schwere Komplikationen beobachtet werden und in der verwendeten Klassifikation die Grade I und II lediglich für leichte Abweichungen vom Normalverlauf stehen [1, 93, 94, 115, 121, 122].

Ein vorliegender R0-Status und somit kein Residualtumornachweis nach Resektion wurde in mehreren Studien zur Definition des TO verwendet [109, 115, 117, 118]. Ein R0-Status konnte als wichtiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben identifiziert werden und stellt somit aus onkologischer Perspektive für das Langzeitergebnis einen wünschenswerten Parameter dar [127, 128]. Im Fokus dieser Arbeit lag es allerdings, mit dem Qualitätsmaß ‚TO‘, das ideale chirurgische Kurzeitergebnis zu beschreiben, weshalb R0 nicht mit in die TO-Definition aufgenommen wurde. Die histologische Beurteilung der Resektionsränder ist zudem nicht immer leicht und vom jeweiligen Untersucher abhängig [32]. Hinsichtlich des onkologischen Langzeitüberlebens impliziert eine formale R0-Situation zudem nicht immer einen idealen Langzeitverlauf, da auch der Abstand des Tumors zum Resektionsrand eine Bedeutung für das Überleben hat. So beobachteten Seyama et al., dass Patienten mit formaler R0-Resektion, aber knappen Resektionsrändern, ein ähnliches Gesamtüberleben zeigten wie Patienten mit R1-Resektion [129]. Erst ab einem Abstand von >5 mm konnte für eine R0-Resektion ein Überlebensvorteil gezeigt werden [129].

Der Parameter 'adjuvante Chemotherapie', wie von Sweigert et al. zur TO-Definition beim Adenokarzinom des Pankreas verwendet, wurde in dieser Studie nicht zur Definition herangezogen [117]. Eine adjuvante Chemotherapie wird zur Therapie des PHC vor allem im Rahmen von klinischen Studien wie der ACTICCA-1-Studie durchgeführt [103]. Es scheint allerdings noch nicht ausreichend untersucht zu sein, ob und welche Patienten

von welcher adjuvanten Chemotherapie profitieren, weshalb sich noch kein einheitliches Therapiekonzept etablieren konnte. Messina et al. konnten in einer 2019 durchgeführten Metaanalyse keinen Nutzen einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben, auch bei einer Analyse einer lymphknotenpositiven Subgruppe und einer Subgruppe mit R1-Resektion, feststellen, während schwere Nebenwirkungen häufig vorkamen [102]. Ähnliches berichten Edeline et al., die in einer randomisierten Phase-3-Studie keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen den Gruppen (Gemcitabin/Oxaliplatin versus Beobachtung) zeigen konnten [106]. Obwohl die Ergebnisse der BILCAP-Studie einen Überlebensvorteil einer Subgruppe nach Capecitabingabe zeigen konnten, wurde der Parameter ‚adjuvante Chemotherapie‘ aufgrund fehlender einheitlicher Konzepte und Leitlinien sowie seiner noch nicht ausreichend untersuchten Rolle in der Therapie des PHC nicht in die TO-Definition mitaufgenommen [104].

5.3 TO in der Gesamtkohorte und Identifikation prognostischer Faktoren

Insgesamt konnte eine TO-Rate von 23.7% (n=67) in dieser Kohorte beobachtet werden, somit entwickelten postoperativ weniger als ein Viertel der Patienten einen ‚idealen Verlauf‘. Dies steht im Einklang mit TO-Raten, die nach ähnlich chirurgisch komplexen Eingriffen in der Leber- und Pankreaschirurgie ermittelt wurden [112, 115, 117]. So beobachteten Merath et al. in einer Studie an 687 Patienten zu TO beim ICC eine vergleichbare TO-Rate von 25.5% [115]. TO-beeinflussende Faktoren nach Leber- und Pankreasresektionen wurden bereits in mehreren Studien untersucht [109, 113, 115, 117, 118, 121, 122]. Für das PHC existierten allerdings, im Gegensatz zum ICC und HCC, noch keine Studien, die sich mit der Identifikation dieser Faktoren beschäftigten [115, 118].

Mehrere Studien konnten Alter als Einflussfaktor eines TO identifizieren [115, 118]. Alter zeigte sich in dieser Studie weder als signifikanter Einflussfaktor eines TO, noch unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters signifikant voneinander. Im Median waren die Patienten bei Resektion 65 (33–86) Jahre alt. Dies ist vereinbar mit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter in der westlichen Welt sowie mit dem medianen Alter bei Resektion in anderen Studien [9, 68, 94]. Gerade bezüglich des Zusammenhangs zwischen Alter und postoperativem Ergebnis ist die Studienlage beim PHC uneinheitlich. So kamen Kimura et al. in einer multizentrischen Studie zu ähnlichen

Ergebnissen und identifizierten Alter nicht als prognostischen Risikofaktor für postoperative Morbidität [92]. Auch Akashi et al. zeigten gute postoperative Ergebnisse bei über 80-Jährigen, jedoch wurden in deren Studie mit zunehmendem Alter vermehrt weniger ausgedehnte Resektionen durchgeführt [130]. Dem gegenüber steht das Ergebnis einer niederländischen Studie, die Alter als unabhängigen Risikofaktor für postoperative Mortalität identifizierte, ebenso ist Alter ein Teil eines präoperativen Risiko-Scores zur Vorhersage postoperativer Mortalität, dem in einer Folgestudie eine gute Vorhersagekraft zugeschrieben werden konnte [131, 132]. Es konnten allerdings keine Studien für das PHC identifiziert werden, die mehrere, zeitgleich vorliegende Parameter, wie hier für das TO und Alter miteinander kombinierten. Möglicherweise waren ältere Patienten in vorliegender Arbeit weniger vorerkrankt oder wurden umfassender präoperativ vorbereitet, eine genaue altersbezogene Subgruppenanalyse wurde in dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt, weshalb hier zur abschließenden Beurteilung weitere Untersuchungen notwendig sind.

Ebenso zeigte sich die ASA-PS-Klassifikation in dieser Arbeit nicht TO-beeinflussend. Ein Großteil der Patienten fiel unter die Kategorie 2 (56.2%, n=159) und wies somit nur leichte Allgemeinerkrankungen auf, deutlich weniger fielen unter die Kategorie 3 (37.8%, n=107). Dieses Verteilungsmuster steht in Einklang mit anderen Studien, wobei einige keine Angabe zur ASA-PS-Klassifikation machten [42, 59, 77, 133]. In einigen Studien wurde die ASA-PS-Klassifikation beim PHC nicht mit postoperativer Mortalität oder Morbidität assoziiert, für das PHLF, das in einer Vielzahl an Studien als häufige Ursache für postoperative Mortalität genannt wird, wurde die ASA-PS-Klassifikation ebenfalls nicht als Prognosefaktor genannt bzw. gar nicht erst in die Analyse miteinbezogen [32, 59, 77, 131, 134]. Aufgrund der subjektiven Einordnung sind Fehlklassifikationen, gerade bei Tumorerkrankungen oder zwischen den Kategorien 2 und 3, häufig [135, 136]. Möglicherweise wurden in dieser Analyse in Anbetracht der risikoreichen Operation lediglich leicht vorerkrankte Patienten in höhere Kategorien eingeteilt, weshalb hier keine beeinflussende Wirkung gezeigt werden konnte.

Unter den tumorbezogenen Merkmalen hatte eine schlechte histologische Differenzierung in der univariablen Analyse einen negativen Einfluss auf die Entwicklung eines TO, im multivariablen Modell bestätigte sich dies jedoch nicht erneut. Es ist bereits bekannt, dass schlecht differenzierte Tumore ein aggressiveres Verhalten zeigen als gut

differenzierte, bislang wurde eine schlechte Tumordifferenzierung als prognostischer Marker jedoch eher mit einem verringerten Gesamtüberleben sowie hohen Rezidivraten und weniger mit postoperativer Morbidität und Mortalität assoziiert, auch wenn Neuhaus et al. in deren Studie eine signifikant erhöhte Anzahl an schlecht differenzierten Tumoren unter den postoperativ Verstorbenen auffielen [34, 38, 99, 100]. Eine schlechte Differenzierung ist allerdings Ausdruck einer aggressiven Tumorbiologie und könnte auf eine hohe Tumorlast sowie eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hinweisen, welche möglicherweise negative Auswirkungen auf den Allgemeinzustand und die Belastbarkeit der Patienten haben und diese vulnerabler – im Sinne einer krankheits- bzw. tumorassoziierten Gebrechlichkeit (engl.: frailty) – macht [137]. Frailty, ein Zustand, der durch verminderte physiologische Reserven und erhöhte Vulnerabilität gegenüber externen Einflüssen gekennzeichnet ist, wurde bereits mit erhöhter postoperativer Mortalität und Morbidität assoziiert [137]. Dies kann als mögliche Erklärung für die Assoziation zwischen einer schlechten Differenzierung und einem schlechten, postoperativen Kurzzeitergebnis in vorliegender Arbeit dienen, auch wenn starke Evidenz zu diesem Thema fehlt und sich ein Einfluss im multivariablen Modell nicht erneut bestätigte und dieser somit nur gering zu sein scheint. Diese Vermutungen werden dadurch unterstützt, dass in der NTO-Gruppe auch signifikant höhere CA19-9-Werte beobachtet wurden, die in Studien mit fortgeschrittenen Tumorstadien, hohen Rezidivraten und vermindertem Überleben assoziiert wurden und somit ein weiterer Ausdruck eines aggressiven Tumorverhaltens sind [23-25].

Die vorliegende Arbeit konnte eine Linksresektion als unabhängigen, TO-begünstigenden Faktor identifizieren. Für Linksresezierte war in dieser Studie die Chance nach Resektion ein TO zu entwickeln im Vergleich zu Rechtsresezierten um den Faktor 1.90 erhöht. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte darin liegen, dass Linksresektionen mit einem geringeren Verlust an Leberparenchym einhergingen als Rechtsresektionen und deswegen einen in Volumen und Funktion verminderten FLR unwahrscheinlicher machten. Gerade ein verringertes FLRV ist ein wichtiger Risikofaktor für PHLF, das mit hoher postoperativer Mortalität und Morbidität assoziiert wird [77, 131]. Ein PHLF war mit 26.1% eine häufig auftretende Komplikation im Gesamtkollektiv und verglichen mit anderen Studien tendenziell im höheren Bereich (14.0–27.6%), wobei auf die heterogene Definition des Leberversagen, den uneinheitlichen Erfassungszeitraum und die unterschiedlichen Resektionsausmaße in den Vergleichsstudien hingewiesen

werden muss [39, 56, 76, 77]. Resümierend kann man vermuten, dass eine Linksresektion in dieser Studie weniger PHLF und dadurch eine geringere Mortalität und Morbidität, zwei Definitionsparameter für TO, hervorrief und daher das unmittelbar postoperative Ergebnis am stärksten begünstigte. Mehrere Studien konnten ähnliches berichtet. So konnten Farges et al. in einer Studie an 366 Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten von PHLF nach Rechtsresektion im Vergleich zur Linksresektion beobachten (rechts: 9%, links: 1%), bei gleichzeitig erhöhter Mortalität auf Seiten der Rechtsresektion [138]. Gleichzeitig identifizierten sie Rechtsresektionen als unabhängigen Risikofaktor für postoperative Mortalität [138]. Bednarsch et al. und Shimizu et al. berichteten ebenso von niedrigerer Mortalität und Morbidität nach Linksresektionen, obwohl letztere Autoren tendenziell mehr Anastomoseninsuffizienzen und Gallelecks auf Seiten der Linksresektionen beobachten konnten [133, 139]. Die Autoren formulierten aufgrund dieser Erkenntnisse, dass Linksresektionen, obwohl sie als technisch aufwendiger gelten und größere chirurgische Expertise benötigen, an einem Zentrum der Maximalversorgung mit Erfahrung in entsprechender Operation sicher durchführbar sind [133]. Ähnliches konnte in dieser Arbeit ebenso gezeigt werden. Auch Tsilimigras et al. zeigten, wenn auch nur bedingt vergleichbar, beim ICC höhere TO-Raten unter Linksresezierten im Vergleich zu Rechtsresezierten [118]. Somit steht das Ergebnis der vorliegenden Arbeit in Einklang mit anderen Studien.

Die Wahl der Resektionsseite, vor allem wenn die Lokalisation des Tumors prinzipiell beide Resektionsformen ermöglicht, ist Gegenstand des fachspezifischen Diskurses. Viele Autoren tendieren aus Radikalitätsgründen und aus anatomisch-technischen Aspekten selbst bei tendenziell linksseitigem Wachstum zu ausgedehnten Rechtsresektionen – so konnten Neuhaus et al. nach erweiterten en bloc Rechtsresektionen in no-touch-Technik überragende Langzeitüberlebensraten beobachten [34, 46]. In dieser Kohorte wurden vermehrt Rechtsresektionen durchgeführt (rechts: 62.9%, links: 37.1%), diese zeigten sich in der Gruppe der NTO ebenfalls signifikant erhöht. In einer Studie von Nagino et al. an 574 Patienten wurden wiederum generell mehr Links- als Rechtsresektionen durchgeführt (links: 51.8%, rechts: 38.3%), ebenso stellte in einer Folgestudie zu Typ-IV-Tumoren die linksseitige Trisektorektomie die am häufigsten durchgeführte Operation dar, gefolgt von linksseitigen Hemihepatektomien (links: 71.8%, rechts: 26.9%), obwohl einige der Tumore nicht primär links lokalisiert waren [32, 42]. Hier kann eine Präferenz der Autoren zur Linksresektion vor allem bei Typ-IV-Tumoren vermutet

werden. Van Gulik et al. favorisieren ebenso bei Typ-IV-Tumoren, vorausgesetzt die rechte Leberarterie ist tumorfrei, einen linksseitigen Ansatz und argumentieren, dass so vor allem bei Ausdehnung der Resektion auf die Segmente 5 und 8 im Sinne einer linksseitigen Trisektorektomie ein größerer Teil an Leberparenchym erhalten bleibt [140].

Außerdem konnte eine präoperative biliäre Drainage als unabhängiger, TO-verschlechternder Faktor identifiziert werden, wobei bei Patienten mit biliärer Drainage die Chance nach Resektion ein TO zu entwickeln, im Vergleich zu Patienten ohne biliäre Drainage um den Faktor 0.41 erniedrigt war. Ähnlich den Ergebnissen dieser Arbeit zeigten Zhang et al. bei Patienten mit biliärer Drainage eine signifikant erhöhte Morbiditätsrate, die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts zeigte sich im Vergleich ebenso verlängert, jedoch konnte keine Assoziation zwischen postoperativer Mortalität und Drainage gezeigt werden [141]. Die Autoren vermuteten, dass die erhöhte Morbiditätsrate unter präoperativ drainierten Patienten in deren Studie vor allem auf die fortgeschrittene Erkrankung der Patienten in der Drainage-Gruppe und die damit verbundene eingeschränkte Leberfunktion zurückzuführen war [141]. Darüber hinaus assoziierten mehrere Metaanalysen eine biliäre Drainage ebenso mit erhöhten Morbiditätsraten nach Resektion, hier zeigten sich insbesondere infektiöse Komplikationen wie Cholangitis oder Wundinfektion signifikant erhöht [142, 143]. Ferrero et al. berichteten bei Patienten mit proximalen Gallenwegstumoren und biliärer Drainage von einer postoperativ erhöhten Anzahl an infektiösen Komplikationen, hier muss jedoch angemerkt werden, dass in deren Studien zwar größtenteils, aber nicht ausschließlich Klatskin-Tumore untersucht wurden [144]. Des Weiteren identifizierten die Autoren eine präoperative Drainage als einzigen unabhängigen Risikofaktor für infektiöse Komplikationen im postoperativen Verlauf [144].

Eindeutig begünstigende Effekte einer präoperativen Drainage auf das postoperative Ergebnis zeigten sich in Vergleichsstudien wiederum oft erst in der Analyse spezifischer Patientengruppen [131, 138, 145]. So hatte in einer französischen, multizentrischen Studie an 366 Patienten eine präoperative biliäre Drainage zwar keinen Einfluss auf die postoperative Mortalität der Gesamtkohorte, wurde jedoch mit reduzierter Mortalität nach Rechtsresektion und erhöhter Mortalität nach Linksresektion assoziiert [138]. Kennedy et al. wiederum konnten bei Patienten mit einem FLRV <30% und präoperativer Drainage, eine geringere Mortalitätsrate beobachten, als bei Patienten mit einem FLRV <30%, die

keine präoperative Drainage erhalten hatten [145]. Ähnliches beobachteten Wiggers et al., die eine komplette, präoperative Drainage des FLR bei kleinem FLRV mit verminderter Mortalität assoziierten [131]. Die Autoren formulierten aufgrund dieser Ergebnisse, dass der Nutzen einer Drainage möglicherweise erst bei kleineren FLR das Risiko einer Drainage überwiegt [131, 145].

Insgesamt erhielten 85.9% (n=243) Patienten der Gesamtkohorte präoperativ eine Gallenwegsableitung, im Vergleich mit anderen Zentren lag dieser Wert somit im höheren Bereich (21–90%) [32, 39, 138, 146]. Nutzen und Indikation einer biliären Drainage für Patienten mit Cholestase, die einer kurativen Leberteilresektion zugeführt werden sollen, werden kontrovers diskutiert und einheitliche Konzepte konnten sich bisher noch nicht etablieren [32, 84, 87]. Gerade in Erwartung kleiner FLRV sowie der Notwendigkeit einer PVE ist eine biliäre Dekompression jedoch oft unumgänglich, da bei cholestatisch verändertem Lebergewebe nach einer PVE oft nur ein insuffizienter Anstieg des FLRV erreicht werden kann [66]. Insgesamt wurden bei 45.6% (n=129) der Patienten eine PVE und bei einem Großteil der Patienten eine ausgedehnte Rechtsresektion durchgeführt (rechtsseitige Trisektorektomie: 58.3%, n=165), ebenso präsentierten sich viele Patienten bereits in fortgeschrittenen UICC-Stadien (UICC-Stadium IIIB–IVA, 48.2%, n=134), was oft mit einer obstruktiven Cholestase einhergeht [11, 21]. Eine Zusammenschau dieser Faktoren kann die vergleichsweise hohe Drainagerate der Gesamtkohorte erklären.

Verschiedene Aspekte können als Erklärung für den negativen Einfluss einer Drainage auf das Entwickeln eines TO dienen. Zum einen kann eine biliäre Drainage mit interventionsassoziierten Komplikationen einhergehen, die sich negativ auf das postoperative Ergebnis auswirken. Zum anderen kann die Notwendigkeit einer biliären Drainage wie bereits erwähnt auf obstruktives Tumorstadium sowie eine ausgeprägte Cholestase hinweisen. Eine Cholestase trägt maßgeblich zur schlechten, hepatischen Ausgangssituation der Patienten bei und selbst nach einer biliären Drainage laufen die Regeneration des Leberparenchyms und Normalisierung der tatsächlichen Leberfunktion deutlich langsamer ab, als die Normalisierung der Laborwerte [67, 147]. Experimentelle Studien konnten außerdem zeigen, dass sich aktivierte, proinflammatorische Signalkaskaden im cholestatischen Lebergewebe zwar nach einer Drainage weitestgehend, aber nicht vollständig, wieder zurückbilden [147]. Somit könnten auch

Auswirkungen einer Cholestase gerade in Kombination mit ausgedehnten Resektionen eine höhere Morbidität und damit eine niedrigere TO-Rate bedingen. Um Risiko und Nutzen einer präoperativen Drainage vor einer kurativen Leberresektion beim PHC eindeutig beurteilen zu können, sind jedoch weiterführende und vertiefende sowie idealerweise prospektive Studien notwendig.

5.4 Postoperativer Verlauf, Überlebensanalyse und Auswirkung des TO auf das onkologische Langzeitüberleben

Postoperativer Verlauf

Im Folgenden soll neben einer Diskussion der Überlebensdaten auch auf die Auftretenshäufigkeit der TO-Parameter näher eingegangen werden. Im Median verblieben resezierte Patienten 23 (3–213) Tage im Krankenhaus, dies entspricht anderen Studien (13–43 Tage), wobei prinzipiell nur wenige Studien Angaben zum Krankenhausaufenthalt der Gesamtkohorte machten [32, 39, 42, 133, 148]. Bei den meisten Patienten war kein verlängerter Krankenhausaufenthalt (74.6%, n=211) oder keine Wiederaufnahme nach Entlassung (78.4%, n=222) notwendig, zu Letzterem konnten für das PHC jedoch keine Vergleichsstudien identifiziert werden, die diesen Parameter untersuchten.

Innerhalb der ersten 90 Tage verstarben 14.8% (n=42) der Patienten und konnten deswegen nicht als TO klassifiziert werden. Diese Mortalitätsrate ist im Vergleich mit anderen Studien auffallend erhöht [42, 148, 149]. Ebata et al. und Sano et al. konnten Mortalitätsraten im Bereich von 0–1.9% nach Resektionen an großen asiatischen Zentren beobachten, aufgrund deutlicher Unterschiede in Patientencharakteristika, grundlegend unterschiedlicher präoperativer Vorbereitung sowie vermutlich unterschiedlicher Tumorbiologie ist jedoch ein direkter Vergleich der Mortalität zwischen westlichen und asiatischen Zentren schwierig [42, 86, 148]. Auch die uneinheitliche Erfassung der Mortalität kann eine Ursache für die, verglichen mit anderen Studien, hohe Rate sein. Baton et al. zeigten an einem westlichen Zentrum eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate von 5.1%, hier wurde jedoch ausschließlich die 30-Tages-Mortalität erfasst [149]. Wie bereits unter **Kapitel 5.2** (S.57) aufgeführt ist nach ausgedehnten Leberresektionen bei Angabe ausschließlich der 30-Tages-Mortalität eine Unterschätzung der tatsächlichen postoperativen Mortalität möglich [123]. Ähnliches konnte durch Franken et al. gezeigt werden und wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt, die einen deutlichen

Unterschied der beiden Raten zeigen (30-Tages-Mortalität: 7.8%, 90-Tages-Mortalität: 14.8%) [93]. In Gegenüberstellung mit vergleichbaren westlichen Zentren können jedoch übereinstimmende Mortalitätsraten beobachtet werden (hier: 14.8%, Hoffmann et al.: 15.0%, Olthof et al. 17.6%, Ribero et al.: 11.3%) [39, 77, 95].

In dieser Arbeit fiel eine vergleichsweise hohe Rate an schweren Komplikationen (\geq IIIa nach Dindo-Clavien, 65.7%, n=186) auf, die den Hauptgrund darstellte, nicht als TO klassifiziert zu werden. Im Vergleich mit anderen Studien fiel auch hier die Verwendung uneinheitlicher Komplikationsklassifikationen auf, Studien variierten im Erfassungszeitraum oder definierten Morbidität überhaupt nicht genauer [39, 97, 148, 149]. Sano et al. nutzten eine eigene Klassifikation, in der unter anderem Pleurapunktionen als leichte Komplikation eingeteilt wurden, die in vorliegender Arbeit mit der Klassifikation nach Dindo-Clavien bereits als schwere Komplikation gewertet wurden [1, 148]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für den großen Unterschied im Auftreten schwerer Komplikationen (hier: 65.7%, Sano et al.: 6.9%) darstellen [148]. Auch im Vergleich mit westlichen Zentren zeigte sich die Rate an schweren Komplikationen in vorliegender Arbeit tendenziell erhöht. So betrug die Rate schwerer Komplikationen in einer Studie von Hofmann et al. 53.3%, wobei hier Grad-V-Komplikationen nicht miteingeschlossen und weniger ausgedehnte Resektionen durchgeführt wurden [95]. Ebenso beobachteten Olthof et al. eine deutlich niedrigere Rate an schweren Komplikationen (53.6%), in deren Studie wurden postoperative Komplikationen jedoch nur innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und somit in einem kürzeren Zeitraum als in vorliegender Arbeit erfasst [39]. Bednarsch et al. zeigten wiederum in deren Studie eine vergleichbare Morbiditätsrate von 59.3% [133]. Zusammenfassend und in Anbetracht der hohen Rate an ausgedehnten Rechtsresektionen (rechtsseitige Trisektorektomie: 58.3%) kann jedoch formuliert werden, dass die hier berichteten Mortalitäts- und Morbiditätsraten mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien in Einklang stehen.

Auswirkung des TO auf das onkologische Langzeitüberleben

Das mediane Gesamtüberleben beim PHC nach Resektion lag in der Gesamtkohorte bei 29 (24–35) Monaten und befand sich somit in einem Zeitraum, über den auch in anderen Studien berichtet wird (13–40 Monaten) [5, 38, 42, 97]. Einige vorangegangene Studien aus dem Bereich der onkologischen Leber- und Pankreaschirurgie konnten bei Vorliegen eines TO ein verbessertes onkologisches Gesamtüberleben und krankheitsfreies

Überleben zeigen [109, 117-119]. In der Überlebensanalyse der Gesamtkohorte zeigte sich zwischen der TO- und der NTO-Gruppe kein signifikanter Unterschied im Überleben. Jedoch unterschieden sich die Überlebenskurven der zwei Gruppen im Spätverlauf ohne Überschneidungen deutlich voneinander und zeigten einen divergierenden Verlauf ab 30 Monaten postoperativ, weshalb ein begünstigender Einfluss vor allem im Spätverlauf vermutet werden kann, der in dieser Arbeit allerdings keine Signifikanz erreichte. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten mit einem Überleben ≥ 30 Monate separat analysiert, hierbei konnte ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit TO beobachtet werden. Tsilimigras et al. beobachteten beim ICC eine deutlich begünstigende Wirkung eines TO auf das Gesamtüberleben, hierbei ist jedoch zu beachten, dass TO in deren Studie unter anderem durch den Resektionsstatus R0 definiert wurde, der in Studien als unabhängiger, prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben identifiziert wurde [118, 150]. Dementsprechend lag bei jedem Patienten mit TO gleichzeitig auch eine R0-Situation vor, was den überragenden Überlebensvorteil eines TO und die Divergenz zu vorliegender Arbeit erklären könnte, in der R0 nicht in die TO-Definition aufgenommen wurde [118].

Obwohl sich bereits eine Vielzahl an Studien der Identifikation prognostischer Faktoren für das Überleben widmeten, wurde die Auswirkung des unmittelbar postoperativen Ergebnisses auf das Überleben beim PHC bisher erst wenig untersucht. So beobachteten Kawakatsu et al., dass höhere Werte im Komplikationsindex (engl.: comprehensive complication index, CCI®), der Komplikationen mithilfe einer einzigen kontinuierlichen Zahl anhand ihrer Schwere und Anzahl zusammenfasst, mit verschlechtertem Gesamtüberleben einhergehen [126, 151]. Im Vergleich zu vorliegender Arbeit muss hier jedoch auf die unterschiedlichen Komplikationsklassifikationen hingewiesen werden (hier: nach Dindo-Clavien, Kawakatsu et al.: nach CCI®) [1, 126, 151]. Auch Spolverato et al. konnten postoperative Komplikationen – und hier insbesondere höhergradige Komplikationen – als unabhängigen Risikofaktor für ein verringertes Gesamtüberleben identifizieren, jedoch wurde in deren Studie ausschließlich das ICC untersucht [152].

Ein möglicher Grund für ein verbessertes Langzeitüberleben bei Idealverlauf kann einmal eine zeitgerechte Anbindung an eine adjuvante Chemotherapie sein, die bei komplikativen Verläufen verzögert bzw. gar nicht stattfinden kann. In dieser Arbeit erhielten in der Gesamtkohorte tendenziell, wenn auch nicht signifikant, eine höhere

Anzahl an Patienten in der TO-Gruppe eine adjuvante Chemotherapie. Da sich diese Tendenz in der Subgruppenanalyse jedoch nicht mehr zeigen ließ und in Anbetracht der noch nicht abschließend geklärten Rolle der adjuvanten Chemotherapie beim PHC, wurden weitere Faktoren in Erwägung gezogen [102, 104]. Ein Großteil der Patienten mit NTO in der Gesamtkohorte sowie in der Subgruppenanalyse wies höhergradige Komplikationen auf, die eine erneute chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention notwendig machten. Außerdem verblieben Patienten mit NTO signifikant länger auf Intensivstation als Patienten in der TO-Gruppe. Es könnten demnach Veränderungen in immunologischen Prozessen nach Verletzungen des Gewebes durch notwendige Interventionen oder Entzündungen im Rahmen komplexer Verläufe als Erklärung für ein vermindertes Überleben bei NTO, welches erst im Spätverlauf bzw. im Langzeitüberleben zur Geltung kam, herangezogen werden. So konnten Angka et al. bereits einen Zusammenhang zwischen chirurgischem Stress und einer Dysfunktion von natürlichen Killerzellen, die eine wichtige Rolle in der Immunantwort, aber auch Tumorsuppression spielen, zeigen [153]. Neben einer Immunsuppression wird außerdem vermutet, dass Mangelernährung oder Muskelatrophie und somit ein reduzierter Gesundheitszustand nach einem komplikativen Verlauf möglicherweise eine Rolle in einem verminderten Gesamtüberleben spielen [126, 154].

Ein Einfluss eines Idealverlaufes auf das krankheitsfreie Überleben kann in der Gesamtkohorte und bei Patienten mit einem Überleben ≥ 30 Monaten vermutet werden, hierbei zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve eine Tendenz, welche allerdings nicht statistisch signifikant war. Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens unterschieden sich bei Kawakatsu et al. ebenso Gruppen mit höheren CCI[®] nicht signifikant zu Gruppen mit niedrigeren CCI[®] [126]. Zusammenfassend kann somit vermutet werden, dass das Rezidivverhalten des Tumors nur bedingt von einem postoperativen chirurgischen Ergebnis beeinflusst wird, sich jedoch möglicherweise positive Effekte im Langzeitverlauf bzw. Spätverlauf ergeben. Bei der Interpretation der Überlebensdaten der Patienten mit einem Überleben ≥ 30 Monaten sowie bei der Beurteilung des Überlebensvorteils bei TO für das Gesamtüberleben muss angemerkt werden, dass die Patientengruppen zur Analyse nicht gematcht wurden. So wurden Patienten mit NTO, wie auch schon in der Gesamtkohorte signifikant öfter rechtsreseziert und mittels Stents drainiert. In der NTO-Gruppe zeigte sich die Rate an Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa erhöht, jedoch war dies statistisch nicht signifikant.

5.5 Methodische Limitationen

Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich um ein retrospektives Studiendesign über einen Zeitraum von 15 Jahren handelt, innerhalb dessen es Schwankungen in der präoperativen Diagnostik und Vorbereitung oder in der operativen Therapie gegeben haben kann. Der lange Zeitraum ermöglichte jedoch trotz des seltenen Vorkommens des Krankheitsbildes den Einschluss einer vergleichsweise hohen Patientenzahl in der Gesamtkohorte. Die Datenanalyse bezog sich erst nach Gruppenaufteilung auf eine kleine Anzahl an Patienten, was eine mögliche Auswirkung auf die statistische Qualität der ausgewerteten Daten und deren Aussagekraft haben kann. Es konnten nur Daten, die aus der Krankenakte des Patienten eindeutig hervorgingen, in der Analyse berücksichtigt werden. Fehlende Daten könnten daher eine Verzerrung der Ergebnisse herbeiführen. Bei der Variablenselektion für das Regressionsmodell bestand die Möglichkeit unbekannt, aber relevante Variablen für das TO nicht erfasst und im Modell nicht miteingeschlossen zu haben. Zu beachten ist, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte und deswegen die Möglichkeit einer Patientenselektion bestand. Auf die selektive Parameterauswahl für die TO-Definition muss selbst nach umfangreicher Reflexion ebenso hingewiesen werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können mögliche Kausalzusammenhänge lediglich nahelegt werden, jedoch nicht endgültig bewiesen werden. Die Durchführung einer prospektiven Studie wäre von Vorteil, jedoch erscheint dies aufgrund der niedrigen Inzidenz des PHC schwierig und unrealistisch, weshalb zukünftige Studien Daten mehrerer Zentren enthalten sollten.

5.6 Fazit und Ausblick

Mit dieser Arbeit wurde das zusammengesetzte Qualitätsmaß TO erstmals in die Klatskinchirurgie eingeführt, um einen Qualitätsindikator zu präsentieren, der sich nicht ausschließlich auf die Angabe der Mortalität beschränkt, sondern einen gewünschten postoperativen Verlauf umfassender darstellt. Die patientenbezogenen Faktoren Alter und ASA-PS-Klassifikation hatten in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf ein postoperatives TO beim PHC. Die Resektionsseite konnte als unabhängiger Faktor identifiziert werden, ein TO zu beeinflussen, wobei die Linksresektion ein TO signifikant begünstigend beeinflusste. Entsprechend der vorliegenden Ergebnisse wurde vermutet, dass ein, in Funktion und Volumen ausreichender FLR nach Linksresektion zu einem erheblichen Teil zur Entwicklung eines Idealverlaufs im Sinne eines TO beiträgt.

Außerdem wurde eine biliäre Drainage als unabhängiger TO-verschlechternder Faktor identifiziert. Hieraus könnten unterschiedliche Optimierungsansätze zur Prävention komplex postoperativer Verläufe und zur Förderung eines TO formuliert werden, insbesondere, da sich bei TO möglicherweise im Langzeitverlauf positive Effekte auf das Gesamtüberleben ergeben. Eine Abweichung von ausgedehnten Rechtsresektionen, falls aufgrund des Tumorwachstums möglich, könnte nach individueller, kritischer Beurteilung bei bestimmten Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder kleinen FLRV sinnvoll sein, um diesen eine sichere Operation zu ermöglichen und die Chance eines guten postoperativen Verlaufes zu erhöhen. Darüber hinaus wird diese Überlegung von der Tatsache gestützt, dass mehrere Studien keinen Unterschied im onkologischen Gesamtüberleben zwischen Links- und Rechtsresezierten zeigen konnten [133, 139, 155]. Außerdem weist diese Arbeit auf die Wichtigkeit einer intensiven postoperativen Überwachung zur Prävention komplexer Verläufe hin, vor allem bei Patienten, die ausschließlich durch Rechtsresektionen kurativ reseziert werden können. Patienten mit PHC in strukturierte Programme wie ERAS® (engl.: enhanced recovery after surgery) einzuschließen, die das Ziel haben, durch standardisierte, interdisziplinäre Behandlungsabläufe die postoperative Genesung nach großen Operationen zu optimieren, kann ein weiterer, möglicher Ansatzpunkt sein. So konnten bei Patienten im ERAS®-Programm, signifikant mehr TO nach einer Duodenopankreatektomie beobachtet werden als bei Standardvorgehen [156]. Um einen Vergleich zwischen Studien oder Zentren zu ermöglichen und das Konzept des TO längerfristig flächendeckend in der Klatskinchirurgie zu etablieren, muss abschließend auf die Notwendigkeit einer einheitlichen und sinnvollen TO-Definition in künftigen Studien hingewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
2. Brierley, J., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017, Wiley Blackwell: Chichester, West Sussex, UK. p. 87-88.
3. Gatto, M. and D. Alvaro, *New insights on cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(3): p. 136-45.
4. Klatskin, G., *Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features*. Am J Med, 1965. **38**: p. 241-56.
5. DeOliveira, M.L., S.C. Cunningham, J.L. Cameron, F. Kamangar, J.M. Winter, K.D. Lillemoe, M.A. Choti, C.J. Yeo, and R.D. Schulick, *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. Ann Surg, 2007. **245**(5): p. 755-62.
6. Sharma, P. and S. Yadav, *Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors*. Ann Gastroenterol, 2018. **31**(2): p. 231-236.
7. Walter, D., P. Ferstl, O. Waidmann, J. Trojan, S. Hartmann, A.A. Schnitzbauer, S. Zeuzem, and K. Kraywinkel, *Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification*. Liver Int, 2019. **39**(2): p. 316-323.
8. Kirstein, M.M. and A. Vogel, *Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma*. Visceral medicine, 2016. **32**(6): p. 395-400.
9. Blehacz, B., *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. Gut and liver, 2017. **11**(1): p. 13-26.
10. Rizvi, S. and G.J. Gores, *Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1215-1229.
11. Mansour, J.C., T.A. Aloia, C.H. Crane, J.K. Heimbach, M. Nagino, and J.-N. Vauthey, *Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus statement*. HPB, 2015. **17**(8): p. 691-699.
12. Sripa, B., J.M. Bethony, P. Sithithaworn, S. Kaewkes, E. Mairiang, A. Loukas, J. Mulvenna, T. Laha, P.J. Hotez, and P.J. Brindley, *Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos*. Acta tropica, 2011. **120 Suppl 1**(Suppl 1): p. S158-S168.
13. Palmer, W.C. and T. Patel, *Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 69-76.
14. Lee, B.S., B.H. Cha, E.C. Park, and J. Roh, *Risk factors for perihilar cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study*. Liver Int, 2015. **35**(3): p. 1048-53.
15. Labib, P.L., G. Goodchild, and S.P. Pereira, *Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 185.
16. Komori, J., H. Marusawa, T. Machimoto, Y. Endo, K. Kinoshita, T. Kou, H. Haga, I. Ikai, S. Uemoto, and T. Chiba, *Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2008. **47**(3): p. 888-96.

17. Sugawara, H., M. Yasoshima, K. Katayanagi, N. Kono, Y. Watanabe, K. Harada, and Y. Nakanuma, *Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma*. *Histopathology*, 1998. **33**(2): p. 145-53.
18. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg*, 1992. **215**(1): p. 31-8.
19. Joo, I., J.M. Lee, and J.H. Yoon, *Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges*. *Radiology*, 2018. **288**(1): p. 7-13.
20. Forner, A., G. Vidili, M. Rengo, L. Bujanda, M. Ponz-Sarvisé, and A. Lamarca, *Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma*. *Liver Int*, 2019. **39 Suppl 1**: p. 98-107.
21. Rassam, F., E. Roos, K.P. van Lienden, J.E. van Hooft, H.J. Klümpen, G. van Tienhoven, R.J. Bennink, M.R. Engelbrecht, A. Schoorlemmer, U.H.W. Beuers, J. Verheij, M.G. Besselink, O.R. Busch, and T.M. van Gulik, *Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience*. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2018. **403**(3): p. 289-307.
22. Viterbo, D., V. Gausman, and T. Gonda, *Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy*. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 2016. **8**(3): p. 128-142.
23. Chung, M.J., K.J. Lee, S. Bang, S.W. Park, K.S. Kim, W.J. Lee, S.Y. Song, J.B. Chung, and J.Y. Park, *Preoperative serum CA 19-9 level as a predictive factor for recurrence after curative resection in biliary tract cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2011. **18**(6): p. 1651-1656.
24. Juntermanns, B., S. Radunz, M. Heuer, S. Hertel, H. Reis, J.P. Neuhaus, S. Vernadakis, T. Trarbach, A. Paul, and G.M. Kaiser, *Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma*. *Eur J Med Res*, 2010. **15**(8): p. 357-61.
25. Kondo, N., Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo, Y. Hashimoto, H. Sasaki, and T. Sueda, *Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma*. *Journal of Surgical Oncology*, 2014. **110**(4): p. 422-429.
26. Schmelzle, M., W. Schöning, and J. Pratschke, *Chirurgische Therapie maligner Gallengangserkrankungen*. *Der Chirurg*, 2020. **91**(1): p. 3-10.
27. Ruys, A.T., B.E. van Beem, M.R. Engelbrecht, S. Bipat, J. Stoker, and T.M. Van Gulik, *Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Radiol*, 2012. **85**(1017): p. 1255-62.
28. Dondossola, D., M. Ghidini, F. Grossi, G. Rossi, and D. Foschi, *Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2020. **26**(25): p. 3542-3561.
29. Cillo, U., C. Fondevila, M. Donadon, E. Gringeri, F. Mocchegiani, H.J. Schlitt, J.N.M. Ijzermans, M. Vivarelli, K. Zieniewicz, S.W.M. Olde Damink, and B. Groot Koerkamp, *Surgery for cholangiocarcinoma*. *Liver Int*, 2019. **39 Suppl 1**: p. 143-155.
30. Navaneethan, U., B. Njei, V. Lourdasamy, R. Konjeti, J.J. Vargo, and M.A. Parsi, *Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2015. **81**(1): p. 168-176.
31. Navaneethan, U., M.K. Hasan, V. Lourdasamy, B. Njei, S. Varadarajulu, and R.H. Hawes, *Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2015. **82**(4): p. 608-14.e2.

32. Nagino, M., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Takahashi, and Y. Nimura, *Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections*. *Ann Surg*, 2013. **258**(1): p. 129-40.
33. van Gulik, T.M., J.J. Kloek, A.T. Ruys, O.R. Busch, G.J. van Tienhoven, J.S. Lameris, E.A. Rauws, and D.J. Gouma, *Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival*. *Eur J Surg Oncol*, 2011. **37**(1): p. 65-71.
34. Neuhaus, P., S. Jonas, W.O. Bechstein, R. Lohmann, C. Radke, N. Kling, C. Wex, H. Lobeck, and R. Hintze, *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg*, 1999. **230**(6): p. 808-18; discussion 819.
35. Seehofer, D., C. Kamphues, and P. Neuhaus, *[Resection of Klatskin tumors]*. *Chirurg*, 2012. **83**(3): p. 221-8.
36. Van Gulik, T.M., S. Dinant, O.R. Busch, E.A. Rauws, H. Obertop, and D.J. Gouma, *Original article: New surgical approaches to the Klatskin tumour*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **26 Suppl 2**: p. 127-32.
37. Lim, J.H., G.H. Choi, S.H. Choi, K.S. Kim, J.S. Choi, and W.J. Lee, *Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma*. *World J Surg*, 2013. **37**(4): p. 829-37.
38. Groot Koerkamp, B., J.K. Wiggers, P.J. Allen, M.G. Besselink, L.H. Blumgart, O.R. Busch, R.J. Coelen, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, D.J. Gouma, T.P. Kingham, W.R. Jarnagin, and T.M. van Gulik, *Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection*. *J Am Coll Surg*, 2015. **221**(6): p. 1041-9.
39. Olthof, P.B., R.J.S. Coelen, J.K. Wiggers, M.G.H. Besselink, O.R.C. Busch, and T.M. van Gulik, *External biliary drainage following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: impact on development of liver failure and biliary leakage*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2016. **18**(4): p. 348-353.
40. Strasberg, S.M., J. Belghiti, P.A. Clavien, E. Gadzijev, J.O. Garden, W.Y. Lau, M. Makuuchi, and R.W. Strong, *The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections*. *HPB*, 2000. **2**(3): p. 333-339.
41. Nagino, M., *Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics*. *J Gastroenterol*, 2012. **47**(11): p. 1165-76.
42. Ebata, T., T. Mizuno, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, and M. Nagino, *Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma*. *Br J Surg*, 2018. **105**(7): p. 829-838.
43. Bismuth, H., *Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*. *World Journal of Surgery*, 1982. **6**(1): p. 3-9.
44. Ramos, E., *Principles of surgical resection in hilar cholangiocarcinoma*. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2013. **5**(7): p. 139-146.
45. Abdalla, E.K., M.E. Hicks, and J.N. Vauthey, *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects*. *Br J Surg*, 2001. **88**(2): p. 165-75.
46. Neuhaus, P., A. Thelen, S. Jonas, G. Puhl, T. Denecke, W. Veltzke-Schlieker, and D. Seehofer, *Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(5): p. 1602-8.
47. Neuhaus, P., S. Jonas, U. Settmacher, A. Thelen, C. Benckert, E. Lopez-Hänninen, and R.E. Hintze, *Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality*. *Langenbecks Arch Surg*, 2003. **388**(3): p. 194-200.

48. Nimura, Y., N. Hayakawa, J. Kamiya, S. Kondo, and S. Shionoya, *Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus*. *World J Surg*, 1990. **14**(4): p. 535-43; discussion 544.
49. Birgin, E., E. Rasbach, C. Reissfelder, and N.N. Rahbari, *A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2020. **46**(5): p. 747-753.
50. Turnbull, R.B., Jr., K. Kyle, F.R. Watson, and J. Spratt, *Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates*. *Annals of surgery*, 1967. **166**(3): p. 420-427.
51. Groot Koerkamp, B. and W.R. Jarnagin, *Surgery for perihilar cholangiocarcinoma*. *Br J Surg*, 2018. **105**(7): p. 771-772.
52. Mizuno, T., T. Ebata, and M. Nagino, *Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches*. *Surg Oncol*, 2020. **33**: p. 201-206.
53. Shimada, H., I. Endo, M. Sugita, H. Masunari, Y. Fujii, K. Tanaka, K. Misuta, H. Sekido, and S. Togo, *Hepatic Resection Combined with Portal Vein or Hepatic Artery Reconstruction for Advanced Carcinoma of the Hilar Bile Duct and Gallbladder*. *World Journal of Surgery*, 2003. **27**(10): p. 1137-1142.
54. Igami, T., H. Nishio, T. Ebata, Y. Yokoyama, G. Sugawara, Y. Nimura, and M. Nagino, *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. **17**(4): p. 449-54.
55. Abbas, S. and C. Sandroussi, *Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma*. *HPB (Oxford)*, 2013. **15**(7): p. 492-503.
56. Nagino, M., Y. Nimura, H. Nishio, T. Ebata, T. Igami, M. Matsushita, N. Nishikimi, and Y. Kamei, *Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases*. *Ann Surg*, 2010. **252**(1): p. 115-23.
57. Miyazaki, M., A. Kato, H. Ito, F. Kimura, H. Shimizu, M. Ohtsuka, H. Yoshidome, H. Yoshitomi, K. Furukawa, and S. Nozawa, *Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: Does it work or not?* *Surgery*, 2007. **141**(5): p. 581-588.
58. Govil, S., A. Bharatan, A. Rammohan, R. Kanagavelu, I. Kaliamoorthy, M.S. Reddy, and M. Rela, *Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma - why left is sometimes right*. *HPB (Oxford)*, 2016. **18**(7): p. 575-9.
59. Olthof, P.B., L. Aldrighetti, R. Alikhanov, M. Cescon, B. Groot Koerkamp, W.R. Jarnagin, S. Nadalin, J. Pratschke, M. Schmelze, E. Sparrelid, H. Lang, A. Guglielmi, and T.M. van Gulik, *Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2020. **27**(7): p. 2311-2318.
60. Nimura, Y., *Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro)*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2008. **10**(2): p. 130-133.
61. Stockmann, M., J.F. Lock, B. Riecke, K. Heyne, P. Martus, M. Fricke, S. Lehmann, S.M. Niehues, M. Schwabe, A.-J. Lemke, and P. Neuhaus, *Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity*. *Annals of Surgery*, 2009. **250**(1): p. 119-125.

62. Olthof, P.B., J.K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, R.J. Coelen, P.J. Allen, M.G. Besselink, O.R. Busch, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, T.P. Kingham, K.P. van Lienden, W.R. Jarnagin, and T.M. van Gulik, *Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2017. **225**(3): p. 387-394.
63. Stockmann, M., J.F. Lock, M. Malinowski, S.M. Niehues, D. Seehofer, and P. Neuhaus, *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. *HPB*, 2010. **12**(2): p. 139-146.
64. Makuuchi, M., B.L. Thai, K. Takayasu, T. Takayama, T. Kosuge, P. Gunvén, S. Yamazaki, H. Hasegawa, and H. Ozaki, *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report*. *Surgery*, 1990. **107**(5): p. 521-7.
65. Abulkhir, A., P. Limongelli, A.J. Healey, O. Damrah, P. Tait, J. Jackson, N. Habib, and L.R. Jiao, *Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis*. *Ann Surg*, 2008. **247**(1): p. 49-57.
66. Yokoyama, Y., T. Ebata, T. Igami, G. Sugawara, T. Mizuno, and M. Nagino, *The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies*. *Surgery*, 2014. **156**(5): p. 1190-6.
67. Yokoyama, Y., M. Nagino, and Y. Nimura, *Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver*. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2007. **14**(2): p. 159-166.
68. Franken, L.C., F. Rassam, K.P. van Lienden, R.J. Bennink, M.G. Besselink, O.R. Busch, J.I. Erdmann, T.M. van Gulik, and P.B. Olthof, *Effect of structured use of preoperative portal vein embolization on outcomes after liver resection of perihilar cholangiocarcinoma*. *BJS Open*, 2020. **4**(3): p. 449-455.
69. van Gulik, T.M., J.W. van den Esschert, W. de Graaf, K.P. van Lienden, O.R. Busch, M. Heger, O.M. van Delden, J.S. Lameris, and D.J. Gouma, *Controversies in the use of portal vein embolization*. *Dig Surg*, 2008. **25**(6): p. 436-44.
70. Schadde, E., V. Ardiles, R. Robles-Campos, M. Malago, M. Machado, R. Hernandez-Alejandro, O. Soubrane, A.A. Schnitzbauer, D. Raptis, C. Tschuor, H. Petrowsky, E. De Santibanes, and P.A. Clavien, *Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry*. *Ann Surg*, 2014. **260**(5): p. 829-36; discussion 836-8.
71. Alvarez, F.A., V. Ardiles, R. Sanchez Claria, J. Pekolj, and E. de Santibañes, *Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks*. *J Gastrointest Surg*, 2013. **17**(4): p. 814-21.
72. Olthof, P.B., R.J.S. Coelen, J.K. Wiggers, B. Groot Koerkamp, M. Malago, R. Hernandez-Alejandro, S.A. Topp, M. Vivarelli, L.A. Aldrighetti, R. Robles Campos, K.J. Oldhafer, W.R. Jarnagin, and T.M. van Gulik, *High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry*. *HPB (Oxford)*, 2017. **19**(5): p. 381-387.
73. Oldhafer, K.J., G.A. Stavrou, and T.M. van Gulik, *ALPPS--Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight Recommendations From the First International Expert Meeting*. *Ann Surg*, 2016. **263**(5): p. 839-41.
74. Hashimoto, T. and M. Makuuchi, *Portal Vein Embolization versus Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*. *Digestive Surgery*, 2018. **35**(4): p. 311-322.

75. van der Gaag, N.A., J.J. Kloek, S.M.M. de Castro, O.R.C. Busch, T.M. van Gulik, and D.J. Gouma, *Preoperative Biliary Drainage in Patients with Obstructive Jaundice: History and Current Status*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13**(4): p. 814-820.
76. Nagino, M., J. Kamiya, K. Uesaka, T. Sano, H. Yamamoto, N. Hayakawa, M. Kanai, and Y. Nimura, *Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2001. **25**(10): p. 1277-83.
77. Ribero, D., G. Zimmitti, T.A. Aloia, J. Shindoh, F. Forchino, M. Amisano, G. Passot, A. Ferrero, and J.-N. Vauthey, *Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma*. Journal of the American College of Surgeons, 2016. **223**(1): p. 87-97.
78. Jo, J.H., M.J. Chung, D.H. Han, J.Y. Park, S. Bang, S.W. Park, S.Y. Song, and J.B. Chung, *Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors*. Surgical Endoscopy, 2017. **31**(1): p. 422-429.
79. Kloek, J.J., N.A. van der Gaag, Y. Aziz, E.A. Rauws, O.M. van Delden, J.S. Lameris, O.R. Busch, D.J. Gouma, and T.M. van Gulik, *Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma*. J Gastrointest Surg, 2010. **14**(1): p. 119-25.
80. Sakata, J., Y. Shirai, T. Wakai, T. Nomura, E. Sakata, and K. Hatakeyama, *Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma*. World journal of gastroenterology, 2005. **11**(44): p. 7024-7027.
81. Takahashi, Y., M. Nagino, H. Nishio, T. Ebata, T. Igami, and Y. Nimura, *Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2010. **97**(12): p. 1860-6.
82. Kawakami, H., M. Kuwatani, M. Onodera, S. Haba, K. Eto, N. Ehira, H. Yamato, T. Kudo, E. Tanaka, S. Hirano, S. Kondo, and M. Asaka, *Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma*. Journal of Gastroenterology, 2011. **46**(2): p. 242-248.
83. Hajibandeh, S., S. Hajibandeh, and T. Satyadas, *Endoscopic Versus Percutaneous Preoperative Biliary Drainage in Patients With Klatskin Tumor Undergoing Curative Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes*. Surg Innov, 2020. **27**(3): p. 279-290.
84. Komaya, K., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, T. Mizuno, J. Yamaguchi, and M. Nagino, *Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma*. Surgery, 2017. **161**(2): p. 394-404.
85. Kawashima, H., A. Itoh, E. Ohno, Y. Itoh, T. Ebata, M. Nagino, H. Goto, and Y. Hirooka, *Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications*. Ann Surg, 2013. **257**(1): p. 121-7.
86. Olthof, P.B., M. Miyasaka, B.G. Koerkamp, J.K. Wiggers, W.R. Jarnagin, T. Noji, S. Hirano, and T.M. van Gulik, *A comparison of treatment and outcomes of perihilar cholangiocarcinoma between Eastern and Western centers*. HPB, 2019. **21**(3): p. 345-351.
87. Coelen, R.J.S., E. Roos, J.K. Wiggers, M.G. Besselink, C.I. Buis, O.R.C. Busch, C.H.C. Dejong, O.M. van Delden, C.H.J. van Eijck, P. Fockens, D.J. Gouma, B.G.

- Koerkamp, M.W. de Haan, J.E. van Hooft, J.N.M. Ijzermans, G.M. Kater, J.J. Koornstra, K.P. van Lienden, A. Moelker, S.W.M.O. Damink, J.-W. Poley, R.J. Porte, R.J. de Ridder, J. Verheij, V. van Woerden, E.A.J. Rauws, M.G.W. Dijkgraaf, and T.M. van Gulik, *Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018. **3**(10): p. 681-690.
88. Krasinskas, A.M., *Cholangiocarcinoma*. Surg Pathol Clin, 2018. **11**(2): p. 403-429.
 89. Khan, S.A., B.R. Davidson, R. Goldin, S.P. Pereira, W.M.C. Rosenberg, S.D. Taylor-Robinson, A.V. Thillainayagam, H.C. Thomas, M.R. Thursz, H. Wasan, and G. British Society of, *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document*. Gut, 2002. **51 Suppl 6**(Suppl 6): p. VI1-VI9.
 90. Castellano-Megías, V.M., C. Ibarrola-de Andrés, and F. Colina-Ruizdelgado, *Pathological aspects of so called "hilar cholangiocarcinoma"*. World journal of gastrointestinal oncology, 2013. **5**(7): p. 159-170.
 91. Bhuiya, M.R., Y. Nimura, J. Kamiya, S. Kondo, S. Fukata, N. Hayakawa, and S. Shionoya, *Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma*. Ann Surg, 1992. **215**(4): p. 344-9.
 92. Kimura, N., A.L. Young, Y. Toyoki, J.I. Wyatt, G.J. Toogood, E. Hidalgo, K.R. Prasad, D. Kudo, K. Ishido, K. Hakamada, and J.P.A. Lodge, *Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors*. Surgery, 2017. **162**(3): p. 500-514.
 93. Franken, L.C., A.M. Schreuder, E. Roos, S. van Dieren, O.R. Busch, M.G. Besselink, and T.M. van Gulik, *Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Surgery, 2019. **165**(5): p. 918-928.
 94. Ratti, F., F. Cipriani, G. Piozzi, M. Catena, M. Paganelli, and L. Aldrighetti, *Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor?* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(7): p. 1324-1333.
 95. Hoffmann, K., S. Luible, B. Goepfert, K.-H. Weiss, U. Hinz, M.W. Büchler, and P. Schemmer, *Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma*. Surgery, 2015. **158**(5): p. 1252-1260.
 96. Komaya, K., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, T. Mizuno, J. Yamaguchi, and M. Nagino, *Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach*. Surgery, 2018. **163**(4): p. 732-738.
 97. Nuzzo, G., F. Giuliani, F. Ardito, I. Giovannini, L. Aldrighetti, G. Belli, F. Bresadola, F. Calise, R. Dalla Valle, D.F. D'Amico, L. Gennari, S.M. Giulini, A. Guglielmi, E. Jovine, R. Pellicci, H. Pernthaler, A.D. Pinna, S. Puleo, G. Torzilli, and L. Capussotti, *Improvement in Perioperative and Long-term Outcome After Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma: Results of an Italian Multicenter Analysis of 440 Patients*. Archives of Surgery, 2012. **147**(1): p. 26-34.
 98. Kitagawa, Y., M. Nagino, J. Kamiya, K. Uesaka, T. Sano, H. Yamamoto, N. Hayakawa, and Y. Nimura, *Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection*. Ann Surg, 2001. **233**(3): p. 385-92.
 99. Groot Koerkamp, B., J.K. Wiggers, M. Gonen, A. Doussot, P.J. Allen, M.G.H. Besselink, L.H. Blumgart, O.R.C. Busch, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, D.J.

- Gouma, T.P. Kingham, T.M. van Gulik, and W.R. Jarnagin, *Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma-development and external validation of a prognostic nomogram*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(9): p. 1930-1935.
100. Tang, Z., Y. Yang, Z. Zhao, K. Wei, W. Meng, and X. Li, *The clinicopathological factors associated with prognosis of patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(34): p. e11999.
 101. Horgan, A.M., E. Amir, T. Walter, and J.J. Knox, *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1934-40.
 102. Messina, C., V. Merz, M. Frisinghelli, C. Trentin, E. Grego, A. Veccia, M. Salati, M. Messina, C. Carnaghi, and O. Caffo, *Adjuvant chemotherapy in resected bile duct cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. **143**: p. 124-129.
 103. Stein, A., D. Arnold, J. Bridgewater, D. Goldstein, L.H. Jensen, H.J. Klumpen, A.W. Lohse, B. Nashan, J. Primrose, S. Schrum, J. Shannon, E. Vettorazzi, and H. Wege, *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 564.
 104. Primrose, J.N., R.P. Fox, D.H. Palmer, H.Z. Malik, R. Prasad, D. Mirza, A. Anthony, P. Corrie, S. Falk, M. Finch-Jones, H. Wasan, P. Ross, L. Wall, J. Wadsley, J.T.R. Evans, D. Stocken, R. Praseedom, Y.T. Ma, B. Davidson, J.P. Neoptolemos, T. Iveson, J. Raftery, S. Zhu, D. Cunningham, O.J. Garden, C. Stubbs, J.W. Valle, J. Bridgewater, J.N. Primrose, R.P. Fox, H. Morement, O. Chan, C. Rees, Y.T. Ma, T. Hickish, S. Falk, M. Finch-Jones, I. Pope, P. Corrie, T. Crosby, S. Sothi, K. Sharkland, D. Adamson, L. Wall, J. Evans, J. Dent, U. Hombaiah, C. Iwuji, A. Anthoney, J. Bridgewater, D. Cunningham, R. Gillmore, P. Ross, S. Slater, H. Wasan, J. Waters, J.W. Valle, D. Palmer, H. Malik, J. Neoptolemos, O. Faluyi, K. Sumpter, U. Darnedde, S. Maduhusudan, G. Cogill, C. Archer, T. Iveson, J. Wadsley, S. Darby, M. Peterson, A.A. Mukhtar, J.G. Thorpe, A. Bateman, D. Tsang, S. Cummins, L. Nolan, E. Beaumont, R. Prasad, D. Mirza, D. Stocken, R. Praseedom, B. Davidson, J. Raftery, S. Zhu, J. Garden, C. Stubbs, and F. Coxon, *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study*. *The Lancet Oncology*, 2019. **20**(5): p. 663-673.
 105. Ebata, T., S. Hirano, M. Konishi, K. Uesaka, Y. Tsuchiya, M. Ohtsuka, Y. Kaneoka, M. Yamamoto, Y. Ambo, Y. Shimizu, F. Ozawa, A. Fukutomi, M. Ando, Y. Nimura, M. Nagino, and G. Bile Duct Cancer Adjuvant Trial Study, *Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer*. *Br J Surg*, 2018. **105**(3): p. 192-202.
 106. Edeline, J., M. Benabdelghani, A. Bertaut, J. Watelet, P. Hammel, J.P. Joly, K. Boudjema, L. Fartoux, K. Bouhier-Leporrier, J.L. Jouve, R. Faroux, V. Guerin-Meyer, J.E. Kurtz, E. Assénat, J.F. Seitz, I. Baumgaertner, D. Tougeron, C. de la Fouchardière, C. Lombard-Bohas, E. Boucher, T. Stanbury, C. Louvet, D. Malka, and J.M. Phelip, *Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(8): p. 658-667.
 107. Sánchez-Velázquez, P., X. Muller, G. Malleo, J.-S. Park, H.-K. Hwang, N. Napoli, A.A. Javed, Y. Inoue, N. Beghdadi, M. Kalisvaart, E. Vigia, C.D. Walsh, B. Lovasik,

- J. Busquets, C. Scandavini, F. Robin, H. Yoshitomi, T.M. Mackay, O.R. Busch, H. Hartog, S. Heinrich, A. Gleisner, J. Perinel, M. Passeri, N. Lluís, D.A. Raptis, C. Tschuor, C.E. Oberkofler, M.L. DeOliveira, H. Petrowsky, J. Martinie, H. Asbun, M. Adham, R. Schulick, H. Lang, B.G. Koerkamp, M.G. Besselink, H.-S. Han, M. Miyazaki, C.R. Ferrone, C. Fernández-del Castillo, K.D. Lillemoe, L. Sulpice, K. Boudjema, M. Del Chiaro, J. Fabregat, D.A. Kooby, P. Allen, H. Lavu, C.J. Yeo, E. Barroso, K. Roberts, P. Muiesan, A. Sauvanet, A. Saiura, C.L. Wolfgang, J.L. Cameron, U. Boggi, D.-S. Yoon, C. Bassi, M.A. Puhan, and P.-A. Clavien, *Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons*. *Annals of Surgery*, 2019. **270**(2): p. 211-218.
108. Salet, N., R.H. Bremmer, M. Verhagen, V.E. Ekkelenkamp, B.E. Hansen, P.J.F. de Jonge, and R.A. de Man, *Is Textbook Outcome a valuable composite measure for short-term outcomes of gastrointestinal treatments in the Netherlands using hospital information system data? A retrospective cohort study*. *BMJ Open*, 2018. **8**(2): p. e019405.
109. Heidsma, C.M., M. Hyer, D.I. Tsilimigras, F. Rocha, D.E. Abbott, R. Fields, P.M. Smith, G.A. Poultsides, C. Cho, S.K. Maithel, and T.M. Pawlik, *Incidence and impact of Textbook Outcome among patients undergoing resection of pancreatic neuroendocrine tumors: Results of the US Neuroendocrine Tumor Study Group*. *J Surg Oncol*, 2020. **121**(8): p. 1201-1208.
110. Denbo, J. and D.A. Anaya, *Textbook Outcomes Following Liver Resection for Cancer: A New Standard for Quality Benchmarking and Patient Decision Making*. *Annals of Surgical Oncology*, 2020.
111. Busweiler, L.A., M.G. Schouwenburg, M.I. van Berge Henegouwen, N.E. Kolfschoten, P.C. de Jong, T. Rozema, B.P. Wijnhoven, R. van Hillegersberg, M.W. Wouters, and J.W. van Sandick, *Textbook outcome as a composite measure in oesophagogastric cancer surgery*. *Br J Surg*, 2017. **104**(6): p. 742-750.
112. Moris, D., B.I. Shaw, J. Gloria, S.J. Kesseli, M.L. Samoylova, R. Schmitz, M. Manook, L.M. McElroy, Y. Patel, C.L. Berg, S.J. Knechtle, D.L. Sudan, and A.S. Barbas, *Textbook Outcomes in Liver Transplantation*. *World J Surg*, 2020.
113. van Roessel, S., T.M. Mackay, S. van Dieren, G.P. van der Schelling, V.B. Nieuwenhuijs, K. Bosscha, E. van der Harst, R.M. van Dam, M.S.L. Liem, S. Festen, M.W.J. Stommel, D. Roos, F. Wit, I.Q. Molenaar, V.E. de Meijer, G. Kazemier, I. de Hingh, H.C. van Santvoort, B.A. Bonsing, O.R. Busch, B. Groot Koerkamp, and M.G. Besselink, *Textbook Outcome: Nationwide Analysis of a Novel Quality Measure in Pancreatic Surgery*. *Ann Surg*, 2020. **271**(1): p. 155-162.
114. Kolfschoten, N.E., J. Kievit, G.A. Gooiker, N.J. van Leersum, H.S. Snijders, E.H. Eddes, R.A. Tollenaar, M.W. Wouters, and P.J. Marang-van de Mheen, *Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in 'textbook outcome'*. *Eur J Surg Oncol*, 2013. **39**(2): p. 156-63.
115. Merath, K., Q. Chen, F. Bagante, S. Alexandrescu, H.P. Marques, L. Aldrighetti, S.K. Maithel, C. Pulitano, M.J. Weiss, T.W. Bauer, F. Shen, G.A. Poultsides, O. Soubrane, G. Martel, B.G. Koerkamp, A. Guglielmi, E. Itaru, J.M. Cloyd, and T.M. Pawlik, *A Multi-institutional International Analysis of Textbook Outcomes Among Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *JAMA Surg*, 2019. **154**(6): p. e190571.
116. Aiken, T. and D.E. Abbott, *Textbook oncologic outcome: A promising summary metric of high-quality care, but are we on the same page?* *J Surg Oncol*, 2020. **121**(6): p. 923-924.

117. Sweigert, P.J., E. Eguia, M.S. Baker, A.Z. Paredes, D.I. Tsilimigras, M. Dillhoff, A. Ejaz, J. Cloyd, A. Tsung, and T.M. Pawlik, *Assessment of textbook oncologic outcomes following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma*. *Journal of Surgical Oncology*, 2020. **121**(6): p. 936-944.
118. Tsilimigras, D.I., K. Sahara, D. Moris, R. Mehta, A.Z. Paredes, F. Ratti, H.P. Marques, O. Soubrane, V. Lam, G.A. Poultsides, I. Popescu, S. Alexandrescu, G. Martel, A. Workneh, A. Guglielmi, T. Hugh, L. Aldrighetti, M. Weiss, T.W. Bauer, S.K. Maithel, C. Pulitano, F. Shen, B.G. Koerkamp, I. Endo, and T.M. Pawlik, *Assessing Textbook Outcomes Following Liver Surgery for Primary Liver Cancer Over a 12-Year Time Period at Major Hepatobiliary Centers*. *Ann Surg Oncol*, 2020.
119. van der Werf, L.R., B.P.L. Wijnhoven, L.F.C. Fransen, J.W. van Sandick, G.A.P. Nieuwenhuijzen, L.A.D. Busweiler, R. van Hillegersberg, M. Wouters, M.D.P. Luyer, and M.I. van Berge Henegouwen, *A National Cohort Study Evaluating the Association Between Short-term Outcomes and Long-term Survival After Esophageal and Gastric Cancer Surgery*. *Ann Surg*, 2019. **270**(5): p. 868-876.
120. Rahbari, N.N., O.J. Garden, R. Padbury, M. Brooke-Smith, M. Crawford, R. Adam, M. Koch, M. Makuuchi, R.P. Dematteo, C. Christophi, S. Banting, V. Usatoff, M. Nagino, G. Maddern, T.J. Hugh, J.N. Vauthey, P. Greig, M. Rees, Y. Yokoyama, S.T. Fan, Y. Nimura, J. Figueras, L. Capussotti, M.W. Büchler, and J. Weitz, *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. *Surgery*, 2011. **149**(5): p. 713-24.
121. Merath, K., Q. Chen, F. Bagante, E. Beal, O. Akgul, M. Dillhoff, J.M. Cloyd, and T.M. Pawlik, *Textbook Outcomes Among Medicare Patients Undergoing Hepatopancreatic Surgery*. *Ann Surg*, 2020. **271**(6): p. 1116-1123.
122. Mehta, R., D.I. Tsilimigras, A.Z. Paredes, K. Sahara, M. Dillhoff, J.M. Cloyd, A. Ejaz, S. White, and T.M. Pawlik, *Dedicated Cancer Centers are More Likely to Achieve a Textbook Outcome Following Hepatopancreatic Surgery*. *Ann Surg Oncol*, 2020. **27**(6): p. 1889-1897.
123. Mayo, S.C., A.D. Shore, H. Nathan, B.H. Edil, K. Hirose, R.A. Anders, C.L. Wolfgang, R.D. Schulick, M.A. Choti, and T.M. Pawlik, *Refining the definition of perioperative mortality following hepatectomy using death within 90 days as the standard criterion*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(7): p. 473-82.
124. Balzan, S., J. Belghiti, O. Farges, S. Ogata, A. Sauvanet, D. Delefosse, and F. Durand, *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. *Ann Surg*, 2005. **242**(6): p. 824-8, discussion 828-9.
125. Mullen, J.T., D. Ribero, S.K. Reddy, M. Donadon, D. Zorzi, S. Gautam, E.K. Abdalla, S.A. Curley, L. Capussotti, B.M. Clary, and J.N. Vauthey, *Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. *J Am Coll Surg*, 2007. **204**(5): p. 854-62; discussion 862-4.
126. Kawakatsu, S., T. Ebata, N. Watanabe, S. Onoe, J. Yamaguchi, T. Mizuno, T. Igami, Y. Yokoyama, K. Matsuo, and M. Nagino, *Mild Prognostic Impact of Postoperative Complications on Long-Term Survival of Perihilar Cholangiocarcinoma*. *Ann Surg*, 2020.
127. Groot Koerkamp, B. and Y. Fong, *Outcomes in biliary malignancy*. *Journal of Surgical Oncology*, 2014. **110**(5): p. 585-591.
128. Klempnauer, J., G.J. Ridder, R. von Wasielewski, M. Werner, A. Weimann, and R. Pichlmayr, *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 947-54.

129. Seyama, Y., K. Kubota, K. Sano, T. Noie, T. Takayama, T. Kosuge, and M. Makuuchi, *Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate*. *Ann Surg*, 2003. **238**(1): p. 73-83.
130. Akashi, K., T. Ebata, T. Mizuno, Y. Yokoyama, T. Igami, J. Yamaguchi, S. Onoe, and M. Nagino, *Surgery for perihilar cholangiocarcinoma from a viewpoint of age: Is it beneficial to octogenarians in an aging society?* *Surgery*, 2018. **164**(5): p. 1023-1029.
131. Wiggers, J.K., B. Groot Koerkamp, K.P. Cieslak, A. Doussot, D. van Klaveren, P.J. Allen, M.G. Besselink, O.R. Busch, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, D.J. Gouma, T.P. Kingham, T.M. van Gulik, and W.R. Jarnagin, *Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2016. **223**(2): p. 321-331.e1.
132. Coelen, R.J.S., P.B. Olthof, S. van Dieren, M.G.H. Besselink, O.R.C. Busch, and T.M. van Gulik, *External Validation of the Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Risk Model to Predict Operative Risk in Perihilar Cholangiocarcinoma*. *JAMA Surgery*, 2016. **151**(12): p. 1132-1138.
133. Bednarsch, J., Z. Czigany, I. Lurje, F. Tacke, P. Strnad, T.F. Ulmer, N.T. Gaisa, P. Bruners, U.P. Neumann, and G. Lurje, *Left- versus right-sided hepatectomy with hilar en-bloc resection in perihilar cholangiocarcinoma*. *HPB (Oxford)*, 2020. **22**(3): p. 437-444.
134. Zhou, T., L. Liu, H.-S. Dai, C.-C. Zhang, Y. He, L.-D. Zhang, D.-J. Li, P. Bie, J. Ding, Z.-Y. Chen, and o.m.o.t.H.C.S. Group, *Impact of body mass index on postoperative outcomes in patients undergoing radical resection for hilar cholangiocarcinoma*. *Journal of Surgical Oncology*, 2020. **122**(7): p. 1418-1425.
135. Aronson, W.L., M.S. McAuliffe, and K. Miller, *Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification Scale*. *Anaesthesia*, 2003. **71**(4): p. 265-74.
136. Haynes, S.R. and P.G. Lawler, *An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation*. *Anaesthesia*, 1995. **50**(3): p. 195-9.
137. Ethun, C.G., M.A. Bilen, A.B. Jani, S.K. Maithel, K. Ogan, and V.A. Master, *Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017. **67**(5): p. 362-377.
138. Farges, O., J.M. Regimbeau, D. Fuks, Y.P. Le Treut, D. Cherqui, P. Bachellier, J.Y. Mabrut, M. Adham, F.R. Pruvot, and J.F. Gigot, *Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma*. *Br J Surg*, 2013. **100**(2): p. 274-83.
139. Shimizu, H., F. Kimura, H. Yoshidome, M. Ohtsuka, A. Kato, H. Yoshitomi, K. Furukawa, and M. Miyazaki, *Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma of the left-side predominance: radicality and safety of left-sided hepatectomy*. *Ann Surg*, 2010. **251**(2): p. 281-6.
140. van Gulik, T.M., A.T. Ruys, O.R. Busch, E.A. Rauws, and D.J. Gouma, *Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough?* *Dig Surg*, 2011. **28**(2): p. 141-7.
141. Zhang, X.F., E.W. Beal, K. Merath, C.G. Ethun, A. Salem, S.M. Weber, T. Tran, G. Poultsides, A.Y. Son, I. Hatzaras, L. Jin, R.C. Fields, M. Weiss, C. Scoggins, R.C.G. Martin, C.A. Isom, K. Idrees, H.D. Mogal, P. Shen, S.K. Maithel, C.R. Schmidt, and T.M. Pawlik, *Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival*. *J Surg Oncol*, 2018. **117**(6): p. 1267-1277.

142. Teng, F., Y.Y. Tang, J.L. Dai, Y. Li, and Z.Y. Chen, *The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis*. World J Surg Oncol, 2020. **18**(1): p. 174.
143. Celotti, A., L. Solaini, G. Montori, F. Coccolini, D. Tognali, and G. Baiocchi, *Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(9): p. 1628-1635.
144. Ferrero, A., R. Lo Tesoriere, L. Viganò, L. Caggiano, E. Sgotto, and L. Capussotti, *Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction*. World J Surg, 2009. **33**(2): p. 318-25.
145. Kennedy, T.J., A. Yopp, Y. Qin, B. Zhao, P. Guo, F. Liu, L.H. Schwartz, P. Allen, M. D'Angelica, Y. Fong, R.P. DeMatteo, L.H. Blumgart, and W.R. Jarnagin, *Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2009. **11**(5): p. 445-51.
146. Dumitrascu, T., V. Brasoveanu, C. Stroescu, M. Ionescu, and I. Popescu, *Major hepatectomies for perihilar cholangiocarcinoma: Predictors for clinically relevant postoperative complications using the International Study Group of Liver Surgery definitions*. Asian J Surg, 2016. **39**(2): p. 81-9.
147. Reiniers, M.J., L. de Haan, R. Weijer, J.K. Wiggers, A. Jongejan, P.D. Moerland, L.K. Alles, A.H.C. van Kampen, T.M. van Gulik, M. Heger, and R.F. van Golen, *Effect of preoperative biliary drainage on cholestasis-associated inflammatory and fibrotic gene signatures in perihilar cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2019. **106**(1): p. 55-58.
148. Sano, T., K. Shimada, Y. Sakamoto, J. Yamamoto, S. Yamasaki, and T. Kosuge, *One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 240-7.
149. Baton, O., D. Azoulay, D.V.R. Adam, and D. Castaing, *Major Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma Type 3 and 4: Prognostic Factors and Longterm Outcomes*. Journal of the American College of Surgeons, 2007. **204**(2): p. 250-260.
150. Jong, M.C.d., H. Nathan, G.C. Sotiropoulos, A. Paul, S. Alexandrescu, H. Marques, C. Pulitano, E. Barroso, B.M. Clary, L. Aldrighetti, C.R. Ferrone, A.X. Zhu, T.W. Bauer, D.M. Walters, T.C. Gamblin, K.T. Nguyen, R. Turley, I. Popescu, C. Hubert, S. Meyer, R.D. Schulick, M.A. Choti, J.-F. Gigot, G. Mentha, and T.M. Pawlik, *Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(23): p. 3140-3145.
151. Slankamenac, K., R. Graf, J. Barkun, M.A. Puhan, and P.A. Clavien, *The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity*. Ann Surg, 2013. **258**(1): p. 1-7.
152. Spolverato, G., M.Y. Yakoob, Y. Kim, S. Alexandrescu, H.P. Marques, J. Lamelas, L. Aldrighetti, T.C. Gamblin, S.K. Maithel, C. Pulitano, T.W. Bauer, F. Shen, G.A. Poultsides, J.W. Marsh, and T.M. Pawlik, *Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer, 2015. **121**(16): p. 2730-9.
153. Angka, L., S.T. Khan, M.K. Kilgour, R. Xu, M.A. Kennedy, and R.C. Auer, *Dysfunctional Natural Killer Cells in the Aftermath of Cancer Surgery*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(8).
154. Saeki, H., S. Tsutsumi, H. Tajiri, T. Yukaya, R. Tsutsumi, S. Nishimura, Y. Nakaji, K. Kudou, S. Akiyama, Y. Kasagi, R. Nakanishi, Y. Nakashima, M. Sugiyama, K. Ohgaki, H. Sonoda, E. Oki, and Y. Maehara, *Prognostic Significance of*

- Postoperative Complications After Curative Resection for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma.* Ann Surg, 2017. **265**(3): p. 527-533.
155. Hosokawa, I., H. Shimizu, H. Yoshitomi, K. Furukawa, T. Takayashiki, S. Kuboki, K. Koda, M. Miyazaki, and M. Ohtsuka, *Outcomes of left trisectionectomy and right hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma.* HPB, 2019. **21**(4): p. 489-498.
156. Lof, S., A. Benedetti Cacciaguerra, R. Aljarrah, C. Okorochoa, B. Jaber, A. Shamali, H. Clarke, T. Armstrong, A. Takhar, Z. Hamady, and M. Abu Hilal, *Implementation of enhanced recovery after surgery for pancreatoduodenectomy increases the proportion of patients achieving textbook outcome: A retrospective cohort study.* Pancreatology, 2020. **20**(5): p. 976-983.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Lena Marie Haiden, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Erweiterte Hemihepatektomie beim perihilären Cholangiokarzinom – Identifikation von Textbook Outcome und begünstigenden Faktoren (engl.: Extended Hemihepatectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma – Identifying Textbook Outcome and Predictive Factors) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DANKSAGUNG

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.